



Recommandations des Bonnes Pratiques Médicales

ALD n° 23

Hépatite Chronique Virale B

Pathologie : Hépatites Chroniques

2016

PLAN

	Page
I- INTRODUCTION.....	6
1. Objet	
2. Contexte	
3. Processus / Méthodologie	
a- Cadre réglementaire	
b- Méthodologie générale	
c- Groupe de travail	
d- Recherche bibliographique	
II- Comment se définit l'hépatite chronique B ?.....	14
1. Définition	
2. Histoire naturelle de l'hépatite chronique B	
3. Définition des différents profils de l'hépatite chronique B	
a- Porteur chronique immunotolérant	
b- Hépatite chronique active à virus sauvage ou à Ag HBs (+)	
c- Hépatite chronique active à virus mutant pré-core ou à AgHBs(-)	
d- Porteur chronique inactif	
e- Infection virale B occulte	
4. Facteurs de risque de transmission de l'infection virale B	
III- Quel est le bilan initial à réaliser devant la découverte d'un portage chronique du virus B ?.....	20
1- Bilan virologique	
2- Bilan biochimique	
3- Echographie abdominale	
4- Evaluation de la fibrose	
a- Ponction biopsie hépatique	

b- Méthodes non invasives

- Tests sanguins
- Elastométrie impulsionnelle « Fibroscan »
- Combinaison des 2 tests

IV- Quels sont les patients candidats au traitement antiviral B ?.....29

1- Qui ne pas traiter ?

2- Qui traiter ?

a- Hépatite chronique B à virus sauvage ou à mutant pré-core

b- Cirrhose

***Cirrhose compensée**

***Cirrhose décompensée**

c- Autres indications

V- Comment traiter les patients ?..... 32

1. Buts du traitement

2. Les moyens

a- Traitement médical : molécules antivirales

***Interféron alpha (IFN)**

***Analogues nucléos(t)idiques (NUCs)**

***Traitement associant l'IFN et les NUCs**

b-Transplantation hépatique

3. Bilan préthérapeutique

4. Facteurs prédictifs de bonne réponse

5. Stratégie du traitement

a- Traitement de l'hépatite chronique B Ag HBe (+) et Ag HBe (-)

b- Traitement de la cirrhose compensée

c- Traitement de la cirrhose décompensée

d- Traitement des patients transplantés

6. Education thérapeutique

VI- Comment surveiller les patients traités et non traités ?..... 48

1. Surveillance des patients traités

- a- Objectifs
- b- Professionnels impliqués
- c- Fréquence des consultations
 - Objectifs
 - Surveillance de la tolérance du traitement
 - *Interféron
 - *NUCs
 - * Surveillance de l'efficacité
 - *Interféron
 - *NUCs
- d- Echec thérapeutique

2. Surveillance des patients non traités

- a-Surveillance des patients immunotolérants
- b-Surveillance des patients porteurs inactifs
- c-Surveillance des patients ayant une hépatite B sans cirrhose
- d-Surveillance des patients ayant une cirrhose virale B

3. Dépistage du carcinome hépatocellulaire

VII- Comment traiter les populations spéciales ?.....57

1-Traitement des patients co-infectés :

- a-Co-infection HVB-HVD
- b-Co-infection HVB-HIV
- c-Co-infection HVB-HVC

2-Traitement prophylactique des patients candidats à un traitement immunosuppresseur ou chimiothérapie ou greffe de moelle

3- Traitement des patients hémodialysés et transplantés rénaux

4-Traitement des patients ayant des manifestations extra-hépatiques

5- Traitement de la femme enceinte ayant une hépatite B

VIII- Prévention	66
1- Vaccination	
2- Immunoglobulines antiHBs	
3- Dépistage	
4- Autres mesures	
IX- Références.....	75
X- Abréviations.....	84

I-INTRODUCTION

1. Objet

L'objectif de ce guide de bonne pratique est d'être un outil pragmatique auquel le médecin traitant peut se référer pour la prise en charge des patients atteints d'une hépatite virale chronique B (HVB). Pour ceci, un groupe de travail a développé, discuté et validé un certain nombre de recommandations afin d'établir une stratégie de prise en charge de l'hépatite virale chronique B, avec le souci de proposer au patient toutes les possibilités de traitement que le développement scientifique puisse offrir. Il est fondé sur les recommandations pour la pratique clinique (RPC) et/ou les conférences de consensus (CDC) disponibles.

Le but est de proposer une référence qui puisse aider dans la décision médicale pour une prise en charge la plus optimale d'un patient souffrant d'une affection de longue durée (ALD) au titre de l'ALD n° : Hépatite virale chronique B (HVB).

Cependant, ce guide ne peut pas envisager tous les cas spécifiques: toutes les comorbidités, les différents cas de non-réponse du patient au traitement; par ailleurs il n'aborde pas les protocoles de soins hospitaliers. Il ne revendique donc pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Ces recommandations constituent la structure générale de la prise en charge de l'hépatite chronique B et seront remises à jour en fonction de la validation de nouvelles études scientifiques.

2. Contexte

L'hépatite virale chronique B constitue un réel problème de santé publique dans le monde en raison de la gravité potentielle de cette infection et le risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. On estime qu'il

existe 2 milliards de patients infectés par le virus B et 350 millions de porteurs chroniques du virus B.

Au Maroc, aucune étude épidémiologique nationale n'est disponible. Cependant, nous sommes un pays à endémicité intermédiaire pour le virus B et une fréquence de portage chronique du virus B est rapportée dans 1,5 à 3 % chez les donneurs de sang. Ceci doit être confirmé par des études à l'échelle nationale afin de dégager la prévalence réelle de cette pathologie au Maroc.

Le groupe de travail juge que ces études sont indispensables, afin de mieux fonder des recommandations pour la prise en charge de l'hépatite chronique B.

Recommandation 1:

- L'hépatite B est un problème de Santé Publique au Maroc

-Le Maroc est un pays à endémicité intermédiaire avec une prévalence de l'Ag HBs de 1,5 à 3% chez les donneurs de sang

Niveau C

Recommandation 2 :

Il faut des études épidémiologiques nationales sur la prévalence réelle du portage chronique du virus B au Maroc

Accord professionnel

L'histoire naturelle de l'infection virale B est bien connue. L'infection initiale par le VHB est le plus souvent asymptomatique mais peut évoluer dans 0,1 % à 1 % des formes aiguës vers une hépatite fulminante souvent mortelle en l'absence de greffe du foie. Après cet épisode aigu, symptomatique dans 70 % ou asymptomatique dans 30%, l'hépatite B évolue vers la guérison dans 90-95% mais, passe à la chronicité dans 5 à 10 % des cas et le risque dans ce cas est l'évolution vers la cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire qui sont

responsables de plus d'un million de décès par an et représentent actuellement 5 à 10% des indications de la transplantation hépatique.

Recommandation 3 :

- Le virus B est responsable de 10% des cas d'hépatite chronique et de 90% des cas d'hépatite aigue Niveau A
- L'hépatite B est une cause majeure de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire Niveau A

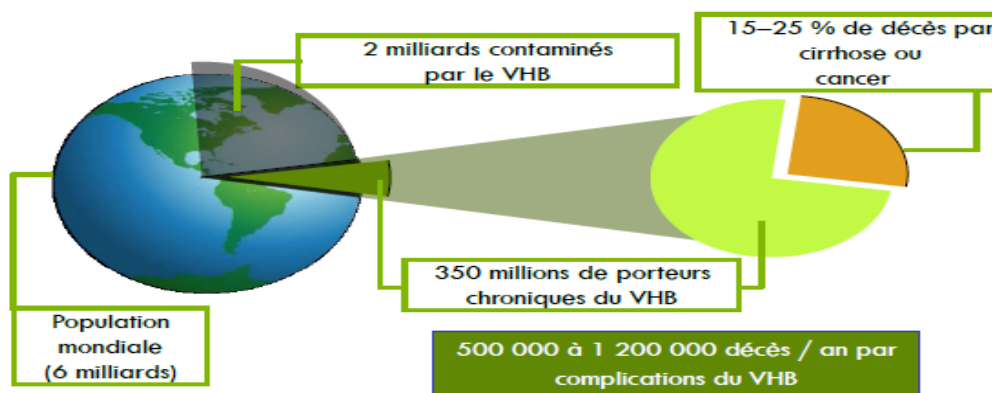
Au stade de cirrhose, la personne est exposée à des complications graves liées à l'insuffisance hépatocellulaire et/ou à l'hypertension portale (ascite, rupture de varices oesophagiennes, encéphalopathie hépatique...) et le carcinome hépatocellulaire (CHC).

La prise en charge de la cirrhose décompensée et du CHC est lourde nécessitant des centres spécialisés et du personnel qualifié. De plus, cette prise en charge est coûteuse. En effet, la transplantation hépatique constitue selon les indications le seul traitement radical dans de telles situations. Cette transplantation hépatique est en cours de développement au Maroc mais nécessite le recours à un traitement à vie par des immunosuppresseurs pour éviter le rejet et une surveillance à court, moyen et long terme voire à vie.

Les études des coûts de prise en charge de l'hépatite chronique B au stade de complications ne font que plaider pour une prise en charge précoce de la maladie.

Impact clinique de l'hépatite B dans le monde

50% de la population mondiale vit dans une zone de prévalence élevée



Lavanchy D. J Viral Hepatitis 2004; 11: 97-107

L'enjeu actuel porte sur la vaccination des sujets à risque, le dépistage et la prise en charge des patients infectés afin de prévenir les complications.

Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été réalisés pour cette hépatopathie, non seulement dans le domaine de l'épidémiologie avec une meilleure connaissance des génotypes, dans le domaine de la virologie avec la quantification de la virémie par PCR en temps réel et la quantification de l'Ag HBs mais surtout dans le domaine du traitement avec la découverte de nouveaux et puissants agents antiviraux. Toutefois, ce traitement est onéreux et pose dans notre pays de réels problèmes de coût et de disponibilité de certains analogues et des immunoglobulines antiHBs.

Le virus B peut infecter des sous-groupes particuliers (hémodialysés, co-infectés HIV, femme enceinte...) ce qui nécessite une prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée en multidisciplinarité.

Nous pensons que la prise en charge d'une infection chronique B constitue un volet dans la prévention de cette endémie. En effet, en présence d'un vaccin efficace, la prévention du fléau hépatite B comporte deux volets : le premier est d'éviter l'infection par le virus B par une éducation sanitaire aussi bien

individuelle que collective. Il est donc nécessaire de développer des programmes nationaux dans ce sens. Le deuxième volet consiste à réduire le réservoir du virus, en l'occurrence par le traitement des patients candidats.

Si le dépistage et le suivi peuvent être assurés par le praticien non spécialiste, le diagnostic de gravité, le traitement et sa gestion sont du ressort du spécialiste.

3. Processus / Méthodologie

a. Cadre réglementaire

La convention de partenariat signée le 08 Janvier 2007 entre le Ministère de la Santé, l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie et la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM), et intégrée par le Conseil National de l'Ordre des Médecins en tant que partie signataire le 30 Mai 2007, confie à la SMSM et à son conseil d'administration (représentant de l'ensemble des sociétés savantes à caractère national) la mission d'encadrer et de coordonner les travaux des groupes de travail chargés d'élaborer les recommandations de bonnes pratiques médicales. Ces dernières, une fois validées, seront retenues comme référentiels de prise en charge de maladies dans le cadre de l'Assurance Maladie Obligatoire.

C'est dans ce cadre que le groupe de travail ALD n° : Hépatite virale chronique B a été mis en place par le conseil d'administration de la SMSM et que la présidence de ce groupe a été confiée à la Société Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif.

Cette convention stipule que les recommandations de bonnes pratiques médicales doivent obéir aux termes de références et aux canevas standards prévus par la dite convention. Ces recommandations doivent être régulièrement actualisées en fonction des données nouvelles de la science.

b. Méthodologie générale

Les sociétés savantes des différentes spécialités (qui composent le groupe de travail) ont été consultées par la Société Marocaine des Sciences Médicales pour proposer des représentants susceptibles de participer au groupe de travail et au groupe de lecture.

Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

c. Groupe de travail

Le groupe de travail a regroupé des experts de compétence (Hépto-gastro-entérologues, internistes, néphrologues, généralistes...) de mode d'exercice (hospitalo-universitaire, libéral ou hospitalier) et d'origine géographique divers.

Le groupe de travail est dirigé par un coordinateur.

Composition du groupe de travail :

Nom Prénom	Spécialité	Secteur	Institution
Pr Badre Wafae	Hépto-Gastroentérologie	Public	CHU Ibn Roch
Pr Bono Wafae	Médecine interne	Public	CHU Fés
Pr Benazzouz Mustapha	Hépto-Gastroentérologie	Libéral	Rabat
Dr Doghmi Najlaa	Généraliste	Public	Rabat
Dr Essaifi Latifa	Hépto-Gastroentérologie	Public	Rabat
Dr El Fassi Saad	Néphrologie	Libéral	Rabat
Dr Halimi Abdelilah	Hépto-Gastroentérologie	Libéral	Casablanca
Dr Honsali Fatiha	Hépto-Gastroentérologie	Public	Rabat
Pr Kabbaj Nawal	Hépto-Gastroentérologie	Public	CHU Ibn Sina
Pr Krati Khadija	Hépto-Gastroentérologie	Public	CHU Ibn Tofail
Dr Saoui Karima	Hépto-Gastroentérologie	Public	Kénitra
Pr Seffar Meryem	Biologie	Public	CHU Ibn Sina

Les membres du groupe de travail ont participé à des réunions de présentations et de discussions et ont élaboré des recommandations adaptées à notre pays en répondant à sept questions qui sont les suivantes :

1-Comment se définit l'hépatite chronique B ?

2-Quel est le bilan initial à réaliser devant la découverte du portage chronique du VHB ?

3-Quels sont les patients candidats au traitement antiviral B ?

4-Comment traiter les patients ?

5-Comment surveiller les patients traités et non traités ?

6-Comment traiter les populations spéciales ?

7-Quelle prévention ?

Les recommandations et le texte long ont été discutés et corrigés en plusieurs séances de travail par les membres du groupe. Une dernière lecture a été présentée en plénière par le groupe de travail, puis a été corrigé et validé par un comité de lecture.

Composition des membres du comité de lecture :

Nom Prénom	Spécialité	Secteur	Institution
Pr Afifi Rajae	Hépatogastroentérologie	Public	CHU Ibn Sina
Pr Aouragh Aziz	Hépatogastroentérologie	Public	Hôpital Militaire Mohammed V
Pr Aqodad Nouredine	Hépatogastroentérologie	Public	CHU Fés
Dr Boutaleb Mohammed	Hépatogastroentérologie	Libéral	Casablanca
Pr Hliwa Wafaa	Hépatogastroentérologie	Public	CHU Ibn Rochd
Dr Jebrane Naima	Hépatogastroentérologie	Public	Casablanca
Dr Maaouni Salima	Hépatogastroentérologie	Public	Casablanca
Dr Nadir Salwa	Hépatogastroentérologie	Libéral	Casablanca
Dr Tahiri Mohamed	Hépatogastroentérologie	Public	CHU Ibn Rochd
Pr Zahi Ismaili	Hépatogastroentérologie	Public	CHU Oujda

d. Recherche bibliographique

Une recherche bibliographique a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE et Cochrane Library. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise sur une période de 15 ans.

Les recommandations concernant ce thème ont été établies par le groupe de travail selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposées par l'ANAES. Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique.

Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (voir tableau ci-dessous). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été établies à partir d'un accord professionnel fort pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Tableau 1: Niveau d'évidence des recommandations

Niveau	Niveau de preuves scientifiques
Ia	Meta-analyse et études randomisées contrôlées
Ib	Au moins une étude randomisée
IIa	Au moins une étude non randomisée
IIb	Au moins une étude avec bonne méthodologie quasi expérimentale
III	Etude descriptive, cas témoin, étude de cas
IV	Opinion d'experts, rapport de commission d'experts

Tableau 2 : Grade des recommandations

Grade	Recommandation
A (niveau d'évidence Ia Ib)	Au moins une étude randomisée contrôlée, littérature de bonne qualité.
B (niveau d'évidence IIa IIb III)	Etudes non randomisées.
C (niveau d'évidence IV)	Comité d'experts et/ou avis d'experts. Absence d'études cliniques de bonne qualité.
GPP (Good Practice Point)	Bonnes pratiques, expériences cliniques du groupe de travail

II- Comment se définit l'hépatite virale chronique B ?

1- Définition :

L'hépatite B est une maladie virale à tropisme hépatique potentiellement grave. Sa forme aiguë évolue vers la guérison dans 90% des cas. Sa forme chronique est définie par la persistance de l'antigène HBs (Ag HBs) six mois après la contamination.

Recommandation 4:

L'hépatite virale chronique B est définie par la persistance de l'Ag HBs 6 mois après la contamination

Niveau A

2- Histoire naturelle :

L'histoire naturelle de l'HVB est très complexe et variable selon les individus. Il est classique de distinguer 5 phases qui ne surviennent pas nécessairement de manière séquentielle :

- **Une phase initiale** dite *d'immunotolérance ou de tolérance immunitaire*, caractérisée par une forte réplication virale, la positivité de l'Ag HBe (Ag HBe), des transaminases normales et

l'absence de lésions histologiques ou rarement des lésions d'activité nécrotico-inflammatoire minimales. Cette phase est plus fréquente et dure plus longtemps chez les patients contaminés à la naissance ou dans les premières années de la vie. En raison d'une forte virémie, ces patients sont très contagieux, notamment pour leur entourage.

- **Une deuxième phase** dite *de clearance immunitaire ou de réaction immunitaire* chez les patients positifs pour l'Ag HBe est caractérisée par une faible répllication virale, une élévation ou une fluctuation des transaminases et des lésions d'activité histologique nécrotico-inflammatoire modérées à sévères. A ce stade, la fibrose évolue rapidement avec un risque élevé de constitution d'une cirrhose. Cette phase correspond à la mise en place d'une réaction immune à l'origine d'une lyse des hépatocytes infectés. Elle peut survenir après plusieurs années d'immunotolérance. C'est à cette phase que les traitements antiviraux sont indiqués. Cette phase est plus fréquente chez les sujets contaminés à l'âge adulte.
- **Une troisième phase** dite *de contrôle immunitaire ou phase de portage inactif*, peut suivre la séroconversion HBe qui se caractérise par une faible voire indétectable charge virale, des transaminases normales et une disparition de l'activité histologique, néanmoins si une cirrhose est installée elle ne régresse pas. Selon la définition du portage inactif, les transaminases doivent être toujours normales et l'ADN du VHB doit être < 2000 UI/ml. Toutefois, certains porteurs inactifs peuvent avoir un ADN du VHB > 2000 UI/ml mais $< 20\ 000$ UI/ml et des transaminases strictement normales. Une perte de l'Ag HBs et une séroconversion HBs peut survenir spontanément dans 1 à 3% des cas par an généralement après plusieurs années de négativation de l'ADN viral B.

La biopsie hépatique n'est pas nécessaire. L'évaluation de la fibrose hépatique par les méthodes non invasives est utile pour différencier un portage chronique inactif d'une hépatite chronique active à Ag HBe négatif. La quantification de l'Ag HBs montre dans la majorité des cas un titre < 1000 UI/ml ce qui peut constituer un argument supplémentaire pour le diagnostic. A noter que pendant cette phase une réactivation peut survenir en particulier en cas d'une immunosuppression.

- **Une quatrième phase** dite *d'hépatite chronique B antigène HBe négatif*, cette phase suit la séroconversion de l'Ag HBe à l'Ac anti-HBe durant la phase de réactivité immune, mais peut survenir après plusieurs années de portage inactif. C'est une phase plus tardive de l'histoire naturelle de l'HVB. Elle est caractérisée par des périodes de réactivation avec un taux fluctuant de la charge virale B et des transaminases et à l'histologie du foie, une hépatite chronique active. Ces patients sont Ag HBe négatif et ont des variants du VHB avec des substitutions nucléotidiques au niveau de la région pré-C/C ou du promoteur de la région C du génome viral rendant le VHB incapable d'exprimer, totalement ou en partie, l'AgHBe. Ces patients ont un faible taux de rémission spontanée. Il est primordial, mais parfois difficile, de les distinguer des vrais porteurs inactifs.
- **Une cinquième phase** dite *antigène HBs négatif ou hépatite B occulte*, correspond à des patients négatifs pour l'AgHBs. Durant cette phase après perte de l'Ag HBs, un faible niveau de réplication du VHB peut persister avec un ADN VHB détectable dans le foie. Dans ce cas, l'ADN VHB sérique est indétectable dans le sang et les anticorps anti-HBc avec ou sans anticorps anti-HBs sont présents. Il existe une réduction du risque de cirrhose, de décompensation de la maladie hépatique et de carcinome

hépatocellulaire. La signification clinique de l'infection occulte par le VHB n'est pas claire. L'immunosuppression acquise ou thérapeutique peut conduire à une réactivation virale chez ces malades. Si une cirrhose s'est développée avant la perte de l'Ag HBs, ces patients sont à risque de complications de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

3- Définition des différents profils évolutifs :

En fonction de l'histoire naturelle, on distingue cinq types de portage chronique du VHB en fonction du profil sérologique, des transaminases et de la virémie.

a-Porteur chronique immunotolérant:

Recommandation 5 :

Il se définit par :

- Ag HBs (+), Ac antiHBc (+) de type Ig G, Ag HBe (+)
 - Transaminases : strictement normales
 - ADN VHB : très élevée $> 7 - 8 \log \text{ UI/ml}$ ou $> 10^7 - 10^8 \text{ copies/ml}$
 - PBF n'est pas recommandée et il n'y a pas d'indication au traitement sauf chez les patients âgés de plus de 30 ans ou ayant des antécédents familiaux de cirrhose ou de CHC qui doivent bénéficier d'une évaluation des lésions histologiques.
- Niveau A

b-Hépatite chronique active à Ag HBe (+) ou à virus sauvage :

Recommandation 6 :

Elle se définit par :

- Ag HBs (+) > 6 mois, Ac antiHBc (+) de type Ig G, Ag HBe (+), Ac antiHBe (-)
- Transaminases : élevées de façon intermittente ou persistante
- ADN VHB $> 2000 \text{ UI/ml}$ ou $> 10^4 \text{ copies/ml}$

- PBF : Activité ≥ 2 et/ou Fibrose ≥ 2 (selon le score Métavir)

C'est-à-dire présence d'une activité modérée à sévère et/ou d'une fibrose modérée à sévère

Niveau A

C- Hépatite chronique active à Ag HBe (-) ou à virus mutant précore:

Généralement due à la présence majoritaire d'un VHB présentant une mutation pré-C ou dans la région promotrice du core.

Recommandation 7 :

Elle se définit par :

- Ag HBs (+) > 6 mois, Ac antiHBc (+) de type Ig G, Ag HBe (-),

Ac antiHBe (+)

- Transaminases : élevées de façon intermittente ou persistante

- ADN VHB > 2000 UI/ml ou > 10^4 copies/ml

- PBF : Activité ≥ 2 et/ou Fibrose ≥ 2 (selon le score Métavir), C'est-à-dire présence d'une activité modérée à sévère et/ou d'une fibrose modérée à sévère

Niveau A

d-Porteur chronique inactif:

anciennement appelé porteur « sain »

actuellement, aussi appelé portage à faible réplication virale

Recommandation 8:

Il se définit par:

- Ag HBs (+), Ac antiHBc (+) de type Ig G, Ag HBe (-), Ac antiHBe (+)

- Transaminases : strictement normales et une ADN VHB < 10^4 copies/ml ou < 2000 UI/ml, parfois < 20 000 UI/ml pendant une durée minimale d'une année

- Taux d'Ag HBs (par chimioluminescence) la plus souvent < 1000 UI/ml

- Examen clinique, bilan biologique et échographie hépatique sont normaux

- La PBF n'est pas recommandée
- Il n'y a pas d'indication au traitement
- Les méthodes non invasives sont importantes pour confirmer l'absence de fibrose significative ou pour éliminer une cirrhose

Niveau A

e-Infection virale B occulte:

Elle se définit par la présence d'une répllication virale (ADN positif quelque soit le taux, en général le taux est faible) en l'absence d'AgHBs voire en l'absence de tous les marqueurs sérologiques du VHB.

4- Facteurs de risque de transmission de l'infection virale B:

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus transmis par le sang contaminé, soit par contact direct, soit par l'intermédiaire d'un objet contaminé. Le VHB est également transmis par voie sexuelle et de la mère à l'enfant.

Si le risque de transmission par voie transfusionnelle est devenu nul, il reste toujours important chez les usagers de drogues intraveineuses.

Le risque de transmission du VHB, la répartition de ses différents modes de contamination et l'âge à la contamination varient fortement selon les zones géographiques du fait de niveau de prévalence très différents et des mesures de prévention mises en place. Par ailleurs le passage à la chronicité est extrêmement lié à l'âge à la contamination, variant de 90% en cas de transmission périnatale (lorsque la mère est positive pour Ag HBe) à moins de 5% lorsque la contamination survient à l'âge adulte.

Grâce aux progrès réalisés en matière de sécurité transfusionnelle, le risque de transmission du VHB par transfusion est devenu très faible. Bien que le renforcement des précautions universelles d'asepsie et la vaccination du personnel soignant aient réduit le risque de transmission du VHB en milieu de soins, cette transmission reste possible. Les usagers de drogues par voie intraveineuse sont également à risque d'infection par le VHB par le partage du

matériel d'injection. Enfin, le rôle des actes de tatouage et de piercing dans la transmission du VHB est possible, surtout s'ils sont réalisés dans des conditions d'asepsie non optimales.

Recommandation 9:

Le virus B est transmis par le sang (contamination directe ou indirecte), par voie sexuelle et de la mère à l'enfant

Niveau A

Recommandation 10 :

-Le risque de transmission du VHB par transfusion est devenu très faible après 1999

-Les autres modes de contamination sont :

*l'usage de drogue par voie intraveineuse ou nasale

* les actes de tatouage, de piercing

* la transmission nosocomiale : hémodialyse....

Niveau C

Recommandation 11 :

Les modes de transmission possibles du virus B au Maroc sont :

- La circoncision
- Les soins dentaires non médicalisés
- Les campagnes de vaccination avec utilisation de matériel réutilisable
- Certaines pratiques traditionnelles : tatouage, scarification, barbier

Niveau C

III. Quel est bilan initial à réaliser lors de la découverte d'un portage chronique du virus B ?

L'évaluation initiale des patients atteints d'une HVB comporte un interrogatoire, un examen clinique minutieux et une combinaison de tests

biochimiques, sérologiques, virologiques, histologiques et/ou de marqueurs non invasifs en fonction du statut sérologique du patient.

Recommandation 12:

Le bilan initial d'évaluation de la maladie hépatique doit comporter :

1- Un bilan virologique:

- **Les marqueurs viraux B: Ag HBs, anti HBc de type IgM et IgG, Ag HBe et anti HBe**
- **La quantification de l'ADN sérique du VHB** : C'est un des éléments capitaux dans l'évaluation de l'hépatopathie.
 - **Une charge virale B est élevée si $> 7 \log$**
 - **Une charge virale B est basse si $< 7 \log$**
- **La recherche de co-infection(s)** : Ac antiHVC, Ac antiHIV1+2, Ag Delta
Ac antiHVD

Recommandation 13 :

- La quantification de l'ADN viral B doit être réalisée par une technique de PCR en temps réel avec un seuil de détection de 10 à 15 UI/ml.

Niveau B

- La valeur de l'ADN viral B doit être exprimée en UI/ml et en log UI

Niveau B

2-Un bilan biologique:

Recommandation 14 :

Le bilan biologique doit comporter

- **Les transaminases** : ALAT, ASAT
- **Les GGT, PAL, la bilirubinémie totale, conjuguée et non conjuguée**
- **Le taux de prothrombine, l'INR** (pour calculer le score de MELD en cas de cirrhose)

- **L'électrophorèse des protéides**
- **La numération formule sanguine et le taux des plaquettes**
- **Un Bilan métabolique** : à la recherche de co-morbidité, il doit comporter :
glycémie à jeûn, cholestérol Total, cholestérol HDL, cholestérol LDL
triglycérides, ferritine Niveau B

3- Une échographie abdominale:

Recommandation 15 :

Une échographie abdominale doit être réalisée à la recherche de signes de cirrhose et/ou d'hypertension portale et/ou de CHC

Niveau A

4- Une évaluation de la fibrose:

Une évaluation de la fibrose est nécessaire chez les patients qui présentent une hépatite chronique B active pour estimer le pronostic, en terme de morbidité et de mortalité et décider ou non de la mise en route d'un traitement.

Cette évaluation de la fibrose peut se faire par 2 types de méthodes, une méthode invasive représentée par la ponction biopsie du foie qui est l'examen de référence et des méthodes non invasives représentées par des tests sanguins et l'élastométrie impulsionnelle ou Fibroscan qui ont pris une importance croissante dans la prise en charge des patients.

*** Ponction biopsie du foie (PBH):** elle a été longtemps considérée comme le gold standard pour l'évaluation de la fibrose hépatique. C'est le seul examen qui permet d'évaluer directement l'atteinte anatomique du foie et d'apprécier les modifications architecturales. Les lésions histologiques se répartissent en 2 catégories principales : lésions de nécrose et d'inflammation qui définissent l'activité d'une hépatite (ou grade) et les lésions de fibrose associées aux remaniements architecturaux (ou stade) qui sont les

conséquences des lésions nécrotico-inflammatoires. La sévérité des lésions histologiques d'activité et de fibrose est appréciée par des scores semi-quantitatifs dont les plus utilisés sont le score Métavir et le score d'Ishak. Le score Métavir est plus robuste, et il est associé à une évaluation de routine. De plus, la PBH permet de mettre en évidence des lésions évoquant l'origine virale B et des lésions associées (stéatose, stéato-hépatite, dépôt de fer...). Cependant, la PBH a ses limites et ses propres difficultés, c'est pour cela qu'elle doit être qualifiée d'examen de référence plutôt que de gold standard.

- Voies de réalisation et critères de qualité de la PBH :

La PBH peut être réalisée par voie intercostale, par voie transjugulaire si contre-indication à la voie intercostale ou par voie laparoscopique si le patient est candidat à une chirurgie abdominale.

Les critères de qualité de la PBH sont basés sur la taille qui doit être > 15 mm avec un nombre d'espaces porte supérieur à 6

- Lésions histologiques évocatrices d'une infection virale B :

A côté des lésions d'activité et de fibrose, la PBH en matière d'hépatite chronique B permet de voir les lésions histologiques évocatrices d'une infection virale B qui sont : les hépatocytes en verre dépoli, un marquage cytoplasmique hépatocytaire HBs et un marquage nucléaire hépatocytaire HBc.

- Score histologique de Métavir :

Le score histologique Métavir comporte un grading de l'activité et un staging de la fibrose :

- Grade (Activité) : de A0 à A3 en fonction de l'intensité des lésions nécrotiques lobulaires et périportales
- Stade (Fibrose) : de F0 à F4 en fonction de l'extension de la fibrose

Recommandation 16:

- La PBH est l'examen de référence Niveau A
- Elle permet d'apprécier la sévérité des lésions nécrotico-inflammatoires (grade) et des lésions de fibrose (stade)
- Nous recommandons pour l'évaluation de l'activité et de la fibrose le score de Métavir Niveau B

Recommandation 17 :

La PBH est indiquée :

- Immunotolérant > 30 ans même en l'absence de rupture de tolérance, ou en cas d'antécédent familial de cirrhose et/ou de CHC
- ALAT > N de façon intermittente ou persistante
- ADN > 2000 UI/ml
- Autres causes de maladie du foie Niveau A

Recommandation 18 :

- La PBH n'est pas nécessaire en cas de signes cliniques, biologiques et/ou morphologiques ou endoscopiques de cirrhose.
- La PBH n'est pas nécessaire si ALAT > 2N et ADN VHB > 20 000 UI/ml Niveau A

*** Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose :**

- Intérêt de l'évaluation non invasive de la fibrose :

Les tests non invasifs de fibrose sont largement entrés dans la pratique clinique chez les patients atteints d'HVB et sont utilisés de la même façon que dans l'hépatite C.

L'évaluation non invasive de la fibrose peut se faire par 2 types de Méthodes qui sont validées en 2015 :

- Des tests sanguins (actitest-fibrotest ou Fibromètre ou autres) pour évaluer l'activité et la fibrose.
- Une imagerie (élastométrie impulsionnelle ou Fibroscan) pour évaluer la fibrose hépatique

D'autres alternatives récentes de mesure d'élasticité de la fibrose: ARFI, shear wave, élastographie/IRM) sont disponibles mais leurs critères de qualité pour une interprétation correcte ne sont pas bien définis.

- **Les tests sanguins :**

- **Performance diagnostique:**

Le Fibrotest a été le test sanguin le plus étudié dans l'hépatite B. Plusieurs études ont rapporté des AUROC variant entre 0,78 et 0,83 pour le diagnostic de fibrose significative et de 0,87 pour le diagnostic de cirrhose. Dans une étude récente, la performance diagnostique du Fibrotest, du Fibromètre et de l'Hépascore a été évaluée chez des malades atteints d'HVB ou d'HVC strictement appariés pour éviter le biais de spectre. La conclusion de cette étude était qu'il est possible de conclure que les performances diagnostiques globales des tests sanguins sont voisines dans l'HVB et dans l'HVC.

- **Elastométrie ou Fibroscan :**

La performance diagnostique globale du Fibroscan est similaire dans l'HVB et l'HVC.

Particularités liées à l'HVB :

- **Prévalence des stades de fibrose :**

Chez les patients ayant des ALT normales et ADN VHB < 20 000 UI/ml : la probabilité de fibrose significative est très faible, inférieure à 10%. Pour cette raison, l'EASL recommande d'utiliser un test non invasif pour s'assurer de l'absence de fibrose chez les patients ayant un profil de porteurs inactifs. En cas de test non invasif en faveur d'une fibrose significative (F> ou = 2) trouvée chez ces patients, la VPP est

plus faible. Castéra et al ont suggéré que la meilleure stratégie était de répéter le même test non invasif et d'effectuer une biopsie en cas de valeurs à nouveau élevées. Avec cette stratégie, le Fibroscan avait une meilleure performance que le Fibrotest.

- **Chez les malades ayant des ALT > 2N et une charge virale > 20 000UI/ml :** la prévalence de la fibrose significative est de l'ordre de 70%. La VPP d'un test non invasif sera dans ce contexte excellente. L'EASL recommande d'utiliser un test non invasif uniquement pour le diagnostic de cirrhose chez ces patients.

- **Impact de l'élévation des transaminases :**

Des pics d'hypertransaminasémie sont plus fréquemment observés dans l'hépatite B que dans l'hépatite C et pourraient donc être responsables d'une surestimation de la fibrose évaluée par le Fibroscan. Toutefois, les seuils de transaminases à partir duquel l'impact est significatif devaient être ajustés à partir d'une élévation des ALAT > 1,5N.

- **Quelles valeurs seuil utiliser ?**

D'après les dernières recommandations de 2015, chez les patients naïfs de traitement, l'interprétation du résultat du Fibroscan dépend du taux des transaminases :

***En cas de transaminases normales:**

- **Une valeur < 6 KPa** correspond à une fibrose non significative et une surveillance par Fibroscan est souhaitable si l'ADN VHB est > 2000 UI/ml
- **Une valeur > 9 KPa** correspond à une fibrose sévère ou une cirrhose
- **Une valeur comprise entre 6 - 9 KPa** correspond à une zone grise et une PBH est souhaitable si un traitement est envisagé

***En cas de transaminases élevées < 5N:**

- **Une valeur < 6 KPa** correspond à une fibrose non significative et une surveillance par Fibroscan est souhaitable si ADN VHB > 2000 UI/ml

- **Une valeur > 12 KPa** correspond à une fibrose sévère ou une cirrhose
- **Une valeur comprise entre 6 - 12 KPa** correspond à une zone grise et une PBH est souhaitable si un traitement est envisagé
- **Combinaison des 2 tests non invasifs :**
La combinaison des 2 tests non invasifs (FS et marqueurs sanguins) validée pour l'hépatite chronique C ne l'est pas encore pour l'hépatite chronique B.

Recommandation 19 :

- Les tests sanguins non invasifs et le fibroscan sont bien validés chez les patients ayant une hépatite chronique B avec une performance équivalente
Niveau A
- Leur performance est meilleure pour la détection de la cirrhose et de la fibrose significative

Recommandation 20 :

Le Fibroscan est la méthode non invasive standard pour la mesure de l'élasticité hépatique
Niveau A

Recommandation 21 :

Un traitement antiviral est indiqué pour les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose déterminée par les méthodes non invasives quelque soit la méthode et quelque soit le taux des transaminases
Niveau A

Recommandation 22 :

- Les tests sanguins utilisent des variables non spécifiques (alpha-2 macroglobuline, Haptoglobine, Gamma-glutamyl transpeptidase, Bilirubine...)

- Ne pas utiliser ces tests si l'un des paramètres peut être perturbé par une anomalie sans lien avec la fibrose hépatique (maladie de Gilbert, hémolyse, syndrome inflammatoire...)
- Le résultat de ces tests est une probabilité (de 0 à 1) d'avoir une fibrose significative (F2/F3/F4) Niveau A

Recommandation 23:

- Respecter les critères d'interprétabilité du Fibroscan : 10 mesures, ratio IQR/médiane < 30%, à jeûn
- Ne pas utiliser le Fibroscan (sonde M) en cas de:
 - * modification de l'élasticité hépatique non liée à la fibrose hépatique (insuffisance cardiaque droite, autres causes de congestion cardiaque...)
 - * taux des ALAT > 5N
 - * BMI > 30 Kg/m²
 - * cholestase extrahépatique

Niveau B

Recommandation 24:

- En cas de portage inactif :
 - un Fibroscan peut être demandé pour éliminer une fibrose significative ou une cirrhose Niveau A
 - il pourra être éventuellement répété tous les ans pour surveiller ces patients et ne pas les perdre particulièrement pour les porteurs inactifs ayant une ADN > 2000 UI/ml

Recommandation 25:

- En cas d'hépatite chronique active à Ag HBe(+) ou à Ag HBs (-):
 - Si transaminases > 2N et ADN VHB > 20000 UI/ml: 1 marqueur non invasif pour diagnostiquer une éventuelle cirrhose, la PBH n'est pas nécessaire
 - Dans les autres cas: faire PBH

Recommandation 26 :

- En cas de signes évocateurs de cirrhose :
La PBF n'est pas indispensable, un marqueur non invasif en l'occurrence le Fibroscan peut être réalisé pour confirmer la cirrhose et apprécier sa sévérité Niveau A

IV. Quels sont les patients candidats au traitement antiviral B ?

Qui traiter et qui ne pas traiter ?

1- Qui ne pas traiter ?

Recommandation 27 :

Ne sont pas à traiter :

- Les patients ayant une hépatite mimine
- Les porteurs inactifs
- Les patients immunotolérants < 30 ans Niveau A

2- Qui traiter ?

Le traitement est indiqué lorsque l'infection est associée à une hépatite chronique caractérisée par des lésions d'activité et de fibrose significatives c'est à dire modérée à sévère.

L'indication du traitement doit prendre en considération que les traitements actuels ne permettent pas une élimination virale complète, mais seulement

une inhibition de la réplication virale.

Recommandation 28 :

L'indication thérapeutique d'une HVB dépend de 3 critères essentiels qui sont:

- la sévérité de la maladie hépatique qui est appréciée au mieux par l'étude histologique de la PBH en évaluant le degré d'activité (lésions de nécrose et d'inflammation) et de fibrose ou par les marqueurs non invasifs
- le taux des transaminases
- et l'ADN virus B Niveau C

Un traitement doit être envisagé si le taux d'ADN du VHB est > 2000 UI/ml, si le taux de l'ALAT est plus élevé que la limite supérieure de la normale et si la sévérité de la maladie hépatique évaluée par une biopsie hépatique montre une activité modérée à sévère ($A >$ ou égale à 2) et/ou une fibrose au moins modérée ($F >$ ou égale à 2) (Score Métavir). Si les critères d'ADN du VHB et la sévérité des lésions histologiques sont présents, le traitement pourra être débuté même si le taux de l'ALAT est normal.

Tous les guidelines recommandent de débiter le traitement aussi tôt que possible chez les patients ayant une maladie hépatique sévère engageant le pronostic vital : insuffisance hépatique aigue, cirrhose décompensée ou exacerbation sévère d'une hépatite chronique B ; De plus, chez les patients nécessitant une transplantation hépatique, la virosuppression diminue le risque de réinfection du greffon après transplantation.

Les indications du traitement sont généralement les mêmes chez les patients ayant une hépatite chronique à AgHBe positif ou négatif.

Le traitement est indiqué dans les situations suivantes :

1- Hépatite chronique B à virus sauvage (Ag HBe (+) ou à mutant précore (Ag HBe (-)):

Recommandation 29:

Le traitement est indiqué si :

- ADN VHB > 2000 UI/ml , fibrose (F) > 1 ou activité (A) > 1 même si le taux des ALAT est normal
- ADN VHB > 20 000 UI/ml et ALAT > 2 N

⇒ Débuter un traitement antiviral sans faire de PBH

Faire un marqueur non invasif pour éliminer une cirrhose

Niveau A

2- Cirrhose :

a- Cirrhose compensée :

Recommandation 30 :

Le traitement antiviral est indiqué lorsque l'ADN VHB est détectable, ceci quelque soit sa valeur et quelque soit le taux des transaminases.

Niveau B

b-Cirrhose décompensée :

En cas de cirrhose décompensée ou compliquée: quelle que soit le type de complication de la cirrhose (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie digestive, carcinome hépatocellulaire), dans ce cas, il faut prendre en charge de manière spécifique ces complications et évaluer l'ADN VHB, si elle est détectable quelque soit son taux. Dans ce cas, le traitement antiviral constitue une urgence. Le patient doit être premièrement inscrit sur la liste de transplantation hépatique car une transplantation hépatique est souvent discutée à plus ou moins long terme, un traitement antiviral B est indiqué lorsque la virémie est détectable ceci quelque soit son taux afin d'obtenir un effet antiviral qui

peut s'associer à une amélioration spectaculaire de la maladie hépatique pouvant améliorer la fonction hépatique du patient et le faire retirer de la liste d'attente de la greffe.

Recommandation 31 :

- Un traitement antiviral est indiqué en cas de cirrhose décompensée lorsque l'ADN VHB est détectable quelque soit son taux
- Le traitement antiviral constitue une urgence
- Le patient doit être inscrit sur la liste de transplantation hépatique

Niveau A

3- Autres indications :

Les autres indications du traitement antiviral concernent :

- les patients hémodialysés ou transplantés rénaux
- les patients co-infectés HVB-HVD, HVB-HVC ou HVB-HIV
- les patients candidats à un traitement par chimiothérapie ou immunosuppresseur(s) ou greffe de moelle osseuse
- les patients ayant des manifestations extra-hépatiques du VHB
- les patientes enceintes ayant une hépatite chronique B

Ces indications seront détaillées dans le chapitre « traitement des populations spéciales »

V. Comment traiter les patients ?

1-Buts du traitement :

Les buts du traitement sont l'amélioration de la survie et de la qualité de vie en empêchant la progression vers la cirrhose, la décompensation, le carcinome hépatocellulaire et le décès. Ceci ne peut être obtenu que par une suppression prolongée de la réplication virale et la rémission des lésions hépatiques.

Cependant, il est impossible d'éradiquer complètement l'infection par le VHB, en raison de la persistance d'ADNccc (ADN circulaire, clos de façon covalente, équivalent d'un minichromosome viral) dans le noyau des hépatocytes infectés. De plus, le VHB peut s'intégrer dans le génome de l'hôte ce qui peut favoriser l'oncogénèse et le développement d'un carcinome hépatocellulaire.

Recommandation 32 :

Le but du traitement dépend du type d'hépatite chronique active :

* En cas d'hépatite chronique à Ag HBe (+) :

- obtenir la négativation de l'ADN VHB
- la perte de l'Ag HBe et la séroconversion HBe

*En cas d'hépatite chronique à Ag HBe (-) :

- obtenir la négativation de l'ADN VHB
- la perte de l'AgHBs et au mieux une séroconversion HBs

Niveau A

2- Les Moyens:

a- Traitement médical : molécules antivirales

• Différentes classes et mode d'action :

Le traitement de l'HVB repose sur 2 classes de médicaments : l'interféron (IFN) alpha et les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (NUC).

✓ IFN alpha : standard (Introna, Roféron) et pégylé (Pégasys)

Le premier traitement disponible a été l'IFN alpha 2-b standard administré à raison de 9 millions d'unités 3 injections sous cutanées par semaine. Il a été remplacé par l'IFN pégylé constitué d'IFN standard conjugué à du polyéthylène glycol aboutissant à une augmentation importante de sa demi vie et une concentration plasmatique d'IFN plus stable et prolongée permettant une injection par semaine à raison de 180µg/semaine.

La tolérance de l'IFN pégylé est globalement comparable à celle de l'IFN standard. Seul l'INF pégylé alpha-2a (Pégasys) a été approuvé dans le traitement de l'HVB. L'IFN alpha, par ses propriétés immnomodulatrices et antivirales, stimule les réponses immunitaires spécifiques du VHB et inhibe la réplication virale.

✓ **Les analogues nucléos(t)idiques (NUCs) :**

Le 1^{er} NUC disponible a été la Lamivudine, analogue nucléosidique, suivi de l'Adéfovir, analogue nucléotidique. En raison de leur faible barrière génétique de résistance, ils ont été remplacés par les NUCs de 2^{ème} génération à barrière génétique de résistance élevée, la Telbivudine, l'Entécavir et le Ténofovir. Le mode d'action des NUCs est l'inhibition de la polymérase (ou réverse transcriptase) du VHB, qui permet une virosuppression complète dans l'immense majorité des cas. Cependant, l'action directe sur l'ADNccc ne permet pas l'éradication virale. Ainsi, la rechute à l'arrêt du traitement est quasi-constante tant que l'Ag HBs reste présent dans le sérum. L'utilisation au long cours des NUCs de 1^{ère} génération était fréquemment associée à l'émergence de mutants sur le motif YMDD ou d'autres domaines de la polymérase du VHB, résistants au traitement antiviral et source d'échappement virologique. L'émergence de ces variants a quasiment disparu avec l'utilisation des NUCs de dernière génération. Les résistances sont croisées entre les analogues nucléosidiques (Lamivudine, Telbivudine et Entécavir). Cela explique que l'Entécavir doit être prioritairement utilisée chez des patients n'ayant pas développé une résistance à la Lamivudine. Le Ténofovir a une efficacité virologique, plus ou moins importante, pour tous les mutants de résistance décrits à ce jour.

• **Présentation, activité antivirale et barrière génétique des NUCs :**

* **Analogues nucléosidiques :**

- **Lamivudine** : **Zeffix***, dosée à 100mg, a une bonne activité antivirale, peu coûteux et bien toléré.

Cependant, il a une barrière génétique faible avec un risque de résistance de 20% par an, atteignant 70% après 5 ans.

- **Telbivudine** : **Sébivo*** dosé à 600 mg, a une bonne activité antivirale, plus puissante que la Lamivudine et l'Adéfovir, mais un peu moins puissante que l'Entécavir et le Ténofovir. Le taux de résistance à 2 ans varie de 8 à 22% en fonction du statut HBe. Ce taux de résistance est plus faible si l'ADN devient négatif à 6 mois (2%).

- **Entécavir** : **Baraclude***, plus puissant que la Lamivudine et l'Adéfovir aussi bien chez les patients Ag HBe positif et les patients Ag HBe négatif.

Il existe sous 2 présentations 0,5 mg et 1 mg, il est administré par voie orale à la dose de 0,5 mg/j pour les malades naïfs et de 1 mg/j pour les patients résistants à la Lamivudine.

Il est bien toléré et il a une barrière génétique élevée avec un taux de résistance de 0,6% à 2 ans et de 1,2% à 5 ans de traitement.

Cependant, chez les malades résistants à la Lamivudine, le taux de résistance à l'Entécavir est de 30% après 1 an de traitement en raison d'une résistance croisée.

* Analogues nucléotidiques :

- **Adéfovir**: **Hepséra***, dosé à 10 mg, bien toléré et possède une activité antivirale moyenne. Toutefois, le taux de séroconversion HBe faible, et un taux de résistance à 5 ans de l'ordre de 30% et il est deux fois plus coûteux que la Lamivudine. Il est préférable de ne pas l'utiliser en monothérapie.

- **Ténofovir : Viréad***, il a l'avantage d'être actif à la fois sur le virus du SIDA (VIH) et le VHB, dosé à 245 mg. Il est actif aussi bien chez les malades naïfs que résistants à la Lamivudine.

Le Ténofovir a une puissance antivirale plus forte que la Lamivudine et l'Adéfovir, mais environ comparable à celle de l'Entécavir. Il a une bonne tolérance. Actuellement, aucune résistance n'a été décrite à 6ans.

- **Analogues ayant l'AMM au Maroc : Comparaison et coût**

Analogues	Efficacité	Délai d'action	Risque de résistance	Coût/mois
Lamivudine	bonne puissance	Rapide	70% à 5 ans	914 DH
Adéfovir	le moins puissant	Lent	28% à 5 ans	1921 DH
Telbivudine	bonne puissance	Rapide	22% à 2 ans	2031 DH
Entécavir	Puissant	Rapide	1,2% à 5 ans	0,5mg: 5266 DH 1 mg: 5357 DH
Ténofovir	Puissant	Rapide	0% à 5 ans	Non disponible

- **Comparaison des différents analogues sur le plan de la résistance :**

- * **Résultats des molécules antivirales d'après les études internationales :**

- **Chez les patients HVB à Ag HBe (+) :**

La réponse virologique à 1 an est respectivement de 25%, 36-40%, 21%, 67%, 60% et 74% avec l'Interféron pégylé, Lamivudine, Adéfovir, Entécavir, Telbivudine et Ténofovir. La séroconversion HBe est de 30% avec l'Interféron alpha et environ 20% pour les analogues. La perte de l'Ag HBs après 1 an est de 3-7% avec l'Interféron pégylé, 1% avec la Lamivudine, 0% avec l'Adéfovir, 2% avec l'Entécavir, 0% avec la Telbivudine et 3% avec le Ténofovir

- **Chez les patients HVB à Ag HBe (-)** : la réponse virologique à 1 an est respectivement de 63%, 72%, 51%, 90%, 88% et 91% avec l'Interféron pégylé, Lamivudine, Adéfovir, Entécavir, Telbivudine et Ténofovir. La perte de l'Ag HBs après 1 an est de 3% avec l'Interféron pégylé, 0% avec la Lamivudine, l'Adéfovir, l'Entécavir, la Telbivudine et le Ténofovir.

• **Traitement associant l'IFN et les NUCs :**

L'association d'emblée d'IFN pégylé et de Lamivudine n'a pas fourni de meilleurs résultats que l'IFN pégylé utilisé seul. Cette association d'emblée n'est pas recommandée.

Une nouvelle stratégie consiste à obtenir une charge virale indétectable grâce à l'efficacité antivirale des NUCs avant d'introduire l'IFN pour bénéficier, dans de meilleures conditions, de son effet immunomodulateur. Des essais cliniques multicentriques internationaux randomisés utilisant soit le Ténofovir soit l'Entécavir sont en cours pour valider et recommander cette nouvelle stratégie de traitement.

Recommandation 33 :

- Le traitement antiviral B est basé sur l'Interféron pégylé ou sur les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques
- Il ne faut pas utiliser l'Adéfovir en monothérapie
- Il existe un risque élevé de résistance en cas d'utilisation de la Lamivudine
- L'association Interféron pégylé et NUCs n'est pas recommandée à ce jour

Niveau A

b- Transplantation hépatique :

La transplantation hépatique qui est en cours de développement dans notre pays est indiquée dans l'hépatite B selon des critères de gravité bien établis.

Recommandation 34 :

La transplantation hépatique est indiquée en cas de :

- Hépatite B fulminante
- Cirrhose sévère (en fonction des scores clinico-biologiques de gravité : CHILD, MELD et en fonction des complications)
- Carcinome hépatocellulaire (en fonction du stade évolutif) Niveau A

3/ Quel est le bilan pré-thérapeutique ?

Le bilan préthérapeutique recherchera des comorbidités, des co-infections, des contre-indications au traitement, déterminera la sévérité de la maladie et les facteurs prédictifs de réponse.

Ce bilan comporte :

- La sérologie virale B complète (voir plus haut)
- Les transaminases (ALAT, ASAT)
- Les GGT
- La bilirubinémie totale, directe, indirecte
- Le taux de prothrombine, INR, Facteur V (si patient sous AVK)
- L'ADN viral B par PCR en temps réel
- La quantification de l'Ag HBs, le génotype si disponible
- L'évaluation de la fibrose par PBH ou par test(s) non invasif(s)
- La recherche de comorbidités par :
 - *Un bilan thyroïdien avec un dosage de T4, de la TSH et des anticorps antithyroïdiens (antiTPO)

- *Une glycémie, un cholestérol total, HDL, LDL, des triglycérides
- *Une urée et une créatinémie, une protéinurie, une clairance de la créatinine
- La recherche de contre-indications au traitement comportera :
 - *Une numération formule sanguine
 - *Un diagnostic biologique de grossesse chez la femme
 - *Un avis cardiologique chez les sujets âgés de plus de 50 ans ou suivis pour une cardiopathie connue.
 - *Un examen ophtalmologique, en présence de facteurs de risque vasculaire de rétinopathie (diabète, HTA...).
 - *Un avis psychiatrique en cas d'antécédents psychiatriques.

Recommandation 35 :

- Le bilan préthérapeutique recherchera des comorbidités, des co-infections, des contre-indications au traitement, déterminera la sévérité de la maladie et les facteurs prédictifs de réponse.
- La plupart de nos patients sont infectés par des mutants pré-C, de génotype D Niveau C

4/ Quels sont les facteurs prédictifs de bonne réponse ?

• **Facteurs prédictifs de bonne réponse :**

Les principaux facteurs associés à une bonne réponse sont pratiquement les mêmes pour les médicaments actuellement disponibles. Les chances de réponse sont meilleures au cours de la phase de clearance immunitaire, au cours de laquelle la diminution de la réplication virale peut favoriser la clairance des hépatocytes infectés grâce à une réponse immunitaire efficace.

Recommandation 36 :

La probabilité de réponse avant la mise en route du traitement est plus élevée en cas de:

- maladie active :
 - *transaminases élevées $>3 N$,
 - *score d'activité histologique élevé ≥ 2
- charge virale relativement faible $<7 \log$

Niveau A

Recommandation 37:

La plupart de nos patients mutants pré-C sont caractérisés par des transaminases $< 3N$ et une ADN VHB $< 7 \log$

Niveau C

▪ **Place du génotype dans le choix du traitement :**

Il existe 8 génotypes du virus B de A à H dont la répartition géographique est variable. En Afrique et particulièrement au Maroc, le génotype D est le plus fréquent. Le génotype pourrait être un facteur prédictif de réponse au traitement par l'Interféron pégylé. Les génotypes A et B semblent être associés à un taux de réponse supérieur à celui des génotypes C et D. Toutefois, le génotype du VHB a une faible valeur prédictive individuelle. A ce jour, il n'y a pas suffisamment d'argument pour le choix du traitement en fonction du génotype. Toutes les sociétés savantes n'ont pas retenu dans leurs recommandations récentes le génotype comme élément devant intervenir dans le choix thérapeutique. Ce point doit être revu dans les années à venir en fonction des études actuelles en cours.

Recommandation 38 :

- Il existe 8 génotypes du virus B : A, B, C, D ,E, F, G et H
Niveau A
- Le génotype D est le plus fréquent au Maroc
- Le génotype n'intervient pas actuellement dans le choix du traitement
Niveau C

▪ **Les facteurs de bonne réponse durant le traitement par Interféron:**

La cinétique de baisse de l'ADN VHB est actuellement considérée comme un élément important dans la réponse virologique et le suivi thérapeutique. Une diminution de l'ADN à moins de 2000 UI/ml à 6 mois (ou 24 semaines) de traitement définit la réponse virologique en cours du traitement par Interféron. Ainsi, tout patient sous Interféron qui n'a pas baissé son ADN VHB à moins de 2000 UI/ml à S24 est considéré comme non répondeur.

Recommandation 39 :

La réponse virologique sous traitement par interféron dans l'hépatite B est définie par une baisse de l'ADN VHB < 2000 UI/ml à 6 mois (semaine 24)
Niveau A

▪ **Intérêt de la quantification de l'Ag HBs dans la réponse au traitement :**

Quant à la quantification de l'Ag HBs: elle est actuellement considérée comme étant un très bon marqueur pour la prédiction de la réponse sous Interféron à long terme et la majorité des patients qui baissent l'Ag HBs de manière croissante en cours de traitement

sont ceux qui vont avoir une réponse soutenue et des chances très élevées de perte de l'Ag HBs.

- ✓ **Chez les patients Ag HBe(+)** : un titre d'AgHBs < 1500 UI/ml à 12 ou 24 semaines de traitement permet d'espérer une séroconversion HBe dans plus de 50% des cas. A l'inverse, l'absence de diminution du titre de l'Ag HBs ou un titre > 20 000 UI/ml à 12 semaines de traitement ne sont pas associées à une séroconversion HBe que dans 0 à 16% des cas. Les patients qui ont, à 12 et 24 semaines de traitement, un titre d'Ag HBs < 1500 UI/ml sont invités à poursuivre le traitement. En revanche, ceux qui ont un titre > 20 000 UI/ml à la semaine 24 peuvent l'interrompre.

Recommandation 40 :

Chez les patients Ag HBe(+) sous Interféron: un titre de l'Ag HBs > 20 000 UI/ml à S24 est un critère d'arrêt de l'Interféron Niveau B

- ✓ **Chez les patients AgHBe (-)** : l'obtention 6 à 12 mois après la fin du traitement d'un taux d'ADN du VHB < 2000 UI/ml associé à un taux des transaminases normal définit une bonne réponse. Une diminution du titre de l'Ag HBs de plus de 10% (présente dans la moitié des cas) à la semaine 12 du traitement permet de prédire une réponse durable dans 1 cas sur 2. A l'inverse, l'absence de diminution du titre de l'AgHBs associée à une diminution de l'ADN VHB de moins de 2log ne s'accompagne jamais d'une réponse durable. Dans ce cas, l'IFN pégylé peut être arrêté (EASL 2012).

Recommandation 41 :

Chez les patients Ag HBe (-) sous Interféron: l'absence de diminution du titre de l'AgHBs et une diminution de l'ADN VHB de moins de 2 log à la semaine 12 est un critère d'arrêt du traitement

Niveau B

▪ **Place de la quantification de l'Ag HBs au cours du traitement par NUCs :**

L'intérêt du titrage de l'AgHBs pour identifier les patients susceptibles de ne pas rechuter après l'arrêt des NUCs reste à démontrer. Les rares patients qui n'ont pas rechuté avaient au moment de l'arrêt du traitement les titres les plus bas d'AgHBs (< 100 – 200 UI/ml).

▪ **Les facteurs de bonne réponse durant le traitement par NUCs :**

Une ADN (-) à S24 ou S48 est corrélée à une faible incidence de résistance, à une chance augmentée de réponse virologique soutenue et un taux important de séroconversion HBe chez les patients Ag HBe (+).

5-Stratégie thérapeutique :

Le traitement de première intention doit tenir compte de la sévérité de la maladie, de l'efficacité du traitement, des chances de réponse, du risque de résistance, de la tolérance, du coût et du choix du patient.

D'après la littérature, les 2 modalités de traitement de 1^{ère} intention de l'hépatite chronique B font appel soit à l'IFN pégylé, soit à 1 NUC (Telbivudine ou Entécavir ou Ténofovir)

➤ **L'interféron pégylé :**

Le traitement par IFN pégylé est de durée limitée, n'expose pas à un risque de résistance et offre la possibilité d'un contrôle immunologique de la maladie qui peut se traduire par une séroconversion HBe, une réponse durable et une perte de l'Ag HBs (qui ne survient que si l'ADN VHB est indétectable)

Les inconvénients sont représentés par son mode d'administration par voie sous-cutanée, ses effets indésirables et une efficacité complète dans un nombre limité de cas. Il est contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée et chez la femme enceinte. Ce traitement peut être proposé aussi bien chez les patients Ag HBe (+) et Ag HBe (-).

➤ **Les NUCs :**

L'Entécavir et le Ténofovir sont maintenant recommandés en monothérapie dans le traitement de 1^{ère} ligne de l'hépatite chronique B car ce sont des antiviraux puissants et ont tous les deux une forte barrière génétique qui fait que l'apparition des mutations est exceptionnelle. Ils représentent la seule option chez les malades en échec de traitement par IFN pégylé.

La Telbivudine est recommandée si la charge virale est inférieure à 2 000 000 UI/ml et si l'ADN viral B devient indétectable à S24.

➤ **Tableau comparant les avantages et les inconvénients de l'IFN/NUCs :**

	IFN pégylé	NUCs
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Durée définie - Pas de résistance - Taux plus élevé de séroconversion e et s 	<ul style="list-style-type: none"> - Effet antiviral puissant - Bonne tolérance - Per os
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Effet antiviral modéré - Tolérance 	<ul style="list-style-type: none"> - Durée indéfinie - Risque de résistance - Sécurité à long terme inconnue

a. Hépatite chronique B à antigène HBe (+) ou (-) :

- Chez ces patients en cas de facteurs prédictifs de bonne réponse, le traitement par **Interféron pégylé** pendant 48 semaines est à envisager en première intention.
- En cas de non réponse virologique, de contre-indication ou d'intolérance à l'Interféron pégylé, il faudrait prescrire un NUC:
- En cas de traitement par NUCs (Entécavir, Ténofovir, Telbivudine, Adéfovir, Lamivudine), le traitement doit être poursuivi jusqu'à la séroconversion HBe en cas d'hépatite B à virus sauvage, et ne sera arrêté que 12 mois après la séroconversion HBe pour diminuer le risque de réactivation à l'arrêt du traitement.
- En l'absence de séroconversion HBe, il est recommandé de poursuivre le traitement tant qu'il est efficace.
- En cas d'hépatite chronique B à virus mutant, le traitement sera poursuivi jusqu'à la séroconversion HBs.

Recommandations 42 :

- Nous recommandons un traitement de 1^{ère} ligne de l'HVB Ag HBe positif ou négatif par Interféron pégylé ou par 1NUC : Entécavir ou Telbivudine ou Ténofovir si disponible Niveau B
- Ne pas prescrire l'Adéfovir en monothérapie
- Si la Lamivudine est prescrite pour un problème de moyens, il faut informer le patient sur le risque élevé de résistance

Recommandation 43 :

- En présence de facteurs préthérapeutiques prédictifs de bonne réponse: préférer l'IFN pégylé Niveau C
- En absence de facteurs préthérapeutiques prédictifs de réponse, de contre-indication à l'interféron ou d'intolérance : prescrire Entécavir ou Telbivudine ou Ténofovir si disponible
- le choix entre l'un des 3 NUCs se fera en fonction du niveau de la charge virale, des moyens du patient, du type de couverture sociale et du choix du patient Niveau C

Recommandation 44 :

En cas de non réponse ou de rechute à l'IFN pégylé: prescrire Entécavir ou Telbivudine ou Ténofovir si disponible en monothérapie en fonction du niveau de l'ADN viral B Niveau A

b. Cirrhose compensée :

Recommandation 45 :

- Si la cirrhose est bien compensée et en absence d'hypertension portale particulièrement si le sujet est jeune et en présence de

critères favorables de réponse: l'Interféron pégylé peut être indiqué mais son administration doit être particulièrement surveillée (risque de décompensation de la cirrhose liée à une éventuelle poussée cytolytique) Niveau A

- Il est préférable de prescrire un traitement par 1 NUC : Entécavir ou Telbivudine ou Ténofovir si disponible
- Si le patient est déjà sous Lamivudine et l'ADN virale B est forte: il est recommandé d'ajouter Ténofovir si disponible ou Adéfovir Niveau B

c. Cirrhose décompensée :

Recommandation 46:

- L'Interféron pégylé est contre-indiqué Niveau A
- Nous recommandons la prescription d'1 NUC puissant Entécavir ou Telbivudine ou Ténofovir si disponible
- Si patient déjà sous Lamivudine, ajouter Ténofovir si disponible ou Adéfovir pour réduire le risque de résistance
- L'effet antiviral peut parfois s'accompagner d'une amélioration spectaculaire de la maladie hépatique pouvant faire retirer le malade de la liste d'attente. Niveau A

d. Traitement des patients transplantés :

La réplication virale B avant la transplantation est un facteur de risque de réinfection du greffon.

Recommandation 47:

- Il faut contrôler la réplication virale avant la TH afin de réduire le risque de récurrence virale sur le greffon.

- L'objectif est d'obtenir un ADN VHB < 2000 UI/ml avant la TH. Niveau A
- Cependant, cet objectif peut ne pas être respecté en cas de TH urgente. Niveau C

- Le traitement sera basé sur la combinaison d'antiviraux en pré et post transplantation et d'immunoglobulines antiHBs : c'est actuellement le traitement standard permettant la prophylaxie la plus efficace. Dans une revue récente, une combinaison d'immunoglobulines et de NUC de dernière génération permettait de diminuer significativement le nombre de rechutes par comparaison avec une association d'immunoglobulines et de Lamivudine (1% vs 6,1%, $p < 0,001$). Dans cette même étude, il n'y avait pas d'argument en faveur de l'utilisation préférentielle de l'Entécavir ou du Ténofovir.

- La stratégie la plus efficace qui permet d'obtenir des taux de récurrence < 5% est celle associant un NUC de dernière génération et des immunoglobulines. NUCs au mieux en combinaison pour diminuer la réinfection du greffon, associé à des immunoglobulines anti HBs.

Recommandation 48:

Chez les patients transplantés Ag HBs (+) et ADN viral B (+), il faut prescrire 1 NUC puissant Entécavir ou Telbivudine ou Ténofovir si disponible ou Lamivudine associé à des immunoglobulines antiHBs pour diminuer le risque de réinfection du greffon

Niveau C

6- Education thérapeutique :

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension du patient ayant une hépatite chronique B: intelligibilité de sa maladie, maîtrise des gestes techniques.

Elle comporte:

- une information, qui porte sur le bénéfice des thérapeutiques disponibles, mais aussi sur les effets indésirables possibles du traitement reçu par le patient, sur la nécessité d'une bonne observance à long terme (particulièrement pour les analogues nucléosidiques), sur la planification des examens de routine ou de dépistage de complications éventuelles et leurs résultats ;
- un apprentissage, qui porte sur les gestes techniques (auto-injection en cas de traitement par Interféron).
- une modification du mode de vie :
 - *l'arrêt de la consommation d'alcool est recommandé. Si la consommation d'alcool ne peut être stoppée, elle doit être extrêmement réduite.
 - *l'arrêt de la consommation de tabac est recommandé, associé si besoin à un accompagnement du sevrage tabagique. Chez les patients restant dépendants, un recours pharmacologique est possible : substituts nicotiques (patch, gomme, pastille, inhalateur) en première intention, bupropion en deuxième intention.
 - *une prise en charge spécialisée est recommandée chez les personnes fortement dépendantes ou souffrant de co-addictions multiples ou présentant un terrain anxiodépressif.
 - *En cas d'excès de poids, une réduction pondérale doit être recommandée, ainsi qu'une normalisation du bilan lipidique et de la glycémie, surtout s'il existe une stéatose hépatique associée.

-Les autres mesures de prévention reposent sur le dépistage des membres de la famille du patient, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour l'entourage du patient: les parents, la fraterie et les partenaires sexuels.

- Au cours du traitement antiviral, la contraception est recommandée pour les femmes en âge de procréer. Il en est de même pour les hommes traités et leurs partenaires.

- Les hommes dont les partenaires sont enceintes doivent être informés de l'obligation d'utiliser un préservatif.

VI. Surveillance des patients traités et non traités :

A- Surveillance des patients traités :

1- Objectifs:

- Chez les patients recevant un traitement spécifique, le but de la surveillance est l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

- Surveillance de l'évolution du degré de cytolyse, de fibrose, d'insuffisance hépatocellulaire et dépistage du carcinome hépatocellulaire.

- Chez les patients ne recevant pas de traitement spécifique ou non répondeurs, la surveillance a pour but d'évaluer l'évolutivité de la fibrose hépatique.

2- Professionnels impliqués:

- Le médecin traitant peut assurer le renouvellement du traitement et le suivi du patient.

- Le médecin traitant doit être sensibilisé aux effets indésirables fréquents du traitement antiviral afin de pouvoir les dépister. Ces effets indésirables peuvent justifier des consultations spécialisées : hématologue, psychiatre, cardiologue, endocrinologue, ophtalmologue, dermatologue, pneumologue ...

- Infirmier : le rôle de l'infirmier est indispensable dans les situations suivantes : lorsque le patient ne peut s'injecter lui-même son traitement et

pour l'éducation thérapeutique : apprentissage de la technique d'injection (IFN PEG), gestion des traitements, gestion des effets indésirables et de l'observance.

3- Fréquence des consultations:

En dehors de situations particulières (certaines comorbidités, effets indésirables justifiant une consultation supplémentaire), une consultation tous les mois est recommandée pendant le traitement antiviral, le patient pourra être suivi par la suite tous les 3 mois.

a- Surveillance de la tolérance du traitement :

➤ En cas de traitement par Interféron :

Les effets indésirables les plus fréquents : syndrome pseudogrippal, fatigue, anorexie, perte de poids, diarrhée, rash cutané, alopecie, inflammation au point d'injections ont des effets indésirables mineurs qui doivent être recherchés par un interrogatoire et un examen clinique lors de chaque consultation et sont compatibles avec la poursuite du traitement. Ils peuvent être corrigés par un traitement symptomatique.

D'autres effets indésirables plus sérieux, notamment une dépression avec des idées suicidaires ou des lésions cutanées doivent être recherchées lors des consultations régulières et imposer une prise en charge spécialisée.

La surveillance des effets indésirables est également biologique :

- Une numération formule sanguine tous les mois est nécessaire à la recherche de cytopénies. L'utilisation de facteurs de croissance pourrait être envisagée en cas de neutropénie sévère (G-CSF) ou de thrombopénie sévère (facteur de croissance de la thrombopoétine : eltrombopag).
- Une surveillance trimestrielle de la fonction rénale (urée, créatininémie), de la glycémie et de la TSH.

Recommandation 49:

- Chez les patients sous Interféron, une surveillance s'impose
 - La surveillance est clinique et biologique à chaque consultation
 - Le bilan biologique de surveillance doit comporter : NFS+plaquettes et des transaminases tous les mois, urée, créatinine sanguine, glycémie à jeûn, TSHus tous les 3 mois
- Niveau C

Recommandation 50 :

- Un traitement substitutif par des facteurs de croissance en cas de cytopénie est nécessaire pour éviter la réduction ou l'arrêt de l'interféron

**En cas de neutropénie: G-CSF ou GSF (neupogen*,
granocyte*)**

En cas de thrombopénie: El thrombopag* Niveau B

➤ **En cas de traitement par NUCs :**

- Les analogues sont généralement bien tolérés. Cependant, une surveillance rénale doit être effectuée car les NUCs sont éliminés par le rein et la posologie doit être adaptée à la fonction rénale. Une mesure de la créatininémie et de la clairance de la créatinine seront réalisés avant un traitement par NUCs. Les patients à haut risque rénal sont ceux qui sont atteints de cirrhose décompensée, de diabète ou d'hypertension artérielle, de glomérulonéphrite ou de protéinurie et qui ont eu une transplantation rénale. La surveillance rénale sera réalisée tous les 3 mois chez les patients à haut risque rénal quel que soit le NUC utilisé. Le plus fort potentiel de néphrotoxicité est observé avec les analogues nucléotidiques

(Adéfovir et Ténofovir). La surveillance de la fonction glomérulaire (créatinine, clairance de la créatinine) et de la fonction tubulaire (phosphatémie) doit donc être réalisée, selon l'AMM, tous les mois pendant la 1^{ère} année, puis tous les 3 mois chez tous les patients traités par Adéfovir ou Ténofovir.

- Des anomalies de la densité osseuse ont été signalées chez les patients ayant une infection à VIH traités par le Ténofovir ; le risque osseux de cette molécule et ses modalités de surveillance restent à définir chez les patients atteints d'hépatite B. La Telbivudine peut entraîner rarement une myopathie (surveillance des CPK). Les patients cirrhotiques sous Entécavir ayant un score de MELD > 22 risquent de développer une acidose lactique.

Recommandation 51:

- Avant de démarrer un traitement par NUC: il faut demander une créatininémie et une clairance de la créatinine Niveau A
- L'Adéfovir est un NUC à haut risque de néphrotoxicité
- La Surveillance sous NUC comporte une créatinine, une clairance de la créatinine et une phosphatémie/tous les mois pendant la 1^{ère} année, puis tous les 3 mois chez tous les patients traités par Adéfovir
- En cas de traitement par Telbivudine, une valeur de référence des CPK est souhaitable avant de démarrer le traitement
- Une Surveillance des CPK est nécessaire en cas de traitement par Telbivudine à cause du risque de myopathie
- La prescription de l'Entécavir en cas de cirrhose sévère (score de MELD ≥ 22) doit être stricte (risque d'acidose lactique)

Niveau C

b- Surveillance de l'efficacité du traitement :

➤ Pour surveiller l'efficacité du traitement, il faut un bilan biologique et virologique :

- Traitement par Interféron :

* En cas d'HVB à Ag HBe (+):

Recommandation 52 :

Pour les patients Ag HBe(+), il faut surveiller l'efficacité du traitement par :

- ALAT et ASAT/ mois
- ADN viral B, Ag HBe, Ac antiHBe, titre d'AgHBs à S12, S24, à S48 puis 6 et 12 mois après arrêt du traitement.
- Si séroconversion HBe: il faut demander l'AgHBs /6-12 mois

*En cas d'HVB à Ag HBe (-):

Recommandation 53 :

Pour les patients Ag HBe (-), la surveillance de l'efficacité se fera par :

- ALAT et ASAT/mois,
- ADN viral B, titre d'Ag HBs à S12, S24, à S48 puis 6 et 12 mois après arrêt du traitement.
- Si ADN VHB indétectable: il faut demander l'Ag HBs/ 6 -12 mois

Niveau B

Recommandation 54 :

Après arrêt du traitement par interféron, chez les malades qui ont répondu, cette surveillance se fera par les ALAT et l'ADN viral tous les 6 mois.

Niveau B

- Traitement par NUCs:

Recommandation 55 :

Que l'HVB soit Ag HBe (+) ou Ag HBe (-):

- La surveillance des ALAT et de l'ADN viral B se fera tous les 3 mois au cours de la 1^{ère} année de traitement puis tous les 3 à 6 mois si ADN VHB reste indétectable.
 - Le statut HBe doit être évalué tous les 6 mois chez les patients Ag HBe (+).
 - Sous traitement, si l'ADN VHB est indétectable, l'AgHBs est demandé tous les 12 mois
- Niveau B

C-Echec thérapeutique :

L'échec thérapeutique peut être de 4 types :

- Non réponse primaire
- Non réponse virologique
- Réponse virologique partielle
- Résistance

***Non réponse primaire, non réponse virologique, réponse virologique partielle :**

- **Traitement par Interféron :**

Recommandation 56 :

*Non réponse primaire n'est pas clairement définie et est évaluée à S12

*Non réponse virologique : est évaluée à S24, se définit par ADN viral B > 2000 UI/ml

▪ **Traitement par NUCs :**

***Non réponse primaire :**

Recommandation 57 :

- Est définie par la chute de la virémie de moins d'1 log à 3 mois
Niveau A
- Dans ce cas, il faut vérifier la compliance
- Si le patient est compliant, il faut rechercher une résistance et changer vers un antiviral actif sur la résistance ou ajouter un NUC de classe différente.
- Si patient sous Lamivudine, Telbivudine ou Entécavir : ajouter Ténofovir si disponible ou Adéfovir

***Réponse virologique partielle :** est évaluée à S24 pour la Lamivudine et la Telbivudine et elle est évaluée à S48 pour l'Entécavir et le Ténofovir et elle est définie par un ADN viral B détectable

Recommandation 58 :

- Une ADN VHB détectable à S24 chez les patients sous Lamivudine, Adéfovir ou Telbivudine définit une réponse virologique partielle Niveau A
- Dans ce cas, l'ajout du Ténofovir si disponible ou Adéfovir est nécessaire Niveau A
- Si la virémie sous Entécavir reste détectable en plateau à S48: il faudrait ajouter Ténofovir si disponible ou Adéfovir
- Si la virémie reste détectable en décroissance régulière à S48 : il faudrait attendre encore 3 à 6 mois de plus avant d'ajouter du Ténofovir si disponible ou Adéfovir

***Résistance aux analogues :**

➤ **Définition :**

- La résistance aux antiviraux ou échappement se définit par l'augmentation sous traitement de l'ADN ≥ 1 log par rapport à la valeur la plus basse (sur 2 dosages séparés d'1 mois après une réponse initiale).
- Elle est très rare avec l'Entécavir (< 1,5%) et le Ténofovir (0%).
- La remontée de l'ADN VHB doit faire vérifier avant tout la compliance du patient.

➤ **Conduite à tenir :**

Devant toute résistance, il faut :

- avant tout vérifier la compliance du patient,
- identifier le profil des mutations de résistance si possible
- puis adapter précocement le traitement avant l'élévation des transaminases (résistance biochimique) par l'addition d'un second analogue qui n'a pas de résistance croisée ou par changer d'analogue de classe différente.

Recommandation 59:

Devant une résistance au NUC, il faut vérifier en premier la compliance

La recherche du profil de résistance peut être nécessaire

La conduite à tenir en fonction de notre contexte est la suivante :

- Si résistance à la Lamivudine : ajouter Ténofovir si disponible ou Adéfovir Niveau B
- Si résistance à l'Adéfovir : ajouter Lamivudine ou Telbivudine ou switcher vers Entécavir
- Si résistance à l'Entécavir : ajouter Ténofovir si disponible ou Adéfovir
- Si résistance à la Telbivudine : ajouter Ténofovir si disponible ou Adéfovir

Niveau C

B/ Surveillance des patients non traités :

Tout porteur chronique du VHB doit avoir une surveillance régulière clinique, biologique et éventuellement échographique, tout au long de la vie

Recommandation 60:

- Une surveillance clinique, biologique, virologique, échographique s'impose chez tout porteur chronique du VHB non traité pendant toute sa vie Niveau A
- Une surveillance par des marqueurs non invasifs est possible dans certains cas Avis d'experts

1. Patients immunotolérants :

- Chez ces patients, il est préconisé de contrôler les transaminases tous les 3 à 6 mois durant la première année puis tous les 6 mois.
- L'Ag HBe sera demandé tous les 6 à 12 mois.
- En cas d'élévation des ALAT > 2N sur 3 à 6 mois, une PBH est indiquée et un traitement antiviral est envisagé
- En cas d'élévation des ALAT > 2N sur 3 à 6 mois et de l'ADN > 20 000 UI/m, un traitement antiviral est envisagé sans PBH

2. Patients porteurs inactifs :

- Ces patients seront surveillés afin de dépister une éventuelle réactivation par des transaminases et un ADN viral B (qui doit rester < 2000 UI/ml) tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année puis tous les 6 mois.
- L'évolution peut se faire après plusieurs années, vers la perte de l'AgHBs ou, à l'inverse, vers une réactivation virale, associée à une aggravation des lésions histologiques et notamment de la fibrose.
- En fait, le plus souvent, l'état reste stable avec un risque faible, mais non nul, de survenue de cirrhose ou de CHC.

- Une surveillance par échographie pour dépistage du CHC est nécessaire car le virus B est carcinogène

3. Patients cirrhotiques compensés:

Chez ces patients sans ADN du VHB détectable, les transaminases et l'ADN VHB seront surveillés tous les 3 à 6 mois. L'Ag HBs sera demandé tous les 2 à 3 ans à la recherche d'une séroconversion HBs. De plus, dans le cadre du dépistage du CHC, une échographie hépatique est demandée tous les 6 mois.

- De même que dans le cadre de l'hypertension portale, une endoscopie oesogastro-duodénale sera demandée tous les 2 à 3 ans en l'absence de varices oesophagiennes et tous les ans si présence de varices oesophagiennes à la 1^{ère} endoscopie.

4- Patients ayant une hépatite chronique avec une activité et une fibrose minime et un taux d'ADN du VHB > 2000 UI/ml :

- Dans cette situation, un suivi du taux d'ALAT est indiqué tous les 3 mois et un ADN VHB tous les 6 à 12 mois.
- Après un suivi de 3 ans, les contrôles pourront éventuellement être espacés.

C/ Dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les patients traités:

Le risque de développer un CHC chez un malade traité par analogue est globalement faible et diminué par rapport à un malade non traité

Le traitement/analogues associé à la virosuppression, diminue le risque de survenue d'un CHC principalement chez les malades cirrhotiques

En cas de cirrhose, le risque de survenue d'un CHC persiste malgré la virosuppression et nécessite la poursuite du dépistage

Recommandation 61 :

- Le virus B s'intègre dans le génome de l'hôte et il est carcinogène

Niveau A

- Malgré un ADN VHB indétectable sous traitement, que le patient soit cirrhotique ou non, le dépistage du CHC reste nécessaire et se fait par une échographie tous les 6 mois Niveau A

VII. Comment traiter les populations spéciales ?

1/ Traitement des patients co-infectés :

a- Co-infection HVB-HVD :

- La co-infection B et D est l'infection simultanée par les 2 virus qui se traduit après un délai d'incubation de 2 à 6 semaines par un tableau d'hépatite aigue, parfois biphasique avec 2 pics de cytolysse traduisant la réplication du VHB puis du VHD. Ces hépatites aigues peuvent être sévères voire fulminantes (5 à 10% des cas). Elles évoluent rarement vers la chronicité (10 à 30% des cas), car l'infection par le VHD réprime la réplication du VHB. La co-infection B et D se définit par la présence de l'Ag HBs, des Ac antiHBc de type Ig M, de l'Ag VHD par immunohistochimie ou des Ac antiHVD de type Ig M et de l'ARN du virus D. Les patients co-infectés VHB-VHD évoluent plus rapidement vers la cirrhose et décompensation hépatique par rapport aux patients mono-infectés VHB.
- Le traitement des hépatites à VHD reste décevant. Les NUC utilisés contre le VHB sont inefficaces contre le VHD. Les recommandations actuelles sont de traiter les patients par l'Interféron pégylé à raison de 180µg/sem pendant au moins 48 sem en quantifiant tous les 3 mois ARN VHD, l'ADN VHB et l'Ag HBs et un NUC sera ajouté à l'IFN si l'ADN du VHB devient positif. Après 48 semaines, le traitement peut être arrêté si l'ARN VHD est indétectable (réponse) ou si l'ARN VHD n'a pas diminué (échec). D'autres traitements doivent être explorés comme les

inhibiteurs de phénylation de l'Ag-HD ou les inhibiteurs d'entrée du VHB.

Recommandation 62:

- La co-infection B et D se définit par la présence de l'Ag HBs, des Ac antiHBc de type Ig M, de l'Ag VHD ou des Ac antiHVD de type Ig M et de l'ARN viral D
- Les NUCs sont inefficaces contre le VHD
- Le traitement est basé sur l'Interféron pégylé à 180µg/sem pendant au moins 48 sem
- 1 NUC sera ajouté à l'IFN si l'ADN du VHB devient positif

Niveau B

b- Co-infection HVB-HIV :

- Ce groupe de patients est plus fréquemment infecté par un VHB sauvage que les personnes mono-infectées par le VHB (46,4% vs 32,8%). L'infection par le VIH modifie l'histoire naturelle et aggrave globalement le pronostic de l'infection par le VHB. Il existe un risque élevé d'une répllication virale B accrue, d'une progression rapide de la fibrose vers la cirrhose et le CHC et d'une moindre fréquence de séroconversion anti-HBe et anti-HBs. Le traitement du VIH peut conduire à des réactivations de l'hépatite B en raison de la restauration immune.
- Les modalités du diagnostic, le bilan et les indications du traitement sont les mêmes que chez les patients HIV négatifs, elles sont en fonction de l'ADN viral B, du taux des transaminases et des lésions histologiques. Le traitement antirétroviral doit être instauré dès que possible chez tous les patients HIV co-infectés VHB, indépendamment du taux de CD4. Le traitement doit inclure des molécules ayant une double activité anti-VIH et anti-VHB. La stratégie thérapeutique recommandée est d'associer à un traitement anti-rétroviral efficace, du Ténofovir (agent qui doit être

préféré) seul ou en association avec la Lamivudine ou l'Emtricitabine. Après 5 ans de traitement, la réplication du VHB est contrôlée chez 95 à 99% des patients sous Ténofovir. La Lamivudine et l'Emtricitabine ne doivent pas être utilisés en monothérapie car risque de sélection de mutations de résistance. L'Entécavir qui a une activité anti-VIH à minima peut être utilisé chez les patients intolérants au Ténofovir (contre-indication néphrologique ou co-administration de molécules potentiellement néphrotoxiques) mais doit être toujours associé à un traitement anti-rétroviral efficace. Dans de très rares cas où le traitement antirétroviral n'est pas entrepris, les molécules sans activité antirétrovirale (Interféron pégylé, Adéfovir, et Telbivudine) peuvent être utilisés après avis spécialisé. En plus du traitement de l'HVB, il faut vacciner les personnes non immunisées contre l'hépatite A.

- Une surveillance de la charge virale VHB et des transaminases, doit être réalisée tous les 3 mois, jusqu'à ce que la charge virale devienne indétectable, puis au moins annuellement si l'observance du traitement est bonne. La recherche de l'AgHBs et des anti-HBs (et de l'AgHBe et des anti-HBe en cas d'AgHBe initialement positif) doit être faite annuellement. Après avis spécialisé, l'arrêt du traitement anti-VHB est exceptionnellement possible, mais seulement en cas de très bon contrôle virologique VHB (et au moins 6 mois après une séroconversion HBs) et s'il existe un inconvénient à poursuivre le traitement du fait de problèmes de tolérance.

Recommandation 63:

- Le traitement antirétroviral doit être démarré indépendamment du taux de CD4, il est basé sur des molécules à double activité anti-VIH et anti-VHB
- Au Maroc, il est recommandé d'associer à un traitement antirétroviral efficace du Ténofovir associé à l'Emtricitabine (Truvada) Niveau B

c- Co-infection HVB-HVC :

- La co-infection par le VHB et le VHC n'est pas rare chez les personnes ayant un risque élevé d'infection parentérale, comme les usagers de drogues. Les études suggèrent une interaction entre les 2 virus avec le plus souvent une inhibition du VHB par le VHC. Cependant, les études longitudinales ont montré des profils différents d'interaction entre les 2 virus (dominance VHC, dominance VHB ou aucune dominance). Chez ces patients, le risque est plus élevé de progression vers la cirrhose et le CHC.
- **Si le virus C dominant:** situation la plus fréquente, il est recommandé de traiter ces patients par une bithérapie pégylée, il convient cependant de surveiller régulièrement l'ADN VHB durant et après le traitement, le VHB pouvant être réactivé par la levée de l'inhibition du VHC traité. En cas de réactivation virale B, afin d'éviter un pic de cytolysse potentiellement délétère (notamment en cas de cirrhose), il faut prescrire un NUC de dernière génération, Entécavir ou Ténofovir. Dans les autres profils de co-infection VHB-VHC, il n'existe pas de consensus de traitement mais il semble raisonnable d'associer d'emblée un NUC à la bithérapie pégylée. Les effets des nouveaux agents antiviraux directs anti-VHC devront être testés chez ces malades co-infectés.
- **Si le virus B est dominant :** il s'agit d'une situation qui est plus rare, dans ce cas, le traitement repose soit sur l'Interféron pégylé, soit sur les NUCs.

Recommandation 64:

- Il existe une interaction entre les 2 virus avec le plus souvent une inhibition du VHB par le VHC.
- En cas de virus C dominant :
 - *situation la plus fréquente

*il est recommandé de traiter l'hépatite C Niveau B

*Il faut surveiller régulièrement l'ADN VHB durant et après le traitement car risque de réactivation VHB par la levée de l'inhibition du VHC traité.

*Si réactivation virale B, il faut prescrire un NUC: Entécavir ou Telbivudine ou Ténofovir si disponible

2/ Traitement des patients candidats à une chimiothérapie ou à un traitement immunosuppresseur ou une greffe de moelle osseuse:

- Les patients ayant une infection VHB ou ayant eu une infection à VHB résolutive présentent un risque de réactivation virale lorsqu'ils reçoivent une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur. La réactivation se caractérise par une augmentation rapide de la charge virale de plus d'1log par rapport à la valeur initiale, qui peut être suivie par une cytolyse parfois sévère. Sur le plan sérologique, elle est fréquemment associée à la présence d'un AgHBe et à celle des anticorps anti-HBc de type IgM. Il peut aussi s'agir d'une réactivation d'un mutant pré-C, l'AgHBe étant négatif.
- Le risque est important lors des chimiothérapies pour hémopathies malignes, les greffes de moelle osseuse et les traitements par le Rituximab seul ou associé aux corticoïdes.

Recommandation 65:

- Tout patient candidat à une greffe de moelle, une chimiothérapie ou à une thérapie immunosuppressive doit bénéficier avant le traitement d'un dépistage de l'Ag HBs, des Ac antiHBc et des Ac antiHBs
Niveau A
- si Ag HBs (-) et Ac antiHBs (-): la vaccination est fortement recommandée
Niveau A

Recommandation 66 :

- si Ag HBs (+): quelque soit le niveau de la charge virale, la prescription d'un NUC doit être envisagée avant le début du traitement ou au moment de son initiation. Ce traitement sera poursuivi pendant toute la durée de la chimiothérapie ou du traitement immunosuppresseur et 12 mois après l'arrêt de ces traitements en l'absence de maladie hépatique ou dans le cas où le traitement doit être poursuivi.

Niveau A

- * Si ADN VHB faible < 2000 UI/ml: prescrire Lamivudine ou Telbivudine ou Entécavir ou Ténofovir si disponible
- * Si ADN VHB élevé avant l'initiation du traitement ou lorsque l'immunosuppression est importante et prolongée: utiliser un antiviral puissant à forte barrière génétique Entécavir ou Ténofovir si disponible

Niveau C

Recommandation 67 :

- Si Ag HBs (-) et Ac antiHBc (+) : 2 situations
 - *Si ADN VHB est détectable: traitement préemptif quelque soit le niveau de répllication,
 - *Si ADN VHB indétectable: 2 stratégies
 - 1^{ère} stratégie : surveillance mensuelle des transaminases et de l'ADN VHB avec introduction rapide d'un NUC si l'ADN VHB devient détectable sans attendre l'apparition de l'Ag HBs ou un rebond cytolitique
 - 2^{ème} stratégie : traiter par NUC si traitement par Rituximab, polychimiothérapies pour hémopathie maligne ou greffes de

moelle et dans les cas où la surveillance virologique régulière des patients est incertaine

Niveau C

3/ Traitement des patients hémodialysés et transplantés rénaux :

- Chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique et les dialysés chez lesquels la transplantation n'est pas envisagée, les indications thérapeutiques sont les mêmes que celles des recommandations internationales en situation « non néphrologique ». Cependant, en cas de néphropathie directement liée au VHB, le traitement sera prescrit quel que soit le degré d'activité ou de fibrose. Le traitement comportera l'utilisation d'un NUC de dernière génération. L'Interféron pégylé est souvent mal toléré, voire dangereux (risque de néphropathie tubulaire).
- Chez les transplantés rénaux : l'Interféron est contre-indiqué et les NUCs doivent être proposés. l'Entécavir et la Telbivudine sont les molécules de choix
- L'Adéfovir et le Ténofovir doivent être évités en raison de leur néphrotoxicité.
- Tous les NUCs sont éliminés principalement par voie rénale cela explique que la fonction rénale préexistante conditionne leur posologie qui devra être réduite lorsque le débit de filtration glomérulaire est < 50 ml/min. la diminution de posologie est facile pour la Lamivudine et l'Entécavir pour lesquelles il existe une présentation liquide. Les autres NUCs seront administrés selon la dose d'un comprimé par jour lorsque le DFG est > 50 ml/min, tous les 2 jours lorsque le débit est entre 30 et 49 ml/min, tous les 3 jours lorsque le DFG est < 30 ml/min et par semaine chez les patients hémodialysés.

Recommandation 68:

- Tous les NUCs sont éliminés principalement par voie rénale
- La fonction rénale préexistante conditionne leur posologie qui devra être réduite lorsque le débit de filtration glomérulaire est < 50 ml/min
Niveau A
- Il faut éviter l'Adéfovir et le Ténofovir car il existe un risque de néphrotoxicité
Niveau B
- L'Entécavir et la Telbivudine sont les molécules de choix
- Chez les transplantés rénaux: l'Interféron est CI
Niveau A

4/Traitement des patients ayant des manifestations extra-hépatiques :

Les manifestations extra-hépatiques de l'HVB sont d'origine immunologique, associées à un dépôt de complexes immuns.

- La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GNEM) : se manifeste par une protéinurie et une hématurie, souvent un syndrome néphrotique corticorésistant. Chez l'adulte, l'évolution peut être sévère, 30% développant une insuffisance rénale.

La prise en charge thérapeutique de ces patients est similaire à celle des patients ayant une HVB sans manifestations extra-hépatiques. La protéinurie disparaît avec l'inhibition de la réplication virale.

- La péri-artérite noueuse : est une artérite des petites et moyennes artères, le traitement antiviral est initialement associé à des plasmaphèreses, il convient d'éviter au maximum les corticoïdes.

Recommandations 69:

- La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GNEM) :
Le traitement est celui de l'HVB sans manifestations extra-hépatiques.
- La péri-artérite noueuse :
Le traitement antiviral est associé à des plasmaphérèses Niveau C

5/ Traitement de la femme enceinte ayant une HVB:

- La sérologie virale B est devenue obligatoire depuis 1992 au 6^{ème} mois de grossesse (Décret 92-143 JO du 14 février 1992). La HAS a recommandé en 2009 la seule réalisation de l'AgHBs chez les femmes enceintes, alors qu'elle a recommandé en 2011 la réalisation des 3 tests (AgHBs, anti-HBs, anti-HBc) en population générale. Une hépatite B aigüe survenant durant la grossesse peut entraîner un risque d'avortement spontané précoce. En cas d'hépatite chronique B, un risque augmenté de diabète gestationnel a été rapporté. La grossesse a peu d'influence sur l'évolution de l'hépatite chronique B.
- La grossesse n'aggrave pas les lésions hépatiques mais elle peut entraîner la décompensation d'une cirrhose sous-jacente méconnue ou connue.
Les tests sanguins à réaliser pendant la grossesse sont l'Ag HBs, s'il est positif, il faut demander ADN VHB, le mode d'accouchement n'est pas modifié. A la naissance, le nouveau-né doit bénéficier d'une sérovaccination qui va prévenir dans la majorité des cas la transmission mère-enfant.
- L'allaitement n'est pas déconseillé quelque soit le niveau de la charge virale chez une femme non traitée, à condition de vérifier que la sérovaccination a été bien débutée. La prise d'analogues (Lamivudine, Telbivudine, Entécavir) est une contre-indication relative à l'allaitement.

En revanche, le Ténofovir est très faiblement excrété dans le lait maternel et faiblement absorbé par le nouveau-né.

- Selon la FDA, Lamivudine, Adéfovir et Entécavir sont classés en cas de grossesse en médicaments de catégorie C et Telbivudine et Ténofovir en médicaments de catégorie B.
- Selon les recommandations de l'EASL 2012, la Lamivudine, la Telbivudine ou le Ténofovir sont à prescrire au 3^{ème} trimestre chez les femmes ayant un ADN VHB > 7 log.
- D'après la littérature, la Lamivudine prescrite au 3^{ème} trimestre chez les femmes enceintes ayant une HVB avec ADN VHB élevé réduit le risque de transmission intra-utérine et périnatale si elle est associée à la sérovaccination du nouveau-né.

Recommandation 70:

- Si découverte d'un Ag HBs (+) chez une femme enceinte: demander ADN VHB et des transaminases
- Si ADN < 200 000 UI/ml:
 - pas de traitement antiviral
 - seule la sérovaccination du nouveau-né suffit
- Si ADN ≥ 200 000 UI/ml:
 - il faut un traitement antiviral entre la 28 et la 32^{ème} semaine de grossesse pour réduire le risque de transmission intra-utérine et périnatale
 - INF PEG et Entécavir sont contre-indiqués Niveau A
 - le traitement repose sur la Telbivudine ou la Lamivudine ou du Ténofovir si disponible associé à la sérovaccination du nouveau-né
 - le traitement antiviral doit être arrêté 1 mois après l'accouchement si la femme n'a pas d'indication au traitement Niveau C

VIII. Prévention :

La prévention repose essentiellement sur la vaccination qui est obligatoire chez tous les nouveaux nés et les groupes exposés, sur des immunoglobulines spécifiques anti-HBs non disponibles au Maroc qui fournissent une immunisation passive, ont des indications bien particulières et ne doivent jamais être employées isolément, toujours en combinaison avec la vaccination sauf dans des situations particulières. De plus, le dépistage fait partie également de la prévention.

1- Vaccination contre le virus B:

➤ Il existe un vaccin efficace contre le virus B

Au premier vaccin découvert en 1976, d'origine plasmatique, ont rapidement succédé les vaccins recombinants, produits par génie génétique, seuls autorisés aujourd'hui.

Recommandation 71:

- La prévention repose essentiellement sur la vaccination
- Les vaccins contre le VHB sont obligatoires au Maroc depuis 1999
- Il fait partie du programme national d'immunisation (PNI) depuis 1999
- L'efficacité du vaccin contre l'hépatite B est bien démontrée.

Niveau A

➤ Caractéristiques des vaccins contre le VHB et schéma vaccinal:

- Les vaccins contre l'hépatite B sont composés de l'Ag HBs obtenu par recombinaison génétique et adsorbé sur l'aluminium. Ils peuvent être utilisés seuls (vaccins monovalents) ou combinés, en particulier pour la vaccination du nourrisson.

- Le schéma vaccinal standard comporte 2 injections intra-musculaires à 1 mois d'intervalle et une 3^{ème} au 6^{ème} mois. Une protection est obtenue à partir du 2^{ème} mois chez les répondeurs. Un titre d'anticorps anti-HBs > 10 UI/l, mesuré 1 à 2 mois après la dernière injection, est obtenu chez plus de 90% des personnes vaccinées.
- Il existe des sujets non répondeurs, en particulier chez les hommes de plus de 40 ans (10-20%) et à moindre degré chez les femmes de plus de 40 ans (5%).
- Chez les patients non répondeurs (taux des anticorps antiHBs < 10 mUI/ml), une nouvelle vaccination par 3 injections suivi d'un dosage 1 à 4 mois après est nécessaire. En cas de non réponse immunitaire à cette nouvelle vaccination, une injection d'immunoglobulines antiHBs est la seule alternative chez les patients pour lesquels une protection contre le VHB est nécessaire.

Recommandation 72:

- Le schéma vaccinal standard comporte 2 injections intra-musculaires à 1 mois d'intervalle et une 3^{ème} au 6^{ème} mois
 - Une protection est obtenue à partir du 2^{ème} mois chez les répondeurs (taux d'anticorps anti-HBs > 10 UI/l)
 - Les meilleurs taux de réponse sont chez les nourissons (99%) et les enfants (95%)
- Niveau C

➤ Cas particuliers :

- **Nouveau-né de mère AgHBs (+):** pour éviter la transmission mère-enfant ou verticale, une sérovaccination est nécessaire combinant la vaccination qui fournit une immunisation active et les immunoglobulines

antiHBs qui fournissent une immunisation passive, le schéma est le suivant :

Une dose de vaccin pédiatrique et une dose d'immunoglobuline anti-HBs à la dose de 30 UI/kg soit 100 UI à 200 UI en des sites différents dans les 12h suivant la naissance, à l'âge de 8 semaines, le schéma classique du calendrier vaccinal est débuté.

- **Sujet qui vient d'être contaminé ou d'un sujet qui doit être immédiatement protégé:** on doit faire une sérovaccination, les immunoglobulines antiHBs fournissent une protection immédiate, mais transitoire d'environ 6 semaines

➤ **Qui vacciner ?**

Le vaccin contre le virus B fait partie du programme national d'immunisation (PNI) au Maroc depuis 1999. Par conséquent, tous les nouveau-nés doivent être vaccinés.

Recommandation 73 :

Le vaccin est recommandé chez:

- Les professionnels de santé
- Les patients et personnels des structures accueillant des handicapés
- les usagers de drogues par voie intraveineuse ou par voie nasale
- les sujets à sexualité à risque : homosexuels ou hétérosexuels ayant des partenaires multiples
- les sujets en contact d'un sujet porteur de l'Ag HBs
- les sujets adeptes du piercing et du tatouage
- les voyageurs dans les pays à forte endémicité et membres de famille de patient AgHBs (+)
- les patients infectés par le VIH ou le VHC
- les patients transfusés chroniques

- les hémodialysés
- les patients en attente de greffe et les personnes travaillant dans des institutions psychiatriques

Niveau B

-

➤ **Autres vaccins :**

- La vaccination vis-à-vis du VHA est recommandée si les Ac IgG anti-VHA sont négatifs particulièrement en cas de cirrhose
- Le vaccin antipneumococcique est recommandé chez les patients ayant une cirrhose

2- Immunoprophylaxie de l'hépatite B:

L'immunoprophylaxie de l'hépatite B repose sur les immunoglobulines antiHBs qui fournissent une protection immédiate mais transitoire d'environ 6 semaines. Il s'agit de solution injectable en seringue pré-remplie (IM), commercialisées en France depuis 1995 dans le cadre d'une ATU de cohorte et est actuellement la seule immunoglobuline disposant d'une AMM pour l'immunisation passive dans les indications suivantes :

- En cas de contamination accidentelle chez les sujets non immunisés (y compris lorsque la vaccination est incomplète ou inconnue)
- Chez les hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination
- Chez les nouveau-né en cas de mère porteuse de l'AgHBs
- Chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B et qui ont besoin d'une protection continue
- **Contamination accidentelle chez un sujet non immunisé** (non vacciné, non immunisé): minimum 500 UI selon l'intensité de l'exposition aussitôt que possible après l'exposition et de préférence avant 24-72h et une dose de vaccin, complétée par une 2^{ème} injection d'immunoglobulines antiHBs à 1 mois et un rappel vaccinal à 1 et 6 mois

- **Cas particulier de l'hémodialysé:** 8-12 UI/kg avec un maximum de 500 UI, renouvelable tous les 2 mois, jusqu'à séroconversion après vaccination.
 - **Chez le nouveau-né en cas de mère porteuse d'Ag HBs:** 30-100 UI/Kg avant 12h de vie
 - **Chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus B et qui ont besoin d'une protection continue :** l'administration de 500 UI chez l'adulte et de 8 UI/Kg chez l'enfant, tous les 2 mois peut être envisagée
- Il existe aussi des immunoglobulines administrées par voie intraveineuse ou sous-cutanée réservées pour les patients transplantés pour prévenir la récurrence virale B après transplantation hépatique chez les patients porteurs de l'Ag HBs.

Recommandation 74 :

- L'immunoprophylaxie repose sur les immunoglobulines antiHBs qui fournissent une protection immédiate Niveau A
- Elles sont indiquées en cas de:
 - contamination accidentelle chez les sujets non immunisés (y compris lorsque la vaccination est incomplète ou inconnue)
 - hémodialysés en attente de l'efficacité de la vaccination
 - nouveau-né en cas de mère porteuse de l'AgHBs
 - patients n'ayant pas répondu à la vaccination et qui ont besoin d'une protection continue
 - patients transplantés

3-Dépistage :

Il est recommandé de réaliser un dépistage orienté vers les personnes exposées au risque de contact avec le VHB. Une proportion importante de personnes infectées ne connaissent pas leur statut vis-à-vis du VHB. Le renforcement du dépistage des patients infectés peut permettre l'instauration d'un traitement antiviral à un stade plus précoce, avec un bénéfice individuel de réduction des complications et des décès et un bénéfice collectif de réduction du risque de transmission de l'infection. Le dépistage peut aussi permettre une diminution du coût de la prise en charge, car un traitement efficace pourrait éviter l'évolution vers des complications comme la cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire dont le coût des soins est élevé. Par ailleurs, le dépistage permet de préciser le statut immunitaire des sujets testés et de vacciner les personnes à risque d'exposition et non immunisées et l'entourage des porteurs chroniques du VHB.

Quelles sont les recommandations actuelles ?

- Dépistage obligatoire de l'Ag HBs chez la femme enceinte (actuellement au 6^{ème} mois de grossesse)
- Dépistage obligatoire des donneurs de sang
- Dépistage des personnes considérées comme exposées au risque de contact avec le VHB :
 - *L'entourage proche et les partenaires sexuels d'une personne porteuse du VHB
 - *Les usagers de drogues par voie intraveineuse ou intranasale
 - *Les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives
 - *Les voyageurs et les personnes amenés à résider dans un pays de forte endémicité
 - *Les adultes et enfants admis dans les institutions psychiatriques

- *Les personnes séropositives pour le VIH, le VHC ou ayant une infection sexuellement transmissible (IST) en cours ou récente
- *Les personnes ayant un tatouage ou un piercing
- *Les personnes séjournant ou ayant séjourné en milieu carcéral
- *Les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples
- *Les personnes ayant un risque d'exposition professionnelle

Recommandation 75 :

Le dépistage du virus B est obligatoire chez:

- Professionnels de santé
- Donneurs de sang, d'organes, de tissus ou cellules
- Femmes enceintes
- Conjoint d'un porteur(e) d'Ag HBs
- Nouveau-né d'une femme infectée /VHB
- Malades candidats à une chimiothérapie+++ Niveau A

Recommandation 76 :

Le dépistage du virus B est recommandé :

- Sujets contacts d'un malade ayant une hépatite B
- Sujets ayant des facteurs de risque d'infection :
 - *Transfusion sanguine
 - *Toxicomanie
 - *Exposition nosocomiale
 - *Prisonnier
 - *Partenaires sexuels multiples
 - * Sujets ayant un tatouage ou un piercing
 - * Les adultes et enfants admis dans les institutions psychiatriques

*Les personnes séropositives pour le VIH, le VHC ou ayant une infection sexuellement transmissible (IST) en cours ou récente

* Les usagers de drogues par voie intraveineuse ou intranasale

* Les patients susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives

*Les voyageurs et les personnes amenés à résider dans un pays de forte endémicité

Niveau B

4- Autres mesures de prévention :

Recommandation 77:

Les autres mesures de prévention contre le virus B sont :

- Exiger l'utilisation du matériel à usage unique
- Exiger le respect des règles universelles de désinfection du matériel
- Informer et sensibiliser le personnel de santé et la population générale sur les risques de transmission de ce virus
- Lutter contre la toxicomanie
- Éviter les gestes à risque pour le personnel de santé (recapuchonnage, utilisation de conteneurs pour aiguilles)
- Détruire les déchets hospitaliers par incinération
- Maintenir le programme de lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le SIDA...

Niveau B

IX-Références :

- 1- EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13 - 14 September, 2002: Geneva, Switzerland. *J Hepatol* 2003; 38: 533 – 540
- 2- Liaw YF, Leung N, Guan R, Lau GK, Merican I, McCaughan G et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B. a 2005 update. *Liver Int* 2005; 25: 472- 489
- 3- Première conférence européenne de consensus sur le traitement de l'hépatite chronique B et C chez les patients co-infectés par le VIH, et le VHC ou le VHB. *Médecine et maladies infectieuses* 2005; 35: 109-120
- 4- Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guidelines on chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007, vol 45, issue 2, 507-539
- 5- Lok ASF, McMahon BJ. AASLD practice guidelines on chronic hepatitis B. Update 2009. *Hepatology* 2009, vol 5, n°3:1-38
- 6- 3rd Paris Hepatitis Conference 2009. International Conference of the Management of Patients with Viral Hepatitis. Paris, 19-20 January 2009. *Liver International* 2009; 29(s1): 133-139
- 7- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 227-242
- 8- Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis 7 Novembre 2012. Immunoglobuline humaine antiHBs LFB
- 9- Yapalil S, Talaat N, Lok S. A. Management of Hepatitis B. Our practice and how it relates to the guidelines. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014; 12(1): 16-26
- 10- Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 992-1000
- 11- Liaw YF, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521-31

- 12- Liaw YF et al. *Lancet* 2009; 373: 582- 92
- 13- Hui CK et al. *Hepatology* 2007; 46: 395- 401
- 14- APASL Guidelines for hepatitis B. *Hepatol Int* 2012; 6: 531- 61
- 15- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85
- 16- Bréchet C. Pathogenesis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: old and new paradigms. *Gastroenterology* 2004; 127: S56-61
- 17- Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009; 137: 1593-608
- 18- Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95
- 19- Janssen HLA, van Zonneveld M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y et al. Pegylated interferon alfa-2b alone in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-9
- 20- Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-55
- 21- Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, Lau GKK, Farci P, Yurdaydin C et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis. *Hepatology* 2009; 49: 1141-50
- 22 -Piratvisuth T, Marcellin P, Popescu M, Kapprell HP, Rothe V, Lu ZM. Hepatitis B surface antigen: association with sustained response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e antigen-positive patients. *Hepatol Int* 2011 (online)

- 23- Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CAB, Hansen BE, Janssen HLA. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2a for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology* 2010; 52: 1251-7
- 24- Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, Ferenci P, Tabak F, Akdogan M et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. *Hepatology* 2010; 52: 454-61
- 25- Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, Brunetto MR, Tabak F, Cakaloglu Y, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. *J Hepatol* 2012; 56: 1006-11
- 26- Liang Y, Jiang J, Su M, Liu Z, Guo W, Huang X, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 344-52
- 27- Van Bommel F, de Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51: 73-80
- 28- Berg T, Marcellin P, Zoulim F, Moller B, Trinh H, Chan S et al. Tenofovir is effective alone or with emtricitabine in adefovir-treated patients with chronic-hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139: 1207-17
- 29- Ha NB, Garcia RT, Trinh HN, Vu AA, Nguyen HA et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009; 50: 727-34
- 30- Kittner JM, Sprinzl MF, Grambihler A, Weinmann A, Schattenberg JM, Galle PR et al. Adding pegylated interferon to a current nucleos(t)ide

therapy leads to HBsAg seroconversion in a subgroup with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2012; 54: 93-5

31- Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, Khiero H, Pironto A, Halfon P. Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs. *J Clin Virol* 2013; 58: 713-7

32- Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352: 2682-95

33- Janssen HLA, Van ZONNEVELD M, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123-9

34- Marcellin P, Lau GKK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R et al. Peginterfeon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351:1206-17

35- Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European concerted action on viral hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000, 46: 420-6

36- Rapport de recommandations 2014. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. AFEF et ANRS

37- Morlat P (sous la direction de). Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Sous l'égide du CNRS et de l'ANRS. Paris: la documentation française, 2013

- 38- Piroth L, Pol S, Lacombe K, Miallhes P, Rami A, Rey D et al. Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: the EPIB 2008 study. *J Hepatol* 2010; 53: 1006-12
- 39- Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HUV infection. *Lancet* 2011; 377: 1198-209
- 40- Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013; 57: 249-57

- 41- De Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010; 139: 1934-41
- 42- Kosi L, Reiberger T, Payer BA, Grabmeier-Pfistershammer K, Strassl R, Rieger A et al. Five-year on-treatment efficacy of lamivudine-,tenofovir, and tenofovir+emtricitabine-based HAART in HBV-HIV-coinfected patients. *J Viral Hepatol* 2012; 19: 801-10
- 43- McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, Shen L, Zhou Y, Wind-Rotolo M et al. The HBV drug entecavir: effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007; 356: 2614-21
- 44- Chu CJ, Lee SD. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection : epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 512- 20
- 45- Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991, 100: 182-8
- 46- Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1076- 81
- 47- Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011, 22: 1170- 80
- 48- Chen FW, Coyle L, Jones BE, Patullo V. Entecavir versus lamivudine for hepatitis B prophylaxis in patients with haematological disease. *Liver Int* 2013; 33: 1203-10

- 49- Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007; 136: 699- 712
- 50- Marzano A, Angelucci E, Andreone P, Brunetto M, Bruno R, Burra P et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 397-408
- 51- Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus infection: the german guideline. *Z fur Gastroenterol* 2011; 49: 871-930
- 52- Li P, Wei RB, Tang L, Wu J, Zhang XG, Chen XM. Clinical and pathological analysis of hepatitis B virus-related membranous nephropathy and idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2012; 78: 456-64
- 53- Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol* 2004; 24: 198-211
- 54- Trépo C, Guillevin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HVB infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun* 2001; 16: 269- 74
- 55- Fontaine H, Vallet-Pichard A, Chaix ML, Currie G, Serpaggi J, Verkarre V et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation* 2005; 80: 1086-92
- 56- Knight W, Hayashi S, Benhamou Y, Currie G, Ebrahimi R, Gill S et al. Dosing guidelines for adefovir dipivoxil in the treatment of HVB infected patients with renal or hepatic impairment. *J Hepatol* 2002; 36: 136
- 57- Projet de grossesse: informations, messages de prevention, examens à proposer. HAS 2009 (<http://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/suivi_des_femmes_enceintes_-_recommandations_23-04-2008.pdf

58- Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. HAS 2011([http://www.has-](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201201/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c-synthese.pdf)

[sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201201/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c-synthese.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201201/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c-synthese.pdf))

59- Lao TT, Chan BC, Leung WC, Ho LF, Tse KY. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J Hepatol* 2007; 47: 46-50

60- Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouévi DK, Urien S, Arrivé E et al. Breast milk concentrations of tenofovir and emtricitabine in HIV-1 Infected women in Abidjan TEmAA Step 2 (ANRS 12109). *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1315-7

61- Kim BK, Kim SU, Kim HS, Park JY, Ahn SH, Chon CY, et al. Prospective validation of Fibrotest in comparison with liver stiffness for predicting liver fibrosis in Asian subjects with chronic hepatitis B. *PloS One* 2012, 7: e35825 for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C. *J Hepatol* 2014

62- Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK et al. Alanine aminotransferase based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepatol* 2009, 16: 36-44

63- Poynard T, Morra R, Halfon P, Castéra L, Ratziau V, Imbert-Bismut F et al. Meta-analyses of Fibrotest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol* 2007; 7 : 40

64- Leroy V, Sturn N, Faure P, Trocme C, Marlu A, Hilleret MN et al. Prospective evaluation of Fibrotest, Fibrometer, and Hepascore for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: comparison with hepatitis C. *J Hepatol* 2014

- 65- Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim do Y, Han KH et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. PloS One 2012; 7: e44930
- 66- EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015 in press
- 67- Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. Gastroenterology 2007, 132: 931- 7
- 68- Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High genetic barrier nucleos(t)ide analogue(s) for prophylaxis from hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. Am J Transplant 2013; 13: 353-62
- 69- Hepatitis B (chronic): clinical guidelines (june 2013) available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14191/64248/64248>
- 70-

X-ABREVIATIONS :

- ADN VHB : Acide désoxyribonucléique du virus de l'hépatite B
- ALAT : Alanine amino-transférase
- ASAT : Aspartate amino-transférase
- GGT : Gammaglutamyltranspeptidase
- PAL : Phosphatases alcalines
- PCR : Polymérase chain reaction
- VHB : Virus de l'hépatite B
- VHD : Virus de l'hépatite D ou Delta
- VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
- VHC : Virus de l'hépatite C
- IFN PEG : Interféron pégylé
- CPK : Créatine phosphokinase
- MELD : Model End Liver Disease
- VHA : Virus de l'hépatite A
- PBH : Ponction biopsie hépatique
- INR : International Normalized Ratio