

INFECTION PAR LE VIRUS DE L'HÉPATITE DELTA EN FRANCE : OÙ EN EST-ON EN 2026 ?

// HEPATITIS DELTA VIRUS INFECTION IN FRANCE: WHERE DO WE STAND IN 2026?

Ségolène Brichler^{1,2,3} (segolene.brichler@aphp.fr)

¹ Laboratoire associé au Centre national de référence (CNR) des hépatites B, C et Delta, service de microbiologie clinique, Centre hospitalier universitaire (CHU) Avicenne, Bobigny, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)

² Université Sorbonne Paris Nord, Bobigny

³ Inserm U955 équipe 18, Institut Mondor de recherche biomédicale, Créteil

Soumis le 03.03.2026 // Date of submission: 03.03.2026

Résumé // Abstract

Le virus de l'hépatite Delta (VHD) est un virus défectif, satellite du virus de l'hépatite B (VHB), dont il utilise l'enveloppe pour se propager. On le retrouve donc chez les patients infectés par le VHB (positifs à l'antigène de surface de l'hépatite B – AgHBs). On estime que 12 à 25 millions de personnes dans le monde sont infectées de façon chronique par le VHD, avec des *hotspots* localisés en Afrique subsaharienne, en Amazonie, en Europe de l'Est, au Moyen-Orient et en Asie. La transmission est principalement sexuelle et parentérale.

Le diagnostic repose sur la recherche des anticorps (Ac) anti-VHD chez tous les porteurs de l'AgHBs, et la quantification de l'ARN VHD plasmatique chez les patients Ac anti-VHD positif (+). Un test réflexe des Ac anti-VHD sur tous les premiers bilans AgHBs+ permet d'améliorer le taux de dépistage du VHD, qui est insuffisant en France (26%).

L'infection VHB+VHD est responsable de la forme la plus sévère des hépatites virales chroniques. En France, plus de 80% des patients VHD+ sont nés à l'étranger. Près d'un tiers sont diagnostiqués au stade de cirrhose. Le VHD est un facteur indépendant associé au risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) (trois fois plus de risque comparé aux patients mono-infectés par le VHB). Le suivi des patients avec un ARN VHD+ doit se faire en centre spécialisé. Le traitement actuel, malgré sa lourdeur, réduit le risque de complications cliniques graves. Il repose sur l'utilisation, en bithérapie ou en monothérapie, du bulévirtide (BLV, inhibiteur d'entrée, 2 mg/jour, voie sous-cutanée (SC)) et de l'interféron alpha pegylé (180 µg/semaine, voie SC). Il a pour objectif de négativer de façon durable l'ARN VHD. Un traitement prolongé (avec au moins 96 semaines de virosuppression – charge virale plasmatique indétectable) est nécessaire pour éviter les rechutes à l'arrêt du traitement. Tous les patients français peuvent être inclus dans la cohorte de vraie vie ANRS EP01 Hepdelta.

Comme pour le VHB, plusieurs molécules sont en cours de développement, avec pour objectif d'augmenter le taux de réponse virologique et de permettre la guérison fonctionnelle de l'infection (c'est-à-dire la perte de l'AgHBs).

The hepatitis Delta virus (HDV) is a defective virus, satellite of the hepatitis B virus (HBV), and uses its envelope to spread. HDV is therefore found in patients infected with HBV (HBsAg+). It is estimated that 12 to 25 million people worldwide are chronically infected with HDV, with hotspots located in Sub-Saharan Africa, the Amazon, Eastern Europe, the Middle East, and Asia. Transmission is primarily sexual and parenteral.

Diagnosis is based on the detection of anti-HDV antibodies (Ab) in all HBsAg carriers and the quantification of plasma HDV RNA in anti-HDV+ patients. A reflex testing for anti-HDV Ab on all initial HBsAg+ screenings improves the HDV screening rate, which is insufficient in France (26%).

HBV/HDV infection is responsible for the most severe form of chronic viral hepatitis. In France, more than 80% of HDV-positive patients were born abroad. Nearly a third are diagnosed at the cirrhosis stage. HDV is an independent risk factor associated with the risk of hepatocellular carcinoma (risk x3 compared to patients with HBV mono-infection). Patients management should be carried out in specialised centers. Current treatment, despite its complexity, reduces the risk of serious clinical complications. It is based on the use, either as dual therapy or monotherapy, of bulevirtide (BLV, entry inhibitor, 2 mg/day, subcutaneous) and pegylated interferon alpha (180 µg/week, subcutaneous). The goal is to achieve sustained HDV RNA negativity. Prolonged treatment (with at least 96 weeks of viro-suppression) is necessary to prevent relapses upon discontinuation of treatment. All French patients can be included in the ANRS EP01 HEPDELTA real-world cohort.

As with HBV, several molecules are under development, with the aim of increasing the virological response rate and enabling functional cure of the infection (i.e. loss of HBsAg).

Mots-clés : Hépatite Delta, Test réflexe, Carcinome hépatocellulaire, Bulévirtide, Interféron alpha pegylé, Hepdelta
// Keywords: Hepatitis Delta, Reflex testing, Hepatocellular carcinoma, Bulevirtide, Pegylated interferon alpha, HEPDELTA

Introduction

Le virus de l'hépatite Delta (VHD) a été découvert il y a près de 50 ans. Ce petit virus (35-37 nm de diamètre), est un virus défectif, satellite du virus de l'hépatite B (VHB), dont il utilise l'enveloppe pour se propager. En plus de celle-ci, constituée d'une bicouche phospholipidique et des protéines de surface du VHB (antigènes HBs), la particule virale VHD est constituée d'un génome à acide ribonucléique (ARN) de 1,7 kb qui est étroitement lié à deux protéines virales : la petite protéine Delta (S-HDAg ou p24) et la grande protéine Delta (L-HDAg ou p27), pour former la ribonucléoprotéine VHD (figure 1)¹.

De par sa nature, le VHD partage le tropisme du VHB pour le foie. L'entrée dans les hépatocytes est identique à celle des particules VHB, et nécessite une liaison des protéines HBs avec le récepteur NTCP. Par la suite, la réplication du génome du VHD est indépendante de celle du VHB².

La transmission s'effectue majoritairement, comme pour le VHB, par voie sexuelle et parentérale, après exposition au sang ou à d'autres liquides biologiques. L'utilisation de drogues par voie intraveineuse et les rapports sexuels à haut risque sont les principales causes d'infection. Dans les pays de forte endémicité, une transmission intrafamiliale est possible, mais certains facteurs de transmission restent méconnus. La transmission par voie materno-fœtale est possible, mais a rarement été documentée. Du fait de modes de transmission similaires, les tri-infections (VHB-VHD+virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou virus de l'hépatite C (VHC)) et quadri-infections (VHB-VHD-VIH-VHC) sont fréquentes.

La prévention de l'infection par le VHD repose principalement sur la vaccination contre l'hépatite B, car l'absence d'infection par le VHB empêche également l'infection par le VHD. En revanche, 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.

Données épidémiologiques

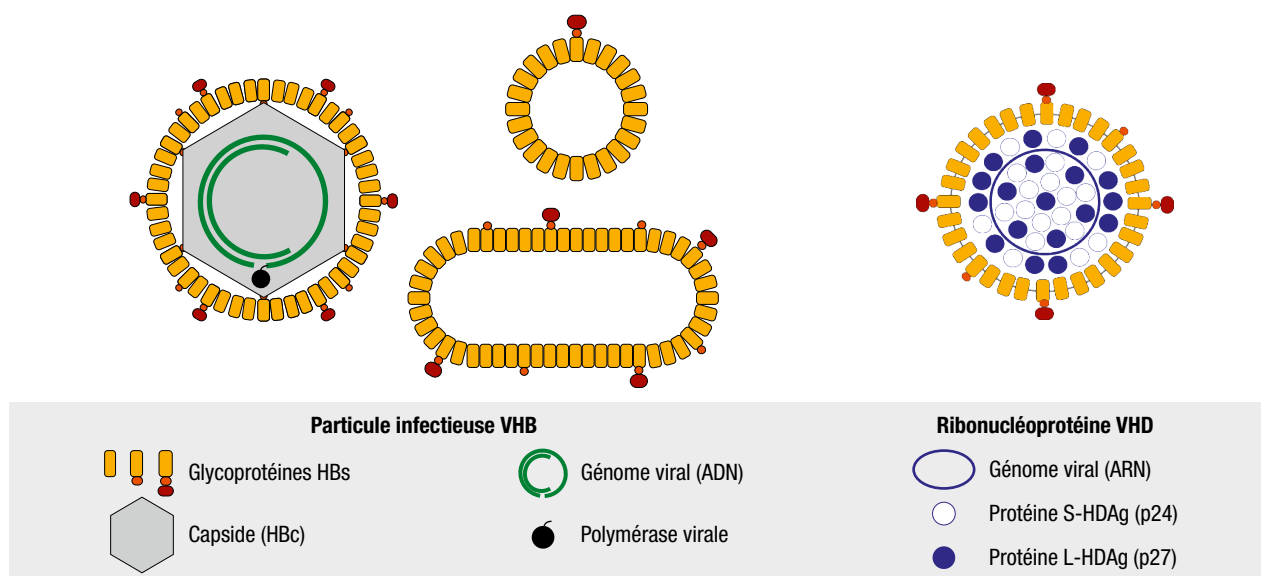
Les enquêtes de prévalence du VHD sont menées parmi les populations infectées chroniquement par le VHB. On estime généralement que 5 à 10% des personnes AgHBs+ sont également VHD+. Cependant, ces données restent approximatives, du fait d'un défaut majeur de dépistage dans de nombreux pays et régions du monde, et d'une grande variabilité des données, qui laisse à penser que l'endémie du VHD est probablement très localisée (présence de *hotspots* dans certaines régions ou certaines populations). Selon plusieurs méta-analyses récentes, 12 à 25 millions de personnes seraient infectées par le VHD dans le monde^{3,4}. Les régions les plus fortement touchées sont l'Afrique subsaharienne (surtout des pays d'Afrique de l'Ouest et centrale), la région amazonienne, l'Asie (Turquie, Pakistan, Mongolie), l'Europe de l'Est (Roumanie, pays de l'ex-Union soviétique).

Il est important de différencier la séroprévalence du VHD, estimée par la positivité des anticorps (Ac) anti-VHD, de l'infection Delta active, définie par la positivité de l'ARN du VHD. Cette dernière varie entre 30 et 80% selon les études.

En France, comme ailleurs 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 seringue, santé sexuelle, vaccination contre l'hépatite B) et à une amélioration considérable des conditions sanitaires. Cependant, l'arrivée de migrants provenant de régions de haute endémie

Figure 1

Représentation schématique des particules virales circulantes VHB et VHD



VHB : virus de l'hépatite B ; VHD : virus de l'hépatite Delta ; HBs : antigène de surface du virus de l'hépatite B ; HBc : protéine de capsid du virus de l'hépatite B ; HDAg : antigène de l'hépatite Delta.

vient contrebalancer cette embellie. Ainsi, plus de 80% des patients suivis en France pour une infection par le VHD sont nés hors du territoire métropolitain.

Le nombre de patients VHD+ en France reste inconnu, et seules des estimations sont disponibles. Chez les donneurs de sang, la prévalence des Ac anti-VHD est d'environ 2% (0,85-6,5% selon les années). Dans les centres experts d'hépatologie (centres hospitaliers universitaires et centres hospitaliers généraux (CHU et CHG)), elle est proche de 6%, généralement plus faible (2-5%) dans la population non infectée par le VIH, alors qu'elle est de 10 à 15% dans la population séropositive pour le VIH⁵⁻⁸. Selon une étude menée par l'observatoire international Polaris, le nombre de patients avec une infection VHD chronique active en France (ARN VHD+) pourrait être de 3 800⁹.

La distribution des génotypes du VHD varie selon les régions géographiques et les populations. Huit génotypes du VHD ont été identifiés : le génotype VHD-1 est ubiquitaire, les génotypes 2 et 4 sont trouvés au Japon et à Taïwan, le génotype 3 en Amazonie, et les génotypes 5 à 8 en Afrique subsaharienne. Compte tenu des phénomènes migratoires, la France présente une diversité génétique remarquable : 75% des patients sont infectés par les différents sous-génotypes du VHD-1, 20% par le VHD-5, suivis par les génotypes 6, 7 et 8 (1-5%) ; les génotypes 2, 3 et 4 sont exceptionnellement retrouvés¹⁰.

Histoire naturelle de l'infection VHD

Deux scénarios d'infection par le VHD sont possibles : la co-infection, où le VHB et le VHD sont transmis conjointement, et la surinfection, lorsqu'un porteur du

VHB est infecté par le VHD dans un deuxième temps (figure 2). À la suite d'une co-infection, la résolution est généralement obtenue 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 un risque majoré d'hépatite aiguë sévère ou fulminante, et le passage à la chronicité est fréquent (de l'ordre de 70 à 90%).

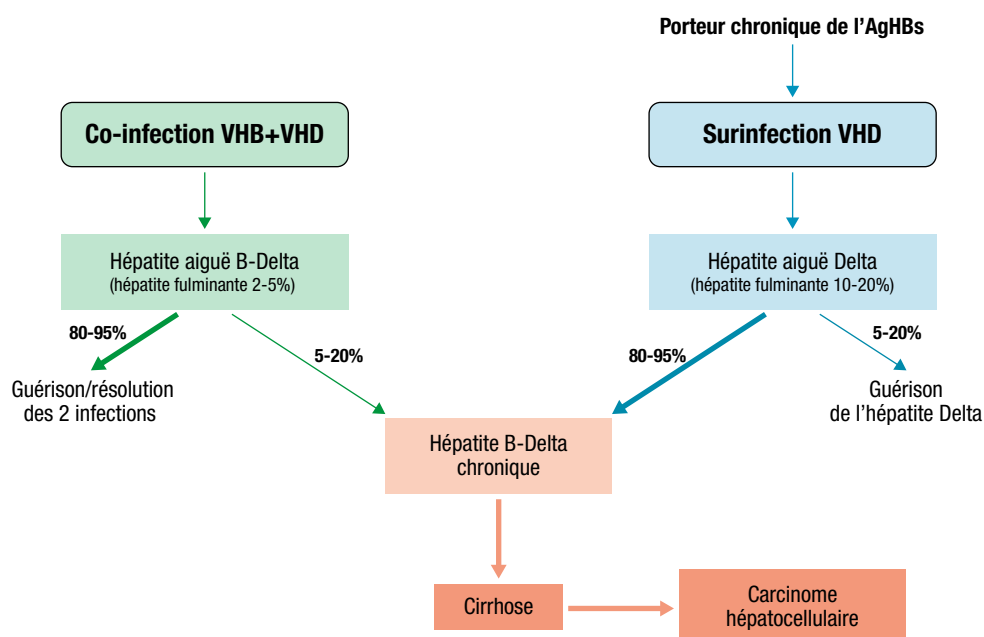
Les signes cliniques de l'hépatite Delta aiguë sont identiques à ceux des autres hépatites virales (fatigue, douleurs abdominales, ictère). Plus de la moitié des cas d'hépatite fulminante chez les porteurs AgHBs positifs est liée au VHD. Dans ce contexte, l'insuffisance hépatocellulaire aiguë peut mener à une défaillance multi-organes et au décès en l'absence de transplantation en urgence.

L'hépatite Delta chronique est la forme d'hépatite virale chronique la plus sévère et qui progresse le plus rapidement. La probabilité de développer une cirrhose est 3 à 5 fois plus élevée chez les patients co-infectés par le VHB-VHD que chez les patients mono-infectés par le VHB, et les épisodes de décompensation hépatique sont fréquents en cas de cirrhose établie (deux fois plus de risque comparé aux patients infectés par le VHB seul)¹¹. De plus, le VHD est un facteur de risque indépendant pour le développement du carcinome hépatocellulaire (CHC).

En France, par comparaison aux patients mono-infectés par le VHB, les patients VHB-VHD sont plus jeunes et plus souvent originaires d'Afrique subsaharienne. L'analyse des données de plus de 1 100 patients infectés par le VHD, suivis dans les années 2000 (cohorte Deltavir), avait identifié que

Figure 2

Présentation des deux modes d'infection par le VHD et leur devenir



Co-infection VHB+VHD : acquisition simultanée du VHB et du VHD.

Surinfection VHD : acquisition secondaire du VHD chez un patient déjà infecté chroniquement par le VHB.

VHB : virus de l'hépatite B ; VHD : virus de l'hépatite Delta ; AgHBs : antigène de surface de l'hépatite B.

la majorité des patients était diagnostiquée tardivement : 28% étaient déjà au stade de cirrhose, et la moitié d'entre eux présentaient au moins un épisode de décompensation hépatique à la prise en charge. Les incidences à 5 ans de la cirrhose, de la décompensation et du CHC étaient de 49%, 23% et 8% respectivement. La persistance d'un ARN VHD positif était associée aux complications (décompensation, CHC, décès). Parmi les patients africains, ceux infectés par un VHD de génotype 5 étaient plus à risque de développer une cirrhose¹². Récemment, une étude multicentrique dans 6 CHU français s'intéressant aux patients diagnostiqués entre 2018 et 2022, a retrouvé que près de 60% des patients avaient déjà une fibrose $\geq$ F2, et 41,6% une cirrhose⁸.

Les résultats de la cohorte Delta Describe⁽¹⁾ viennent d'être publiés¹³. Cette enquête, menée auprès de 547 patients vivant en France métropolitaine, et ayant eu au moins une charge virale VHD positive, apporte un éclairage nouveau sur la réalité du suivi des patients VHD+ dans notre pays : accès au dépistage et droits sociaux (92% sont nés à l'étranger), parcours de soins (80% ont un suivi au moins annuel avec un médecin spécialiste), compréhension par le patient de la maladie et de sa sévérité (69% des patients connaissent leur stade de fibrose), incidence des complications cliniques et choix des traitements (81% reçoivent un traitement anti-VHB et/ou anti-VHD au moment de l'interview).

Le rôle causal spécifique du VHD dans le développement du CHC a longtemps été débattu. Très récemment, 142 patients de la cohorte française Deltavir (VHB+VHD) et 271 patients de la cohorte française CirVir (VHB), tous avec une cirrhose histologiquement prouvée et sans antécédent de décompensation, ont été comparés. Après ajustement sur l'âge, l'incidence cumulée du CHC à 1, 3 et 5 ans chez les patients VHB+VHD était de 5,2%, 11,8%, et 20,2%

(1) <https://www.health-data-hub.fr/projets/delta-describe-le-projet-collaboratif-francais-delta-describe>

versus 1,1%, 2,5%, et 4,4%, chez les patients VHB seuls ($p<0,001$). En analyse multivariée, le VHD était un facteur indépendant associé au développement du CHC (hazard ratio (HR): 2,94, intervalle de confiance à 95% (IC95%): [1,19-7,25])¹⁴.

Diagnostic virologique

L'algorithme de diagnostic d'une infection VHD est partagé par l'ensemble des sociétés savantes. Le dépistage repose sur la recherche des Ac totaux ou des immunoglobulines G (IgG) anti-VHD (Ac anti-VHD) dans le sérum des personnes, par des techniques de type Elisa commerciales et automatisées. Des tests immuno-chromatographiques (ICT) visant à détecter les Ac anti-VHD en quelques minutes sur sang capillaire ont été mis au point et pourraient être prochainement commercialisés, ce qui permettrait de démocratiser le dépistage chez les patients éloignés du soin ou dans les régions à faibles ressources¹⁵.

Une sérologie VHD positive est le signe d'une infection en cours ou guérie par le VHD (tableau). Il est nécessaire de rechercher une infection virale active par une mesure de l'ARN VHD plasmatique. Les techniques de quantification de l'ARN viral doivent être standardisées (sur un standard OMS), avec un rendu en UI/mL, sensibles (seuil de détection $\leq$ 50 UI/mL), et régulièrement vérifiées par des contrôles de qualité. En cas d'ARN négatif, il est recommandé de réitérer la recherche de l'ARN viral, car la réplication du VHD peut être faible et détectée de façon intermittente. Un minimum de 3 mesures (à M0, M3 et M6) est recommandé¹⁶.

Depuis plusieurs années, les papiers buvard (ou DBS pour *Dried Blood Spot*) sont utilisés comme un moyen de transport et de stockage simple et peu coûteux des échantillons biologiques. Des études en laboratoire ont permis de valider ce nouvel outil pour les tests de sérologie et de biologie moléculaire du VHD, à partir de prélèvements de sang prélevé au pli du coude, moyennant la détermination de seuils

Tableau
Marqueurs virologiques VHB et VHD

Marqueurs virologiques		Évolution de l'infection par le VHD				
		Phase aiguë		Infection VHB+VHD chronique active	Infection VHD guérie, infection VHB chronique active	Infection VHD guérie, infection VHB résolue
		Co-infection	Surinfection			
VHB	AgHBs	+	+	+	+	-
	Ac totaux anti-HBc	+	+	+	+	+
	IgM anti-HBc	+	-	-	-	-
	ADN	+	+	+/-	+	-
VHD	Ac anti-VHD	+/-	+/-	+	+	+
	ARN	+	+	+	-	-

Note : présentation des principaux profils virologiques retrouvés lors des différentes phases de l'infection par le VHD.
Lecture : + : marqueur présent ; - : marqueur absent ; +/- : marqueur inconstant.
VHB : virus de l'hépatite B ; VHD : virus de l'hépatite Delta ; Ag : antigène ; Ac : anticorps ; IgM : immunoglobuline M.

de positivité spécifiques¹⁷. Une évaluation est en cours en France (projet Sacade⁽²⁾) pour valider cet outil à partir de gouttes de sang recueillies au bout du doigt.

Le dépistage du VHD est recommandé chez tous les patients VHB+, idéalement lors du premier bilan de la prise en charge d'un patient AgHBs+. Il doit être réalisé lors du suivi en cas d'oubli initial. Il est par ailleurs recommandé de le renouveler en cas d'exposition à un risque de surinfection ou en cas de modification inexpliquée du bilan hépatique. Un dépistage régulier (un rythme annuel semble raisonnable) doit enfin être mis en place chez les patients AgHBs+ en cas d'exposition répétée ou persistante à un risque de surinfection (ex : voyages réguliers en zone d'endémie, usagers de drogues, populations à risque sexuel,...).

Malgré ces recommandations fortes, en France, le taux de dépistage réel des patients AgHBs+ est loin d'être exhaustif. Même si le nombre de sérologies VHD réalisées annuellement est passé de 14 000 en 2016 à près de 33 000 en 2022, une étude réalisée à l'échelle nationale, à partir des données du Système national des données de santé (SNDS), a estimé le taux de dépistage chez les patients suivis pour une hépatite B chronique à seulement 26%. Ce mauvais résultat s'explique par différentes raisons : analyse spécialisée dite de « niche », peu de kits commerciaux disponibles, manque d'équipements spécifiques dans de nombreux laboratoires, notamment dans les structures privées, manque de sensibilisation médicale, pas de remboursement sans prescription médicale et patients non adressés à des médecins spécialistes^{18,19}.

Le dépistage réflexe consiste pour le laboratoire d'analyses à ajouter de manière systématique, sans revenir vers le prescripteur, une recherche des Ac anti-VHD quand un patient est positif à l'AgHBs lors d'un premier bilan VHB. Ce type d'examen réflexe existe déjà dans d'autres indications (ex : mesure réflexe de l'ARN du VHC en cas de sérologie positive), pour améliorer les délais de prise en charge et l'entrée dans le parcours de soins. Une première étude en Espagne a démontré que l'implémentation d'un dépistage réflexe du VHD avait permis une augmentation d'un facteur 5 du nombre de patients VHD+ identifiés²⁰. Plusieurs laboratoires de CHU français ont instauré le dépistage réflexe du VHD dans leurs pratiques quotidiennes (rajout manuel par le technicien ou le biologiste confronté à une découverte d'un patient AgHBs+, ou paramétrage automatique dans le système informatique). Grâce à cette stratégie, ces laboratoires possèdent un taux de dépistage du VHD allant de 63 à 97%. Parmi ces patients, 78% ont fait l'objet d'au moins une mesure de l'ARN du VHD, et 58,6% d'entre eux présentaient une infection VHD active⁸.

⁽²⁾ <https://www.aphp.fr/registre-des-essais-cliniques/determination-de-nouveaux-seuils-de-detection-et-de-quantification>

Évaluation de la fibrose hépatique

L'évaluation de la fibrose hépatique reposait jusqu'à présent sur la ponction biopsie hépatique (PBH). Des études récentes ont évalué les performances de différents tests non invasifs, et notamment de l'élastométrie de type Fibroscan®. Des travaux récents sur 230 patients français VHD+ avec une biopsie du foie et des mesures valides d'élastométrie, ont démontré une grande performance pour le diagnostic d'une cirrhose ou d'une fibrose sévère $\geq F3$ (AUROC à 0,88 et 0,86 respectivement (*Area Under the Receiver Operating Characteristic*, ou aire sous la courbe ROC)²¹. Un algorithme spécifique au VHD a été proposé, dans lequel une élasticité de plus de 10 kPa est en faveur d'une fibrose sévère et une élasticité de moins de 6 kPa permet d'exclure une fibrose significative. La biopsie hépatique reste néanmoins recommandée dès l'instant où elle apporte des informations utiles pour le suivi clinique et/ou thérapeutique du patient, ou en cas de comorbidités.

Traitement

Le traitement de l'hépatite Delta chronique a pour but de stopper la progression de la maladie hépatique et, par conséquent, d'éviter ses complications (cirrhose, CHC). L'objectif idéal 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 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.

Un traitement anti-VHD doit être envisagé chez tous les patients avec un ARN VHD positif. En réalité, en raison de la lourdeur des traitements actuels, le traitement est plus souvent initié chez les patients ayant des signes de maladie hépatique significative (score Metavir $\geq F2$). Les analogues nucléos(t)idiques (ténofovir, entécavir) ne sont pas actifs contre le VHD, mais sont requis, dans les recommandations françaises et européennes, pour inhiber la réplication du VHB associé.

Depuis sa découverte, et malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique, le traitement de l'hépatite Delta chronique repose sur l'administration d'interféron alpha, disponible depuis 2002 sous la forme de pegIFN α (180 μ g, une injection SC/semaine). Le taux d'ARN VHD indétectable en fin de traitement varie entre 25 et 50% selon la durée de traitement (48 à 96 semaines), mais plus de la moitié des patients rechutent après l'arrêt du traitement. Les données issues de l'étude Deltavir ont montré que la réponse au traitement par IFN était meilleure chez les patients africains que chez les patients non africains (46,4% vs 29,1%, $p < 0,001$), sans que la raison en soit très claire^{12,22-24}.

Le bulévirtide (BLV) est un peptide synthétique linéaire de 47 acides aminés, dérivé de l'extrémité N-terminale de la protéine L-HBs. Il inhibe l'entrée des particules VHB et VHD dans les hépatocytes en agissant sur la liaison entre l'AgHBs et le récepteur NTCP. Le BLV dispose d'une AMM dans le traitement de l'infection par le VHD depuis 2020 (Hepcludex®), à la posologie de 2 mg/j, en une injection SC (médicament conservé à +4°C sous forme de poudre, à préparer par le patient avant chaque injection).

Le BLV est globalement bien toléré. Son efficacité a été mesurée lors d'une monothérapie ou d'une bithérapie avec du pegIFN α , pour une durée allant de 24 à 144 semaines. Le traitement permet d'obtenir 29% d'ARN-VHD indétectable en monothérapie (essai Myr301, après 144 semaines de traitement par BLV à 2 mg/j), et 44% en bithérapie (essai Myr204, après 48 semaines de pegIFN α à 180 μ g/semaine+BLV à 2 mg/j suivi de 48 semaines de BLV à 2 mg/j), et une normalisation des transaminases chez la majorité des patients (même en cas de persistance d'un ARN positif). Cependant, la perte de l'AgHBs reste un événement rare (2,6% sous monothérapie de BLV, et 7% sous bithérapie), et de nombreux patients rechutent après l'arrêt du traitement : seulement 18% de réponses soutenues à M6 post-traitement dans l'essai Myr301 et 32% dans l'essai Myr204. Les facteurs prédictifs de réponses au traitement sont un ARN VHD <4,6 log UI/mL à J0, un titre faible d'AgHBs quantitatif, et une négativation rapide de l'ARN VHD (ARN indétectable à S24 ou S48 dans l'essai Myr301)²⁵⁻²⁷. Récemment, de nouvelles analyses ont permis d'identifier la durée de virosuppression (ARN VHD indétectable) comme un facteur prédictif majeur de réponse virologique soutenue post-traitement : les patients ayant au moins 96 semaines d'indétectabilité ont 90% de chances de maintenir leur réponse 2 ans après l'arrêt du traitement²⁷.

L'efficacité et la sécurité du BLV en monothérapie pendant 96 semaines ont été démontrées dans une cohorte européenne de 244 patients cirrhotiques (cohorte SAVE-D⁽³⁾), avec une diminution significative du risque de décompensation hépatique et de CHC²⁸.

Dans ce contexte, les avantages et les inconvénients de chaque molécule (pegIFN α et BLV) doivent être discutés à l'échelon individuel, et idéalement au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Quelle que soit la stratégie choisie, un suivi clinique (mensuel pendant 3 mois puis trimestriel) est nécessaire pour s'assurer de la bonne compliance du patient et évaluer la tolérance du traitement. Le suivi virologique vise quant à lui à mesurer son efficacité. Il comprend des mesures trimestrielles des transaminases, de l'ARN du VHD et de l'ADN du VHB, et des mesures semestrielles de l'AgHBs quantitatif. Son arrêt pourra être envisagé après une durée prolongée (un délai de 96 semaines est actuellement retenu) d'ARN-VHD indétectable. Compte tenu du risque élevé de rechute virologique après l'arrêt du

traitement, un suivi prolongé des patients est nécessaire. En cas de persistance d'un ARN positif, le traitement pourra être poursuivi dès lors qu'il existe un bénéfice clinique pour le patient. En France, la cohorte ANRS EP01 Hepdelta⁽⁴⁾ (anciennement BuleDelta) regroupe tous les patients infectés par le VHD (traités ou non), et vise à comparer les données de « vraie vie » à celles des essais cliniques. Plus de 500 patients ont déjà été inclus. Les taux de réponse à la bithérapie BLV+pegIFN et à la monothérapie BLV sont respectivement de 59 et 38% à un an, et de 72 et 46% à trois ans. Les résultats post-traitement confirment la validité du délai de 96 semaines d'indétectabilité pour minimiser le risque de rechute. Une analyse spécifique a par ailleurs permis de confirmer que la réponse au traitement était similaire chez les patients VIH+ et VIH-^{29,30}.

Thérapeutiques futures

Différentes pistes ont été évaluées ces dernières années afin d'améliorer le traitement de l'hépatite Delta³¹. On peut citer l'utilisation du BLV à la dose majorée de 10 mg/j²⁵⁻²⁷. Les essais concernant le lonafarnib, qui bloque l'activité de l'enzyme farnésyl-transférase, une enzyme cellulaire indispensable au cycle intra-hépatocytaire du VHD, et le pegIFN lambda ont pour le moment été stoppés. Le polymère d'acide nucléique (NAP) REP 2139-Mg (250 mg/semaine par voie SC) agit principalement en bloquant la sortie des enveloppes vides du VHB et des virions VHD. Un petit nombre de patients (n=33), porteurs d'une maladie sévère du foie, a pu bénéficier d'un accès compassionnel à ce traitement avec de bons résultats^{32,33}.

Ces dernières années, les espoirs sont portés, comme dans le traitement de l'infection par le VHB, par les nouvelles stratégies dites de « cure », qui visent à obtenir une guérison fonctionnelle, définie par la perte de l'AgHBs, avec ou sans apparition d'Ac anti-HBs, sans persistance de la réplication virale, cette guérison étant maintenue après l'arrêt du traitement. De nombreux mécanismes sont envisagés (figure 3). Parmi les plus prometteurs et les plus avancés, on peut citer l'association du VIR-3434 (ou tobevibart), un anticorps monoclonal anti-HBs, et du VIR-2218 (ou elebsiran), un petit ARN interférent (siRNA (une injection SC/mois))³⁴, ainsi que le bepirovirsen, un oligonucléotide antisens^{(5) 35}.

Même si les combinaisons optimales et les durées de traitement sont encore à définir, l'engagement récent des firmes industrielles suscite de grands espoirs pour le traitement des patients co-infectés VHB-VHD. En attendant, le parcours de soins passe par un meilleur dépistage des patients et un adressage précoce à des centres d'hépatologie spécialisés. ■

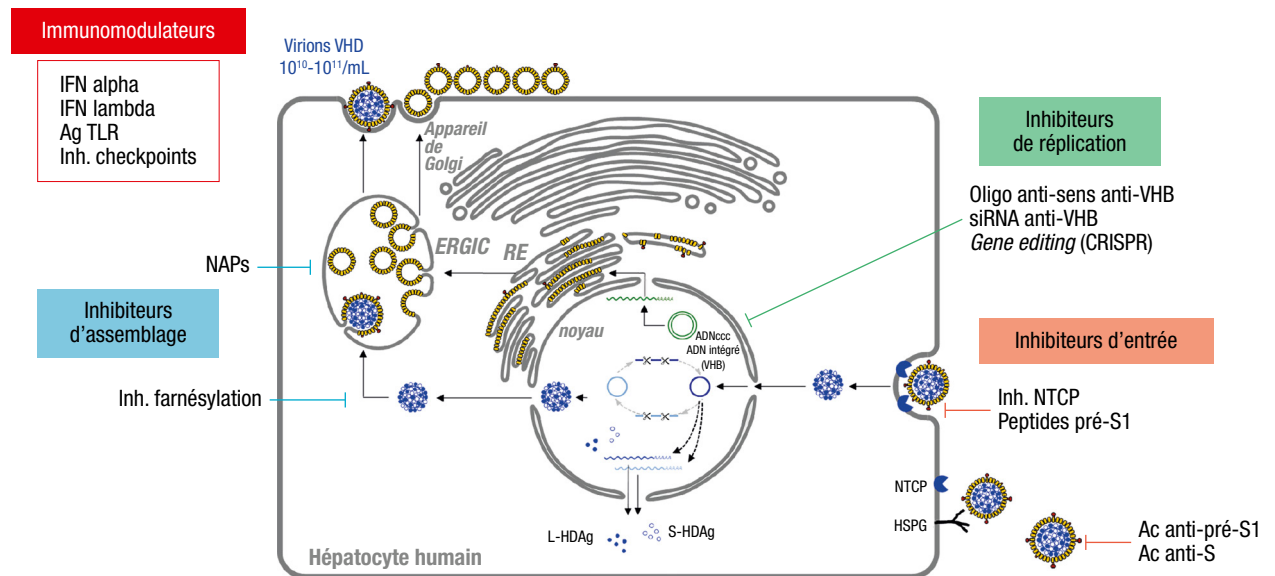
⁽³⁾ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06160635>

⁽⁴⁾ <https://anrs.fr/recherche/projets-de-recherche/cohorte-hepdelta-hepatite/>

⁽⁵⁾ Court fragment d'ADN ou d'ARN simple brin synthétisé en laboratoire.

Figure 3

Représentation schématique du cycle viral du VHD dans les hépatocytes, et principales cibles des traitements actuels et en développement



Inh. checkpoints : inhibiteurs de points de contrôle ; IFN : interféron ; NTCP : polypeptide assurant le cotransport du Na⁺ et du taurocholate ; Ag TLR : antigène récepteur de type Toll ; NAPs : polymères d'acides nucléiques ; siRNA : petits ARN interférents ; VHB : virus de l'hépatite B ; CRISPR : *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*, technique permettant l'édition du génome ; HSPG : héparane sulfate protéoglycane ; S-HDAg : petite protéine de l'hépatite Delta ; L-HDAg : grande protéine de l'hépatite Delta ; VHD : virus de l'hépatite Delta ; ADNccc : ADN circulaire covalent clos ; Ac : anticorps ; *Gene editing* : édition du génome ; ERGIC : compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi ; Inh. : inhibiteur.

Modifié, d'après le Traité de virologie médicale 2^e édition publié par la Société française de microbiologie et la Société française de virologie, Paris.

Liens d'intérêt

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt au regard du contenu de l'article.

Références

- [1] Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73-85.
- [2] Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl):S102-S116.
- [3] Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, *et al*. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020;73(3):523-32.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Chevaliez S, Roudot-Thoraval F, Brouard C, Gordien E, Zoulim F, Brichler S, *et al*. Clinical and virological features of chronic hepatitis B in the French national surveillance program, 2008-2012: A cross-sectional study. *JHEP Rep*. 2022;4(12):100593.
- [7] Piroth L, Pol S, Lacombe K, Mialhes P, Rami A, Rey D, *et al*. Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: The EPIB 2008 study. *J Hepatol*. 2010;53(6):1006-12.
- [8] Brichler S, Trimoulet P, Roque-Afonso AM, Izopet J, Thibault V, Roudot-Thoraval F, *et al*. The diagnostic cascade for patients with hepatitis delta infection in France, 2018-2022: A cross-sectional study. *Liver Int*. 2024;44(10):2858-65.
- [9] Polaris Observatory Collaborators. Adjusted estimate of the prevalence of hepatitis delta virus in 25 countries and territories. *J Hepatol*. 2024;80(2):232-42.
- [10] Le Gal F, Brichler 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.
- [11] 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.
- [12] Roulot D, Brichler 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.
- [13] Bosselut M, Carrier P, Brichler S, Alain S, Debette-Gratien M, Scholtès C, *et al*. Delta describe, the French collaborative project: The profile and management of hepatitis delta patients in metropolitan France. *Viruses*. 2026;18(4):424.
- [14] Roulot D, Layese R, Brichler S, Ganne N, Asselah T, Zoulim F, *et al*. Hepatitis D virus infection markedly increases the risk of hepatocellular carcinoma in patients with viral B cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025;23(11):1943-53.
- [15] Lopes TB, Coelho FF, Roca TP, Oliveira JKA, Delagarde V, Brichler S, *et al*. A universal point-of-care immunochromatographic test for the serodiagnosis of hepatitis D. *J Clin Microbiol*. 2025;63(5):e0199924.
- [16] Haute Autorité de santé. Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite Delta. Saint-Denis: HAS; 2023. 124 p. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3324682/fr/prise-en-charge-des-personnes-infectees-par-les-virus-de-l-hepatite-b-c-ou-d
- [17] Jackson K, Holgate T, Tekoaou R, Nicholson S, Littlejohn M, Locarnini S. Evaluation of dried blood spots for hepatitis B and D serology and nucleic acid testing. *J Med Virol*. 2022;94(2):642-8.
- [18] Brouard C, Laporal S, Cazein F, Saboni L, Bruyand M, Lot F. Dépistage des hépatites B et C en 2021 en France,

enquête LaboHEP. Bull Epidemiol Hebd. 2023;(15-16):276-86. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2023/15-16/2023_15-16_1.html

[19] Rigaud C, François S, Carrier P, Loustaud-Ratti V. Screening tests for hepatitis B, C and D in metropolitan France from 2016 to 2022: A map based on the National Health Data System with a focus on HDV hepatitis. BMC Public Health. 2025;25(1):3169.

[20] Fuentes A, Estévez-Escobar M, De Salazar A, Escolano ER, Montiel N, Macías M, *et al.* Double reflex testing improves the efficacy and cost effectiveness of hepatitis delta diagnosis in southern Spain. Sci Rep. 2025;15(1):15413.

[21] Roulot D, Brichler S, Layese R, D'alteroche L, Ganne-Carrie N, Stern C, *et al.* High diagnostic value of transient elastography for advanced fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis delta. Clin Gastroenterol Hepatol. 2025;23(6):978-86.

[22] 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.

[23] 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.

[24] Wrانke A, Hardtke S, Heidrich B, Dalekos G, Yalçin 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.

[25] Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Streinu-Cercel A, Pântea V, *et al.* Bulevirdine combined with pegylated interferon for chronic hepatitis D. N Engl J Med. 2024;391(2):133-43.

[26] Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, *et al.* A phase 3, randomized trial of bulevirdine in chronic hepatitis D. N Engl J Med. 2023;389(1):22-32.

[27] Wedemeyer H, Aleman S, Blank A, Andreone P, Bogomolov P, Chulanov V, *et al.* 144 weeks of bulevirdine monotherapy for chronic hepatitis D: Final and posttreatment results from a phase 3 randomized trial. J Hepatol. 2026;S0168-8278(26):00201-1.

[28] Degasperis E, Anolli MP, Jachs M, Reiberger T, De Ledinghen V, Metivier S, *et al.* Real-world effectiveness and safety of bulevirdine monotherapy for up to 96 weeks in patients with HDV-related cirrhosis. J Hepatol. 2025;82(6):1012-22.

[29] De Ledinghen V, Guyader D, Metivier S, Hilleret MN, Fontaine H, Roche B, *et al.* Safety and efficacy of 2 mg bulevirdine in patients with chronic HBV/HDV co-infection: First real-world results (French early access program). 2021. https://www.natap.org/2021/AASLD/AASLD_18.htm

[30] De Ledinghen V, Fougerou-Leurent C, Le Pabic E, Pol S, Alfaïate D, Lacombe K, *et al.* Treatment with bulevirdine in HIV-infected patients with chronic hepatitis D: ANRS HD EP01 BuleDelta and compassionate cohort. JHEP Rep. 2024;6(8):101057.

[31] Lampertico P, Anolli MP, Roulot D, Wedemeyer H. Antiviral therapy for chronic hepatitis delta: New insights from clinical trials and real-life studies. Gut. 2025;74(5):853-62.

[32] Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu 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.

[33] Stern C, Loustaud-Ratti V, Yurdaydin C, Brancaccio G, Jachs M, Reiberger T, *et al.* Safety and efficacy of REP 2139-Mg in patients with HDV-related advanced liver disease in an international compassionate access program. J Hepatol. 2026;84(3):531-42.

[34] Asselah T, Chattergoon MA, Jucov A, Streinu-Cercel A, Lampertico P, Wedemeyer H, *et al.* A phase 2 trial of tobevibart plus elebsiran in hepatitis D. N Engl J Med. 2026; 394(4):343-53.

[35] Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, Tsuji K, Janssen HLA, Pojoga C, *et al.* Efficacy and safety of bepirovirsin in chronic hepatitis B infection. N Engl J Med. 2022;387(21):1957-68.

Citer cet article

Brichler S. Infection par le virus de l'hépatite Delta en France : où en est-on en 2026 ? Bull Epidemiol Hebd. 2026;(19-20):436-43. https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2026/19-20/2026_19-20_2.html

Cet article est sous licence internationale *Creative Commons Attribution 4.0* qui autorise sans restrictions l'utilisation, la diffusion, et la reproduction sur quelque support que ce soit, sous réserve de citation correcte de la publication originale.

