

**LES HEPATITES VIRALES B :**  
**Actualisation des recommandations tunisiennes**

**Société Tunisienne de Gastro entérologie (STGE)**  
**Société Tunisienne de pathologie infectieuse (STPI)**

**Octobre 2019**

## Sommaire

1. Epidémiologie de l'hépatite B : .....	3
2. Histoire naturelle de l'infection virale B chronique : .....	6
3. Diagnostic virologique.....	6
4. Evaluation de la sévérité.....	8
5. Evaluation initiale des patients ayant une infection virale B chronique : .....	11
6. But du traitement : .....	12
7. Indications thérapeutiques : .....	13
8. Surveillance des patients non candidats à un traitement antiviral : .....	13
9. Le traitement par Interféron pégylé : .....	15
10. Le traitement par les analogues nucléosidiques et nucléotidiques : .....	17
11. Cas particuliers.....	19
11.1 Echec des analogues nucléos(t)idiques : .....	22
11.2 Cirrhose décompensée .....	25
11.3 Coïnfection VHB-VHD : .....	26
11.4 Coïnfection VHB-VHC : .....	27
11.5 Coïnfection VHB-VIH.....	28
11.6 VHB et professionnels de la santé : .....	30
11.7 VHB et Grossesse : .....	32
11.8 Hépatite B chronique chez l'enfant : .....	35
11.9 Traitement préemptif de la réactivation Virale B avant chimiothérapie ou immunosuppression.....	39
11.10 Hépatite B et transplantation hépatique : .....	42
11.11 Hépatite virale B et insuffisance rénale : .....	44
11.12 Manifestations extra hépatiques liées au virus de l'hépatite B : .....	45
11.13 Hépatite aigue B : .....	45
12. La prévention : .....	47
12.1 Prévention en préexposition : .....	47
12.2 Prévention en post-exposition : .....	52

## 1-Epidémiologie de l'hépatite B :

L'hépatite B est un problème de santé publique à l'échelle mondiale. Selon le rapport global de l'OMS de 2017, plus de deux milliards de personnes ont été exposées au virus de l'hépatite B (VHB) et 257 millions de personnes, soit 3,5% de la population, avaient une infection chronique en 2015. Au cours des dernières décennies, les avancées prophylactiques et thérapeutiques ont modifié l'épidémiologie de l'hépatite B dans plusieurs pays du monde laissant espérer, à long terme, son élimination. L'OMS s'est ainsi engagée dans une stratégie mondiale du secteur de la santé contre l'hépatite virale (2016-2021).

L'objectif général est d'éliminer d'ici 2030 l'hépatite virale en tant que grave menace pour la santé publique, avec une réduction de 90% les nouvelles infections et de 65% la mortalité [1].

### 1.1. Modes de transmission :

Le VHB est hautement infectieux : il persiste dans l'environnement plus de 7 jours. Il est présent dans tous les liquides biologiques des sujets infectés, principalement le sang ( $10^8$ - $10^9$  virions/mL), le sperme et les sécrétions vaginales ( $10^6$ - $10^7$  virions/mL) ainsi que la salive ( $10^5$ - $10^7$  virions/mL).

Quatre principaux modes de transmission ont été décrits :

- **La transmission parentérale** : par contact avec du sang ou des dérivés sanguins contaminés, surtout liés aux pratiques médicales (transfusion sanguine, chirurgie, hémodialyse, acupuncture, examens de laboratoire, etc.) ou à la toxicomanie intraveineuse ou intra-nasale et à la pratique du tatouage ou du piercing. Lors d'un accident avec exposition au sang (AES), le taux moyen de contamination est de 10% lorsque le patient source est AgHBs positif (40% s'il est AgHBe positif ; 2,5% s'il est AgHBe négatif).
- **La transmission de la mère à l'enfant** : au moment de l'accouchement. Une transmission in-utéro est possible mais peu fréquente ; elle se voit essentiellement en cas de charge virale élevée chez la femme enceinte. Le virus peut être également présent dans le lait maternel. Toutefois le risque de transmission est négligeable surtout si le programme de prévention de la transmission verticale du VHB a été appliqué (injection d'immunoglobulines et vaccination).
- **La transmission sexuelle** faisant de l'hépatite une maladie sexuellement transmissible

- **Les contacts non sexuels avec un porteur du VHB**, facilitant sa transmission dans une famille ou dans une collectivité d'enfants, le plus souvent par les excoriations cutanées, ou par l'intermédiaire d'objets personnels (rasoirs, brosses à dents, etc.).

Cependant, le mode de contamination par le VHB demeure inconnu dans près de 30% des cas

## **1.2. Épidémiologie en Tunisie :**

L'infection virale B constitue un problème de santé publique très important en Afrique du Nord. Elle a été décrite comme agent étiologique majeur dans le développement du carcinome hépatocellulaire, seule ou associée à l'hépatite C (odds ratio : 10,6 et 84,7 respectivement) [2]. En Tunisie, l'hépatite B est une maladie à déclaration obligatoire. Le dépistage de l'hépatite B chez les donneurs de sang a été instauré depuis les années 70-80 [3,4] et chez la femme enceinte depuis 1996 [5].

La vaccination contre l'hépatite B a été introduite chez le personnel de la santé en 1992 ; En 1995, il y a eu l'instauration du programme nationale de vaccination systématique des nourrissons et en 2006 la vaccination systématique a été avancée à la naissance [5]. La vaccination a été élargie aux étudiants des filières médicales et paramédicales à partir de 2011.

Ces programmes nationaux associés aux progrès thérapeutiques et à plusieurs autres mesures prophylactiques ont permis à la Tunisie de passer d'un pays à endémicité intermédiaire vers un pays à faible endémicité [6]. Plusieurs études antérieures avaient indiqué l'endémicité intermédiaire de l'hépatite B. Dans les années 80-90, des prévalences de l'antigène HBs (Ag HBs) de 6,3% à 6,5% ont été relevées chez des sujets adultes (donneurs de sang et militaires) avec la présence de marqueurs d'infection par le VHB dans des proportions de 37,5 à 60% [7,8] ; chez la femme enceinte et chez l'enfant de 1 à 12 ans des prévalences de l'Ag HBs de 3,3% à 4,2% ont été rapportées [8-11].

Au moment du démarrage du programme national de vaccination, une étude séro-épidémiologique transversale populationnelle auprès des ménages a montré un gradient Nord-Sud : prévalence de l'Ag HBs de 4,2% à Béja versus 5,6% à Tataouine ( $p=0.001$ ) [12]. Des zones hyper-endémiques ont été décrites dans certaines localités du sud tunisien avec comme facteurs de risque essentiels la notion de scarification et les injections dans les dispensaires ; ces zones fortement endémiques ont été ciblées par des campagnes de vaccination [12]. Des prévalences de l'Ag HBs de plus en plus faibles ont été notées par la suite dans des populations saines depuis les années 2000 : 4% chez les femmes enceintes

en 2007, 1,46% chez les donneurs de sang en 2010 et 0% chez les étudiants âgés entre 12 et 21 ans en 2012 [13-15].

La prévalence de l'Ag HBs a également été rapportée dans des populations particulières avec des taux parfois élevés même au cours des vingt dernières années :

- 5,64% et 5% dans la population co-infectée par le VIH et le VHC respectivement [16-17]
- 7,1% et 8,4% chez les sujets polytransfusés [3,4]
- 3,7% chez les patients dialysés (alors qu'elle était à 19,6% et 6,2% dans des études publiées dans les années 80) [18-20]
- 0,5% chez les travailleuses de sexe [21]
- 4,2% chez le personnel de santé [22]

Une enquête nationale lancée en 2015-2016 par l'Observatoire National des Maladies Nouvelles et Emergentes (ONMNE) a confirmé la faible endémicité de l'infection par le VHB ; une prévalence nationale de l'Ag HBs de 1,7% a été trouvée avec toutefois des endémicités variables selon les régions [6]. L'enquête a permis de confirmer plusieurs des facteurs de risques antérieurement décrits par la littérature tunisienne. L'analyse multivariée des résultats de cette enquête a retenu comme facteurs significativement associés à la positivité de l'AgHBs ( $p \leq 10^{-4}$ ) : l'âge de plus de vingt ans, l'absence de vaccination, l'origine géographique, le sexe masculin et l'antécédent familial d'une hépatite B.

Sur le plan moléculaire, plusieurs travaux ont montré la prédominance du génotype D (80 à 98%) avec la présence de deux principaux sous-génotypes D7 et D1. Les autres génotypes trouvés étaient les A, E, B et C dans des proportions maximales de 8%, 27%, 3% et 1,8% respectivement [23-31]. Les principaux mutants identifiés étaient ceux du gène C : le mutant précore (notamment G1896A) et le mutant de la région promoteur basal du core (BCP) dans 52 à 96% des cas. Certaines de ces mutations ont été associées à un âge avancé et à un stade également avancé de l'hépatite [24, 28, 32,33]. La circulation des mutants du gène S est moins documentée. Elle paraît importante chez les porteurs chroniques (plus de 60% des cas) selon une étude effectuée de 2010 à 2014. Elle a été corrélée au sous génotype D7, à une plus faible charge virale et à un âge de plus 35 ans [31]. La présence d'une hépatite B occulte a été identifiée dans 4% des cas lors d'un profil anti-HBc isolé chez la femme enceinte [27]. Les études concernant les mutations associées à la résistance au traitement ne sont pas encore disponibles.

## 2. Histoire naturelle de l'infection virale B chronique :

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B est un processus dynamique résultant de l'interaction entre la réplication virale et la réponse immune de l'hôte. Elle est schématiquement subdivisée en 5 phases (tableau I) tenant compte de : la présence ou l'absence de l'AgHBe, la charge virale, le taux d'ALAT et la sévérité des lésions histologiques au niveau du foie. Ces 5 phases ne sont pas nécessairement séquentielles. Cette nouvelle nomenclature [34], ne permet, toutefois pas de classer certains patients malgré un monitoring régulier de l'AgHBe, de la charge virale et de l'ALAT. Ces derniers devront avoir une prise en charge individualisée.

**-Phase 1 : infection chronique Ag HBe positif** (antérieurement appelée phase d'immunotolérance) : Caractérisée par la présence de l'Ag HBe dans le sang avec une **CV B** très élevée ( $> 10^7$  UI/mL), un taux d'ALAT constamment normal ( $< 40$  UI/L) et des lésions hépatiques minimales ou absentes sur le plan histologique mais une intégration importante de l'ADN du VHB et une expansion clonale hépatocytaire pouvant suggérer une hépatocarcinogénèse déjà déclenchée. Cette phase est plus fréquente et plus prolongée en cas d'infection périnatale ou dans la petite enfance ( $< 2$  ans). Elle est caractérisée par une conservation de la fonction lymphocytaire T qui se maintient chez l'adulte jeune. Durant cette phase, le taux de perte spontanée de l'AgHBe est très faible et les patients sont fortement contagieux.

**-Phase 2 : hépatite chronique B AgHBe positif** : Caractérisée par la présence de l'AgHBe dans le sang, une CV B élevée (entre  $10^4$  et  $10^7$  UI/mL), un taux d'ALAT élevé avec une inflammation modérée ou sévère au niveau du foie et une fibrogénèse accélérée. Cette phase survient plusieurs années après la phase précédente et est plus fréquente et/ou rapidement atteinte si l'infection a lieu à l'âge adulte. L'évolution de cette phase est variable, certains patients finissent par avoir une séroconversion HBe avec une suppression de la réplication virale et entrent donc en phase d'infection chronique Ag HBe négatif alors que d'autres évoluent vers l'hépatite chronique Ag HBe négatif.

**-Phase 3 : infection chronique B à Ag HBe négatif** (anciennement appelé portage inactif) : Caractérisée par la présence de l'anticorps HBe, une CV indétectable ou faible ( $< 2000$  UI/mL) et un taux d'ALAT constamment normal ( $< 40$  UI/L). La CV peut toutefois être plus élevée (entre 2000 et 20000 UI/mL) chez certains patients. Sur le plan histologique, des changements minimaux persistants sont typiques de cette phase. L'antigénémie HBs est dans la plupart des cas  $< 1000$  UI/L. Ces patients ont un risque faible mais non nul de progression vers la cirrhose ou le CHC. La perte de l'Ag HBs et/ou la séroconversion HBs peut survenir

spontanément chez 1-3% des patients par an. La progression vers l'hépatite chronique peut aussi se voir.

**-Phase 4 : hépatite chronique B AgHBe négatif :** Caractérisée par l'absence de l'AgHBe dans le sang, la présence de l'anticorps anti-HBe, une CV modérée ou élevée et des taux d'ALAT fluctuants. L'examen anatomo-pathologique du foie montre des lésions nécrotico-inflammatoires et de la fibrose. Sur le plan virologique, l'infection est dominée par des variants ayant contracté une mutation pré c ou c laquelle altère ou abolie l'expression de l'AgHBe. Cette phase est associée à un faible taux de rémission spontanée de la maladie

**Phase 5 : phase de la perte de l'Ag HBs :** Caractérisée par l'absence de l'AgHBs dans le sang, la positivité de l'anticorps anti-HBc. L'Ac anti-HBs peut être détectable ou non. Durant cette phase, les patients ont des taux d'ALAT normaux et un ADN viral, en général, indétectable. L'ADN viral super-enroulé (ccc DNA) peut être retrouvé au niveau du foie. La perte de l'AgHBs survenant avant l'installation de la cirrhose est associée à un faible risque de progression vers la cirrhose, la décompensation et la survenue de carcinome hépatocellulaire. Toutefois, les patients restent à risque de développer un CHC si la cirrhose est déjà installée avant la perte de l'AgHBs indiquant la poursuite de la surveillance dans ce cas. Une réactivation virale peut se voir en cas d'une immunosuppression chez ces patients.

**Tableau I :** Histoire naturelle de l'infection virale B selon les critères biochimiques, virologiques et histologiques

Nouvelle terminologie	Phase 1 Infection chronique AgHBe +	Phase 2 Hépatite chronique AgHBe+	Phase 3 Infection chronique AgHBe -	Phase 4 Hépatite chronique AgHBe-	Phase 5 Perte de l'Ag HBs
Ancienne terminologie	Immunotolérance	Clairance immune	Portage inactif	Hépatite chronique AgHBe -	Ag HBs-/anti- HBc+
CVB (UI/mL)	$> 10^7$	$10^4 - 10^7$	$< 2000$	$> 2000$	Indétectable ou faible
ALAT	Normales	Élevées	Normales	Élevées ou fluctuantes	Normale
Activité/fibrose	Absentes minimes ou	Modérées ou sévères	Absentes	Modérées ou sévères	Absentes

### 3. Diagnostic virologique :

Le recours aux tests virologiques est indispensable à la prise en charge des patients infectés par le virus de l'hépatite B, aussi bien pour le dépistage, le diagnostic, la mise en place du traitement antiviral et le suivi avec ou sans traitement.

#### 3.1. Moyens de diagnostic :

##### 3.1.1. Marqueurs classiques de diagnostic :

Il s'agit des marqueurs sérologiques de type Ag (Ag HBs, Ag HBe) et Ac (Ac anti-HBc totaux, IgM anti-HBc, Ac anti-HBs, Ac anti-HBe) et des marqueurs moléculaires détectant et quantifiant les acides nucléiques dans le sang périphérique.

*Pour les marqueurs sérologiques* : les tests utilisés doivent avoir un minimum de critères de performances selon des recommandations internationales et notamment : une spécificité supérieure à 99% pour l'Ag HBs, les Ac anti-HBc totaux et les Ac anti-HBs et supérieure à 98% pour les IgM anti-HBc, l'Ag HBe et les Ac anti-HBe, une sensibilité analytique standard au moins égale à 0.13 UI/mL d'Ag HBs circulant et une sensibilité analytique standard anti-HBs de 10 UI/L (mUI/mL) [35,36]. Différents types de tests manuels ou sur automates répondant à ces critères sont actuellement disponibles : les tests immunoenzymatiques (EIA/ELISA), les tests de chimiluminescence (CLIA) et d'électrochimiluminescence (ECLIA).

Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD), qui manquent de sensibilité et de spécificité, ne doivent être utilisés qu'en cas d'indisponibilité des tests sus cités. Ils trouvent leur place dans les programmes d'élimination et de dépistage de masse des patients infectés par le VHB. Par ailleurs, tout Ag HBs positif par TROD doit être confirmé par un test EIA/ELISA ou CLIA ou ECLIA. L'utilisation des TROD pour les marqueurs autres que l'Ag HBs n'est pas recommandée [35,36].

*Pour les tests moléculaires* : les plus utilisés sont ceux de la PCR en temps réel, ceci aussi bien pour la recherche qualitative que quantitative (charge virale : CV) de l'ADN VHB. Cette dernière peut être exprimée en copies/mL ou **mieux** en UI/mL. Ainsi les résultats obtenus en copies/mL seront convertis en UI/mL en les divisant par un facteur de 5 [35]. Elle doit être mesurée par des tests dont le seuil de sensibilité est d'au moins 10UI/mL.

##### 3.1.2. Autres marqueurs de diagnostic :

A côté de ces tests classiques, s'ajoutent d'autres tests dont l'utilisation n'est pas obligatoire, comme :



- Le test de neutralisation de l'Ag HBs (test de confirmation) : non obligatoire, il est recommandé chez les populations dont la séroprévalence est <0,4% [35].
- L'Ag HBs quantitatif : a un intérêt dans le suivi du traitement par interféron et une valeur pronostique dans le bilan initial d'une hépatite B chronique.
- Le géotypage du VHB : est recommandé mais non obligatoire, si un traitement par interféron est envisagé.
- L'Ag HBe quantitatif et la caractérisation des profils de résistance aux antiviraux : mais leur utilisation est très limitée.

### 3.2. Stratégies de diagnostic et profils sérologiques :

Le choix des marqueurs à tester est différent d'une situation clinique à une autre.

Trois groupes de situations sont à différencier : les situations de **dépistage** de l'infection, celles du **diagnostic** de l'hépatite aigue et ou chronique et celles du **suivi** et de la **prise en charge** thérapeutique d'une hépatite B chronique.

**3.2.1. Les situations de dépistage** (seront traités dans la partie « Prévention »)

**3.2.2. Les situations de diagnostic :**

- Devant la suspicion d'une hépatite B aigue ou chronique : le diagnostic est basé sur la recherche simultanée de l'Ag HBs et des Ac anti-HBc (totaux), dont le résultat dictera la nécessité ou non de l'utilisation d'autres marqueurs permettant d'avoir un profil complet (Tableau II).

**Tableau II :** *Stratégies de diagnostic de l'infection VHB et profils sérologiques*

Ag HBs	Ac anti-HBc	Ac anti-HBs	Interprétation	Tests complémentaires
-	-		Absence de marqueurs sérologiques d'infection par VHB <sup>a</sup>	
-	+	+ <sup>b</sup>	Hépatite B résolue <sup>a</sup>	
-	+	- <sup>b</sup>	Ac anti-HBc isolés <sup>a,c</sup>	IgM anti-HBc <sup>d</sup>
+	+		Hépatite B aigue ou chronique <sup>e</sup>	IgM anti-HBc
+/-	+	+/-	Hépatite fulminante <sup>f</sup>	IgM anti-HBc+
+	-		Exceptionnel Hépatite B à son début ou Faux+ ou Ag vaccinal	Test de neutralisation Ag HBs ou ADN VHB ou Ag HBe ou contrôle ultérieur
+	+	+	Exceptionnel : séroconversion HBs en cours (faisant suite à une infection aigue ou chronique)	IgM anti-HBc
-	-	+ <sup>a,g</sup>	Immunité post vaccinale	

<sup>a</sup> : Tous ces profils peuvent être compatibles avec une hépatite B occulte au cours de laquelle la positivité de l'ADN VHB sérique confirme le diagnostic mais sa négativité ne permet pas de l'éliminer.

<sup>b</sup> : Ac anti-HBs testés en 2<sup>ème</sup> intention.

<sup>c</sup> : Ce profil correspond à une hépatite B résolue (Ac anti-HBs indétectables) ou des Ac anti-HBc faussement positifs ou mutations de l'Ag HBs (Ag HBs faux négatif) ou Hépatite B occulte ou fenêtre sérologique.

<sup>d</sup> : L'hépatite B aiguë est caractérisée par la présence de l'Ag HBs et des IgM anti-HBc, mais quelques patients peuvent se présenter après clairance de l'Ag HBs et avant l'apparition des Ac anti-HBs (pendant la période de fenêtre sérologique), les IgM anti-HBc sont alors le seul marqueur d'une infection aiguë par VHB.

<sup>e</sup> : Le diagnostic d'une hépatite B chronique doit être complété par la recherche de l'Ag HBe, des Ac anti-HBe et de la CV VHB, marqueurs nécessaires à la classification de l'infection. On complètera aussi par la sérologie VHC et VHD.

<sup>f</sup> : Au cours de l'hépatite B fulminante, la clairance virale tend à être très rapide ; l'Ag HBs peut alors être négatif avec apparition des Ac anti-HBs et le diagnostic reposera sur la recherche systématique des IgM anti-HBc qui sont les marqueurs les plus constants dans cette situation.

<sup>g</sup> : Ac anti-HBs testés dans quelques situations (seuls ou associés à l'Ag HBs et aux Ac anti-HBc) : exemple devant la notion de vaccination anti-VHB.

### **3.2.3 Suivi et prise en charge thérapeutique d'une hépatite B chronique :**

Le suivi virologique des hépatites B chroniques se fait par :

- Les marqueurs sérologiques : Ag/Ac anti-HBe et Ag/Ac anti-HBs recherchant respectivement une séroconversion HBe et HBs.

A noter que l'Ag HBs quantitatif recommandé dans le suivi des patients sous interféron n'est actuellement disponible que dans peu de laboratoires tunisiens.

- La mesure de la CV VHB : Cette CV doit, pour un même patient, être déterminée par une même technique, ce qui permet de juger de la réponse au traitement (voir partie traitement), sachant que toute variation de la CV VHB  $< 0.5 \log$  est considérée non significative.

### **4. Evaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique :**

L'étude de la sévérité des lésions hépatiques est une étape importante dans la prise en charge des porteurs chroniques du VHB. Elle conditionne aussi bien la décision thérapeutique que le protocole de surveillance à suivre en identifiant les patients ayant au moins une fibrose significative ( $\geq$  à F2) et ceux qui sont au stade de cirrhose (F4).

Cette étape fait appel en premier, aux données de l'examen physique ainsi qu'aux paramètres biochimiques (aminotransférases, gamma-glutamyl-transpeptidases,

phosphatases alcalines, bilirubine totale, gamma globulines, numération formule sanguine et temps de prothrombine). Une échographie hépatique est aussi requise chez tous les patients.

Néanmoins, outre les situations où la présence d'un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques d'HTP et/ou d'IHC autoriserait à retenir la cirrhose par présomption, il n'est pas possible de déterminer la sévérité des lésions hépatiques en se basant uniquement sur les paramètres de routine sus-cités. Le recours aux tests non invasifs de fibrose et/ou à la biopsie hépatique est ainsi souvent requis.

La PBF demeure le gold standard permettant d'évaluer aussi bien l'activité nécrotico-inflammatoire que l'existence de la fibrose et son grade. Néanmoins le caractère invasif de la PBF, le risque de complications, la variabilité inter observateur et les erreurs d'échantillonnage, limitent aujourd'hui son utilisation aux cas non concluants avec les examens non invasifs de la fibrose (tout en tenant compte du niveau de la CV et de la cytolyse). La meilleure performance des tests non invasifs de fibrose semblerait être dans l'exclusion de la fibrose avancée (F= 3) et de la cirrhose (F4) [34].

En fait, de tous les marqueurs non invasifs de fibrose, l'élastométrie reste la plus étudiée au cours du portage chronique du VHB. Elle aurait une meilleure prédiction de la fibrose avancée et de la cirrhose que les marqueurs sériques [37]. Néanmoins, l'interprétation de l'élastométrie au cours des hépatites virales B chroniques, devra tenir compte des facteurs d'interprétabilité et du niveau de la cytolyse.

Ainsi, la plupart des consensus s'accordent sur le fait que pour des valeurs d'élastométrie <5-6Kpa, une fibrose significative serait peu probable. Par contre, une fibrose avancée est suspectée pour des valeurs au-delà de 9 Kpa en l'absence de cytolyse et au-delà de 12 Kpa en cas d'ALAT entre 1 et 5N. De même, une cirrhose pourrait être suspectée au-delà de 12 Kpa en l'absence de cytolyse ou de 13,5 Kpa en cas d'ALAT entre 1 et 5N [37]. C'est dans les cas avec des valeurs intermédiaires, dites zones grises, avec une élasticité entre 6 et 9 Kpa (6-12 Kpa si cytolyse), que la biopsie hépatique garde toute sa place en vue d'une décision thérapeutique.

## **5. Evaluation initiale des patients ayant une infection virale B chronique :**

Le bilan initial d'un patient ayant une infection virale B chronique comprend :

- **L'interrogatoire** : recherche d'antécédents familiaux de maladie hépatique, recherche d'un éthyisme et des autres facteurs de risque hépatitique.
- **L'examen clinique** complet avec mesure de l'IMC

- **Un bilan biologique** :ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubinémie, Albuminémie,  $\gamma$ Globulines, hémogramme, TP, Glycémie, Cholestérolémie, Triglycéridémie
- **Une échographie abdominale**
- **Une recherche de l'AgHBe et des Ac anti-HBe**
- **Un dosage de l'ADN du virus B par PCR en temps réel avec un seuil de sensibilité de 10 UI/mL**
- **Les sérologies virales : anti-VHD, anti-VHC, anti-VIH, IgG anti-VHA** (il est recommandé de vacciner les patients non immunisés contre le VHA)
- **Evaluation de l'élastométrie hépatique (Fibroscan®)**

Puis en fonction des résultats des bilans systématiques sus-cités :

- **Ponction biopsie du foie** si les données cliniques et paracliniques ne permettent pas de guider la prise en charge ultérieure (surveillance ou traitement)
- **Endoscopie digestive haute** si le Fibroscan® ou la PBF révèlent une fibrose sévère

## 6. But du traitement :

Le but ultime du traitement des patients ayant une infection virale B chronique est l'amélioration de la survie et de la qualité de vie par la prévention de la progression de la maladie et le développement du CHC. De même , la prévention de la transmission virale mère-enfant, la prévention de la réactivation virale B, la prévention et le traitement des manifestations extra-hépatiques associées au VHB sont aussi des objectifs importants du traitement antiviral.

La réalisation de ces objectifs dépend du délai d'introduction du traitement antiviral au cours de la maladie, du stade de la maladie et de l'âge du patient au moment du début du traitement.

Chez les patients ayant développé un CHC, le but du traitement par les analogues nucléos(t)iques est la suppression de la réplication virale, cela permettrait de stabiliser la maladie hépatique et de prévenir sa progression ainsi que de diminuer le risque de récurrence de CHC après un traitement curatif.

En pratique :

- La perte de l'Ag HBs avec ou sans séroconversion HBs représente à ce jour l'objectif ultime du traitement de l'infection virale B ;Elle indique une profonde suppression de la réplication virale et de l'expression des protéines virales.
- L'induction de la suppression de la réplication virale B et son maintien à long terme sont à ce jour les objectifs thérapeutiques principaux

- Chez les patients ayant une hépatite chronique B Ag HBe positif, l'induction de la perte de l'AgHBe, avec ou sans séroconversion anti-HBe est aussi considérée comme un objectif important.
- Une réponse biochimique (définie par la normalisation des ALAT) devrait aussi être considérée comme un autre objectif pertinent du traitement antiviral

## 7. Les indications thérapeutiques :

L'indication du traitement antiviral au cours d'une hépatite chronique B repose principalement sur la combinaison des trois critères suivants : la CV B, le taux d'ALAT et la sévérité des lésions histologiques hépatiques.

### Indications thérapeutiques :

- Les patients ayant une cirrhose compensée ou décompensée avec une CV détectable quel que soit son niveau doivent être traités
- Les patients ayant une fibrose sévère ( $F \geq 3$ ) avec une virémie détectable peuvent aussi être traités indépendamment du niveau de la CV et du taux des ALAT.
- Les patients ayant un ADN viral B  $> 20\,000$  UI/mL et des ALAT  $> 2N$  doivent être traités indépendamment des lésions hépatiques histologiques
- Les patients ayant : un Ag HBe négatif et ADN viral  $> 2000$  UI/mL avec un ou plusieurs des éléments suivants doivent être traités :
  - ALAT  $> 2N$
  - Une élasticité hépatique  $> 9$  KPa mesurée par Fibroscan®
  - Une inflammation et/ou une fibrose modérée ou sévère ( $A \geq 2$  et/ou  $F \geq 2$ ) à la PBF
- Les patients ayant une hépatite chronique Ag HBe (+) avec un ADN viral  $> 2000$  UI/mL et ALAT  $> N$  une fibrose significative évaluée par Fibroscan® et/ou une inflammation et/ou une fibrose significatives ( $A \geq 2$  et/ou  $F \geq 2$ ) à la PBF doivent être traités.
- Les patients âgés de plus de 30 ans et ayant une infection chronique B Ag HBe positif (ADN  $> 10^7$  UI/L et ALAT constamment normales) doivent être traités indépendamment des lésions hépatiques histologiques
- Les patients ayant une infection chronique (AgHBe +/-) et des antécédents familiaux d 1<sup>er</sup> degré de CHC doivent être traités.

## 8. Surveillance des patients non candidats à un traitement antiviral :

Le but de cette surveillance est de déterminer le moment où un traitement serait indiqué.

Les patients qui ne sont pas candidats à un traitement antiviral doivent être suivis par un dosage régulier des transaminases, de la charge virale B ainsi que par l'évaluation de la fibrose par des moyens non invasifs et de l'échographie hépatique. Les modalités de la surveillance et son rythme dépendent en particulier, du caractère sauvage ou mutant du virus.

***1-Chez les patients ayant une infection virale B chronique HBe négatif, deux cas de figure sont à distinguer :***

-Patient avec une charge virale < 2000 UI/mL : surveillance des ALAT / 6 à 12 mois (après les avoir surveillés / 3 mois la première année), le dosage quantitatif de l'ADN du VHB ainsi que l'évaluation de la Fibrose par des moyens non invasifs, tous les 2 à 3 ans et un Ag HBs / an

-Patient avec une charge virale > 2000 UI/mL : surveillance des ALAT / 3 mois durant la première année puis / 6 mois ensuite, avec un dosage quantitatif de l'ADN du VHB annuel et une évaluation de la fibrose à 3 ans. En cas d'absence d'anomalies, le patient sera ultérieurement surveillé à l'instar du groupe avec ADN VHB < 2000 UI/mL.

***2-Chez les patients ayant une infection virale B chronique HBe positif et non traités :***

Il s'agit du groupe de patients âgé de moins de 30 ans avec ADN >10<sup>7</sup>, des ALAT normales et pas ou peu de fibrose. Ces patients seront surveillés par un dosage des ALAT tous les 3 à 6 mois, de la charge virale B tous les 6 à 12 mois et une évaluation de la fibrose tous les 12 mois.

**Modalités du dépistage du CHC ainsi que du suivi des patients Ag HBs positif :**

Les patients qui sont au stade de cirrhose doivent être régulièrement dépistés pour le CHC par une échographie tous les 6 mois.

Concernant les patients non cirrhotiques mais chez qui un parent de premier degré a eu un CHC ou ceux coinfectés avec le VHD, une échographie devra être faite tous les 6 mois.

Quant aux autres porteurs de l'AgHBs, une échographie abdominale est recommandée / 1 à 2 ans.

**Modalités de suivi des patients qui ont perdu l'Ag HBs.**

La surveillance régulière par ALAT et ADN VHB n'est plus recommandée. En revanche, le dépistage du CHC demeure justifié en cas de cirrhose mais aussi chez les non cirrhotiques chez qui un parent premier degré avait eu un CHC ou en cas de longue durée de l'infection

préalable à la perte de l'antigène HBs (> 40 ans pour l'homme et 50 ans pour la femme et ceux qui ont été infectés au jeune âge).

## **9. Le traitement par Interféron pégylé :**

L'interféron pégylé pourrait être envisagé chez les patients ayant une hépatite chronique virale B Ag HBe positif ou négatif et ayant une indication au traitement antiviral.

Il devrait constituer le traitement de première intention chez les patients qui préfèrent un traitement de courte durée, notamment chez les femmes ayant un désir prochain de grossesse.

Deux types d'interféron pégylé existent : l'INFpeg alpha 2a et l'INFpeg alpha 2b. Seul l'INFpeg alpha 2a a été approuvé dans le traitement de l'hépatite B.

### **9.1. Dose et durée :**

La dose préconisée de l'INFpeg est de 180 µg/semaine. Les doses plus faibles sont moins efficaces.

La durée standard recommandée du traitement est de 48 semaines. Elle peut être prolongée au-delà de 48 semaines chez certains patients sélectionnés Ag HBe négatif.

### **9.2. Réponse virologique :**

En cas de traitement par INFpeg, l'ADN VHB sera quantifié à S12 de traitement pour évaluer la réponse primaire.

La réponse virologique est définie par un taux d'ADN-VHB < 2000 UI/mL. Elle est évaluée à 6 mois de traitement et à la fin du traitement.

La réponse virologique soutenue est définie par un taux d'ADN-VHB < 2000 UI/mL 12 mois après l'arrêt du traitement.

Chez les patients antigène HBe (+), la perte durable de l'antigène HBe associée à un taux de transaminases normal et à un ADN du VHB < 2000 UI/ml, définit une bonne réponse.

Chez les patients antigène HBe (-), l'obtention d'un taux d'ADN du VHB < 2000 UI/mL, associé à un taux de transaminases normal définit une bonne réponse.

### **9.3. Conduite du traitement en fonction de la réponse virologique :**

En cas de baisse de la charge virale pré thérapeutique de plus de 2log10 à S12, le traitement sera poursuivi pendant 48 semaines et l'ADN VHB sera évalué à la fin du traitement puis à 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement puis tous les ans à la recherche d'une éventuelle

rechute. Dans le cas d'une non réponse primaire, le traitement par INFpeg sera interrompu et le traitement par un analogue nucléosidique indiqué.

#### **9.4. Surveillance :**

##### **9.4.1 Surveillance de la tolérance :**

Le traitement par interféron peut être associé à des effets secondaires. Les effets secondaires les plus importants sont le syndrome pseudo grippal, les myalgies, les céphalées, la fatigue, la perte de poids, la dépression, la chute de cheveux et les réactions au site d'injection. Sur le plan biologique, la neutropénie et la thrombopénie sont les effets indésirables les plus fréquents.

Tous les patients devront être contrôlés pour la tolérance clinique. Ils doivent également avoir une surveillance d'abord hebdomadaire (NFS) pendant un mois puis mensuelle de la numération formule sanguine et du taux des transaminases et trimestrielle des hormones thyroïdiennes (TSH).

Généralement ces effets indésirables peuvent être jugulés par une réduction des doses du traitement. En cas d'effets secondaires graves, l'arrêt du traitement doit être discuté.

##### **9.4.2. Surveillance de l'efficacité :**

\* Chez les patients antigène HBe (+), l'ADN VHB, l'antigène HBe, l'anticorps anti-HBe, l'antigène HBs (recherche qualitative) sont réalisés avant le traitement, à 12, à 24 et à 48 semaines de traitement puis 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement. Lorsqu'il est disponible, un dosage quantitatif du titre d'antigène HBs est préconisé. La cinétique de décroissance du titre de l'antigène HBs pendant le traitement par INFpeg permet de prédire la réponse au traitement.

\* Chez les patients antigène HBe (-), l'ADN VHB et l'antigène HBs (recherche qualitative) sont réalisés avant le traitement, à 12, à 24 et à 48 semaines de traitement puis 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement. Lorsqu'il est disponible, un dosage quantitatif du titre d'antigène HBs est préconisé. Une diminution du titre de l'antigène HBs de plus de 10% à la douzième semaine permet de prédire une réponse durable dans un cas sur deux. A l'inverse, l'absence de diminution du titre de l'antigène HBs associé à une diminution de l'ADN du VHB de moins de  $2\log_{10}$  ne s'accompagne jamais de réponse durable.

Le dosage du taux d'Ag HBs ainsi que la détermination du Génotype viral B n'étant pas de pratique courante, les règles d'arrêt se baseront essentiellement sur le taux d'ADN viral. Ainsi



une baisse de l'ADN viral de moins de  $2\log_{10}$  à S12 du traitement est un critère d'arrêt de l'interféron.

**Recommandations du traitement par interféron pégylé :**

- **L'interféron pégylé peut être indiqué de première intention dans le traitement d'une hépatite chronique B.**
- **L'interféron pégylé alpha 2a est administré à la dose de 180 µg/semaine pendant 48 semaines.**
- **La charge virale VHB, l'antigène HBs (recherche qualitative), l'antigène HBe, et l'anticorps anti-HBe (pour les patients Ag HBe (+)), doivent-êtré réalisées en pré thérapeutique, à S12, à S24 et à la fin du traitement.**
- **En cas de non réponse primaire à la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement, l'INFpeg sera interrompu.**
- **En cas d'effets secondaires sévères, la dose d'INFpeg peut être réduite ou interrompue.**
- **Les patients devront être contrôlés cliniquement tout le long du traitement à la recherche d'effets secondaires.**
- **La numération formule sanguine, les ALAT et la TSH doivent-êtré contrôlés au cours du traitement.**
- **La charge virale VHB doit-êtré réalisée à 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement en cas de réponse virologique puis chaque année afin de détecter une éventuelle rechute.**

**10. Le traitement par les analogues nucléosidiques et nucléotidiques :**

**10.1. Classification :**

Les analogues sont des inhibiteurs de la polymérase du VHB.

Ils sont répartis en analogues nucléosidiques et analogues nucléotidiques

<b>Analogues nucléosidiques</b>	Lamivudine (LAM)
	Telbivudine (TBV)
	Entecavir (ETV)
<b>Analogues nucléotidiques</b>	Adefovir dipivoxil (ADV)
	Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)
	Tenofovir alafenamide (TAF)

En tenant compte du niveau de résistance, on distingue les analogues à faible barrière de résistance (LAM, TBV, ADV) et les analogues à haute barrière de résistance (ETV, TDF et TAF).

Le TAF a été récemment approuvé au cours de l'hépatite B [34,38].

Comme le TDF, le TAF se métabolise en Tenofovir puis en Tenofovir diphosphate qui est le métabolite actif

### **Recommandation du traitement par les analogues :**

**Chez les patients naïfs d'analogues, le traitement par un analogue à haute barrière de résistance (ETV, TDV, TAF) en monothérapie est recommandé**

#### **10.2. Définitions de la réponse sous analogues :**

Par ordre chronologique, c'est la réponse virologique (RV) qui est la première à avoir lieu suivie par la réponse biochimique (RB) puis la réponse histologique (RH) et enfin la réponse sérologique

##### **10.2.1. La réponse virologique (RV) :**

A 3 mois de traitement :

- Réponse primaire : diminution de la charge virale (CV)  $> 1 \log_{10}$  UI/mL
- Non réponse primaire : diminution de la CV  $< 1 \log_{10}$  UI/mL

A (au moins) 12 mois de traitement :

- Réponse virologique complète (RVC) :ADN indétectable
- Réponse Partielle : diminution de la CV  $> 1 \log_{10}$  UI/mL mais ADN détectable

A n'importe quel moment sous traitement :

- Echappement virologique : augmentation de la CV  $> 1 \log_{10}$  par rapport au nadir (la valeur la plus basse).

##### **10.2.2. La réponse biochimique (RB) :**

Elle est définie par une normalisation du taux d'ALAT

##### **10.2.3. La réponse histologique :**

Elle est définie par une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire par au moins 2 points dans l'index d'activité histologique (score Ishak) sans dégradation du score de fibrose

##### **10.2.4. La réponse sérologique :**

- Chez les patients Ag HBe(+) : il s'agit de la perte de l'Ag HBe et la séroconversion HBe
- Chez les patients Ag HBe(-) : il s'agit de la perte de l'Ag HBs et la séroconversion HBs

### **10.3. Taux de réponse sous analogues :**

Les résultats des études évaluant l'efficacité à 1 an et à long terme de l'ETV [39-41], du TDF [42] et du TAF [43-46] sont récapitulés ci-dessous.

Le taux de résistance est <1 % pour l'ETV, nul pour le TDF.

Le recul avec le TAF est de 3 ans. Son efficacité est comparable à celle du TDF.

- *Chez les patients Ag HBe (+)*

Après 5 ans de traitement, la séroconversion HBe est obtenue dans environ 40% des cas et la perte de l'Ag HBs dans environ 10% des cas.

- *Chez les patients Ag HBe (-)*

Après 5-8 ans de traitement, la perte de l'Ag HBs se voit chez environ 1% des patients.

### **10.4. Posologie :**

- L'ETV est administré par voie orale (comprimé de 0,5 et de 1 mg), en une seule prise quotidienne sur un estomac vide.

La posologie de 0,5 mg/j est utilisée chez les patients naïfs et ayant une hépatite chronique ou une cirrhose compensée.

La posologie de 1mg/j est utilisée chez les patients résistants à la Lamivudine et/ou ayant une cirrhose décompensée.

La posologie est à adapter à la fonction rénale si la Clairance (Cl) de la créatinine est < 50 ml/mn.

- Le TDF est administré par voie orale (comprimé de 275 mg), en une seule prise quotidienne.

La posologie de 275 mg/j est utilisée aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients résistants.

La posologie est à adapter à la fonction rénale si la Clairance de la créatinine est <50 mL /mn

- Le TAF est administré par voie orale (comprimé de 25 mg), en une seule prise quotidienne.

La posologie de 25 mg/j est utilisée aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients résistants.

La posologie de 25 mg/j est également préconisée en cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine > 15 ou < 15 sous hémodialyse

### **10.5. Tolérance :**

Les analogues sont globalement bien tolérés. La majorité des effets indésirables sont minimales à modérés et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. Les effets sévères surviennent dans 7- 10 % des cas et sont responsables d'un arrêt du traitement chez 1 à 2 % des patients [47].

Les toxicités rénale et osseuse des analogues sont à considérer.

- ***La néphrotoxicité :***

Tous les analogues nucléos(t)idiques sont éliminés par voie rénale sous forme active avec une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire active.

La dysfonction rénale peut se traduire par une insuffisance rénale, par une tubulopathie proximale ou par un syndrome de Fanconi.

Cette dysfonction s'observe surtout avec les analogues nucléotidiques (TDF) et plus rarement avec les analogues nucléosidiques (ETV).

Par rapport au TDF, le TAF est moins néphrotoxique [43-46].

- ***La toxicité osseuse :***

Le risque de déminéralisation osseuse est décrit au cours des hépatites chroniques B indépendamment des analogues. La toxicité osseuse serait plus importante sous TDF.

Par rapport au TDF, le risque osseux est moindre avec le TAF[43-46].

- ***L'acidose lactique :***

Malgré le bon profil de tolérance de l'ETV, la survenue d'une acidose lactique reste une complication redoutable. Cet effet indésirable sévère est secondaire à une toxicité mitochondriale de l'ETV et se voit chez les patients ayant une insuffisance hépatique avancée avec un score MELD > 22.

### **10.6. Contre-indications :**

Il n'existe pas de véritables contre-indications aux analogues. Néanmoins, une adaptation des posologies s'impose en cas d'insuffisance rénale

### **10.7. Le bilan pré thérapeutique :**

Il comprend en plus de l'évaluation classique de l'hépatopathie (ADN du VHB par une technique sensible, bilan hépatique, NFS...), une évaluation de la fonction rénale par une créatinine, une clairance de la créatinine, la phosphorémie et la protéinurie.

## 10.8. La surveillance sous analogues :

Elle comprend :

1. *L'évaluation de l'observance*

2. *L'évaluation de la réponse :*

- ADN / 3-4 mois x 1 an puis /6-12 mois
- BH / 3 mois x 1 an puis / 6 mois
- Si ADN VHB (-) : Ag HBs /12mois
- Si Ag HBs (-) : Anti HBs

3. *La surveillance de la tolérance rénale :*

**Sous TDF** : la surveillance est systématique quel que soit le risque rénal sous-jacent

**Sous les autres analogues ETV / TAF** (moins néphrotoxiques) : surveillance si haut risque rénal sous-jacent c'est-à-dire :

- Néphropathies préexistantes : diabète, HTA, glomérulonéphrite,
- Prises de médicaments néphrotoxiques autres que les analogues : AINS, IEC, les diurétiques
- Cirrhose décompensée
- Transplantation d'organes
- Clairance de la créatinine <60 mL/mn

Le bilan à réaliser :

- \* Clairance de la créatinine /3 mois x 1 an puis /6 mois
- \* Phosphatémie /3 mois x 1 an puis /6 mois

La surveillance sera plus rapprochée si la Cl de la créatinine < 60 mL/mn ou la phosphatémie <2 mg/dL

4. *Le dépistage du CHC selon les modalités conventionnelles*

## 10.9. Durée du traitement et conditions d'arrêt :

Le traitement de l'hépatite B ne permet pas d'obtenir une éradication virale.

La perte de l'Ag HBs reste le but ultime mais est difficilement réalisable puisqu'elle est de l'ordre de 10% des cas chez les patients Ag HBe (+) et de 1% des cas chez les patients Ag HBe (-) après 5-8 ans de traitement.

Ce qui sous-entend une durée de traitement prolongée voire indéfinie.

Cet arrêt ne peut jamais être envisagé chez les patients cirrhotiques.

### *1. Chez les patients Ag HBe (+)*

La poursuite du traitement jusqu'à la perte de l'Ag HBs est l'attitude la plus sécurisante.

Des règles d'arrêt largement acceptées existent pour une sous population de patients Ag HBe(+)

Le traitement par analogues peut être arrêté :

- Chez les non cirrhotiques
- Obtention d'une séroconversion HBe et un ADN indétectable
- Chez ceux ayant reçu au moins 12 mois de traitement (de consolidation) après la confirmation de la séroconversion HBe
- Moyennant une surveillance rapprochée après l'arrêt (par ALAT et ADN)

### *2. Chez les patients Ag HBe (-)*

Le traitement par analogues doit être maintenu jusqu'à la perte de l'Ag HBs

Des données récentes suggèrent que l'arrêt des analogues peut être envisagé dans certaines conditions [34,48] :

- Chez les non cirrhotiques
- un ADN du VHB indétectable sous traitement pendant au moins 3 ans
- Moyennant une surveillance rapprochée après l'arrêt (par ALAT et ADN)

Dans ces conditions et 3 ans après l'arrêt, la rémission virologique (définie par ADN viral < 2000-20000 UI/mL) est maintenue chez seulement 50% des patients [49].

Les facteurs prédictifs de rechute après arrêt des analogues ne sont pas clairement établis. Néanmoins, la durée de la réponse virologique sous analogues < 2 ans semble être un facteur déterminant de rechute [49,50].

De plus, les critères de retraitement chez les rechuteurs après arrêt des analogues ne sont pas encore clairement établis. Par extension, les indications thérapeutiques pour les naïfs sont appliquées.

## **11. Cas particuliers :**

### **11.1. Echec des analogues nucléos(t)idiques :**

L'échec du traitement peut être défini comme : une non réponse primaire, une réponse virologique partielle ou un échappement virologique (voir section définition de la réponse).

### **11.1.1. La non réponse primaire :**

Il faut d'abord vérifier la compliance au traitement car il s'agit de la principale cause de non réponse primaire.

La non réponse primaire se voit presque exclusivement avec l'ADV et doit mener au switch vers un analogue puissant : ETV ou TDF/TAF. Un génotypage pour l'étude du profil de résistance pourrait guider dans le choix du traitement.

### **11.1.2. La réponse virologique partielle :**

Elle peut se voir avec tous les analogues mais il faut d'abord vérifier la compliance. Ensuite, la conduite dépend de l'analogue reçu.

- *S'il s'agit d'un analogue à faible barrière de résistance (LAM, ADV, TBV), il faut switcher vers un analogue puissant sans résistance croisée (TDF/TAF pour LAM et TBV, ETV ou TDF/TAF pour ADV naïf de LAM).*
- *S'il s'agit d'un analogue puissant (ETV ou TDF), différentes conduites sont proposées sans qu'il n'y ait d'étude comparative permettant d'en privilégier une. La conduite doit tenir compte de la charge virale et de sa cinétique à S48 : si celle-ci est à la baisse, on peut poursuivre le même analogue car il est possible d'obtenir une réponse virologique avec un risque de résistance faible. Par contre, en cas de stagnation, une alternative thérapeutique (switch ou combinaison doit être proposée) [34]. Pour l'AASLD, le délai peut être prolongé à S96 et le même AN maintenu si l'ADN du VHB est <2000 UI/mL [38].*

Les arguments en faveur du maintien du même analogue en cas de réponse virologique partielle viennent d'études qui ont montré qu'une virémie résiduelle (<69UI/mL) n'avait pas de conséquence sur la progression de l'hépatopathie et l'émergence de résistant [51]. De plus, le taux de réponse virologique augmente avec la durée de traitement par ETV : 78% à S96, 92,7% à S144 et 95,1% à S192 [52].

La possibilité d'augmenter la dose d'ETV à 1mg/j n'a pas montré de supériorité en termes de réponse virologique [53].

En cas de stagnation de la charge virale, les alternatives thérapeutiques sont le switch vers l'autre analogue puissant ou la combinaison thérapeutique TDF/TAF+ETV [54]. Dans la méta-analyse de Chen et al, le taux de réponse virologique était comparable pour ces 2 attitudes (switch ou combinaison) [55].

### **11.1.3. L'échappement virologique**

L'échappement virologique traduit une résistance si la compliance est vérifiée. Il doit être prévenu par la prescription d'un analogue puissant et en insistant sur la compliance.

Le traitement doit être adapté dès que l'échappement virologique est confirmé par un dosage de l'ADN viral à un mois d'intervalle. Idéalement, l'étude du profil de résistance devrait être réalisée.

La conduite thérapeutique diverge entre le switch vers un analogue puissant sans résistance croisée ou la combinaison avec un analogue ayant un profil de résistance complémentaire en raison du manque d'études comparatives (tableau III).

En cas de résistance à l'ETV, la combinaison ETV+TDF est équivalente au switch TDF monothérapie dans plusieurs essais contrôlés randomisés et une méta-analyse [55-59]. En cas de souche multirésistante, la combinaison ETV+TDF doit être envisagée [34,48].

#### **Recommandations en cas d'échec des analogues**

- **La compliance au traitement doit être vérifiée devant tout échec thérapeutique.**
- **La prévention de la résistance repose d'abord sur la prescription en 1<sup>ère</sup> ligne d'un analogue à haute barrière de résistance.**
- **La non réponse primaire est exceptionnelle avec les analogues puissants. Elle est le plus souvent liée à un défaut de compliance.**
- **La réponse virologique partielle sous analogue à faible barrière de résistance (LAM, ADV, TBV) doit conduire au switch vers un analogue puissant sans résistance croisée (ETV, TDF/TAF).**
- **En cas de réponse virologique partielle sous analogue puissant (ETV, TDF/TAF) la conduite dépend de la cinétique de la charge virale. Si celle-ci est à la baisse, il est possible de prolonger le même analogue jusqu'à 48S. En cas de plateau, il faut switcher vers l'autre analogue puissant. (Peu d'études comparatives)**
- **L'échappement virologique traduit une résistance. L'identification du profil de résistance est souhaitée. La conduite repose sur le switch vers un AN puissant sans résistance croisée, la combinaison ETV-TDF est envisagée en cas de souche multirésistante. (Peu d'études comparatives)**



**Tableau III : Prise en charge des résistances.**

Profil de résistance	Stratégie thérapeutique
<b>LAM-R, TBV-R, ETV-R</b>	Switch TDF/TAF
<b>ADV-R</b>	LAM-naïf: switch ETV ou TDF/TAF LAM-R: switch TDF/TAF
<b>TDF-R (non décrite cliniquement)</b>	LAM-naïf: switch ETV LAM-R: combiner ETV
<b>Souche multirésistante</b>	Combiner ETV+TDF

### **11.2. La cirrhose décompensée**

La décompensation est définie par la survenue d'un des événements cliniques suivants : ascite ; hémorragie ; ou encéphalopathie hépatique [60]. Elle correspond schématiquement à un score de Child-Pugh B ou C. Les recommandations des deux sociétés savantes majeures [34,38] sont unanimes quant à l'indication sans délai et de façon indéfinie du traitement antiviral indépendamment de la présence ou pas d'un projet de transplantation hépatique. Ce traitement antiviral est indiqué quels que soient les taux de la charge virale et des transaminases. L'interféron est contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée et seuls les analogues peuvent être utilisés. L'Entecavir et le Tenofovir disoproxil fumarate sont à privilégier aux analogues de première génération. La posologie d'Entecavir approuvée en cas de cirrhose décompensée est de 1 mg par jour. Le Tenofovir alafénamide est une nouvelle molécule prometteuse non encore étudiée chez le cirrhotique décompensé.

Ces recommandations reposent sur des données concordantes ayant démontré l'efficacité et l'innocuité du traitement antiviral dans cette situation de cirrhose décompensée [61-63]. Le traitement antiviral est associé à une amélioration de la fonction hépatique avec une baisse significative du score de Child-Pugh ( $\geq 2$  points) chez 60% des patients [63]. Une sortie de la liste de transplantation a été notée chez 34% des patients après un an de traitement [62]. L'amélioration de la survie est importante avec une survie sans transplantation à 1 an de 80% [62,63]. Ces résultats se maintiennent à long terme avec une survie sans transplantation à 5 ans de 70 à 80% plus favorable avec les analogues de deuxième génération [64]. Le risque de CHC reste élevé avec une incidence cumulée à 5 ans de 30% ce qui impose une vigilance renforcée chez ces patients [64,65].

#### **Recommandations du traitement de la cirrhose décompensée :**

- **Le traitement antiviral est indiqué sans délai et de façon indéfinie et ceci indépendamment de la présence ou pas d'un projet de transplantation hépatique.**

- **Le traitement antiviral est indiqué quels que soient les taux de la charge virale et des transaminases**
- **L'interféron est contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée et seuls les analogues peuvent être utilisés.**
- **Les analogues de deuxième génération (Entecavir et Tenofovir disoproxil fumarate) représentent le traitement de premier choix.**

### **11.3. Coïnfection VHB-VHD :**

L'infection par le virus de l'hépatite Delta (VHD), satellite du virus de l'hépatite B (VHB), est considérée comme la forme la plus sévère de l'hépatite virale aiguë ou chronique. Elle est responsable d'hépatites fulminantes aiguës ou d'hépatites chroniques graves pouvant évoluer rapidement vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Dans l'étude de Fattovich, le risque de CHC est multiplié par 3 et la mortalité par 2 [66].

En dépit de données manquantes dans de nombreuses régions du monde endémiques pour le VHB, l'infection à VHD est loin d'être une maladie en voie de disparition dans le monde avec environ 15-20 millions de sujets infectés. En Tunisie, la prévalence de la coïnfection VHB- VHD est de 8,1% [67].

Le dépistage de l'infection par le VHD repose sur la présence d'anticorps anti-delta dans le sérum et le diagnostic d'une infection active sera confirmé par la présence de l'ARN VHD par la réaction en chaîne polymérase [34].

Le but du traitement est la suppression de la réplication du VHD qui s'accompagne d'une normalisation des taux des ALAT avec une diminution de l'activité nécrotico inflammatoire à la biopsie hépatique [38].

Les patients ayant une augmentation des transaminases, une mesure de l'ADN VHB et de l'ARN VHD est nécessaire afin de déterminer le type du traitement préconisé : INF pégylé seul, analogues nucléos(t)idiques ou association des 2 molécules [38].

Malgré les progrès importants dans le traitement des hépatites virales, le traitement des hépatites à VHD reste décevant. Plusieurs études ont analysé les effets de l'INF et INF pégylé mais le taux de réponse virologique soutenu varie de 23 à 56%, la perte de l'AgHBs < 10%.

Dans l'étude de Wedn Meyer et al, [68] un traitement par l'INF pégylé  $\alpha$  2a pendant 48 semaines avec ou sans Adefovir a permis d'obtenir une éradication virologique 24 semaines après arrêt du traitement chez 26% dans le groupe INF pégylé  $\alpha$  2a + Adefovir versus 31% dans le groupe INF  $\alpha$  2a seul et un taux de récurrence tardif (> 24 semaines après arrêt du traitement) de l'ordre de 50% [69]. La même équipe a évalué un traitement par l'INF pégylé

$\alpha$ 2a pendant 96 semaines avec ou sans Tenofovir. Le taux de réponse virologique était de 47% dans le groupe association versus 33% dans le groupe INF pégylé  $\alpha$ 2a seul mais 38% des patients ont présenté une rechute 24 semaines après arrêt du traitement

Les analogues nucléos(t)idiques utilisés contre le VHB sont inefficaces contre le VHD. Cependant, ils trouveront leur place chez ces patients si le virus B est actif (ADN VHB > 2000 /ml) et l'ARN du VHD n'est pas détectable [34,38].

En cas de cirrhose décompensée l'INF pégylé  $\alpha$  est contre indiqué, les patients doivent être évalués pour une éventuelle transplantation hépatique et un traitement par les analogues nucléos(t)idiques est recommandé si l'ADN VHB est détectable.

#### **Recommandations du traitement de la co infection VHB-VHD :**

- **Traiter les patients co-infectés VHB–VHD par INF pégylé (une injection en sous cutanée/semaine) pendant au moins 48 semaines.**
- **Un analogue nucléos(t)idiques sera ajouté à l'INF Pégylé en présence d'une réplication du VHB.**

#### **11.4. La co infection VHB-VHC :**

Chez les patients porteurs d'une infection chronique par le VHB, la coïnfection VHC accélère la progression de l'hépatopathie et augmente le risque de carcinome hépatocellulaire [70,71].

Tous les patients ayant une infection chronique B doivent être dépistés pour le VHC (ainsi que les autres virus transmis par voie sanguine)[70,72].

Le traitement du VHC est indiqué quand l'ARN du VHC est détectable. L'indication du traitement du VHB repose sur les taux de l'ADN du VHB, des transaminases et du degré de l'activité et de la fibrose selon les mêmes recommandations chez les sujets mono-infectés par le VHB.

Le traitement d'un virus peut entraîner une réactivation de l'autre virus.

A l'ère de l'INF pégylé, une réactivation virale B a été rapportée sans conséquences cliniques graves [73].

Avec l'avènement du traitement antiviral par les antiviraux à action directe (AAD), la consommation de ces molécules est en croissance rapide. Les taux de réponse virologique soutenue pour le VHC chez les patients co-infectés VHB-VHC sont comparables à ceux des patients mono-infectés par le VHC [72].

Sous AAD, une réactivation virale B a été rapportée chez 24% des patients ayant une infection chronique par le VHB (AgHBs+) et chez 1,4% des sujets ayant une infection B

résolue (AgHBs -, Ac anti-HBc+) [74]. Elle est survenue entre la 4<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> semaine de traitement par AAD (4). L'hépatite par réactivation virale B a été rapportée chez 9% des patients ayant une infection chronique VHB (AgHBs+) traités par AAD avec la survenue de rares événements cliniques majeurs [74].

La Food and Drug Administration a publié une alerte sur le risque de réactivation du VHB chez quelques patients traités par AAD. Ils ont identifié 24 cas de réactivation virale B chez les patients co-infectés VHB/VHC traités par AAD durant une période de 31 mois (entre Novembre 2013 et juillet 2016) [75].

#### **Recommandations coinfection VHB-VHC :**

- **Chez tous les patients AgHBs positif, l'infection virale C doit être recherchée par les anticorps anti VHC.**
- **Le traitement du VHB chez les patients co-infectés est déterminé par les taux de l'ADN VHB et les transaminases selon les mêmes recommandations du traitement des patients mono-infectés par le VHB.**
- **Le traitement du VHC est indiqué pour les patients ayant une virémie VHC positive.**
- **Le traitement du VHC par les antiviraux à action directe (AAD) peut entraîner une réactivation du VHB. Les patients qui remplissent les critères standards du traitement du VHB doivent recevoir un traitement par les analogues nucléotidi(si)ques.**
- **Les patients Ag HBs positifs candidats à un traitement par les AAD sont candidats à une prophylaxie concomitante par les analogues qui seront maintenus jusqu'à 12 semaines après l'arrêt du traitement par les AAD. Les patients doivent être surveillés de façon rapprochée.**
- **Les patients Ag HBs négatifs et Anti-HBc positifs candidats à un traitement par les AAD doivent être surveillés par le dosage des ALAT. Une réactivation du VHB doit être cherchée en cas d'augmentation des ALAT**

#### **11.5. La co infection VHB-VIH**

On estime que la prévalence de la coinfection VIH/VHB en Tunisie est autour de 7 à 8%. L'infection par le VIH accélère l'évolution de l'hépatite B vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, avec une mortalité plus importante que chez le mono-infecté, puisqu'elle représente la deuxième cause de mortalité chez les PPVIH sous antirétroviraux. C'est pour cette raison que la prise en charge de la coinfection reste une priorité.

Avant de débuter un traitement antirétroviral, toute personne porteuse de l'Ag HBs doit bénéficier d'une PCR quantitative de l'ADN du VHB avec une surveillance tous les 6 mois sous traitement pour détecter une suppression virale. En outre, les patients coinfectés VHC/VIH et ayant une hépatite B active doivent recevoir des médicaments actifs à la fois sur le VIH et le VHB afin de prévenir les réactivations du VHB avant de démarrer un traitement anti-VHC. Le diagnostic d'une réactivation doit être suspecté chez les patients ayant une hépatite B présentant une cytolysse au cours ou au décours d'un traitement de l'hépatite C.

#### **11.5.1. Antirétroviraux actifs sur le VHB et le VIH :**

Concernant les antirétroviraux, la Lamivudine (3TC), l'Emtricitabine (FTC), le Tenofovir disoproxil (TDF) et le Tenofovir alafénamide (TAF) ont une activité sur le VHB. L'Entecavir, analogue nucléosidique actif sur le VHB possède néanmoins une discrète activité sur le VIH. TAF est une prodrogue du Tenofovir actif sur le VHB avec une meilleure tolérance rénale et osseuse.

#### **11.5.2. Recommandations thérapeutiques :**

L'association (TAF ou TDF) à (3TC ou FTC) doit être utilisée comme traitement de première intention pour le traitement à la fois du VHB et du VIH. Le choix entre TDF ou TAF va dépendre du risque d'atteinte rénale et de la perte de la masse osseuse. Certaines études ont montré que chez les personnes coinfectées VHB/VIH traitées initialement par des associations à base de TDF, il est possible de switcher vers TAF en cas de contrôle de l'infection par le VHB à condition que la clearance de la créatinine soit supérieure à 30 mL/mn.

La durée optimale du traitement par les analogues nucléos(t)idique actif contre le VHB n'est pas connue à ce jour. Ce traitement reste recommandé à vie si les analogues font partie du traitement antirétroviral. En cas de traitement antirétroviral nécessitant une modification de l'association d'analogues nucléos(t)idiques, le traitement anti-VHB peut être arrêté avec prudence chez les personnes porteuses de l'Ag HBe pour lesquelles une séroconversion HBe a été obtenue depuis au moins un an, ou après une séroconversion confirmée HBs chez celles qui étaient non porteuses d'Ag HBe. En cas de cirrhose, l'arrêt du traitement n'est pas recommandé du fait du risque de décompensation hépatique dû aux rebonds des transaminases à l'arrêt du traitement.

#### **11.5.3. Alternatives thérapeutiques :**

Si le TDF ou TAF ne peuvent être utilisés, l'Entecavir est recommandé en plus de la trithérapie antirétrovirale. Toutefois, les patients chez qui une résistance du VHB au 3TC est

suspectée ou connue, la dose d'Entecavir doit être de 1 mg/j au lieu de 0,5 mg/j. Il est impératif de surveiller l'émergence d'une résistance à l'Entecavir qui est plus fréquente en cas de résistance avérée au 3TC (ADN VHB tous les 3 mois). L'interféron alpha pégylé en monothérapie peut être utilisé mais en dehors d'une cirrhose décompensée chez les co infectés VHB/VIH.

#### **11.5.4. Médicaments non recommandés :**

D'autres médicaments comme la Telbivudine ou l'Adefovir ont été utilisés en association au 3TC ou FTC, avec une trithérapie antirétrovirale, mais les données en cas de coinfection sont limitées. En outre, les échecs thérapeutiques sont plus fréquents avec une plus mauvaise tolérance que les protocoles avec TDF, TAF ou Entecavir.

#### **11.5.5. Surveillance :**

Au cours du traitement, une surveillance clinique et biologique est indispensable pour s'assurer de l'observance et de la tolérance du traitement, et pour détecter des signes pouvant évoquer un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS). Une surveillance immunovirologique (CD4, charge virale VIH) et du bilan hépatique est nécessaire (séroconversion HBs ou HBe), de même qu'un dépistage du CHC.

#### **11.6. VHB et professionnels de la santé :**

Les professionnels de la santé sont représentés par :

- L'ensemble des soignants médicaux et paramédicaux susceptibles de prodiguer des soins à des patients,
- Les étudiants du domaine de la santé,
- Les professionnels en soins dentaires

Il est admis que les chirurgiens sont la population la plus à risque de transmission soignant-soigné du VHB en particulier lors de toute procédure à risque d'exposition (EPP : exposure prone procedure) : acte qui s'opère au sein d'une cavité anatomique confinée où la visibilité de la main et des doigts de l'opérateur est limitée avec un contact (palpation digitale) avec l'extrémité d'aiguilles ou d'objets tranchants (spicule d'os, dents...) : chirurgie abdominale majeure (risque 2%), chirurgie cardio-thoracique (risque 6-13%), chirurgie orthopédique, chirurgie réparatrice des traumatismes majeurs, gynécologie-obstétrique (risque 9%) : hystérectomie, césarienne, accouchement par voie basse, chirurgie maxillo-faciale majeure (type réduction de fractures) [48].

Ce risque est corrélé à la virémie du professionnel de la santé. Il n'y a pas de cas rapporté de contamination par le soignant quand la charge virale de ce dernier est < 200 UI/mL [34].

#### Traitement des professionnels de santé pour réduire le pouvoir infectant :

Un traitement antiviral peut être instauré chez les professionnels de santé exerçant des procédures à risque, en dehors des indications classiques, dans un but de réduire le risque de transmission en réduisant la charge virale idéalement à indétectable. Le taux de la charge virale visé par le traitement et autorisant l'exercice du métier varie selon les pays et les recommandations :

- < 200 UI/mL pour les recommandations européennes [34]
- < 1000 UI/mL pour les recommandations asiatiques 2015 [48], et les recommandations américaines du centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) [76]
- < 2000 UI/mL dans d'autres pays [77]

Un monitoring de la compliance et de l'efficacité chez les chirurgiens en exercice est nécessaire. Les praticiens qui ne sont pas sous traitement antiviral doivent être testés plus fréquemment du fait des fluctuations spontanées de la virémie [78].

L'exclusion définitive du professionnel de santé n'est pas justifiée sauf si le professionnel de santé n'est pas compliant au suivi et à la surveillance de la virémie [76]

#### **Recommandations concernant les professionnels de la santé et l'infection virale B :**

- **Tous les professionnels de santé doivent être dépistés par Ag HBs, Ac HBc et Ac HBs. Une vaccination est obligatoire pour les personnes réceptives (3 doses de vaccin) avec une vérification de l'immunogénicité par la détermination du taux de l'Ac HBs. Un taux < 10 mUI/mL impose une revaccination.**
- **Le statut HBs + seul ne doit pas disqualifier une personne de la pratique ou de l'étude en chirurgie, médecine dentaire ou autre domaine de la santé.**
- **L'activité à risque d'exposition (EPP) est autorisée si ADN VBH <1000 UI/ml (APASL). Pas de restriction si activité non à risque d'exposition (NEPP).**
- **Un accident d'exposition au sang impose une procédure post exposition standardisée identique entre risque de transmission du patient infecté au professionnel de santé ou inversement.**

- **Les professionnels de la santé effectuant des procédures à risque d'exposition avec un ADN VHB > 200 UI / ml peuvent être traités avec un analogue nucléosidique ou nucléotidique pour réduire le risque de transmission.**

### **11.7. VHB et Grossesse :**

Chez une malade VHB (+) en âge de procréation, une programmation de ses grossesses doit être discutée par rapport à la prise en charge de son infection virale B.

L'hépatite B chronique a peu d'influence sur la grossesse et inversement, le principal souci est celui du risque de transmission mère – enfant (TME). Un nouveau-né infecté sera un porteur chronique dans plus de 90% avec un risque élevé de CHC (25%).

Les 3 analogues pour les quels des données de sécurité sont disponibles chez la femme enceinte sont la Lamivudine, la Telbuvudine et le Tenofovir disoproxil fumarate (TDF). La Lamivudine est inscrite en catégorie C par la FDA. L'initier au 3<sup>ème</sup> trimestre minimise le risque d'exposition foetale à ce médicament.

La Telbuvudine et le Tenofovir sont inscrits en catégorie B mais le TDF est préféré pour son meilleur profil de résistance et sa sécurité mieux démontrée chez la femme enceinte VHB (+).

On distingue en pratique deux cas de figure qui peuvent se chevaucher :

#### **11.7.1. L'hépatite B nécessite un traitement antiviral :**

- En l'absence de fibrose avancée (> F1) ou de cirrhose : l'indication du traitement antiviral est discutée à distance de l'accouchement
- En cas de fibrose avancée ou de cirrhose : un traitement de l'HVB est indiqué puis envisager la grossesse. L'INF pégylé est préféré car la durée du traitement est limitée. En cas d'impossibilité ou d'échec, un traitement par analogue est préconisé et le TDF est l'analogue de choix
- En cas de grossesse survenue chez une femme HVB (+) ou en cas de découverte de l'HVB au cours d'une grossesse :
  - Si la patiente est déjà sous traitement antiviral : il faut switcher au TDF
  - Si elle n'est pas sous traitement, il faut reporter ce traitement après l'accouchement en l'absence de fibrose avancée ou de cirrhose, sinon traiter la patiente par le TDF.



### **11.7.2. Prévention de la transmission mère – enfant (TME):**

La transmission mère – enfant a lieu principalement lors du passage dans la filière génitale. Elle est prévenue par la sérothérapie couplée à la vaccination dans les 12 premières heures de vie. Cette prophylaxie réduit le risque de transmission périnatale de > 90% à moins de 10% [34].

La TME peut échouer malgré la sérovaccination à la naissance. Ces échecs sont principalement liés à une transmission intra-utérine qui a eu lieu au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre et sont déterminés par 3 paramètres :

- La virémie : Une stratification du risque en fonction du niveau de virémie a été établie dans l'étude de Han GR et al [79]. Le risque s'élève avec le niveau de la CV : il commence à partir d'un taux de 200.000 UI/mL pour atteindre 8% quand la virémie est supérieure à  $2 \times 10^7$  UI/mL.
- Le statut HBe (+) de la mère [80] qui apparaît comme un facteur de risque indépendant. Le mécanisme n'est pas clair. Certains suggèrent que l'AgHBe maternel transféré à travers le placenta pourrait interférer avec la fonction de reconnaissance des cellules T rendant le nouveau-né immunologiquement tolérant au VHB.
- La Quantité de l'Ag HBs : Le dosage quantitatif de l'AgHBs est intéressant. Il est pris en considération dans les nouvelles recommandations européennes [34] : un taux d'AgHBs > 4 – 4,5 log UI/mL aurait la même valeur qu'un taux d'ADN circulant > 200.000UI/mL

***Ainsi, le risque le plus élevé de TME est observé chez les mères AgHBe (+), ou avec un ADN VHB > 200.000UI/mL et/ou un taux d'AgHBs > 4 – 4,5 log UI/mL***

Le principe de l'efficacité de l'administration d'un analogue au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, afin de réduire le risque résiduel n'est plus à démontrer.

La Lamivudine, le Telbuvudine et le Tenofovir (TDF) ont été utilisés dans cette prophylaxie au cours du dernier trimestre. Parmi eux, le TDF est l'agent préféré pour les mêmes caractéristiques sus citées.

Dans un essai réalisé en chine [81] où les auteurs ont inclus 200 femmes enceintes Ag HBe (+), avec un ADN VHB >200.000 UI/mL, les participantes ont été tirées au sort, pour avoir soit une prise en charge habituelle, soit recevoir du Tenofovir à la dose de 300 mg/j par voie orale à partir de 30-32 semaines de gestation et jusqu'à la 4<sup>ème</sup> semaine du postpartum. Les

femmes ont été suivies jusqu'à la 28<sup>ème</sup> semaine du post-partum. Tous les nourrissons ont reçu une immunoprophylaxie et une vaccination dans les 12h suivant l'accouchement.

A la 28<sup>ème</sup> semaine postpartum, le taux de TME était significativement plus faible dans le groupe Tenofovir que dans le groupe contrôle. Ceci était vrai aussi bien dans l'analyse en intention de traiter (5% vs 18%) que dans l'analyse per protocole (0% et 7%). Dans ce même essai, Le profil de sécurité infantile était similaire dans le groupe TDF et le groupe contrôle, y compris les taux d'anomalies congénitales. Le profil de sécurité maternelle était aussi rassurant. Les auteurs ont constaté tout de même plus d'élévation de la créatinine (1,3 à 3 N) dans le groupe TDF (7 vs 0). Après arrêt du TDF, une élévation des ALAT au-dessus de la LSN a été plus fréquemment observée chez les mères du groupe TDF que chez celles du groupe témoin (45% vs 30%).

### **11.7.3. Quand traiter et pour quelle durée ?**

- LAM, TBV : à partir de 28 semaines .La durée n'est pas bien définie : arrêt à la délivrance si la maman compte allaiter sinon dans les 3 mois.
- TDF : A partir de 24 semaines et sera poursuivi pour plus de 3 mois.

### **11.7.4. Mode d'accouchement :**

Le statut HBs (+) ne modifie pas le mode d'accouchement. Toutefois, de nouvelles données incitent à reconsidérer une césarienne électorale chez les femmes qui arrivent à terme très virémiques (>20 millions UI/mL) [82]. En effet, un accouchement long et difficile est en effet un facteur supplémentaire de Transmission per-natale.

### **11.7.5. L'allaitement :**

Chez les mamans non traitées, l'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué tant que le nouveau-né est protégé et qu'il n'y a pas de crevasses du mamelon.

La très faible excrétion dans le lait et la faible absorption par le n né font que le TDF pris par la mère ne contre-indique pas l'allaitement maternel, contrairement à la Lamivudine et à la Telbuvudine.

### **Recommandations : VHB et grossesse :**

- **Dépister et vacciner les femmes ayant un projet de grossesse si elles ne sont pas immunisées**
- **Le dépistage de l'Ag HBs est obligatoire chez toute femme enceinte en début de grossesse**

- **Chez une femme HVB (+) en âge de procréation, sans fibrose avancée, il est possible de retarder un traitement antiviral jusqu'au postpartum**
- **Si un traitement du VHB est indiqué et que la grossesse n'est pas imminente : un traitement par Interféron ou Analogue est indiqué**
- **Si la grossesse est imminente ou projet de grossesse : indication à un analogue. Choisir l'analogue le plus adapté (Tenofovir)**
- **Si la patiente est sous traitement par Entecavir, switcher au Tenofovir avant la grossesse ou le plus tôt possible en début de grossesse chez une femme HVB (+)**
- **Chez toutes les femmes enceintes HBV (+), avec un ADN VHB >200.000 UI/mL ou Ag HBs >4 Log<sub>10</sub>UI/mL, une prophylaxie par TDF doit être débutée à la semaine 24-28 et sera poursuivie jusqu'à 12 semaines après l'accouchement**
- **La césarienne est à considérer chez les femmes qui arrivent à terme très virémiques (ADN VHB >200.000 UI/mL)**
- **Pas de contre-indication à l'allaitement chez une femme non traitée et chez une femme traitée par TDF**

### **11.8. Hépatite B chronique chez l'enfant :**

La Tunisie est passée d'un état de moyenne endémicité à un état de faible endémicité pour l'hépatite B (prévalence = 1,7%) suite à l'application des programmes universels de dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) et des programmes d'immunisation de l'OMS [83,84]. Sauf qu'en Tunisie, 31% des enfants vaccinés contre le VHB, ne répondent pas à la vaccination et 4,6% des enfants issus de grossesses non suivies sont contaminés.

L'hépatite B chronique constitue encore un problème de santé publique notamment chez l'enfant [85]. Il s'agit d'une maladie bénigne chez l'enfant mais elle peut évoluer vers la cirrhose dans 1-5% des cas et vers le carcinome hépatocellulaire (CHC) dans 0,01 - 0,03% [88].

Ces recommandations révisent l'approche thérapeutique du VHB chez l'enfant en Tunisie. L'âge limite de l'enfant est de 18 ans.

### **11.8.1 Particularités chez l'enfant :**

L'âge d'acquisition du VHB est le principal déterminant de la chronicité, ainsi 90% des nouveau-nés qui sont contaminés en périnatal, développent une infection chronique par le VHB. En revanche, seulement 25-50% des enfants qui sont contaminés dans les 6 premières années de leur vie et 5% des adultes développent une infection chronique [87].

La majorité des enfants infectés à la naissance entrent en phase d'immunotolérance (infection chronique Ag HBe (+) avec un taux d'ADN élevé dans le sang et un antigène HBe positif durant plusieurs années jusqu'à l'adolescence. Lors de cette phase, malgré la réplication importante du VHB, la réponse de la cellule T hôte est supprimée et les hépatocytes infectés ne sont pas attaqués. Le taux d'alanine aminotransférase (ALAT) est généralement normal ou légèrement élevé et les lésions histologiques sont minimales [88]. La clairance spontanée de l'antigène HBe et l'apparition des anti-HBe se produit dans moins de 2% par an chez les enfants de moins de 2 ans et dans 4-5% par an chez les enfants de plus de 3 ans [89]. Ensuite, l'enfant entre dans une phase répllicative lente où le taux d'ADN VHB est faible et où la maladie évolue lentement. La perte spontanée de l'antigène HBs et l'apparition des anti-HBs sont rares à l'enfance (0,6-1% par an). L'hépatite B chronique chez l'enfant est une maladie bénigne mais 1- 5% des enfants antigène HBe positif évoluent vers la cirrhose et vers le CHC dans 0,01 - 0,03% des cas[86]. Le génotype viral pourrait avoir un rôle dans la carcinogénèse. Le risque d'évolution vers le CHC est corrélé aux antécédents de CHC [90].

### **11.8.2. Indications du traitement du VHB chez l'enfant :(Tableau IV) :**

La décision de traiter doit tenir compte du stade d'évolution de la maladie pendant l'enfance, du risque de progression de la maladie, du risque de développement des complications chez certains enfants, des molécules permises chez ce groupe de patients selon l'âge et de leurs effets secondaires.

Le besoin de traitement doit être évalué à chaque visite de suivi. La décision de commencer le traitement est basée sur l'histoire familiale de CHC et les maladies du foie coexistantes, le taux d'ALAT, la positivité de l'Antigène HBe, le taux de l'ADN du VHB et la sévérité de la maladie du foie [91].

**Tableau IV : Indications du traitement de l'hépatite B chronique chez l'enfant**

: Ponction Biopsie du Foie, LSN : Limite Supérieure de la Normale, ATCD fx : Antécédents familiaux.

**11.8.3. La stratégie thérapeutique :**

L'indication du traitement doit être reposée à chaque consultation. L'examen clinique, le contrôle des ALAT et le contrôle de l'antigène HBe et des anti-HBe pour les enfants antigène HBe (+) doit-être réalisé à chaque consultation. La numération formule sanguine et la fonction hépatique seront contrôlées tous les ans. L'échographie abdominale sera réalisée tous les 6-12 mois selon le stade de fibrose. L'alpha-foetoprotéine manque de sensibilité et de spécificité chez l'enfant.

Seuil des ALAT chez l'enfant : Le seuil des ALAT n'est pas bien défini. Il varie en fonction du sexe, de l'âge, du stade de la puberté et de l'index de masse corporelle. Les seuils sont entre 22-31 UI/L chez les filles et 25-38 chez les garçons. Le seuil peut-être le même que pour les adultes [92].

L'évaluation de la sévérité de l'atteinte hépatique se fait par la biopsie hépatique. La mesure de l'élastométrie hépatique par le Fibroscan® est possible mais doit-être interprétée avec précaution dans la mesure où l'élastométrie médiane augmenterait avec l'âge, le sexe et la masse corporelle [93-95].

**11.8.4. Les molécules antivirales autorisées chez l'enfant (tableau V)[91] :**

L'interféron alpha est approuvé pour les enfants de plus de un an. En cas de non réponse à l'interféron, il faut attendre 12 mois avant d'indiquer un traitement par analogues nucléosidiques, car la réponse virologique peut apparaître dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

La FDA (Food and Drug Administration) a approuvé le Tenofovir (enfants >12 ans) et l'Entecavir (enfants > 16 ans), qui ont une haute barrière de résistance génotypique, ce qui fait de ces deux molécules le traitement de première intention chez les adolescents.

Malgré le fait que le Tenofovir ne soit pas actuellement approuvé chez les enfants de moins de 12 ans ayant une hépatite B chronique, il pourrait être bien toléré puisqu'il a été approuvé pour les enfants ayant une infection au VIH de plus de 2 ans.

La durée du traitement par les AN peut être limitée pour les enfants antigène HBe (+), en cas de séroconversion HBe. Dans le cas contraire, cette durée n'est pas bien définie notamment pour les enfants antigène HBe- et les rares enfants cirrhotiques.

**Tableau V : Molécules antivirales autorisées chez l'enfant**

Traitement	Autorisation	Dose	Durée	Avantages	Inconvénients
<b>INF-alpha</b>	≥12 mois	5-10 MI unités/m <sup>2</sup> 3 fois par semaine	6 mois	Pas de résistance Courte durée	Effets secondaires Injections Contre-indiqué si cirrhose décompensée ou transplantation
<b>Lamivudine</b>	≥3 ans	3mg/kg une fois par jour	≥1 an	Moins d'effets secondaires Administration orale Utilisable à partir du 3 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse	Taux important de résistance
<b>Entecavir</b>	≥16 ans	0,5mg une fois par jour ou 1mg/jour les patients résistant à la lamivudine	≥1 an + 6 mois après la séroconversion (HBe)	Voie orale Taux faible de résistance	
<b>Tenofovir TDF</b>	≥12 ans	300mg une fois par jour	≥1 an	Taux de réponse important Pas de résistance Peu d'effets secondaires Voie orale Utilisable à partir du 3 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse	
<b>TAF</b>	Non recommandé				
<b>PegINF-alpha 2a</b>	Non recommandé	Etude phase III [96]			

?

### 11.8.5. Echecs au traitement et résistances :

Les principes du traitement des échecs thérapeutiques sont les mêmes que celles des adultes. La différence réside dans la molécule à choisir en fonction de l'âge de l'enfant selon le tableau V des molécules autorisées.

### 11.9. Traitement préemptif de la réactivation Virale B avant chimiothérapie ou immunosuppression

La réactivation virale de l'hépatite B (rVHB) chez les patients traités par une thérapie immunosuppressive (TIS) peut induire non seulement l'arrêt prématuré des éventuelles thérapies immunosuppressives et la progression de la maladie sous-jacente (cancer, maladie rhumatismale, maladie de système, maladie inflammatoire chronique de l'intestin etc.), mais aussi une hépatite potentiellement sévère voire mortelle. C'est une situation clinique de plus en plus fréquente depuis la large utilisation des immunosuppresseurs et le recours aux anticorps monoclonaux. La prévalence de la rVHB varie entre 5 et 65%, fonction essentiellement de la thérapie immunosuppressive utilisée, du statut virologique B et de la pathologie sous-jacente [97].

Les différentes thérapies immunosuppressives sont identifiées comme étant à risque faible (< 1%), modéré (1-10%) ou élevé (> 10%) de rVHB en fonction des différentes études et analyses publiés dans la littérature (tableau VI)[98].

**Tableau VI : Risque de réactivation virale B selon la thérapie immunosuppressive envisagée**

Risque	Thérapie immunosuppressive
<b>Haut risque (&gt;10%)</b>	Anti-Lymphocytes B : rituximab, ofatumumab Corticostéroïdes à dose élevée Anthracyclines : doxorubicine, epirubicine
<b>Risque modéré (1-10%)</b>	Anti-TNF : Etanercept, adalimumab, infliximab Autres Anti-cytoïdines : abatacept, ustekinumab, natalizumab et vedolizumab Inhibiteurs de calcineurine : Ciclosporine Inhibiteurs de la tyrosine kinase : imatinib et nilotinib Inhibiteurs des protéasomes : bortezomib Corticostéroïdes à dose modérée
<b>Faible risque (&lt;1%)</b>	Antimétabolites, azathioprine, 6-mercaptopurine et methotrexate Corticostéroïdes à doses faibles Injection intra articulaire de corticostéroïdes

Il n'y a pas de consensus international définissant la rVHB. Habituellement, elle est définie par une augmentation rapide du taux d'ADN du VHB d'au moins 10 à 100 fois chez les patients ayant un ADN viral B détectable auparavant ou une réapparition de l'ADN viral B (>100UI) chez les individus qui n'avaient pas de virémie avant le début du traitement

immunosuppresseur. Chez les patients initialement AgHBs négatifs avant l'immunosuppression, la réactivation peut se manifester par une séroconversion de l'AgHBs +/- l'apparition de l'ADN du VHB [38,99].

L'évaluation du risque de réactivation virale doit faire partie du bilan pré thérapeutique d'un immunosuppresseur, d'une chimiothérapie ou d'une biothérapie. Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de juger objectivement le rapport coût-efficacité du dépistage universel (tous les patients sont examinés quel que soit le risque de rVHB) par rapport au dépistage ciblé (approche ne ciblant que les patients ayant un risque accru de rVHB). Vu l'éventuel coût qu'impose les examens nécessaire au dépistage de l'infection au VHB sur l'économie de la santé, on recommande un dépistage ciblé des patients amenés à recevoir un traitement immunosuppresseur à risque modéré ou élevé de rVHB. Le bilan initial de dépistage doit inclure au moins la recherche de l'Ag HBs et de l'Ac anti-HBc. L'intérêt de la recherche qualitative et quantitative de l'anti-HBs est controversé. Ainsi on considère que les anticorps anti-HBs ne devraient pas être inclus dans le bilan de dépistage initial vu l'éventuel coût qu'ils peuvent engendrer [34,38,98,100].

Un traitement prophylactique de la rVHB est recommandé pour les porteurs de l'AgHBs candidat à un traitement par un immunosuppresseur à risque élevé de rVHB et le sous-groupe de patients AgHBs négatif /anti-HBc positif amené à recevoir des anti-CD20 ou une greffe de moelle.

Pour les autres situations, particulièrement pour le groupe des patients porteurs de l'AgHBs avec un ADN indétectable et candidat à un traitement immunosuppresseur à risque modéré de rVHB, une stratégie de surveillance avec éventuellement un traitement préemptif en cas de réactivation est à considérer.

Une vaccination doit être réalisée avant le début de l'immunosuppresseur pour les patients ayant une sérologie VHB négative (AgHBs négatif / Ac anti-HBc négatif / Ac anti-HBs négatif). Des doses plus élevées ou un vaccin renforcé peuvent être nécessaires pour obtenir une réponse anti-HBs chez les patients immunodéprimés [34,38,98,99].

Plusieurs méta-analyses ont montré qu'une thérapie prophylactique à la Lamivudine (LAM) réduirait significativement le risque de rVHB, d'hépatite aigue, d'insuffisance hépatique aiguë et de mortalité liée au VHB chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse. Malgré son efficacité, la LAM n'est pas considérée comme le traitement de choix puisqu'elle présente une faible barrière génétique au développement d'une pharmaco-résistance. La LAM est ainsi non



recommandée surtout si le traitement prophylactique serait nécessaire au-delà d'un an [101-108].

C'est ainsi que l'Entecavir ou le Tenofovir (TDF/TAF) sont recommandés par les différentes sociétés savantes (EASL, AGA, IDSA, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) et l'ASCO) pour la prophylaxie de la rVHB puisqu'ils présentent une barrière élevée à la pharmacorésistance. Ces recommandations sont basées sur plusieurs essais cliniques randomisés [34, 38, 98, 99].

Ce traitement prophylactique doit être débuté une semaine avant ou au maximum au début du traitement immunosuppresseur. Il doit être maintenu durant la période de l'immunosuppression et au moins 12 mois (18 mois si régime incluant Rituximab) après l'arrêt du traitement immunosuppresseur.

Des tests de la fonction hépatique et de l'ADN du VHB doivent être effectués tous les 3 à 6 mois, durant la prophylaxie et au moins durant 2 ans après l'arrêt du traitement immunosuppresseur.

#### **Recommandations : le traitement préemptif :**

- **Le dépistage de l'infection virale B est recommandé chez tout candidat à un traitement immunosuppresseur à risque modéré ou élevé de réactivation virale B**
- **Le bilan initial de dépistage doit inclure la recherche de l'Ag HBs et de l'Ac anti-HBc. Les anticorps anti-HBs ne sont pas inclus dans le bilan de dépistage initial vu l'éventuel coût qu'ils peuvent engendrer**
- **L'ETV ou le TDF sont recommandés en première intention pour prévenir la réactivation du VHB. Le traitement prophylactique doit être débuté une semaine avant ou au maximum au début du traitement immunosuppresseur**
- **Le traitement antiviral prophylactique doit être maintenu durant la période d'immunosuppression et au moins 12 mois (18 mois si régime incluant Rituximab) après arrêt du traitement immunosuppresseur.**
- **Le dosage des transaminases et de l'ADN VHB doit être effectué tous les 3 à 6 mois, durant la prophylaxie et durant 2 ans au moins après l'arrêt du traitement immunosuppresseur.**
- **En fonction du statut virologique et le risque lié au traitement immunosuppresseur on propose :**

### **11.9.1. Pour le groupe à risque élevé de réactivation**

- En cas de traitement par l'anti CD-20 ou de greffe de cellules souches chez un sujet Ag HBs positif ou Ag HBs négatif et anti HBc positif un traitement prophylactique par ETV ou TDF pendant 12 à 18 mois (si traitement par anti CD-20) après arrêt du traitement immunosuppresseur.
- En cas de traitement par Anthracyclines, corticoïdes à dose forte :
  - Si sujet Ag HBs (+), anti HBc (+) : un traitement prophylactique par ETV ou TDF pendant 6 à 12 mois après arrêt du traitement immunosuppresseur
  - Si sujet Ag HBs (-), anti HBc (+) : une surveillance et un traitement préemptif si réactivation.

### **11.9.2. Groupe à risque modéré de réactivation**

- Ag HBs (-) et anti HBc (+) : une surveillance et un traitement préemptif si réactivation
- Ag HBs (+) : une surveillance ou un traitement prophylactique peut être discuté surtout si l'ADN est détectable

## **11.10. Hépatite B et transplantation hépatique :**

### **11.10.1. Prévention de la récurrence virale B après transplantation**

#### **hépatique :**

Le risque de récurrence de la maladie virale sur le greffon était l'un des problèmes majeurs de la transplantation hépatique pour hépatite virale. En l'absence de prophylaxie, la réinfection par le VHB, définie par la repositivité de l'Ag HBs survient dans 75 à 90% des cas, entraînant des hépatites fulminantes, subaiguës ou chroniques pouvant conduire à la perte de greffon. L'évolution des réinfections par le VHB se fait, en l'absence de traitement, vers la survenue d'une hépatite chronique, parfois vers une insuffisance hépatique aiguë conduisant à la mort ou à la retransplantation. L'évolution chronique est marquée habituellement par la rapidité d'apparition de la fibrose. Le taux d'ADN du VHB au moment de la transplantation est le déterminant majeur de la récurrence de l'hépatite virale sur le greffon suggérant ainsi que la prévention de la réinfection doit commencer en pré-transplantation puis une prophylaxie antivirale doit être mise en route en post transplantation. Ainsi, tous les patients en attente d'une transplantation hépatique pour hépatopathie virale B doivent être traités par un analogue nucléos(t)idique [34]. La combinaison d'antiviraux et d'immunoglobulines anti-HBs est actuellement le traitement standard en post transplantation permettant une diminution du risque d'infection du greffon à moins de 5% [109]. Chez les patients à faible risque de récurrence (ADN indétectable au moment de la transplantation, pas de CHC, pas de coïnfection

HIV ou Delta), des protocoles avec des doses plus faibles d'Ig anti-HBs, ou des Ig par voie intramusculaires ou sous cutanée, ou même arrêt des immunoglobulines avec poursuites des analogues nucléos(t)idiques ont montré leur efficacité dans la prévention des infections des greffons avec une réduction du coût >90% [38].

Cas particulier d'un greffon anti-HBc positif : Dans un contexte d'immunosuppression, une réactivation virale B peut survenir chez un patient Ag HBs négatif mais recevant un greffon d'un donneur ayant été en contact avec le virus B (Ac anti-HBc positif). Ces patients sont justiciables d'une prophylaxie à vie par des analogues nucléos(t)idiques.

### **Recommandations : La prévention de la récurrence de l'infection virale B après transplantation hépatique :**

- **Tous les patients en attente d'une transplantation hépatique pour une hépatopathie virale B doivent être traités par des analogues nucléos(t)idiques dans le but d'avoir une charge virale indétectable au moment de la greffe**
- **Une combinaison d'Ig anti-HBs et d'analogues nucléos(t)idiques à barrière génétique élevée est une stratégie efficace pour prévenir la récurrence de l'infection sur le greffon**
- **Chez les patients à faible risque de récurrence (charge virale indétectable au moment de la transplantation, pas de CHC, pas de coinfection VIH ou DELTA), les immunoglobulines peuvent être arrêtées 5 à 7 jours après la transplantation mais avec un maintien d'une monoprofylaxie par des analogues à barrière génétique élevée**
- **Les patients Ag HBs négatifs recevant un greffon de donneurs anti-HBc positif sont à risque de récurrence virale B et doivent avoir une prophylaxie antivirale par des analogues nucléosidiques à vie**

#### **11.10.2. Traitement de l'hépatite B sur greffon :**

La récurrence virale B en post transplantation est caractérisée par une réapparition de l'Ag HBs dans le sérum et d'une ADN détectable. Elle est fréquemment associée à des manifestations cliniques et biologiques évocatrices. L'objectif du traitement est de contrôler la réplication virale pour prévenir la perte du greffon

#### **Recommandations du traitement de l'hépatite B sur greffon :**

- **Le traitement de la récurrence virale B en post transplantation doit être démarré très rapidement par Entecavir ou Tenofovir**

### **11.11. Hépatite virale B et insuffisance rénale :**

L'infection par le VHB est fréquente chez l'hémodialysé. Les recommandations du traitement sont identiques aux patients n'ayant pas d'insuffisance rénale chronique. L'Entecavir est la molécule à utiliser de préférence. Le Tenofovir devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. La dose recommandée d'Entecavir et du Tenofovir est de 1cp/semaine à la fin de la séance d'hémodialyse.

L'utilisation de l'immunosuppression après transplantation rénale est associée à une augmentation de la mortalité par l'aggravation de la fibrose et l'évolution plus rapide et plus fréquente vers la cirrhose et le CHC, la diminution de la fonction du greffon, l'installation d'hépatites rapidement évolutives vers l'insuffisance hépatocellulaire et le décès et l'apparition de fibroses hépatiques cholestatiques. Le traitement préemptif est recommandé quel que soit le degré de fibrose. Il sera démarré avant ou au moment de la transplantation. L'Entecavir est le traitement préférentiel chez les patients naïfs d'analogues nucléos(t)idiques. Le Tenofovir est à éviter. Il ne sera envisagé qu'en cas de résistance aux analogues.

#### **Recommandations : traitement de hépatite B et insuffisance rénale :**

##### ***Patients hémodialysés et transplantation rénale non envisagée :***

- **En cas de portage inactif du VHB, une surveillance est recommandée**
- **En cas d'hépatite chronique Ag HBe (+) ou Ag HBe (-), les recommandations du traitement sont identiques aux patients n'ayant pas d'insuffisance rénale chronique. L'Entecavir est donné de manière préférentielle.**
- **En cas d'Ag HBs (-) et d'Ac anti-HBc (+), une surveillance des marqueurs du VHB est recommandée**

##### ***Transplantation rénale envisagée :***

- **En cas d'Ag HBs (+), un traitement préemptif est recommandé quel que soit le degré de fibrose. Il sera démarré avant ou au moment de la transplantation. L'Entecavir est le traitement préférentiel chez les patients naïfs d'analogues nucléos(t)idiques. Le Tenofovir est à éviter. Il ne sera envisagé qu'en cas de résistance aux analogues.**
- **En cas d'Ag HBs (-) et d'Ac anti-HBc (+), une surveillance de l'Ag HBs est recommandée. Le traitement par Entecavir est recommandé immédiatement en cas de séroconversion Ag HBs quel que soit le taux des transaminases.**

### **11.12. Les manifestations extra hépatiques liées au virus de l'hépatite B :**

La fréquence des manifestations extra hépatiques liées au virus de l'hépatite B est variable, pouvant atteindre 20% [110]. L'hypothèse physiopathologique, la plus admise, est le dépôt de complexes immuns constitués d'Ag HBs et/ou d'Ag HBe dans les tissus cibles associé à une activation locale de la cascade du complément.

Ces manifestations incluent essentiellement : la péri artérite noueuse, les glomérulonéphrites, les atteintes articulaires, neurologiques, ophtalmiques, hématologiques et la cryoglobulinémie mixte [110].

Malgré l'absence d'études contrôlées, les analogues ont prouvé leur efficacité et innocuité dans le traitement de ces manifestations [111,112]. L'utilisation de l'interféron peut potentiellement aggraver les symptômes cliniques vue son action immunomodulatrice. Un traitement, associé, par corticoïdes de courte durée ou par plasmaphérèse peut être envisagé au cas par cas [113].

#### **Recommandations manifestations extra hépatiques :**

- **Les patients ayant des manifestations extra hépatiques liées au virus de l'hépatite B devraient être traités par les analogues.**
- **L'interféron ne doit pas être utilisé pour le traitement de ces patients.**

### **11.13. L'hépatite aiguë virale B :**

Au cours des hépatites aiguës virales B, une rémission clinique et virologique avec séroconversion HBs est obtenue dans plus de 95% des cas et ceci en l'absence de tout traitement spécifique.

En dehors du risque de passage à la chronicité, les complications de l'hépatite aiguë B (VHB) sont une hépatite virale aiguë sévère et une hépatite fulminante avec une insuffisance hépatique.

Le traitement pharmacologique optimal de l'infection aiguë par le VHB reste controversé.

À ce jour, les marqueurs pronostics prédictifs d'une récupération spontanée et du contrôle de l'infection par le VHB ne sont pas établis.

#### **11.13.1. Les objectifs du traitement de l'hépatite virale aiguë B :**

Le principal objectif du traitement de l'hépatite aiguë B est la prévention de l'évolution vers une insuffisance hépatique aiguë ou une forme subaiguë.

L'amélioration de la qualité de vie en écourtant la durée des symptômes cliniques de la maladie ainsi que la diminution du risque d'évolution vers la chronicité constituent des objectifs secondaires.

#### **11.13.2. L'Hépatite virale aigue commune B :**

Au cours de l'hépatite aigue asymptomatique il n'y a pas d'indication à un traitement antiviral. Il en est de même pour les patients ictériques, en l'absence de troubles de l'hémostase. Le traitement antiviral n'améliore pas l'évolution de l'hépatite aigue virale B.

Par ailleurs, un traitement antiviral n'est pas indiqué pour prévenir le passage à la chronicité d'une hépatite aigue B en raison du faible taux de passage à la chronicité chez les patients immunocompétents.

Cependant, un traitement pourrait être initié chez les patients qui n'arrivent pas à avoir une clearance spontanée de l'Ag HBs attestée par l'absence de réduction de plus de 50% du taux d'AgHBs en 4 semaines.

#### **11.13.3. L'hépatite aigue B sévère :**

C'est une hépatite aigue avec des troubles de la coagulation INR > 1,5 dont la prise en charge doit être rapide avant l'apparition des signes d'encéphalopathie hépatique.

Le type de traitement et le moment de son instauration demeure controversés.

Un traitement antiviral précoce par des antiviraux à haute barrière génétique peut prévenir la progression vers l'insuffisance hépato cellulaire aigue et par la suite la transplantation hépatique ou la mortalité. Par contre, la prescription tardive des antiviraux au stade d'hépatite aigue sévère avec des signes d'insuffisance hépatocellulaire ou d'encéphalopathie hépatique avancée est moins efficace.

#### **11.13.4. L'hépatite aigue B avec insuffisance hépatique aigue :**

L'objectif du traitement au cours d'une hépatite aigue B avec insuffisance hépatique aigue est l'élimination ou la suppression significative de la réplication virale B.

Un traitement par un agent antiviral puissant conduit à la suppression du VHB et à la réduction significative des marqueurs de la mort cellulaire et la restauration de la fonction hépatique empêchant ainsi une évolution potentiellement fatale ou la nécessité d'une transplantation hépatique.

Le traitement par les analogues nucléos(t)idiques : l'Entecavir a une bonne tolérance et entraîne une réduction de la nécrose hépatocytaire et de l'apoptose avec un effet plus rapide sur la nécrose.

### **Recommandation : traitement de l'hépatite aigue B :**

- **Seuls les patients présentant une hépatite aigue sévère avec troubles de la coagulation (INR > 1,5) bénéficieront du traitement antiviral par des anti viraux à haute barrière génétique. À débiter précocement. Ce traitement sera poursuivi jusqu'à la séroconversion HBs.**

## **12. La prévention de l'infection virale B :**

### **12.1. Prévention en préexposition :**

#### **12.1.1. LE Dépistage :**

Le dépistage de l'infection virale B doit être obligatoire dans les situations suivantes :

- Bilan prénuptial
- Bilan prénatal
- Don de sang et d'organe
- Personnel de la santé et étudiants de toutes les filières de santé
- Entourage de sujets AgHBs positif
- Infection par le VHC
- Immunodépression (VIH(+), cancers, maladies traitées par immunosuppresseurs...)
- Dialysés et polytransfusés
- Usagers de drogue intraveineuse ou intra-nasale
- En milieu carcéral
- Les personnes à risque de transmission sexuelle (travailleuses de sexe, hommes ayant des rapports sexuels avec les hommes...)

Ce dépistage repose sur la recherche de l'AgHBs associée selon les cas à celle des anti-HBc et/ou anti-HBs (Tableau VII).

**Tableau VII : Moyens de dépistage en fonction de la population cible**

POPULATION CIBLE	MARQUEURS SEROLOGIQUES A RECHERCHER		
	AgHBs	Anti-HBc	Anti-HBs
<b>Bilan prénatal (1<sup>er</sup> trimestre)</b>	<b>X</b>		
<b>Bilan pré-nuptial</b>	<b>X</b>		
<b>Donneurs de sang</b>	<b>X</b>		
<b>Donneurs d'organe</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
<b>Personnel de santé</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Entourage de sujets AgHBs(+)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Sujets VHC (+)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Dialysés et polytransfusés</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Immunodéprimés</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Usagers de drogues</b>	<b>X</b>		
<b>Milieu carcéral</b>	<b>X</b>		
<b>Personnes à risque de transmission sexuelle</b>	<b>X</b>		
<b>Nourrisson né de mère AgHBs positif</b>	<b>X*</b>		<b>X*</b>

\* L'âge du dépistage est précisé dans le Tableau correspondant à la prévention chez les nouveau-nés de mère AgHBs positif.

### **12.1.2. La vaccination :**

#### ***a- Les types de vaccins disponibles :***

Les vaccins actuellement disponibles sont obtenus par recombinaison génétique ; ils sont tous adsorbés sur hydroxyde d'aluminium. Il s'agit de suspension inactivée et purifiée d'AgHBs. Deux types de présentations, selon la dose, sont disponibles, pour l'adulte ou l'enfant de moins de 15 ans.

Ces vaccins sont commercialisés sous forme unitaire ou combinée à d'autres types de vaccins :

- Un vaccin polyvalent (penta ou hexavalent) qui est un vaccin combiné à diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire trois composants, poliomyélitique, *Haemophilus influenzae b*, utilisé chez le nourrisson.
- Un vaccin combiné contre l'hépatite B et l'hépatite A qui existe sous forme adultes ou enfants.



***b- Voies d'administration, efficacité vaccinale, effets indésirables et contre-indications des vaccins :***

- **La voie d'administration** est la voie intramusculaire, dans le muscle quadriceps de la cuisse chez les nourrissons et dans le muscle deltoïde chez les adultes et les enfants.
- **Efficacité** : Le vaccin est fortement immunogène ; il entraîne la formation d'anticorps protecteurs de type Anti-HBs, dans plus de 95% des cas après la troisième dose. Un taux d'anti-HBs  $\geq 10$ UI/l est en faveur d'une protection.
- **Les effets indésirables** signalés sont habituellement bénins et temporaires, se limitant en général à une douleur, une rougeur ou un œdème au point d'injection (3-30%) et à une réaction fébrile ne dépassant pas 37,7 °C. Plus rarement peuvent survenir des réactions systémiques : fatigue, arthralgies, myalgies ou céphalées (1-6%). Une réaction anaphylactique est possible mais rare ; elle peut s'observer dans 1,1 par millions de doses. Des atteintes neurologiques démyélinisantes telles que la sclérose en plaques ont été signalées dans les semaines suivant la vaccination, sans qu'aucun lien de causalité n'ait pu, à ce jour, être établi. Aucun lien de causalité n'a été également établi entre le vaccin et la survenue de diabète, arthrite rhumatoïde, syndrome de Guillain Barré, thyroïdite auto-immune.
- **Contre-indications** : Le vaccin est contre-indiqué dans les cas d'infections fébriles sévères, d'hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin ou apparue après une injection du vaccin.
- **Mise en garde et précautions particulières d'emploi** : Toute stimulation immunitaire comporte le risque d'induire une poussée chez les patients atteints de sclérose en plaques. En conséquence, chez les malades atteints de sclérose en plaques et dont les examens sérologiques spécifiques montrent une absence d'immunisation contre le virus de l'hépatite B, le bénéfice de cette vaccination doit être évalué en fonction des risques d'exposition au virus et du risque encouru.

***c- La population cible :***

- Tous les nouveau-nés quel que soit le statut sérologique de leur mère pour l'AgHBs
- Les professionnels de santé (profession médicale et paramédicale)
- Les étudiants des filières médicales et paramédicales
- L'entourage des sujets porteurs chroniques de l'AgHBs
- Les insuffisants rénaux à un stade précoce et le cas échéant les dialysés
- Les candidats à une transplantation d'organe ou de moelle
- Les patients candidats à un traitement immunosuppresseur (chimiothérapie, corticothérapie à fortes doses...)

- Les polytransfusés
- Autres populations : usagers de drogues, MSM, Travailleuses de sexe, prisonniers

***d- Le protocole vaccinal :***

- **Le protocole vaccinal classique**

Chez le nouveau-né et le nourrisson (selon le protocole vaccinal utilisé en Tunisie, tableau VIII).

**Tableau VIII : Protocole vaccinal**

Poids de naissance	Protocole utilisé		Efficacité vaccinale
	Nombre de doses	Age	
> 2Kg	4 doses (Vaccin unitaire à J0, M2 et M6, vaccin combiné à M3)	0 – M2 – M3 - M6	98%
< 2 Kg	4 doses	M1 – M2 – M3 – M6	96%

Il est fortement recommandé de respecter l'intervalle d'un mois entre les deux premières doses et un intervalle compris entre cinq et douze mois entre la deuxième et la troisième injection.

Le rattrapage des enfants et des adolescents non antérieurement vaccinés jusqu'à l'âge de 16 ans est fortement recommandé. Le protocole à trois doses (deux injections à 1 mois d'intervalle et une injection 6 mois après la première dose) est requis dans ce cas. Chez les enfants de plus de 11 ans et en l'absence de toute exposition à un risque d'hépatite B, un protocole court à deux doses, à 5 mois d'intervalle (M0 et M6), peut être utilisé. Il permet d'acquérir une réponse vaccinale dans 98.3% des cas.

- *Cas particulier 1* (étudiants non vaccinés des filières médicales et paramédicales, départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémie) : Un schéma adapté, incluant trois doses rapprochées et une quatrième dose un an plus tard, peut être proposé lorsqu'une immunité doit être rapidement acquise.
- *Cas particulier 2* (Sujets immunodéprimés): Le schéma classique à trois doses (M0-M1-M6) est utilisé. Un recours à une concentration plus élevée d'antigène ou de doses supplémentaires est possible en cas d'absence de réponse vaccinale. La réponse vaccinale est réalisée par dosage des anti-HBs, 1 à 4 mois après l'administration de la dernière dose de vaccin.

- **Le protocole vaccinal accéléré**

Dans certains cas particuliers nécessitant l'acquisition rapide d'une immunité contre le virus de l'hépatite B, un schéma vaccinal accéléré peut être utilisé à la place du schéma habituel. Il est recommandé dans les situations suivantes :

- Départ imminent en zone d'endémie moyenne ou élevée,
- Pour les personnes en attente de greffe d'organe solide
- Les partenaires sexuels de sujets porteurs chroniques de l'AgHBs
- Et à titre exceptionnel les étudiants des écoles médicales

Il comporte l'injection de trois doses, J0-J7-J21 ou J0-J10-J21.

Ce schéma accéléré ne s'applique pas aux personnes immunodéprimées et aux enfants. Contrairement au protocole classique, un rappel est obligatoire après 1 an. L'efficacité vaccinale du protocole accéléré a été estimée à 60% après un mois de la dernière dose et 90% après 1 an.

#### ***e- Contrôle de l'efficacité vaccinale :***

Les vaccins recombinants contre l'hépatite B sont hautement immunogènes. L'efficacité vaccinale est contrôlée par le dosage des anti-HBs au minimum un mois après la dernière dose de vaccin. Les anti-HBs apparaissent environ un mois après la 3<sup>ème</sup> dose dans plus de 90% des cas. Un taux d'anti-HBs est considéré protecteur s'il est supérieur ou égal à 10 UI/L. Chez le personnel de santé, un taux d'anti-HBs supérieur à 100 UI/L est fortement recommandé.

#### ***f- En cas de non réponse à la vaccination :***

- **Définition** : La non-réponse à la vaccination contre le VHB est définie par un taux d'Ac anti-HBs inférieur à 10 UI/l, 4 à 8 semaines après la dernière injection du schéma vaccinal complet.
- **Les facteurs de moins bonne réponse pour la vaccination** sont : l'âge supérieur à 40 ans, le sexe masculin, l'obésité, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, certains groupes HLA (Allèles HLA de classe II DRB1 et DQB1) et l'existence de comorbidités comme le diabète, l'insuffisance rénale terminale, la cirrhose ou le déficit immunitaire
- **La conduite à tenir en cas de non réponse** : Elle comporte l'injection de doses supplémentaires avec contrôle après chaque dose. Au maximum, 3 doses en plus de la primo-vaccination sont possibles. D'autres alternatives se sont révélées efficaces mais sont sujettes à discussion selon les cas. Il peut s'agir de :
  - L'injection d'immunoglobulines spécifiques en cas d'exposition

- L'injection d'immunoglobulines tous les 2 mois (8-12UI/kg, < 500UI/mL) (cas du personnel exposé)
- L'injection de double dose de vaccin combiné VHB/VHA (l'administration de ce vaccin s'est révélée efficace dans 59% des cas après 1 dose et dans 95% après 3 doses de rappel)

### 12.1.3 Les moyens de prévention non spécifiques :

Des moyens de prévention non spécifiques sont recommandés en plus de la vaccination. Il s'agit de :

- La contre indication du partage des objets d'hygiène (brosse à dents, coupe-ongles, rasoirs...)
- La contre indication du partage de matériel d'injection (seringue, aiguille, coton, cuillère...)
- La réalisation de tatouage ou de piercing uniquement avec du matériel à usage unique ou stérile
- Le port de gants lors des prélèvements
- La bonne stérilisation du matériel endoscopique
- Eviter les échanges de seringues pour les UDI
- L'utilisation des préservatifs

## 12.2. Prévention en post-exposition :

### 12.2.1. Les Nouveau-nés de mère AgHBs positif :

L'immunisation du nouveau-né doit être systématique chaque fois que le dépistage de l'AgHBs s'est révélé positif au cours du bilan prénatal. Elle comporte l'injection dès la naissance d'immunoglobulines spécifiques associées à la vaccination selon l'algorithme suivant (tableau IX).

**Tableau IX : Sérovaccination nouveaux nés de mère Ag HBs (+)**

Poids de naissance	Protocole utilisé Vaccin + Immunoglobulines	Contrôle sérologique
> 2Kg	J0 (<12h) - M1/M2 – M6 + Ig à J0 (<12h)	Anti-HBs + AgHBs à M9-M12 (Anti-HBc maternels présents jusqu'à 24Mois)
< 2 Kg	J0 (<12h) - M1 – M2/M3 – M6 + Ig à J0 (<12h)	

### 12.2.2. En cas d'accident d'exposition au sang :

Elle est variable selon le statut sérologique de la victime et de la personne source.

- **En cas de vaccination antérieure chez la victime : (tableau X)**

**Tableau X : Prévention en cas de vaccination antérieure chez la victime**

Victime (vaccination antérieure)	Source	CAT
Anti-HBs $\geq$ 10UI/l	AgHBs (+ ou -)	RAS
Anti-HBs < 10UI/l*	AgHBs (+) ou inconnu	Une dose d'immunoglobulines + Vaccination complète
Anti-HBs < 10UI/l*	AgHBs (-)	1 dose de vaccin (>6 doses)
Non répondeur**	AgHBs (+) ou inconnu	2 doses d'Ig à 1 mois d'intervalle

\* Il s'agit de sujets vaccinés antérieurement mais dont le taux d'Anti-HBs au moment de l'AES est non immunisant (<10UI/l).

\*\* Sujets vaccinés antérieurement mais classés en tant que non répondeurs selon la définition (Cf chapitre non réponse à la vaccination)

- **Cas où la victime n'est pas vaccinée antérieurement : (tableau XI)**

**Tableau XI : Prévention en cas de non vaccination antérieure chez la victime**

Patient source	Patient victime	CAT	
<b>AgHBs (+) ou inconnu</b>	Immunoglobuline + Vaccination complète	Anti-HBs $\geq$ 10UI/l	RAS
		Anti-HBs < 10UI/l	Vaccination
		Anti-HBs < 10UI/l après deux vaccins	2 doses d'Ig
<b>AgHBs (-)</b>	Vaccination	Anti-HBs $\geq$ 10UI/l	RAS
		Anti-HBs < 10UI/l	2 <sup>ème</sup> Vaccination

## Références

1. World Health Organization. Global hepatitis report, 2017.
2. Bahri O et al. First multicenter study for risk factors for hepatocellular carcinoma development in North Africa. *World J Hepatol.* 2011;3(1):24-30.
3. Langar H et al. Infections par des virus transmissibles par le sang chez des hémophiles en Tunisie. *Transfusion Clinique et Biologique* 2005;12 :301-305.
4. Hannachi N et al. Le risque infectieux viral chez le polytransfusé : séroprévalence de sept agents viraux dans le centre tunisien. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 2011;104:220-225.
5. Arfaoui D et al. Hépatite virale B et grossesse. *La Tunisie Médicale* 2010;88(6):383-389.
6. Ben Alaya N et al. Prévalence et Facteurs de risque de l'infection à VHB en Tunisie. Présentation des résultats de l'Enquête Nationale de Prévalence des Hépatites Virales A, B & C en Tunisie, 2015-2016. 26ième Congrès national de la STPI, hammamet 22 Avril 2016.
7. El Goulli N et al Hepatitis B virus infection in Tunisia. *IARC Sci Publ.* 1984;(63):199-211.
8. Triki Het al. Seroepidemiology of hepatitis B, C and delta viruses in Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1997;91(1):11-14.
9. Said S et al. Seroepidemiology of hepatitis B in a population of children in central Tunisia. *Int J Epidemiol.* 1985;14 (2):313-317.
10. Coursaget P et al. Familial clustering of hepatitis B virus infections and prevention of perinatal transmission by immunization with a reduced number of doses in an area of intermediate endemicity (Tunisia). *Vaccine.* 1994;12(3):275-278.
11. Soltani MS et al. Mother-child transmission of hepatitis B virus in the Tunisian Sahel. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1994;42 (6):529-532.
12. Ben-Alaya-Bouafif N et al. Heterogeneity of hepatitis B transmission in Tunisia: risk factors for infection and chronic carriage before the introduction of a universal vaccine program. *Vaccine.* 2010;28(19):3301-3307.
13. Hannachi N et al. Hepatitis B virus infection in Tunisian pregnant women: risk factors and viral DNA levels in HBe antigen negative women. *Pathol Biol (Paris).* 2009;57(3):e43-47.
14. Ben Jemia R et al. Seroprevalency of transfusion-transmitted infections in first-time volunteer and replacement donors in Tunisia. *Transfus Clin Biol.* 2014;21(6):303-308.
15. Chaouch H et al. Impact and long-term protection of hepatitis B vaccination: 17 years after universal hepatitis B vaccination in Tunisia. *Epidemiol Infect.* 2016;18:1-11.
16. Maaref F et al . Prevalence of hepatitis G, B and C virus infections among positive HIV population in a Tunisian Hospital, La Rabta, Tunis. *Pathol Biol (Paris).* 2011;59(4):213-216.
17. Halima SB et al. Serological and molecular expression of Hepatitis B infection in patients with chronic Hepatitis C from Tunisia, North Africa. *Virol J.* 2010;7:229.
18. Mhalla S et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C among hemodialysis patients in Tunisia. *Med Mal Infect.* 2018;48(3):175-179.
19. El Goulli N et al. Hepatitis B virus infection in Tunisia. *IARC Sci Publ.* 1984;(63):199-211.
20. Dhia B et al. Sero-epidemiology of viral hepatitis B in Tunisian hemodialysis centers. *Nephrologie.* 1988;9(2):92-93.
21. Znazen et al. Sexually transmitted infections among female sex workers in Tunisia: high prevalence of Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Infect.* 2010;86(7):500-505.
22. Gargouri I et al. La vaccination anti-hépatite B aux établissements publics de santé de Sfax (Tunisie). *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 2010 ; 72 : 1 36-43.
23. Ayed K et al. Hepatitis B virus genotypes and precore/core-promoter mutations in Tunisian patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Infect.* 2007;54(3):291-297.
24. Bahri O et al. Hepatitis B genotypes, precore and core promoter mutants circulating in Tunisia. *J Med Virol.* 2006;78(3):353-357.

25. Meldal BH et al. A novel hepatitis B virus subgenotype, D7, in Tunisian blood donors. *J Gen Virol.* 2009 Jul;90(Pt 7):1622-1628.
26. Hannachi N et al. Molecular analysis of HBV genotypes and subgenotypes in the Central-East region of Tunisia. *Virology.* 2010;7:302.
27. Hannachi N et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B virus in Tunisia. *Arch Inst Pasteur Tunis.* 2010;87(1-2):17-24.
28. Ayari R et al. Investigation of DNA sequence in the Basal core promoter, precore, and core regions of hepatitis B virus from Tunisia shows a shift in genotype prevalence. *Hepat Mon.* 2012;12(11):e6191.
29. Ouneissa R et al. Evaluation of PCR-RFLP in the Pre-S Region as Molecular Method for Hepatitis B Virus Genotyping. *Hepat Mon.* 2013;13(10):e11781.
30. Yacoubi L et al. Molecular epidemiology of hepatitis B and Delta virus strains that spread in the Mediterranean North East Coast of Tunisia. *J Clin Virol.* 2015;72:126-132.
31. Chaouch H et al. Naturally Occurring Surface Antigen Variants of Hepatitis B Virus in Tunisian Patients. *Intervirology.* 2016;59(1):36-47.
32. Triki H et al. High circulation of hepatitis B virus (HBV) precore mutants in Tunisia, North Africa. *Epidemiol Infect.* 2000;125(1):169-174.
33. Ouneissa R et al. Frequency and clinical significance of core promoter and precore region mutations in Tunisian patients infected chronically with hepatitis B. *J Med Virol.* 2012;84(11):1719-1726.
34. 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(2):370-398.
35. Guidelines on hepatitis B and C testing - World Health Organization [apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf)
36. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C [Chttps://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011)
37. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015; 63: 237-264.
38. American association for the study of liver diseases. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599.
39. Lampertico P, Soffredini R, Viganò M, Minola E, Cologni G, Rizzi M, et al. 5-Year entecavir treatment in nucleoside-naïve, field-practice patients with chronic hepatitis B showed excellent viral suppression and safety profile but no prevention of HCC in cirrhotics. *J Hepatol.* 2013; 58:S306-S307.
40. Seto WK, Lam YF, Fung J, Wong DK, Huang FY, Hung IF, et al. Changes of HBsAg and HBV DNA levels in Chinese chronic hepatitis B patients after 5 years of entecavir treatment. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1028-1034.
41. Luo J, Li X, Wu Y, Lin G, Pang Y, Zhang X, et al. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleoside-naïve chronic hepatitis B patients in real life. *Int J Med Sci.* 2013; 10:427-433.
42. Marcellin P, Gane EJ, Flisiak R, Trinh HN, Petersen J, Gure S, et al. Long term treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B infection is safe and well tolerated and associated with durable virologic response with no detectable resistance: 8 year results from two phase 3 trials. *Hepatology* 2014; 60:313A-317A.
43. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1:185-195.

44. Agarwal K, Fung S, Seto WK, Lim YS, Gane E, Janssen HL, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-positive, chronic hepatitis B(CHB): efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol* 2017; 66:S478.
45. Buti M, Gane E, Seto WK, Chan HL, Chuang W-L, Stepanova T, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016; 1:196–206.
46. Brunetto M, Lim YS, Gane E, Seto WK, Osipenko M, Ahn SH, et al. A phase 3 study comparing tenofovir alafenamide (TAF) to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in patients with HBeAg-negative, chronic hepatitis B(CHB): efficacy and safety results at week 96. *J Hepatol*. 2017; 66:S25-S26.
47. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, Strasser SI, Schindler R, Berg T. Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:16–34.
48. Asian Pacific association for the study of the liver. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016;10(1):1-98.
49. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas 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.
50. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, Hsu CW, Chien RN, Chu CM, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2013; 58:1888-1896.
51. Maier M, Liebert UG, Wittekind C, Kaiser T, Berg T, Wiegand J. Clinical Relevance of Minimal Residual Viremia during Long-Term Therapy with Nucleos(t)ide Analogues in Patients with Chronic Hepatitis. *PLoS One* 2013;8:e67481.
52. Choi HN, Song JE, Lee HC, Jo HH, Lee CH, Kim BS. Efficacy of prolonged entecavir monotherapy in treatment-naïve chronic hepatitis B patients exhibiting a partial virologic response to entecavir. *Clin Mol Hepatol*. 2015; 21:24-31.
53. Ha NB, Trinh HN, Nguyen HA, Nguyen KK, Nguyen MH et al. Response to higher dose of entecavir 1.0 mg daily in patients with partial response to entecavir 0.5 mg daily. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:461-465.
54. Chung KT, O'Brien C, Ha NB, Nguyen NH, Trinh HN, Nguyen MH. Alternative Therapies for Chronic Hepatitis B Patients With Partial Virological Response to Standard Entecavir Monotherapy. Etude rétrospective. *J Clin Gastroenterol*. 2016; 50:338-344.
55. Chen J, Zhao SS, Liu XX, Huang ZB, Huang Y. Comparison of the Efficacy of Tenofovir Versus Tenofovir plus Entecavir in the Treatment of Chronic Hepatitis B in Patients With Poor Efficacy of Entecavir: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther* 2017;39:1870-1880.
56. Lim YS, Byun KS, Yoo Bc, Kwon SY, Kim YJ, An J, Lee HC, Lee SY. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in patients with entecavir-resistant chronic hepatitis B with multiple drug failure: results of a randomized trial. *Gut*. 2016; 65:852-860.
57. Lim YS, Yoo BC, Byun KS, Kwon SY, Kim YJ, An J et al. Tenofovir monotherapy versus tenofovir and entecavir combination therapy in adefovir-resistant chronic hepatitis B patients with multiple drug failure: results of a randomised trial. *Gut*. 2016;65:1042-1051.
58. Yuan G, Hu C, Zhou Y, Liu J, Huang H, Li Y, Yang D et al. A different inhibitor is required for overcoming entecavir resistance: a comparison of four rescue therapies in a retrospective study. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83:2259-2265.
59. Lee S, Ahn SH, Jung KS, Kim DY, Kim BK, Kim SU et al. Tenofovir versus tenofovir plus entecavir for chronic hepatitis B with lamivudine resistance and entecavir resistance. *J Viral Hepat*. 2017; 24:141-147.



60. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65:310-335.
61. 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.
62. Peng C-Y, Chien R-N, Liaw Y-F. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis : benefits of antiviral therapy. *J Hepatol*. 2012;57:442-450.
63. Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: oral anti-viral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:674-689.
64. Lim Y-S, Han S, Heo N-Y, et al. Mortality, liver transplantation, and hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B treated with entecavir vs lamivudine. *Gastroenterology*. 2014;147:152-161.
65. Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. Long-term effect of antiviral therapy on disease course after decompensation in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 2015;61:1809-1820.
66. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, S W Schalm, and the European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*. 2000; 46:420-426.
67. Mhalla S, Kadri Y, Alibi S, Letaief A, Boukadida J, Hannachi N. Hepatitis D Virus Infection Among Hepatitis B Surface Antigen Carriers and in "Isolated anti-HBc" Antibodies Profile in Central Tunisia. *Hepat Mon*. 2016;16(1):e32354.
68. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, Gürel S, Zeuzem S, Zachou K, Bozkaya H, Koch A, Bock T, Dienes HP, Manns MP. HIDIT Study Group. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*. 2011;364(4):322-331.
69. Heidrich B1, Yurdaydin C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, Dalekos GN, Erhardt A, Tabak F, Yalcin K, Gürel S, Zeuzem S, Cornberg M, Bock CT, Manns MP, Wedemeyer H; HIDIT-1 Study Group. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014;60(1):87-97.
70. Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:14559-14567.
71. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management. *Ann Gastroenterol*. 2015; 28:221-228.
72. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66:153-194.
73. Chen G, Wang C, Chen J, Ji D, Wang Y, Wu V, et al. Hepatitis B reactivation in hepatitis B and C coinfecting patients treated with antiviral agents: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66:13-26.
74. Mücke M.M, Backus L.I, Mücke V.T, Coppola N., Preda C.M, Yeh M-L et al. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(3):172-180.
75. Bersoff-Matcha S.J, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones S.C, Meyer T et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus. *Ann Intern Med*. 2017;166:792-798.
76. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus infected health-care providers and students. *MMWR Recomm Rep*. 2012;61:1-12.
77. Gerlich WH. Reduction of infectivity in chronic hepatitis B virus carriers among healthcare providers and pregnant women by antiviral therapy. *Intervirology*. 2014;57:202-211.

78. Stijn F, Raven H, De Heus B, Wong A, Hans L. Fluctuation of Viremia in Hepatitis B Virus–Infected Healthcare Workers Performing Exposure-Prone Procedures in the Netherlands. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37:655-660.
79. Han G-R et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatology.* 2011;55:1215-1221.
80. Wiseman et al. ACG Clinical Guideline: liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:176-194.
81. Pan CQ et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med* 2016;374:2324-2334.
82. Pan CQ et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clinical Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(5):452-459.
83. Ben Hadj M et al. Observational study of vaccine effectiveness 20 years after the introduction of universal hepatitis B vaccination in Tunisia. *Vaccine.* 2018;36(39):5858-5864.
84. Goyal A et al. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. *Plos One.* 2014;9:e110143.
85. Lorio R et al. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:943-949.
86. Marx G et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins. *J Infect Dis.* 2002;186:295-301.
87. Elisofon SA. Hepatitis B and C in children: current treatment and future strategies. *Clin Liver Dis.* 2006;10:133-148.
88. Milich D. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2003;38:1075-1086.
89. Hsu HY. Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: a study just before mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *J Med Virol.* 1986;18:301-307.
90. Yu MW et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:265-272.
91. Sokal EM et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol* 2013; 59(4):814-829.
92. Bussler S. New pediatric percentiles of liver enzyme serum levels (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase): Effects of age, sex, body mass index, and pubertal stage. *Hepatology.* 2018;68(4):1319-1330.
93. Engelmann G, Quader J, Teufel U, Schenk JP. Limitations and opportunities of non-invasive liver stiffness measurement in children. *World J Hepatol.* 2017;9(8):409-417.
94. Shiha G et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatol Int.* 2017;11(1):1-30.
95. Raizner A et al. Hepatic inflammation may influence liver stiffness measurements by transient elastography in children and young. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(4):512-517.
96. Wirth S. Efficacy and Safety of Peginterferon Alfa-2a (40KD) in Children With Chronic Hepatitis B: The PEG-B-ACTIVE Study. *Hepatology.* 2018;68(5):1681-1694.
97. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol.* 2016;22(2):219-237.
98. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(1):221-244.

99. Choi J, Lim Y-S. Characteristics, Prevention, and Management of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in HBV-Infected Patients Who Require Immunosuppressive Therapy. *J Infect Dis.* 2017; 216 (S8):S778-784.
100. Zon RT, Neuss MN. ASCO Provisional Clinical Opinion: Chronic Hepatitis B Virus Infection in Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy for Treatment of Malignant Diseases. *J Oncol Pract.* 2010;6(4):193-194.
101. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 312(23):2521-2530.
102. Zhang M-Y, Zhu G-Q, Shi K-Q, Zheng J-N, Cheng Z, Zou Z-L, et al. Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation. *Oncotarget.* 2016;7(21):30642-30658.
103. Kohrt HE, Ouyang DL, Keefe EB. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(7):1003-1016.
104. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med.* 2008;148(7):519-528.
105. Ozoya OO, Sokol L, Dalia S. Hepatitis B Reactivation with Novel Agents in Non-Hodgkin's Lymphoma and Prevention Strategies. *J Clin Transl Hepatol.* 2016; 4(2):143-50.
106. Grossi G, Viganò M, Facchetti F, Labanca S, Loglio A, Doderò A, et al. Failure of long-term lamivudine prophylaxis in patients with resolved hepatitis B infection undergoing chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies: two case reports. *Haematologica.* 2017;102(10):e423-426.
107. Mozessohn L, Chan KKW, Feld JJ, Hicks LK. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: a meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2015;22(10):842-849.
108. Hilgendorf I, Loebermann M, Borchert K, Junghanss C, Freund M, Schmitt M. Tenofovir for treatment of hepatitis B virus reactivation in patients with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(9):1274-1275.
109. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016;64:433-485.
110. Cacoub P, Terrier B (2009) Hepatitis B-Related Autoimmune Manifestations. *Rheum Dis Clin of N Am* 2009;35(1):125-137.
111. Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, Mauro E, Castelnovo L, Casarin P, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre openlabel study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie–GISC. *Dig Liver Dis.* 2016;48:780-784.
112. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. *Autoimmun Rev.* 2016;15:564-570.
113. Terrier B, Cacoub P. Virus de l'hépatite B, manifestations extrahépatiques immunologiques et risque de réactivation virale. *Rev Med Int.* 2011;32:622-627.
114. Jochum C, Gieseler RK, Gawlista I, Fiedler A, Manka P, Saner FH et al. Hepatitis B-Associated Acute Liver Failure: Immediate Treatment with Entecavir Inhibits Hepatitis B Virus Replication and Potentially Its Sequelae. *Digestion.* 2009; 80:235-240.
115. Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsunami H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, and the Japanese AHB Study Group. Risk Factors for Long-Term Persistence of Serum Hepatitis B Surface Antigen Following Acute Hepatitis B Virus Infection in Japanese Adults. *Hepatology.* 2014;59:89-97.
116. Tillmann L, Patel K. Therapy of Acute and Fulminant Hepatitis B. *Intervirolgy.* 2014;57:181-188.

117. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C et al. Randomized Controlled Trial of Lamivudine to Treat Acute Hepatitis B. *J Hepatol.* 2017;66:1047-1081.
118. EASL 2017 Clinical Practice guideline of Management of acute (fulminant) liver failure. *Hepatology.* 2007;45:97-101.
119. Jochum F, Maischack O, Anastasiou E, Verheyen J, Timm J, Bechmann L et al. Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucleos(t)id analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B. *Z Gastroenterol.* 2016;54:1306-1311.
120. Lisotti A, Azzaroli F, Buonfiglioli F, Montagnani M, Alessandrelli F. Lamivudine treatment for severe acute HBV hepatitis. *Int J Med Sci.* 2008,5(6):309-312.

## Participants à la rédaction et à la lecture

### STPI

#### Groupe de travail

Badreddine Kilani

Emna Elleuch

Hajer Ben Brahim

Lamia Berrajah

Nadia Ben Lasfar

Neila Hannachi

Olfa Bahri

Rim Abdelmalek

#### Groupe de lecture

Amel Letaief

Hanene Tiouiri Benaissa

Hela Karray

Henda Triki

Mohamed Chakroun

Mounir Ben Jemaa

### STGE

#### Groupes de travail et de lecture

A. Brahem

A. Ouakaa

Ahmed Amouri

Enneifer

Ghanem

Hanen Loumi

Hedi Dougoui

Imed Cheikh

L. Safer

Lamia Kallel

MM. Azzouz

Nadia Ben Mustapha

Nadia Maamouri

R. Bouali

S. Ben Hamida

Trad

Yosra Said