



HAL
open science

Évaluation du marqueur sérologique antigène HBS quantitatif dans le suivi des infections par les virus de l'hépatite B et delta

Léonie Badot

► **To cite this version:**

Léonie Badot. Évaluation du marqueur sérologique antigène HBS quantitatif dans le suivi des infections par les virus de l'hépatite B et delta. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04728752

HAL Id: dumas-04728752

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04728752v1>

Submitted on 9 Oct 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**ÉVALUATION DU MARQUEUR SÉROLOGIQUE ANTIGÈNE HBS
QUANTITATIF DANS LE SUIVI DES INFECTIONS PAR LES VIRUS
DE L'HÉPATITE B ET DELTA**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : BIOLOGIE MÉDICALE : BIOLOGIE GÉNÉRALE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 26/09/2024

Par Mme Léonie BADOT

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Pr Raphaële GERMI (tutrice universitaire)

Membres du jury :

M. le Pr Benoit BUSSER

Mme le Dr Marie-Noëlle HILLERET

M. le Dr Julien LUPO (directeur de thèse)

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS-CHERCHEURS – Année 2024 / 2025

Doyen de la Faculté – Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie – Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	Delphine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	Benoît	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	Axelle	IBS – UMR 5075 CEA, CNRS, UGA	
PU E	BAKRI	Abdelaziz	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	Jean-Didier	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	Cécile	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCH	Pierrick	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	Béatrice		
MCF	BOUCHERLE	Benjamin	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	LRB - INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	Sandrine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	Jean	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	Anne	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	Wilhem	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	Benoît	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	Oui
PU E	CALOP	Jean		
MCF	CAVAILLÈS	Pierre	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	Sébastien	CR UGA – INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	Benoit	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	Jérôme	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
PU-PH	CORNET	Muriel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU E	DANEL	Vincent		
PU E	DECOUT	Jean-Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU	DEMEILLIERS	Christine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU E	DROUET	Christian		Oui
PU E	DROUET	Emmanuel		Oui
MCF	DURMORT	Claire	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
CDD ENS	DURVILLE	Sabine		
PU	FAURE-JOYEUX	Marie	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	Andrée		
MCU-PH	GARNAUD	Cécile	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis		
PU-PH	GERMI	Raphaële	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU	GÈZE	Annabelle	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF E	GILLY	Catherine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	Christelle	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	Matthias	LECA – UMR CNRS 5553	
PU E	GRILLOT	Renée		
MCF	GUIEU	Valérie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	Aurélie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREX	
MCF	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA – INSERM U1055	Oui
CDD ENS	SALOMEZ-IHL	Cordelia	TIMC	
MCF	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	Sylvain	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	Serge	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	LEENHARDT	Julien	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	Jean-Luc	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREX	Oui
AHU	LEO	Caroline	IAB UMR INSERM U1209-CNRS 5309-UGA	
MAST	LOGGEROT	Sophie	TIMC-IMAG	
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	Laurence		
CDD ENS	MEYNET	Anthony		
MCU-PH	MINOVÉS	Mélanie	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	Bello	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	Edwige	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	Farid	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	PAUL-TRAVERSAZ	Manon	TIMC	
MCF	PERES	Basile	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEUCHMAUR	Marine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	Eric	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
CDD EC	PEYRONNEL	Célian	HP2	

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PU	RACHIDI	Walid	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
CDD ENS	RAVELLE-CHAPUIS	Ludovic		
PU	RAVELET	Corinne	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	Christophe	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU E	ROUSSEL	Anne-Marie		Oui
PU-PH	SÈVE	Michel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	Florence	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANNO	Monika	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	Nicolas	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
PHU	TRUFFOT	Aurélie	IBS – UMR 5075 CEA CNRS UGA	
MCF	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	Elisa	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	WARTHER	David	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU E	WOUESSIDJEW	Denis	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BGE : Biosciences et bioingénierie pour la santé

BIOMICS : Biomicrotechnologie et Génomique Fonctionnelle

CDD EC : CDD Enseignant Chercheur

CDD ENS : CDD Enseignant

CEA : Centre d'Etudes Nucléaires

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

EMBL : European Molecular Biology Laboratory

GIN : Grenoble Institut des Neurosciences

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LRB : Laboratoire Radiopharmaceutiques Biocliniques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCF E : Maître de Conférences des Universités Émérite

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PE : Professeur émérite

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU E : Professeur des Universités Émérite

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

PHU : Praticien Hospitalier-Universitaire

TheMAS : Techniques pour l'Évaluation et la Modélisation des Actions en Santé

TheRex : Thérapeutiques recombinantes expérimentales

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UGA : Université Grenoble Alpes

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Au Pr Raphaële Germi, pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et d'avoir accepté d'être ma tutrice universitaire.

A mon directeur de thèse, le Dr Julien Lupo, pour m'avoir proposé ce sujet de thèse de virologie durant mon premier stage d'infectiologie. Votre disponibilité, votre bienveillance ainsi que vos conseils sont pour beaucoup dans le résultat final de ce travail.

Au Dr Marie-Noëlle Hilleret et au Pr Benoît Busser, pour avoir accepté d'être les membres mon jury de thèse et d'apporter, respectivement, vos visions de clinicienne et de biologiste à ce travail.

Je tiens également à remercier Dr Dorra Guergour et Dr Carole Chirica ainsi que les technicien(ne)s de l'Unité Biochimie Immuno-Analyse et du secteur de sérologie virale pour leur aide durant ce travail de thèse.

A mes co-internes,

Marie, pour ta folie quotidienne et ton soutien précieux. Je n'oublierai jamais notre traversée ensoleillée du Maroc. A notre amitié.

Wiâme, pour ta générosité et ta bienveillance. Je t'admire pour tes ambitions, qui, j'en suis sûre te mèneront loin.

Capu, pour ton sens de l'humour redoutable. Notre rencontre devait forcément être provoquée, pour tous nos points en commun.

Coura, pour ta sérénité et ton soutien. J'ai été ravie de partager plus de la moitié de mes stages avec toi. Je te souhaite le meilleur pour ta vie future en Corse.

Elisa, pour ta bonne humeur. Je te souhaite de réussir dans ce que tu entreprendras.

Aux plus vieux : Sébastien, Charlotte, Lydie, Imad, Giang... Aux piou-pious : Heïdi, Syrine, Victor, Margaux, JB, Romane, François... et à tous les autres. Merci d'avoir rendu ces journées et ces nuits au labo plus agréables.

Je vous souhaite à toutes et tous le meilleur dans vos vies personnelles et vos carrières de biologistes.

Merci également à l'ensemble des biologistes et des techniciens que j'ai pu croiser au laboratoire, pour m'avoir apporté leurs connaissances, que ce soit lors de mes différents stages ou durant les gardes.

A mes amis de longue date,

Mélanie, pour notre amitié solide et pour tous les moments partagés ensemble. Tu m'auras soutenue durant tout mon parcours d'étudiante (du lycée où l'on s'est connues, jusqu'à maintenant). Tu es ma plus précieuse amie. Je ne te remercierais jamais assez pour ça.

Claire, pour ta folie permanente. J'ai partagé mes plus beaux moments auprès de toi durant mes années pharma. A toutes nos escapades, à toutes nos soirées, et à tout ce qui nous attend encore.

Isadora, pour nos treize ans d'amitiés, nos six colos et nos milliers de souvenirs partagés. Malgré la distance et nos vies bien remplies, rien ne changera jamais.

Romain, pour ton soutien et ton amitié sans faille depuis le collège.

Aux copains du lycée : Jeanne, Emma, Rémi, Carl et Matthieu, pour votre soutien et votre présence depuis tant d'années. Je souhaite vous garder à mes côtés le plus longtemps possible.

A tous les autres copains : Romane, Antonin, Aurélie, Philippine...Merci de faire partie de ma vie.

Aux membres de ma famille,

Mes parents, pour m'avoir toujours accompagné dans tout ce qu'ai entrepris ;

Ma maman, pour m'avoir apporté le soutien nécessaire durant ces longues années d'étude. Tu as toujours su m'accompagner et m'encourager au mieux.

Mon papa, pour m'avoir communiqué ta fierté et ton amour lorsque j'en avais besoin.

Vous représentez les parents que tout enfant aimerait avoir. Je vous dois tout.

Louison, ma grande sœur, pour représenter mon plus grand repère depuis ma naissance. Nous nous sommes construites ensemble et avons tissé ce lien si fort. A tous nos rires, à tous nos souvenirs, à tout ce qui nous reste à vivre.

Marceau, mon petit frère, pour tous les instants précieux passés à la maison ensemble, souvent à ne rien faire, sauf à rire. La fierté que j'éprouve envers toi est immense. Tu pourras toujours compter sur moi.

Vous êtes ma maison. Notre lien à tous les cinq est infailible. Je vous aime.

Mes grands-parents, pour avoir toujours pris soin de moi. A toi petit Païo, parti quelques mois avant ce moment important de ma vie. Je sais que tu es fier et que tu veilles sur moi.

Mes tantes, mes oncles, mes douze cousins, merci d'arborer cette grande famille. Nos moments ensemble sont et seront toujours importants à mes yeux.

Ouafa et Philippe, pour m'avoir accueillie chez vous comme votre propre fille.

Liam, pour être la personne qui me comprend le mieux. De m'accepter, de me soutenir et de m'accompagner tous les jours de ma vie. A notre voyage en approche, et à tous les autres à venir.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	5
TABLE DES MATIÈRES	7
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	13
PARTIES BIBLIOGRAPHIQUES	16
1. Épidémiologies de l'infection aux virus de l'hépatite B et delta	17
1.1. Situation globale de l'épidémie du VHB et du VHD dans le monde.....	17
1.2. Données françaises.....	19
1.3. Stratégies OMS à l'horizon 2030	19
1.4. Modes de transmission du VHB et du VHD	20
2. Structures des virus VHB et VHD	21
2.1. Classification des virus.....	21
2.2. Structure du VHB.....	21
2.3. Structure du VHD.....	24
3. Cycles viraux.....	24
3.1. Cycle du VHB	24
3.2. Cycle du VHD.....	26
4. Variabilité génotypique et phénotypique du VHB et du VHD	28
4.1. Variabilité du VHB	28
4.2. Variabilité du VHD	29
5. Diagnostic biologique des infections à VHB et VHD.....	30
5.1. Recommandations de dépistage selon la Haute Autorité de Santé (HAS).....	30
5.2. Les différents marqueurs sérologiques.....	31
5.2.1. Les marqueurs sérologiques du VHB.....	31
5.2.1.1. L'Ag HBs qualitatif.....	31
5.2.1.2. Les Ac anti-HBs	32
5.2.1.3. Les Ac anti-HBc.....	32
5.2.1.4. L'Ag HBe et les Ac anti-HBe	33
5.2.2. Les marqueurs sérologiques du VHD	34
5.2.2.1. Les Ac anti-VHD	34

5.3.	Les marqueurs moléculaires.....	35
5.3.1.	ADN VHB.....	35
5.3.2.	ARN VHD.....	35
5.4.	Les nouveaux biomarqueurs.....	36
6.	Stades évolutifs et aspects clinico-biologiques	37
6.1.	Stades d'infection par le VHB	37
6.2.	Stades d'infection par le VHD	40
7.	Prise en charge des patients infectés par le VHB et le VHD	43
7.1.	Indications thérapeutiques.....	43
7.2.	Stratégies thérapeutiques.....	43
7.3.	Molécules disponibles pour le traitement de l'hépatite chronique B-Delta.....	45
7.3.1.	Interféron alpha pégylé.....	45
7.3.2.	Bulevirtide (ancien Myrcludex B).....	46
7.3.3.	Lonafarnib	47
7.3.4.	REP 2139-Mg.....	48
7.3.5.	Interféron lambda pégylé	49
7.3.6.	Association avec les molécules anti-VHB : entécavir et ténofovir.....	49
8.	Suivi biologique des patients traités pour hépatite B-Delta chronique	50
8.1.	Objectifs thérapeutiques	50
8.2.	Critères d'évaluation virologiques d'efficacité du traitement : ARN VHD et place de l'Ag HBs Q.....	50
8.3.	Recommandations actuelles pour la poursuite ou l'arrêt thérapeutique dans l'hépatite Delta chronique	52
	PARTIES EXPÉRIMENTALES	54
	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	55
	MATÉRIEL ET MÉTHODES	56
1.	Patients inclus dans l'étude	56
2.	Description des techniques de dosage de l'Ag HBs Q réalisées au laboratoire.....	56
3.	Étude prospective	58
4.	Suivi longitudinal rétrospectif.....	59
5.	Collecte de données.....	59
6.	Analyse des données	59
	RÉSULTATS	60
1.	Comparaison prospective des tests Atellica® et Architect®.....	60

2. Suivi longitudinal de l'Ag HBs chez des patients infectés par le VHB et le VHD	65
2.1. Patient 1.....	67
2.2. Patient 2.....	68
2.3. Patient 3.....	70
2.4. Patient 4.....	71
2.5. Patient 5.....	72
2.6. Patient 6.....	73
2.7. Conclusions générales du suivi longitudinal en Ag HBs	75
DISCUSSION	77
CONCLUSION	82
BIBLIOGRAPHIE	84
ANNEXES	95

LISTE DES FIGURES

PARTIES BIBLIOGRAPHIQUES :

Figure 1 : Distribution géographique de la prévalence de l'Ag HBs en 2019.....	17
Figure 2 : Prévalence mondiale des anticorps anti-VHD au cours des 10 dernières années et principaux génotypes associés.....	18
Figure 3 : Comparaison entre les tendances de l'incidence et de la mortalité de l'infection par le VHB jusqu'en 2030 avec et sans les nouvelles mesures prévues par les stratégies OMS.....	20
Figure 4 : Organisation schématique du génome du VHB.....	22
Figure 5 : Différentes formes de particules virales et sous-virales du VHB.....	23
Figure 6 : Représentation schématique des virions du VHB et du VHD.....	24
Figure 7 : Représentation schématique de la structure du génome avec les cadres de lecture, des différents ARN transcrits et des protéines synthétisées.....	26
Figure 8 : Représentation schématique des cycles de réplication du VHB et du VHD.....	27
Figure 9 : Marqueurs sérologiques du VHB au cours d'une infection aiguë et chronique.....	34
Figure 10 : Algorithme pour le diagnostic de l'infection par le VHD.....	36
Figure 11 : Relation entre les biomarqueurs sanguins et intra-hépatiques et signification clinique.....	37
Figure 12 : Histoire naturelle de l'infection par le VHB.....	38
Figure 13 : Cinétique et présence des biomarqueurs en fonction des différentes phases chroniques du VHB.....	40
Figure 14 : Histoire naturelle de l'infection par le VHD.....	42
Figure 15 : Profils des différents marqueurs biologiques dans la co-infection et de la surinfection aiguë par le VHD et le VHB.....	42
Figure 16 : Représentation du cycle viral et des différentes cibles thérapeutiques des molécules anti-VHD.....	49

PARTIES EXPERIMENTALES :

Figure 1 : Technique de dosage de l'Ag HBs Q schématisée.....	57
Figure 2 : Diagramme de comparaison des valeurs d'Ag HBs entre Atellica® et Architect®	61
Figure 3 : Mesure de l'accord entre les résultats d'Ag HBs Q obtenues avec les techniques Atellica® et Architect®	61
Figure 4 : Diagramme de Bland et Altman des valeurs d'Ag HBs Q.....	62

<u>Figure 5</u> : Accord des résultats d'Ag HBs Q sur l'intervalle de valeurs 0-250 UI/ml entre les techniques Atellica® et Architect.....	64
<u>Figure 6</u> : Corrélation entre Ag HBs Q et charge virale VHB en log ₁₀ UI/ml.....	65
<u>Figure 7</u> : Cinétique d'évolution de l'Ag HBs Q et de la charge virale VHD du patient 1.....	68
<u>Figure 8</u> : Cinétique d'évolution de l'Ag HBs Q et de la charge virale VHD du patient 2.....	69
<u>Figure 9</u> : Cinétique d'évolution de l'Ag HBs Q et de la charge virale VHD du patient 3.....	71
<u>Figure 10</u> : Cinétique d'évolution de l'Ag HBs Q et de la charge virale VHD du patient 4.....	72
<u>Figure 11</u> : Cinétique d'évolution de l'Ag HBs Q et de la charge virale VHD du patient 5.....	73
<u>Figure 12</u> : Cinétique d'évolution de l'Ag HBs Q et de la charge virale VHD du patient 6.....	74
<u>Figure 13</u> : Comparaison globale des valeurs d'Ag HBs obtenues sur l'étude rétrospective dans les techniques Atellica® et Architect®.....	76

LISTE DES TABLEAUX

PARTIES BIBLIOGRAPHIQUES :

Tableau 1 : Classification HAS 2023 des caractéristiques biologiques et histologiques durant les différentes phases de l'infection VHB.....	39
Tableau 2 : Synthèse des recommandations thérapeutiques du traitement de l'infection par le VHD.....	44
Tableau 3 : Résumé des caractéristiques du pegIFN α	46
Tableau 4 : Résumé des caractéristiques du bulevirtide.....	47
Tableau 5 : Résumé des caractéristiques du lonafarnib.....	48
Tableau 6 : Résumé des caractéristiques du REP2139-Mg.....	48
Tableau 7 : Résumé des caractéristiques de l'IFN λ	49
Tableau 8 : Critères d'évaluation de l'efficacité des traitements administrés dans l'hépatite delta chronique.....	51
Tableau 9 : Critères d'évaluation virologiques de l'efficacité du pegIFN α de l'EASL.....	51
Tableau 10 : Proposition de critères d'évaluation de l'efficacité des différentes molécules anti-VHD.....	52
Tableau 11 : Stratégies de comportements thérapeutiques selon les sociétés savantes d'HGE.....	53

PARTIES EXPERIMENTALES :

Tableau 1 : Critères d'inclusion et de non-inclusion pour l'étude.....	56
Tableau 2 : Intervalle de mesure de l'Ag HBs en fonction des dilutions sur automate Atellica [®]	58
Tableau 3 : Caractéristiques des deux techniques de dosages de l'Ag HBs quantitatif.....	58
Tableau 4 : Données démographiques et virologiques de la cohorte.....	60
Tableau 5 : Comparaison des valeurs d'Ag HBs entre les techniques Atellica [®] et Architect [®]	60
Tableau 6 : Données détaillées des échantillons discordants.....	63
Tableau 7 : Concordance entre Ag HBs et charge virale VHB.....	64
Tableau 8 : Caractéristiques des patients de l'étude rétrospective.....	66
Tableau 9 : Caractéristiques biologiques des patients à J0 du traitement anti-VHD.....	66
Tableau 10 : Résumé des marqueurs biologiques du suivi de traitement des patients à J0, S24, S48 et à la fin du suivi.....	75

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AASLD : *American Association for the Study of Liver Diseases*

Ac : anticorps

ACC : autorisation d'accès compassionnel

ADN : acide désoxyribonucléique

ADNccc : ADN circulaire fermé de façon covalente (covalently closed circular)

ADNrc : ADN circulaire relâché

Ag : antigène

Ag HBcr : HBV core-related antigen

Ag HBs Q : antigène HBs quantitatif

Ag HD-L et Ag HD-S : grande et petite protéines delta

ALAT : alanines amino-transférases

AMM : autorisation de mise sur le marché

ARN : acide ribonucléique

ARNm : ARN messenger

ARNpg : ARN pré-génomique

G-ARN : ARN génomique, AG-ARN : ARN antigénomique

BIA : Biochimie Immuno-Analyse

BLV : bulevirtide

CHC : carcinome hépatocellulaire

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes

CLIA : Immuno-analyse par chimiluminescence

CNR : Centre National de Référence

EASL : *European Association for the Study of the Liver*

EFGR : facteur de croissance épidermique

ELISA : *Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay*

GGT : gamma glutamyl-transférases

HAS : *Haute Autorité de Santé*

HGE : Hépto-Gastro-Entérologie

HSPG : protéoglycane héparane sulfate

IC 95% : intervalles de confiance à 95%

ICTV : *International Commitee on Taxonomy of Viruses*

Ig : immunoglobulines

IV : intraveineuse
kb : kilobases
L-HBs, M-HBs et S-HBs : grande, moyenne et petite protéines de surface
LIQ : limite inférieure de quantification
 \log_{10} : logarithme décimal
ND : non détectable
NEJM : *New England Journal of Medicine*
NTCP : sodium taurocholate co-transporting polypeptide
NUC : analogue nucléo(s)tidique
OMS : *Organisation Mondiale de la Santé*
ORF : cadre de lecture ouvert (Open Reading Frame)
PAL : phosphatases alcalines
PBH : ponction biopsie hépatique
PCR : polymérase chain reaction, RT-PCR : reverse transcriptase PCR
pdb : paires de bases
pegIFN α : interféron alpha pégylé, pegIFN λ : interféron lambda pégylé
PMO : prélèvement multi-organes
Pol : polymérase
PSV : particules sous-virales
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
RNP : ribonucléoprotéine
SASLT : *Saudi Association for the Study of Liver diseases and Transplantation*
SC : sous-cutané
SPF : *Santé Publique France*
UI : unités internationales
VHB : virus de l'hépatite B
VHC : virus de l'hépatite C
VHD : virus de l'hépatite delta
VIH : virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) représente un problème de santé publique majeur : l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS) estime à 316 millions le nombre de personnes infectées par le VHB dans le monde et à 887 000 le nombre de décès en résultant par année (1). Le virus de l'hépatite delta (VHD) est un virus déficient du VHB, c'est-à-dire qu'il ne peut infecter que les individus infectés par le VHB et porteurs de la protéine d'enveloppe antigène (Ag) HBs du VHB, qui est nécessaire au VHD pour accomplir son cycle de réplication (2,3). D'après les estimations de la *Haute Autorité de Santé* (HAS), entre 15 et 75 millions de personnes seraient infectées par le VHD dans le monde (4,5).

L'hépatite B-delta chronique représente la forme la plus sévère d'hépatite virale avec un risque de progression rapide vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC) sans traitement (4). Les stratégies thérapeutiques actuelles reposent essentiellement sur l'utilisation des analogues nucléot(s)idiques (NUC), de l'interféron alpha pégylé (pegIFN α) et du bulevirtide, molécule récemment disponible qui est un inhibiteur d'entrée du VHB et du VHD dans l'hépatocyte.

Comme les virus VHB et VHD partagent la même protéine d'enveloppe HBs, l'Ag HBs sérique est utilisé comme marqueur dans le suivi des patients avec une hépatite B et delta chronique. La disparition de l'Ag HBs, associée à l'apparition des anticorps (Ac) anti-HBs et l'élimination de l'ARN du VHD dans le sang font partie des critères principaux d'efficacité thérapeutique et de guérison des patients avec une hépatite B et delta chronique, même si ces objectifs sont rarement atteints avec les traitements actuels (4,6,7).

Les tests sérologiques permettant de quantifier l'Ag HBs sont disponibles sur le marché depuis les années 2010. L'un des premiers tests disponibles fût le test Architect[®] de la société Abbott (8). Au laboratoire de Virologie du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes (CHUGA), ce test a été mis en place en 2015 et fût remplacé ensuite en 2019 par le test Atellica[®] de la société Siemens. L'objectif de mon travail a été de comparer ces deux techniques de quantification de l'Ag HBs chez des patients suivis pour une hépatite B chronique ou une hépatite B-delta chronique dans le service d'Hépatogastroentérologie (HGE) du CHUGA. L'évaluation de nouveaux marqueurs biologiques est essentielle pour mieux apprécier les performances analytiques des tests indépendamment des informations transmises par les fournisseurs.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

LES INFECTIONS PAR LES VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB) ET DELTA (VHD)

1. Épidémiologies de l'infection aux virus de l'hépatite B et delta

1.1. Situation globale de l'épidémie du VHB et du VHD dans le monde

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est un problème de santé publique mondiale: d'après les dernières données publiées en 2019 par l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS), 316 millions de personnes seraient porteuses chroniques du virus qui serait responsable d'environ 887 000 décès par an (1,9,10). Les infections par le VHB peuvent entraîner une infection chronique du foie, augmenter le risque de fibrose hépatique. Le VHB et le virus de l'hépatite C (VHC) sont la première cause de carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le monde (11). La séroprévalence du portage de l'antigène (Ag) HBs varie en fonction des zones géographiques (Figure 1), et est en lien avec les différences d'accessibilité à la prévention, au diagnostic et à l'accès aux soins.

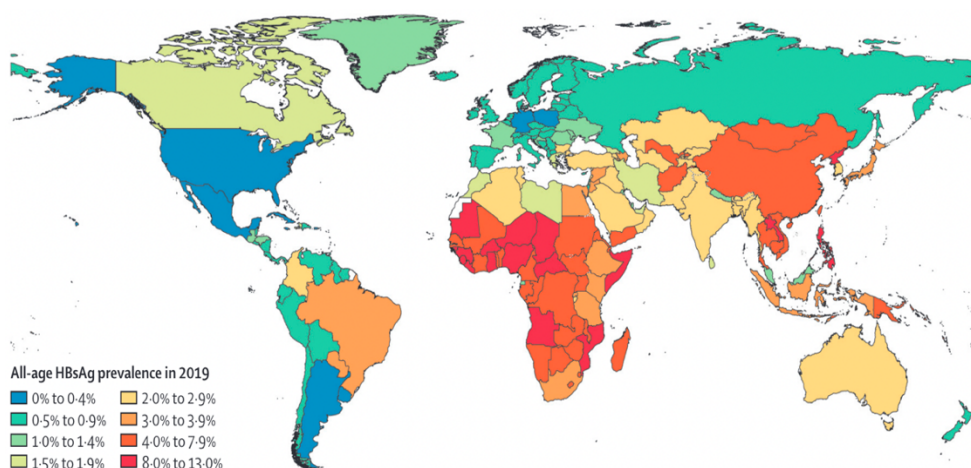


Figure 1 : Distribution géographique de la prévalence de l'Ag HBs en 2019 (10). La Chine, l'Asie du Sud-Est, l'Indonésie et l'Afrique subsaharienne sont les zones mondiales où l'endémicité de cette infection est la plus élevée, avec une prévalence de l'Ag HBs d'environ 8%. Les zones d'endémicité intermédiaire comprennent l'Amérique du Sud, l'Asie du Sud-Ouest, l'Europe de l'Est et du Sud, avec un taux compris entre 2 et 7%. Enfin, c'est en Amérique du Nord et en Europe occidentale que la population est la moins touchée, avec une prévalence se situant entre 0.5 et 2%.

Le virus de l'hépatite delta (VHD) a été découvert à la fin des années 70, lors d'une enquête épidémiologique italienne, menée par le Pr. Rizzetto, auprès de patients infectés par le VHB souffrant d'hépatite fulminante (2). Ces premières recherches ont conduit à la découverte d'un nouvel Ag viral inconnu, qu'ils nommèrent *delta* et à la caractérisation d'un nouvel agent infectieux déficient et satellite du VHB : le VHD. En effet, ce virus requiert l'enveloppe du VHB

afin de pouvoir former son propre virion infectieux, et utilise le même récepteur que le VHB pour pénétrer au sein de l'hépatocyte (3). Il est donc impossible d'être infecté par le VHD sans l'être par le VHB. Il a également été démontré que l'infection par le VHD « réprime » la réplication du VHB (4,12). L'hépatite B-delta chronique est la forme d'hépatite virale chronique qui progresse le plus rapidement et la plus sévère : 70 à 80% des patients évoluent vers la cirrhose en seulement 5 à 10 ans après l'infection. Une fois la cirrhose installée, le risque principal est la survenue d'un CHC (4)

D'après les dernières données du rapport de la *Haute Autorité de Santé* (HAS) de 2023, la séroprévalence des anticorps (Ac) anti-VHD serait de 5% à 10% parmi les porteurs chroniques du VHB dans le monde, mais ce chiffre serait sous-estimé en raison des pratiques de dépistage non standardisées et hétérogènes et de l'inaccessibilité des tests au sein de nombreuses régions du monde (4,5). D'après ces estimations, entre 15 et 75 millions de personnes dans le monde seraient donc infectées par le VHD (Figure 2).

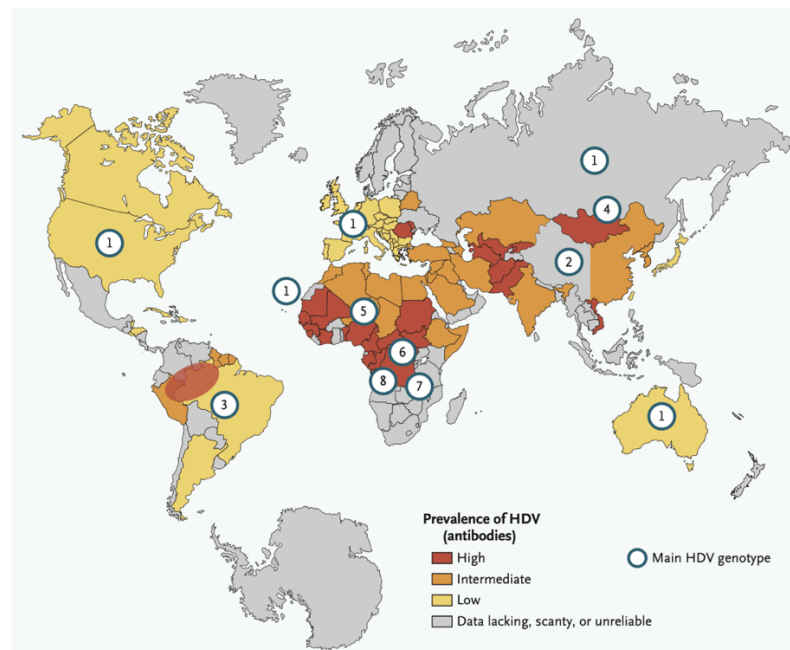


Figure 2 : Prévalence mondiale des Ac anti-VHD au cours des 10 dernières années et principaux génotypes associés (13). La prévalence la plus élevée des Ac anti-VHD parmi les patients porteurs de l'Ag HBs a été observée en Afrique (ex : Cameroun : 47%, Gabon : 28%). Le pays asiatique où la prévalence est la plus élevée est la Mongolie (50% à 60% dans la population porteuse d'Ag HBs). Dans les pays où la prévalence est intermédiaire, l'infection par le VHD est en déclin.

En Europe, une diminution du portage du VHD a été observée depuis les années 90, s'expliquant comme pour le VHB, par la mise en place de campagnes de dépistages et de prévention (vaccination contre le VHB). Ces campagnes réduisent le nombre de porteurs de l'Ag HBs qui sont sensibles à l'infection par le VHD (13).

En revanche, les migrations actuelles de populations originaires de zones endémiques auraient tendance à fragiliser cette diminution. Ces migrations ont créé une forte disparité de la séroprévalence entre les différents pays européens : par exemple, en Finlande et en Slovénie la séroprévalence est de 1% tandis qu'en Roumanie et en Moldavie, elle s'élève à 25% (4).

1.2. Données françaises

En France, la prévalence de l'Ag HBs a été évaluée à 0,3% en 2021, ce qui représente environ 135 000 personnes infectées chroniquement par le VHB. *Santé Publique France* (SPF) a publié des données encourageantes dévoilant une progression marquée de l'activité de dépistage de l'hépatite B en 2019, avec une augmentation de 12% de découvertes de personnes positives en Ag HBs entre 2018 et 2019 (14).

Le Centre National de Référence (CNR) de l'Hépatite Delta localisé au sein du laboratoire de Virologie de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil, a montré via une analyse réalisée en 2015, une séroprévalence des Ac anti-VHD chez 4% des patients Ag HBs positifs en France (15). Les dernières données suggèrent que ce chiffre serait en légère augmentation, certainement en lien avec l'augmentation du nombre de migrants originaires de pays à forte endémicité et avec l'amélioration de l'activité de dépistage. En France, plus de 80% des patients suivis pour une infection par le VHD seraient nés hors du territoire métropolitain (4).

1.3. Stratégies OMS à l'horizon 2030

La France s'est engagée dans la stratégie internationale sous l'égide de l'OMS d'élimination globale du VHB d'ici 2030 : l'objectif serait d'obtenir une diminution de l'incidence de 90% et de la mortalité de 65%. Les stratégies émises visent, dans les grandes lignes, à améliorer l'accès universel à la vaccination, le dépistage et le traitement des populations, en sensibilisant davantage l'opinion publique et les responsables politiques vis-à-vis de l'infection par le VHB (Figure 3) (14,16).

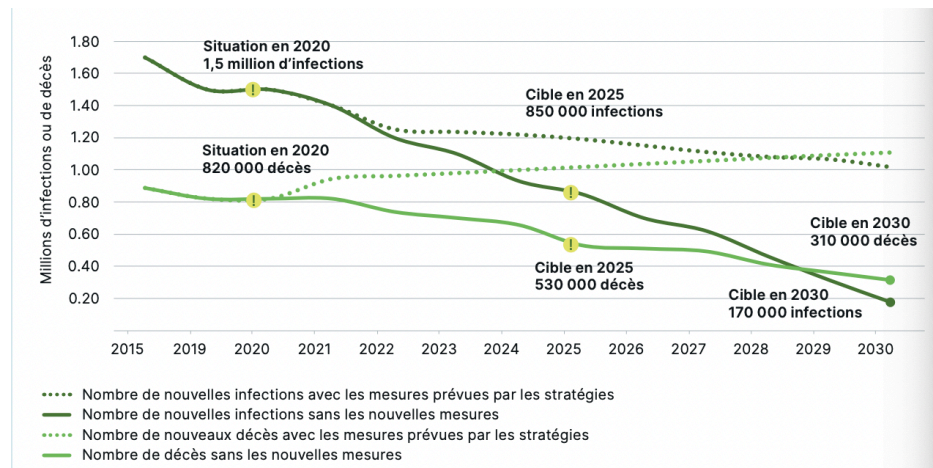


Figure 3 : Comparaison entre les tendances de l’incidence et de la mortalité de l’infection par le VHB jusqu’en 2030 avec et sans les nouvelles mesures prévues par les stratégies OMS (16).

1.4. Modes de transmission du VHB et du VHD

Deux modes de transmission du VHB sont possibles :

- La transmission verticale, c’est-à-dire de la mère à l’enfant, est responsable de la persistance de l’infection dans les zones endémiques. La transmission a lieu principalement durant la période périnatale ou dans les premiers mois après la naissance.
- La transmission horizontale est plus importante dans les zones de faible endémicité. Elle comprend l’exposition par voie sexuelle (contacts intimes, échange de fluides corporels) ou par voie parentérale (consommation de drogues intraveineuses (IV), tatouages, transfusion sanguine) et l’exposition professionnelle (17).

C’est par exposition parentérale que le risque d’infection par le VHB est le plus important : il a été démontré comme 10 fois supérieur qu’avec le virus de l’hépatite C (VHC) et 100 fois supérieur qu’avec le virus de l’immunodéficience humaine (VIH). Les usagers de drogues représentent un réservoir important des virus des hépatites virales et du VIH.

Les modes de transmission du VHD sont les mêmes que pour le VHB, à l’exception de la voie materno-fœtale, rarement documentée jusqu’ici (4). Au cours de l’histoire naturelle du VHD, deux schémas d’infection peuvent se rencontrer :

- La **co-infection**, lorsqu’une personne est infectée simultanément par les virus VHB et VHD.
- La **surinfection** par le VHD, chez une personne préalablement infectée chroniquement par le VHB et porteuse de l’Ag HBs.

Ces voies de transmission se superposant à celles du VHC et du VIH, les coinfections ou « multi-infections » à tous ces virus sont donc possibles et fréquentes dans certaines régions du monde, et aboutissent généralement à des atteintes hépatiques plus sévères (4). Environ 12,5% des personnes coinfectées par le VIH et le VHB dans le monde auraient des anticorps anti-VHD (13).

2. Structures des virus VHB et VHD

2.1. Classification des virus

Le VHB fait partie de la famille des *Hepadnaviridae*. Les virus de cette famille ont un cycle de réplication bien particulier, impliquant une étape de transcription inverse tardive dans le cytoplasme des hépatocytes infectés. Il existe à ce jour, au sein de cette famille, cinq genres et dix-huit espèces différentes selon la classification de l'*International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV). Le VHB appartient au genre des *Orthohepadnavirus* et infecte uniquement les mammifères (18).

Le VHD est classé par l'*ICTV* au sein de la famille des *Kolmioviridae*, dont il est le seul membre, et dans le genre des *Deltavirus* (19,20).

2.2. Structure du VHB

Le VHB est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN). Son génome très compact et complexe mesure 3,2 kilobases (kb), et possède un brin complet à polarité négative et un brin incomplet à polarité positive. Il possède quatre cadres de lecture ouverts (ORF pour *Open Reading Frame*) qui se chevauchent et qui codent pour sept protéines différentes :

- L'ORF précore/core : codant pour la protéine précore HBe et de la protéine de capsid HBe
- L'ORF PréS1/PréS2/S : codant pour la grande (L-HBs), la moyenne (M-HBs) et la petite protéine de surface (S-HBs)
- L'ORF P : codant pour la polymérase (Pol) et représentant 80% du génome viral
- L'ORF X : codant pour la protéine HBx.

Ce génome est également composé de deux séquences activatrices de la transcription ou *enhancers* (Enh1 et Enh2), de quatre promoteurs (Précore/Core, S1, S2 et X), de deux régions

répétées (DR1 et DR2), d'un signal de polyadénylation et d'un signal d'encapsidation régulant l'expression des tous les acides ribonucléiques (ARN) viraux (21–24) (Figure 4). Le génome est lié de manière covalente, par son brin complet, à la Pol. Cette dernière est structurellement proche de la Pol du VIH : ce qui en fait donc une cible thérapeutique de choix, notamment très utile dans le traitement de la co-infection VHB/VIH (25). Il s'agit de la seule enzyme codée par le génome du VHB, issue de la traduction de l'ARN pré-génomique (ARNpg). Cette enzyme possède une activité polymérase ADN/ARN dépendante, reverse transcriptase et RNase H.

Le génome est contenu dans une nucléocapside protéique icosaédrique, aussi appelée core, constituée de protéines HBc. Cette nucléocapside permet de protéger le génome et la Pol. L'élément le plus externe est l'enveloppe lipidique qui présente à sa surface trois glycoprotéines virales possédant la même spécificité antigénique d'Ag HBs (S-HBs, M-HBs et L-HBs) et différant uniquement par leur longueur en acides aminés. Le rapport respectif de ces trois protéines au sein de l'enveloppe virale est de 4:1:1. La protéine HBx est une protéine non structurale très conservée entre les différents génotypes et exercerait un rôle dans la pathogénèse du VHB (26).

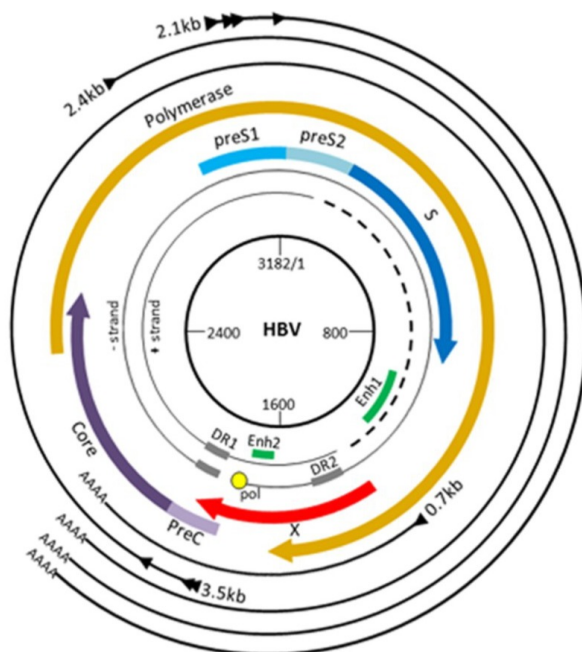


Figure 4 : Organisation schématique du génome du VHB (23). Le génome partiellement double brin est au centre de la figure (en gris), la polymérase (cercle jaune) est fixée à l'extrémité 5' du brin négatif. Les quatre ORF sont représentés par des flèches (orange, violette, rouge et bleue). À l'extérieur, en noir, sont représentés les différents ARN transcrits à partir de l'ADNccc. Les *enhancers* (Enh 1 et Enh2) et les régions répétées (DR1 et DR2) sont également représentées sur le schéma.

Dans un organisme infecté, le VHB peut se présenter sous des formes différentes (1,21) :

- La **particule de Dane** (ou virion complet), composée de tous les éléments cités précédemment et mesurant 42 nanomètres (nm). Au sein de cette particule, le génome est sous forme d'ADN circulaire relâché (ADNrc). Les virions peuvent être plus ou

moins infectieux en fonction de leur conformation et du processus de maturation qu'ils subissent (27). Chez un individu infecté le nombre de particules de Dane peut atteindre 10^{10} copies de génome par mL de sang (28).

- Les **particules sous-virales (PSV)**, qui sont vides et non infectieuses, sont composées de matériel d'enveloppe produit en excès, nommées sphères et bâtonnets. Ces PSV présentent des caractéristiques identiques, à l'exception de leur conformation (soit sphérique, soit filamenteuse) et de leur composition en protéine L-HBs (les bâtonnets en contiennent d'avantage) (29). Elles peuvent être 1000 à 10 000 fois plus nombreuses que les virions infectieux au sein d'un organisme infecté, et joueraient un rôle dans le passage à la chronicité de l'infection. En effet, elles seraient impliquées dans le blocage des Ac anti-HBs visant à diminuer la neutralisation des virions infectieux par le système immunitaire (30).

Par conséquent, les protéines de surface HBs composent non seulement l'enveloppe des virions, mais également la presque totalité des PSV.

On peut également retrouver d'autres types de particules virales au sein d'un organisme infecté : les capsides vides enveloppées, les particules enveloppées contenant de l'ARN. Les nucléocapsides nues ont été décrites uniquement in vitro (Figure 5).

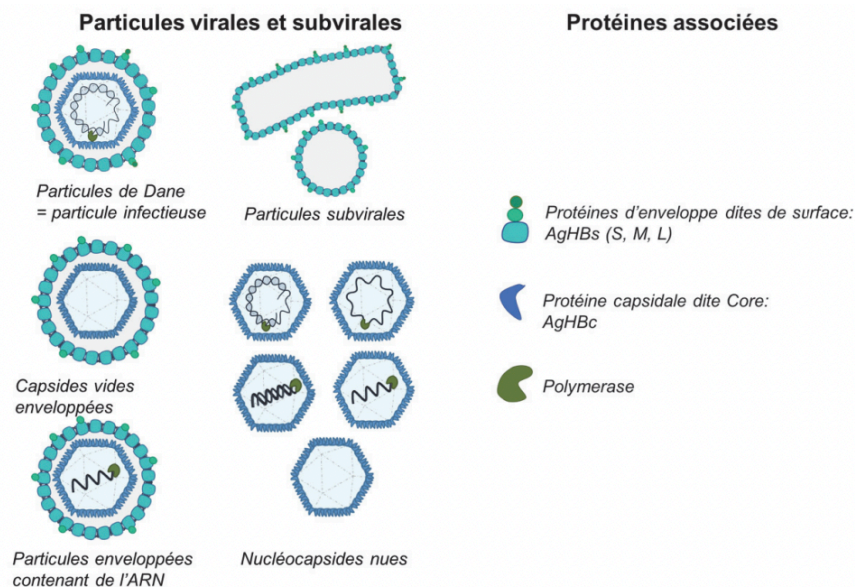


Figure 5 : Différentes formes de particules virales et sous-virales du VHB (31)

2.3. Structure du VHD

Le VHD est un petit virus hépatotrope de 36 nm de diamètre. Il possède un ARN simple brin circulaire à polarité négative, composé de 1 672 à 1 697 paires de bases (pdb) en fonction du génotype. Le génome du VHD est trop petit afin de pouvoir coder pour ses propres enzymes ou protéines d'enveloppe : il ne code que pour l'Ag delta (Ag HD) (13). Cet ARN viral prend une forme de « bâtonnet » au sein de la particule virale (32). Il est lié à l'Ag delta pour former la ribonucléoprotéine (RNP). L'Ag Delta existe sous deux formes isoformes protéiques : la petite protéine delta (Ag HD-S) et la grande protéine delta (Ag HD-L). La RNP est entourée d'une enveloppe lipidique composée des trois protéines d'enveloppe du VHB (S-HBs, M-HBs et L-HBs), mais seule la grande protéine L-HBs est indispensable à l'infectiosité du VHD (33). Le VHD dépend donc de l'expression de l'Ag HBs du VHB pour procéder à l'assemblage de ces néo-virions synthétisés (12,34). A la différence du VHB, le VHD ne possède pas de capsid et son génome s'avère structurellement moins complexe (Figure 6).

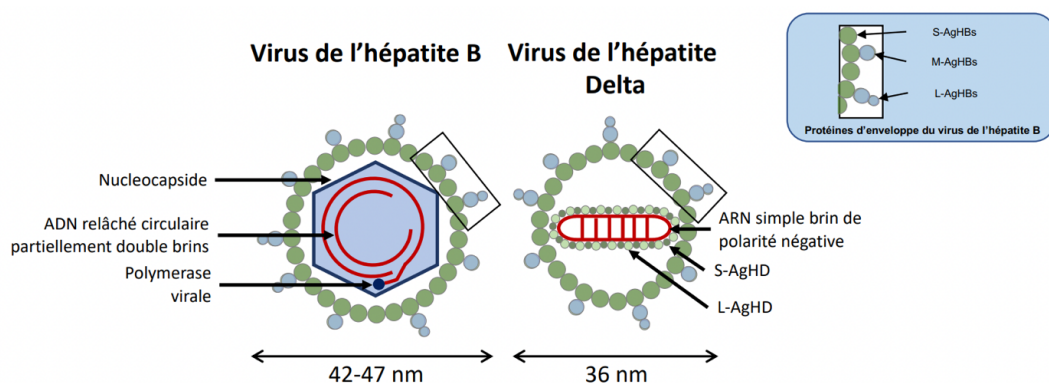


Figure 6 : Représentation schématique des virions du VHB et du VHD (12)

3. Cycles viraux

3.1. Cycle du VHB

Le cycle de multiplication du VHB se déroule à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau des hépatocytes. L'infection virale débute par l'attachement d'un virion du sang circulant à la surface d'un hépatocyte cible, via une interaction entre le récepteur cellulaire, le *sodium taurocholate co-transporting polypeptide* (NTCP), et le domaine pré-S1 de la grande protéine de surface L-HBs. Avant cette interaction, une étape d'attachement précoce est nécessaire entre

une protéoglycane héparane sulfate (HSPG), nommée Glypican 5, et la protéine L-HBs (35). Le NTCP est physiologiquement impliqué dans le transport des sels biliaires dans l'organisme humain et a été identifié en 2012 comme le récepteur d'entrée du VHB et du VHD. Ensuite, l'enveloppe virale et la membrane cellulaire hépatocytaire vont fusionner pour aboutir à l'internalisation de la particule virale par endocytose, puis à la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme. Une fois libérée, la nucléocapside va migrer vers le noyau par l'intermédiaire du réseau de microtubules, et s'en suivra une décapsidation permettant la libération de l'ADNrc dans le noyau de l'hépatocyte (36). Dans le nucléoplasme, une partie de cet ADNrc viral va intégrer le génome de l'hôte et l'autre partie va être « super-enroulé » en ADN circulaire clos de façon covalente (ADNccc). Cet ADNccc représente la forme de persistance à vie du VHB dans les hépatocytes et est à ce jour peu sensible à l'action des antiviraux anti-VHB.

L'ADNccc va être transcrit, grâce à l'ARN polymérase cellulaire, en quatre longueurs différentes d'ARN, qui coderont pour des protéines structurales et de régulation (Figure 7) :

- Un ARNpg de 3,5 kb : il détient l'information complète du génome et sert d'intermédiaire à la réplication virale par sa rétrotranscription en ADNrc. L'ARNpg est également un ARN messager (ARNm) puisqu'il code pour la Pol et la protéine HBc
- Un ARNm Précocore de 3,5 kb : il code pour la protéine HBe
- Un ARNm Prés1 de 2,4 kb servant à la synthèse de la protéine L-HBs
- Un ARNm Prés2 de 2,1 kb utile à la synthèse de la protéine M-HBs
- Un ARNm S de 2,1 kb codant pour la petite protéine S-HBs
- Un ARNm X de 0,7 kb pour la synthèse de la protéine HBx (22).

Les ARNm sont ensuite transportés dans le cytoplasme de l'hépatocyte pour être traduits en protéines. L'ARNpg nouvellement formé va ensuite s'associer à la Pol et aux protéines HBc pour être encapsidés et ainsi former des nucléocapsides néoformées.

Au sein des nucléocapsides néoformées va voir lieu une transcription inverse de l'ARNpg en ADN intermédiaire simple brin à polarité négative, grâce à l'activité RNase H de la Pol. Cet ADN servira de modèle pour la synthèse de l'ADNrc.

Les capsides contenant l'ARNpg et l'ADN simple brin sont dites immatures et restent au niveau des hépatocytes, tandis que les capsides contenant de l'ADNrc sont matures. Ces dernières sont soit sécrétées dans la circulation après avoir acquis leur enveloppe, soit désassemblées pour libérer leur ADNrc, qui pourra rejoindre le noyau afin de maintenir le pool d'ADNccc (21,22,37,38) (Figure 7).

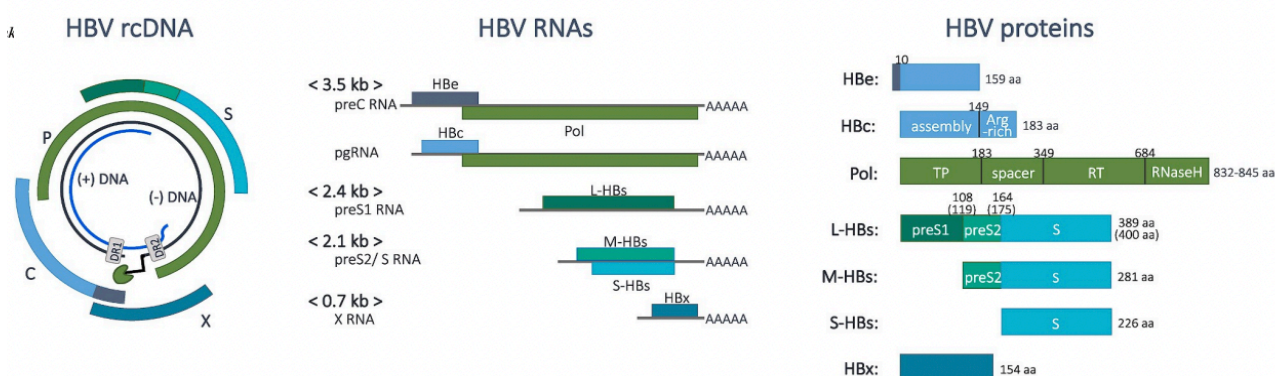


Figure 7 : Représentation schématique de la structure du génome avec les cadres de lecture, des différents ARN transcrits et des protéines synthétisées (22)

3.2. Cycle du VHD

La réplication intracellulaire de l'ARN du VHD est autonome et indépendante de celle du VHB. Mais le fait que les deux virus possèdent les mêmes protéines d'enveloppe suggère qu'ils utilisent les mêmes récepteurs de l'hôte pour entrer au sein de l'hépatocyte (39). En effet, tout comme pour l'entrée du VHB au sein de l'hépatocyte, le VHD s'attache aux HSPG cellulaires, par l'intermédiaire du domaine pré S1 de sa protéine L-HBs. Après cette interaction, le virus s'accroche au récepteur NTCP. L'implication du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en tant que cofacteur d'entrée et d'internalisation du VHB et du VHD a récemment été décrite par Iwamoto et son équipe (40). L'adsorption et la pénétration du VHD repose essentiellement sur l'acylation par un acide myristique de la région pré-S1 de la protéine L-HBs (41). De ce fait, une molécule mimant cette structure d'Ag HBs a été synthétisée et proposée comme option thérapeutique anti-VHB et VHD : le bulevirtide (BLV)(42).

Après fusion des membranes virale et cellulaire, la RNP est libérée dans le cytoplasme et transportée vers le noyau. Au sein du noyau pourra avoir lieu, via un processus de réplication réciproque en « double cercle roulant », la formation d'un ARN génomique (G-ARN) de polarité négative et d'un ARN antigénomique (AG-ARN), qui est l'exact complément antiparallèle circulaire de l'ARN-G, et donc de polarité positive. Le G-ARN va ensuite être transcrit, grâce à l'ARN polymérase cellulaire de l'hôte, en ARNm (43). L'ARNm de 0,8 kb contient un ORF pour la traduction de deux formes de l'Ag delta dans les ribosomes : la petite protéine Ag HD-S et la grande protéine Ag HD-L (13,39). La petite protéine est indispensable à la réplication tandis que la grande protéine est impliquée dans l'assemblage des virions plus tardivement dans le cycle viral (44).

Le G-ARN sera ensuite transporté vers le cytoplasme pour s'assembler avec les protéines delta et à l'Ag HBs afin de former de nouvelles RNP. L'interaction entre la grande protéine delta et l'Ag HBs permet d'envelopper la RNP : il s'agit de l'étape terminale avant la possible sécrétion des particules virales néoformées. Cette interaction dépend d'une modification post-traductionnelle de farnésylation de l'Ag HD-L (45). On comprend donc que le VHD, bien qu'il puisse entrer et se répliquer indépendamment du VHB, ne peut être sécrété que par des cellules qui sont coinfectées par les deux virus (Figure 8).

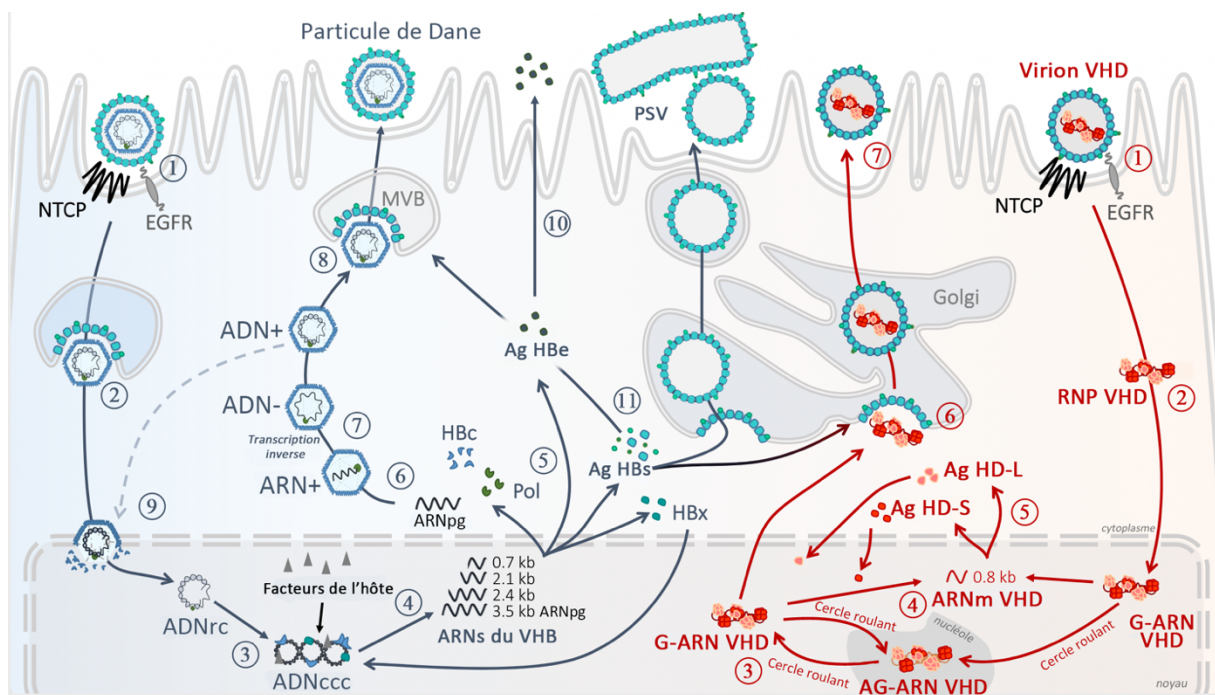


Figure 8 : Représentation schématique des cycles de réplication du VHB et du VHD (d'après *Lucifora et al*) (46)

Partie gauche : cycle du VHB

(1) Fixation du VHB à l'hépatocyte via le récepteur NTCP (co-facteur d'entrée : EGFR) (2) Libération de la capsid virale dans le cytoplasme et migration vers le noyau (3) Conversion de l'ADNrc viral en ADNccc (4) Transcription de différents ARN à partir de l'ADNccc (5) Migration des différents transcrits d'ARN vers le cytoplasme et traduction en différentes protéines virales (6) Encapsidation de l'ARNp_g avec la Pol (7) Transcription inverse de l'ARNp_g contenu dans la nucléocapside en ADNrc, qui sera : (8) soit libéré sous forme de virion par l'hépatocyte infecté (9) soit orienté vers le noyau pour augmenter le pool d'ADNccc (10) Sécrétion des protéines HBe sous forme libre (11) Sécrétion des protéines HBs sous forme de particules virales non infectieuses.

Partie droite : cycle du VHD

(1) Fixation du VHD à l'hépatocyte via le récepteur NTCP et endocytose de la particule virale (2) Libération de la RNP dans le cytoplasme et migration vers le noyau (3) Réplication du G-ARN en AG-ARN via un processus en « double cercle roulant » (4) Transcription du G-ARN en ARNm (5) Traduction de l'ARNm en Ag HD-S et Ag HD-L (6) Farnésylation de l'Ag HD-L puis assemblage du virion (Ag HBs + Ag HD-L + G-ARN) dans le cytoplasme pour former de nouvelles RNP (7) Sécrétion du virion par l'hépatocyte infecté.

4. Variabilité géotypique et phénotypique du VHB et du VHD

4.1. Variabilité du VHB

D'une manière générale, la variabilité des virus à ADN est inférieure à celle des virus à ARN. Or, pour l'ensemble des virus de la famille des *Hepadnaviridae*, la variabilité génétique observée est élevée et s'explique par l'intervention de différents mécanismes :

- L'étape de transcription inverse : le taux d'erreurs commises par l'ADN polymérase est estimé à 10^{-5} substitutions/base/cycle
- Le niveau élevé de réplication virale : avec environ 10^{12} virions produits par jour lors d'une infection chronique
- La persistance virale : le stock d'ADNccc est maintenu en continu (47,48).

Au fur et à mesure de la réplication virale, les mutations augmentent donc au sein du génome. Ces mutations peuvent conduire à des variants défectifs donc éliminés, à des variants portant des mutations « silencieuses » sans impact significatif pour le virus ou l'hôte, et des variants capables d'échapper aux traitements et à la réponse immunitaire (1). On peut parler d'une distribution en « quasi-espèces » lorsque, chez un même individu, la souche « sauvage » cohabite avec des variants minoritaires mais qui peuvent émerger sous la pression de sélection (49).

La variabilité géotypique correspond à « l'évolution naturelle » des virus au cours du temps. Le séquençage complet du génome viral a permis de répartir les souches de VHB en dix géotypes (de VHB-A à VHB-J). Les géotypes A et D sont les plus fréquemment isolés en Europe et en Afrique tandis que les géotypes B et C circulent majoritairement en Asie (38,50,51). Des sous-géotypes existent au sein de ces géotypes. Il existe également une classification en sérotypes, moins utilisée, qui a été établie en fonction du polymorphisme de l'Ag HBs (52).

La variabilité phénotypique correspond à l'émergence de variants au sein de de l'organisme de l'individu infecté, qui se sont adaptés à la pression de sélection exercée par le système immunitaire ou le traitement. Ces variants ont une homologie de séquences très proche et sont moins stables dans le temps que les variants géotypiques.

Au vu de l'organisation génomique complexe et des ORF chevauchants du VHB, toute mutation peut impacter plusieurs régions génomiques et donc plusieurs étapes du cycle viral. Les mutations les plus fréquemment décrites sont : les mutations affectant la polymérase, les

mutations conférant une résistance aux antiviraux, les mutations de la région de d'enveloppe pré-S/S, les mutations au niveau de la région pré-core/core (53).

Les mutations affectant les protéines d'enveloppe peuvent conférer entre autres une résistance à la vaccination car les vaccins sont constitués de protéines HBs « sauvages ». Les Ag qui seront synthétisés suite à la vaccination, n'auront donc qu'une faible affinité pour l'Ag HBs produit par les souches variantes majoritaires : on parle alors d'« échappement vaccinal ». Les mutants d'enveloppe peuvent également impacter la détection de l'Ag HBs par les tests diagnostiques sérologiques disponibles sur le marché (48).

Les mutants dits « précore/core » sont généralement sélectionnés au décours de l'infection chronique et réduisent ou inhibent la synthèse de l'Ag HBe. Il est fréquent de retrouver des profils de patients présentant une forte répllication virale mais sans Ag HBe dans leur circulation (65% des patients porteurs d'hépatite B chronique en France).

4.2. Variabilité du VHD

Huit génotypes de VHD ont été identifiés (de VHD-1 à VHD-8), avec au moins 2 à 4 sous génotypes au sein de ces différents génotypes :

- Le génotype 1 est ubiquitaire et largement majoritaire. Il présente la plus grande variabilité génétique intra-génotypique (11,3% - 14,3%), au sein de ces quatre sous-génotypes 1a, 1b, 1c et 1d
- Les génotypes 2 et 4 sont retrouvés au Japon et à Taiwan
- Le génotype 3 est responsable des infections en Amazonie
- Les autres génotypes (5 à 8) sont retrouvés en Afrique subsaharienne (4,54) (Figure 9).

Le lien entre le génotype du VHD et la pathogenèse n'a pas été clairement établi, bien que certaines études aient montré des associations entre sévérité de l'infection et certains génotypes (4). La réponse au traitement antiviral par interféron pourrait également être en lien avec le génotype/l'origine ethnique : une étude française de 2020 a mis en évidence une meilleure réponse virologique par ce traitement pour le génotype 5 et/ou chez les patients africains (55).

5. Diagnostic biologique des infections à VHB et VHD

5.1.Recommandations de dépistage selon la Haute Autorité de Santé (HAS)

Le rapport récent de la HAS recommande un dépistage de l'hépatite B :

- En cas de suspicion d'hépatopathie : perturbation du bilan hépatique, découverte d'une cirrhose ou de CHC.
- En cas de présence de facteurs de risque d'infection par le VHB (rapports sexuels non protégés, personnes issues de zone à forte endémicité, proches de porteurs chroniques du VHB, exposition professionnelle, toxicomanie IV...)
- En cas de doute d'une réactivation du VHB (après un traitement immunosuppresseur ou immunothérapie)
- Avant une vaccination contre l'hépatite B

Ce dépistage comprend le dosage de trois marqueurs : l'Ag HBs, les Ac anti-HBs, et les Ac anti-HBc. Si ce dépistage revient positif, la classification en « hépatite » ou « infection chronique » (cf partie 6.1. et Tableau 1) se fera après un bilan complet comprenant :

- Le dosage de marqueurs virologiques : Ag HBe, Ac anti-HBe, ADN VHB ;
- Le dosage de marqueurs biologiques hépatiques : transaminases, phosphatases alcalines (PAL), gamma glutamyl-transférases (GGT), bilirubine totale et conjuguée ;
- Une évaluation de la fibrose hépatique (1).

Tout patient porteur chronique de l'Ag HBs doit avoir recours à un dépistage de l'hépatite delta par technique sérologique. Les recommandations HAS 2023 stipulent que, idéalement, le dépistage d'une co-infection doit avoir lieu au moment de la découverte de la positivité de l'Ag HBs, et renouvelé en cas d'exposition à un risque de surinfection ou de modification soudaine du bilan hépatique. Il est important que les cliniciens restent attentifs à une élévation inattendue des transaminases chez un patient non traité, présentant un ADN VHB bas ou indétectable puisque le VHD inhibe la réplication du VHD. En cas d'exposition répétée ou persistante à un risque de surinfection (voyages réguliers en zone endémique, usages de drogues IV, comportement sexuel à risque...), la HAS recommande d'effectuer un dépistage annuel du VHD (4,6,9,56–59). Malgré ces recommandations, des enquêtes ont démontré que le taux de dépistage réel dans le monde, et même en France, des patients Ag HBs positifs est loin d'être satisfaisant. Pour améliorer cela, la HAS conseille d'introduire la recherche des Ac anti-

VHD comme « test réflexe » dès lors qu'un Ag HBs revient positif chez un patient non connu au sein de tout établissement de santé (4).

Au laboratoire de Virologie du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble-Alpes (CHUGA), une règle d'expertise a été mise en place en octobre 2022, selon laquelle tout premier bilan de patient avec Ag HBs positif ; doit déclencher l'ajout d'une sérologie anti-VHD (60).

En raison des modes de transmission similaires du VHC et du VIH, un dépistage sérologique des Ac anti-VHC et anti-VIH est également recommandé en cas de découverte d'infection par le VHB et/ou par le VHD et pour les populations à risque (4,58).

5.2. Les différents marqueurs sérologiques

La majorité des marqueurs sérologiques sont mis en évidence par des techniques immuno-enzymatiques type *Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) ou Immuno-analyse par chimiluminescence (CLIA). Au laboratoire de Virologie du CHUGA, les analyses sérologiques pour l'hépatite B sont réalisées en première intention sur l'analyseur Atellica® (Siemens), sur la chaîne du service de Biochimie Immuno-Analyse (BIA). La sérologie hépatite delta avec le dosage des Ac totaux anti-VHD est réalisée sur l'automate Liaison XL® (Diasorin) présent au laboratoire de Virologie.

La validation biologique des bilans sérologiques d'hépatite B et delta suit des règles d'interprétation écrites par les biologistes de virologie (Annexe 1).

5.2.1. Les marqueurs sérologiques du VHB

5.2.1.1. L'Ag HBs qualitatif

L'Ag HBs est l'un des marqueurs les plus importants dans le diagnostic de l'infection par le VHB, puisqu'il est détecté quelques jours après l'ADN à la suite de la période d'incubation, et retrouvé en bien plus grande quantité que le virion infectant lui-même (également sous forme de PSV). A la suite d'une infection aiguë, sa persistance sérique pendant plus de 6 mois signe un passage à la chronicité (1). Le niveau d'Ag HBs est principalement corrélé au contenu intrahépatique en ADNccc, marqueur indirect du réservoir de cellules infectées par le VHB mais non accessible sans ponction biopsie hépatique (PBH). Il est aussi, dans une moindre mesure, corrélé à l'ADN intégré du VHB (13).

Les réactifs utilisés pour doser l'Ag HBs détectent en réalité les trois protéines d'enveloppe L-HBs, M-HBs et S-HBs. Depuis la mise sur le marché de ce dosage, une augmentation progressive de la sensibilité des trousse de détection a été observée, permettant de réduire la fenêtre sérologique (définie comme la période de l'infection aiguë au cours de laquelle l'Ag HBs n'est pas encore détectable).

Avec l'analyseur Atellica[®], le seuil de positivité est de 1. En cas de découverte d'un Ag HBs avec un index compris entre 1 et 50 (c'est-à-dire équivoque), l'échantillon est automatiquement repassé sur le même automate pour contrôle. Si le marqueur est positif de manière isolé, un test de neutralisation est réalisé sur l'automate Vidas[®] (Biomérieux). Un Ag HBs non neutralisé (qui reste positif après neutralisation par des anti-HBs) est en faveur d'un résultat faussement positif.

Dans tous les cas, ce marqueur est à interpréter en fonction du résultat des Ac anti-HBc :

- En leur absence : l'Ag HBs (neutralisé) peut correspondre à l'antigène vaccinal, à un début d'infection récente et très rarement à une infection chronique (61,62).
- En leur présence : sans notions antérieures d'infection à VHB, il faut doser les immunoglobulines (Ig) de type M anti-HBc afin de pouvoir conclure sur le caractère aigu ou chronique de l'infection.

5.2.1.2. Les Ac anti-HBs

Les Ac anti-HBs sont dirigés contre l'Ag HBs et confèrent une protection contre l'infection par le VHB. Ils apparaissent dans le sérum des patients vaccinés contre le VHB (puisque le vaccin contient de l'Ag HBs) ou chez les patients avec une hépatite B résolue. En cas de résolution d'une hépatite B, leur titre augmente parallèlement à la diminution de l'Ag HBs. Un seuil d'Ac anti-HBs > 10 UI/ml est considéré comme protecteur dans le cadre d'un suivi après vaccination. Chez les patients atteints d'hépatite B chronique, la séroconversion anti-HBs naturelle ou sous traitement est un événement rare voire exceptionnelle (63).

5.2.1.3. Les Ac anti-HBc

Le dosage des Ac anti-HBc totaux (dirigés contre l'Ag core) permet d'évaluer si un patient a été en contact avec le VHB. Il permet donc, dans le cadre du dépistage, de distinguer parmi les patients Ag HBs négatif ceux qui possèdent une immunité acquise après une infection résolutive (Ac anti HBc +) de ceux qui ont été vacciné (Ac anti HBc -).

Le seuil de positivité sur Atellica® des Ac totaux anti-HBc est fixé à 2. En cas d'index équivoque non connu compris entre 0.7 et 2, le résultat est automatiquement contrôlé sur l'analyseur Architect® (Abbott) car il existe une possibilité de faux positif :

- Si les deux résultats sont positifs faibles ou équivoques, il est possible qu'il s'agisse de traces d'Ac anti-HBc. Les patients infectés et « guéris » (sans passage à la chronicité) depuis de nombreuses années peuvent perdre leurs anticorps (61,62).
- S'il y a une vraie discordance entre les deux analyseurs (index éloigné du seuil de positivité), la troisième technique de contrôle doit être faite sur l'analyseur Vidas® (Biomérieux). Des patients avec une infection ancienne « guérie » et un profil avec des anti-HBc totaux isolés à taux faibles peuvent aussi être considérés à tort comme négatifs alors qu'ils sont à risque de réactivation VHB en cas d'immunodépression sévère (par exemple, cas des patients transplantés ou greffés sous rituximab).

La présence des IgM anti-HBc peut indiquer soit une infection aiguë soit une réactivation virale au cours de l'infection chronique. Ce marqueur peut être recherché devant des profils anti-HBc isolés pour ne pas écarter la possibilité d'une infection récente (2^{ème} fenêtre sérologique où l'Ag HBs et les Ac anti-HBs sont négatifs).

Sur Atellica®, le seuil de positivité des IgM anti-HBc est de 1. En cas de résultat équivoque avec un index compris entre 0.8 et 1, l'échantillon est automatiquement repassé sur le même analyseur pour contrôle.

5.2.1.4. L'Ag HBe et les Ac anti-HBe

L'Ag précore HBe a été longtemps utilisé comme marqueur de réplication virale, avant la mise sur le marché de la quantification de l'ADN du VHB sanguin. Ce marqueur qualitatif permet de savoir dans quelle phase de l'histoire naturelle de l'infection se situe le patient suivi pour une infection chronique (Tableau 1).

La séroconversion du « système e » (définie par la disparition des Ag HBe et l'apparition des Ac anti-HBe) signe la fin de la réplication virale et l'évolution probable vers un portage inactif, sauf dans le cas d'une infection par un mutant pré-core (Ag HBe négatif avec charge virale positive). Chez les patients Ag HBe positifs, la séroconversion HBe est un critère d'efficacité du traitement (9) (Figure 9).

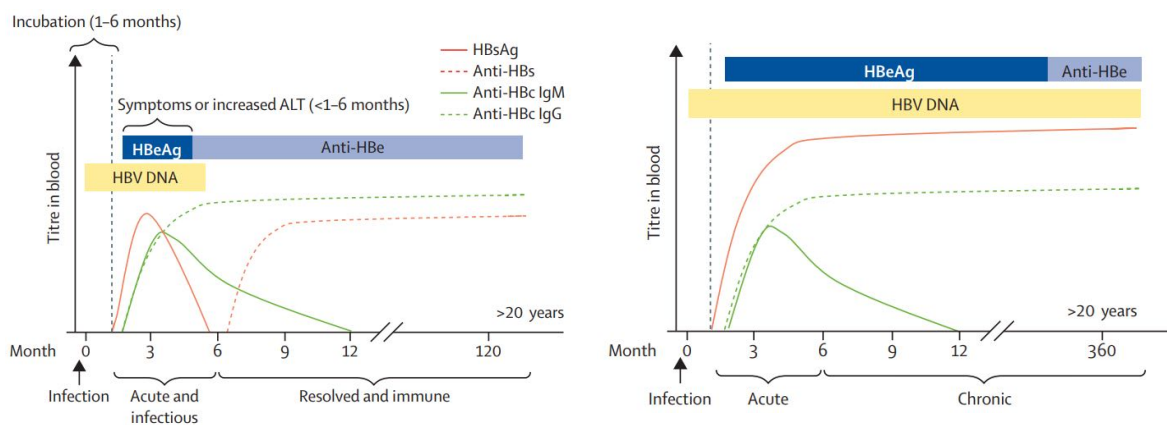


Figure 9 : Marqueurs sérologiques du VHB au cours d'une infection aiguë (gauche) et chronique (droite) (63)

5.2.2. Les marqueurs sérologiques du VHD

5.2.2.1. Les Ac anti-VHD

L'Ag delta est un mauvais marqueur d'infection aiguë car il est très fugace. Il n'existe pas de tests sérologiques pour le détecter.

Le dépistage repose sur la recherche sérique des Ac anti-VHD (totaux ou de type IgG) par technique ELISA ou CLIA. L'absence de ces Ac signe une absence de contact avec le virus VHD. Toutefois, en cas de persistance des signes cliniques et en l'absence d'autres étiologies évidentes, ceux-ci peuvent être contrôlés avec un délai d'une/deux semaines, ou mieux, la recherche de l'ARN VHD peut être d'emblée prescrite en cas de suspicion d'hépatite aiguë. En effet, la fenêtre sérologique avant une infection aiguë varie entre 3 et 7 semaines, il est alors préférable en cas de suspicion d'infection aiguë de prescrire une recherche d'ARN VHD en raison du risque de sérologie « faussement négative » (4,6,56,57,59).

Les IgG anti-VHD persistent toute la vie après l'infection quelle que soit l'évolution de l'infection (guérison ou passage à la chronicité). Le dosage des IgM spécifiques anti-VHD permet de différencier l'infection chronique de l'infection ancienne, puisqu'ils sont détectables au début de l'infection mais également tout au long de l'infection chronique : leur disparition est proportionnelle à la clairance du VHD (4,64). Cette analyse est néanmoins, pour l'instant hors nomenclature, et n'est pas réalisée au laboratoire de Virologie du CHUGA.

Le dosage sérologique réalisé au CHUGA est celui des Ac totaux anti-VHD (IgG + IgM), sur l'automate Liaison XL[®] (DiaSorin). Le seuil de positivité est de à 1.3 U/ml (résultat équivoque entre 0.7 et 1.3 U/ml).

5.3. Les marqueurs moléculaires

5.3.1. ADN VHB

La présence d'ADN du VHB dans le sang d'un patient signe une réplication virale. Le niveau de charge virale varie en fonction de l'histoire naturelle de la maladie et de l'existence d'un traitement. Ce test quantitatif doit avoir la meilleure sensibilité possible : on admet aujourd'hui que le seuil satisfaisant de détection est 20 UI/ml. Les plages de quantification doivent être importantes étant donné que la charge virale peut s'élever à plus de 10 logarithme décimal (\log_{10}) UI/ml après une infection récente pendant la phase d'immunotolérance (1). Le niveau de charge virale VHB est un critère de mise en place d'un traitement antiviral. En bref, l'introduction d'un traitement antiviral est recommandée pour les Ag HBe + avec un ADN VHB > 20 000 UI/ml et pour les patients Ag HBe – avec un ADN VHB > 2 000 UI/ml (1,63). La diminution de la charge virale VHB sous traitement est un critère d'efficacité thérapeutique.

Au CHUGA, le dosage se fait sur l'analyseur Alinity[®] (Abbott) pour les examens de routine, et sur l'automate GeneXpert[®] (Cepheid) sur les échantillons inscrits en procédure « prélèvement multi-organes » (PMO) ou pour toute demande urgente de résultat. La limite de détection de l'Alinity[®] est de 10 UI/ml.

Il existe un intérêt épidémiologique et thérapeutique (principalement en cas de résistance aux antiviraux par exemple) d'effectuer le séquençage du VHB, mais cela ne sera pas abordé dans cette thèse.

5.3.2. ARN VHD

En cas de sérologie VHD positive, la confirmation d'une infection active au VHD repose sur la détection et la quantification de l'ARN viral dans le sérum par reverse transcriptase PCR (RT-PCR). En effet, seuls les patients avec un ARN VHD positif présentent une infection progressive (aiguë ou chronique) pouvant évoluer vers une complication hépatique (Figure 10) (55).

En cas d'ARN négatif sur le bilan initial, l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) recommande de renouveler cette analyse 3 mois et 6 mois plus tard (M0, M3 et M6) avant de déclarer qu'il s'agit d'une infection ancienne, car la réplication du VHD peut être faible et/ou intermittente. Il est également recommandé de renouveler l'analyse en cas de modification inexpiquée du bilan hépatique (6). Le suivi la charge virale VHD doit être réalisé dans le même laboratoire car il existe encore aujourd'hui de grandes disparités entre les différents tests disponibles sur le marché. *Gerber et al* ont fait état d'un taux de concordance pour les tests de détection de l'ARN VHD allant de 45 à 100 %, avec une amélioration significative au cours des dernières années. Cette variabilité s'explique notamment par la diversité génétique du VHD et la difficulté à trouver des amorces et des sondes consensus (4).

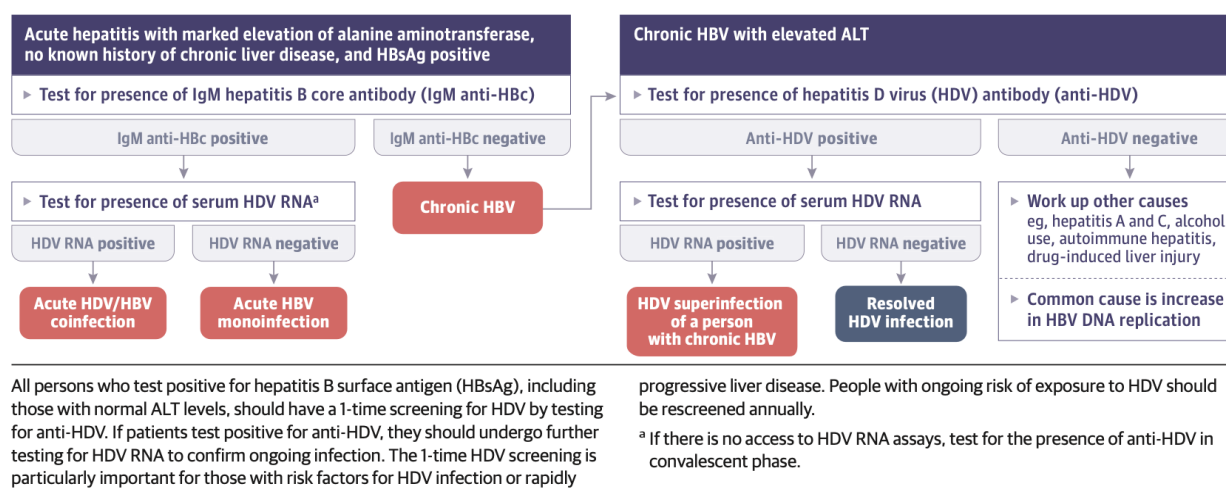


Figure 10 : Algorithme pour le diagnostic de l'infection par le VHD (20)

5.4. Les nouveaux biomarqueurs

Les biomarqueurs utilisés actuellement en routine ne permettent pas de refléter avec précision le réservoir de génome viral du VHB présent dans les hépatocytes sous forme d'ADNccc et l'intensité de son activité transcriptionnelle. De nouveaux biomarqueurs sont donc en cours de développement afin de mieux apprécier la guérison (para)fonctionnelle à savoir la perte d'ADNccc ou la diminution de son activité transcriptionnelle (65). L'antigène *HBV core-related* (Ag HBcr) permettrait de doser l'ensemble des protéines codées par les ORF Précore/core du VHB. Le dosage des ARN circulants du VHB permettrait de quantifier les intermédiaires de réplication intra-hépatiques. Pour l'instant, le dosage de ces marqueurs n'est pas recommandé par la HAS en dehors des programmes de recherche (Figure 11) (1).

L'intérêt clinique de l'antigène HBs quantitatif (Ag HBs Q), marqueur apparu plus récemment sur le marché que les marqueurs sérologiques « classiques », sera abordé dans le paragraphe 8.3.

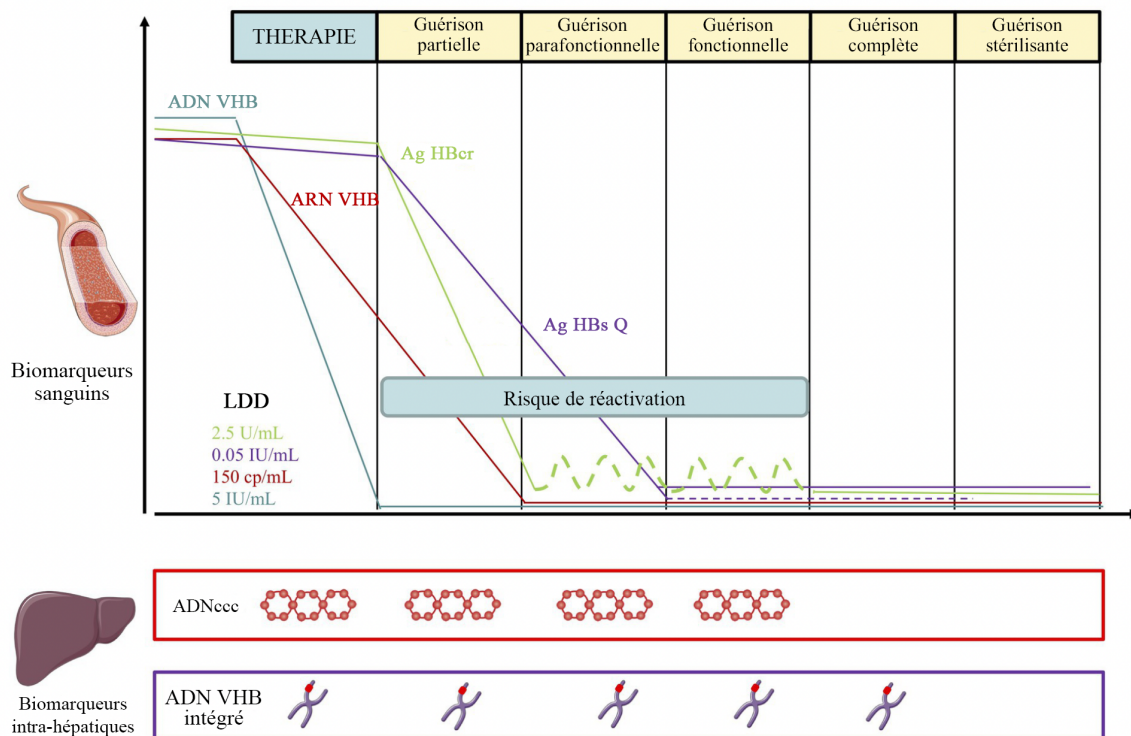


Figure 11 : Relation entre les biomarqueurs sanguins et intra-hépatiques du VHB et signification clinique (65)

6. Stades évolutifs et aspects clinico-biologiques

6.1. Stades d'infection par le VHB

Après la contamination par le VHB, la période d'incubation varie entre 1 et 6 mois. L'infection est dite d'abord aiguë, et évolue le plus souvent vers la résolution spontanée chez l'adulte. Cette phase aiguë est asymptomatique dans 60 à 80% des cas, et l'hépatite fulminante survient dans moins de 1% des cas. La persistance de l'Ag HBs au-delà de 6 mois signe un passage en phase chronique. Ce passage à la chronicité a lieu chez 90% des enfants infectés à la naissance et chez 5% à 10% des adultes, et l'immunodépression en serait un facteur prédisposant (1). L'hépatite B aiguë est une maladie à déclaration obligatoire par les professionnels de santé (66). L'infection naturelle du VHB est schématisée dans la figure 12.

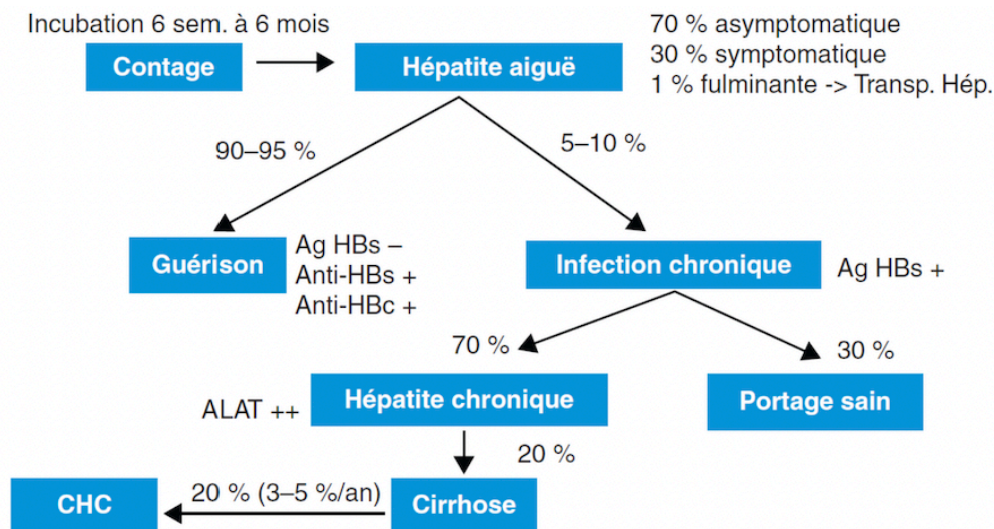


Figure 12 : Histoire naturelle de l'infection par le VHB (67)

La HAS a émis une nouvelle classification en 2023, comportant cinq phases chroniques en se basant sur les recommandations de l'*EASL*, l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) et de la *Saudi Association for the Study of Liver diseases and Transplantation* (SASLT) (9,56,68). Ces cinq phases varient en fonction des marqueurs sériques présents, du niveau de répllication virale (représentée par la quantité d'ADN VHB plasmatique), du taux des alanines aminotransférases (ALAT) et de l'étendue de la fibrose (Tableau 1). Ces différentes phases permettent de déterminer les risques de complications et d'optimiser la mise en route d'un traitement antiviral.

i) La phase d'« **infection chronique Ag HBe positive** », autrefois appelée phase d'« immunotolérance » s'observe surtout lors des contaminations materno-fœtales. Elle est associée à un risque de contagion élevée du fait d'un nombre de copies d'ADN VHB sérique très élevé et a une faible probabilité de perte spontanée de l'Ag HBe. Il s'agit d'une phase pas ou peu inflammatoire avec des transaminases normales et une fibrose non marquée.

ii) La phase d'« **hépatite chronique HBe positive** » est dite « inflammatoire » : les transaminases et la charge virale sanguine sont élevées et la progression vers la fibrose est accélérée. Elle est plus fréquente chez les patients rencontrant le VHB à l'âge adulte. L'évolution est variable : certains patients présenteront une virosuppression et une perte de l'Ag HBe (accompagné ou non d'une séroconversion HBe), et d'autres évolueront d'emblée vers la phase d'« hépatite chronique Ag HBe négatif » ci-dessous décrite.

iii) Lors de la phase d'« **infection chronique Ag HBe négative** », ou phase de « **portage inactif** », l'Ag HBe n'est plus détecté et la plupart des patients ont synthétisé des Ac anti-HBe. L'ADN VHB est faible voire indétectable et les transaminases sont normales. La fibrose est donc

minime et le risque de progression vers des complications hépatiques est faible. Le risque majeur est le passage en phase d'« hépatite chronique Ag HBe négatif ».

iv) La phase d'« **hépatite chronique Ag HBe négative** » est associée à une charge virale et des ALAT élevées permanentes ou fluctuantes. La fibrose hépatique reste modérée et la perte spontanée de l'Ag HBs demeure rare.

v) La phase « **Ag HBs négative** » est associée à une perte de l'Ag HBs et à l'apparition d'Ac anti-HBs (fréquence rare <10%). Les Ac anti-HBc sont positifs et indiquent une infection antérieure par le VHB. Il s'agit de la situation évolutive idéale car la perte de l'Ag HBs signe la guérison fonctionnelle de la maladie et l'arrêt de la réplication virale. L'ADN est indétectable (ou détectable mais < 100 UI/ml dans de rares cas), les ALAT sont normales. Le risque de complications est minime si la perte de l'Ag HBs est survenue avant d'avoir déjà développé une atteinte hépatique avancée. Cependant, si les complications sont déjà présentes avant la perte de l'Ag HBs, le risque de développer un CHC persiste et impose une surveillance rapprochée. Une immunodépression sévère (chimiothérapie, rituximab, ...) peut néanmoins provoquer une réactivation VHB avec réapparition de l'Ag HBs (« séroréversion ») et d'IgM anti-HBc.

	Infection chronique Ag HBe + = immunotolérance (phase non inflammatoire)	Hépatite chronique Ag HBe + (phase inflammatoire)	Infection chronique Ag HBe - = portage inactif (phase non inflammatoire)	Hépatite chronique Ag HBe - (virus mutant « pré-core ») (phase inflammatoire)	Phase Ag HBs - = guérison fonctionnelle
Ag HBs	+	+	+ souvent < 1 000 UI/mL	+	-
Ac anti-HBs	-	-	-	-	- ou +
Ac anti-HBc	+	+	+	+	+
Ag HBe	+	+	-	-	-
Ac anti-HBe	-	-	+	+	+
ADN VHB	+++ > 1 000 000 UI/mL	++ > 20 000 UI/mL, souvent fluctuant	- ou faible < 20 000 UI/mL	+ > 2 000 UI/mL	-
ALAT	Normales	Élevées	Normales	Élevées ou normales	Normales
Activité nécrotico-inflammatoire / Fibrose	Pas ou peu	Modérée à sévère Progression accélérée	Minimes	Modérées	Absente Dépend de l'évolution antérieure

Tableau 1 : Classification HAS 2023 des caractéristiques biologiques et histologiques durant les différentes phases de l'infection VHB (1)

Chez les immunodéprimés infectés par le VHB (profil Ag HBs -, anti-HBc +, Ac anti-HBs +/-), un suivi par polymérase chain reaction (PCR) de l'ADN VHB ou la mise en place d'un traitement antiviral préemptif ou préventif permet de prévenir les risques d'hépatite associée à une réactivation VHB.

L'hépatite B occulte représente une entité à part entière considérée aussi comme une infection à « Ag HBs négatif ». Elle se définit par l'absence de détection d'Ag HBs et une faible répllication de l'ADN VHB (<200 UI/ml) (69).

La cinétique des marqueurs en fonction des différentes phases de l'infection chronique est représentée dans la Figure 13.

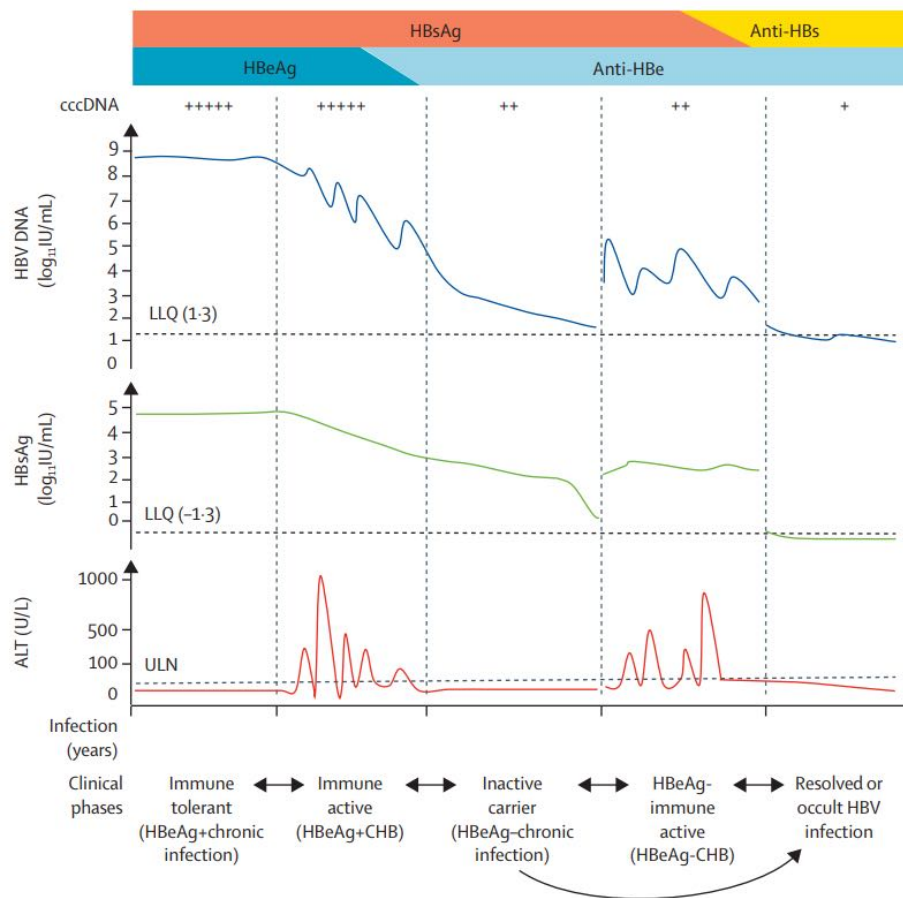


Figure 13 : Cinétique et présence des biomarqueurs en fonction des différentes phases chroniques du VHB (63)

6.2. Stades d'infection par le VHD

Les patients infectés par le VHD doivent être adressés auprès d'un hépatologue pour effectuer un bilan initial (70). Ce bilan initial doit comprendre le bilan habituel complet d'une infection par le VHB (système HBe, ADN VHB, Ag HBs quantitatif) et un bilan spécifique

d'infection par le VHD (6). Le VHD inhibant la réplication du VHB, la charge virale sanguine VHB est souvent faible voire nulle et l'Ag HBe négatif (4).

Les symptômes de l'hépatite delta aiguë sont non spécifiques. Tout comme pour l'hépatite B aiguë, il n'est donc pas possible de distinguer une hépatite delta aiguë des autres hépatites virales aiguës (71). L'hépatite fulminante est dix fois plus fréquente lors d'une infection par les deux virus qu'en cas de mono-infection par le VHB. Au total, plus de la moitié des cas totaux d'hépatites fulminantes chez les porteurs Ag HBs positifs sont liés au VHD (4).

L'hépatite delta chronique ne se distingue pas non plus sur le plan clinique de l'hépatite B chronique. Cependant, il faut distinguer deux entités avec des histoires naturelles un peu différentes :

- La co-infection VHB/VHD, qui est associée à un risque modéré d'hépatite aiguë sévère ou fulminante et à un taux d'élimination spontanée des deux virus de plus de 90% grâce à une réponse immunitaire anti-VHB adaptée
- La surinfection VHD par un patient préalablement infecté par le VHB, associée à un risque élevé d'hépatite aiguë sévère voire fulminante et à un taux de passage à la chronicité entre 70 et 90% (4,34). Cette infection chronique se définit par une virémie du VHD pendant plus de 6 mois. La résolution spontanée de l'infection a été rapportée chez 10 à 30% des patients, et généralement après de nombreuses années d'infection (20) (Figures 14 et 15).

La virémie persistante du VHD serait le facteur le plus important pour la progression vers les complications hépatiques (cirrhose, décompensation hépatique, CHC). Les autres facteurs à prendre en compte sont les taux de transaminases et de GGT, la présence de co-infections virales, les cofacteurs de lésions hépatiques (alcool, obésité, diabète) (6). L'hépatite delta chronique est associée à une progression plus rapide de la fibrose et à un risque plus élevé de CHC que la mono-infection VHB. La fibrose hépatique est évaluée à l'aide de la classification Metavir (F0 à F4) (13).

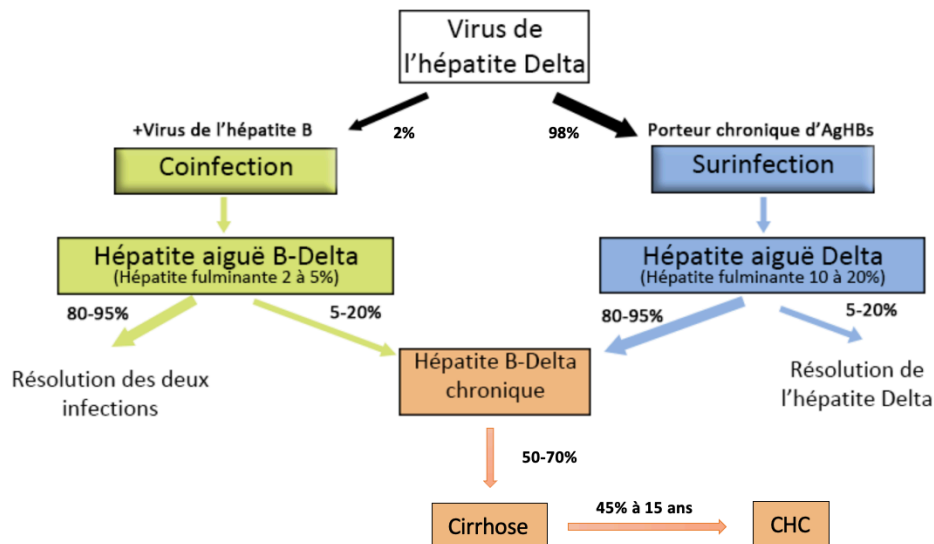


Figure 14 : Histoire naturelle de l'infection par le VHD (adaptée du Webinar REMIC « Hépatite delta » du Dr Ségolène Brichler, Société Française de Microbiologie et de Asselah et al, NEJM (13))

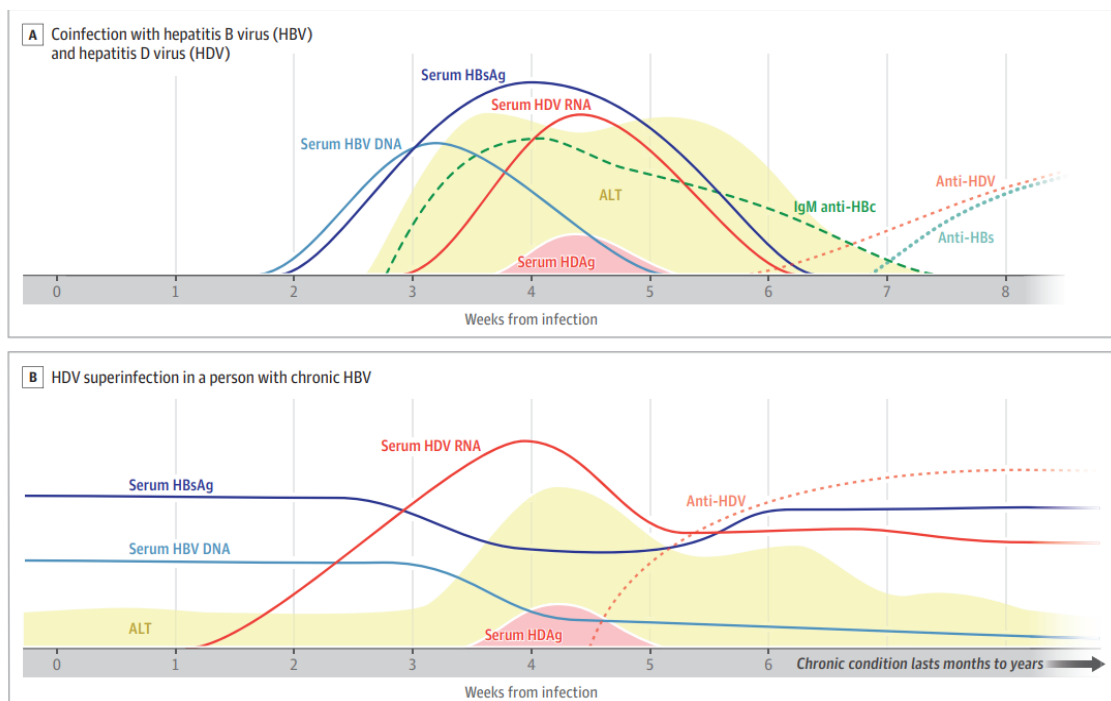


Figure 15 : Profils des différents marqueurs biologiques dans la co-infection (A) et de la surinfection aiguë (B) par le VHD et le VHB (20). (A) Co-infection VHB/VHD : les premiers marqueurs à apparaître sont l'Ag HBs, l'ADN VHB et les IgM anti-HBc ; suivis de l'ARN VHD et enfin, plus tardivement, des Ac anti-VHD. L'Ag delta sérique peut apparaître précocement mais reste difficile à détecter. Dans la majorité des cas, la co-infection est suivie d'une guérison définie par l'indéteçtabilité de l'Ag HBs, ADN VHB et ARN VHD ; et de la persistance des Ac anti-HBs et anti-VHD. (B) Sur-infection VHD : elle peut se manifester par une hépatite aiguë ou par une exacerbation de l'hépatite B chronique déjà en cours. Le diagnostic est posé par la détection de l'ARN VHD et des Ac anti-VHD chez une personne au préalable positive pour l'Ag HBs et négative pour les IgM anti-HBc. Du fait de la "répression" du VHB par le VHD, elle s'accompagne souvent d'une diminution des taux d'Ag HBs et d'ADN VHB ainsi que d'une séroconversion du « système e ».

7. Prise en charge des patients infectés par le VHB et le VHD

Je n'aborderai pas dans cette partie les indications et les recommandations, pour le traitement de la mono-infection par le VHB et pour les situations particulières (infection de l'enfant, de l'adolescent, de la femme-enceinte, des personnes coinfectées avec le VIH ou le VHC...).

7.1. Indications thérapeutiques

L'hépatite delta aiguë ne nécessite pas une mise sous traitement. La seule indication est la greffe hépatique en cas d'hépatite fulminante (4). L'hépatite delta chronique est considérée comme la plus sévère des hépatites virales chroniques, avec un risque élevé d'évolution vers la cirrhose et le CHC chez les patients virémiques non traités (13,55). En raison de la lourdeur et des coûts des traitements, des taux modérés de réponse au traitement et du risque de rechutes, la HAS recommande de traiter uniquement les patients virémiques (avec une RT-PCR VHD positive) présentant des signes de maladie hépatique, c'est-à-dire avec des transaminases sériques élevées et/ou des signes histologiques de lésions hépatiques (cf partie 7.2.). Les patients non traités doivent être réévalués tous les 6 mois, par PBH/Fibroscan et le dosage des transaminases, afin de pouvoir être mis sous traitement rapidement si un de leur critère « bascule » vers une indication de traitement. La HAS recommande d'exclure du traitement les patients ayant une cirrhose décompensée (Child-Pugh B ou C) : ces patients doivent faire l'objet d'une évaluation en vue d'une éventuelle transplantation hépatique.

Contrairement à la HAS, l'*EASL* recommande de traiter le plus tôt possible tout patient avec un ARN VHD sanguin détectable, de manière comparable à ce qui est actuellement effectué pour le traitement du VHC (6).

7.2. Stratégies thérapeutiques

L'interféron alpha pégylé (pegIFN α) a été la première molécule utilisée depuis 2002 pour le traitement de l'hépatite delta, malgré l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication. Cette molécule a l'avantage d'être active sur le VHB et sur le VHD mais présente de nombreux effets indésirables.

Le bulevirtide (BLV) a obtenu l'AMM pour l'infection delta chronique active en 2020. Il s'agit d'une molécule active sur le VHD et sur le VHB, car il bloque l'accès des virus au récepteur NTCP. Depuis la disponibilité de cette molécule, de nouvelles stratégies thérapeutiques ont pu émerger.

D'autres molécules sont aujourd'hui disponibles (sous forme d'autorisation d'accès compassionnel (ACC) en France) : le lonafarnib, l'interféron lambda pégylé (pegIFN λ) et le REP 2139-Mg. Plusieurs essais cliniques sont encore en cours pour évaluer l'efficacité thérapeutique de ces nouvelles molécules (4).

Les recommandations thérapeutiques émises en 2023 par la HAS, pour le traitement de l'infection par le VHD, en accord avec les sociétés savantes (inter)nationales, sont les suivantes (Tableau 2) (4) :

<p>Bithérapie BLV 2 mg/jour + pegIFNα 180 μg/semaine pendant au moins 48 semaines</p>	<p>En 1^{ère} intention chez un patient naïf avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réplication active (ARN VHD détectable) + fibrose/activité hépatique significatives et/ou cirrhose compensée (Child-Pugh A) <p>En 2^{ème} intention chez un patient répondeur puis rechuteur <u>ou</u> chez un patient non répondeur après un traitement par monothérapie pegIFNα</p>
<p>Monothérapie BLV</p>	<p>En 1^{ère} intention en cas de contre-indication au pegIFNα</p> <p>En 2^{ème} intention en cas d'échec ou d'intolérance au pegIFNα</p>
<p>Monothérapie pegIFNα</p>	<p>En 1^{ère} intention en cas de contre-indication ou d'impossibilité pratique d'utilisation du BLV</p> <p>En 1^{ère} intention chez les patients avec facteurs prédictifs de bonne réponse au pegIFNα (origine africaine)</p>
<p>Introduction dans un essai clinique comportant du lonafarnib et/ou du pegIFNλ (protocoles D-LIVR ou LIMT)</p>	<p>En cas d'échec de stratégie thérapeutique contenant du BLV</p>
<p><u>Autorisation d'accès compassionnel (ACC) :</u></p> <p>Lonafarnib 50 mg 2x/jour + 100 mg 2x/jour Ritonavir ou REP 2139-Mg 250 mg/semaine</p>	<p>En cas d'impossibilité d'inclusion dans un essai clinique</p>

Tableau 2 : Synthèse des recommandations thérapeutiques du traitement de l'infection par le VHD (4,9,56,57,59,72,73).

Les experts recommandent actuellement d'associer, en première intention chez un patient naïf, le BLV et le pegIFN α car l'efficacité virologique démontré à S24 et S48 est meilleure que lorsque ces molécules sont administrées en monothérapie (essais Myr203 et Myr204) (74–76). La durée optimale de ce traitement n'a pas été définie par la HAS, bien que toutes les sociétés savantes s'accordent à dire qu'il faut traiter au minimum 48 semaines par pegIFN α . La durée doit être guidée par la cinétique de décroissance de la charge virale VHD et de l'Ag HBs (cf partie 9.4.) et par la tolérance du patient au traitement (9,56,57).

Certains experts suggèrent de débiter un traitement par pegIFN α en monothérapie et d'évaluer l'efficacité à M3 et M6. En effet, certaines données suggèrent une bonne efficacité de cette stratégie chez les patients d'origine africaine. Une diminution de la charge virale VHD supérieure ou égale à 1 log₁₀ après trois mois de traitement signerait une bonne efficacité thérapeutique. En l'absence de diminution de plus de 2 log₁₀ à M6, le BLV doit être ajouté (4,55,77).

Une attention particulière doit être accordée aux patients présentant une hypertension portale et/ou des varices œsophagiennes, car le risque d'événement indésirable serait plus élevé chez ces patients au cours d'un traitement par pegIFN α (6).

7.3. Molécules disponibles pour le traitement de l'hépatite chronique B-delta

Les principales caractéristiques des différentes molécules utilisées dans le traitement de l'hépatite chronique VHB/VHD sont détaillées ci-dessous sous forme de tableaux (Tableaux 3 à 7).

7.3.1. Interféron alpha pégylé

Nom commercial	Pegasys®
Indications	AMM pour l'infection B chronique active chez l'adulte et l'enfant de plus de trois ans Hors AMM pour l'infection delta chronique
Structure/classe	Interféron α -2a recombinant associé à du polyéthylène glycol (d'où le terme pégylé)
Propriétés	Propriétés antivirales et immunomodulatrices Effet sur le VHD et sur le VHB
Mécanisme d'action	Inhibe la réplication du VHB et du VHD par le biais d'un renforcement de la réponse immunitaire et/ou d'effets antiviraux directs Le polyéthylène glycol permet de prolonger la durée d'action et d'efficacité de l'IFN α
Propriétés d'utilisation	Stylo prérempli conservé à 4°C <u>Posologie</u> : 1 injection sous-cutanée (SC) de 180 microgrammes (μ g) par semaine <i>Possible réduction de la posologie en cas de mauvaise tolérance clinico-biologique à 90 ou 135 μg par semaine</i>

	<u>Durée</u> : 48 semaines (possibilité d'allonger la durée en fonction de la cinétique des marqueurs biologiques)
Effets indésirables	<p>Nombreux et réversibles à l'arrêt du traitement</p> <p>Risque de mauvaise tolérance</p> <ul style="list-style-type: none"> - Syndrome pseudo-grippal, altération de l'état général, insomnie - Réaction au point d'injection - Myélosuppression / pancytopénie - Troubles émotionnelles, anxiété, irritabilité, dépression - Cytolyse aiguë voire décompensation de la maladie hépatique
Contre-indications	<p>Cirrhose Child-Pugh B ou C</p> <p>Hépatite auto-immune</p> <p>Insuffisance hépatique grave</p> <p>Affection cardiaque grave</p> <p>Grossesse</p>
Profils de réponse au traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Répondeur rapide : charge virale négative à S24 et à S48 du traitement • Répondeur lent : charge virale toujours positive à S24 mais négative à S48 • Répondeur partiel : diminution de $> 2 \log_{10}$ de la charge virale mais absence de négativation à S48 • Non répondeur : absence de diminution de la charge virale VHD à S48 • Répondeur-rechuteur : négativation de la charge virale à S48 du traitement puis rechute
Données sur l'efficacité	<ul style="list-style-type: none"> • Un ARN VHD indétectable à la S24 du traitement permet d'identifier les patients qui auront un ARN indétectable à S24 après l'arrêt du traitement (valeur prédictive positive de 100%) • Essai HIDIT-1 : rechutes tardives fréquentes : $>50\%$ à 5 ans post traitement • Essai HIDIT-2 : amélioration histologique (élimination de la nécro-inflammation et réduction de la fibrose hépatique) chez les patients traités par pegIFNα • Faible probabilité de perte de l'Ag HBs en monothérapie

Tableau 3 : Résumé des caractéristiques du pegIFN α (4,78–82)

7.3.2. Bulevirtide (ancien Myrcludex B)

Nom commercial	Hepcludex®
Structure/classe	Peptide synthétique linéaire myristoylé de 47 acides aminés, dérivé de la région pré-S1 de l'Ag HBs = structure mimétique de l'Ag HBs
Indications	<p>AMM depuis 2020 pour l'infection delta chronique active</p> <p>En association avec un traitement de fond contre le VHB</p>
Prescription/délivrance	<p>Prescription hospitalière uniquement, réservée aux spécialistes d'HGE, de médecine interne ou d'infectiologie</p> <p>Délivrance par les pharmacies hospitalières</p> <p>Nécessité d'éducation thérapeutique du patient</p>
Mécanisme d'action	Blocage de l'entrée du VHB et du VHD dans les hépatocytes par compétition avec l'Ag HBs pour la fixation au récepteur NTCP
Propriétés d'utilisation	<p>Poudre à reconstituer avant chaque injection, à conserver à 4°C</p> <p><u>Posologie</u> : 1 injection SC de 2 mg par jour</p> <p>Maintien du traitement jusqu'à l'obtention de « bénéfice clinique »</p>

Effets indésirables	Bonne tolérance générale <ul style="list-style-type: none"> - Réaction au point d'injection - Hyperéosinophilie - Élévation des acides biliaires sériques réversible à l'arrêt - Prurit - Céphalées, vertiges, nausées, fatigue
Contre-indications	Hypersensibilité à l'un des composants Clairance à la créatinine < 60 ml/min
Données sur l'efficacité	<ul style="list-style-type: none"> • Essai Myr202 : <ul style="list-style-type: none"> - Pas de modification du taux d'Ag HBs avec monothérapie BLV (pas d'action sur la réplication du VHB) - Rebond des taux sériques d'ARN VHD après arrêt du traitement • Essai Myr203 : <ul style="list-style-type: none"> - Meilleure réponse virologique (ARN VHD indétectable) avec bithérapie pegIFNα + BLV vs les monothérapies (BLV ou pegIFNα) pendant 48 semaines, à S24 après l'arrêt du traitement - Moins de rechute virologique avec bithérapie BLV + pegIFNα vs les monothérapies à S24 après l'arrêt du traitement - Clairance de l'Ag HBs chez 27 % et 7 % patients traités par BLV 2 mg et 10 mg respectivement • Essai Myr204 : <ul style="list-style-type: none"> - Meilleure réponse virologique à S24 après la fin du traitement chez les patients avec bithérapie BLV (2 mg ou 10 mg) + pegIFNα vs les monothérapies BLV 10 mg ou pegIFNα - Augmentation de la probabilité de baisse/perte de l'Ag HBs avec la bithérapie IFNα + BLV 2mg vs les monothérapies à S48 après la fin du traitement • Essai Myr301 : meilleure réponse combinée (ARN indétectable ou diminué > 2 log₁₀ + normalisation ALAT) à S48 de traitement chez les patients des groupes avec BLV (2 mg ou 10 mg BLV par jour pendant 144 semaines) que dans le groupe témoin (pas de traitement pendant 48 semaines puis 10 mg BLV pendant 96 semaines) • Rapport de l'EMA : réponse virologique et biologique similaire entre les sujets avec et sans Ac anti-BLV • French multicenter early access program : deux tiers des patients ont obtenu une réponse virologique (ARN HDV indétectable ou baisse de plus de 100 fois) après 2 ans de monothérapie de BLV, tandis que 52 % ont obtenu une réponse combinée (normalisation des ALAT en plus)

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques du bulevirtide (4,7,75,76,83–90)

7.3.3. Lonafarnib

Nom commercial	Zokinvy® (aux Etats-Unis)
Mécanisme d'action	Inhibition de l'enzyme responsable de la farnésylation de l'Ag HD-L (étape post-traductionnelle indispensable à l'assemblage du virion) → pas d'interaction entre l'Ag HD-L et l'Ag HBs → pas d'assemblage des particules de VHD dans le cytoplasme de l'hépatocyte avant leur sécrétion

Indications	ACC pour l'hépatite delta en France Essai multicentrique de phase 3 en cours (D-LIVR)
Propriétés d'utilisation	Comprimé à prendre par voie orale <u>Posologie</u> : 2 prises de 50 mg par jour, associé au Ritonavir (RTV) 100 mg à chaque prise Possibilité de réduire à 25 mg en cas d'intolérance digestive Métabolisé par le cytochrome P450-3A4 Le ritonavir (booster) permet une augmentation significative de la biodisponibilité et de la tolérance du lonafarnib, via son inhibition du cytochrome P450-3A4
Effets indésirables	Troubles gastro-intestinaux dose-dépendants : nausées, diarrhées, douleurs abdominales...
Données sur l'efficacité	<ul style="list-style-type: none"> • Essai LOWR-HDV1 (Lonafarnib with Ritonavir HDV1) : <ul style="list-style-type: none"> - L'administration de 100mg 2x/j de lonafarnib + 100mg/j de ritonavir permet une diminution de 3,2 log₁₀ de l'ARN VHD après 8 semaines de traitement - L'administration de 100mg 2x/j de lonafarnib + pegIFNα permet une diminution de 3 log₁₀ de l'ARN VHD après 8 semaines de traitement • Essais LOWR-HDV2, LOWR-HDV3 et LOWR-HDV4 : <ul style="list-style-type: none"> - Activité dose dépendante - Augmentation de l'activité en association avec le pegIFNα • Essai LIFT HDV : <ul style="list-style-type: none"> - L'administration de lonafarnib 100mg 2x/j + pegIFNλ permet une diminution de 3,2 log₁₀ de l'ARN VHD et l'obtention d'un ARN VHD négatif dans 50% des cas après 24 semaines de traitement • Essai D-LIVR en cours

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques du lonafarnib (4,91–95)

7.3.4. REP 2139-Mg

Structure/classe	Polymère d'acide nucléique, oligonucléotide phosphorothioate
Mécanisme d'action	Inhibition de l'assemblage et de la sécrétion des particules du VHB et du VHD
Indications	ACC en France
Propriétés d'utilisation	<u>Posologie</u> : injection SC de 250 mg 1 fois par semaine
Effets indésirables	Peu de données
Données sur l'efficacité	Résultats prometteurs dans la clairance de l'ARN VHD et la guérison fonctionnelle du VHB <ul style="list-style-type: none"> • Essai REP301 : <ul style="list-style-type: none"> - Monothérapie de REP 2139-Mg à 500mg IV/semaines pendant 15 semaines, suivi d'une bithérapie REP 2139-Mg à 250 mg/sem + pegIFNα pendant 15 semaines, et enfin une monothérapie par du pegIFNα pendant 33 semaines ; efficacité virologique encourageante : 9/12 patients avec ARN VHD négatif à la fin du traitement et 7/12 après 1 an de suivi ; 6/12 patients avec Ag HBs négatif à la fin du traitement

Tableau 6 : Résumé des caractéristiques du REP2139-Mg (4,96)

7.3.5. Interféron lambda pégylé

Classe	Interféron de type III
Mécanisme d'action	Similaire à celui du pegIFN α
Effets indésirables	Meilleure tolérance que le pegIFN α
Données sur l'efficacité	Essai LIMT HDV : - Négativité soutenue de l'ARN VHD

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques du pegIFN λ (7,97,98)

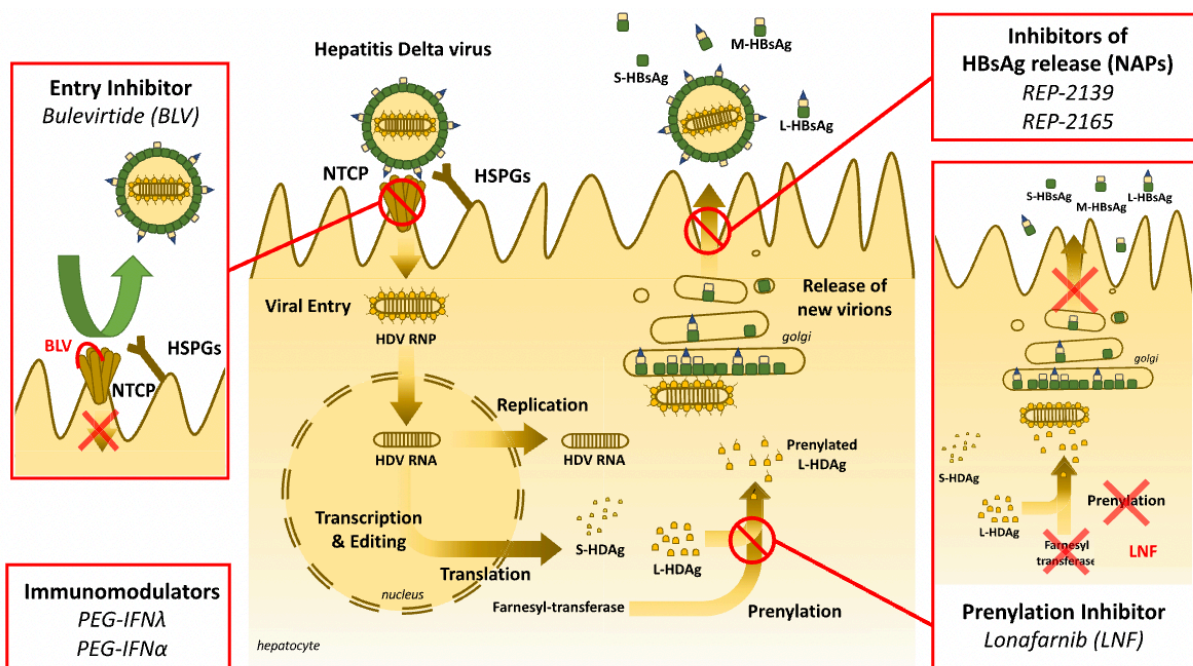


Figure 16 : Représentation du cycle viral et des différentes cibles thérapeutiques des molécules anti-VHD (99)

7.3.6. Association avec les molécules anti-VHB : entécavir et ténofovir

Concernant le traitement anti-VHB chez les patients coïnfectés B-delta, la HAS recommande de toujours associer un analogue nucléo(s)tidique (NUC) au traitement du VHD : soit l'entécavir soit par ténofovir disoproxil fumarate. Ces deux molécules ciblent uniquement la transcriptase inverse du VHB et ne sont donc pas actives contre le VHD (7). Le traitement anti-VHB apporte un bénéfice autant individuel que collectif dans ces co-infections, puisqu'il permet de limiter les risques de complications hépatiques et de transmissions virales.

Une des complications avec les traitements anti-VHD est la possibilité d'une réactivation VHB lorsque la charge virale VHD diminue (effet inhibiteur du VHD sur la

réplication VHB). Afin d'atténuer ce risque, la thérapie par NUC peut être envisagée avant le traitement anti-VHD, en particulier chez les patients atteints de cirrhose (4). Cependant, certaines sociétés savantes s'accordent à restreindre le traitement par NUC à certaines situations (patients avec une cirrhose décompensée ou compensée avec une charge virale VHB positive, patients sans cirrhose avec un ADN VHB > 2 000 UI/ml dans le sang) (6,9).

8. Suivi biologique des patients traités pour hépatite B-delta chronique

8.1. Objectifs thérapeutiques

Selon le rapport HAS, l'objectif thérapeutique principal est d'améliorer la survie (par la réduction du risque de progression vers une/plusieurs complication(s)) et la qualité de vie des patients, en obtenant un contrôle de la réplication virale du VHB et du VHD et une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire au long cours. Les marqueurs virologiques et biologiques d'efficacité thérapeutique étudiés sont : l'obtention d'une charge virale VHD indétectable pendant et à distance de l'arrêt du traitement et une normalisation prolongée des transaminases sériques (9,56). Idéalement, il faudrait atteindre la guérison fonctionnelle de l'infection chronique B-delta, caractérisée par la perte de l'Ag HBs, l'apparition des Ac anti-HBs (séroconversion du « système s ») et l'élimination de l'ARN VHD dans le foie (4,6). Ces conditions sont rarement atteintes sous traitement mais permettraient de garantir l'éradication du VHD au long cours et l'obtention de la double guérison B-delta (4,7) (Figure 11).

8.2. Critères d'évaluation virologiques d'efficacité du traitement : ARN VHD et place de l'Ag HBs Q

Contrairement aux recommandations qui existent pour l'hépatite B chronique, les critères virologiques permettant d'évaluer l'efficacité des molécules anti-VHD n'ont pas encore été clairement définis par la HAS pour l'hépatite B-delta chronique. Néanmoins, des critères de substitutions ont été publiés à la suite de consensus entre plusieurs sociétés savantes (lors du premier « *International delta cure meeting* » en 2022) (Tableau 8) (100).

	Traitement de courte durée (fini)	Traitement de longue durée
<i>Food Drug Administration (FDA)</i>	ARN VHD < LIQ et normalisation des ALAT	Diminution de l'ARN VHD $\geq 2 \log_{10}$ et normalisation des ALAT
<i>EASL-AASL</i>	ARN VHD < LIQ 6 mois après l'arrêt du traitement, normalisation des ALAT et idéalement perte de l'Ag HBs	Diminution de l'ARN VHD $\geq 2 \log_{10}$

Tableau 8 : Critères d'évaluation de l'efficacité des traitements administrés dans l'hépatite delta chronique (D'après *Lampertico et al*) (100). *LIQ* : limite inférieure de quantification

Le critère principal d'efficacité thérapeutique est l'**indétectabilité de l'ARN VHD**, maintenue au moins six mois après l'arrêt du traitement. En cas de traitement prolongé, le critère d'évaluation à utiliser est la **réduction de l'ARN du VHD d'au moins 2 log₁₀** par rapport à la valeur initiale. L'Ag HBs Q étant un reflet du réservoir d'ADNccc du VHB intra-hépatique, le critère idéal d'évaluation de l'efficacité du traitement serait la perte de cet Ag HBs. Malheureusement, cet objectif est rarement atteint avec les traitements actuels. La probabilité de perte spontanée de l'Ag HBs est rare (environ de 1%) chez les patients atteints d'hépatite B chronique (101,102). Sous NUC, la probabilité de perte de ce marqueur est également faible, étant donné qu'ils n'ont que peu d'impact sur les niveaux d'ADNccc et d'ADN intégré du VHB (91). Le suivi de la clairance de l'Ag HBs pourrait être intéressante dans l'hépatite B-delta chronique car les patients Ag HBs positifs peuvent présenter une rechute virale alors qu'ils obtiennent une réponse virologique au traitement anti-VHD (infectiosité très élevée du VHD résiduel) (98,103).

L'*EASL* a proposé des critères d'évaluation d'efficacité spécifiques au traitement par pegIFN α , en précisant la fréquence d'événement de chacun (Tableau 9) :

Endpoint	Parameter	Rate of occurrence with IFN α treatment	Clinical benefit
Ideal	HBsAg loss*	2.5% (0-25%) ¹¹⁹	Yes ¹²⁰
Desirable	Undetectable HDV RNA		Yes ^{115,120,145}
	- 24 weeks after EOT	29% (24-34%) ¹¹⁹	
	- for 2 years after EOT	50% ¹¹⁵	
Acceptable	- 8.9 years after EOT	36.6% ⁵⁰	
	$\geq 2 \log$ HDV RNA decline at EOT, maintained thereafter	n.a. ⁴⁹	Yes ⁴⁹
		10/14 patients with normal ALT at EOT, maintained in 7/12 (58.3%) after 12 years	

ALT, alanine aminotransferase; HBsAg, HBV surface antigen; HDV, hepatitis D virus; EOT, end of treatment; IFN α , interferon- α ; n.a., not assessable.

*24 weeks post-treatment.

Tableau 9 : Critères d'évaluation virologiques de l'efficacité du pegIFN α de l'*EASL* (6)

Metin et al. (98) a proposé des critères en fonction des différentes combinaisons de molécules anti-VHD (Tableau 10) :

Primary endpoint	Finite treatment	Prolonged treatment	Data available or suitable for
HBsAg clearance	End of treatment Six months off treatment	NA	Nucleic acid polymers + PegIFN α (A)
HBsAg decline of $>1\log$	Needs further assessment	On-treatment assessment, q6 months	PegIFN α (A), PegIFN λ (S), Bulevirtide + PegIFN α (A)
HBsAg $<100\text{IU/ml}$	End of treatment Six months off treatment		Nucleic acid polymers + PegIFN α (A)
Undetectable HDVRNA	Six months off treatment	NA	Bulevirtide + PegIFN α (A), Lonafarnib + Ritonavir + PegIFN α or PegIFN λ (S), Lonafarnib + Ritonavir (A)
HDV RNA decrease of $\geq 2\log$	NA	On-treatment assessment, q6 months	Bulevirtide (A), Lonafarnib + Ritonavir (A)

Note: (A) stands for data available and (S) stands for 'suitable for'. With all new compounds with available data, it should be understood that available data is limited and further data need to be generated.

Abbreviations: NA, not applicable; PegIFN α , pegylated interferon alfa; PegIFN λ , pegylated interferon lambda.

Tableau 10 : Proposition de critères d'évaluation de l'efficacité des différentes molécules anti-VHD (98)

Avec la bithérapie pegIFN α + BLV, ils proposent l'obtention d'une diminution $> 2 \log_{10}$ de la charge virale VHD et $> 1 \log_{10}$ de l'Ag HBs durant le traitement. En cas de réponse virologique précoce guidant un traitement de courte durée (de 48 semaines), le critère d'efficacité thérapeutique est le maintien d'une charge virale VHD indétectable six mois après arrêt du traitement.

L'équipe de Zoulim a publié récemment dans le *New England Journal of Medicine (NEJM)* une étude de phase 2b randomisée qui évalue l'efficacité de différentes stratégies thérapeutiques en se basant sur les critères virologiques d'efficacité proposés par les groupes d'expert (87). Au total, 174 patients ont été inclus dans cette étude dans 4 bras différents : traitement par monothérapie pegIFN α 48 semaines (n=24) ; bithérapie BLV 2 mg + pegIFN α 96 semaines (n=50) ; bithérapie BLV 10 mg + pegIFN α 96 semaines (n=50) et monothérapie BLV 10 mg 96 semaines (n=50). Le nombre de patients indétectables en ARN VHD à 48 semaines après l'arrêt du traitement était supérieur chez les patients sous bithérapie BLV 10 mg + pegIFN α (46%) que chez les patients sous monothérapie par pegIFN α (42%), BLV (22%) ou bithérapie BLV 2 mg + pegIFN α (38%). Concernant la perte de l'Ag HBs, aucune différence significative n'a été observée entre les différents bras. Le taux de perte le plus important était observé chez des patients sous bithérapie BLV 2 mg + pegIFN α (évalué à 10% 48 semaines après l'arrêt du traitement) (87).

8.3. Recommandations actuelles pour la poursuite ou l'arrêt thérapeutique dans l'hépatite delta chronique

A ce jour, il n'existe pas de données consolidées par la HAS permettant d'adapter le traitement ou d'arrêter le traitement en fonction de la cinétique de l'ARN VHD plasmatique.

Toutefois, les sociétés savantes ont émis des propositions en fonction des thérapies et basées sur la cinétique de diminution de l'ARN VHD et du taux de l'Ag HBs sérique (Tableau 11) :

Monothérapie pegIFNα	<ul style="list-style-type: none"> • Patient non répondeur (absence de diminution de l'ARN VHD à S48) : arrêt du traitement à S48 • Patient répondeur rapide (ARN VHD négatif à S24 et S48) : arrêt du traitement à S48 • Patient répondeur lent (ARN VHD toujours positif à S24 mais négatif à S48) : prolongation jusqu'à S72 ou S96 • Patient répondeur partiel (diminution $> 2 \log_{10}$ de la charge virale VHD mais toujours détectable à S48) : prolongation du traitement pour une durée non définie en cas de bonne tolérance
Monothérapie BLV	<ul style="list-style-type: none"> • Ajout du pegIFNα si diminution charge virale VHD $< 2 \log_{10}$ à S24 ou si rebond de la charge virale sous traitement (en cas de contre-indication au pegIFNα : switch vers le lonafarnib ou le REP 2139-Mg)
Bithérapie BLV + pegIFNα	<ul style="list-style-type: none"> • Maintien thérapeutique du pegIFNα pendant <i>a minima</i> 48 semaines en l'absence d'intolérance • En cas de réponse combinée (ARN VHD indétectable ou diminution $> 2 \log$ + normalisation des transaminases), la poursuite du traitement anti-VHD est recommandée • La durée du traitement peut être personnalisée en fonction de la cinétique de l'Ag HBs : le pegIFNα peut être prolongé au-delà de 48 semaines tant que l'Ag HBs Q suit une décroissance, puis, arrêt du pegIFNα à l'obtention d'un plateau <p>NB : les transaminases se normalisent moins fréquemment/rapidement avec le BLV en bithérapie qu'en monothérapie. L'absence de normalisation n'est pas à considérer comme un critère d'arrêt.</p>
Tout traitement confondu	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt des traitements en cas de perte de l'Ag HBs avec ou sans apparition des Ac anti-HBs (séroconversion du système HBs) • Possibilité d'arrêt des traitements en cas de charge virale indétectable > 6 mois et d'une fibrose peu évoluée malgré un Ag HBs Q positif • Reprise du traitement anti-VHD en cas de rechute virologique (réapparition d'une charge virale positive après négativation)

Tableau 11 : Stratégies thérapeutiques selon les sociétés savantes d'HGE (4,6,9,57–59,72,73)

PARTIE EXPÉRIMENTALE

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Le marqueur sérologique Ag HBs représente, avec les charges virales ADN VHB et ARN VHD, le marqueur de choix dans le diagnostic et le suivi virologique des patients infectés par le VHB et le VHD. L'objectif de notre étude est d'évaluer le test sérologique Ag HBs quantitatif (Ag HBs Q) Atellica[®], récemment commercialisé par la société Siemens en 2019 et installé sur la chaîne du service BIA du laboratoire du CHUGA. L'étude vise à démontrer que ce nouveau test donne les mêmes performances analytiques que la technique de référence anciennement utilisée au laboratoire de Virologie avant 2020 : la technique Architect[®] de la société Abbott.

Notre population d'étude comportait :

- Une cohorte prospective composée essentiellement de patients suivis pour une hépatite B chronique qui ont pu bénéficier d'une quantification simultanée de l'Ag HBs dans les techniques de dosage Atellica[®] et Architect[®]
- Une cohorte rétrospective de patients suivis longitudinalement pour une hépatite B et delta chronique et possédant une cinétique décroissante d'Ag HBs sous traitement par pegIFN α et BLV.

En raison de performances analytiques pouvant être différentes suivant les fournisseurs, l'évaluation de nouveaux marqueurs tels que l'Ag HBs quantitatif est importante afin d'améliorer l'utilisation des tests en pratique clinique courante, de consolider l'expertise du biologiste et son rôle de conseil auprès du prescripteur et d'optimiser la prise en charge des patients.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Patients inclus dans l'étude

Notre étude comparative monocentrique a inclus des patients suivis dans le service d'Hépatogastroentérologie (HGE) du CHUGA (chef de service, Pr Thomas Decaens ; référente hépatologue, Dr Marie-Noëlle Hilleret). Cette étude a été classée comme une recherche n'impliquant pas la personne humaine (RNIPH) puisqu'aucun prélèvement supplémentaire hors cadre du soin n'était nécessaire pour sa réalisation. Les critères d'inclusion des patients sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Critères d'inclusion	Critères de non-inclusion
Homme ou femme de plus de 18 ans	Échantillon de volume insuffisant pour satisfaire l'obligation réglementaire de conservation de 1 an dans le cadre du soin (volume restant < 500 microlitres (µL))
Patient suivi pour une hépatite B chronique +/- hépatite delta chronique en HGE au CHUGA	
Patient ayant une prescription de dosage d'Ag HBs Q dans le cadre du soin	
Patient ayant signé un consentement CRB03 ou ayant été informé de l'essai et ayant donné sa non-opposition	

Tableau 1 : Critères d'inclusion et de non-inclusion pour l'étude

2. Description des techniques de dosage de l'Ag HBs Q réalisées au laboratoire

Il existe environ une dizaine de tests qualitatifs de détection d'Ag HBs sur le marché. Certains tests quantitatifs portent les mêmes noms que les tests qualitatifs, ce qui est susceptible d'entraîner la confusion du prescripteur. Le dosage de l'Ag HBs quantitatif (Ag HBs Q) a été réalisé entre 2015 et 2019 au laboratoire de Virologie avec le test Architect® (Abbott), puis cette analyse a été effectuée avec le test Atellica® (Siemens) à partir de fin 2019 au niveau de l'Unité BIA du laboratoire du CHUGA (chef de service, Pr Patrice Faure ; responsable de l'Unité BIA, Dr Dorra Guergour).

Le dosage s'effectue sur du sérum (tube sec jaune d'or) après centrifugation et décantation du sang total. Il s'agit d'un immunodosage utilisant la technologie par chimiluminescence. La cartouche du test contient des Ac monoclonaux murins de capture anti-HBs biotinylés. L'Ag HBs de l'échantillon forme un complexe avec les Ac monoclonaux de

capture. Un deuxième Ac monoclonal murin de révélation anti-HBs marqué à l'acridinium est ensuite ajouté. Des particules de latex magnétiques recouvertes de streptavidine contenues dans la cartouche capturent les complexes Ag HBs-anticorps. Il existe une relation directe entre la quantité d'Ag HBs présente dans l'échantillon du patient et le nombre d'unités relatives de lumière (RLU) mesurées par le système (Figure 1). Le titre de l'Ag HBs mesure le nombre des trois formes de l'antigène HBs (petites, moyennes et grandes protéines de surface) des virions et des particules sous-virales (sphères et bâtonnets).

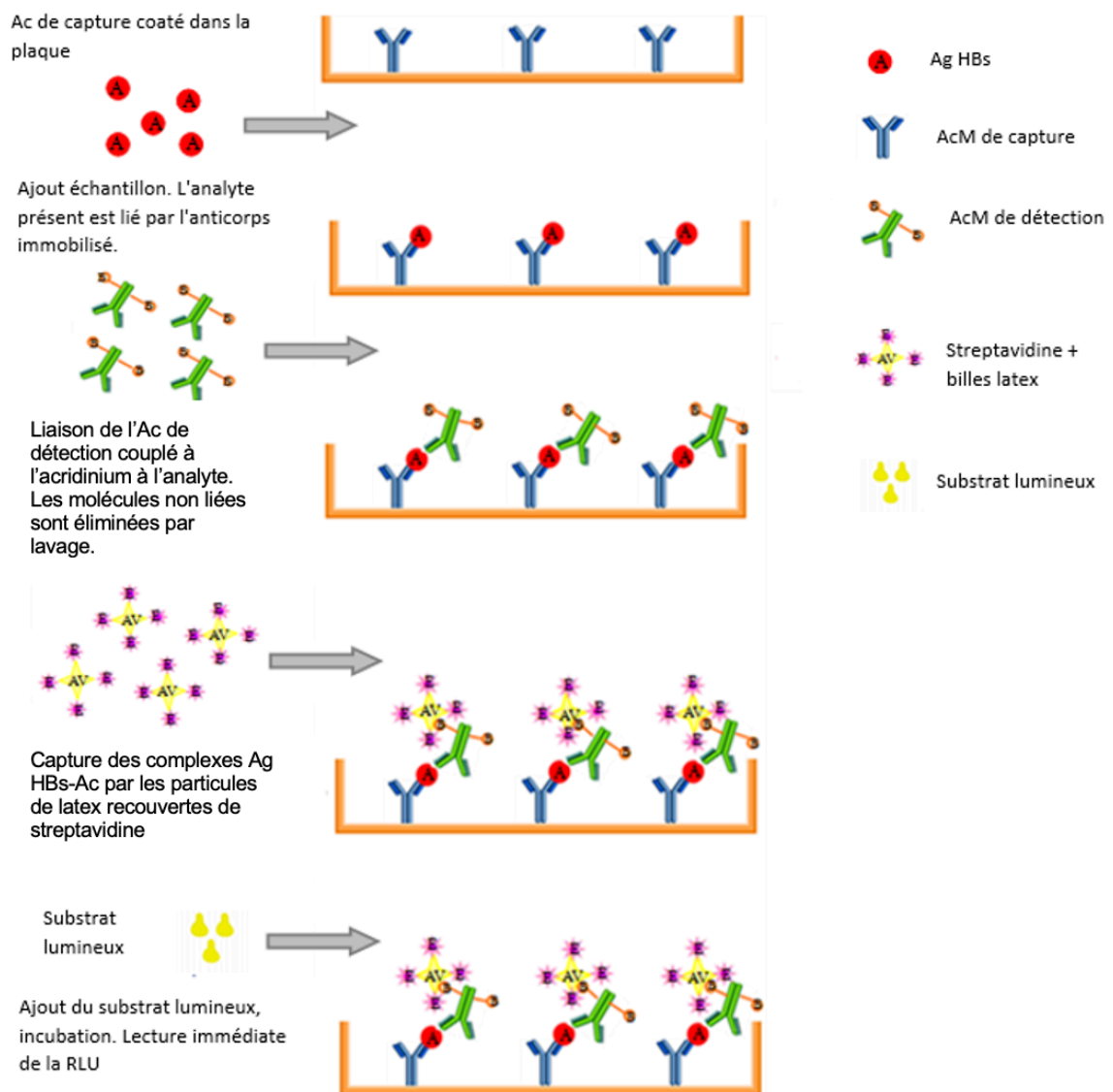


Figure 1 : Schématisation de la technique d'immunodosage type sandwich de l'Ag HBs Q

Sur l'automate Architect[®], la limite de quantification est de 0.05 unités internationales/millilitre (UI/ml), soit la concentration recommandée par l'OMS. Sur Atellica[®],

la limite basse de quantification est de 0.017 UI/l. Les automates Architect® et Atellica® effectuent des dilutions automatiques en fonction du résultat obtenu (Tableau 2 et 3).

Les résultats rendus par les analyseurs sont exprimés en UI/ml puis convertis en log₁₀. Ainsi, les résultats apparaissent dans ces deux unités dans les dossiers biologiques des patients.

<i>Échantillon non dilué</i>	0.017 – 125.0 UI/ml
<i>Échantillon dilué au 1/500^{ème}</i>	8.50 – 62 500 UI/ml
<i>Échantillon dilué au 1/2500^{ème}</i>	42.50 – 312 500 UI/ml

Tableau 2 : Intervalles de mesure de l'Ag HBs Q en fonction des dilutions sur automate Atellica®

	Test Ag HBs Q ARCHITECT® (Abbott)	Test Ag HBs Q ATELLICA® (Siemens)
<i>Technologie</i>	Dosage immunologique type sandwich microparticulaire par chimiluminescence	Immuno-analyse type sandwich par chimiluminescence (CLIA)
<i>Standard de référence</i>	Premier étalon international de l'OMS (code NBISC 80/459)	Troisième étalon international de l'OMS (code NIBSC 12/226)
<i>Limite de quantification</i>	0,05 UI/ml	0,017 UI/ml

Tableau 3 : Caractéristiques des deux techniques de dosages de l'Ag HBs quantitatif

La quantification de l'Ag HBs est inscrite à la nomenclature des actes de biologie médicale avec la cotation B55 et le coût du test est de 14,85 euros.

3. Étude prospective

La population d'étude était composée de patients suivis pour hépatite B chronique dans le service d'HGE du CHUGA. Leur prélèvement de sérum a été analysé de manière prospective dans le cadre du soin par les deux méthodes Atellica® et Architect® entre avril et décembre 2022. Les marqueurs Ag HBs Q Atellica® et Architect® ont été dosés simultanément sur le même échantillon (en général le jour même de la consultation en HGE et de la réalisation du prélèvement dans le service) sur les deux automates correspondants connectés à la chaîne Aptio® de l'Unité BIA du laboratoire du CHUGA. Pour tous les échantillons, seul le résultat de la technique Atellica®, utilisée en routine, a été communiqué au médecin prescripteur conformément à la pratique habituelle du laboratoire.

4. Suivi longitudinal rétrospectif

Un suivi longitudinal de l'Ag HBs Q a été réalisé chez des patients suivis pour une hépatite delta chronique (coinfectés par le VHB et le VHD) et traités à un moment donné par BLV et pegIFN α . Ces patients ont été sélectionnés pour leur profil intéressant de séroclairance du marqueur Ag HBs Q en technique Architect[®] ou Atellica[®] entre 2018 et 2023 (sélection si présence d'une diminution de l'Ag HBs $> 1 \log_{10}$ UI/ml sur toute la durée du suivi). La technique manquante a été réalisée en rétrospectif à partir d'une bibliothèque conservée au laboratoire de Virologie (lorsque les échantillons et la bonne quantité de sérum étaient disponibles).

Pour ce suivi longitudinal, nous avons aussi collecté les paramètres biologiques de charges virales VHD et VHB, statuts Ag HBe et Ac anti-HBe, statut Ac anti-HBs et les transaminases.

5. Collecte de données

Les données démographiques et cliniques proviennent des dossiers médicaux informatisés dans le logiciel Easily[®] du CHUGA. Les données biologiques sont extraites du système de gestion de l'information du laboratoire de Virologie TDNextLab[®].

6. Analyse des données

La comparaison des valeurs d'Ag HBs entre les techniques Atellica[®] et Architect[®] a été réalisée par des tests de comparaison de moyenne (test non paramétrique apparié de Wilcoxon). L'accord entre les deux techniques a été évalué par la mesure du coefficient de corrélation de Spearman, un modèle de régression linéaire $Y=X$ et un diagramme de Bland et Altman. L'homogénéité (concordance) entre les valeurs de charge virale VHB et les valeurs d'Ag HBs Q a aussi été estimée par un test de Fischer. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme significative.

RÉSULTATS

1. Comparaison prospective des tests Atellica® et Architect®

Nous avons analysé 311 sérums issus de 216 patients (certains patients ont été prélevés plusieurs fois entre avril et décembre 2022 en raison de leur suivi trimestriel). Les principales caractéristiques des patients et des échantillons testés sont décrites dans le Tableau 4.

Nombre de patients	216
Ratio sexe (M/F)	151/65
Médiane d'âge (ans)	37
Médiane de charge virale VHB des sérums (log₁₀ UI/ml) (n=173)	2,82
N de sérums avec un Ag HBs Q négatif dans les deux techniques Atellica et Architect (%) (n=311)	12 (3,8%)
N de sérums avec une charge virale VHB indétectable (%) (n=311)	127 (40,8%)

Tableau 4 : Données démographiques et virologiques de la cohorte. Les données suivantes n'ont pas pu être colligées : valeurs des ALAT, statut Ag HBe, génotype VHB, origine, co-infections, traitement anti-VHB.

Nos résultats de comparaison des valeurs d'Ag HBs Q entre les deux techniques montrent que l'Architect® donne des résultats en moyenne supérieurs à l'Atellica® (+1400 UI/ml ; +0.1 log₁₀ UI/ml, p<0.0001) (Tableau 5 ; Figures 2 et 3).

	Données Atellica®	Données Architect®	p
Nombre de valeurs	311	311	
Valeur minimum (UI/ml)	< 0,017	< 0,05	
Valeur maximum (UI/ml)	147 500	193 500	
Moyenne (UI/ml)	10 467	11 867	p<0,0001
Médiane (UI/ml)	3 255	4 560	
IQR (interquartile)	710,6 – 13 204	1056 – 15 329	

Tableau 5 : Comparaison des valeurs d'Ag HBs entre les techniques Atellica® et Architect®

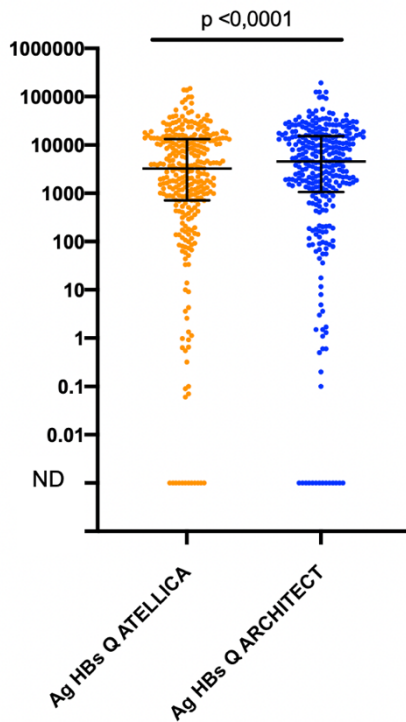


Figure 2 : Diagramme de comparaison des valeurs d'Ag HBs entre Atellica® et Architect® (UI/ml). ND : non détectable.

Pour tester l'accord entre les deux techniques, nous avons représenté les valeurs appariées avec en ordonnée les valeurs d'Ag HBs Q en Architect® (Y) et en abscisse les valeurs d'Ag HBs Q en Atellica® (X). Chaque point du graphique représente un échantillon dosé dans les deux techniques (Figures 3 et 4). Les régressions linéaires montrent une excellente corrélation entre les deux techniques (coefficient de régression linéaire de 0.93 et coefficient de corrélation de Spearman de 0.99 pour les valeurs exprimées en UI/ml).

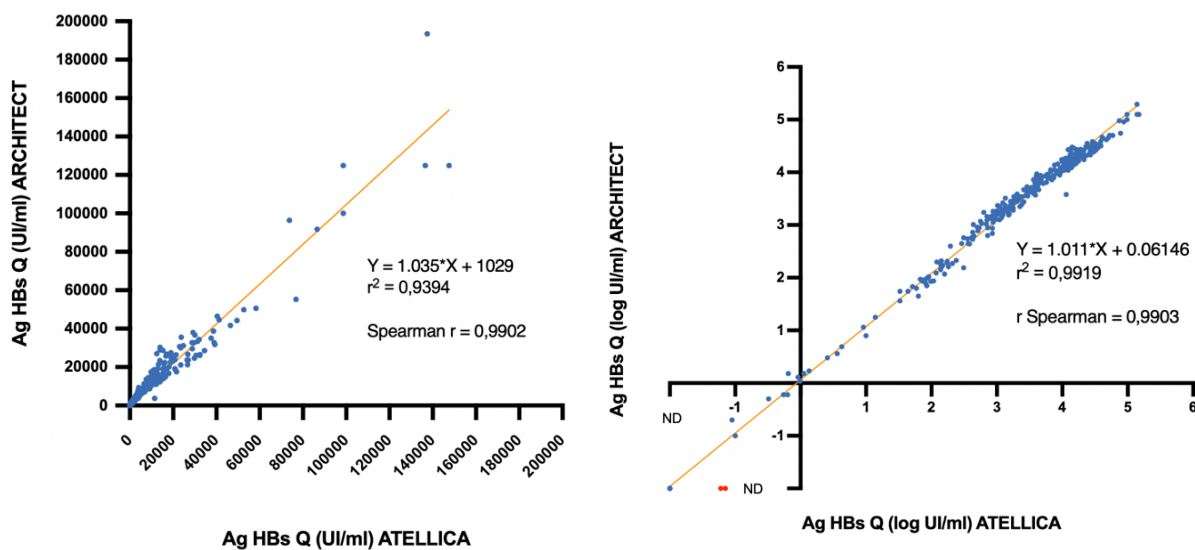


Figure 3 : Mesure de l'accord entre les résultats d'Ag HBs Q (exprimés en UI/ml ou en \log_{10} UI/ml) obtenues avec les techniques Atellica® et Architect®. ND : non détectable

Nous avons aussi représenté la comparaison des résultats entre les techniques par des diagrammes de Bland et Altman (Figure 4). Nous retrouvons la même tendance de l'Architect® à donner des valeurs plus élevées que l'Atellica® (biais égal à +1400 UI/ml, soit $+0.1 \pm 0.3 \log_{10}$ UI/ml).

Au total, 13 points sortent des intervalles de confiance à 95% (IC 95%) (représentation en UI/ml et/ou en \log_{10} UI/ml), soit 4,2% des échantillons. Ces échantillons sont donc considérés comme potentiellement discordants entre les deux techniques (Tableau 6).

Pour 6 échantillons, les différences de valeurs d'Ag HBs entre les deux techniques sont $\leq 0.15 \log_{10}$ UI/ml. Pour 7 autres échantillons, les différences entre les valeurs d'Ag HBs rendues avec les deux techniques sont de 0.28, 0.30, 0.32, 0.33, 0.34, 0.44 et 0.48 \log_{10} UI/ml, mais cela concerne des taux d'Ag HBs toujours relativement élevés situés entre 4 et 4.5 \log_{10} UI/ml en moyenne, excepté pour l'échantillon n°12 (valeurs Atellica® et Architect® égales à 2.49 et 2.19 \log_{10} UI/ml respectivement) et pour l'échantillon n°13 (valeurs Atellica® et Architect® égales à 2.80 et 3.24 \log_{10} UI/ml respectivement).

A noter que pour 2 échantillons (points représentés en rouge sur les figures), l'Architect® rend des Ag HBs Q négatif ($< 0,05$ UI/ml) alors que l'Atellica® rend des valeurs détectables faiblement positives (0,06 et 0,07 UI/ml).

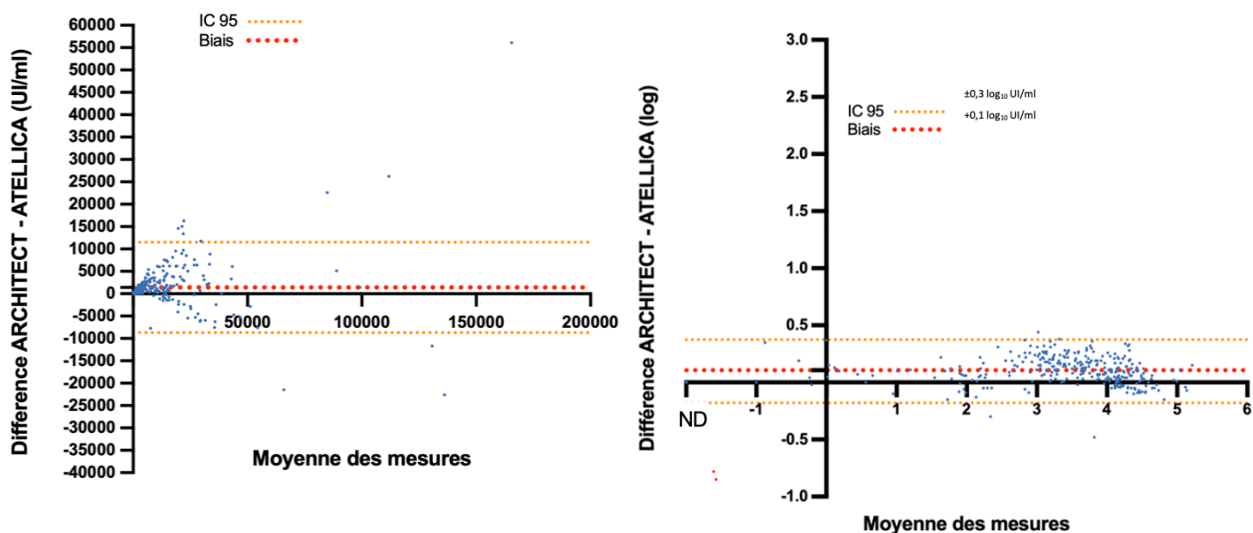


Figure 4 : Diagramme de Bland et Altman montrant les différences entre les résultats d'Ag HBs Q en test Architect® et Atellica® (exprimées en UI/ml ou en \log_{10} UI/ml)

	Valeurs Atellica® (UI/ml)	Valeurs Architect® UI/ml)	Valeurs Atellica® (log ₁₀ UI/ml)	Valeurs Architect® (log ₁₀ UI/ml)	Différence Architect® - Atellica® (UI/ml)	% de différence Atellica® Architect® en UI/ml	Différence Architect® - Atellica® (log ₁₀ UI/ml)
1	12399	27016	4,09	4,43	14617	54%	0,34
2	13917	28944	4,14	4,46	15027	52%	0,32
3	13973	30266	4,15	4,48	16293	54%	0,33
4	15263	28684	4,18	4,46	13421	47%	0,28
5	73742	96334	4,87	4,98	22592	23%	0,11
6	98686	124900	4,99	5,10	26214	21%	0,11
7	137400	193500	5,14	5,29	56100	29%	0,15
8	76763	55279	4,89	4,74	-21484	28%	-0,15
9	136600	124900	5,14	5,10	-11700	9%	-0,04
10	147500	124900	5,17	5,10	-22600	15%	-0,07
11	11480	3769	4,06	3,58	-7711	67%	-0,48
12	308,4	155,8	2,49	2,19	-152,6	49%	-0,30
13	624,1	1747	2,80	3,24	1122,9	64%	0,44
	0,06	< 0,05	/	/	/		/
	0,07	< 0,05	/	/	/		/

Tableau 6 : Données détaillées des échantillons discordants (en dehors des IC 95% de la représentation de Bland et Altman en UI/ml et en log₁₀ UI/ml)

Nous avons ensuite analysé différentes plages de valeurs d'Ag HBs Q afin d'étudier s'il existait des différences de corrélation entre les deux techniques suivant le taux d'Ag HBs Q.

La figure 5 représente l'accord entre les deux techniques pour les valeurs d'Ag HBs Q inférieures à 250 UI/ml (soit n=59 échantillons). Sur cet intervalle, il n'y a pas de différence significative entre les moyennes des valeurs d'Ag HBs obtenues avec les deux techniques (moyenne Atellica® = 59,06 UI/ml ; moyenne Architect® = 60,82 UI/ml, p non significatif). La corrélation entre les deux techniques reste excellente pour les valeurs faibles d'Ag HBs (coefficient de Spearman = 0,98).

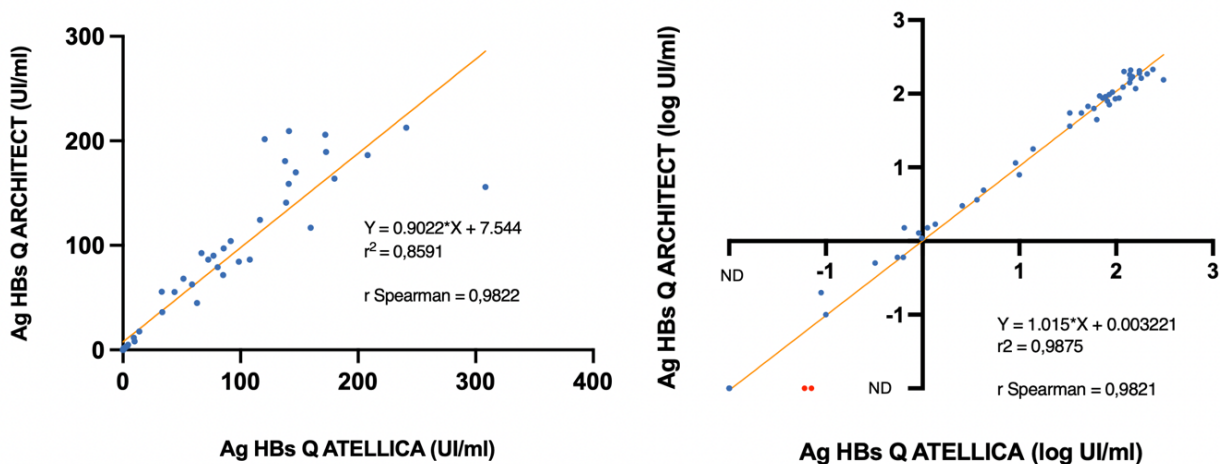


Figure 5 : Accord des résultats d’Ag HBs Q sur l’intervalle de valeurs 0-250 UI/ml entre les techniques Atellica® et Architect® (exprimés en UI/ml ou en log₁₀ UI/ml)

Pour les valeurs d’Ag HBs Q > 250 UI/ml (n=252), nous retrouvons un biais positif en faveur de l’Architect® comme déjà décrit précédemment lorsque l’on considère l’ensemble de nos valeurs (résultats non montrés).

Enfin, nous avons aussi testé s’il existait une corrélation entre les valeurs d’Ag HBs Q rendues dans les deux techniques et les valeurs de charge virale VHB. Les charges virales VHB dosées en parallèle des Ag HBs Q étaient disponibles pour 300 des 311 échantillons. La représentation qualitative des résultats se trouve dans le tableau 7.

	Ag HBs +	Ag HBs -	Total
CV VHB +	172	1*	173
CV VHB -	117	10	127
Total	289	11	300

Tableau 7 : Concordance entre Ag HBs et charge virale VHB (n=300)
* cas d’hépatite B occulte

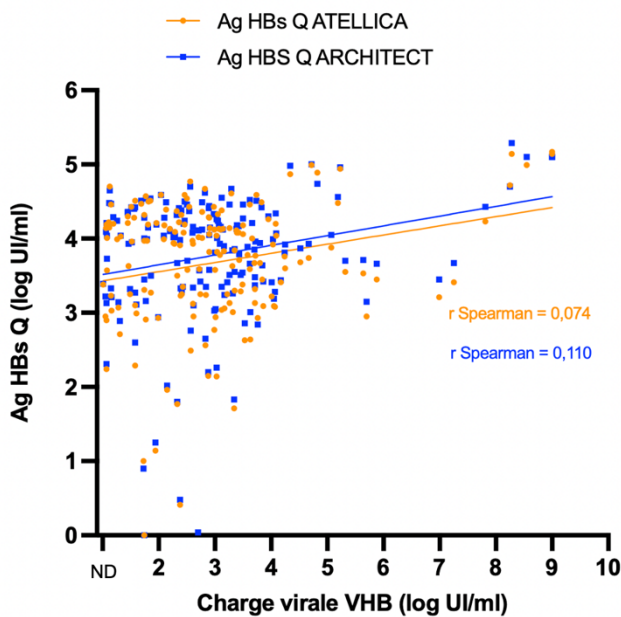


Figure 6 : Evaluation de la corrélation entre Ag HBs Q et charge virale VHB (n= 172 échantillons présentant une charge virale et un Ag HBs positifs). *ND* : non détectable.

Nos résultats montrent qu'il n'existe pas de corrélation entre les valeurs de charges virales VHB et d'Ag HBs Q quelle que soit la méthode utilisée (coefficient de Spearman proche de 0,1 pour les deux techniques) (Figure 6).

Sur un plan qualitatif, 92% des échantillons avec une charge virale VHB négative ont un Ag HBs positif. Il n'existe pas de concordance entre les résultats de charge virale VHB et les résultats d'Ag HBs Q ($p=0,0001$, absence d'homogénéité évaluée par le test de Fischer).

2. Suivi longitudinal de l'Ag HBs chez des patients infectés par le VHB et le VHD

Nous avons effectué une extraction entre janvier 2023 et septembre 2024, afin de déterminer le nombre de patients suivis au CHU pour une coinfection B-delta. Au total, 46 patients sont suivis au CHU pour une coinfection B-delta et 26 d'entre eux ont une infection delta active traitée ou non (compte-rendu de consultation d'HGE disponible dans Easily®). Nous avons sélectionné les patients traités par pegIFN α et BLV, et présentant une décroissance $>1 \log_{10}$ UI/ml en Ag HBs sur la période de suivi disponible au laboratoire: au total, six patients ont rempli ces critères.

Pour ces six patients traités pour une hépatite B et delta chronique, nous avons étudié la cinétique de l'Ag HBs Q avec les deux techniques de dosage Atellica® et Architect® (lorsque les sérums étaient disponibles pour réaliser la technique manquante). Les principales caractéristiques cliniques des patients sont décrites dans le tableau 8 :

N° patient	Sexe	Age (ans)	Pays d'origine	Infections	Traitement anti-VHB	Antécédents médicaux	Classification Child-Pugh	Complications hépatiques
1	M	56	Tchad	VHB, VHD, VIH	Ténofovir	Tuberculose ganglionnaire, diabète cortico-induit	A5	/
2	F	59	Mongolie	VHB, VHD	Entécavir	Tuberculose ganglionnaire	NSP	Hypertension portale, varices œsophagiennes CHC (inscription liste greffe)
3	M	30	Guinée	VHB, VHD	Entécavir	Bilharziose	A5	Hypertension portale, varices œsophagiennes, CHC
4	F	41	Cameroun	VHB, VHD	Ténofovir	Obésité	A1-F1	Absence
5	F	44	Macédoine	VHB, VHD, VHC	Entécavir	Hépatite C guérie, insuffisance rénale dialysée (greffe en 1995)	A5	Hypertension portale
6	M	37	Mongolie	VHB, VHD	Ténofovir	/	NSP	/

Tableau 8 : Caractéristiques des patients de l'étude rétrospective (données non retrouvées : géotypes VHB et VHD, dates de découverte des infections VHB et VHD). *NSP* : ne sait pas

Les marqueurs biologiques des six patients à J0, date de mise sous traitement anti-VHD sont reportés dans le tableau 9 :

N° patient	Charge virale VHB (UI/ml)	Charge virale VHD (UI/ml)	Charge virale VHD (log ₁₀ UI/ml)	Ag HBs Q (UI/ml) Technique Atellica®	Ag HBs Q (UI/ml) Technique Architect®	ALAT (UI/ml)	Statut Ag HBe
1	Indéetectable	25 520 000	7,40	/	6 961	87 (≈2N)	Négatif
2	Indéetectable	713 000	5,85	315,7	188,4	86 (≈2N)	Négatif
3	Indéetectable	1 210	3,08	176,8	134,8	34	Négatif
4	25	726,4	2,86	/	9 985	47	Négatif
5	Indéetectable	10 084 600	7,00	7 855	7 098	45	Négatif
6	Indéetectable	47 126 500	7,67	4 401	4 824	322 (≈8N)	Négatif

Tableau 9 : Caractéristiques biologiques des patients à J0 du traitement anti-VHD

A J0, les six patients sont Ag HBe négatifs et ont une charge virale VHB indéetectable ou faible en raison de la répression du VHD sur le VHD et de leur traitement anti-VHB. Les charges virales VHD sont élevées pour 4 patients (entre 5 et 8 log₁₀ UI/ml) et modérées pour 2 patients (autour de 3 log₁₀ UI/ml). Les ALAT sont (sub)normales pour trois patients, à 2N pour deux patients et à 8N pour un patient. L'Ag HBs Q à J0 varie entre les 6 patients, entre 200 et 10 000 UI/ml.

2.1. Patient 1

Il s'agit d'un patient de 56 ans présentant une cirrhose compensée Child-Pugh A5 prouvée histologiquement, et une hépatomégalie dysmorphique à l'échographie. Il est arrivé en France en mai 2015, et son premier bilan sérologique disponible au laboratoire de Virologie date de juillet 2015, avec une coinfection VHB/VHD/VIH. Dans le cadre de sa co-infection VHB/VIH, il est traité par emtricitabine et ténofovir BIKTARVY®. Concernant les données pour son traitement anti-VHD :

- Il n'a pas reçu de traitement anti-VHD entre mai 2015 et juin 2017 compte tenu d'une pathologie cardiaque et d'une infection tuberculeuse
- Une monothérapie pegIFN α 180 μ g/semaine a été mise en place en juin 2017 (J0) et poursuivie jusqu'en février 2020 (M31)
- Le BLV a été ajouté en février 2020 (M31) : bithérapie BLV 2 mg/jour + pegIFN α 90 μ g/semaine.

Les cinétiques d'Ag HBs et de charge virale VHD sont représentées en figure 7.

La première valeur d'Ag HBs Q est de 7 175 UI/ml en février 2016. A cette période, le patient n'était pas sous traitement anti-VHD. A J0 de son traitement anti-VHD, l'Ag HBs Q s'élevait à 6 961 UI/ml. Pendant la monothérapie pegIFN α de 32 mois, l'Ag HBs Q a diminué d'environ 6 000 UI/ml (passage de 6 961 à 799 UI/ml), soit de 1 log₁₀ UI/ml.

Durant les quatre premiers mois suivant le début de la bithérapie par BLV + pegIFN α (à M31), on observe une légère remontée de l'Ag HBs Q qui passe de 971 UI/ml à 1 406 UI/ml (+ 0.15 log₁₀ UI/ml). Le patient a interrompu le pegIFN α entre M37 et M42 en raison d'une intolérance à la molécule. Entre M3 et M15, le patient n'a pas eu de dosage d'Ag HBs Q au laboratoire de virologie. Deux ans après le début de la bithérapie (M55), l'Ag HBs Q a diminué d'environ 850 UI/ml (passage de 971 UI/ml à 104 UI/ml) soit d'environ 1 log₁₀. A M59, la posologie du pegIFN α a été augmentée à 135 μ g/semaine, en raison de l'obtention d'un « plateau » dans la cinétique de l'Ag HBs Q. À la suite de cette augmentation, l'Ag HBs Q est passé de 98 UI/ml à 42 UI/ml en 1 an (de M59 à M71) avec la technique Atellica®.

Sur son dernier bilan datant d'avril 2024 (soit à M83 après le début de la thérapie anti-VHD), son Ag HBs Q s'élève à 8,46 UI/ml. Concernant ses autres paramètres virologiques : les charges virales VHD et VHB sont indétectables et les transaminases sont normales. Au total, le patient aura **diminué son Ag HBs Q de 2.9 log₁₀ UI/ml** sur toute la durée de sa thérapie anti-VHD.

A ce jour, la bithérapie est toujours maintenue chez ce patient, dans l'espoir d'obtenir sur les mois à venir une perte de l'Ag HBs Q (voire une séroconversion du « système s » dans le meilleur des cas). Le pegIFN α est toujours bien toléré par le patient, qui ne présente ni d'effets indésirables notables ni perturbations hématologiques.

Sur la période de suivi des valeurs d'Ag HBs Q disponibles dans les deux techniques (M31 à M80), nous n'observons pas de différence significative entre les résultats de l'Architect[®] et de l'Atellica[®] ($< 0.2 \log_{10}$ UI/ml). La cinétique de décroissance de l'Ag HBs est semblable sur la période selon les deux techniques. On remarque que c'est la technique Atellica[®] qui a tendance à donner des valeurs plus élevées d'Ag HBs Q (moyenne des différences = +118 UI/ml / +0.16 \log_{10} UI/ml en faveur de l'Atellica[®]).

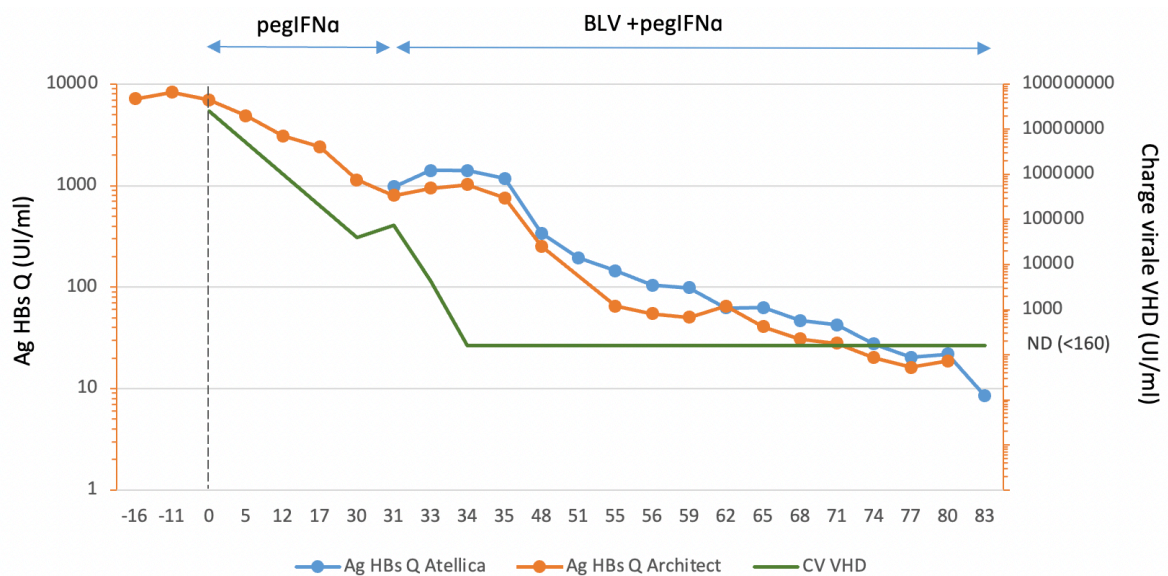


Figure 7 : Suivi de l'Ag HBs Q et de la charge virale VHD du patient 1. ND : non détectable (< 160 UI/ml).

2.2. Patient 2

Il s'agit d'une patiente de 59 ans, porteuse d'une cirrhose B-delta compliquée d'une hypertension portale et de varices œsophagiennes. Elle est arrivée en France en 2018. Pour son VHB, elle est traitée par entécavir 0,5 mg par jour. Les cinétiques d'Ag HBs et de charge virale au cours du traitement anti-VHD sont représentées en figure 8.

Son premier dosage d'Ag HBs Q disponible au laboratoire est de 841 UI/ml (soit 2.93 \log_{10} UI/ml) en octobre 2018. Elle a initié un traitement par monothérapie BLV 2 mg en septembre 2019 (J0) : à ce moment-là, son Ag HBs Q était de 315 UI/ml en technique Atellica[®].

Sur la période de 12 mois de monothérapie, l'Ag HBs Q a diminué d'environ 200 UI/ml (passage de 315 UI/ml à 111 UI/ml en technique Atellica®), soit de 0.45 log₁₀ UI/ml.

Puis, le pegIFN α a été ajouté en septembre 2020 (M12) à la posologie de 90 μ g/semaine. La période de bithérapie BLV + pegIFN α a duré 19 mois : l'Ag HBs Q a diminué de 100 UI/ml durant (passage de 111 UI/ml à 10 UI/ml), soit de 1 log₁₀ UI/ml. La charge virale VHD demeure indétectable depuis le début de la bithérapie (M12). Le pegIFN α a été interrompu à M32 à la suite de la découverte d'un CHC, qui a été traité par chimio-embolisation. Le scanner a montré une réponse complète à la chimio-embolisation sans signe de décompensation hépatique.

La patiente est à ce jour toujours sous monothérapie BLV. Sur son dernier bilan virologique datant de juin 2024 (M59), son Ag HBs Q était de 0,83 UI/ml (technique Atellica®). On voit que son Ag HBs Q « stagne » depuis 2 ans autour de 1 UI/ml (entre M34 et M59). Suivant l'avis des hépatologues, il peut être envisagé de réintroduire chez cette patiente le pegIFN α , afin d'obtenir la négativation de l'Ag HBs. Sur toute la durée du suivi sous thérapie anti-VHD, **son Ag HBs Q a diminué de 2.58 log₁₀ UI/ml (technique Atellica®)**.

Entre M0 et M52, nous n'observons pas de différence significative entre les deux techniques pour les dosages d'Ag HBs Q (moyenne des différences = +16 UI/ml / +0.07 log₁₀ UI/ml en faveur de la technique Atellica®).

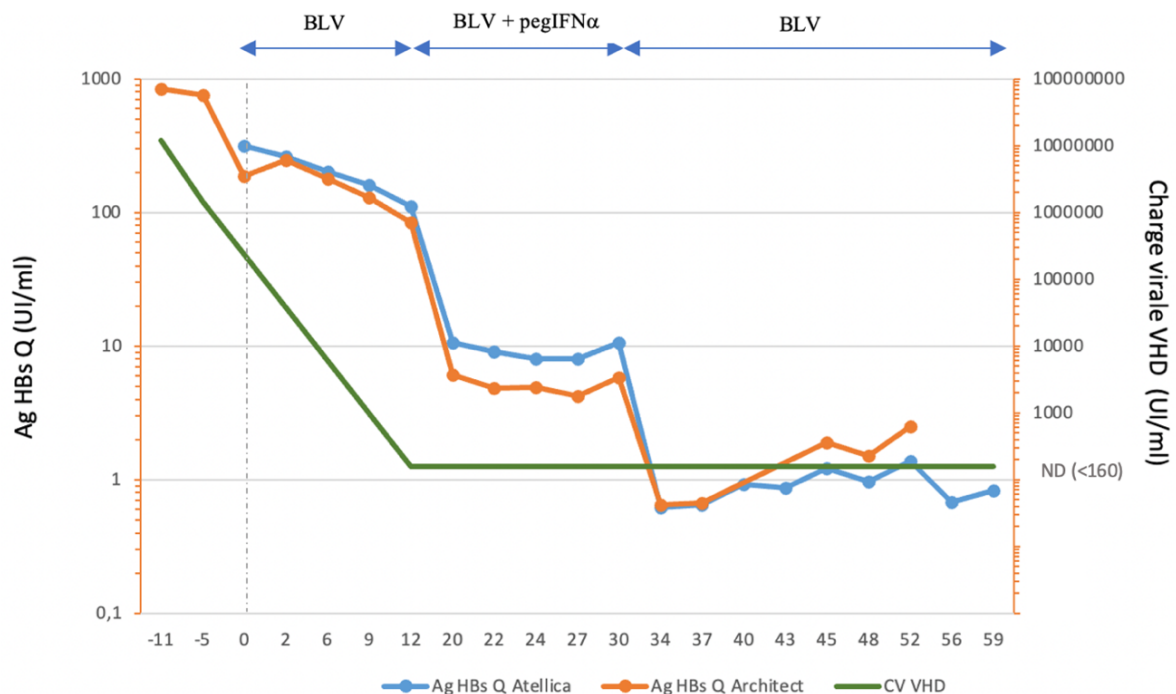


Figure 8 : Suivi de l'Ag HBs Q et de la charge virale VHD du patient 2. ND : non détectable

2.3. Patient 3

Le patient 3 présente une cirrhose B-delta avec une hypertension portale et des varices œsophagiennes. Son premier bilan virologique du laboratoire date de juin 2018 avec un Ag HBs Q à 680 UI/ml. Les cinétiques d'Ag HBs et d'ARN VHD au cours du traitement du patient sont représentées en figure 9.

Une monothérapie par BLV a été initiée en octobre 2019 (J0) alors que son Ag HBs Q s'élevait à 176 UI/ml (technique Atellica®) et sa charge virale VHD à 1 210 UI/ml. A M1 de traitement, la charge virale VHD est devenue indétectable. Durant les 12 mois de monothérapie BLV, l'Ag HBs Q a diminué de 120 UI/ml (passage de 176 à 56 UI/ml en Atellica®), soit de 0.5 log₁₀. A la fin de la monothérapie BLV (à M12), nous remarquons une remontée de la charge virale VHD à 962 UI/ml qui est ensuite devenue indétectable jusqu'à aujourd'hui. Le pegIFNα a été introduit 1 an après (M12) à la posologie de 90 µg/semaine. L'Ag HBs Q a continué de diminuer entre M12 et M36 de 56 à 0,57 UI/ml, soit de 1.5 log₁₀. A M21, le scanner évoquait la présence d'un CHC qui a été traité par radiofréquence.

A M39 et M40, l'Ag HBs Q était encore faiblement détecté avec les deux techniques (entre 0,06 et 0,08 UI/ml). A M41 et M42, l'Ag HBs Q était négatif en Architect® (<0,05 UI/ml) et positif en Atellica® (0,06 UI/ml et 0,02 UI/ml). A partir de M43, l'Ag HBs Q était indétectable dans les deux techniques.

Suite à cette négativation, des contrôles sérologiques ont été effectués afin de détecter une séroconversion anti-HBs. Sur le bilan sérologique à M48, à noter la présence d'Ac anti-HBs à taux faibles (équivoques à 8,7 mUI/ml), qui a motivé l'arrêt du traitement anti-VHD. Sur son dernier bilan à 6 mois de l'arrêt du traitement, les Ac anti-HBs étaient négatifs. Au total, sur toute la durée du traitement anti-VHD, **l'Ag HBs Q a diminué de 2.25 log₁₀ UI/ml et est devenu indétectable.**

Nous n'observons pour ce patient pas de différence dans la cinétique de la décroissance de l'Ag HBs Q entre les deux techniques, entre M0 et M46 (moyenne des différences = 13 UI/ml / +0.12 log₁₀ UI/ml en faveur d'Atellica®). A noter, cependant, la détection transitoire entre M41 et M42 d'un Ag HBs à l'état de traces en test Atellica® et non détecté en test Architect®.

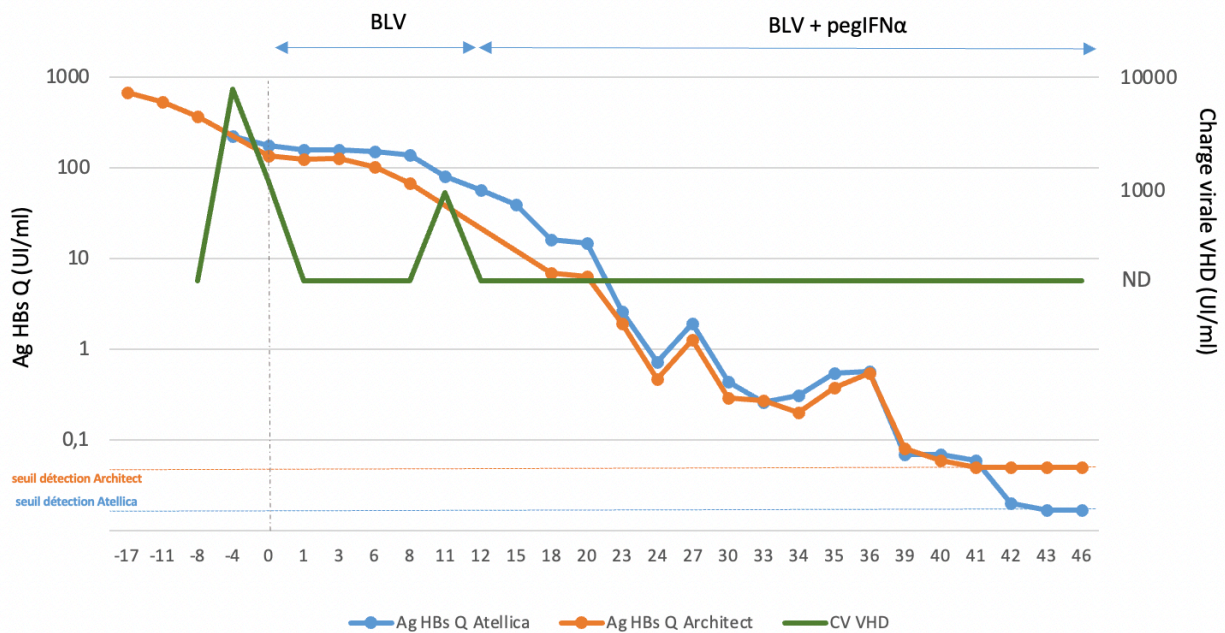


Figure 9 : Suivi de l'Ag HBs Q et de la charge virale VHD du patient 3. *ND* = non détectable.

2.4. Patient 4

Il s'agit d'une patiente traitée par ribavirine pour son hépatite C et par ténofovir pour son hépatite B. Son premier dosage d'Ag HBs Q au laboratoire date de mars 2017 et s'élevait à 10 723 UI/ml. Elle a reçu du pegIFN α en monothérapie entre août 2017 et février 2019 (de J0 à M18). Sur cette période l'Ag HBs Q a diminué de 4 550 UI/ml (passage de 9 985 à 5 439 UI/ml). Avec ce traitement, la charge virale VHD est devenue indétectable puis est remontée à la fin (défaut d'observance ou inefficacité thérapeutique ?). Les cinétiques d'Ag HBs et de charge virale VHD sont représentées en figure 10.

Entre février 2019 et février 2020 (de M18 à M30), la patiente n'a pas reçu de traitement anti-VHD. Durant cette période, l'Ag HBs est passé de 10 723 à 2 018 UI/ml sous traitement anti-VHB et la charge virale VHD a fluctué entre 4.9 et 8 log₁₀ UI/ml. La patiente a été mise sous monothérapie BLV à partir de février 2020 (M30), durant six mois. Durant cette période, la charge virale VHD et l'Ag HBs Q sont restés stables. Le pegIFN α a été ajouté en septembre 2020 (M37). En 3 ans, la bithérapie aura permis une diminution de l'Ag HBs de 1 500 UI/ml, soit de 0.41 log₁₀ UI/ml. La charge virale VHD est devenue négative depuis l'ajout du pegIFN α .

Sur son dernier bilan, la charge virale VHD était indétectable et l'Ag HBs Q s'élevait à 958 UI/ml. Sur toute la durée de sa thérapie anti-VHD, **la patiente n'a diminué que de 1 log₁₀ en Ag HBs**. La bithérapie est toujours en cours chez cette patiente, dans l'espoir d'obtenir une amélioration de la diminution de l'Ag HBs.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux techniques pour les dosages d'Ag HBs Q (moyenne des différences = +212 UI/ml / +0.03 log₁₀ UI/ml en faveur de la technique Atellica®).

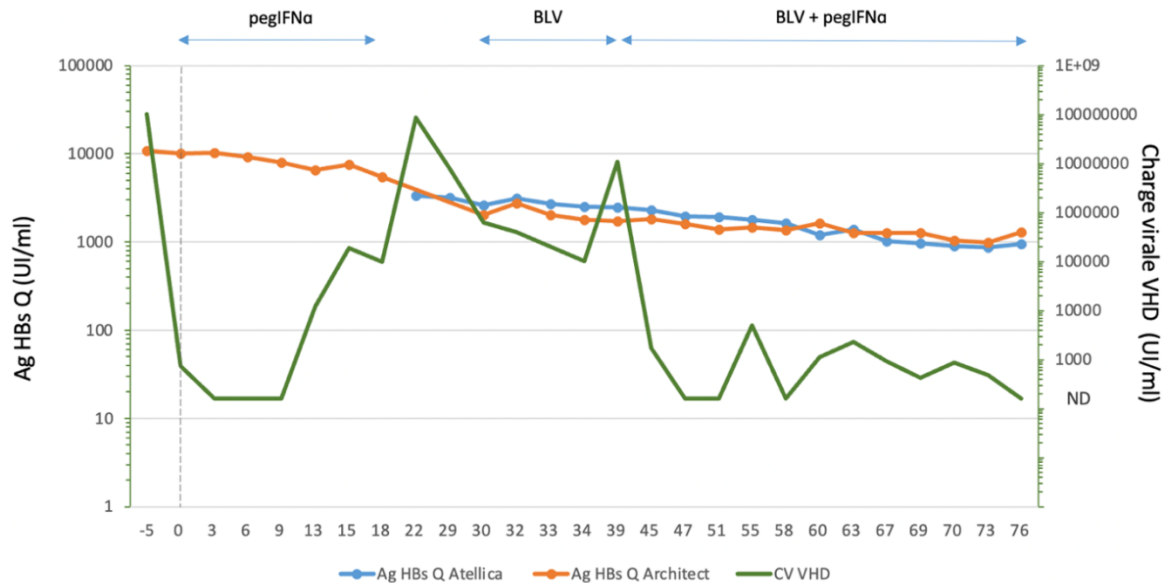


Figure 10 : Suivi de l'Ag HBs Q et de la charge virale VHD du patient 4. ND : non détectable.

2.5. Patient 5

La patiente 5 présente une insuffisance rénale depuis l'enfance ayant contraint une transplantation rénale en 1995. Dans ce contexte, elle est dialysée trois fois/semaine. Lors de son premier bilan pré-dialyse en France, les sérologies VHB et VHD sont revenues positives. Elle est traitée par entécavir 0,5 mg 2 fois par semaine pour le VHB. Elle est porteuse d'une cirrhose B-delta compensée Child-Pugh A5.

Un traitement par pegIFN α a été entrepris en juin 2015 à la posologie de 90 μ g/semaine, en association avec du GRANOCYTE® pour contrer les effets indésirables hématologiques. A 10 mois de traitement, la charge virale VHD était toujours positive. De plus, compte tenu de la cinétique en plateau de l'Ag HBs (inefficacité virologique) et la mauvaise tolérance du médicament, la monothérapie a été interrompue en janvier 2017. Le traitement par entécavir a été poursuivi seul. Nous n'avons pas de données biologiques pour toute cette période. Les cinétiques d'Ag HBs et de charge virale VHD sont représentées en figure 11.

Étant donné qu'il n'existe pas de contre-indication du BLV dans un contexte de dialyse, la bithérapie BLV 2 mg/jour + pegIFN α 90 μ g/semaine a débuté en janvier 2022 (J0) après décision en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), toujours avec le GRANOCYTE® une fois par semaine. A ce moment-là, l'Ag HBs Q était de 7 855 UI/ml et la charge virale VHD

de 10 084 600 UI/ml. Entre M0 et M6, l'Ag HBs Q a diminué de 6 827 UI/ml (soit de 0.9 log₁₀ UI/ml). Depuis M6, la charge virale VHD est indétectable. Entre M7 et M11 le pegIFN α a été interrompu en raison de l'apparition d'un hématome : on observe une remontée de l'Ag HBs Q de 1 028 UI/ml à 4 621 UI/ml. Une seconde interruption a eu lieu entre M14 et M16. Après ces deux épisodes d'interruption, on observe une diminution constante de l'Ag HBs Q allant de 4 621 UI/ml à 500 UI/ml (soit une baisse de 0.95 log₁₀ UI/ml). Au total, l'Ag HBs a diminué de **1.3 log₁₀** et l'ARN VHD est devenu indétectable depuis la mise sous bithérapie de la patiente. L'objectif ultime serait d'obtenir la négativation de l'Ag HBs qui lui permettrait d'arrêter son traitement anti-VHD.

Nous n'observons pas de différence significative pour les valeurs d'Ag HBs Q dosées entre les deux techniques (moyenne des différences = +664 UI/ml / +0.11 log₁₀ UI/ml en faveur de l'Architect®).

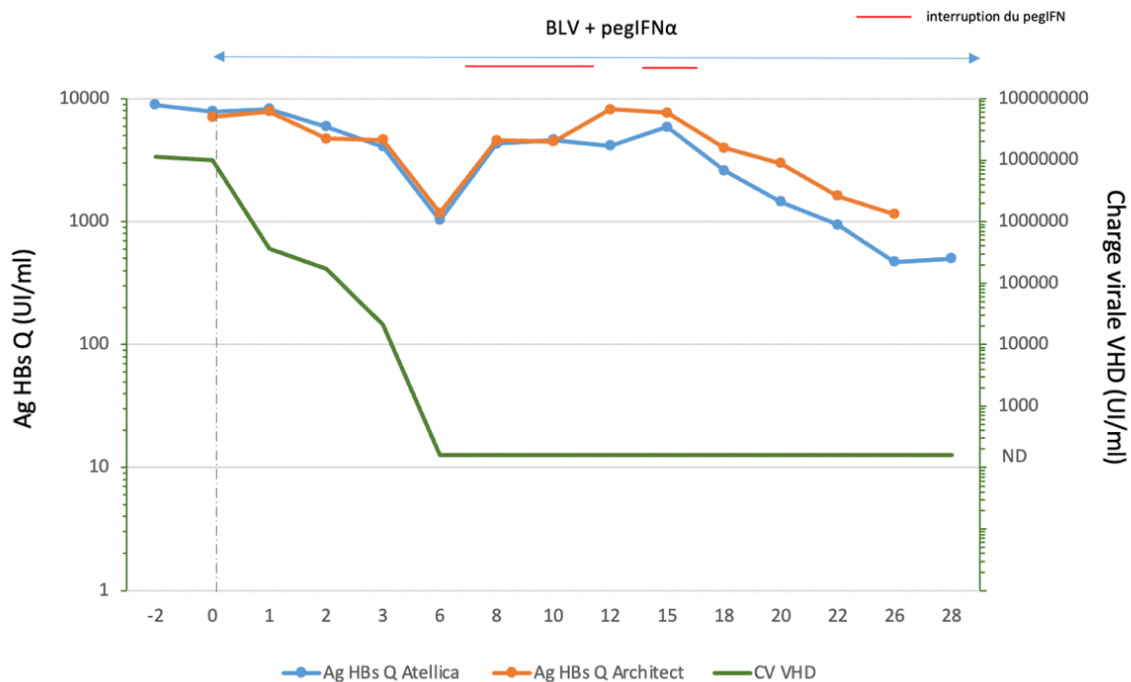


Figure 11 : Suivi de l'Ag HBs Q et de la charge virale VHD du patient 5. ND : non détectable.

2.6. Patient 6

Il s'agit d'un patient de 37 ans, suivi pour une hépatite B-delta chronique. Il est traité par ténofovir 245 mg/jour pour l'hépatite B. Dans ses antécédents de traitements anti-VHD, on note une monothérapie par pegIFN α 180 μ g/semaine entre décembre 2014 et janvier 2016, n'ayant pas entraîné de diminution de charge virale VHD et d'Ag HBs (d'où l'interruption). Le ténofovir a été maintenu seul en raison d'une répllication virale B associée. A cette époque,

aucune autre alternative thérapeutique n'était disponible. Le patient n'a donc pas reçu de traitement anti-VHD jusqu'en 2020 (obtention de l'AMM du BLV). Les cinétiques sont représentées en figure 12.

Le BLV 2 mg/jour a été introduit en juillet 2020 (J0), avec un Ag HBs s'élevant à 4 401 UI/ml. A M6, le pegIFN α a été ajouté à la posologie de 180 μ g/semaine. Sur la totalité de la thérapie anti-VHD, l'Ag HBs a diminué de 1.4 log₁₀ UI/ml.

En juillet 2023 (M36), en raison de troubles de l'observance du BLV, de la présence d'effets secondaires (asthénie, troubles du sommeil, gingivopathie chronique) et de la lassitude du patient quant à la durée du traitement, la bithérapie a été arrêté. Une discussion quant à la reprise du traitement devait être effectuée prochainement. En attendant, le ténofovir est maintenu seul dans le cadre de cette co-infection. Sur le bilan à 6 mois après l'arrêt des traitements anti-VHD, on observe une remontée de l'Ag HBs Q à 589,5 UI/ml, de la charge virale VHD à 87 181 UI/ml, de la charge virale VHB à 11 UI/ml et des transaminases (ASAT : 172 UI/L ; ALAT 447 UI/L).

Nous n'observons pas de différence significative pour les valeurs d'Ag HBs Q dosées entre les deux techniques (moyenne des différences = +51 UI/ml / +0.02 log₁₀ UI/ml en faveur de l'Architect®).

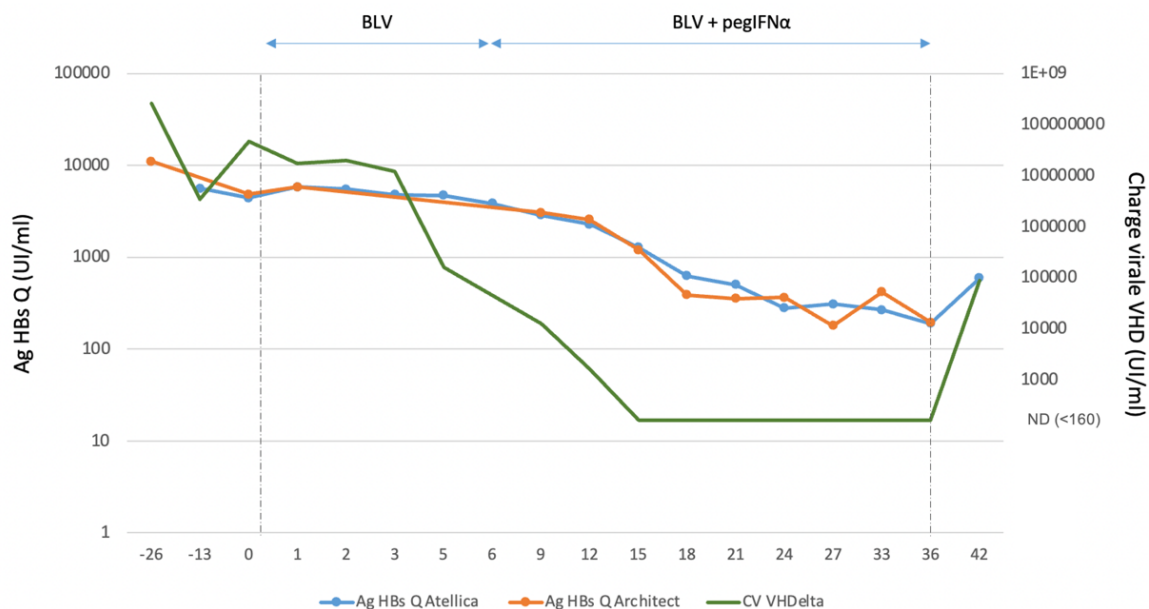


Figure 12 : Suivi de l'Ag HBs Q et de la charge virale VHD du patient 6. ND : non détectable

2.7. Conclusions

Les caractéristiques biologiques à J0, M6, M12 et pour le dernier dosage disponible en Ag HBs Q sont résumées dans le Tableau 10 pour chaque patient :

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
<i>Ag HBs Q (UI/ml) J0 Atellica®</i>	/	315,7	176,8	/	7 855	4 401
<i>J0 Architect®</i>	6 961	188,4	134,8	9 985	7 098	4 824
<i>M6 Atellica®</i>	/	201	149,5	/	1 028	3 845
<i>M6 Architect®</i>	4 871	178	102,7	9 243	1 173	/
<i>M12 Atellica®</i>	/	111,2	56,94	/	4 150	2 276
<i>M12 Architect®</i>	3 088	84,85	/	6 557	8 214	2 562
<i>Dernier dosage disponible Atellica®</i>	8,46 (M83)	0,83 (M59)	Indétectable**	958 (M76)	500 (M28)	589,5 (M42)
<i>Dernier dosage disponible Architect®</i>	18,8 (M80)	2,5 (M52)	Indétectable**	1 281 (M76)	1 153 (M26)	194,5 (M36)
<i>Diminution Ag HBs (UI/ml)*</i>	6952,54	314,87	176,8	9027	7 355	4 210,9
<i>Diminution Ag HBs (log₁₀ UI/ml)*</i>	2,92	2,58	2,25	1,02	1,20	1,36
<i>Taux de diminution d'Ag HBs/ an (log₁₀ UI/ml/an)</i>	0,42	0,52	0,63	0,16	0,51	0,39
<i>Charge virale VHB (UI/ml) J0</i>	Indétectable	Indétectable	Indétectable	25	Indétectable	Indétectable
<i>M6</i>	36	Indétectable	Indétectable	Indétectable	Indétectable	Indétectable
<i>M12</i>	Indétectable	12	Indétectable	Indétectable	Indétectable	Indétectable
<i>Dernier bilan disponible</i>	Indétectable	Indétectable	Indétectable**	Indétectable	19	Indétectable
<i>Charge virale VHD (UI/ml) J0</i>	25 520 000	713 000	1 210	726,4	10 084 600	47 126 500
<i>M6</i>	/	8 680	Indétectable	Indétectable	Indétectable	160 654
<i>M12</i>	/	Indétectable	Indétectable	11 840	Indétectable	1 639
<i>Dernier bilan disponible</i>	Indétectable	Indétectable	Indétectable**	Indétectable	Indétectable	Indétectable
<i>ALAT (UI/ml) J0</i>	87	86	34	47	45	322
<i>M6</i>	69	50	30	36	16	73
<i>M12</i>	59	57	33	35	16	60
<i>Dernier bilan disponible</i>	31	65	30**	18	21	49

Tableau 10 : Résumé des marqueurs biologiques au cours du suivi des patients à J0, S24 (M6), S48 (M12) et à la fin du suivi. *Diminution entre J0 et le dernier dosage disponible (différence entre la même technique ou différence entre l'une et l'autre technique, en fonction des données disponibles). **Le dernier dosage disponible pour le patient 3 a été réalisé 6 mois après l'arrêt de son traitement anti-VHD (soit à M54).

Globalement, pour cette partie de l'étude, nous n'avons pas observé de différence de résultats entre les deux techniques de dosage Atellica® et Architect®. Les cinétiques de l'Ag HBs sont similaires quelle que soit la technique utilisée pour chaque patient (Figure 13).

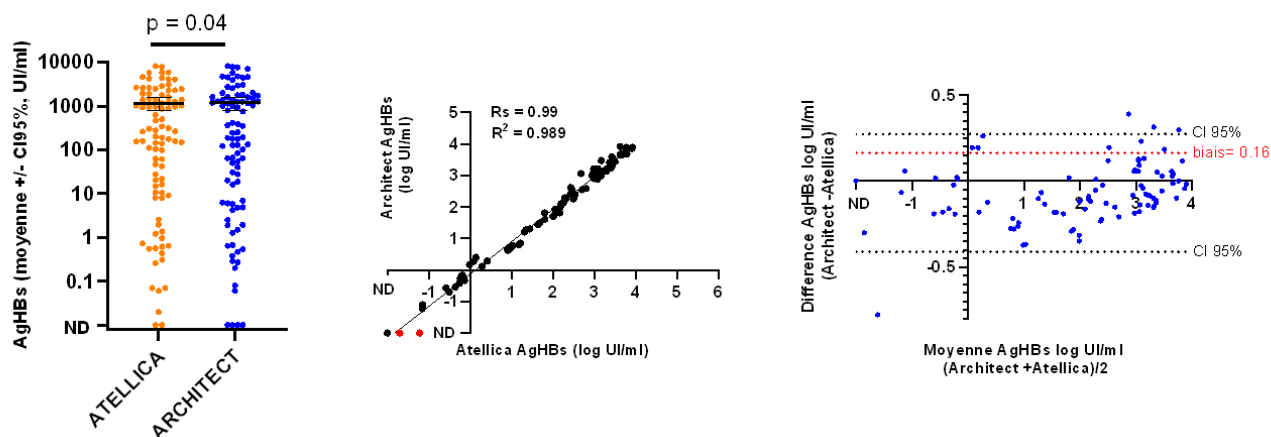


Figure 13 : Comparaison globale des valeurs d'Ag HBs obtenues sur l'étude rétrospective dans les techniques Atellica® et Architect® (de gauche à droite : figure des comparaisons de moyenne, représentation de l'accord entre les deux techniques et représentation de Bland et Altman). Les deux points discordants sur le plan qualitatif apparaissent en rouge sur la figure du milieu qui représente l'accord entre les deux techniques.

La comparaison des valeurs moyennes d'Ag HBs (moyenne des valeurs en test Atellica® = 1180 UI/ml ; moyenne des valeurs en test Architect® = 1216 UI/ml, $p=0.04$) et la représentation de Bland et Altman montrent toujours un léger biais positif en faveur de l'Architect®, résultat déjà retrouvé dans l'étude prospective.

La corrélation entre les deux techniques reste aussi excellente (coefficient de corrélation de Spearman = 0.99) malgré le caractère rétrospectif de cette partie et les différences possibles de conditions pré-analytiques selon la méthode de dosage. A noter que la conversion en \log_{10} des valeurs d'Ag HBs < 1 UI/ml amplifie mathématiquement les différences (cf représentation de Bland et Altman, Figure 13) alors que les valeurs exprimées en UI/ml ne sont pas significativement différentes.

DISCUSSION

Malgré l'existence d'un vaccin efficace, l'infection par le VHB reste un problème majeur de santé publique dans le monde avec environ 1 million de décès liés à cette infection chaque année (1). Le VHD est un virus satellite du VHB : il se retrouve toujours en coinfection avec le VHB et utilise les protéines d'enveloppe Ag HBs de ce dernier pour accomplir son cycle viral. L'hépatite chronique B-delta représente la forme la plus grave d'hépatite virale, liée à une progression accélérée vers la cirrhose et le CHC (100).

Récemment, de nouveaux traitements ont permis d'améliorer la prise en charge des patients avec une hépatite B-delta chronique, avec le besoin de suivre leur efficacité grâce à des marqueurs virologiques pertinents. En complément de la charge virale VHB, l'Ag HBs quantitatif est devenu depuis une décennie un nouveau marqueur de suivi du traitement dans l'hépatite B chronique. Le taux sérique de l'Ag HBs serait corrélé à la quantité d'ADNccc intrahépatique du VHB, et sa quantification est utilisée comme marqueur pour suivre l'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB et prédire la guérison fonctionnelle sous thérapie anti-VHB (104). Pour l'hépatite B chronique, les études ont montré que la clairance de l'Ag HBs (spontanée ou induite par les traitements anti-VHB) est associée à une amélioration clinique, à une survie plus longue et à une incidence réduite de cirrhose et de CHC (105–108). Pour l'infection chronique B-delta, le suivi thérapeutique repose actuellement surtout sur la charge virale VHD sanguine, avec pour objectif principal l'obtention de sa négativation (13). Aujourd'hui, les données relatives au suivi de l'Ag HBs dans les hépatites B-delta chroniques sont encore parcellaires et il n'existe pas de consensus pour définir un seuil d'Ag HBs sérique de bon pronostic (98).

Depuis les années 2010, des tests standardisés sont disponibles pour quantifier l'Ag HBs tel que le test Architect® de la société Abbott®, premier test historiquement utilisé dans les laboratoires (8). L'objectif de notre étude a été d'évaluer la concordance analytique entre deux techniques de quantification de l'Ag HBs utilisées successivement au laboratoire de virologie du CHUGA : le test Architect® et le test Atellica® (Siemens). Notre population d'étude comportait des patients mono-infectés par le VHB et des patients co-infectés par le VHB et le VHD, ces derniers ayant été sélectionnés de manière rétrospective pour obtenir des données de suivi longitudinal du dosage en Ag HBs.

La première partie de notre étude est une comparaison prospective des deux techniques comprenant 311 échantillons de patients suivis pour une hépatite B chronique, analysés de manière simultanée dans des conditions pré-analytiques strictement identiques (dosage du

marqueur sur les deux analyseurs Architect[®] et Atellica[®] connectés sur la chaîne Aptio[®] de l'Unité BIA du laboratoire). Nos résultats montrent une excellente corrélation entre les deux techniques (coefficient de corrélation > 0.99). L'analyse de Bland et Altman montre aussi l'accord entre les deux tests avec une légère différence de quantification en faveur de l'Architect[®] qui donne des résultats en moyenne supérieurs de 0.1 log₁₀ UI/ml par rapport au test Atellica[®]. Considérant cette représentation de Bland et Altman, les résultats de 13 échantillons (soit 4,2% de la totalité de la cohorte) sortent des intervalles de confiance à 95% et sont donc considérés comme discordants entre les deux techniques. Pour 10 échantillons, les valeurs d'Ag HBs sont relativement élevées (> 4 log₁₀ UI/ml), avec des différences inférieures à 0.35 log₁₀ UI/ml. Les 3 autres échantillons concernent des valeurs d'Ag HBs plus faibles (comprises entre 2.8 et 4 log₁₀ UI/ml) avec des différences de valeurs comprises entre 0.35 et 0.5 log₁₀ UI/ml.

Dans une étude comparant les techniques de quantification de l'Ag HBs Architect[®] et Liaison[®] (DiaSorin), les chercheurs ont retenu comme critère de discordance analytique une différence de ±0.5 log₁₀ UI/ml entre les échantillons (8). Dans notre étude prospective, 96,5% des échantillons ont des résultats < 0.1 log₁₀ UI/ml de différence entre les deux techniques et aucun échantillon n'a de différence de résultat excédant 0.5 log₁₀ UI/ml. Sur un plan clinique et dans le cadre d'un suivi de charge virale VHB, une différence significative entre deux résultats est admise lorsque les valeurs diffèrent de ±0.5 log₁₀ UI/ml. Aucun véritable consensus ne semble exister pour caractériser une différence de résultat chez un patient dans le suivi de l'Ag HBs. Dans notre étude rétrospective portant sur le suivi de 6 patients en Ag HBs, nous ne montrons pas de différence de résultats entre les techniques (différence maximale observée de 0.1 log₁₀ UI/ml). Malgré cet excellent accord entre les techniques, il est toujours recommandé de suivre un patient avec la même technique de dosage. A noter que pour le suivi des résultats des patients présentant des taux d'Ag HBs faibles (< 10 UI/ml), il semble plus pertinent de le réaliser en UI/ml plutôt qu'en log₁₀ UI/ml, car la conversion en fonction logarithmique extrapole les différences alors que les résultats exprimés en UI/ml sont comparables sur le plan clinique.

Les rares cas de discordances de résultat observées entre les deux techniques pourraient s'expliquer par l'existence de variants de l'Ag HBs pouvant mieux être détectés par l'une ou l'autre technique. Les mutations critiques pour le diagnostic sont situées dans la séquence codante du déterminant « a » (dans la boucle hydrophile majeure de l'Ag HBs). Tous les immunodosages de l'Ag HBs ont des anticorps qui se lient dans cette région, et des

modifications d'acides aminés à ce niveau peuvent entraîner des résultats faussement négatifs ou des sous-quantifications (109,110). Une étude comparative entre les tests Architect[®], Liaison[®] et Elecsys[®] a montré un impact du génotype et de la présence de ces variants déterminants « a » dans la quantification de l'Ag HBs (111). Pour explorer cette possibilité, les échantillons discordants obtenus dans notre étude seront séquencés au niveau de l'enveloppe (collaboration avec le laboratoire de virologie du CHU de Lyon).

Sur l'ensemble de notre étude, nous avons observé une différence de détection pour 3 échantillons qui étaient non détectés par la technique Architect[®] (<0,05 UI/ml) et faiblement détectés par la technique Atellica[®] (0,02 ; 0,06 et 0,07 UI/ml) suggérant une meilleure sensibilité du test Atellica[®]. Afin de vérifier cette hypothèse, nous testerons l'étalon standard international OMS (référence : 12/226 HBsAg) en procédant par des dilutions limites qui seront analysées dans les deux méthodes de dosage. Certains fournisseurs proposent des tests de quantification Ag HBs ultrasensibles (sensibilité analytique 0,005 UI/ml) qui permettraient d'améliorer la détection de l'Ag HBs dans les infections B occultes ou les réactivations VHB de l'immunodéprimé (65). Dans une étude portant sur 114 patients atteints d'hépatite B chronique qui avaient perdu leur Ag HBs testé par une technique de quantification conventionnelle, 50% des patients avaient un Ag HBs détectable par une technique CLIA à haute sensibilité (112). Dans une autre étude, 1% de patients supplémentaires ont été classés comme positifs pour l'Ag HBs dans un test de dépistage dans un pays à forte prévalence (113). Cependant, peu d'études ont évalué l'intérêt clinique d'utiliser des tests permettant une détection ultrasensible de l'Ag HBs (65).

Nous avons montré une absence de corrélation entre les valeurs d'Ag HBs et de charge virale VHB, résultat cohérent avec ceux retrouvés dans la littérature (106). En effet, la charge virale VHB plasmatique est un marqueur de guérison partielle ne quantifiant pas l'ADNccc et l'ADN intégré du VHB dans les hépatocytes alors que l'Ag HBs est un marqueur dit « fonctionnel » qui est un reflet plus global de « l'imprégnation virale » dans les hépatocytes, en particulier de l'ADNccc (patients Ag HBe positifs) et les différentes formes de particules virales (infectieuses et non infectieuses).

Dans la coinfection B-delta chronique, un traitement bien conduit basé sur les NUC, l'interféron alpha pégylé et le bulevirtide permet de contrôler les réplifications virales durablement, mais la clairance de l'Ag HBs et la séroconversion HBs, qui demeurent des critères ultimes d'efficacité du traitement, sont des objectifs difficilement atteignables en pratique avec les traitements actuels (4).

A ce jour, les critères d'efficacité de traitement n'ont pas été définis par la HAS. Les critères utilisés dans les essais cliniques sont variables (ARN VHD indétectable, diminution de l'ARN VHD $> 2 \log_{10}$ UI/ml, critère combiné alliant diminution $> 2 \log_{10}$ UI/ml et normalisation des transaminases, diminution ou perte de l'Ag HBs). Les sociétés savantes ont néanmoins proposé des critères d'efficacité et d'arrêt des traitements anti-VHD, afin de pouvoir guider les cliniciens dans leurs stratégies thérapeutiques. Le critère principal d'efficacité retenu est l'indétectabilité de l'ARN VHD maintenue jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement, ou *a minima* une réduction d'au moins $2 \log_{10}$ UI/ml de l'ARN VHD en cas de traitement prolongé (4).

Dans l'hépatite B chronique traitée par NUC ou pegIFN α , il a été démontré que plus le taux d'Ag HBs à la fin du traitement est bas, plus le risque de rechute virologique (habituellement défini par un ADN VHB > 2000 UI/ml) et biochimique (habituellement défini par un taux d'ALAT élevé > 2 fois la limite supérieure de la normale) est faible (114), mais aucun seuil optimal d'Ag HBs à atteindre en fin de traitement n'a vraiment été établi. Des études portant sur l'hépatite B chronique ont décrit aussi que le taux d'Ag HBs à la mise sous traitement et la cinétique de décroissance de l'Ag HBs étaient des facteurs prédictifs de la séroclairance de l'Ag HBs. Plus précisément, des taux faibles d'Ag HBs à *baseline* < 1000 UI/ml ou une perte d'Ag HBs $> 0.166 \log_{10}$ UI/ml/an ou $> 0.5 \log_{10}$ UI/ml/an ont été associés à une séroclairance de l'Ag HBs et seraient donc des marqueurs de bon pronostic pour la maladie hépatique associée à l'infection par le VHB (106,115). Concernant l'hépatite B-delta chronique, les études concernant l'Ag HBs sont moins nombreuses. Seules les notions de perte d'Ag HBs (avec ou sans séroconversion anti-HBs), de diminution et de plateau sont employées dans les recommandations comme critère d'efficacité thérapeutique, mais sans plus de précisions en termes d'objectifs chiffrés (4). Chez les patients avec une hépatite B-delta chronique et traités par pegIFN α , une étude a montré qu'un seuil sérique d'Ag HBs < 1000 UI/ml à S24 du traitement permettrait de différencier les patients répondeurs et répondeurs partiels des patients non-répondeurs (116). Chez les patients traités par une bithérapie pegIFN α et BLV (traitement de référence actuellement), les données sont insuffisantes à ce jour pour établir des seuils d'Ag HBs prédictifs de réponse au traitement (87).

Notre évaluation longitudinale a porté spécifiquement sur des patients avec une hépatite B-delta chronique et présentant une diminution d'Ag HBs $> 1 \log_{10}$ UI/ml sous traitement. Avant le début de leur traitement anti-VHD, les six patients sélectionnés présentaient des charges virales VHB indétectables (ou très faiblement positives) et celles-ci sont restées

négatives sur toute la durée de leur traitement. Les charges virales VHD se sont négativées sous traitement chez les six patients. Trois patients ont diminué leur Ag HBs en obtenant des valeurs en dessous du seuil de 1000 UI/ml et deux patients ont atteint des valeurs en dessous du seuil de 10 UI/ml. Un patient qui présentait à J0 de son traitement anti-VHD un Ag HBs à 150 UI/ml a éliminé son Ag HBs après 42 mois de traitement (12 mois de monothérapie BLV + 34 mois de bithérapie) ce qui correspond à une diminution de $0.63 \log_{10}$ UI/ml/an. Cette description clinique au cas par cas ne permet pas de tirer des conclusions générales sur l'intérêt du marqueur Ag HBs quantitatif car nous n'avons étudié qu'un faible nombre de patients et sélectionné uniquement des patients présentant des profils de séroclairance de l'Ag HBs. Une étude avec un effectif de patients plus important et ne comprenant pas de biais de sélection permettrait de mieux évaluer ce marqueur dans la population spécifique des patients coinfectés VHB/VHD. Comme démontré dans l'hépatite B chronique, il serait par exemple intéressant d'analyser si un taux faible en Ag HBs en début ou fin de traitement anti-VHD, ainsi qu'une cinétique élevée de décroissance de l'Ag HBs pourraient représenter des facteurs prédictifs de la disparition de l'Ag HBs et de bons pronostics pour la maladie hépatique.

Notre travail a permis de caractériser la nouvelle technique de quantification de l'Ag HBs Atellica[®] et de montrer que ses performances étaient similaires à la technique Architect[®] historiquement adoptée au laboratoire de virologie. Notre évaluation longitudinale portant spécifiquement sur des patients suivis pour une hépatite B-delta chronique a montré que les techniques pouvaient être interchangeables même si les recommandations en virologie préconisent toujours un suivi avec la même technique et dans le même laboratoire. Actuellement proposé dans le suivi des patients traités pour une hépatite B-delta chronique, le marqueur Ag HBs quantitatif continue à être évalué dans de nouvelles études cliniques proposant des stratégies de traitement prometteuses (7,13,96).

CONCLUSION

La prise en charge et le suivi de l'hépatite B-delta chronique ont évolué ces dernières années, grâce à la disponibilité de nouveaux traitements, au développement de tests de PCR pour quantifier l'ARN du virus de l'hépatite delta et aux nouvelles recommandations émises par les sociétés savantes. Actuellement, les objectifs thérapeutiques dans le traitement de l'hépatite B-delta chronique sont l'obtention d'une charge virale indétectable et d'une normalisation des transaminases sériques. Le suivi de l'antigène HBs quantitatif est aussi proposé comme outil diagnostique pour évaluer la guérison fonctionnelle de l'hépatite B-delta chronique.

L'objectif de mon travail fut de comparer deux méthodes de quantification de l'Ag HBs : le test Architect® historiquement utilisé au laboratoire de virologie du CHUGA et le test Atellica® installé récemment sur la chaîne de Biochimie Immuno-Analyse. Sur 311 échantillons de patients infectés chroniquement par le virus de l'hépatite B et inclus de manière prospective, nous avons montré un excellent accord entre les deux techniques, quelles que soient les valeurs d'Ag HBs. Le test Architect® rendait en moyenne des valeurs légèrement plus élevées que le test Atellica® (+0.1 log₁₀ UI/ml) mais sans impact clinique dans le cadre d'un suivi chez un patient. Notre évaluation longitudinale portant spécifiquement sur six patients suivis pour une hépatite B-delta chronique avec un profil de séroclairance de l'Ag HBs, a montré que les techniques pouvaient être interchangeables même si les recommandations en virologie préconisent toujours un suivi avec la même technique et dans le même laboratoire.

D'une manière générale, étant donné le manque de données dans la littérature, des études multicentriques portant sur un nombre plus important de patients seront nécessaires afin de mieux caractériser le marqueur Ag HBs quantitatif et évaluer son intérêt clinique dans l'hépatite B et delta chronique.

THÈSE SOUTENUE PAR : Léonie BADOT

TITRE :

Evaluation du marqueur sérologique antigène HBs quantitatif dans le suivi des infections par les virus de l'hépatite B et Delta

CONCLUSION :

La prise en charge et le suivi de l'hépatite B-delta chronique ont évolué ces dernières années, grâce à la disponibilité de nouveaux traitements, au développement de tests de PCR pour quantifier l'ARN du virus de l'hépatite delta et aux nouvelles recommandations émises par les sociétés savantes. Actuellement, les objectifs thérapeutiques dans le traitement de l'hépatite B-delta chronique sont l'obtention d'une charge virale indétectable et d'une normalisation des transaminases sériques. Le suivi de l'antigène HBs quantitatif est aussi proposé comme outil diagnostique pour évaluer la guérison fonctionnelle de l'hépatite B-delta chronique.

L'objectif de mon travail fut de comparer deux méthodes de quantification de l'Ag HBs : le test Architect® historiquement utilisé au laboratoire de virologie du CHUGA et le test Atellica® installé récemment sur la chaîne de Biochimie Immuno-Analyse. Sur 311 échantillons de patients infectés chroniquement par le virus de l'hépatite B et inclus de manière prospective, nous avons montré un excellent accord entre les deux techniques, quelles que soient les valeurs d'Ag HBs. Le test Architect® rendait en moyenne des valeurs légèrement plus élevées que le test Atellica® (+0.1 log₁₀ UI/ml) mais sans impact clinique dans le cadre d'un suivi chez un patient. Notre évaluation longitudinale portant spécifiquement sur six patients suivis pour une hépatite B-delta chronique avec un profil de séroclairance de l'Ag HBs, a montré que les techniques pouvaient être interchangeables même si les recommandations en virologie préconisent toujours un suivi avec la même technique et dans le même laboratoire.

D'une manière générale, étant donné le manque de données dans la littérature, des études multicentriques portant sur un nombre plus important de patients seront nécessaires afin de mieux caractériser le marqueur Ag HBs quantitatif et évaluer son intérêt clinique dans l'hépatite B et delta chronique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 5/09/24

**LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE**



Pr Michel SEVE

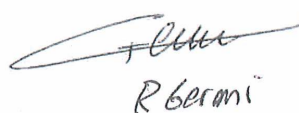
Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE



Dr Julien LUPO

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE



R Gerami

Pr Raphaële GERMI

BIBLIOGRAPHIE

1. Haute autorité de santé. Recommandations de prise en charge des personnes infectées chroniquement par le virus de l'hépatite B. 2023.
2. 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*. déc 1977;18(12):997-1003.
3. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, London WT, Sly DL, Purcell RH. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis*. mai 1980;141(5):590-602.
4. Haute autorité de santé. Recommandations de prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite Delta. 2023.
5. 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*. mars 2019;68(3):512-21.
6. Brunetto MR, Ricco G, Negro F, Wedemeyer H, Yurdaydin C, Asselah T, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *J Hepatol*. août 2023;79(2):433-60.
7. Tan YC, Lee GH, Huang DQ, Lim SG. Future anti-HDV treatment strategies, including those aimed at HBV functional cure. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. juin 2023;43(6):1157-69.
8. Burdino E, Ruggiero T, Proietti A, Milia MG, Olivero A, Caviglia GP, et al. Quantification of hepatitis B surface antigen with the novel DiaSorin LIAISON XL Murex HBsAg Quant: correlation with the ARCHITECT quantitative assays. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. août 2014;60(4):341-6.
9. Lampertico P. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 1 août 2017;67(2):370-98.
10. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 21 juin 2022;7(9):796-829.
11. Fondation ARC. Cancers du foie : les facteurs de risque [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2023-05/Brochure_cancerfoie_SI.pdf
12. Asselah T. Hépatite delta : état des connaissances et nouvelles perspectives thérapeutiques.

13. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D Virus Infection. *N Engl J Med.* 6 juill 2023;389(1):58-70.
14. Santé Publique France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, 8 février 2022, n°3-4 Hépatites B, C et delta : des données épidémiologiques aux recommandations en vue de l'élimination.
15. Gordien E. L'infection par le virus de l'Hépatite Delta, données françaises récentes. *Bull Epidemiol Hebd.* janv 2015;
16. Organisation mondiale de la santé. Stratégies mondiales du secteur de la santé contre, respectivement, le VIH, l'hépatite virale et les infections sexuellement transmissibles pour la période 2022-2030. 2022.
17. Dény P, Zoulim F. Hepatitis B virus: from diagnosis to treatment. *Pathol Biol (Paris).* août 2010;58(4):245-53.
18. Magnius L, Mason WS, Taylor J, Kann M, Glebe D, Dény P, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepadnaviridae. *J Gen Virol.* juin 2020;101(6):571-2.
19. Rizzetto M. The adventure of delta. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* janv 2016;36 Suppl 1:135-40.
20. Negro F, Lok AS. Hepatitis D: A Review. *JAMA.* 26 déc 2023;330(24):2376-87.
21. Karayiannis P. Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread. *Hepatol Int.* nov 2017;11(6):500-8.
22. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Res.* oct 2020;182:104925.
23. Minor MM, Slagle BL. Hepatitis B Virus HBx Protein Interactions with the Ubiquitin Proteasome System. *Viruses.* 24 nov 2014;6(11):4683-702.
24. Moolla N, Kew M, Arbutnot P. Regulatory elements of hepatitis B virus transcription. *J Viral Hepat.* sept 2002;9(5):323-31.
25. Buhlig TS, Bowersox AF, Braun DL, Owsley DN, James KD, Aranda AJ, et al. Molecular, Evolutionary, and Structural Analysis of the Terminal Protein Domain of Hepatitis B Virus Polymerase, a Potential Drug Target. *Viruses.* 22 mai 2020;12(5):570.
26. Lucifora J, Arzberger S, Durantel D, Belloni L, Strubin M, Levrero M, et al. Hepatitis B virus X protein is essential to initiate and maintain virus replication after infection. *J Hepatol.* nov 2011;55(5):996-1003.

27. Seitz S, Iancu C, Volz T, Mier W, Dandri M, Urban S, et al. A Slow Maturation Process Renders Hepatitis B Virus Infectious. *Cell Host Microbe*. 13 juill 2016;20(1):25-35.
28. Patient R, Hourieux C, Roingeard P. Morphogenesis of hepatitis B virus and its subviral envelope particles. *Cell Microbiol*. nov 2009;11(11):1561-70.
29. Heermann KH, Goldmann U, Schwartz W, Seyffarth T, Baumgarten H, Gerlich WH. Large surface proteins of hepatitis B virus containing the pre-s sequence. *J Virol*. nov 1984;52(2):396-402.
30. Rydell GE, Prakash K, Norder H, Lindh M. Hepatitis B surface antigen on subviral particles reduces the neutralizing effect of anti-HBs antibodies on hepatitis B viral particles *in vitro*. *Virology*. 1 sept 2017;509:67-70.
31. Charre C. Étude des génomes complets, amplifiés et séquencés en un seul fragment, des virus de l'hépatite B et Delta circulants chez les patients infectés: mise au point et applications. 2021.
32. Wang KS, Choo QL, Weiner AJ, Ou JH, Najarian RC, Thayer RM, et al. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta (delta) viral genome. *Nature*. 9 oct 1986;323(6088):508-14.
33. Sureau C, Guerra B, Lanford RE. Role of the large hepatitis B virus envelope protein in infectivity of the hepatitis delta virion. *J Virol*. janv 1993;67(1):366-72.
34. Nouredin M, Gish R. Hepatitis Delta: Epidemiology, Diagnosis and Management 36 Years After Discovery. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(1):365.
35. Sarrazin S, Lamanna WC, Esko JD. Heparan sulfate proteoglycans. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 1 juill 2011;3(7):a004952.
36. Rabe B, Glebe D, Kann M. Lipid-mediated introduction of hepatitis B virus capsids into nonsusceptible cells allows highly efficient replication and facilitates the study of early infection events. *J Virol*. juin 2006;80(11):5465-73.
37. Gerelsaikhan T, Tavis JE, Bruss V. Hepatitis B virus nucleocapsid envelopment does not occur without genomic DNA synthesis. *J Virol*. juill 1996;70(7):4269-74.
38. VIRUS_HEPATITE-B.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-B.pdf
39. Lempp FA, Urban S. Hepatitis Delta Virus: Replication Strategy and Upcoming Therapeutic Options for a Neglected Human Pathogen. *Viruses*. 4 juill 2017;9(7):172.

40. Iwamoto M, Saso W, Sugiyama R, Ishii K, Ohki M, Nagamori S, et al. Epidermal growth factor receptor is a host-entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23 avr 2019;116(17):8487-92.
41. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *eLife*. 13 nov 2012;1:e00049.
42. Gripon P, Canine I, Urban S. Efficient inhibition of hepatitis B virus infection by acylated peptides derived from the large viral surface protein. *J Virol*. févr 2005;79(3):1613-22.
43. Chang J, Nie X, Chang HE, Han Z, Taylor J. Transcription of hepatitis delta virus RNA by RNA polymerase II. *J Virol*. févr 2008;82(3):1118-27.
44. Abeywickrama-Samarakoon N, Cortay JC, Sureau C, Alfaiate D, Levrero M, Deny P. Réplication du génome du virus de l'hépatite delta : un rôle pour la petite protéine delta S-HDAg. *Médecine/Sciences*. nov 2018;34(10):833-41.
45. Bordier BB, Marion PL, Ohashi K, Kay MA, Greenberg HB, Casey JL, et al. A Prenylation Inhibitor Prevents Production of Infectious Hepatitis Delta Virus Particles. *J Virol*. oct 2002;76(20):10465-72.
46. Lucifora J, Delphin M. Current knowledge on Hepatitis Delta Virus replication. *Antiviral Res*. 1 juill 2020;179:104812.
47. Locarnini S, Zoulim F. Molecular genetics of HBV infection. *Antivir Ther*. 2010;15 Suppl 3:3-14.
48. Kay A, Zoulim F. Hepatitis B virus genetic variability and evolution. *Virus Res*. août 2007;127(2):164-76.
49. Ngui SL, Teo CG. Hepatitis B virus genomic heterogeneity: variation between quasispecies may confound molecular epidemiological analyses of transmission incidents. *J Viral Hepat*. sept 1997;4(5):309-15.
50. Chevaliez S, Roudot-Thoraval F, Brouard C, Gordien E, Zoulim F, Bricler 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 Innov Hepatol*. déc 2022;4(12):100593.
51. Kramvis A. Genotypes and Genetic Variability of Hepatitis B Virus. *Intervirology*. 15 juill 2014;57(3-4):141-50.

52. Lin CL, Kao JH. Hepatitis B Virus Genotypes and Variants. *Cold Spring Harb Perspect Med.* mai 2015;5(5):a021436.
53. Pivert A. Mutations dans la région précore du virus de l'hépatite B et fibrose hépatique: approche épidémiologique et application fondamentale. 2017.
54. 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* Baltimore Md. déc 2017;66(6):1826-41.
55. 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 Hepatology*. nov 2020;73(5):1046-62.
56. 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* Baltimore Md. avr 2018;67(4):1560-99.
57. AFEF. Management of persons with hepatitis B or hepatitis C virus infection [Internet]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/recommandation/management-of-persons-with-hepatitis-b-or-hepatitis-c-virus-infection/>
58. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology International*. janv 2016;10(1):1-98.
59. Organisation mondiale de la santé. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection [Internet]. World Health Organization; 2015. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305553/>
60. Hilleret MN, Flacher E, Germi R, Lupo J, Larrat S. Reflex testing automatization for HBsAg carriers: A novel era for hepatitis delta management. *JHEP Rep.* 10 juin 2023;6(1):100813.
61. Pondé RA de A. The underlying mechanisms for the « isolated positivity for the hepatitis B surface antigen (HBsAg) » serological profile. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. févr 2011;200(1):13-22.
62. Pondé RAA. Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* avr 2013;32(4):461-76.
63. Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. *Lancet Lond Engl.* 25 mars 2023;401(10381):1039-52.

64. Gordien E. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire. 2015. L'infection par le virus de l'hépatite Delta. Données françaises récentes. Disponible sur: https://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2015/19-20/2015_19-20_3.html
65. Charre C, Levrero M, Zoulim F, Scholtès C. Non-invasive biomarkers for chronic hepatitis B virus infection management. *Antiviral Res.* sept 2019;169:104553.
66. Santé Publique France. Santé Publique France. 2023. Liste des maladies à déclaration obligatoire. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>
67. AEMIP. Virus de l'hépatite B (HBV) [Internet]. 2022. Disponible sur: https://aemip.fr/?page_id=3750
68. Abaalkhail FA, Al-Hamoudi WK, Khathlan A, Alghamdi S, Alghamdi M, Alqahtani SA, et al. SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus – An update. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc.* 6 mai 2021;27(3):115-26.
69. Saravanan S, Shankar EM, Vignesh R, Ganesh PS, Sankar S, Velu V, et al. Occult hepatitis B virus infection and current perspectives on global WHO 2030 eradication. *J Viral Hepat.* juill 2024;31(7):423-31.
70. Gkouvatsos K, Goossens N, Spahr L, Negro F. [Hepatitis B: new guidelines of disease management]. *Rev Med Suisse.* 30 août 2017;13(572):1458-63.
71. Yurdaydın C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat.* nov 2010;17(11):749-56.
72. 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 Off Publ Braz Soc Infect Dis.* 2020;24(5):434-51.
73. National Institute for Health and Care Excellence. Hepatitis B (chronic): diagnosis and management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553697/>
74. Lampertico P, Roulot D, Wedemeyer H. Bulevirtide with or without pegIFN α for patients with compensated chronic hepatitis delta: From clinical trials to real-world studies. *J Hepatol.* nov 2022;77(5):1422-30.

75. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, 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. *J Hepatol.* 1 avr 2019;70:e81.
76. Tarik A, Stefan AS, Pavel B, Marc B, Hélène F, Sebastian GG, et al. Safety and Efficacy of Bulevirtide Monotherapy and in Combination with Peginterferon alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis Delta: 24-week Interim Data of MYR204 Phase 2b Study.
77. Spaan M, Carey I, Bruce M, Shang D, 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. *J Hepatol.* juin 2020;72(6):1097-104.
78. Heidrich B, Yurdaydın C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatol Baltim Md.* juill 2014;60(1):87-97.
79. Wedemeyer H, Yurdaydın 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.* 27 janv 2011;364(4):322-31.
80. VIDAL [Internet]. PEGASYS. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/pegasys-22281.html>
81. 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.* janv 2021;185:104995.
82. Keskin O, Wedemeyer H, Tüzün A, Zachou K, Deda X, Dalekos GN, et al. Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* déc 2015;13(13):2342-2349.e1-2.
83. 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.* janv 2023;23(1):117-29.
84. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, 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 co-infection. *J Hepatol.* 1 août 2020;73:S52-3.

85. 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.* sept 2016;65(3):490-8.
86. VIDAL [Internet]. Bulevirtide : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bulevirtide-26064.html>
87. Asselah T, Chulanov V, Lampertico P, Wedemeyer H, Streinu-Cercel A, Pântea V, et al. Bulevirtide Combined with Pegylated Interferon for Chronic Hepatitis D. *N Engl J Med.* 6 juin 2024;
88. De Ledinghen V, Hermabessière 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. *J Hepatol.* 1 juill 2022;77:S833.
89. Gordien E, Scholtes C, Fontaine H, Fougerou-Leurent C. Real life study of bulevirtide in chronic hepatitis delta: preliminary results of the ANRS HD EP01 BuleDelta prospective cohort. *JHEP* [Internet]. juill 2022; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/361777501_Real_life_study_of_bulevirtide_in_chronic_hepatitis_delta_preliminary_results_of_the_ANRS_HD_EP01_BuleDelta_prospective_cohort
90. AASLD. Treatment with 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 [Internet]. 2022. Disponible sur: https://www.natap.org/2022/AASLD/AASLD_85.htm
91. 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.* oct 2015;15(10):1167-74.
92. 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. *Hepatol Baltim Md.* avr 2018;67(4):1224-36.
93. Yurdaydin C, Keskin O, Yurdcu E, Çalışkan A, Önem S, Karakaya F, et al. A phase 2 dose-finding study of lonafarnib and ritonavir with or without interferon alpha for chronic delta hepatitis. *Hepatol Baltim Md.* juin 2022;75(6):1551-65.
94. 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. *J Hepatol.* 31 déc 2017;66:S101-2.

95. Koh C, Hercun J, Rahman F, Huang A, 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. *J Hepatol.* 1 août 2020;73:S130.
96. 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.* déc 2017;2(12):877-89.
97. Etzion O, Hamid S, Lurie Y, Gane EJ, Yardeni D, Duehren S, et al. Treatment of chronic hepatitis D with peginterferon lambda-the phase 2 LIMT-1 clinical trial. *Hepatol Baltim Md.* 1 juin 2023;77(6):2093-103.
98. Metin O, Zeybel M, Yurdaydin C. Treatment endpoints for chronic hepatitis D. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* août 2023;43 Suppl 1:60-8.
99. Loureiro D, Castelnaud C, Tout I, Boyer N, Narguet S, Menasria Benazzouz S, et al. New therapies for hepatitis delta virus infection. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* juin 2021;41 Suppl 1:30-7.
100. Lampertico P, Degasperis E, Sandmann L, Wedemeyer H. Hepatitis D virus infection: Pathophysiology, epidemiology and treatment. Report from the first international delta cure meeting 2022. *JHEP Rep.* 28 juin 2023;5(9):100818.
101. Moini M, Fung S. HBsAg Loss as a Treatment Endpoint for Chronic HBV Infection: HBV Cure. *Viruses.* 22 mars 2022;14(4):657.
102. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatol Baltim Md.* mai 2010;51(5):1531-7.
103. Ponzetto A, Hoyer BH, Popper H, Engle R, Purcell RH, Gerin JL. Titration of the infectivity of hepatitis D virus in chimpanzees. *J Infect Dis.* janv 1987;155(1):72-8.
104. Sung JJY, Wong ML, Bowden S, Liew CT, Hui AY, Wong VWS, et al. Intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA can be a predictor of sustained response to therapy. *Gastroenterology.* juin 2005;128(7):1890-7.
105. Mak LY, Seto WK, Fung J, Yuen MF. Use of HBsAg quantification in the natural history and treatment of chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* janv 2020;14(1):35-46.

106. Seto WK, Wong DKH, Fung J, Huang FY, Lai CL, Yuen MF. Reduction of hepatitis B surface antigen levels and hepatitis B surface antigen seroclearance in chronic hepatitis B patients receiving 10 years of nucleoside analogue therapy. *Hepatology* Baltimore, Md. sept 2013;58(3):923-31.
107. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, Ripault MP, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. *Hepatology* Baltimore, Md. avr 2009;49(4):1151-7.
108. Yip TCF, Wong GLH, Chan HLY, Tse YK, Lam KLY, Lui GCY, et al. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. *J Hepatology*. mars 2019;70(3):361-70.
109. Chen YC, Delbrook K, Dealwis C, Mimms L, Mushahwar IK, Mandeck W. Discontinuous epitopes of hepatitis B surface antigen derived from a filamentous phage peptide library. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 5 mars 1996;93(5):1997-2001.
110. Locarnini SA. Hepatitis B virus surface antigen and polymerase gene variants: potential virological and clinical significance. *Hepatology* Baltimore, Md. janv 1998;27(1):294-7.
111. Thibault V, Servant-Delmas A, Ly TD, Roque-Afonso AM, Laperche S. Performance of HBsAg quantification assays for detection of Hepatitis B virus genotypes and diagnostic escape-variants in clinical samples. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. avr 2017;89:14-21.
112. Ozeki I, Nakajima T, Suii H, Tatsumi R, Yamaguchi M, Kimura M, et al. Analysis of hepatitis B surface antigen (HBsAg) using high-sensitivity HBsAg assays in hepatitis B virus carriers in whom HBsAg seroclearance was confirmed by conventional assays. *Hepatology Res Off J Jpn Soc Hepatology*. févr 2018;48(3):E263-74.
113. Yang R, Song G, Guan W, Wang Q, Liu Y, Wei L. The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. *J Virol Methods*. févr 2016;228:39-47.
114. Peters MG, Yuen MF, Terrault N, Fry J, Lampertico P, Gane E, et al. Chronic Hepatitis B Finite Treatment: Similar and Different Concerns With New Drug Classes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 10 avr 2024;78(4):983-90.
115. Seto WK, Wong DKH, Fung J, Hung IFN, Fong DYT, Yuen JCH, et al. A large case-control study on the predictability of hepatitis B surface antigen levels three years before hepatitis B surface antigen seroclearance. *Hepatology* Baltimore, Md. sept 2012;56(3):812-9.

116. Niro GA, Smedile A, Fontana R, Olivero A, Ciancio A, Valvano MR, et al. HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: on-treatment prediction of response. *Aliment Pharmacol Ther.* sept 2016;44(6):620-8.

ANNEXES

Ag HBs – Ac anti HBs – Ac anti HBc -	Absence de contact avec le VHB. En cas de suspicion d'infection récente, un contrôle de ces marqueurs est nécessaire trois mois après. Une vaccination peut être proposée selon les recommandations en vigueur.
Ag HBs – Ac anti HBs + Ac anti HBc -	Profil compatible avec une immunité vaccinale ou une injection d'immunoglobulines (taux protecteur d'Ac anti-HBs défini par l'OMS > 10 UI/L et >100 UI/L pour les professionnels de santé).
Ag HBs – Ac anti HBs + Ac anti HBc +	Profil compatible avec une infection ancienne par le VHB. Le patient est considéré comme actuellement guéri mais une réactivation reste possible en cas d'immunodépression sévère.
Ag HBs – Ac anti HBs – Ac anti HBc +	Profil compatible avec une infection ancienne par le virus de l'hépatite B avec disparition des Ac anti-HBs. Le patient est considéré comme actuellement guéri mais une réactivation reste possible en cas d'immunodépression sévère. Profil ne pouvant exclure (rare) : <ul style="list-style-type: none"> - Une guérison en cours (les Ac anti HBs vont apparaître) - Une infection occulte ou un mutant de l'Ag HBs - Un faux positif pour l'Ac anti-HBc
Ag HBs + Ac anti HBs – Ac anti HBc +	Profil compatible avec une infection par le VHB en cours (aigue ou chronique). A contrôler sur un second prélèvement. On conseille la réalisation d'une PCR VHB afin d'évaluer le niveau de réplication virale. La réalisation d'une sérologie delta est également recommandée. Une consultation spécialisée est recommandée pour la prise en charge du patient.
Ag HBs + Ac anti HBs + Ac anti HBc +	Profil compatible avec une séroconversion HBs en cours. Profil ne pouvant pas exclure une infection chronique avec présence d'Ac anti-HBs (situation exceptionnelle). Un contrôle de cette sérologie dans trois mois est recommandé.
Ag HBs – IgM anti-HBc -	Pas de marqueur en faveur d'une hépatite B aigue
Ag HBs + IgM anti-HBc +	Profil compatible avec une infection aigue par le virus de l'hépatite B ou réactivation virale. A contrôler sur un second prélèvement. On conseille la réalisation d'une PCR VHB afin d'évaluer le niveau de réplication virale. La réalisation d'une sérologie delta est également recommandée.
Ag HBs + Ag HBe + Ac anti-HBe -	Profil compatible avec une infection par le VHB en cours (aigue ou chronique). La positivité de l'Ag HBe signe une réplication virale importante.
Ag HBs + Ag HBe – Ac anti-HBe -	Profil compatible avec une infection chronique par le VHB. La négativité de l'Ag HBe ne permet pas de conclure sur le niveau de réplication virale (mutation Pré-Core/Core possible). On conseille la réalisation d'une PCR VHB afin d'évaluer le niveau de réplication virale.

Annexe 1 : Commentaires d'interprétation biologique en fonction des marqueurs sérologiques d'hépatite B, d'après la procédure « guide de validation biologique en sérologie virale » du laboratoire de virologie du CHUGA.



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

ÉVALUATION DU MARQUEUR SÉROLOGIQUE ANTIGÈNE HBS QUANTITATIF DANS LE SUIVI DES INFECTIONS PAR LES VIRUS DE L'HÉPATITE B ET DELTA

Résumé :

La prise en charge et le suivi de l'hépatite B-delta chronique ont évolué ces dernières années grâce à la disponibilité de nouveaux traitements, au développement des tests de PCR pour quantifier l'ARN du virus de l'hépatite delta (VHD) et à l'actualisation des recommandations émises par les sociétés savantes. Actuellement, les objectifs thérapeutiques recommandés par la *Haute Autorité de Santé* dans le traitement de l'hépatite B-delta sont l'obtention d'une charge virale VHD plasmatique indétectable et d'une normalisation des transaminases sériques. Le suivi de l'antigène HBs quantitatif est aussi proposé comme outil diagnostique pour évaluer la guérison fonctionnelle de l'hépatite B-delta chronique.

L'objectif de notre étude fut de comparer deux méthodes de quantification de l'antigène HBs, le test Architect® historiquement utilisé au laboratoire de virologie du CHU Grenoble-Alpes et le test Atellica® installé récemment sur la chaîne de Biochimie Immuno-Analyse. Sur 311 échantillons de patients avec une hépatite B chronique et inclus de manière prospective, nous avons montré une excellente corrélation entre les deux techniques (coefficient de corrélation Spearman = 0.99 ; IC 95% [0.9877-0.9922]) et un excellent accord selon la représentation de Bland et Altman, quelles que soient les valeurs d'Ag HBs (moins de 5% de résultats en dehors des IC 95%). Le test Architect® rendait en moyenne des valeurs légèrement plus élevées que le test Atellica® (+ 0.1 log₁₀ UI/ml ; IC 95% ± 0.3 log₁₀ UI/ml) mais sans impact dans le cadre d'un suivi chez un patient. Aucun échantillon ne différait de plus de 0.5 log₁₀ UI/ml entre les deux techniques. Pour 5 échantillons (soit 1,6% de la cohorte), la différence entre les deux méthodes de dosage étaient comprises entre 0.3 et 0.5 log₁₀ UI/ml. Trois échantillons avec des valeurs faibles en Ag HBs (< 0.07 UI/ml) furent détectés en test Atellica® mais pas en test Architect®, suggérant une légère différence de sensibilité entre les deux techniques et demandant des investigations complémentaires. Notre évaluation longitudinale portant spécifiquement sur six patients suivis pour une hépatite B-delta chronique avec un profil de séroclairance de l'Ag HBs a montré que les techniques pouvaient être interchangeables, même si les recommandations en virologie préconisent un suivi avec la même technique et dans le même laboratoire.

D'une manière générale, des études multicentriques portant sur un nombre plus important de patients seront nécessaires afin de mieux caractériser le marqueur Ag HBs et évaluer son intérêt clinique dans l'hépatite B et delta chronique.

Mots clés : Virus de l'hépatite delta, Virus de l'hépatite B, Antigène HBs quantitatif, suivi thérapeutique, Bulevirtide, Interféron alpha pégylé

Spécialité : Biologie médicale