

ÉPIDÉMIOLOGIE/EPIDEMIOLOGY

Hépatites Delta en Afrique: particularités épidémiologiques et cliniques

Delta hepatitis in Africa: epidemiological and clinical particularities

Françoise LUNEL FABIANI*, Ahmed EL BARA, Cheikh Tijani HAMED,
Hélène LE GUILLOU GUILLEMETTE

RÉSUMÉ En 2022, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estimait que les infections par le virus de l'hépatite B (VHB) avaient causé 1,5 millions de décès, imputables pour la plupart aux complications des infections chroniques, cirrhose et carcinome hépatocellulaire (CHC). Malgré la disponibilité d'un vaccin, 296 millions de personnes étaient chroniquement infectées en 2019. L'Asie et l'Afrique sont les continents les plus impactés par cette infection, avec pour l'Afrique entière environ 100 millions de sujets infectés.

Le virus de l'hépatite Delta ou D (VHD), qui est un virus « satellite » du VHB, est souvent méconnu et son diagnostic reste négligé. Il est pourtant associé à des formes fulminantes aiguës et des formes chroniques d'hépatite entraînant une évolution plus rapide vers la cirrhose et le CHC que lors de la mono-infection par le VHB. La recherche sur ces deux virus VHB et VHD a beaucoup progressé ces dernières années, et de nouveaux traitements sont actuellement en développement.

Chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (PvVIH), les maladies hépatiques représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité. Du fait des modes de transmission communs, les doubles ou triples infections VIH/VHB ou VIH/VHB/VHD sont relativement fréquentes, en particulier dans les régions d'endémicité du VHB comme l'Afrique. Cependant, si aujourd'hui la plupart des patients co-infectés bénéficient d'un traitement efficace à la fois contre le VIH et le VHB, celui-ci n'est pas actif sur le VHD. En Afrique, les hépatites B et D ont déjà fait l'objet de plusieurs travaux. Cependant, la fréquence et les conséquences cliniques de ces co-infections n'ont été que peu étudiées en population générale et chez les PvVIH.

Cette mise au point cherche à actualiser les données épidémio-cliniques et les perspectives thérapeutiques des co-infections par le VHD ou triples infections (VIH/VHB/VHD) en Afrique.

Mots clés : VIH, VHB, VHD, Sévérité des maladies hépatiques, Afrique, Mauritanie

ABSTRACT In 2022, the World Health Organization (WHO) estimated that hepatitis B virus (HBV) infections caused 1.5 million deaths, mostly attributable to complications from chronic infections, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Despite the availability of a vaccine, 296 million people were chronically infected in 2019. Asia and Africa are the continents most affected by this infection, with around 100 million people infected in Africa as a whole.

Hepatitis Delta or D virus (HDV), which is a "satellite" virus of HBV, is often misunderstood and its diagnosis remains neglected. However, it is associated with acute fulminant forms and chronic forms of hepatitis leading to a more rapid evolution towards cirrhosis and HCC than during HBV mono-infection. Research on these two viruses HBV and HDV has progressed a lot in recent years, and new treatments are currently in development.

Cet article en libre accès est distribué selon les termes de la licence Creative Commons CC BY 4.0

In people living with the human immunodeficiency virus (PIHIV), liver disease is a major cause of morbidity and mortality. Due to common modes of transmission, dual or triple HIV/ HBV or HIV/HBV/HDV infections are relatively common, particularly in HBV endemic regions such as Africa. However, while today most co-infected patients benefit from effective treatment against both HIV and HBV, the latter is not active against HDV. In Africa, hepatitis B and D have already been the subject of several studies. However, the frequency and clinical consequences of these co-infections have been little studied in the general population and in PIHIV.

This review seeks to update the epidemiological and clinical data and the therapeutic perspectives of HDV co-infections or triple infections (HIV-HBV-HDV) in Africa.

Keywords: HIV, HBV, HDV, Liver disease severity, Africa, Mauritania

INTRODUCTION

Selon l'OMS, en 2019, 316 millions [43] de personnes étaient chroniquement infectées par le virus de l'hépatite B (VHB) dans le monde avec un risque élevé de développer une maladie hépatique sévère. En Afrique, toujours selon l'OMS, on dénombre plus de 100 millions de porteurs du VHB [56,84].

L'infection chronique par le VHB représente donc, encore aujourd'hui, un problème de santé majeur avec, chez les personnes porteuses chroniques de l'antigène HBs (AgHBs) à travers le monde, plus de 820 000 morts chaque année des complications liées à l'infection VHB. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la troisième cause de mortalité par cancer, la plupart des cas résultant d'une infection chronique par le VHB. Il est très fréquent en Afrique [26].

Les traitements actuels permettent de contrôler la réplication mais ne permettent pas d'éliminer le virus du fait de sa persistance sous forme d'ADN circulaire covalent clos (ADNccc) dans le noyau des hépatocytes infectés [36]. Selon des estimations en 2020, seulement 30,4 millions des personnes infectées connaissaient leur statut et seulement 6,6 millions bénéficiaient d'un traitement antiviral [84]. Seul un petit nombre de pays africains disposent de plans d'action nationaux pour lutter contre les hépatites virales. De nombreux obstacles empêchent le développement de stratégies nationales visant à améliorer la prévention, la prise en charge et le traitement des hépatites virales [43].

Le virus de l'hépatite Delta (VHD) fait partie

des pathologies les plus négligées, en particulier dans les pays à ressources limitées. En effet, son diagnostic est rarement fait, en raison de la méconnaissance de cette infection et du prix des réactifs. Il est pourtant associé à des formes graves, aiguës fulminantes et chroniques entraînant une évolution plus rapide vers la cirrhose et le CHC que lors de la mono-infection par le VHB [26]. Avec la découverte du récepteur cellulaire du VHB et une meilleure compréhension de la multiplication virale, d'énormes progrès ont été faits et de nouveaux traitements sont en développement [62].

Dans le monde, plus de 38,4 millions de personnes sont infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les deux tiers vivent en Afrique subsaharienne [85].

Le VIH, le VHB et le VHD partagent des voies de transmission similaires et des zones d'endémicité communes [120]. Chez les personnes vivant avec le VIH (PvVIH), les maladies hépatiques représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité, notamment depuis la démocratisation des thérapies antirétrovirales (ARV) qui ont permis l'allongement de leur espérance de vie [106]. Les statistiques estiment que 10 % des PvVIH sont co-infectées par le virus de l'hépatite B [42]. De plus, environ 14 % des patients atteints d'hépatite B seraient également infectés par le VHD avec des prévalences variables en fonction du pays [40].

Nous présentons ci-après un état des lieux sur ces doubles ou triples infections en Afrique,

en commençant par un rappel rapide sur les infections par le VHB en Afrique, qui nous a paru indispensable, en raison de l'étroit lien entre ces 2 infections.

L'HÉPATITE B

Aspects virologiques

Le VHB est un virus enveloppé à ADN circulaire, partiellement double brin. L'enveloppe entoure la nucléocapside icosédrique qui elle-même entoure le génome viral qui se présente sous la forme d'une molécule d'ADN de 3200 paires de bases. Le virus dispose de quatre cadres de lecture ouverts (ORF/Open Reading Frame) nommés S, C, P et X. Les gènes S, pré-S1 et pré-S2 codent pour les protéines d'enveloppe. Le gène C code pour la protéine de capsid et la région pré-C code pour l'AgHBe. La région P code pour l'ADN polymérase virale qui possède à la fois des activités de transcriptase inverse, d'ADN polymérase ADN-dépendante et de RNase H. La région X code pour le polypeptide X, protéine transactivatrice possédant un potentiel oncogène [52,104,105]. Les niveaux élevés de production virale confèrent au VHB un fort potentiel de variabilité génétique [92]. Il en résulte une variabilité inter-individuelle du VHB, avec 10 génotypes (A à J) et plusieurs sous-génotypes identifiés [5,129]. Les génotypes prédominants en Afrique sont les génotypes A, D et E [119].

Il existe également une variabilité phénotypique du VHB. Des mutants peuvent être sélectionnés sous la pression immunologique ou médicamenteuse [112]. On dénombre principalement :

- des mutants dans l'enveloppe, responsables d'un certain nombre d'échecs de la vaccination anti-VHB ;
- des mutants dans la polymérase, qui sont responsables de résistance aux antiviraux, comme la lamivudine ;
- et enfin, des mutants du promoteur basal du core (BCP) et du gène Pré-C qui se caractérisent par des hépatites chroniques AgHBe négatives et, pour les mutants dans le BCP, une diminution de la production de l'AgHBe. Ces mutants sont associés,

pour certains auteurs, à une plus grande sévérité de la maladie hépatique [32].

Aspects épidémiologiques

L'OMS distingue 3 zones d'endémicité [87] :

- une zone de faible endémicité caractérisée par un taux de positivité de l'AgHBs inférieure à 2 % correspondant aux pays d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord [32] ;
- une zone d'endémicité intermédiaire, où la prévalence de l'AgHBs oscille entre 2 et 8 %, englobant l'Asie du Sud-Est et le bassin méditerranéen oriental ;
- une zone d'endémicité élevée supérieure ou égale à 8 % regroupant l'Afrique, avec 100 millions environ de sujets infectés, et les régions du Pacifique occidental avec également près de 100 millions de porteurs chroniques [16,87,91,101].

L'OMS estime l'incidence de l'infection par le VHB à plus de 1,5 million de cas par an dans le monde [43,84]. On estime que 56 à 98 % des Africains ont été en contact avec le virus de l'hépatite B et 70 % des cas d'hépatite B dans le monde sont concentrés en Afrique [108]. L'épidémiologie de l'infection par le VHB en Afrique est difficile à apprécier car la plupart des études n'ont recherché que l'AgHBs, et non les marqueurs indirects d'infection ancienne en particulier les Ac anti-HBc [14]. L'Afrique du Nord est considérée comme une zone d'endémicité intermédiaire avec une prévalence de 2 à 7 %, tandis que l'Afrique subsaharienne est une zone de haute endémicité avec une prévalence comprise entre 8 et 18 % [43,64] (Fig. 1). Le Maghreb semble donc peu touché avec des taux de prévalence de l'ordre de 1,09 % au Maroc et 2,89 % en Algérie [101]. En revanche, l'Afrique subsaharienne a des taux de prévalence très importants rapportés en Guinée (10,8 %) [12], au Liberia (10 %), au Niger (8,7 %), au Mali (5 %) [43], au Nigeria (9,9 %) [43], au Sénégal (6,4 %) [43] et au Cameroun (4 à 20 %) [31]. En Mauritanie, des études montrent une prévalence allant de 10,7 % de l'AgHBs chez les femmes enceintes, 15 % chez les donneurs de sang jusqu'à 17,15 % chez les patients hospitalisés [74,78,79].

Dans ces régions, la proportion des infections chroniques en fait la principale cause de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire avec une mortalité élevée et des conséquences socio-économiques importantes [34,88].

Sur le plan vaccinal, selon l'OMS, en 2021, la couverture de la vaccination systématique des enfants contre l'hépatite B était estimée à 72 % dans la région, ce qui est insuffisant. La vaccination à la naissance est administrée seulement dans 14 pays africains [14].

Aspects cliniques, histoire naturelle et évaluation de la maladie hépatique

L'infection aiguë par le VHB va entraîner une hépatite aiguë, fulminante dans 1 % des cas environ [116]. Dans 5 à 10 % des cas, chez l'adulte, l'infection devient chronique. Elle le devient aussi chez 30 % des enfants infectés avant 5 ans et jusqu'à 90 % chez le nourrisson contaminé par transmission verticale [35].

L'évolution naturelle de l'infection chronique par le VHB est caractérisée par 5 phases basées

sur la présence ou non de l'AgHBe, les taux de l'ADN du VHB et des transaminases [35]. On distingue ainsi :

1. l'infection chronique AgHBe positive ;
2. l'hépatite chronique AgHBe positive ;
3. l'infection chronique AgHBe négative ;
4. l'hépatite chronique AgHBe négative ;
5. l'hépatite résolutive avec perte de l'AgHBs.

L'évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique est essentielle pour établir le stade de l'infection chronique et décider ou non de l'initiation d'un traitement. Elle reposait autrefois sur la ponction biopsie hépatique (PBH). Aujourd'hui des marqueurs non invasifs sont utilisés. Ces tests ou méthodes ont été validés chez les adultes atteints d'hépatite B chronique (HBC). Ils sont utilisés essentiellement pour exclure une fibrose avancée.

L'« aspartate aminotransferase to platelet » ratio index (APRI) correspond au rapport entre les taux des plaquettes et des ASAT. Le « *fibrosis-4 index* » (FIB-4) est basé sur un score, calculé à partir des taux d'ASAT, d'ALAT, des plaquettes et de l'âge [109]. Les scores FIB-4 et APRI sont peu coûteux mais comportent des biais lorsqu'il existe d'autres causes d'élévation des transaminases et de thrombopénie ; une variabilité forte en fonction de l'âge est aussi notée pour le FIB-4.

Les marqueurs commerciaux sanguins tels que le FibroTest® [93] et le Fibromètre® [17], ou morphométriques tels que l'élastographie impulsionnelle (FibroScan®) pourraient être utilisés préférentiellement ; leur fiabilité est meilleure, mais ils sont onéreux et pas toujours aisément accessibles. En l'absence de signes cliniques de cirrhose, l'évaluation de la fibrose se fait idéalement sur la base de deux tests sanguins (APRI et FIB-4) ou le FibroScan® et un test sanguin [109].

Des recommandations pour le traitement des hépatites B ont été faites par les sociétés savantes (AFEF, EASL, AASLD, APASL) et sont reprises dans une revue récente du *Lancet* et par l'OMS [56]. En résumé, en Afrique, les analogues nucléotidiques utilisés dans les infections à VIH sont privilégiés et les indications reposent sur la présence d'une fibrose (marqueurs indirects) et/ou d'une

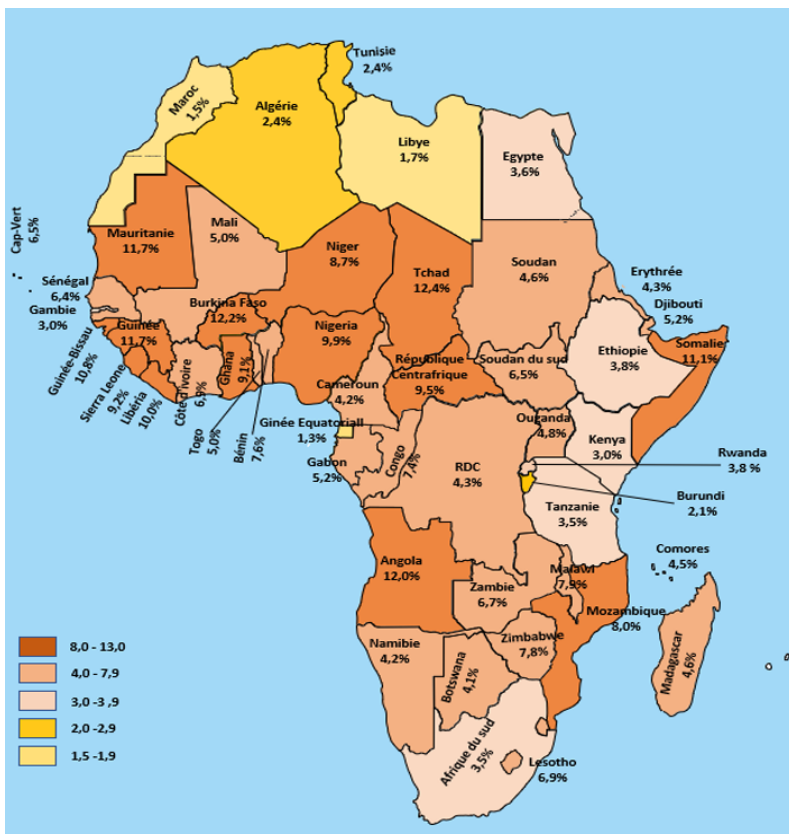


Figure 1 : Prévalence de l'hépatite B en Afrique, d'après GBD 2019 Hepatitis B collaborators [43], <http://ghdx.healthdata.org/>
Figure 1: Prevalence of hepatitis B in Africa, from GBD 2019 Hepatitis B collaborators [43], <http://ghdx.healthdata.org/>

augmentation prolongée des transaminases (correspondant aux phases 2 et 4 de l'infection, citées plus haut) [35].

L'HÉPATITE DELTA

Aspects virologiques

L'antigène Delta a été identifié chez des patients atteints d'une infection chronique par le VHB par Rizetto en 1977 [95]. L'équipe de Wang a réussi à cloner et séquencer le génome du VHD dans les années 1980 [121]. La particule virale Delta est sphérique, d'un diamètre de 36 nm, l'enveloppe est constituée par les protéines de l'enveloppe du VHB. Elle entoure une nucléocapside qui contient l'antigène Delta et l'ARN génomique [65]. Le génome est constitué d'un brin d'ARN monocaténaire de polarité négative composé d'environ 1680 nucléotides [66]. L'antigène Delta est composé de deux isoformes S pour *small* de 24 kDa et L pour *large* de 27 kDa qui jouent un rôle très important dans le cycle viral [3,114].

Le génome du VHD possède aussi un cadre de lecture ouvert qui code pour les 2 isoformes de la protéine Delta. La réplication du génome du VHD s'effectue dans le noyau par un mécanisme de cercle roulant [20,113]. Le VHD a également une diversité génétique importante, qui a conduit à une classification en 8 génotypes. Le génotype 1 est le plus fréquent et est trouvé sur tous les continents, le plus souvent associé au génotype D du VHB. Les génotypes 5 à 8 sont présents en Afrique centrale et de l'Ouest avec le génotype 1 identifié notamment au Cameroun, Gabon, Nigeria, Ghana et en Mauritanie, et associés le plus souvent aux génotypes VHB/E et VHB/A [120].

Aspects diagnostiques

Les IgM anti-Delta sont les premières produites, concomitamment aux IgM anti-HBc dans le cas de co-infection. Elles sont détectables 2 à 4 semaines après une surinfection Delta. En cas d'infection résolutive, elles disparaissent en 12 semaines. À la différence des autres infections virales, les IgM peuvent persister dans l'hépatite Delta chronique. Leur présence indique une infection active.

Cependant, elles peuvent être absentes chez certains patients. Ce marqueur n'est donc pas assez informatif pour le diagnostic ou le suivi des patients, tout comme le dosage de l'Ag Delta dont la présence, lors de l'infection aiguë, est fugace.

Les IgG anti-VHD produites chez les sujets ayant été infectés par le VHD persistent dans le sérum des patients, que l'infection aiguë ait été résolue ou qu'elle soit devenue chronique. Ainsi, la détection d'IgG anti-VHD est le test de dépistage essentiel affirmant un contact avec le VHD. Par contre il ne permet pas de conclure à une réplication active du virus.

L'ARN du VHD est détectable dans le sérum ou le plasma dès la 2^e semaine après l'infection. Sa présence signifie que l'infection est active, c'est donc le marqueur essentiel au diagnostic d'infection active par l'hépatite Delta.

En raison de la variabilité du génome du VHD et de la disparité des performances des trousse d'amplification génomique par PCR, des faux négatifs sont possibles. La mesure de la charge virale du VHD est essentielle en diagnostic et pour suivre l'efficacité des traitements antiviraux [15]. À cet effet, l'OMS a mis en place un standard international afin de permettre aux laboratoires d'exprimer leurs résultats en unités internationales (UI).

Accès au diagnostic en Afrique, tests rapides : un espoir

Le développement de méthodes diagnostiques alternatives pour le dépistage et le diagnostic de l'hépatite Delta est en plein essor. C'est le cas d'un nouveau test immunologique sur bandelettes permettant la mise en évidence des anticorps dirigés contre l'antigène Delta. L'évaluation des performances a montré une sensibilité et une spécificité excellentes par rapport à un test ELISA de référence. Il est compatible avec les matrices biologiques conventionnelles, et permet une biologie délocalisée auprès du patient ou « point of care testing ». Il sera donc d'un intérêt particulier vis-à-vis de populations sans accès aux structures de soins classiques, et particulièrement en Afrique [65].

Aspects épidémiologiques

Les modes de contamination du VHD sont assez comparables à ceux du VHB, mais le virus de l'hépatite Delta se transmet essentiellement par voie horizontale (parentérale et sexuelle) [72]. En effet, dans la littérature la transmission mère-enfant (TME) semble exceptionnelle, probablement parce que le VHD inhibe la répllication du VHB, ce qui réduit ce risque [21].

La transmission horizontale survient dans l'enfance et au cours de l'adolescence en rapport avec le partage des objets de toilette ou tranchants ; lors des tatouages ou des circoncisions ; ou lors de gestes infirmiers, médicaux ou chirurgicaux (transmission nosocomiale) [72]. Ces modes de transmission semblent importants dans les régions à forte prévalence comme l'Afrique [20].

Les personnes toxicomanes par voie intra-veineuse ont été particulièrement touchées,

avec un risque d'infection par le VHD multiplié par 2,57. La prévalence du VHD chez les toxicomanes porteurs chroniques du VHB dans le monde se situe entre 14,57 et 37,57 % selon les études [19].

Le VHD est aussi plus fréquent chez les personnes ayant des comportements sexuels à haut risque, les personnes ayant des partenaires sexuels multiples et des rapports sexuels non protégés ainsi que chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) [19]. La prévalence élevée des Ac anti-VHD chez les PvVIH a aussi été confirmée par plusieurs études, comme nous le reverrons plus loin [30,69,83].

Répartition géographique mondiale

La prévalence et la répartition génotypique du VHD varient considérablement. En raison d'un nombre limité d'études, la prévalence actuelle du VHD reste controversée. Une méta-analyse récente (2019) a révisé toutes les études publiées de 1997 à 2016 et la prévalence du VHD était évaluée à 0,98 % en population générale et à 14,57 % chez les porteurs chroniques du VHB [19]. Une autre étude de 2019 effectuée à partir d'études publiées entre 1980 et 2018 a suggéré un taux global de prévalence du VHD de l'ordre de 13,02 %, ce qui correspond à une population comprise entre 48 et 60 millions d'individus dans le monde [82] (Fig. 2). Un autre travail, qui a analysé 282 études représentant un total de 120 293 sujets porteurs de l'AgHBs, a suggéré que la prévalence du VHD était d'environ 4,5 % en 2020, soit environ 12 millions d'individus dont 7 millions de patients ayant une répllication virale [111].

L'infection par le VHD est donc répandue dans le monde entier, et sa prévalence ne suit pas celle du VHB [19].

Situation en Afrique

En Afrique subsaharienne, la prévalence des hépatites Delta est surtout élevée en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale [4]. Dans une revue systématique de 2017, la prévalence des anticorps anti-VHD chez les personnes infectées par le VHB variait de 26 % en Afrique



Figure 2 : Prévalence de l'hépatite D en Afrique, d'après les publications référencées (lorsqu'il y avait plusieurs publications, nous avons fait la moyenne des études réalisées en population générale) [1,10,27,41,45,51,60,76,77,100,110]

Figure 2: Prevalence of hepatitis D in Africa, after referenced publications (when there was more than one publication, we averaged the studies made in general population) [1,10,27,41,45,51,60,76,77,100,110]

centrale, à 7 % en Afrique de l'Ouest et de seulement 0,05 % en Afrique orientale et australe [110]. Des zones de forte prévalence ont été signalées. Le Cameroun a enregistré une prévalence de 14 %-35 % en 2011 et le Nigeria de 5 % en 2014 dans la population infectée par le VHB [110]. À Bangui, en République centrafricaine, une épidémie d'infection par le VHD aurait été à l'origine de cas d'hépatites aiguës, voire fulminantes, de pronostic sévère (88 % de décès) dans les années 1980. La prévalence de l'infection par le VHD restait élevée en 2010 dans des populations asymptomatiques : étudiants (5,4 %) et femmes enceintes (18,8 %) [60].

En Afrique subsaharienne, la Mauritanie semble être un pays de prévalence exceptionnellement élevée. L'infection par le VHD toucherait 10 à 30 % des patients infectés par le VHB (10 à 15 % de la population) [74,79]. Une enquête réalisée à l'hôpital, chez les patients suivis pour une infection par le VHB, a montré une prévalence de co-infection Delta de l'ordre de 30 % avec, dans ce cas, des atteintes hépatiques plus sévères. Plus récemment, nous avons trouvé que plus de 60 % des sujets cirrhotiques ou atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) étaient porteurs d'une co-infection VHB/VHD [118]. Dans la Figure 2, nous avons essayé d'actualiser, en 2023, les données de prévalence les plus récentes ; lorsque plusieurs études étaient disponibles, nous avons fait une moyenne des prévalences rapportées.

Aspects cliniques : histoire naturelle

Co-infection

Lors de la co-infection par le VHD et le VHB, les deux virus sont simultanément présents [11]. Les patients atteints d'une co-infection ont un risque élevé de maladie hépatique aiguë grave voire fulminante : environ 75 % des personnes co-infectées ont des formes plus sévères qu'en cas de mono-infection par le VHB [38]. Après un délai d'incubation de 3 à 7 semaines, survient un épisode d'hépatite aiguë biphasique avec une réplication virale Delta importante.

L'hépatite Delta devient chronique dans seulement 10 à 30 % en cas de co-infection

et est cliniquement similaire à l'hépatite B chronique [72].

Surinfection

La surinfection survient lorsque le patient, déjà infecté par le VHB de façon chronique, est infecté dans un second temps par le VHD [44,126]. Dans ce cas, il existe le plus souvent une diminution de la virémie du VHB [115]. L'épisode aigu survient 2 à 6 semaines après la contamination. Chez le patient dont on ignore le portage chronique de l'AgHBs, cet épisode peut être interprété à tort comme une hépatite aiguë B. Les formes fulminantes sont plus fréquentes, environ 15 à 20 % des cas, que dans les hépatites virales B aiguës [59,71]. Lorsque le portage de l'AgHBs est connu, la surinfection peut être interprétée comme un épisode de réactivation [59], c'est pourquoi on recommande toujours de réaliser une sérologie VHD lors d'une exacerbation d'une hépatite chronique B.

La surinfection par le VHD est caractérisée par un taux de passage à la chronicité de 60 à 90 %. Les patients ont des formes chroniques sévères et une progression vers la cirrhose avec décompensation pouvant conduire au décès [59].

En effet, le risque de développer une cirrhose est trois fois plus élevé chez les patients infectés par le VHD par rapport à ceux atteints du VHB seul [2,97]. La surinfection par le VHD est également associée à un risque multiplié par trois d'évolution vers le CHC et à un risque de mortalité doublé [96].

La Figure 3 résume les différentes phases de l'histoire naturelle de l'hépatite Delta.

L'impact de l'infection à VHD sur l'évolution clinique de la cirrhose liée au VHB a été analysé dans plusieurs études [2,97]. Dans l'étude française rétrospective du CNR de l'hépatite Delta réalisée chez 1112 patients, d'âge moyen de 36 ans, dont 58,7 % de sujets originaires d'Afrique et 52,5 % d'Afrique subsaharienne, 88 % avaient un ARN VHD détectable et une infection par le génotype 1 du VHD dans 76 % des cas. Environ 28 % des patients étaient déjà au stade de cirrhose à l'inclusion et la moitié avaient

déjà eu un épisode de décompensation. La cirrhose était moins fréquente chez les sujets d'origine africaine [97]. Une méta-analyse des études réalisées chez des patients atteints d'hépatite Delta comparés aux patients atteints d'hépatite B montre une augmentation globale du risque de CHC de 1,28, plus marquée dans les cohortes prospectives (2,77) et chez les PvVIH (7,13) [40].

L'évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique est, comme dans l'hépatite B, essentielle pour établir le stade de l'infection chronique et décider ou non de l'initiation d'un traitement. Les marqueurs non invasifs peuvent être utilisés. Ces tests ou méthodes n'ont cependant pas tous été validés chez les patients vivant avec l'hépatite Delta, en dehors du Fibroscan®[25,124]. Un autre test biologique, spécifique des hépatites Delta a récemment été développé, qui serait bien corrélé à l'atteinte histologique [24]. La PBH est cependant parfois nécessaire pour préciser le degré d'atteinte hépatique.

Co-infection par le VIH et les virus des hépatites B et Delta

Les deux tiers des PvVIH vivent en Afrique subsaharienne [33], et plus de 100 millions de personnes sont porteuses chroniques du VHB en Afrique [85]. Selon les estimations actuelles, environ 7,6 % (IC [5,6-12,1]) des personnes vivant avec le VIH (sur les 37,7 millions de PvVIH) ont une hépatite B chronique soit environ 2,7 millions de personnes [42,90].

La prévalence de la co-infection VIH/VHB est variable suivant les pays [48]. Aux États-Unis et en Europe occidentale, l'infection chronique par le VHB est retrouvée chez 6 à 14 % des PvVIH [40].

En Afrique, la prévalence de la co-infection VIH/VHB est très variable oscillant entre 10 et 20 % selon les pays [40]. Elle a été estimée à 8 % en République démocratique du Congo [58], 25 % au Sénégal [30,68], entre 12 et 17 % au Burkina Faso [8], entre 9 et 23 % en Côte d'Ivoire [6], entre 6,5 et

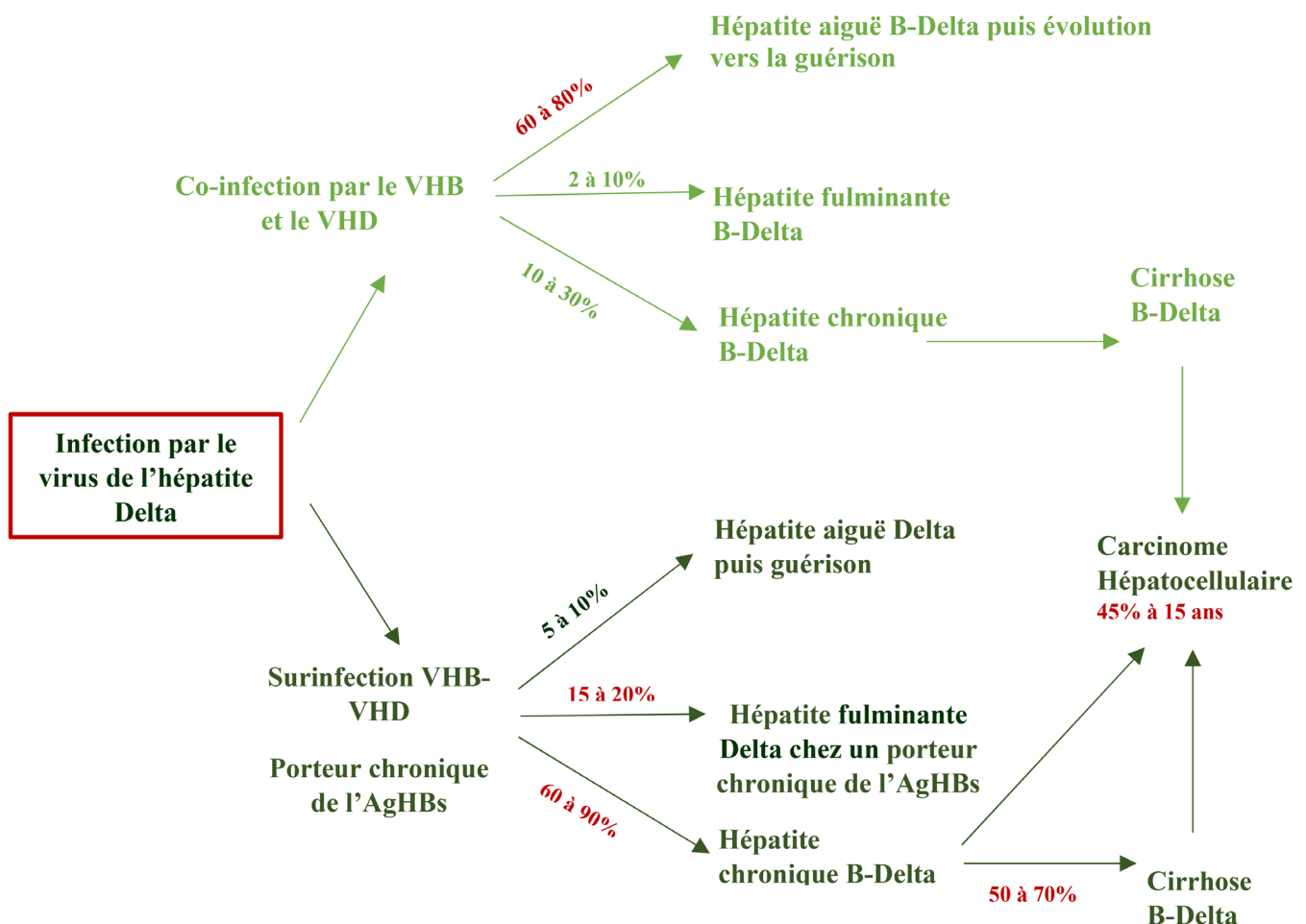


Figure 3 : Histoire naturelle de l'infection à VHD
Figure 3: Natural history of HDV infection

11,9 % au Nigeria [50], 25 % en Guinée-Bissau, 20 % au Cameroun [98], 11 % au Mozambique [102] et 8 % en Afrique du Sud [22,81]. En Mauritanie, une enquête réalisée en 2015 auprès de 100 patients VIH consécutifs a montré une prévalence de l'AgHBs de 27 % et une prévalence des Ac anti-VHD de 41 % (données non publiées).

L'immunosuppression liée au VIH modifie l'histoire naturelle du VHB et aggrave son pronostic [53,57]. Le taux de passage à la chronicité est supérieur chez les PvVIH par rapport à la population générale : 20 à 90 % *versus* 2 à 7 % respectivement, en fonction des études [57,73]. Le pourcentage de patients porteurs chroniques de l'AgHBs ayant un AgHBe positif est également plus élevé chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés [67,80].

Enfin et surtout, le VIH entraîne un risque plus élevé de progression de la fibrose et d'évolution vers la cirrhose et le CHC. L'âge, la charge virale VHB, le taux de lymphocytes T CD4 bas, la persistance de l'AgHBe et l'absence d'un traitement ARV incluant une molécule efficace contre le VHB, sont des facteurs de mauvais pronostic [18,75].

Co-infection VIH/VHB/VHD

Épidémiologie

Les données sur la prévalence du VHD chez les patients co-infectés par le VIH/VHB sont rares [90]. La prévalence du VHD varie selon la zone géographique [40]. En Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord, la consommation de drogues injectables a favorisé l'émergence des infections par les virus VIH, VHB, VHC et VHD dans les années 1980 [94]. Actuellement, en Europe de l'Ouest, la plupart des nouveaux cas d'infection par le VHD chez les PvVIH sont identifiés chez des patients migrants [97]. Dans la cohorte prospective multicentrique EuroSIDA, une sérologie positive anti-VHD était retrouvée chez 14,5 % des patients co-infectés VIH/VHB chroniques avec, pour la plupart, une virémie VHD détectable (86,8 %). Une prévalence similaire de l'infection par le VHD a été observée pour la cohorte de PvVIH suisse SHCS (Swiss HIV cohort study).

En France, dans la cohorte multicentrique Epidemiological Study on hepatitis B Infection (EPIB) recrutée en milieu hospitalier, qui comportait une proportion forte de migrants, des marqueurs d'infection par le VHD ont été retrouvés chez 12,4 % des PvVIH co-infectés par le VHB contre 5,9 % des mono-infectés VHB en 2008, puis, en 2012, 9,7 % et 5 % respectivement [89].

Comme vu plus haut, l'Afrique est la zone de forte prévalence à la fois du VIH et des virus des hépatites B et Delta [23]. En Afrique de l'Ouest, une étude regroupant des cohortes VIH/VHB du Burkina Faso, de la Côte d'Ivoire et du Mali, rapportait une séroprévalence de 14,9 % [23], de 25 % en Guinée-Bissau [49], de 12 % au Cameroun [10], de 72 % au Nigeria [86], et de 3,5 % au Ghana [7]. Ces chiffres doivent être interprétés avec prudence, vu la disparité des performances diagnostiques des tests utilisés pour la mise en évidence de l'infection par le VHD [55,63,70]. Une étude récente réalisée au Nigeria a analysé la prévalence des hépatites B et Delta chez 310 patients vivant avec le VIH dont 15 patients naïfs d'ARV. Les auteurs retrouvent une prévalence du VHB de 16,1 % ; 72 % de ces patients avaient une charge virale VHB détectable. Parmi les seuls 50 patients infectés par le VHB, 8 (16 %) avaient un ARN VHD détectable [86]. En Mauritanie, sur la cohorte de patients suivis au Centre de Traitement Ambulatoire de Nouakchott (environ 3000 par an), nous avons inclus 300 PvVIH consécutifs co-infectés VIH/VHB et nous avons trouvé une séroprévalence élevée (37 %) de l'infection par le VHD, sachant que les patients co-infectés VIH/VHB représentent environ 17 % des PvVIH suivis au CTA de Nouakchott. Cependant, la proportion de patients avec un ARN du VHD détectable était seulement de 41 %, chiffre plus faible que dans nos études antérieures [78], réalisées chez les patients non porteurs du VIH (article soumis).

Évolution clinique de l'infection par le VHD dans les co-infections VIH/VHB

Plusieurs études ont été menées pour évaluer l'impact de l'infection par le VHD sur les personnes co-infectées par le VIH/VHB [9,61,103].

Dans l'étude EuroSIDA de 2011, un lien a été établi entre la positivité des Ac anti-VHD et un risque 4 fois plus élevé de décès par mortalité hépatique et 2 fois plus de mortalité toutes causes confondues, après un suivi médian de 7,5 ans [107]. De même, dans l'étude de la cohorte suisse sur le VIH de 2017, la co-infection par le VHD multipliait par 9 le risque de CHC et par 8 le risque de décès lié à des complications hépatiques avec un suivi médian de 8,7 ans [9].

En Afrique, aucune étude n'a cherché à évaluer les conséquences de la triple infection, en termes de sévérité de l'atteinte hépatique. Dans l'étude réalisée en Mauritanie (en cours de publication), nous avons analysé l'évolution de la fibrose chez les patients co-infectés ou non par le VHD, et nous montrons que l'évolution de la fibrose, évaluée par les tests sanguins, entre deux bilans (distants de 22 ± 8 mois) est significative, en particulier chez les patients triplement infectés. De surcroît, le degré d'aggravation de la fibrose (différence entre le premier et le dernier bilan) est significativement plus important chez les patients avec une charge virale Delta détectable, ce qui rejoint les données décrites sur l'histoire naturelle plus sévère de l'infection par le VHD chez les patients PvVIH [39,123].

L'ensemble de ces données confirme donc que la co-infection par le VHD augmente le risque de complications hépatiques et la mortalité chez les patients co-infectés par le VIH/VHB, y compris en Afrique [28].

Perspectives thérapeutiques

La prise en charge de l'infection par le VHD n'avait que peu changé depuis plus de 30 ans et consistait en un traitement par l'interféron, avec le seul progrès de l'interféron pégylé [37]. Le développement de nouvelles thérapeutiques ciblant l'entrée du VHD dans l'hépatocyte, la prénylation et la réplication virale permettent désormais d'espérer un traitement plus efficace contre l'infection par le VHD [117].

L'OMS recommande les analogues nucléotidiques ou nucléosidiques – ténofovir (TDF) ou entécavir (ETC) – pour le traitement de l'infection chronique par le VHB ; cependant, ils n'ont pas ou peu d'impact sur la réplication

du VHD [13]. Ils seront plus particulièrement réservés aux patients, rares, qui ont un AgHBe positif et/ou une charge virale VHB détectable et supérieure à 2000 UI/L, et surtout en cas de fibrose avancée, quelle que soit la charge virale VHB.

L'interféron alpha pégylé (IFN PEG) était le seul médicament considéré comme efficace contre le VHD dans les recommandations de l'OMS [89]. Il est actuellement recommandé pendant 48 semaines. Cependant, même aujourd'hui, il reste peu disponible en Afrique et son utilisation nécessite une conservation à +4 °C, ce qui est parfois compliqué. Parmi les patients qui ont reçu de l'IFN PEG pendant 48 semaines, 17 à 43 % des patients traités avaient un ARN VHD indétectable [46]. Cependant, la réponse virologique soutenue demeure rare, et des rechutes tardives sont observées chez plus de 50 % des répondeurs [99]. Certains auteurs ont proposé des traitements plus longs, avec parfois des négativations de l'AgHBs et de l'ARN Delta associées à une amélioration des lésions hépatiques. Dans une étude où une cohorte de 12 patients a été traitée par Peg-IFN α -2a pendant une médiane de 6,1 ans (intervalle 0,8-14,3), 4 patients ont obtenu une réponse complète avec séroconversion de l'AgHBs [47].

Concernant les nouvelles thérapeutiques, le bulévirtide est un inhibiteur d'entrée des hépatocytes qui inhibe l'entrée du VHD [117] en se fixant de façon compétitive sur le récepteur de l'AgHBs, le NTCP (polypeptide cotransporteur du taurocholate de sodium). Il est administré en association avec le TDF pendant 24 semaines, et entraîne une baisse significative de l'ARN du VHD. Cependant, la charge virale VHD augmente à l'arrêt du bulévirtide. L'ajout de l'IFN PEG au bulévirtide augmente le taux de réponse [54].

Actuellement, il est administré le plus souvent en combinaison avec l'interféron pégylé pendant 48 semaines avec de meilleurs taux de réponse qu'avec l'IFN PEG seul [122,128].

Il est commercialisé, sous forme injectable (AMM dans l'hépatite B et Delta) en France sous le nom d'Hepcludex. Son coût élevé limite son accès. Il n'est pas encore disponible actuellement en Afrique subsaharienne.

La seconde molécule d'intérêt récente est le lonafarnib. C'est un inhibiteur d'assemblage du VHD qui bloque la farnesyl transférase. Plusieurs essais en association avec le ritonavir et l'IFN PEG pendant 24 semaines semblent montrer une action synergique [127,128]. Il a l'avantage d'être actif sous forme orale, mais n'est pas encore disponible.

Enfin, l'interféron lambda pégylé, qui a une meilleure tolérance que l'IFN PEG semble donner des résultats intéressants [125], en particulier en association avec le lonafarnib [29].

CONCLUSION

L'infection par le VHD demeure une maladie plus que négligée dans les pays à ressources limitées comme l'Afrique. Sa prévalence est importante dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne ou de l'Ouest. Cependant, peu d'études ont été réalisées, en particulier concernant sa morbi-mortalité. On ne peut qu'encourager les études en population générale ainsi que les études sur la morbidité de

l'hépatite Delta et particulièrement son impact sur la survenue du CHC, troisième cause mondiale de mortalité par cancer.

Enfin, la vaccination contre l'hépatite B, dès la naissance, est l'intervention qui permettra au mieux de réduire la prévalence des hépatites B et Delta. L'accès au traitement de référence de l'hépatite Delta, l'interféron alpha pégylé, doit être également facilité.

CONTRIBUTION DES AUTEURS

Conceptualisation : FLF, AEB

Bibliographie : AEB, CTA

Supervision : HLG FLF

Validation : HLG FLF

Rédaction : AEB HLG FLF

Révision : HLG FLF

LIENS D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

AUTEURS

Françoise LUNEL FABIANI* (1,2), Ahmed EL BARA (2, elbaraahmed@yahoo.fr), Cheikh Tijani HAMED (3, cheikhtijanihamed@yahoo.fr), Hélène LE GUILLOU GUILLEMETTE (1,2, HeLeguillou@chu-angers.fr)

1. Service de virologie, Centre hospitalier universitaire d'Angers, Angers, France

2. Université d'Angers, Laboratoire HIFIH (Hémodynamique, interaction fibrose et invasivité tumorales hépatiques), EA 3859, Angers, France

3. INRSP (Institut national de recherche en santé publique), Nouakchott, Mauritanie

4. INHV (Institut national d'hépatologie-virologie), Nouakchott, Mauritanie

* Auteur correspondant : frlunel-fabiani@chu-angers.fr

RÉFÉRENCES

1. Aberra H, Gordien E, Desalegn H, Berhe N, Medhin G, Mekasha B, Gundersen SG, Gerber A, Stene-Johansen K, Øverbø J, Johannessen A. Hepatitis delta virus infection in a large cohort of chronic hepatitis B patients in Ethiopia. *Liver Int.* 2018 Jun;38(6):1000-1009. doi: 10.1111/liv.13607.
2. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol.* 2020 Sep;73(3):533-539. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.030.
3. Alvarado-Mora MV, Locarnini S, Rizzetto M, Pinho JR. An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. *Antivir Ther.* 2013;18(3 Pt B):541-8. doi: 10.3851/IMP2598.
4. Andernach IE, Leiss LV, Tarnagda ZS, Tahita MC, Otegbayo JA, Forbi JC, Omilabu S, Gouandjika-Vasilache I, Kommas NP, Mbah OP, Muller CP. Characterization of hepatitis delta virus in sub-Saharan Africa. *J Clin Microbiol.* 2014 May;52(5):1629-36. doi: 10.1128/JCM.02297-13.

5. Araujo NM. Hepatitis B virus intergenotypic recombinants worldwide: An overview. *Infect Genet Evol.* 2015 Dec;36:500-510. doi: 10.1016/j.meegid.2015.08.024.

6. Askari A, Hakimi H, Nasiri Ahmadabadi B, Hassanshahi G, Kazemi Arababadi M. Prevalence of Hepatitis B Co-Infection among HIV Positive Patients: Narrative Review Article. *Iran J Public Health.* 2014 Jun;43(6):705-12. <https://ijph.tums.ac.ir/index.php/ijph/article/view/4078>.

7. Attiku K, Bonney J, Agbosu E, Bonney E, Pupilampu P, Ganu V, Odoom J, Aboagye J, Mensah J, Agyemang S, Awuku-Larbi Y, Arjarquah A, Mawuli G, Quaye O. Circulation of hepatitis delta virus and occult hepatitis B virus infection amongst HIV/HBV co-infected patients in Korle-Bu, Ghana. *PLoS One.* 2021 Jan 7;16(1):e0244507. doi: 10.1371/journal.pone.0244507.

8. Bado G, Penot P, N'Diaye MD, Amiel C, Hema A, Kamboulé EB, Guiard-Schmid JB, Kaboré NF, Slama L, Bambara A, Laurent C, Sangaré L, Sawadogo AB. Hepatitis B seroprevalence in HIV-infected patients consulting in a public day care unit in Bobo Dioulasso, Burkina Faso. *Med Mal Infect.* 2013 May;43(5):202-7. doi: 10.1016/j.medmal.2013.04.001.

9. Béguelin C, Moradpour D, Sahli R, Suter-Riniker F, Lüthi A, Cavassini M, Günthard HF, Battegay M, Bernasconi E, Schmid P, Calmy A, Braun DL, Furrer H, Rauch A, Wandeler G; Swiss HIV Cohort Study. Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients. *J Hepatol.* 2017 Feb;66(2):297-303. doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.007.

10. Besombes C, Njouom R, Paireau J, Lachenal G, Texier G, Tejiokem M, Cauchemez S, Pépin J, Fontanet A. The epidemiology of hepatitis delta virus infection in Cameroon. *Gut.* 2020 Jul;69(7):1294-1300. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320027.

11. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos AO, Salcedo JMV, Vieira DS. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virology.* 2017 Sep 13;14(1):177. doi: 10.1186/s12985-017-0845-y.

12. Boumbaly S, Balde TAL, Semenov AV, Ostankova YV, Serikova EN, Naidenova EV, Valutite DE, Shchemelev AN, Zueva EB, Esaulenko EV, Totolian AA. [Prevalence of viral hepatitis B markers among blood donors in the Republic of Guinea]. *Vopr Virusol.* 2022 Mar 15;67(1):59-68. Russe et anglais. doi: 10.36233/0507-4088-92.
13. Boyd A, Miaillhes P, Brichtler S, Scholtès C, Maylin S, Delaugerre C, Chevallier-Queyron P, Gordien E, Girard PM, Lacombe K. Effect of tenofovir with and without interferon on hepatitis D virus replication in HIV-hepatitis B virus-hepatitis D virus-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013 Dec;29(12):1535-40. doi: 10.1089/AID.2013.0008.
14. Breakwell L, Tevi-Benissan C, Childs L, Mihigo R, Tohme R. The status of hepatitis B control in the African region. *Pan Afr Med J.* 2017 Jun 22;27(Suppl 3):17. doi: 10.11604/pamj.supp.2017.27.3.11981.
15. Brichtler S, Le Gal F, Butt A, Chevret S, Gordien E. Commercial real-time reverse transcriptase PCR assays can underestimate or fail to quantify hepatitis delta virus viremia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jun;11(6):734-40. doi: 10.1016/j.cgh.2013.01.025.
16. Burns GS, Thompson AJ. Viral hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014 Oct 30;4(12):a024935. doi: 10.1101/cshperspect.a024935.
17. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A, Gallois Y, Ternisien C, Chevaillier A, Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology.* 2005 Dec;42(6):1373-81. doi: 10.1002/hep.20935.
18. Chauvel O, Lacombe K, Bonnard P, Lascoux-Combe C, Molina JM, Miaillhes P, Girard PM, Carrat F. Risk factors for acute liver enzyme abnormalities in HIV-hepatitis B virus-coinfected patients on antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2007;12(7):1115-26. doi: 10.11177/135965350701200706.
19. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, Han PC, Zhang WM, Ma JF, Chen WS, Goyal H, Pan S, Xu HG. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2019 Mar;68(3):512-521. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316601.
20. Chen LY, Pang XY, Goyal H, Yang RX, Xu HG. Hepatitis D: challenges in the estimation of true prevalence and laboratory diagnosis. *Gut Pathog.* 2021 Oct 30;13(1):66. doi: 10.1186/s13099-021-00462-0.
21. Chilaka VN, Konje JC. Viral Hepatitis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jan;256:287-296. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.052.
22. Chonco FM, Rangiah S. Susceptibility to hepatitis B infection, hepatitis B/HIV co-infections and hepatitis B immunity in HIV-positive patients starting HAART in Durban, South Africa. *S Afr Fam Pract.* 2019;61(2):65-8. doi: 10.1080/20786190.2018.1518023.
23. Coffie PA, Tchounga BK, Bado G, Kabran M, Minta DK, Wandeler G, Gottlieb GS, Dabis F, Eholie SP, Ekouevi DK. Prevalence of hepatitis B and delta according to HIV-type: a multi-country cross-sectional survey in West Africa. *BMC Infect Dis.* 2017 Jul 4;17(1):466. doi: 10.1186/s12879-017-2568-5.
24. Da BL, Surana P, Kleiner DE, Heller T, Koh C. The Delta-4 fibrosis score (D4FS): A novel fibrosis score in chronic hepatitis D. *Antiviral Res.* 2020 Feb;174:104691. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104691.
25. Da BL, Surana P, Takyar V, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Vibration-controlled transient elastography for the detection of cirrhosis in chronic hepatitis D infection. *J Viral Hepat.* 2020 Apr;27(4):428-436. doi: 10.1111/jvh.13235.
26. Dakurah OB, Tamandjou CRT, Zunza M, Preiser W, Maponga TG. Viral hepatitis associated hepatocellular carcinoma on the African continent, the past, present, and future: a systematic review. *BMC Cancer.* 2021 Jun 19;21(1):715. doi: 10.1186/s12885-021-08426-y.
27. Daw MA, Daw AM, Sifennasr NEM, Draha AM, Daw AM, Daw AM, Ahmed MO, Mokhtar ES, El-Bouzedi A, Daw IM. The Epidemiology of Hepatitis D Virus in North Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ScientificWorldJournal.* 2018 Sep 26;2018:9312650. doi: 10.1155/2018/9312650.
28. de Poupiana M, Soriano V, Samaniego JG, Enríquez A, Muñoz F, González-Lahoz J. More severe course of delta hepatitis in HIV-infected patients [L]. *Genitourin Med.* 1995 Apr;71(2):132-3. doi: 10.1136/sti.71.2.132.
29. Deterding K, Wedemeyer H. Beyond Pegylated Interferon-Alpha: New Treatments for Hepatitis Delta. *AIDS Rev.* 2019;21(3):126-134. doi: 10.24875/AIDSRev.19000080.
30. Diop-Ndiaye H, Touré-Kane C, Etard JF, Lô G, Diaw P, Ngom-Gueye NF, Gueye PM, Ba-Fall K, Ndiaye I, Sow PS, Delaporte E, Mboup S. Hepatitis B, C seroprevalence and delta viruses in HIV-1 Senegalese patients at HAART initiation (retrospective study). *J Med Virol.* 2008 Aug;80(8):1332-6. doi: 10.1002/jmv.21236.
31. Ducancelle A, Abgueguen P, Birguel J, Mansour W, Pivert A, Le Guillou-Guillemette H, Sobnangou JJ, Rameau A, Huraux JM, Lunel-Fabiani F. High endemicity and low molecular diversity of hepatitis B virus infections in pregnant women in a rural district of North Cameroon. *PLoS One.* 2013 Nov 12;8(11):e80346. doi: 10.1371/journal.pone.0080346.
32. Ducancelle A, Servant-Delmas A, Beuvelet T, Balan V, Pivert A, Maniez M, Laperche S, Lunel-Fabiani F. Résultats de trois méthodes pour la détection de la mutation précoce G1896A du virus de l'hépatite B chez les donneurs de sang français: PCR temps réel, séquençage et test Inno-LIPA. *Pathol Biol (Paris).* 2011 Apr;59(2):e21-7. doi: 10.1016/j.patbio.2010.07.014.
33. Eisinger RW, Fauci AS. Ending the Global HIV Epidemic Begins at the Individual National Level: An Update from the United States. *China CDC Wkly.* 2020 Sep 25;2(39):764-766. doi: 10.46234/ccdcw2020.163.
34. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012 May;142(6):1264-1273.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
35. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
36. Fanning GC, Zoulim F, Hou J, Bertoletti A. Therapeutic strategies for hepatitis B virus infection: towards a cure. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Nov;18(11):827-844. doi: 10.1038/s41573-019-0037-0. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Jan 8.
37. Farci P, Chessa L, Balestrieri C, Serra G, Lai ME. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepat.* 2007 Nov;14 Suppl 1:58-63. doi: 10.1111/j.1365-2893.2007.00917.x.
38. Farci P, Niro GA, Zamboni F, Diaz G. Hepatitis D Virus and Hepatocellular Carcinoma. *Viruses.* 2021 May 4;13(5):830. doi: 10.3390/v13050830.
39. Fernández-Montero JV, Vispo E, Barreiro P, Sierra-Enguita R, de Mendoza C, Labarga P, Soriano V. Hepatitis delta is a major determinant of liver decompensation events and death in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2014 Jun;58(11):1549-53. doi: 10.1093/cid/ciu167.
40. Ferrante ND, Lo Re V 3rd. Epidemiology, Natural History, and Treatment of Hepatitis Delta Virus Infection in HIV/Hepatitis B Virus Coinfection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2020 Aug;17(4):405-414. doi: 10.1007/s11904-020-00508-z.
41. Froeschl G, Hoelscher M, Maganga LH, Kroidl I, Clowes P, Geis S, Saathoff E, Hoffmann D, Protzer U, Kroidl A. Hepatitis B, C and D virus prevalence in children and adults in Mbeya Region, Tanzania: results from a cohort study 2002 - 2009. *Pan Afr Med J.* 2021 Jul 6;39:174. doi: 10.11604/pamj.2021.39.174.26553.
42. Ganesan M, Poluektova LY, Kharbanda KK, Osna NA. Human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses co-morbidities as the inducers of liver injury progression. *World J Gastroenterol.* 2019 Jan 28;25(4):398-410. doi: 10.3748/wjg.v25.i4.398.
43. GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 Sep;7(9):796-829. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00124-8.
44. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. *World J Gastroenterol.* 2019 Aug 28;25(32):4580-4597. doi: 10.3748/wjg.v25.i32.4580.
45. Groc S, Abbate JL, Le Gal F, Gerber A, Tuaille E, Albert JL, Nkoghé D, Leroy EM, Roche B, Becquart P. High prevalence and diversity of hepatitis B and hepatitis delta virus in Gabon. *J Viral Hepat.* 2019 Jan;26(1):170-182. doi: 10.1111/jvh.12991.

46. Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2013 Feb;15(1):31-8. doi: 10.1007/s11908-012-0307-z.
47. Hercun J, Kim GE, Da BL, Rotman Y, Kleiner DE, Chang R, Glenn JS, Hoofnagle JH, Koh C, Heller T. Durable virological response and functional cure of chronic hepatitis D after long-term peginterferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Jul;54(2):176-182. doi: 10.1111/apt.16408.
48. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis*. 2007 Jun;7(6):402-9. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70135-4.
49. Hønge BL, Jespersen S, Medina C, Té Dda S, da Silva ZJ, Lewin S, Østergaard L, Erikstrup C, Wejse C, Laursen AL, Krarup H; Bissau HIV cohort study group. Hepatitis B and Delta virus are prevalent but often subclinical co-infections among HIV infected patients in Guinea-Bissau, West Africa: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014 Jun 10;9(6):e99971. doi: 10.1371/journal.pone.0099971. Erratum in: *PLoS One*. 2015;10(3):e0119246.
50. Idoko J, Meloni S, Muazu M, Nimzing L, Badung B, Hawkins C, Sankalé JL, Ekong E, Murphy R, Kanki P, Thio CL. Impact of hepatitis B virus infection on human immunodeficiency virus response to antiretroviral therapy in Nigeria. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 15;49(8):1268-73. doi: 10.1086/605675.
51. Ifeora IM, Faleye TOC, Bakarey AS, Adewumi OM, Gerber A, Le Gal F, Adeniji JA, Gordien E, Onyemelukwe NF. Characterization of hepatitis delta virus strains spreading in Abuja, Nigeria. *J Med Virol*. 2019 Sep;91(9):1688-1692. doi: 10.1002/jmv.25503.
52. Inan N, Tabak F. Hepatitis B Virus: Biology and Life Cycle. *Viral Hepatitis Journal*. 2015;21(1):1-7. doi: 10.4274/vhd.36036.
53. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2013 Jan;57(1):249-57. doi: 10.1002/hep.25800.
54. Jachs M, Schwarz C, Panzer M, Binter T, Aberle SW, Hartl L, Dax K, Aigner E, Stättermayer AF, Munda P, Graziadei I, Holzmann H, Trauner M, Zoller H, Gschwantler M, Mandorfer M, Reiberger T, Ferenci P. Response-guided long-term treatment of chronic hepatitis D patients with bulevirtide-results of a «real world» study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Jul;56(1):144-154. doi: 10.1111/apt.16945.
55. Jardí R, Buti M, Rodriguez-Frias F, Garcia-Lafuente A, Sjogren MH, Esteban R, Guardia J. Clinical significance of two forms of IgM antibody to hepatitis delta virus. *Hepatology*. 1991 Jul;14(1):25-8. doi: 10.1002/hep.1840140105.
56. Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. *Lancet*. 2023 Mar 25;401(10381):1039-1052. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01468-4.
57. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet*. 2011 Apr 2;377(9772):1198-209. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62001-6.
58. Kabinda JM, Katchunga BP. Les hépatites virales B et C chez les porteurs du virus de l'immunodéficience humaine à Bukavu (Sud-Kivu), République démocratique du Congo. *J Afr Hépatol Gastroentérol*. 2010;4:230-5. doi: 10.1007/s12157-010-0204-8. www.researchgate.net/publication/227148934.
59. Kamal H, Aleman S; D-SOLVE Consortium. Natural history of untreated HDV patients: Always a progressive disease? *Liver Int*. 2022 Oct 28. doi: 10.1111/liv.15467.
60. Komans N, Sèpou A, Zoulim F, Dény P, Faou A, Békondi C. Hépatite B/Delta en Centrafrique. *Laboratoire de Virologie/Laboratoire des Hépatites Virales*. 2016:1-19.
61. Lacombe K, Boyd A, Desvarieux M, Serfaty L, Bonnard P, Gozlan J, Molina JM, Miaillhes P, Lascoux-Combe C, Gault E, Girard PM. Impact of chronic hepatitis C and/or D on liver fibrosis severity in patients co-infected with HIV and hepatitis B virus. *AIDS*. 2007 Nov 30;21(18):2546-9. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282f2a94f.
62. Lange M, Zaret D, Kushner T. Hepatitis Delta: Current Knowledge and Future Directions. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022 Sep;18(9):508-520. <https://europepmc.org/article/MED/36397990>.
63. Le Gal F, Brichtler S, Sahli R, Chevret S, Gordien E. First international external quality assessment for hepatitis delta virus RNA quantification in plasma. *Hepatology*. 2016 Nov;64(5):1483-1494. doi: 10.1002/hep.28772.
64. Lemoine M, Eholié S, Lacombe K. Reducing the neglected burden of viral hepatitis in Africa: strategies for a global approach. *J Hepatol*. 2015 Feb;62(2):469-76. doi: 10.1016/j.jhep.2014.10.008.
65. Lempp FA, Ni Y, Urban S. Hepatitis delta virus: insights into a peculiar pathogen and novel treatment options. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;13(10):580-9. doi: 10.1038/nrgastro.2016.126.
66. Li YJ, Macnaughton T, Gao L, Lai MM. RNA-templated replication of hepatitis delta virus: genomic and antigenomic RNAs associate with different nuclear bodies. *J Virol*. 2006 Jul;80(13):6478-86. doi: 10.1128/JVI.02650-05.
67. Lieveld FI, Smit C, Richter C, van Erpecum KJ, Spanier BWM, Gisolf EH, Vrolijk JM, Siersema PD, Hoepelman AIM, Reiss P, Arends JE. Liver decompensation in HIV/Hepatitis B coinfection in the combination antiretroviral therapy era does not seem increased compared to hepatitis B mono-infection. *Liver Int*. 2019 Mar;39(3):470-483. doi: 10.1111/liv.14000.
68. Lô G, Sow-Sall A, Diop-Ndiaye H, Mandioubia NC, Thiam M, Diop F, Ndiaye O, Gueye SB, Seck SM, Dioura AA, Mbow M, Gaye-Diallo A, Mboup S, Touré-Kane C. Prevalence of hepatitis B markers in Senegalese HIV-1-infected patients. *J Med Virol*. 2016 Mar;88(3):461-5. doi: 10.1002/jmv.24344.
69. Lo Re V 3rd, Newcomb CW, Carbonari DM, Roy JA, Althoff KN, Kitahata MM, Reddy KR, Lim JK, Silverberg MJ, Mayor AM, Horberg MA, Cachay ER, Kirk GD, Hull M, Gill J, Sterling TR, Kostman JR, Peters MG, Moore RD, Klein MB, Kim HN; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design of IeDEA. Determinants of Liver Complications Among HIV/Hepatitis B Virus-Coinfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019 Sep 1;82(1):71-80. doi: 10.1097/QAI.0000000000002094.
70. Lorenc B, Sikorska K, Stalke P, Bielawski K, Ziętkowski D. Hepatitis D, B and C virus (HDV/HDV/HCV) coinfection as a diagnostic problem and therapeutic challenge. *Clin Exp Hepatol*. 2017 Mar;3(1):23-27. doi: 10.5114/ceh.2017.65500.
71. Loureiro D, Castelnaud C, Bed CM, Asselah T. Hépatite Delta : épidémiologie, diagnostic, histoire naturelle et traitements. *Rev Med Interne*. 2022 Mar;43(3):160-169. doi: 10.1016/j.revmed.2021.10.329.
72. Loureiro D, Castelnaud C, Tout I, Boyer N, Narguet S, Menasria Benazzouz S, Louis Z, Pons-Kerjean N, Giuly N, Marcellin P, Mansouri A, Asselah T. New therapies for hepatitis delta virus infection. *Liver Int*. 2021 Jun;41 Suppl 1:30-37. doi: 10.1111/liv.14838.
73. Lukhwareni A, Burnett RJ, Selabe SG, Mzileni MO, Mphahlele MJ. Increased detection of HBV DNA in HBsAg-positive and HBsAg-negative South African HIV/AIDS patients enrolling for highly active antiretroviral therapy at a Tertiary Hospital. *J Med Virol*. 2009 Mar;81(3):406-12. doi: 10.1002/jmv.21418.
74. Lunel-Fabiani F, Mansour W, Amar AO, Aye M, Le Gal F, Malick FZ, Baïdy L, Brichtler S, Veillon P, Ducancelle A, Gordien E, Rosenheim M. Impact of hepatitis B and delta virus coinfection on liver disease in Mauritania: a cross sectional study. *J Infect*. 2013 Nov;67(5):448-57. doi: 10.1016/j.jinf.2013.06.008.
75. Maimone S, Caccamo G, Squadrito G, Alibrandi A, Saffioti F, Spinella R, Raffa G, Pollicino T, Raimondo G. A combination of different diagnostic tools allows identification of inactive hepatitis B virus carriers at a single time point evaluation. *Liver Int*. 2017 Mar;37(3):362-368. doi: 10.1111/liv.13246.
76. Makhlof NA, Morsy KH, Mahmoud AA. Hepatitis D virus infection among hepatitis B virus surface antigen positive individuals in Upper Egypt: Prevalence and clinical features. *J Infect Public Health*. 2019 May-Jun;12(3):350-356. doi: 10.1016/j.jiph.2018.12.001.
77. Makuwa M, Caron M, Souquière S, Malonga-Moulet G, Mahé A, Kazanji M. Prevalence and genetic diversity of hepatitis B and delta viruses in pregnant women in Gabon: molecular evidence that hepatitis delta virus clade 8 originates from and is endemic in central Africa. *J Clin Microbiol*. 2008 Feb;46(2):754-6. doi: 10.1128/JCM.02142-07.

78. Mansour W, Bollahi MA, Hamed CT, Brichler S, Le Gal F, Ducancelle A, Lô B, Gordien E, Rosenheim M, Lunel F. Virological and epidemiological features of hepatitis delta infection among blood donors in Nouakchott, Mauritania. *J Clin Virol.* 2012 Sep;55(1):12-6. doi: 10.1016/j.jcv.2012.05.011.
79. Mansour W, Malick FZ, Sidiya A, Ishagh E, Chekaroua MA, Veillon P, Ducancelle A, Brichler S, Le Gal F, Lo B, Gordien E, Lunel-Fabiani F. Prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta virus in pregnant women and in patients in Mauritania. *J Med Virol.* 2012 Aug;84(8):1186-98. doi: 10.1002/jmv.23336.
80. Matthews GV, Ali RJ, Avihingsanon A, Amin J, Hammond R, Bowden S, Lewin SR, Sasadeusz J, Littlejohn M, Locarnini SL, Ruxrungtham K, Dore GJ. Quantitative HBsAg and HBeAg predict hepatitis B seroconversion after initiation of HAART in HIV-HBV coinfecting individuals. *PLoS One.* 2013 Apr 9;8(4):e61297. doi: 10.1371/journal.pone.0061297.
81. Matthews PC, Beloukas A, Malik A, Carlson JM, Jooste P, Ogwu A, Shapiro R, Riddell L, Chen F, Luzzi G, Jaggernath M, Jesuthasan G, Jeffery K, Ndung'u T, Goulder PJ, Geretti AM, Klennerman P. Prevalence and Characteristics of Hepatitis B Virus (HBV) Coinfection among HIV-Positive Women in South Africa and Botswana. *PLoS One.* 2015 Jul 28;10(7):e0134037. doi: 10.1371/journal.pone.0134037.
82. Miao Z, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, Peppelenbosch MP, Liu J, Pan Q. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis.* 2020 Apr 27;221(10):1677-1687. doi: 10.1093/infdis/jiz633.
83. Ngom-Gueye NF, Bolti MA, Ndiaye AA, Ndiaye K, Diop MN, Touré-Kane C, Diop-Ndiaye H, Ndour CT, Seydi M, Faye MA. Epidemiological and Evolutionary Profile of HIV-HBV Co-Infected Patients Followed at Ambulatory Treatment Center in Fann Hospital Dakar-Senegal. *Glob J Health Sci.* 2017;9(4):190-6. doi: 10.5539/gjhs.v9n4p190.
84. OMS. Hépatite B. Organisation mondiale de la santé. 2020. www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b.
85. OMS. VIH et sida. Organisation mondiale de la santé. 2023. www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids.
86. Opaleye OO, Akanbi OA, Osundare FA, Wang B, Adesina O, Oluremi AS, Sunday ST, Akindele AA, Klink P, Bock CT. Prevalence and characteristics of hepatitis B and D virus infections among HIV-positive individuals in Southwestern Nigeria. *Virol J.* 2021 Jan 15;18(1):20. doi: 10.1186/s12985-021-01493-4.
87. Papastergiou V, Lombardi R, MacDonald D, Tsochatzis EA. Global epidemiology of hepatitis B virus (HBV) infection. *Curr Hepatol Rep.* 2015;14:171-8. doi: 10.1007/s11901-015-0269-3.
88. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006 Oct;45(4):529-38. doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.013.
89. Piroth L, Pol S, Miallhes P, Lacombe K, Lopes A, Fillion A, Loustaud-Ratti V, Borsa-Lebas F, Salmon D, Rosenthal E, Carrat F, Cacoub P; GERMIVIC Study Group. Therapeutic management and evolution of chronic hepatitis B: does HIV still have an impact? The EPIB 2012 study. *Liver Int.* 2015 Aug;35(8):1950-8. doi: 10.1111/liv.12777.
90. Platt L, French CE, McGowan CR, Sabin K, Gower E, Trickey A, McDonald B, Ong J, Stone J, Easterbrook P, Vickerman P. Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2020 Mar;27(3):294-315. doi: 10.1111/jvh.13217.
91. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jun;3(6):383-403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.
92. Pourkarim MR, Amini-Bavil-Olyae S, Kurbanov F, Van Ranst M, Tacke F. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 21;20(23):7152-68. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7152.
93. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, Ratziu V, Mercadier A, Benhamou Y, Hainque B. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol.* 2004 Sep 23;3(1):8. doi: 10.1186/1476-5926-3-8.
94. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill.* 2008 May 22;13(21):18880. doi: 10.2807/ese.13.21.18880-en.
95. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, Verme G. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut.* 1977 Dec;18(12):997-1003. doi: 10.1136/gut.18.12.997.
96. Romeo R, Petruzzello A, Pecheur EI, Facchetti F, Perbellini R, Galmozzi E, Khan NU, Di Capua L, Sabatino R, Botti G, Loquercio G. Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma: an update. *Epidemiol Infect.* 2018 Oct;146(13):1612-1618. doi: 10.1017/S0950268818001942.
97. Roulot D, Brichler S, Layese R, BenAbdesselam Z, Zoulim F, Thibault V, Scholtes C, Roche B, Castelnau C, Poynard T, Chazouillères O, Ganne N, Fontaine H, Gournay J, Guyader D, Le Gal F, Nahon P, Roudot-Thoraval F, Gordien E; Deltavir study group. Origin, HDV genotype and persistent viremia determine outcome and treatment response in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol.* 2020 Nov;73(5):1046-1062. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.038.
98. Salpini R, Fokam J, Ceccarelli L, Santoro MM, Nanfack A, Sosso SM, Kowo M, Cento V, Torimiro J, Sarmati L, Andreoni M, Colizzi V, Perno CF, Njoya O. High Burden of HBV-Infection and Atypical HBV Strains among HIV-infected Cameroonians. *Curr HIV Res.* 2016;14(2):165-71. doi: 10.2174/1570162x13666150930114742.
99. Samiullah S, Bikharam D, Nasreen. Treatment of chronic hepatitis delta virus with peg-interferon and factors that predict sustained viral response. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 28;18(40):5793-8. doi: 10.3748/wjg.v18.i40.5793.
100. Sanou AM, Benkirane K, Tinto B, Cissé A, Sagna T, Ilboudo AK, Dording C, Tarnagda Z, Muller CP, Hübschen JM. Prevalence of Hepatitis B virus and Hepatitis D virus Coinfection in Western Burkina Faso and molecular characterization of the detected virus strains. *Int J Infect Dis.* 2018 May;70:15-19. doi: 10.1016/j.ijid.2018.02.004.
101. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet.* 2015 Oct 17;386(10003):1546-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.
102. Semá Baltazar C, Boothe M, Kellogg T, Ricardo P, Sathane I, Fazito E, Raymond HF, Temmerman M, Luchters S. Prevalence and risk factors associated with HIV/hepatitis B and HIV/hepatitis C co-infections among people who inject drugs in Mozambique. *BMC Public Health.* 2020 Jun 3;20(1):851. doi: 10.1186/s12889-020-09012-w.
103. Sheng WH, Hung CC, Kao JH, Chang SY, Chen MY, Hsieh SM, Chen PJ, Chang SC. Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study. *Clin Infect Dis.* 2007 Apr 1;44(7):988-95. doi: 10.1086/511867.
104. Shih C, Yang CC, Chojjilsuren G, Chang CH, Liou AT. Hepatitis B Virus. *Trends Microbiol.* 2018 Apr;26(4):386-387. doi: 10.1016/j.tim.2018.01.009.
105. Slagle BL, Bouchard MJ. Hepatitis B Virus X and Regulation of Viral Gene Expression. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016 Jan 8;6(3):a021402. doi: 10.1101/cshperspect.a021402.
106. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, Kowalska JD, de Wit S, Law M, el Sadr W, Kirk O, Friis-Moller N, Monforte Ad, Phillips AN, Sabin CA, Lundgren JD; D:A:D Study Group. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet.* 2014 Jul 19;384(9939):241-8. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60604-8.
107. Soriano V, Grint D, d'Arminio Monforte A, Horban A, Leen C, Poveda E, Antunes F, de Wit S, Lundgren J, Rockstroh J, Peters L. Hepatitis delta in HIV-infected individuals in Europe. *AIDS.* 2011 Oct 23;25(16):1987-92. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834babb3.

108. Spearman CW, Afihene M, Ally R, Apica B, Awuku Y, Cunha L, Dusheiko G, Gogela N, Kassianides C, Kew M, Lam P, Lesi O, Lohouès-Kouacou MJ, Mbaye PS, Musabeyezu E, Musau B, Ojo O, Rwegasha J, Scholz B, Shewaye AB, Tzeuton C, Sonderup MW; Gastroenterology and Hepatology Association of sub-Saharan Africa (GHASSA). Hepatitis B in sub-Saharan Africa: strategies to achieve the 2030 elimination targets. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;2(12):900-909. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30295-9.
109. Stalla F, Armandi A, Marinoni C, Fagoonee S, Pellicano R, Caviglia GP. Chronic hepatitis B virus infection and fibrosis: novel non-invasive approaches for diagnosis and risk stratification. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2022 Sep;68(3):306-318. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02911-9.
110. Stockdale AJ, Chaponda M, Beloukas A, Phillips RO, Matthews PC, Papadimitropoulos A, King S, Bonnett L, Geretti AM. Prevalence of hepatitis D virus infection in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Oct;5(10):e992-e1003. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30298-X. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2017 Nov;5(11):e1079.
111. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2020 Sep;73(3):523-532. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.008.
112. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5427-34. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5427.
113. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(1 Suppl):S102-S116. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.013.
114. Taylor JM. Virology of hepatitis D virus. *Semin Liver Dis*. 2012 Aug;32(3):195-200. doi: 10.1055/s-0032-1323623.
115. Taylor JM. Infection by Hepatitis Delta Virus. *Viruses*. 2020 Jun 16;12(6):648. doi: 10.3390/v12060648.
116. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 2014 Dec 6;384(9959):2053-63. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60220-8.
117. Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, immunology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut*. 2021 Sep;70(9):1782-1794. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323888.
118. Vandamme YM, Pivert A, Le Guillou-Guillemette H, El Bara A, El Kory M, Lunel Fabiani F. Évaluation de la coinfection par le virus de l'hépatite D chez les patients atteints d'une hépatopathie évoluée liée au virus de l'hépatite B au CHU de Nouakchott, Mauritanie. Communication affichée présentée à la 8e conférence internationale francophone VIH/Hépatites, AFRAVIH 2016, 20-23 avril 2016, Bruxelles, Belgique.
119. Velkov S, Ott JJ, Protzer U, Michler T. The Global Hepatitis B Virus Genotype Distribution Approximated from Available Genotyping Data. *Genes (Basel)*. 2018 Oct 15;9(10):495. doi: 10.3390/genes9100495.
120. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV. New epidemiology of hepatitis delta. *Liver Int*. 2020 Feb;40 Suppl 1:48-53. doi: 10.1111/liv.14357.
121. Wang KS, Choo QL, Weiner AJ, Ou JH, Najarian RC, Thayer RM, Mullenbach GT, Denniston KJ, Gerin JL, Houghton M. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta (delta) viral genome. *Nature*. 1986 Oct 9-15;323(6088):508-14. doi: 10.1038/323508a0. Erratum in: *Nature* 1987 Jul 30-Aug 5;328(6129):456.
122. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, Akarca US, Gürel S, Zeuzem S, Erhardt A, Lüth S, Papatheodoridis GV, Keskin O, Port K, Radu M, Celen MK, Idilman R, Weber K, Stift J, Wittkop U, Heidrich B, Mederacke I, von der Leyen H, Dienes HP, Cornberg M, Koch A, Manns MP; HIDIT-II study team. Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2019 Mar;19(3):275-286. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30663-7.
123. Williams V, Brichter S, Radjef N, Lebon P, Goffard A, Hober D, Fagard R, Kremsdorf D, Dény P, Gordien E. Hepatitis delta virus proteins repress hepatitis B virus enhancers and activate the alpha/beta interferon-inducible MxA gene. *J Gen Virol*. 2009 Nov;90(Pt 11):2759-2767. doi: 10.1099/vir.0.011239-0.
124. Yang AH, Yardeni D, Hercun J, Kleiner DE, Ling A, Marko J, Heller T, Koh C. Shear wave elastography: How well does it perform in chronic hepatitis D virus infection? *J Viral Hepat*. 2022 Dec;29(12):1127-1133. doi: 10.1111/jvh.13745.
125. Yardeni D, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis D-What is changing? *J Viral Hepat*. 2022 Apr;29(4):240-251. doi: 10.1111/jvh.13651.
126. Yurdaydin C, Abbas Z, Buti M, Cornberg M, Esteban R, Etzion O, Gane EJ, Gish RG, Glenn JS, Hamid S, Heller T, Koh C, Lampertico P, Lurie Y, Manns M, Parana R, Rizzetto M, Urban S, Wedemeyer H; Hepatitis Delta International Network (HDIN). Treating chronic hepatitis delta: The need for surrogate markers of treatment efficacy. *J Hepatol*. 2019 May;70(5):1008-1015. doi: 10.1016/j.jhep.2018.12.022.
127. Yurdaydin C, Keskin O, Kalkan Ç, Karakaya F, Çalişkan A, Karatayli E, Karatayli S, Bozdayi AM, Koh C, Heller T, Idilman R, Glenn JS. Optimizing lonafarnib treatment for the management of chronic delta hepatitis: The LOWR HDV-1 study. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1224-1236. doi: 10.1002/hep.29658.
128. Zhang Z, Urban S. New insights into HDV persistence: The role of interferon response and implications for upcoming novel therapies. *J Hepatol*. 2021 Mar;74(3):686-699. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.032.
129. Zhang ZH, Wu CC, Chen XW, Li X, Li J, Lu MJ. Genetic variation of hepatitis B virus and its significance for pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 7;22(1):126-44. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.126.