

Hépatite virale B : rappel des fondamentaux

 **Michèle POUTEAU**

 Centre médical de Technologies avancées Les Presles - 21-23 rue du Commandant Louis-Bouchet - 93800 Epinay-sur-Seine
 dr.pouteau.epinay@orange.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître l'histoire naturelle et les différents stades évolutifs
- Connaître les méthodes d'évaluation de la fibrose et les indications de la biopsie hépatique
- Connaître les modalités de surveillance selon le stade évolutif
- Connaître les traitements, leurs indications, leurs effets indésirables
- Connaître les critères permettant l'arrêt d'un traitement par analogue nucléo(s)(t)idique

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec cette communication

MOTS-CLÉS

Hépatite chronique VHB ; Fibroscan ; Traitement

ABRÉVIATIONS

Se reporter en fin d'article

Introduction

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) reste un problème majeur de santé publique puisque l'OMS estime à 296 millions de porteurs chroniques du VHB dans le monde en 2019 avec 900 000 décès par an et l'hépatite chronique B est responsable d'environ 50 % des carcinomes hépatocellulaires (CHC) dans le monde. La prévalence de l'AgHBs est de 3,61 % avec d'importantes variations géographiques du fait de la migration des populations, de la prise charge différente des patients selon les pays avec accès ou non au diagnostic (seulement 10 % des patients AgHBs positif sont diagnostiqués), la prise en charge vaccinale et l'accès aux traitements (5 % des 94 millions de patients, ayant une indication de traitement, sont effectivement traités) (1,2).

La France est un pays de faible endémie et les patients nés dans les pays de forte endémie (Afrique subsaharienne et Asie du Sud-Est) y représentent une part importante des personnes porteuses chroniques du VHB (3). La morbidité et la mortalité dues au VHB (1 300 décès/an sont attribués à l'hépatite B en France) sont toujours importantes malgré une diminution de l'incidence de l'infection en raison du dépistage obligatoire du VHB lors d'une grossesse, de la sérovaccination des nouveau-nés de mères porteuses chroniques du VHB et de la réduction du risque de transmission lié aux soins.

L'hépatite chronique VHB reste donc un problème de santé publique en raison de la gravité potentielle de cette infection avec le risque d'évolution vers une cirrhose et ses complications et/ou un carcinome hépatocellulaire : 10 à 20 % des malades atteints d'hépatite chronique B vont développer une cirrhose et parmi eux, 20 à 30 % vont décompenser et 6 à 15 % développeront un CHC (4).

Histoire naturelle de l'hépatite virale B et ses différents stades évolutifs

L'histoire naturelle de l'infection par le VHB est le résultat de l'interaction dynamique entre le VHB et la réponse immunitaire de l'hôte. Dix pour cent des patients contaminés par le VHB vont faire une forme chronique définie par la persistance de l'AgHBs 6 mois après l'infection aiguë. Cette évolution est plus fréquente chez les patients ayant un déficit immunitaire quelle que soit la cause et chez les enfants (90 % de forme chronique chez les enfants contaminés à la naissance et 60 % chez les enfants contaminés avant l'âge de 6 ans).

L'histoire naturelle de l'infection par le VHB a été divisée schématiquement en 5 phases (nouvelle nomenclature - EASL 2017) reposant d'une part sur la présence ou l'absence d'AgHBs et d'autre part sur les valeurs de l'ALAT avec la

Tableau 1 : Histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB : Nouvelle classification EASL 2017

	AgHBe positif		AgHBe négatif	
	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection chronique	Hépatite chronique
ALAT	normales	élevées	normales	élevées
ADN VHB (UI/ml)	> 10 ⁷	10 ⁴ -10 ⁷	< 2 000 (< 20 000)	> 2 000
Lésions hépatiques	absentes ou minimales	modérées ou sévères	absentes ou minimales	modérées ou sévères
Q AgHBs (UI/ml)	très élevé	très élevé ou moyen	bas	moyen
Ancienne dénomination	Immuno-tolérant	Hépatite chronique Ag HBe positif	Porteur inactif Porteur sain	Hépatite chronique Ag HBe négatif

présence ou non de lésions nécrotico-inflammatoires dans le foie permettant ainsi de différencier une infection chronique B d'une hépatite chronique B (5) (**tableau 1**). Ces différentes phases ne se suivent pas forcément et sont de sévérité différente. Chez un nombre important de patients, les fluctuations possibles de l'ALAT et de l'ADN du VHB rendent nécessaire la répétition des dosages avant de pouvoir connaître la phase évolutive du patient, mais certains patients restent dans une zone indéterminée où la gestion du patient doit être personnalisée.

Chez le patient AgHBs positif, les paramètres permettant cette classification sont le taux d'ALAT, la présence ou non de l'AgHBe, le taux d'ADN VHB et la présence ou non de lésions hépatiques. Les sérologies VIH, VHC et de l'hépatite delta doivent être systématiquement effectuées pour éliminer une co-infection virale.

Phase 1 : l'infection chronique VHB AgHBe positif (ancien immuno-tolérant) est caractérisée par la présence de l'AgHBe, des taux très élevés d'ADN VHB et une ALAT normale. Dans le foie, il y a peu ou pas de lésions nécrotico-inflammatoires et/ou de fibrose. Ce sont en général des sujets jeunes car cette phase est plus fréquente chez les patients infectés en période périnatale. Ces patients sont très contagieux en raison du taux élevé d'ADN du VHB et le taux de négativation spontanée de l'AgHBe est très faible.

Phase 2 : l'hépatite chronique VHB AgHBe positif est caractérisée par la présence de l'AgHBe, des taux élevés d'ADN VHB et une augmentation de l'ALAT. Dans le foie, il y a des lésions nécrotico-inflammatoires modérées à sévères. La progression de la fibrose est plus rapide pendant cette phase. L'hépatite chronique VHB AgHBe positif peut survenir plusieurs années après la phase 1 mais est plus rapidement atteinte chez les patients infectés à l'âge adulte.

Son évolution est variable d'un malade à l'autre : la plupart des patients évolue vers la phase d'infection chronique VHB AgHBe négative (phase 3) avec une séroconversion HBe (disparition de l'AgHBe et apparition d'Ac anti-HBe). Les autres patients ne parvenant pas à contrôler le VHB, évoluent vers une hépatite chronique VHB AgHBe négatif pour de nombreuses années. Le taux spontané de séroconversion HBe est inférieur à 2 % par an chez les enfants de moins de 3 ans et augmente pendant la puberté et chez les adultes à 8 % et 12 % par an, respectivement (6).

est faible si les patients restent dans cette phase mais une évolution vers une hépatite chronique VHB AgHBe négatif (phase 4) est possible avec un risque de progression de la fibrose. Une perte spontanée de l'AgHBs peut survenir avec une incidence de 1 à 3 % par an.

Les patients avec un AgHBe négatif sont les plus fréquents. Certains patients avec un ADN du VHB compris entre 2 000 et 20 000 UI/ml, des transaminases normales et peu ou pas de lésions nécrotico-inflammatoires ou de fibrose, sont considérés comme ayant une infection chronique VHB AgHBe négatif, mais le diagnostic différentiel avec une hépatite chronique est parfois difficile : après un an de suivi, un tiers des patients classés initialement comme ayant une infection chronique VHB AgHBe négatif, avaient une hépatite chronique avec des fluctuations de l'ADN du VHB et des transaminases nécessitant un traitement anti viral (7). Pour cela, ces patients doivent donc avoir une surveillance trimestrielle la première année avec un dosage des transaminases et de l'ADN du VHB puis tous les 6 mois pendant 3 ans. La quantification de l'AgHBs en UI/ml peut aider à faire la différence : en effet, chez les patients ayant une infection chronique VHB AgHBe négatif, la quantification de l'AgHBs est faible (en général < 1 000 UI/ml) (8). La combinaison d'un AgHBs < 1 000 UI/ml et d'un ADN VHB < 2 000 UI/ml permettrait d'identifier un patient ayant une infection chronique VHB AgHBe négatif car seulement 3 % de ces patients ont une réactivation après trois années de suivi (9).

Phase 4 : l'hépatite chronique VHB AgHBe négatif est caractérisée par l'absence d'AgHBe, des Ac anti-HBe positifs, un taux d'ADN VHB modérément ou très élevé et fluctuant. Le taux de l'ALAT peut également être fluctuant. Ces patients ont des lésions nécrotico-inflammatoires et de la fibrose dans le foie. Cette phase est associée à un faible taux de rémission spontanée.

Phase 5 ou « infection occulte VHB » : cette phase est caractérisée par un AgHBs négatif dans le serum, des Ac anti-HBc positifs avec ou non la présence d'Ac anti-HBs. Les transaminases sont normales et le plus souvent, l'ADN du VHB est indétectable. Cette phase a pu être précédée de phases d'hépatite entraînant ainsi des lésions histologiques à type de fibrose pouvant aboutir à une cirrhose. Il est donc important de savoir si l'AgHBs s'est négativé avant ou après la constitution d'une cirrhose : Si la perte de l'AgHBs survient avant,

Phase 3 : l'infection chronique VHB AgHBe négatif (anciennement appelée portage inactif) est définie par la présence bien sûr de l'AgHBs, l'absence d'AgHBe, des AC anti-HBe positifs, d'un ADN VHB < 2 000 UI/ml et des transaminases normales. Il n'y a pas ou peu de lésions nécrotico-inflammatoires ou de fibrose chez ces patients. Le risque d'évolution vers une cirrhose ou un CHC

le risque d'évolution vers une cirrhose est faible ainsi que le risque de CHC (sauf en cas de comorbidités). Cependant, si la cirrhose s'est développée avant la perte de AgHBs, les patients restent à risque de CHC et la surveillance doit se poursuivre.

D'autre part, l'ADN du VHB persistant dans les hépatocytes des malades infectés, sous forme ADN superenroulé ou ADNccc, une immunosuppression chez ces malades peut entraîner une réactivation du VHB (3,10).

Facteurs de risque d'évolution vers la cirrhose et du CHC

Le risque d'évolution vers une cirrhose et un CHC est variable d'un patient à l'autre et est modulé par la réponse immunitaire de l'hôte. Chez les patients ayant une hépatite chronique B non traitée, l'incidence de la cirrhose à 5 ans varie de 8 à 20 %. Parmi les patients avec une cirrhose, le risque de décompensation sur 5 ans est de 20 % (10) et le risque annuel de CHC est de 2 à 5 % (11).

La cirrhose est le principal facteur de risque de CHC, mais d'autres facteurs de risque ont été identifiés comme une hépatite chronique nécrotico-inflammatoire, un âge élevé, le sexe masculin, les patients d'origine africaine, une co-infection chronique virale ou HIV, le diabète et le syndrome métabolique, une consommation excessive d'alcool, un tabagisme actif et une histoire familiale de CHC. Un taux élevé d'ADN VHB et/ou d'AgHBs sont également des facteurs de risques de CHC. Tous ces facteurs aggravent la progression de la fibrose vers une cirrhose chez les patients présentant une infection chronique par le VHB.

Méthodes d'évaluation de la fibrose et indications de la biopsie hépatique

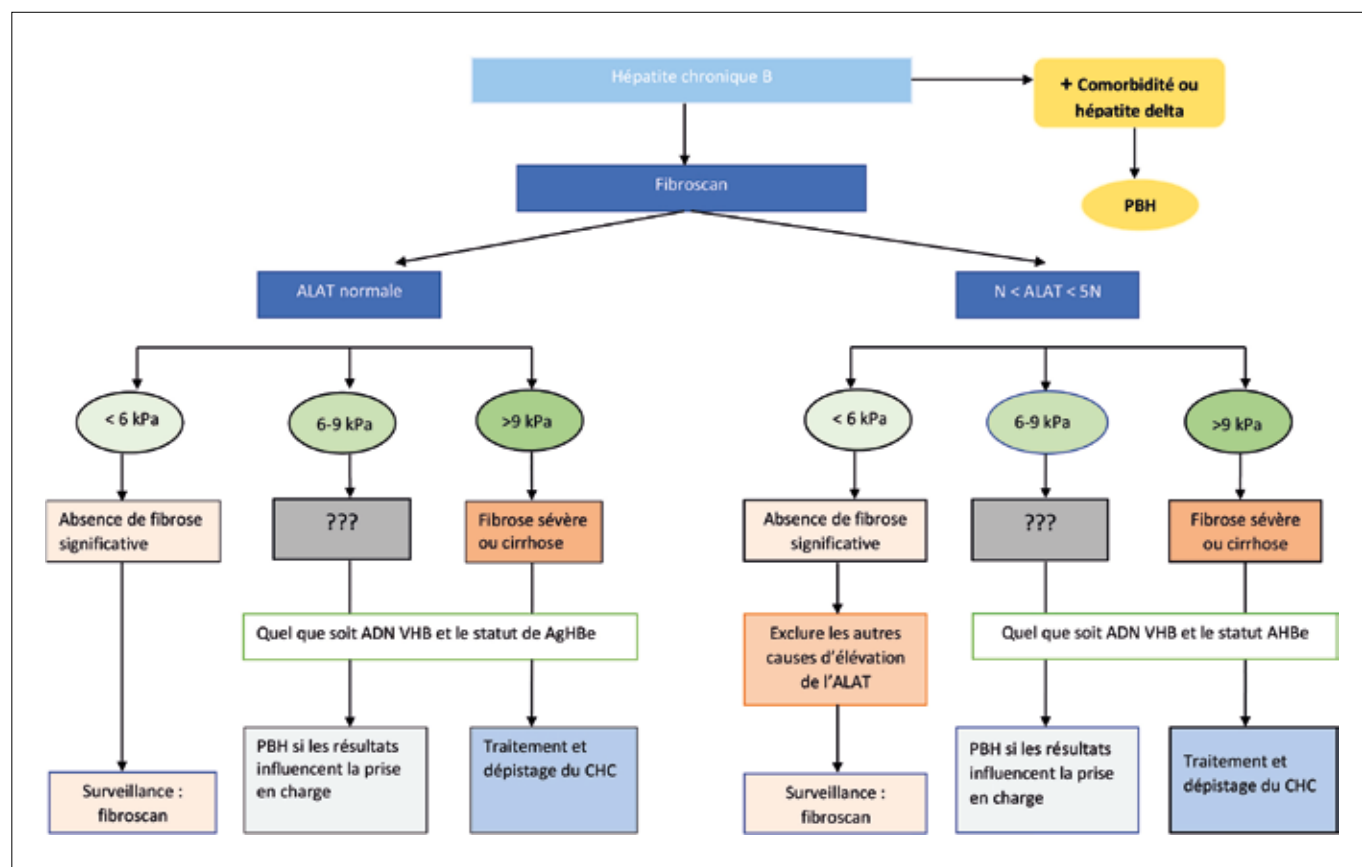
L'intérêt d'évaluer la fibrose chez les patients porteurs du VHB est de diagnostiquer une fibrose modérée ou sévère pour poser une indication thérapeutique, pour mettre en route le dépistage des complications tels qu'un CHC et/ ou une hypertension portale et enfin pour évaluer l'impact des comorbidités éventuellement associées (NASH, alcool, auto-immunité, coinfections Delta, VHC ou VIH).

Tests Non Invasifs d'évaluation de la fibrose (TNIF)

Les récentes recommandations de l'EASL-ALEH (12) suggèrent d'utiliser les Tests Non Invasifs d'évaluation de la Fibrose (TNIF) pour connaître la sévérité des lésions hépatiques chez les patients porteurs de l'AgHBs et ainsi différencier l'infection de l'hépatite chronique due au VHB.

Fibroscan® : Chez un patient AgHBs positif, le Fibroscan® ou élastométrie permet d'exclure la présence d'une fibrose significative quand le seuil est inférieur à 6 kPa. À l'inverse, un seuil supérieur à 9 kPa si les transaminases sont normales et supérieur à 12 kPa si les transaminases sont élevées, permet de suspecter une fibrose sévère (lésions pré-cirrhotiques ou cirrhose). Attention, la mesure de l'élasticité hépatique ne peut être interprétée si les transaminases sont supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale et le patient doit être à jeun depuis au moins deux heures. De plus, la présence d'une cholestase extra hépatique et/ ou une insuffisance cardiaque droite ne permet pas d'interpréter correctement la

Tableau 2 : Fibroscan ou PBH ?



valeur du Fibroscan® (12). En raison de la possibilité de faux positif, la conférence de Baveno VII en 2021, précise qu'un Fibroscan® ≥ 10 kPa doit être reconstruit ou bien être associé à un marqueur biologique non invasif de fibrose (13). Ces recommandations ont fixé un seuil supérieur à 25 kPa pour définir une hypertension portale cliniquement significative chez les patients atteints d'hépatopathie chronique de stade avancé sans complications, d'origine virale et/ ou alcoolique et chez les patients non obèses atteints de NASH.

Les marqueurs sanguins : Il n'y a pas vraiment de seuil établi pour diagnostiquer une fibrose significative avec les autres TNIF (FibroTest®, Fibromètre® APRI® et FIB4) de façon consensuelle même si le FibroTest® < 0.28 est associé à un très faible risque d'évènement hépatique à long terme ce qui peut être intéressant dans le diagnostic d'infection chronique VHB AgHBe négatif (14). Le FIB4, quand il est inférieur à 1,30, permet d'exclure une fibrose importante dans 90 % des cas mais comme tous les scores comprenant l'âge, ce score peut être surestimé (15). La conférence de Baveno VII a défini la présence de lésions fibrose sévère (F3) et cirrhose (F4) réunies sous le terme de maladie chronique du foie compensée (cACLD), par un Fibroscan® ≥ 10 kPa à deux reprises ou associé à des valeurs de FIB 4 $\geq 2,67$ ou un FibroTest® $\geq 0,58$ pour les maladies virales (13).

Place de la ponction biopsie hépatique (PBH)

Le plus souvent, il n'y a pas besoin de biopsie hépatique chez les malades infectés par le VHB. Ainsi, la PBH n'est pas nécessaire chez les malades avec une cirrhose cliniquement évidente ou chez ceux dont l'indication du traitement ne dépend pas de la sévérité de l'activité ou de la fibrose hépatique. La PBH est recommandée si le résultat de la biopsie hépatique influence la prise en charge du patient (indication de traitement ou dépistage du CHC) (5,16) (tableau 2) :

- en cas de discordance entre le contexte clinico-biologique et les tests non-invasifs de fibrose hépatique (quel que soit le statut de l'ADN du VHB et de l'AgHBe) chez les patients avec des transaminases normales et un Fibroscan® entre 6 et 9 kPa et chez les patients avec des transaminases élevés et un Fibroscan® entre 6 et 12 kPa pour débuter éventuellement un traitement antiviral.
- en cas de comorbidité (NASH, alcool, auto-immunité, VHC, VIH) et d'hépatite delta.

Modalités de surveillance selon le stade évolutif

Prise en charge initiale

Tous les patients ayant un AgHBS positif doivent avoir une recherche des autres marqueurs virologiques du VHB (AgHBe, Ac anti-HBe, ADN VHB en UI/ml) et une évaluation de la fibrose hépatique. L'interrogatoire recherchera le mode de transmission, des antécédents familiaux de cancer du foie et/ ou de cirrhose et la présence éventuelle de comorbidités (alcoolisme chronique, maladies auto-immunes ou métaboliques du foie avec stéatose ou stéatohépatite et les autres causes de maladie hépatique chronique). L'examen clinique recherchera des signes d'hépatopathie chronique. Le bilan biologique comportera une numération formule sanguine-plaquettes, un taux de prothrombine et INR, des transaminases, une gamma GT, des phosphatases alcalines, une électrophorèse des protéines, un dosage d'alpha-fœto-protéine, une recherche d'Ac anti-delta totaux ainsi qu'une sérologie VHC et VIH. Une échographie abdominale et un TNIF compléteront le bilan initial. La quantification sérique de l'AgHBS peut être utile, en particulier dans l'infection chronique VHB AgHBe négatif. Une sérologie du virus de l'hépatite A (Ac anti-VHA) doit être effectuée et les patients négatifs doivent être invités à se faire vacciner contre le VHA. La fonction rénale doit être évaluée chez tous les patients traités par NUC avec un débit de filtration glomérulaire (DFG), un dosage des phosphates sériques, une glycosurie et une protéinurie. Un dosage de la TSH doit également être faite chez les patients devant recevoir de l'IFN PEG (5,6).

Ce bilan initial va permettre d'évaluer la sévérité de la maladie hépatique, de poser l'indication d'un traitement et d'évaluer le risque de CHC (tableau 3). Il faut conseiller à tous

Tableau 3 : Algorithme pour le management de l'infection par le VHB

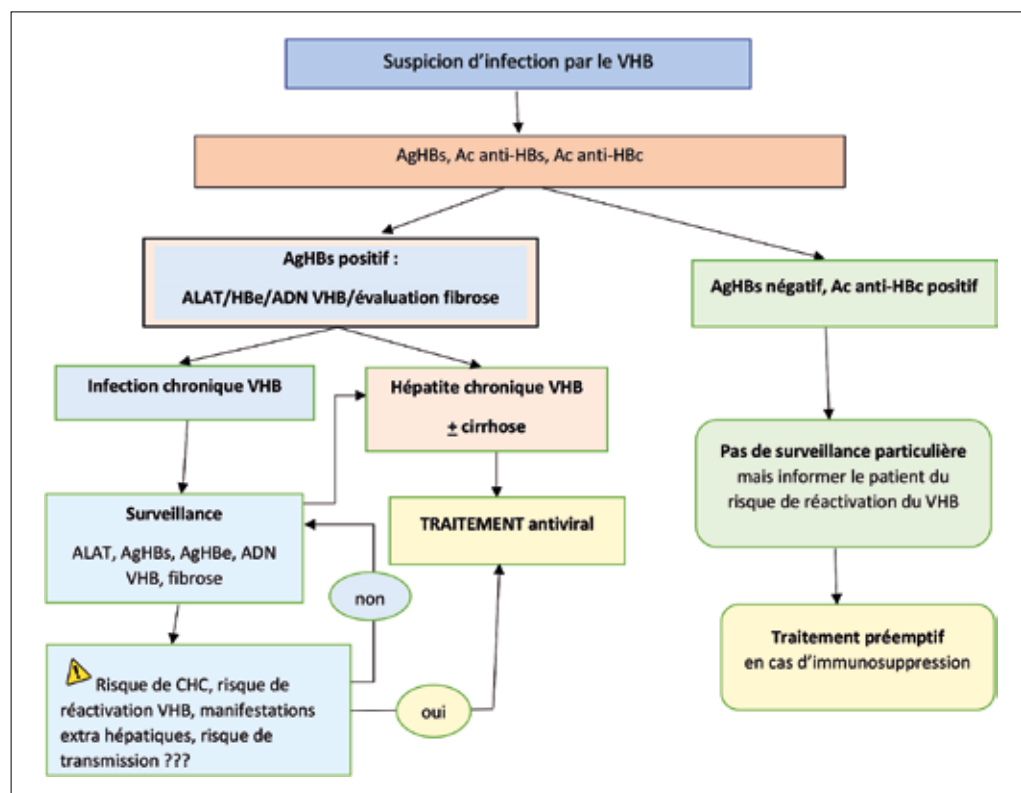


Tableau 4 : Score PAGE-B

Age		Sexe		Plaquettes	
16 à 29 ans	0 point	Homme	6 points	>200 G/l	0 point
30 à 39 ans	2 points	Femme	0 point	100 à 199 G/l	6 points
40 à 49 ans	4 points			<100 G/l	9 points
50 à 59 ans	6 points				
60 à 69 ans	8 points				
≥ 70 ans	10 points				

les parents au premier degré et aux partenaires sexuels de sujets atteints d'une infection chronique par le VHB, d'effectuer un test de dépistage des marqueurs sérologiques du VHB (AgHBs, Ac anti-HBs et anti-HBc) et de se faire vacciner s'ils sont négatifs.

Surveillance des patients non traités

EASL 2017 recommande de surveiller les patients non traités de façon périodique par un dosage d'ALAT, de l'ADN VHB et par un TNIF pour évaluer la gravité et la progression de la fibrose hépatique (5) :

- Les patients âgés de moins de 30 ans, ayant une infection chronique AgHBe positif, qui ne remplissent aucune des indications de traitement, doivent avoir une surveillance de l'ALAT tous les 3 mois, de l'ADN du VHB tous les 6 à 12 mois et une évaluation de la fibrose une fois par an.
- Chez les patients ayant une infection chronique AgHBe négatif, avec ADN VHB < 2 000 UI/ml, des transaminases normales et un Fibroscan® < 6 kPa et en l'absence d'indication à un traitement préemptif, il conviendra de faire une surveillance des transaminases et de l'ADN VHB une fois par an et une évaluation de la fibrose tous les 3 ans si le taux de l'AgHBs est inférieur à 1 000 UI/ml. Si le taux de l'AgHBs est supérieur à 1000 UI/ml, un dosage des transaminases et de l'ADN VHB devra être fait tous les 6 mois et une évaluation de la fibrose tous les 2 ans (10,17,18).

Mais il est souvent difficile de différencier sur un seul bilan, une infection d'une hépatite chronique AgHBe négatif surtout quand l'ADN VHB est supérieur à 2 000 UI/ml. Une surveillance renforcée doit alors être mise en place pendant les trois premières années avec un dosage de l'ALAT et de l'ADN VHB tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois et un fibroscan tous les ans pendant 3 ans. Si les patients ne remplissent aucune des indications de traitement pendant ces 3 premières années de suivi, la surveillance devra être poursuivie à vie comme tous les patients de ce stade (17,10).

Surveillance des patients traités par NUC

Tous les patients traités par NUC doivent avoir un dosage de l'ALAT et de l'ADN VHB tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois. La présence de l'AgHBs doit être vérifiée tous les ans si l'ADN du VHB reste indétectable et chez les patients qui éliminent AgHBs, une recherche d'Ac anti-HBs doit être faite tous les 6 mois (16). EASL recommande une surveillance échographique du foie tous les 6 mois associée à un dosage d'alpha-fœtoprotéine chez les patients à risque de CHC traités par NUC. Les patients à risque d'insuffisance rénale traités par n'importe quel NUC et tous les patients

Score total	Risque	Incidence de CHC
≤ 9	Quasi nul	
10 << 17	Intermédiaire	3 % à 5 ans
≥ 18	Élevé	17 % à 5 ans

traités par TDF quel que soit le risque rénal, doivent avoir une surveillance de la fonction rénale comprenant un dosage sérique de la créatinine et des phosphates, tous les 3 mois la première année et tous les 6 mois ensuite. Les patients sous TDF à risque de développement et/ ou présentant une maladie rénale ou osseuse sous-jacente doivent être switcher avec de l'ETV (5).

Dépistage du CHC

Un dépistage semestriel du CHC par une échographie hépatique avec doppler associée à un dosage sérique d'alpha-fœtoprotéine, est recommandé chez tous les patients atteints d'hépatite chronique VHB ayant une hépatopathie avancée (F3 ou cirrhose) et chez les patients ayant un antécédent familial de CHC. Une diminution des valeurs des TNIF sous traitement, ne doit pas faire interrompre ce dépistage (5). De nombreux scores ont été récemment développés pour identifier le patient à risque de CHC ayant une fibrose minime à modérée. Seul le score de PAGE-B a été validé dans les populations asiatiques et caucasiennes, chez les patients ayant une hépatite chronique B traités et non traités. Ce score est basé sur l'âge, le sexe et le taux de plaquettes (**tableau 4**). Un score total inférieur ou égal à 9 est associé à un risque de CHC quasi nul à 5 ans, un score compris entre 10 et 17 est associé à un risque intermédiaire (3 % à 5 ans) et un score supérieur ou égal à 18 est associé à un risque élevé de CHC (17 % à 5 ans) (19). Ainsi, il est recommandé de faire un dépistage semestriel du CHC chez un patient infecté par le VHB ayant une fibrose minime à modérée, traité ou non traité, si le score de PAGE-B est supérieur ou égal à 10 (5).

Traitement de l'hépatite chronique B

L'objectif principal du traitement chez les patients atteints d'une hépatite chronique B, est d'améliorer la qualité de vie et la survie des patients en prévenant la progression de la maladie vers la cirrhose ou le CHC. Le traitement a aussi pour but de prévenir la transmission mère-enfant, une réactivation du VHB et de traiter les manifestations extra hépatiques associées au VHB. Chez les patients atteints de CHC induit

par le VHB, les objectifs du traitement par NUC sont d'une part de supprimer la réplication du VHB afin de stabiliser la maladie hépatique et de prévenir sa progression et d'autre part, de réduire le risque de récidive du CHC après des traitements potentiellement curatifs.

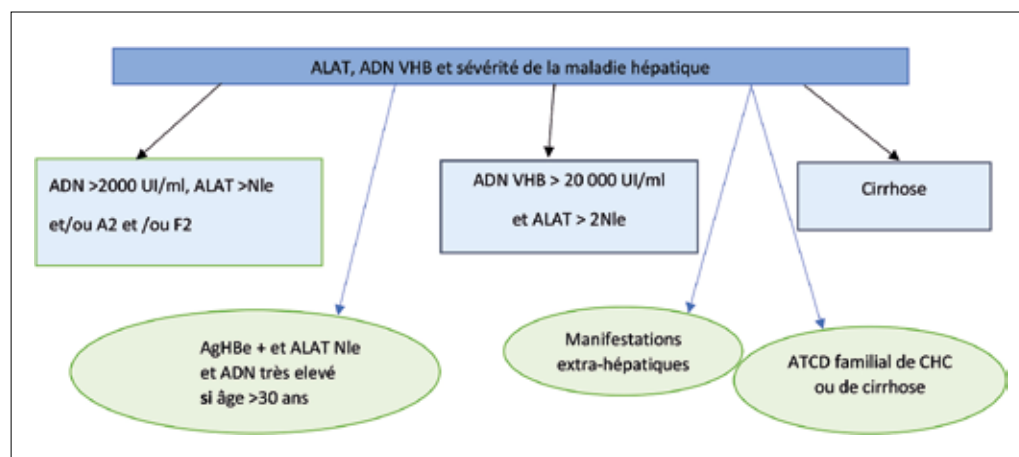
Pour cela, un arrêt durable de la réplication du VHB, attesté par la négativation de l'ADN du VHB (ou virosuppression) dans le sérum est nécessaire. C'est le critère d'évaluation principal de toutes les stratégies actuelles de traitement. Une réponse biochimique définie par la normalisation des transaminases survient chez la plupart des patients avec une virosuppression prolongée et traduit une amélioration histologique. La persistance d'un taux élevé d'ALAT chez des patients présentant une suppression complète de la réplication virale, est associée à un risque plus faible de régression de la fibrose mais peut être une raison de progression histologique de la maladie (20). Il faut dans ce cas, éliminer une comorbidité associée (NASH, alcool, auto-immunité, VHC, VIH) ou une hépatite delta.

La perte de l'AgHBe avec ou non séroconversion HBe, est un élément important témoignant d'un contrôle immunitaire partiel de l'infection chronique VHB, évoluant souvent vers une phase de faible réplication. Cependant, après l'arrêt du traitement, une séroréversion de l'AgHBe, ainsi que le développement d'hépatite chronique VHB AgHBe négatif, peuvent se produire (même après un traitement de consolidation par NUC) ce qui rend ce critère d'évaluation moins fiable (21,22). La perte de l'AgHBs avec ou sans séroconversion HBs est le critère d'évaluation optimal car cela témoigne d'une profonde inhibition de la réplication virale et de l'expression des protéines virales. Par conséquent, la poursuite du traitement par NUC indépendamment de la réponse AgHBe et jusqu'à la perte de l'AgHBs, est devenue une stratégie alternative (5). Cependant, dans l'état actuel des connaissances, il est impossible d'éradiquer complètement l'infection par le VHB puisque celui-ci persiste dans le foie sous forme d'ADN superenroulé (ADNccc) dans le noyau des hépatocytes infectés. C'est à partir de ce pool d'ADNccc que le VHB peut réactiver chez les patients ayant fait une séroconversion HBs lors d'un traitement immunosuppresseur (3). Le CHC peut également se développer même après la perte spontanée de l'AgHBs (taux annuel d'environ 0,55 %) (23). Le risque, cependant, est plus faible si la perte d'AgHBs est obtenue à un plus jeune âge et/ ou en l'absence de fibrose significative (24).

Différents traitements

Actuellement, le traitement de l'hépatite chronique VHB repose sur les analogues nucléos(t)idiques (NUC) et l'Interféron pégylé α -2a (IFN PEG). Le choix du traitement est fonction de critères liés à l'hôte ou au VHB. Les NUC restent cependant les antiviraux principalement utilisés en raison de leur efficacité antivirale élevée par inhibition de la polymé-

Tableau 6 : Indications thérapeutiques



rase du VHB, permettant une virosuppression complète dans l'immense majorité des cas (ADN du VHB indétectable chez les patients compliants) et leur bonne tolérance.

Les NUC utilisés sont l'entécavir (ETV) et le ténofovir (TDF) car ils ont un faible taux de résistance, c'est-à-dire une barrière génétique élevée. Ces médicaments peuvent être utilisés en toute sécurité chez n'importe quel patient infecté par le VHB et sont le seul traitement possible chez des patients ayant une cirrhose décompensée, une transplantation hépatique, des manifestations extra hépatiques, une hépatite aiguë B ou encore une réactivation virale B. Ils sont aussi la seule option thérapeutique pour prévenir une réactivation virale B chez les patients sous traitement immunosuppresseur (5). La posologie est de 1 comprimé par jour dosé à 245 mg pour le ténofovir et 0,5 mg pour l'entécavir. L'absence de réponse virologique complète (ADN VHB détectable après 48 semaines de traitement) doit faire suspecter une mauvaise observance. Les patients sous TDF à risque de développement et/ ou présentant une maladie rénale ou osseuse sous-jacente doivent être switchés avec de l'ETV (5) (**tableau 5**).

La justification de l'utilisation de l'interféron pégylé est d'induire grâce à sa double action antivirale directe et immunomodulatrice, un contrôle immunologique avec un traitement d'une durée définie (180 µg par semaine pendant 48 semaines). Son inconvénient est une grande variabilité de la réponse virologique et des effets secondaires fréquents (plus de 40 % des patients rapportent de la fièvre, des myalgies et des céphalées) pouvant être sévères (cytopénie, troubles de l'humeur et troubles auto immuns).

L'association thérapeutique IFN PEG et NUC ne doit pas être utilisée car elle n'a pas fait ses preuves thérapeutiques. Un traitement combiné avec deux NUC n'est pas non plus recommandé car son efficacité n'a pas été démontrée (5). En cas de plafonnement de l'ADN VHB sous NUC, entre 69 et 2 000 UI/ml, le passage à une autre molécule peut conduire à une meilleure réponse. Il n'a pas été démontré que la persistance d'une virémie résiduelle minimale (ADN VHB < 69 UI/ml) entraîne la progression de la maladie hépatique ni le risque de CHC chez les malades non cirrhotiques et l'EASL ne recommande pas de changer la stratégie thérapeutique initiale. En cas de cirrhose et de la persistance d'une virémie sous traitement, un avis dans un centre expert peut être nécessaire pour décider ou non de l'ajout d'un deuxième NUC.

Tableau 5 : Indications pour un traitement par ETV plutôt que le TDF

1. Âge > 60 ans
2. Maladie osseuse : en cas d'utilisation chronique de stéroïdes ou utilisation d'autres médicaments qui diminuent la densité osseuse, antécédents de fractures ou ostéoporose
3. Altération de la fonction rénale : - DFG < 60 ml/min (la dose d'ETV doit être ajustée si le DFG < 50 ml/min) - albuminurie > 30 mg/24 h - faible teneur en phosphate (< 2,5 mg/dl) - malade dialysé
4. Contre-indication pendant la grossesse (indication de traitement par le TDF)

Indications du traitement

L'indication du traitement quel que soit le statut de l'AgHBe négatif ou positif, repose sur le taux de l'ADN VHB, le taux d'ALAT et la sévérité de la maladie hépatique (**tableau 6**) (5) :

Ainsi doivent être traités les patients ayant une hépatite chronique VHB qui ont :

- ADN VHB > 2000 UI/ml et ALAT > N et/ ou au moins une activité nécrotico- inflammatoire ($\geq$ A2) ou une fibrose modérée ($\geq$ F2).
- ADN VHB > 20 000 UI/ml et ALAT > 2N, quelle que soit la sévérité des lésions histologiques.
- une cirrhose compensée ayant un ADN VHB détectable indépendamment du taux d'ALAT. En cas de cirrhose décompensée, le traitement par analogues est urgent quel que soit le taux d'ADN VHB.

Pourront être traités également les patients ayant une infection chronique VHB :

- âgés de plus de 30 ans atteints d'une infection chronique VHB AgHBe positif, quelle que soit la sévérité des lésions histologiques. En effet, il a été montré que le risque de CHC était corrélé à l'importance de la virémie et le but du traitement chez ces patients est donc de diminuer le risque d'évolution vers un CHC.
- ayant une infection chronique VHB AgHBe positif ou négatif avec une histoire familiale de CHC ou/ et de cirrhose, ou présentant des manifestations extra hépatiques du VHB (glomérulonéphrite extra membranaire, périartérite noueuse, vascularite, purpura, arthralgies, neuropathie périphérique...).

Cas particuliers

Les patients ayant une cirrhose décompensée doivent être traités immédiatement par NUC (IFN PEG est contre indiqué) quel que soit le niveau de la réplication virale VHB. La dose d'entécavir est de 1 mg/jour chez ces patients (0,5 mg en cas de cirrhose compensée). En cas de traitement par TDF, il n'y a pas de modification de dose. Le patient doit avoir une surveillance régulière de la tolérance du traitement en raison d'un risque d'acidose lactique ou d'insuffisance rénale. Enfin, il faut discuter l'indication d'une transplantation hépatique avec un centre expert pour ces malades.

En cas d'hépatite aiguë B : Plus de 95 % des adultes qui font une hépatite aiguë due au VHB, ne requièrent pas de traitement spécifique puisqu'ils guérissent spontanément. L'EASL recommande de traiter par NUC les patients ayant

une hépatite B aiguë sévère, caractérisée par des troubles de la coagulation (INR > 1,5), une évolution longue (ictère > 4 semaines) et/ ou s'il existe des signes d'insuffisance hépato-cellulaire aiguë. Ces patients doivent être évalués pour une éventuelle transplantation hépatique.

Les malades transplantés : La transplantation hépatique est la dernière option thérapeutique envisageable chez les patients ayant une cirrhose VHB décompensée ou un CHC. Les patients transplantés doivent recevoir ou poursuivre un traitement par NUC de même qu'une prophylaxie passive par immunoglobulines spécifiques anti-HBs en prévention de la récurrence virale sur le greffon (celle-ci est d'autant plus fréquente que la charge virale lors de la greffe est élevée).

Patients dialysés et transplantés rénaux : Tous les patients dialysés ou transplantés rénaux doivent avoir un dépistage des marqueurs du VHB. Les patients AgHBs négatif doivent être vaccinés.

Les patients dialysés avec une infection chronique par le VHB, ne requièrent pas de traitement mais une simple surveillance car il n'y a pas chez ces patients, de modifications de la morbidité ou de la mortalité (10). En revanche, les patients dialysés ayant une hépatite chronique VHB doivent être traités par NUC indépendamment du programme de transplantation rénale. L'entécavir est recommandé chez ces malades et la dose doit être ajustée en cas de DFG < 50 ml/mn.

Tous les patients transplantés rénaux avec un AgHBs positif doivent recevoir un traitement par NUC quel que soit le stade de l'infection. Cela permet de réduire les complications hépatiques et d'augmenter la survie (10). L'entécavir doit être prescrit de première intention chez ces malades. Le ténofovir à cause de sa toxicité rénale doit être évité et envisagé uniquement pour les patients ayant une résistance à l'entécavir. L'IFN PEG est contre indiqué à cause du risque de rejet (5).

Le patient dialysé ou le greffé rénal AgHBs négatif mais Ac anti-HBc positif, ne requièrent pas de traitement mais une surveillance de l'AgHBs pour identifier une réapparition de l'AgHBs et de débiter un traitement selon les modalités ci-dessus (5).

La grossesse : En France, le dépistage de l'AgHBs est obligatoire au 6^e mois de grossesse. La réalisation de ce test au 1^{er} trimestre en même temps que les autres sérologies (VIH, toxoplasmose ou rubéole) permet d'organiser une prise en charge de la mère suffisamment tôt par rapport à l'accouchement en cas de positivité de l'AgHBs (5). Il est fortement recommandé d'y ajouter une sérologie VHC (3). La présence

d'un AgHBs chez une femme enceinte implique de lui faire un bilan hépatique comprenant un ADN VHB, contrôlé à 6 mois de grossesse ainsi qu'une sérologie Delta (Ac anti-Delta totaux). Un dépistage familial (conjoint, enfants et personnes vivant sous le même toit) doit être effectué. La transmission mère-enfant est le mode de contamination le plus fréquent et survient essentiellement au cours de l'accouchement. Les facteurs associés à la contamination de l'enfant sont la présence de l'AgHBe et un ADN VHB très élevé ($> 7 \log_{10}$ UI/ml). En l'absence de sérovaccination, le risque de transmission mère-enfant atteint 90 % avec un risque de passage à la chronicité de l'ordre de 80 à 90 % mais la sérovaccination réduit le taux de transmission périnatale à moins de 10 % (10). Les échecs de la sérovaccination se produisent presque exclusivement chez les femmes ayant un AgHBe positif avec des niveaux élevés d'ADN du VHB ($> 200\,000$ UI/ml) et/ou un taux d'AgHBs supérieur à 4-4,5 $\log_{10}$ UI/ml (25,26). Le traitement par ténofovir au cours de la grossesse chez la mère infectée, est hautement efficace et va permettre de ramener ce risque à 0 % (5). Pour ces raisons, un traitement antiviral par ténofovir doit être prescrit pendant le troisième trimestre de la grossesse si l'ADN du VHB est supérieur à 200 000 UI/ml ou l'AgHBs supérieur à 4 $\log_{10}$ UI/ml et poursuivi pendant les 12 semaines suivant l'accouchement (5). Le traitement par ténofovir (classé B dans les données du CRAT) doit être préféré à l'entécavir (classé C). L'IFN-PEG est contre-indiqué pendant la grossesse. Après l'accouchement, il faudra réévaluer le statut hépatique de la mère pour décider ou non de la poursuite du traitement. Le ténofovir pouvant être utilisé au cours de la grossesse est à privilégier en cas d'indication de traitement chez une femme en âge de procréer. Chez une jeune femme désirant une grossesse et sans fibrose sévère, il est recommandé de traiter la patiente après la naissance de l'enfant. Si une grossesse survient chez une patiente traitée par entécavir, un switch devra être effectué par le ténofovir (5).

L'hépatite chronique B n'est pas un facteur connu de malformation fœtale ni un facteur de stérilité que ce soit chez la femme ou chez l'homme et inversement, la grossesse a peu d'influence sur l'évolution de la maladie hépatique sauf en cas de cirrhose où le problème majeur sera l'augmentation de l'hypertension portale. Le mode d'accouchement n'est pas un facteur de risque de contamination et la césarienne ne doit pas être systématique. L'allaitement maternel est autorisé chez l'enfant sérovacciné et le traitement par le ténofovir n'est pas contre-indiqué du fait du faible passage du médicament actif dans le lait maternel (5).

En ce qui concerne l'enfant, une sérovaccination (première dose du vaccin et des immunoglobulines anti-HBs, en deux endroits différents) est nécessaire dans les 12^{res} heures qui suivent sa naissance. Puis l'enfant aura une injection de vaccin à un mois et 6 mois. Une sérologie VHB est préconisée chez l'enfant à 9 mois pour confirmer l'absence de contamination et une protection vaccinale efficace (3).

Co-infection VHB/VIH : L'infection par le VIH non traité modifie l'histoire naturelle de l'infection par le VHB et aggrave globalement le pronostic de l'hépatite chronique B. Elle augmente à la fois le risque de passage à la chronicité du VHB, la réplication virale VHB et la fréquence de la réactivation virale. Elle augmente le risque de progression de la fibrose, d'une cirrhose et du risque de CHC (27). En revanche, la morbi-mortalité diminue chez les patients traités par anti-

rétroviraux par rapport aux patients non traités, comme en témoigne la baisse de la prévalence des cirrhoses décompensées sous multithérapies antirétrovirales incluant du ténofovir. Les recommandations européennes AIDS recommandent de traiter tous les patients coinfectés VHB/HIV, par un traitement antirétroviral indépendamment du taux de CD4, incluant le ténofovir qui a une activité sur le VIH et le VHB (5,27). D'autres facteurs comme les coinfections par le VHC ou VHD, la consommation d'alcool, la présence d'une NASH sont aussi des facteurs indépendants d'aggravation de la fibrose.

L'interféron pégylé n'a pas d'indication chez les patients coinfectés VIH-VHB en dehors de la co-infection VIH-VHB-VHD.

Les professionnels de santé : Les professionnels de santé pratiquant des actes à risques d'accident d'exposition au sang ayant une infection chronique VHB avec un ADN VHB > 200 UI/ml peuvent être traités par NUC en dehors de toute indication hépatologique afin de réduire le risque de transmission (5).

Traitement préemptif

Dans certaines situations, une réactivation du VHB peut survenir. Elle est définie par un ADN VHB qui devient détectable ou une augmentation de $1 \log_{10}$ UI/ml chez un patient AgHBs positif ou la réapparition de l'AgHBs ou de l'ADN VHB chez un patient AgHBs négatif mais avec un Ac anti-HBc positif (la réactivation du VHB chez ces patients s'explique par la présence de l'ADNccc intra-hépatocytaire). La réactivation VHB peut être sévère entraînant l'aggravation de la fibrose hépatique et/ou la mise en jeu du pronostic vital du malade.

• Lors d'un traitement par immunosuppresseurs (IS)

Les chimiothérapies immunosuppressives utilisées dans les leucémies ou les lymphomes, les chimiothérapies pour les tumeurs solides (20 à 40 % de réactivation dans les cancers du sein), la chimio-embolisation intra-artérielle hépatique pour les carcinomes hépatocellulaires (30 à 40 % de réactivation) ou encore en cas de greffe de moelle ou rénale peuvent entraîner une réactivation du VHB. Une réactivation du VHB a été aussi observée avec les biothérapies utilisées en dermatologie, en rhumatologie et dans les MICI. La sévérité de cette réactivation est variable, pouvant aller d'une augmentation minime des transaminases à une hépatite fulminante.

Il est donc impératif de faire un dépistage systématique des marqueurs du VHB (AgHBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc et ADN VHB) chez tous les malades devant recevoir un traitement IS. Les patients AgHBs positif quel que soit le taux d'ADN VHB sont à risque de réactivation du VHB sous IS. Chez les patients ayant des Ac anti-HBc isolés, une réactivation est également possible à partir du pool de ADNccc. Il en est de même chez les patients sous **Rituximab** ayant un AgHBs négatif avec des Ac anti-HBs et Ac anti-HBc positifs car l'immunosuppression entraînée par ce médicament est très importante et le risque de réactivation est supérieur à 10 % (10). Chez ces patients, le facteur prédictif d'une réactivation est un taux d'Ac anti-HBs inférieur à 100 UI/ml (28).

Un traitement préemptif par NUC (entécavir ou ténofovir) est indiqué chez tous les malades devant recevoir un traitement par IS et ayant un AgHBs positif quel que soit le taux d'ADN VHB ou les malades ayant des Ac anti-HBc isolés. En cas de traitement par Rituximab, les patients ayant un AgHBs négatif

mais des Ac anti-HBs et des Ac anti-HBc positifs devront également recevoir un traitement. Le traitement préemptif doit être débuté au moins une semaine avant le début du traitement IS, poursuivi pendant tout le traitement et les 12 mois suivants (18 mois en cas de traitement par Rituximab). Quel que soit le traitement par IS, une surveillance après l'arrêt des NUC est nécessaire pendant les 12 mois suivants en raison du risque de réactivation. D'autre part, il faudra penser à vacciner le malade contre le VHB si la sérologie virale VHB est négative (10).

• **Patients traités pour une hépatite chronique C par antiviraux directs (AAD)**

La prévalence mondiale des coinfections VHB-VHC n'est pas connue mais elle est assez fréquente dans les régions à forte prévalence du VHB (8,4 % en Chine et 12 à 14 % en Asie du Sud-Est) (29). L'atteinte hépatique est plus sévère chez ces patients coinfectés et le risque de CHC est augmenté (30). Une sérologie VHB doit donc être faite chez tous les patients ayant une hépatite chronique C.

Chez les patients coinfectés VHB/VHC, il y a un risque de réactivation du VHB pendant le traitement par les antiviraux directs ainsi qu'après la clairance du VHC si le malade n'est pas traité par NUC (15,7 % chez les malades AgHBs positif et 0,5 % chez les malades Ac anti-HBc isolés) (31). La réactivation VHB sous AAD est précoce (4 à 12 semaines après le début du traitement) et peut aller d'une simple réactivation virologique sans cytolysse à une hépatite sévère. En 2017, la Food Drug Administration a rapporté 29 cas de réactivation du VHB chez des patients coinfectés VHB/VHC sous AAD dont 2 décès et une transplantation hépatique (32). Il n'y a pas de relation entre le taux initial de l'ADN du VHB et le risque de réactivation du virus.

L'EASL recommande un traitement préemptif par NUC chez tous les patients AgHBs positif devant recevoir un traitement par AAD ainsi que les 12 semaines suivant l'arrêt. Ensuite, le malade doit être réévalué pour poser l'indication de la poursuite du traitement, les indications du traitement pour le VHB restant les mêmes que le malade soit coinfecté VHB/VHC ou non. En cas d'Ac anti-HBc isolés, une surveillance des transaminases toutes les 4 semaines est conseillée (dosage de l'ADN VHB si une augmentation de l'ALAT est observée).

Les effets secondaires des traitements

- Les effets secondaires de l'IFN PEG sont nombreux et limitent son acceptabilité. Les plus fréquemment rapportés sont le syndrome pseudo-grippal, les myalgies, les céphalées, la fatigue, la perte de poids, la dépression pouvant être sévère, la perte de cheveux et les réactions locales au site d'injection. Des troubles auto-immuns peuvent également survenir comme une dysthyroïdie. Des poussées de cytolysse pendant le traitement ou après peuvent survenir entraînant alors une décompensation de la maladie du foie, c'est pourquoi IFN PEG est contre-indiqué chez les patients atteints de cirrhose décompensée. Le traitement est également associé à une myélosuppression légère, avec une neutropénie et/ou une thrombocytopénie, bien gérées le plus souvent avec une réduction des doses ou un arrêt de l'IFN PEG.

Une surveillance clinique et biologique est nécessaire pendant toute la durée du traitement par IFN PEG avec une NFS-plaquettes et un dosage de l'ALAT tous les mois, un

dosage de la TSH et de l'ADN VHB tous les 3 mois. Cette surveillance sera poursuivie 6 et 12 mois après l'arrêt de l'IFN PEG avec une recherche de l'AgHBe / Ac anti-HBe si le malade était AgHBe positif au début du traitement et un AgHBs si l'ADN VHB est indétectable (5).

- Les NUC sont très bien tolérés et des effets secondaires peu graves peuvent être observés au début du traitement (diarrhée, nausées et céphalées). Cependant, chez le cirrhotique et l'insuffisant rénal, il conviendra d'être vigilant. En effet, l'entécavir comme le ténofovir pouvant être responsables d'une acidose lactique en cas de cirrhose décompensée, la surveillance biologique comportera un dosage d'acide lactique chez ces patients. Une minime altération de la fonction rénale a été rapportée avec les NUC mais le potentiel néphrotoxique est plus élevé pour le ténofovir (néphropathies, syndrome de Fanconi et ostéomalacie ont été décrits avec le TDF). Par conséquent, il semble approprié de surveiller tous les patients traités par ténofovir pour détecter une altération de la fonction rénale par un débit de filtration glomérulaire (DFG) et dosage sérique des phosphates. De plus, les patients présentant un risque rénal élevé (cirrhose décompensée, DFG < 60 ml/min, hypertension artérielle mal contrôlée, protéinurie, diabète non contrôlé, glomérulonéphrite active, médicaments néphrotoxiques concomitants ou transplantation d'organes solides) traités par NUC, doivent être surveillés : il est conseillé de faire un DFG tous les 3 mois pendant la première année et tous les 6 mois par la suite, s'il n'y a pas de détérioration. Une surveillance rénale plus étroite (et/ou un avis néphrologique) est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/mn ou qui ont des taux sériques de phosphates inférieurs à 2 mg/dl (diminution des doses ou switch avec l'entécavir). L'AASLD recommande de faire une ostéodensitométrie avant le début du traitement puis pendant le traitement en cas d'antécédents de fracture ou de risque d'ostéopénie (6).

Critères permettant l'arrêt d'un traitement par analogue nucléo(s)(t)idiques

Des traitements par NUC de longue durée sont administrés à la majorité des malades atteints d'hépatite chronique B en raison de leur bonne tolérance et de leur efficacité pour obtenir une virosuppression mais la durée du traitement et son arrêt éventuel sont encore sujet à controverse. En effet, le traitement de longue durée permet de réduire les risques de complications de la cirrhose, d'améliorer la fibrose hépatique en l'absence de comorbidités et d'avoir, chez les patients atteints d'hépatite chronique B, une excellente survie globale et hépatique similaire à celle de la population générale (33,35,36). À l'arrêt du traitement, une réactivation est fréquente surtout pendant la première année suivant l'arrêt du traitement (2/3 des patients réactivent à un an) et des réactivations sévères, voire mortelles, ont été décrites surtout chez le patient cirrhotique (37,38). À l'opposé, la perte de l'AgHBs est rarement obtenue (37) et la persistance de l'ADNccc dans l'hépatocyte ne permet pas l'éradication du VHB.

Une stratégie de traitement de longue durée par NUC soulève certaines préoccupations, comme les effets secondaires à long terme, l'observance, les coûts et la volonté du patient d'arrêter le traitement. La décision ou la poursuite du traitement doit être clairement discutée avec le malade qui doit être informé des bénéfices (perte de l'AgHBs), des risques de réactivation et de décompensation hépatique et de la surveillance biologique stricte nécessaire pendant au moins la première année suivant l'arrêt du traitement (39).

L'EASL et l'AASLD ont émis des recommandations quant à l'arrêt des NUC chez certains patients traités pour une hépatite chronique B lors d'une rémission durable sous traitement mais sous contrôle d'une surveillance stricte (5,6) :

- la perte de l'AgHBs avec ou sans séroconversion HBs reste le critère d'évaluation le plus sûr pour l'arrêt des NUC.
- chez le patient AgHBe positif non cirrhotique, l'arrêt du traitement peut être envisagé en cas de séroconversion HBe avec un ADN VHB indétectable, des transaminases normales et après poursuite du traitement au moins pendant 12 mois afin d'obtenir une consolidation thérapeutique. L'Asian Pacific Association for the Study of Liver (APASL) conseille un traitement de consolidation d'une durée de 3 ans (34).
- chez le patient AgHBe négatif non cirrhotique, le traitement peut être arrêté si l'ADN VHB est indétectable pendant au moins 3 ans (dosage au moins à 3 reprises espacées de 6 mois pendant cette période). La quantification de l'AgHBs aide à la prise de décision d'arrêt. Chez le patient caucasien, si l'AgHBs est supérieur à 1 000 UI/ml à la fin du traitement, la probabilité de perdre l'AgHBs est de 5 % : il n'est donc pas recommandé d'arrêter les NUC. Chez le patient asiatique, il n'est pas conseillé d'arrêter le traitement si la quantification de l'AgHBs est supérieure à 100 UI/ml car la probabilité de perdre l'AgHBs est de 2 % (37,39).
- chez le patient cirrhotique, le traitement ne sera pas arrêté tant que l'AgHBs persiste en raison du risque de réactivation du VHB pouvant être sévère.

Dans tous les cas, le traitement par NUC ne peut être interrompu que chez les patients pouvant être surveillés régulièrement par un dosage d'ALAT tous les mois et de l'ADN VHB tous les 3 mois pendant au moins un an. Cette surveillance devra être mise en place avec l'accord du patient pour détecter et gérer les rechutes.

Les critères de retraitement n'ont pas encore été déterminés mais les indications de traitement pour les patients naïfs atteints d'hépatite chronique B peuvent raisonnablement être également appliquées chez les patients qui rechutent après l'arrêt du traitement (5).

Conclusion

Les recommandations récentes de l'EASL permettent une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB ainsi que la prise en charge thérapeutique du patient. Il persiste cependant des zones d'ombre comme la difficulté du diagnostic de l'infection chronique

AgHBe négatif, la durée du traitement par NUC et les critères d'arrêt du traitement et la persistance d'ADNccc dans le foie malgré une séroconversion HBs qui peut être à l'origine d'une réactivation du VHB.

Références

1. Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS, *et al.* Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2016; 63: 284-306.
2. Global prevalence, treatment and prevention of hepatitis B infection in 2016 : a modelling study. *Polaris observatory collaborators. Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3:383-403
3. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014 sous la direction du Pr Daniel Dhumeaux et sous l'égide de l'ANRS et de l'AFEF. https://solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf
4. WHO. WHO | Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-b-guidelines/en/>. Accessed September 20, 2019
5. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67:370-398.
6. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. American Association for the Study of Liver Diseases. Guidelines for treatment of chronic hepatitis B *Hepatology* 2016;63: 261-83.
7. de Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, *et al.* The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 1993;118:191-194.
8. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, *et al.* Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers *Gastroenterology* 2010; 139:483-90.
9. Brouwer WP, Chan HL, Brunetto MR, Martinot-Peignoux M, Arends P, Cornberg M, *et al.* Good Practice in using HBsAg in Chronic Hepatitis B Study Group (GPs-CHB Study Group). Repeated Measurements of Hepatitis B Surface Antigen Identify Carriers of Inactive HBV During Long-term Follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1481-1489.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57 :167-185.
11. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B : a systemic review and meta-analysis. *Liver Int* 2016; 36 :1239-1251.
12. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63:237-264.
13. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. *J Hepatol.* 2022; 76: 959-974.
14. Poynard T, Vergniol J, Ngo Y, Foucher J, Thibault V, Munteanu M, *et al.* Staging chronic hepatitis B into seven categories defining inactive carriers and assessing treatment impact using a fibrosis biomarker (Fibrotest) and elastography (Fibroscan). *J hepatol* 2014; 61: 994-1003.
15. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, *et al.* Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112: 740-751.

16. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie sous la coordination du Pr Victor DE LÉDINGHEN. <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/07/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>.
17. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. *J Hepatol* 2012; 57:196-202.
18. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017; 66: 398-411.
19. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, *et al.* PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol* 2016; 64:800-806.
20. Jacobson IM, Marcellin P, Buti M, Gane EJ, Sievert W, Tsai N, *et al.* Factors associated with the lack of achievement of normal ALT in chronic hepatitis B (CHB) patients treated with tenofovir DF (TDF) for up to 5 years. *Hepatology* 2012; 56: 394A.
21. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitis E, Wursthorn K, Thomadakis C, Touloumi G, *et al.* Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology* 2016; 63: 1481-1492.
22. Marcellin P, Xie Q, Paik SW, Flisiak R, Piratvisuth T, Petersen J, *et al.* Effectiveness of peginterferon Alfa-2a therapy in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B: final results 3 years post-treatment of the prospective, global, observational S-collate study. *J Hepatol* 2017; 64: S598-S59.
23. Liu J, Yang H, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Batrla-Utermann R, *et al.* Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2014; 63: 1648-1657.
24. Kim GA, Lee HC, Kim MJ, Ha Y, Park EJ, An J, *et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients: a need for surveillance. *J Hepatol* 2015; 62: 1092-1099.
25. Wen WH, Huang CW, Chie WC, Yeung CY, Zhao LL, Lin WT, *et al.* Quantitative maternal hepatitis B surface antigen predicts maternally transmitted hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2016; 64: 1451-1461.
26. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat* 2012; 19: e18-e25.
27. European AIDS Clinical Society. Treatment Guidelines 2016; 8:1. http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf.
28. Sung-Nan Pei I, Ming-Chun Ma, Ming-Chung Wang, Ching-Yuan Kuo, Kun-Min Rau, Cheng-Yu Su, Chien-Hung Chen. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol* 2012; 97:1007-12.
29. Yu G, Chi X, Wu R, Wang X, Gao X, Kong F, Feng X, *et al.* Replication Inhibition of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus in Co-Infected Patients in Chinese Population. *PLoS One*. 2015 Sep 30;10(9):e0139015.
30. Bini EJ, Perumalswami PV. Hepatitis B virus infection among American patients with chronic hepatitis C virus infection: prevalence, racial/ethnic differences, and viral interactions. *Hepatology* 2010; 51:759-66.
31. Jiang XW, Ye JZ, Li YT, Li LJ. Hepatitis B reactivation in patients receiving direct-acting antiviral therapy or interferon-based therapy for hepatitis C: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2018; 24:3181-3191.
32. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, Brinker A. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Ann Intern Med* 2017; 166:792-798.
33. Papatheodoridis GV, Sypsa V, Dalekos G, Yurdaydin C, van Boemmel F, Buti M, Goulis J, *et al.* Eight-year survival in chronic hepatitis B patients under long-term entecavir or tenofovir therapy is similar to the general population. *J Hepatol* 2018; 68: 1129-1136.
34. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, Chen DS, *et al.* Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* 2016;10: 1-98.
35. Yun-Fan Liaw I, Joseph J Y Sung, Wan Cheng Chow, Geoffrey Farrell, Cha-Ze Lee, Hon Yuen, Tawesak Tanwandee, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351:1521-31.
36. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, *et al.* Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013; 381: 468-75.
37. Hirode G, Choi HSJ, Chen CH, Su TH, Seto WK, Van Hees S, Papatheodoridis M, *et al.* Off-Therapy Response After Nucleos(t)ide Analogue Withdrawal in Patients With Chronic Hepatitis B: An International, Multicenter, Multiethnic Cohort (RETRACT-B Study). *Gastroenterology* 2022; 162: 757-771.
38. Agarwal K, Lok J, Carey I, Shivkar Y, Biermer M, Berg T, Lonjon-Domanec I. A case of HBV-induced liver failure in the REEF-2 phase II trial: Implications for finite treatment strategies in HBV 'cure'. *J Hepatol* 2022; 77: 245-248.
39. Pol S. Withdrawal of Nucleos(t)ide Analogues in the Treatment of Chronic Hepatitis B: A Cornelian Choice. *Gastroenterology*. 2022;162(3):698-699.

ABRÉVIATIONS

- CHC : Carcinome hépatocellulaire
 CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
 EASL : European Association for the Study of the Liver
 AASLD : American Association for the Study Liver Disease
 VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
 VHC : Virus de l'hépatite C
 VHD : Virus de l'hépatite Delta
 TNIF : Tests Non Invasifs d'évaluation de la Fibrose
 NASH : Stéato-hépatite non alcoolique
 NUC : Analogues nucléos(t)idiques
 TDF : Tenofovir
 ETV : Entécavir
 AAD : Antiviraux à action directe
 ADNccc : ADN covalently closed circular

5

Les cinq points forts

- La nouvelle classification de l'EASL différencie désormais l'infection (ALAT normales) de l'hépatite (ALAT élevées). Le portage inactif du VHB devient l'infection chronique VHB AgHBe négatif, et l'immunos tolérance l'infection VHB AgHBe positif.
- Chez le malade ayant un AgHBs positif, une valeur d'élastométrie exclut une fibrose significative si inférieure à 6 kPa et fait suspecter une fibrose sévère si supérieure à 9 kPa.
- La biopsie hépatique reste recommandée en cas de comorbidités, de co-infection delta, ou de discordance entre les marqueurs non invasifs de fibrose, si son résultat influence la prise en charge du patient.
- L'indication du traitement par analogues nucléosi(t)i diques repose sur l'ALAT, l'ADN VHB et de la sévérité de la maladie hépatique, quel que soit le statut de l'AgHBe.
- Chez tout patient porteur d'un antigène HBs, le dépistage sérologique d'une co infection delta et le dépistage de l'entourage suivi d'une éventuelle vaccination sont indispensables.