

---

**RECOMMANDER**  
LES BONNES PRATIQUES

---

ARGUMENTAIRE

Recommandations  
de prise en charge  
des personnes  
infectées  
chroniquement par  
le virus de l'hépatite  
B

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée dans l'argumentaire scientifique et décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Les objectifs de cette recommandation, la population et les professionnels concernés par sa mise en œuvre sont brièvement présentés en dernière page (fiche descriptive) et détaillés dans l'argumentaire scientifique.

Ce dernier ainsi que la synthèse de la recommandation sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## Grade des recommandations

<b>A</b>	<b>Preuve scientifique établie</b> Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
<b>AE</b>	<b>Accord d'experts</b> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Recommandations de prise en charge des personnes infectées chroniquement par le virus de l'hépatite B</b>
<b>Méthode de travail</b>	Recommandation pour la pratique clinique (RPC) - Label
<b>Objectif(s)</b>	Actualisation de la prise en charge du portage chronique du VHB
<b>Cibles concernées</b>	Patients concernés par le thème : porteurs chroniques du VHB Professionnels concernés par le thème : professionnels de santé (Hépatologues, infectiologues, internistes, addictologues, médecins généralistes, médecins du travail, pédiatres, diabétologues endocrinologues, gynéco-obstétriciens, virologues, infirmières y compris de de pratique avancée), centres de Protection Maternelle et Infantile, associations de patients
<b>Demandeur</b>	Conseil National du Sida et des hépatites virales (CNS) et Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)   Maladies infectieuses émergentes
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Pr Pierre Delobel (CNS, ANRS/MIE), Dr Françoise Roudot-Thoraval (CNS, ANRS/MIE), M Alexandre Pitard (HAS)
<b>Recherche documentaire</b>	Aurélien Dancoisne (HAS)
<b>Auteur</b>	Dr Charlotte Bouzbib, Paris
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS ( <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_dpi.pdf</a> ). Par ailleurs, la base de données publique « Transparence-Santé » ( <a href="http://www.transparence.sante.gouv.fr">www.transparence.sante.gouv.fr</a> ) rend accessible les informations déclarées par les entreprises concernant les conventions, les rémunérations et les avantages liant ces entreprises et les acteurs du secteur de la santé. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail et les informations déclarées par les entreprises ont été considérés comme étant compatibles avec la participation des membres du groupe de travail à ce travail.
<b>Validation</b>	Version du 21 septembre 2023
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	Les recommandations et l'argumentaire sont téléchargeables sur site <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication information  
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – septembre 2023 – ISBN : 978-2-11-172082-4

# Sommaire

---

<b>Préambule</b>	<b>7</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>10</b>
<b>2. Quels sont les différents stades du portage chronique du VHB ?</b>	<b>12</b>
<b>3. Quel bilan faire en cas de portage chronique du VHB ?</b>	<b>19</b>
3.1. Bilan virologique	19
3.2. Bilan hépatique	20
3.3. Évaluation de la fibrose hépatique	20
3.4. Recherche de facteurs de risque d'évolution défavorable	21
3.5. Évaluation du risque de transmission	22
3.6. Autres marqueurs	22
3.6.1. Dosage quantitatif de l'Ag HBs	22
3.6.2. Génotypage VHB	22
3.6.3. Recherche de résistance aux antiviraux	22
3.6.4. Nouveaux biomarqueurs	23
<b>4. Quels sont les objectifs du traitement ?</b>	<b>27</b>
<b>5. Quelles sont les indications thérapeutiques chez les personnes infectées chroniquement par le VHB ?</b>	<b>32</b>
5.1. Traitement des patients ayant une atteinte d'organe significative liée au VHB	32
5.1.1. Traitement des atteintes hépatiques significatives liées au VHB	32
5.1.1.1. Chez les patients ayant une hépatopathie chronique avancée / cirrhose	32
5.1.1.2. Chez les patients ayant un carcinome hépatocellulaire	33
5.1.1.3. Chez les patients ayant une hépatite chronique Ag HBe + ou Ag HBe –	33
5.1.2. Traitement des manifestations extra-hépatiques du VHB	34
5.2. Traitements des patients à risque de complications liées au VHB	34
5.2.1. Traitement des patients à risque de progression de la fibrose / évolution vers la cirrhose	34
5.2.2. Traitement des patients à risque de carcinome hépatocellulaire	34
5.2.3. Traitement des patients ayant une infection chronique VHB	35
5.2.3.1. Infection chronique VHB Ag HBe + (= immunotolérants)	35
5.2.3.2. Infection chronique VHB Ag HBe – (= porteurs inactifs)	36
5.2.4. Traitement des patients à risque de réactivation du VHB	36
5.3. Traitement en vue de la prévention d'une transmission	38
5.3.1. Prévention de la transmission mère-enfant (cf chapitre dédié)	38
5.3.2. Prévention de la transmission non verticale	38

5.3.2.1.	Cas particuliers des professionnels de santé	39
5.4.	Cas particulier de la population pédiatrique	40
<b>6.</b>	<b>Quelle est la prise en charge des malades non éligibles au traitement ?</b>	<b>64</b>
6.1.	Réévaluation régulière du stade de l'infection	64
6.2.	Dosage de l'Ag HBs	64
6.3.	Dépistage du CHC	65
6.4.	Cas particuliers des patients issus de l'immigration	65
<b>7.</b>	<b>Quels sont les traitements à utiliser, la durée du traitement et les règles d'arrêt éventuel du traitement ?</b>	<b>72</b>
7.1.	Traitement par analogues nucléos(t)idiques	72
7.1.1.	Modalités d'administration	73
7.1.2.	Règles d'arrêt du traitement	73
7.1.3.	Suivi sous traitement	74
7.1.3.1.	Efficacité	74
7.1.3.2.	Tolérance	74
7.1.4.	Situations particulières des patients antérieurement traités	75
7.1.4.1.	Traitement antérieur par analogues à faible barrière de résistance	75
7.1.4.2.	Traitement antérieur par analogues à haute barrière de résistance	75
7.2.	Traitement par IFN-PEG	75
7.2.1.	Modalités d'administration	76
7.2.2.	Règles d'arrêt du traitement	76
7.2.3.	Suivi sous traitement	77
7.2.3.1.	Efficacité	77
7.2.3.2.	Tolérance	77
7.3.	Combithérapies	77
7.3.1.	Combithérapie associant IFN-PEG et analogues nucléos(t)idiques	77
7.3.2.	Combithérapie associant plusieurs analogues nucléos(t)idiques	78
<b>8.</b>	<b>Quelle est la stratégie thérapeutique des patients co-infectés par le VIH ou le VHC ?</b>	<b>99</b>
8.1.	Prise en charge des patients co-infectés par le VIH	99
8.2.	Prise en charge des patients co-infectés par le VHC	99
8.3.	Prise en charge des patients co-infectés par le VHD	100
<b>9.</b>	<b>Quelles sont les mesures de prévention d'une éventuelle transmission mère-enfant ?</b>	<b>107</b>
9.1.	Avant la naissance	107
9.2.	A la naissance	108
9.3.	Après la naissance	108

<b>Table des annexes</b>	<b>120</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>135</b>
<b>Participants</b>	<b>140</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>142</b>

# Préambule

## Contexte

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) est associée à une morbi-mortalité élevée, en particulier en raison du risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Cette évolution défavorable dépend de nombreux facteurs liés au virus, à l'hôte et à l'environnement. La connaissance et l'identification de ces facteurs de risque est indispensable pour prévenir ces complications.

Il s'agit d'un problème de santé publique mondial, avec environ 316 millions de personnes porteuses chroniques du VHB (1–3) en 2019 et 820000 décès liés au VHB en 2019, essentiellement liés au développement d'une cirrhose ou à la survenue d'un CHC (4). En France métropolitaine, la prévalence du portage chronique du VHB est de 0,3% en 2016, soit 135 700 personnes, et le taux de mortalité du VHB est de 2,2 pour 100 000 (5). L'Organisation Mondiale de la Santé a fixé l'objectif d'une élimination des hépatites virales B et C en 2030 (6), définie par une baisse de 90% de l'incidence des infections et de 65% de la mortalité liée à ces virus. En ce sens, l'activité de dépistage augmente progressivement en France (+ 12% de personnes dépistées pour l'Ag HBs entre 2018 et 2019, soit 3,8 millions de personnes ayant réalisé 4,5 millions de tests en 2019) (5).

## Enjeux

### *Enjeux pour les patients*

Une prise en charge adaptée du portage chronique du VHB permet de limiter le risque d'évolution vers la cirrhose et le CHC, diminuant ainsi la morbi-mortalité.

### *Enjeux de santé publique*

Environ 316 millions de personnes sont porteuses chroniques du VHB dans le monde (1–3) et environ 887000 décès sont liés au VHB chaque année (2).

Une prise en charge adaptée du portage chronique du VHB permet de diminuer le risque de transmission. L'Organisation Mondiale de la Santé a fixé l'objectif d'une élimination des hépatites virales B et C en 2030 (6).

Le caractère longtemps asymptomatique de l'infection est un facteur de propagation de l'épidémie et peut être responsable d'un diagnostic tardif, à un stade avancé de la pathologie. Ainsi, le dépistage systématique de l'infection, permettant un diagnostic à un stade potentiellement précoce, représente un enjeu majeur de santé publique.

De plus, il existe un vaccin anti-VHB efficace, permettant classiquement une protection immunitaire après 3 injections en 6 mois, avec possibilité de schéma vaccinal accéléré dans les situations où l'obtention rapide d'une protection vaccinale contre le VHB est souhaitable. En France, l'obligation de vaccination de tous les nouveau-nés depuis le 1er janvier 2018 a permis d'obtenir une couverture vaccinale (3 doses) de plus de 90%. Un rattrapage à large échelle de la vaccination des adolescents et de tous les sujets à risque d'exposition au VHB permettrait de réduire drastiquement le risque de nouvelles contaminations et donc de complications liées au VHB.

## Patients concernés

Le VHB se transmet par voie sanguine, sexuelle, au cours de l'accouchement et également par des contacts bénins entre personnes vivant sous le même toit. Il a une action à prédominance hépatotrope mais est également présent dans des sites extra-hépatiques, pouvant ainsi être responsable de manifestations à la fois hépatiques et extra-hépatiques.

Le dépistage du VHB doit être proposé :

1/ en cas de suspicion d'hépatopathie (ex : perturbations du bilan hépatique, découverte de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire)

2/ en cas de facteurs de risque d'infection par le VHB, y compris anciens (ex : personnes issues d'une zone à forte endémie, personnes ayant des rapports sexuels non protégés avec partenaires multiples ou partenaires connus porteurs chroniques du VHB, personnes vivant au contact de proches porteurs chroniques du VHB, exposition professionnelle à des personnes infectées par le VHB, antécédent d'usage de drogues intraveineuses, infection par le VHC ou le VIH, patients dialysés...)

3/ en cas de risque de réactivation du VHB (ex : avant traitement immunosuppresseur ou immunothérapie)

4/ en cas de facteurs de risque de transmission du VHB (ex : exposition sexuelle liée à des rapports sexuels non protégés avec partenaires multiples, professionnels de santé...)

5/ avant vaccination anti-VHB.

Les personnes issues de zone d'endémie sont le plus souvent originaires d'Afrique sub-saharienne, d'Afrique du Nord, d'Europe orientale, d'Extrême-Orient et d'Amérique du Sud (zone de moyenne endémie définie par un portage chronique du VHB chez 2-8% de la population générale, et forte endémie si >8%).

## Professionnels concernés

Professionnels de santé : Hépatologues, infectiologues, internistes, addictologues, médecins généralistes, médecins du travail, pédiatres, diabétologues, endocrinologues, gynéco-obstétriciens, virologues, infirmières y compris de de pratique avancée

Centres de Protection Maternelle et Infantile

Associations de patients

## Objectifs de la recommandation

Les objectifs des recommandations sont les suivants :

- Réactualisation de la prise en charge du portage chronique du VHB

## Questions

- Quels sont les différents stades du portage chronique du VHB ?
- Quel bilan faire en cas de portage chronique du VHB ?
- Quels sont les objectifs du traitement ?
- Quelles sont les indications thérapeutiques du VHB ?

- Quelle est la prise en charge des malades non éligibles au traitement ?
- Quels sont les traitements à utiliser, la durée du traitement et les règles d'arrêt éventuel du traitement ?
- Quelle est la stratégie thérapeutique des patients co-infectés par le VIH ou le VHC ?
- Quelles sont les mesures de prévention d'une éventuelle transmission mère-enfant ?

# 1. Introduction

Le virus de l'hépatite B est un virus enveloppé dont l'information génétique est portée par une molécule d'ADN partiellement double brin. Ce virus est à prédominance hépatotrope et est également présent dans des sites extra-hépatiques. Le VHB se réplique et s'assemble chez l'hôte exclusivement dans les hépatocytes, à l'aide d'un ADN superenroulé (ADN ccc, covalently closed circular DNA, ADN circulaire covalamment clos) qui sert de matrice à la transcription des ARN viraux, et qui rend l'éradication du virus difficile à envisager avec les traitements antiviraux actuellement disponibles. Le cycle de réplication se termine par la libération systémique de virions.

L'antigène HBs (Ag HBs) est la protéine de surface du virus de l'hépatite B. Elle est issue du gène préS/S codant 3 protéines de surface selon le codon d'initiation utilisé : préS1/préS2/S pour la grande protéine L-HBs (42 kDa), préS2/S pour la protéine moyenne M-HBs (31 kDa), et S pour la petite protéine S-HBs (24 kDa). Ces 3 protéines se retrouvent à la surface du virus en quantité variable et sont détectées par les réactifs qui détectent l'Ag HBs. Il s'agit donc d'un mélange de 3 protéines. La petite protéine S constitue les vaccins et certains vaccins en développement contiennent également la moyenne, voire la grande protéine S. Lors de l'infection, la protéine HBs est produite en très large excès par rapport aux virions et forme des sphères ou des bâtonnets. L'Ag HBs est donc un très bon marqueur diagnostique puisqu'il est retrouvé en beaucoup plus grande quantité que le virion lui-même. En fonction des phases de la maladie, le ratio entre le nombre de particules virales et l'Ag HBs sous forme de particules varie énormément de 100 à 100 000 (en faveur des particules vides).

L'antigène HBe (Ag HBe) est issu du même cadre de lecture que la protéine de capsidite mais c'est une petite protéine soluble de 17 kDa qui est sécrétée en dehors de l'hépatocyte et que l'on retrouve dans la circulation. Le transcrit ARN précore qui est traduit en Ag HBe possède un peptide signal, responsable de l'excrétion de la protéine hors de la cellule. De nombreux virus possèdent des mutations soit en amont du gène (variant du promoteur du core), soit dans le gène codant le peptide signal (mutant précore). Ces variants sont généralement sélectionnés au décours de l'infection chronique et réduisent ou abrogent totalement la production de l'Ag HBe. Cette protéine n'étant pas indispensable pour la réplication virale, il est possible de retrouver des patients avec une forte réplication virale sans Ag HBe dans la circulation.

Au fil de la réplication virale, les mutations s'accumulent au niveau du génome viral, résultant en la coexistence de différentes espèces virales chez les individus infectés, qui évoluent selon l'environnement de l'hôte. L'interaction entre le virus, les hépatocytes et la réponse immunitaire ou le traitement antiviral peut être responsable de l'émergence de mutants VHB, ayant la capacité d'échapper à la réponse immunitaire ou au traitement antiviral. Dix génotypes ont été identifiés pour le VHB (A à J), répartis selon une distribution géographique, les génotypes les plus fréquents en Occident étant les génotypes A, D et E (7).

Le virus n'est pas directement à l'origine d'une nécrose hépatocyttaire mais les lésions hépatiques liées au VHB sont secondaires à la réponse immunitaire de l'hôte en contact avec les antigènes viraux. Dans les infections aiguës liées au VHB, la réponse du système immunitaire inné et adaptatif est efficace de façon rapide. La clairance virale implique une réaction lymphocytaire T importante avec expression de cytokines antivirales et une réaction lymphocytaire B avec production d'anticorps neutralisants, prévenant la dissémination virale. Quand l'infection devient chronique, la réponse immunitaire T est inadaptée et permet la progression de la maladie en différentes phases selon l'âge. L'infection chronique par le VHB est un processus dynamique reflétant l'interaction entre la réplication VHB et la réponse immunitaire de l'hôte, permettant d'alterner des phases d'hépatite immuno-active

et des phases d'infection chronique avec tolérance immunitaire sans hépatite. La mesure des marqueurs de l'infection par le VHB doit être répétée régulièrement afin de déterminer la phase de l'infection dans laquelle se situe l'individu infecté.

## 2. Quels sont les différents stades du portage chronique du VHB ?

L'infection par le VHB conduit le plus souvent à une hépatite aiguë, résolutive en quelques semaines. Lorsque l'antigène HBs (Ag HBs) persiste au-delà de 6 mois, l'infection par le VHB est définie comme chronique. Le passage à la chronicité est d'autant plus fréquent que l'acquisition du virus est précoce au cours de la vie ou que le patient est immunodéprimé.

Durant une infection chronique par le VHB, 5 phases non consécutives peuvent être identifiées (1,8,9) (tableau A) :

1) Infection chronique Ag HBe + / phase non inflammatoire Ag HBe + :

La sérologie virale détecte un Ag HBe. Le niveau de réplication virale VHB (charge virale, ADN VHB) est très élevée et les transaminases (en particulier l'alanine aminotransférase, ALAT) sont normales. Il n'y a pas ou peu d'activité nécrotico-inflammatoire ou de fibrose hépatique.

Cette phase était auparavant nommée « immunotolérance ». Elle est plus fréquente et plus prolongée si le VHB est acquis par contamination mère-enfant. Durant cette phase, il y a peu de probabilité de perte spontanée d'Ag HBe. Le risque de contagion est particulièrement important du fait de l'ADN VHB très élevé.

2) Hépatite chronique Ag HBe + / phase inflammatoire Ag HBe + :

La sérologie virale détecte un Ag HBe. L'ADN VHB est élevé (mais souvent moindre que durant la phase d'infection chronique Ag HBe +) et les ALAT sont élevées. L'activité nécrotico-inflammatoire hépatique est variable (le plus souvent modérée à sévère) et la progression vers la fibrose est accélérée.

Cette phase est plus fréquente ou plus rapidement atteinte lorsque le VHB est acquis à l'âge adulte. L'évolution est variable : la majorité des patients présente une perte de l'Ag HBe (parfois associée à l'acquisition d'Ac anti-HBe, dite séroconversion HBe) avec virosuppression, mais certains patients ne contrôlent pas le VHB et évoluent d'emblée vers la phase d'hépatite chronique Ag HBe – (cf ci-dessous).

3) Infection chronique Ag HBe – / phase non inflammatoire Ag HBe – :

L'Ag HBe n'est plus détecté dans le sérum des patients et la majorité d'entre eux ont acquis des Ac anti-HBe. L'ADN VHB est indétectable ou faible (le plus souvent < 2 000 UI/mL) et les ALAT sont normales. Certains patients ont un ADN VHB modérément élevé (entre 2 000 et 20 000 UI/mL) avec des ALAT normales. L'activité nécrotico-inflammatoire est minime et il y a peu de fibrose hépatique.

Durant cette phase, auparavant nommée « portage inactif », le risque de progression vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire est faible. Le principal risque est celui d'évoluer vers l'hépatite chronique Ag HBe –. La perte de l'Ag HBs +/- séroconversion HBs avec acquisition des Ac anti-HBs, est rare, estimée entre 1 et 3% par an. Cette situation concerne particulièrement les patients ayant un titre de l'Ag HBs inférieur à 1 000 UI/mL.

4) Hépatite chronique Ag HBe – / phase inflammatoire Ag HBe – :

La sérologie virale ne détecte pas l'Ag HBe et les Ac anti-HBe sont le plus souvent présents. L'ADN VHB est élevé ou fluctuant (> 100 000 UI/mL, soit 5 log UI/mL), mais

souvent moindre que chez les patients Ag HBe +. Les ALAT sont élevées. L'élévation de l'ADN VHB et des ALAT peut être permanente ou fluctuante, ce pourquoi il est nécessaire de répéter les tests biologiques pour identifier cette phase. L'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose hépatique sont modérées. La perte spontanée de l'Ag HBs est plus rare durant cette phase.

#### 5) Phase Ag HBs – :

L'Ag HBs n'est plus détecté dans le sérum des patients et certains présentent des Ac anti-HBs. La détection d'Ac anti-HBc indique une infection antérieure par le VHB. Classiquement, l'ADN VHB est indétectable et les ALAT sont normales. En dehors d'un contexte d'immunosuppression, il peut exister dans de rares cas une très faible réplique virale, généralement < 100 UI/mL.

Cette phase est également nommée « infection occulte par le VHB » ou « guérison fonctionnelle ». Il s'agit de l'évolution idéale de l'infection chronique par le VHB car cela indique l'arrêt de la réplique du VHB et de l'expression des protéines du VHB.

En cas de perte de l'Ag HBs avant d'avoir développé une atteinte hépatique avancée, le risque d'évoluer vers la cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire est minime. A l'inverse, si la perte de l'Ag HBs survient après avoir développé une cirrhose, le risque de carcinome hépatocellulaire persiste, imposant une surveillance semestrielle malgré la perte de l'Ag HBs (risque estimé à 0,55% par an) (10).

Des cas de séroréversion HBs peuvent être observés, avec réapparition d'Ag HBs, rarement spontanés et le plus souvent favorisés par la prescription d'un traitement immunosuppresseur, en particulier une chimiothérapie anti-cancéreuse ou un traitement par Rituximab. Les patients et leur médecin traitant doivent en être informés afin de reprendre un suivi spécialisé en cas d'immunosuppression.

Tableau A. Caractéristiques biologiques et histologiques durant les différentes phases de l'infection par le VHB

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

Ces différentes phases permettent d'évaluer les principaux risques spécifiques liés à l'infection par le VHB pour les patients et l'éligibilité au traitement.

Classiquement, ces phases se suivent dans l'ordre décrit précédemment, mais il est important de noter que l'évolution naturelle peut être spontanément différente avec parfois « régression » vers une phase antérieure (par exemple passage du stade d'hépatite chronique Ag HBe – vers le stade d'infection chronique Ag HBe –), et parfois certaines phases par lesquelles les patients ne passent pas.

De plus, certains patients sont dans une situation virologique intermédiaire, ne correspondant pas à une des phases décrites précédemment, et il est parfois nécessaire d'avoir au moins 2-3 bilans biologiques consécutifs pour pouvoir identifier dans quelle phase se situent les patients, notamment chez les patients Ag HBe –, compte-tenu du caractère fluctuant des ALAT et de l'ADN VHB. Par ailleurs, il est important de noter que l'absence de détection d'Ag HBs peut être liée à la sensibilité des tests de laboratoire ou à la présence d'un variant du VHB, mal détecté par certains tests sérologiques (faux négatifs).

Tableau 1 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : oui V : non
Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Non	Prise en charge VHB	Non	Oui	R : non V : non
Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non

Tableau 2 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<b>EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe</b>	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	1) infection chronique Ag HBe +, 2) hépatite chronique Ag HBe +, 3) infection chronique Ag HBe -, 4) hépatite chronique Ag HBe -, 5) phase Ag HBs -
<b>Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis</b>	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatite B chronique : Ag HBs + &gt; 6 mois, ADN VHB variable (typiquement &gt; 20 000 si Ag HBe +, 2 000-20 000 si Ag HBe -), transaminases normales ou élevées, histologie = hépatite chronique, nécroinflammation ou fibrose</li> <li>- Immunotolérant : Ag HBs + &gt; 6 mois, Ag HBe +, ADN VHB très élevé (&gt; 1 million UI/mL typiquement), transaminases normales ou légèrement élevées, histologie = pas de fibrose et inflammation minimale</li> <li>- Hépatite B immuno-active : Ag HBs + &gt; 6 mois, ADN VHB &gt; 20 000 UI/mL si Ag HBe+ et 2 000 si Ag HBe -, transaminases élevées de façon intermittente ou persistante, histologie = hépatite chronique avec nécroinflammation modérée à sévère avec ou sans fibrose</li> <li>- Hépatite B inactive : Ag HB+ &gt; 6 mois, Ag HBe -, Ac anti HBe +, ADN VHB &lt; 2 000 UI/mL, transaminases normales, histologie = pas de nécroinflammation</li> </ul>
<b>Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite</b>	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	1) infection chronique Ag HBe +, 2) hépatite chronique Ag HBe +, 3) infection chronique Ag HBe -, 4) hépatite chronique Ag HBe -, 5) phase Ag HBs -

### **Proposition de recommandations**

L'infection chronique par le VHB comporte 5 phases évolutives : infection chronique Ag HBe +, hépatite chronique Ag HBe +, infection chronique Ag HBe –, hépatite chronique Ag HBe –, phase Ag HBs –. La distinction entre ces phases est basée sur les transaminases, le niveau de réplication virale (ADN VHB) et l'activité histologique hépatique.

Ces phases déterminent les risques évolutifs et définissent les indications thérapeutiques (grade A).

## 3. Quel bilan faire en cas de portage chronique du VHB ?

Le dépistage de l'infection chronique par le VHB repose sur la prescription d'un bilan biologique simple comprenant les 3 marqueurs du VHB : Ag HBs, Ac anti-HBc et Ac anti-HBs.

Ce dépistage est préconisé :

- en cas de suspicion d'hépatopathie (ex : perturbations du bilan hépatique, découverte de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire)
- en cas de facteurs de risque d'infection par le VHB (ex : personnes issues d'une zone à forte endémie, personnes ayant des rapports sexuels non protégés avec partenaires multiples ou partenaires connus porteurs chroniques du VHB, personnes vivant au contact de proches porteurs chroniques du VHB, exposition professionnelle à des personnes infectées par le VHB, antécédent d'usage de drogues intraveineuses, infection par le VHC ou le VIH, patients dialysés...)
- en cas de risque de réactivation du VHB (ex : avant traitement immunosuppresseur ou immunothérapie)
- en cas de facteurs de risque de transmission du VHB (ex : exposition sexuelle liée à des rapports sexuels non protégés avec partenaires multiples, professionnels de santé...)
- avant vaccination anti-VHB.

Ce dépistage est obligatoire au 6<sup>ème</sup> mois de grossesse depuis 1992.

La persistance de l'Ag HBs plus de 6 mois permet de poser le diagnostic de portage chronique du VHB. Cependant, l'absence d'IgM anti-HBc chez une personne ayant un Ag HBs positif est un élément évocateur de portage chronique du VHB et peut d'emblée conduire à effectuer un bilan complémentaire.

La classification en hépatite ou infection chronique est basée sur le bilan complémentaire associant des marqueurs virologiques, le bilan hépatique, l'évaluation de la fibrose hépatique et la recherche de facteurs de risque d'évolution défavorable.

Outre la recherche d'une co-infection VHC ou VIH, la découverte d'un Ag HBs chez une personne justifie une recherche systématique des anticorps anti-VHD afin d'éliminer une co-infection ou une surinfection Delta.

### 3.1. Bilan virologique

Les marqueurs virologiques à rechercher au diagnostic de l'infection chronique par le VHB sont ceux permettant de définir la phase dans laquelle se situe le patient, à savoir Ag HBe, Ac anti-HBe et ADN VHB (1,8,9).

Une technique de quantification optimale de l'ADN VHB doit avoir la meilleure sensibilité possible et aujourd'hui on admet que 20 UI/mL est un seuil satisfaisant. Certaines techniques (TMA) détectent jusqu'à 5 UI/mL. Les plages de quantification sont également importantes puisque la réplication virale peut monter à des niveaux supérieurs à 10 log UI/mL. Souvent les techniques plafonnent autour de 8 log, ce qui est cliniquement satisfaisant et suffisant.

Les tests de diagnostic rapide (TROD) de l'Ag HBs peuvent être utilisés dans les populations éloignées des structures de soins dans le cadre de programme de prévention et dépistage. Chez ces patients, le test de confirmation de l'Ag HBs pourra être effectué à partir d'un échantillon de sang total déposé sur papier buvard (DBS, dried blood spot). La détection de l'ADN du VHB peut être effectuée sur papier buvard (11). Ce type de support ne permet pas une quantification absolue de l'ADN circulant.

## 3.2. Bilan hépatique

Le bilan hépatique (ALAT, ASAT (aspartate aminotransférase), phosphatases alcalines, gamma-glutamyl-transférase, bilirubine totale et conjuguée) permet, en association avec le bilan virologique, d'effectuer la distinction entre les phases d'infection chronique et d'hépatite chronique B (1,8,9,12). Les valeurs du bilan biochimique hépatique peuvent être fluctuantes dans le temps, et la définition du caractère normal des transaminases n'est pas consensuelle : l'AASLD préconise des seuils de normalité de 30 UI/L chez l'homme et 19 UI/L chez la femme, mais l'EASL et l'APASL préconisent de se fier aux seuils des laboratoires, ce qui comporte des limites, notamment liées aux réactifs utilisés dans les laboratoires.

## 3.3. Évaluation de la fibrose hépatique

Le stade de fibrose hépatique a une valeur pronostique et influe sur les examens à pratiquer dans le suivi et leur rythme ; il est donc important de déterminer le stade de fibrose hépatique dès le diagnostic du portage chronique du VHB.

Certains éléments clinico-biologiques, radiologiques ou endoscopiques peuvent évoquer une cirrhose (palpation d'une hépatomégalie dure, signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale, thrombopénie, dysmorphie hépatique, splénomégalie, varices œsophagiennes ou gastriques par exemple). Un examen clinique, une numération-formule sanguine en association à un bilan hépatique, la mesure du temps de prothrombine (TP) et une échographie hépatique sont donc à effectuer au moment du diagnostic d'une infection chronique par le VHB, et à renouveler régulièrement durant le suivi.

L'évaluation de la fibrose hépatique peut se faire par la mesure de l'élastométrie hépatique, test non invasif validé chez les patients ayant une infection chronique par le VHB. Une élastométrie hépatique par Fibroscan® inférieure à 6 kPa permet d'exclure une fibrose significative (valeur prédictive négative proche de 90%), et une valeur supérieure à 9 kPa en cas d'ALAT normales ou 12 kPa en cas d'ALAT élevées permet de suspecter fortement une hépatopathie chronique avancée. Si les transaminases sont supérieures à 5 fois la valeur normale, il n'est pas recommandé d'utiliser des marqueurs non invasifs de fibrose hépatique (11,13). Lorsque l'élastométrie est interprétable (au moins 10 mesures valides, avec IQR/médiane  $\leq$  30%, ou association IQR/médiane  $>$  30% et élastométrie hépatique  $<$  7,1 kPa), cela permet d'éviter la biopsie hépatique, qui est un acte invasif comportant des risques notamment hémorragiques. Si elle est ininterprétable, en zone grise (c'est-à-dire entre 6 et 9/12 kPa selon les ALAT) ou discordante avec le contexte clinico-biologique, la réalisation d'une biopsie hépatique doit être discutée selon la balance bénéfices-risques, et en particulier si son résultat influence la prise en charge (rythme de suivi, dépistage du CHC, indication de traitement...). Par ailleurs, la biopsie hépatique doit être envisagée en cas de co-infection par le VHD ou de suspicion d'hépatite auto-immune, les méthodes non invasives n'étant pas validées pour l'évaluation de la fibrose liée à ces pathologies.

De nouvelles méthodes d'élastométrie hépatique, alternatives aux appareils habituellement utilisés dans les études (classiquement Fibroscan®, Echosens), en particulier sur les appareils d'échographie utilisés en radiologie conventionnelle se sont développées ces dernières années. Ceci promet une meilleure disponibilité de cet examen. Cependant, il est important de noter que les valeurs d'élastométrie semblent varier significativement selon l'appareil utilisé, et une validation de ces nouveaux appareils est nécessaire avant de pouvoir les utiliser à large échelle.

Les tests non invasifs biochimiques ne sont pas encore validés dans l'infection chronique par le VHB car ils risquent fortement de sous-estimer la fibrose hépatique. Peu d'études ont évalué la combinaison d'un marqueur sérique associé à l'élastométrie hépatique pour l'évaluation non invasive de la fibrose hépatique.

### 3.4. Recherche de facteurs de risque d'évolution défavorable

Certains facteurs sont identifiés comme à risque d'évolution défavorable, notamment pour le risque de progression de la fibrose ou le risque de CHC :

- Antécédent familial d'hépatopathie liée au VHB ou d'antécédent familial de CHC
- Autre pathologie hépatique (consommation excessive d'alcool et syndrome métabolique notamment)
- Co-infection VHD, VHC ou VIH.

La recherche de ces facteurs de risque par l'interrogatoire et les sérologies virales à la recherche de co-infections (VHC, VHD, VIH) est importante pour adapter la prise en charge. Ainsi, les critères de surveillance ou de mise en place d'un traitement antiviral peuvent être différents ou anticipés en cas de facteurs de risque d'évolution défavorable.

Il est recommandé de dépister les co-infections virales VHC, VHD et VIH au moment du diagnostic de l'infection chronique par le VHB. Pendant le suivi, cette recherche doit être effectuée en cas d'élévation des transaminases inexplicables, et doit être répétée de façon systématique, au moins annuellement, chez les patients exposés de manière permanente ou ceux à risque de recontamination, par exemple dans le cadre d'un usage de drogues intraveineuses, de séjour en zone d'endémie ou de relations sexuelles non protégées avec partenaires à risque (en particulier partenaires multiples, partenaires connus infectés par l'un de ces virus ou partenaires issus de zone d'endémie). Chez les patients avec sérologie VHC ou VHD positive, le dosage du niveau de répllication virale (ARN VHC ou ARN VHD respectivement) doit être effectué régulièrement afin d'évaluer la répllication virale et une potentielle ré-infection chez les patients précédemment guéris virologiquement.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une complication particulièrement sévère, dont le risque annuel est estimé à 2-5% chez les patients ayant une cirrhose (14). L'incidence du CHC chez les « porteurs inactifs » est plus faible, estimée à moins de 0,3% par an (15). Différents algorithmes ont été développés pour cibler les patients à risque de CHC (16). Ainsi, le score de risque PAGE-B est recommandé par l'AFEF pour amorcer un dépistage du CHC chez les patients porteurs chroniques du VHB. Il a été validé ces dernières années pour évaluer le risque d'évolution vers un CHC, en particulier chez les patients caucasiens durant les 5 premières années de traitement par entécavir (ETV) ou tenofovir disoproxil fumarate (TDF) (17), mais il semble également efficace dans la prédiction du CHC chez les

patients porteurs chroniques du VHB non traités. Il a l'avantage de reposer sur des paramètres facilement disponibles, à savoir l'âge, le sexe et le taux de plaquettes (Annexe 1). Il permet de catégoriser les patients selon leur risque de développer un CHC (faible pour un score < 10, intermédiaire pour un score entre 10 et 17, ou élevé en cas de score  $\geq 18$ ). Ainsi, les patients identifiés à faible risque de CHC peuvent ne pas bénéficier de surveillance en ce sens. De plus, le dosage régulier de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) est recommandé chez les patients à risque de CHC, en particulier en cas de nodule hépatique identifié sur un examen d'imagerie.

### 3.5. Évaluation du risque de transmission

L'interrogatoire permet d'identifier certaines situations à risque de transmission du VHB, pouvant parfois justifier l'introduction d'un traitement, non pas pour un bénéfice individuel mais dans l'objectif d'un bénéfice collectif avec diminution du risque de transmission.

C'est par exemple le cas chez les professionnels de santé porteurs chroniques du VHB et chez les patients ayant des rapports sexuels non protégés avec des personnes non immunisées contre le VHB, en particulier en cas d'ADN VHB élevé.

Chez les femmes enceintes positives pour l'Ag HBs, le dosage de l'ADN VHB au troisième trimestre permet d'évaluer le risque de transmission mère-enfant du VHB et discuter de l'introduction d'un traitement antiviral en fonction (cf chapitre dédié).

### 3.6. Autres marqueurs

#### 3.6.1. Dosage quantitatif de l'Ag HBs

L'Ag HBs est le déterminant antigénique commun aux 3 glycoprotéines de l'enveloppe du VHB. Le dosage quantitatif de l'Ag HBs n'est pas utile au diagnostic initial. En revanche, son évolution peut aider à la prise en charge des patients. Il a par exemple une valeur pronostique dans la survenue du CHC et peut prédire la réponse au traitement antiviral, permettant ainsi de l'interrompre dans certaines situations (inefficacité ou réponse prolongée) (1,18).

#### 3.6.2. Génotypage VHB

Il existe 10 génotypes de VHB (A à J), essentiellement liés aux zones géographiques correspondant à la contamination. La détermination du génotype n'est pas nécessaire au diagnostic de l'infection chronique par le VHB (1,8,9,18) et n'est pas effectuée en routine. Si un traitement par interféron pégylé est envisagé, la connaissance du génotype peut être utile pour identifier les meilleurs candidats, certains génotypes ayant une meilleure sensibilité au traitement.

#### 3.6.3. Recherche de résistance aux antiviraux

La résistance aux antiviraux est exceptionnelle depuis l'utilisation d'analogues nucléos(t)idiques à haute barrière de résistance. En l'absence de réponse primaire au traitement antiviral, la priorité est d'évaluer la bonne observance du traitement. La recherche de résistance aux antiviraux n'est pas recommandée pour définir la stratégie thérapeutique. En revanche, elle peut être utile chez les patients

observants traités par analogues nucléos(t)idiques chez qui une élévation de l'ADN VHB est constatée après une réponse initiale (élévation de l'ADN VHB > 1 log par rapport au nadir, ou ADN VHB à nouveau détectable si indétectable antérieurement). Elle peut également être utile chez les patients pré-exposés aux analogues de première génération (lamivudine notamment). Cet examen n'est pas disponible dans tous les laboratoires, et il peut être justifié de s'adresser au centre expert le plus proche pour en valider l'indication.

### **3.6.4. Nouveaux biomarqueurs**

Certains marqueurs permettent une meilleure appréciation de l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc, sans interférence de l'ADN viral potentiellement intégré, par exemple les antigènes dérivés du gène codant la capsid (AgHBcr) et l'ARN du VHB.

En effet, l'ADNccc est à l'origine d'un ARN pré-génomique, qui est encapsidé avant d'être rétrotranscrit en ADN partiellement double brin. L'ARN circulant du VHB semble corrélé avec les intermédiaires de réplication intra-hépatiques, mais de façon moindre avec l'ADNccc. Cependant, la détection d'ARN du VHB est particulièrement difficile en raison de l'absence de standardisation des techniques et des interférences avec la grande quantité d'ADN viral.

Les AgHBcr ont un taux sanguin qui dépend du stade d'infection et semble corrélé à l'ADN intracellulaire et à l'ADNccc, mais ce dosage peut manquer de spécificité.

Ainsi, ces nouveaux marqueurs virologiques du VHB ne sont pas recommandés en dehors de programmes de recherche (11).

Tableau 3 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non
Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Non	Prise en charge VHB	Non	Oui	R : non V : non
Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non
Ferraz, Braz J Infect Dis 2020, Brésil	Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non

Tableau 4 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<b>EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe</b>	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	1) infection chronique Ag HBe +, 2) hépatite chronique Ag HBe +, 3) infection chronique Ag HBe -, 4) hépatite chronique Ag HBe -, 5) phase Ag HBs -
<b>Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis</b>	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatite B chronique : Ag HBs + &gt; 6 mois, ADN VHB variable (typiquement &gt; 20 000 si Ag HBe +, 2 000-20 000 si Ag HBe -), transaminases normales ou élevées, histologie = hépatite chronique, nécroinflammation ou fibrose</li> <li>- Immunotolérant : Ag HBs + &gt; 6 mois, Ag HBe +, ADN VHB très élevé (&gt; 1 million UI/mL typiquement), transaminases normales ou légèrement élevées, histologie = pas de fibrose et inflammation minimale</li> <li>- Hépatite B immuno-active : Ag HBs + &gt; 6 mois, ADN VHB &gt; 20 000 UI/mL si Ag HBe+ et 2 000 si Ag HBe -, transaminases élevées de façon intermittente ou persistante, histologie = hépatite chronique avec nécroinflammation modérée à sévère avec ou sans fibrose</li> <li>- Hépatite B inactive : Ag HB+ &gt; 6 mois, Ag HBe -, Ac anti HBe +, ADN VHB &lt; 2 000 UI/mL, transaminases normales, histologie = pas de nécroinflammation</li> </ul>
<b>Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite</b>	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	ALAT, évaluation fibrose, Ag HBs, Ag HBe, ADN VHB
<b>Ferraz, Braz J Infect Dis 2020, Brésil</b>	Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B	<p>Dépistage par Ag HBs et anti HBs. Anti HBc si VIH ou immunodéprimés (niveau II-1)</p> <p>Ag HBs quantitatif utile pour l'évaluation des patients Ag HBe -, pour caractériser à quel stade est le patient et aider à la décision d'arrêt de traitement (niveau II-1)</p> <p>Ag HBs quantitatif utile pour patients Ag HBe+ pour décider l'arrêt du traitement par Peg IFN (niveau I)</p> <p>Génotypage VHB justifié uniquement chez Ag HBe+ qui peuvent être traités par IFN et si Ag HBs quantitatif disponible (niveau II-1)</p> <p>La recherche de résistance antivirale n'est pas justifiée pour définir la stratégie thérapeutique, en particulier si on prévoit la mise sous TDF (niveau II-2). Elle peut être utile chez les patients traités et observants chez qui on constate une élévation de la ADN VHB après une réponse initiale (niveau II-1)</p>

## Proposition de recommandations

Lors du diagnostic de portage chronique du VHB, défini par la persistance de l'Ag HBs au-delà de 6 mois, il est recommandé d'effectuer les examens suivants (grade A) :

- Ag HBe, Ac anti-HBe, ADN VHB quantitatif
- Sérologies VHC, VHD, VIH
- Numération formule-sanguine, plaquettes, ASAT, ALAT, TP, albumine, alpha-foetoprotéine
- Clairance de la créatinine
- Echographie-Doppler hépatique pour évaluation de la morphologie hépatique, recherche de signes d'hypertension portale et de nodule hépatique
- Elastométrie hépatique pour évaluation de la fibrose hépatique
- Une biopsie hépatique doit être discutée en cas d'élastométrie ininterprétable, si l'évaluation de la fibrose peut changer la prise en charge.

Il est recommandé de dépister le VHB chez les personnes de l'entourage proche des patients porteurs chroniques du VHB (partenaires sexuels, personnes partageant le foyer, enfants) et de les vacciner si leur sérologie est négative (Ag HBs –, Ac anti-HBs –, Ac anti-HBc –) (grade A).

Il n'est pas recommandé d'effectuer un dosage d'Ag HBs quantitatif et un génotype du VHB dans le cadre du bilan initial (grade A). \*

Il est recommandé d'effectuer la recherche de résistance aux antiviraux en cas d'élévation de l'ADN VHB quantitatif après une réponse virologique initiale chez les patients traités et observants (grade A).

Il est recommandé de dépister les co-infections VHC, VHD et VIH au moins annuellement chez les personnes présentant des facteurs de risque persistants d'exposition à ces virus (notamment usage de drogues intraveineuses, rapports sexuels non protégés, séjours en pays de forte endémie) ou en cas d'élévation des transaminases inexplicables (grade A).

\* Le dosage d'Ag HBs quantitatif et le génotype du VHB ne sont pas utiles au diagnostic mais peuvent avoir une valeur pronostique et intervenir dans les décisions thérapeutiques pendant l'évolution.

## 4. Quels sont les objectifs du traitement ?

La perte spontanée de l'Ag HBs ne survient que dans une faible proportion de cas (moins de 1% par an). La survenue de complications liées au VHB est significativement diminuée par l'obtention d'un contrôle de la réplication virale, défini par une virosuppression (ADN VHB indétectable), et des ALAT normales. L'objectif principal du traitement antiviral disponible actuellement est d'obtenir une virosuppression au long cours (1,9,19,20), définie par un ADN VHB < 10-15 UI/mL (obtenu à partir d'une trousse sensible). En effet, celle-ci est associée à une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire hépatique et à un ralentissement des processus fibrosants hépatiques, favorisant la survenue du CHC. Cela permet d'améliorer la survie et la qualité de vie, prévenir la progression de la maladie (évolution vers la fibrose, survenue d'une décompensation de cirrhose) et le développement d'un CHC. De plus, cela permet de diminuer le risque de contamination, par exemple dans le cadre de la prévention de la transmission mère-enfant, chez les professionnels de santé porteurs chroniques du VHB et dans toutes les situations favorables à la transmission du virus (voie sexuelle, usage de drogues intraveineuses...). Il est à noter que l'utilisation d'un même réactif pour le dosage de l'ADN VHB est souhaitable durant le suivi sous traitement antiviral, afin de s'affranchir d'un biais de mesure.

Chez les patients porteurs de l'Ag HBe, un des objectifs secondaires est la perte de l'Ag HBe (1,9,20), le plus souvent associée à la détection d'Ac anti-HBe (incidence de la séroconversion spontanée estimée à 8% par an environ). Celle-ci témoigne d'un contrôle immunitaire partiel de l'infection chronique par le VHB. Ceci peut inciter à une décision d'interruption de traitement, sous réserve d'une surveillance biologique rapprochée à la recherche d'une séroréversion, définie par la réapparition de l'Ag HBe.

Le plus souvent, la virosuppression sous traitement est associée à une normalisation du bilan hépatique, notamment en l'absence de cofacteurs d'hépatopathie. Cependant, il arrive de constater une élévation paradoxale des ALAT, pouvant témoigner d'une reconstitution immunitaire et d'une séroconversion en cours (perte de l'Ag HBe ou de l'Ag HBs).

Tableau 5 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : oui V : non
Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non
Davies, ASHM, 2017, Australie	Treatment of chronic hepatitis B virus infection	Oui	Traitement du VHB	Non	Non	R : non V : non
Ghany, Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017, Etats-Unis	Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon	Oui	Traitement du VHB	Non	Non	R : non V : non

Tableau 6 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<p><b>EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe</b></p>	<p>EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection</p>	<p>Améliorer survie et qualité de vie, prévenir la progression de la maladie et le développement d'un CHC, prévention transmission mère-enfant et réactivation VHB, prévention et traitement manifestations extra-hépatiques.</p> <p>L'idéal est la perte de l'Ag HBs mais on peut se contenter d'une virosuppression au long terme, d'une perte de l'Ag HBe, normalisation ALAT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse virologique : <ul style="list-style-type: none"> <li>o Si analogues : réponse virologique = PCR indétectable (&lt; 10 UI/mL).</li> </ul> </li> </ul> <p>Absence de réponse primaire = diminution de moins d'1 log de ADN après 3 mois de traitement</p> <p>Réponse partielle = diminution de plus d'1 log de ADN mais persistance d'un ADN détectable après 12 mois de traitement chez patients compliants.</p> <p>Poussée virologique = augmentation ADN de plus d'1 log par rapport à la valeur la plus basse sous traitement (peut précéder une poussée biochimique avec élévation ALAT)</p> <p>Résistance du VHB aux analogues = sélection de variants VHB avec substitutions d'AA</p> <p>RVS = ADN &lt; 2 000 UI/mL après plus de 12 mois après l'arrêt du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Si PegIFNa : réponse virologique = ADN &lt; 2 000 U /mL (souvent évaluée à M6 et à la fin du traitement)</li> </ul> <p>RVS = ADN &lt; 2 000 UI/mL plus de 12 mois après l'arrêt du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réponse sérologique : perte Ag HBe +/- séroconversion anti-HBe (chez Ag HBe+), perte Ag HBs +/- séroconversion anti-HBs</li> <li>• Réponse biochimique : normalisation ALAT (&lt; 40 U/L). À noter fluctuations fréquentes ALAT dans le temps donc suivi au moins tous les 3 mois pendant 1 an sous traitement pour conclure à réponse biochimique.</li> <li>• Réponse histologique : diminution de l'activité nécrotico-nflammatoire de 2 points au moins sur l'index d'activité histologique, sans aggravation de la fibrose par rapport aux précédents prélèvements.</li> </ul>
<p><b>Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite</b></p>	<p>SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update</p>	<p>Objectif principal = virosuppression</p> <p>Objectif accessoire = perte Ag HBe si + antérieurement</p> <p>Objectif ultime = perte Ag HBs</p> <p>Objectif secondaire = réponse biochimique avec normalisation ALAT (souvent atteint si virosuppression)</p>

<b>Davies, ASHM, 2017, Australie</b>	Treatment of chronic hepatitis B virus infection	ALAT normales, perte Ag HBe si +, virosuppression prolongée (ADN <2 000 UI/mL si PegIFN et indétectable si analogues), perte Ag HBs avec ou sans séroconversion HBs, réduire risque progression vers cirrhose et CHC
<b>Ghany, Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017, Etats-Unis</b>	Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Risque de complications liées au foie (cirrhose, décompensation hépatique et CHC) fortement corrélé à ADN VHB et taux d'ALAT</li> <li>– Séroconversion HBe associée à diminution ADN VHB, normalisation ALAT et régression activité nécrotico-inflammatoire hépatique -&gt; associée à augmentation survie et amélioration CDJ cliniques</li> <li>– Perte Ag HBs est l'objectif idéal mais rarement atteint avec le traitement. Elle est associée à une diminution du risque de cirrhose et d'hépatopathie terminale mais risque de CHC persistant, en particulier si cirrhose sous-jacente ou si perte Ag HBs après 50 ans.</li> <li>– Virosuppression au long cours associée à une amélioration de la fibrose voire régression de la cirrhose -&gt; objectif principal</li> </ul>

### **Proposition de recommandations**

L'objectif principal du traitement antiviral est l'obtention d'une virosuppression stable sur le long terme, authentifiée par un ADN VHB quantitatif indétectable (ADN VHB < 10-15 UI/mL) (grade A).

Les objectifs secondaires sont (grade A) :

- la perte de l'Ag HBe chez les patients porteurs de l'Ag HBe
- la perte de l'Ag HBs
- la stabilisation voire l'amélioration de l'activité nécrotico-inflammatoire et de la fibrose
- la diminution du risque de complications (cirrhose, CHC).

# 5. Quelles sont les indications thérapeutiques chez les personnes infectées chroniquement par le VHB ?

L'introduction d'un traitement antiviral contre le VHB peut être recommandée dans le but d'obtenir un bénéfice individuel pour le patient infecté ou un bénéfice collectif pour son entourage et les personnes qu'il expose au risque de contamination.

D'un point de vue individuel, le traitement peut avoir un objectif curatif ou préventif. Il est curatif chez les patients ayant une atteinte hépatique ou extra-hépatique significative liée au VHB, que nous allons définir ci-dessous. Il est préventif afin d'éviter la survenue de certaines complications liées au VHB chez des patients identifiés comme à risque.

D'un point de vue collectif, le traitement de l'infection virale B permet de diminuer significativement le risque de transmission. Il est recommandé dans certaines situations spécifiques que nous allons détailler par la suite, y compris chez les patients n'ayant pas d'indication à un traitement antiviral sur le seul stade de leur infection.

## 5.1. Traitement des patients ayant une atteinte d'organe significative liée au VHB

### 5.1.1. Traitement des atteintes hépatiques significatives liées au VHB

#### 5.1.1.1. Chez les patients ayant une hépatopathie chronique avancée / cirrhose

Le traitement antiviral est recommandé par toutes les sociétés savantes en cas de cirrhose avec ADN VHB détectable, quel que soit le taux d'ALAT (1,8,9,18,19,21). En effet, il a été démontré dans de multiples études que le contrôle virologique acquis par le traitement antiviral était associé à une diminution du risque de décompensation de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire, ainsi qu'à une diminution de la mortalité liée aux complications hépatiques. En cas de cirrhose décompensée, il est recommandé d'adresser le patient à un centre de transplantation hépatique, après avoir débuté le traitement antiviral. De plus, il a été montré que le traitement permet une régression de la fibrose, y compris au stade de cirrhose.

En cas de cirrhose avec ADN VHB indétectable sur plusieurs prélèvements, le traitement n'est pas recommandé de façon consensuelle. Il peut ne pas être proposé si le patient est suivi régulièrement, afin de dépister une éventuelle réactivation virale B.

Par extension, les différentes sociétés savantes recommandent l'introduction d'un traitement antiviral à partir d'un stade d'hépatopathie chronique avancée. En l'absence de biopsie hépatique disponible, une élastométrie hépatique évocatrice d'une fibrose à un stade supérieur ou égal à F3 (élastométrie hépatique par Fibroscan® > 9 kPa en cas d'ALAT normales et > 12 kPa en cas d'ALAT élevées) est une indication au traitement antiviral. Un résultat dans la zone grise, entre 6 et 9/12 kPa selon le taux d'ALAT, peut faire discuter la pratique d'une biopsie hépatique.

### 5.1.1.2. Chez les patients ayant un carcinome hépatocellulaire

La survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le cadre d'une infection chronique par le VHB est une indication à part entière au traitement antiviral, quels que soient le stade de l'infection virale B, le stade de fibrose hépatique et le stade du CHC (21). Il a en effet été démontré que le traitement antiviral était associé à une augmentation significative de la survie globale et de la survie sans progression du CHC, ainsi qu'à une diminution significative du risque de récurrence après traitement curatif d'un CHC.

### 5.1.1.3. Chez les patients ayant une hépatite chronique Ag HBe + ou Ag HBe –

Le traitement antiviral est recommandé chez les patients qui présentent une répllication virale à l'origine d'une activité histologique et biochimique significative, correspondant aux stades d'hépatite chronique VHB Ag HBe + ou Ag HBe – (1,8,9,20). En effet, ces patients sont particulièrement à risque de progression de la fibrose et de carcinome hépatocellulaire du fait de l'activité nécrotico-inflammatoire hépatique.

Selon les différentes sociétés savantes, les seuils d'ALAT et d'ADN VHB diffèrent pour recommander l'introduction d'un traitement antiviral, ou justifier la réalisation d'une biopsie hépatique. De façon générale, le traitement antiviral est recommandé chez les patients ayant une élévation des ALAT > 1-2 N et un ADN VHB > 2 000-20 000 UI/mL (18,19,21), avec des seuils souvent plus bas chez les patients Ag HBe – (Tableau B). Si ces caractéristiques biologiques sont identifiées pour la première fois chez un patient, il est recommandé par les sociétés savantes d'effectuer un nouveau contrôle biologique entre 3 et 6 mois, avant d'introduire le traitement, afin d'identifier une éventuelle séroconversion HBe spontanée, fréquemment associée à une élévation transitoire des ALAT et de l'ADN VHB.

Tableau B : Indications à un traitement antiviral en cas d'hépatite chronique VHB selon les principales recommandations internationales (1,8,12)

		EASL	AASLD	APASL
Ag HBe +	Indication traitement	Si ALAT > 2N et ADN VHB > 20 000 UI/mL Si ALAT > N, ADN VHB > 2 000 UI/mL et lésions histologiques au moins modérées	Si ALAT > 2N et ADN VHB > 20 000 UI/mL	Si ALAT > 2N et ADN VHB > 20 000 UI/mL
	Biopsie hépatique	Recommandée si ALAT > N et ADN VHB > 2 000 UI/mL Non nécessaire si ALAT > 2N et ADN VHB > 20 000 UI/mL	Non nécessaire si ALAT > 2N et ADN VHB > 20 000 UI/mL	Recommandée
Ag HBe –	Indication traitement	Si ALAT > N et ADN VHB > 2 000 UI/mL	Si ALAT > 2N et ADN VHB > 2 000 UI/mL	Si ALAT > 2N et ADN VHB > 2 000 UI/mL
	Biopsie hépatique	Recommandée avant traitement	Non nécessaire	Non nécessaire si test non invasif de fibrose avant traitement

Chez les patients ayant un profil sérologique sans Ag HBe et présentant une élévation des ALAT entre 1 et 2N et un ADN VHB > 2 000 UI/mL, il est recommandé de surveiller ces marqueurs tous les 3 à 6 mois et d'envisager une biopsie hépatique selon l'âge du patient (« âge avancé » selon les recommandations européennes (EASL) (1), > 40 ans selon les recommandations américaines (AASLD) (8), > 35

ans selon les recommandations asiatiques (APASL) (12)) ou en cas d'antécédent familial de CHC ou de cirrhose, basant ainsi l'indication du traitement sur les arguments histologiques d'une inflammation sévère ou d'une fibrose significative. Un traitement antiviral peut également être proposé d'emblée chez ces patients.

Les recommandations saoudiennes (SASLT) préconisent la prescription d'un traitement antiviral pour les patients non cirrhotiques ayant un ADN VHB > 2 000 UI/mL, des ALAT > 40 UI/L et une histologie montrant une activité nécrotico-inflammatoire modérée ou fibrose modérée, ainsi que chez ceux ayant un ADN VHB > 20 000 UI/mL et des ALAT > 2N, sans nécessité de biopsie (9).

### **5.1.2. Traitement des manifestations extra-hépatiques du VHB**

Les manifestations extra-hépatiques liées au VHB peuvent être variées (vascularites, purpuras, périar-  
térites noueuses, arthralgies, neuropathies périphériques, glomérulopathies, cryoglobulinémies mixtes...). Elles sont une indication à part entière au traitement par analogues nucléos(t)idiques si l'ADN VHB est détectable, quelle que soit l'atteinte hépatique associée (1,3,4,10,12,14). Le traitement par interféron est contre-indiqué si ces manifestations sont immuno-médiées car il risque de les aggraver.

## **5.2. Traitements des patients à risque de complications liées au VHB**

### **5.2.1. Traitement des patients à risque de progression de la fibrose / évolution vers la cirrhose**

De multiples études ont démontré un risque d'évolution de la fibrose vers la cirrhose, ainsi que de décompensation de la cirrhose et de CHC, augmenté en cas de co-infection VHB avec le VIH, le VHC ou le VHD. De plus, il existe un risque de réactivation VHB lors du traitement de ces autres virus. Ainsi, il est recommandé de traiter les patients co-infectés (cf chapitre dédié) (21).

Par ailleurs, certains patients sont identifiés comme à haut risque d'évolution vers la cirrhose, notamment ceux ayant un antécédent familial au premier degré de cirrhose (avis d'experts), ce qui justifie de l'introduction d'un traitement antiviral dès lors qu'ils ont un Ag HBs +, quels que soient leur taux de transaminases, leur ADN VHB et leur statut de fibrose (1,8,9,18,20).

En revanche, les patients présentant des cofacteurs d'hépatopathie, tels qu'une consommation excessive d'alcool ou un syndrome métabolique, ne relèvent pas d'une indication à un traitement antiviral en l'absence des critères usuels reposant sur le taux de transaminases, l'ADN VHB et le statut de fibrose. Cependant, il paraît raisonnable de les surveiller de façon rapprochée, avec réévaluation virologique et de la fibrose régulière, afin de ne pas retarder l'indication à un traitement antiviral s'il est justifié.

### **5.2.2. Traitement des patients à risque de carcinome hépatocellulaire**

Il est proposé dans les recommandations EASL, AASLD et APASL de traiter les patients ayant un antécédent familial de CHC (1,8,9,18,20) (niveau de preuve faible).

De plus, le score PAGE-B permet de catégoriser les patients selon leur risque de développer un CHC (faible en cas de score < 10, intermédiaire en cas de score entre 10 et 17, ou élevé en cas de score  $\geq 18$ ) (Annexe 1) (17). Ainsi, les patients identifiés à faible risque de CHC peuvent ne pas bénéficier de surveillance en ce sens. Cependant, l'indication à un traitement antiviral chez les patients ayant un risque intermédiaire ou élevé n'a pas été validée pour l'instant.

## 5.2.3. Traitement des patients ayant une infection chronique VHB

### 5.2.3.1. Infection chronique VHB Ag HBe + (= immunotolérants)

Peu de données permettent d'affirmer qu'un traitement antiviral serait bénéfique chez les patients au stade d'infection chronique Ag HBe +. En effet, il a été suggéré que ces patients sont à faible risque de progression de la fibrose hépatique mais à haut risque de survenue de CHC en raison de la forte élévation de l'ADN VHB, corrélée à l'activité nécrotico-inflammatoire hépatique, et en particulier en cas d'exposition prolongée au virus (à savoir au-delà de l'âge de 30 à 40 ans en cas de contamination mère-enfant) (18). Par ailleurs, le traitement permettrait potentiellement une diminution du risque de transition en phase d'hépatite chronique Ag HBe+. Cependant, il est difficile d'obtenir une virosuppression ou une séroconversion HBe à cette phase, et la prescription d'un traitement antiviral risquerait d'être très prolongée, avec un risque potentiel de développement de résistance au long cours et de survenue d'effets indésirables. De plus, il n'a pas été démontré de façon prospective de diminution du risque de cirrhose, de CHC ou de mortalité liée à la maladie hépatique à l'introduction d'un traitement antiviral dans cette indication. Seule une cohorte rétrospective suggère une moindre incidence de CHC et de cirrhose chez les patients traités à ce stade, comparativement aux patients non traités.

Ainsi, les recommandations préconisant le traitement antiviral dans ce contexte relèvent d'avis d'experts. L'AASLD préconise le traitement des patients au stade d'infection chronique Ag HBe+ uniquement s'ils sont âgés de plus de 40 ans avec un ADN VHB > 1 million UI/mL et une activité nécrotico-inflammatoire ou fibrose significative à la biopsie hépatique (8). L'EASL suggère un traitement au-delà de l'âge de 30 ans, quelle que soit l'atteinte histologique (1), et propose un suivi tous les 3 à 6 mois en l'absence de traitement, afin d'évaluer régulièrement le risque de CHC, de réactivation et de transmission. L'APASL recommande à ce stade d'infection chronique VHB Ag HBe+ une surveillance biologique associée à une évaluation non invasive de la fibrose tous les 3 mois, devant conduire à une biopsie hépatique si elle est évocatrice de fibrose au moins significative, et d'introduire un traitement antiviral en cas de fibrose significative ou d'inflammation sévère à l'histologie, ou en cas d'antécédent familial de CHC ou de cirrhose (12). Les recommandations saoudiennes (SASLT) préconisent un traitement antiviral chez les patients ayant une infection chronique VHB Ag HBe+ au-delà de 30 ans, quelle que soit l'atteinte histologique (avis d'experts) (9).

Par ailleurs, il peut être proposé un traitement antiviral chez les femmes en âge de procréer, avant un éventuel projet de grossesse, notamment dans un objectif de séroconversion, par exemple chez les femmes ayant un profil prédictif de bonne réponse virologique à l'IFN-PEG (cf chapitre dédié), mais ceci concerne une minorité de patientes en France. Cela ne doit cependant pas retarder un projet de grossesse s'il est souhaité prochainement.

### 5.2.3.2. Infection chronique VHB Ag HBe – (= porteurs inactifs)

De la même façon, le bénéfice d'un traitement antiviral n'a pas été démontré chez les patients au stade d'infection chronique Ag HBe – et les sociétés savantes ne recommandent pas l'introduction d'un traitement antiviral à ce stade, sous réserve d'un faible niveau de preuve (avis d'experts). En revanche, il est recommandé de contrôler régulièrement le taux d'ALAT s'il est normal, afin de vérifier qu'il est persistant et que le patient n'est pas au stade d'hépatite chronique Ag HBe – avec taux d'ALAT fluctuant, ce qui justifierait l'indication à un traitement antiviral.

### 5.2.4. Traitement des patients à risque de réactivation du VHB

La réactivation virale B correspond à une augmentation de la réplication virale, associée parfois à la survenue d'une activité nécrotico-inflammatoire hépatique, chez des patients qui avaient une infection chronique VHB sans Ag HBe ou au stade de guérison fonctionnelle. Dans ce dernier cas, la réapparition de l'Ag HBs peut être constatée : cela concerne essentiellement les patients ayant un profil sérologique d'Ac anti-HBc isolés, mais peut également affecter ceux ayant des Ac anti-HBs. Parfois, seule une élévation de l'ADN VHB de plus d'1 log peut être constatée en premier lieu, sans modification du profil sérologique, suivie généralement d'une élévation des ALAT, voire dans les formes sévères d'un ictère ou d'une insuffisance hépatocellulaire.

Même si la réactivation VHB peut survenir spontanément, elle est le plus souvent favorisée par une immunosuppression. Cette immunosuppression peut être liée à une pathologie sous-jacente, ou à un traitement médicamenteux.

Le pronostic de la réactivation VHB est sombre, d'une part en raison des risques d'atteinte hépatique potentiellement sévère, et d'autre part en raison de la nécessité fréquente d'arrêter les immunosuppresseurs pour une période plus ou moins longue, associée à une augmentation de la morbi-mortalité de la maladie sous-jacente.

Le risque de réactivation dépend du statut sérologique et virologique VHB du patient, ainsi que de la maladie à l'origine de l'immunosuppression et des agents immunosuppresseurs utilisés :

#### a. Statut sérologique et virologique VHB

Les principaux facteurs de risque virologiques de réactivation VHB sont, par ordre décroissant : un ADN VHB > 2 000 UI/mL, la positivité de l'Ag HBs et de l'Ag HBe. Chez les patients présentant une guérison fonctionnelle (Ag HBs –), le risque est moins important en cas de positivité des Ac anti-HBs, surtout à titre élevé. Cependant, le titre d'Ac anti-HBs n'intervient pas dans la décision d'introduire une prophylaxie antivirale.

#### b. Pathologie sous-jacente

Le risque de réactivation VHB est maximal dans le cas des hémopathies, notamment lymphomes et leucémies aiguës, et dans une moindre mesure dans le cas de pathologies auto-immunes. Il est décrit dans les études comme encore moins important chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et les patients transplantés rénaux. Une des situations particulièrement à risque de réactivation est la greffe de cellules souches ou d'organe solide chez un receveur sans Ac anti-HBs ou à taux faible, provenant d'un donneur ayant des Ac anti-HBc + : cette situation impose une prophylaxie antivirale systématique.

### c. Traitement immunosuppresseur

Les traitements immunosuppresseurs sont classiquement décrits comme associés à un risque de réactivation VHB élevé (>10%), modéré (1-10%) ou faible (1%), mais ce niveau de risque peut varier selon le type de pathologie sous-jacente et le statut sérologique VHB du patient.

Le plus souvent, les traitements considérés comme à haut risque de réactivation sont les traitements induisant une immunosuppression lymphocytaire B, en particulier le Rituximab, et les dérivés d'anthracyclines, y compris ceux utilisés dans les chimio-embolisations de CHC. Les anti-TNF alpha, les inhibiteurs de tyrosine kinase ou anti-interleukines et les corticoïdes systémiques > 10 mg/j sont le plus souvent considérés comme à risque modéré de réactivation. Enfin, le Methotrexate, les thiopurines et les corticoïdes intra-articulaires ou systémiques à faible dose ou de courte durée sont classiquement décrits comme à faible risque de réactivation. (23)

Ainsi, il est recommandé, lors du diagnostic d'une pathologie pouvant conduire à l'introduction d'une immunosuppression (hémopathie, néoplasie avec indication de chimiothérapie systémique, pathologie inflammatoire ou auto-immune), de dépister l'infection chronique par le VHB par la recherche d'Ag HBs, Ac anti-HBc et Ac anti-HBs systématiquement avant la mise sous immunosuppresseur (1,8,9,21,24–26) et de compléter par le dosage de l'ADN VHB si l'Ag HBs ou l'Ac anti-HBc sont positifs :

- Si le patient a un profil sérologique négatif contre le VHB (Ag HBs, Ac anti-HBc et Ac anti-HBs –), il est recommandé de lui proposer une vaccination contre le VHB. Le schéma vaccinal classique comporte 3 injections en 6 mois (M0, M1, M6). Un schéma vaccinal accéléré peut être proposé dans les situations où l'obtention rapide d'une protection vaccinale contre le VHB est souhaitable, incluant l'indication à un traitement immunosuppresseur. La vaccination anti-VHB ne doit en aucun cas retarder le début du traitement immunosuppresseur s'il est urgent, notamment une chimiothérapie anti-cancéreuse ou des anti-rejets après transplantation. Le schéma vaccinal accéléré repose sur 3 injections en 21 jours (J0, J7-J10, J21), suivies d'un rappel à 12 mois (27). De plus, une réinjection vaccinale est possible en fin de schéma vaccinal si le taux d'Ac anti-HBs est négatif ou faible. En cas de greffe de cellules souches ou d'organe solide provenant d'un donneur ayant des Ac anti-HBc +, la prophylaxie antivirale est systématique en raison d'un risque de réactivation élevé, jusqu'à 12 mois après la fin du traitement immunosuppresseur en cas d'allogreffe de cellules souches (28) et à vie en cas de greffe d'organe solide.
- Si le patient a un profil sérologique en faveur d'un antécédent d'infection contre le VHB, l'indication du traitement antiviral B doit être discuté au cas par cas selon le risque de réactivation.
  - Chez les patients ayant une hépatite B active, il est préconisé de décaler si possible la chimiothérapie immunosuppressive jusqu'à obtenir des transaminases < 3N, après introduction du traitement antiviral.
  - Si l'infection chronique par le VHB est inactive et qu'un traitement antiviral préventif d'une réactivation VHB est décidé, en raison d'un risque de réactivation estimé au moins modéré (>1%), il est préconisé de débiter le traitement antiviral si possible dans les 1 à 3 semaine(s) précédant l'introduction du traitement immunosuppresseur, ou au plus tard de façon concomitante à l'introduction du traitement immunosuppresseur. Le traitement recommandé est un analogue nucléos(t)idique à haute barrière de résistance, à savoir l'entecavir (ETV) ou le tenofovir disoproxil fumarate (TDF), et sa poursuite est recommandée jusqu'à 12 mois après la fin du traitement immunosuppresseur car le risque d'hépatite aiguë, potentiellement sévère, en rapport avec une réactivation du VHB lors de la restauration immunitaire persiste

après l'arrêt du traitement immunosuppresseur. En cas de traitement par Rituximab, la poursuite du traitement antiviral est par précaution recommandée jusqu'à 18 voire 24 mois, en raison d'un risque élevé de réactivation VHB. La lamivudine n'est pas recommandée en raison d'un risque de résistance élevé (environ 30% à 1 an). Sous prophylaxie antivirale, la surveillance du bilan hépatique et de l'ADN VHB est recommandée tous les 3 mois, jusqu'à la fin de la prophylaxie. Il a été démontré une augmentation de la survie si l'ADN VHB diminue de plus de 2 log après 2 semaines de traitement antiviral.

- Enfin, si l'indication à un traitement prophylactique n'est pas retenue en raison d'un risque de réactivation estimé faible, il est recommandé de surveiller le bilan hépatique tous les 1 à 3 mois, avec dosage de l'ADN VHB tous les 3 mois jusqu'à 12 mois après la fin du traitement immunosuppresseur.

En cas de réactivation VHB, l'introduction d'un traitement antiviral par analogue à haute barrière de résistance (ETV ou TDF) est recommandée dès que possible (1), parfois associée à l'interruption du traitement immunosuppresseur, ce qui dépend de la sévérité de la réactivation (classiquement ALAT > 5N ou ictère). Parfois, la seule interruption de l'immunosuppresseur, qui doit être discutée collégialement avec le prescripteur, peut diminuer ou arrêter la réplication VHB.

Chez les patients transplantés hépatiques ayant un antécédent d'infection par le VHB, la prévention de la récurrence après transplantation / ré-infection du greffon repose sur l'association d'immunoglobulines anti-VHB et un analogue à haute barrière de résistance, avec possibilité d'arrêter les immunoglobulines au long cours chez les patients à faible risque de récurrence (ADN VHB indétectable au moment de la transplantation hépatique, sans co-infection, sans CHC, sans Ag HBe) (1,11). Chez les patients transplantés hépatiques négatifs pour l'Ag HBs mais avec un greffon ayant un antécédent d'infection par le VHB (donneur avec Ac anti-HBc +), le traitement préventif de réactivation repose sur un analogue nucléosidique (TDF ou ETV).

## **5.3. Traitement en vue de la prévention d'une transmission**

### **5.3.1. Prévention de la transmission mère-enfant (cf chapitre dédié)**

Un traitement antiviral par tenofovir est recommandé chez les femmes enceintes n'ayant pas d'indication personnelle à un traitement au plan hépatique ou extra-hépatique, mais considérées comme à risque de transmission mère-enfant en raison d'un ADN VHB élevé (au-delà de 200 000 UI/mL) (1,21), en vue de diminuer ce risque (cf chapitre dédié).

### **5.3.2. Prévention de la transmission non verticale**

Il existe un risque de transmission par voie sanguine ou sexuelle, corrélé au taux d'ADN VHB. Ainsi, il est recommandé de dépister les personnes de l'entourage proche des patients porteurs chroniques du VHB (partenaires sexuels, personnes partageant le foyer) et de les vacciner si leur sérologie est négative (Ag HBs –, Ac anti-HBs – et Ac anti-HBc –) (29). Il faut également informer les patients porteurs chroniques du VHB du risque potentiel de transmission et des mesures à mettre en place pour diminuer le risque de transmission (par exemple protection des rapports sexuels en l'absence de vaccination efficace du partenaire, absence de partage des rasoirs et brosses à dents au sein du foyer, nettoyage et couverture des plaies en cas de blessures...).

De plus, l'introduction d'un traitement antiviral peut se discuter chez les patients à haut risque de transmission, le plus souvent à un stade d'infection chronique Ag HBe + avec ADN VHB élevé, sans qu'ils n'aient d'indication personnelle hépatique à un traitement : professionnels de santé, usagers de drogues intraveineux partageant du matériel d'injection, patients dialysés ou personnes ayant des rapports sexuels non protégés avec des partenaires non immunisés contre le VHB. Ces indications de traitement sont à discuter au cas par cas selon l'estimation du risque de transmission.

#### 5.3.2.1. Cas particuliers des professionnels de santé

Concernant les professionnels de santé, il existe un risque de contamination, essentiellement lors de la manipulation d'aiguilles souillées par des fluides provenant de patients porteurs chroniques du VHB (sang, ascite, liquide pleural, liquide céphalo-rachidien...) (30,31). Ainsi, la vaccination anti-VHB est obligatoire en France pour tous les professionnels de santé (personnel médical, paramédical, technique et d'hygiène, étudiants médicaux et paramédicaux) lorsque la sérologie de dépistage est négative (Ag HBs –, Ac anti-HBs – et Ac anti-HBc –) (32). Cette stratégie de vaccination est relativement bien appliquée en Europe avec un taux de vaccination efficace estimé entre 70 et 95% (32,33). Une vérification du statut sérologique 2 à 3 mois après la fin du schéma vaccinal est recommandée, afin de proposer une répétition du schéma vaccinal initial en cas de non réponse, définie par un taux d'Ac anti-HBs inférieur à 10 mUI/mL (34). Après administration de 2 schémas vaccinaux complets, 5 à 10% des sujets immunocompétents sont non-répondeurs et gardent un statut sérologique négatif (Ag HBs –, Ac anti-HBs – et Ac anti-HBc –) (34,35). Enfin, la contamination horizontale du VHB peut se faire dans le sens inverse, avec une contamination de patients via des professionnels de santé porteurs chroniques du VHB, mais ce risque est faible dans la littérature (34,36–38). Dans les cas cliniques rapportant une telle transmission, le risque était maximal au stade d'Ag HBe + avec charge virale élevée (77% des cas), mais a également été décrit chez des professionnels de santé porteurs chroniques du VHB sans Ag HBe, la charge virale minimale décrite étant de  $2,5 \times 10^5$  copies/mL (soit environ 50 000 UI/mL) (36). Les situations considérées comme à risque de transmission sont celles où il existe un contact potentiel entre la peau du professionnel de santé et des instruments tranchants, des aiguilles ou des structures anatomiques pointues dans le corps humain (os, dents) (36,39). Depuis 30 ans, l'application de mesures de précaution telles que l'utilisation de matériel à usage unique et l'usage de gants lors de procédures exposant au sang, avec en particulier le doublement des paires de gants au bloc opératoire, a permis de nettement diminuer le risque de transmission du VHB aux patients via les professionnels de santé. Certains pays recommandent l'éviction de certaines procédures à risque pour les professionnels de santé porteurs chroniques du VHB avec Ag HBe + et ADN VHB élevé ( $> 10^3$  ou  $> 10^4$  copies/mL dans certaines recommandations (soit environ 200 ou 2 000 UI/mL respectivement), absence de seuil précisé dans d'autres) (36). En Europe, le consensus européen établi en 2003 recommande un contrôle annuel de l'ADN VHB pour les professionnels de santé porteurs chroniques du VHB, ainsi qu'une restriction des pratiques professionnelles à risque si ADN VHB  $> 10^4$  copies/mL, soit environ 2 000 UI/mL (40). Un traitement antiviral est souhaitable pour les professionnels de santé concernés, pour un objectif d'ADN VHB  $< 2 000$  UI/mL, et sous réserve d'une surveillance trimestrielle de l'ADN VHB (40).

## 5.4. Cas particulier de la population pédiatrique

Dans la littérature, les enfants porteurs chroniques du VHB le sont le plus souvent par contamination mère-enfant (90% des enfants nés de mères Ag HBe + et 5% Ag HBe –, en l'absence d'immunoprophylaxie à la naissance), avec une exposition particulièrement élevée lors de l'accouchement et lors des premiers jours de vie, et une transmission moindre par voie trans-placentaire durant la grossesse. Parfois, la contamination n'est pas verticale et survient durant l'enfance par voie horizontale au sein du foyer, au contact d'un apparenté porteur de l'Ag HBs (25-50% des enfants avant 5 ans et 2,5-10% après 5 ans) (41).

La co-infection ou surinfection par le VHD est rare chez l'enfant mais la sérologie VHD doit être effectuée au moins une fois dans les suites du diagnostic du portage chronique du VHB.

Chez les enfants porteurs chroniques du VHB le risque d'évolution vers la phase d'hépatite Ag HBe + se voit à tout âge, tandis que le taux de séroconversion HBe est faible pendant l'enfance, en particulier dans les séries asiatiques (42). La majorité des enfants porteurs chroniques du VHB présenteront une séroconversion HBe avant la fin de l'adolescence (41,43). La progression de la fibrose jusqu'à un stade de cirrhose et l'évolution vers un CHC sont rares pendant l'enfance (risque de cirrhose estimé entre 1 et 5% dans les études et risque de CHC < 2%) (29,44–46). Le risque principal est celui d'une inflammation hépatique importante, raison pour laquelle il est préconisé de contrôler le bilan biologique (ALAT et ADN VHB) tous les 6 à 12 mois.

Concernant l'évaluation de la fibrose hépatique, les tests non invasifs, incluant l'élastométrie hépatique, ne sont pas validés chez l'enfant. Une biopsie hépatique peut être proposée si le degré de fibrose intervient dans une éventuelle décision thérapeutique (41,42,44).

Afin de dépister la survenue d'un CHC, il est recommandé d'effectuer une échographie hépatique et un dosage d'AFP tous les ans (46).

Le seuil normal de transaminases habituellement retenu chez l'enfant est de 25 UI/L mais peut varier selon le sexe, l'âge, le statut pubertaire et l'indice de masse corporelle. Le traitement est à considérer lorsque les transaminases sont supérieures à 3 fois la normale, pendant plus de 1 à 3 ans, avec un ADN VHB > 2 000 UI/mL (18,21,29,41) et selon la balance bénéfices-risques liée à l'introduction d'un traitement antiviral au long cours (Annexe 2). Si les transaminases sont élevées et l'ADN VHB < 2 000 UI/mL, il est recommandé de rechercher une autre cause d'hépatopathie ou une séroconversion spontanée afin de ne pas exposer l'enfant à un traitement antiviral non nécessaire.

Actuellement, le traitement antiviral est recommandé chez les enfants dans les indications suivantes :

- hépatite Ag HBe + (ALAT élevées, ADN VHB > 2 000 UI/mL), avec pour objectif une séroconversion HBe
- hépatite Ag HBe – (ALAT élevées, ADN VHB > 2 000-20 000 UI/mL) avec pour objectif la diminution de l'ADN VHB jusqu'à un niveau indétectable et la normalisation des ALAT
- cirrhose compensée avec ADN VHB détectable, quels que soient le taux d'ALAT et le statut HBe, avec pour objectif une ADN VHB indétectable
- cirrhose décompensée, avec indication concomitante à adresser l'enfant à un centre de transplantation hépatique.

Il n'est pas recommandé de traiter les enfants au stade d'infection Ag HBe + car il n'y a pas de donnée dans la littérature sur l'efficacité des antiviraux dans cette indication (41,43). De même, l'antécédent

familial d'hépatopathie avancée ou de CHC liés au VHB ne conduisent pas systématiquement à l'introduction d'un traitement antiviral chez l'enfant et sont l'objet de discussions au cas par cas.

L'interféron pégylé n'est pas souhaitable chez l'enfant en raison d'un risque de retard de croissance. Un traitement par analogue nucléos(t)idique est recommandé en première intention (entecavir ou tenofovir disoproxil fumarate). Celui-ci peut être prescrit à partir de l'âge de 3 ans. La prescription de tenofovir disoproxil fumarate nécessite une adaptation de posologie au poids et doit être associée à une surveillance du bilan phosphocalcique et à une ostéodensitométrie à l'initiation du traitement puis tous les 2 à 3 ans, en raison des risques de tubulopathie et ostéopénie respectivement. Un arrêt de traitement peut être discuté en cas de séroconversion, après une période de consolidation d'un an, sous réserve d'une surveillance d'une potentielle réactivation.

Tableau 7 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : oui V : non
Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Non	Prise en charge VHB	Non	Oui	R : non V : non
Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non
Davies, ASHM, 2017, Australie	Treatment of chronic hepatitis B virus infection	Oui	Traitement du VHB	Non	Non	R : non V : non
Ferraz, Braz J Infect Dis 2020, Brésil	Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non
Tong, APT 2018, Etats-Unis	An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans	Oui	Prise en charge VHB chez les américains asiatiques	Non	Oui	R : non V : non

<b>Ghany, Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017, Etats-Unis</b>	Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon	Oui	Traitement du VHB	Non	Non	R : non V : non
<b>Aygen, Turk J Gastroenterol 2018, Turquie</b>	Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report	Oui	Prise en charge VHB chez les patients immunodéprimés	Non	Oui	R : non V : non
<b>Sebastiani, Joint Bone Spine 2017, Italie</b>	Italian consensus Guidelines for the management of hepatitis B virus infections in patients with rheumatoid arthritis	Oui	Prise en charge VHB chez patients avec polyarthrite rhumatoïde	Oui	Oui	R : non V : non
<b>Sarmati, Clin Microbiol Infect 2017, Italie</b>	Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation - a position paper	Oui	Réactivation VHB chez les patients avec hé-mopathies malignes et greffe de cellules souches	Oui	Oui	R : oui V : non
<b>Gunson, Journal of Clinical Virology 2003, Europe</b>	Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in health care workers: guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients, European Consensus Group	Oui	Transmission du VHB et du VHC des professionnels de santé aux patients	Non	Oui	R : non V : non

<b>Ishimaru, Journal of Occupational Health 2017, Japon</b>	A consensus for occupational health management of healthcare workers infected with human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and/or hepatitis C virus	Oui	Prise en charge des professionnels de santé infectés par le VIH, le VHB et/ou le VHC	Non	Non	R : non V : non
<b>Jonas, Hepatology 2010, Etats-Unis</b>	Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options	Oui	Traitement du portage chronique du VHB chez les enfants	Non	Oui	R : non V : non
<b>Sokal, Journal of Hepatology 2013, Europe</b>	Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines	Oui	Prise en charge du portage chronique du VHB chez les enfants	Oui	Oui	R : oui V : non

Tableau 8 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	<p>Traitement indiqué si cirrhose avec ADN VHB détectable ou non et transaminases normales ou non (niveau I, grade 1), ADN &gt; 2 000 UI/mL + élévation ALAT et/ou lésions histologiques modérées (niveau I, grade 1), ADN &gt; 20 000UI/mL + élévation ALAT &gt; 2N quel que soit le stade de fibrose (niveau II-2, grade 1)</p> <p>+/- infection chronique VHB Ag HBe+ avec transaminases normales et ADN VHB élevé si &gt;30 ans quelle que soit la sévérité histo (niveau III, grade 2), infection chronique VHB Ag HBe + ou – avec ATCD familial CHC ou cirrhose et manif extra-hépatiques (niveau III, grade 2)</p> <p>+ prévention transmission mère-enfant chez femmes enceintes avec virémie importante, prévention réactivation VHB chez immunodéprimés</p> <p>Prévention récurrence après TH : indication à traitement par analogue pour tout patient sur liste de TH avec maladie hépatique liée au VHB (niveau II, grade 1), objectif virosuppression. Association Ig anti-VHB et analogue pour prévenir récurrence après TH (niveau II-1, grade 1) (diminution risque de récurrence à moins de 5%) mais possibilité d'arrêter Ig et poursuivre seulement analogues chez patients à faible risque de récurrence (= ADN nég au moment de la TH, sans co-infection, sans CHC, Ag HBe –) (niveau II-1, grade 2). Traitement par analogue recommandé pour patients Ag HBs – et transplantés avec greffon VHB (Ac antiHBc) (niveau II-2, grade 1) : en général Lamivudine. Attention à néphrotoxicité car association à anti-calci- neurines après TH.</p>
Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	<p>Traitement recommandé si hépatite B immunoactive (transaminases <math>\geq</math> 2N ou activité histo + ADN VHB &gt; 2 000 si Ag HBe – ou &gt; 20 000 si Ag HBe +)</p> <p>Traitement recommandé si hépatite B avec transaminases entre 1 et 2N si maladie hépatique sévère (selon tests non invasifs ou biopsies), et traitement si hépatite B immunoactive avec cirrhose et ADN &gt; 2 000 UI/mL quel que soit le taux d'ALAT. Discuter traitement si transaminases entre 1 et 2N si &gt; 40 ans (risque de maladie sévère, ATCD familiaux de cirrhose ou CHC, ATCD traitement, manif extra-hépatiques)</p> <p>Si hépatite B active avec Ag HBe -, traitement à vie sauf si balance bénéfices-risques en défaveur (preuve faible, reco moyenne).</p> <p>Traitement suggéré dans le sous-groupe d'adultes immunotolérants &gt; 40 ans avec ALAT normales et ADN &gt; 1 000 000 UI/mL avec nécroinflammation ou fibrose histo sans autre cause identifiée (preuve très faible, reco moyenne).</p>
Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	<p>Indications traitement : (ne dépendent pas du statut HBe)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>_ Cirrhose compensée ou décompensée, quelles que soient les ADN VHB et ALAT (grade A)</li> <li>_ Patients non cirrhotiques avec ADN VHB &gt; 2 000 UI/mL, ALAT &gt; 40 et histo montrant activité nécrotico-inflammatoire modérée ou fibrose modérée (grade A)</li> </ul>

		<p>_ ADN &gt; 20 000 UI/mL et ALAT &gt; 2N, quelle que soit la fibrose (= sans nécessité de biopsie) (grade B)</p> <p>_ Infection chronique VHB Ag HBe+ si &gt; 30 ans, quelle que soit histo (grade D)</p> <p>_ Infection chronique VHB (ADN VHB &gt; 2 000 UI/mL, ALAT &gt; N) avec ATCD familial CHC ou cirrhose, ou manifestations extra-hépatiques (grade D)</p> <p>Immunodéprimés : risque de réactivation potentiellement sévère, notamment sous anti-CD20. Nécessité dépistage VHB, et prophylaxie si Ag HBs + avant de débuter traitement immunosuppresseur (grade A). Si Ag HBs – et Ac anti-HBc +, prophylaxie VHB si antiCD20 ou avant greffe cellules souches, à poursuivre au moins 6 mois après arrêt traitement (12 mois si anti CD20) (grade D). Prophylaxie également recommandée si Ag HBs- et Ac antiHBc+ avant anti-TNF (risque de réactivation modéré sous antiTNF mais souvent associé à d'autres immunosuppresseurs) et avant anti-PD1 / PD-L1.</p>
<p><b>Davies, ASHM, 2017, Australie</b></p>	<p>Treatment of chronic hepatitis B virus infection</p>	<p>Traitement recommandé si hépatite chronique avec ALAT élevées ou preuve d'inflammation + haute ADN (&gt;2 000-20 000 UI/mL) et fibrose ≥ F2 (PBH ou FibroScan)</p> <p>Envisager traitement si immunotolérant &gt; 30 ans (ADN &gt; 1 000 000 UI/mL et Ag HBe+, transaminases normales), si ATCD familial CHC ou fibrose et si manif extra-hépatiques</p>
<p><b>Ferraz, Braz J Infect Dis 2020, Brésil</b></p>	<p>Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B</p>	<p>Hépatite B aiguë : traitement par analogues (TDF, TAF ou ETV) recommandé si hépatite aiguë sévère (INR &gt; 1,5) et infection depuis plus de 2 mois (niveau II-3). Envisager traitement si degré d'immunosuppression, incluant l'âge élevé (niveau III)</p> <p>Immunodéprimés : indication à dépistage VHB avant mise sous immunosuppresseurs (niveau I), prophylaxie recommandée si risque de réactivation élevé (anti-CD20 ; anthracyclines ou corticoïdes à dose modérée à élevée pendant plus d'une semaine si Ag HBs + ; prophylaxie ou surveillance rapprochée si antiTNF, anti-cytokine ou anti-tyrosine kinase, ou si corticoïdes faible dose pendant plus d'une semaine ; pas de prophylaxie si Methotrexate ou thiopurines car risque faible) (niveau II-2). Prophylaxie par ETV ou TDF jusqu'à 6 mois après la fin du traitement (12-18 mois si Rituximab) (niveau II-2)</p> <p>Traitement recommandé si hépatite active, Ag HBe + ou – (niveau I), caractérisée par ALAT &gt; N, ADN VHB &gt; 2 000-20 000 UI/mL et preuve histologique de maladie significative (A2F2 sur PBH ou élastométrie &gt; 9 kPa) (niveau II-2)</p> <p>Indications moins claires : ADN VHB &lt; 2 000 UI/mL et ALAT élevées, ADN VHB &gt; 2 000-20 000 UI/mL et ALAT normales → PBH ou tests non invasifs de fibroses recommandés dans ces situations pour recherche de fibrose significative (niveau II-3)</p> <p>Traitement recommandé si adulte avec cirrhose compensée Ag HBs+ et ADN VHB détectable, quel que soit le statut HBe et les ALAT (niveau I)</p> <p>Traitement recommandé si adulte avec cirrhose décompensée Ag HBs+, quel que soit le statut HBe, les ALAT et la ADN VHB (niveau II-1)</p> <p>Traitement à envisager selon balance bénéfices-risques si &gt; 30 ans, ATCD familial CHC ou cirrhose et si manifestations extra-hépatiques (niveau III)</p>

		<p>Indication à traitement par analogues si patient VHB candidat à TH, objectif = ADN VHB indétectable au moment de la TH (niveau II-1).</p> <p>Prophylaxie VHB après TH par analogue (ETV/TDF/TAF) + Ig anti VHB, notamment si risque élevé de récurrence (= ADN VHB détectable au moment de la TH ou Ag HBe+ ou CHC ou co-infection VHD-VIH) (niveau II-2)</p> <p>Jamais de monothérapie par Ig après TH (niveau II-3)</p> <p>Possibilité d'Ig uniquement dans les 5-7 premiers jours post-TH si ADN VHB indétectable au moment de la TH et en association avec analogue au long cours (niveau II-2)</p> <p>Risque de réactivation si Ag HBs – mais greffon anti-HBc+ donc prophylaxie à vie par analogue (niveau II-2)</p> <p>Enfants : indication traitement si Ag HBs+, ADN VHB &gt; 2 000 UI/mL et ALAT &gt; 1,5N (niveau II-2)</p>
<p><b>Tong, APT 2018, Etats-Unis</b></p>	<p>An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans</p>	<p>Indication à un traitement si :</p> <p>Ag HBe + ou – avec ADN &gt; 2 000 UI/mL et ALAT &gt; N (I,A)</p> <p>Ag HBe – avec ADN &gt; 2 000 UI/mL et ALAT normales et albu &lt; 35 g/L ou plaq &lt; 130 G/L ou élévation AFP ou mutations BCP ou ATCD au premier degré de CHC ou fibrose ≥ F2 (IIa)</p> <p>Cirrhose compensée et ADN VHB détectable (IA)</p> <p>Cirrhose décompensée (IA)</p> <p>CHC et ADN VHB détectable (IIb / avis d'experts)</p> <p>Femmes enceintes avec virémie élevée</p> <p>Patients co-infectés</p> <p>Indication à un immunosuppresseur</p> <p>Traitement non recommandé si :</p> <p>Immunotolérant (IIb / avis d'experts)</p> <p>Porteur inactif (IIb / avis d'experts)</p> <p>Infection chronique sans hépatite avec ADN VHB &lt; 2 000 UI/mL</p> <p>Recommandation traitement chez enfants (IFN 1-17 ans, ETV 2-18 ans, TDF 12-18 ans) si :</p> <p>hépatite Ag HBe+ (ALAT élevées, ADN VHB &gt; 2 000 UI/mL) avec objectif séroconversion HBe</p> <p>hépatite Ag HBe – (ALAT élevées, ADN &gt; 2 000-20 000 UI/mL) avec objectif diminution ADN VHB et normalisation ALAT</p> <p>cirrhose compensée avec ADN VHB détectable, quels que soient ALAT et statut HBe, objectif ADN indétectable</p> <p>cirrhose décompensée, à adresser à centre de TH</p>

		<p>Pas de traitement enfants si immunotolérants car pas d'efficacité prouvée des traitements.</p> <p>Reco de surveiller par écho + AFP tous les 6-12 mois les infections chroniques et tous les 6 mois les hépatites chroniques et cirrhotiques. Si écho non contributive imageries en coupes et si CHC traité TDM ou IRM/3mois car moyenne de temps de doublement du CHC = 4,3 mois. Âge de dépistage pas bien défini, probablement inutile dans l'enfance car rare, peu fréquent chez H&lt;40 ans et F&lt;50 ans mais environ 20% quand même donc à surveiller si FDR (hépatite chronique, cirrhose ou ATCD familial).</p> <p>Si immunodéprimé par chimio, indication à dépistage Ag HBs :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- si Ag HBs+ : traitement antiviral (I,B)</li> <li>- si Ag HBs- et Ac anti-HBc+ : traitement antiviral si ADN VHB détectable (I,B), en particulier si haut risque réactivation (= rituximab ou greffe moelle osseuse)</li> <li>- ETV &gt; LAM pour virosuppression et prévention poussées d'ALAT chez patients avec cancers solides et lymphomes B</li> </ul>
<p><b>Ghany, Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017, Etats-Unis</b></p>	<p>Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon</p>	<p>Si cirrhose et ADN VHB détectable, indication à traitement quel que soit taux d'ALAT, recommandation plus forte si ADN VHB &gt; 2 000 UI/mL</p> <p>Si pas de cirrhose :</p> <p>Ag HBe + : traitement si ALAT &gt; 2N + ADN VHB &gt; 20 000 pour AASLD et APASL mais dès ALAT&gt;N + ADN VHB &gt; 2 000 UI/mL pour EASL. PBH non nécessaire pour patients avec ALAT &gt; 2N + ADN VHB &gt; 20 000 selon AASLD et EASL mais recommandée selon APASL. Reco de reconstrôler pendant 3-6 mois avant de mettre le traitement pour voir si séroconversion HBe spontanée. Pour les autres patients, prendre en compte autres facteurs de risque pour décider d'un traitement (âge, ATCD familial CHC ou cirrhose).</p> <p>Pas d'étude démontrant qu'un traitement antiviral réduit le risque de cirrhose, CHC ou mortalité hépatique chez immunotolérants. AASLD préconise traitement des immunotolérants de plus de 40 ans avec ADN VHB &gt; 1 million UI/mL et activité nécrotico-inflammatoire ou fibrose significative à la PBH mais peu de niveau de preuve. PBH recommandée par APASL et EASL à partir de 30 ans ou ATCD familial CHC ou cirrhose, avec traitement selon biopsie si fibrose significative ou inflammation sévère.</p> <p>Ag HBe - : traitement si ADN VHB &gt; 2 000 UI/mL selon AASLD, APASL et EASL mais seuil d'ALAT (&gt;2N pour APASL et AASLD, &gt;N pour EASL) et indication PBH (non nécessaire pour AASLD, ni pour APASL si test non invasif de fibrose, indiquée selon EASL avant traitement) varient. Zone grise si ALAT 1-2N et ADN VHB &gt; 2 000 donc reco de surveiller tous les 3-6mois et envisager biopsie si &gt; 40 ans (AASLD), &gt; 35 ans (APASL), âge avancé (EASL) ou si ATCD familial CHC ou cirrhose puis traiter si inflammation sévère ou fibrose significative.</p>

		<p>Si ALAT normales de façon persistante, pas de traitement immédiat ni de PBH, même si ADN &gt; 20 000. Surveillance /3-6 mois. Si ALAT normales/3 mois pendant plus d'un an et ADN &lt; 2 000, pas de traitement et pas de surveillance au long cours si pas d'atteinte hépatique.</p>
<p><b>Aygen, Turk J Gastroenterol 2018, Turquie</b></p>	<p>Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report</p>	<p>Dépister Ag HBs, Ac anti-HBc et Ac anti-HBs systématiquement avant la mise sous immunosuppresseur ; si Ag HBs ou Ac anti-HBc+, doser ADN VHB ; si tout – possibilité de vaccination M0, M1, M6</p> <p>Risque de réactivation dépend du statut sérologique, de la maladie à l'origine de l'immunosuppression et des agents immunosuppresseurs utilisés.</p> <p>Prophylaxie anti-VHB à débiter dans les 1 à 3 semaines avant le traitement immunosuppresseur si possible, ou au moins de façon concomitante. Augmentation de la survie si diminution ADN VHB de plus de 2 log 2 semaines après le début du traitement antiviral. Si hépatite active, il vaut mieux décaler la chimio jusqu'à obtenir des transaminases &lt; 3N. Poursuite de la prophylaxie pendant 12 mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur, au long cours si immunosuppression durable (notamment après TH).</p> <p>Idéalement antiviral oral par ETV ou TDF car efficace pour virosuppression et haute barrière de résistance. Surveillance bilan hépatique et ADN VHB/3mois pendant prophylaxie et jusqu'à 12 mois après arrêt traitement immunosuppresseur. Si pas de prophylaxie car Ag HBs- et Ac anti-HBc+ avec ADN VHB -, surveillance bilan hépatique/1-3mois et ADN VHB/3 mois jusqu'à 6-12 mois après fin traitement immunosuppresseur.</p> <p>Si réactivation, indication à traitement antiviral (TDF ou ETV) dès que possible, et traitement immunosuppresseur peut être retardé ou interrompu, ce qui dépend de la sévérité de la réactivation : arrêt classiquement si ALAT&gt;5N ou ictère. L'interruption de l'immunosuppresseur peut diminuer ou arrêter la réplication VHB. Si pas de prophylaxie, possibilité de réactivation VHB lors de la restauration immunitaire après arrêt immunosuppresseur.</p>
<p><b>Sebastiani, Joint Bone Spine 2017, Italie</b></p>	<p>Italian consensus Guidelines for the management of hepatitis B virus infections in patients with rheumatoid arthritis</p>	<p>Risque de réactivation VHB chez immunodéprimé, notamment sous biothérapie ou hautes doses de corticoïdes.</p> <p>Dépistage VHB à faire au diagnostic (2,B). Indication à traitement antiviral si hépatite B active, avant de débiter traitement immunosuppresseur (1,A)</p> <p>Si porteur inactif et immunosuppresseur, prophylaxie par lamivudine (3,B) ; ETV ou TDF si ADN VHB &gt; 500 UI/mL (5,C)</p> <p>Indication à traitement prophylactique ou surveillance d'une éventuelle réactivation si Ag HBs – (= Ag HBs/6 mois si faible risque réactivation et /3 mois si risque modéré ou élevé, à savoir CTC&gt;7,5 mg/j au long cours ou biothérapie ou Methotrexate) (5,C)</p> <p>Débiter prophylaxie 4 semaines avant immunosuppresseurs et à poursuivre 12 semaines après la fin (3,C)</p> <p>Si sérologie négative (Ag HBs –, Ac anti-HBs –, Ac anti-HBc –) au dépistage, proposer vaccination et contrôler taux d'Ac anti-HBs avant traitement immunosuppresseur (5,C)</p>
<p><b>Sarmati, Clin Microbiol Infect 2017, Italie</b></p>	<p>Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of hepatitis</p>	<p>Dépistage VHB indiqué au diagnostic d'une hémopathie ou avant greffe cellules souches avant chimio : dépistage par Ag HBs, Ac antiHBc et Ac anti-HBs, si Ac anti-HBc+ indication à compléter par ADN VHB (preuve modérée)</p>

	<p>B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation - a position paper</p>	<p>Si pas de prophylaxie, reco de surveillance ADN VHB/mois (preuve modérée). Si VHB chronique et prophylaxie surveillance régulière pendant et après prophylaxie (preuve forte).</p> <p>Si Ag HBs+ et maladie hémato ou greffe cellules souches, indication à traitement antiviral quelle que soit ADN (preuve modérée) : de préférence par ETV ou TDF plus que lamivudine (preuve forte).</p> <p>Si anti-HBc+ et lymphome ou greffe cellules souches, indication à traitement antiviral (ETV/TDF en 1ère intention et lamivudine sinon) (preuve modérée). NB : peu de données sur réactivation VHB chez patients avec leucémie aiguë, myélome ou LLC.</p> <p>Si sérologie VHB -, indication à vaccination puis réévaluation régulière taux Ac anti-HBs (preuve faible).</p> <p>Si prophylaxie, débuter au moins 1 semaine avant ou de façon concomitante à la chimio, à poursuivre jusqu'à 12 à 24 mois après la fin de la chimio (preuve modérée). NB : pas d'étude randomisée pour définir durée traitement ; pourrait prendre en compte le taux de CD4 après greffe cellules souches. À l'arrêt de la prophylaxie, surveiller éventuelle réactivation (preuve forte).</p> <p>Si greffe cellules souches avec donneur VHB+ et receveur VHB -, indication à prophylaxie par lamivudine (preuve modérée), durée indéterminée.</p>
<p><b>Gunson, Journal of Clinical Virology 2003, Europe</b></p>	<p>Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in health care workers: guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients, European Consensus Group</p>	<p>Depuis 1970 45 déclarations de transmission de VHB à des patients via des professionnels de santé, contaminant plus de 400 patients. Recommandations établies par les experts de 16 pays.</p> <p>Recommandations d'appliquer des précautions standard pour chaque patient de la part des professionnels de santé. Recommandation forte d'être vacciné contre le VHB et de vérifier la réponse vaccinale à 1 mois, puis de refaire un schéma vaccinal complet en l'absence de réponse, avec vérification du statut sérologique, en particulier si procédures à risque dans la profession (infirmiers, interventions dentaires ou chirurgicales). Seuil souhaitable d'Ac anti-HBs &gt; 100 UI/L mais acceptable si au moins &gt; 10 UI/L (envisager une dose booster si 10-100 UI/L, notamment si procédures à risque). Si Ac anti-HBs &lt; 10 UI/L malgré 2 schémas vaccinaux complets, rechercher Ag HBs.</p> <p>Description de cas cliniques de transmission professionnels-patients, avec le plus souvent ADN VHB élevé (&gt; 10<sup>5</sup> copies/mL). Si Ag HBe +, recommandation de ne pas effectuer de procédure à risque sans un avis spécialisé, selon l'ADN VHB, à réévaluer tous les 3 mois. Si Ag HBe - seuil d'ADN VHB de 10<sup>4</sup> copies/mL pour recommander d'éviter les procédures à risque.</p> <p>Recommandations d'un suivi spécialisé hépatologique pour tout professionnel de santé porteur chronique du VHB. Possibilité de proposer un traitement antiviral pour obtenir un ADN VHB &lt; 10<sup>4</sup> copies/mL pour pouvoir effectuer les procédures à risque, sous réserve d'une surveillance de l'ADN VHB tous les 3 mois. Au-delà du seuil recommandé, possibilité d'effectuer des gestes à risque si informations des patients concernés avec éventuellement proposition de vaccination préalable.</p>
<p><b>Ishimaru, Journal of Occupational Health 2017, Japon</b></p>	<p>A consensus for occupational health management of healthcare workers infected with</p>	<p>Recommandation de respecter les droits du professionnel infecté, avec respect du secret médical et lutte contre la discrimination. Mesures de prévention d'une éventuelle transmission et éducation des professionnels de santé. Nécessité de suivi par un médecin spécialisé. Indication de traitement identique aux patients.</p>

	human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and/or hepatitis C virus	
<b>Jonas, Hepatology 2010, Etats-Unis</b>	Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: patient selection and therapeutic options	<p>Environ 90% de contaminations à l'âge de nouveau-né, et 25-50% avant l'âge de 5 ans, développeront une infection chronique par le VHB (vs 5-10% des adolescents ou jeunes adultes).</p> <p>Le plus souvent, immunotolérance jusque grande enfance voire adolescence.</p> <p>Chez les enfants infectés de façon verticale, séroconversion spontanée HBe &lt;2% / an si &lt; 3 ans et 4-5% / an si &gt; 3 ans. Si contamination horizontale, séroconversion HBe + fréquente (70-80% en 20 ans). Risque de CHC décrit comment plus important chez les enfants avec séroconversion spontanée HBe précoce.</p> <p>Variation ALAT selon âge, sexe et laboratoire : proposition de définir la limite supérieure de la normale en suivant la norme des laboratoires ou standardiser par 40 UI/L.</p> <p>Pas d'indication au traitement si immunotolérant (pas de bénéfice et risque de développer une résistance ; NB : traitement essentiellement par IFN-PEG ou analogues de 1ère génération dans les études publiées avant ces recommandations) ni porteur inactif. Indication à un traitement antiviral si élévation ALAT et ADN VHB &gt; 20 000 UI/mL si Ag HBe + ou &gt; 2 000 UI/mL si Ag HBe -, après avoir éliminé d'autres causes d'hépatopathie, si la PBH montre une inflammation modérée/sévère ou une fibrose. Si inflammation minimale ou pas de fibrose, pas de traitement sauf ATCD familial de CHC.</p> <p>Après introduction du traitement antiviral par analogues, poursuite au moins 1 an et jusqu'à 6 mois après séroconversion HBe et virosuppression, pas d'arrêt si Ag HBe - avant traitement car risque de rechute 80-90 dans les 2 ans. Si mauvaise observance, préférer l'abstention thérapeutique et une surveillance régulière, pour éviter l'émergence de résistance.</p>
<b>Sokal, Journal of Hepatology 2013, Europe</b>	Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines	<p>Portage chronique du VHB souvent bénin chez l'enfant mais 3-5% cirrhose et 0,01-0,03% CHC avant l'âge adulte. Risque de cirrhose 2-3% /an et de CHC 9-24% sur la vie.</p> <p>Portage souvent asymptomatique dans l'enfance, avec croissance et développement normal. Phase d'immunotolérance souvent pendant 10 à 30 ans, avec forte réplication virale mais peu de dommages hépatiques. Cirrhose sur la PBH chez 1,7-4,5% des enfants et adolescents.</p> <p>Risque de CHC plus important chez les hommes (70%), avec cirrhose (80%), avec séroconversion HBe précoce et avec antécédent familial de CHC.</p> <p>Perte Ag HBs chez 7-25% des porteurs inactifs en 20 ans de suivi mais séroconversion HBs rare dans l'enfance (0,6-1% /an).</p> <p>Surveillance ALAT, ADN VHB et Ag HBe /6 mois si ALAT N et /3 mois si ALAT élevées et Ag HBe +. Surveillance ALAT et ADN VHB /4 mois pendant 1 an si ALAT N et Ag HBe - pour vérifier le statut de porteur inactif puis /6 mois.</p> <p>Dépistage CHC /6-12 mois par échographie hépatique selon le statut de fibrose. AFP souvent utilisée mais faible niveau de preuve.</p>

Traitement antiviral à envisager si ALAT élevées pendant plus de 6 mois (12 mois si Ag HBe –), afin d'éviter de traitement une séroconversion spontanée, associées à un ADN VHB élevé pour éliminer un diagnostic différentiel. Réplication VHB souvent plus importante chez les enfants que les adultes donc seuil de 20 000 UI/mL préconisé par plusieurs auteurs. Recommandation de faire une PBH si ALAT élevées et ADN VHB élevé afin de valider le traitement si inflammation ou fibrose modérées à sévères (A1), ou éventuellement si légères avec antécédent familial CHC (B2). Elastométrie hépatique pas encore validée chez l'enfant (C2).

Indication à un traitement antiviral par analogues si immunodéprimés, cirrhose, glomérulonéphrite liée au VHB ou co-infection VHC/VHD/VIH, y compris en l'absence des critères précédemment définis.

Tableau 9 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
<p>Brissot, Bull Cancer 2020, Antiviral prophylaxis for CMV, HSV/VZV and HBV in allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult patients: Guidelines from the Franco-phone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]</p>	<p>Revue</p>	<p>Établir des recommandations sur la prophylaxie anti-VHB après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte</p>	<p>Non applicable</p>	<p>Non applicable</p>	<p>Risque élevé de réactivation VHB après allogreffe. Recommandation de vacciner dès que possible les patients séronégatifs pour lesquels une allogreffe est envisagée avec donneur anti-HBc+.</p> <p>Vaccination recommandée dès 6 mois post-greffe pour les patients non vaccinés précédemment et pour les patients vaccinés en pré-greffe avec taux Ac antiHBs &lt; 10 U/L en post-greffe. Nécessité de surveillance régulière du taux d'anti-HBs chez les patients ayant été en contact avec le VHB (Ag HBs + et Ac anti-HBc+) et vacciner si taux non protecteur.</p> <p>Prophylaxie recommandée pour receveurs Ac anti-HBc + ou Ag HBs+ et pour receveurs négatifs mais donneur anti-HBc+. Prophylaxie à poursuivre au moins 12 mois après la greffe ou l'arrêt de tout traitement immunosuppresseur. Prophylaxie de préférence par TDF 245 mg/j, discuter ETV 0,5 mg/j si atteinte rénale. Lamivudine non recommandée en première ligne (30% de résistance à 1 an de traitement).</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p>Lewis, World Journal of Gastroenterology 2015, Hepatitis B in</p>	<p>Revue</p>	<p>Description des cas rapportés de transmission du VHB à des patients via</p>	<p>A : cas cliniques</p>	<p>Non applicable</p>	<p>Transmission rare via des professionnels de santé, en diminution depuis la</p>

<p><b>healthcare workers: transmission events and guidance for management</b></p>		<p>des professionnels de santé et résumé des recommandations internationales pour diminuer le risque de transmission</p>	<p>P : transmission du VHB à des patients via des professionnels de santé</p>		<p>mise en place de mesures de précaution, en particulier le matériel à usage unique et l'utilisation de gants (usage de gants chez les dentistes, usage de doubles gants lors des chirurgies).</p> <p>Transmission essentiellement si Ag HBe+ (77%), mais parfois si Ag HBe – avec ADN VHB au moins &gt; 2,5 x 10<sup>5</sup> copies/mL.</p> <p>Recommandation d'éviction de certaines procédures à risque pour les professionnels de santé porteurs chroniques du VHB avec Ag HBe+ et ADN VHB élevé (&gt; 10<sup>3</sup> ou &gt; 10<sup>4</sup> copies/mL dans certaines recommandations, absence de seuil précisé dans d'autres). En Europe, contrôle annuel de l'ADN VHB pour les professionnels de santé porteurs chroniques du VHB, et restriction des pratiques si ADN VHB &gt; 10<sup>4</sup> copies/mL (situations avec contact potentiel entre la peau du professionnel de santé et des instruments tranchants, aiguilles ou organes pointus).</p> <p>Niveau de preuve 4</p>
<p><b>Indolfi, Lancet Gastroenterol Hepatol 2019, Hepatitis B virus infection in children and adolescents</b></p>	<p>Revue</p>	<p>Revue sur l'épidémiologie, l'histoire naturelle et le traitement de l'infection chronique VHB chez les enfants et adolescents, en comparant avec les infections VHB acquises à l'âge adulte</p>	<p>Non applicable</p>	<p>Non applicable</p>	<p>Prévalence estimée à 1-3% chez les enfants de moins de 5 ans. Contamination le plus souvent materno-fœtale ou dans les premières années de vie (transmission intrafamiliale ou lors de procédures chirurgicales dans des pays à haute endémie). Infection chronique chez 90% des enfants vs 5% des adultes exposés. Diagnostic par dépistage Ag HBs à partir de 6-12 mois (diminue le risque de faux positifs).</p>

La majorité des enfants sont en phase d'infection Ag HBe + avec forte réplication et peu d'inflammation, transaminases rarement élevées. Cirrhose et CHC rares chez l'enfant : risque de cirrhose 1-5% chez enfants avec Ag HBe + (FDR = séroconversion Ag HBe < 3 ans et phase immuno-active plus longue), risque absolu de CHC <1-2% (n=2 dans une étude prospective taïwanaise sur 426 enfants, n+2 dans une étude italienne sur 91 enfants suivis 29 ans). Risque de CHC probablement influencé par le génotype, plus fréquent en Afrique et Amazonie.

Risque de néphropathie augmenté chez l'enfant avec le VHB.

Tests non invasifs non validés : nécessité de biopsie hépatique pour évaluer la fibrose et l'inflammation hépatique, posant l'indication du traitement.

Traitement antiviral validé chez les enfants de 2-17 ans pour ETV et 2-18 pour TDF mais recommandation d'une approche conservatrice sans traitement par l'EASL. Recommandation par l'ESPGHAN de surveiller les ALAT et l'ADN VHB tous les 3-4 mois pendant au moins 1 an chez les enfants avec Ag HBe + et élévation des ALAT afin d'évaluer l'indication à un traitement, surveillance tous les 6 mois si ALAT normales. Seuils pour décider d'un traitement antiviral différents selon les recommandations : recommandé par l'ESPGHAN si élévation ALAT pendant plus de 6 mois si Ag HBe + et 12

					<p>mois si Ag HBe –, avec fibrose et inflammation modérées à sévères sur la biopsie ; selon AASLD si ALAT et ADN VHB élevés sans précision de durée ; selon APASL si ALAT &gt; 2N et ADN VHB &gt; 20 000 UI/mL pendant plus de 12 mois si Ag HBe + ou si ALAT &gt; 2N et ADN VHB &gt; 2 000 UI/mL si Ag HBe –.</p> <p>Si traitement antiviral par analogues, séroconversion HBs chez 1-6% des enfants vs &lt;1% adultes.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p><b>Defresne, J Gastroenterol Hepatol 2017, Chronic hepatitis B in children : Therapeutic challenges and perspectives</b></p>	Revue	Discussion des limites des traitements antiviraux actuels pour traiter efficacement les enfants porteurs chroniques du VHB	Non applicable	Non applicable	<p>Majorité asymptomatique mais risque de cirrhose 3-5% et de CHC 0,01-0,03%.</p> <p>Indication à une surveillance des ALAT et du statut HBe tous les 6 mois chez les porteurs chroniques du VHB.</p> <p>Séroconversion HBe souvent spontanée avant la fin de l'adolescence.</p> <p>Pas d'indication à un traitement antiviral chez les immunotolérants car risque de développer des résistances. Si élévation des ALAT, réévaluer pendant 6 mois avant d'introduire le traitement.</p> <p>Traitement par IFN-PEG non approuvé chez l'enfant. Traitement par analogues de 2<sup>ème</sup> génération (ETV/TDF) préférable pour éviter les résistances et au vu de l'efficacité et de la tolérance.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>

**Choe, World J Gastroenterol 2014, What physicians should know about the management of chronic hepatitis B in children: East side story**

Revue

Prise en charge des enfants asiatiques porteurs chroniques du VHB

Articles comparant la prise en charge d'enfants asiatiques vs enfants occidentaux ou vs adultes.

Non applicable

Après exposition au VHB, 90% des nouveau-nés vont devenir porteurs chroniques, vs 25-70% des enfants <3-5 ans et 5% des adultes. Si transmission verticale, la majorité des enfants auront une hépatite active < 35 ans. Peu de dommages hépatiques chez l'enfant mais risque de cirrhose ou CHC parfois dans les 2-7 ans après la transmission verticale. Risque de cirrhose ou CHC plus important si la phase de clairance immunitaire dure plus longtemps (= séroconversion HBe plus tardive), d'où l'intérêt d'un traitement antiviral rapide si poussée d'hépatite.

Séroconversion spontanée HBe le plus souvent entre 15 et 30 ans (>2% /an si < 3 ans, 4-5% /an si > 3 ans, 10-14% /an chez les 10-14 ans à Taiwan). Très peu de séroréversion HBe après séroconversion initiale chez l'enfant.

Rare séroconversion spontanée HBs (1,5% avant 19 ans en Corée).

PBH nécessaire pour évaluer l'inflammation et la fibrose et guide le traitement chez les enfants

Pas de traitement si ALAT normales (immunotolérance ou portage inactif). Traitement antiviral à envisager si ALAT élevées et ADN VHB élevé, après avoir éliminé un diagnostic différentiel. Traitement si cirrhose ou CHC.

IFN-PEG peu efficace sur génotype C, prédominant en Asie si transmission verticale : préférer un traitement par analogues.

<p><b>Pappas, Clinics in Liver Disease 2021, Hepatitis B and health care workers</b></p>	<p>Revue</p>	<p>VHB et professionnels de santé</p>	<p>Non applicable</p>	<p>Non applicable</p>	<p>Niveau de preuve 2</p> <p>Indication à vacciner les professionnels de santé contre le VHB si non immunisés. Une vérification du statut sérologique à la fin du schéma vaccinal est recommandée, afin de proposer une répétition du schéma vaccinal initial en cas de non-réponse, définie par Ac anti-HBs &lt; 10 mUI/mL. Après 2 schémas vaccinaux complets, 5-10% des immunocompétents sont non-répondeurs. Chez les porteurs chroniques du VHB, risque de transmission aux patients faible dans la littérature.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
--	--------------	---------------------------------------	-----------------------	-----------------------	---

Tableau 10 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Arnone, J Viral Hepat 2020, Chronic hepatitis B in children, report of a single-centre longitudinal study on 152 children, Italie	Étude de cohorte prospective longitudinale monocentrique italienne entre 1987 et 2019	152 enfants avec portage chronique du VHB (Ag HBs > 6 mois), sans co-infection VHC/VIH, se présentant en hépatologie	Suivi médian 83 mois	1) décrire l'histoire naturelle du VHB chronique chez des enfants non traités 2) évaluer la faisabilité chez l'enfant de la classification EASL sur les stades d'infection chronique VHB	À l'inclusion, 82,2% Ag HBe + (dont 85% avec ALAT élevées) et 15,8% Ag HBe - (dont 93% ALAT élevées). Âge médian 6,1 ans, 64% sexe masculin, ethnie majoritairement caucasienne (57,2%, vs 32,9% asiatique et 8,6% africaine). À la fin de l'observation, 40,7% séroconversion HBe (âge médian 9,45 ans) et 1,4% séroconversion HBs (n=2). Association significative de la séroconversion HBe avec ALAT élevées à l'inclusion, ADN VHB plus bas et ethnie non asiatique. Classification EASL infection/hépatite non applicable chez environ 43% des enfants. Pas de CHC dans la cohorte. Aucun enfant traité malgré ALAT souvent élevées, après discussion au cas par cas.	Niveau de preuve 2
Tajiri, Cancer Medicine 2016, Hepatocellular carcinoma in children and	Étude multicentrique nationale (sondage) entre 2012 et 2013 pour identifier les cas de CHC	548 enfants < 15 ans, porteurs chroniques du VHB, ayant consulté 1	Analyse cas-contrôle (5 contrôles pour chaque cas de CHC, appariés sur	Non applicable	Inclusion 59% hommes, âge médian au diagnostic du VHB 2 ans, âge	Niveau de preuve 4

<p><b>young patients with chronic HBV infection and the usefulness of alpha-fetoprotein assessment, Japon</b></p>		<p>des 18 centres participants entre 1989 et 2013</p>	<p>l'âge et la durée d'infection par le VHB) pour identifier les facteurs de risque de CHC</p> <p>Évaluation sensibilité de l'AFP à l'aide des 14 cas de CHC avec AFP disponibles dans l'étude + une cohorte historique de 26 enfants ou jeunes adultes avec CHC dans la littérature</p>		<p>médian à la dernière visite 12 ans. Transmission materno-fœtale 70%. Génotype C 83%.</p> <p>Développement de 15 CHC parmi 548 patients (13 H, 2 F), âge médian 15 ans, cirrhose chez 7/15. Association statistique avec séroconversion HBe (93% si CHC vs 64% si contrôle sans CHC) et cirrhose (46% si CHC vs 0 si contrôlé sans CHC).</p> <p>Traitement par IFN-PEG chez 5/15 CHC avec 0 réponse, alors que traitement chez 17/75 du groupe contrôle avec 12 réponses (71%).</p> <p>Parmi les 15 patients avec CHC, 10 décès (dont 9/10 n'avaient pas eu de consultation dans l'année avant le diagnostic du CHC), et les 5 survivants avaient un suivi régulier avant diagnostic. Médiane de survie 5 mois après le diagnostic de CHC chez les 10 décédés.</p> <p>Élévation AFP dans tous les cas de CHC, avant le diagnostic de CHC chez les 5 survivants : sensibi-</p>	
---	--	---	--	--	---	--

					lité 95% avec les données combinées des 40 CHC en prenant les seuils de 20 ou 100 ng/mL.	
<b>De Schryver, Vaccine 2020, European survey of hepatitis B vaccination policies for healthcare workers: an updated overview</b>	Étude multicentrique internationale (sondage)	Professionnels de santé	Évaluer la couverture vaccinale des professionnels de santé contre le VHB en Europe. Sondage de 21 pays.	Couverture vaccinale anti-VHB	Vaccination recommandée pour les médecins et infirmiers dans 10 pays, dès le statut d'étudiant paramédical dans 8 pays et pour les équipes techniques ou de nettoyage dans 5 et 7 pays respectivement. Vaccination habituelle par schéma classique M0, M1, M6 (dans 18 pays), avec contrôle vaccinal dans 18 pays et 2 <sup>ème</sup> schéma vaccinal booster dans 14 pays. Couverture vaccinale de 70-95% (5 pays).	Niveau de preuve 4

## Proposition de recommandations

L'introduction d'un traitement antiviral est recommandée en cas de cirrhose (compensée ou décompensée) avec ADN VHB détectable (grade A).

En cas de cirrhose décompensée, il est recommandé d'adresser le patient à un centre de transplantation hépatique, en parallèle de l'institution du traitement antiviral (grade A).

En cas de cirrhose avec ADN VHB indétectable et sans co-infection, le traitement antiviral n'est pas indiqué, sous réserve de la possibilité de suivi (grade C).

L'introduction d'un traitement antiviral est recommandée en cas de (grade A) :

- hépatite Ag HBe + avec ADN VHB > 20 000 UI/mL et : élévation des ALAT > 2 N ou fibrose significative ( $\geq$  F2)
- hépatite Ag HBe – avec ADN VHB > 2 000 UI/mL et : élévation des ALAT > N ou fibrose significative ( $\geq$  F2)
- carcinome hépatocellulaire (CHC), quels que soient le stade de l'infection virale B, le stade de fibrose hépatique et le stade du CHC
- manifestations extra-hépatiques liées au VHB
- co-infection par le VHD ou le VIH.

Le traitement antiviral doit être considéré de façon systématique en cas d'antécédent familial de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire, si l'Ag HBs est positif (grade C).

En dehors des situations précédemment citées :

Le traitement antiviral est discuté chez les patients au stade d'infection chronique VHB Ag HBe +, défini par un ADN VHB > 1 000 000 UI/mL et des ALAT normales : il peut être proposé au-delà de l'âge de 30 ans (grade C).

Le traitement antiviral n'est pas recommandé chez les patients au stade d'infection chronique VHB Ag HBe –, défini par un ADN VHB < 2 000 UI/mL et des ALAT normales (grade A).

Avant l'introduction d'un traitement immunosuppresseur ou d'une immunothérapie, il est recommandé de déterminer le statut sérologique vis-à-vis du VHB (grade A).

Si la sérologie est négative (Ag HBs –, Ac anti-HBs – et Ac anti-HBc –) avant l'introduction d'un traitement immunosuppresseur, il est recommandé de proposer une vaccination contre le VHB, sans que celle-ci ne retarde le début du traitement immunosuppresseur (grade A).

Si la sérologie avant l'introduction d'un traitement immunosuppresseur est en faveur d'un antécédent d'infection contre le VHB, le traitement antiviral doit être discuté au cas par cas selon le risque de réactivation. Il est recommandé en cas de :

- réplication virale du VHB : le traitement antiviral est recommandé avant de débuter le traitement immunosuppresseur (grade A)
- infection chronique par le VHB sans réplication virale : le traitement antiviral est recommandé si le risque de réactivation estimé est au moins modéré (>1%). Le traitement antiviral doit être débuté dans les 3 semaines précédant l'introduction du traitement immunosuppresseur,

ou au plus tard de façon concomitante (grade A). Il doit être poursuivi jusqu'à 12 mois après la fin du traitement immunosuppresseur (18 mois en cas de Rituximab) (AE).

Chez les patients sous immunosuppresseurs ne recevant pas de prophylaxie contre une réactivation du VHB, il est recommandé de surveiller régulièrement les ALAT tous les 1 à 3 mois et l'ADN VHB tous les 3 mois, jusqu'à 12 mois après la fin du traitement immunosuppresseur (grade A).

Chez les femmes enceintes le traitement antiviral est recommandé en cas d'ADN VHB > 200 000 UI/mL, dès le début du troisième trimestre de grossesse et jusqu'à 12 semaines après l'accouchement, indépendamment du stade de l'infection par le VHB (grade A).

Un traitement antiviral doit être proposé chez toute personne ayant un ADN VHB positif et un risque de transmission élevé du VHB (professionnels de santé, usagers de drogues intraveineuses, personnes à risque de transmission sexuelle) (grade B).

## 6. Quelle est la prise en charge des malades non éligibles au traitement ?

### 6.1. Réévaluation régulière du stade de l'infection

En l'absence d'indication à un traitement antiviral, il est nécessaire d'effectuer une réévaluation périodique du taux d'ALAT, de l'ADN VHB et de la fibrose, notamment par les marqueurs non invasifs. L'objectif d'une telle réévaluation régulière est d'identifier précocement une indication à un traitement antiviral.

Le rythme de suivi dépendra des risques présentés par la personne porteuse du VHB, selon la phase d'infection actuelle (8,9,18–20) : le suivi sera par exemple plus rapproché chez les personnes ayant une infection chronique VHB Ag HBe + que chez celles Ag HBe –. Ainsi, les recommandations EASL préconisent chez les patients ayant une infection chronique VHB Ag HBe + de moins de 30 ans, sans indication au traitement antiviral par ailleurs, un dosage d'ALAT tous les 3 mois pour dépister un passage en phase immuno-active, un dosage de l'ADN VHB tous les 6 à 12 mois et une réévaluation de la fibrose tous les 12 mois. De plus, une recherche de l'Ag HBe tous les 6-12 mois pour dépister une séroconversion HBe peut être justifiée chez ces patients. Chez les patients ayant une infection chronique VHB Ag HBe –, les recommandations EASL préconisent un dosage d'ALAT tous les 3 mois pendant un an si l'ADN VHB est  $\geq 2\,000$  UI/mL, afin de confirmer l'absence d'hépatite immuno-active, puis tous les 6 mois avec ADN VHB et réévaluation de la fibrose tous les 3 ans. Chez les patients ayant une infection chronique VHB Ag HBe – et ADN VHB  $< 2\,000$  UI/mL, il est préconisé un dosage d'ALAT tous les 6-12 mois avec ADN VHB et réévaluation de la fibrose tous les 3 ans (1).

Certaines recommandations, notamment les recommandations brésiliennes, préconisent la réalisation d'une biopsie hépatique en cas de suspicion de fibrose significative sur les tests non invasifs ou s'il existe un doute sur le stade de la maladie (18), avec cependant un faible niveau de preuve.

Chez les patients ayant une cirrhose compensée et un ADN VHB indétectable, le traitement antiviral n'est pas recommandé et il est proposé par des experts asiatico-américains une surveillance par dosage d'ALAT et d'ADN VHB tous les 3 mois, en plus du dépistage du CHC tous les 6 mois (21).

À noter qu'en cas d'élévation des transaminases avec un ADN VHB  $< 2\,000$  UI/mL, les recommandations préconisent de rechercher une autre cause d'hépatopathie avant d'introduire un traitement antiviral car il est probable que l'élévation des transaminases ne soit pas en lien avec le VHB dans ce contexte.

### 6.2. Dosage de l'Ag HBs

La recherche qualitative de l'Ag HBs est recommandée de façon annuelle afin d'observer une éventuelle séroconversion avec évolution vers la phase de guérison fonctionnelle, dont l'incidence est estimée dans les études à environ 1% par an (survenue non linéaire dans le temps) (8).

Le dosage quantitatif de l'Ag HBs peut être particulièrement utile dans le suivi. En effet, un dosage < 1 000 UI/mL semble être un facteur de bon pronostic, en particulier chez les patients ayant un ADN VHB faible ou indétectable. Il a été proposé dans plusieurs études d'espacer le suivi de ces patients avec possibilité de dosage d'ALAT tous les ans, associé à la mesure de l'ADN VHB et la réévaluation de la fibrose tous les 3 ans dans les recommandations EASL (1). Cependant, à l'heure actuelle, les données scientifiques ne permettent pas de recommander comment espacer précisément le suivi virologique chez ces patients.

### 6.3. Dépistage du CHC

Une échographie hépatique est préconisée pour le dépistage du CHC tous les 6 mois chez les patients identifiés à haut risque de CHC, à savoir les patients au stade d'hépatopathie chronique avancée (Fibroscan® > 9kPa, y compris après perte de l'Ag HBs), ou ayant un antécédent familial au premier degré de CHC, ou ayant un score PAGE-B  $\geq$  10, ou ayant une durée d'exposition au virus prolongée (âge > 40 ans chez les hommes et > 50 ans chez les femmes ayant été contaminés à un âge jeune / dans l'enfance d'après les recommandations AASLD) (8). Une technique d'imagerie alternative (scanner ou IRM) doit être proposée chez les patients peu échogènes.

Le dosage de l'AFP peut être associé à l'échographie hépatique tous les 6 mois pour les patients ayant une indication au dépistage du CHC mais il n'est actuellement pas recommandé de façon systématique par la HAS (HAS).

### 6.4. Cas particuliers des patients issus de l'immigration

La nécessité d'un suivi régulier des patients porteurs chroniques du VHB, traités ou non, s'oppose au problème d'accès aux soins, notamment chez les patients issus de l'immigration. En effet, cette population est particulièrement concernée par le portage chronique du VHB pour des raisons épidémiologiques (3). Cependant, le suivi optimal du portage chronique du VHB n'est pas toujours possible chez ces patients, ni dans leur pays d'origine, ni en France si leurs droits sociaux ne leur permettent pas une prise en charge pour effectuer des bilans biologiques et échographiques itératifs. Ainsi se pose la question de la délivrance d'un titre de séjour et d'une prise en charge sociale pour les patients issus de l'immigration nécessitant un suivi régulier dans cette indication. Cela concerne ceux ayant une indication à un traitement antiviral, non accessible dans leur pays d'origine, ainsi que ceux non traités n'ayant pas les facteurs identifiés comme de bon pronostic pour espacer de façon sécuritaire le suivi, à savoir ceux ayant un Ag HBs quantitatif > 1 000 UI/mL ou un ADN VHB > 2 000 UI/mL avec ALAT > N ou un score PAGE-B  $\geq$  10.

Tableau 11 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, pays, référence	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : oui V : non
Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Non	Prise en charge VHB	Non	Oui	R : non V : non
Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non
Davies, ASHM, 2017, Australie	Treatment of chronic hepatitis B virus infection	Oui	Traitement du VHB	Non	Non	R : non V : non
Ferraz, Braz J Infect Dis 2020, Brésil	Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non
Tong, APT 2018, Etats-Unis	An expert consensus for the management of	Oui	Prise en charge VHB chez les Américains asiatiques	Non	Oui	R : non V : non

	chronic hepatitis B in Asian Americans					
<b>Ghany, Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017, Etats-Unis</b>	Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon	Oui	Traitement du VHB	Non	Non	R : non V : non

Tableau 12 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	<p>Si pas d'indication au traitement, nécessité d'évaluation périodique des transaminases, de la charge virale et de la fibrose (marqueurs non invasifs)</p> <p>→ Si patient avec infection chronique VHB Ag HBe +, &lt; 30 ans sans indication au traitement : suivi tous les 3-6 mois minimum (niveau II-2, grade 1) : transaminases tous les 3 mois, ADN tous les 6-12 mois, fibrose tous les 12 mois</p> <p>Si patient avec infection chronique VHB Ag HBe – et ADN &lt; 2 000 UI/mL, sans indication au traitement : suivi tous les 6-12 mois (niveau II-2, grade 1) : transaminases tous les 6-12 mois, ADN et fibrose tous les 2-3 ans. Possibilité de faire une quantification de l'Ag HBs pour guider : si &lt; 1 000 UI/mL, transaminases tous les 12 mois et ADN et fibrose tous les 3 ans, si ≥ 1 000 UI/mL, transaminases tous les 6 mois et ADN et fibrose tous les 2 ans</p> <p>Si patients avec infection chronique VHB Ag HBe – et ADN ≥ 2 000 UI/mL, sans indication au traitement : suivi tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois (niveau III, grade 1), avec ADN et fibrose tous les 3 ans minimum. Si pas d'indication de traitement dans les 3 ans, suivi à vie comme ça.</p>
Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	<p>Traitement non recommandé si adultes immunotolérants (= transaminases &lt; 35 pour H et 25 pour F) (preuve modérée, reco forte). Surveillance ALAT/6 mois pour rechercher un passage au stade d'immunoactivité (preuve très faible, reco moyenne).</p> <p>Si pas de cirrhose, Ag HBe –, ALAT normales et ADN faible &lt; 2 000 UI/mL (porteurs inactifs) : pas de traitement recommandé.</p> <p>Si Ag HBe + avec ADN élevé et transaminases normales (= immunotolérant) : suivi tous les 3-6 mois, + rapproché si transaminases commencent à s'élever. → traitement si ALAT &gt; 2N + ADN &gt; 20 000 UI/mL après 3-6 mois. Envisager biopsie si &gt; 40 ans et infection à jeune âge (= prolongée) → Traitement si activité ≥ A3 ou fibrose ≥ F2. Possibilité tests non invasifs, en particulier élastométrie.</p> <p>Si Ag HBe -, Ac anti HBe +, transaminases normales, ADN &lt; 2 000 UI/mL (= hépatite B inactive) : transa/3 mois pendant 1 an pour être sûr de l'inactivité puis /6-12 mois, avec rapprochement surveillance si transaminases commencent à s'élever.</p> <p>Evaluer perte Ag HBs tous les ans : 1%/an environ mais survenue non linéaire dans le temps.</p> <p>Si Ag HBs – (spontanément ou sous traitement), diminution risque progression vers cirrhose si pas de cofacteur d'hépatopathie mais persistance risque de CHC, en particulier si cirrhose, co-infection VHC ou VHD ou &gt; 50 ans. Arrêt surveillance transaminases et ADN VHB mais dépistage CHC, surtout si cirrhose, ATCD familiaux CHC, infection &gt; 40 ans chez H et 50 ans chez F avec infection à âge jeune.</p>

		<p>Si ADN VHB &lt; 2 000 UI/mL et transaminases élevées, chercher autres causes d'hépatopathie.</p> <p>Dépistage CHC recommandé tous les 6 mois par écho si haut risque de CHC, +/- AFP. Risque CHC 0.2% par an. → dépistage si cirrhose et en l'absence de cirrhose selon âge, sexe, race (homme asiatique ou noir de plus de 40 ans ou femme asiatique de plus de 50 ans) et ATCD familiaux + si cofacteurs d'hépatopathie (NASH, VHC, VHD, VIH).</p>
<b>Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite</b>	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	<p>Évaluation régulière pour rechercher indication traitement -&gt; ALAT, ADN VHB, fibrose par tests non invasifs.</p> <p>Si Ag HBe+ et &lt; 30 ans, ALAT / 3 mois, ADN VHB/6-12 mois, évaluation fibrose /12 mois (grade B)</p> <p>Si Ag HBe – et ADN VHB &lt; 2 000 UI/mL, ALAT /6-12mois, ADN VHB et fibrose /12 mois (grade B)</p> <p>Ag HBs quantitatif parfois utile pour aider à la décision du rythme de suivi (54)</p> <p>Si Ag HBe – et ADN VHB &gt; 2 000 UI/mL, ALAT / 3 mois pendant 1 an puis /6mois, fibrose /an pendant au moins 3 ans (grade D)</p>
<b>Davies, ASHM, 2017, Australie</b>	Treatment of chronic hepatitis B virus infection	Pas de traitement si Ag HBe + ou – avec ADN < 2 000 U /mL, ALAT N, F0-F1, < 30 ans, pas d'ATCD familiaux CHC ou cirrhose → surveillance ALAT /6-12 mois et ADN VHB +fibrose/an
<b>Ferraz, Braz J Infect Dis 2020, Brésil</b>	Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B	<p>Si immunotolérant sans traitement, surveillance ALAT /3-6mois pour guetter une transition en phase immuno-active (niveau II-2)</p> <p>Surveillance de la fibrose par tests non invasifs / 12 mois. PBH recommandée si fibrose significative aux tests non invasifs ou si doute sur le stade de la maladie (niveau III)</p> <p>Si infection chronique Ag HBe -, surveillance ALAT et ADN VHB /3 mois pendant 1 an pour confirmer l'absence d'activité puis /6-12 mois, dosage Ag HBs/an pour détecter séroconversion spontanée. Si élévation ALAT ou ADN &gt;2 000UI/mL, réévaluer plus fréquemment bio et fibrose (niveau II-2)</p> <p>Si pas de traitement, nécessité évaluation risque de CHC régulièrement : écho /6 mois avec ou sans AFP si cirrhose et si FDR (origine asiatique ou africaine, homme&gt;40 ans, femme&gt;50 ans, ATCD familial au premier degré de CHC, co-infection VIH ou VHC, NAFLD associée). Dépistage de tous les patients Ag HBs+ peut être discuté mais pas coût-efficace (niveau II-2)</p> <p>Si séroconversion HBs, confirmation sérologie à 1 an, poursuite dépistage CHC si cirrhose ou ATCD familial au premier degré de CHC ou durée prolongée d'infection VHB (homme&gt;40 ans ou femme &gt;50 ans si contamination mère-enfant) (niveau II-2)</p>
<b>Tong, APT 2018, Etats-Unis</b>	An expert consensus for the management of	Si cirrhose compensée avec ADN VHB indétectable, proposition de surveillance par ALAT et ADN VHB/3 mois.

	chronic hepatitis B in Asian Americans	Reco de surveiller par écho + AFP tous les 6-12 mois les infections chroniques et tous les 6 mois les hépatites chroniques et cirrhotiques. Si écho non contributive imageries en coupes et si CHC traité TDM ou IRM/3mois car moyenne de temps de doublement du CHC = 4,3 mois. Âge de dépistage pas bien défini, probablement inutile dans l'enfance car rare, peu fréquent chez H<40 ans et F<50 ans mais environ 20% quand même donc à surveiller si FDR (hépatite chronique, cirrhose ou ATCD familial).
<b>Ghany, Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017, Etats-Unis</b>	Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon	<p>Suivi des patients non traités :</p> <p>Immunotolérants : /3-6mois pour dépister passage en phase immuno-active ou porteurs inactifs. Si élévation ALAT, surveillance rapprochée ALAT et ADN VHB. Surveillance Ag HBe /6-12 mois.</p> <p>Porteurs inactifs : ALAT /3-6 mois pendant 1 à 3 an(s) puis au moins /6-12 mois. ADN VHB si élévation ALAT.</p>

### Proposition de recommandations

Les personnes infectées par le VHB non traitées doivent être réévaluées régulièrement pour surveiller l'évolution de la maladie, notamment la transition vers une phase active de l'infection et la survenue de complications telles qu'une fibrose hépatique significative et un carcinome hépatocellulaire (CHC) (grade A).

La surveillance (ALAT, ADN VHB, évaluation de la fibrose) doit être plus rapprochée chez les patients Ag HBe +, ce d'autant qu'ils sont âgés de plus de 30 ans (grade B) :

- Chez les patients avec Ag HBe : dosage d'ALAT tous les 3 mois, ADN VHB et Ag HBe tous les 6 à 12 mois et réévaluation de la fibrose tous les 12 mois
- Chez les patients sans Ag HBe et avec ADN VHB  $\geq 2\ 000$  UI/mL : dosage d'ALAT tous les 3 mois pendant un an puis tous les 6 mois, ADN VHB tous les 6 mois et réévaluation de la fibrose tous les 3 ans.
- Chez les patients sans Ag HBe et avec ADN VHB  $< 2\ 000$  UI/mL : dosage d'ALAT et ADN VHB tous les 6 à 12 mois et réévaluation de la fibrose tous les 3 ans.

Le dosage quantitatif de l'Ag HBs  $< 1\ 000$  UI/mL est un facteur de bon pronostic en l'absence de répllication virale significative (ADN VHB  $< 2\ 000$  UI/mL) (grade B). Cependant, à l'heure actuelle, il ne peut pas être recommandé d'espacer le suivi virologique des patients ayant un dosage quantitatif de l'Ag HBs  $< 1\ 000$  UI/mL et un ADN VHB  $< 2\ 000$  UI/mL (grade C).

L'échographie hépatique de dépistage du CHC est recommandée tous les 6 mois chez les patients à risque (cirrhose, antécédent familial au premier degré de CHC, score PAGE-B  $\geq 10$  ou durée prolongée d'exposition au virus) (grade A).

## 7. Quels sont les traitements à utiliser, la durée du traitement et les règles d'arrêt éventuel du traitement ?

Deux stratégies thérapeutiques sont actuellement validées pour le traitement de l'infection chronique par le VHB : l'utilisation des analogues nucléos(t)idiques (de première et de deuxième génération) et l'interféron pégylé de type alpha (IFN-PEG) (Annexe 3).

Le principal avantage du traitement par IFN-PEG est d'avoir une durée limitée de traitement, au contraire des analogues nucléos(t)idiques, souvent prescrits au long cours. Cependant, il existe une forte variabilité de réponse au traitement par IFN-PEG et les effets secondaires peuvent être multiples et parfois sévères, à l'origine de nombreuses contre-indications et d'arrêts prématurés de traitement.

Ainsi, le choix du traitement se porte le plus souvent vers les analogues (47), mais le traitement par IFN-PEG peut être proposé chez des patients très sélectionnés, présentant des critères prédictifs de réponse favorable, et particulièrement enclins à adhérer à cette stratégie thérapeutique injectable à durée limitée. Cependant, ceci devrait être amené à évoluer dans les prochaines années car de nombreuses données suggèrent que le recours à l'IFN-PEG peut également être proposé chez les patients non cirrhotiques et sans Ag HBe dont l'infection est contrôlée sous analogues, en particulier lorsque l'Ag HBs est  $<$  à 1 000 ou mieux à 100 UI/ml, afin d'augmenter le taux de séroconversion HBs.

En conclusion, il semble raisonnable de garder l'IFN-PEG dans l'arsenal thérapeutique de l'infection chronique par le VHB mais de restreindre son utilisation aux essais cliniques le combinant à d'autres molécules, aux rares situations particulières d'échec ou intolérance aux analogues, ou encore en cas de préférence du patient. De plus, l'IFN-PEG est contre-indiqué et les analogues nucléos(t)idiques sont les seules molécules utilisables en cas de cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, transplantation hépatique, manifestations extra-hépatiques, hépatite B aiguë, réactivation VHB sévère et en prévention de la réactivation VHB chez l'immunodéprimé et de la transmission mère-enfant.

L'éducation thérapeutique a une place primordiale dans la prise en charge des personnes porteuses chroniques du VHB, étant donné qu'elles nécessitent un suivi et un traitement au long cours. L'ETP aidera à une meilleure compréhension de la maladie et une meilleure adhésion au traitement.

### 7.1. Traitement par analogues nucléos(t)idiques

Les analogues nucléos(t)idiques sont très efficaces au long cours pour obtenir une virosuppression, sous réserve d'une bonne observance thérapeutique du patient. Ils permettent de traiter l'inflammation hépatique et d'arrêter la progression de la maladie en inhibant la réplication virale. Le contrôle de la réplication virale s'accompagne généralement d'une régression de la fibrose hépatique et d'une possible réversion des décompensations de cirrhose diminuant ainsi les besoins de transplantation hépatique et améliorant la survie (48). Cependant, bien que diminué sous traitement, le risque de CHC persiste.

La probabilité de perte de l'Ag HBe augmente graduellement lors de l'administration au long cours du traitement. La perte de l'Ag HBs est peu fréquente, en particulier chez les patients sans Ag HBe, mais est plus fréquente si le traitement est débuté en phase Ag HBe +.

### 7.1.1. Modalités d'administration

Plusieurs molécules ont été validées en Europe pour le traitement de l'infection chronique par le VHB :

- certaines décrites à faible barrière de résistance du VHB (lamivudine, adefovir dipivoxil, telbivudine)
- d'autres, plus récentes et à largement privilégier, à forte barrière de résistance (entecavir (ETV) et tenofovir disoproxil fumarate (TDF))
- le tenofovir alafenamide (TAF) est encore difficilement prescriptible pour la mono-infection VHB en France. Il dispose d'une AMM européenne depuis 2018 mais n'est pas inscrit sur les listes villes/collectivités.

Il est prévu que les analogues de première génération ne soient prochainement plus commercialisés en France pour traiter la mono-infection VHB (la lamivudine étant encore indiquée dans l'infection VIH).

Les analogues nucléos(t)idiques s'administrent par voie orale, de façon quotidienne et au long cours. Ils n'ont pas de contre-indication mais nécessitent une adaptation de posologie selon la fonction rénale.

Il est recommandé d'utiliser en première intention un analogue à forte barrière de résistance (1,9,19,20,49), quelle que soit la sévérité de la maladie hépatique, afin d'éviter au maximum la survenue d'une résistance du VHB, potentiellement responsable d'une réactivation sévère. De plus, ces analogues de deuxième génération sont associés à un très bon profil de tolérance, sans effet secondaire notable après une administration au long cours (22,50,51). En pratique, ces analogues s'administrent à la dose de 245 mg par jour pour le TDF en l'absence d'insuffisance rénale, et 0,5 mg par jour pour l'ETV en l'absence de cirrhose décompensée (1 mg par jour en cas de cirrhose décompensée).

En raison de résistances croisées, il est préférable de ne pas administrer l'ETV chez des personnes n'ayant pas eu de réponse virologique optimale sous lamivudine ou telbivudine, ou chez des personnes pré-exposées dans le cadre d'un traitement anti-rétroviral. Si une alternative à l'ETV n'est pas envisageable, la dose de 1 mg/j à jeun doit être utilisée.

Certaines méta-analyses récentes suggèrent une supériorité du TDF sur l'ETV dans la diminution du risque de survenue de carcinome hépatocellulaire (52,53). Cependant, ces résultats sont controversés et ne sont pas confirmés par d'autres études (54,55), notamment après ajustement de variables ou en raison d'une durée de suivi plus faible dans les études sous TDF, pouvant sous-estimer l'incidence du CHC pendant le suivi.

Par ailleurs, en cas de grossesse, et par extension chez les femmes en âge de procréer, il est recommandé de privilégier un traitement par TDF plutôt qu'ETV en raison de l'absence de données de sécurité disponibles dans ce contexte pour l'ETV et au vu de l'absence de tératogénicité démontrée sous TDF.

### 7.1.2. Règles d'arrêt du traitement

Il est recommandé de prescrire les analogues nucléos(t)idiques pour traiter l'infection chronique par le VHB jusqu'à perte de l'Ag HBs habituellement, avec ou sans acquisition des Ac anti-HBs.

Certaines études suggèrent une possibilité d'interruption de traitement de façon sûre chez les patients sans cirrhose ayant un ADN VHB indétectable sous traitement, après une période de consolidation et sous réserve d'une surveillance rapprochée pendant 1 an après l'interruption du traitement (8,18,20,21). La période de consolidation préconisée par l'EASL est de 12 mois chez les patients ayant

une hépatite chronique Ag HBe + sans cirrhose qui ont une séroconversion HBe et un ADN indétectable, et de 3 ans chez ceux sans Ag HBe et sans cirrhose (niveau de preuve faible) (1). Cette interruption de traitement peut être suivie d'une réactivation VHB, parfois sévère (notamment en cas de cirrhose sous-jacente, raison pour laquelle on ne préconise pas d'interrompre le traitement dans cette situation). Le risque de réactivation à l'arrêt du traitement est plus faible lorsque le dosage quantitatif d'Ag HBs est inférieur à 1 000 UI/ml, ou mieux à 100 UI/ml (56). Cette stratégie peut être risquée en cas de difficulté de suivi.

### 7.1.3. Suivi sous traitement

#### 7.1.3.1. Efficacité

Après introduction du traitement, il est préconisé d'effectuer un bilan hépatique et un ADN VHB tous les 3-4 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois, ainsi qu'un dosage qualitatif ou quantitatif de l'Ag HBs tous les ans si l'ADN VHB est indétectable.

Une diminution inférieure à 2 log UI/mL de la réplication virale après 6 mois de traitement par un analogue antiviral à haute barrière de résistance doit faire suspecter un problème d'observance ou de pharmacocinétique. La stratégie thérapeutique doit alors être réévaluée.

#### 7.1.3.2. Tolérance

Les principaux risques identifiés sous analogues au long cours sont le développement d'une maladie rénale ou osseuse, en particulier sous TDF, bien que rares. Ainsi, un suivi rénal régulier (créatinine, phosphorémie, glycosurie, protéinurie) est recommandé après 2 à 4 semaines de traitement puis tous les 3 à 6 mois sous TDF, permettant de modifier le traitement en cas de survenue d'effets indésirables rénaux (1,8,19,20).

De plus, l'identification des facteurs de risque de maladies rénales et osseuses est importante afin de guider le traitement (18). Les facteurs de risque de maladie rénale classiquement identifiés sont la cirrhose décompensée, l'insuffisance rénale chronique avec débit de filtration glomérulaire < 60 ml/mn, l'hypertension artérielle peu contrôlée, une protéinurie préexistante, un diabète mal équilibré, une glomérulonéphrite, des traitements néphrotoxiques concomitants, un antécédent de transplantation d'organes solides. Les facteurs de risque de maladie osseuse sont un antécédent de fracture de fatigue, l'ostéoporose, une corticothérapie associée et un âge supérieur à 60 ans.

En cas d'altération rénale ou de facteurs de risque de maladie rénale ou osseuse, l'EASL recommande un traitement par ETV (ou TAF par une demande nominative pour accès compassionnel dans certaines situations telles que l'insuffisance rénale terminale au stade de dialyse) plutôt que par TDF (1). Cependant, l'AASLD ne préconise pas un traitement plus que l'autre (8) car les études n'ont pas mis en évidence de différence significative entre TDF et ETV sur la survenue d'insuffisance rénale et d'hypophosphorémie (11 études, incluant au total 1300 patients), sous réserve que les études portant sur le TDF sont statistiquement plus robustes. À noter que les posologies de TDF et ETV sont à ajuster si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 50 ml/mn, alors que la posologie du TAF est de 25 mg/j même si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 15 ml/mn ou en cas de dialyse. La prescription de TAF doit être effectuée avec surveillance de la fonction rénale, du métabolisme phosphocalcique et des paramètres lipidiques

En cas de cirrhose décompensée, le traitement par analogue à haute barrière de résistance est recommandé dès que possible, quels que soient le niveau d'ADN VHB, le taux d'ALAT et le statut HBe.

Un traitement par ETV 1 mg/j (vs 0,5 mg/j en l'absence de cirrhose ou en cas de cirrhose compensée) sera privilégié, avec une évaluation en vue d'une transplantation hépatique en parallèle. La survenue sous traitement d'une insuffisance rénale et d'une acidose lactique (en particulier si le score de MELD est supérieur ou égal à 20) doit être surveillée chez ces patients. À noter qu'il n'y a pas de données dans la littérature concernant la possibilité de diminuer la posologie d'ETV à 0,5 mg/j si la cirrhose est à nouveau compensée durant le suivi du patient.

#### **7.1.4. Situations particulières des patients antérieurement traités**

##### **7.1.4.1. Traitement antérieur par analogues à faible barrière de résistance**

Plusieurs études longitudinales, en particulier chez les sujets co-infectés VIH, ont montré qu'une virosuppression prolongée était possible sous lamivudine, en particulier lorsque l'ADN VHB de départ était < 20 000 UI/ml et/ou que l'ADN du VHB était indétectable à 6 mois de traitement. Néanmoins, des cas de résistance très tardive à la lamivudine ont été décrits, y compris au-delà de 12 ans (57), et la probabilité de rester indemne de résistance à très long terme est faible. De plus, la toxicité tubulaire de l'adefovir paraît supérieure à celle observée avec le TDF, avec notamment des descriptions de syndrome de Fanconi. Ainsi, même si les patients sont virologiquement contrôlés depuis des années par un analogue à faible barrière de résistance, il paraît nécessaire de contrôler l'Ag HBs et de proposer un arrêt de traitement en cas de négativation, ou sinon un changement de molécule pour un analogue de deuxième génération à haute barrière de résistance.

##### **7.1.4.2. Traitement antérieur par analogues à haute barrière de résistance**

L'échec du traitement est défini par une augmentation de plus d'1 log de l'ADN VHB par rapport au nadir sous traitement, sur au moins deux prélèvements, ou, chez une personne préalablement indétectable, la reprise de la réplication virale confirmée sur deux prélèvements. La confirmation de la résistance pourra être faite par séquençage et identification des mutations conférant la résistance sur le génome viral.

L'échec du traitement par analogues à haute barrière de résistance est rare. En cas d'échec de traitement, l'observance doit être vérifiée, notamment en cas de non-réponse primaire. Celle-ci peut être évaluée par un dosage sérique.

Si la réponse virologique est partielle, cela reflète le plus souvent un ADN VHB avant traitement élevé et non une inefficacité du traitement : la cinétique de décroissance de l'ADN VHB doit être suivie au long cours. Dans les rares cas d'échec virologique sous analogue à haute barrière de résistance, un changement de molécule peut être envisagé (ETV vs TDF ou inversement), voire parfois une combinaison ETV + TDF (niveau de preuve faible), ce d'autant que le risque de CHC est majoré en cas de persistance d'une réplication virale. Si l'ADN VHB est inférieur à 2 000 UI/mL sous monothérapie, il est préconisé par l'AASLD de poursuivre celle-ci quel que soit le taux d'ALAT.

## **7.2. Traitement par IFN-PEG**

Près de 500 études cliniques d'efficacité et de tolérance de l'IFN dans l'hépatite B ont été publiées, avec de nombreux schémas thérapeutiques (monothérapie, combinaison séquentielle ou synchrone avec un analogue). L'IFN-PEG fait partie de la liste des agents antiviraux pouvant être utilisés dans

l'hépatite B dans les recommandations de toutes les sociétés savantes internationales (EASL, AASLD, APASL) (1,8,56) et de l'OMS. Il possède une autorisation de mise sur le marché en France. Son principal avantage est la possibilité de proposer un traitement dont la durée est finie (48 semaines) avec la perspective d'obtenir une réponse durable (généralement profil de portage inactif avec Ag HBe – et ADN VHB < 2 000 UI/ml) qui peut être suivie d'une perte de l'Ag HBs. Néanmoins, cette probabilité est très faible, de l'ordre de 20% chez les patients Ag HBe + et inférieure à 10% chez les patients sans Ag HBe, ces derniers représentant plus de 90% des patients en France. Certains prédicteurs de réponse pré-thérapeutique (ALAT, génotype du VHB) et per-thérapeutiques (ADN du VHB, Ag HBs quantitatif) ont été validés. En raison de la faible probabilité de réponse durable d'une part, et des nombreux effets secondaires et contre-indications d'autre part, l'IFN-PEG n'est en pratique clinique que très rarement utilisé (une enquête de pratique serait d'ailleurs intéressante).

### 7.2.1. Modalités d'administration

L'IFN-PEG s'administre par injections sous-cutanées hebdomadaires de 180 microgrammes. Il peut être envisagé pour le traitement de première intention des patients ayant une hépatite chronique Ag HBe + ou – légère à modérée, et parfois chez les patients ayant une cirrhose compensée sans hypertension portale.

Certains facteurs pré-thérapeutiques ont été identifiés comme prédictifs de réponse au traitement (1,18,19) :

- Hépatite Ag HBe + : faible ADN VHB (classiquement < 20 000 UI/mL), ALAT élevées (entre 2 et 5N), génotypes A et B, activité histologique importante.
- Hépatite Ag HBe - : faible ADN VHB (classiquement < 20 000 UI/mL), ALAT élevées, âge jeune, sexe féminin, génotypes B et C.

À noter que le génotype viral dépend des populations concernées : par exemple les patients Ag HBe + sont classiquement infectés par un génotype A en Occident et B en Asie, et les patients Ag HBe – ont le plus souvent un génotype D en Occident et C en Asie, considéré comme mauvais répondeur au traitement par IFN-PEG (population majoritaire en France donc en pratique peu concernée par ce traitement).

Si l'IFN-PEG est utilisé, une durée de 48 semaines doit être envisagée (des réponses après l'arrêt du traitement sont possibles), mais le traitement peut être prolongé à 96 semaines en cas de bonne tolérance chez certains patients Ag HBe –, chez qui la réponse virologique est parfois plus tardive (58). Le risque de rechute après arrêt du traitement est faible chez ceux qui ont une réponse virologique soutenue 6 à 12 mois après le traitement.

### 7.2.2. Règles d'arrêt du traitement

L'évolution sous traitement du dosage quantitatif d'Ag HBs et de l'ADN VHB peut prédire, selon le génotype, l'absence de réponse en fin de traitement et permettre ainsi d'envisager une interruption précoce du traitement par IFN-PEG, avant les 48 semaines habituelles. Ainsi, il est recommandé d'interrompre précocement le traitement par IFN-PEG chez les patients suivants (1,12,33) :

- hépatite chronique Ag HBe + si l'Ag HBs est supérieur à 20 000 UI/mL à 12 semaines de traitement, pour les génotypes B et C ou à 24 semaines de traitement quel que soit le génotype du VHB

- hépatite chronique Ag HBe + en cas d'absence de diminution de l'Ag HBs à 12 semaines de traitement, pour les génotypes A et D
- hépatite chronique Ag HBe -, en cas d'absence de diminution de l'Ag HBs et diminution de moins de 2 log UI/mL de l'ADN VHB à 12 semaines de traitement, pour le génotype D.

À noter que les études ayant conduit à ces recommandations ont été effectuées sur de petites cohortes et que ces critères doivent être utilisés avec précaution. Même s'ils permettent de remettre en question la poursuite du traitement, ils ne constituent pas une règle formelle d'arrêt.

### 7.2.3. Suivi sous traitement

#### 7.2.3.1. Efficacité

L'objectif du traitement par IFN-PEG est d'obtenir un ADN VHB < 2 000 UI/mL voire une perte de l'Ag HBe +/- HBs avec ALAT normales (1,3).

Il est recommandé de surveiller le bilan hépatique, l'ADN VHB et l'Ag HBs à 3 mois, 6 mois et 12 mois de traitement, ainsi que l'Ag HBe et les Ac anti-HBe si l'Ag HBe était positif avant traitement. En cas de réponse virologique avec séroconversion HBs sous IFN-PEG, il est préconisé de surveiller l'Ag HBs de façon annuelle car il existe un risque de rechute (diminuant avec le temps).

#### 7.2.3.2. Tolérance

Le traitement par IFN-PEG est classiquement décrit comme mal toléré et responsable de multiples effets indésirables (8,19). Dans les études cliniques, la tolérance semble cependant meilleure dans le cadre d'une infection par le VHB que par le VHC. Les principaux effets indésirables sont un syndrome pseudo-grippal, des myalgies, des céphalées, une asthénie, une perte de poids, une dépression, une perte de cheveux, des réactions locales au site d'injection. On observe également parfois une toxicité hématologique (neutropénie et thrombopénie) et la survenue de dysthyroïdies. Il est donc recommandé de surveiller la NFS et la TSH tous les 3 mois durant le traitement par IFN-PEG.

De plus, il existe un risque d'hépatite et de décompensation d'hépatopathie sous-jacente, contre-indiquant donc ce traitement en cas de cirrhose décompensée (1).

## 7.3. Combothérapies

Les combothérapies ont été essentiellement évaluées dans des études asiatiques. Elles ne sont pas recommandées actuellement en raison de l'absence de données scientifiques solides en leur faveur, et ne devraient actuellement être envisagées que dans le cadre de protocoles d'études cliniques.

### 7.3.1. Combothérapie associant IFN-PEG et analogues nucléos(t)idiques

Plusieurs études ont évalué l'intérêt d'une combothérapie associant analogues nucléos(t)idiques et IFN-PEG (60–62), afin d'avoir une action synergique antivirale et immunomodulatrice. Cependant, cette stratégie thérapeutique n'a jamais franchement montré de supériorité par rapport à une monothérapie par l'un ou l'autre de ces traitements (63), et ses modalités (sélection des patients et durée du traitement notamment) sont difficiles à définir. Par ailleurs, de nombreux schémas thérapeutiques ont été

proposés pour des populations hétérogènes, rendant difficile une conclusion quant à ce choix thérapeutique au plan individuel. Une méta-analyse récente (64) suggère une supériorité d'une combothérapie associant l'IFN-PEG à l'adefovir en comparaison à une monothérapie par IFN-PEG mais ces résultats ne reposent que sur une augmentation du taux de perte d'Ag HBe et/ou séroconversion HBe après une analyse en sous-groupes, sur 4 études chinoises, et devraient être confirmés dans des études plus robustes pour le recommander en pratique clinique. Par ailleurs, la méta-analyse de Fonseca et al (65) est en faveur d'une supériorité de la combothérapie à une monothérapie par IFN ou analogues en vue d'une perte de l'Ag HBs mais les études incluses sont hétérogènes (Ag HBe + ou – , pas de données sur les analogues étudiés) et ces résultats doivent être mis en balance avec la nécessité fréquente d'interruption du traitement par IFN en raison des effets indésirables. Pour toutes ces raisons, la combothérapie n'est pas recommandée en dehors d'essais cliniques (1,21).

### **7.3.2. Combothérapie associant plusieurs analogues nucléos(t)idiques**

L'association de 2 analogues à haute barrière de résistance n'est pas non plus recommandée en première intention (1) car, bien que le taux de virosuppression soit élevé sous bithérapie, les études n'ont pas montré de différence significative sur les cinétiques d'ADN VHB et sur les critères cliniques et sérologiques.

Tableau 13 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, pays, référence	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : oui V : non
Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Non	Prise en charge VHB	Non	Oui	R : non V : non
Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non
Davies, ASHM, 2017, Australie	Treatment of chronic hepatitis B virus infection	Oui	Traitement du VHB	Non	Non	R : non V : non
Ferraz, Braz J Infect Dis 2020, Brésil	Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non

<b>Tong, APT 2018, Etats-Unis</b>	An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans	Oui	Prise en charge VHB chez les américains asiatiques	Non	Oui	R : non V : non
<b>Ghany, Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017, Etats-Unis</b>	Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon	Oui	Traitement du VHB	Non	Non	R : non V : non

Tableau 14 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	<p>Traitement des patients avec hépatite chronique naïfs, par analogues : traitement de choix au long cours, quelle que soit la sévérité de la maladie hépatique = analogue avec haute barrière de résistance (niveau I, grade 1), c'est-à-dire monothérapie ETV, TDF ou TAF (niveau I, grade 1) et pas LAM, ADV et TBV (niveau I, grade 1). En effet, efficacité des différents analogues évaluée dans essais cliniques de phase III contrôlés randomisés : similaire chez patients non cirrhotiques et cirrhotiques compensés.</p> <p>Chez hépatite chronique Ag HBe+, taux de réponse virologique à 5 ans avec entecavir de 99% et taux de perte d'Ag HBe 53% ; avec TDF 97% de réponse virologique à 5 ans et 73% réponse biochimique, avec 49% perte Ag HBe, 40% séroconversion HBe, 10% perte Ag HBs et 8% séroconversion HBs ; avec TAF 64% réponse virologique à S48 et 75% à S96, perte Ag HBe 14% et 22% respectivement, séroconversion HBe 10% et 18% respectivement, réponse biochimique 75% S96 et perte Ag HBs 1%.</p> <p>Chez hépatite chronique Ag HBe -, réponse virologique avec ETV à 5 ans 98% et réponse biochimique 95%, résistance &lt;1%. Réponse virologique à 8 ans 99% avec TDF, sans résistance, et 88% réponse biochimique dans un registre ; dans des études de vraie vie 92-100% réponse virologique à 3-4 ans sans résistance et 75% réponse biochimique. Très peu de perte d'Ag HBs à 8 ans du début du traitement. Avec TAF réponse virologique 94% à S48 et 90% à S96, perte Ag HBs &lt;1% à S96.</p> <p>Suivi : régulier avec ALAT et ADN (niveau I, grade 1). Si risque de maladie rénale (cirrhose décompensée, DFG &lt; 60 ml/mn, HTA peu contrôlée, protéinurie, diabète mal contrôlé, glomérulonéphrite, traitement néphrotoxiques, transplantation d'organes solides) et analogues ou si TDF même sans risque de maladie rénale, suivie rénal régulier avec DFG et phosphatémie (niveau II-2, grade 1). Si TDF et risque de développer maladie rénale ou maladie rénale sous-jacente ou maladie osseuse (ATCD fracture fatigue, ostéoporose, CT, &gt; 60 ans), envisager switch pour ETV ou TAF, selon exposition préalable à lamivudine (TAF préférable si ATCD lamivudine) (niveau II-II/I, grade 1). Ajustement posologies ETV et TDF si DFG &lt; 50 ml/mn, TAF toujours à 25 mg même si DFG&lt;15 ml/mn et dialyse (et moins de toxicité rénale et osseuse).</p> <p>Après introduction traitement, bilan hépatique et rénal tous les 3-4 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois, ADN tous les 3-4 mois pendant 1 an puis tous les 6-12 mois, Ag HBs tous les ans si ADN indétectable.</p> <p>Au long terme, analogues permettent une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire et de la fibrose, avec régression de cirrhose établies et disparition de décompensations de cirrhose, avec diminution des besoins de TH et amélioration survie. Cependant, persistance d'un risque de CHC, même si diminution du risque notamment si cirrhose (93) donc nécessité de poursuivre une surveillance du CHC (niveau II-2, grade 1) : pour les cirrhotiques et pour les patients avec risque modéré à élevé de CHC lors du début du traitement (niveau II-2, grade 1) : surtout score PAGE-B intéressant chez caucasiens.</p>

Perte Ag HBs peu fréquente chez patients avec hépatite chronique Ag HBe + initialement (10-12% à 5-8 ans de traitement) et rare si Ag HBe – (< 1-2%).

Arrêt du traitement par analogues préconisé si perte Ag HBs, avec ou sans séroconversion HBs (niveau II-2, grade 1). Possibilité d'arrêt chez patients avec hépatite chronique Ag HBe+ sans cirrhose qui ont une séroconversion HBe avec ADN indétectable, à partir de 12 mois de traitement, sous réserve d'une surveillance rapprochée pendant 1 an (niveau II-2, grade 2). Possibilité d'arrêt chez Ag HBe – avec virosuppression  $\geq$  3 ans sous analogues (50% rémission virologique à 3 ans de l'arrêt) ou ADN indétectable tous les 6 mois à 3 reprises, sous réserve d'une surveillance rapprochée pendant 1 an (niveau II-2, grade 2). Suspension du traitement chez patients avec cirrhose plutôt déconseillée car rares cas de poussées sévères à l'arrêt.

L'utilisation d'analogues à haute barrière de résistance en première intention prévient la survenue de résistance (émergence de souches résistantes avec l'utilisation de monothérapies séquentielles avec analogues à faible barrière et avec combinaison de ces analogues) (niveau I, grade 1). En cas d'échec de traitement, l'observance doit être vérifiée (niveau II-1, grade 1), notamment si non réponse primaire, et la prise en charge se base sur des données de résistance croisée avec génotypage (niveau II-2, grade 1). Si réponse virologique partielle, ADN VHB pré-traitement souvent haut et cela ne reflète pas une inefficacité du traitement mais ses limites donc vérifier cinétique au long cours. L'adaptation de traitement doit être effectuée dès qu'on constate un échec virologique sous analogue (niveau II-1, grade 1) : on peut envisager un switch par ETV ou TDF/TAF, voire même combinaison ETV+TDF. Poussées virologiques sous traitement souvent liées à l'émergence de résistance → envisager switch rapide pour éviter élévation ALAT et IHC. Risque de résistance + élevé si ADN VHB élevé, diminution lente ADN et traitement par analogue sous optimal antérieurement.

Traitement des patients avec hépatite chronique naïfs, par PegIFNa :

PegIFNa peut être envisagé en traitement de 1ère ligne des patients avec hépatite chronique Ag HBe + ou – légère à modérée (niveau I, grade 2), pour une durée de 48 semaines (niveau I, grade 1), voire plus si Ag HBe – (niveau II-1, grade 2).

Éventuellement également patients avec cirrhose compensée sans hypertension portale. Taux de réponse à 6 mois après 12 mois de traitement = 20-30% chez Ag HBe +. Le plus souvent, perte Ag HBe voire séroconversion. Perte Ag HBs chez 3-7% après 12 mois de traitement : plus fréquent chez patients avec hépatite chronique Ag HBe+ avec RVS (30% de perte Ag HBs dans les 3 ans suivant perte Ag HBe) et moins si Ag HBe – (12% à 5 ans). Traitement moins efficace si Ag HBe – (44% réponse virologique à 6 mois et 28% à 3 ans), surtout si génotypes D ou E, mais augmentation du taux de réponse si allongement du traitement à 96 semaines (29% RVS et 6% perte Ag HBs).

Suivi sous IFN : NFS, ALAT et TSH tous les 3 mois, ADN et Ag HBs à M3, M6 et M12 (niveau I/II-2, grade 1) + Ag HBe et Ac anti-HBe à M3, M6 et M12 si Ag HBe+ (niveau I, grade 1). Nécessité de suivi au long cours (Ag HBs / an) si réponse virologique sous PegIFNa car risque de rechute (niveau II-2, grade 1).

Objectif = ADN < 2 000 UI/mL voire perte Ag HBs + ALAT N, +/- séroconversion Ag HBe.

Risque de réactivation diminue avec le temps.

		<p>Nécessité de poursuivre surveillance CHC même si perte Ag HBs, si haut risque de CHC avant traitement (niveau III, grade 1), notamment cirrhose.</p> <p>Amélioration survie chez patients avec RVS, Ag HBe – ou + pré-traitement.</p> <p>Possibilité d'interruption précoce si marqueurs précoces de non-réponse : patients avec hépatite chronique Ag HBe + et avec Ag HBs &gt; 20 000 UI/mL si génotype B et C ou pas de diminution Ag HBs si génotype A et D à 12 semaines de traitement (très faible probabilité de séroconversion Ag HBe) (niveau II-2, grade 2). Également si Ag HBs &gt; 20 000 UI/mL à 24 semaines de traitement avec génotype A et D (donc quel que soit le génotype) (niveau II-2, grade 2). Chez patients avec hépatite chronique Ag HBe – et génotype D, possibilité d'interrompre traitement si pas de diminution d'Ag HBs et diminution de moins de 2 log de ADN VHB à 12 semaines de traitement (= prédicteur de non-réponse) (niveau II-1, grade 1).</p> <p>Facteurs pré-traitement prédictifs de réponse au traitement chez Ag HBe + = faible ADN, ALAT élevées (2-5N), génotype A et B (&gt; C et D) et activité histologique importante.</p> <p>Facteurs pré-traitement prédictifs de réponse au traitement chez Ag HBe – = faible ADN, ALAT élevées, âge jeune, sexe féminin, génotype B et C (&gt;D).</p> <p>Mauvaise tolérance globale du PegIFNa mais plutôt mieux que pour le VHC car patients jeunes et avec peu de comorbidités le plus souvent. Le plus souvent, syndrome pseudo grippal, myalgies, céphalées, fatigue, perte de poids, dépression, perte de cheveux, réactions locales au site d'injection +/- toxicité hémato (neutropénie et thrombopénie). Possibilité de poussée d'hépatite et donc décompensation d'hépatopathie (donc contre-indication si cirrhose décompensée).</p> <p>Combithérapies :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 2 analogues : association de 2 analogues avec haute barrière de résistance non recommandée en première intention (niveau I, grade 1) : haut taux de virosuppression sous bithérapie mais pas de différence sur niveaux de ADN et critères cliniques et sérologiques. Mais si virosuppression incomplète/plateau malgré une bonne compliance sous analogue à haute barrière de résistance, envisager un switch pour l'autre analogue (niveau III, grade 2), surtout si cirrhose décompensée car risque de CHC majoré si persistance d'une répllication virale mais a priori pas de sur-risque sinon.</li> <li>– Analogue + PegIFNa : association non recommandée en 1ère intention (niveau I, grade 1), pré-traitement par analogue avant PegIFNa chez Ag HBe + non recommandé (niveau II, grade 1), traitement par PegIFNa non recommandé chez patients traités par analogues au long cours (niveau II, grade 1). Plus de perte d'Ag HBs chez bithérapie Peg-TDF que l'un ou l'autre mais faible taux (9%) et seulement génotype A.</li> </ul>
<p><b>Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis</b></p>	<p>Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD</p>	<p>Si hépatite B active sans cirrhose avec séroconversion anti-HBe+ sous traitement : possibilité d'arrêter le traitement par analogues après période de consolidation (preuve très faible, reco moyenne). Période de consolidation d'au moins 12 mois avec ALAT normales et ADN VHB indétectable. Diminution du risque de rechute virologique avec périodes de consolidation + longues incertaine : arrêt du traitement à discuter selon risque de décompensation hépatique, de CHC, de décès... Possibilité de traiter jusqu'à perte Ag HBs. Si interruption traitement, surveillance /3 mois pendant 1 an minimum.</p>

	2018 Hepatitis B Guidance	<p>Traitement par Peg IFN, ETV ou TDF préconisé en première intention si hépatite B immunoactive (preuve faible, reco forte). TAF également possible mais pas si clairance &lt; 15 ml/mn ou dialyse. Plutôt TAF ou ETV si risque de maladie rénale ou osseuse. CI PegIFN si maladie auto-immune, maladie psychiatrique incontrôlée, cytopénie, maladie cardiaque sévère, épilepsie incontrôlée, cirrhose décompensée.</p> <p>TAF = analogue nucléotidique comme TDF mais plus stable donc actif sur les hépatocytes de manière plus efficace, même activité virologique avec une plus faible posologie donc moins d'exposition systémique et de toxicité rénale et osseuse. Même taux de réponse virologique à S48 dans un essai de phase 3.</p> <p>PegIFN : traitement 48 semaines, + efficace sur génotypes A et B, objectif perte Ag HBe et virosuppression avec ADN VHB &lt; 2 000 UI/mL</p> <p>Analogues : durée dépend de la fibrose et du statut Ag HBe.</p> <p>Pas de préférence entre ETV et TDF si risques de maladies rénale ou osseuse (plus d'insuffisance rénale et hypoPh rapportées si TDF mais pas de différence significative dans les études par rapport à ETV) mais TAF associé à des taux moindres de maladies rénales et osseuses. Surveillance créatinine, Ph, glycosurie et protéinurie avant début TDF et régulièrement après introduction (au moins /an, voire plus si haut risque de maladie rénale).</p>
<b>Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite</b>	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	<p>Traitement de choix = administration au long terme d'un analogue nucléo(s)tidique avec haute barrière de résistance, quelle que soit la sévérité de la maladie hépatique (grade A). De préférence ETV, TDF et TAF en monothérapies (grade A).</p> <p>LAM, ADV et TBV non recommandés en traitement VHB (grade B).</p> <p>Facteurs prédictifs de réponse au traitement permettant d'interrompre précocement le traitement par IFN pégylé : notamment chez Ag HBe+ si manque de diminution Ag HBs quantitatif chez génotypes A et D ou Ag HBs quantitatif &gt; 20 000 chez génotypes B et C. Peu de données si Ag HBe-.</p>
<b>Davies, ASHM, 2017, Australie</b>	Treatment of chronic hepatitis B virus infection	<p>Traitement par TDF ou ETV en première intention car peu de résistances.</p> <p>ETV à distance des repas car absorption modifiée par les repas.</p> <p>Peu d'effets rénaux avec TDF (moins que dans VIH) mais surveillance de principe clairance créatinine et Ph → TAF si défaillance rénale</p> <p>Après début traitement, surveillance /3 mois (NFS, bilan hépatique complet, créatinine, sérologie VHB si Ag HBe+, ADN VHB) pendant 1 an puis /6 mois.</p> <p>Possibilité arrêt traitement si Ag HBs -, même si Ac anti-HBs -. Possibilité arrêt traitement si perte Ag HBe et positivité Ac anti-HBe, sans cirrhose, avec ADN &lt; 20 UI/mL avec période de consolidation 6-12 mois : échec si réversion Ag HBe (environ 50% à 3 ans).</p>

		Traitement par PegIFNa avec effets indésirables mais durée déterminée (48 semaines) et possibilité perte Ag HBs. Plutôt bonne réponse si génotype A, plutôt mauvaise si génotype D ou asiatique. Surveillance toutes les 4-6 semaines. Possibilité d'arrêter PegIFN si persistance répllication virale à 6 mois.
<b>Ferraz, Braz J Infect Dis 2020, Brésil</b>	Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B	<p>Traitement par PegIFN, ETV, TDF ou TAF. ETV, TDF et TAF sont efficaces de façon équivalente chez les patients avec une indication de traitement (niveau II-2)</p> <p>Si risque de maladie rénale ou osseuse, préférer TAF ou ETV (niveau II-1)</p> <p>Traitement par Peg IFN pendant 48 semaines si Ag HBe+ et génotype A préférentiellement (niveau II-1)</p> <p>ETV déconseillé si ATCD résistance lamivudine (niveau II-1)</p> <p>Possibilité d'arrêt de traitement par analogues chez patients Ag HBe+ si séroconversion HBe et consolidation pendant 1 à 2 ans (niveau II-2)</p> <p>Possibilité d'arrêt de traitement chez patients Ag HBe – si perte Ag HBs et acquisition Ac anti-HBs (niveau II-2)</p> <p>Enfants : Peg IFN si &gt; 3 ans, ETV si &gt; 2 ans, TDF si &gt; 12 ans (niveau II-1)</p>
<b>Tong, APT 2018, Etats-Unis</b>	An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans	<p>PegIFN : meilleur que lamivudine pour séroconversion HBe, virosuppression et normalisation ALAT. Pas assez de données pour recommander PegIFN en combinaison avec analogues</p> <p>Entecavir : efficace et sûr dans de multiples études pour RVS et amélioration histo</p> <p>TDF : efficace et sûr dans de multiples études au long cours pour virosuppression et amélioration histo à 5 ans</p> <p>TAF : relargage Tenofovir dans les hépatocytes et diminution du Tenofovir circulant par rapport au TDF donc diminution risque rénal et osseux.</p> <p>Cirrhose décompensée : ETV ou TDF en première intention</p> <p>Possibilité de discuter l'arrêt des analogues si bonne compliance au suivi :</p> <p>si AgHBe+ avec Fibrose&lt;F2, séroconversion HBe consolidée pendant 12-24 mois, surv/mois pendant 3 mois puis /3-6mois</p> <p>si Ag HBe-, uniquement si perte Ag HBs (rare), avec suivi rapproché</p> <p>Suivi traitement : ALAT/3mois, ADN VHB/3 mois jusqu'à indétectable puis /3-6mois, Ag HBe/6mois jusqu'à Ac anti-HBe (I,C). Si séroconversion HBe, Ag HBs/an (I).</p>
<b>Ghany, Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017, Etats-Unis</b>	Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon	<p>2 stratégies : durée définie de traitement avec PegIFN ou traitement au long cours avec analogues.</p> <p>PegIFN = meilleur taux de perte Ag HBe et HBs, de façon plus durable, après 48 semaines de traitement ; pas de résistance et durée définie. Mais injections sous-cutanées et nombreux effets indésirables. Non utilisable si cirrhose décompensée, maladies auto-immunes, troubles psychiatriques sévères, grossesse.</p> <p>Analogues bien tolérés et utilisables dans ces situations mais nécessité de traitement au long terme et risque de résistance (moindre avec ETV et TDF par rapport aux autres). À noter que la perte d'Ag HBe et HBs est plus importante avec une utilisation d'analogues au long cours qu'après 48 semaines de PegIFN.</p>

→ proposer PegIFN quand facteurs prédictifs de bonne réponse comme ADN VHB faible pré-traitement, ALAT élevées et génotypes A ou B > C ou D. À envisager également chez femme jeune avant-projet de grossesse pour éviter traitement par analogue pendant grossesse.

PegIFN :

Ag HBe+ : taux de perte Ag HBe et ADN VHB > 20 000 UI/mL = 32% 24 semaines après la fin du traitement. Perte Ag HBe durable à 3 ans de la fin du traitement chez 81%. Dose optimale = 180 uG/semaine pendant 48 semaines, de préférence génotypes B et C.

Ag HBe - : ADN VHB < 4000 UI/mL chez 59% et normalisation ALAT 43% à 24 semaines de la fin du traitement, perte Ag HBs chez 4%

Analogues : 1ère intention en général, meilleurs inhibiteurs de la réplication virale et sûrs au long terme (sauf TAF pour lequel données insuffisantes)

Ag HBe + : ADN VHB < 60-80 UI/mL chez 64-76% et normalisation ALAT chez 66-72% après 48-52 semaines de traitement. Séroconversion HBe chez 10-21% et amélioration histologique chez 72-74% à 48-52 semaines de traitement. Si prolongation traitement, virosuppression chez 94-97% à 5 ans et séroconversion HBe 40-48% à 5 ans, avec régression fibrose et cirrhose parfois.

Ag HBe - : virosuppression et normalisation ALAT encore + fréquente : 90-93% et 68-78% respectivement après 48-52 semaines de traitement, perte Ag HBs <1% à ce terme. Résistance aux antiviraux faible (1,2% à 5 ans avec ETV, 0% à 8 ans avec TDF).

Suivi patients traités :

PegIFN : NFS, ALAT / mois, TSH/3 mois, recherche de maladie auto-immune, ischémique, neuropsychiatrique et infectieuse dans les 12 mois de traitement. Ag HBe, Ac anti-HBe et ADN VHB/6mois sous traitement et jusqu'à 1 an de la fin du traitement. Ag HBs/an si séroconversion HBe. À l'arrêt du traitement, ADN VHB, ALAT et Ag/Ac /3 mois pendant 1 an pour recherche de poussée/réactivation, voire /mois pendant 6 mois puis /3 mois si cirrhose

Analogues : ADN VHB à M3 et M6 du traitement pour attester efficacité et observance puis /3-6 mois, voire /6 mois si ETV/TDF car peu de résistance. Ag HBs/an après séroconversion HBe. Fonction rénale et osseuse / 3 mois si TDF, avec possibilité d'espacer à /6 mois après 1 an si stable. Clairance créatinine, phosphatémie, glycosurie, protéinurie /an si risque maladie rénale. Ostéodensitométrie avant et régulièrement pendant traitement. Si arrêt traitement, surveillance /3mois pendant 1 an, voire /mois pendant 6 mois puis /3 mois si cirrhose.

Envisager l'arrêt du traitement car bénéfice du traitement au long terme non connu sur la prévention des complications du VHB chronique (sécurité du traitement au long cours et coût) :

Analogues : peu de données chez patients avec séroconversion HBe et pas de données si Ag HBe -. 2 petites études rétrospectives ont montré qu'un arrêt du traitement chez patients avec séroconversion HBe avec période de consolidation 1-3 an(s), était associé à une réactivation +/- fréquente : 90% virémiques et 38% élévation ALAT si arrêt traitement vs 0 si poursuite traitement dans 1 étude, à 5 ans 100% virémiques vs 22% et 44% élévation ALAT vs 16% respectivement dans



l'autre étude, avec séroréversion HBe chez 9% vs 0. -> peu d'arguments solides pour arrêter traitement de façon sûre. Possibilité d'arrêter le traitement si perte Ag HBs sans cirrhose.

PegIFN : durée recommandée de 48 semaines au maximum quels que soient les résultats. Possibilité selon APASL et EASL d'interrompre plus précocement si facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse :

- si Ag HBs > 20 000 UI/mL ou ne décroissant pas à S12 de traitement = peu de possibilité de séroconversion HBe (APASL suggère d'arrêter le traitement si pas de décroissance Ag HBs à S12 de traitement chez asiatiques et si Ag HBs > 20 000 UI/mL à S12 chez caucasiens ; pas de distinction d'ethnie pour EASL).
- si pas de diminution Ag HBs et diminution ADN VHB de moins de 2 log à S12 de traitement chez patient Ag HBe- et génotype D.

Tableau 15 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
<b>Lok, Hepatology 2016</b>	Revue systématique et méta-analyse	Déterminer quand débuter un traitement, quel traitement et quand l'arrêter de façon sûre	A : 73 études, dont 59 avec critères cliniques (15 ERC et 44 études observationnelles)  P : Adultes de plus de 18 ans avec infection VHB chronique sous traitement antiviral ; exclusion co-infectés, femmes enceintes, greffés, dialysés, immunodéprimés	Développement cirrhose, décompensation hépatique, CHC, mortalité toutes causes  CDJ intermédiaires = Durée de séroconversion HBe, perte Ag HBs, virosuppression au long cours, normalisation ALAT	Diminution risque cirrhose, hépatopathie décompensée et CHC chez patients avec hépatite B immunoactive traités  CDJ intermédiaires chez immunotolérants  Peu de données sur la poursuite vs l'arrêt du traitement si séroconversion HBe + sous traitement  Peu de données sur sécurité ETV vs TDF  Données seulement indirectes et non comparatives sur switch vs ajout traitement en cas de virémie persistante  Niveau de preuve 1
<b>Zhu, Microb Pathog 2020</b>	Méta-analyse	Évaluer l'effet d'une combothérapie IFN + analogue nucléosidique vs IFN seul sur séroconversion HBe (= perte Ag HBe +/- acquisition Ac anti-HBe) dans l'infection chronique VHB avec Ag HBe +	A : 12 études, la majorité asiatiques, dont 11 ECR et 1 rétrospective entre 2000 et 2018  P : patients avec VHB chronique Ag HBe+ de plus de 16 ans	perte Ag HBe +/- acquisition Ac anti-HBe	Plus fort taux de séroconversion HBe avec combothérapie qu'avec monothérapie en fin de traitement (RR 1,19, 95% CI 1,016-1,394, p=0,031), avec faible hétérogénéité (I2 = 4,7%) (mais pas de différence en fin de suivi). Pour les analyses en sous-groupes, pas d'augmentation de la séroconversion HBe avec combothérapie par lamivudine (5 études) ni avec entecavir (3 études), mais augmentation en fin de traitement avec adefovir (4 études, RR 1,462, 95% CI 1,094-1,953, p=0,01) et avec TDF (1 étude, RR 1,963, 95% CI 1,096-3,516, p=0,023). En fin de traite-

					<p>ment, augmentation du taux de séroconversion avec combothérapie avec adefovir (RR 1,549, 95% CI 1,103-2,175, p=0,012) mais pas avec les autres analogues.</p> <p>Niveau de preuve 1</p>
<b>De Fraga, J Gastroenterol 2020</b>	Revue systématique	Évaluer les effets secondaires des analogues nucléos(t)idiques et évaluer si l'un d'entre eux est moins bien toléré que les autres	<p>A : études entre janvier 1990 et février 2018 portant sur monothérapie par analogues (120 articles incluant 6419 patients sous lamivudine, 5947 sous entecavir, 3096 sous telbivudine, 1178 sous adefovir, 3566 sous TDF et 876 sous TAF)</p> <p>P : patients avec VHB chronique de plus de 18 ans</p>	Recensement effets secondaires	<p>Effets secondaires les plus fréquents = douleurs ou gêne abdominales, rhinopharyngite, infections des voies aériennes hautes, fatigue, céphalées (mais difficile d'imputer ces effets aux traitements et non au VHB lui-même ou aux comorbidités générales). Effets secondaires principalement avec TAF (1,14 effet indésirable/patient traité vs 0,87 avec lamivudine, 0,18 avec entecavir, 0,23 avec TDF). Très peu de nécessité d'interruption de traitement (entre 0,2% et 1,3% au max). Assez peu d'insuffisance rénale sous TDF chez les patients mono-infectés par le VHB mais en comparant TDF et TAF, moins de déminéralisation osseuse et de baisse de débit de filtration glomérulaire avec TAF selon 2 études mais moins de données sous TAF.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<b>Fonseca, J Viral Hepat 2020</b>	Revue systématique et méta-analyse	Évaluation efficacité monothérapie par IFN (+/-PEG) ou analogue vs combothérapie sur la perte de l'Ag HBs.	<p>A : 45 ERC à faible risque de biais comparant monothérapie vs combothérapie</p> <p>P : adultes avec VHB chronique (Ag HBe + ou -)</p>	Perte Ag HBs	<p>Augmentation significative du taux de perte d'Ag HBs à la fin de l'étude avec combothérapie vs analogues (29 études ; NB : pas de détails sur analogues) mais pas combothérapie vs IFN (21 études) ni IFN vs analogues (7 études) : différence de risque 1% (95%CI -1 – 2%) avec IFN vs combothérapie, 5% avec combothérapie vs</p>

					<p>analogues (CI 3-7%) et 3% avec IFN vs analogues (CI 2-5%). À noter que perte Ag HBs encore + fréquente avec combothérapie vs analogues si durée d'IFN prolongée pendant plus de 48 semaines. → augmentation discrète mais significative du taux de perte d'Ag HBs avec IFN en monothérapie ou combothérapie vs analogues mais limite liée à la tolérance avec nécessité d'interruption de traitement chez 5,9% des patients au total dans les 35 études avec IFN.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<b>Qiu, APT 2018</b>	Méta-analyse	Évaluer la proportion de perte d'Ag HBs sous combothérapie par IFN-PEG et analogues	<p>A : 24 études de plus de 20 patients, jusqu'à décembre 2017</p> <p>P : VHB chronique (Ag HBe + ou -), sans co-infection, traités par combothérapie selon 4 stratégies :</p> <p>a) de novo si traitements débutés simultanément, b) avec ATCD de traitement par analogues, incluant switch après analogues ou ajout à analogues pré-prescrits, c) switch si arrêts analogues pour IFN avec analogues depuis au moins 48 semaines, d) ou ajout si analogues prescrits depuis au moins 48 semaines</p>	Perte Ag HBs	<p>Perte d'Ag HBs chez 9% des patients au total en poolant les études, avec proportion semblant plus fréquente si ATCD de traitement par analogues que si de novo (11% vs 8%) et plus fréquente si switch qu'ajout à analogues (14% vs 8%). À noter populations différentes dans les différents groupes avec hétérogénéité (I2 37,5%), et pas de comparaison de la combothérapie à l'IFN en monothérapie.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>

<b>Geng, Expert Rev Anti Infect Ther 2020</b>	Revue systématique et méta-analyse	Évaluer efficacité et sécurité des analogues pour traiter le VHB chronique	A : 36 ERC comparant analogues vs placebo P : VHB chronique Ag HBe +	CDJ principal : perte Ag HBe CDJ secondaires : séroconversion HBe, virosuppression, normalisation transaminases	Efficacité de tous les analogues pour séroconversion Ag HBe, perte Ag HBe, virosuppression charge virale VHB. Plus haut taux de séroconversion HBe avec telbivudine qu'avec entecavir, meilleur taux de perte d'Ag HBe et virosuppression avec TDF. Plus haut taux de normalisation des transaminases avec entecavir. Pas d'effet indésirable sérieux en comparaison avec placebo. Niveau de preuve 1
<b>Zhou, Int J Environ Res Public Health 2016</b>	Méta-analyse	Comparer l'efficacité de l'IFN en monothérapie vs combothérapie avec différents analogues nucléos(t)idiques	A : 56 ERC jusqu'à mai 2015, comparant l'efficacité d'une monothérapie IFN vs combothérapie IFN + analogue (28 lamivudine, 21 adefovir, 7 entecavir). P : patients avec VHB chronique (Ag HBe + ou -), non co-infectés	CDJ principal : Virosuppression en fin de suivi CDJ secondaire : perte Ag HBs et Ag HBe en fin de suivi, virosuppression, perte Ag HBs et HBe en fin de traitement	Meilleur taux de virosuppression avec combothérapie (RR 1,55, CI 1,44-1,66) et meilleurs taux de perte Ag HBe et HBs à la fin du traitement à S48 (respectivement RR 1,38 CI 1,22-1,56 et RR 1,69 CI 1,03-2,78). À la fin du suivi, uniquement meilleur taux de virosuppression sous combothérapie vs monothérapie par IFN (p=0,0007). Niveau de preuve 2
<b>Zhang, Rev Esp Enferm Dig 2016</b>	Revue systématique et méta-analyses	Comparer l'efficacité d'une combothérapie par IFN-PEG avec lamivudine ou adefovir à monothérapie par IFN-PEG	A : ERC avant 2015 comparant une combothérapie par IFN-PEG avec lamivudine ou adefovir à monothérapie par IFN-PEG pendant 48-52 semaines P : adultes non co-infectés avec VHB chronique (Ag HBe + ou -)	Perte Ag HBs et acquisition Ac anti-HBs	Pas de différence significative sur perte Ag HBs ni séroconversion HBs. Niveau de preuve 2
<b>Wang, Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016</b>	Méta-analyse	Comparer l'efficacité et la sécurité d'une durée de traitement prolongée à l'IFN-PEG-2a à une durée	A : 4 études (2 ECR et 2 cohortes non randomisées) en langue chinoise	CDJ principal = perte Ag HBs	Efficacité : Durée de traitement prolongée associée à un plus haut taux de perte Ag HBs à la fin du traitement, et à 24 et 48 semaines après traitement

		<p>standard de 48 semaines en monothérapie pour des patients avec VHB chronique</p>	<p>ou anglaise (3 études chinoises et 1 italienne multicentrique), comparant la monothérapie par IFN-PEG2a pendant 48 semaines et avec une durée prolongée, avec un suivi d'au moins 24 semaines après traitement.</p> <p>P : 350 patients &gt; 18 ans avec VHB chronique sans co-infection et sans contre-indication à IFN-PEG, dont 171 avec durée prolongée (52 à 96 semaines) et 179 durée standard. À noter patients très jeunes (30-40 ans en moyenne).</p>	<p>CDJ secondaires = séroconversion HBe, virosuppression (charge virale VHB &lt; 2 000 UI/mL) et effets indésirables</p>	<p>(respectivement OR 2,45 CI 1,17-5,11, OR 3,17 CI 1,62-6,21 et OR 5,02 CI 1,63-15,45), ainsi qu'à un plus haut taux de séroconversion HBe à la fin du traitement et à 48 semaines après traitement (OR 2,09 CI 1,1-3,98 et OR 2,67 CI 1,39-5,13 respectivement). De plus, meilleur taux de virosuppression à 48 semaines après traitement (OR 3,15 CI 1,51-6,57). Très peu d'hétérogénéité entre les études (I2 0% pour toutes les analyses sauf virosuppression à la fin du traitement avec I2 34%).</p> <p>Sécurité et tolérance analysée dans 3 études : pas de décès lié au traitement mais parfois interruption de traitement (liée à une mauvaise tolérance, principalement syndrome pseudo-grippal, neutro/thrombopénie, dépression et dysthyroïdie), sans augmentation du taux d'interruption ni de l'incidence des effets indésirables dans le groupe durée prolongée.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<p><b>Kim, J Viral Hepat 2016</b></p>	<p>Revue systématique et méta-analyse</p>	<p>Évaluer les études sur le traitement par IFN-PEG du VHB chronique (Ag HBe + ou -), en monothérapie ou combothérapie avec analogues</p>	<p>A : 14 études (ERC ouverts ou double aveugle) entre 1999 et septembre 2014</p> <p>P : 2829 patients de plus de 16 ans avec VHB chronique, sans co-infection, ALAT &gt; 1,5N et répllication virale, avec ou sans cirrhose, Ag HBe + (8 études) ou Ag HBe - (6 études).</p>	<p>CDJ principal = réponse virologique (charge virale VHB &lt; 2 000 UI/mL)</p> <p>CDJ secondaires = normalisation ALAT, séroconversion HBe chez Ag HBe+ et séroconversion HBs chez Ag HBe -.</p>	<p>Combothérapie avec lamivudine : meilleure réponse virologique et biochimique en fin de traitement que monothérapie par IFN-PEG (respectivement RR 0,35 CI 0,29-0,43 I2 0% et RR 0,78 CI 0,00-0,91 I2 36%) mais pas en fin de suivi et pas d'augmentation de réponse sérologique (perte Ag HBe ou HBs)</p> <p>Combothérapie avec adefovir : meilleur taux de séroconversion HBe en fin de traitement que monothérapie par</p>

			À noter utilisation de différents types (2a et 2b), différents dosages et différentes durées de traitement par IFN-PEG.		IFN-PEG (RR 0,67 CI 0,49-0,92 12 0%) mais pas d'amélioration de réponse virologique ou biochimique (3 études seulement).  Niveau de preuve 2
<b>Hao, Canadian journal Gastroenterol hepatol 2018</b>	Méta-analyse en réseau bayésien	Déterminer le meilleur traitement du VHB chronique avec Ag HBe +	A : 9 ERC comparant différentes stratégies thérapeutiques (monothérapie, combothérapie soit séquentielle soit switch)  P : 2023 adultes avec VHB chronique, Ag HBe +, sans co-infection. Répartition traitements : 29,2% sous analogues seuls, 11,7% IFN-PEG seul, 20,1% IFN-PEG + placebo, 21,3% analogues + IFN-PEG, 6,4% analogues en ajout d'IFN-PEG en séquentiel, 4,5% analogues switch IFN-PEG.	Normalisation ALAT, charge virale VHB < 1 000 UI/mL, perte Ag HBe, séroconversion HBe en fin de traitement.	Normalisation ALAT significativement plus fréquente avec analogues que IFN-PEG en mono ou combothérapie.  Virosuppression significativement plus fréquente avec combothérapie qu'IFN-PEG ou analogues en monothérapie.  Perte Ag HBe chez 30% des patients sous combothérapie, avec séroconversion HBe (acquisition Ac anti-HBe) chez 23%, mais pas de différence significative selon le traitement utilisé.  Limites : études essentiellement chinoises, pas d'analyse sur l'efficacité au long terme, pas d'hétérogénéité calculable car trop peu d'études.  Niveau de preuve 2
<b>Wang, Clin Nephrol 2016</b>	Méta-analyse	Évaluer l'efficacité et la sécurité de la monothérapie par analogues nucléos(t)idiques pour traiter la glomérulonéphrite liée au VHB.	A : 10 essais contrôlés (dont 4 ECR, 2 cohortes et 4 essais avec auto-contrôle)  P : 325 patients avec VHB chronique et glomérulonéphrite associée	CDJ principaux = rémission de protéinurie, virosuppression VHB, perte Ag HBe.  CDJ secondaires = variations de protéinurie, d'albuminémie, d'ALAT et de créatininémie.	Augmentation significative de la rémission de protéinurie avec analogues (RR 3,6 CI 1,99-6,5), de la virosuppression (RR 2,2 CI 1,55-3,13) et de la perte Ag HBe (RR 4,49 CI 1,29-15,67). Pas de différence significative sur créatinine.  Niveau de preuve 2
<b>Pavlovic, Antivir Ther 2019</b>	Revue systématique et méta-analyse	Identifier les meilleures règles d'arrêt précoce du traitement par IFN-PEG	A : 8 études, incluant plus de 50 patients recevant l'IFN-PEG pour 48 semaines	Absence de réponse en fin de traitement	Proposition d'arrêter le traitement à S12 si Ag HBs > 20 000 UI/mL avec Ag HBe + génotypes B/C ou Ag HBe – génotype D, ou si charge virale VHB > 8

			P : 1423 patients VHB chronique, naïfs de traitement (dont 765 Ag HBe + et 658 Ag HBe -)		log et > 6,5 log respectivement. Ces règles d'arrêt permettent d'identifier 26% des non-répondeurs. Niveau de preuve 2
<b>Zhang, BMC Cancer 2019</b>	Méta-analyse	Évaluer l'efficacité dans la réduction du CHC en comparant une monothérapie par TDF et par entécavir chez des patients avec VHB chronique	<p>A : 7 études rétrospectives en langue anglo-saxonne incluant plus de 100 patients et décrivant l'incidence du CHC. 6 études sur 7 de bonne qualité méthodologique.</p> <p>P : 3698 patients avec VHB chronique sous TDF ou entécavir (1574 avec TDF et 2124 avec entécavir), sans co-infection VIH ou VHC.</p> <p>En moyenne, patients masculins de 40-60 ans avec cirrhose et charge virale VHB détectable, naïfs de traitement par analogues, avec suivi pendant 2 à 3 ans.</p>	Incidence de CHC durant le suivi	<p>Incidence du CHC significativement plus basse sous TDF (incidence rate ratio 0,66 CI 0,49-0,89), sous réserve que patients significativement plus âgés sous entécavir que TDF dans 2 études/7 (58 vs 55 ans et 53 vs 49 ans), que ce bénéfice n'est franchement rapporté que dans une étude (12 0%) et que la durée de suivi est plus courte sous TDF que sous entécavir (mais analyse de l'incidence rate ratio (= événements pour 100 patients-année) pour compenser ce biais et non RR). Analyse en sous-groupe pour corriger le biais de la différence d'âge, avec exclusion des 2 études avec différence significative d'âge : diminution significative de l'incidence du CHC sous TDF (incidence rate ratio 0,6 CI 0,43-0,84, données homogènes).</p> <p>Par ailleurs, pas de différence significative pour transplantation hépatique/décès ni pour la survenue d'une encéphalopathie hépatique ou d'une rupture de varices.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<b>Wang, Gut and liver 2020</b>	Revue systématique et méta-analyse	Comparer l'efficacité des analogues, notamment pour diminuer le risque de CHC dans le VHB chronique	A : 20 études de cohorte et 1 ECR, en langue anglo-saxonne, jusqu'en décembre 2018, avec comparaison de l'efficacité de l'entécavir vs autre	Réponse biochimique, réponse virologique, taux de séroconversion, taux de résistance et incidence de CHC	Diminution significative de l'incidence du CHC et augmentation de la réponse biochimique et virologique avec moindre taux de résistance sous entécavir en comparaison à lamivudine.

			<p>analogue (lamivudine, telbivudine et/ou TDF).</p> <p>P : VHB chronique avec ou sans cirrhose, naïfs de traitement ou non (mais sans résistance à l'inclusion si antécédent de traitement)</p>		<p>Pas de différence significative sur incidence de CHC avec entecavir vs autres analogues en cumulé (mais forte hétérogénéité, I2 81%).</p> <p>Pas de différence significative entre entecavir et TDF pour l'incidence de CHC (mais tendance en faveur de TDF, p=0,08), la réponse biochimique, la réponse virologique, la séroconversion et la survenue de résistance.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<b>Choi, Clin Gastroenterol Hepatol 2021</b>	Revue systématique et méta-analyse	Évaluer l'efficacité du TDF vs entecavir pour réduire l'incidence du CHC chez les patients avec VHB chronique	<p>A : 15 études non randomisées prospectives ou rétrospectives, comparant l'entecavir au TDF en monothérapies, entre 2010 et 2019, écrites en langue anglo-saxonne, ayant pour critère de jugement principal ou secondaire le risque de CHC</p> <p>P : 61787 patients (dont 16101 avec TDF et 45686 avec entecavir) avec VHB chronique, non co-infectés par VIH/VHC. Patients en moyenne de 40-60 ans, cirrhose dans 25 à 100% selon les études, naïfs de traitement ou non, suivi 4-5 ans mais souvent plus long sous entecavir.</p>	<p>CDJ principal = incidence CHC.</p> <p>CDJ secondaires = mortalité ou transplantation hépatique.</p>	<p>Diminution significative de l'incidence du CHC sous TDF par rapport à l'entecavir (HR 0,8 CI 0,69-0,93, I2 13%), y compris dans les analyses en sous-groupes pour les patients avec cirrhose (HR 0,74 CI 0,62-0,88), avec cirrhose décompensée (HR 0,69 CI 0,55-0,85) et avec un score de propension (HR 0,75 CI 0,58- 0,97).</p> <p>Cependant, pas de différence significative sur le CHC entre les 2 traitements si analyse des études uniquement occidentales et exclusion des asiatiques (HR 0,83 CI 0,61-1,12).</p> <p>À noter risque de CHC associé au nombre de patients inclus dans les études (p=0,024).</p> <p>Pas de différence significative de mortalité/transplantation sous TDF et entecavir.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>
<b>Yuan, Aging 2021</b>	Méta-analyse	Évaluer la potentielle supériorité du TDF par rapport à l'entecavir pour	A : 13 études de cohortes comparant TDF et entecavir avec ajustement ou	Survenue de CHC	Diminution significative du risque de CHC avec TDF dans les analyses non

		<p>diminuer le risque de CHC chez les patients avec VHB chronique naïfs de traitement.</p>	<p>score de propension, jusqu'à novembre 2020. P : 80202 patients avec VHB chronique naïfs de traitement, survenue de 4097 CHC</p>		<p>ajustées mais pas de différence significative de survenue de CHC entre TDF et entecavir dans les analyses avec ajustement multivariable (HR 0,86 CI 0,72-1,04) ni avec score de propension (HR 0,83, CI 0,66-1,03). À noter pas de différence significative dans les études avec suivi d'au moins 4 ans donc effet décrit par les autres études probablement biaisé par la durée de suivi. Niveau de preuve 2</p>
<p><b>Zhang, Oncotarget 2016</b></p>	<p>Revue systématique avec méta-analyse en réseau</p>	<p>Comparer l'efficacité des analogues nucléos(t)idiques (dont lamivudine, entecavir, adefovir, telbivudine et TDF) en prévention de la réactivation VHB chimio-induite et de la morbi-mortalité associée</p>	<p>A : 52 études contrôlées jusqu'à mars 2015, évaluant l'efficacité d'au moins un analogue en prophylaxie de réactivation VHB P : 3892 patients avec Ag HBs +, naïfs de traitement, avec cancer solide ou hémato nécessitant chimio ou greffe de cellules souches, sans co-infection VHC/VHD/VIH. NB : exclusion des patients avec Ag HBs – et Ac anti-HBc +</p>	<p>CDJ principal = incidence de réactivation VHB. CDJ secondaires = hépatite et décès liés au VHB, hépatites et décès toutes causes confondues.</p>	<p>Diminution significative du risque de réactivation sous analogues vs sans traitement (42% patients sous lamivudine en prophylaxie, 10% sous entecavir, 2% sous adefovir, 5% sous telbivudine, 1% sous TDF et 39% sans prophylaxie), les analogues les plus efficaces étant le TDF et l'entecavir (réduction de risque de 90% et 73% respectivement) et le moins efficace la lamivudine. Diminution significative du risque d'hépatite, liée au VHB ou non, et du risque de décès lié au VHB sous entecavir (pas d'analyse du décès lié au VHB sous TDF dans les études analysées). → proposition de privilégier entecavir et TDF en prophylaxie. Niveau de preuve 2</p>

Tableau 16 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
<b>Koukoulioti, Eur J Gastroenterol Hepatol 2019</b>	Étude rétrospective multicentrique dans 3 centres allemands	227 patients avec VHB chronique traités (Ag HBe + ou -) avec un suivi allant jusqu'à 12 ans	Non applicable	Évaluer le taux de résistance à la lamivudine et identifier les facteurs de risque.	Taux de résistance entre 7 à 55% entre 1 et 7 ans (progressivement croissante). À noter 2 patients avec Ag HBe- ont développé une résistance à la 12ème année de traitement. FDR indépendants de développement de résistance = charge virale VHB > à 10 copies/ml avant traitement ou toujours détectable à 6 mois de traitement.	Niveau de preuve 4

## Proposition de recommandations

Le traitement antiviral de première intention repose, en France, sur les analogues nucléos(t)idiques à haute barrière de résistance, à savoir l'entécavir (ETV) et le tenofovir disoproxil fumarate (TDF) (grade A).

Le traitement antiviral par analogues est recommandé jusqu'à disparition de l'Ag HBs (grade A).

Chez les patients avec Ag HBe et sans cirrhose, l'interruption du traitement peut être discutée si l'ADN VHB est indétectable sous traitement et après séroconversion HBe, après une période de consolidation d'au moins 1 an, sous réserve de la possibilité d'un suivi rapproché (grade B).

Chez les patients sans Ag HBe et sans cirrhose, l'interruption du traitement peut être discutée si l'ADN VHB est indétectable sous traitement, après une période de consolidation d'au moins 3 ans, et si le dosage quantitatif de l'Ag HBs est inférieur à 1 000 UI/mL, sous réserve de la possibilité d'un suivi rapproché (grade C).

En cas d'interruption de traitement, une surveillance rapprochée est recommandée pour détecter une réactivation VHB, tous les 3 mois pendant un an puis tous les 6 mois (grade A).

Il est recommandé de ne plus utiliser des analogues nucléos(t)idiques de première génération, à faible barrière de résistance (grade A).

Chez les patients en cours de traitement par ces analogues, la substitution par ETV ou TDF est recommandée (grade A).

En raison de la faible probabilité de réponse durable d'une part, et des nombreux effets secondaires et contre-indications d'autre part, l'IFN-PEG n'est en pratique clinique que très rarement utilisé. Le traitement par interféron pégylé (IFN-PEG) peut être proposé en cas de facteurs prédictifs de réponse favorables (ADN VHB < 200 000 UI/mL, ALAT > 5N, génotype A) et en l'absence de cirrhose décompensée (grade B).

Il a pour avantage une durée de traitement définie (48 semaines), mais comporte des contre-indications et est associé à de multiples effets indésirables, limitant son utilisation en pratique (grade A).

Sous IFN-PEG, la réponse au traitement peut être prédite par l'évolution du taux d'Ag HBs et de l'ADN VHB selon le génotype. En l'absence d'efficacité, le traitement par IFN-PEG peut être interrompu précocement (entre 12 et 24 semaines) (grade C).

En cas d'interruption précoce de traitement par IFN-PEG, une surveillance rapprochée est recommandée pour dépister une réactivation VHB et débiter un traitement par analogues nucléos(t)idiques (grade A).

## 8. Quelle est la stratégie thérapeutique des patients co-infectés par le VIH ou le VHC ?

### 8.1. Prise en charge des patients co-infectés par le VIH

Les patients co-infectés par le VIH ont une indication à un traitement antiviral, quel que soit le taux de CD4, en raison du risque de progression plus rapide vers la cirrhose et le CHC (1,8,9,18,21). En première intention, il est recommandé un traitement comprenant du tenofovir (tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ou tenofovir alafenamide (TAF)) car cette molécule est active à la fois contre le VHB et le VIH (18,66), contrairement à l'entécavir (ETV). L'importance de l'observance doit être soulignée au patient car une interruption de traitement peut conduire à une réactivation avec hépatite et décompensation d'hépatopathie chronique. De la même façon, si le traitement anti-VIH doit être modifié, il ne faut pas interrompre les molécules actives contre le VHB chez des patients porteurs d'Ac anti-HBc, quel que soit le statut de l'Ag HBs. L'arrêt d'un traitement actif sur le VHB peut conduire à des réactivations virales VHB sévères, pouvant avoir des conséquences dramatiques. A l'inverse, il est important de noter qu'en cas de monothérapie anti-VHB par tenofovir, il existe un risque de mutation du VIH avec émergence de résistance si l'infection VIH est méconnue, d'où l'importance de dépister systématiquement l'infection par le VIH avant d'introduire un traitement antiviral.

Si l'infection VIH est traitée par d'autres molécules que le tenofovir, il est possible d'ajouter l'ETV pour traiter le VHB. La pré-exposition à la lamivudine expose à un risque de résistance à l'ETV.

La surveillance est non spécifique et habituelle, avec recherche de toxicités hépatique, rénale et osseuse. En cas de risque de maladie osseuse ou rénale, le traitement par TAF sera préféré au TDF pour limiter la toxicité.

À noter qu'une restauration immunitaire peut survenir dans les premières semaines suivant l'introduction du traitement anti-VIH et peut potentiellement être responsable de poussées d'hépatite avec élévation des transaminases.

### 8.2. Prise en charge des patients co-infectés par le VHC

En cas de co-infection VHC, les indications au traitement antiviral du VHB sont identiques à celles des patients mono-infectés par le VHB, reposant sur le taux d'ALAT et l'ADN VHB (indication au traitement si ALAT élevées et ADN VHB > 2 000 à 20 000 UI/mL selon le statut HBe) (1,8,9). Si le traitement est indiqué, il est recommandé de prescrire un analogue nucléos(t)idique (TDF ou ETV), à débiter de façon concomitante aux traitements antiviraux directs contre le VHC (8), sachant que ces traitements n'interagissent pas entre eux.

De plus, le traitement d'un des deux virus peut modifier l'activité de l'autre. Il existe notamment un risque de réactivation du VHB après traitement du VHC, classiquement après 4 à 12 semaines de traitement. Ainsi, si l'Ag HBs est positif, il est recommandé un traitement concomitant du VHB par analogues nucléos(t)idiques et du VHC par antiviraux directs, avec surveillance mensuelle du taux d'ALAT et de l'ADN VHB (18,21,67). Si l'Ag HBs est négatif avec des Ac anti-HBc + de façon isolée, le risque de réactivation VHB est faible et un traitement antiviral du VHB n'est pas recommandé en première intention. Dans cette situation, il est préconisé une surveillance mensuelle du taux d'ALAT. Le dosage de l'ADN VHB devra être effectué en cas d'élévation des ALAT, afin de dépister précocement une éventuelle réactivation VHB.

### **8.3. Prise en charge des patients co-infectés par le VHD**

La prise en charge de la co-infection VHB-VHD est détaillée dans un chapitre dédié.

Tableau 17 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : oui V : non
Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Non	Prise en charge VHB	Non	Oui	R : non V : non
Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non
Ferraz, Braz J Infect Dis 2020, Brésil	Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non
Kanda, Hepatol Int 2019, Japon	APASL HCV guidelines of virus-eradicated patients by DAA on how to monitor HCC occurrence and HBV reactivation	Oui	Réactivation VHB des co-infectés VHB-VHC traités par DAA, période moyenne d'observation = 3 mois après traitement	Oui	Oui	R : non V : non

<b>Tong, APT 2018, Etats-Unis</b>	An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans	Oui	Prise en charge VHB chez les américains asiatiques	Non	Oui	R : non V : non
-----------------------------------	--	-----	--	-----	-----	--------------------

Tableau 18 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	<p>Co-infectés VIH : indication à un traitement antiviral quel que soit le taux de CD4 (niveau II-2, grade 1) (car risque de progression de la cirrhose, cirrhose et CHC), en première intention par un traitement comprenant TDF (niveau I, grade 1) ou TAF (niveau II-1, grade 1) car actifs sur les 2 virus contrairement à ETV. Éviter interruptions de traitement car risque de poussée d'hépatite et décompensation. Surveiller toxicité hépatique, rénale et osseuse. Attention risque de mutation du VIH avec résistance si monothérapie donc toujours dépister VIH avant d'introduire traitement.</p> <p>Co-infectés VHC : traitement par analogue recommandé pour le VHB si réactivation après traitement du VHC (niveau II, grade 1) et en prophylaxie si Ag HBs+ et traitement par DAA jusqu'à S12 post-traitement avec surveillance rapprochée (niveau II-1, grade 2). Si Ag HBs – et Ac anti-HBc isolés, possibilité de ne pas traiter le VHB si traitement par DAA et surveiller ALAT pour dépister précocement réactivation VHB (niveau II, grade 1).</p>
Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	<p>Co-infectés VIH : analogues avec action sur VHB et VIH = lamivudine, emtricitabine, tenofovir (TDF ou TAF) mais résistance VHB à lamivudine 90% à 4 ans (162) donc préférer tenofovir + lamivudine ou emtricitabine. Plutôt TAF que TDF car meilleur profil de sécurité. Si trithérapie VIH complète, possibilité d'ajouter ETV pour VHB. Parfois poussées d'hépatite dans les premières semaines d'introduction du traitement car restauration immunitaire.</p> <p>Co-infectés VHC : but traitement = diminuer risque de progression vers cirrhose et complications liées au foie dont CHC. Traitement VHB selon ADN + ALAT (ADN &gt; 20 000 UI/mL et ALAT &gt; 2N si Ag HBe+, ADN &gt; 2 000 et ALAT &gt; 2N si Ag HBe -). Attention car traitement d'un virus peut modifier l'activité de l'autre virus donc surveillance pendant et après traitement : cas de réactivations VHB après traitement par PegIFN-riba ou DAA, notamment entre 4 et 12 semaines de traitement,, mais peu de décompensation hépatique ou d'insuffisance hépatique sous DAA → si pas d'indication initiale au traitement du VHB monitoring ADN VHB /4-8 semaines pendant traitement et pendant 3 mois après ; si indication traitement du VHB à débiter en même temps que les DAA. Peu de risque de réactivation VHB sous DAA si Anti-HBc - : surveillance par transaminases seules +/- Ag HBs et ADN si élévation ALAT. Traitement par entecavir, TDF ou TAF de préférence (pas d'interaction avec DAA).</p>
Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	<p>Co-infectés VIH : risque de progression rapide de fibrose, CHC et mortalité liée au foie. Indication systématique au traitement anti rétroviral, quel que soit le taux de CD4 (grade A), risque de restauration immunitaire avec poussée d'hépatite B donc surveillance après introduction traitement. Traitement anti rétroviral doit contenir TDF ou TAF (grade A) (TAF avec meilleur profil de tolérance et préférable si clairance &lt; 15 ml/mn).</p> <p>Co-infectés VHC : risque de réactivation VHB après introduction DAA pour VHC, risque faible si infection chronique ou ancienne VHB. -&gt; traitement VHB avant DAA ou de façon concomitante si indication au traitement VHB (grade A). Surveillance ALAT et ADN VHB /4-8 semaines sous DAA puis à M3 de l'arrêt du traitement (grade D). Si pas d'indication au traitement du VHB (Ag HBs -, Ac antiHBc+), monitoring rapproché sous DAA avec ALAT /4semaines (grade D) et traitement VHB à débiter si élévation ALAT avec Ag HBs+ et ADN VHB élevée.</p>

<p><b>Ferraz, Braz J Infect Dis 2020, Brésil</b></p>	<p>Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B</p>	<p>Co-infection VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indication systématique à anti-rétroviral incluant 2 molécules actives sur VHB (tenofovir et LAM ou tenofovir et emtricitabine) (niveau I)</li> <li>- TAF préférable à TDF pour profil de sécurité, notamment rénal et osseux (niveau II-1)</li> <li>- Si interruption anti-rétroviral, indication à poursuite ou switch du traitement anti-VHB (niveau II-2)</li> </ul> <p>Co-infection VHC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépistage VHB recommandé avant d'introduire DAA pour VHC (niveau II-2)</li> <li>- Si Ag HBs+ et pas d'indication au traitement, indication à une prophylaxie anti-VHB pendant au moins 12 semaines après traitement VHC (niveau II-2)</li> <li>- Si Ag HBs – et Ac antiHBc +, surveillance ALAT/mois puis si élévation ALAT effectuer un nouveau dosage Ag HBs et ADN VHB (niveau III). Si Ag HBs et/ou ADN VHB deviennent + après DAA, indication traitement VHB (niveau II-2)</li> <li>- De préférence traitement VHB par ETV/TDF/TAF</li> </ul>
<p><b>Kanda, Hepatol Int 2019, Japon</b></p>	<p>APASL HCV guidelines of virus-eradicated patients by DAA on how to monitor HCC occurrence and HBV reactivation</p>	<p>Analyse de 14 études entre 2016 et 2018. Période d'observation moyenne de 3 mois, Risque de réactivation VHB ou repositivation ADN VHB chez 67/162 patients (41,4%) des patients Ag HBs+ et chez 12/1317 (0,9%) des patients aux antécédents d'infection par le VHB (Ac anti HBc ou anti-HBs). Risque principalement dans les 24 semaines post-traitement par DAA.</p> <p>Recommandation de traiter en prophylaxie par analogues les patients recevant un DAA si Ag HBs+, avant de débiter DAA, durée de traitement indéterminée.</p> <p>Si Ag HBs -, risque de réactivation moins important avec DAA que dans l'introduction d'un traitement immunosuppresseur.</p> <p>Recommandation de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dépister Ag HBs dans les régions endémiques avant de débiter DAA (A-1)</li> <li>- traitement prophylactique par analogue si Ag HBs+ AVEC fibrose avancée ou cirrhose ou ATCD personnel CHC (A-1)</li> <li>- possibilité de traitement prophylactique si Ag HBs + sans fibrose avancée/cirrhose/ATCD CHC (A-1) ou de surveillance rapprochée d'une éventuelle réactivation dans les 24 semaines après la fin du traitement (B-1)</li> <li>- surveillance rapprochée (bilan hépatique, Ag HBs, ADN VHB, ARN VHC) si Ag HBs- et Ac anti-HBc ou HBs + : traitement par analogue si réactivation (B-1)</li> </ul> <p>APASL Guidelines 2016 : recommandation de traitement prophylactique par analogue les patients Ag HBs+ qui vont recevoir une chimiothérapie anti-néoplasique, quelle que soit la ADN VHB, jusqu'à 12 mois après l'arrêt.</p>

<b>Tong, APT 2018, Etats-Unis</b>	An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans	<p>- VIH : si pas d'indication à la trithérapie éviter drogues mixtes comme TDF en monothérapie anti-VHB, si indication trithérapie TDF et emtricitabine à privilégier. Risque de réactivation VHB par restauration immunitaire après introduction trithérapie anti-VIH</p> <p>- VHC : Stratégie thérapeutique doit viser en priorité le virus prédominant, le plus souvent VHC. Risque de réactivation VHB pendant traitement VHC donc indication à débiter traitement VHB avant de traiter VHC, notamment par DAA.</p>
-----------------------------------	--	--

**Tableau 19 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses**

<b>Auteur, année, référence</b>	<b>Recherche documentaire</b>	<b>Objectifs</b>	<b>Critères de sélection des articles (A) Population (P)</b>	<b>Critères de jugement retenus</b>	<b>Résultats et significations</b>
<b>Naing, BMC Infect Dis 2018</b>	Méta-analyse en réseau	Estimer l'efficacité relative des molécules antivirales pour traiter les patients co-infectés par le VHB et le VIH	<p>A : 7 essais randomisés, dont 6 stratégies thérapeutiques (adefovir, emtricitabine, lamivudine, TDF, TDF + lamivudine et placebo)</p> <p>P : 329 patients co-infectés VIH-VHB</p>	CDJ principal = réponse virologique, définie par charge virale VHB indétectable entre 36 et 52 semaines sous traitement.	<p>Pas de différence significative en termes de réponse virologique, ni en efficacité ni en tolérance.</p> <p>Niveau de preuve bas pour l'évaluation de l'efficacité du traitement.</p> <p>Niveau de preuve 1</p>

### Proposition de recommandations

Les patients co-infectés par le VHB et le VIH ont une indication à un traitement antiviral contre le VHB, quel que soit le stade de l'infection VHB (grade A).

Le traitement antirétroviral doit contenir une molécule active contre le VHB, en première intention le tenofovir (tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ou tenofovir alafenamide (TAF)), et être prescrit quotidiennement (grade A).

Le TAF doit être préféré au TDF en cas de risque de maladie rénale ou osseuse (grade A).

Chez les patients ayant un profil de guérison fonctionnelle (Ag HBs –, Ac anti-HBc +) traités pour le VIH, l'interruption du traitement actif sur le VHB est à risque de réactivation VHB et doit conduire à un dépistage régulier d'une réactivation VHB (grade B).

En cas de co-infection VHB-VHC, les indications au traitement antiviral du VHB sont identiques à celles des patients mono-infectés par le VHB (grade A).

En cas d'Ag HBs positif, il est recommandé d'introduire un traitement anti-VHB par analogue nucléos(t)idique (TDF ou entécavir) concomitant d'un traitement du VHC par antiviraux directs, afin de prévenir une réactivation du VHB (grade A).

Chez les patients ayant un profil de guérison fonctionnelle (Ag HBs –, Ac anti-HBc +) traités pour le VHC, une prophylaxie anti-VHB n'est pas recommandée en première intention, sous réserve d'une surveillance du risque de réactivation VHB (grade C).

## 9. Quelles sont les mesures de prévention d'une éventuelle transmission mère-enfant ?

La transmission mère-enfant du VHB est principalement liée à une transmission lors de l'accouchement et dans les premiers jours de vie, en particulier si l'ADN VHB est élevé et que la mère est porteuse de l'Ag HBs. Elle semble peu en rapport avec une transmission trans-placentaire. Afin de diminuer au maximum le risque de transmission mère-enfant, plusieurs mesures doivent être mises en place avant et après l'accouchement.

### 9.1. Avant la naissance

En France, le dépistage de l'Ag HBs est obligatoire lors de l'examen du 6<sup>ème</sup> mois chez toutes les femmes enceintes depuis 1992. Un dépistage des 3 marqueurs de l'infection chronique par le VHB est cependant préconisé dès la première consultation prénatale (1,9,18) (recherche d'Ac anti-HBs et anti-HBc non prise en charge par l'assurance maladie), ainsi que celui du VHC et du VIH.

Ainsi, chez les femmes enceintes ayant un profil non immunisé à la sérologie de dépistage (Ag HBs –, Ac anti HBs – et Ac anti-HBc –), il est souhaitable de proposer une vaccination anti-VHB (9,18), qui permettra d'éviter une contamination ultérieure pendant la grossesse, associée au risque d'hépatite aiguë VHB, potentiellement sévère, d'infection chronique par le VHB et de transmission mère-enfant. De la même façon, le dépistage +/- vaccination du partenaire est à envisager afin de s'assurer de l'absence de risque de contamination durant la grossesse.

Parmi les femmes enceintes porteuses chroniques du VHB, certaines ont une indication hépatique ou extra-hépatique à un traitement antiviral, d'autres ont une indication à une prophylaxie antivirale spécifiquement pendant la grossesse en vue de diminuer le risque de transmission mère-enfant et d'autres enfin n'ont pas d'indication à un traitement antiviral et nécessitent seulement un suivi habituel :

- Chez les patientes ayant une indication hépatique ou extra-hépatique à un traitement antiviral, le traitement antiviral préconisé pendant la grossesse est le TDF (1,9,18) car son utilisation à large échelle dans l'infection par le VIH n'a pas été associée à un risque identifié de tératogénicité. Peu de données sont disponibles pour l'ETV dans ce contexte, ce qui justifie d'un changement de traitement vers le TDF chez les femmes enceintes antérieurement traitées par ETV.
- Chez les femmes enceintes sans indication hépatique ou extra-hépatique à un traitement antiviral, le risque de transmission mère-enfant est fortement corrélé au taux d'ADN VHB. Ainsi, si l'ADN VHB est supérieur à 200 000 UI/mL, il est recommandé d'introduire un traitement antiviral par TDF (68–70) à partir de 24 à 28 semaines d'aménorrhée, soit au début du 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, afin de diminuer le risque de contamination mère-enfant (1,8,18,20,21,29,71–74). Ce traitement devrait être débuté plus précocement en cas de risque élevé d'accouchement prématuré. Si l'ADN VHB est en dessous du seuil de 200 000 UI/mL, il n'y a pas de bénéfice à administrer un traitement antiviral car le risque de transmission est exceptionnel dès lors que le nouveau-né bénéficie d'une sérovaccination à la naissance (cf infra).

La majorité des sociétés savantes préconise un dépistage du VHB dès le premier trimestre de grossesse, sans attendre le 6<sup>ème</sup> mois de grossesse, ce qui permet une prise en charge plus fluide (vaccination plus précoce durant la grossesse en cas de sérologie négative (Ag HBs –, Ac anti-HBs –, Ac

anti-HBc –), mesure de l'ADN VHB et consultation hépatologique avant le troisième trimestre de grossesse en cas de sérologie positive). En cas de découverte d'infection par le VHB durant la grossesse, la priorité est d'évaluer le risque de transmission mère-enfant par la mesure de l'ADN VHB (75), puis d'écarter un diagnostic de cirrhose, qui modifierait le suivi pendant la grossesse. En parallèle, un accompagnement psychologique de la femme enceinte doit être mis en place avec informations sur le portage du VHB et ses conséquences, et réassurance quant au faible risque de transmission grâce aux mesures mises en place. Il faudra ensuite prévoir sans urgence le bilan habituel (évaluation du stade d'infection et du stade de fibrose, dépistage de carcinome hépatocellulaire...).

## 9.2. A la naissance

Le mode d'accouchement (par voie basse ou par césarienne) ne doit pas être influencé par l'infection VHB (9) et doit reposer sur les critères obstétricaux habituels. Quelques études suggèrent un plus grand risque de transmission mère-enfant lors des accouchements par voie basse (75) mais ceci est débattu. Compte-tenu du risque nul de transmission du VHB si les autres mesures de prévention sont correctement appliquées et des complications non négligeables de la césarienne, il n'est pas recommandé de prévoir, sur le seul critère virologique, une césarienne en première intention chez les patientes porteuses du VHB.

## 9.3. Après la naissance

Il est recommandé de procéder à une sérovaccination VHB de l'enfant (8,18,21,29), consistant en l'administration intramusculaire d'une dose unique de 100 UI d'immunoglobulines anti-HBs (HBIV), associée à une première injection intramusculaire (sur un autre site) de vaccin anti-VHB dans les 12 heures suivant la naissance, de préférence en salle de travail dès la première heure de vie. Par la suite, le schéma vaccinal anti-VHB habituel doit être complété (injections suivantes à 1 mois et 6 mois, en respectant un délai minimum de 60 jours entre ces deux doses) (76). Une dose supplémentaire de vaccin est recommandée à 2 mois chez les enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée ou avec un poids de naissance  $\leq 2$  kg (c'est-à-dire une dose de vaccin à 0, 1, 2 et 6 mois) (29). La sérologie VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs et Ac anti-HBc) doit ensuite être effectuée chez l'enfant à l'examen du 9<sup>ème</sup> mois afin de contrôler l'immunisation.

Par ailleurs, l'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas d'infection par le VHB, que la patiente infectée soit traitée ou non par TDF (1,8,9,18). En effet, comme indiqué ci-dessus, le risque de transmission du VHB est nul si les autres mesures de prévention sont correctement appliquées, et la balance bénéfices-risques est en faveur de l'allaitement maternel s'il est souhaité par la patiente. À noter qu'il existe un risque théorique d'infection aiguë par le VHB et donc de transmission mère-enfant durant la période de l'allaitement chez les femmes ayant un profil sérologique négatif (Ag HBs –, Ac anti-HBs – et Ac anti-HBc –), qui pourrait être prévenu par une vaccination préalable de ces patientes comme préconisé précédemment.

Enfin, lorsque la prophylaxie antivirale a été introduite durant la grossesse afin de diminuer le risque de transmission mère-enfant, sans indication hépatologique à part entière au plan maternel, le traitement prophylactique ne doit pas être poursuivi au-delà de 12 semaines après accouchement (1,8,9,18). Au décours, une surveillance est indispensable afin d'identifier une élévation des transaminases ou une réactivation VHB potentiellement sévère, secondaire à l'arrêt du traitement.

Si l'indication du traitement antiviral durant la grossesse était autre que le risque élevé de transmission mère-enfant, le traitement doit être poursuivi au long cours, comme en dehors du cadre de la grossesse.

Tableau 20 : Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, pays, référence	Titre – Méthode	Recherche systématique de la littérature	Thème principal	Gradation	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) –Validation externe (V)
EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : oui V : non
Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Non	Prise en charge VHB	Non	Oui	R : non V : non
Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non
Davies, ASHM, 2017, Australie	Treatment of chronic hepatitis B virus infection	Oui	Traitement du VHB	Non	Non	R : non V : non
Ferraz, Braz J Infect Dis 2020, Brésil	Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B	Oui	Prise en charge VHB	Oui	Oui	R : non V : non
Tong, APT 2018, Etats-Unis	An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans	Oui	Prise en charge VHB chez les américains asiatiques	Non	Oui	R : non V : non

<b>Sokal, Journal of Hepatology 2013, Europe</b>	Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines	Oui	Prise en charge du portage chronique du VHB chez les enfants	Oui	Oui	R : oui V : non
--	--	-----	--	-----	-----	--------------------

Tableau 21 : Résultats des recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Résultats de la recommandation
<b>EASL, Journal of Hepatology 2017, Europe</b>	EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection	Dépistage Ag HBs recommandé au 1er trimestre de grossesse (niveau I, grade 1). Si femme en âge de procréer, pas de fibrose avancée et projet ultérieur de grossesse, traitement à retarder jusqu'à la naissance de l'enfant si possible (niveau II-2, grade 2). Si hépatite chronique et fibrose avancée ou cirrhose, traitement par Tenofovir (niveau II-2, grade 1). Si femme enceinte sous analogue, Tenofovir à privilégier (pas d'effet tératogène) (niveau II-2, grade 1). Si femme enceinte avec ADN VHB > 200 000 UI/mL ou Ag HBs > 4 log, traitement prophylactique de transmission mère-enfant par Tenofovir à partir de S24-28 et jusqu'à 12 semaines après accouchement (niveau I, grade 1). Allaitement non contre-indiqué si Ag HBs + sans traitement ou sous Tenofovir (niveau III, grade 2).
<b>Terrault, AASLD, Hepatology 2018, Etats-Unis</b>	Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance	Ig anti VHB et vaccination dans les 12h après la naissance ; traitement antiviral au 3ème trimestre su ADN VHB > 200 000 UI/mL, à poursuivre jusqu'à 4 semaines après accouchement pour éviter réactivations. Diminution significative transmission avec TDF, à débiter à 28-32 SA, sans augmentation effets secondaires sur les enfants. Puis dépistage enfant à 12-15 mois. Arrêt traitement entre la naissance et M3 du post-partum, avec surveillance ALAT /3 mois pendant 6 mois. Peu de données sur le niveau de ADN VHB nécessitant traitement. Pas de contre-indication à l'allaitement. Traitement non recommandé si ADN VHB ≤ 200 000 UI/mL (preuve faible, reco forte).
<b>Abaalkhail, SASLT Saudi journal of gastroenterology 2021, Arabie Saoudite</b>	SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus - An update	Dépister VHB au premier trimestre (grade A), vacciner pendant grossesse si non immunisée. Traitement VHB recommandé si ADN VHB > 100 000 UI/mL à 24-28 semaines de grossesse : TDF de préférence (grade D). TAF semble efficace également (92), recommandation de switcher par TDF ou TAF si femme déjà traitée par ETV, ADV ou IFN (grade D). Pas de préférence de type d'accouchement à cause du VHB. Allaitement non contre-indiqué pour femmes non traitées ou sous TDF (grade B) car immunoprophylaxie à la naissance.
<b>Davies, ASHM, 2017, Australie</b>	Treatment of chronic hepatitis B virus infection	Traitement femmes avec ADN VHB > 200 000 UI/mL à partir de 28 SA, par TDF car peu de données sur sécurité ETV dans grossesse. Possibilité de décaler grossesse après traitement PegIFNa.
<b>Ferraz, Braz J Infect Dis 2020, Brésil</b>	Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B	Dépistage VHB par Ag HBs à la naissance des enfants de mères porteuses du VHB ou avec statut VHB inconnu, puis vaccination M0, M1 ou M2, M6, puis vérification réponse vaccinale. Vaccination anti VHB disponible à la naissance pour tous les enfants Dépistage VHB au premier trimestre de grossesse par Ag HBs (niveau II-2) Possibilité vaccination VHB en début de grossesse (niveau II-2) Ag HBs, Ag HBe et anti-HBe recommandés au 3ème trimestre de grossesse (niveau II-2) : traitement prophylactique au 3ème trimestre si Ag HBs+ et Ag HBe+ (niveau II-2)

		<p>Traitement femme enceinte dépend de ADN VHB, à obtenir au 3ème trimestre si possible (niveau II-2) : traitement si ADN VHB &gt; 200 000 UI/mL (niveau II-3)</p> <p>Traitement femmes enceintes par TDF à doses habituelles, de préférence jusqu'à 3 mois après accouchement (niveau II-2)</p> <p>Si allaitement, prise recommandée de TDF au moins 4h avant l'allaitement pour éviter l'exposition de l'enfant au médicament (niveau II-3)</p>
<p><b>Tong, APT 2018, Etats-Unis</b></p>	<p>An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans</p>	<p>Immunoprophylaxie + vaccination à la naissance diminue le risque de contamination mère-enfant de 90 à 10%, mais 7-32% des enfants nés de mères infectées avec ADN VHB ≥ 200 000 UI/mL deviendront Ag HBs+ donc indication à traitement des femmes enceintes avec haute ADN au 3ème trimestre (TDF, LAM ou telbivudine mais peu de données de haute qualité pour LAM et telbivudine et risque de résistance avec LAM donc préférer TDF en 1ère intention).</p> <p>Traitement indiqué chez femme enceinte si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ADN VHB ≥ 200 000 UI/mL au 3ème trimestre de grossesse : à débiter à 30 semaines de grossesse</li> <li>- ALAT &gt; 5N ou cirrhose</li> </ul> <p>Si consultation avant conception, envisager Peg-IFN pour un objectif de séroconversion HBe avant grossesse si planifiée plus d'un an à l'avance</p> <p>Pendant grossesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si traitement préalable par un autre traitement que TDF, faire un switch pour TDF</li> <li>- Risque augmenté de transmission VHB si amniocentèse, balance bénéfices-risques à envisager</li> <li>- Dosage ADN VHB à 28 semaines de grossesse pour évaluer risque transmission</li> </ul> <p>Allaitement : recommandation d'arrêter le traitement car risque de passage dans le lait maternel et pas de données de sécurité au long terme pour les enfants exposés. Surveillance ALAT à S4 et S12.</p>
<p><b>Sokal, Journal of Hepatology 2013, Europe</b></p>	<p>Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines</p>	<p>Vaccination anti-VHB efficace avec 3 doses chez 95% des enfants, 4 doses recommandés chez les enfants prématurés de moins de 2 kg (B1). Administration du vaccin et des Ig anti-VHB dans les 12h suivant la naissance permet de diminuer le risque de transmission mère-enfant chez les femmes porteuses du VHB (risque associé à l'ADN VHB), surtout si Ag HBe + (A1), en association avec un traitement antiviral de la mère au 3ème trimestre de grossesse (B1).</p> <p>Pas de contre-indication de l'allaitement maternel si immunoprophylaxie correcte (B2). Passage négligeable du TDF dans le lait maternel mais pas de données permettant de le recommander de façon sûre : balance bénéfices-risques à considérer.</p>

Tableau 22 : Revues systématiques de la littérature et méta-analyses

Auteur, année, référence	Recherche documentaire	Objectifs	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Critères de jugement retenus	Résultats et significations
<b>Wu, Hepatology International 2020</b>	Revue systématique et méta-analyse en réseau jusqu'au 01/07/2019	Évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement anti-VHB (lamivudine, TDF ou telbivudine) durant les différents trimestres de grossesse pour prévenir la transmission mère-enfant	A : 3 ECR et 32 études non randomisées P : 6738 femmes enceintes avec infection VHB chronique	Principal : taux de transmission mère-enfant à M6 Secondaires : efficacité virologique maternelle (virosuppression, perte Ag HBe si Ag HBe + initialement, normalisation ALAT), sécurité maternelle (complications obstétricales), sécurité fœtale (malformations, prématurité, décès...)	Risque de transmission significativement diminué par les traitements anti-viraux comparés au placebo, sans efficacité significativement plus importante avec une molécule que d'autres (mais tendance en faveur de Telbivudine et Tenofovir).  L'administration du traitement au 1er ou au 2ème trimestre a une efficacité similaire mais augmentation significative du risque de transmission si début du traitement au 3ème trimestre (RR 0,045, CI 0,0053-0,2), notamment chez patientes avec Ag HBe + et charge virale VHB > 200 000 UI/mL (mais niveau de preuve faible : études non randomisées).  Efficacité similaire à tous les trimestres pour atteindre une virosuppression à l'accouchement et pour séroconversion HBe mais plus fort taux de normalisation des ALAT si traitement précoce.  Pas d'effets indésirables maternels ni fœtaux significatifs si traitement antiviral avant 28 SA.  Niveau de preuve 2
<b>Yang, Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2020</b>	Revue systématique et méta-analyse	Comparer l'efficacité du traitement antiviral durant	A : 9 études observationnelles et essais contrôlés randomisés	ADN VHB avant l'accouchement et taux de transmission mère-enfant	Diminution significative de l'ADN VHB avant l'accouchement si traitement au 2ème plutôt qu'au 3ème trimestre

		le 2ème ou 3ème trimestre de grossesse en prévention de la transmission mère-enfant verticale du VHB	P : 1502 femmes enceintes avec Ag HBs+		(ADN VHB moyen avant traitement = 8 log copies/mL). Pas de différence significative du taux de transmission mère-enfant.  Niveau de preuve 2
<b>Lee, The Korean journal of internal medicine 2021</b>	Méta-analyse	Évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement par TDF pour prévenir la transmission mère-enfant chez les femmes enceintes	A : 2 études contrôlées randomisées asiatiques (1 ouverte + 1 double aveugle)  P : 527 femmes enceintes avec VHB chronique (Ag HBs+ Ag HBe+ dans l'étude en double aveugle, Ag HBe+ avec ADN VHB > 200 000 UI/mL dans l'étude ouverte)  TDF prescrit à partir de 28 ou 30-32 semaines de grossesse respectivement, jusqu'à 2 mois ou 4 semaines en post-partum. Mesures associées au TDF : Ig anti-VHB à la naissance et vaccination anti-VHB.	Proportion d'enfants porteurs du VHB à 28 semaines ou 6 mois de vie respectivement	Pas de différence significative en analyse en ITT. En analyse per-protocole, diminution significative de la transmission périnatale avec le TDF (OR 0,10, 95% CI 0,01-0,77, p=0,03, I2 0%). Pas de différence significative avec TDF et groupe contrôle sur la sécurité (élévation ALAT, HTA gravidique, hémorragie du post-partum, prématurité, malformation fœtale, infection foetale).  Niveau de preuve 2
<b>Funk, The Lancet. Infectious diseases 2021</b>	Revue systématique et méta-analyse des études comparant une prophylaxie antivirale péri-partum vs placebo ou abstention thérapeutique jusqu'à mars 2019	Déterminer l'efficacité et la sécurité d'une prophylaxie antivirale péri-partum chez les femmes enceintes porteuses chroniques du VHB avec haut risque de transmission mère-enfant malgré l'immunoprophylaxie de l'enfant	A : 129 études comparatives randomisées ou non, surtout asiatiques.  P : Traitement antiviral par TDF 19 études / 1092 femmes, lamivudine 40 études / 2080 femmes, telbivudine 83 études / 6036 femmes)	Ag HBs + à 6 ou 12 mois de vie chez l'enfant	Diminution significative de la transmission mère-enfant avec la prophylaxie, quel que soit l'antiviral prescrit.  En analyse en sous-groupe, diminution significative du risque de transmission mère-enfant si administration du traitement au 2nd trimestre vs 3ème trimestre de grossesse.  Pas de différence significative de sécurité pour la mère ou l'enfant.

					Niveau de preuve 1
<b>Pan, J Viral Hepat 2020</b>	Cohorte prospective et méta-analyse	Évaluer la prévention du risque de transmission mère-enfant du VHB chez les femmes Ag HBs + Ag HBe + avec la césarienne et l'absence d'allaitement	<p>A : 1) Cohorte monocentrique chinoise de 2009 à 2015 chez des femmes ne recevant pas de prophylaxie antivirale durant la grossesse (mais avec Ig anti-VHB à la naissance et schéma vaccinal classique)</p> <p>2) Méta-analyse avec 13 études sur le mode d'accouchement et 12 sur l'allaitement</p> <p>P : 852 mères Ag HBs + Ag HBe +, 857 enfants</p>	Ag HBs+ chez l'enfant	<p>1) Ag HBs+ chez 4,8% des enfants à 7 mois, soit 41 dont 8 avec mère ayant un ADN VHB &lt; 10<sup>8</sup> UI/mL. En analyse multivariée, transmission mère-enfant associée à l'ADN VHB chez la mère (&gt; 10<sup>8</sup> UI/mL, RR 3,03, 95% CI 1,41-6,52). Pas de différence significative selon césarienne ou absence d'allaitement mais tendance à une moindre proportion de transmission.</p> <p>2) Méta-analyse : Risque de transmission significativement diminué si césarienne vs accouchement voie basse (RR 0,58, 95% CI 0,46-0,74) et significativement diminué si absence d'allaitement (RR 0,74, 95%CI 0,56-0,98), y compris si les enfants reçoivent le schéma complet de sérovaccination à la naissance.</p> <p>→ Diminution significative du risque de transmission mère-enfant si césarienne et absence d'allaitement chez les femmes Ag HBs + et Ag HB+ ne recevant pas de prophylaxie durant la grossesse.</p> <p>Niveau de preuve 1</p>
<b>Eke, The Cochrane database of systematic reviews 2017</b>	Méta-analyse jusqu'en juin 2016	Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'administration d'Ig anti-VHB aux femmes enceintes pendant le 3ème trimestre de grossesse pour prévenir la transmission mère-enfant	<p>A : 36 essais comparatifs randomisés (Ig vs pas d'intervention) chinois</p> <p>P : 6044 femmes enceintes Ag HBs+</p>	Transmission mère-enfant (Ag HBs, ADN VHB, Ag HBe)	<p>Haut risque de biais dans l'ensemble des études limitant les possibilités de conclure mais il semblerait que l'administration d'Ig diminuerait le risque de transmission mère-enfant en termes d'Ag HBs et ADN VHB mais pas Ag HBe.</p> <p>Niveau de preuve 1</p>

<b>Brown, Hepatology (Baltimore, Md.) 2016</b>	Revue systématique et méta-analyse	Évaluer l'efficacité et la sécurité d'un traitement antiviral pendant la grossesse	<p>A : 26 études comparatives ou contrôlées entre 1988 et 2014, comparant traitement antiviral (telbivudine, lamivudine, TDF) et groupe contrôle</p> <p>P : 3622 femmes enceintes avec VHB chronique, sans co-infection, et avec immunisation de l'enfant dans la semaine suivant l'accouchement</p>	Ag HBs + ou ADN VHB + chez l'enfant à 6-12 mois	<p>Réduction significative de transmission mère-enfant avec traitement antiviral (RR 0,3). Pas d'augmentation significative d'effets indésirables maternels et fœtaux.</p> <p>Niveau de preuve 1</p>
<b>Hyun, Aliment Pharmacol Ther 2017</b>	Revue systématique et méta-analyse	Évaluer la transmission mère-enfant et la sécurité du tenofovir durant la grossesse (2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> trimestre)	<p>A : 10 études jusqu'à août 2016 (1 ERC, 4 essais contrôlés non randomisés, 5 séries de cas)</p> <p>P : 733 femmes avec VHB chronique.</p> <p>Sérovaccination de l'enfant à la naissance (Ig + vaccin)</p>	<p>Efficacité : Ag HBs + ou ADN VHB + chez l'enfant à 6-12 mois.</p> <p>Sécurité : chez la mère, taux de césarienne, hémorragie post-partum, élévation CK, créatinine et ALAT ; chez l'enfant, malformations, prématurité, petit poids de naissance, mort fœtale</p>	<p>Réduction significative du risque de transmission mère-enfant avec tenofovir (OR 0,23, CI 95% 0,10-0,52, p=0,0004, I2 0%).</p> <p>Pas de surrisque d'effet indésirable maternel ou fœtal.</p> <p>Niveau de preuve 2</p>

Tableau 23 : Études cliniques (ECR, études rétrospectives, études prospectives, études transversales)

Auteur, année, référence, pays	Méthode	Population	Intervention Contrôle	Critères de jugement	Résultats	Niveau de preuve Commentaires
Pan, NEJM 2016, Chine	Étude comparative randomisée 1 :1	Femmes enceintes Ag HBe + avec ADN VHB > 200 000 UI/mL (n=200)	Traitement standard sans traitement antiviral vs TDF 300 mg/j à partir de 30-32 semaines de grossesse jusqu'à S4 post-partum, avec immunoprophylaxie de tous les enfants (vaccin + Ig dans les 6h de vie + schéma vaccinal complet)	CDJ principaux : taux de transmission mère-enfant et d'anomalies congénitales.  CDJ secondaires : sécurité du TDF, pourcentage de pères avec ADN VHB < 200 000 UI/mL à la naissance, perte d'Ag HBe et Ag HBs à S28 du post-partum.	Diminution significative de la charge virale en dessous de 200 000 UI/mL à la naissance avec TDF (68% vs 2%, p<0,001).  Taux de transmission mère-enfant significativement plus bas avec TDF, en ITT (5% vs 18%, p=0,007) et en per-protocol (0 vs 7%, p=0,01).  Profils de sécurité identiques sous TDF et groupe contrôle, notamment pour anomalies congénitales.  Augmentation des ALAT plus fréquente dans le groupe TDF à l'arrêt du traitement que dans groupe contrôle (45% vs 30%).  Pas de différence pour perte d'Ag HBe et d'Ag HBs.	Niveau de preuve 1

### Proposition de recommandations

Le risque de transmission mère-enfant est associé au taux de réplication du VHB (grade A).

Un traitement antiviral par tenofovir disoproxil fumarate (TDF), à visée prophylactique de la transmission mère-enfant, est recommandé au troisième trimestre de grossesse (entre 24 et 28 SA) si l'ADN VHB est supérieur à 200 000 UI/mL. En l'absence d'autre indication au traitement antiviral, cette prophylaxie est à poursuivre jusqu'à 12 semaines après l'accouchement, avec surveillance d'une potentielle réactivation ou ascension des transaminases à l'arrêt du traitement (grade A).

Il est recommandé de procéder à une sérovaccination à la naissance des enfants nés de mère avec Ag HBs positif, avec administration d'immunoglobulines anti-HBs et 1<sup>ère</sup> dose de vaccin dans les 12 heures suivant la naissance (le plus tôt possible), puis poursuite de la vaccination contre le VHB à 1 mois et à 6 mois (ainsi qu'à 2 mois en cas de prématurité < 32 SA ou d'un poids inférieur à 2 kg) (grade A).

L'accouchement par voie basse et l'allaitement ne sont pas contre-indiqués chez les femmes porteuses chroniques du VHB (grade A).

La vaccination anti-VHB d'une femme enceinte, ainsi que de son compagnon, est recommandée si leur sérologie de dépistage est négative (Ag HBs –, Ac anti-HBs – et Ac anti-HBc –) afin d'éviter une potentielle infection durant la grossesse ou la période d'allaitement (AE).

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Score PAGE-B : score prédictif simple de carcinome hépatocellulaire basé sur l'âge, le sexe et le taux de plaquettes	121
Annexe 2.	Spécificités de prise en charge de l'infection chronique par le VHB chez l'enfant	122
Annexe 3.	Questions spécifiques liées au traitement antiviral	123
Annexe 4.	Méthode de travail	126
Annexe 5.	Stratégie documentaire	130

## Annexe 1. Score PAGE-B : score prédictif simple de carcinome hépatocellulaire basé sur l'âge, le sexe et le taux de plaquettes

Âge (ans)	Sexe	Taux de plaquettes (/mm <sup>3</sup> )
16-29 : 0	Féminin : 0	≥ 200 000 : 0
30-39 : 2	Masculin : 6	100 000-199 999 : 6
40-49 : 4		< 100 000 : 9
50-59 : 6		
60-69 : 8		
≥ 70 : 10		

Un score PAGE-B < 10 permet de surseoir de façon sûre au dépistage semestriel de carcinome hépatocellulaire (17).

## Annexe 2. Spécificités de prise en charge de l'infection chronique par le VHB chez l'enfant

Audition du Docteur Florence Lacaille, pédiatre hépatologue à l'hôpital Necker le 15/03/2022 :

Le seuil de transaminases chez l'enfant varie en fonction du sexe, de l'âge, du statut pubertaire et de l'indice de masse corporelle, mais il est désormais recommandé de considérer un seuil à 25 quels que soient l'âge et le sexe.

Le risque de cirrhose chez l'enfant est minime. Il est recommandé de pratiquer la biopsie hépatique chez l'enfant uniquement en cas d'hésitation pour débiter le traitement, notamment si les transaminases sont élevées et si des facteurs de risque sont présents au sein de la famille. Concernant l'évaluation de la fibrose, le Fibroscan est réalisé, mais il ne fait pas partie des recommandations, cette méthode n'étant pas vraiment validée chez l'enfant.

La moitié des patients Ag HBe + sont des enfants adoptés et l'autre moitié sont dépistés après que la mère a été elle-même dépistée. Dans la plupart des cas, la contamination est verticale et ils sont infectés depuis la naissance.

La surveillance chez les enfants se fait une à deux fois par an. Les adolescents sont suivis en pédiatrie jusqu'à 18 et 21 ans, en fonction de la fin de la croissance et de la crise d'adolescence et le début de la formation professionnelle.

Les dernières recommandations préconisent l'absence de traitement en phase de tolérance et la mise en place du traitement après un à trois ans d'augmentation des transaminases avec une charge virale positive.

Le Tenofovir ou le Baraclude sont validés à partir de l'âge de trois ans. Quant à l'Interféron, il n'est plus utilisé, ce d'autant qu'il existe un risque de retard de croissance. Le Tenofovir présente quant à lui un risque de mauvaise densité osseuse et, éventuellement, de tubulopathie. Il est recommandé de réaliser une densitométrie au départ et tous les deux ou trois ans pendant le traitement.

Les enfants n'ont pas forcément une moins bonne observance que les adultes. Il n'existe ni étude à long terme ni publication démontrant une plus faible résistance chez les enfants.

Les enfants qui ont des antécédents familiaux au premier degré de CHC ou de cirrhose ne sont pas traités s'ils présentent des transaminases normales. Toutefois, s'ils présentent des transaminases élevées ou s'ils sont séroconvertis, alors le traitement peut être envisagé.

Il est recommandé d'attendre entre six mois et un an après la séroconversion HBe pour envisager l'arrêt du traitement antiviral.

### Annexe 3. Questions spécifiques liées au traitement antiviral

Audition du Professeur Vincent Leroy, très impliqué dans la recherche clinique sur le VHB, le 15/03/2022 :

- Y a-t'il encore une place pour le PEG-interferon dans le traitement de l'hépatite chronique B ?  
Et si oui :
  - Dans quelle(s) indication(s) et /ou sur quels critères (génotype, charge virale, âge, Ag HBe ..) ?
  - Pour quelle durée initiale ?
  - Avec quels critères d'arrêt du traitement ?

Près de 500 études cliniques d'efficacité et de tolérance de l'IFN dans l'hépatite B ont été publiées, avec de nombreux schémas thérapeutiques (monothérapie, combinaison séquentielle ou synchrone avec un analogue). L'IFN-PEG fait partie de la liste des agents antiviraux pouvant être utilisés dans l'hépatite B dans les recommandations de toutes les sociétés savantes internationales (EASL, AASLD, APSL) et de l'OMS. Il possède une AMM en France. Son principal avantage est la possibilité de proposer un traitement dont la durée est finie (48 semaines) avec la perspective d'obtenir une réponse durable (généralement profil de portage inactif avec Ag HBe (-) et ADN VHB < 2 000 UI/ml) qui peut être suivie d'une perte de l'Ag HBs. Néanmoins, cette probabilité est très faible, de l'ordre de 20% chez les malades Ag HBe (+) et inférieure à 10% chez ceux Ag HBe (-), ces derniers représentant plus de 90% des patients en France. Certains prédicteurs de réponse pré-thérapeutique (ALAT, génotype du VHB) et per-thérapeutiques (ADN du VHB, Ag HBs quantitatif) ont été validés. En raison de la faible probabilité de réponse durable d'une part et des nombreux effets secondaires et contre-indication d'autres part l'IFN-PEG n'est en pratique clinique que très rarement utilisé (une enquête de pratique serait d'ailleurs intéressante). Élément supplémentaire pour ne pas utiliser l'IFN, de nombreuses données suggèrent que la stratégie du traitement fini peut également être appliquée chez les malades non cirrhotiques Ag HBe (-) sous analogues, en particulier lorsque l'Ag HBs est < à 1 000 ou mieux à 100 UI/ml.

En conclusion, il semble raisonnable de garder l'IFN dans l'arsenal thérapeutique de l'hépatite B mais de restreindre son utilisation de l'IFN aux essais cliniques le combinant à d'autres molécules, aux rares situations particulières d'échec ou intolérance aux analogues, ou encore en cas de préférence du patient. Si l'IFN est utilisé, une durée de 48 semaines doit être envisagée (des réponses après l'arrêt du traitement sont possibles) et les prédicteurs génotypes dépendants stratifiés sur le génotype qui sont explicités dans les recommandations EASL peuvent être appliqués.

- Faut-il traiter les infections Ag HBe positif (ex immunotolérants) : toutes, ou dans quelles situations particulières (risque de transmission, risque de CHC ...) ?

Les patients immunotolérants (porteurs d'une infection virale B Ag HBe (+) selon la nomenclature EASL de 2017) n'ont par définition ni atteinte inflammatoire hépatique ni fibrose significative. Le risque de progression de la fibrose à moyen terme (4 ans) est de plus très faible. L'histoire naturelle la plus favorable dans cette situation est la rupture de tolérance, suivie d'une phase d'immuno-réactivation courte avec séro-conversion HBe rapide et évolution vers le portage inactif (infection virale B Ag HBe (-)). Pour cette raison, les sociétés savantes européennes et américaines ont recommandé l'abstention thérapeutique, au moins jusqu'à un certain âge (30 ans pour l'EASL et 40 ans pour l'AASLD).

Deux raisons plaident néanmoins en faveur du traitement avant cet âge seuil. Le premier est le risque de transmission qui est maximal dans cette population. Le second est le risque de carcinome hépato-

cellulaire. L'utilisation du score PAGE-B classe ces patients dans le groupe à faible risque, ne justifiant pas de surveillance. Néanmoins, une étude de cohorte coréenne récente a montré que l'incidence du CHC est 3 fois supérieure chez des sujets immunotolérants non traités en comparaison à des malades ayant une hépatite B Ag HBe traités par analogues (Kim et al, Gut 2018). Il faut toutefois noter que l'âge moyen des IT était de 38 ans. Des CHC sont néanmoins aussi décrits chez l'enfant. Peu d'études ont été menées dans la population des immunotolérants. Dans une étude randomisée, Chan et al (Gastroenterology 2014) ont montré qu'après 4 ans de traitement une séro-conversion HBe n'était quasiment jamais observée, et qu'une absence de virosuppression était observée chez 40% des patients (significativement moins avec l'association TDF FTC). Dans une étude pilote chez 28 adultes IT, la combinaison ETV puis PEG-IFN ne permettait pas d'obtenir de séro-conversion HBe associée à une diminution de l'ADN du VHB, ce qui était le critère principal de jugement de l'étude (Feld et al, Hepatology 2018).

A long terme, il est difficile de savoir si une stratégie de surveillance suivie d'un traitement à la phase suivante en l'absence de passage au portage inactive est plus, aussi ou moins efficace qu'une stratégie de traitement d'emblée de tous les IT avec un risque élevé de persistance à long terme d'une réplication virale résiduelle. Les facteurs de risque de CHC étant difficiles à identifier (intégration, mutations, expansion clonale) l'utilisation du critère âge paraît légitime.

En conclusion, les réticences actuelles au traitement systématique sont liées à l'efficacité insuffisante des traitements à cette phase et il ne fait pas de doute que le traitement deviendra systématique lorsque les nouvelles générations de traitement « HBV cure » seront disponibles. En attendant les recommandations suivantes peuvent être formulées : 1) favoriser au maximum l'inclusion des malades IT dans des essais cliniques et 2) utiliser le critère âge, le seuil de 30 ans étant une borne haute à ne pas dépasser et pouvant être abaissé au cas par cas en l'absence de niveau de preuve.

- Faut-il traiter les patients avec antécédent familial de CHC et/ou cirrhose quel que soit leur statut ?

Un antécédent familial de CHC est un facteur de risque indépendant documenté (études de cohortes et transversales) de développement d'un CHC chez les sujets atteints d'hépatite B. Il s'ajoute à ces données épidémiologiques des facteurs psychologiques et humains liés à l'inquiétude des patients. De très nombreuses données issues de cohortes longitudinales indiquent par ailleurs que le traitement par analogue réduit le risque de CHC chez les cirrhotiques et chez les non-cirrhotiques. Les recommandations internationales sont en faveur du traitement en cas d'antécédents familiaux de CHC. En revanche, l'impact d'un antécédent familial de cirrhose semble moins significatif.

En conclusion, un antécédent familial de CHC est une indication de traitement quelle que soit la phase de la maladie s'il existe une réplication du VHB

- Faut-il traiter les patients pour qui le dépistage du CHC est proposé (score PAGE B > 10) quel que soit leur statut ?

Il apparaît en effet logique de débiter un traitement qui diminue le risque de CHC si celui-ci paraît suffisant pour proposer un dépistage échographique. En revanche, le score PAGE-B n'est probablement pas adapté aux porteurs chroniques de l'Ag HBs ayant un profil de porteur inactifs, ces malades ayant une augmentation minime (bien que significative) de CHC à partir de 50 ans (cohorte REVEAL). Il n'existe pas de données d'efficacité du traitement dans cette population.

En conclusion, en l'absence de niveau preuve, il peut être proposé une attitude pragmatique consistant à débiter un traitement par analogue dans toutes les situations ou un dépistage échographique semestriel est décidé.

- Quelle attitude adopter chez les patients virologiquement contrôlés depuis des années par adefovir ou lamivudine (intérêt du switch chez ces patients) ?

Plusieurs études longitudinales en particulier chez les sujets co-infectés VIH ont montré qu'une virosuppression prolongée était possible sous LAM, en particulier lorsque la charge virale de départ était < 20 000 UI/ml et/ou que l'ADN du VHB était indétectable à M6. Néanmoins, des cas de résistance très tardive à la LAM ont été décrits, y compris au-delà de 12 ans (Koukouloti et al, Eur J Gastroenterol Hepatol 2019), et la probabilité de rester indemne de résistance à très long terme est faible. De plus, pour l'adefovir la toxicité tubulaire paraît supérieure à celle observée avec le TDF avec en particulier des descriptions de syndrome de Fanconi.

En conclusion, chez un patient traité depuis des années par LAM ou ADV, il est nécessaire de contrôler l'Ag HBs, avec proposition d'arrêt de traitement en cas de négativation (et même si < 100 UI/ml ? cf chapitre arrêt analogues). Dans les autres cas, il est raisonnable de switcher pour un analogue de deuxième génération.

- Y a-t-il une ou plusieurs indications pour traiter des infections Ag HBe négatif c.-à-d. à faible charge virale (« hépatites minimales ») ? Quelle est l'utilité chez ces patients de la quantification de l'Ag HBs ?

Les recommandations EASL actuelles sont de traiter les hépatites minimales (ADN > 2 000 et (ALAT > N ou A2 ou F2). La question est donc celle d'étendre encore les indications de traitement (ADN du VHB > 2 000 avec ALAT < N et absence de fibrose significative sur les tests non-invasifs). Une étude de cohorte coréenne a montré que les malades ayant une hépatite minimale avaient une incidence du CHC supérieure à celle de malades plus sévères traités, avec un impact significatif d'une charge virale > 4 log UI/ml. Dans une étude asiatique récente (Wei Teng et al, Hepatol Int 2021), un ADN du VHB > 2 000 UI/ml, le sexe masculin et un âge plus avancé étaient associés à un risque accru de CHC chez les malades étant dans la zone grise de l'indication de traitement. Malgré des résultats discordants, l'Ag HBs n'est globalement pas associé au risque de CHC et ne peut pas être utilisé comme facteur de décision de traitement (en revanche une valeur < 1 000 UI/ml est associée à un très faible risque de réactivation et permet donc une surveillance moins stricte). La place des nouveaux marqueurs (Ag HBcr, ARN du VHB) reste à préciser.

En conclusion, les critères de traitement se sont déjà étendus. Chez les malades ayant une hépatite minimale (ADN VHB > 2 000 UI/ml, ALAT < N et absence de fibrose) le traitement doit être considéré en cas de facteur de risque associé, l'utilisation du score PAGE-B paraissant dans ce cas pertinent.

- Quelles sont les conditions requises pour stopper le traitement anti-VHB à distance d'une réactivation virale B sous immunosuppresseurs quand le statut VHB avant réactivation n'a pas été établi ?

Je dirais arrêt uniquement si perte Ag HBs et 12 mois post immunosuppression.

## Annexe 4. Méthode de travail

### Recommandations pour la pratique clinique

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonne pratique. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de par le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

### Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la recommandation (autosaisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (voir guide note de cadrage). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

Le CNS et l'ANRS/MIE ont sollicité l'HAS, pour la rédaction de recommandations de bonne pratique dans le cadre d'un processus de labellisation par la HAS des recommandations émises. Le CNS et l'ANRS/MIE sont promoteurs du projet et ont désigné une coordinatrice et un chargé de projet pour la rédaction de ces RBP. Les travaux ont été accompagnés par la HAS et confiés à un chef de projet de la HAS.

## Coordination du projet

Les RBP sur ce sujet ont suivi la méthodologie de la HAS. Ainsi le déroulement de la RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, s'est fait sous la responsabilité d'une coordinatrice du CNS et de l'ANRS/MIE, chargée :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet de la HAS a été chargé de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature.

La coordinatrice du CNS et de l'ANRS/MIE et le chef de projet de la HAS ont veillé à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permet d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

La coordinatrice du CNS et de l'ANRS/MIE a participé à l'ensemble des réunions.

## Groupe de travail

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel a été constitué par le CNS et l'ANRS/MIE. Il comprenait 27 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

La coordinatrice du groupe de travail a été désignée par le CNS et l'ANRS/MIE pour coordonner le travail du groupe en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Une chargée de projet a été également désignée par le CNS et l'ANRS/MIE pour identifier, sélectionner, analyser la littérature, et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; Elle a également rédigé les recommandations.

## Rédaction de l'argumentaire scientifique

Comme demandé dans la méthodologie de la HAS :

La rédaction de l'argumentaire scientifique a reposé sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire a été systématique, hiérarchisée et structurée, avec l'aide d'un documentaliste de la HAS. La coordinatrice, et la chargée de projet ont participé à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par le documentaliste de la HAS. Celle-ci a été effectuée sur une période adaptée au thème et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis a été effectuée par la chargée de projet, la coordinatrice en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu a été analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats.

L'analyse de la littérature a permis de préciser le niveau de preuve des études.

### **Rédaction de la version initiale des recommandations**

Les membres du groupe de travail se sont réunis 9 fois, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigées par la chargée de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

### **Groupe de lecture**

De même composition qualitative que le groupe de travail, le groupe de lecture a comporté ... professionnels et représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail.

Il a été consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS) et a donné un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture ont donné aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

### **Version finale des recommandations**

Les cotations et commentaires du groupe de lecture ont été ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui a modifié l'argumentaire et rédigé la version finale des recommandations, au cours d'une réunion de travail.

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C ou AE selon l'échelle proposée par la HAS.

### **Validation par le Collège de la HAS**

La RBP a été soumise au Collège de la HAS pour adoption. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

### **Diffusion**

Au terme du processus, le CNS et l'ANRS/MIE et la HAS mettent en ligne sur leurs sites () et ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

### **Gestion des conflits d'intérêts**

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS.

Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Les déclarations des membres du groupe de travail ont été jugées compatibles avec leur participation à ce groupe par le comité de validation des déclarations d'intérêts (CVDI).

Les déclarations d'intérêts des participants au projet sont consultables sur le site DPI-Santé :

<https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/home>

### **Actualisation**

L'actualisation de cette recommandation de bonne pratique sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

## Annexe 5. Stratégie documentaire

La recherche a été faite sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le documentaliste et le chef de projet de la HAS et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

La recherche a porté sur la période du 01/01/2016 au 21/06/2022. Une veille a ensuite été réalisée jusqu'en avril 2023.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données Embase et Pubmed ;
- *la Cochrane Library* ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique, éthique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

Résultats :

- nombre références identifiées (bases de données, hors veille) : 274 ;
- nombre de références analysées : 330 ;
- nombre de références retenues : 76

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées ci-après.

### Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

**Tableau 1.** Stratégie de recherche dans les bases de données Pubmed

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
<b>Traitements de l'hépatite B</b>			
<b>Recommandations</b>		01/2016 06/2022	– 81
Étape 1	<p>("Hepatitis B/drug therapy"[Mesh] OR "Hepatitis B/therapy"[Mesh])</p> <p>OR</p> <p>("Hepatitis B, Chronic"[Mesh] OR "Hepatitis B"[Mesh]) AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Therapeutics"[Mesh])</p> <p>OR</p> <p>("Hepatitis, Viral, Human/drug therapy"[Mesh] OR "Hepatitis, Viral, Human/therapy"[Mesh])</p> <p>OR</p> <p>("Hepatitis, Viral, Human"[Mesh] AND ("Drug Therapy"[Mesh] OR "Therapeutics"[Mesh] OR "Drug Therapy, Combination"[Mesh] OR "Antiviral Agents/therapeutic use"[Mesh]))</p>		
ET			
Étape 2	<p>recommendation*[TI] OR guideline*[TI] OR statement*[TI] OR consensus[TI] OR position paper[TI] OR health planning guidelines[MH] OR practice guideline[PT] OR guideline[PT] OR Consensus Development Conference[PT] OR Consensus Development Conference, NIH[PT]</p>		
<b>Méta-analyses, revues systématiques</b>			
		01/2016 06/2022	– 193
Étape 1			
ET			
Étape 3	<p>metaanalys*[TIAB] OR meta-analys*[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR systematic literature review*[TIAB] OR systematical review*[TIAB] OR systematical overview*[TIAB] OR systematical literature review*[TIAB] OR systematic literature search[TIAB] OR pooled analysis[TIAB] OR meta-analysis as topic[MH] OR meta-analysis[PT] OR</p>		

"Systematic Review" [PT] OR cochrane database  
syst rev[TA]

---

Mesh : descripteur Medline ; Emb : descripteur Embase ; Emb maj : descripteur Embase majoré ; kw : mot clé auteur ; ti : titre ; ab : résumé ; ! : explosion du terme générique ; pt : type de publication ; so : nom du journal

## Sites consultés

Dernière consultation : mars 2023

Association Française pour l'Étude du Foie - AFEF

Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef

Expertise collective INSERM

Haute Autorité de Santé - HAS

Santé Publique France - SPF

*Adelaide Health Technology Assessment*

*Advisory Committee on Immunization Practices - ACIP*

*Agency for Care Effectiveness*

*Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ*

*Alberta Health – HTA provincial reviews*

*Alberta Medical Association*

*Allied Health Evidence*

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

*American College of Obstetricians and Gynecologists - ACOG*

*American College of Physicians – ACP*

*Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe, Sektion maternale Erkrankungen – AGG*

*Asian Pacific Association for the Study of the Liver - APASL*

*Australasian Society for HIV Medicine - ASHM*

*Australian Clinical Practice Guidelines*

*BMJ Best Practice*

*Brazilian Society of Hepatology*

*British Columbia Guidelines*

*California Technology Assessment Forum – CTAF*

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*

*Canadian Task Force on Preventive Health Care*

*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*

*Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE*

*Centre for Clinical Effectiveness*  
*Centre for Effective Practice*  
*Centre for Reviews and Dissemination – CRD*  
*CMA Infobase*  
*Cochrane Library*  
*College of Physicians and Surgeons of Alberta*  
*European AIDS Clinical Society - EACS*  
*European Association for the Study of the Liver – EASL*  
*Gastroenterological Society of Australia - GESA*  
*Guidelines International Network – GIN*  
*Health Services Technology Assessment Text – HSTAT*  
*Health Technology Wales*  
*Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS*  
*Institut national de santé publique du Québec - INSPQ*  
*Institute for Clinical Evaluative Sciences*  
*Institute for Health Economics Alberta*  
*International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA*  
*International Union against Sexually Transmitted Infections – IUSTI*  
*Japan Society of Hepatology*  
*Korean Association for the Study of the Liver*  
*Medical Services Advisory Committee – MSAC*  
*Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec - MSSS*  
*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA*  
*National Health and Medical Research Council*  
*National Health Services Evidence*  
*National Health Services Innovation Observatory*  
*National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE*  
*New Zealand Guidelines Group – NZGG*  
*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*  
*Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC*  
*Public Health Agency of Canada*  
*Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists - RANZCOG*  
*Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN*  
*Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada - SOGC*  
*Singapore Ministry of Health*  
*Tripdatabase*

*UK Health Security Agency*

*U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF*

*Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines*

*World Health Organization – WHO*

## **Veille**

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en avril 2023 dans Embase et Pubmed, sur la base des équations du tableau 1.

Cette veille a retourné 306 références.

# Références bibliographiques

---

1. 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.
2. Ahmad J. Hepatitis B. *BMJ Best Practice.* 2020;
3. GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* sept 2022;7(9):796-829.
4. World Health Organisation. Hepatitis B Fact Sheet 2021. Disponible sur: [www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b)
5. Santé Publique France. Prévalence de l'hépatite B et données de mortalité liée à l'hépatite B [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d/articles/prevalence-de-l-hepatite-b>
6. Equipe Organisation Mondiale de la Santé. Stratégies mondiales du secteur de la santé contre, respectivement, le VIH, l'hépatite virale et les infections sexuellement transmissibles pour la période 2022-2030. 2022;
7. Chevaliez S, Roudot-Thoraval F, Brouard C, Gordien E, Zoulim F, Brichtler S, et al. Clinical and virological features of chronic hepatitis B in the French national surveillance program, 2008-2012: A cross-sectional study. *JHEP Rep Innov Hepatol.* déc 2022;4(12):100593.
8. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* avr 2018;67(4):1560-99.
9. Abaalkhail F, Al-Hamoudi W, Khathlan A, Alghamdi S, Alghamdi M, Alqahtani S, et al. SASLT practice guidelines for the management of Hepatitis B virus – An update. *Saudi J Gastroenterol.* 2021;27(3):115.
10. Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Jen CL, Batrla-Utermann R, et al. Spontaneous seroclearance of hepatitis B seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma. *Gut.* oct 2014;63(10):1648-57.
11. Association Française pour l'Etude du Foie. Recommandations pour le diagnostic et le suivi non-invasif des maladies chroniques du foie. :236.
12. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* janv 2016;10(1):1-98.
13. EASL. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* juill 2015;63(1):237-64.
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 Off J Int Assoc Study Liver.* sept 2016;36(9):1239-51.
15. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatol Baltim Md.* août 2018;68(2):723-50.
16. Sachar Y, Brahmania M, Dhanasekaran R, Congly SE. Screening for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis B. *Viruses.* 8 juill 2021;13(7):1318.
17. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. *J Hepatol.* avr 2016;64(4):800-6.

18. Ferraz ML, Strauss E, Perez RM, Schiavon LL, Ono SK, Pessoa MG, et al. Brazilian Society of Hepatology and Brazilian Society of Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatitis B. *Braz J Infect Dis.* sept 2020;24(5):434-51.
19. Ghany MG. Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* juin 2017;31(3):299-309.
20. Davies J, Capati M. ASHM 2017 - Treatment of chronic hepatitis B virus infection. ASHM. 2017;
21. Tong MJ, Pan CQ, Han SHB, Lu DSK, Ramman S, Hu KQ, et al. An expert consensus for the management of chronic hepatitis B in Asian Americans. *Aliment Pharmacol Ther.* avr 2018;47(8):1181-200.
22. Wang W ning, Wu M yan, Ma F zhe, Sun T, Xu Z gao. Meta-analysis of the efficacy and safety of nucleotide/nucleoside analog monotherapy for hepatitis B virus-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* janv 2016;85(1):21-9.
23. 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.
24. Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Erciyes University School of Medicine, Kayseri, Turkey, Aygen B, Demir AM, Division of Hematology, Department of Internal Diseases, Trakya University School of Medicine, Edirne, Turkey, Gumus M, Division of Oncology, Department of Internal Diseases, Istanbul Medeniyet University School of Medicine, Istanbul, Turkey, et al. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol.* 18 oct 2018;259-69.
25. Sebastiani M, Atzeni F, Milazzo L, Quartuccio L, Scirè C, Gaeta GB, et al. Italian consensus Guidelines for the management of hepatitis B virus infections in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* oct 2017;84(5):525-30.
26. Sarmati L, Andreoni M, Antonelli G, Arcese W, Bruno R, Coppola N, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation—a position paper. *Clin Microbiol Infect.* déc 2017;23(12):935-40.
27. Haut Conseil de Santé Publique. Avis - Vaccination contre l'hépatite B : schémas vaccinaux accélérés. 2014.
28. Brissot E, Alsuliman T, Beauvais D, Bonnin A, Mear JB, Souchet L, et al. Prophylaxie antivirale pour le CMV, l'HSV/VZV et le VHB après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte : recommandations de la Société francophone de greffe de moëlle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bull Cancer (Paris).* janv 2020;107(1):S1-6.
29. Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. *J Hepatol.* oct 2013;59(4):814-29.
30. Wijayadi T, Sjahril R, Turyadi null, le SI, Wahyuni R, Pattelongi I, et al. Seroepidemiology of HBV infection among health-care workers in South Sulawesi, Indonesia. *BMC Infect Dis.* 18 juin 2018;18(1):279.
31. AlJohani A, Karuppiyah K, Al Mutairi A, Al Mutair A. Narrative Review of Infection Control Knowledge and Attitude among Healthcare Workers. *J Epidemiol Glob Health.* mars 2021;11(1):20-5.
32. De Schryver A, Lambaerts T, Lammertyn N, François G, Bulterys S, Godderis L. European survey of hepatitis B vaccination policies for healthcare workers: An updated overview. *Vaccine.* mars 2020;38(11):2466-72.
33. Mahamat G, Kenmoe S, Akazong EW, Ebogo-Belobo JT, Mbaga DS, Bowo-Ngandji A, et al. Global prevalence of hepatitis B virus serological markers among healthcare workers: A systematic review and meta-analysis. *World J Hepatol.* 27 sept 2021;13(9):1190-202.

34. Pappas SC. Hepatitis B and Health Care Workers. *Clin Liver Dis.* 1 nov 2021;25(4):859-74.
35. de Geus JL, Koch LF de A, Kintopp C, Spada PP, Baratto SP, Giovanini AF, et al. Are healthcare workers immunized after receiving hepatitis B vaccination according to recommended guidelines? A systematic review and meta-analysis. *Int J Health Sci.* févr 2021;15(1):35-42.
36. Lewis JD. Hepatitis B in healthcare workers: Transmission events and guidance for management. *World J Hepatol.* 2015;7(3):488.
37. Bouvet É. [Transmission of an infection from health care workers to patients]. *Rev Prat.* févr 2018;68(2):185-8.
38. Puro V, Scognamiglio P, Ippolito G. [HIV, HBV, or HCV transmission from infected health care workers to patients]. *Med Lav.* déc 2003;94(6):556-68.
39. Haut Conseil de Santé Publique. Avis - Prévention de la transmission soignant-soigné des virus hématogènes - VHB, VHC, VIH. 2011.
40. Gunson R. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol.* août 2003;27(3):213-30.
41. Jonas MM, Block JM, Haber BA, Karpen SJ, London WT, Murray KF, et al. Treatment of children with chronic hepatitis B virus infection in the United States: Patient selection and therapeutic options. *Hepatology.* déc 2010;52(6):2192-205.
42. Choe HJ. What physicians should know about the management of chronic hepatitis B in children: East side story. *World J Gastroenterol.* 2014;20(13):3582.
43. Defresne F, Sokal E. Chronic hepatitis B in children: Therapeutic challenges and perspectives: Chronic hepatitis B in children. *J Gastroenterol Hepatol.* févr 2017;32(2):368-71.
44. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, Si-berry G, Chang MH, Thorne C, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* juin 2019;4(6):466-76.
45. Arnone OC, Serranti D, Bartolini E, Mastrangelo G, Stinco M, Trapani S, et al. Chronic hepatitis B in children, report of a single-centre longitudinal study on 152 children. *J Viral Hepat.* déc 2020;27(12):1344-51.
46. Tajiri H, Takano T, Tanaka H, Ushijima K, Inui A, Miyoshi Y, et al. Hepatocellular carcinoma in children and young patients with chronic HBV infection and the usefulness of alpha-fetoprotein assessment. *Cancer Med.* nov 2016;5(11):3102-10.
47. Hao Z, Biqing Z, Ling Y, Wenting Z. The Effectiveness of Antiviral Treatments for Patients with HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B: A Bayesian Network Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 12 sept 2018;2018:1-9.
48. Lok ASF, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. *Hepatol Baltim Md.* janv 2016;63(1):284-306.
49. Zhang MY, Zhu GQ, Shi KQ, Zheng JN, Cheng Z, Zou ZL, 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.* 24 mai 2016;7(21):30642-58.
50. de Fraga RS, Van Vaisberg V, Mendes LCA, Carrilho FJ, Ono SK. Adverse events of nucleos(t)ide analogues for chronic hepatitis B: a systematic review. *J Gastroenterol.* mai 2020;55(5):496-514.
51. Geng J, Bao H, Chen Y, Shi L, Geng J, Wang Q, et al. Nucleos(t)ide analogues for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review with network meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* août 2020;18(8):823-34.
52. Zhang Z, Zhou Y, Yang J, Hu K, Huang Y. The effectiveness of TDF versus ETV on incidence of HCC in CHB patients: a meta analysis. *BMC Cancer.* déc 2019;19(1):511.
53. Choi WM, Choi J, Lim YS. Effects of Tenofovir vs Entecavir on Risk of Hepatocellular

- Carcinoma in Patients With Chronic HBV Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. févr 2021;19(2):246-258.e9.
54. Wang X, Liu X, Dang Z, Yu L, Jiang Y, Wang X, et al. Nucleos(t)ide Analogues for Reducing Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut Liver*. 15 mars 2020;14(2):232-47.
55. Yuan J, Peng Y, Hao FB, Wang YQ, Wang CR, Zhong GC. No difference in hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients treated with tenofovir vs entecavir: evidence from an updated meta-analysis. *Aging*. 15 mars 2021;13(5):7147-65.
56. Kao JH, Jeng WJ, Ning Q, Su TH, Tseng TC, Ueno Y, et al. APASL guidance on stopping nucleos(t)ide analogues in chronic hepatitis B patients. *Hepatol Int*. août 2021;15(4):833-51.
57. Koukouloti E, Brodzinski A, Mihm U, Sarrazin C, Jung MC, Schott E, et al. Risk factors for resistance development against lamivudine during long-term treatment of chronic hepatitis B virus infections. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. juill 2019;31(7):845-52.
58. Wang Z, Sun L, Wu Y, Xia Q. Extended duration versus standard duration of peginterferon alfa-2a in treatment of chronic hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. avr 2016;40(2):195-202.
59. Pavlovic V, Yang L, Chan HLY, Hou J, Janssen HL, Kao JH, et al. Peginterferon alfa-2a (40 kD) stopping rules in chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Antivir Ther*. 2019;24(2):133-40.
60. Qiu K, Liu B, Li SY, Li H, Chen ZW, Luo AR, et al. Systematic review with meta-analysis: combination treatment of regimens based on pegylated interferon for chronic hepatitis B focusing on hepatitis B surface antigen clearance. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2018;47(10):1340-8.
61. Zhou J, Wu X, Wei W, You H, Jia J, Kong Y. A Meta-Analysis of the Efficacy of Interferon Monotherapy or Combined with Different Nucleos(t)ide Analogues for Chronic Hepatitis B. *Int J Environ Res Public Health*. 21 juill 2016;13(7):730.
62. Kim V, Abreu RM, Nakagawa DM, Baldasare RM, Carrilho FJ, Ono SK. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. mars 2016;23(3):154-69.
63. Zhang Y, Chen B, Wang L, Chi J, Song S, Liu M, et al. HBsAg seroclearance or seroconversion induced by peg-interferon alpha and lamivudine or adefovir combination therapy in chronic hepatitis B treatment: a meta-analysis and systematic review. *Rev Esp Enfermedades Dig [Internet]*. 2016 [cité 19 août 2022];108. Disponible sur: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=462732795-158345581169>
64. Zhu F, Zhang Q, Zhang Q, Zhang D. Effects of IFN monotherapy versus combined therapy on HBeAg seroconversion or seroclearance in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients: A meta-analysis. *Microb Pathog*. févr 2020;139:103912.
65. Fonseca MA, Ling JZJ, Al-Siyabi O, Co-Tanko V, Chan E, Lim SG. The efficacy of hepatitis B treatments in achieving HBsAg seroclearance: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. juill 2020;27(7):650-62.
66. Naing C, Poovorawan Y, Tong KS. Comparative effectiveness of anti-viral drugs with dual activity for treating hepatitis B and HIV co-infected patients: a network meta-analysis. *BMC Infect Dis*. déc 2018;18(1):564.
67. Kanda T, Lau GKK, Wei L, Moriyama M, Yu ML, Chuang WL, et al. APASL HCV guidelines of virus-eradicated patients by DAA on how to monitor HCC occurrence and HBV reactivation. *Hepatol Int*. nov 2019;13(6):649-61.
68. Lee YS, Lee HS, Kim JH, Chang SW, Hyun MH, Bak H, et al. Role of tenofovir disoproxil fumarate in prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus from mother to child: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Intern Med*. 1 janv 2021;36(1):76-85.

69. Hyun MH, Lee YS, Kim JH, Je JH, Yoo YJ, Yeon JE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther.* juin 2017;45(12):1493-505.
70. 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.
71. Wu Y, Liu J, Feng Y, Fu S, Ji F, Ge L, et al. Efficacy and safety of antiviral therapy for HBV in different trimesters of pregnancy: systematic review and network meta-analysis. *Hepatol Int.* mars 2020;14(2):180-9.
72. Yang X, Zhong X, Liao H, Lai Y. Efficacy of antiviral therapy during the second or the third trimester for preventing mother-to-child hepatitis B virus transmission: a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2020;62:e13.
73. Funk AL, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Boucheron P, van Holten J, et al. Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* janv 2021;21(1):70-84.
74. Brown RS, McMahon BJ, Lok ASF, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis: Viral Hepatitis. *Hepatology.* janv 2016;63(1):319-33.
75. Pan Y, Jia Z, Wang Y, Yang N, Liu J, Zhai X, et al. The role of caesarean section and non-breastfeeding in preventing mother-to-child transmission of hepatitis B virus in HBsAg-and HBeAg-positive mothers: results from a prospective cohort study and a meta-analysis. *J Viral Hepat.* oct 2020;27(10):1032-43.
76. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 – Recommendations. *Vaccine.* janv 2019;37(2):223-5.

# Participants

---

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour proposer des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail/lecture :

AFEF : Association Française pour l'Étude du Foie

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

SFV : Société Française de Virologie

FA : Fédération Addictologie

FFA : Fédération française d'addictologie

SFMG : Société française de médecine générale

Comede : Comité pour la santé des exilés

TRT-5 : Traitement et Recherche Thérapeutique-5

AIDES : Association Française de Lutte contre le VIH et les Hépatites Virales

## Coordination

Docteur Françoise Roudot-Thoraval, hépatologue, Créteil, CHU Henri Mondor

## Groupe de travail

Docteur Sandrine Barge, hépato-gastroentérologue, Créteil, CH intercommunal de Créteil

Docteur Charlotte Bouzbib, hépato-gastroentérologue, Paris, CHU Pitié-Salpêtrière

Docteur Julie Chas, infectiologue, Paris, CHU Tenon

Docteur Claire Francoz, hépato-gastroentérologue, Clichy-la-Garenne, CHU Beaujon

Madame Marianne L'Henaff, associatif TRT5 CHV – Arcat

Madame Hélène Pollard, associatif TRT5 CHV – Sol en Si

Docteur Hélène Regnault, hépato-gastroentérologue, Créteil, CHU Henri Mondor

Professeur Vincent Thibault, médecin virologue, Rennes, CHU de Rennes

Docteur Erwan Vo-Quang, hépato-gastroentérologue, Créteil, CHU Henri Mondor

Professeur Jean-Pierre Zarski, hépato-gastroentérologue, Grenoble, CHU de Grenoble

## Audition

Docteur Florence Lacaille, pédiatre, Paris, CHU Necker (Annexe 2)

Professeur Vincent Leroy, hépato-gastro-entérologue, Créteil, CHU Henri Mondor

## Groupe de lecture

Docteur Hugues Aumaitre, infectiologue, Perpignan, CH Perpignan

Docteur Antoine Bachelard, infectiologue, Paris, CHU Bichat

Docteur François Bailly, hépatologue, Lyon, CHU Lyon

Docteur Camille Barrault, addictologue, Créteil, CH intercommunal de Créteil

Docteur Stéphane Chevalier, virologue, Créteil, CHU Henri Mondor

Docteur Laurent Cuissard, hépato-gastroentérologue libéral, La Réunion, Le Port

Docteur Françoise Etchebar, médecin généraliste-addictologue libéral, Pau

Docteur Thierry Fontanges, hépato-gastroentérologue libéral, Bourgoin Jallieu

Hugues Fischer, associatif TRT5

Docteur Bruno Girardet, médecin généraliste-addictologue, Châlons-sur-Saône

Docteur Marie-Noëlle Hilleret, hépatologue, Grenoble, CHU Grenoble

Docteur Patrick Ingiliz, infectiologue, Créteil, CHU Henri Mondor

Docteur Jean-Philippe Lang, psychiatre-addictologue, Strasbourg, CH Strasbourg

Docteur Olivier Lefebvre, médecin généraliste, Le Kremlin-Bicêtre, CHU Le Kremlin-Bicêtre – Comède

Professeur Ariane Mallat, hépatologue, Créteil, CHU Henri Mondor

Docteur Fadi Meroueh, médecin généraliste-addictologue, Montpellier

Docteur Laurent Michel, psychiatre-addictologue, Paris

David Michels, associatif Aides

Docteur Anne Minello, hépatologue, Dijon, CHU Dijon

Docteur Jean-Marc Paulin, médecin généraliste libéral, Rodemack

Docteur Pascal Pineau, virologue, Paris, Institut Pasteur

Professeur Lionel Piroth, infectiologue, Dijon, CHU Dijon

Docteur Ghassan Riachi, hépatologue, Rouen, CHU Rouen

Professeur Dominique Roulot, hépatologue, Bobigny, CHU Avicennes

Professeur Dominique Salmon, infectiologue, Paris, Hôtel-Dieu

Professeur Christine Silvain, hépatologue, Poitiers, CHU Poitiers

Docteur Jean-Baptiste Trabut, addictologue, Créteil, GH Albert Chenevier-Henri Mondor

## Remerciements

Le CNS, l'ANRS-MIE et la HAS tiennent à remercier l'ensemble des participants cités ci-dessus.

# Abréviations et acronymes

---

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
Ac	Anticorps
ADN VHB	Charge virale du VHB
ADNccc	ADN circulaire covalamment clos / ADN superenroulé
AFP	Alpha-foetoprotéine
Ag	Antigène
Ag HBcr	Antigènes dérivés du gène codant pour la capsid
ALAT	Alanine amino-transférase
ANRS/MIE	Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales / Maladies infectieuses émergentes
ARN VHB	Acide ribonucléique du VHB
ASAT	Aspartate amino-transférase
CHC	Carcinome hépatocellulaire
EASL	European Association for the Study of the Liver
ETV	Entecavir
HAS	Haute Autorité de santé
HBIV	Immunoglobulines anti-HBs
IFN-PEG	Interféron pégylé
KASL	Korean Association for the Study of the Liver
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SA	Semaine d'aménorrhée
SASLT	Saudi Association for the Study of Liver diseases and Transplantation
TAF	Tenofovir alafenamide
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
TP	Taux de Prothrombine
TSH	Thyréostimuline
UI/mL	Unités internationales par millilitre
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VHD	Virus de l'Hépatite D
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine



---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

