



HAL
open science

Infection par le virus de l'hépatite B : histoire naturelle, manifestations cliniques et principes thérapeutiques

Olivier Paccoud, Laure Surgers, Karine Lacombe

► To cite this version:

Olivier Paccoud, Laure Surgers, Karine Lacombe. Infection par le virus de l'hépatite B : histoire naturelle, manifestations cliniques et principes thérapeutiques. *La Revue de Médecine Interne*, 2019, 40 (9), pp.590-598. 10.1016/j.revmed.2019.03.333 . hal-02297572

HAL Id: hal-02297572

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02297572>

Submitted on 26 Sep 2019

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

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

Infection par le virus de l'hépatite B : histoire naturelle, manifestations cliniques et principes thérapeutiques

Hepatitis B virus infection: natural history, clinical manifestations and therapeutic approach

Olivier Paccoud¹, Laure Surgers^{1,2}, Karine Lacombe^{1,3}

¹Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, Paris

²Sorbonne Université, CIMI équipe 13, INSERM U1135, Paris

³Sorbonne Université, Inserm UMR-S1136, IPLESP, Paris

Correspondant :

Pr Karine Lacombe

Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Antoine

184 rue du Faubourg Saint-Antoine

75012 Paris

Te : +33 149283196

Email : karine.lacombe2@aphp.fr

Nombre de mots : 5056

Nombre de figures : 3

Nombre de tableaux : 0

Mots clés : virus de l'hépatite B, épidémiologie, histoire naturelle, antiviraux

Key words : hepatitis B virus, epidemiology, natural history, antivirals

Conflits d'intérêt :

O. Paccoud : aucun

L. Surgers : aucun

K. Lacombe : activité d'expert pour Gilead Sciences et Janssen

Résumé

Avec près de 260 millions de cas dans le monde, l'hépatite B chronique est la première cause de mortalité par maladie du foie et dépasse actuellement l'infection par le VIH, la tuberculose ou le paludisme en termes de morbi-mortalité. D'importants progrès dans la compréhension de l'histoire naturelle de l'infection chronique ont conduit à une optimisation des modalités de suivi et des thérapeutiques proposées aux patients infectés. L'arsenal thérapeutique actuellement disponible permet d'obtenir dans la majorité des cas une suppression virale suffisante pour réduire le risque de complications hépatiques liées à l'infection chronique. La guérison complète n'est cependant pas encore possible, du fait de la persistance d'ADN viral dans les hépatocytes du sujet infecté, qui expose au risque de réactivation à l'arrêt du traitement. La gestion de ce risque sous traitement immunosuppresseur, qui dépend à la fois du statut sérologique et du traitement utilisé, est une situation fréquente et importante en pratique clinique, qui a fait l'objet de recommandations récentes.

Cette revue générale propose de décrire les manifestations cliniques et biologiques de l'infection par le virus de l'hépatite B, les indications et modalités du traitement antiviral, et de résumer les principes de prise en charge du risque de réactivation virale sous traitement immunosuppresseur.

Chronic hepatitis B infection remains a major public-health problem, with approximately 260 million world-wide cases of infection. Recent advances in the understanding of the natural history of chronic hepatitis B infection have led to progress in the care of infected patients. Sustained viral suppression is now possible for a majority of treated patients and is associated with a decrease in the morbidity and mortality attributable to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Complete cure is however not yet possible, due to the long-term persistence of viral DNA in hepatocytes of treated patients.

Assessing the risk of viral reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy is an increasingly frequent situation in clinical practice and its management is guided by both the patient's serological status and the potency of the immunosuppressive regimen. This review aims to present the clinical and biological presentations of chronic hepatitis B infection, the modalities of antiviral treatment, and how to assess the risk of viral reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy.

Introduction

Il est estimé que 257 millions de personnes, soit 3.5% de la population mondiale, sont atteintes d'hépatite B chronique (HBC), dont environ 68% vivent dans les régions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) d'Afrique et du Pacifique Occidental. Plus de 2 milliards de personnes sont porteuses de marqueurs de contact avec le VHB[1]. Par ailleurs, la mortalité globale liée à l'HBC a augmenté de 63% entre 1990 et 2013, passant de 890 000 à 1.45 millions de décès directement associés à l'infection[2]. La France est un pays à faible endémicité pour le virus de l'hépatite B (VHB), définie par une prévalence de l'antigène HBs (AgHBs) inférieure à 2%[3]. Les dernières estimations en population générale en France métropolitaine datent de 2004 et rapportaient une prévalence de l'AgHBs à 0.65% et de l'anticorps HBc (AcHBc) à 7.3%[4], tandis que dans l'enquête LaboHep de 2016, sur 3.4 millions de tests Antigène HBs effectués dans les laboratoires du territoire Français, la prévalence était de 51 tests positifs pour 100 000 tests, soit 0.8%[5]. Depuis la généralisation d'un vaccin efficace et du dépistage obligatoire pendant la grossesse, l'incidence des infections aiguës par le VHB a nettement diminué dans les pays à revenus élevés (en France, 300 cas en 2013, 87 cas en 2016, source Institut National de Veille Sanitaire) et les modes de contamination ont changé. Actuellement, les relations sexuelles sont en France la principale situation à risque de transmission du VHB [4]. Les migrations de populations ont une influence certaine sur l'évolution de l'incidence du VHB dans les pays à faible endémicité. Dans une méta-analyse de 2012, la prévalence de l'AgHBs dans l'ensemble des populations de migrants et de réfugiés (toutes régions d'origine et d'accueil confondues) était estimée à 7.3%[6]. En France, elle serait de 4.8%, soit plus de 7 fois la prévalence nationale, avec jusqu'à 40% de signes sérologiques de contact antérieur avec le virus[7].

Cette revue propose de présenter les manifestations cliniques et biologiques de l'infection par le VHB, ainsi que les modalités de la prise en charge thérapeutique. Nous insisterons sur l'évaluation du risque de réactivation virale de l'hépatite B chez des patients recevant des traitements immunosuppresseurs, situation importante en pratique clinique et qui a fait l'objet de recommandations récentes. Nous terminerons par les perspectives d'avenir en termes de possibilités d'élimination de l'hépatite B à l'échelle mondiale. La co-infection par le VIH ou le virus de l'hépatite Delta ne sera pas abordée ici.

Présentations cliniques

Hépatite B aiguë

Après contagion virale, la période d'incubation peut durer de 4 à 28 semaines[8]. Elle est le plus souvent asymptomatique (dans 90% des cas chez l'enfant de 1 à 5 ans et dans deux tiers des cas chez l'adulte[9]) et reste ainsi méconnue. Plus rarement, elle se manifeste par une forme symptomatique

aigue, dite 'commune' car de présentation identique aux autres hépatites virales aiguës, caractérisée par la succession d'une phase pré-ictérique de quelques jours où peuvent s'associer des signes aspécifiques à type de fébricule, asthénie, nausées, arthralgies et urticaire, puis d'une phase ictérique pouvant durer 2 à 3 semaines. Il peut également s'agir de présentations plus rares, telles que la forme aigue cholestatique, la forme aiguë sévère, définie par un taux de prothrombine inférieur à 50 %, et enfin l'hépatite aiguë fulminante, qui représente moins de 1 % des cas d'hépatites B aiguës[10].

Histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB

La complication principale de l'hépatite B aiguë est le passage à la chronicité, définie par la persistance de l'AgHBs pendant plus de 6 mois après le début de l'infection aiguë. Il est maintenant bien établi que ce risque de passage à la chronicité est d'autant plus important que l'infection a lieu tôt dans la vie, de l'ordre de 90% chez le nouveau-né, 20-30% chez les enfants de moins de 5 ans, et 5-10% chez l'adulte de moins de 50 ans[11]. L'infection chronique par le VHB est un processus dynamique, dont l'histoire naturelle passe schématiquement par 5 phases non forcément séquentielles. La multiplication virale n'étant elle-même pas cytopathogène, le contrôle virologique et les lésions hépatiques de nécro-inflammation sont liés aux interactions entre la réplication virale et le système immunitaire de l'hôte. Les dernières classifications permettent donc la distinction fondamentale dans l'histoire naturelle de l'hépatite B chronique entre des phases 'd'infection chronique' et des phases 'd'hépatite chronique'. Il est parfois difficile de classer un patient sur la base d'un seul prélèvement, et la prise en charge optimale nécessite souvent un suivi longitudinal des principaux marqueurs d'infection.

La phase d'infection chronique avec positivité de l'antigène HBe+ (anciennement phase d'immunotolérance) est caractérisée par la positivité de l'AgHBe, une charge virale élevée qui témoigne d'une réplication virale intense, sans perturbation du bilan hépatique, et un niveau de fibrose et de nécro-inflammation nul ou faible. Cette phase d'immunotolérance est plus fréquente et dure plus longtemps en cas d'infection périnatale.

La phase d'hépatite chronique avec AgHBe+ correspond à une phase de clairance immunitaire. Elle se distingue de la phase précédente par une réplication virale relativement moins importante, mais on y retrouve une élévation des transaminases et une majoration de la nécro-inflammation liées à l'exacerbation de la réaction immunitaire de l'hôte et donc une augmentation du risque d'évolution vers la fibrose et à long terme vers la cirrhose. L'évolution ultérieure est variable. La majorité des patients auront ensuite une suppression virale soutenue et entrent dans la phase d'infection

chronique à AgHBe-, mais certains n'arrivent pas à contrôler l'infection et passent ainsi à la phase d'hépatite chronique à AgHBe-.

La phase d'infection chronique à AgHBe- est associée à une séroconversion HBe, c'est-à-dire la perte de l'AgHBe et l'apparition d'anticorps anti-HBe. A ce stade, les transaminases sont normales, et la répllication virale sanguine est nulle ou persiste à bas niveau (<2000UI/mL). La clairance spontanée de l'AgHBs et la séroconversion HBs lors de cette phase est de l'ordre de 1-3% par an. A l'inverse, environ 4-20% de porteurs inactifs présentent une ou plusieurs reversion HBe et repassent à la phase de réaction immune[12].

La phase d'hépatite chronique à AgHBe- est caractérisée par l'absence d'AgHBe, habituellement associée à l'apparition d'ACHBe. Dans la majorité des cas, ce profil sérologique est lié à l'existence de mutations dans la région pré-C du génome, d'où le terme de 'mutants pré-C', qui empêchent la production d'AgHBe. Cette phase se manifeste par des fluctuations périodiques de la répllication virale, des transaminases, et des lésions de nécro-inflammation et de fibrose, et est associée à des taux de rémission spontanée faibles.

La phase de perte de L'AgHBs (anciennement « portage inactif ») est caractérisée par l'apparition des anticorps anti-HBc, avec ou sans l'apparition d'anticorps anti-HBs. Une répllication virale peut persister à bas bruit, mais l'ADN viral est le plus souvent indétectable dans le sang. Lorsque l'ADN-VHB est détectable dans le sang en l'absence de l'AgHBs, on parle d'hépatite B occulte, cas de figure finalement relativement rare (2% des cas d'HBC), mais qui est une situation particulièrement à risque de réactivation virale[13].

Manifestations systémiques

Complications hépatiques : cirrhose et carcinome hépato-cellulaire (CHC)

Complication évolutive la plus fréquente de l'infection par le virus de l'hépatite B, la cirrhose peut également révéler l'infection. Malgré la vaccination universelle et une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de l' HBC, le nombre de décès liés à la cirrhose et/ou au CHC a augmenté de 33% entre 1990 et 2013, représentant plus de 686.000 décès dans le monde en 2013[2]. Le risque de progression vers la cirrhose et le CHC est variable, et médié par la réponse immunitaire de l'hôte. L'incidence cumulée à 5 ans de progression vers la cirrhose est estimée chez le patient non traité à entre 8 et 20%. Une fois le stade de cirrhose atteint, le risque de progression vers le CHC est quant à lui estimé à entre 2 et 5% par an[14]. Les facteurs de risque de progression de l'HBC à la cirrhose et de la cirrhose au CHC sont bien établis et sont liés à la fois aux caractéristiques du patient (degré de fibrose et de nécro-inflammation, âge avancé, sujet originaire d'Afrique Sub-Saharienne, éthylisme

chronique, co-infection virale VHC, VHD ou VIH, syndrome métabolique, antécédents familiaux de cirrhose ou CHC) et à l'infection elle-même (niveaux élevés d'ADN viral VHB et/ou d'AgHBs, infection de génotype C)[15].

Complications extra-hépatiques

Une description détaillée des manifestations extra-hépatiques pouvant accompagner l'infection chronique par le virus de l'hépatite B a fait l'objet d'une mise au point antérieure dans cette revue[16]. En bref, l'hépatite B aiguë s'accompagne souvent de manifestations extra-hépatiques lors de la phase pré-ictérique de la maladie : arthralgies, arthrites, et urticaire. Plus rarement, elle peut s'accompagner d'une symptomatologie évocatrice de maladie sérique : fièvre, purpura vasculaire, et arthrites. Lors de l'infection chronique, la fréquence des manifestations extra-hépatiques a été évaluée dans une seule série rétrospective de 190 patients atteints d'hépatite B, où elles ont été estimées à 16%[17]. Parmi les différentes manifestations, les mieux décrites sont la péri-artérite noueuse[18] et la glomérulonéphrite extra-membraneuse[19]. La physiopathologie de ces pathologies n'est pas entièrement élucidée, mais impliquerait principalement un dépôt de complexes immuns constitués d'AgHBs ou d'AgHBe au niveau tissulaire, responsable d'une activation locale de la voie classique du complément[20]. D'autres associations avec diverses manifestations systémiques ont été décrites, sans que le lien de causalité de l'HBV ne puisse être déterminé avec certitude. C'est le cas par exemple de la polyradiculonévrite aiguë[21], l'uvéite antérieure[22], et de nombreuses manifestations cutanées (dont la vascularite leucocytoclasique[23] et le lichen plan buccal[24])

Principes de prise en charge

Diagnostic et bilan initial

L'AgHBs est le principal marqueur de l'infection active ; il est le reflet, à un certain degré, de la présence d'ADN VHB intra-hépatique, de la transcription de cccDNA (covalently closed circular DNA, le modèle transcriptionnel du virus) et de la réponse immunitaire de l'hôte. La quantification de l'AgHBs est maintenant faite en routine, et il a été montré que la pente de décroissance de ce marqueur après l'instauration du traitement est un marqueur prédictif de séroconversion HBs[25]. La présence d'ACHBs signe l'immunité contre le VHB, soit dans le cadre de la vaccination s'il est présent de façon isolée, soit en tant que marqueur d'infection guérie s'il est associé à l'ACHBc. Lors de la découverte d'une positivité de l'AgHBs (souvent demandée dans une stratégie de dépistage incluant la recherche des ACHBs et de l'ACHBc), la sérologie est complétée par la recherche de l'AgHBe et des ACHBe. La quantification de l'ADN-VHB plasmatique est également indispensable pour poser l'indication de traitement.

Le bilan initial s'efforcera de préciser le contexte de contamination et le retentissement clinique, biologique et histologique de l'HBC. On recherchera également une co-infection par les virus des hépatites C ou D, et par le VIH. La recherche d'IgG anti-hépatite A (VHA) permettra d'évaluer la nécessité d'une vaccination anti-VHA (remboursée si elle est effectuée dans le cadre d'une hépatopathie chronique). Le bilan morphologique et de stadification de la fibrose repose actuellement sur l'échographie hépatique couplée à la ponction-biopsie hépatique ou à l'évaluation de marqueurs non invasifs de fibrose (avec l'utilisation du score METAVIR pour quantifier la fibrose et l'activité). La ponction-biopsie hépatique reste l'examen de référence, permettant d'écartier d'autres causes d'hépatopathies et dans certains cas d'aider à poser l'indication d'un traitement antiviral. La faible valeur prédictive positive et forte valeur prédictive négative des marqueurs non-invasifs en font de bons outils d'exclusion de cirrhose[26,27], mais sont souvent pris à défaut dans la stadification de degrés de fibrose avancés (score Metavir 2 et plus). Parmi les méthodes utilisées en France, l'élastométrie (FibroScan®) semble avoir les meilleures performances diagnostiques[28], mais elle peut surestimer le degré de fibrose en cas d'hépatite aigue surajoutée ou d'insuffisance cardiaque droite, et elle est ininterprétable en cas d'ascite[26].

Objectif du traitement

Le traitement antiviral a comme finalité la prévention de la morbi-mortalité associée à la cirrhose et au CHC, par le biais d'une suppression continue de la réplication VHB, qui reste le marqueur prédictif le plus fiable d'évolution favorable à long-terme[13]. Ce lien entre suppression de la réplication virale et prévention des complications hépatiques est maintenant bien établi. Initialement évalué par l'utilisation de marqueurs de substitution (baisse des transaminases, perte de l'AgHBe), l'effet bénéfique du traitement sur la prévention de l'évolution de la fibrose, de survenue de cirrhose et d'évolution vers le CHC est maintenant clairement établi [29], [30]. Cet effet bénéfique persiste même en cas de cirrhose avérée, avec possibilité de régression des signes histologiques de fibrose sous traitement antiviral prolongé[31]. Le risque de CHC sous traitement antiviral, bien que moindre, n'est pas totalement éliminé et nécessite donc la poursuite d'un suivi régulier[32].

La guérison complète de l'hépatite B est rendue difficile par la persistance au long cours de la forme quiescente du virus (ADN super-enroulé ou cccDNA) dans le noyau des hépatocytes anciennement infectés, même chez les sujets ayant des marqueurs sérologiques de résolution de l'infection[33]. A défaut d'une guérison complète, la perte de l'AgHBe associé ou non à la présence d'AchBe est un objectif significatif, car il témoigne d'un contrôle immunitaire au moins partiel de l'infection. Le critère sérologique idéal reste la séroconversion HBs, et ce, de façon soutenue même après l'arrêt du traitement[34].

Traitements de première ligne

Molécules disponibles

Il existe actuellement deux principales options dans le traitement de l'HBC : l'interféron pégylé 2-alpha et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VHB (NUC). Dans le traitement de l'HBC, **l'interféron pégylé** a une double activité antivirale et immunomodulatrice. Celui-ci agissant sur la réplication virale ainsi qu'à un moindre degré sur la synthèse de cccDNA, l'objectif du traitement par interféron est l'élimination définitive du VHB par le système immunitaire. La durée de traitement est en conséquent limitée, en général, à 48 semaines. Administré en injection sous-cutanée à la posologie de 180µg/semaine, son utilisation est cependant restreinte par la survenue fréquente d'effets indésirables : syndrome pseudo-grippal, asthénie, myélosuppression, manifestations anxio-dépressives.

Les NUC sont des inhibiteurs directs de l'activité de transcriptase inverse de la polymérase de l'HBV, qui empêchent la transcription de l'ARN pré-génomique en ADN VHB. Ils n'ont aucun effet sur la synthèse de novo de cccDNA dans les cellules nouvellement infectées, et sont donc un traitement uniquement suspensif, avec un risque significatif de rechute à l'arrêt. L'utilisation de NUC expose par ailleurs au risque de sélection de mutations de résistance, qui peuvent parfois être croisées et concerner plusieurs molécules. Ce risque varie en fonction de la barrière génétique de la molécule utilisée, avec des taux de résistance rapportés de 0-27% et de 0-80% après 1 et 5 ans respectivement de traitement pour les anciens NUC (lamivudine, adefovir, telbivudine) [35]. Ils sont maintenant abandonnés au profit des dernières molécules commercialisées (entecavir 0.5mg/j ou 1mg/j si exposition préalable à la lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate 300mg/j et tenofovir alafenamide 25mg/j), pour lesquels des taux d'émergence de résistance sont estimés à 0-1.2% après 5 ans de traitement[36]. Cas à part, l'emtricitabine, non spécifiquement développée pour le VHB, est utilisée en cas de co-infection VIH-VHB du fait de son activité duale anti-VIH et anti-VHB. Le ténofovir alafenamide, dernier NUC commercialisé, aurait une efficacité similaire au tenofovir disoproxil fumarate (dans les limites d'un recul d'uniquement deux ans d'utilisation), mais associé à une réduction significativement moins importante sous traitement de la clairance de la créatinine et de la minéralisation osseuse[37].

Hépatite B aiguë

L'hépatite B aiguë est d'évolution spontanément favorable dans plus de 95% des cas et ne relève habituellement d'aucun traitement spécifique. Dans la seule étude randomisée avec des effectifs suffisants, un traitement par lamivudine n'était associé à aucun bénéfice en termes de normalisation des transaminases, ni en termes de taux de séroconversion HBs à un an[38]. Dans les rares cas de

forme sévère ou fulminante, ou en cas de forme persistante (baisse du taux de prothrombine et ictère persistant >4 semaines), l'utilisation précoce de NUC est néanmoins recommandée car elle permet d'obtenir une baisse de la charge virale VHB en cas de recours à la transplantation hépatique[39].

Hépatite B chronique

Indications (figure 1)

L'indication d'un traitement antiviral dépend de trois paramètres simples : la charge virale, la valeur des transaminases, et la sévérité de l'atteinte hépatique[13]. Indiscutablement, la présence d'une cirrhose même compensée nécessite l'instauration d'un traitement, quelque soit les autres paramètres, dont la détection ou pas de l'ADN VHB. De la même façon, un traitement est indiqué pour les patients présentant une réplication virale avec >2.000 UI/ml d'ADN VHB et soit un taux d'ALAT supérieur à la normale, soit un niveau au moins modéré de nécro-inflammation ou de fibrose (classé F2 en score METAVIR). A moins haut niveau de preuve, les sujets présentant une réplication virale >20.000 UI/ml d'ADN VHB associé à >2N d'ALAT, quel que soit le stade de fibrose, doivent également être traités. Les autres cas de figure font l'objet de recommandations moins fortes. Le traitement antiviral se discute ainsi pour les patients âgés de plus de 30 ans porteurs de l'AgHBe sans élévation des transaminases mais avec une charge virale VHB élevée, ainsi que pour les patients atteints d'HBC sans indication de traitement mais qui ont des antécédents familiaux de cirrhose ou de CHC, ou s'ils présentent des manifestations extra-hépatiques compatibles avec l'HBC.

Données d'efficacité et choix du traitement

Les données d'efficacité des deux différentes options thérapeutiques ont été résumées dans les recommandations Américaines et Européennes les plus récentes[13,40]. L'utilisation d'interféron pégylé en première ligne de traitement permet d'obtenir une suppression virale soutenue dans environ 10 à 40% des cas. Chez les patients AgHBe+, le taux de séroconversion HBe est estimé à 30-35%, avec normalisation des ALAT dans 35-50% des cas. Le taux de perte de l'AgHBs est estimé à 5% à 6 mois et de l'ordre de 6-10% à 3 ans. L'utilisation de NUC en traitement de première ligne permet une suppression virale soutenue dans environ 60-70% des cas chez les patients AgHBe+, et jusqu'à 90% des cas pour les patients AgHBe-, avec des taux similaires de normalisation des ALAT. La séroconversion HBe est peu fréquente, de l'ordre de 20% à 3 ans. La séroconversion HBs est exceptionnelle (<1% des cas) chez les patients AgHBe-, et également rare chez le patient AgHBe+ (au maximum de 8% après 3 ans de traitement).

Le choix du traitement de première ligne dépend donc de ces paramètres d'efficacité, mais aussi du profil de tolérance de la molécule, du risque de résistance, et du risque de non-observance du patient. L'interféron pégylé peut être considéré chez les patients avec une répllication virale peu élevée, et a l'avantage d'une durée limitée et d'une plus grande chance de séroconversion HBe. Son utilisation est limitée en pratique par ses nombreux effets indésirables. Les NUC ont un meilleur profil de tolérance, et sont associés à de bien meilleurs taux de suppression virale soutenue, mais leur utilisation est de plus longue durée, parfois à vie. Ils sont la seule option thérapeutique en cas d'hépatopathie décompensée, d'hépatite aigue sévère, de transplantation hépatique, et en cas de manifestations extra-hépatiques (l'interféron pégylé peut être responsable d'exacerbations de manifestations extra-hépatiques d'origine immunologique)[13]. A contrario, seul l'interféron pégylé est efficace en cas de co-infection VHB-VHD.

Surveillance sous traitement

Rythme de surveillance

Chez le patient n'ayant pas de critères d'introduction d'un traitement antiviral, le rythme de surveillance dépend principalement de la présence de l'AgHBe. Chez le sujet AgHBe+, on recommande un suivi au moins trimestriel des transaminases, semestriel de l'ADN-VHB, et annuel de l'évaluation de la fibrose hépatique. En cas de statut AgHBe-, on recommande un suivi des transaminases tous les 6-12 mois si l'ADN-VHB est <2000UI/ml, ou trimestriel pendant 1 an puis semestriel si l'ADN-VHB est >2000UI/ml, ainsi qu'un suivi ultérieur de l'ADN-VHB et d'une évaluation de la fibrose hépatique tous les 1-2ans [13].

Critères d'arrêt du traitement

La durée du traitement par interféron pégylé est généralement fixée à 48 semaines. On évalue la réponse virologique, définie par des niveaux d'ADN-VHB <2000UI/ml, à 6 mois et à la fin du traitement. La quantification de l'AgHBs permet d'envisager un arrêt précoce de l'interféron. Chez les patients avec AgHBe positif, l'absence de diminution de l'AgHBs à 12 semaines de traitement ou une quantification de l'AgHBs > 20 000UI/mL à 24 semaines de traitement sont prédictives d'un échec de traitement et doivent donc conduire à l'arrêt de l'interféron. Chez les patients avec AgHBe négatif, une absence de diminution de l'AgHBs à 12 semaines de traitement associée à une baisse de moins de 2 log₁₀ UI/mL de l'ADN-VHB doivent aussi conduire à un arrêt du traitement. Les conditions d'arrêt des NUC sont moins consensuelles. L'arrêt du traitement est conseillé en cas de séroconversion HBs, mais c'est un cas de figure exceptionnel sous NUC. Chez le patient AgHBe+ non cirrhotique, on peut envisager un arrêt du traitement en cas d'indélectabilité de l'ADN-VHB et après 12 mois de séroconversion HBe soutenue. Pour les patients AgHBe- non cirrhotiques, on peut

envisager un arrêt de traitement après une suppression soutenue (>3 ans) d'ADN-VHB, à condition d'une surveillance stricte après l'arrêt[13,40]. En revanche, le traitement n'est jamais interrompu chez un patient cirrhotique.

Perspectives thérapeutiques : « HBV Cure » (figure 2)

Il est actuellement impossible d'éradiquer le VHB du fait de l'intégration nucléaire du génome du VHB dans les hépatocytes sous forme de cccDNA (ou « ADN superenroulé »), ce qui entraîne, malgré la suppression virale sous NUC, un constant réapprovisionnement du réservoir viral[41]. Les antiviraux actuels permettent d'obtenir dans de rares cas la cure dite « fonctionnelle », à savoir une séroconversion HBs avec apparition des AchBs, au prix d'un traitement souvent très long. L'impact pronostique de nouveaux marqueurs de réplication du VHB dans la perte de l'AgHBe et de l'AgHBs, voire dans l'évolution clinique de l'HCB ont été récemment étudiés: ARN-VHB (dont l'ARN-VHB pré-génomique), quantification des AchBc ou encore l'Ag associé au noyau du VHB (HBcrAg)[42]. A ce jour, leur place en pratique courante n'est pas encore définie mais pourrait devenir importante au vu des évolutions thérapeutiques qui permettent d'envisager à terme l'atteinte de la cure fonctionnelle chez la majorité des patients.

En effet, de nombreuses molécules agissant à différentes étapes du cycle de réplication virale du VHB ou sur l'immunité innée ou adaptative de l'hôte sont en cours d'évaluation[43]: inhibiteurs d'entrée, inhibiteurs de capsid, siRNA, inhibiteurs de relargage de l'AgHBs, inhibiteurs de cccDNA (CRISP/R Cas9, inhibiteurs HDAC) et modulateurs de la réponse immune (tels que les anti-PD1, PDL-1 et agonistes de TLR7). Aucune de ces molécules n'a encore atteint la phase III de développement clinique, mais on peut envisager qu'au vu des résultats précliniques et de phase I/II, une association d'agents à cibles thérapeutiques multiples (figure 2) sera nécessaire pour atteindre de façon définitive la cure fonctionnelle à défaut de la cure complète (disparition du cccDNA).

Réactivations virales HBV

Définition

La réactivation virale du VHB est caractérisée par une augmentation brutale de l'ADN-VHB, habituellement suivie d'une augmentation des taux de transaminases après quelques semaines. La définition et la prise en charge des réactivations virales sous traitement immunosuppresseur a fait l'objet de recommandations récentes Américaines[44] et Européennes[13]. La réactivation VHB est définie :

-Chez les patients AgHBs positif :

-par la détectabilité d'ADN-VHB ou d'une augmentation d'au moins 1 log₁₀ UI/mL de la charge virale si elle était détectable avant l'instauration du traitement immunosuppresseur,
-ou d'une augmentation d'un facteur 3 des taux de transaminases chez les patients avec charge virale VHB détectable.

-Chez les patients AgHBs négatif (AcHBc+ isolé ou AcHBc+ et AcHBs+) : par une détectabilité de l'AgHBs, appelée séroréversion, en présence d'ADN-VHB.

Initialement décrite dans le contexte de chimiothérapie et greffe d'organe solide[45,46], la réactivation VHB s'inscrit dans un spectre des situations à risque grandement étendu. En l'absence de prophylaxie efficace, l'incidence de la réactivation VHB varie en fonction du statut sérologique du patient et de la situation clinique, pouvant atteindre 61% chez les patients AgHBs+ atteints de leucémies aiguës [47]. La réactivation VHB peut se limiter à une augmentation asymptomatique des transaminases, habituellement spontanément réversible à l'arrêt du traitement immunosuppresseur, mais peut aussi être responsable de cas d'hépatites fulminantes entraînant parfois le décès[48]. Au-delà du risque d'hépatite fulminante, la réactivation VHB a un effet péjoratif certain sur le pronostic de la pathologie de fond. Dans une série de patients en cours de traitement d'un cancer du sein, l'arrêt prématuré de la chimiothérapie est observé significativement plus fréquemment en cas de réactivation VHB (71% vs 33%, P = 0.019)[49].

Stratification du risque de réactivation

Les facteurs principaux qui modulent le risque de réactivation sont le statut virologique et sérologique du patient, la nature du traitement, et la durée de l'immunosuppression.

En fonction du statut sérologique

On retient comme facteur de risque séro-virologique en ordre décroissant de risque : la détectabilité d'ADN-VHB, le statut AgHBs+, le statut AgHBe+ et enfin le statut AcHBc+. Les patients AgHBs+, cas le plus fréquent de réactivation, sont jusqu'à 8 fois plus à risque de réactivation que les patients AgHBs- et AcHBc+, et ce risque augmente en cas de présence associée d'AgHBe[50]. Dans le contexte d'HBC, la réactivation VHB traduit une rupture de l'équilibre entre la réplication virale et la réponse immunitaire de l'hôte. La réplication virale intense dans le sang qui en résulte a une action cytolytique directe responsable d'une destruction massive hépatocytaire. De plus, la reconstitution immune après l'arrêt du traitement immunosuppresseur en question peut provoquer un effet rebond responsable d'une réponse immunitaire exagérée contre les hépatocytes hébergeant des protéines virales B[51].

Les patients AgHBs- et AchBc+ sont également à risque de réactivation du fait de la persistance de particules virales au long cours sous la forme de cccDNA intra-hépatocytaire. Les patients porteurs d'AchBs auraient quant à eux un certain degré de protection contre la réactivation virale. On peut retenir un seuil d'AchBs à 100UI/ml, en dessous duquel le risque de réactivation augmente de façon significative[52]. Cependant, les données actuelles sont insuffisantes pour permettre de tenir compte du statut AchBs dans les recommandations de traitement.

En fonction du traitement immunosuppresseur

Dans une analyse compréhensive de la littérature, l'American Gastroenterological Association a repris les risques de réactivation en fonction des différentes classes de traitement immunosuppresseurs ou immunomodulateurs[53]. Le rituximab et les autres agents dépléteurs de lymphocytes B sont associés au risque le plus important de réactivation virale B (>10% de risque anticipé de réactivation[51]), qui concerne aussi bien les patients AgHBs+ que les patients AgHBs-/AchBc+. A titre d'exemple, le taux de réactivation sous rituximab est estimé pour les patients AgHBs-/AchBc+ à près de 17% avec des taux de séroréversion à plus de 20-40% [53]. Dans les protocoles de chimiothérapies pour lymphome, l'ajout de rituximab est un facteur indépendant de surrisque de réactivation avec un odds ratio estimé à 5.7[54]. Fait important, le risque de réactivation semble persister même après l'arrêt du rituximab, parfois au-delà de 12 mois[55]. Le risque de réactivation sous corticoïdes dépend de la durée du traitement, de la dose, et de la voie d'administration. Ainsi, dans l'étude de patients atteints de pathologie pulmonaire obstructive, une cure de corticothérapie systémique à forte dose (>20mg/j) et prolongée (>3 mois) est associée à un odds ratio de 4.9 (IC 95%: 1.2-27.9, p = 0.048) et 5.7 (IC 95%: 1.4-17.5, p=0.014) respectivement de réactivation VHB, comparativement aux patients recevant uniquement une corticothérapie inhalée[56]. On peut donc retenir un seuil de 20mg pendant au moins 4 semaines comme facteur de risque majeur de réactivation. Les inhibiteurs du TNF-alpha ont également été largement étudiés dans ce contexte[57] et sont considérés à risque intermédiaire (1-10% de risque anticipé de réactivation[51]). Concernant les autres immunosuppresseurs, l'évaluation du risque de réactivation repose essentiellement sur des observations isolées et sont donc considérés à faible risque.

Recommandations de prise en charge et surveillance (figure 3)

La prévention de la morbi-mortalité associée à la réactivation VHB implique en premier lieu un dépistage sérologique systématique avant le début de toute chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur. La découverte d'un statut AgHBs+ doit faire rechercher la présence des autres critères devant faire débiter un traitement, au même titre que chez le patient immunocompétent (cf supra). Dans les autres cas, deux stratégies sont possibles[13,40,44]. L'efficacité de la stratégie

prophylactique, qui consiste en l'administration d'un traitement antiviral systématique, est maintenant bien établie en termes de prévention de la réactivation virale des patients AgHBs+. Alternativement, la stratégie dite préemptive, dans laquelle le patient est régulièrement monitoré (tous les 1-3 mois) et traité uniquement si apparaissent des signes de réactivation, a été évaluée dans le contexte de patients AgHBs-/AcHBc+ traités par biothérapie, anti-TNF alpha, et après chimiothérapie anticancéreuse. La position des différentes sociétés savantes concernant le choix des patients qui relèvent d'un traitement prophylactique ou préemptif n'est pas totalement consensuelle. Les patients AgHBs+ ou AgHBs-/AcHBc+ débutant un traitement par rituximab ou recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétique relèvent d'une prophylaxie systématique. Dans de nombreux autres cas, la stratégie à privilégier se discute au cas par cas. Parmi les molécules antivirales disponibles, seuls les NUC à haute barrière génétique de résistance sont utilisés en situation de prophylaxie ou de traitement préemptif. La durée du traitement doit dans tous les cas être prolongée du fait du risque de réactivations tardives, au moins 6 mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur, avec une surveillance viro-sérologique tous les 3-6 mois pendant au moins 12 mois supplémentaires. Dans le cas du rituximab et autres agents dépléteurs de lymphocytes B, on prolongera le traitement antiviral au moins 12 [40,44] voir 18 mois[13] après l'arrêt du traitement immunosuppresseur.

5. Elimination de l'hépatite B

L'HBC a longtemps été une pathologie négligée du fait de l'évolution lente de son histoire naturelle, des moyens diagnostiques souvent hors de portées des pays à ressources limitées qui sont les plus touchés par la pandémie et de l'inertie des décideurs en santé focalisés sur des pathologies bénéficiant de financements internationaux[58]. Avec le changement de paradigme de l'hépatite C qui est devenue une infection curable grâce à l'avènement des nouvelles molécules antivirales à action directe, l'OMS a fait de la lutte contre les hépatites virales un des objectifs de développement durable pour 2030 avec des cibles précises : diminution de 90% des nouvelles infections, baisse de 65% de la mortalité liée au VHC ou au VHB [59]. De nombreux outils existent pour l'hépatite B qui permettraient d'atteindre ces objectifs : disponibilité d'un vaccin qui a montré une réelle efficacité dans la diminution de la prévalence de l'AgHBs chez les enfants vaccinés dès la naissance et de l'incidence du CHC chez les adultes[60,61], développement de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant d'espérer à terme une cure fonctionnelle, prévention efficace de la transmission materno-infantile du VHB[62,63], amélioration des outils diagnostiques et algorithmes de dépistage plus abordables pour les pays à ressources limitées [64,65]. Des études de modélisation ont montré que la combinaison de ces outils aurait un fort impact sur l'incidence du VHB et la morbi-mortalité

liée à l'HBC[66]. Il ne manquera alors que les financements ambitieux qui vont de pair avec une volonté politique forte pour atteindre dans les temps impartis les objectifs fixés par l'OMS[67].

Références

1. World Health Organization, World Health Organization, Global Hepatitis Programme. Global hepatitis report, 2017 [Internet]. 2017 [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>
2. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 10 sept 2016;388(10049):1081-8.
3. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis*. 2016;20(4):607-28.
4. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C: rapport de recommandations 2014. 2014.
5. Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. [cité 25 déc 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/11/2018_11_1.html
6. Seedat F, Hargreaves S, Nellums LB, Ouyang J, Brown M, Friedland JS. How effective are approaches to migrant screening for infectious diseases in Europe? A systematic review. *Lancet Infect Dis*. sept 2018;18(9):e259-71.
7. Rossi C, Shrier I, Marshall L, Cnossen S, Schwartzman K, Klein MB, et al. Seroprevalence of chronic hepatitis B virus infection and prior immunity in immigrants and refugees: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e44611.
8. Hoofnagle JH. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Annu Rev Med*. 1981;32:1-11.
9. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*. avr 1985;151(4):599-603.
10. Trépo C, Chan HLY, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 6 déc 2014;384(9959):2053-63.
11. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat*. mars 2004;11(2):97-107.
12. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Colombat M, Akremi R, Pham B-N, Ollivier S, et al. Serum hepatitis B virus DNA levels and liver histology in inactive HBsAg carriers. *J Hepatol*. avr 2002;36(4):543-6.
13. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. août 2017;67(2):370-98.
14. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2016;36(9):1239-51.

15. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. *Clin Mol Hepatol.* sept 2016;22(3):319-26.
16. Terrier B, Cacoub P. [Hepatitis B virus, extrahepatic immunologic manifestations and risk of viral reactivation]. *Rev Med Interne.* oct 2011;32(10):622-7.
17. Cacoub P, Saadoun D, Bourlière M, Khiri H, Martineau A, Benhamou Y, et al. Hepatitis B virus genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol.* nov 2005;43(5):764-70.
18. Guillevin L, Mahr A, Callard P, Godmer P, Pagnoux C, Leray E, et al. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore).* sept 2005;84(5):313-22.
19. Shah AS, Amarapurkar DN. Spectrum of hepatitis B and renal involvement. *Liver Int.* janv 2018;38(1):23-32.
20. Cacoub P, Terrier B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations. *Rheum Dis Clin North Am.* févr 2009;35(1):125-37.
21. Tsukada N, Koh CS, Inoue A, Yanagisawa N. Demyelinating neuropathy associated with hepatitis B virus infection. Detection of immune complexes composed of hepatitis B virus surface antigen. *J Neurol Sci.* févr 1987;77(2-3):203-16.
22. Grob PJ, Martenet AC, Witmer R. Nonspecific immune parameters and hepatitis B antigens in patients with uveitis. *Mod Probl Ophthalmol.* 1976;16:254-8.
23. Bonkovsky HL, Liang TJ, Hasegawa K, Banner B. Chronic leukocytoclastic vasculitis complicating HBV infection. Possible role of mutant forms of HBV in pathogenesis and persistence of disease. *J Clin Gastroenterol.* juill 1995;21(1):42-7.
24. Dogan B. Dermatological manifestations in hepatitis B surface antigen carriers in east region of Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* mai 2005;19(3):323-5.
25. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GKK, Farci P, Yurdaydin C, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* avr 2009;49(4):1141-50.
26. World Health Organization, Global Hepatitis Programme. Guidelines for the prevention, care, and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. 2015 [cité 30 sept 2018]. Disponible sur:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf?ua=1&ua=1
27. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim DY, Han K-H, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoS ONE.* 2012;7(9):e44930.
28. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* juill 2015;63(1):237-64.
29. Lin S-M, Yu M-L, Lee C-M, Chien R-N, Sheen I-S, Chu C-M, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* janv 2007;46(1):45-52.

30. Kim WR, Loomba R, Berg T, Aguilar Schall RE, Yee LJ, Dinh PV, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer*. 15 oct 2015;121(20):3631-8.
31. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 9 févr 2013;381(9865):468-75.
32. Cho J-Y, Paik Y-H, Sohn W, Cho HC, Gwak G-Y, Choi MS, et al. Patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral therapy retain a higher risk for HCC compared with patients with inactive stage disease. *Gut*. déc 2014;63(12):1943-50.
33. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, et al. Persistence of cccDNA during the natural history of chronic hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology*. juin 2004;126(7):1750-8.
34. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-99.
35. Scaglione SJ, Lok ASF. Effectiveness of hepatitis B treatment in clinical practice. *Gastroenterology*. mai 2012;142(6):1360-1368.e1.
36. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology*. mai 2009;49(5):1503-14.
37. Chan HLY, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide versus 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(3):185-95.
38. Kumar M, Satapathy S, Monga R, Das K, Hissar S, Pande C, et al. A randomized controlled trial of lamivudine to treat acute hepatitis B. *Hepatology*. janv 2007;45(1):97-101.
39. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000--summary of a workshop. *Gastroenterology*. juin 2001;120(7):1828-53.
40. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. janv 2016;63(1):261-83.
41. Boyd A, Lacombe K, Lavocat F, Maylin S, Mialhes P, Lascoux-Combe C, et al. Decay of ccc-DNA marks persistence of intrahepatic viral DNA synthesis under tenofovir in HIV-HBV co-infected patients. *J Hepatol*. 2016;65(4):683-91.
42. Hu J, Liu K. Complete and Incomplete Hepatitis B Virus Particles: Formation, Function, and Application. *Viruses*. 21 2017;9(3).
43. Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol*. avr 2016;64(1 Suppl):S117-31.
44. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention

and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. janv 2015;148(1):215-9; quiz e16-17.

45. Nagington J. Reactivation of hepatitis b after transplantation operations. *Lancet*. 12 mars 1977;1(8011):558-60.
46. Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, Zuckerman AJ. Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet*. 20 sept 1975;2(7934):528-30.
47. Chen C-Y, Huang S-Y, Cheng A, Chou W-C, Yao M, Tang J-L, et al. High Risk of Hepatitis B Reactivation among Patients with Acute Myeloid Leukemia. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0126037.
48. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology*. janv 1991;100(1):182-8.
49. Yeo W, Chan PKS, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol*. août 2003;70(4):553-61.
50. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PKS, Wong W-L, Ho WM, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*. 5 avr 2004;90(7):1306-11.
51. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol*. juin 2016;22(2):219-37.
52. Pei S-N, Ma M-C, Wang M-C, Kuo C-Y, Rau K-M, Su C-Y, et al. Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol*. juill 2012;91(7):1007-12.
53. 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*. janv 2015;148(1):221-244.e3.
54. Evens AM, Jovanovic BD, Su Y-C, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol*. mai 2011;22(5):1170-80.
55. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, Drgona L, Ippolito G, Fernández-Ruiz M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect*. juin 2018;24 Suppl 2:S71-82.
56. Kim T-W, Kim M-N, Kwon J-W, Kim K-M, Kim S-H, Kim W, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. *Respirology*. oct 2010;15(7):1092-7.
57. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, Lopez-Roses L, Brito-Zerón P, Pérez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*. nov 2011;90(6):359-71.

58. Lemoine M, Eholié S, Lacombe K. Reducing the neglected burden of viral hepatitis in Africa: strategies for a global approach. *J Hepatol.* févr 2015;62(2):469-76.
59. The Lancet null. Towards elimination of viral hepatitis by 2030. *Lancet.* 23 juill 2016;388(10042):308.
60. Cui F, Shen L, Li L, Wang H, Wang F, Bi S, et al. Prevention of Chronic Hepatitis B after 3 Decades of Escalating Vaccination Policy, China. *Emerging Infect Dis.* 2017;23(5):765-72.
61. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, Liu C-J, Lai M-W, Wu T-C, et al. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology.* 2016;151(3):472-480.e1.
62. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load. *N Engl J Med.* 16 juin 2016;374(24):2324-34.
63. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al. Tenofovir versus Placebo to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B. *N Engl J Med.* 8 mars 2018;378(10):911-23.
64. Duchesne L, Lacombe K. Innovative technologies for point-of-care testing of viral hepatitis in low-resource and decentralized settings. *J Viral Hepat.* 2018;25(2):108-17.
65. Shimakawa Y, Njie R, Ndow G, Vray M, Mbaye PS, Bonnard P, et al. Development of a simple score based on HBeAg and ALT for selecting patients for HBV treatment in Africa. *J Hepatol.* oct 2018;69(4):776-84.
66. Nayagam S, Conteh L, Sicuri E, Shimakawa Y, Suso P, Tamba S, et al. Cost-effectiveness of community-based screening and treatment for chronic hepatitis B in The Gambia: an economic modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4(8):e568-578.
67. Ward JW, Hinman AR. What Is Needed to Eliminate Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus as Global Health Threats? *Gastroenterology.* 2 nov 2018;

Figures

Figure 1 : Indications du traitement de l'hépatite B

Figure 2 : Principes des nouvelles stratégies thérapeutiques de l'hépatite B

Figure 3 : Principes de la prévention de la réactivation du VHB

Figure 1 :

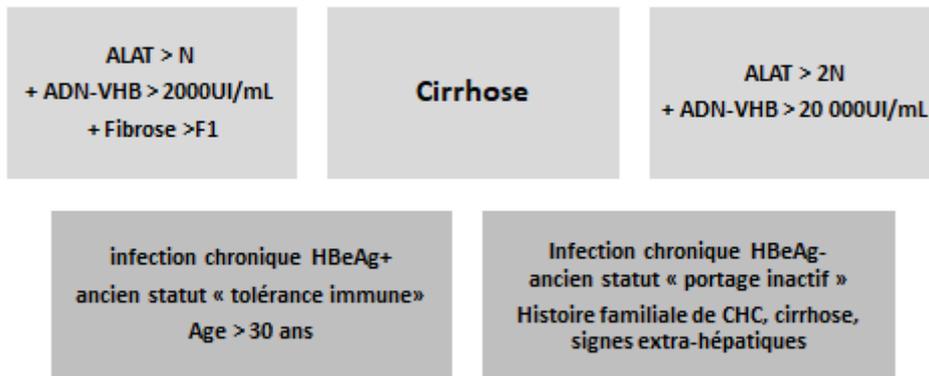


Figure 2 :

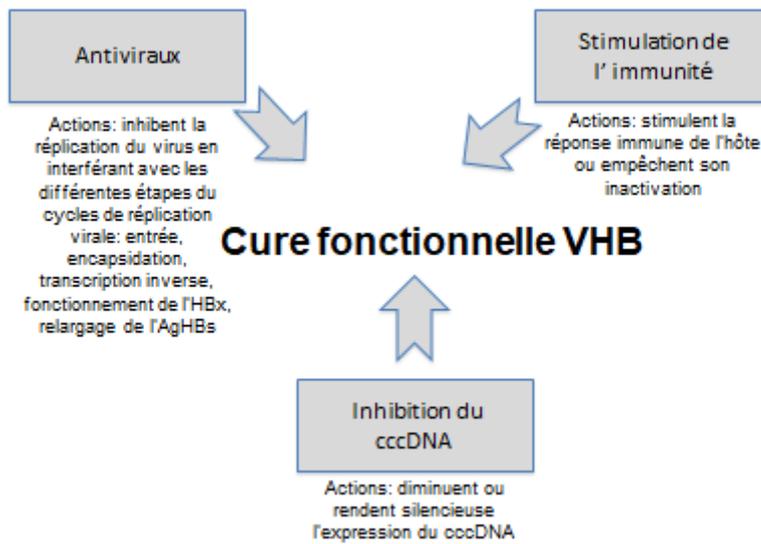


Figure 3 :

Risque élevé >10%		Risque modéré 1-10%	Risque faible <1%
Ag HBs positif	Ag HBs négatif / Ac Hbc positif -Anti CD20 -Allogreffe -Dérivés des anthracyclines -Corticothérapie >20mg/j, >4sem	Ag HBs négatif / Ac Hbc positif -Anti TNFa -Inhibiteurs de cytokine/d'intégrine -Inhibiteurs de tyrosine kinase -Corticothérapie <20mg/j, >4sem	Ag HBs négatif / Ac Hbc positif -Autres immunosuppresseurs -Corticothérapie <10mg/j ou <1 sem
Traitement prophylactique		Traitement préemptif	Surveillance biologique et virologique