

---

**RECOMMANDER**  
LES BONNES PRATIQUES

---

**ARGUMENTAIRE**

# Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite Delta

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## Grade des recommandations

<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
<b>AE</b>	<b>Accord d'experts</b> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite Delta</b>
<b>Méthode de travail</b>	Recommandation pour la pratique clinique (RPC) - Label
<b>Objectif(s)</b>	Proposer une prise en charge thérapeutique optimale des malades co-infectés par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite Delta
<b>Cibles concernées</b>	<p>Patients concernés par le thème : Personnes infectées par le virus de l'hépatite B et personnes co-infectées par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite Delta</p> <p>Professionnels concernés par le thème : professionnels de santé (Hépatologues, infectiologues, internistes, addictologues, médecins généralistes, médecins du travail, pédiatres, diabétologues endocrinologues, gynéco-obstétriciens, virologues, infirmières y compris de de pratique avancée), centres de Protection Maternelle et Infantile, associations de patients</p>
<b>Demandeur</b>	Conseil National du Sida et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)   Maladies infectieuses émergentes
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Pr Pierre Delobel (CNS, ANRS/MIE), Dr Françoise Roudot-Thoraval (CNS, ANRS/MIE), M Alexandre Pitard (HAS)
<b>Recherche documentaire</b>	Aurélien Dancoisne (HAS)
<b>Auteur</b>	Dr Ségolène Brichler, Virologie, CHU Avicenne, Bobigny
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS ( <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf</a> ). Par ailleurs, la base de données publique « Transparence-Santé » ( <a href="http://www.transparence.sante.gouv.fr">www.transparence.sante.gouv.fr</a> ) rend accessible les informations déclarées par les entreprises concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant ces entreprises et les acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations déclarées par les entreprises ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des membres du groupe de travail à ce travail.
<b>Validation</b>	Version du 21 septembre 2023
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	Les recommandations et l'argumentaire sont téléchargeables sur site <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication information  
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – septembre 2023 – ISBN : 978-2-11-172085-5

# Sommaire

<b>Préambule</b>	<b>6</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>8</b>
1.1. Présentation du VHD	10
1.2. Modes de transmission du VHD	10
1.3. Prévalence de l'infection VHD	10
1.4. Histoire naturelle	12
1.5. Co-infections virales supplémentaires	13
<b>2. Dépistage de l'infection par le VHD</b>	<b>14</b>
2.1. Quelles sont les indications de dépistage ?	14
2.2. Quelles sont les modalités de dépistage et de diagnostic de l'infection par le VHD ?	17
2.2.1. Présentation des différents marqueurs virologiques du VHD	17
2.2.2. Algorithme de dépistage et de diagnostic d'une infection VHD	18
2.3. Quel bilan initial effectuer dans le cadre du diagnostic d'une infection VHD ?	21
<b>3. Quels sont les objectifs du traitement anti-VHD ?</b>	<b>25</b>
<b>4. Quelles sont les indications du traitement anti-VHD ?</b>	<b>27</b>
<b>5. Présentation des traitements anti-VHD</b>	<b>30</b>
5.1. Interféron alpha standard et Interféron alpha pegylé	30
5.1.1. Description et mécanisme d'action	30
5.1.2. Statut réglementaire en 2022	30
5.1.3. Efficacité de la molécule	31
5.1.4. Effets indésirables	34
5.2. Bulevirtide (ex-Myrcludex B)	34
5.2.1. Description et mécanisme d'action	34
5.2.2. Statut réglementaire en 2022	35
5.2.3. Efficacité de la molécule	36
5.2.4. Effets indésirables	43
5.3. Lonafarnib	43
5.3.1. Description et mécanisme d'action	43
5.3.2. Statut réglementaire en 2022	44
5.3.3. Efficacité de la molécule	45
5.3.4. Effets indésirables	48
5.4. REP 2139-Mg	48
5.4.1. Description et mécanisme d'action	48
5.4.2. Statut réglementaire en 2022	48

5.4.3. Efficacité (résumé des essais cliniques)	49
5.4.4. Effets indésirables	50
<b>6. Quelle est la stratégie de traitement des patients éligibles ?</b>	<b>52</b>
6.1. Choix du traitement antiviral	53
6.1.1. Patient naïf	57
6.1.2. Patient ayant déjà reçu du pegIFN $\alpha$	58
6.1.3. Patient après échec du bulevirtide	58
6.2. Quel est le suivi du patient sous traitement ?	60
6.2.1. Suivi clinique	62
6.2.2. Suivi virologique	62
6.2.3. Suivi biologique	63
6.3. Quels sont les facteurs prédictifs de réponse au traitement antiviral ?	64
6.3.1. Facteurs prédictifs à l'initiation du traitement	66
6.3.2. Facteurs prédictifs sous traitement	66
6.4. Quelles sont les règles d'arrêt du traitement antiviral ?	68
6.5. Quel est le suivi après la fin du traitement antiviral ?	70
6.6. Stratégies futures	71
<b>7. Quelle est la prise en charge des patients non traités ?</b>	<b>72</b>
<b>8. Prise en charge des populations particulières</b>	<b>74</b>
8.1. Co-infection par le VIH et/ou le VHC	74
8.1.1. Co-infection VIH	76
8.1.2. Co-infection VHC	77
8.2. Enfants et adolescents	78
8.2.1. Données épidémiologiques chez l'enfant	80
8.2.2. Quelle prise en charge ?	80
8.3. Grossesse et prévention de la transmission mère-enfant	82
8.3.1. Données épidémiologiques chez la femme enceinte et risque de transmission mère-enfant du VHD	85
8.3.2. Quelle prise en charge ?	85
<b>Table des annexes</b>	<b>87</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>114</b>
<b>Participants</b>	<b>119</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>121</b>

# Préambule

## Contexte

Le Conseil National du Sida et des hépatites virales (CNS) et l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales | Maladies infectieuses émergentes (ANRS | MIE) ont sollicité la Haute Autorité de Santé (HAS) pour l'élaboration d'une actualisation du rapport de 2014 sur la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC).

La prise en charge des hépatites B et Delta a connu moins d'évolutions que celle de l'hépatite C. Cependant, des recommandations pour la prise en charge des infections par le virus B ont été émises en 2017 par la société européenne des maladies du foie (EASL), proposant notamment une nouvelle classification de l'infection et une prise en charge thérapeutique optimale. L'EASL a également publié, en 2023, les premières recommandations internationales spécifiquement dédiées au virus de l'hépatite Delta (VHD).

Les patients ayant une hépatite Delta chronique présentent un besoin médical non satisfait. Seule la moitié d'entre eux est éligible au traitement par interféron alpha pegylé et la réponse virologique soutenue après un traitement d'au moins un an par interféron ne dépasse pas 30%. Récemment, un nouveau traitement du VHD, le bulevirtide (BLV) a reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Cependant à l'heure actuelle, les données d'efficacité thérapeutique sont limitées, et les conséquences à long terme induites par ces nouveaux schémas thérapeutiques ne sont pas connues. Les niveaux de preuve associées aux recommandations émises dans ce travail restent le plus souvent limités générant ainsi des accords d'experts (AE) pour de nombreuses recommandations.

## Enjeux

### *Enjeux pour les patients*

Diminution des complications sévères telles que cirrhose, décompensation hépatique et carcinome hépatocellulaire.

### *Enjeux de santé publique*

Diminution du réservoir de patients ayant une infection Delta active

## Patients concernés

Personnes infectées par le virus de l'hépatite B et personnes co-infectées par les virus de l'hépatite B et de l'hépatite Delta

## Professionnels concernés

Hépatologues, infectiologues, internistes, addictologues, médecins généralistes, médecins du travail, pédiatres, diabétologues endocrinologues, gynéco-obstétriciens, virologues, infirmières y compris de de pratique avancée

centres de Protection Maternelle et Infantile

Représentants des usagers et associatifs

## Objectifs de la recommandation

Les objectifs des recommandations sont les suivants :

- Etablir la stratégie de dépistage de l'infection par le VHD
- Définir les indications du traitement antiviral des personnes infectées chroniquement par le VHD
- Définir les modalités du traitement antiviral et le suivi des personnes infectées chroniquement par le VHD

## Questions

Ces recommandations visent à répondre aux questions suivantes :

- Qui doit être dépisté pour le VHD ?
- Quelles sont les indications du traitement antiviral ?
- Quelles sont les modalités du traitement antiviral ?
- Comment effectuer le suivi des patients, sous traitement antiviral et après la fin du traitement ?

# 1. Introduction

Tableau 1 : Qualité des recommandations nationales et internationales de bonne pratique concernant la prise en charge des personnes infectées par le VHB +/- le VHD

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
<b>AFEF, 2014, (1), France</b>	Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C	Non	Axes : prévention, parcours de santé, réduction des inégalités	non	Groupes d'experts par chapitre	Comité indépendant de validation et de synthèse
<b>EASL, 2017, (2), Europe</b>	Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Oui, sur la période 2012 - 2016	Traitement de l'infection VHB	GRADE	Panel d'experts choisis par le bureau éditorial de l'EASL	Relecture par 3 experts externes et approbation par le bureau éditorial de l'EASL
<b>AASLD, 2018, (3), Etats-Unis</b>	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Non	Mise à jour des recommandations de 2016, point sur les populations particulières	non systématique	Panel d'experts	Non
<b>APASL, 2015, (4), Asie-Pacifique</b>	Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update	Oui, jusqu'à 01/2015	Mise à jour des recommandations de 2012	GRADE	Panel d'experts choisis par l'APASL	Non
<b>OMS, 2015, (5), Monde</b>	Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic Hepatitis B infection	Oui	Surtout pour les pays à faibles ressources	GRADE	Panel d'experts	Groupe de validation externe
<b>AFEF, 2020, (6), France</b>	Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie	Non	Tests non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique	GRADE	Panel d'experts réunis par le conseil d'administration de l'AFEF	Non

<b>NICE, 2017, (7), Angleterre</b>	Hepatitis B (chronic): diagnosis and treatment	Non	Diagnostic et traitement	Non	Panel d'experts	Non
<b>Ferraz et al, 2020, (8), Brésil</b>	Brazilian society of hepatology and Brazilian society of Infectious diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Hepatitis B	Non	Diagnostic et traitement	GRADE	Panel d'experts	Non
<b>Gkouvatsos et al, 2017, (9), Suisse</b>	Hépatite B : nouvelles recommandations de prise en charge	Non	Mise à jour sur les diagnostic, suivi et traitement de l'hépatite B	Non	Groupe de 4 auteurs	Non
<b>ASHM, 2018, (10), Australie</b>	B positive – Hepatitis B for primary care	Non	Chapitre sur les co-infections complexes	Non	Non précisé	Non
<b>BVHG, 2021, (11), Angleterre</b>	Guideline for the management of Hepatitis B in pregnancy and the exposed infant	Non	Grossesse	Non	Panel d'experts réunis par le BVHG	Non
<b>AGG, 2021, (12), Allemagne</b>	Recommendations of the AGG on the Management of Maternal Hepatitis B, C and D Infection in Pregnancy	Non	Grossesse	Non	Groupe d'auteurs	Non
<b>ESPGHAN, 2013, (13), Europe</b>	Management of chronic hepatitis B in childhood	Oui, jusqu'en 06/2012	Population pédiatrique	GRADE	Panel d'experts choisis par l'ESPGHAN	Non
<b>EACS, (14), 2021, Europe</b>	EACS guidelines, version 11.0, octobre 2021 Chapitre : Hepatitis D and E in PLWH	Non	Prise en charge des patients vivant avec le VIH	Non	Panel d'experts européens sur le VIH, et experts additionnels choisis par l'EACS si besoin	Non
<b>EASL, 2023, (15) Europe</b>	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus	Oui	Diagnostic et traitement du VHD	Oxford Level of Evidence	Panel d'experts choisis par l'EASL	Panel Delphi de 29 experts

## 1.1. Présentation du VHD

Le virus de l'hépatite Delta (VHD) a été découvert en 1977 lors d'une enquête épidémiologique en Italie, menée auprès de patients atteints d'hépatite fulminante (16). L'infection par le VHD s'observe uniquement chez des patients infectés par le VHB (positifs pour l'AgHBs). En effet, le VHD est un petit virus défectif de 35 à 37 nm de diamètre : son enveloppe est celle du VHB, c'est-à-dire une bicouche phospholipidique comprenant les glycoprotéines de surface du VHB (AgHBs).

La réplication de son génome est autonome (indépendante de celle du VHB), mais la sortie des particules virales matures ainsi que leur infectiosité dépendent de la présence des protéines de surface du VHB. L'enveloppement du VHD est très efficace, et conduit à la libération de  $10^{10}$  à  $10^{11}$  virions delta par millilitre (17).

## 1.2. Modes de transmission du VHD

Les modes de transmission du VHD sont très proches de ceux du VHB. La transmission s'effectue principalement par voie parentérale, après exposition au sang ou à d'autres liquides biologiques, et seule une quantité minimale de virus est nécessaire pour transmettre l'infection. La distribution des modes de transmission varie selon les zones géographiques. Dans les pays à faible endémicité, l'utilisation de drogues par voie intraveineuse et les rapports sexuels à haut risque sont les principales causes d'infection. Dans les pays à forte endémicité, il semble que le mode de transmission soit majoritairement intrafamilial, mais les facteurs de transmission du VHD dans certaines régions endémiques, surtout en Afrique subsaharienne, restent méconnus. La transmission par voie materno-fœtale est possible, mais a rarement été documentée. La transmission liée aux soins (dialyse, transfusion, ...) a été clairement démontrée pour le VHB, mais il y a très peu de données sur une éventuelle prévalence plus élevée du VHD dans cette population (18).

La vaccination contre le VHB est l'outil principal de prévention de l'infection par le VHD, mais elle ne protège pas les patients déjà infectés par le VHB. Chez ces derniers, il est donc conseillé d'éviter les sources d'exposition au virus, notamment les rapports sexuels à risque et l'usage de drogues par voie intraveineuse.

## 1.3. Prévalence de l'infection VHD

Comme tous les patients VHD sont co-infectés par le VHB, les enquêtes de prévalence ont été menées parmi les populations porteuses de l'AgHBs, et les données de prévalence sont exprimées en pourcentage des patients VHD positifs parmi les patients AgHBs positifs.

Parmi les 316 millions de porteurs chroniques du VHB dans le monde, 5 à 10% seraient également porteurs du VHD. Cependant ces données restent approximatives. En effet, il existe un problème majeur de défaut de dépistage dans de nombreux pays et régions du monde, couplé à une grande variation des estimations de séroprévalence dans les études, qui laisserait penser que l'endémie du VHD est probablement très localisée (19). On estime entre 15 et 75 millions le nombre de personnes infectées par le VHD dans le monde, essentiellement en Afrique subsaharienne, en Amazonie et en Asie.

Il est important de différencier la séroprévalence du VHD, estimée par la positivité des Ac anti-VHD, de l'infection Delta active, avec positivité de l'ARN du VHD. Cependant, en raison de difficultés techniques, la répllication du VHD, témoin d'une infection active, est rarement mesurée dans le cadre des études épidémiologiques. Le nombre de personnes ayant une hépatite Delta active ne peut être qu'approché. Selon les études, la proportion de patients ayant une sérologie positive et un ARN VHD détectable varie entre 30 et 80%. De plus, dans la plupart des études, la recherche de l'ARN du VHD n'est effectuée que sur un prélèvement, et certains patients peuvent présenter une virémie faible et inconstante.

Dans les régions endémiques, particulièrement en Asie et en Afrique subsaharienne, la séroprévalence est estimée à environ 1 à 2% de la population générale, soit 5 à 25% de la population AgHBs positive. En Mongolie, des données récentes ont rapporté une séroprévalence de 60% (chez les sujets AgHBs positifs), dont plus de 80% sont ARN VHD positifs (20). En Afrique subsaharienne, les pays les plus touchés par le VHD sont situés en Afrique de l'Ouest et Centrale (par exemple au Cameroun, où la prévalence dans certaines régions atteint 40%, ou en Mauritanie, où elle est de 20%) alors qu'en Afrique de l'Est et du Sud la séroprévalence du VHD est faible (21-23).

Dans les pays non endémiques (Europe, Amérique du Nord, Australie et Japon), la séroprévalence du VHD est plus élevée dans certaines populations à risque (notamment les usagers de drogues par voie intraveineuse, les personnes ayant des rapports sexuels non protégés fréquents, etc.).

En Europe, une diminution progressive de la séroprévalence du VHB et du VHD a été observée ces trois dernières décennies, due pour l'essentiel à l'augmentation du dépistage des infections VHB et VHD, à l'implémentation de programmes de prévention (échange de seringues, santé sexuelle, vaccination contre l'hépatite B) et à une amélioration considérable des conditions sanitaires. Il convient de noter que la vaccination anti-VHB permet de diminuer l'incidence de l'infection par le VHB, mais pas de protéger du VHD une personne déjà porteuse de l'AgHBs. Cette réduction de la prévalence du VHD a toutefois surtout été observée chez les jeunes adultes, et non dans la population plus âgée (24). Par exemple, en Italie, après 20 ans de vaccination universelle des nourrissons, la prévalence du VHD est passée de 25% à 9%. A contrario, certains pays (Allemagne et Grande-Bretagne) n'ont pas observé aussi nettement cette diminution de séroprévalence du VHD, probablement en raison de l'arrivée de migrants provenant de régions de haute endémie, déjà infectés par le VHD avant leur venue en Europe. Ainsi les migrations jouent actuellement en Europe un rôle majeur dans la prévalence du VHD, mais avec des conséquences très variables : la prévalence varie de 1% (Finlande, Slovénie) à 25% (Roumanie, Moldavie).

En France, la vaccination contre le VHB est devenue obligatoire pour les nourrissons à partir du 1er janvier 2018. Elle est recommandée pour tous les enfants jusqu'à l'âge de 15 ans. Santé Publique France estime que plus de 135 000 personnes sont porteuses d'une infection chronique par le VHB, souvent diagnostiquée tardivement, et que 40% d'entre eux ignorent leur statut VHB.

Peu de données sont disponibles sur la prévalence de la co-infection VHB/VHD. Une étude de l'Institut National de Transfusion Sanguine (INTS) chez 4492 donneurs de sang, réalisée entre 1997 et 2011, a montré une séroprévalence du VHD de 1,98%, avec des variations de 0,85% à 6,5% selon les années (25). L'étude de surveillance des patients VHB pris en charge dans les centres experts d'hépatologie entre 2008 et 2012 a trouvé une prévalence du VHD proche de 3% (26, 27). La prévalence est généralement plus faible (2 à 5%) dans la population non infectée par le VIH, alors qu'elle est de 10-

15% dans la population séropositive pour le VIH (28). Il existe également des disparités géographiques, et la situation dans les territoires ultramarins est différente de celle de la métropole. Les migrations, notamment d'Afrique sub-saharienne et d'Europe de l'Est, jouent un rôle majeur sur la réalité de l'infection VHD en France ; ainsi, >80% des patients suivis en France sont nés hors du territoire métropolitain.

Les usagers de drogues représentent une population à risque d'infections virales multiples et fréquentes en raison des mêmes modes de transmission des différents virus hépatiques. Malgré la vaccination anti-VHB et les campagnes de réduction des risques (seringues à usage unique), les usagers de drogues demeurent un réservoir important pour les hépatites virales. Ainsi, en Espagne, le taux d'AgHBs+ qui était de 35% en 1993 a fortement diminué mais reste tout de même à 6,4% en 2011, tandis que la prévalence du VHD est passée de 30% à 4,2% sur la même période (24).

Peu de données sont disponibles sur la prévalence du VHD parmi la population carcérale, alors que l'usage de drogues y est souvent massif. Dans une étude faite à Taiwan, sur 1137 prisonniers, dont 80% étaient des usagers de drogues, la prévalence du VHB était de 13,6%, celle du VHD (parmi les sujets AgHBs+) était de 25%, parmi lesquels 54% avaient un ARN du VHD positif. Par ailleurs, la prévalence du VHC dans cette étude était de 34,8% (29).

## 1.4. Histoire naturelle

Deux scénarios d'infection par le VHD sont possibles : soit la co-infection, où le VHB et le VHD sont transmis conjointement, soit la surinfection, lorsqu'un porteur du VHB est infecté par le VHD dans un deuxième temps (30).

En cas de co-infection, il existe un risque d'hépatite aiguë sévère, voire fulminante. Généralement la résolution des 2 infections survient grâce à la réponse immunitaire anti-VHB, et le passage à la chronicité est rare (estimée à environ 5%).

En cas de surinfection, il existe une augmentation du risque d'hépatite aiguë sévère ou fulminante, et le passage à la chronicité est fréquent (de l'ordre de 70 à 90%).

Les signes cliniques de l'hépatite Delta aiguë sont identiques à ceux des autres hépatites virales et ne peuvent donc pas être distingués. Dans certains cas, surtout lors d'une surinfection, une hépatite fulminante peut survenir, entraînant une insuffisance hépatocellulaire aiguë menant à un déficit multi-organique. Plus de la moitié des cas d'hépatite fulminante chez les porteurs AgHBs positifs sont liés au VHD. Avant l'existence de la transplantation hépatique, la mortalité de l'hépatite fulminante atteignait 80%.

L'hépatite Delta chronique est la forme d'hépatite virale chronique la plus sévère et qui progresse le plus rapidement, aboutissant à une cirrhose dans 70 à 80 % des cas en seulement 5 à 10 ans. La probabilité de développer une cirrhose est 3 fois plus élevée chez les patients co-infectés VHB/VHD que chez les patients mono-infectés par le VHB. Chez les patients également co-infectés par le VIH cette probabilité est même 5 fois plus élevée. Une fois la cirrhose établie, le risque est la survenue d'une décompensation hépatique ou d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). La décompensation hépatique est la complication la plus fréquente : 15 à 80% des patients présentent au moins un épisode sur un suivi de 5 ans. De plus, le VHD est un facteur de risque indépendant pour le développement du CHC avec un risque relatif entre 3 et 6 par rapport aux patients VHB positifs mais non infectés par le VHD (31, 32).

Seuls les patients avec un ARN plasmatique du VHD positif présentent une maladie progressive, et la persistance d'un ARN VHD positif a un impact majeur sur l'évolution de la maladie hépatique (33). Le VHD est souvent dominant sur le VHB, et est responsable d'une inhibition de la réplication du VHB, résultant en une virémie basse du VHB (ADN plasmatique du VHB indétectable ou faiblement positif), et un AgHBe négatif chez 70 à 90% des patients.

Il existe une diversité génétique du VHD, pour lequel 8 génotypes ont été décrits (34). Le génotype VHD-1 est ubiquitaire, les génotypes 2 et 4 sont trouvés au Japon et à Taiwan, le génotype 3 en Amazonie, et les génotypes 5 à 8 en Afrique sub-saharienne. Quelques études ont montré une association entre les génotypes 3 et 4 et des formes cliniques plus sévères (hépatites fulminantes). Une étude chez des patients suivis en Angleterre a trouvé un risque plus faible de cirrhose chez les patients infectés par le génotype 5, comparés à ceux infectés par le génotype 1 (35), mais le rôle exact du génotype viral dans la pathogénèse n'est pas établi. La réponse au traitement par interféron pourrait également dépendre du génotype viral, avec une meilleure réponse associée au génotype VHD-5 et/ou chez les patients africains (33).

## 1.5. Co-infections virales supplémentaires

Les voies de transmission du VHD se superposent à celles des autres infections virales chroniques, en particulier le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les tri-infections (VIH-VHB-VHD ou VHB-VHD-VHC) et quadri-infections (VIH-VHB-VHD-VHC) sont fréquentes chez des individus porteurs d'anticorps anti-VHD, et un dépistage régulier des anticorps anti-VHC et anti-VIH dans les populations ayant des comportements à risque est recommandé.

Généralement, des infections concomitantes ou successives par plusieurs virus aboutissent à une maladie hépatique plus agressive ou plus grave, et des incidences plus élevées de cirrhose, de CHC et de décès liés à la maladie hépatique.

Les usagers de drogues sont une population particulièrement à risque d'infections virales multiples et fréquentes du fait des mêmes modes de transmission des différents virus hépatiques. Malgré la vaccination anti-VHB et les campagnes de réduction des risques (seringues à usage unique), les usagers de drogues demeurent un réservoir important pour les hépatites virales. Par ailleurs, l'usage de drogues est souvent massif au sein de la population carcérale, et la transmission des virus des hépatites y constitue un problème de santé publique. Peu de données sont disponibles sur la prévalence du VHD parmi cette population.

## 2. Dépistage de l'infection par le VHD

### 2.1. Quelles sont les indications de dépistage ?

Tableau 2 : Recommandations nationales et internationales concernant l'indication du dépistage de l'infection par le VHD

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<b>AFEF, 2014, (1), France</b>	Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C	Recherche des Ac anti-VHD chez tous les porteurs de l'AgHBs, à répéter en cas d'exposition continue au risque d'infection VHD
<b>EASL, 2017, (2), Europe</b>	Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Les comorbidités, incluant les co-infections par le VHD, doivent être systématiquement exclues
<b>AASLD, 2018, (3), Etats-Unis</b>	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Dépistage des personnes AgHBs positif à risque pour le VHD : <ul style="list-style-type: none"> <li>- personnes ayant une co-infection par le VHC ou le VIH</li> <li>- usagers de drogues par voie intraveineuse</li> <li>- hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes</li> <li>- personnes ayant des partenaires sexuels multiples</li> <li>- personnes ayant un antécédent de maladie sexuellement transmissible</li> <li>- immigrants venant de régions de forte endémicité pour le VHD</li> <li>- patients AgHBs positif avec un ADN du VHB faible ou indétectable et des transaminases élevées</li> </ul> En cas de doute sur l'intérêt du dépistage, le réaliser
<b>APASL, 2015, (4), Asie-Pacifique</b>	Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update	Les autres causes de maladie chronique du foie doivent être systématiquement recherchées, incluant les co-infections par le VHD, le VHC et/ou le VIH
<b>OMS, 2015, (5), Monde</b>	Guidelines for the prevention, care and treatment of	Evaluation de la présence d'autres comorbidités, incluant la co-infection par le VHD

	persons with chronic Hepatitis B infection	
<b>EASL, 2023, (15) Europe</b>	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus	<p>Le dépistage des Ac anti-VHD doit être réalisé, avec un test validé, au moins 1 fois, chez tous les porteurs de l'AgHBs</p> <p>Indications de re-dépistage :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sur signes cliniques (élévation des transaminases, décompensation aiguë d'une maladie chronique du foie)</li> <li>- annuellement, si persistance d'un risque d'infection</li> </ul>

La majorité des sociétés savantes recommandent le dépistage du VHD chez tous les patients ayant un AgHBs positif (1, 2, 4, 5, 15). Les recommandations de l'AASLD restreignent ce dépistage aux personnes les plus à risque d'infection par le VHD : personnes ayant une coinfection par le VHC ou le VIH, usagers de drogues par voie intraveineuse, hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, personnes ayant des partenaires sexuels multiples, personnes ayant un antécédent de maladie sexuellement transmissible, migrants venant de régions de forte endémie pour le VHD (3). Ces dernières recommandations précisent néanmoins qu'en cas de doute sur l'intérêt du dépistage du VHD, celui-ci doit être réalisé. Enfin, comme le VHD inhibe souvent la réplication du VHB, le clinicien doit être alerté devant un patient présentant des transaminases élevées ou une maladie hépatique avancée malgré un ADN du VHB bas ou indétectable, en l'absence de traitement.

Le moment du dépistage n'est pas toujours défini dans les recommandations : idéalement lors du premier bilan de la prise en charge d'un patient AgHBs positif. Le dépistage doit être réalisé lors du suivi en cas d'oubli lors de la prise en charge initiale.

Malgré ces recommandations fortes, des enquêtes récentes ont montré que le taux de dépistage réel des patients AgHBs positif était loin d'être exhaustif, y compris dans des hôpitaux universitaires ou de référence : 8% chez les vétérans américains, 10% à Barcelone, 50% au CHU de Bordeaux (36-38). Une solution pour améliorer cette situation serait d'introduire la recherche des Ac anti-VHD comme test réflexe, ajouté par le laboratoire qui réalise le bilan initial VHB. Cette expérience est menée dans quelques centres, comme le CHU Avicenne (Bobigny, APHP), permettant d'atteindre un taux de dépistage > 90% (39). Les modalités pratiques et économiques de cette pratique n'ont pas encore été évaluées.

Ce dépistage doit être renouvelé de façon périodique chez les personnes à risque d'infection (usage de drogues, multi-partenariat sexuel, voyages réguliers dans un pays endémique pour le VHD...). Par ailleurs, dans le suivi d'un patient infecté par le VHB, il faut suspecter une sur-infection par le VHD en cas de cytolyse inexplicée, de baisse de la charge virale VHB en l'absence de traitement, ou de facteurs de risque récents (15). Le rythme de dépistage itératif est rarement précisé, un dépistage annuel peut être proposé (15).

#### **Proposition de recommandations :**

Il est recommandé de rechercher chez tous les patients AgHBs positif une co-infection par le VHD, idéalement au moment de la découverte de l'antigène HBs positif (Grade A).

Il est recommandé de renouveler ce dépistage en cas d'exposition à un risque de sur-infection ou en cas de modification inexplicée du bilan hépatique (Grade A).

Il est recommandé de proposer un dépistage annuel du VHD en cas d'exposition répétée ou persistante à un risque de sur-infection (ex : voyages réguliers en zone d'endémie, usagers de drogues, populations à risque sexuel, ...) (AE).

## 2.2. Quelles sont les modalités de dépistage et de diagnostic de l'infection par le VHD ?

### 2.2.1. Présentation des différents marqueurs virologiques du VHD

Les anticorps (Ac) totaux ou IgG anti-VHD sont détectés dans le sérum à l'aide de trousse ELISA commerciales dont les performances analytiques sont très bonnes (40). Ces Ac sont non protecteurs, et permettent le diagnostic d'une infection chronique ou d'une infection ancienne.

Les IgM anti-VHD sont présentes au début de l'infection et elles persistent lors de l'infection chronique. Elles sont détectées par des techniques ELISA commerciales, mais les quelques trousse disponibles sont non standardisées (40). Avant le déploiement des tests moléculaires, les IgM anti-VHD étaient utilisées pour diagnostiquer une infection répliquative, leur disparition étant associée à la clairance du VHD. Cependant elles peuvent être absentes chez certains patients, notamment africains, ayant une hépatite delta chronique active (41).

L'antigène Delta (Ag-HD) peut être détecté de façon fugace dans le sang circulant chez les patients immunocompétents (qui développent rapidement une réponse Ac anti-VHD) ; il peut persister chez les patients immunodéprimés, transplantés ou infectés par le VIH. Sur les biopsies hépatiques, il est exprimé dans le noyau des cellules hépatocytaires infectées et peut être détecté par immunohistochimie. On observe une diminution du pourcentage de cellules positives lors de la progression de la maladie.

La recherche de l'ARN du VHD est indispensable pour poser le diagnostic d'une infection aiguë ou chronique et évaluer la réponse au traitement. Cette analyse a longtemps été réservée à quelques laboratoires utilisant des techniques « maison » non standardisées et de qualité variable. Les principales difficultés étaient liées à la structure secondaire très rigide du génome viral et à la prise en compte de la diversité génétique du virus. Un standard international de quantification est maintenant disponible et permet un rendu standardisé des résultats en UI/mL. Des techniques commerciales de RT-PCR quantitative avec des bonnes performances commencent à être distribuées, même si l'on n'atteint pas encore la qualité des tests automatisés de détection de l'ADN du VHB (42).

Huit génotypes du VHD ont été identifiés (VHD-1 à VHD-8) (43). Le génotype VHD-1 est ubiquitaire et largement majoritaire. Les génotypes 2 et 4 sont trouvés au Japon et à Taiwan, le génotype 3 en Amazonie. Les génotypes VHD-5, -6, -7, et -8 ont été décrits chez des patients originaires d'Afrique subsaharienne. Le génotypage est obtenu par séquençage du génome complet ou d'une portion du génome de 340 nucléotides appelée R0.

## 2.2.2. Algorithme de dépistage et de diagnostic d'une infection VHD

Tableau 3 : Recommandations nationales et internationales concernant les modalités de dépistage du VHD

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<b>AFEF, 2014, (1), France</b>	Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C	Le diagnostic indirect repose sur la recherche des Ac anti-VHD totaux dans le sérum à l'aide de trousse ELISA L'ARN VHD est indispensable pour poser un diagnostic d'infection aiguë ou chronique et évaluer la réponse au traitement
<b>AASLD, 2018, (3), Etats-Unis</b>	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Le test de dépistage recommandé est la recherche des Ac anti-VHD Si le résultat est positif, la recherche de l'ARN du VHD doit être réalisée
<b>OMS, 2015, (5), Monde</b>	Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic Hepatitis B infection	Une infection active ou chronique par le VHD est diagnostiquée par des titres élevés d'IgG et d'IgM anti-VHD, et confirmée par la détection de l'ARN du VHD dans le sérum
<b>APASL, 2015, (4), Asie-Pacifique</b>	Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update	Une infection active par le VHD est confirmée par un ARN VHD positif, un marquage immunohistochimique positif pour l'Ag-HD, ou la présence d'IgM anti-VHD Les tests mesurant l'ARN du VHD ne sont pas standardisés, l'Ag-HD et les IgM anti-VHD ne sont pas facilement disponibles
<b>EASL, 2023, (15) Europe</b>	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus	La présence d'Ac antiVHD (IgG ou Ac totaux) identifie les individus qui ont été exposés au VHD Pour diagnostiquer une infection VHD active, l'ARN du VHD doit être mesuré chez tous les individus avec des Ac anti-VHD positifs, en utilisant un test standardisé et sensible

L'algorithme de dépistage et de diagnostic d'une infection VHD est partagé par l'ensemble des sociétés savantes (1-5, 15). Le dépistage repose sur la recherche des Ac totaux ou des IgG anti-VHD (Ac anti-VHD) dans le sérum des personnes, par des techniques de type ELISA commerciales et automatisées. Un test immunochromatographique (ICT) mis au point par une équipe allemande permet le dépistage des Ac anti-VHD en quelques minutes sur sang capillaire, mais il n'est pas encore commercialisé, et n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation en vie réelle (44).

Une sérologie VHD positive est le signe d'une infection en cours ou ancienne par le VHD. Il est nécessaire de rechercher une infection virale active par une mesure de l'ARN VHD plasmatique, à l'aide d'une technique de RT-PCR quantitative. En pratique, on recense encore de grandes disparités entre les tests proposés par les différents laboratoires. Il est souhaitable que les patients soient suivis dans des laboratoires utilisant une technique de quantification de l'ARN viral validée par des contrôles de qualité internationaux, et si possible toujours dans le même laboratoire (surtout pendant le traitement antiviral).

En cas d'impossibilité d'avoir recours à une PCR quantitative, une évaluation qualitative de la réplication virale (PCR positive ou négative) est utile.

En cas d'ARN négatif, il est recommandé de réitérer la recherche de l'ARN du VHD plusieurs fois avant de déclarer qu'il s'agit d'une infection ancienne guérie car la réplication du VHD peut être faible et détectée de façon intermittente. Un minimum de 3 mesures (à M0, M3 et M6) est recommandé par l'EASL (15).

On peut également rechercher la présence des IgM anti-VHD spécifiques qui persistent généralement en cas d'infection chronique répliquative. Cette persistance n'est cependant pas constante, notamment chez les patients africains (41). Les IgM anti-VHD auraient un intérêt pronostique en tant que marqueur d'activité de l'hépatite chronique Delta, mais cette recherche est hors nomenclature et n'est plus remboursée par la sécurité sociale. Actuellement le géotypage du VHD ne se fait pas en pratique courante.

Dans un contexte d'hépatite aiguë, où la sérologie VHD peut encore être négative, il est légitime de demander d'emblée une détection du génome viral par RT-PCR. L'antigène VHD est un marqueur précoce d'une infection delta aiguë, mais sa fugacité rend sa recherche par test ELISA peu utile en pratique clinique.

Des études sont en cours pour valider la faisabilité de la sérologie et de la mesure de l'ARN VHD sur d'autres matrices, notamment à partir de sang capillaire recueilli sur papier buvard. Cette stratégie n'est pas encore validée pour le VHD.

### **Proposition de recommandations :**

Le dépistage d'une infection par le VHD repose sur la recherche dans le sérum des anticorps anti-VHD (anticorps totaux ou IgG), par des techniques de type ELISA commerciales et automatisées (Grade A).

En cas de sérologie VHD positive, il est indispensable de rechercher une réplication virale active par une mesure de l'ARN VHD plasmatique, par RT-PCR quantitative (Grade A).

Dans un contexte d'hépatite aiguë chez un patient AgHBs positif, il est recommandé d'effectuer directement une recherche d'ARN VHD (AE).

Le géotypage et la recherche des IgM anti-VHD ne sont pas recommandés en pratique courante (Grade A).

En cas d'ARN VHD négatif sur le bilan initial, il est recommandé de contrôler l'ARN VHD à 3 et 6 mois, ainsi qu'en cas d'anomalie inexplicée du bilan hépatique (AE).

## 2.3. Quel bilan initial effectuer dans le cadre du diagnostic d'une infection VHD ?

Tableau 4 : Recommandations nationales et internationales concernant le bilan initial d'un patient VHD+

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
AFEF, 2020, (6), France	Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie	Le diagnostic de « portage inactif » du virus de l'hépatite B ne peut pas être retenu en cas de co-infection virale C ou D Les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose hépatique ne sont pas validées en cas d'hépatite delta
Gkouvatsos et al, 2017, (9), Suisse	Hépatite B : nouvelles recommandations de prise en charge	Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite Delta doivent être identifiés rapidement et adressés au spécialiste.
EASL, 2023, (15) Europe	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus	Le bilan initial d'un patient VHD+ doit comporter une mesure du système HBe (Ag/Ac), de l'ADN du VHB, et une quantification de l'AgHBs  La biopsie hépatique est recommandée dans tous les cas où elle peut contribuer à la prise en charge du patient, ou pour évaluer la maladie hépatique en l'absence de signes évidents (cliniques ou à l'imagerie) de cirrhose  Les tests non invasifs peuvent être utilisés pour évaluer une maladie avancée, mais les seuils d'interprétation sont mal établis

Tableau 5 : Etudes cliniques évaluant la mesure de la fibrose chez les patients VHD+

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Lutterkort GL, et al, 2017, (45), Allemagne	Dosages rétrospectifs sur biothèques de l'essai HIDIT-2	Patients de l'essai HIDIT-2 avec biopsie hépatique  ELF (n=100) DFS (n=74)	na	Courbes AUROC	Score ELF® (European Liver Fibrosis)  Fibrose significative (≥F3) : sensibilité de 93% et VPP de 81%  Delta Fibrosis Score (DFS) : âge, taux de GGT, albumine et cholinestérase sérique	Limites :  ELF : utilise des marqueurs de matrice extra-cellulaire coûteux  DFS : score non repris dans une autre publication indépendante

		Validation externe du DFS : patients de l'essai HIDIT-1 (n=48)			Fibrose significative ( $\geq F3$ ) : sensibilité 85%, VPP 93%, AUROC 0,87	Cohortes d'Europe centrale, uniquement génotype HDV-1  Conditions de l'étude de validation externe non satisfaisantes  Niveau de preuve : 4
<b>Da BL, et al, 2020, (46), Etats-Unis</b>	Inclusion rétrospective de tous les patients consécutifs VHD+, monocentrique	N=77 Cohorte de test (n=45), cohorte de validation (n=32)	na	Courbes AUROC	Score D4FS : élastométrie, GGT, Plaquettes, ALAT Cirrhose (seuil à 7,8) AUROC : 0,94 [CI 95% 0,81-1,00]  Sensibilité 87,5%, spécificité 83,3%, VPP 63,6%, VPV 95,2%	Limites : seuil défini uniquement pour le diagnostic de cirrhose, pas pour le diagnostic de fibrose avancée, diagnostic de la cirrhose sur PBH ou critères cliniques, nombre limité de patients dans les 2 cohortes, étude monocentrique  Niveau de preuve : 4

**Tableau 6 : Etudes cliniques évaluant le risque d'évènement hépatique chez les patients VHD+**

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Calle Serrano B, et al., 2014, (47), Allemagne</b>	Inclusion rétrospective monocentrique	N=75  69% hommes, âge médian 39 ans (15-61 ans), 30% Proche Orient, 21% Europe de l'Est	na	Courbes AUROC	Score BEA : âge, sexe, lieu de naissance, bilirubine, plaquettes et INR  Permet de classer les patients en 3 groupes en fonction de leur niveau de risque d'évènements hépatiques : faible (0-1 pt), moyen (2-4 pts) et élevé (5-7 pts).	Population caucasienne majoritaire, 2 cohortes de validation externes (Espagne et Allemagne)  Suivi médian de 5 ans (max 16 ans)  Limites : inclusion rétrospective, mono-centrique, hôpital universitaire, uniquement génotype HDV-1  Niveau de preuve : 4

Le bilan initial d'un patient co-infecté par le VHB et le VHD n'est pas détaillé dans les recommandations internationales, hormis dans les récentes recommandations de l'EASL (15). Il rejoint en grande partie celui des patients mono-infectés par le VHB (voir chapitre VHB). Cependant certains points spécifiques doivent être pris en considération, et expliquent pourquoi les patients VHD sont généralement adressés à un spécialiste :

- la classification des stades de l'infection/hépatite B chronique telle que définie par les recommandations européennes ne doit pas être utilisée en cas de co-infection par le VHD (2)
- le dosage des transaminases doit être répété car elles peuvent fluctuer et être faussement rassurantes sur un examen isolé
- en cas d'ARN VHD négatif sur un premier prélèvement, il est recommandé de renouveler la recherche de l'ARN du VHD plusieurs fois avant de déclarer qu'il s'agit d'une infection ancienne guérie, car la réplication du VHD peut être faible et détectée de façon intermittente
- le dépistage des autres infections virales (VIH, VHC) doit être systématique
- en règle générale le VHD domine le VHB, résultant en un ADN bas du VHB et 70 à 90% des patients ont un antigène HBe négatif.
- l'échographie abdominale doit chercher des signes de cirrhose (dysmorphie, signes d'HTP dont splénomégalie) et de CHC

L'évaluation de la fibrose est particulièrement délicate chez un patient VHB-VHD et a fait l'objet d'un chapitre dédié dans les recommandations publiées par l'AFEF en 2020 (6), et dans celles de l'EASL en 2023 (15). Les scores sanguins « classiques » (Fibrotest, Fibromètre, APRI, FIB-4, ELF...) ne sont pas validés, et/ou nécessitent des marqueurs difficilement dosables en routine.

Deux scores sanguins dédiés à l'évaluation de la fibrose chez les patients VHD ont été publiés : le Delta Fibrosis Score (DFS), qui associe 4 facteurs, l'âge, une activité élevée des GGT, une hypoalbuminémie et une diminution du taux de cholinestérase sérique (45) ; le score D4FS, qui associe la mesure de l'élastométrie, de l'activité des GGT, des plaquettes et des ALAT (46). Ces scores ne sont pour le moment pas recommandés en routine, et doivent faire l'objet de validations plus poussées.

En ce qui concerne la mesure de l'élastométrie, le seuil de détection de la fibrose significative ( $\geq F2$ ) varie selon le type d'hépatite virale et n'a pas été validé pour l'hépatite Delta chronique. De plus, des transaminases élevées influent sur la valeur de l'élastométrie. Des travaux en cours pourraient cependant prochainement valider l'élastométrie pour le diagnostic d'une cirrhose ou d'une fibrose sévère ( $\geq F3$ ).

Il n'existe donc pas à ce jour de techniques non-invasives validées pour mesurer le stade de la fibrose hépatique dans l'hépatite Delta chronique. La biopsie hépatique reste l'outil diagnostique le plus fiable, et reste recommandée dès l'instant où elle apporte des informations utiles pour le suivi clinique et/ou thérapeutique du patient (15).

Enfin, il existe un score pronostique, qui permet de classer les patients en 3 groupes en fonction de leur niveau de risque d'évènements hépatiques (47). Il s'agit du score BEA, qui comprend des marqueurs cliniques et biologiques (âge, sexe, lieu de naissance, bilirubine, plaquettes et INR). Ce score classe les patients en 3 groupes : risque faible (0-1 pt), moyen (2-4 pts) et élevé (5-7 pts) d'évènements hépatiques.

### **Proposition de recommandations :**

Il est recommandé que le bilan initial d'une co-infection VHB-VHD comporte, en milieu spécialisé, le bilan habituel et complet d'une infection VHB, ainsi que le bilan spécifique VHD (Grade A).

L'infection par le VHD modifiant le profil de l'infection VHB, il est recommandé de ne pas utiliser la classification des stades de l'infection/hépatite B chronique en cas de co-infection par le VHD (Grade A).

En l'absence de technique non-invasive d'évaluation de la fibrose hépatique validée à ce jour dans l'hépatite Delta chronique, la biopsie hépatique reste recommandée comme la méthode diagnostique la plus fiable (Grade B).

La biopsie hépatique n'est pas recommandée en cas de signes cliniques ou biologiques patents de cirrhose (grade B).

Dans l'état actuel des connaissances, il est recommandé d'effectuer de façon concomitante une mesure d'élastométrie qui, si elle est concordante avec le résultat de la biopsie, pourra être utilisée dans le suivi du patient (AE).

### 3. Quels sont les objectifs du traitement anti-VHD ?

Tableau 7 : Recommandations nationales et internationales concernant les objectifs du traitement anti-VHD

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EASL, 2017, (2), Europe	Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	<p>Objectif primaire : ARN VHD négatif 24 semaines après l'arrêt du traitement</p> <p>Le concept de réponse virologique soutenue est difficile à définir, car des rechutes tardives au-delà de 24 semaines sont détectées chez plus de 50% des patients répondeurs au traitement</p>
AASLD, 2018, (3), Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	<p>Objectif primaire : suppression de la réplication du VHD, qui est généralement accompagnée par la normalisation des taux de transaminases et une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire sur la biopsie hépatique</p> <p>Le succès du traitement est évalué par un ARN du VHD indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement</p> <p>Des rechutes tardives sont détectées lors de suivi prolongé, résultant au final à un taux très faible d'ARN VHD indétectable sur le long terme</p>
EASL, 2023, (15) Europe	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus	<p>Objectif : réduire la progression de la maladie hépatique, améliorer la qualité de vie des patients</p> <p>L'efficacité du traitement est estimée par la mesure de paramètres virologiques et biochimiques</p>

En l'absence de traitement, l'hépatite Delta chronique est la plus sévère des hépatites virales chroniques. Le but ultime du traitement du VHD est d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients, en prévenant la progression de la maladie hépatique et, par conséquent, le développement de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire. Pour atteindre cet objectif, une suppression soutenue de la réplication du VHD est primordiale.

L'objectif idéal du traitement est l'élimination de l'ARN du VHD du foie, la perte de l'AgHBs et l'apparition d'Ac anti-HBs. La négativation de l'AgHBs permettrait de garantir l'éradication du VHD au long cours, mais cet événement reste rare avec les médicaments disponibles actuellement.

L'objectif pratique retenu par la plupart des recommandations nationales et internationales est un ARN VHD plasmatique indétectable pendant et à distance de l'arrêt du traitement, ainsi qu'une normalisation prolongée de l'activité sérique des transaminases. Ces 2 conditions sont nécessaires pour assurer une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire sur la biopsie hépatique (2, 3). Le délai habituellement retenu par les recommandations pour parler de Réponse Virologique Soutenue (RVS) est un ARN indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement. Cependant, on observe des rechutes tardives fréquentes avec les traitements actuels (basés sur l'interféron alpha pegylé, ou pegIFN $\alpha$ ). Cette rechute concerne plus de 50% des patients initialement répondeurs (48) : dans le suivi des patients inclus dans l'essai HIDIT-1, 9 rechutes virologiques ont été observées au cours des 4,5 ans de suivi médian (0,5-5,5 ans), parmi 16 patients ayant un ARN VHD indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement par pegIFN $\alpha$ . Le délai de surveillance au-delà duquel on n'observe plus de rechute virologique n'est pas connu, et une surveillance prolongée des patients plusieurs années après la fin du traitement est nécessaire avant de parler de guérison virologique.

Le risque de rechute virologique avec les nouvelles molécules anti-VHD est encore inconnu.

#### **Proposition de recommandations :**

Le but ultime du traitement du VHD est d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients, en prévenant la progression de la maladie hépatique (cirrhose et carcinome hépatocellulaire) (Grade A).

Pour atteindre cet objectif, il est primordial d'obtenir une suppression au long cours de la réplication du VHD (ARN VHD négatif pendant et à distance de l'arrêt du traitement), associée à une normalisation prolongée du taux sérique des transaminases (Grade A).

Compte tenu du taux élevé de rechute virologique tardive avec les molécules actuellement disponibles, il est recommandé de mettre en œuvre un suivi prolongé des patients, avec des mesures de l'ARN VHD pendant au moins 10 ans avant de parler de guérison virologique (AE).

## 4. Quelles sont les indications du traitement anti-VHD ?

Tableau 8 : Recommandations nationales et internationales concernant les indications du traitement anti-VHD

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EASL, 2017, (2), Europe	Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Patients ayant une maladie hépatique compensée
AASLD, 2018, (3), Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Patients ayant des taux élevés d'ARN VHD et des transaminases élevées
AFEF, 2014, (1), France	Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C	Le traitement antiviral doit être envisagé s'il existe une activité nécrotico-inflammatoire et/ou une fibrose hépatite modérée à sévère
ASHM, 2018, (10), Australie	B positive – Hepatitis B for primary care	La décision du traitement est basée sur les mêmes critères que ceux du VHB
Ferraz et al, 2020, (8), Brésil	Brazilian society of hepatology and Brazilian society of Infectious diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Hepatitis B	Patients ayant un ARN VHD positif et une preuve de maladie active du foie. Considérant la forte pathogénicité du VHD, le traitement peut être indiqué de façon individuelle pour des patients ARN VHD positif ayant des signes biochimiques d'agression hépatique, en l'absence de biopsie hépatique
NICE, 2017, (7), Angleterre	Hepatitis B (chronic) : diagnosis and treatment	Patients VHB-VHD ayant une preuve de fibrose significative (score METAVIR $\geq$ F2 ou ISHAK $\geq$ 3)
OMS, 2015, (5), Monde	Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic Hepatitis B infection	Une réplication VHD persistante est le facteur le plus important pour prédire le besoin de traitement

**EASL, 2023,  
(15) Europe**

EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus

Les facteurs de progression de la maladie hépatique comprennent : des taux élevés de transaminases et de GGT, un stade avancé de la maladie, la persistance d'un ARN VHD positif, un ADN VHB élevé, les co-infections supplémentaires, l'abus d'alcool, l'obésité et le diabète

Le traitement antiviral doit être envisagé chez tous les patients avec une hépatite delta chronique, cependant l'initiation du traitement doit être décidée à l'échelon individuel

L'évolution d'une hépatite Delta chronique peut être rapidement péjorative. De plus, une répllication VHD persistante est le facteur le plus important pour prédire la mortalité des patients VHD (15, 33). Dans l'idéal, les indications de traitement de l'hépatite Delta devraient donc concerner tous les patients ARN VHD positif et leur permettre d'être pris en charge le plus tôt possible. Cette approche, recommandée par l'OMS et l'EASL (recommandations 2023) (15), se rapproche de la prise en charge des patients infectés par le VHC, depuis que les agents antiviraux directs sont arrivés sur le marché (5, 15).

En pratique, en raison de la lourdeur des traitements actuels et du taux de réponse encore peu satisfaisant, la plupart des sociétés savantes recommandent de traiter les patients ayant des signes de maladie hépatique. En raison de la non validation des marqueurs non invasifs, la fibrose doit être évaluée à partir d'une biopsie hépatique. Il est communément admis qu'un traitement doit être envisagé chez tout patient ayant une répllication active du VHD et une activité de la maladie hépatique définie comme une élévation des transaminases et/ou une hépatite chronique histologique. Dans les recommandations européennes et américaines, le seuil minimal de fibrose n'est pas précisé (1-3). Les seuils de score METAVIR  $\geq$  F2 ou ISHAK  $\geq$  3 sont précisés dans les recommandations anglaises (7). Selon l'AMM du bulevirtide (BLV), un seuil de fibrose  $\geq$  F2 avec transminases augmentées ou F3 est nécessaire. Les patients ayant une cirrhose Child-Pugh A, avec ou sans varices oesophagiennes, doivent se voir proposer un traitement.

L'indication du traitement antiviral peut être élargie aux patients présentant une répllication active du VHD et une activité hépatique importante (transaminases  $>$  2N), même en cas de fibrose minime détectée au moment de la biopsie, en raison du risque d'évolution péjorative rapide de la maladie hépatique chez ces patients.

Un patient F0-F1, asymptomatique, ayant des transminases contrôlées normales de façon répétée, ne doit pas se voir refuser l'accès au traitement antiviral au seul motif de son état clinique actuel. Cependant, la balance bénéfique / risque est à discuter au cas par cas si le patient est peu répliquant et si la maladie est peu active, en raison de la lourdeur du traitement et des effets indésirables. Ces patients doivent être suivis et ré-évalués de façon régulière (voir chapitre 7).

En cas de cirrhose Child-Pugh B ou C, aucun traitement antiviral n'est validé. Ces patients doivent faire l'objet d'une évaluation en vue d'une éventuelle transplantation hépatique.

Dans le cas d'une hépatite aiguë, il n'y a pas de justification à l'institution d'un traitement, en dehors de l'indication de transplantation hépatique en cas d'hépatite fulminante.

#### **Proposition de recommandation :**

Il est recommandé de traiter tous les patients ayant une répllication active du VHD (ARN VHD positif) associée à une activité et/ou une fibrose hépatique significative constatée par une biopsie hépatique (score Metavir  $\geq$  A2 et/ou F2), ou une cirrhose Child-Pugh A (Grade A).

Avec les données actuellement disponibles, il est recommandé d'exclure du traitement les patients ayant une cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C (grade A).

## 5. Présentation des traitements anti-VHD

Les options thérapeutiques pour l'hépatite Delta chronique restent limitées. Le VHD utilisant la machinerie cellulaire de l'hôte pour sa réplication, il est difficile d'identifier une cible spécifique au virus sans risquer une toxicité pour l'organisme. Comme la réplication du VHD et la production d'AgHBs ne dépendent pas de la transcriptase inverse du VHB, les analogues nucléosidiques et nucléotidiques (entécavir [ETV], ténofovir [TDF]) utilisés contre le VHB ne sont pas actifs contre le VHD.

Depuis sa découverte, le traitement de l'hépatite Delta chronique repose sur l'administration d'interféron alpha, disponible depuis 2002 sous la forme d'une injection sous-cutanée hebdomadaire de pegIFN $\alpha$ , avec un taux de succès thérapeutique limité.

Depuis quelques années, des nouvelles molécules sont à des stades divers de leur développement : le bulevirtide (BLV, auparavant nommé Myrcludex-B), le lonafarnib (LNF) et le REP 2139-Mg. Malheureusement, les critères d'efficacité virologique utilisés dans les essais cliniques de ces différentes molécules sont variables (ARN VHD indétectable, diminution de l'ARN VHD > 2 log, critère combiné alliant une diminution de l'ARN VHD > 2 log et une normalisation des transaminases, dit « critère FDA »), ce qui rend difficile des comparaisons entre les différentes molécules et stratégies thérapeutiques. De plus, il est important de préciser que la plupart des essais cliniques concernant ces molécules sont encore en cours et/ou n'ont pas fait l'objet de publications scientifiques (hors présentations lors de congrès). Par conséquent, les résultats à long terme, et notamment le taux de rechutes virologiques, ne sont pas connus.

### 5.1. Interféron alpha standard et Interféron alpha pegylé

#### 5.1.1. Description et mécanisme d'action

L'interféron alpha est une glycoprotéine dont les mécanismes précis des effets sont mal établis : il possède des propriétés à la fois immunomodulatrices et antivirales. Il stimule les réponses immunitaires spécifiques, il module l'expression de nombreux gènes cellulaires, il a également une action sur de nombreuses voies de signalisation. Parmi ses activités antivirales, il module plus ou moins directement l'expression des gènes du VHB et du VHD.

#### 5.1.2. Statut réglementaire en 2022

L'interféron alpha 2a pegylé est commercialisé sous le nom de Pegasys® et prescrit à raison d'une injection sous-cutanée (SC) / semaine de 180  $\mu$ g. Des posologies réduites peuvent être utilisées en cas de mauvaise tolérance biologique ou clinique (135  $\mu$ g/semaine, 90  $\mu$ g/semaine). Pegasys® est présenté sous forme d'un stylo prérempli à différents dosages, et doit être conservé à +4°C.

L'IFN $\alpha$  et le pegIFN $\alpha$  ne disposent pas d'AMM dans le VHD. Le Pegasys® dispose d'une AMM dans le traitement de l'infection B chronique. C'est pourtant le traitement de référence de l'infection Delta chronique depuis plusieurs décennies. En raison du risque de cytolysse aiguë (flare), pouvant aboutir à une décompensation de la maladie hépatique, le pegIFN $\alpha$  est contre-indiqué chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh B ou C.

### 5.1.3. Efficacité de la molécule

Tableau 9 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses concernant le traitement par pegIFN $\alpha$

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Abdrakhman A, et al, 2021, (49)	PubMed, Cochrane Library, Research Gate, and Medline databases	Etablissement de l'efficacité du pegIFN $\alpha$ (en excluant les traitements par IFN standard)	Traitement par pegIFN $\alpha$ $\geq$ 48 semaines et suivi $\geq$ 6 mois post-traitement  pegIFN $\alpha$ monothérapie uniquement	Réponse virologique (RV, ARN VHD négatif en fin de traitement)  Réponse biochimique (RB, normalisation des ALAT) en fin de suivi  Perte de l'AgHBs ou séroconversion HBs en fin de suivi	13 études retenues, comprenant 475 patients  RV : 29% (IC95% : 24-34%) RB : 33% (IC95% : 27-40%) Séroconversion HBs : 1% (IC95% : -0,02-0,05)  Points forts : uniquement des traitements par pegIFN $\alpha$ $\geq$ 48 semaines  Limites : certains essais ne sont pas randomisés, effectifs de petite taille, majorité de génotypes HDV-1 (non précisé pour plusieurs études)  Niveau de preuve : 2

Tableau 10 : Etudes cliniques évaluant le traitement par pegIFN $\alpha$

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Wedemeyer H, et al, 2011, (50), Allemagne, Turquie, Grèce	HIDIT-1 Essai randomisé, contrôlé multicentrique	Traitement 48 semaines puis suivi 24 semaines (A) pegIFN $\alpha$ +ADV n=31 (B) pegIFN $\alpha$ n=29 (C) ADV n=30	Intervention	ARN négatif Normalisation des ALAT AgHBsQ	ARN négatif en fin de traitement : (A) 23%, (B) 24%, (C) 0% ARN négatif en fin de suivi (A+B) 28% v AgHBsQ > 1 log : (A) 10 patients, (B) 2 patients	Limites : traitement anti-VHB avec de l'ADV, uniquement génotype HDV-1 Niveau de preuve : 2
Heidrich B, et al, 2014, (48)	HIDIT-1	Suivi à 5 ans après l'essai HIDIT-1	na	ARN VHD	Suivi médian de 4,5 ans (0,5-5,5ans) Sur 16 patients ARN négatif à M6 post-traitement → 9 rechutes virologiques au cours du suivi	Limites : seulement 58/77 patients de l'essai suivis, et 16 patients initialement répondeurs, protocole non prévu initialement Niveau de preuve : 4
Wranke A, et al, 2020, (51)	HIDIT-1	Suivi à 10 ans après l'essai HIDIT-1	na	Evaluation clinique	Suivi moyen 8,9 ans (1,6-13,4 ans) 19 patients retraités par pegIFN $\alpha$ Complications cliniques chez 17 patients, associées à la non-réponse virologique	Suivi de 60 patients de l'essai HIDIT-1 Limites : protocole non prévu initialement, 19 patients retraités par pegIFN $\alpha$ au cours de leur suivi Niveau de preuve : 4

<b>Wedemeyer H, et al, 2019, (52), Allemagne, Grèce, Roumanie, Turquie</b>	HIDIT-2 Essai contrôlé, multicentrique, randomisé, double aveugle	Traitement 96 semaines (A) pegIFN $\alpha$ +TDF (n=59) (B) pegIFN $\alpha$ (n=61)  40% cirrhose	Intervention	ARN VHD négatif en fin du traitement	ARN VHD négatif en fin de traitement : (A) 48%, (B) 33%	Pas de différence significative entre les 2 groupes  Limites : uniquement génotype HDV-1, biopsie non systématique en fin de traitement, pas de comparaison directe de la durée de traitement 48 versus 96 semaines  Niveau de preuve : 1
<b>Bremer B, et al, 2021, (53)</b>	HIDIT-2	Analyse des rechutes à S120 (24 semaines post-traitement)	Intervention	ARN VHD négatif 24 semaines après l'arrêt du traitement	Rechute à S120 : 10/15 (67%) et 10/13 (77%) si faible virémie détectable à S48 et S96 ; 6/25 (24%) et 6/29 (21%) si ARN négatif à S48 et à S96	Ré-analyse faite en rétrospectif avec une nouvelle technique de CV VHD

De nombreuses études ont été publiées, mais elles sont souvent de faible puissance et comprennent un nombre limité de patients. De plus, les études les plus anciennes concernent des patients traités par IFN $\alpha$  standard, alors que les études les plus récentes évaluent des traitements par pegIFN $\alpha$ . La réponse virologique au terme de 48 semaines de traitement varie entre 17 et 47%, et le taux de réponse virologique (ARN VHD indétectable) 24 semaines après l'arrêt du traitement est faible (autour de 25%). Des rechutes plus tardives sont également fréquentes (taux de rechute à 5 ans supérieur à 50%, calculé sur un nombre limité de patients [9/16]) (50). Environ 10% des patients perdent leur AgHBs au cours ou après le traitement.

Une méta-analyse publiée en 2021 a regroupé 13 études ayant inclus au total 475 patients ayant reçu un traitement par pegIFN $\alpha$  en monothérapie pendant au moins 48 semaines, et évalués au moins 6 mois après l'arrêt du traitement (49). La réponse virologique (ARN indétectable à la fin du traitement) était de 29% [IC95% : 24-34%], et la réponse biochimique à la fin du suivi était de 33% [IC95% : 27-40%] ; on observait seulement 1% [IC95% : -0,02-0,05] de séroconversion HBs en fin de suivi.

L'intérêt de l'augmentation de la durée du traitement à 96 semaines a été évalué dans l'essai HIDIT-2, avec cependant des résultats décevants (48% d'ARN indétectable en fin de traitement, mais 36-39% de rechute à 24 semaines post-traitement) (52). Ces résultats ont fait l'objet d'une nouvelle évaluation en 2021, avec une technique de quantification de l'ARN du VHD plus sensible. La détection d'un ARN VHD faiblement positif en fin de traitement est fortement corrélée avec une rechute virologique post-traitement. [p=0,038, OR=3,72, IC 95% : 1,11-12,41] (53).

### 5.1.4. Effets indésirables

Le traitement par pegIFN $\alpha$  est associé à des effets indésirables importants, même si les patients ayant une infection B et/ou Delta semblent présenter une tolérance supérieure à celle des patients infectés par le VHC. Les effets indésirables les plus couramment rapportés sont un syndrome pseudo-grippal (myalgies, arthralgies, fièvre, asthénie, céphalées, frissons), une fatigue, une anorexie, une sécheresse cutanéomuqueuse, des troubles du transit, des insomnies, une perte de poids, une perte de cheveux, et des réactions locales au point d'injection (2). Le pegIFN $\alpha$  peut également déclencher ou aggraver une pathologie auto-immune, une thyroïdite, une insuffisance rénale. Ce traitement est aussi associé à une myélosuppression, résultant en une neutropénie et une thrombopénie pouvant être majeure. Ces dernières doivent parfois être contenues par une réduction de dose, afin d'éviter une infection ou un saignement. Un effet indésirable du traitement par pegIFN $\alpha$  concerne la stabilité émotionnelle (l'anxiété, l'irritabilité, la dépression, les tentatives de suicide). On observe également des troubles de la mémoire, de la concentration et des syndromes délirants rares mais sévères.

Les effets indésirables du pegIFN $\alpha$  sont peu prédictibles, mais sont le plus souvent réversibles à l'arrêt du traitement.

## 5.2. Bulevirtide (ex-Myrcludex B)

### 5.2.1. Description et mécanisme d'action

Il s'agit d'un peptide synthétique linéaire, porteur d'un résidu acide gras myristilé de 47 acides aminés, dérivé de l'extrémité N-terminale de L-HBs.

Le VHB et le VHD possèdent la même enveloppe, et partagent les mêmes facteurs d'entrée dans la cellule hépatique. Le bulevirtide (BLV) est une molécule qui inhibe l'entrée des particules VHB et VHD dans les hépatocytes en agissant sur la liaison entre l'AgHBs et le polypeptide cotransporteur de taurocholate de sodium (NTCP), nécessaire à l'entrée des particules virales dans l'hépatocyte. Le NTCP est presque exclusivement exprimé à la surface basolatérale des hépatocytes. Ses substrats sont principalement les acides biliaires couplés ou non à des sels, typiquement le taurocholate de sodium, dont il permet l'import dans les hépatocytes depuis la circulation systémique. La fonction physiologique du récepteur NTCP est de procéder à la ré-internalisation des sels biliaires conjugués dans les hépatocytes. Le blocage de l'entrée des particules virales interfère avec la fonction physiologique du NTCP, ce qui conduit à une élévation des acides biliaires dans le sang des patients traités, cependant sans conséquence clinique.

Le BLV possède également une action intracellulaire, en régulant la transcription des gènes du VHB après l'infection.

### **5.2.2. Statut réglementaire en 2022**

Le BLV a obtenu une autorisation conditionnelle européenne en juillet 2020, pour le traitement des patients adultes ayant une hépatite delta chronique compensée. Il a obtenu une AMM conditionnelle française en septembre 2020, et est commercialisé sous le nom de Hepcludex®. L'AMM est définitive depuis août 2022. Selon le libellé de l'AMM, le BLV est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée testés positifs pour la présence d'ARN du VHD dans le plasma (ou le sérum), en association à un traitement de fond contre le VHB et en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à l'interféron alpha pégylé.

La prescription du BLV est hospitalière, réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie. Le médicament est inscrit sur la liste de rétrocession (délivrance par les pharmacies hospitalières).

Le BLV est prescrit à la posologie de 2 mg/jour, en une injection sous-cutanée (SC). Le médicament est conservé à +4°C sous forme de poudre. Il doit être reconditionné avec précaution par le patient avant chaque injection. La solution reconstituée est stable pendant 2 heures à température ambiante.

### 5.2.3. Efficacité de la molécule

Tableau 11: Etudes cliniques évaluant le traitement par bulevirtide

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Bogomolov P, et al, 2016, (54), Russie</b>	Myr201 Etude prospective monocentrique randomisée, en ouvert (phase 1b/2a)	N=24 (A) n=8 BLV 2mg pendant 24 semaines puis pegIFN $\alpha$ pendant 48 semaines (B) n=8 pegIFN $\alpha$ pendant 48 semaines (C) n=8 BLV 2mg + pegIFN $\alpha$ pendant 24 semaines, puis pegIFN $\alpha$ pendant 24 semaines  Suivi post-traitement : 24 semaines  (A) âge moyen 38,3 ans, 25% cirrhose (B) 33,0 ans, 0% cirrhose (C) 42,1 ans, 12% cirrhose	Intervention	Objectif principal : $\searrow$ de l'AgHBsQ  Objectif secondaire : réponse virologique et biochimique + tolérance à S12 et S24	AgHBsQ : pas de changement significatif  $\searrow$ ARN à S24 : (A) -1,7log, (B) -2,2log, (C) -2,6 log  ARN indétectable à S24 : (A) 2/8, (B) 2/8, (C) 5/8 patients  Réponse biochimique : $\searrow$ des ALAT chez 6/8 patients (A)  Tolérance : 96 EI (61 légers, 27 modérés, 8 graves) ; pas d'EI grave associé au BLV  9/16 patients ayant reçu du BLV ont développé des Ac anti-BLV (pas de conséquence sur la sécurité)  $\nearrow$ des acides biliaires conjugués (pas de conséquence clinique)	Effet synergique de la combinaison BLV + pegIFN $\alpha$  Limites : étude en ouvert, monocentrique, faible nombre de patients dans chaque bras (pas de calcul d'effectif), uniquement génotype HDV-1  Analyse intermédiaire à S24 (fin du BLV, passage au pegIFN $\alpha$ seul)  Niveau de preuve : 2
<b>Bogomolov P, et al, 2016, (55)</b>	Myr201 Suivi post-traitement			ARN VHD	ARN négatif en fin de suivi : (A) 1/6, (B) 2/5, (C) 2/6	Présentation en congrès uniquement

						Limites : les résultats ne sont pas disponibles pour tous les patients Niveau de preuve : 4
<b>Wedemeyer H, et al, 2023, (56), Russie, Allemagne</b>	Myr202 Multicentrique, en ouvert, randomisé, phase 2	N=120 Traitement 24 semaines puis suivi 24 semaines (A) n=28 TDF + BLV 2mg SC daily (B) n=32 TDF + BLV 5mg (C) n=30 TDF + BLV 10mg (D) n=28 TDF Âge moyen 40,2 ans, 67% hommes, 86% caucasiens, 50% cirrhose	Intervention	Objectif principal : $\searrow$ ARN > 2 log ou ARN indétectable à S24 (fin de traitement)  Objectifs secondaires : $\searrow$ ARN > 2 log ou ARN indétectable à S48 (S24 post-traitement) ; normalisation des ALAT ; $\searrow$ AgHBsQ ; tolérance du traitement  + 22 paires de biopsies à S0 et S24	$\searrow$ de l'ARN à S24 : (A) -2,14 log, (B) -2,02 log, (C) -2,70 log, (D) -0,2 log $\searrow$ ARN > 2 log à S24 : (A) 54%, (B) 50%, (C) 77%, (D) 4% ARN indétectable : 4 patients sous BLV Normalisation des ALAT : (A) 43%, (B) 50%, (C) 40%, (D) 7% Réponse combinée : (A) 21%, (B) 28%, (C) 37%, (D) 0% AgHBsQ : pas de changement significatif Effets indésirables sévères : 3 patients (B) et 2 patients (C) Rechute à S48 : concerne 89% des patients initialement répondeurs ; seulement 4 patients ayant reçu du BLV gardent une réponse combinée Acides biliaires : normalisation à l'arrêt du traitement 17 pics d'ALAT après la fin du traitement, résolution spontanée  $\searrow$ ARN VHD intrahépatique : (A) -0,1,23log, (B) -1,19log, (C) -1,02log, (D) -0,48log	Limites : traitement de 24 semaines, population majoritairement caucasienne, majorité de génotype HDV-1 (95%), dosages de 5 et 10 mg non disponibles hors-essai Niveau de preuve : 2

<p><b>Wedemeyer H, et al, 2018, (57), Russie</b></p>	<p>Myr203 Multicentrique, en ouvert, randomisé, comparatif, bras parallèles, phase 2</p>	<p>N=60, traitement de 48 semaines, puis 24 semaines de suivi (A) n=15 pegIFN<math>\alpha</math> (B) n=15 pegIFN<math>\alpha</math> + BLV 2mg (C) n=15 pegIFN<math>\alpha</math> + BLV 5mg (D) n=15 BLV 2mg  Age moyen 37,6 ans, 57% hommes, 98% caucasiens, 23% cirrhose</p>	<p>Intervention</p>	<p>Objectif principal : ARN VHD indétectable à S72 Objectifs secondaires : Normalisation des ALAT Réponse combinée (<math>\searrow</math> ARN &gt; 2log et normalisation des ALAT) AgHBsQ</p>	<p><math>\searrow</math> ARN : (A) -1,14log, (B) -3,62log, (C) -4,48log, (D) -2,84log ARN négatif : (A) 13%, (B) 80%, (C) 87%, (D) 13% Normalisation des ALAT : (A) 27%, (B) 27%, (C) 47%, (D) 73% ARN négatif et normalisation des ALAT : (A) 7%, (B) 20%, (C) 33%, (D) 13% <math>\searrow</math> AgHBsQ &gt; 1 log chez 7/15 (B) et 3/14 (C) patients Pas d'EI grave à S48</p>	<p>Résultats à S48 (fin de traitement) Limites : patients en Russie seulement, uniquement génotype HDV-1, faible nombre de patients dans chaque bras, dosage de 5mg non disponible hors-essai Présentation en congrès uniquement Niveau de preuve : 2</p>
<p><b>Wedemeyer H, et al, 2019, (58), Russie</b></p>	<p>Myr203 Suivi post-traitement</p>			<p>ARN VHD Normalisation des ALAT AgHBsQ</p>	<p>ARN négatif : (A) 0%, (B) 53%, (C) 27%, (D) 7% Normalisation des ALAT : (A) 10%, (B) 54%, (C) 33%, (D) 23% ARN négatif et normalisation des ALAT : (A) 0%, (B) 47%, (C) 13%, (D) 7% 4 séroconversions HBs, toutes dans le groupe BLV 2mg + pegIFN<math>\alpha</math> Normalisation des acides biliaires</p>	<p>Résultats finaux à S72 (S24 post-traitement) Présentation en congrès uniquement Niveau de preuve : 2</p>
<p><b>Wedemeyer H, et al, 2019, (59), Russie</b></p>	<p>Myr203 extension</p>	<p>Traitement 48 semaines puis suivi 24 semaines sans traitement (E) ou sous TDF seul (F)</p>	<p>Intervention</p>	<p>Objectif principal : ARN VHD indétectable à S72</p>	<p>Tolérance : 358 EI, dont 121 liés au BLV (71 légers, 39 modérés, 11 graves) <math>\searrow</math> ARN à S24 : (E) -4,84log, (F) -2,80log</p>	<p>Analyse intermédiaire à S24 Limites : patients en Russie seulement, uniquement génotype HDV-1, faible nombre de patients dans</p>

		(E) n=15 BLV 10mg qd + pegIFN $\alpha$ (F) n=15 BLV 5mg bid + TDF		Objectif secondaire : normalisation des ALAT Réponse combinée ( $\searrow$ ARN > 2 log et normalisation des ALAT) AgHBsQ	ARN négatif à S24 : (E) 60%, (F) 21% Normalisation des ALAT : (E) 20%, (F) 57%	chaque bras, forte dose de BLV (10mg/j) non disponible hors-essai Présentation en congrès uniquement Niveau de preuve : 2
<b>Wedemeyer H, et al, 2020, (60), Russie</b>	Myr203 extension			ARN VHD Normalisation des ALAT AgHBsQ	Tolérance à S48 : 487 EI, dont 143 liés au BLV $\searrow$ ARN à S48 : (E) -6,09 log, (F) -4,58 log ARN négatif : (E) 87%, (F) 40% Normalisation des ALAT : (E) 27%, (F) 40% 1 perte de l'AgHBs	Résultats à S48 (fin de traitement) Présentation en congrès uniquement Niveau de preuve : 2
<b>Asselah T, et al, 2021, (61), France, Russie, Moldavie, Roumanie</b>	Myr204 Multicentrique, en ouvert, randomisé, phase 2b	N=175 (A) : n=25 pegIFN $\alpha$ 48 semaines (B) : n=50 BLV 2 mg + pegIFN $\alpha$ 48 semaines, puis BLV 2 mg 48 semaines (C) : n=50 BLV 10 mg + pegIFN $\alpha$ 48 semaines, puis BLV 10 mg 48 semaines (D) n=50 BLV 10 mg 96 semaines Suivi post-traitement de 48 semaines	Intervention	Objectif principal : ARN VHD indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement Objectif secondaire : normalisation des ALAT Réponse combinée ( $\searrow$ ARN > 2 log et normalisation des ALAT)	$\searrow$ ARN à S24 : (A) -2,01 log, (B) -3,78 log, (C) -4,01 log), (D) -2,07 log $\searrow$ ARN > 2 log à S24 : (A) 38%, (B) 88%, (C) 92%, (D) 72% ARN négatif à S24 : (A) 13%, (B) 24%, (C) 34%, (D) 4% Normalisation des ALAT : (A) 13%, (B) 30%, (C) 24%), (D) 64% Réponse combinée : (A) 13%, (B) 30%, (C) 24%, (D) 50%	Analyse intermédiaire à S24 Limites : population majoritairement caucasienne, seulement 3% de génotypes non-HDV-1 Présentation en congrès uniquement Niveau de preuve : 2

<p><b>Wedemeyer H, et al, 2021, (62)</b></p>	<p>Myr301 Multicentrique, en ouvert, randomisé, phase 3</p>	<p>N=150, 144 semaines de traitement, puis suivi 96 semaines  (A) : n=51 traitement différé 48 semaines, puis BLV 10mg 96 semaines  (B) : n=49 BLV 2 mg 144 semaines  (C) : n=50 BLV 10mg 144 semaines  Age moyen 41.8 ans, 57% hommes, 83% cacasiens, 47% cirrhose</p>	<p>Intervention</p>	<p>Objectif principal : ARN négatif à S48 ou réponse combinée (<math>\searrow</math> ARN &gt; 2log et normalisation des ALAT)</p>	<p>Tolérance à S24 : 421 EI, dont 148 possiblement liés au BLV  Réponse combinée à S24 : (A) 0 ; (B) 37% ; (C) 28% <math>\searrow</math> ARN &gt; 2log : (A) 4%, (B) 55%, (C) 68%  Normalisation des ALAT : (A) 6%, (B) 53%, (C) 38%</p>	<p>Analyse intermédiaire à S24 Monothérapie de BLV Présentation en congrès uniquement Niveau de preuve : 1</p>
<p><b>Wedemeyer H, et al, 2021, (63)</b></p>	<p>Myr301</p>			<p>Impact du BLV sur la qualité de vie à S24</p>	<p>HRQOL : Health-related quality of life  HQLQTM : Hepatitis Quality of Life Questionnaire  Amélioration &gt;5 points : santé générale, douleurs physiques, vitalité, santé mentale, limitations physiques et mentales liées à la maladie hépatique  Amélioration &gt;4 points : fonctionnement social et émotionnel</p>	<p>Présentation en congrès uniquement  Uniquement bras A et B (cf AMM)  Limites : validation des questionnaires ?, évaluation à S24 uniquement, pas de précision sur le nombre de patients qui ont répondu  Niveau de preuve : 4</p>
<p><b>Allweiss L, et al, 2021, (64)</b></p>	<p>Myr301</p>			<p>Paires de biopsies (S0 et S48)  N=79</p>	<p><math>\searrow</math> ARN intrahépatique : (A) -0,1log, (B) -2,2log, (C) -2,5log  ARN intrahépatique négatif : (B) 33%, (C) 52%  Pas d'effet sur l'ARN ou l'ADN du VHB</p>	<p>Evaluation histologique de l'efficacité  Analyse intermédiaire  Limites : tous les patients de l'étude n'ont pas eu de seconde biopsie</p>

						Niveau de preuve : 2
<b>Wedemeyer H, et al, 2022, (65)</b>	Myr301			<p>Objectif principal : ARN négatif à S48 ou réponse combinée (↘ ARN &gt; 2log et normalisation des ALAT)</p> <p>Objectifs secondaires : (↘ ARN &gt; 2log, ARN négatif, normalisation des ALAT, évolution de l'élastométrie)</p>	<p>Réponse combinée à S48 : (A) 2% ; (B) 45% ; (C) 48%</p> <p>↘ ARN &gt; 2log : (A) 4%, (B) 71%, (C) 78%</p> <p>Normalisation des ALAT : (A) 12%, (B) 51%, (C) 56%</p> <p>↘ ARN à S48 : (A) -0,02 log, (B) -2,55 log, (C) -3,10 log)</p> <p>↘ valeur du Fibroscan : (A) -0,9 kPa, (B) -3,1 kPa, (C) - 3,2 kPa</p>	<p>Analyse intermédiaire à S48</p> <p>Présentation en congrès uniquement</p> <p>Limites : monothérapie de BLV, population majoritairement caucasienne, seulement 3% de génotypes non-HDV-1</p> <p>Niveau de preuve : 1</p>
<b>Buti M, et al, 2022, (66)</b>	Myr301			Impact du BLV sur la qualité de vie à S48	<p>HRQOL : Health-related quality of life</p> <p>HQLQTM : Hepatitis Quality of Life Questionnaire</p> <p>Amélioration &gt;5 points dans 10 items/14</p> <p>santé générale, douleurs physiques, vitalité, santé mentale, fonctionnement social et émotionnel, limitations physiques et mentales liées à la maladie hépatique</p>	<p>Présentation en congrès uniquement</p> <p>Limites : validation des questionnaires ? ; uniquement bras A et B (cf AMM)</p> <p>Niveau de preuve : 4</p>

La première étude publiée (Myr201) rapporte l'efficacité du BLV utilisé pendant 24 semaines à la posologie de 2mg SC/jour, seul ou en association avec du pegIFN $\alpha$ , comparé au traitement de référence par pegIFN $\alpha$  seul (8 patients dans chaque bras). A la fin du traitement, on observait un ARN VHD indétectable chez 2/8 patients dans les bras mono-thérapie BLV ou pegIFN $\alpha$ , et chez 5/8 patients dans le bras traitement combiné. Cependant la moitié des patients rechutaient à l'arrêt du traitement (54, 55).

Dans l'essai de phase 2 Myr202, les auteurs ont évalué l'efficacité d'une dose plus élevée (5mg ou 10 mg/jour) de BLV pendant 24 semaines. L'efficacité semblait un peu supérieure avec la dose la plus élevée (diminution > 2 log de l'ARN du VHD chez 46%, 47% et 77% des patients traités par 2, 5 et 10mg/j respectivement, et ARN indétectable chez 21% ; 28% et 37% respectivement), mais les rechutes post-traitement étaient importantes et comparables (60-80%), ce qui suggère que la durée de traitement de 24 semaines est insuffisante (56). Dans cet essai, le stade de la maladie (cirrhose versus absence de cirrhose) n'avait pas d'impact sur la réponse virologique. Aucun effet sur l'AgHBsQ n'était observé.

Un traitement de 48 semaines a été évalué dans l'essai Myr203 (BLV seul ou en association avec le pegIFN $\alpha$ , 15 patients dans chaque bras). A la fin du traitement, le taux d'ARN VHD indétectable était plus élevé dans le bras bi-thérapie (12/15 patients dans le bras BLV 2mg + pegIFN $\alpha$ , et 13/15 patients dans le bras BLV 5mg + pegIFN $\alpha$ ,) que dans les bras de monothérapie par le BLV 2mg (2/15 patients) ou le pegIFN $\alpha$  (2/15 patients). 24 semaines après l'arrêt du traitement, 8 patients restaient ARN négatifs dans le bras bithérapie BLV 2mg+pegIFN $\alpha$  (4 patients dans le bras bithérapie BLV 5mg+pegIFN $\alpha$ ), versus 0 dans les bras monothérapie, et 4 patients du bras combiné avaient séroconverti dans le système HBs (57, 58). L'efficacité dans cet essai (Myr203 extension) d'une dose de 10mg de BLV associée à du pegIFN $\alpha$  est similaire (87% d'ARN indétectable à la fin du traitement), avec une tolérance correcte (59, 60). Le risque de rechute n'est pas encore connu (essai en cours, Myr 203 extension).

Un autre essai de phase 2b est en cours (Myr204), visant à évaluer une stratégie associant le BLV et le pegIFN $\alpha$  pendant 48 semaines, suivie d'une monothérapie par BLV pendant 48 semaines, soit une durée totale de traitement de 96 semaines (61). Les résultats préliminaires de cette étude montraient à S24 une diminution de l'ARN du VHD plus importante dans les groupes en bi-thérapie (pegIFN $\alpha$  + BLV 2 ou 10 mg/jour : - 3,78 log et -4,11 log UI/mL respectivement) par rapport aux groupes traités en monothérapie par du pegIFN $\alpha$  ou du BLV (-2,01 log et -2,07 log UI/mL respectivement).

Les données d'une utilisation prolongée de BLV sont inconnues, et seront également évaluées dans l'essai multicentrique de phase 3 Myr301 (monothérapie par BLV, durée totale de traitement prévue de 144 semaines, ainsi qu'un suivi post-traitement de 96 semaines supplémentaires) (62, 65). Les résultats préliminaires de cette étude montraient à S48 une efficacité similaire pour les dosages de 2 et 10 mg/jour (diminution de l'ARN > 2log : 71% et 78%, réponse combinée : 45% et 48%, respectivement). Suite à la présentation de ces résultats, la dose de 2mg/jour a été retenue pour la commercialisation de la spécialité Hepcludex®.

L'efficacité du BLV a également été évaluée sur des biopsies appariées réalisées à J0 et S24 dans l'essai Myr202, et à S0 et S48 dans l'essai Myr301. La quantité d'ARN VHD intrahépatique, de même que le pourcentage de cellules positives pour l'Ag-HD et le taux d'expression des marqueurs biochimiques d'inflammation, diminuaient dans les groupes de patients traités par BLV, de façon corrélée avec la diminution de l'ARN VHD plasmatique (56, 64, 67).

Il faut noter que, dans les essais, il est observé une normalisation moins fréquente ou plus tardive des ALAT dans les groupes de patients traités en bithérapie avec du pegIFN $\alpha$ . Le critère de « réponse

combinée » (diminution de l'ARN VHD > 2log et normalisation des ALAT) est moins souvent, ou plus tardivement atteint, et ce malgré une meilleure efficacité virologique (61).

On dispose actuellement de très peu voire d'aucune donnée sur l'efficacité et la tolérance du BLV dans les populations non-caucasiennes, chez les patients âgés de plus de 65 ans, atteints d'une cirrhose Child-Pugh B ou C, ou ayant une insuffisance rénale.

Dans les essais cliniques, entre 5 et 10% des patients sont considérés comme non-répondeurs au BLV (absence de diminution de l'ARN du VHD après 6 mois de traitement). Les analyses in vitro (génotypage des régions préS1 de l'AgHBs du VHB et de l'AgHD du VHD, et tests phénotypiques en culture cellulaire) n'ont pas montré de développement de résistance virologique. Des Ac anti-BLV ont été détectés dans tous les essais cliniques et dans tous les groupes de patients ayant reçu du BLV : Myr201, 10/15 (66%, S24) ; Myr202, 18/86 (21%, S24) ; Myr203, 26/45 (58%, S48). La réponse virologique et biologique est similaire entre les sujets développant ou non des Ac anti-BLV (rapport EMA) (68).

#### **5.2.4. Effets indésirables**

Le BLV est globalement bien toléré et les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques sont majoritairement bénins ou modérés. Des réactions au site d'injection sont fréquentes. Aucun effet indésirable grave n'a été associé au traitement par BLV (54). Le traitement est toléré de façon similaire chez les patients cirrhotiques et non cirrhotiques.

Les effets du traitement par BLV sur la qualité de vie des patients ont été évalués à S24 (essai Myr301) (63, 66). Selon les échelles Health-related quality of life (HRQOL) et Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQTM), les patients recevant 2mg/j de BLV ont noté une amélioration de plus de 5 points dans les domaines de leur état général, les douleurs physiques, la vitalité, la santé mentale, les limitations physiques et mentales liées à la maladie hépatique ; une amélioration de plus de 4 points a également été notée sur leur fonctionnement social et émotionnel. Ces données sont cependant très préliminaires, et devront être confirmées à plus long terme.

Une élévation des acides biliaires sériques est systématiquement observée lors du traitement par BLV (effet lié au mécanisme d'action du BLV, qui se lie au NTCP et en bloque la fonction). Cette élévation est réversible à l'arrêt du traitement, et les patients ne rapportent pas de prurit lors du traitement par BLV.

### **5.3. Lonafarnib**

#### **5.3.1. Description et mécanisme d'action**

Le lonafarnib (LNF) est une molécule qui agit au niveau de l'assemblage des particules VHD dans le cytoplasme des hépatocytes avant leur sécrétion. Il bloque l'activité d'une enzyme de la famille des farnésyltransférases. Cette enzyme cellulaire est responsable de l'ajout d'un groupe farnésyl sur la grande protéine delta (L-HDAg), étape indispensable à l'interaction entre la ribonucléoprotéine delta et l'AgHBs.

### 5.3.2. Statut réglementaire en 2022

Le LNF est disponible en France via le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel (AAC, ex-ATU nominative) et plusieurs essais cliniques sont en cours. Le LNF est commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de Zokinvy®, dans certaines formes de progéria.

Il est administré par voie orale, à la posologie de 50mg x2 prises par jour, associé au ritonavir (RTV) (100mg x2/j) pour des raisons a) de pharmacocinétique : la molécule est largement métabolisée par le cytochrome CYP3A et l'association au RTV permet une augmentation significative de l'AUC et de la Cmax, et b) de tolérance (limitation des effets indésirables gastro-intestinaux). Il est nécessaire de prêter attention au risque éventuel d'interactions médicamenteuses.

.

### 5.3.3. Efficacité de la molécule

Tableau 12 : Etudes cliniques évaluant le traitement par lonafarnib

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Koh C, et al, 2015, (69), Etats-Unis	Essai randomisé, monocentrique, double aveugle contre placebo, phase 2a	Traitement 28 jours + 24 semaines de suivi  (A) n=8 LNF 100mg bid  (B) n=6 LNF 200mg bid  Age médian 38 ans, 71% hommes, 50% asiatiques, score Ishak médian 3	Intervention	Objectif principal thérapeutique : $\searrow$ ARN  Objectif principal de sécurité : capacité à tolérer le médicament à la dose prescrite pendant 28 jours  Echec : arrêt du traitement pour intolérance ou EI de grade 3/4	$\searrow$ ARN à J28 : (A) -0,73log; (B) -1,54log  AgHBsQ : pas de changement significatif  Pas d'arrêt de traitement  EI : nausées, diarrhée, douleurs abdominales, perte de poids >2kg chez 6/6 patients (B)	Limites : traitement de 28 jours seulement, faible nombre de patients, uniquement génotype HDV-1  Niveau de preuve : 2
Yurdaydin C, et al, 2018, (70), Turquie	LOWR-HDV1 Monocentrique, phase 2	N=21 (n=3 par groupe)  (A) LNF 200mg bid 12 semaines  (B) LNF 300mg bid 12 semaines  (C) LNF 100mg tid 5 semaines  (D) LNF 100mg bid + RTV 100mg qd 8 semaines  (E) LNF 100mg bid + pegIFN $\alpha$ 8 semaines	Intervention	Tolérance et efficacité	Groupes F et G arrêtés avant S4 car mauvaise tolérance  EI gastrointestinaux chez tous les patients  $\searrow$ ARN moyen : -1,81log  Efficacité dose-dépendante du LNF  $\searrow$ ARN à S8 : (A) -0,99log, (B) -1,95log, (C) -1,31log (S4), (D) 3,19log, (E) -2,97log	N=3 par groupe  Limites : seulement 3 patients dans le groupe LNF+RTV (D), monocentrique, uniquement génotype HDV-1  Niveau de preuve : 4

		<p>(F) LNF 200mg bid + pegIFN<math>\alpha</math> 8 semaines</p> <p>(G) LNF 300mg bid + pegIFN<math>\alpha</math> 8 semaines</p> <p>Suivi post-traitement : 4 semaines</p> <p>18-65 ans, 35% cirrhose (tous Child A)</p>			<p>Rechute à S4 post-traitement pour tous sauf 2 patients (qui ont eu un pic d'ALAT)</p>	
<p><b>Yurdaydin C, et al, 2016, (71), Turquie</b></p>	<p>LOWR-HDV2 Phase 2, étude de définition de dose</p>	<p>N=24 LNF <math>\geq</math>75mg bid + RTV 12 semaines</p> <p>N=20 LNF <math>\leq</math>50mg bid + RTV 24 semaines</p> <p>N=14 LNF <math>\leq</math>50mg + RTV + pegIFN<math>\alpha</math> 24 semaines</p> <p>Au total 10 groupes de doses différentes</p>	<p>Intervention</p>	<p>Objectif : identifier la dose optimale de LNF et RTV +/- pegIFN<math>\alpha</math></p> <p>Tolérance et efficacité</p>	<p>Tolérance : EI gastrointestinaux plus marqués dans les groupes forte dose, versus dose faible</p> <p>Normalisation des ALAT à S12 : 16/27 (60%) patients avec des ALAT élevés à S0</p> <p><math>\searrow</math> ARN à S12 : -0,08log à -6,91log selon les groupes</p> <p><math>\searrow</math> ARN &gt; 2log : 68% (dose <math>f\leq</math>50mg bid)</p> <p>ARN négatif : 37% (dose <math>\leq</math>50mg bid)</p>	<p>Présentation en congrès uniquement</p> <p>Limites : seulement 2 à 5 patients par groupe, résultats groupés dans la présentation, uniquement génotype HDV-1</p> <p>Niveau de preuve : 4</p>
<p><b>Koh C, et al, 2017, (72), Etats-Unis</b></p>	<p>LOWR-HDV3</p> <p>Double aveugle contre placebo, phase 2a</p>	<p>N=21</p> <p>6 groupes, traitement qd pendant 24 semaines ou pendant 12 semaines (traitement retardé) + NA</p> <p>(A) LNF 50mg + RTV 100mg</p>	<p>Intervention</p>	<p>Tolérance et efficacité</p>	<p><math>\searrow</math> ARN à S12 : (A) -1,6log, (B) -1,33log, (C) -0,83log</p> <p><math>\searrow</math> ARN &gt;2 log à S24 : 50% (patients traités 24 semaines)</p> <p>ARN négatif à S24 : 8% (patients traités 24 semaines)</p>	<p>Présentation en congrès uniquement</p> <p>Limites : faible nombre de patients, résultats groupés dans la présentation</p> <p>Niveau de preuve : 2</p>

		<p>(B) LNF 75mg + RTV 100mg</p> <p>(C) LNF 100mg + RTV 100mg</p> <p>61% hommes, 45% caucasiens, âge médian 40 ans</p>			<p>Normalisation des ALAT à S24 : 47% (patients traités 24 semaines)</p> <p>AgHBsQ : pas de changement significatif</p> <p>Tolérance : nausée, vomissement, dyspepsie, anorexie, diarrhée, perte de poids ; pas d'arrêt de traitement</p>	
<b>Wedemeyer H, et al, 2016 (73), Allemagne</b>	LOWR-HDV4 Phase 2, en ouvert	<p>N=15</p> <p>LNF 50mg bid + RTV 100mg bid</p> <p>A S4 : ↗ LNF 75mg bid</p> <p>A S6 : ↗ LNF 100mg bid</p> <p>Cirrhose : 13%, Fibroscan moyen 14.4 kPa (range 6.3-24.5)</p>	Intervention	Hypothèse : l'↗ de dose de LNF pourrait permettre à un plus grand nombre de patients de recevoir des doses élevées	<p>A S8, 10/15 patients ont atteint la dose de LNF 100mg bid, mais 4 désescalades</p> <p>↘ ARN : -1,87log</p> <p>Pas d'EI grade 4</p>	<p>Présentation en congrès uniquement</p> <p>Limites : faible nombre de patients, étude non comparative</p> <p>Niveau de preuve : 4</p>
<b>Koh C, et al, 2020, (74)</b>	LIFT-HDV Phase 2a, en ouvert	<p>N=26</p> <p>LNF + RTV + pegIFNλ</p> <p>Traitement de 24 semaines + 24 semaines suivi post-traitement</p>	Intervention	Efficacité virologique et histologique	<p>A S24 : 77% ↘ ARN &gt;2log, 50% ARN négatif</p> <p>↘ ARN médiane : -3,2 log</p> <p>A S48 (S24 post-traitement) : 23% ARN négatif</p>	<p>Présentation en congrès uniquement</p> <p>Limites : pas de bras comparateur, utilisation du pegIFNλ (effets mal connus dans l'hépatite Delta)</p> <p>Niveau de preuve : 4</p>

La preuve de concept que l'inhibition de la farnésylation du VHD était efficace dans le traitement de l'hépatite Delta chronique a été apportée par Koh et al, avec une diminution de 0,73 et 1,54 log de l'ARN du VHD après 28 jours de traitement avec respectivement 100 et 200 mg de LNF (69). L'efficacité est meilleure avec des doses plus élevées de LNF, cependant au détriment de la tolérance, notamment les effets indésirables gastrointestinaux. Dans l'essai LOWR-HDV1, un compromis est trouvé avec la dose de 100mg 2x/j de LNF + 100mg/j de RTV, permettant une diminution de 3,2 log de l'ARN VHD après 8 semaines de traitement (70). L'intérêt de l'ajout du pegIFN $\alpha$  a également été évalué dans 3 groupes de patients.

Les essais LOWR-HDV2 et LOWR-HDV3 ont également montré une activité dose-dépendante du LNF et l'augmentation de l'activité avec l'ajout du pegIFN $\alpha$  (71, 72). Le traitement oral seul semble suffisant pour les patients ayant un ARN VHD initial faible (< 4 log) ; la majorité des patients (dans cet essai et dans la vraie vie) a cependant un ARN pré-thérapeutique supérieur à cette valeur. Mais le nombre de patients dans chaque groupe reste faible (2 à 5 par groupe). Une augmentation progressive de la dose de LNF (de 50 mg 2x/j + RTV à 100mg 2x/j après 6 semaines de traitement) a été testée chez 15 patients dans l'essai LOWR-HDV4, mais cette stratégie a été abandonnée (atteinte de la dose maximale chez 10/15 patients uniquement, et désescalade nécessaire chez 4 patients (73).

Le LNF peut donc être utilisé en association avec du pegIFN $\alpha$  (diminution de 3,0 log de l'ARN VHD après 8 semaines de traitement par LNF 100mg 2x/j + pegIFN $\alpha$ ), ou du pegIFN lambda (essai LIFT-HDV, diminution médiane de 3,2 log de l'ARN VHD, et 50% d'ARN VHD négatif après 24 semaines de traitement) (74).

Un essai multicentrique de phase 3 est en cours (essai D-LIVR, LNF/RTV +/- pegIFN $\alpha$  pendant 48 semaines).

#### **5.3.4. Effets indésirables**

Les effets indésirables sont très fréquents et sont surtout gastrointestinaux (nausées, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie, perte de poids, ...). Ces effets sont dose-dépendant (71).

### **5.4. REP 2139-Mg**

#### **5.4.1. Description et mécanisme d'action**

Le polymère d'acide nucléique (NAP) REP 2139-Mg fait partie d'une nouvelle classe de médicaments qui inhibe la sortie des enveloppes vides du VHB. Le VHD utilise cette voie de bourgeonnement pour la sécrétion des particules VHD infectieuses. Cette sécrétion est inhibée par le REP 2139-Mg.

#### **5.4.2. Statut réglementaire en 2022**

Le REP 2139-Mg a été administré dans les essais cliniques par voie IV, à la dose de 500 mg 1x/semaine. Il est actuellement disponible selon la procédure d'autorisation d'accès compassionnel (ex-ATU nominative), par voie SC, à la dose de 250 mg 1x/semaine.

### 5.4.3. Efficacité (résumé des essais cliniques)

Tableau 13 : Etudes cliniques évaluant le traitement par REP 2139-Mg

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Bazinet M, et al, 2017, (75), Moldavie	REP301 Non randomisé, en ouvert, monocentrique, phase 2	N=12 REP 2139-Mg 500mg IV 1x/semaine pendant 15 semaines  Puis : REP 250mg IV + pegIFN $\alpha$ 180 $\mu$ g/semaine pendant 15 semaines  Puis : pegIFN $\alpha$ 33 semaines  + suivi 3 ans  Patients naïfs, 18-55 ans, pas de cirrhose	Intervention	Objectif principal : sécurité et tolérance  Objectif secondaire : AgHBsQ < 50 UI/mL	EI : 100% anomalies biologiques (2 anémies, 8 neutropénies, 10 thrombopénies, 5 $\nearrow$ ALAT, 4 $\nearrow$ AST, 2 $\nearrow$ Bili)  6 AgHBsQ négatifs à la fin du traitement ; 5 à 1 an de suivi ; 6 AchBs positifs à la fin du traitement  9 ADN VHB négatifs à la fin du traitement, 8 à 1 an de suivi  9 ARN VHD négatif à la fin du traitement ; 7 à 1 an de suivi  9 ALAT normalisés à 1 an de suivi	Limites : faible nombre de patients, absence de calcul de taille, monocentrique, uniquement génotype HDV-1  Schéma compliqué de traitement  Niveau de preuve : 4

Un seul essai clinique monocentrique est disponible sur l'efficacité du REP 2139-Mg, impliquant 12 patients (essai de phase 2a : monothérapie de REP 2139-Mg à 500mg IV/sem pendant 15 semaines, suivi d'une bithérapie REP 2139-Mg à 250 mg/sem + pegIFN $\alpha$  pendant 15 semaines, et enfin une monothérapie par du pegIFN $\alpha$  pendant 33 semaines) (75). L'efficacité virologique est encourageante (9/12 patients présentent un ARN VHD négatif à la fin du traitement, et 7/12 un ARN VHD négatif après 1 an de suivi). Un effet sur l'AgHBs a également été observé, avec 6 patients AgHBs négatif à la fin du traitement, et 5 après 1 an de suivi. Par ailleurs 9 patients présentaient toujours des transaminases normales 1 an après la fin du traitement.

#### **5.4.4. Effets indésirables**

Peu d'informations sont disponibles sur la tolérance du REP 2139-Mg. Dans l'essai REP301, le REP 2139-Mg était administré conjointement au pegIFN $\alpha$ , et certains effets indésirables ont été attribués à ce dernier. Durant la phase de monothérapie par REP 2139-Mg, les effets indésirables les plus fréquents étaient de la fièvre, des frissons, des céphalées, une hyperémie conjonctivale, et une asthénie.

Tableau 14 : Tableau comparatif des traitements anti-VHD disponibles en France en 2022

Nom de la molécule	Nom de spécialité	Statut réglementaire en 2022	Posologie et voie d'administration
Interferon alpha pegylé (pegIFN $\alpha$ )	Pegasys	Utilisé hors-AMM	voie sous-cutanée, 180 $\mu$ g/semaine
Bulevirtide (BLV)	Hepcludex	AMM et remboursé depuis août 2022 (ville et hôpital)	voie sous-cutanée, 2 mg/jour
Lonafarnib (LNF) + ritonavir (RTV)	-	Autorisation d'accès compassionnelle (AAC) (ex-ATU nominative)	voie orale, LNF 50 mg 2 fois/j + RTV 100 mg 2 fois/j
REP2139-Mg	-	Autorisation d'accès compassionnelle (AAC) (ex-ATU nominative)	voie sous-cutanée, 250 mg 1 fois/semaine

## 6. Quelle est la stratégie de traitement des patients éligibles ?

La stratégie de traitement des patients ayant une hépatite Delta a longtemps été cantonnée à la prescription de pegIFN $\alpha$ , à la dose de 180  $\mu$ g/semaine par voie SC, pendant au moins 48 semaines. Cette stratégie a été recommandée par toutes les sociétés savantes nationales et internationales, malgré l'absence d'AMM pour cette molécule dans cette indication (1-3). Depuis la mise à disposition des nouvelles molécules anti-VHD, et notamment du BLV, la stratégie thérapeutique des patients infectés par le VHD est rebattue et de nouvelles stratégies ont émergé. Comme présenté dans les récentes recommandations de l'EASL, les avantages et les inconvénients de chaque molécule (pegIFN $\alpha$  et BLV) doivent être discutés à l'échelon individuel, afin d'envisager un traitement à durée finie (objectif de « guérison » de l'infection et/ou de la maladie) ou prolongée (objectif de « contrôle » de l'infection et/ou de la maladie) (15).

Les données issues des essais cliniques sont cependant insuffisantes sur de nombreux points, et il est important de préciser que la plupart des essais cliniques concernant ces nouvelles molécules sont encore en cours et/ou n'ont pas fait l'objet de publications scientifiques (hors présentations lors de congrès). Par conséquent, les résultats à long terme, et notamment le taux de rechutes virologiques, ne sont pas connus. Les recommandations émises ci-dessous sont donc susceptibles d'évoluer avec l'actualisation des données disponibles.

L'AMM du BLV réserve normalement ce médicament aux patients après un échec ou une intolérance au pegIFN $\alpha$ , sans durée définie de traitement. En pratique, les recommandations actuelles des experts se basent surtout sur l'efficacité virologique (démontrée à S24 et S48) de l'association BLV + pegIFN $\alpha$ , qui est meilleure que celle des 2 molécules administrées séparément (76).

En l'absence de recommandation claire disponible, le choix du traitement anti-VHD fait appel à un prescripteur expérimenté et idéalement au cours d'une réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Le bilan initial pré-thérapeutique doit comporter une évaluation de la fibrose (par une biopsie hépatique), des mesures répétées de l'ARN du VHD et de l'ADN du VHB, et des transaminases, ainsi qu'un dosage de l'AgHBsQ.

## 6.1. Choix du traitement antiviral

Tableau 15 : Recommandations nationales et internationales concernant le traitement des patients VHB/VHD

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EASL, 2017, (2), Europe	Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Traitement par pegIFN $\alpha$ pendant au moins 48 semaines. Un traitement par analogue nucléos(t)idique (NA) doit être considéré si l'ADN du VHB est > 2000 UI/mL ou ADN positif en cas de cirrhose.
AASLD, 2018, (3), Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Le pegIFN $\alpha$ est le traitement de choix (pas de différence significative entre le pegIFN $\alpha$ 2a (180 $\mu$ g/sem) or pegIFN $\alpha$ 2b (1,5 $\mu$ g/kg/sem). Les NA ne sont pas recommandés chez les patients avec un ADN VHB bas ou indétectable, excepté chez les patients cirrhotiques, l'ajout d'un NA sera déterminé par le suivi de l'ADN du VHB.
AFEF, 2014, (1), France	Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C	L'interferon est le seul traitement efficace contre la co-infection VHB-VHD. Traitement par pegIFN $\alpha$ 2a, 180 $\mu$ g/sem, pendant au moins 48 semaines. Ajouter un NA si l'ADN du VHB devient positif.
OMS, 2015, (5), Monde	Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic Hepatitis B infection	Le pegIFN $\alpha$ est le seul traitement efficace contre le VHD. Les NA n'ont pas d'effet ou un effet limité sur la réplication du VHD.
EASL, 2023, (15) Europe	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus	Le traitement par pegIFN $\alpha$ , pendant 48 semaines, est à envisager chez tous les patients avec une maladie compensée ; la durée du traitement peut être personnalisée en fonction de la cinétique de l'ARN VHD et de l'A $\alpha$ HBsQ  Le traitement par BLV est à envisager chez tous les patients avec une maladie compensée. Traitement à long terme à la dose de 2mg/jour en attendant des données complémentaires.  Un traitement par bithérapie pegIFN $\alpha$ + BLV peut être envisagé en l'absence de contreindication au pegIFN $\alpha$ .

Tableau 16 : Données de vraie vie des cohortes de patients traités par bulevirtide

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
De Ledinghen V, et al, 2021, (77), France	Données de l'accès précoce du BLV, multicentrique	N=122 Traitement pendant 12 mois minimum (A) n=77 BLV 2mg qd (B) n=56 BLV 2mg qd + pegIFN $\alpha$  70% hommes, âge médian 41 ans, 64% fibrose avancée ou cirrhose	na	Tolérance et efficacité (réponse combinée $\searrow$ ARN >2log et normalisation des ALAT)	Bonne tolérance du BLV, pas d'arrêt lié aux EI  $\searrow$ ARN S48 : (A) -3,64log, (B) -5,55log  ARN négatif à S48 : (A) 39%, (B) 85%  Normalisation des ALAT à S48 : (A) 49%, (B) 36%  Réponse combinée à S48 : (A) 43%	Présentation en congrès uniquement  Limites : les critères d'inclusion sont ceux de l'accès précoce au BLV, cohorte de vraie vie, pas de biopsie systématique  Niveau de preuve : 2
De Ledinghen V, et al, 2022, (78), France	Données de l'accès précoce du BLV, multicentrique	Analyse sur 139 patients (A) n=70 BLV 2mg qd pendant minimum 12 mois, puis poursuite (A1, n=) ou arrêt (A2, n=) (B) n=69 BLV 2mg qd + pegIFN $\alpha$ pendant minimum 12 mois, puis poursuite BLV 2mg qd + pegIFN $\alpha$ (B1, n=) ou poursuite BLV 2 mg (B2, n=), ou arrêt (B3, n=)  68% d'hommes, âge médian 41 ans, 59%	na	Objectif principal : réponse combinée $\searrow$ ARN >2log et normalisation des ALAT  Objectifs secondaires : ARN négatif, normalisation des ALAT, facteurs associés à la réponse virologique	Réponse combinée à S96 (patients toujours sous traitement) : (A1) 52%, (B1) 41%, (B2) 50%  $\searrow$ ARN > 2 log à S96 : (A1) 68%, (B1) 71%, (B2) 75%  ARN négatif à S96 : (A1) 44%, (B1) 47%, (B2) 63%  Normalisation des ALAT à S96 : (A1) 56%, (B1) 59%, (B2) 63%  Rechute chez les patients ayant arrêté le traitement : ?	Présentation en congrès uniquement  Limites : cohorte de vraie vie, pas de randomisation ; à partir de 1 an de traitement, multiples changements de traitements décidés localement, raisons non précisées ; étude toujours en cours (tous les patients n'ont pas atteint S96)  Niveau de preuve : 2

		caucasiens, 62% cirrhose, 14% co-infection VIH			Facteur associé à une réponse à S96 (analyse multivariée) : $\searrow$ ARN > 2 log à S24	
<b>Fontaine H, et al, 2022, (79), France</b>	Cohorte prospective ANRSEP01 BuleDelta Multicentrique	N=138 (A) BLV 2mg qd (B) BLV 2mg qd + pegIFN $\alpha$ (42%)  66% hommes, âge moyen 42 ans, 54% caucasiens, 44% Afrique SS	na	Tolérance et efficacité (réponse combinée $\searrow$ ARN >2log et normalisation des ALAT)	$\searrow$ ARN à S24 : (A) -1,6log, (B) -2,6log $\searrow$ ARN >2log à S24 : (A) 37%, (B) 80%)  Normalisation des ALAT à S24 : (A) 40%, (B) 34%  Réponse combinée à S24 : (A) 17%, (B) 36%	Présentation en congrès uniquement  Analyse intermédiaire à S24 sur 98 patients  Limites : inclusions rétrospectives et prospectives, critères larges d'inclusion, cohorte de vraie vie, pas de biopsie systématique  Niveau de preuve : 2
<b>Loglio A, et al, 2021, (80), Italie</b>	Cohorte prospective monocentrique Italie	N=18 BLV 2mg qd  Patients ayant une cirrhose Child-Pugh A +/- hypertension portale	na	Tolérance et efficacité (réponse combinée $\searrow$ ARN >2log et normalisation des ALAT)	$\searrow$ ARN à S24 : -2,6log $\searrow$ ARN >2log à S24 : 83%  Normalisation des ALAT à S24 : 78%  Réponse combinée à S24 : 67%  Bonne tolérance	Patients cirrhotiques difficiles à traiter  Limites : pas de bras comparateur, nombreux patients ayant des antécédents de traitement variés, étude monocentrique  Analyse intermédiaire à S24  Niveau de preuve : 4
<b>Dietz C, et al, 2022, (81), Allemagne</b>	Cohorte observationnelle multicentrique	N=109 BLV 2mg qd (+ NA dans 103 cas) 39% cirrhose	na	Réponse virologique, efficacité clinique	$\searrow$ ARN à S24 : -3,5log $\searrow$ ARN >2log à S24 : 42%	Présentation en congrès uniquement  Analyse intermédiaire à S24 sur 26 patients



Limites : cohorte de vraie vie, pas de recueil standardisé

Niveau de preuve : 2

### 6.1.1. Patient naïf

Le choix recommandé en première intention chez un patient naïf, quel que soit le stade de fibrose (hors cirrhose Child-Pugh B ou C), est une bithérapie BLV 2mg/jour SC + pegIFN $\alpha$  180  $\mu$ g/semaine SC pendant au moins 48 semaines. En dehors des essais cliniques (voir chapitre 5.2), l'efficacité de cette stratégie a été évaluée en vie réelle, en France, parmi les patients ayant bénéficié de l'accès au BLV dans le cadre de l'accès précoce (ex-ATU de cohorte), et ceux inclus dans la cohorte ANRS EP01 Buledelta (77, 79). Des données de plusieurs cohortes étrangères commencent également à être disponibles, notamment une cohorte italienne monocentrique de 18 patients cirrhotiques (80).

Par ailleurs, s'agissant de patients également porteurs du VHB, certaines sociétés savantes proposent de surveiller l'ADN du VHB, et de traiter par NA (entecavir ou tenofovir) uniquement si l'ADN du VHB est > 2000 UI/mL ou dépasse ce seuil au cours du traitement, ainsi que les patients cirrhotiques (2, 15). Cependant, puisque le traitement s'adresse à des patients généralement atteints d'une maladie hépatique certaine, d'autres experts recommandent qu'un traitement par NA soit prescrit à tous les patients, en accord avec l'avis de la Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé (HAS) dans l'AMM du BLV. Un traitement systématique du VHB permet également de s'affranchir du risque de réactivation du VHB lors de l'arrêt de la réplication du VHD sous traitement. Seul le ténofovir a été évalué dans les essais cliniques du BLV, mais il n'y a pas de raison de privilégier un NA plutôt qu'un autre dans cette indication.

Une éducation thérapeutique à l'utilisation du BLV est indispensable. La prescription d'un(e) infirmier(ère) à domicile les premiers jours du traitement est recommandée, afin que celui(celle)-ci apprenne aux patients à préparer la solution et à s'injecter le BLV. On peut noter que de nombreux patients sont non-francophones, ce qui complique l'éducation thérapeutique, d'où l'intérêt de recourir si besoin à l'interprétariat tout au long du parcours du patient, et l'importance de développer des supports visuels. Des solutions doivent être proposées aux patients ne pouvant pas conserver leurs médicaments (pegIFN $\alpha$  et BLV) à +4°C : conservation dans un cabinet d'IDE proche du domicile du patient, dans les locaux d'une association, ... L'accès à un appartement thérapeutique peut se discuter au cas par cas dans des situations personnelles difficiles.

Se basant sur des données de vie réelle d'efficacité du pegIFN $\alpha$  dans les populations d'origine africaine, certains experts peuvent choisir de débiter un traitement par pegIFN $\alpha$  en monothérapie, et d'évaluer cette stratégie à M3 ou M6 (33, 35). En l'absence de diminution de l'ARN VHD de plus de 2 log, le BLV est alors ajouté.

En cas d'impossibilité d'utilisation du BLV, un traitement par du pegIFN $\alpha$  en monothérapie est prescrit.

En cas de contreindication à l'utilisation du pegIFN $\alpha$  (cirrhose Child-Pugh B ou C, et contreindications habituelles de l'IFN, dont psychiatriques, hématologiques, et thyroïdiennes), le BLV est prescrit seul à la dose de 2mg/jour.

L'utilisation du BLV n'est pas recommandée chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 60ml/min. La sécurité et l'efficacité du BLV chez les patients ayant une cirrhose Child-Pugh B ou C n'ont pas encore été clairement établies.

La durée optimale du traitement n'est pas connue. Les recommandations des sociétés savantes pour le traitement par pegIFN $\alpha$  préconisent toutes un traitement d'au moins 48 semaines (1-3). La durée du traitement sera en partie guidée par la réponse virologique, c'est-à-dire la cinétique de décroissance

de l'ARN du VHD et éventuellement de l'AgHBsQ, mais ces marqueurs ont en fait peu de poids (en tant que facteurs prédictifs négatifs), et un traitement bien toléré doit être poursuivi (voir chapitre 6.4). L'APASL et l'OMS proposent de prolonger le traitement (pour une durée de 18 mois au total), mais les études montrant l'intérêt de cette stratégie manquent (4, 5).

Dans les essais cliniques du BLV (associé ou non au pegIFN $\alpha$ ), après un traitement de 24 semaines, environ 2/3 des patients initialement répondeurs ont rechuté, ce qui démontre la nécessité d'un traitement plus long (54, 82). Un traitement de 48 semaines a été évalué dans l'essai Myr203 (BLV seul ou en association avec le pegIFN $\alpha$ , 15 patients dans chaque bras). A la fin du traitement, le taux d'ARN VHD indétectable était plus élevé dans le bras bi-thérapie (12/15 patients dans le bras BLV 2mg + pegIFN $\alpha$ ) que dans les bras de monothérapie par le BLV 2mg (2/15 patients) ou le pegIFN $\alpha$  (2/15 patients). 24 semaines après l'arrêt du traitement, 8 patients restaient ARN négatifs dans le bras bi-thérapie, versus 0 dans les bras monothérapie, et 4 patients du bras combiné avaient même séroconverti dans le système HBs (58). L'intérêt d'un traitement plus long est actuellement évalué dans l'essai Myr301 (144 semaines de traitement puis 96 semaines de suivi).

### 6.1.2. Patient ayant déjà reçu du pegIFN $\alpha$

En deuxième intention, chez un patient non répondeur ou rechuteur à un traitement antérieur par pegIFN $\alpha$ , la bithérapie BLV + pegIFN $\alpha$  reste recommandée, sauf en cas de contre-indication ou d'intolérance à l'IFN. En effet, dans les essais cliniques du BLV, de nombreux patients avaient un antécédent de traitement par IFN $\alpha$  ou pegIFN $\alpha$ , et la nature de la réponse à ce premier traitement n'a pas été prise en compte dans l'évaluation de la réponse virologique au BLV. La stratégie de traitement est donc identique à celle des patients naïfs de tout traitement anti-VHD.

En pratique, malgré les arguments issus des essais cliniques, il est parfois difficile de convaincre un patient ayant un antécédent de non-réponse à un traitement par pegIFN $\alpha$ , ou un antécédent de mauvaise tolérance au pegIFN $\alpha$ , de reprendre un traitement comportant cette molécule. L'accord et la compliance du patient au traitement antiviral restent indispensables.

### 6.1.3. Patient après échec du bulevirtide

La définition de l'échec au BLV est malaisée (voir chapitre 6.4). Une inclusion de ces patients dans les essais cliniques en cours (essais comportant du LNF et/ou du pegIFN $\lambda$ ) est à privilégier. Cependant, certains essais cliniques comportent des bras de traitement par placebo, et l'inclusion de patients ayant une maladie hépatique sévère doit être discutée en RCP (risque personnel pour le patient en cas de randomisation dans un bras placebo).

En cas d'échec d'une bithérapie BLV + pegIFN $\alpha$  et d'impossibilité d'inclusion dans un essai, il est possible d'obtenir du LNF à la dose de 50mg 2x/jour + 100mg 2x/j de RTV (voie orale) ou du REP 2139-Mg à la dose de 250mg 1x/semaine (voie SC). Ces médicaments disposent en France d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC), ex-ATU nominative. Les démarches restent cependant longues à l'heure actuelle. La demande d'AAC est réalisée sur le logiciel e-Saturne par le pharmacien hospitalier (plus d'information sur le site de l'ANSM à la page <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionnel-de-sante/demande-dautorisation-daccés-compassionnel>).

En cas de mauvaise tolérance digestive, le LNF peut être réduit à 25 mg 2x/jour + RTV.

### **Proposition de recommandations :**

Il est recommandé de décider du choix du traitement anti-VHD lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (AE).

Il est recommandé de toujours associer un traitement anti-VHB par analogue nucléos(t)idique (NA) au traitement du VHD (AE).

Dans l'état actuel des connaissances, chez un patient naïf, en l'absence de cirrhose décompensée Child-Pugh B ou C, il est recommandé de mettre en œuvre un traitement par bithérapie BLV 2mg/jour (voie sous-cutanée) + pegIFN $\alpha$  180 $\mu$ g/sem (voie sous-cutanée) (AE).

Chez les patients répondeurs/rechuteurs ou non répondeurs après un traitement par pegIFN $\alpha$ , une bithérapie BLV + pegIFN $\alpha$  est recommandée (AE).

En cas de contraindication ou d'intolérance au pegIFN $\alpha$ , il est recommandé d'envisager une monothérapie par BLV (AE).

Il est recommandé d'envisager une monothérapie par pegIFN $\alpha$  :

- en cas d'impossibilité pratique d'utilisation du BLV
- chez certains patients ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse au pegIFN $\alpha$ , avec réévaluation à 3 ou 6 mois et ajout de BLV en cas d'inefficacité (AE)

En cas d'échec d'une stratégie comprenant du BLV, il est recommandé de privilégier l'inclusion des patients dans un essai clinique ne comportant pas de bras placebo (AE).

En cas d'échec d'une stratégie comprenant du BLV, si l'inclusion des patients dans un essai clinique n'est pas possible, il est recommandé d'envisager un traitement par du LNF (50mg 2x/jour + RTV 100mg 2x/j, voie orale) ou du REP 2139-Mg (250mg 1x/sem, voie sous-cutanée), qui disposent d'une autorisation d'accès compassionnel (AE).

Une éducation thérapeutique est recommandée pour une utilisation optimale du BLV (AE).

## 6.2. Quel est le suivi du patient sous traitement ?

Tableau 17 : Recommandations nationales et internationales concernant le suivi des patients sous traitement anti-VHD

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
AFEF, 2014, (1), France	Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C	Mesure de l'ARN VHD tous les 3 mois + ADN VHB et AgHBsQ
EASL, 2017, (2), Europe	Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Mesure de l'ARN VHD et de l'AgHBsQ à S12 et S24
APASL, 2015, (4), Asie-Pacifique	Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update	Mesure de l'ARN VHD après 3 à 6 mois de traitement
AASLD, 2018, (3), Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Mesure de l'ADN du VHB et de l'ARN du VHD
AFEF, 2020, (6), France	Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies	Mesure tous les 3 mois des taux d'ALAT, ARN du VHD, ADN du VHB et antigène HBs.
Ferraz et al, 2020, (8), Brésil	Brazilian society of hepatology and Brazilian society of Infectious diseases guidelines for	Mesure de l'ARN VHD à 6 mois et à la fin du traitement

	the diagnosis and treatment of Hepatitis B	
<b>EASL, 2023, (15) Europe</b>	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus	Mesure de l'ARN VHD et de l'ADN VHB tous les 6 mois, et de l'AgHBsQ tous les 6 à 12 mois. Mesure des marqueurs biochimiques tous les 3 à 6 mois. Surveillance clinique régulière. Elastométrie annuelle.

Le suivi du patient ayant une hépatite Delta sous traitement est très peu abordé dans les recommandations internationales et est souvent restreint au suivi virologique pour évaluer l'efficacité du traitement. Un suivi médical est recommandé 1 fois par mois pendant les 3 premiers mois du traitement antiviral, puis 1 fois tous les 3 mois, pendant toute la durée du traitement. Il comprend un volet clinique, biologique et virologique. La fréquence des consultations et des bilans doit cependant s'adapter à la situation de chaque patient.

### 6.2.1. Suivi clinique

Le suivi clinique vise à s'assurer de la bonne compliance du patient et à évaluer la tolérance du traitement.

Le BLV est bien toléré par les patients par rapport au pegIFN $\alpha$ . Toutefois, son administration consiste en une injection sous-cutanée quotidienne et le médicament doit être reconstitué par le patient. La solution obtenue est stable pendant 2 heures à température ambiante. Par expérience, il reste d'utilisation complexe comparé au pegIFN $\alpha$ , qui est présenté sous forme de stylo prérempli. Une éducation thérapeutique à l'utilisation du BLV est indispensable. La prescription d'un(e) infirmier(ère) à domicile les premiers jours du traitement est recommandée, afin que celui(elle)-ci apprenne aux patients à préparer la solution et à s'injecter le BLV.

On peut noter que de nombreux patients sont non-francophones, ce qui complique l'éducation thérapeutique, d'où l'intérêt de recourir si besoin à l'interprétariat tout au long du parcours du patient, et l'importance de développer des supports visuels. Le recours à un interprétariat professionnel doit être systématiquement privilégié en présence d'un patient non-francophone. Des recommandations spécifiquement adaptées au domaine de la santé ont été éditées par la HAS en 2017 (83). Des solutions doivent être proposées aux patients ne pouvant pas conserver leurs médicaments (pegIFN $\alpha$  et BLV) à +4°C : conservation dans un cabinet paramédical proche du domicile du patient, dans les locaux d'une association, ... L'accès à un appartement thérapeutique peut se discuter au cas par cas dans des situations personnelles difficiles.

Le suivi clinique veillera aussi à s'assurer de la tolérance au pegIFN $\alpha$  et notamment le risque d'effets indésirables psychiatriques.

La consultation clinique de suivi trimestriel peut être réalisée par un(e) IDE d'éducation thérapeutique, si ce dispositif est disponible, en alternance avec un suivi médical. Certaines associations peuvent également proposer un accompagnement ou une éducation thérapeutique. Les pharmaciens hospitaliers responsables de la délivrance du BLV ont également un rôle à jouer dans l'éducation thérapeutique du patient.

### 6.2.2. Suivi virologique

Il permet d'évaluer l'efficacité du traitement antiviral et, dans une certaine mesure, de décider ou non de la poursuite du traitement.

Le suivi de l'ARN du VHD est indispensable au suivi du traitement et est recommandé par toutes les sociétés savantes (1-5, 15). Le suivi de l'ADN du VHB est associé systématiquement, afin de s'assurer de l'absence de réactivation du VHB et de l'efficacité du traitement par NA. Le suivi quantitatif de l'AgHBs est recommandé par l'AFEF et l'EASL (1, 2, 15).

Des contrôles trimestriels de l'ARN du VHD, de l'ADN du VHB et de l'AgHBs quantitatif sont recommandées.

### 6.2.3. Suivi biologique

Le suivi biologique permet de s'assurer de la tolérance du traitement. Le dosage régulier des transaminases participe également à l'évaluation de l'efficacité du traitement, en complément du suivi virologique (la définition de la réponse combinée associant une diminution de 2 log de l'ARN du VHD et la normalisation des ALAT).

Les examens recommandés comprennent au minimum un suivi de la numération-formule sanguine (NFS), de l'ionogramme sanguin avec mesure de la créatinine et du phosphate, et du bilan hépatique. Le suivi biologique du traitement par pegIFN $\alpha$  est le même que pour les patients mono-infectés par le VHB (voir chapitre VHB) : NFS, plaquettes, TP, TSH, bilirubine. Le suivi de la NFS est hebdomadaire pendant les 3 premiers mois de traitement.

Bien que les essais cliniques aient montré une augmentation des acides biliaires conjugués à la taurine et à la glycine lors du traitement par BLV, celle-ci est sans conséquence clinique. Le dosage des acides biliaires n'est donc pas nécessaire, mais peut permettre dans certains cas de s'assurer de la compliance du patient.

#### **Proposition de recommandations :**

Pour les patients sous traitement, il est recommandé un suivi clinique, biologique et virologique pendant toute la durée du traitement (Grade A).

Il est recommandé d'évaluer l'observance et la tolérance des traitements par un suivi clinique et biologique 1 fois/mois pendant 3 mois puis tous les 3 mois pendant toute la durée du traitement (AE).

Il est recommandé d'évaluer l'efficacité du traitement par des mesures trimestrielles des transaminases, de l'ARN du VHD et de l'ADN du VHB et des mesures semestrielles de l'AgHBs quantitatif (AE).

Le suivi clinique peut être réalisé en alternance par le médecin et un autre professionnel (IDE d'éducation thérapeutique, pharmacien hospitalier...) (AE).

### 6.3. Quels sont les facteurs prédictifs de réponse au traitement antiviral ?

Tableau 18 : Recommandations nationales et internationales concernant les facteurs prédictifs de réponse au pegIFN $\alpha$ .

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EASL, 2017, (2), Europe	Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Cinétique de l'ARN du VHD et de l'AgHBsQ à S12 et à S24
AFEF, 2014, (1), France	Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C	Diminution > 3 log de l'ARN du VHD ou ARN négatif à S24
Ferraz et al, 2020, (8), Brésil	Brazilian society of hepatology and Brazilian society of Infectious diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Hepatitis B	ARN du VHD négatif à S24 et à la fin du traitement
AFEF, 2020, (6), France	Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies	ARN du VHD négatif à S24, taux d'AgHBs < 1000 UI/mL à S24 Combinaison à S24 de la baisse de l'antigène HBs de la baisse de l'ARN du VHD
EASL, 2023, (15) Europe	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus	A l'initiation du traitement : taux faibles d'ARN VHD et d'AgHBsQ, souche de génotype VHD-5 Sous traitement : taux d'ARN VHD à S24, taux d'AgHBs < 1000 UI/mL à S24

Tableau 19 : Etudes cliniques évaluant les facteurs prédictifs de réponse au traitement anti-VHD

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Roulot D, et al, 2020, (33), France	Etude rétrospective, multicentrique	N=1112, dont 584 traités avec de l'IFN $\alpha$ ou du pegIFN $\alpha$	na	ARN VHD négatif sur le dernier bilan disponible	RVS 46% (patients nés en Afrique sub-saharienne) vs 29% (autre origine)	Limites : étude rétrospective, durée de traitement non définie et variable Niveau de preuve : 4
De Ledinghen V, et al, 2022, (84), France	Données de l'accès précoce du BLV, multicentrique	N=122 Traitement 12 mois minimum (A) n=68 BLV 2mg qd (B) n=54 BLV 2mg qd + pegIFN $\alpha$ 70% hommes, âge médian 41 ans, 64% fibrose avancée ou cirrhose	na	ARN VHD négatif Réponse combinée $\searrow$ ARN>2log et normalisation des ALAT)	Facteur associé à une meilleure réponse : ajout de pegIFN $\alpha$ Facteurs non prédictifs (réponse combinée) : cirrhose, ARN VHD, ALAT, AgHBsQ, NA Facteur prédictif (ARN négatif à S48) : ARN VHD < 6,5 log à S0, diminution de l'ARN du VHD > 2 log à S12	Présentation en congrès uniquement Analyse à S48 Limites : les critères d'inclusion sont ceux de l'accès précoce au BLV, cohorte de vraie vie, pas de biopsie systématique Niveau de preuve : 2
Fontaine H, et al, 2022, (79), France	Cohorte prospective ANRSEP01 BuleDelta	N=132 (A) BLV qd 2mg (B) BLV qd 2mg + pegIFN $\alpha$ (39%) 67% hommes, âge moyen 42 ans, 54% caucasiens, 44% Afrique SS	na	Réponse combinée ( $\searrow$ ARN >2log et normalisation des ALAT)	Facteur associé à une meilleure réponse : ajout de pegIFN $\alpha$ Facteurs non prédictifs (réponse combinée) : ARN VHD, ALAT, AgHBsQ	Présentation en congrès uniquement Analyse intermédiaire à S24 Limites : inclusions rétrospectives et prospectives, critères larges d'inclusion, cohorte de vraie vie, pas de biopsie systématique Niveau de preuve : 2

En l'état actuel des connaissances, aucun facteur prédictif de réponse au traitement anti-VHD n'est clairement établi et validé.

Malgré l'ancienneté du traitement des patients VHD par pegIFN $\alpha$ , seuls quelques facteurs ont été identifiés comme prédictifs d'une réponse au traitement par pegIFN $\alpha$ . En raison de la relative nouveauté du BLV, les facteurs prédictifs de réponse aux traitements contenant du BLV ont été peu évalués. Les données proviennent principalement de l'analyse des patients inclus dans la cohorte française d'accès précoce (ex-ATU de cohorte) et dans l'observatoire ANRSEP01 Buledelta (77, 79).

Il est important de rappeler que les critères d'efficacité virologique utilisés dans les essais cliniques ou les études en vie réelle sont variables (ARN VHD indétectable, diminution de l'ARN VHD > 2 log, critère FDA combiné alliant diminution > 2 log et normalisation des transaminases) et que les durées de traitements sont différentes.

### 6.3.1. Facteurs prédictifs à l'initiation du traitement

Dans la cohorte Deltavir (étude rétrospective multicentrique ayant inclus 1112 patients VHD+ suivis en France pendant une durée médiane de 3 ans, dont environ la moitié ont été traités par IFN $\alpha$  ou pegIFN $\alpha$ ), l'origine africaine et l'infection par un virus de génotype 5 étaient associées à une probabilité plus élevée d'être ARN VHD négatif lors de la dernière visite dans l'étude (33).

Pour le BLV, l'analyse de la cohorte Buledelta et de la cohorte d'accès précoce a montré que l'adjonction d'interféron était significativement associée à une meilleure réponse virologique. Dans ces deux cohortes, les transaminases, le taux d'AgHBsQ, ou l'ARN VHD à J0 ne permettaient pas de prédire la réponse au traitement (réponse combinée selon les critères de la FDA). Si l'on retient l'ARN VHD indétectable comme critère d'efficacité, un ARN VHD à J0 > 6,5 log était associé à un risque d'échec thérapeutique (OR 0.45,  $p=0.01$ ) (84). Dans l'essai Myr301, les patients cirrhotiques répondaient mieux au traitement que les patients non-cirrhotiques, mais il s'agit uniquement d'un résultat préliminaire à S24 (62).

Pour tous les traitements (pegIFN $\alpha$ , BLV et LNF), un ARN VHD faible à J0 semble associé à une meilleure chance de réponse au traitement, mais aucun seuil n'a été défini.

### 6.3.2. Facteurs prédictifs sous traitement

Pour un traitement en monothérapie par pegIFN $\alpha$ , la cinétique d'évolution de l'ARN du VHD et de l'AgHBsQ à S12 et S24 peut être prise en considération (2). Une réponse virologique précoce à S24 (diminution de l'ARN > 3 log ou ARN négatif, selon les auteurs) est prédictive d'une réponse virologique soutenue (1, 15, 85).

Cependant, si le traitement est bien toléré, tous les auteurs s'accordent à proposer une prolongation du traitement, car certains patients peuvent présenter une réponse virologique tardive (au-delà de 6 mois).

Pour les traitements comportant du BLV, les données françaises de la cohorte d'accès précoce montrent qu'une diminution de l'ARN du VHD de plus de 2 log à M3 est prédictive d'une réponse virologique à 1 an (sous traitement). Il n'y a pas encore de donnée sur la persistance de la réponse virologique après l'arrêt du traitement.

**Proposition de recommandations :**

Dans l'état actuel des connaissances, et compte tenu de l'absence de facteurs prédictifs de réponse au traitement contenant du BLV, aucune recommandation ne peut être faite (AE).

## 6.4. Quelles sont les règles d'arrêt du traitement antiviral ?

Tableau 20 : Recommandations nationales et internationales concernant les règles d'arrêt du traitement anti-VHD

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EASL, 2017, (2), Europe	Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Pas de règle d'arrêt pour le pegIFN $\alpha$ si le traitement est bien toléré
AFEF, 2014, (1), France	Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C	Arrêt à S48 si ARN VHD négatif ou si absence de diminution ; poursuite si diminution de l'ARN > 2 log
APASL, 2015, (4), Asie-Pacifique	Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update	Durée optimale de traitement non définie
OMS, 2015, (5), Monde	Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic Hepatitis B infection	Durée d'indélectabilité de l'ARN VHD inconnue après la fin du traitement pour obtenir une Réponse Virologique Soutenue (RVS)
Ferraz et al, 2020, (8), Brésil	Brazilian society of hepatology and Brazilian society of Infectious diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Hepatitis B	Poursuivre le traitement jusqu'à S72 en cas de diminution de l'ARN VHD à S24 sans atteindre l'indélectabilité
NICE, 2017, (7), Angleterre	Hepatitis B (chronic) : diagnosis and treatment	Arrêt du pegIFN $\alpha$ si absence de diminution de l'ARN VHD à S24 ou à S48 ; sinon, poursuivre et évaluer la réponse annuellement Arrêt du traitement en cas de séroconversion HBs
EASL, 2023, (15) Europe	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus	Pas de règle d'arrêt. Pour le pegIFN $\alpha$ , personnaliser la durée du traitement en fonction des cinétiques de l'ARN VHD et de l'AgHBsQ. Pour le BLV, maintenir le traitement tant qu'un bénéfice clinique est observé

À ce jour, il n'y a pas de recommandation claire dans la littérature pour l'arrêt du pegIFN $\alpha$  et/ou du BLV, que ce soit pour inefficacité clinique ou virologique, ou au contraire chez un patient ayant une bonne réponse virologique.

Plusieurs éléments expliquent cette difficulté : les critères d'efficacité utilisés dans les essais cliniques sont variables (ARN VHD indétectable, diminution de l'ARN VHD > 2 log, critère combiné alliant diminution > 2 log et normalisation des transaminases) ; il existe plusieurs cinétiques possibles de réponse au pegIFN $\alpha$  (répondeur rapide ou lent, non répondeur, répondeur-rechuteur) (85) ; les rechutes sont nombreuses après la fin d'un traitement trop court (par pegIFN $\alpha$  ou par BLV) (48, 51, 54, 82) ; les facteurs de réponse au traitement ont une mauvaise valeur prédictive négative, ...

Pour un traitement par pegIFN $\alpha$  en monothérapie, il est classiquement recommandé d'arrêter le traitement après 48 semaines si l'ARN du VHD est indétectable (1). Cependant la durée optimale d'indétectabilité avant l'arrêt du traitement n'est pas connue. Il est légitime de prolonger le traitement pendant 72 ou 96 semaines en cas de réponse tardive (ARN négatif à S48 mais qui était toujours positif à S24). Toutes les recommandations proposent de prolonger ou de poursuivre le traitement par pegIFN $\alpha$  en cas de réponse partielle à S48 (diminution de l'ARN du VHD > 2 log mais absence de négativation) (1). L'EASL propose de ne pas appliquer de règle d'arrêt si le traitement est bien toléré, en raison des réponses tardives possibles (2, 15).

Sous pegIFN $\alpha$ , une absence de diminution de l'ARN du VHD à S48 identifie un non-répondeur, et le traitement peut être arrêté (1).

Avec la mise à disposition du BLV, et la possibilité de traitement en mono ou en bithérapie, il existe maintenant plusieurs possibilités d'adapter le traitement antiviral. Il convient de rester prudent, ces stratégies n'ayant pas fait l'objet de validation dans des études cliniques.

Dans l'état actuel des connaissances, en cas de réponse virologique (ARN du VHD indétectable, ou diminution de plus de 2 log avec normalisation des transaminases), la poursuite du traitement est recommandée (15). A noter que lorsqu'un traitement comprend du BLV en bithérapie, les transaminases se normalisent moins fréquemment et moins rapidement qu'en monothérapie. En conséquence, l'absence de normalisation des transaminases ne correspond pas à un critère d'arrêt strict. Si une diminution de 2 log de l'ARN VHD est obtenue à S24, il est recommandé de poursuivre le traitement.

Chez un patient sous BLV en monothérapie dont l'ARN VHD n'a pas diminué de plus de 2 logs à S24, ou en cas de rebond de l'ARN VHD sous traitement, l'ajout de pegIFN $\alpha$  au traitement peut être envisagé. En cas de contreindication au pegIFN $\alpha$ , il faut envisager un traitement par LNF ou par REP 2139-Mg (voir chapitre 6.1.3). En dernier recours, certains experts recommandent de poursuivre le traitement par BLV en cas d'amélioration des transaminases, malgré l'absence de réponse virologique.

En cas d'intolérance ou d'effets indésirables au pegIFN $\alpha$ , il est possible d'arrêter ou de diminuer la dose de pegIFN $\alpha$ , sans arrêter le BLV.

Certains experts s'appuient également sur la cinétique d'évolution de l'AgHBsQ au cours du traitement par bithérapie BLV + pegIFN $\alpha$ , et continuent la bithérapie tant que l'AgHBsQ suit une pente décroissante. Lorsqu'un plateau est atteint, le pegIFN $\alpha$  est interrompu et seul le BLV est poursuivi. Cette stratégie ne repose cependant sur aucune étude publiée.

En cas de perte de l'AgHBs et/ou d'apparition d'Ac anti-HBs (événement rare), les traitements peuvent être arrêtés, en respectant cependant un délai non encore défini. Chez certains patients ayant une fibrose peu évoluée, dont l'ARN VHD est indétectable depuis au moins 6 mois, il est possible d'arrêter le traitement antiviral malgré la persistance d'un AgHBsQ positif. Le traitement anti-VHD sera repris en cas de rechute virologique.

**Proposition de recommandation :**

Il est recommandé de poursuivre la bithérapie BLV + pegIFN $\alpha$  pendant au moins 48 semaines en l'absence d'intolérance (Grade A).

En l'absence de règles d'arrêt du traitement clairement définies, il est recommandé de prolonger le traitement en cas de réponse partielle (diminution mais non négativation de l'ARN du VHD) (AE).

Une durée d'indéteçtabilité de l'ARN du VHD d'au moins 6 mois est recommandée avant d'envisager un arrêt du traitement et/ou un passage en monothérapie, après discussion en RCP (AE).

## 6.5. Quel est le suivi après la fin du traitement antiviral ?

Classiquement, dans les essais cliniques, la RVS est définie par un ARN du VHD indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement et les patients ne font pas l'objet d'un suivi prolongé post-traitement. Or, dans le cas de l'infection par le VHD, l'ensemble des données de la littérature montre que la rechute virologique peut être tardive et peut survenir même 5 à 10 ans après la négativation initiale de l'ARN du VHD. Avec le pegIFN $\alpha$ , les rechutes sont fréquentes même plusieurs années après l'arrêt du traitement (48, 51). Dans les essais cliniques du BLV, le suivi était limité à 6 mois après la fin du traitement, il existe donc peu de données sur d'éventuelles rechutes plus tardives. Un essai clinique est en cours (essai Myr 301) pour étudier cette question.

Il est recommandé une surveillance régulière de l'ARN du VHD et de l'ADN du VHB, ainsi que des transaminases : 1 fois tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois. Certains auteurs recommandent également un suivi quantitatif de l'AgHBs de façon semestrielle, même si aucune étude n'a démontré formellement son intérêt, en dehors de la surveillance d'une éventuelle séroconversion HBs. De plus, le patient doit continuer à être suivi pour son infection par le VHB (15).

Tous les patients ayant initialement une fibrose F3-F4 nécessitent un dépistage strict du CHC, consistant en une échographie abdominale et une détermination de l' $\alpha$ -foetoprotéine tous les six mois.

**Proposition de recommandations :**

En l'absence de définition de la réponse virologique prolongée pour l'hépatite Delta, un suivi biologique et virologique prolongé est recommandé, avec un dosage trimestriel des transaminases et de l'ARN du VHD pendant 1 an, puis semestriel, et un suivi semestriel de l'ADN du VHB et de l'AgHBs quantitatif (AE).

Le dépistage du CHC par échographie semestrielle est recommandé chez tous les patients ayant initialement une fibrose F3-F4 (Grade A).

## 6.6. Stratégies futures

Actuellement, le traitement du VHD n'est pas optimal : le taux d'efficacité virologique reste modéré, le traitement quotidien est lourd et le risque de rechute après l'arrêt du traitement est important.

Les experts envisagent tous des stratégies futures avec des traitements combinés, associant plusieurs médicaments ayant des cibles différentes. Plusieurs essais cliniques sont en cours avec du LNF, +/- du pegIFN alpha ou lambda : essai de phase 3 D-LIVR (LNF/RTV +/- pegIFN $\alpha$ ), essai de phase 2 LIFT (LNF/RTV +/- pegIFN $\lambda$ ), essai de phase 3 LIMT (pegIFN $\lambda$  180  $\mu$ g/semaine en monothérapie). Le pegIFN $\lambda$ , qui agit préférentiellement au niveau du foie, serait mieux toléré que le pegIFN $\alpha$ .

L'efficacité d'une stratégie associant le BLV et le LNF n'a jamais été évaluée. Une association entre le BLV et le pegIFN $\lambda$  pourrait également donner des résultats intéressants en termes d'efficacité et de tolérance.

Un essai encourageant analysant l'efficacité du REP 2139-Mg chez 12 patients a été publié : 9/12 patients étaient ARN VHD négatif à la fin du traitement, et 7/12 restaient ARN négatif après 1 an de suivi (75). Un effet sur l'AgHBs a également été observé, avec 6 patients AgHBs négatif à la fin du traitement, et 5 après 1 an de suivi. Par ailleurs 9 patients présentaient toujours des transaminases normales 1 an après la fin du traitement. Les données à long terme semblent confirmer la persistance de la réponse virologique chez les patients initialement répondeurs. Cependant, dans cet essai, le REP 2139-Mg a été utilisé par voie IV, ce qui complique son utilisation pour les patients. Une formulation par voie SC est maintenant disponible en accès compassionnel.

Ces traitements anti-VHD pourront peut-être dans l'avenir être utilisés en combinaison à de nouveaux traitements anti-VHB encore en développement, visant à diminuer le titre d'AgHBs (ex : inhibiteurs de capsid, siRNA, oligonucléotides antisens, Ac monoclonaux...) (voir chapitre VHB).

## 7. Quelle est la prise en charge des patients non traités ?

Tableau 21 : Recommandations nationales et internationales concernant le suivi des patients non traités

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EASL, 2017, (2), Europe	Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Patients ayant une maladie décompensée : à évaluer pour transplantation hépatique
EASL, 2023, (15) Europe	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus	Ré-évaluation tous les 6 à 12 mois. Mesure de l'ARN du VHD, de l'ADN du VHB et de l'AgHBsQ Dépistage du CHC par échographie tous les 6 mois chez les patients avec une fibrose avancée ou une cirrhose Les patients avec une cirrhose décompensée doivent être évalués en vue d'une transplantation hépatique

Hormis dans les récentes recommandations de l'EASL, ce point n'est quasiment jamais abordé dans les recommandations des sociétés savantes internationales. Cette prise en charge concerne les patients pour lesquels un traitement n'est pas recommandé (absence de fibrose ou fibrose minimale F1), ou pour lesquels la mise en route d'un traitement antiviral est impossible dans l'immédiat (décision du patient, conditions sociales, ...).

Il n'est pas possible de prédire la vitesse d'évolution de la maladie hépatique et pour ces patients une mesure des transaminases, de l'ADN du VHB et de l'ARN du VHD tous les 6 mois est recommandée. Un suivi annuel de l'AgHBs quantitatif peut également être utile. Pour suivre l'aggravation éventuelle de la fibrose hépatique, il ne faut pas hésiter à renouveler la biopsie hépatique. Certains experts autorisent néanmoins le suivi du patient par des mesures régulières de l'élasticité hépatique, à condition que la mesure initiale ait été concordante avec le résultat de la biopsie hépatique et en l'absence de comorbidité intercurrente.

Les indications à un traitement antiviral doivent être reposées de façon régulière.

Tous les patients ayant une fibrose F3-F4 nécessitent un dépistage strict du CHC, consistant en une échographie abdominale et une détermination de l' $\alpha$ -foetoprotéine tous les six mois (15).

En cas de cirrhose Child-Pugh B ou C, un traitement par pegIFN $\alpha$  ou par BLV est contre-indiqué et la transplantation hépatique représente la seule option possible. Dans ce cas, la récurrence de l'infection par le VHB et, par conséquent aussi par le VHD, peut être évitée de manière efficace grâce à une prophylaxie utilisant les immunoglobulines et les analogues nucléos(t)idiques (15).

#### **Proposition de recommandations :**

Chez les patients non traités, il est recommandé de pratiquer une mesure des transaminases, de l'ADN du VHB et de l'ARN du VHD tous les 6 mois, et de l'AgHBsQ tous les ans (AE).

Pour le suivi de la fibrose hépatique, en attendant la validation éventuelle des tests non invasifs, il est recommandé de répéter les biopsies hépatiques sauf :

- en cas de signe évident de cirrhose
- en cas de mesure d'élastométrie initiale concordante avec le résultat de la biopsie (AE).

Chez tous les patients non traités ayant une fibrose F3-F4, le dépistage du CHC par échographie semestrielle est recommandé (Grade A).

L'indication à un traitement antiviral doit être réévaluée de façon régulière en RCP (Grade A).

## 8. Prise en charge des populations particulières

### 8.1. Co-infection par le VIH et/ou le VHC

Tableau 22 : Recommandations nationales et internationales concernant le suivi des patients avec des infections virales supplémentaires

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
AFEF, 2014, (1), France	Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C	Le VIH est un facteur péjoratif sur la fibrose du VHD
EACS, (14), 2021, Europe	EACS guidelines, version 11.0	<p>Les Ac anti-VHD doivent être recherchés chez tous les patients vivant avec le VIH (PVVIH) positifs pour l'AgHBs, et l'ARN du VHD doit être mesuré si les Ac anti-VHD sont positifs</p> <p>Les PVVIH infectés par le VHD doivent être adressés à des centres universitaires pour bénéficier d'un traitement et si possible être inclus dans les essais évaluant les nouveaux médicaments anti-VHD</p> <p>En l'absence de seuils clairement établis, les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose doivent être utilisés avec précaution</p> <p>Compte tenu de son activité anti-VHB, le TDF/TAF doit faire partie du traitement ARV afin de réduire l'ADN du VHB</p> <p>Chez les patients co-infectés par le VHD et ayant une fibrose significative (<math>\geq</math> F2), un traitement prolongé (au moins 12 mois) par du pegIFNa peut être considéré, en association avec un traitement ARV contenant du TDF</p> <p>Le BLV est une nouvelle option thérapeutique qui doit être envisagée s'il est disponible</p> <p>L'efficacité du traitement doit être évaluée par des mesures de l'ADN du VHB et de l'ARN du VHD, et par le suivi des marqueurs biochimiques</p> <p>La persistance d'un ARN du VHD négatif après l'arrêt du traitement et la séroconversion HBs sont les objectifs idéaux du traitement, même s'ils ne peuvent être obtenus que chez un nombre limité de PVVIH. Une rémission histologique de la maladie hépatique est un objectif moins ambitieux mais plus réalisable</p> <p>Chez les PVVIH avec une maladie décompensée ou un CHC, une transplantation hépatique à partir d'un donneur AgHBs négatif doit être envisagée</p>
EASL, 2023, (15) Europe	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus	Les co-infections virales supplémentaires (VIH, VHC) sont un facteur de risque de progression de la maladie hépatique

Tableau 23 : Etudes de vraie vie évaluant la réponse au traitement anti-VHD chez les patients infectés par le VIH

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>De Ledinghen V, et al, France (communication personnelle)</b>	Données de l'accès précoce du BLV, multicentrique	N=21 patients VIH+ Traitement pendant 12 mois minimum (A) n=13 BLV 2mg qd (B) n=8 BLV 2mg qd + pegIFN $\alpha$  71% hommes, âge moyen 48 ans, cirrhose 52%, CD4 médian 571/mm <sup>3</sup>	na	Tolérance et efficacité (réponse combinée $\searrow$ ARN >2log et normalisation des ALAT)	Pas d'effets indésirables parituciers, pas de changement de traitement ARV  8 arrêts de traitement avant S48  $\searrow$ ARN à S48 : -4,19 log ARN négatif à S48 : (A) 67%, (B) 71%  $\searrow$ ARN >2log : (A) 78%, (B) 71%  Normalisation des transaminases à S48 : (A) 62%, (B) 43%	Présentation en congrès uniquement  Limites : les critères d'inclusion sont ceux de l'accès précoce au BLV, cohorte de vraie vie, pas de biopsie systématique  Niveau de preuve : 2

Les voies de transmission du VHD se superposent à celles des autres infections virales chroniques, en particulier le VHC et le VIH. Les tri-infections (VIH-VHB-VHD ou VHB-VHC-VHD) et quadri-infections (VIH-VHB-VHC-VHD) sont fréquentes chez des individus porteurs d'anticorps anti-VHD, et un dépistage régulier des anticorps anti-VHC et anti-VIH est recommandé.

Généralement, des infections concomitantes ou successives par plusieurs virus aboutissent à une maladie hépatique plus agressive ou plus grave, et des incidences plus élevées de cirrhose, de CHC et de décès liés à la maladie hépatique.

Les usagers de drogues sont une population particulièrement à risque d'infections virales multiples et fréquentes du fait des mêmes modes de transmission des différents virus hépatiques. Malgré la vaccination anti-VHB et les campagnes de réduction des risques (seringues à usage unique), les usagers de drogues demeurent un réservoir important pour les hépatites virales.

Par ailleurs, l'usage de drogues est souvent massif au sein de la population carcérale, et la transmission des virus des hépatites y constitue un problème de santé publique. Peu de données sont disponibles sur la prévalence du VHD parmi cette population.

### 8.1.1. Co-infection VIH

Environ 40 millions de personnes sont infectées par le VIH dans le monde. Parmi elles, en Europe, selon les études, 10 à 15% des patients AgHBs+ sont également infectées par le VHD (Soriano AIDS 2011). Les principaux groupes à risque de tri-infection VIH-VHB-VHD sont les usagers de drogues par voie injectable et les personnes migrantes originaires de régions endémiques, mais également les personnes avec des pratiques sexuelles à risque (multipartenariat, travailleurs du sexe, usage de drogues associé au sexe). Dans une étude réalisée sur une cohorte suisse de patients VIH-VHB (n=818), la prévalence de l'infection par le VHD est de 15,4%, avec un taux de 63% d'infection VHD répliquative (ARN VHD positif). Les risques relatifs de CHC et de décès liés au foie associés à l'infection VHD étaient respectivement de 9,30 (IC 3,03-28,61) et de 7,71 (IC 3,13-18,97) (Beguelin J Hepatol 2017).

Les PVVIH infectés par le VHD ont généralement été exclus des essais cliniques VHD (ref Abdrakhman, ref Lampertico). Concernant l'utilisation du pegIFN $\alpha$ , le recul clinique est suffisant pour que la société européenne EACS recommande son utilisation en première intention. Malgré l'absence de données, elle positionne également le BLV comme une option potentielle (ref EACS).

Dans la cohorte d'accès précoce au BLV, 21 patients infectés par le VIH ont bénéficié d'un traitement pour le VHD (BLV +/- pegIFN $\alpha$ ) (77). Aucune différence de réponse et de tolérance au traitement n'a été remarquée. Le traitement contre le VHD peut donc être prescrit aux patients VIH, selon les mêmes modalités que les patients non-VIH.

Il existe un risque d'interaction de certains antirétroviraux (inhibiteur de protéase ou d'intégrase boosté par du ritonavir ou du cobicistat) avec le LNF, en raison de l'association de ce médicament avec le RTV. Une adaptation du traitement ARV peut être nécessaire (voir chapitre VIH).

Comme tous les patients infectés par le VHD, en cas de fibrose sévère, les patients doivent bénéficier d'une échographie et d'un dosage de l' $\alpha$ -foetoprotéine tous les 6 mois pour le dépistage du CHC.

### 8.1.2. Co-infection VHC

Voir les chapitres sur l'infection VHC et sur la co-infection VHB-VHC.

Le traitement d'une infection VHC répliquative est indiqué chez tous les patients tri-infectés VHB-VHC-VHD. Les antiviraux directs sont prescrits selon les mêmes modalités que chez les patients mono-infectés par le VHC. Un traitement anti-VHB par analogue nucléos(t)idique (TDF ou ETV) est associé en cas d'ADN VHB > 2 000 à 20 000 UI/mL selon le statut HBe. L'ADN du VHB et l'ARN du VHD doivent être surveillés pendant et après le traitement du VHC. En effet, il a été décrit un risque de réactivation du VHB lors du traitement du VHC. Ce risque n'a pas été évalué dans le cadre des tri-infections VHB-VHC-VHD.

Une fois l'infection VHC guérie, un bilan hépatique complet est de nouveau réalisé, et le dossier est présenté en RCP afin de définir s'il existe une indication à un traitement anti-VHD.

#### **Proposition de recommandations :**

Il est recommandé de traiter les patients infectés par le VIH contrôlés sur le plan immunovirologique et présentant une infection VHD répliquative selon les mêmes indications et modalités que les patients séronégatifs pour le VIH (AE).

En cas de traitement par le LNF/RTV, il est recommandé d'apporter une attention au risque d'interaction médicamenteuse avec le traitement antirétroviral (ARV) du patient (AE).

Il est recommandé une surveillance clinique, biologique, virologique et échographique identique à celle des patients séronégatifs pour le VIH (AE).

Chez tous les patients tri-infectés VHB-VHD-VHC, il est recommandé de traiter l'infection VHC répliquative préalablement à l'instauration du traitement anti-VHD (Grade A).

Il est recommandé de statuer sur l'éligibilité à un traitement du VHD après l'éradication du VHC (Grade A).

## 8.2. Enfants et adolescents

Tableau 24 : Résultats des recommandations nationales et internationales concernant la population pédiatrique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
ESPGHAN, 2013, (13), Europe	Management of chronic hepatitis B in childhood	Les enfants ayant une co-infection par le VHD présentent un risque accru de progression rapide de la maladie hépatique. Ces patients pourraient bénéficier d'un traitement même si les critères d'ALAT, d'ADN VHB et d'histologie ne sont pas atteints. L'IFN $\alpha$ est le médicament de choix.

Tableau 25 : Revues de la littérature disponibles concernant le VHD dans la population pédiatrique

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
Kelgeri C, et al, 2021, (86), Angleterre	Pas systématique	Revue invitée sur le sujet	?	?	Tous les enfants ayant une infection VHB chronique doivent être dépistés pour le VHD. Redépistage en cas de symptômes d'hépatite sévère.
Xue MM, et al, 2015, (87), Etats-Unis	Pas systématique	Revue invitée sur le sujet	?	?	Indications de traitement : fibrose significative sur la biopsie, +/- élévation des ALAT malgré un traitement efficace du VHB

Tableau 26 : Etudes cliniques sur le VHD dans la population pédiatrique

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Abbas Z, et al, 2014, (88), Pakistan</b>	Etude prospective cas-témoin, monocentrique  Inclusion entre novembre 2009 et octobre 2013	Tous les enfants < 18 ans ayant une infection VHD répliquante (ARN positif)  (A) n=48 VHB/VHD (B) n=48 VHB  85% sexe masculin, 12,5 +/- 3,9 ans	non	Evaluation clinico-biologique et comparaison	Age : (A) 14,5 (5–18) ans ; (B) 11,5 (2–18) ans (p= 0,012)  Cirrhose : (A) 27%, (B) 4%  Varices oesophagiennes : (A) 15%, (B) 0%  Décompensation hépatique : (A) 13%, (B) 2%  Elévation des ALAT : (A) 88%, (B) 38%	Limites : étude descriptive, monocentrique, cas-témoin  Niveau de preuve : 3
<b>Maggiore G, et al, 1985, (89), Italie et France</b>	Etude rétrospective, multicentrique, entre 1974 et 1982	N=102 enfants infectés par le VHB vus consécutivement dans 3 centres	na	Sérologie VHD+	Séroprévalence : 13%  Origine géographique : sud de l'Italie ou Afrique beaucoup plus fréquent que France	Limites : publication ancienne, 3 centres participants  Niveau de preuve : 4
<b>Özgenç F, et al, 2013, (90), Turquie</b>	Analyse cross-sectionnelle	N=170 enfants infectés VHB	na	Sérologie VHD+	L'hépatite delta est rare (1,76%, 3/170)	Limites : étude dans l'Ouest de la Turquie (région moins touchée que l'Est du pays)  Niveau de preuve : 4
<b>Di Marco V, et al, 1996, (91), Italie</b>	Etude prospective multicentrique, inclusion séquentielle	N=26  (A) n=13 IFN $\alpha$ 2b 12 semaines  (B) n=13 IFN $\alpha$ 2b 24 semaines  Puis suivi pendant 48 semaines	Intervention	Réponse biochimique (normalisation des ALAT)	RB en fin de traitement : (A) 38%, (B) 54%  Rechute chez 83% des répondeurs initiaux	Limites : étude ancienne, traitement par IFN $\alpha$ 2b standard, traitement court, étude en Italie uniquement, pas d'analyse du génotype (HDV-1 probable)  Niveau de preuve : 4

### 8.2.1. Données épidémiologiques chez l'enfant

Le passage à l'infection chronique VHB est très fréquent en cas d'exposition chez le nouveau-né ou l'enfant, ce qui met celui-ci à haut risque d'acquérir le VHD dans l'enfance dans les régions endémiques. Cependant, peu de cas ou cohortes ont été décrits dans la littérature. La plupart des publications sont anciennes, en partie en raison de l'impact de la vaccination anti-VHB universelle à la naissance sur la diminution de la maladie VHB +/- VHD chez l'enfant.

En Europe, une prévalence de 13% a été calculée dans le cadre d'une étude regroupant plusieurs centres italiens et français (étude menée entre 1974 et 1982). En Turquie, une évaluation récente a trouvé une prévalence du VHD de 1,7% chez les enfants infectés par le VHB (90). En France, les enfants co-infectés par le VHB et le VHD sont souvent originaires d'Europe de l'Est, du Moyen Orient ou d'Afrique. Il n'existe pas de données sur le nombre d'enfants concernés par l'infection VHD dans notre pays.

La co-infection VHB/VHD dès le plus jeune âge augmente le risque de développement d'une maladie hépatique avant l'âge adulte. Malgré une évolution généralement bénigne de l'infection B et/ou Delta chronique durant l'enfance et l'adolescence, un petit pourcentage d'enfants va développer une cirrhose ou un CHC avant d'atteindre l'âge adulte (risque évalué pour la cirrhose et le CHC dans la population VHB pédiatrique à 3-5% et à 0,01–0,03% respectivement). Une étude prospective monocentrique cas-contrôle menée dans un service d'hépatologie d'un hôpital de référence au Pakistan a comparé 48 enfants VHB/VHD à 48 enfants VHB (moyenne d'âge 12,5 +/- 3,9 ans) : 27% des enfants co-infectés par le VHD étaient cirrhotiques (versus 4% chez les enfants mono-infectés par le VHB,  $p=0,004$ ) (88).

### 8.2.2. Quelle prise en charge ?

Compte tenu des informations sur la population adulte, il semble intéressant de pouvoir traiter les enfants infectés par le VHD, avec pour objectif d'éviter la progression de la maladie hépatique. L'indication n'est pas définie. Il n'y a pas de consensus sur l'âge minimum à partir duquel un enfant peut être traité pour le VHD, la plupart des cas rapportés concernant des adolescents.

Il n'existe pas de recommandation récente par les sociétés savantes de Pédiatrie concernant le suivi et le traitement de l'infection par le VHD. La société européenne d'hépatologie pédiatrique (ESPHGAN) cite l'IFN $\alpha$  standard comme antiviral de choix (13). Ce traitement n'a été évalué que dans une seule étude ancienne, où l'IFN $\alpha$  était administré pendant 12 ou 24 mois. L'efficacité du traitement était évaluée par la réponse biochimique (normalisation des transaminases), obtenue chez 38 et 54% des enfants traités 12 et 24 mois respectivement. Malheureusement, 83% des enfants initialement répondeurs ont rechuté dans l'année qui a suivi l'arrêt du traitement.

Chez un enfant non traité, une consultation médicale est souhaitable tous les 6 mois, associée à un bilan biologique comprenant le dosage des transaminases, la recherche de l'AgHBe, la quantification de l'ARN du VHD et de l'ADN du VHB. Le dosage de l'alpha-foetoprotéine est réalisé une fois par an. Une échographie hépatique est demandée de façon semestrielle. Comme chez l'adulte, l'évaluation du stade de fibrose repose sur une ponction biopsie hépatique (PBH), les tests non invasifs de fibrose ne sont pas validés.

Un traitement antiviral est indiqué chez un enfant VHB/VHD répliquant le VHD (ARN VHD positif), chez qui on observe une augmentation des transaminases. La PBH est systématique avant le début du traitement. Un avis doit être demandé à un hépatologue pédiatre référent, et/ou le dossier doit être discuté en RCP. Cinq centres en France sont spécialisés en hépatologie pédiatrique.

En première intention, l'enfant est traité par un médicament anti-VHB : le ténofovir (TDF), qui a l'AMM dans cette indication à partir de 2 ans, et pour lequel on a un recul important en raison de son utilisation dans le traitement du VIH, ou l'entécavir (ETV) (AMM à partir de 2 ans, moins de recul). Le ténofovir alafénamide (TAF) peut éventuellement être disponible en importation, uniquement si l'administration de TDF et d'ETV est impossible (problème rénal ou osseux, résistance, ...). En cas de traitement contenant du ténofovir, il est recommandé de réaliser un bilan phosphocalcique régulier, ainsi qu'une densitométrie osseuse tous les 3 ans. La prescription d'une ampoule de vitamine D tous les 3 mois est systématique.

La situation clinique est ensuite ré-évaluée après 1 à 2 ans de traitement (transaminases, 2<sup>ème</sup> PBH, ...) et l'introduction d'un traitement anti-VHD peut être alors discutée en RCP. Du fait de la lourdeur du traitement, les mises sous traitement anti-VHD sont restreintes aux enfants ayant une maladie grave du foie.

Le pegIFN $\alpha$ , en raison de sa mauvaise tolérance, de son faible niveau d'efficacité et des conséquences sur la croissance, n'est pas prescrit avant la fin de celle-ci. Ce médicament dispose d'une AMM dans l'infection par le VHB à partir de l'âge de 3 ans. Le BLV a l'AMM à partir de 18 ans. Les adolescents, à partir de 16 ans, peuvent cependant être traités si nécessaire.

Une attention particulière doit être portée au risque de perte de vue des patients non traités lors du passage à l'âge adulte.

#### **Proposition de recommandations :**

La décision de mise sous traitement nécessite l'avis d'un pédiatre spécialisé en hépatologie, et il est recommandé de discuter le dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (AE).

Il est recommandé de mettre en oeuvre un traitement antiviral en cas de fibrose et/ou d'activité significative sur la biopsie hépatique (ou à défaut en cas d'augmentation des transaminases) et de répllication active du VHD (ARN VHD positif) (AE).

Chez l'enfant, compte tenu de la difficulté à utiliser un traitement anti-VHD, il est recommandé d'instaurer un traitement anti-VHB en première intention (AE).

Il est recommandé d'envisager l'ajout d'un traitement anti-VHD (pegIFN $\alpha$  ou BLV) au cas par cas en deuxième intention, lorsque l'âge de l'enfant le permet (AE).

### 8.3. Grossesse et prévention de la transmission mère-enfant

Tableau 27 : Recommandations nationales et internationales concernant le suivi de l'infection VHD chez la femme enceinte

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
AFEF, 2014, (1), France	Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C	Dépistage systématique du VHD si femme enceinte AgHBs positif. Risque de transmission possible à l'enfant, mais non clairement démontré. Sérovaccination du nouveau-né a priori aussi efficace que pour le VHB. Evaluer l'indication à un traitement par IFN après l'accouchement.
BVHG, 2021, (11), Angleterre	Guideline for the management of Hepatitis B in pregnancy and the exposed infant	Les patientes VHB+ doivent être dépistées pour le VHD (Ac anti-VHD). Si les Ac anti-VHD sont positifs, la recherche de l'ARN du VHD doit être réalisée. Le statut VHD doit être noté dans le dossier de la patiente, même si cela n'augmente pas le risque de transmission verticale.
OMS, 2015, (5), Monde	Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic Hepatitis B infection	Les voies de transmission du VHD sont les mêmes que celles du VHB, mais la transmission verticale est rare.
AGG, 2021, (12), Allemagne	Recommendations of the AGG on the Management of Maternal Hepatitis B, C and D Infection in Pregnancy	L'infection par le VHD doit être exclue chez tous les patients ayant une hépatite B. Il n'y a pas d'étude sur le risque de transmission associé à des procédures invasives de diagnostic prénatal chez les mères infectées par le VHD. Il n'y a pas de données sur le traitement du VHD pendant la grossesse. L'infection maternelle par le VHD n'est pas une indication pour réaliser une césarienne en routine. La transmission mère-enfant est possible en théorie, cependant il n'existe pas de donnée. Il n'y a pas de donnée sur la transmission du VHD pendant l'allaitement.

Tableau 28 : Revues de la littérature concernant l'infection VHD chez la femme enceinte

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
<b>Chilaka VN, et al, 2021, (92), Qatar</b>	Non systématique	Revue invitée sur le sujet	?	?	Compte tenu de la relation inverse entre l'ADN du VHB et l'ARN du VHD, les chances de co-transmission du VHB et du VHD sont exceptionnelles. La prévention de la transmission mère-enfant est la même que celle du VHB, en évitant les procédures invasives de monitoring fœtal.
<b>Terrault NA, et al, 2021, (93), Etats-Unis</b>	Non systématique	Revue invitée sur le sujet	?	?	<p>La transmission mère-enfant du VHD est rare et sa prise en charge est la même que celle de la mono-infection VHB,</p> <p>Pas de données publiées sur le devenir des enfants nés de mères infectées par le VHD, mais les risques sont probablement similaires à ceux de la mono-infection VHB.</p> <p>L'allaitement est présumé sans risque</p>

<b>Seto MT-Y, et al, 2020, (94), Hong Kong</b>	Non systématique	Revue invitée sur le sujet	?	?	<p>Le pegIFN<math>\alpha</math> est utilisable pendant la grossesse uniquement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus</p> <p>L'allaitement n'est généralement pas contraindiqué chez les femmes VHB+, la recommandation doit être identique pour le VHD</p>
------------------------------------------------	------------------	----------------------------	---	---	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tableau 29 : Etudes cliniques évaluant le risque de transmission mère-enfant du VHD**

Auteur,année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Sellier PO, et al, 2018, (95), France</b>	Etude rétrospective, monocentrique	Toutes les femmes enceintes VHB/VHD entre 2004 et 2015	non	Dépistage VHB et VHD des enfants à 24 mois ou plus	22 femmes/54 naissances, 36 enfants évalués post-sérovaccination, 0 Ac VHD+ (1 AgHBs pos)	Limites : étude rétrospective de dossiers sur plus de 10 ans (risque de variabilité des pratiques), monocentrique Niveau de preuve : 4
<b>Ramia S, et al, 1988, (96), Arabie Saoudite</b>	Série de cas	N=185 femmes enceintes AgHBs+	non	Dépistage VHB et VHD	18 femmes VHD+ parmi 185 femmes AgHBs+ (9,7%), 0 transmission du VHD	Limites : série ancienne Niveau de preuve : 4

Il existe peu de recommandations adressant spécifiquement la question de l'infection VHD chez la femme enceinte (1, 11, 12). Les recommandations concernant le suivi des femmes enceintes infectées par le VHB sont applicables dans leur majorité (Voir chapitre VHB).

### **8.3.1. Données épidémiologiques chez la femme enceinte et risque de transmission mère-enfant du VHD**

La prévalence de l'infection par le VHD chez les femmes enceintes est inconnue dans de nombreuses régions du monde. Elle a été estimée à 14,7% dans une population de femmes enceintes AgHBs positif en Mauritanie et à 20,3% au Pakistan, 2 pays fortement endémiques pour le VHD (22). Elle était de 9,7% selon une série ancienne en Arabie Saoudite (96). En France, une étude rétrospective mono-centrique dans un hôpital parisien a identifié sur 12 ans 22 patientes infectées par le VHD parmi une population de 742 femmes enceintes porteuses de l'AgHBs (3%) (95).

Le VHD se transmet par les mêmes voies que le VHB, il existe donc un risque théorique de transmission verticale du VHD lors de la grossesse, de l'accouchement ou de l'allaitement. Ce risque est cependant minoré par l'accès des nouveaux-nés à la prévention de la transmission du VHB par la sérovaccination à la naissance. De plus, la charge virale VHB est souvent faible chez les patientes co-infectées par le VHD, ce qui doit limiter le risque de transmission verticale. Il n'y a pas d'étude sur le risque de transmission associé à des procédures invasives de diagnostic prénatal chez les mères infectées par le VHD. Il n'y a pas de données sur la transmission du VHD pendant l'allaitement.

Les rares données disponibles dans la littérature suggèrent que la transmission verticale du VHD est rare (0 transmission parmi 18 femmes enceintes VHD+ en Arabie Saoudite, et 0 transmission parmi 22 femmes enceintes VHD+ en France) (95, 96).

On ne dispose pas de données publiées sur le devenir des enfants nés de mères infectées par le VHD.

### **8.3.2. Quelle prise en charge ?**

Une sérologie VHD est recommandée chez toutes les femmes enceintes AgHBs+, ainsi qu'une mesure de l'ARN du VHD en cas de positivité des Ac anti-VHD (1, 11, 12).

Il n'y a pas de données sur le traitement du VHD pendant la grossesse. Le pegIFN $\alpha$  ne peut pas être utilisé et il n'y a pas de donnée sur l'utilisation du BLV. La mise en œuvre d'un traitement par NA pendant la grossesse repose sur les mêmes indications que pour les femmes mono-infectées par le VHB (voir chapitre VHB).

La coinfection par le VHB et le VHD est plus grave que la mono-infection par le VHB. L'aggravation éventuelle de la maladie hépatique pendant la grossesse est inconnue. En l'absence de données, l'infection maternelle par le VHD n'est pas une indication en soi pour réaliser une césarienne en routine. Cependant, chez une femme enceinte cirrhotique, l'état maternel augmente le risque de césarienne, d'enfant de petit poids de naissance et de naissance avant terme.

Les protocoles de sérovaccination du nouveau-né à la naissance sont identiques à ceux du nouveau-né de mère mono-infectée par le VHB.

L'indication de la mère à un traitement anti-VHD doit être ré-évaluée après l'accouchement (voir chapitre 4). En l'absence de données, le traitement par BLV n'est pas recommandé chez la femme allaitante.

**Proposition de recommandations :**

Compte tenu de la possibilité, rare, de transmission verticale du VHD, il est recommandé de réaliser un dépistage du VHD chez toute femme enceinte porteuse de l'AgHBs (Grade A).

Le traitement du VHD n'est pas recommandé chez la femme enceinte ou allaitante, le traitement par NA suit les mêmes indications que chez les patientes mono-infectées par le VHB (Grade A).

La sérovaccination anti-VHB du nouveau-né est recommandée selon les mêmes principes que pour les enfants de mères mono-infectées par le VHB (Grade A).

Comme pour les mères mono-infectées par le VHB, l'accouchement par voie basse et l'allaitement ne sont pas contreindiqués (Grade A).

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Compte rendu de l'audition du Dr Florence Lacaille (pédiatre spécialisée en Hépatologie, CHU Necker) - Audition par le Groupe de travail « VHD » le 31/05/2022	88
Annexe 2.	Compte rendu de l'audition du Pr Dominique Roulot (Hépatologie, CHU Avicenne) - Audition par le Groupe de travail « VHD » le 28/06/2022	90
Annexe 3.	Compte rendu de l'audition du Pr Marc Bourlière (Hépatologie, Marseille) - Audition par le Groupe de travail « VHD » le 28/06/2022	93
Annexe 4.	Méthode de travail	96
Annexe 5.	Stratégie documentaire	100

## **Annexe 1. Compte rendu de l'audition du Dr Florence Lacaille (pédiatre spécialisée en Hépatologie, CHU Necker) - Audition par le Groupe de travail « VHD » le 31/05/2022**

### **Quelles sont les données épidémiologiques disponibles ?**

On rencontre très peu de cas ; quelques enfants originaires d'Europe de l'est ou d'Afrique. Cinq centres en France sont spécialisés en hépatologie pédiatrique.

### **Y a-t-il des indications à traiter des enfants infectés par le VHD ?**

Avec ce qu'on sait de l'évolution chez les adultes, oui, mais le nombre de cas est rarissime. Du fait des problématiques liées au traitement, on attend plus longtemps que pour les adultes. Aucun médicament n'a l'AMM pour le VHD en pédiatrie.

En cas de co-infection VHB + VHD, les transaminases augmentent par rapport à une mono-infection VHB. En général, les enfants atteints d'une hépatite B présentent des transaminases normales, et n'ont pas de fibrose. Les indications de traitement d'une hépatite B chez l'enfant résident dans l'augmentation des transaminases pendant plus d'un an, deux ans ou trois ans. En cas de co-infection delta, il faut en revanche commencer à traiter le VHB.

Il faut demander l'avis d'un centre de référence en cas de co-infection delta. Ces dossiers doivent être discutés en RCP. Il vaut mieux une RCP adulte VHD, si possible en présence d'un hépatologue pédiatre référent, qu'une RCP pédiatrique hépatologique.

### **A partir de quel âge ?**

Il n'y a pas de consensus, les cas rapportés dans la littérature concernent plutôt des adolescents.

### **Pour quelle atteinte hépatique ?**

En cas d'augmentation des transaminases, chez un enfant VHB+VHD répliquant le VHD. Il ne faut pas attendre la cirrhose. Il existe des recommandations de prise en charge du VHB chez l'enfant (J Hepatol 2013. 59:814).

### **Comment ?**

Jusqu'à présent, on utilisait surtout le ténofovir. Le ténofovir a l'AMM à partir de la naissance pour le VIH et à compter de deux ans pour le VHB. Nous avons un recul de 30 ans dans le VIH, pas de problème particulier, y compris de problèmes osseux. Nous avons moins de recul avec l'entécavir chez les enfants. Le TAF peut être demandé en ATU compassionnel uniquement si le traitement par TDF est impossible (problème rénal ou osseux) et qu'il n'est pas possible de mettre de l'ETV (résistance, ...). Il n'y a pas vraiment de raison pour préférer le TDF ou l'ETV en première intention.

La première étape consiste à administrer un traitement pour le VHB. Si les transaminases sont toujours élevées après un an de traitement, la question doit se poser pour le VHD.

J'ai des réserves à prescrire de l'Interféron en phase de croissance et durant la puberté, sachant que ce médicament est mal toléré et fonctionne peu. Le corps médical a mis du temps à admettre qu'il pouvait faire perdre deux à trois centimètres de taille finale. Il faut attendre la fin de la croissance.

L'Interféron semble difficilement prescriptible en 2022 au regard des effets secondaires engendrés. L'indication au traitement est donc plus tardive que chez l'adulte, il faudrait que le risque de cirrhose soit avéré. Une bioopsie peut être faite ou refaite après 1 ou 2 ans de traitement du VHB si les transaminases sont toujours élevées.

## **Le bulevirtide a l'AMM à partir de 18 ans. Y a-t-il des dérogations possibles pour des adolescents de 16 à 18 ans, ayant une pré-cirrhose ou une cirrhose ?**

Officiellement non, officieusement les pédiatres peuvent prescrire les médicaments qu'ils souhaitent. Il n'est pas sûr que 2 ans d'évolution changent quelque chose, mais on a toujours peur de perdre le jeune de vue, donc dérogation à 16 ans.

Globalement, le Bulevirtide est très bien toléré chez l'adulte. Au moins deux adolescents français présentant des cirrhoses VHB+VHD en ont reçu.

Compte tenu des modalités d'administration du BLV, le pédiatre peut prescrire une HAD ou une infirmière à domicile

Au regard de la lourdeur du traitement, il est nécessaire d'effectuer au moins deux biopsies à quelques années d'intervalle faisant état de la progression de fibrose, plutôt que de se fier aux tests non invasifs. Donc recommandation de traiter le VHB, de refaire une biopsie deux ans après et de choisir entre le Bulevirtide et l'Interféron ou leur combinaison en fonction de l'évolutivité.

En cas de cirrhose chez l'enfant, il n'y a pas de réticence à administrer de l'Interféron.

## **Quel suivi pour les enfants : clinique, biologique, virologique ?**

Les enfants sont suivis en consultation deux à trois fois par an : suivi clinique et biologique (transaminases, AgHBe, charge virale VHB, ARN delta).

La PBH est systématique, pas de test non invasif de fibrose. S'ajoutent une mesure annuelle de l'AFP, une échographie tous les 6 mois, et un bilan phosphocalcique, densitométrie (1x/3 ans) si traitement par TDF + une ampoule de vitamine D / 3 mois, et vérification de l'apport calcique quotidien. Si la densitométrie est mauvaise, alors le traitement sera changé pour de l'ETV.

Points clefs :

- Bilan complet ++ avant décision de traitement – Dossier à discuter en RCP, demander un avis à un hépatologue pédiatre référent
- Indication : Augmentation des transaminases, chez un enfant VHB+VHD répliquant le VHD (moins attendre que pour le VHB mono-infecté)
- Traiter le VHB par TDF ou ETV, regarder comment ça évolue, et refaire une biopsie 2-3 ans plus tard, et discuter l'ajout de BLV et/ou IFN

## **Annexe 2. Compte rendu de l'audition du Pr Dominique Roulot (Hépatologie, CHU Avicenne) - Audition par le Groupe de travail « VHD » le 28/06/2022**

### **Quelles sont les indications du traitement antiviral chez un patient ayant une infection chronique à VHB-VHD ?**

Je traite uniquement les patients ayant une fibrose modérée à sévère ou une cirrhose compensée avec ou sans varice œsophagienne. Je ne traite pas les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, c'est-à-dire présentant des transaminases répétitives normales et/ou un score Metavir inférieur ou égal à A1F1. En cas de cirrhose décompensée, aucun traitement antiviral n'est actuellement validé. Je me réfère aux indications de l'ATU relatives au bulevirtide. En effet, les traitements actuels n'ont pas prouvé leur efficacité et peuvent engendrer des effets secondaires.

Les patients sont placés sous surveillance et, en cas d'évolution, un traitement peut être mis en place. Si certains patients peuvent développer une fibrose plus rapidement que d'autres, la maladie évolue peu chez d'autres. Les patients sont surveillés tous les six mois par un contrôle des transaminases. Je n'hésite pas à réitérer les biopsies. Dans le cas où le fibroscan de départ est fiable (c'est-à-dire qu'il donne les mêmes résultats que la biopsie initiale, que l'IQR est inférieur à 30 %, et qu'il n'existe pas de comorbidité intercurrente) on peut également l'utiliser en surveillance.

Il ne faut pas hésiter à réaliser des biopsies, sauf dans le cas où le patient présente des transaminases normales, un fibroscan fiable et aucune fibrose.

### **Quel traitement proposer en première intention chez un patient naïf (bulevirtide +/- pegIFN $\alpha$ versus pegIFN $\alpha$ en monothérapie) ?**

Le traitement dépend du stade de l'hépatopathie. Pour un patient présentant une fibrose modérée à sévère ou une cirrhose compensée sans varice œsogastrique, j'associe BLV 2 mg et pegIFN $\alpha$  pendant 48 semaines.

Certains patients répondent bien au pegIFN $\alpha$  seul, notamment les patients africains. L'efficacité est démontrée si la charge virale diminue d'au moins 1 log après trois mois de traitement. Cependant, si au bout de trois mois la monothérapie ne montre aucune efficacité, j'ajoute du BLV. Cependant, dans la majorité des cas, une association BLV 2 mg et pegIFN $\alpha$  est plus probante. Dans l'étude Deltavir, mais aussi dans des études anglaises (Spaan et Dusheiko), il a été montré que les Africains répondent mieux au pegIFN $\alpha$ . Il est très difficile de déterminer si le génotype joue un rôle. Toutefois, il est difficile de déterminer pour quels patients la stratégie à trois mois ne constitue pas une perte de chance.

Le BLV peut être prescrit en monothérapie s'il existe une contre-indication au pegIFN $\alpha$ . La durée optimale de traitement est inconnue.

Dans le cas d'une cirrhose compensée avec varices œsophagiennes, je prescris du BLV 2 mg en monothérapie (la durée de traitement optimale est inconnue). Enfin, en cas de cirrhose décompensée, aucun traitement n'a été validé.

Aucune limite de charge virale n'a été fixée pour l'efficacité. En effet, la charge virale delta n'a jamais été un facteur prédictif de réponse au traitement.

## Quel suivi clinico-biologique des patients sous traitement (hebdomadaire sur le plan biologique et mensuel sur le plan clinique) ?

Sur le plan biologique, le suivi est hebdomadaire les trois premiers mois si le patient est sous pegIFN $\alpha$  et mensuel s'il suit une monothérapie par BLV.

Sur le plan clinique, un suivi mensuel est réalisé les trois premiers mois, puis le suivi devient trimestriel. J'assure moi-même le suivi.

## Existe-t-il des facteurs prédictifs de réponse au traitement par BLV ?

Selon les données présentées par le Pr de Ledinghen en congrès, aucun des facteurs testés (cirrhose, ARN-VHD, AgHBsQ, NUC) n'est prédictif d'une réponse virologique au bout d'un an de traitement par BLV, sauf l'association au pegIFN $\alpha$ . De plus, dans l'étude MYR 301, les patients cirrhotiques ont une meilleure réponse à un an de traitement. Le taux de transaminases ressort uniquement en univarié.

## Quelles règles d'arrêt appliquer lors d'un traitement contenant du BLV :

- en cas d'efficacité insuffisante ?

J'applique les règles suivantes : arrêt du BLV 2 mg en cas de diminution de l'ARN VHD < 1 log à 3 mois ; arrêt du BLV 2 mg en cas de diminution de l'ARN VHD < 2 logs à 6 mois. En cas de non-réponse à trois mois, certains préconisent d'attendre 24 semaines avant d'arrêter le traitement. En effet, il n'existe aucune recommandation sur les arrêts de traitement et la balance bénéfices-risques est à prendre en considération. Il est préférable d'attendre six mois pour éviter une perte de chance. Néanmoins, en cas de réponse biochimique, le traitement au BLV est maintenu.

En cas de patient en monothérapie sous BLV, on peut ajouter du pegIFN $\alpha$  après six mois.

- en cas de traitement efficace ?

Il est seulement possible d'arrêter le traitement après avoir réussi à négativer l'AgHBs. Dans le cas d'un traitement en bithérapie, tant que l'AgHBs diminue, je continue le traitement par interféron. Lorsqu'un plateau est atteint, j'arrête l'IFN, mais je maintiens le BLV. À ce jour, aucune donnée fiable ne permet de définir des règles d'arrêt en sécurité.

Quand le traitement est une monothérapie par BLV, dans le cas où le patient n'a pas de fibrose sévère, il peut être envisageable d'arrêter le traitement au bout de six mois ou de 12 mois d'indélectabilité. Lorsque l'ARN redevient positif, il est toujours possible de reprendre le traitement. Il n'existe aucune donnée permettant de définir des règles d'arrêt avec un risque de rechute important à l'arrêt du traitement.

NB : la dose journalière de BLV coûte 300 €. Il s'agit d'un paramètre à prendre en compte, même si l'enjeu financier n'est pas du ressort des médecins qui agissent uniquement pour le bien du patient, mais du ministère et des laboratoires. De plus, les injections sous-cutanées quotidiennes de BLV ne sont pas anodines, même si le médicament est mieux toléré que l'IFN.

## **Dans quelle mesure faut-il prendre en compte le traitement de l'hépatite B ?**

Aucun analogue nucléot(s)idique efficace sur le VHB n'est efficace sur le VHD. Lors d'une coinfection VHB-VHD, le traitement par analogue est à débiter s'il existe une répllication virale B initiale ou déclenchée par la diminution de l'ARN VHD sous traitement.

## **Quelle stratégie de traitement chez un patient ayant déjà reçu de l'interféron ? La stratégie dépend-elle de la réponse initiale à l'interféron (patient répondeur-rechuteur, répondeur partiel, non-répondeur) ?**

Si le patient est totalement non-répondeur à l'IFN au bout de six mois, je ne recommande pas la reprise de l'IFN. Dans les autres cas (réponse partielle ou rechute), je préconise une bithérapie.

## **Quel traitement proposer à un patient en échec de BLV ?**

Le lonafarnib est disponible hors protocole, mais il est préférable d'inclure le patient dans l'essai D-Liv si cela est possible. L'accès compassionnel semble réservé pour les cas où il n'existe pas de protocole disponible. L'association du Lonafarnib et du peg-IFN $\lambda$  prévue dans le protocole LIMT est semble-t-il beaucoup plus efficace.

En outre, les NAPs sont désormais disponibles en injection sous-cutanée (REP 2139 - Mg) avec une délivrance à titre compassionnel. Si ce traitement n'est actuellement suivi que par cinq patients en France et ne fait l'objet d'aucun protocole, il semble montrer une grande efficacité. Ces patients sont gravement atteints (cirrhotiques ou F3/F4). Le REP 2139 - Mg est géré par le laboratoire Replicor.

## **Quand parler d'une réponse virologique soutenue (RVS) : 6 mois, 1 an, 2 ans ?**

Il faut continuer la surveillance même après deux ans. Pour rappel, des rechutes tardives ont été rapportées dans un délai variant de 5 à 10 ans après l'arrêt du traitement par IFN. On ne peut donc pas parler de RVS, mais de « Réponse Virologique Prolongée ».

## **Quel futur envisagez-vous pour le traitement de l'infection par le VHD inhibiteurs d'entrée, inhibiteurs de farnésylation ou les NAP ?**

Une combinaison est forcément préférable à une monothérapie moins efficace. Le rachat du laboratoire qui commercialise peg-IFN $\lambda$  permettrait d'associer le BLV et peg-IFN $\lambda$  puisque ce dernier a démontré son efficacité en monothérapie pour diminuer la charge delta et qu'il est mieux toléré que le pegIFN $\alpha$ . En outre, cette association permettrait de diminuer l'antigène HBs. En deuxième option, l'association BLV et lonafarnib est intéressante, car il s'agit de deux mécanismes delta différents. Même si la tolérance du lonafarnib est faible, les doses de lonafarnib 50 mg x 2 sont mieux tolérées sur le plan digestif.

Par ailleurs, les NAPS sont très prometteurs, avec une très bonne tolérance et une efficacité qui s'est avérée durable sur les douze patients moldaves.

### **Annexe 3. Compte rendu de l'audition du Pr Marc Bourlière (Hépatologie, Marseille) - Audition par le Groupe de travail « VHD » le 28/06/2022**

#### **Quelles sont les indications du traitement antiviral chez un patient ayant une infection chronique à VHB-VHD ?**

Selon la recommandation de l'AMM, le traitement se limite aux patients F2 avec des transaminases augmentées ou F3 éligibles au traitement par bulevirtide. Cependant, étant donné l'évolution péjorative du VHD, dès lors que les patients présentent une charge virale et des transaminases augmentées, un traitement peut être mis en place.

Même si la biopsie hépatique détecte peu de lésions de fibrose, en cas de charge virale élevée ou des transaminases augmentée (supérieures à 2N), je démarre un traitement.

#### **Quel traitement proposer en première intention chez un patient naïf (bulevirtide +/- pegIFN $\alpha$ vs pegIFN $\alpha$ en monothérapie) ?**

Selon l'AMM européenne, le BLV ne peut être utilisé qu'en cas d'intolérance ou d'échec à l'interféron. Or, au regard des résultats, il est illogique de ne pas traiter les patients en première intention par de l'IFN et du BLV. En effet, les traitements en monothérapie à l'IFN n'obtiennent que 29 % de réponse après six mois de traitement, 50 % de rechute et 10 % de perte de l'antigène HBs. Or, le BLV associé à l'IFN permet d'obtenir 53 % de réponse six mois après l'arrêt du traitement. Des résultats équivalents ont été obtenus dans l'ATU avec une étude portant sur un nombre de patients plus important.

Quant aux résultats du BLV en monothérapie (étude Myr 301), 12 % des patients présentent un ARN négatif au bout de 48 semaines de traitement. Si l'on considère la réponse composite (ARN diminuée de plus de 2 logs avec des transaminases normales), cela concerne 71 % des patients. Les résultats de l'étude menée sur des patients traités au BLV pendant un an seront publiés en 2026. Dans l'ATU française, seuls 20 % des patients traités par 2 mg de BLV présentent une virosuppression après un an de traitement.

Ces résultats montrent donc qu'un traitement combiné est bien plus efficace qu'une monothérapie. De plus, il existe un seul facteur prédictif de réponse : l'association de l'interféron.

#### **Quel suivi clinico-biologique des patients sous traitement (hebdomadaire sur le plan biologique et mensuel sur le plan clinique) ?**

Il est nécessaire de maintenir un suivi mensuel, à la fois clinique et biologique. Et il faut ajouter une surveillance rapprochée de la NFS pour l'IFN.

#### **Existe-t-il des facteurs prédictifs de réponse au traitement par BLV ?**

Dans l'ATU (poster présenté à l'EASL 2022 par le Pr de Ledinghen), le seul facteur prédictif de la réponse est la charge virale supérieure à 6,5 logs qui constitue un facteur de non-réponse (OR 0.45,  $p=0.01$ ). Dans l'état actuel des connaissances, il n'existe donc pas de facteurs prédictifs de réponse au traitement par BLV.

## Quelles règles d'arrêt appliquer lors d'un traitement contenant du BLV :

- en cas d'efficacité insuffisante ?

Il n'existe aucune donnée dans la littérature permettant d'établir des règles d'arrêt. Il est toutefois possible d'adapter les règles de l'interféron : lorsqu'aucun résultat n'est obtenu au bout de trois ou six mois, le traitement est considéré comme un échec. On arrête également le traitement en cas d'échappement au BLV.

- en cas de traitement efficace ?

Il est difficile de se prononcer sur ce point, puisque l'AMM a été délivrée pour la molécule sans préciser la durée du traitement. Tant que les résultats sur la phase IIb de l'étude en cours ne seront pas publiés - lors de laquelle les patients ont arrêté l'interféron et ont continué le BLV seul - il ne sera pas possible d'émettre des recommandations.

Propositions : séroconversion HBs ? diminution de l'AgHBsQ ?

## Dans quelle mesure faut-il prendre en compte le traitement de l'hépatite B ?

L'AMM du BLV stipule que ce médicament doit être associé à un analogue. Cependant, l'EASL recommande d'analyser le traitement par analogue au cas par cas. En cas de réapparition de la charge virale VHB ou en cas de charge virale persistante, un analogue nucléot(s)idique est préconisé en même temps que le traitement du VHD. Il faut être prudent, pour éviter les problèmes de réactivations VHB.

## Quelle stratégie de traitement chez un patient ayant déjà reçu de l'interféron ? La stratégie dépend-elle de la réponse initiale à l'interféron (patient répondeur-rechuteur, répondeur partiel, non-répondeur) ?

Il n'existe pas de stratégie différenciée selon la réponse à l'interféron. En effet, les patients inclus dans toutes les études delta ont majoritairement été traités par interféron, qu'ils soient non répondeurs, répondeurs partiels ou rechuteurs tardifs. En outre, ils n'ont jamais été analysés en fonction de leur traitement antérieur.

## Quel traitement proposer à un patient en échec de BLV ?

En France, il existe plusieurs possibilités : prescrire du lonafarnib 50 mg deux fois par jour + RTV seul ou en association avec de l'interféron (essai de phase III en cours de l'étude D-Livr avec une publication des résultats prévue en 2026) ; intégrer l'ATU nominative du lonafarnib (bien que les délais soient très longs) ; prescrire de l'interféron lambda associé au lonafarnib ; intégrer l'ATU nominative REP SC pour les patients en échec avec le BLV et les traitements actuels (administration sous-cutanée ou intraveineuse une fois par semaine). Cependant, seule une trentaine de malades pourront disposer de doses de REP SC en France.

En outre, certains cliniciens n'ont pas inclus de malades dans les essais en raison de l'existence d'un bras placebo.

## **Quand parler d'une réponse virologique soutenue (RVS) : 6 mois, 1 an, 2 ans ?**

Six mois après l'arrêt d'un traitement, il est habituellement considéré qu'il existe une RVS. Cependant, avec le VHD, ces résultats sont très aléatoires en raison de l'existence des rechutes tardives. Le terme de RVS ne peut donc pas être utilisé chez ces patients.

## **Quel futur envisagez-vous pour le traitement de l'infection par le VHD ?**

Il est nécessaire d'analyser l'intérêt des combinaisons du BLV, du REP et du lonafarnib. En effet, chacune de ces drogues possède un mécanisme d'action différent et l'efficacité du BLV est modérée en monothérapie. Pour rappel, il s'agit de la première fois que l'AMM d'un médicament ne repose sur aucune étude comportant des durées de traitement. Cela reflète l'impasse thérapeutique du delta et la nécessité du BLV.

Deux options (proposer un traitement oral qui négativerait la charge virale delta et éviterait la progression de la maladie, ou se concentrer sur la perte de l'antigène HBs pour bénéficier d'un traitement fini) sont envisageables. Cependant, les laboratoires ont tout intérêt à commercialiser un traitement ayant une durée indéterminée.

Les siRNA sont actifs sur le titre d'AgHBsQ. Cependant, si les études montrent que les patients perdent 2 logs d'antigène HBs sous traitement, cela ne se traduit pas par une négativation. Pour atteindre une séroconversion, il est nécessaire de booster la réponse immunitaire. Le futur du delta passera donc par une combinaison des molécules, mais aussi par les ARN interférents du VHB.

## Annexe 4. Méthode de travail

### Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

### Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Le CNS et l'ANRS/MIE ont sollicité l'HAS, pour la rédaction de recommandations de bonne pratique dans le cadre d'un processus de labellisation par la HAS des recommandations émises. Le CNS et l'ANRS/MIE sont promoteurs du projet et ont désigné une coordinatrice et un chargé de projet pour la rédaction de ces RBP. Les travaux ont été accompagnés par la HAS et confiés à un chef de projet de la HAS.

### Coordination du projet

Les RBP sur ce sujet ont suivi la méthodologie de la HAS. Ainsi le déroulement de la RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, s'est fait sous la responsabilité d'une coordinatrice du CNS et de l'ANRS/MIE, chargée :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet de la HAS a été chargé de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature.

La coordinatrice du CNS et de l'ANRS/MIE et le chef de projet de la HAS ont veillé à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permet d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

La coordinatrice du CNS et de l'ANRS/MIE a participé à l'ensemble des réunions.

## Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel a été constitué par le CNS et l'ANRS/MIE. Il comprenait 8 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

La coordinatrice du groupe de travail a été désignée par le CNS et l'ANRS/MIE pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Une chargée de projet a été également désignée par le CNS et l'ANRS/MIE pour identifier, sélectionner, analyser la littérature, et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; Elle a également rédigé les recommandations.

## Rédaction de l'argumentaire scientifique

Comme demandé dans la méthodologie de la HAS :

La rédaction de l'argumentaire scientifique a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire a été systématique, hiérarchisée et structurée, avec l'aide d'un documentaliste de la HAS. La coordinatrice, et la chargée de projet ont participé à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par le documentaliste de la HAS. Celle-ci a été effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis a été effectuée par la chargée de projet, la coordinatrice en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature a permis de préciser le niveau de preuve des études.

## Rédaction de la version initiale des recommandations

Les membres du groupe de travail se sont réunis 9 fois, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigées par la chargée de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

## Groupe de lecture

De même composition qualitative que le groupe de travail, le groupe de lecture a comporté 19 professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il a été consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et a donné un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture ont donné aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

## Version finale des recommandations

Les cotations et commentaires du groupe de lecture ont été ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui a modifié l'argumentaire et rédigé la version finale des recommandations, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C ou AE selon l'échelle proposée par la HAS.

## Validation par le Collège de la HAS

La RBP a été soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

## Diffusion

Au terme du processus, le CNS et l'ANRS/MIE et la HAS mettent en ligne sur leurs sites () et ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de validation des déclarations d'intérêts (CVDI).

Les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site DPI-Santé :

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

## **Actualisation**

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

## Annexe 5. Stratégie documentaire

La recherche a été faite sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le documentaliste et le chef de projet de la HAS et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La recherche a porté sur la période du 01/01/2016 au 21/06/2022. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'en avril 2023.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données Embase/Medline et Pubmed ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique, éthique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Résultats :

- nombre références identifiées (bases de données, hors veille) : 447 ;
- nombre de références analysées : 279. ;
- nombre de références retenues : 96

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées ci-après.

### Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

**Tableau 1.** Stratégie de recherche dans les bases de données Pubmed pour le thème « traitements » et Medline/Embase pour les thèmes « Hépatite D chez l'enfant », « Hépatite D chez la femme enceinte », « Hépatite D chez les personnes en situation de détention », « Thérapie NAP », « Hepcludex », « Lonafarnib ».

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
<b>Traitements de l'hépatite D</b>			
Recommandations		01/2016 – 06/2022	1
Étape 1	<p>("Hepatitis D/drug therapy"[Mesh] OR "Hepatitis D/therapy"[Mesh])</p> <p>OR</p> <p>("Hepatitis D, Chronic"[Mesh] OR "Hepatitis D"[Mesh]) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Therapeutics"[Mesh])</p> <p>OR</p> <p>("Hepatitis, Viral, Human/drug therapy"[Mesh] OR "Hepatitis, Viral, Human/therapy"[Mesh])</p> <p>OR</p> <p>("Hepatitis, Viral, Human"[Mesh] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Therapeutics"[Mesh] OR "Drug Therapy, Combination"[Mesh] OR "Antiviral Agents/therapeutic use"[Mesh]))</p>		
ET			
Étape 2	<p>recommendation*[TI] OR guideline*[TI] OR statement*[TI] OR consensus[TI] OR position paper[TI] OR health planning guidelines[MH] OR practice guideline[PT] OR guideline[PT] OR Consensus Development Conference[PT] OR Consensus Development Conference, NIH[PT]</p>		
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>			
		01/2016 – 06/2022	45
Étape 1			
ET			
Étape 3	<p>metaanalys*[TIAB] OR meta-analys*[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR systematic review*[TIAB]</p>		

OR systematic overview\*[TIAB] OR systematic literature review\*[TIAB] OR systematical review\*[TIAB] OR systematical overview\*[TIAB] OR systematical literature review\*[TIAB] OR systematic literature search[TIAB] OR pooled analysis[TIAB] OR meta-analysis as topic[MH] OR meta-analysis[PT] OR "Systematic Review" [PT] OR cochrane database syst rev[TA]

---

**Essais contrôlés randomisés**

01/2016 15

–

06/2022

Étape 1

ET

Étape 4 TI(random\*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(randomized controlled trial)

---

**Essais contrôlés**

01/2016 3

–

06/2022

Étape 1

ET

Étape 5 TI,AB(random\*) OR MESH.EXACT(Controlled Clinical Trials as topic) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR

---

DTYPE(multicenter study) OR  
DTYPE(randomized controlled trial)

## Hépatite D chez l'enfant

### Recommandations

01/2016 – 2  
06/2022

Étape 1 MESH.EXACT(Hepatitis Delta Virus) OR  
MESH.EXACT("Hepatitis D, Chronic") OR  
MESH.EXACT("Hepatitis D") OR  
EMB.EXACT("hepatitis D") OR EMB.EXACT("acute  
hepatitis D") OR EMB.EXACT("chronic hepatitis D")  
OR EMB.EXACT("Hepatitis delta virus") OR TI(HDV)  
OR TI("HEPATITIS DELTA") OR TI("Chronic hepatis  
tis D") OR TI("Hepatitis D") OR TI("Hepatitis D virus")

AND

MESH.EXACT(Infant) OR MESH.EXACT(Infant,  
Newborn) OR MESH.EXACT(child) OR  
MESH.EXACT(adolescent) OR  
MESH.EXACT(infant) OR MESH.EXACT(newborn)  
OR MESH.EXACT(child) OR  
MESH.EXACT(adolescent) OR  
EMB.EXACT("newborn") OR EMB.EXACT("infant")  
OR EMB.EXACT("child") OR  
EMB.EXACT("adolescent") OR TI(adolescent) OR  
TI(infant) OR TI(newborn) OR TI(child)

ET

Étape 2 TI(consensus) OR TI(guidance[\*1]) OR TI(guide)  
OR TI(guideline[\*1]) OR TI(position PRE/0 paper)  
OR TI(recommendation[\*1]) OR TI(statement[\*1])  
OR MESH.EXACT(Consensus Development Con  
ferences as topic) OR MESH.EXACT(Consensus  
Development Conferences, NIH as topic) OR  
MESH.EXACT(guidelines as topic) OR  
MESH.EXACT(health planning guidelines) OR  
MESH.EXACT(Practice Guidelines as topic) OR  
EMB.EXACT(consensus development) OR  
EMB.EXACT(Practice Guideline) OR  
DTYPE(consensus development conference) OR  
DTYPE(consensus development conference, NIH)  
OR DTYPE(Government Publications) OR  
DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)

---

**Méta-analyses, revues systématiques**01/2016 – 4  
06/2022

Étape 1

ET

Étape 3 TI,AB(meta PRE/0 analys[\*3]) OR  
TI,AB(metaanalys[\*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 liter-  
ature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic\* PRE/0 liter-  
ature PRE/0 review[\*3]) OR TI,AB(systematic\* PRE/0  
overview[\*3]) OR TI,AB(systematic\* PRE/0 review[\*3])  
OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR  
EMB.EXACT(meta-analysis) OR  
EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-  
analysis) OR DTYPE(systematic review) OR  
PUB(cochrane database syst rev)

---

**Essais contrôlés randomisés**01/2016 – 5  
06/2022

Étape 1

ET

Étape 4 TI(random\*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR  
MESH.EXACT(double-blind method) OR  
MESH.EXACT(random allocation) OR  
MESH.EXACT(single-blind method) OR  
EMB.EXACT(crossover procedure) OR  
EMB.EXACT(double blind procedure) OR  
EMB.EXACT(randomization) OR  
EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR  
EMB.EXACT(single blind procedure) OR  
DTYPE(randomized controlled trial)

---

**Essais contrôlés**01/2016 – 8  
06/2022

Étape 1

ET

Étape 5 TI,AB(random\*) OR MESH.EXACT(Controlled Clinical  
Trials as topic) OR MESH.EXACT(cross-over studies)  
OR MESH.EXACT(double-blind method) OR  
MESH.EXACT(random allocation) OR  
MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic)  
OR MESH.EXACT(single-blind method) OR  
EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR  
EMB.EXACT(crossover procedure) OR  
EMB.EXACT(double blind procedure) OR  
EMB.EXACT(multicenter study) OR

---

EMB.EXACT(randomization) OR  
 EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR  
 EMB.EXACT(single blind procedure) OR  
 DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR  
 DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized controlled trial)

## Hépatite D chez la femme enceinte

### Recommandations

01/2016 – 3  
06/2022

Étape 1 MESH.EXACT(Hepatitis Delta Virus) OR  
 MESH.EXACT("Hepatitis D, Chronic") OR  
 MESH.EXACT("Hepatitis D") OR  
 EMB.EXACT("hepatitis D") OR EMB.EXACT("acute hepatitis D") OR EMB.EXACT("chronic hepatitis D") OR  
 EMB.EXACT("Hepatitis delta virus") OR TI(HDV) OR  
 TI("HEPATITIS DELTA") OR TI("Chronic hepatitis D")  
 OR TI("Hepatitis D") OR TI("Hepatitis D virus")

AND

MESH.EXACT("Pregnancy Complications, Infectious")  
 OR MESH.EXACT("Pregnancy") OR  
 MESH.EXACT("Infectious Disease Transmission, Vertical") OR EMB.EXACT("pregnancy complication") OR  
 EMB.EXACT("pregnancy") OR EMB.EXACT("vertical transmission") OR TI("Mother-to-Child-Transmission")  
 OR TI("MTCT") OR TI("PMTCT") OR TI("prevention of mother-to-child transmission")

ET

Étape 2 TI(consensus) OR TI(guidance[\*1]) OR TI(guide) OR  
 TI(guideline[\*1]) OR TI(position PRE/0 paper) OR  
 TI(recommendation[\*1]) OR TI(statement[\*1]) OR  
 MESH.EXACT(Consensus Development Conferences as topic) OR MESH.EXACT(Consensus Development Conferences, NIH as topic) OR  
 MESH.EXACT(guidelines as topic) OR  
 MESH.EXACT(health planning guidelines) OR  
 MESH.EXACT(Practice Guidelines as topic) OR  
 EMB.EXACT(consensus development) OR  
 EMB.EXACT(Practice Guideline) OR  
 DTYPE(consensus development conference) OR  
 DTYPE(consensus development conference, NIH) OR  
 DTYPE(Government Publications) OR  
 DTYPE(guideline) OR DTYPE(practice guideline)

---

**Méta-analyses, revues systématiques** 01/2016 – 6  
06/2022

Étape 1

ET

Étape 3 TI,AB(meta PRE/0 analys[\*3]) OR  
TI,AB(metaanalys[\*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 lit-  
erature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic\* PRE/0  
literature PRE/0 review[\*3]) OR TI,AB(systematic\*  
PRE/0 overview[\*3]) OR TI,AB(systematic\* PRE/0 re-  
view[\*3]) OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic)  
OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR  
EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-  
analysis) OR DTYPE(systematic review) OR  
PUB(cochrane database syst rev)

---

**Essais contrôlés** 01/2016 – 2  
06/2022

Étape 1

ET

Étape 4 TI,AB(random\*) OR MESH.EXACT(Controlled Clini-  
cal Trials as topic) OR MESH.EXACT(cross-over  
studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR  
MESH.EXACT(random allocation) OR  
MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic)  
OR MESH.EXACT(single-blind method) OR  
EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR  
EMB.EXACT(crossover procedure) OR  
EMB.EXACT(double blind procedure) OR  
EMB.EXACT(multicenter study) OR  
EMB.EXACT(randomization) OR  
EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR  
EMB.EXACT(single blind procedure) OR  
DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR  
DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized  
controlled trial)

---

Hépatite D et Nucleic acid polymer

---

**Méta-analyses, revues systématiques** 01/2016 – 4  
06/2022

Étape 1 MESH.EXACT(Hepatitis Delta Virus) OR  
MESH.EXACT("Hepatitis D, Chronic") OR  
MESH.EXACT("Hepatitis D") OR  
EMB.EXACT("hepatitis D") OR EMB.EXACT("acute  
hepatitis D") OR EMB.EXACT("chronic hepatitis D")

OR EMB.EXACT("Hepatitis delta virus") OR TI(HDV)  
 OR TI("HEPATITIS DELTA") OR TI("Chronic hepatitis  
 D") OR TI("Hepatitis D") OR TI("Hepatitis D virus")

AND

TI("nucleic acid polymer") OR TI("acid polymer mono-  
 therapy") OR TI,AB("REP2139Ca") OR  
 TI,AB("REP2139-Ca") OR TI("REP 2139") OR  
 TI,AB("inhibitor of HBsAg release") OR TI("HBsAg re-  
 lease Inhibitor") OR TI("surface antigen release inhibi-  
 tor")

ET

Étape 2 TI,AB(meta PRE/0 analys[\*3]) OR  
 TI,AB(metaanalys[\*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0  
 literature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic\*  
 PRE/0 literature PRE/0 review[\*3]) OR  
 TI,AB(systematic\* PRE/0 overview[\*3]) OR  
 TI,AB(systematic\* PRE/0 review[\*3]) OR  
 MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR  
 EMB.EXACT(meta-analysis) OR  
 EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-  
 analysis) OR DTYPE(systematic review) OR  
 PUB(cochrane database syst rev)

---

### Essais contrôlés randomisés

01/2016 – 2  
 06/2022

Étape 1

ET

Étape 3 TI(random\*) OR MESH.EXACT(cross-over studies)  
 OR MESH.EXACT(double-blind method) OR  
 MESH.EXACT(random allocation) OR  
 MESH.EXACT(single-blind method) OR  
 EMB.EXACT(crossover procedure) OR  
 EMB.EXACT(double blind procedure) OR  
 EMB.EXACT(randomization) OR  
 EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR  
 EMB.EXACT(single blind procedure) OR  
 DTYPE(randomized controlled trial)

---

### Hépatite D et Lonavarnib

#### Méta-analyses, revues systématiques

01/2016 – 1  
 06/2022

Étape 1 MESH.EXACT(Hepatitis Delta Virus) OR  
 MESH.EXACT("Hepatitis D, Chronic") OR

MESH.EXACT("Hepatitis D") OR  
 EMB.EXACT("hepatitis D") OR EMB.EXACT("acute  
 hepatitis D") OR EMB.EXACT("chronic hepatitis D")  
 OR EMB.EXACT("Hepatitis delta virus") OR TI(HDV)  
 OR TI("HEPATITIS DELTA") OR TI("Chronic hepatitis  
 D") OR TI("Hepatitis D") OR TI("Hepatitis D virus")

AND

TI("nucleic acid polymer") OR TI("acid polymer mono-  
 therapy") OR TI,AB("REP2139Ca") OR  
 TI,AB("REP2139-Ca") OR TI("REP 2139") OR  
 TI,AB("inhibitor of HBsAg release") OR TI("HBsAg re-  
 lease Inhibitor") OR TI("surface antigen release inhib-  
 itor")

ET

Étape 2 TI,AB(meta PRE/0 analys[\*3]) OR  
 TI,AB(metaanalys[\*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 lit-  
 erature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic\* PRE/0 lit-  
 erature PRE/0 review[\*3]) OR TI,AB(systematic\* PRE/0  
 overview[\*3]) OR TI,AB(systematic\* PRE/0 review[\*3])  
 OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR  
 EMB.EXACT(meta-analysis) OR  
 EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-  
 analysis) OR DTYPE(systematic review) OR  
 PUB(cochrane database syst rev)

---

**Essais contrôlés randomisés**

01/2016 – 4  
 06/2022

Étape 1

ET

Étape 3 TI(random\*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR  
 MESH.EXACT(double-blind method) OR  
 MESH.EXACT(random allocation) OR  
 MESH.EXACT(single-blind method) OR  
 EMB.EXACT(crossover procedure) OR  
 EMB.EXACT(double blind procedure) OR  
 EMB.EXACT(randomization) OR  
 EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR  
 EMB.EXACT(single blind procedure) OR  
 DTYPE(randomized controlled trial)

---

**Essais contrôlés**

01/2016 – 2  
 06/2022

Étape 1

ET

Étape 4 TI,AB(random\*) OR MESH.EXACT(Controlled Clinical Trials as topic) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(multicenter study) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized controlled trial)

---

### Hépatite D et Myrcludex

---

Méta-analyses, revues systématiques

01/2016 – 7  
06/2022

Étape 1 MESH.EXACT(Hepatitis Delta Virus) OR MESH.EXACT("Hepatitis D, Chronic") OR MESH.EXACT("Hepatitis D") OR EMB.EXACT("hepatitis D") OR EMB.EXACT("acute hepatitis D") OR EMB.EXACT("chronic hepatitis D") OR EMB.EXACT("Hepatitis delta virus") OR TI(HDV) OR TI("HEPATITIS DELTA") OR TI("Chronic hepatitis D") OR TI("Hepatitis D") OR TI("Hepatitis D virus")

AND

TI("Bulevirtide") OR TI("entry inhibitor") OR TI("BLV") OR TI("Hepcludex") OR TI,AB("NTCP-inhibitor") OR TI,AB("sodium taurocholate cotransporter polypeptide inhibitor") OR TI("Sodium taurocholate cotransporting polypeptide") OR TI("NTCP") OR TI("myrcludex")

ET

Étape 2 TI,AB(meta PRE/0 analys[\*3]) OR TI,AB(metaanalys[\*3]) OR TI,AB(systematic PRE/0 literature PRE/0 search) OR TI,AB(systematic\* PRE/0 literature PRE/0 review[\*3]) OR TI,AB(systematic\* PRE/0 overview[\*3]) OR TI,AB(systematic\* PRE/0 review[\*3]) OR MESH.EXACT(meta-analysis as topic) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev)

---

**Essais contrôlés randomisés**01/2016 – 12  
06/2022

Étape 1

ET

Étape 3 TI(random\*) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR  
MESH.EXACT(double-blind method) OR  
MESH.EXACT(random allocation) OR  
MESH.EXACT(single-blind method) OR  
EMB.EXACT(crossover procedure) OR  
EMB.EXACT(double blind procedure) OR  
EMB.EXACT(randomization) OR  
EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR  
EMB.EXACT(single blind procedure) OR  
DTYPE(randomized controlled trial)

---

**Essais contrôlés**01/2016 – 3  
06/2022

Étape 1

ET

Étape 4 TI,AB(random\*) OR MESH.EXACT(Controlled Clinical Tri-  
als as topic) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR  
MESH.EXACT(double-blind method) OR  
MESH.EXACT(random allocation) OR  
MESH.EXACT(randomized controlled trials as topic) OR  
MESH.EXACT(single-blind method) OR  
EMB.EXACT(controlled clinical trial) OR  
EMB.EXACT(crossover procedure) OR  
EMB.EXACT(double blind procedure) OR  
EMB.EXACT(multicenter study) OR  
EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized  
controlled trial) OR EMB.EXACT(single blind procedure)  
OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR  
DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(randomized con-  
trolled trial)

---

Mesh : descripteur Medline ; Emb : descripteur Embase ; Emb maj : descripteur Embase majoré ; kw : mot clé auteur ; ti : titre ; ab : résumé ; ! : explosion du terme générique ; pt : type de publication ; so : nom du journal ; [MeSH]:descripteur ; [TI]:titre ; [TIAB]:titre/résumé ; [PT]:type de document ; \*:troncature

**Sites consultés**

Dernière consultation : mars 2023

Association Française pour l'Étude du Foie - AFEF  
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef  
Expertise collective INSERM  
Haute Autorité de Santé - HAS  
Santé Publique France - SPF

*Adelaide Health Technology Assessment*  
*Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP*  
*Agency for Care Effectiveness*  
*Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ*  
*Alberta Health – HTA provincial reviews*  
*Alberta Medical Association*  
*Allied Health Evidence*  
*American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD*  
*American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG*  
*American College of Physicians – ACP*  
*Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe, Sektion maternale Erkrankungen – AGG*  
*Asian Pacific Association for the Study of the Liver - APASL*  
*Australasian Society for HIV Medicine - ASHM*  
*Australian Clinical Practice Guidelines*  
*BMJ Best Practice*  
*Brazilian Society of Hepatology*  
*British Columbia Guidelines*  
*California Technology Assessment Forum – CTAF*  
*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*  
*Canadian Task Force on Preventive Health Care*  
*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*  
*Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE*  
*Centre for Clinical Effectiveness*  
*Centre for Effective Practice*  
*Centre for Reviews and Dissemination – CRD*  
*CMA Infobase*  
*Cochrane Library*  
*College of Physicians and Surgeons of Alberta*  
*European AIDS Clinical Society - EACS*

*European Association for the Study of the Liver – EASL*  
*Gastroenterological Society of Australia - GESA*  
*Guidelines International Network – GIN*  
*Health Services Technology Assessment Text – HSTAT*  
*Health Technology Wales*  
*Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS*  
*Institut national de santé publique du Québec - INSPQ*  
*Institute for Clinical Evaluative Sciences*  
*Institute for Health Economics Alberta*  
*International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA*  
*International Union against Sexually Transmitted Infections – IUSTI*  
*Japan Society of Hepatology*  
*Korean Association for the Study of the Liver*  
*Medical Services Advisory Committee – MSAC*  
*Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec - MSSS*  
*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA*  
*National Health and Medical Research Council*  
*National Health Services Evidence*  
*National Health Services Innovation Observatory*  
*National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*  
*New Zealand Guidelines Group – NZGG*  
*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*  
*Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC*  
*Public Health Agency of Canada*  
*Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists - RANZCOG*  
*Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN*  
*Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada - SOGC*  
*Singapore Ministry of Health*  
*Tripdatabase*  
*UK Health Security Agency*  
*U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF*  
*Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines*  
*World Health Organization – WHO*

## **Veille**

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en avril 2023 dans Embase/Medline et Pubmed, sur la base des équations du tableau 1.

Cette veille a retourné 52 références

# Références bibliographiques

1. AFEF PDDftAa. Management of patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. Sciences ÉEGE, editor2014. 92 p.
2. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Liver EAftSot. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-98.
3. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67(4):1560-99.
4. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatol Int. 2016;10(1):1-98.
5. Organization GWH. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Organization WH, editor2015. 134 p.
6. Foie AFplÉd. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie2020.
7. (NICE) NifHaCE. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management2017. 36 p.
8. Ferraz ML, Strauss E, Perez RM, Schiavon L, Kioko Ono S, Pessoa Guimarães M, et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B. Braz J Infect Dis. 2020;24(5):434-51.
9. Gkouvatsos K, Goossens N, Spahr L, Negro F. [Hepatitis B: new guidelines of disease management]. Rev Med Suisse. 2017;13(572):1458-63.
10. Australasian Society for HIV VHaSHMA. Treatment of chronic hepatitis B virus infection [Available from: <https://www.hepatitisb.org.au/treatment-of-chronic-hepatitis-b-virus-infection/>].
11. (BVHG) BVHG. Guideline for the management of Hepatitis B in pregnancy and the exposed infant2021. 31 p.
12. Kühnert M, Kehl S, Pecks U, Schäfer-Graf UM, Groten T, Schild RL, et al. Recommendations of the AGG (Task Force for Obstetrics, Section Maternal Diseases) on the Management of Maternal Hepatitis B, C and D Infection in Pregnancy. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2021;81(4):390-7.
13. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Hepatology. 2013;59(4):814-29.
14. Society EAC. EACS guidelines, version 11.0 , octobre 2021 Octobre 2021 [Available from: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>].
15. jhepatology@easloffice.eu EAftSotLEa, Liver EAftSot. Clinical Practice Guidelines on Hepatitis Delta Virus. J Hepatol. 2023.
16. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut. 1977;18(12):997-1003.
17. Lempp FA, Urban S. Hepatitis Delta Virus: Replication Strategy and Upcoming Therapeutic Options for a Neglected Human Pathogen. Viruses. 2017;9(7).
18. Delić D, Gotić M, Ostrić V, Fridman V, Nikolić P, Jemuović L, et al. Epidemiology of hepatitis D virus (delta) infection in Yugoslavia. Liver. 1993;13(6):302-4.
19. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, Han PC, Zhang WM, Ma JF, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2019;68(3):512-21.
20. Chen X, Oidovsambuu O, Liu P, Grosely R, Elazar M, Winn VD, et al. A novel quantitative microarray antibody capture assay identifies an extremely high hepatitis delta virus prevalence among hepatitis B virus-infected mongolians. Hepatology. 2017;66(6):1739-49.
21. Butler EK, Rodgers MA, Coller KE, Barnaby D, Krilich E, Olivo A, et al. High prevalence of hepatitis delta virus in Cameroon. Sci Rep. 2018;8(1):11617.
22. Mansour W, Malick FZ, Sidiya A, Ishagh E, Chekaraou MA, Veillon P, et al. Prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta virus in pregnant women and in patients in Mauritania. J Med Virol. 2012;84(8):1186-98.
23. Stockdale AJ, Chaponda M, Beloukas A, Phillips RO, Matthews PC, Papadimitropoulos A, et al. Prevalence of hepatitis D virus infection in sub-Saharan

- Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(10):e992-e1003.
24. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *J Hepatol*. 2021;74(5):1200-11.
  25. Servant-Delmas A, Le Gal F, Gallian P, Gordien E, Laperche S. Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. *J Clin Virol*. 2014;59(2):126-8.
  26. France SP. Données de surveillance nationale de l'hépatite B chronique à partir des pôles de référence et réseaux hépatites volontaires. [Available from: [www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/articles/donnees-epidemiologiques-2008-2012](http://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/articles/donnees-epidemiologiques-2008-2012).
  27. Chevaliez S, Thoraval FR, Gordien E, Zoulim F, Brichtler S, Brodard V, et al. Clinical and virological features of chronic hepatitis B in the France surveillance program: a cross-sectional prospective study. *Hepatology*. 2021;74:448A-A.
  28. Boyd A, Lacombe K, Miaillhes P, Gozlan J, Bonnard P, Molina JM, et al. Longitudinal evaluation of viral interactions in treated HIV-hepatitis B co-infected patients with additional hepatitis C and D virus. *J Viral Hepat*. 2010;17(1):65-76.
  29. Lu MY, Chen CT, Shih YL, Tsai PC, Hsieh MH, Huang CF, et al. Changing epidemiology and viral interplay of hepatitis B, C and D among injecting drug user-dominant prisoners in Taiwan. *Sci Rep*. 2021;11(1):8554.
  30. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73-85.
  31. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut*. 2000;46(3):420-6.
  32. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1629-38.
  33. Roulot D, Brichtler S, Layese R, BenAbdesselam Z, Zoulim F, Thibault V, et al. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol*. 2020;73(5):1046-62.
  34. Le Gal F, Brichtler S, Drugan T, Alloui C, Roulot D, Pawlotsky JM, et al. Genetic diversity and worldwide distribution of the deltavirus genus: A study of 2,152 clinical strains. *Hepatology*. 2017;66(6):1826-41.
  35. Spaan M, Carey I, Bruce M, Shang DZ, Horner M, Dusheiko G, et al. Hepatitis delta genotype 5 is associated with favourable disease outcome and better response to treatment compared to genotype 1. *Journal of Hepatology*. 2020;72(6):1097-104.
  36. Palom A, Rando-Segura A, Barciela MR, Barreira-Diaz A, Rodriguez-Frias F, Esteban-Mur R, et al. Low adherence to guidelines recommendation for testing hepatitis D in HBsAg positive patients leads to a high rate of undiagnosis. *Hepatology*. 2021;74:148A-9A.
  37. Trimoulet P, Foucher J, Tumiotta C, Hermabessiere P, Delamarre A, Irlès-Depe M, et al. On the way to HDV elimination. A call for reflex testing in the large program "Bordeaux metropolis without viral hepatitis". *Hepatology*. 2021;74:439A-40A.
  38. Kushner T, Serper M, Kaplan DE. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes. *J Hepatol*. 2015;63(3):586-92.
  39. Brichtler S, Roulot D, Dziri S, Gerber A, Le Gal F, Delagrèverie H, et al. Hepatitis delta virus reflex testing in patients with hepatitis B improves the HDV screening cascade: 10 years of real-world experience from Avicenne University Hospital, France. *Journal of Hepatology*. 2022;77:S271-S.
  40. Brichtler S, Le Gal F, Fernando NP, Wael M, Emmanuel G, editors. Contrôle National de Qualité 2012 pour la quantification de l'ARN du Virus de l'Hépatite Delta : un besoin urgent de standardisation ! 73èmes Journées de l'AFEF; 2013; Lille, France.
  41. Lunel-Fabiani F, Mansour W, Amar AO, Aye M, Le Gal F, Malick FZ, 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):448-57.
  42. Le Gal F, Brichtler S, Sahli R, Chevret S, Gordien E. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology*. 2016;64(5):1483-94.
  43. Le Gal F, Gault E, Ripault MP, Serpaggi J, Trinchet JC, Gordien E, et al. Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(9):1447-50.
  44. Lempp FA, Roggenbach I, Nkongolo S, Sakin V, Schlund F, Schnitzler P, et al. A Rapid Point-of-Care Test for the Serodiagnosis of

- Hepatitis Delta Virus Infection. *Viruses*. 2021;13(12).
45. Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C, Budde E, Westphal M, Lichtinghagen R, et al. Non-invasive fibrosis score for hepatitis delta. *Liver Int*. 2017;37(2):196-204.
46. Da BL, Surana P, Kleiner DE, Heller T, Koh C. The Delta-4 fibrosis score (D4FS): A novel fibrosis score in chronic hepatitis D. *Antiviral Res*. 2020;174:104691.
47. Calle Serrano B, Großhennig A, Homs M, Heidrich B, Erhardt A, Deterding K, et al. Development and evaluation of a baseline-event-anticipation score for hepatitis delta. *J Viral Hepat*. 2014;21(11):e154-63.
48. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014;60(1):87-97.
49. Abdrakhman A, Ashimkhanova A, Almawi WY. Effectiveness of pegylated interferon monotherapy in the treatment of chronic hepatitis D virus infection: A meta-analysis. *Antiviral Res*. 2021;185:104995.
50. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*. 2011;364(4):322-31.
51. Wranke A, Hardtke S, Heidrich B, Dalekos G, Yalçın K, Tabak F, et al. Ten-year follow-up of a randomized controlled clinical trial in chronic hepatitis delta. *J Viral Hepat*. 2020;27(12):1359-68.
52. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, et al. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(3):275-86.
53. Bremer B, Anastasiou OE, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, et al. Residual low HDV viraemia is associated HDV RNA relapse after PEG-IFNa-based antiviral treatment of hepatitis delta: Results from the HIDIT-II study. *Liver Int*. 2021;41(2):295-9.
54. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol*. 2016;65(3):490-8.
55. Bogomolov P, Voronkova N, Schoeneweis K, Schwab M, Lempp FA, Haag M, et al. A proof-of-concept Phase IIa clinical trial to treat chronic HBV/HDV with the entry inhibitor myrcludex B. *Hepatology*. 2016;64:121A-A.
56. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, Blank A, Voronkova N, Stepanova T, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):117-29.
57. Wedemeyer H, Schoeneweis K, Bogomolov PO, Voronkova NV, Chulanov V, Stepanova T, et al. Interim Results of a Multicentre, Open-Label Phase 2 Clinical Trial (MYR203) to Assess Safety and Efficacy of Myrcludex B in Combination with Peg-Interferon Alpha 2a in Patients with Chronic HBV/Hdv Co-Infection. *Hepatology*. 2018;68:11A-A.
58. Wedemeyer H, Schoneweis K, Bogomolov PO, Voronkova N, Chulanov V, Stepanova T, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex B in cwith PEG-interferon Alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *Journal of Hepatology*. 2019;70(1):E81-E.
59. Wedemeyer H, Schoneweis K, Bogomolov P, Voronkova N, Chulanov V, Stepanova T, et al. Safety and efficacy of 10mg (high-dose) bulevirtide (Myrcludex B) in combination with peg-interferon alpha 2a or Tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infectoin: week 24 interim results of the Myr203 extension study. *Hepatology*. 2019;70:58A-9A.
60. Wedemeyer H, Schoneweis K, Bogomolov PO, Chulanov V, Stepanova T, Viacheslav M, et al. 48 weeks of high dose (10 mg) bulevirtide as monotherapy or with peginterferon alfa-2a in patients with chronic HBV/HDV coinfection. *Journal of Hepatology*. 2020;73:S52-S3.
61. Asselah T, Arama SS, Bogomolov P, Bourliere M, Fontaine H, Gherlan GS, et al. Safety and efficacy of bulevirtide monotherapy and in combination with Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis delta: 24 weeks interim data of MYR204 Phase 2b study. *Journal of Hepatology*. 2021;75:S291-S.
62. Wedemeyer H, Aleman S, Andreone P, Blank A, Brunetto M, Bogomolov P, et al. Bulevirtide monotherapy at low and high dose in patients with chronic hepatitis delta: 24 weeks interim data of the phase 3 MYR301 study. *Journal of Hepatology*. 2021;75:S294-S5.

63. Wedemeyer H, Aleman S, Chulanov V, Hilgard G, Antonova J, Kaushik AM, et al. Treatment with bulevirtide improves patient reported outcomes in patients with chronic hepatitis Delta (CHD): an interim exploratory analysis at week 24. *Hepatology*. 2021;74:413A-4A.
64. Allweiss L, Volmari A, Ladiges Y, Eggers C, Giersch K, Schoneweis K, et al. Strong intrahepatic decline of Hepatitis D virus RNA and Antigen after 48 weeks of treatment with bulevirtide in chronic HBV/HDV co-infected patients: interim results from a multicenter open-label, randomized phase 3 clinical trial (Myr301). *Hepatology*. 2021;74:148A-A.
65. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, et al. Efficacy and safety of bulevirtide monotherapy given at 2 mg or 10 mg dose level once daily for treatment of chronic hepatitis delta: week 48 primary end point results from a phase 3 randomized, multicenter, parallel design study. *Journal of Hepatology*. 2022;77(S1):S4.
66. Buti M, Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto M, Blank A, Andreone P, et al. Treatment with bulevirtide improves patient-reported outcomes in patients with chronic hepatitis delta: An exploratory analysis of Phase 3 trial at 48 weeks. *Journal of Hepatology*. 2022;77(S1):S103.
67. Allweiss L, Dettmer C, Volz T, Giersch K, Alexandrov A, Wedemeyer H, et al. Strong intrahepatic decline of hepatitis D virus RNA and antigen after 24weeks of treatment with Myrcludex B in combinationwith Tenofovir in chronic HBV/HDV infected patients: Interim results from a multicenter, open-label phase 2b clinical trial. *Journal of Hepatology*. 2018;68:S90-S.
68. Agency EM. Hepcludex Assessment Report2020. 142 p.
69. Koh C, Canini L, Dahari H, Zhao X, Uprichard SL, Haynes-Williams V, 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(10):1167-74.
70. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, Karakaya F, Çalışkan A, Karatayli E, et al. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. *Hepatology*. 2018;67(4):1224-36.
71. Yurdaydin C, Idilman R, Kalkan C, Karakaya F, Kartal AC, Keskin O, et al. Exploring Optimal Dosing Of Lonafarnib With Ritonavir For The Treatment Of Chronic Delta Hepatitis-Interim Results From The Lowr Hdv-2 Study. *Hepatology*. 2016;64:910A-1A.
72. Koh C, Surana P, Han T, Fryzek N, Kapuria D, Etzion O, et al. A phase 2 study exploring once daily dosing of ritonavir boosted lonafarnib for the treatment of chronic delta hepatitis - end of study results from the LOWR HDV-3 study. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):S101-S2.
73. Wedemeyer H, Port K, Deterding K, Wranke A, Kirschner J, Martins EB, et al. A Phase 2 Study Of Titrating-Dose Lonafarnib Plus Ritonavir In Patients With Chronic Hepatitis D: Interim Results From The Lonafarnib With Ritonavir In HDV-4 (LOWR HDV-4) Study. *Hepatology*. 2016;64:121A-2A.
74. Koh C, Hercun J, Rahman F, Huang A, Ben Da B, Surana P, et al. A Phase 2 Study of Peginterferon Lambda, Lonafarnib and Ritonavir for 24 Weeks: End-of-Treatment Results from the LIFT HDV Study. *Journal of Hepatology*. 2020;73:S130-S.
75. Bazinet M, Pântea V, Ceboatarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Albrecht J, et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(12):877-89.
76. Lampertico P, Roulot D, Wedemeyer H. Bulevirtide with or without pegIFN $\alpha$  for patients with compensated chronic hepatitis delta: from clinical trials to real life studies. *J Hepatol*. 2022.
77. De Ledinghen V, Guyader D, Metivier S, Hilleret MN, Fontaine H, Roche B, et al. Safety and efficacy of 2mg bulevirtide in patients with chronic HBV/HDV co-infection. First real-world results (French early access program). *Hepatology*. 2021;74:16A-7A.
78. De Ledinghen V, Hermabessiere P, Metivier S, Jacquet EB, Hilleret MN, Ratti VL, et al. Bulevirtide, with or without peg-interferon, in HDV infected patients in a real-life setting. Two-year results from the French multicenter early access program. *Hepatology*. 2022;76:S26-S8.
79. Fontaine H, Fougerou-Leurent C, Gordien E, Scholtes C, Metivier S, de Ledinghen V, et al. Real life study of bulevirtide in chronic hepatitis delta: preliminary results of the ANRS HD EP01 BuleDelta prospective cohort. *Journal of Hepatology*. 2022;77:S72-S.
80. Loglio A, Renteria SCU, Sambarino D, Borghi M, Perbellini R, Scholtes C, et al. Early clinical and virological changes in HDV patients

with advanced cirrhosis treated with bulevirtide monotherapy in a real-life setting. *Hepatology*. 2021;74(6):1413A-A.

81. Dietz C, Tacke F, Zollner C, Demir M, Schmidt H, Schramm C, et al. Bulevirtide treatment of hepatitis D in Germany: multicentre real-world experience. *Journal of Hepatology*. 2022;77:S823-S.

82. Wedemeyer H, Bogomolov P, Blank A, Allweiss L, Dandri-Petersen M, Bremer B, et al. Final results of a multicenter, open-label phase 2b clinical trial to assess safety and efficacy of Myrcludex B in combination with Tenofovir in patients with chronic HBV/HDV co-infection. *Journal of Hepatology*. 2018;68:S3-S.

83. (HAS) HAdS. Interprétariat linguistique dans le domaine de la santé 2017 octobre [Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2746031/fr/interpretariat-linguistique-dans-le-domaine-de-la-sante](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2746031/fr/interpretariat-linguistique-dans-le-domaine-de-la-sante).

84. de Ledinghen V, Hermabessiere P, Metivier S, Bardou-Jacquet E, Hilleret MN, Loustaud-Ratti V, et al. Predictive factors of virological response at one year in patients with chronic HBV/HDV co-infected treated with Bulevirtide. *Journal of Hepatology*. 2022;77:S833-S.

85. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, Gordien E, Martinot-Peignoux M, Boyer N, et al. Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: Relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology*. 2006;44(3):728-35.

86. Kelgeri C, Kelly D. Viral hepatitis in children: what do we know in 2021? *Paediatrics and Child Health*. 2021;31(12).

87. Xue MM, Glenn JS, Leung DH. Hepatitis D in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2015;61(3):271-81.

88. Abbas Z, Soomro GB, Hassan SM, Luck NH. Clinical presentation of hepatitis D in Pakistani children. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2014;26(10):1098-103.

89. Maggiore G, Hadchouel M, Sessa F, Vinci M, Craxi A, Marzani MD, et al. A retrospective study of the role of delta-agent infection in children with HBsAg-positive chronic hepatitis. *Hepatology*. 1985;5(1):7-9.

90. Ozgenc F, Ecevit CO, Erdemir G, Sertoz R, Yagci RV. Prevalence of hepatitis D co-infection in children with hepatitis B infection: Cross-sectional analyses from Western Turkey. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2013;24(4):345-8.

91. Di Marco V, Giacchino R, Timitilli A, Bortolotti F, Crivellaro C, Calzia R, et al. Long-term interferon-alpha treatment of children with chronic hepatitis delta: a multicentre study. *J Viral Hepat*. 1996;3(3):123-8.

92. Chilaka VN, Konje JC. Viral Hepatitis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:287-96.

93. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(2):117-30.

94. Seto MTY, Cheung KW, Hung IFN. Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2020;68:44-53.

95. Sellier PO, Maylin S, Briclher S, Bercot B, Lopes A, Chopin D, et al. Hepatitis B Virus-Hepatitis D Virus mother-to-child co-transmission: A retrospective study in a developed country. *Liver International*. 2018;38(4):611-8.

96. Ramia S, Bahakim H. Perinatal transmission of hepatitis-B virus-associated hepatitis-D virus. *Annales De L Institut Pasteur-Virology*. 1988;139(3):285-90.

# Participants

---

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

AFEF : Association Française d'étude du Foie

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SFV : Société Française de Virologie

FA : Fédération Addiction

FFA : Fédération Française d'Addictologie

SFMG : Société Française de Médecine Générale

COMEDE : Comité pour la Santé des Exilés

TRT-5 CHV : Groupe Interassociatif Traitement et Recherche Thérapeutique

SOS-Hépatites

AIDES : Association Française de Lutte contre le VIH et les Hépatites Virales

## Coordination

Docteur Françoise Roudot-Thoraval, hépatologie, Créteil,  
CHU Henri Mondor

## Groupe de travail

Dr Ségolène Brichler, Virologie, CHU Avicenne, Bobigny

Pr Jean-Pierre Zarski, Hépatologie, CHU, Grenoble

Dr Hélène Fontaine, Hépatologie, CHU Cochin, Paris  
(jusqu'au 15/10/2022)

Dr Lucia Parlati, Hépatologie, CHU Cochin, Paris

Mme Hélène Pollard, TRT-5 CHV - Sol En Si, Paris

Mme Marianne l'Hénaff, TRT-5 CHV - ARCAT, Paris

Mme Carmen Hadey, SOS Hépatites, Strasbourg

## Audition

Dr Florence Lacaille, pédiatre, CHU Necker, Paris

Pr Dominique Roulot, Hépatologie, CHU Avicenne, Bobigny

Pr Marc Bourlière, Hépatologie, Hôpital Saint-Joseph, Marseille

## Groupe de lecture

Dr Aumaitre Hugues, Infectiologie, Perpignan

Dr Bachelard Antoine, Infectiologie, Paris

Dr Bailly François, Hépatologie, Lyon

Dr Cuissard Laurent, Hépatogastroentérologie, Le Port

Dr Etchebar Françoise, Médecine générale – Addictologie, Pau

M Fischer Hugues, représentant d'usagers, TRT-5 CHV, Paris

Dr Fontanges Thierry, Hépatogastroentérologie, Bourgoin-Jallieu

Dr Girardet Bruno, Médecine générale – Addictologie, Chalon-sur-Saône

Dr Lefebvre Olivier, Médecine générale, Kremlin-Bicêtre

Pr Mallat Ariane, Hépatologie, Créteil

Dr Meroueh Fadi, Médecine générale – Addictologie, Montpellier

Dr Michel Laurent, Psychiatrie – Addictologie, Paris

M. Michels David, représentant d'usagers, AIDES, Pantin

Dr Minello Anne, Hépatologie, Dijon

Dr Pineau Pascal, Virologie, Paris

Pr Piroth Lionel, Infectiologie, Dijon

Dr Riachi Ghassan, Hépatologie, Rouen

Pr Roulot Dominique, Hépatologie, Bobigny

Pr Silvain Christine, Hépatologie, Poitiers

## Remerciements

Le CNS, l'ANRS-MIE et la HAS tiennent à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

# Abréviations et acronymes

---

AAC	Autorisation d'accès compassionnel
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
Ac	Anticorps
ADN	Acide desoxyribonucléique
ADV	Adefovir
Ag	Antigène
AgHBsQ	Antigène HBs quantitatif
AFEF	Association Française d'Etude du Foie
ALAT	Alanine amino-transférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANRS   MIE	Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales   Maladies Infectieuses Emergentes
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APASL	Asian-Pacific Association for the Study of the Liver
APRI	ASAT to Platelet Ratio Index
ARN	Acide ribonucléique
ARV	Antirétroviraux
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AUC	Area Under the Curve
AUROC	Area under the receiver operating curve
BEA	Baseline Event Anticipation
bid	2 prises par jour
BLV	Bulevirtide
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
Cmax	Concentration maximale
CNS	Conseil National du Sida et des Hépatites virales
CT	Commission de Transparence
DFS	Delta Fibrosis Score
EACS	European AIDS Clinical Society

EASL	European Association for the Study of the Liver
EI	Effets indésirables
ELF	European Liver Fibrosis
ELISA	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
ETV	Entecavir
FDA	Federal Drug Administration
GGT	Gamma-glutamyl-transférase
HAS	Haute Autorité de Santé
HTP	Hypertension portale
IC95	Intervalle de confiance 95%
ICT	Test immunochromatographique
IDE	Infirmier(ière) diplômé(e) d'état
IgG	Immunoglobuline de type G
IgM	Immunoglobuline de type M
INR	Indes Normalized Ratio
IV	Intraveineuse
kPa	KiloPascal
LAM	Lamivudine
LNF	Lonafarnib
LSM	Liver Stiffness Measure
NA	Analogue nucléos(t)idique
NAP	Polymère d'acide nucléique
NFS	Numération Formule Sanguine
NTCP	Polypeptide cotransporteur de taurocholate de sodium
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PBH	Ponction biopsie hépatique
PCR	Polymerase Chain Reaction
pegIFN $\alpha$	Interféron alpha pegylé
pegIFN $\lambda$	Interféron lambda pegylé
PVVIH	Personne vivant avec le VIH
qd	1 prise par jour

RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RPC	Recommandations pour la Pratique Clinique
RT-PCR	Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction
RTV	Ritonavir
RVS	Réponse virologique soutenue
SC	Sous-cutané
TAF	Tenofovir Alafénamide
TDF	Tenofovir Dipivoxyl Fumarate
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
TP	Taux de Prothrombine
TVD	Truvada
UI/mL	Unités Internationales / millilitre
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VHD	Virus de l'hépatite delta
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
WHO	World Health Organization

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

