

Hépatite delta : état des connaissances et nouvelles perspectives thérapeutiques

 **Tarik ASSELAH**

 INSERM UMR 1149, Hôpital Beaujon, service d'hépatologie 100 Boulevard du General Leclerc, Clichy 92110, France
 tarik.asselah@aphp.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'épidémiologie en France
- Savoir dépister une infection delta
- Connaître les conséquences d'une co-infection delta
- Connaître le traitement de l'hépatite delta

LIENS D'INTÉRÊTS

Orateur et consultant pour : MYR Pharmaceuticals, Eiger, Janssen, Gilead, Roche

MOTS-CLÉS

hépatite delta ; histoire naturelle ; traitements.

ABRÉVIATIONS

Antigène delta (AgHD)
Antigène de surface HBs (AgHBs)
Autorisation de mise sur le marché (AMM)
Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)
Carcinome hépatocellulaire (CHC)
Haute autorité de santé (HAS)
Interféron (IFN)
Interféron-pégylé (IFN-PEG)
NTCP (Na / taurocholate cotransporteur polypeptide = polypeptide cotransporteur du taurocholate de sodium)
Organisation Mondiale de la Santé (OMS)
Protéoglycane héparane sulfate (HSPGs)
Réponse virologique prolongée (RVP)
Ribonucléoprotéine (RNP)
Virus de l'hépatite B (VHB)
Virus de l'hépatite delta (VHD)

Épidémiologie

Le virus de l'hépatite delta (VHD) a été identifié en 1977 par Maurizio Rizzetto (1). Il s'agit d'un virus à ARN déficient dont la réplication nécessite la présence de l'antigène de surface HBs (AgHBs) de l'hépatite B. Il est estimé qu'environ 257 millions de personnes vivent avec une infection par le VHD dans le monde (positivité pour l'AgHBs) (3) dont environ 15 à 25 millions de personnes sont infectées par le VHD, soit environ 5 % des sujets porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) (2). Ces chiffres sont cependant controversés et il est probable que la prévalence de l'infection par le VHD dans le monde soit sous-estimée, en raison de l'absence de dépistage systématique, et de la faible disponibilité des tests diagnostiques. Une récente revue et méta-analyse, en analysant 182 études provenant de 61 pays, a montré une prévalence de 0,98 %, avec une prévalence du VHD chez les porteurs du VHB de l'ordre de 10,6 % (soit deux fois plus que les estimations précédentes) (4).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les zones de forte prévalence de l'infection par le VHD sont l'Afrique (centrale et de l'Ouest), l'Asie (Asie centrale et du Nord, Viet Nam, Mongolie, Pakistan, Japon, Taiwan, Chine), les îles du Pacifique (Kiribati, Nauru), tout le Moyen-Orient, l'Europe de l'Est, l'Europe orientale (régions méditerranéennes orientales, Turquie), l'Amérique du Sud (bassin de l'Amazone) et le Groenland (**Figure 1A et 1B**).

Prévalence de l'hépatite delta en France

En France, une analyse réalisée par le centre national de référence hépatite Delta a montré une prévalence modérée de l'infection VHD, avec un portage des anticorps anti-VHD chez 4 % des patients VHB positifs (5). Ces patients sont originaires principalement de pays de forte endémie. Avec l'immigration croissante en provenance de l'Europe de l'Est et des États de l'ex-Union soviétique, on observe depuis plusieurs années, une recrudescence de l'hépatite chronique delta, surtout en Europe du Nord et Centrale.

L'étude de cohorte multicentrique française Deltavir portant sur 1 112 patients atteints d'hépatite chronique delta a permis de préciser les caractéristiques démographiques et l'histoire naturelle de la maladie (5). L'infection concernait une majorité d'hommes (68,4 %) et 86 % des cas étaient importés, avec des patients originaires d'Afrique Sub-Saharienne (52,5 %), d'Europe du Sud et de l'Est (21,3 %), d'Afrique du Nord et du Moyen Orient (6,2 %), d'Asie (5,9 %) et d'Amérique du Sud (0,3 %). À noter que 150 patients (13,8 %) étaient natifs de France (6) (**Figure 2A et 2B**). Les principaux facteurs associés à la sévérité de la maladie hépatique et de la réponse au traitement étaient le lieu de naissance, certains génotypes du VHD et une virémie persistante. Les facteurs indépendamment associés à la survenue de cirrhose étaient : (i) un âge avancé, une virémie persistante, une origine européenne (comparé à

Figure 1A : Prévalence du VHB et VHD dans le monde

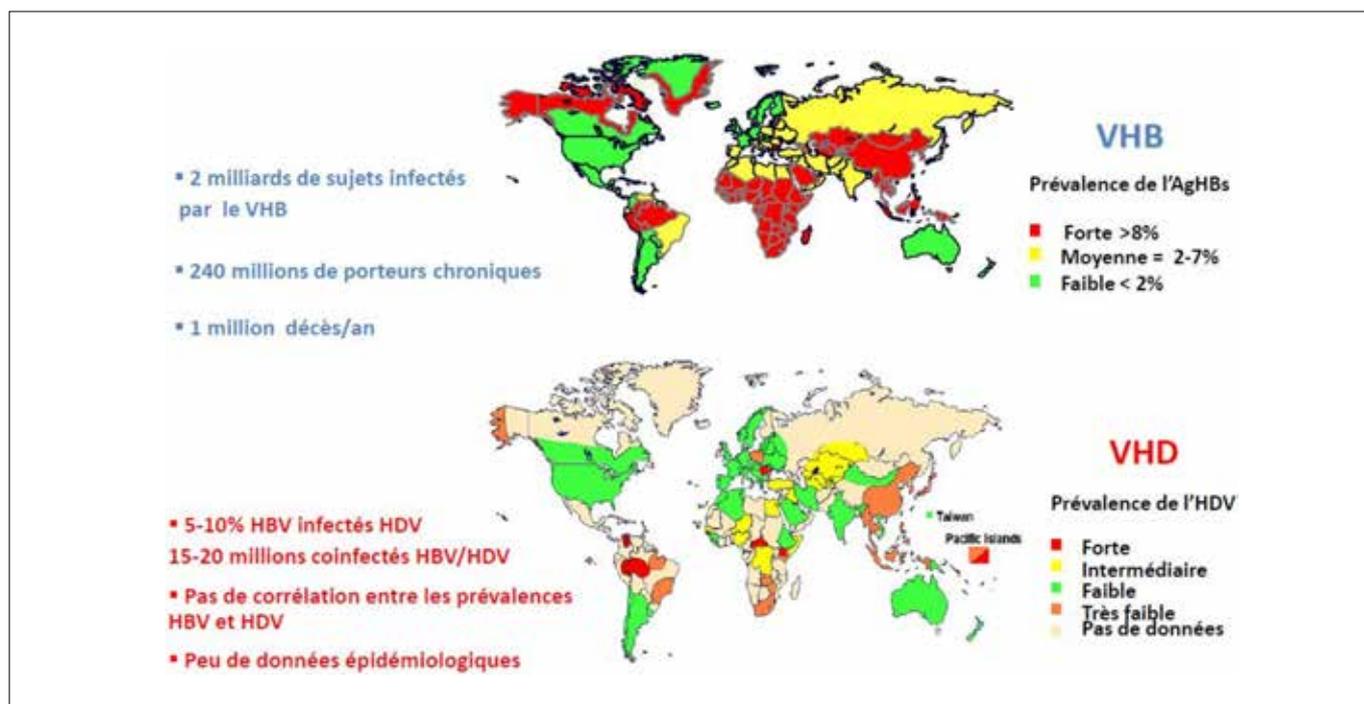
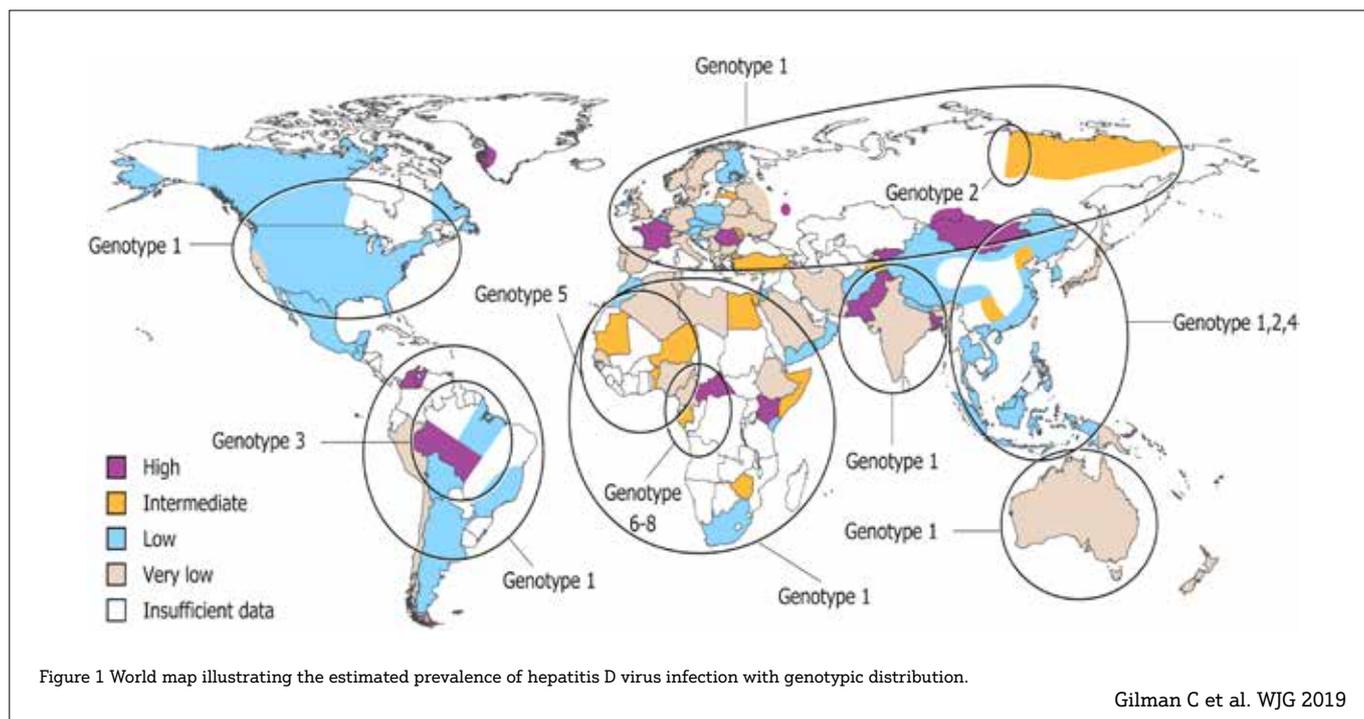


Figure 1B : Répartition des génotypes du VHD dans le monde



une origine d'Afrique sub-saharienne), un génotype 5 et une non réponse au traitement par l'interféron (IFN). Les facteurs associés à une réponse à l'IFN (ARN Delta indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement) étaient une origine d'Afrique sub-saharienne et une charge virale initiale basse.

Toutes ces études apportent des données épidémiologiques, démographiques, cliniques et biologiques

de l'infection Delta en France, ainsi que les caractéristiques virologiques. Elles indiquent la nécessité absolue d'effectuer le dépistage des anticorps anti-VHD chez tous les patients infectés par le VHB, ainsi que la quantification de la charge virale du VHD chez les patients positifs à l'aide de techniques diagnostiques prenant en compte la grande diversité génétique du VHD.

Le virus de l'hépatite D (VHD)

Le VHD est un petit virus enveloppé à ARN (7-8). La particule virale mesure approximativement 36 nm de diamètre et renferme le génome à ARN monocaténaire et circulaire de polarité négative (**Figure 3**). Le VHD présente une grande variabilité

Figure 2A : VHD en France, étude DeltaVir

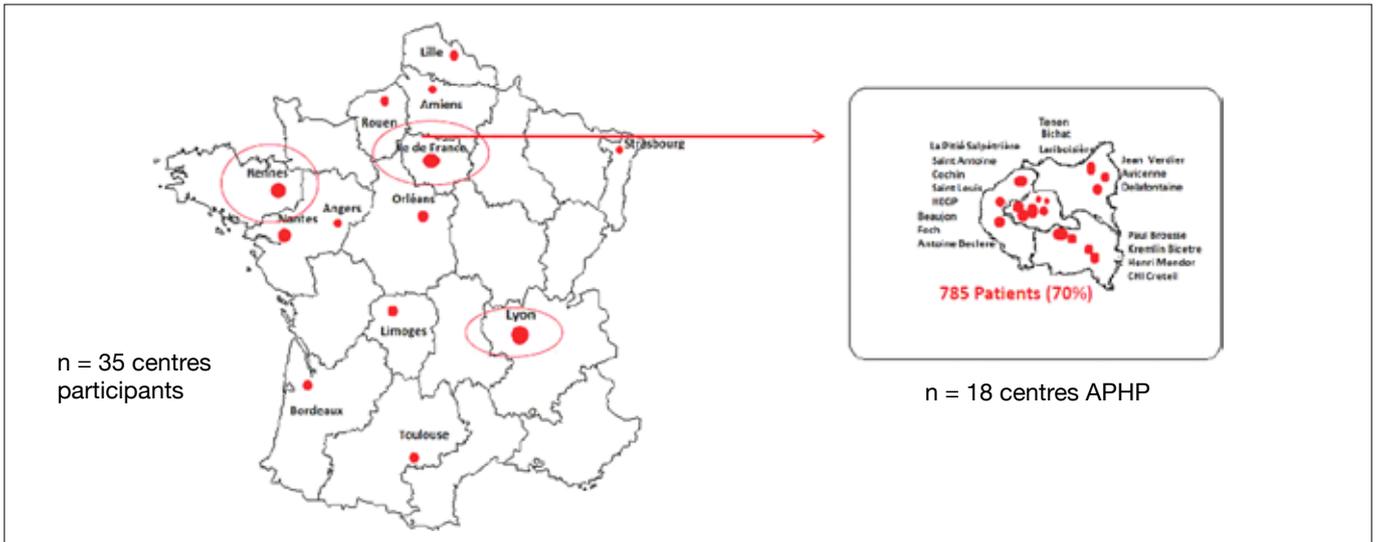


Figure 2B : VHD en France, étude DeltaVir

génétique en 8 génotypes et avec au moins 2 à 4 sous-génotypes au sein des différents génotypes. Le génome est associé aux deux formes de l'antigène delta (S-AgHD et L-AgHD) formant ainsi la ribonucléoprotéine virale (RNP). Le VHD est un virus déficient qui est dépendant du VHB pour sa structure et son assemblage. En effet, le VHD ne code pas ses propres protéines d'enveloppe et dépend de l'expression de l'AgHBs. En effet le VHD utilise les mêmes mécanismes pour infecter les hépatocytes humains, et les AgHBs sont nécessaires pour procéder à l'assemblage de nouveaux virus synthétisés et ainsi compléter son cycle de réplication. L'entrée du VHD dans l'hépatocyte comporte plusieurs étapes dont l'attachement de la particule virale à la surface de la cellule hépatique, qui se fait par interaction avec les protéoglycannes héparane sulfate (HSPGs).

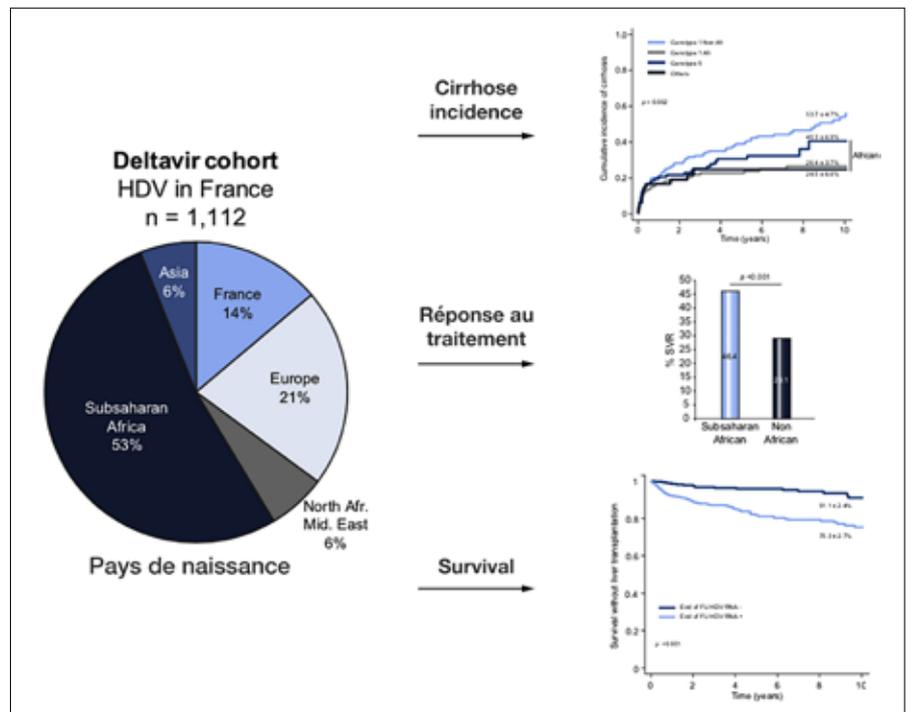
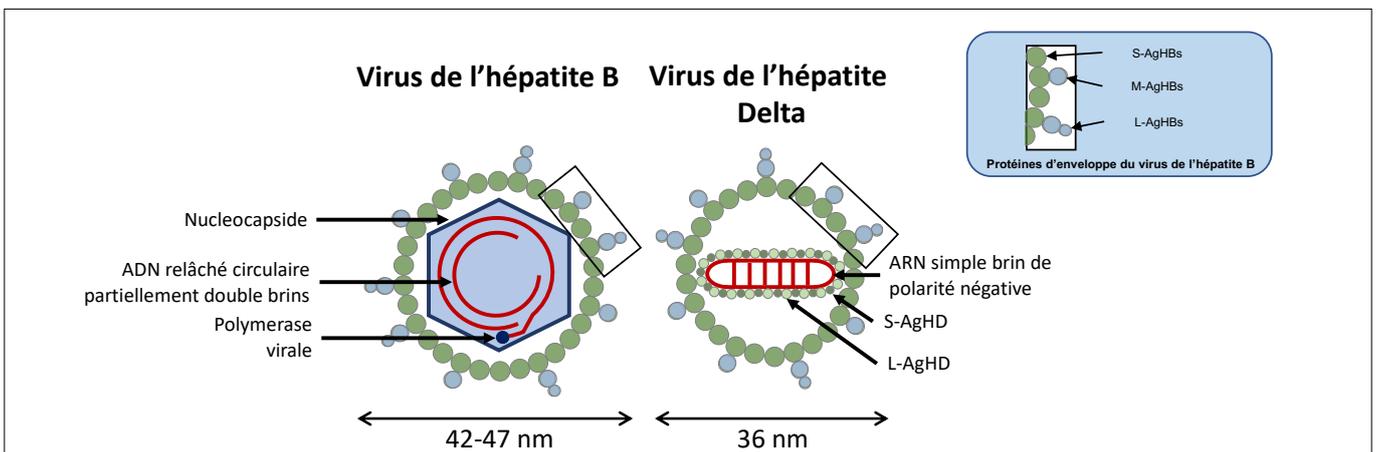


Figure 3 : Comparaison des structures virales des virus de l'hépatite B (VHB) et Delta (VHD)



Le NTCP (*Na/taurocholate cotransporter polypeptide* = polypeptide cotransporteur du taurocholate de sodium) a été identifié comme récepteur du VHB (9). Le NTCP, transporteur des acides biliaires, est présent uniquement à la surface des hépatocytes. L'AgHBs se lie alors spécifiquement avec le NTCP. Ainsi, bloquer l'entrée du VHB c'est en même temps bloquer l'entrée du VHD (10). Ces molécules constituent des cibles thérapeutiques.

Histoire naturelle de l'hépatite delta

Deux cas d'infections sont à distinguer : (a) la co-infection VHB-VHD, au cours de laquelle les deux virus sont transmis conjointement ; (b) la surinfection, lorsqu'un porteur du VHB est surinfecté par le VHD (8). Dans les deux cas, l'hépatite aiguë peut évoluer de manière sévère, voire fulminante. Si l'élimination spontanée des deux virus est habituelle chez l'adulte avec co-infection VHB-VHD (>90 %), la surinfection VHD évolue en infection chronique dans plus de 80 % des cas. Habituellement, la réplication du VHD est forte et inhibe la réplication du VHB, mais il existe des différences selon les cas, et il est donc nécessaire d'évaluer chaque patient.

L'hépatite chronique D est marquée par une progression fréquente et plus rapide de la fibrose vers la cirrhose et un risque accru de développement de carcinome hépatocellulaire (CHC) avec un odds ratio estimé à 2,77 par rapport aux patients mono infectés et augmentant à 7,13 en cas d'association avec le VIH (11-13). Il existe néanmoins des patients dont l'évolution est plus favorable et il faut rappeler l'importance d'une évaluation de la fibrose au cas par cas.

Diagnostic de l'hépatite delta

Tout patient ayant un portage chronique de l'Ag HBs doit avoir un dépistage de l'hépatite delta par une sérologie. Malheureusement, ce dépistage est insuffisamment réalisé. Une étude menée aux États-Unis a montré que sur 1 007 patients por-

teurs de l'AgHBs, seuls 121 avaient été testés pour les anticorps VHD, soit uniquement 12 % (14). Il faut aussi renouveler ce dépistage du VHD chez des patients porteurs du VHB, en cas de facteurs de risque. Par ailleurs, il faut suspecter une infection par le VHD dans les situations suivantes : en présence d'une hépatite chronique B active avec ADN VHB faible ou indétectable, d'une exacerbation d'une hépatite chronique B, d'une hépatite B aiguë sévère ou fulminante.

L'infection par le VHD doit être confirmée par la détection de l'ARN viral dans le sérum (PCR ARN VHD). Dans tous les cas, il faut dépister une co-infection VIH et VHC.

Il est nécessaire d'évaluer au mieux le stade de la maladie. L'évaluation de la fibrose peut être effectuée par des tests indirects (tests sanguins et/ou élastométrie) ou par la biopsie hépatique. En première intention, les marqueurs non invasifs sont utiles. Cependant, les marqueurs non invasifs classiques ont une moins bonne performance dans l'hépatite delta que dans les hépatites C ou B (15-16).

Dans certains cas, lorsque les tests non invasifs ne sont pas concluants, une biopsie hépatique est utile afin d'évaluer le stade de la fibrose et le degré d'activité nécro-inflammatoire. Elle ne devra être réalisée que si son résultat modifie la prise en charge médicale du patient.

Enfin, le dépistage du CHC repose sur de dosage sérique de l'alphafoetoprotéine et l'échographie abdominale semestriels. L'indication du dépistage relève des mêmes recommandations que pour l'hépatite virale B. (28)

Traitements de l'hépatite delta

Objectifs et indication du traitement

Il faut rappeler que le meilleur traitement de l'hépatite delta est préventif : c'est la vaccination contre le VHB.

L'objectif principal du traitement est de diminuer la réplication du VHD afin de réduire l'activité de l'hépatite chronique D et ainsi de prévenir la progression de la fibrose vers la cirrhose et ses complications, en particulier le

CHC, ce qui aboutit à une amélioration de la survie. L'objectif idéal pour l'éradication du VHD dans le long terme est la négativation de l'AgHBs, mais cet événement est très rare.

Le traitement est indiqué chez tout patient ayant un ARN du VHD détectable.

Évaluation de l'efficacité des traitements

Il n'existe pas de recommandations formelles sur la surveillance des traitements. Un dosage des transaminases et une charge virale delta (et VHB) doivent être réalisées idéalement à 12 semaines, 24 semaines puis tous les 24 semaines après le début du traitement. Pour les patients ayant une fibrose avancée, la surveillance clinique et de la fonction hépatique est impérative en raison du risque de décompensation.

Traitement par interféron pégylé (IFN-PEG)

L'IFN classique a été proposé pour le traitement de l'hépatite chronique D dès 1994 (17). Ce traitement s'accompagne d'un bénéfice histologique avec une régression de la fibrose observée chez des patients avec fibrose avancée (18). Par la suite, l'interféron-pégylé (IFN-PEG) a été utilisé et recommandé par les sociétés savantes pour le traitement de l'hépatite chronique D (19-22). Son efficacité est modeste (de l'ordre de 20 à 25 %) et de nombreux effets secondaires limitent sa tolérance.

L'objectif de ce traitement à durée limitée (habituellement 48 semaines), est d'obtenir une virémie VHD indétectable par PCR 24 semaines après la fin du traitement. Ce résultat est obtenu dans environ 20 à 25 % des cas. Comme pour l'hépatite C, on a défini cette réponse comme une RVP (réponse virologique prolongée). Cependant, ce terme est inapproprié dans l'hépatite chronique D, car de nombreuses rechutes ont été observées tardivement. La surveillance à long terme est donc nécessaire après la fin du traitement, même en cas de réponse initiale favorable. Il n'existe pas de marqueurs virologiques associés à une élimination virale D, et la recherche de nouveaux marqueurs est essentielle (23).

L'IFN-PEG pourrait permettre d'obtenir une RVP après la fin du traitement, grâce à ses 2 mécanismes d'action : un effet antiviral et un effet immunomodulateur. Si l'effet antiviral est suffisant (charge virale indétectable) et s'il est prolongé et accompagné d'une réponse immunitaire efficace avec clairance des hépatocytes infectés, une séroconversion HBs peut survenir (avec négativation de l'AgHBs et apparition des anticorps anti-HBs) ; l'activité de l'hépatite chronique disparaît ainsi que le risque de réactivation.

Les effets secondaires de l'IFN sont fréquents, nombreux, mais généralement peu graves et réversibles à l'arrêt du traitement. Le plus fréquent est le syndrome pseudo-grippal (fièvre, arthralgies, céphalées, frissons), il est habituellement modéré et bien contrôlé par le paracétamol. Les autres effets secondaires possibles sont une asthénie, un amaigrissement, une perte de cheveux, des troubles du sommeil, des troubles de l'humeur avec une irritabilité qui peut avoir des répercussions dans la vie quotidienne, des difficultés de concentration et une sécheresse cutanée. Certains effets secondaires rares sont parfois graves et doivent être anticipés. Ainsi, parmi les troubles psychiatriques, une dépression peut survenir dans environ 10 % des cas ; elle doit être dépistée et traitée car elle peut avoir

des conséquences graves (tentative de suicide). Des décompensations de psychose préexistante peuvent survenir. Il peut survenir une dysthyroïdie (hypo ou hyperthyroïdie). La grossesse est contre-indiquée pendant un traitement par IFN et le praticien doit préconiser une contraception efficace si nécessaire.

Analogues nucléotidiques et nucléotidiques anti VHB

Les antiviraux ayant comme but l'inhibition de la synthèse de l'ADN du VHB, tels que les analogues nucléos(t)idiques couramment utilisés (entécavir et ténofovir) n'ont pas d'effet sur le VHD(28).

Les nouveaux traitements

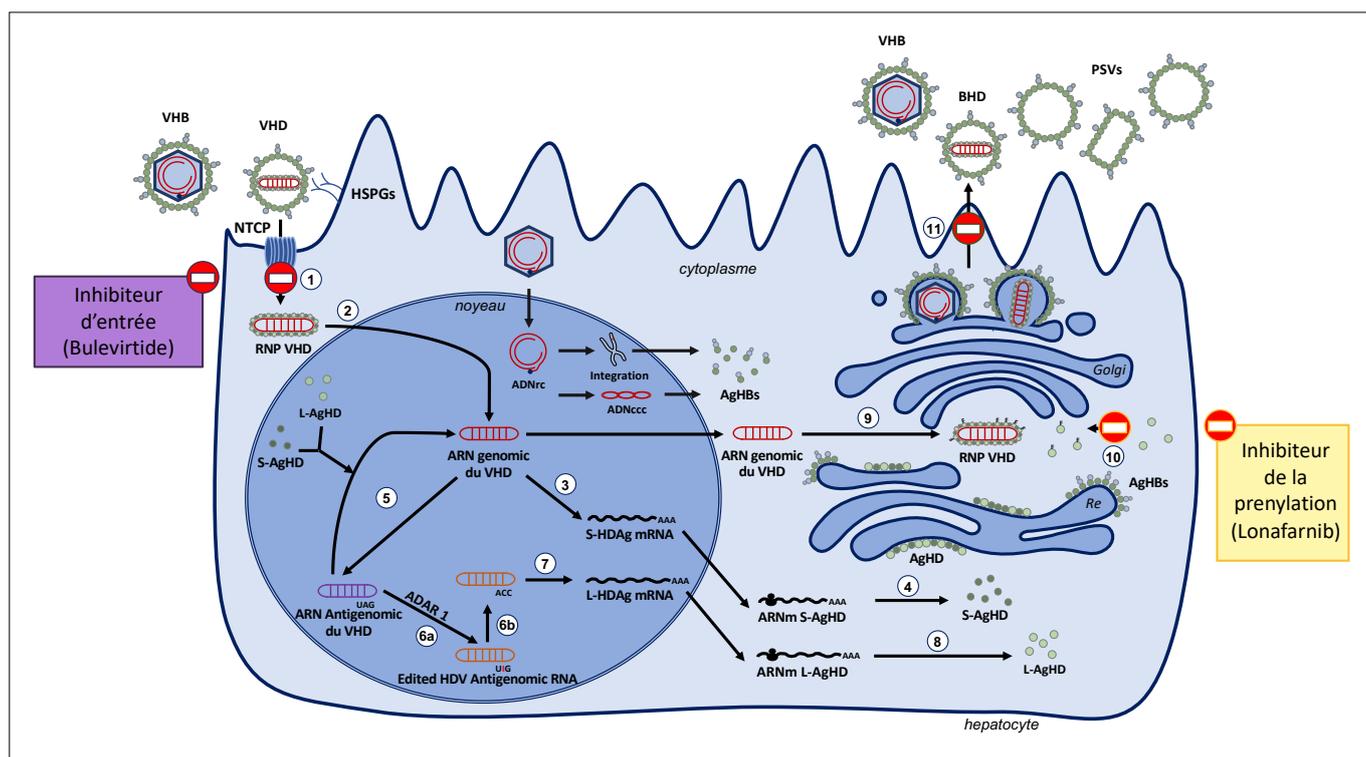
De nombreux traitements sont en développement pour le traitement de l'hépatite delta (24). Nous nous concentrerons sur les molécules ayant récemment obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) et/ou à celles en cours d'enregistrement, soit le bulevirtide et le lonafarnib et l'interféron lambda (IFN lambda).

Le bulevirtide

Le bulevirtide est un fragment acétylé de 47 acides aminés dérivé de la région pre-S1 de l'AgHBs. Il a pour but d'agir sur la toute première étape du cycle viral en bloquant l'entrée du VHB et du VHD dans les hépatocytes en entrant en compétition avec l'AgHBs pour le récepteur NTCP bloquant ainsi l'interaction AgHBs-NTCP (Figure 4). Dans un essai thérapeutique (étude MYR203) présentée à l'EASL en 2019, 60 patients ont été randomisés en 4 bras (15 par bras) et traités pendant 48 semaines soit par IFN-PEG en monothérapie, soit par bulevirtide en monothérapie, soit par IFN-PEG associé au bulevirtide à 2 mg/j ou 5 mg/j (25).

Les meilleurs résultats étaient observés avec la thérapie combinée IFN-PEG et bulevirtide 2 mg/j avec une diminution de l'ARN VHD de 4,81 log en fin de traitement et de 4,04 log 24 semaines après son arrêt, associé à une indétectabilité de l'ARN VHD et une normalisation des ALAT dans 50 et 47 % des cas respectivement et une diminution de l'Ag HBs quantitatif d'au moins un log chez 40 % des patients (25). La tolérance du bulevirtide est bonne. Une augmentation des acides biliaires est observée, non accompagnée de signes cliniques, expliquée par le fait que le récep-

Figure 4 : cycle viral du VHB et VHD



teur ciblé par cette molécule est un transporteur hépatocytaire des sels biliaires. Une surveillance du taux d'acides biliaires est préconisée au cours du traitement.

Le bulevirtide a été utilisé dans le cadre du protocole thérapeutique MYR 203 et dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) dès septembre 2019. L'ATU s'adressait à des patients ayant une hépatite chronique D et présentant soit une cirrhose compensée ou une fibrose hépatique sévère (fibrose de grade 3 évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan[®]), soit une fibrose hépatique de grade 2 (évaluée par biopsie hépatique ou Fibroscan[®]) avec cytolyse hépatique persistante (ALAT \geq 2N depuis au moins 6 mois), à la dose de 2 mg, une fois par jour par injection sous-cutanée. L'AMM européenne a été obtenue en septembre 2020. Une étude européenne (MYR 204) est en cours.

En France, le médicament est disponible depuis le 14 septembre 2020 et a obtenu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle et centralisée, la dispensation est donc hospitalière. Selon l'AMM, le bulevirtide à la dose de 2 mg quotidienne par voie sous cutanée est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le VHD chez les patients adultes présentant une maladie hépatique compensée ayant un ARN du VHD positif. Dans l'attente d'un prix définitif, le remboursement reste à ce jour (janvier 2021) limités aux patients répondant aux indications de l'ATU. La Haute autorité de santé (HAS) préconise son association systématique à un analogue nucléot(s)idique en raison du risque de réactivation du VHB et sa prescription par des médecins connaissant les maladies virales hépatiques lors de réunions de concertations pluridisciplinaires (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224940/fr/hepcludex).

Ce traitement est actuellement envisagé comme traitement virosuppresseur administré au long cours associé à un analogue nucléot(s)idique, ou comme traitement d'éradication en combinaison avec l'IFN-PEG. Avant de débiter le traitement, il est important de rappeler le rôle essentiel de l'éducation thérapeutique du patient. Il faut expliquer la maladie et le traitement afin d'obtenir l'adhésion du patient à la prise en charge. Les injections sous cutanées quoti-

diennes peuvent éventuellement être réalisées par le patient au domicile, mais nécessite un apprentissage, le produit devant être reconstitué à domicile et conservé au réfrigérateur. Au traitement par bulevirtide (2 mg par jour), il est souhaitable d'associer l'IFN-PEG afin d'améliorer l'efficacité thérapeutique tout en respectant les contre-indications représentées majoritairement par une intolérance à un traitement précédent par IFN, une cirrhose décompensée (le traitement est indiquée pour les patients avec cirrhose compensée (Child Pugh A uniquement)).

En cas de contre-indication ou d'intolérance à l'IFN, un traitement associant bulevirtide et un analogue nucléot(s)idique est préconisé. La durée optimale du traitement n'est pas connue. Tant que le traitement est associé à un bénéfice clinique, il doit être continué.

Il faut surveiller l'efficacité du traitement comme précédemment décrit et sa tolérance car il existe une élévation des sels biliaires, réactions cutanées au site d'administration du bulevirtide (administration sous-cutanée).

En l'absence d'efficacité virologique (diminution de l'ARN VHD de moins d'un log à la 12^e semaine de traite-

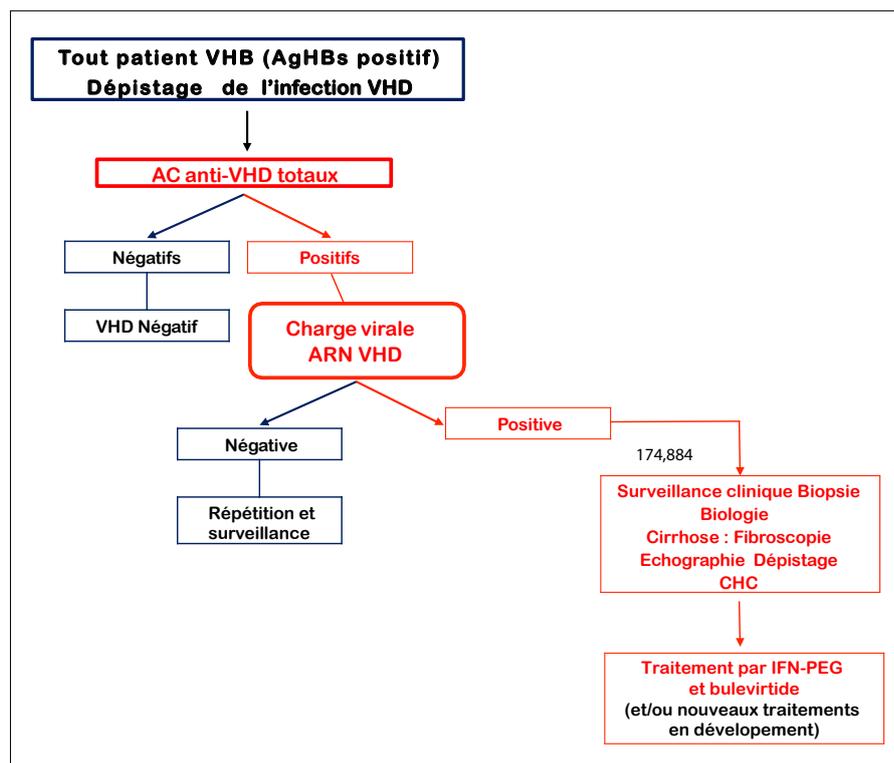
ment ou de 2 log à 24 semaines), la décision d'une augmentation de la posologie du bulevirtide à 10 mg/j (en 2 injections) pourra être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire et faire l'objet d'une demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative.

Enfin, il faut envisager l'interruption du traitement en cas de séroconversion HBs prolongée (6 mois) ou en cas d'absence de réponse virologique et biochimique.

Le lonafarnib

Le lonafarnib est une molécule empêchant la prénylation de l'AgHD-L (Figure 4). Un essai thérapeutique a inclus 55 patients (étude LOWR HDV-2), traités par des doses différentes de lonafarnib en bithérapie (ritonavir) ou en trithérapie (ritonavir et IFN-PEG) (26). L'efficacité optimale était observée avec une bithérapie de 6 mois associant lonafarnib 50 mg et ritonavir 100 mg, 2 fois par jour ; celle-ci permettait d'obtenir une diminution de l'ARN VHD chez près de 90 % des patients et une normalisation des transaminases chez 100 % des patients, cependant sans impact sur le dosage quantitatif de l'Ag HBs (9). Une étude internationale de phase III est en cours.

Figure 5 : Algorithme de prise en charge



Interféron lambda (IFN lambda)

Une étude de phase II a étudié l'efficacité et la tolérance de l'IFN lambda aux doses de 120 et 180 microg/semaine, chez 14 patients pour une durée d'une année (27). La charge virale D diminuait de 2,3 log avec 6 mois plus tard, une diminution telle que la virémie devenait non quantifiable. Ainsi l'IFN lambda pourrait être utilisé en combinaison thérapeutique.

Références

1. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, *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: 997-1003.
2. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV. New epidemiology of hepatitis delta. *Liver Int.* 2020; 40 S1:48-53.
3. World Health Organization, World Health Organization, Global Hepatitis Programme, 2017. Global hepatitis report, 2017.
4. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, *et al.* Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2019;68(3):512-521.
5. Gordien E. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2015, n°. 19-20, p. 347-52.
6. Roulot D, Brichtler S, Layese R, *et al.* Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol.* 2020 Nov;73(5):1046-1062.
7. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J Hepatol.* 2016 Apr;64(1 Suppl):S102-S116.
8. Koh C, Heller T, Glenn JS. Pathogenesis of and New Therapies for Hepatitis D. *Gastroenterology.* 2019 Jan;156(2):461-476.e1.
9. Yan H, Zhong G, Xu G, *et al.* Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife.* 2012;1:e00049.
10. Tu T, Urban S. Virus entry and its inhibition to prevent and treat hepatitis B and hepatitis D virus infections. *Curr Opin Virol.* 2018; 30:68-79.
11. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, *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;46:420-426.
12. Wranke A, Pinheiro Borzacov LM, Parana R, *et al.* Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN). *Liver Int.* 2018;38(5):842-850.
13. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):533-539.
14. Safaie P, Razeghi S, Rouster SD, *et al.* Hepatitis D diagnostics: Utilization and testing in the United States. *Virus Res.* 2018 May 2;250:114-117.
15. Takyar V, Surana P, Kleiner DE, *et al.* Noninvasive markers for staging fibrosis in chronic delta hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jan;45(1):127-138.
16. Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C, *et al.* Non-invasive fibrosis score for hepatitis delta. *Liver Int.* 2017 Feb;37(2):196-204.
17. Farci P, Mandas A, Coiana A, *et al.* Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2a. *N Engl J Med.* 1994; 330(2):88-94.
18. Farci P, Roskams T, Chessa L, *et al.* Long-term benefit of interferon alpha therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology.* 2004 Jun;126(7):1740-9.
19. Castelnau C, Le Gal F, Ripault MP, *et al.* Efficacy of peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis delta: relevance of quantitative RT-PCR for follow-up. *Hepatology.* 2006 Sep;44(3):728-35.
20. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, *et al.* Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med* 2011;364:322-331.
21. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, *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;19:275-286.
22. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan C, *et al.* Interferon treatment duration in patients with chronic delta hepatitis and its effect on the natural course of the disease. *J Infect Dis* 2018;217:1184-1192.
23. Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, *et al.* Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol.* 2019; 70(5):1008-1015.
24. Asselah T, Loureiro D, Tout I, *et al.* Future treatments for hepatitis delta virus infection. *Liver Int.* 2020 Feb;40 Suppl 1:54-60.
25. Wedemeyer H, Schoneweis K, Bogomolov PO, *et al.* Final results of a multicenter, open-label phase 2 clinical trial (MYR203) to assess safety and efficacy of myrcludex with PEG-interferon alpha 2a in patients with chronic HBV/HDV coinfection. *J Hepatol* 2019; 70: e80.
26. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan C, Karakaya F, Caliskan A, Karatayli E, *et al.* Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: the low HDV-1 study. *Hepatology* 2018; 67:1224-1236.
27. Etzion O, Hamid SS, Lurie Y, *et al.* End of study from LIMT HDV study: 36 % durable virologic response at 24 weeks post-treatment with pegylated interferon lambda monotherapy in patients with chronic hepatitis delta virus infection. *J Hepatol* 2019;270;32:PS052.
28. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427875.

5

Les cinq points forts

- Chez tout patient infecté par le VHB, il faut dépister le VHD.
- L'hépatite delta augmente le risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.
- Le traitement par IFN-PEG a toujours sa place. Le bulevirtide est un nouveau traitement ayant récemment obtenu son AMM pour tout patient VHD avec répllication virale (sauf en cas de cirrhose décompensée), par injection sous-cutanée quotidienne.
- Il faut dépister le CHC chez tout patient infecté par le VHD selon les mêmes recommandations que celles du VHB.
- La vaccination contre le VHB reste le meilleur traitement préventif de l'hépatite Delta.