

---

# Virus de l'hépatite B (VHB)

---

## Items de l'ECN concernés

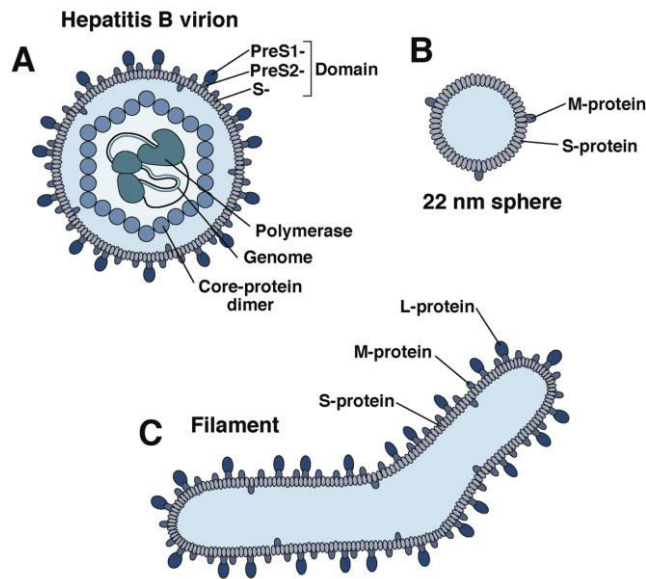
- **N°26.** Prévention des risques fœtaux : infections, médicaments, toxiques, irradiation
- **N°163.** Hépatites virales
- **N°170.** Pathologie infectieuse chez les migrants adultes et enfants
- **N°173.** Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant
- **N°362.** Exposition accidentelle aux liquides biologiques : conduite à tenir

# 1. Classification

---

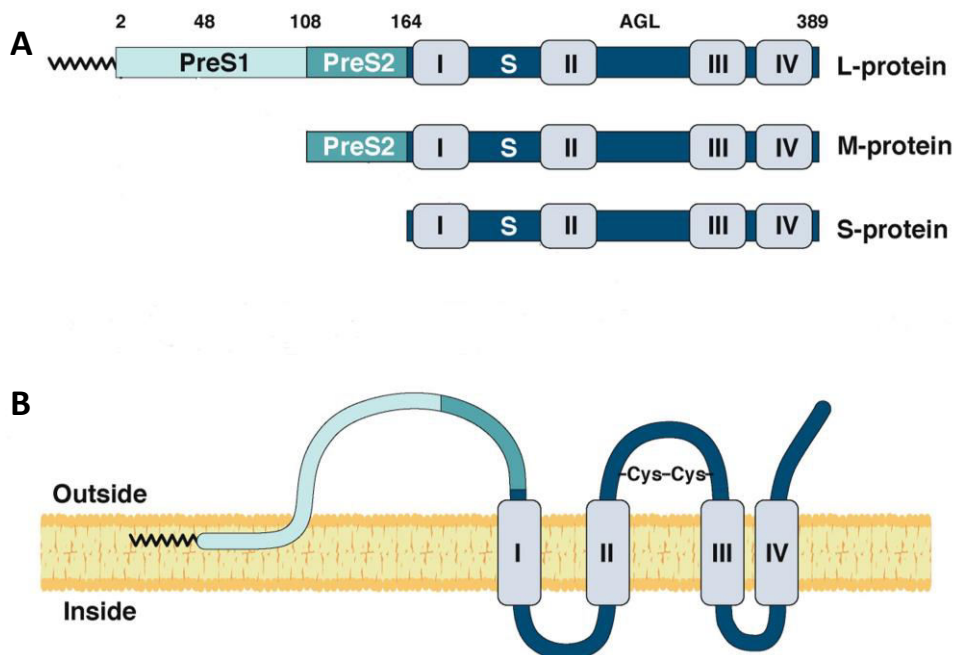
Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus hépatotrope, capable d'établir des infections aiguës, des insuffisances hépatiques aiguës (ALF, *acute liver failure*) et des infections chroniques chez l'homme. Il appartient à la famille des *Hepadnaviridae*, famille de virus enveloppés dont l'information génétique est portée par une molécule d'acide désoxyribonucléique circulaire relâché partiellement double brin (ADNdb), d'une longueur d'environ 3 200 paires de bases.

Il s'agit d'un virus enveloppé. Les particules infectieuses ou particules de Dane ont un diamètre de 42-47 nm (**Figure 1A**) et circulent dans le sang des patients infectés à une concentration élevée (jusqu'à  $10^8$ - $10^9$  virions par millilitre). L'enveloppe est le lieu d'ancrage des 3 glycoprotéines d'enveloppe : la grande (L), la moyenne (M) et la petite (S) protéine. Ces 3 protéines partagent le domaine S formé de 4 domaines transmembranaires (**Figure 2**). Une des particularités du virus de l'hépatite B est sa capacité à former des particules sous-virales ou incomplètes (SVPs, *subviral particles*) de 2 types : (1) Les particules non infectieuses sphériques ou en forme de filaments d'un diamètre de 20-22 nm (**Figures 1B** et **1C**). Leur concentration dans le sang est 100 000 fois supérieure à celle des particules de Dane ( $10^{14}$  particules/mL). Le rôle majeur de ces particules dites particules AgHBs est de séquestrer les anticorps anti-VHB, bloquant ainsi l'effet neutralisant des anticorps vis-à-vis des particules infectieuses. Une fonction immunomodulatrice de ces particules a été également suggérée ; (2) Les particules vides dépourvues de génome (*genome-free*), qui contiennent la capsid virale et l'enveloppe avec les glycoprotéines d'enveloppe. Leur concentration dans le sang est  $10^{11}$  particules par millilitre. Leur fonction dans la physiopathologie de l'infection VHB reste à déterminer. Il a été suggéré qu'elles pourraient elles aussi séquestrer les anticorps anti-virus. D'autre part, la présence de la capsid doit également jouer un rôle. En effet, ces particules ont probablement la capacité de pénétrer au sein des hépatocytes et de délivrer la nucléocapsid dans le cytoplasme. Enfin, il a été récemment mis en évidence *in vitro* et également *in vivo* des particules ARN qui en plus de la capsid et l'enveloppe contiennent un acide nucléique de type ARN. Leur concentration dans le sang est  $10^7$  particules par millilitre. Leur rôle n'est pas connu. Comme les particules vides, les particules ARN ont probablement la capacité de pénétrer au sein des hépatocytes et de délivrer la nucléocapsid.



**Figure 1** : Représentation graphique des particules de Dane (A) et des particules sous-virales non infectieuses sphériques (B) et en forme de filaments (C) (D'après Urban et al., 2014).

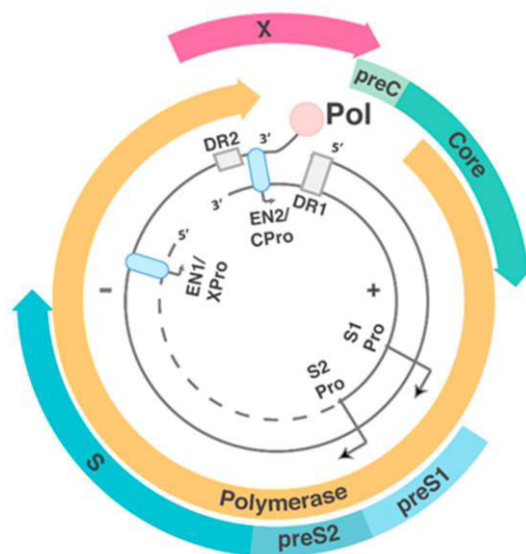
La capside virale icosaédrique de 30 nm de diamètre est formée de l'assemblage de 240 copies de la protéine de capside [Hbc (*Hepatitis B core*) ou Hbc antigen (AgHbc)].



**Figure 2** : (A) Protéines d'enveloppe du VHB (protéines L, M et S). Elles partagent le domaine S qui comporte 4 domaines transmembranaires (TM) notés de I-IV. La protéine M contient en plus du domaine S, une extension N-terminale hydrophile de 55 amino acides, le domaine preS2. La protéine L contient, en plus des domaines S et PreS2, un domaine supplémentaire preS1 de 107 amino acides qui est myristillé au niveau du résidu glycine en position 2 à

l'extrémité N-terminale. (B) Topologie proposée de la protéine L du VHB avec les domaines PreS exposés à l'extérieur du virion (D'après Urban et al., 2014).

Le génome du VHB est formé d'une molécule d'ADN circulaire relâché partiellement double brin (ADNdb ou ADNrc) d'environ 3 200 nucléotides. Le brin complet de polarité positive (+) a une longueur de 3200-3320 nucléotides, tandis que le brin incomplet de polarité négative (-) a une longueur de 1700-2800 nucléotides (**Figure 3**). Une caractéristique du génome viral est la présence de la polymérase liée de façon covalente à l'extrémité 5' du brin complet de polarité négative. Le génome du VHB est formé de 4 cadres ouverts de lecture partiellement chevauchants (**Figure 3**). Ces 4 gènes permettent la synthèse de 7 protéines. Le gène P qui représente plus de 80% du génome code l'enzyme clé responsable de la réplication du génome viral, l'ADN polymérase, qui en plus de son activité d'ADN polymérase possède une activité de transcriptase inverse (RT, *reverse transcriptase*) et de RNase H, et agit également comme protéine terminale (TP, *terminal protein*). Le gène preC/C possède 2 codons initiateurs ATG, ce qui permet la synthèse de la protéine de capsidite ou antigène HBc (AgHBc) et de la protéine HBe (AgHBe) sécrétée dans la circulation sanguine. Le gène preS/S contient 3 codons initiateurs ATG et code les 3 protéines d'enveloppe : L (*large*), M (*medium*) et S (*small*), (**Figure 2**). Ces 3 protéines ont la même extrémité C-terminale, l'antigène HBs (AgHBs) qui est formé de 4 domaines transmembranaires putatifs (TM). Le plus petit cadre ouvert de lecture X code la protéine X ou antigène HBx (AgHBx).



**Figure 3** : Organisation génomique du VHB. Les 4 cadres ouverts de lecture (ORFs, *open reading frames*) sont représentés par différentes couleurs. Le cadre de lecture S, qui délimite les régions preS1, preS2 et le gène S, code les 3 protéines d'enveloppe (L, M et S). Le cadre de lecture C avec la région preC et le gène C code la protéine de capsidite (HBc) et la protéine HBe. Le cadre de lecture X code la protéine X. Le cadre de lecture P code l'ADN polymérase. Les 2 séquences de 11 nucléotides répétées (DR1 et DR2, rectangles gris) qui jouent un rôle important dans la réplication du génome viral sont indiquées. Le brin complet de polarité négative (-) et incomplet de polarité positive (+) du génome viral sont indiqués, ainsi que la polymérase virale (rond de couleur rose). Les positions indiquées des différents ORFs sont susceptibles de varier en fonction du génotype du VHB (D'après Tu et al., 2017).

Le cycle de multiplication du VHB se déroule à la fois dans le cytoplasme et dans le noyau des hépatocytes (**Figure 4**). L'infection virale débute par l'attachement de la particule à la surface des hépatocytes. Le virion interagit dans un premier temps avec les héparanes sulfate (HS), famille de polysaccharides complexes, à la surface des hépatocytes, et ce avec une faible affinité. Cette étape permet ensuite au virus d'interagir avec une forte affinité avec la protéine NTCP (*sodium taurocholate cotransporting polypeptide*), transporteur d'acides biliaires exprimé dans le foie, et ce par l'intermédiaire du domaine preS1 de la protéine L. L'entrée du VHB est indépendante du pH, ce qui suggère la fusion de son enveloppe avec la membrane cellulaire. Au cours de cette étape, la nucléocapside contenant la forme circulaire relâchée de l'ADN (ADNrc) est libérée dans le cytoplasme et transportée vers le noyau grâce à un signal de localisation nucléaire (NLS) localisé au niveau de la protéine de capsidite via le réseau des microtubules. Le génome viral est ainsi libéré dans le nucléoplasme. L'ADN circulaire relâché va être converti en ADNccc (*covalently closed circular DNA*), forme épisomale servant de matrice transcriptionnelle à l'ARN polymérase II pour la synthèse des ARN messagers (ARNm), ce par l'action de protéines nucléaires impliquées dans la réparation de l'ADN. L'ADNccc est également la forme de persistance du VHB dans les hépatocytes et est peu sensible à l'action des antiviraux anti-VHB. Différents ARNm seront transcrits à partir de l'ADNccc : ARNm subgénomiques codant les protéines structurales et de régulation et un ARN pré-génomique (ARNpg) d'une taille supérieure à la longueur du génome. L'ARNpg est encapsidé avec la polymérase virale. Il sert de matrice à la transcription au sein de la nucléocapside via un processus complexe, à l'image de celui des rétrovirus avec lesquels il partage quelques points communs. Le processus de réplication implique un mécanisme d'initiation de la réplication très originale que seuls les *hepadnavirus* utilisent : une étape de transcription inverse et trois transpositions intramoléculaires. Après synthèse des brins de polarité négative et positive, la nucléocapside contient un ADN circulaire relâché partiellement double brin qui pourra, soit acquérir une enveloppe via le réticulum endoplasmique et/ou le compartiment intermédiaire pour être ensuite secrétée à l'extérieur des hépatocytes, soit retourner vers le noyau pour augmenter le pool d'ADNccc. L'ARNpg sert aussi d'ARNm pour la transcription de la protéine de capsidite et de la polymérase virale.

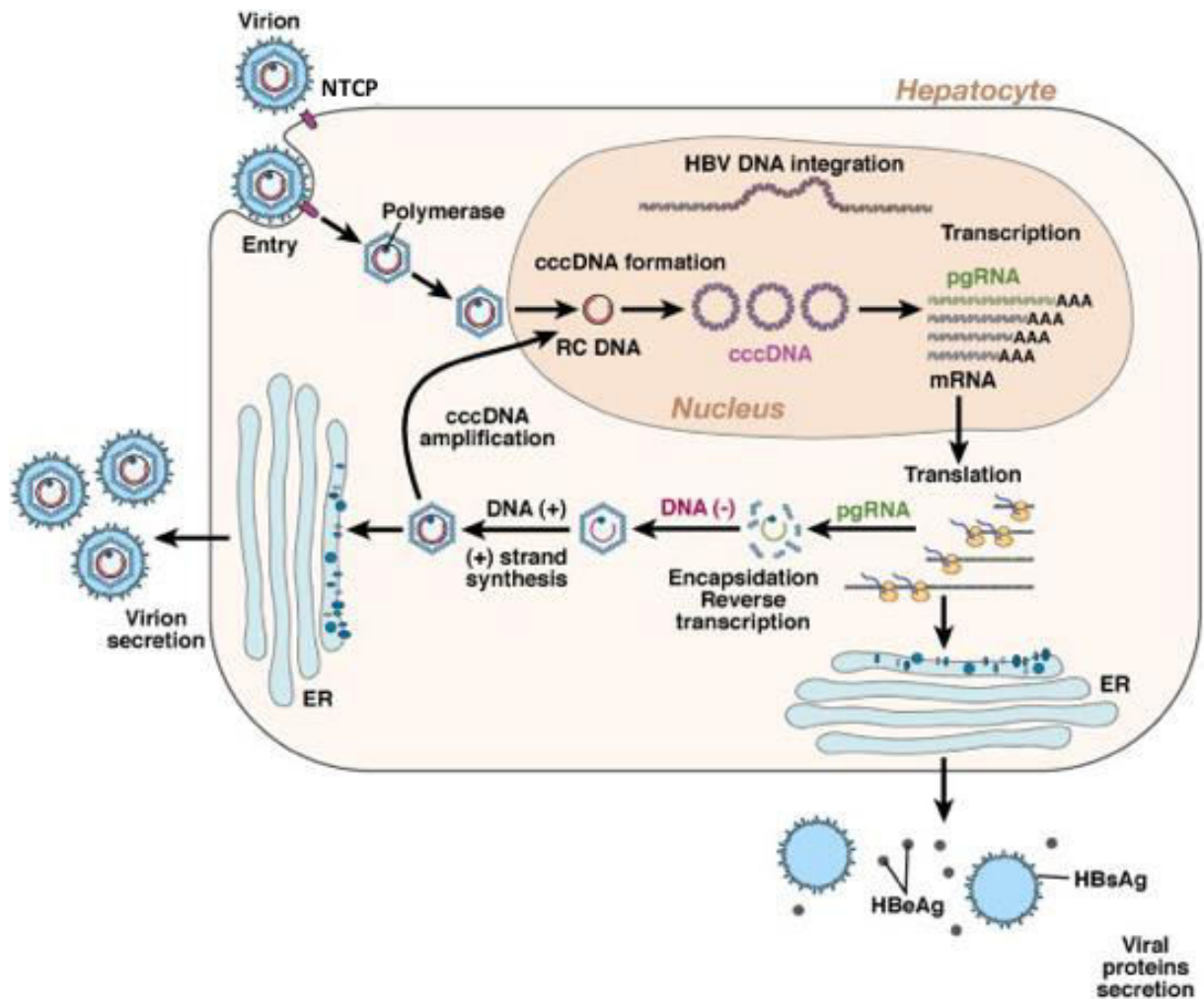


Figure 4 : Cycle de multiplication du VHB (D'après Zoulim & Locarnini., 2009).

## 2. Modes de transmission et Epidémiologie

Le virus de l'hépatite B est transmis par le sang ou d'autres fluides corporels (sperme et sécrétions vaginales). Les modes d'infection les plus fréquents résultent de l'exposition à de petites quantités de sang ou de fluides corporels, se produisant lors de la consommation de drogues injectables, des injections à risque, de soins à risque, de la transfusion de sang ou de produits dérivés pour lesquels il n'y a pas eu de dépistage, de rapports sexuels non protégés ou encore de la mère à l'enfant. Il existe 3 principaux modes de transmission : la transmission percutanée, la transmission sexuelle, la transmission de la mère à l'enfant (transmission verticale).

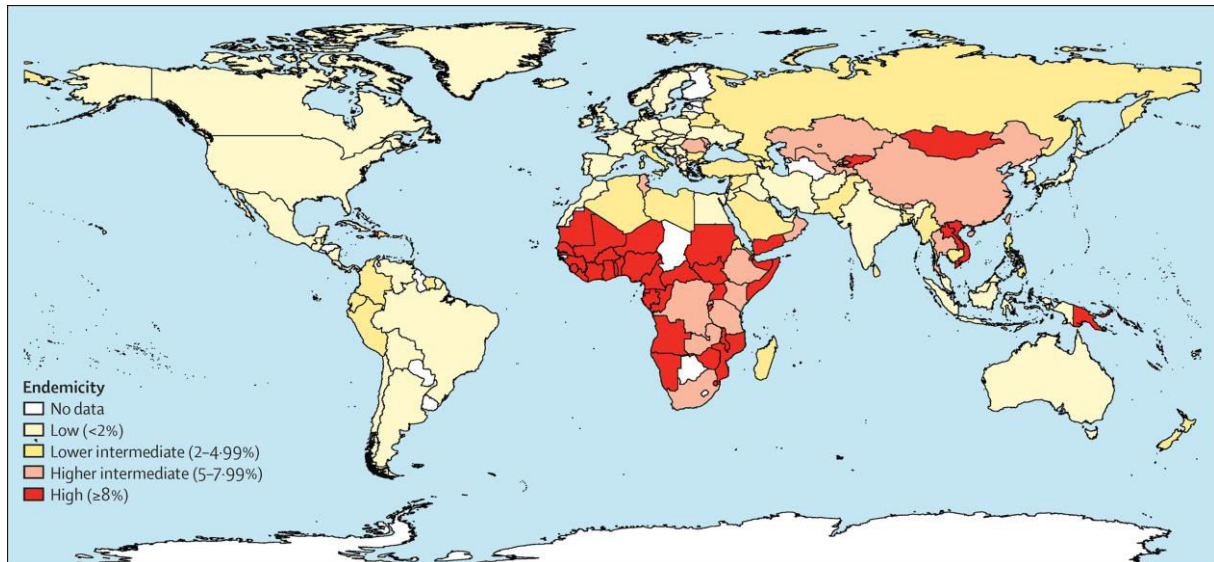
- Les expositions percutanées à l'origine de la transmission du VHB comprennent la transfusion de sang ou de produits sanguins, l'utilisation de matériel médical contaminé lors de soins, l'usage de drogues injectables, le tatouage et le *piercing*.
- Chez les adultes, les comportements sexuels à risque représentent un mode de transmission fréquent. Les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) constituant un groupe à haut risque.

- La transmission verticale, de la mère à l'enfant au moment de l'accouchement a bien été documentée, ainsi que le risque majeur de passage à la chronicité de l'infection virale B chez l'enfant.

**Tableau 1** : Relations entre la prévalence de l'antigène de surface du VHB (AgHBs) et les modes de transmission.

Pays	Prévalence AgHBs	Endémicité	Transmission
Chine, Asie du Sud-Est, Afrique sub-Saharienne	≥8%	Elevée	Périnatale, verticale
Europe de l'est, Russie, Asie du Sud-Est	2-7%	Intermédiaire	Périnatale, horizontale, sexuelle
Europe, Amérique du Nord, Australie, Amérique Latine,	<2%	Faible	UDI, sexuelle

Malgré l'existence d'un vaccin efficace contre l'hépatite B et de médicaments puissants et bien tolérés, environ 250 millions d'individus sont porteurs chroniques de l'AgHBs dans le monde. Bien que la prévalence du VHB ait tendance à diminuer en Europe depuis les années 2000, elle reste élevée dans certains pays, en particulier en Afrique Sub-Saharienne et dans la région du Pacifique occidentale (Mongolie, Chine, Vietnam, ...) avec respectivement une prévalence de l'AgHBs de 8,8% et 5,3% (**Figure 5**). En France, la prévalence des anticorps anti-HBc estimée par l'enquête nationale de Santé publique France (SPF) en 2004, était de 7,3%, soit environ 3,1 millions de personnes ayant été infectés par le VHB au cours de leur vie (Meffre et al., 2010). La prévalence de l'AgHBs (i.e, prévalence de l'infection chronique) était estimée à 0,65%. La prévalence de l'infection chronique était 8 fois plus importante chez les personnes nées dans un pays de forte endémicité (prévalence de l'AgHBs >8%). Parmi les individus testés positifs pour l'AgHBs, environ 45% ignoraient leur statut sérologique. La surveillance des patients nouvellement pris en charge pour leur hépatite chronique B dans les Pôles de Référence en Hépatologie (2008-2012) a montré que la grande majorité d'entre eux étaient AgHBe-négatif, proportion plus importante que celle rapportée dans l'étude de Zarski et al., publiée en 2006 (72%). A la prise en charge, plus de la moitié des patients avait un ADN du VHB inférieur à 2 000 UI/mL. Les géotypes D (34%), E (27%) et A (26%) étaient les plus fréquents. La surveillance de l'hépatite B chez les usagers de drogues injectables (enquête ANRS-COQUELICOT 2011-2013) montrait une séroprévalence de l'AgHBs de 2,1%. La surveillance de l'hépatite B chez les HSH (enquête PREVAGAY 2009) montrait une séroprévalence de l'AgHBs de 1,4% (Sauvage et al., 2015).



**Figure 5** : Prévalence de l'infection chronique en 2013. Les pays de faible (<2%), moyenne (2-8%) et forte (>8%) endémicité sont représentés par des couleurs différentes.

### 3. Variabilité génétique du VHB

L'infection par le VHB est caractérisée par des niveaux élevés de production et de clairance virales quotidiennes, de l'ordre de  $10^{12}$ - $10^{13}$  virions en moyenne, et par des populations virales de taille considérable. Ces 2 caractéristiques favorisent la variabilité d'un virus lorsque sa polymérase est susceptible de générer des erreurs au cours de la réplication. C'est le cas de l'ADN polymérase du VHB, qui possède une fonction de transcriptase inverse. En effet, cette enzyme commet de nombreuses erreurs qu'elle ne peut pas corriger car elle est dépourvue d'activité 3'-5' exonucléase correctrice (activité de *proofreading*). Les substitutions nucléotidiques s'accumulent donc sur le génome au cours des cycles de réplication successifs. La majorité des séquences virales synthétisées au cours de la réplication sont défectives (c'est-à-dire qu'elles ne conduisent pas à la production de virions infectieux), car la plupart des mutations survenant au hasard sont létales. Les mutations non létales quant à elles sont transmises à la descendance et s'accumulent au fil du temps. Elles peuvent conférer aux variants correspondants des avantages ou des désavantages sélectifs selon l'environnement au sein duquel le virus se réplique.

La sélection de populations virales variantes au sein de groupes (géographiques, épidémiologiques) d'individus s'infectant entre eux conduit à l'émergence des génotypes (voire de sous-génotypes) du VHB. La variabilité génétique virale est également responsable, à l'échelon d'un individu infecté, de la distribution en quasi-espèces.

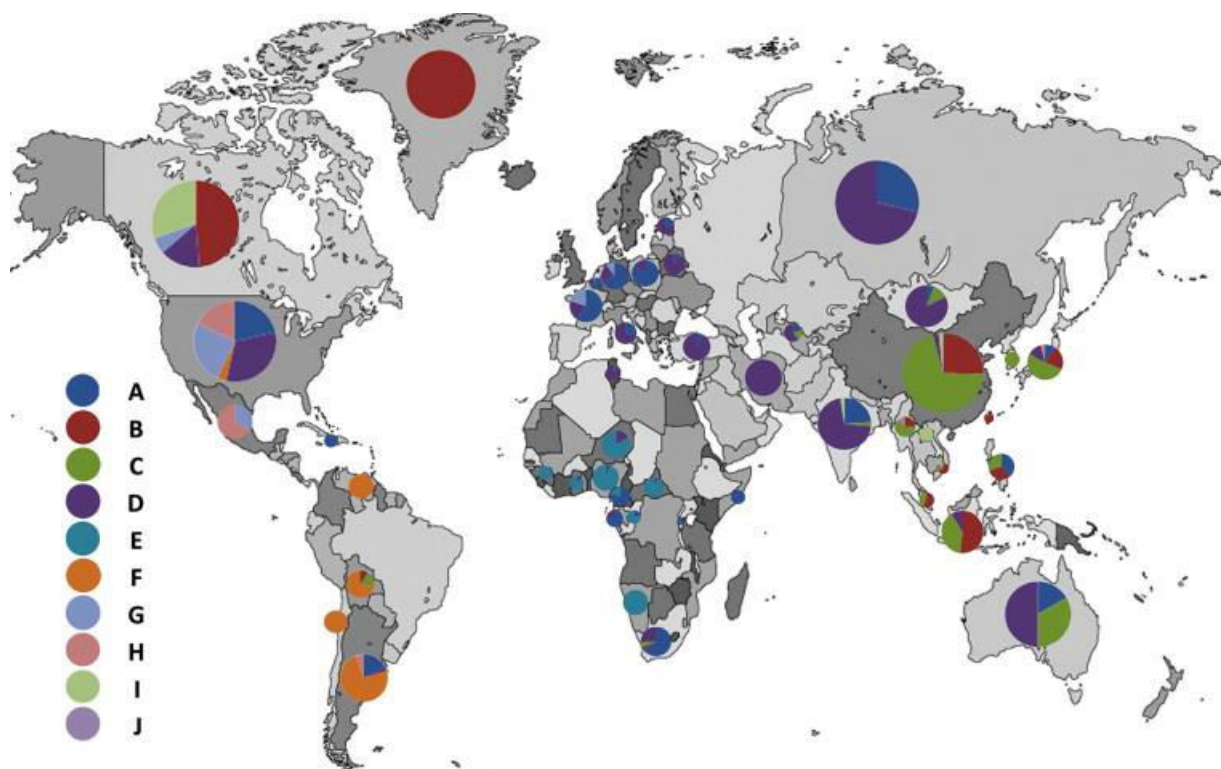
#### 5.1. Génotypes

Les souches de VHB se répartissent en 10 génotypes (A à J), qui se distinguent les uns des autres par une différence nucléotidique d'au moins 8% sur la totalité du génome virale et de 4% sur la région codant l'AgHBs (**Figure 6**). Au sein des génotypes A à D et F, il existe un



nombre varié de sous-génotypes. Une cartographie de la distribution mondiale des génotypes montre qu'il existe des différences entre les régions du monde et les ethnies (Shi et al., 2013). Parmi les 8 principaux génotypes (A-H), les génotypes A et D représentent les génotypes les plus fréquemment isolés en Europe et en Afrique. Les génotypes B et C circulent majoritairement en Asie, tandis que le génotype E est le génotype majoritaire en Afrique Centrale et en Afrique de l'Ouest. Les génotypes F et H sont quasi exclusivement retrouvés en Amérique Latine et en Alaska. Le génotype G est régulièrement isolé en Europe et aux Etats-Unis. Une cartographie de la distribution des génotypes du VHB en France réalisée en 2013 auprès des centres experts en hépatologie montrait que le génotype D (34,5%) était majoritaire, suivi respectivement des génotypes E (27,4%), A (25,8%), C (6,3%), B (5,2%), G (0,5%) et F (0,3%).

Les propriétés biologiques des différents génotypes pourraient influencer la progression de la maladie hépatique vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, et la réponse virologique au traitement par l'interféron alpha.



**Figure 6** : Répartition des génotypes du VHB (D'après Shi et al., 2013).

## 5.2. Distribution en quasi-espèces

Le VHB a une distribution en quasi-espèces, propriété commune aux virus à ARN et aux rétrovirus. Le VHB circule donc chez tout malade infecté sous la forme d'un mélange complexe en équilibre instable de variants viraux génétiquement distincts bien qu'apparentés et soumis à l'influence des pressions de sélection exercées par l'environnement répliatif. Seuls les variants viraux les mieux adaptés à l'environnement répliatif persistent, selon un modèle de sélection darwinienne classique. Les modifications

de l'environnement dans lequel le VHB se réplique sont fréquentes au cours de l'infection. Elles peuvent être spontanées ou déclenchées par des facteurs extérieurs tel que le traitement antiviral. La distribution en quasi-espèces du VHB a des conséquences sur la virologie du virus comme la sélection des mutants précore et promoteur du core mais également la sélection de variants portant des substitutions amino acidiques au niveau de l'AgHBs. La distribution en quasi-espèces du VHB joue également un rôle majeur dans l'échec aux analogues nucléos(t)idiques en sélectionnant de façon graduelle des variants viraux résistants. Les variants capables de conférer une résistance aux analogues nucléos(t)idiques préexistent généralement à des taux faibles chez la plupart des patients jamais exposés aux médicaments.

## 4. Histoire naturelle de l'infection VHB

---

### 5.1. Hépatite aiguë

La durée d'incubation varie de 1 à 3 mois. Elle est en moyenne de 10 semaines. L'hépatite aiguë B est généralement asymptomatique chez la plupart (60%) des sujets contaminés. L'hépatite aiguë B est plus fréquemment symptomatique (nausées, asthénie, anorexie, fièvre arthralgies et ictère) chez les adolescents ou les jeunes adultes. L'anomalie systématiquement présente est une perturbation du bilan hépatique avec une augmentation de l'activité sérique de l'alanine aminotransférase (ALAT) qui peut être supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN). L'AgHBs est détecté environ 3 semaines après le début des signes cliniques et disparaît généralement dans le mois suivant. Les anticorps anti-HBc apparaissent dès le début des signes cliniques (anticorps anti-IgM) et persistent quelle que soit l'évolution de la maladie (anticorps anti-IgG). La présence d'IgM anti-HBc permet d'affirmer le caractère récent de l'infection bien que des faibles taux d'IgM peuvent être présent au cours des phase de réactivation de l'hépatite chronique. Depuis 2003, l'hépatite aiguë B est une maladie à déclaration obligatoire (DO) auprès de l'agence nationale de Santé publique (SPF, Santé publique France). Entre 2004 et 2007, l'incidence de l'hépatite aiguë B symptomatique a été estimée à 1,1 pour 100 000 habitants, soit 675 nouveaux cas par an. Depuis 2010, en raison de la faible exhaustivité de la DO de l'hépatite aiguë B, l'estimation de l'incidence est réalisée à partir d'enquêtes triennales LaboHep, réalisées auprès d'échantillons aléatoires de laboratoires de biologie médicale publics et privés. La dernière enquête a estimé à 291 le nombre de cas d'hépatite aiguë B diagnostiqués en 2013, soit une incidence de 0,44 cas pour 100 000 habitants (Brouard et al., 2016).

### 5.2. Hépatite fulminante

L'hépatite fulminante complique environ 1% des hépatites aiguës symptomatiques. Elle est définie par l'apparition d'une encéphalopathie hépatique associée à une diminution du facteur V (<50%) survenant dans les 15 premiers jours de l'ictère. Aux Etats-Unis, le VHB est en cause dans 7% des hépatites fulminantes (Lee et al., 2012). En France, parmi les patients listés pour transplantation hépatiques, le VHB était en cause dans 13% des hépatites fulminantes (Ichai et al., 2015). La mortalité globale en l'absence de transplantation

hépatique est d'environ 80%. L'hypothèse physiopathologique serait une réponse immune exacerbée, entraînant une destruction massive des hépatocytes infectés.

### 5.3. Hépatite chronique

Le portage chronique du VHB est défini par la persistance plus de 6 mois de l'antigène HBs. L'hépatite chronique B associée au portage de l'AgHBs, une réplication virale élevée (généralement  $>2 \times 10^3$  à  $2 \times 10^4$  UI/mL), une augmentation permanente ou intermittente des ALAT et une activité nécrotico-inflammatoire à l'examen histologique du foie. Chez un porteur chronique du VHB, le niveau de réplication virale doit être systématiquement mesuré. C'est un déterminant majeur de la progression de l'hépatopathie chronique vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire (CHC) et est un élément très important de la décision thérapeutique.

L'infection chronique par le VHB est un processus dynamique complexe reflétant l'interaction entre la réplication virale et la réponse immune de l'hôte. L'infection chronique par le VHB est classiquement décrite en 5 phases incluant différents paramètres tels que la présence de l'AgHBe, le niveau de réplication virale, l'activité sérique de l'ALAT et éventuellement la présence ou l'absence d'une activité nécrotico-inflammatoire du foie (**Tableau 2**). Une nouvelle nomenclature est désormais utilisée, elle fait la distinction entre infection chronique et hépatite chronique (EASL 2017 CPG HBV infection., 2017). Les différentes phases de l'infection chronique VHB ne sont pas nécessairement séquentielles.

- **Phase 1** : infection chronique AgHBe-positif anciennement dénommée "phase d'immunotolérance". Cette phase est caractérisée par la présence de l'AgHBe, une réplication virale très élevée ( $>10^7$  UI/mL) et une activité sérique des ALAT inférieure à la LSN ( $<40$  U/L). Au niveau hépatique, une absence d'activité avec peu ou pas de fibrose est généralement observée du fait d'une réponse immune faible ou absente. Néanmoins, au cours de cette phase on assiste à une intégration importante de l'ADN viral suggérant que l'hépatocarcinogenèse débute précocement au cours de l'infection chronique. Cette phase est fréquente et généralement prolongée chez les individus contaminés à la naissance. La clairance spontanée de l'AgHBe est rare. Les individus sont très contagieux du fait des niveaux élevés de réplication virale.
- **Phase 2** : hépatite chronique AgHBe-positif anciennement dénommée "phase d'immuno-élimination". Cette phase est caractérisée par la présence de l'AgHBe, une réplication virale très élevée ( $10^4$ - $10^7$  UI/mL) et une activité sérique des ALAT supérieure à la LSN. Au niveau du foie, une activité et/ou une fibrose modérée à sévère peuvent être observées. Cette phase peut succéder la première phase après quelques années, voire rapidement chez les individus contaminés à l'adolescence ou l'âge adulte. Cette phase évolue généralement vers la phase d'infection AgHBe-négatif (anciennement dénommée "portage inactif"). Néanmoins, certains patients évoluent vers une la phase d'hépatite chronique AgHBe-négatif.
- **Phase 3** : infection chronique AgHBe-négatif anciennement dénommée "portage inactif". Cette phase est caractérisée par la présence d'anticorps anti-HBe, une faible réplication virale (ADN du VHB  $<2\ 000$  UI/mL) voire une absence de réplication (ADN indétectable), une activité sérique des ALAT inférieure à la LSN ( $<40$  U/L). Ces patients ont un risque faible d'évolution vers la cirrhose ou le CHC. Une faible proportion de patients pourra perdre spontanément leur AgHBs associée ou non à l'apparition des anticorps anti-HBs (séroconversion HBs) (1-3%/an).

- **Phase 4 : hépatite chronique AgHBe-négatif**. Cette phase est caractérisée par la présence d'anticorps anti-HBe avec une répllication virale élevée ou fluctuante et une activité sérique des ALAT élevée ou elle aussi fluctuante. La plupart des patients abritent des variant viraux portant des substitutions amino acidiques au niveau de la région précore et promoteur du core. Cette phase est généralement associée à une faible probabilité de rémission spontanée.
- **Phase 5 : phase AgHBs-négatif**. Cette phase est caractérisée par une absence d'AgHBs avec ou sans anticorps anti-HBs associée à la présence d'anticorps anti-HBc. Cette phase est également connue sous le nom d'hépatite B occulte. L'absence de détection d'AgHBs peut être la conséquence de la faible sensibilité des trousse diagnostiques utilisées pour la détection de ce marqueur (rare). Les patients ont généralement une activité sérique des ALAT inférieure à la LSN et un niveau de répllication virale faible ou nulle.

**Tableau 2** : Histoire naturelle de l'infection chronique par le VHB.

	AgHBe-positif		AgHBe-négatif	
	Infection chronique	Hépatite chronique	Infection chronique	Hépatite chronique
<b>AgHBs</b>	Elevé	Intermédiaire à élevé	Faible	Intermédiaire
<b>AgHBe</b>	Positif	Positif	Négatif	Négatif
<b>ADN du VHB</b>	<10 <sup>7</sup> UI/mL	10 <sup>4</sup> -10 <sup>7</sup> UI/mL	<2 000 UI/mL	>2 000 UI/mL
<b>ALAT</b>	Normale	Elevée	Normale	Elevée
<b>Atteinte hépatique</b>	Aucune ou minime	Modérée à sévère	Aucune	Modérée à sévère
<b>Ancienne dénomination</b>	immunotolérant	Immuno-élimination	Portage inactif	Hépatite chronique AgHBe-négatif

## 5. Diagnostic et suivi des patients infectés par le VHB

Les outils biologiques (virologiques, biochimiques et histologiques) sont indispensables à la prise en charge des patients infectés par le VHB, à la fois pour le diagnostic et le dépistage de l'infection, la mise en place du traitement antiviral et le suivi de la réponse virologique au traitement. A côté des tests virologiques classiques (tests de détection voire de quantification de l'AgHBs, de l'AgHBe, des anticorps anti-HBc, anti-HBe et anti-HBs, de l'ADN du VHB dans le sang périphérique et la caractérisation des profils de résistance aux analogues nucléos(t)idiques), de nouveaux tests, comme la détection de l'AgHBs dans le sang total capillaire à l'aide de tests rapides, la quantification de l'AgHBcr (*HBV core-related*

*antigen*) et la quantification de l'ARN du VHB pourraient trouver une application clinique dans le futur.

## 5.1. Outils diagnostiques

### 5.1.1. Enzymes hépatiques

Les transaminases sont des enzymes dont l'activité sérique est augmentée au cours de lésions principalement au niveau du foie, du cœur, des reins ou des muscles. Leur dosage est utile dans le diagnostic de pathologies hépatiques ou du muscle cardiaque. On distingue 2 types de transaminases : alanine aminotransférase (ALAT) prédominante dans le foie et aspartate aminotransférase (ASAT), prédominante dans les muscles et particulièrement au niveau du myocarde. L'activité sérique de l'ALAT est généralement augmentée de façon importante (généralement >10 fois la limite supérieure de la normale) au cours d'une hépatite aiguë B. Au cours de l'infection chronique, l'activité sérique des transaminases peut être normale, modérément augmentée ou franchement augmentée.

### 5.1.2. Evaluation de la fibrose hépatique

Il existe 3 méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique : la ponction-biopsie hépatique (PBH), les marqueurs sanguins et l'élastographie impulsionnelle. Néanmoins, il est important de noter que les tests non invasifs ne sont pas à ce jour validés par le Haute Autorité de Santé (HAS), et ce malgré une large utilisation en pratique clinique. La PBH a été longtemps l'examen de référence pour évaluer la fibrose hépatique et les autres causes d'hépatopathies éventuelles associées. Les limites de la PBH sont nombreuses. Il s'agit d'une méthode invasive dont le résultat est sujet à un taux d'erreur élevé en particulier lorsque la longueur de la biopsie est insuffisante et une variabilité intra et inter-observateur. Ces limitations associées au développement d'outils virologiques performants et des nouveaux antiviraux ont rapidement diminué le recours à la PBH et justifier le développement de méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique. Les méthodes non invasives sont basées soit sur une approche biologique par quantification de marqueurs sanguins ou une approche physique en mesurant l'élasticité du foie. Bien que ces deux approches soient complémentaires, elles sont basées sur des rationnels différents. L'élasticité du foie correspond à une propriété intrinsèque du parenchyme hépatique, alors que les biomarqueurs sanguins reflètent des caractéristiques du sang qui ne sont pas forcément spécifiques du foie mais qui ont été associés à un degré de fibrose. De nombreux biomarqueurs ont été évalués pour leur capacité à mesurer le degré de fibrose. Plusieurs scores (Fibrotest, Hépascore, FibroMètre, ...) combinant différents marqueurs sanguins sont disponibles. Le FibroTest a été le score le plus étudié dans l'hépatite B. La mesure de l'élasticité du foie peut être réalisée à l'aide de plusieurs techniques ; la plus répandue étant l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan). Une fibrose significative correspond à un score METAVIR  $\geq$ F2.

### 5.1.3. Outils virologiques

#### *Antigène HBs*

L'antigène HBs est le principal marqueur diagnostique de l'infection par le VHB. La sensibilité des trousse de détection de l'AgHBs a été considérablement améliorée, puisqu'elle est aujourd'hui au moins égale à 0,13 UI/mL d'AgHBs circulant. Cette sensibilité permet de réduire la fenêtre sérologique, période de l'infection aiguë au cours de laquelle l'AgHBs n'est

pas encore détectable, d'environ 9 jours par rapport aux précédentes générations de tests. La spécificité des trousse est supérieure à 99,5%. Les résultats faussement positifs peuvent être observés chez les femmes enceintes, les individus ayant une maladie auto-immune ou les patients avec une hépatopathie d'une autre origine. Les résultats faussement négatifs peuvent être observés lorsque les échantillons sanguins, recueillis sur héparine, sont hémolysés (hémoglobine >1,4 g/dL) ou ictériques (bilirubine > 30,9 mg/dL).

La détection de l'antigène HBs doit être confirmée par un test de neutralisation. Il s'agit d'une méthode robuste de confirmation de la présence de l'AgHBs. Le principe est de saturer les déterminants antigéniques de l'AgHBs de l'échantillon par les anticorps anti-HBs en excès du réactif. Une diminution du signal d'au moins 50% est habituellement considéré comme étant nécessaire pour confirmer la présence de l'AgHBs.

La détection de l'AgHBs est également possible à l'aide de tests rapides (ou tests rapides d'orientation diagnostique, TRODs) réalisés sur bandelettes. A ce jour, deux tests rapides disposent d'un marquage CE pour la détection de l'AgHBs : les tests VIKIA® HBsAg (Biomérieux), DRW-HBsAg v2.0 assay (Diagnostics for the Real World™). Le test TOYO HBsAg (TÜRKLAB) est en cours de marquage CE. Deux de ces trois dispositifs acceptent le sérum, le plasma et le sang total comme matrices biologiques. Le TROD DRW-HBsAg n'est pas validé pour le sang total. Les performances analytiques de ces tests sont variables selon la matrice biologique considérée.

L'antigène HBs peut être quantifié à l'aide de trousse commerciales standardisées. Trois trousse sont disponibles en France [HBsAg Assay sur l'automate Architect (Abbott), HBsAg II Quant assay sur l'automate Elecsys ou Cobas (Roche), Liaison XL HBsAg Quant assay sur l'automate Liaison XL (DiaSorin)]. Le niveau d'AgHBs est corrélé au contenu intrahépatique en ADNccc. Le niveau d'AgHBs est donc considéré comme un marqueur indirect du réservoir de cellules infectées par le VHB. De nombreuses études ont suggéré un intérêt de la quantification de l'AgHBs dans l'évaluation de la réponse au traitement (en particulier comme facteur prédictif négatif de la réponse à l'interféron pégylé), et dans l'identification des infections chroniques AgHBe-négatif (anciennement porteurs inactifs) en association à d'autres paramètres tels que le niveau de répllication virale et l'activité sérique des ALAT.

#### *Anticorps anti-HBs*

Au cours de la résolution d'une infection par le VHB, les anticorps anti-HBs apparaissent en présence des anticorps anti-HBc. Leur titre augmente de façon concomitante à la diminution de l'AgHBs. Néanmoins, du fait de la non détection des complexes antigène-anticorps par les tests, les anticorps anti-HBs deviennent détectables en moyenne deux mois après que l'AgHBs soit devenu indétectable au cours de la résolution d'une hépatite aiguë B. Ce titre peut fluctuer au cours du temps et les anticorps anti-HBs peuvent devenir indétectables plusieurs années après la guérison d'une infection aiguë. Les anticorps anti-HBs apparaissent également dans le sérum des patients vaccinés contre le VHB. Dans ce cas, leur présence n'est pas associée à celle d'anticorps anti-HBc. La réponse vaccinale est définie par un titre d'anticorps anti-HBs >10 mUI/mL 1 à 3 mois après la dernière injection. Une série de 3 doses de primo-vaccination (schéma vaccinal classique d'après le calendrier vaccinal 2017) induit des concentrations protectrices d'anticorps chez plus de 95% des nourrissons, enfants et adultes jeunes en bonne santé. La mesure du titre des anticorps anti-HBs peut varier légèrement selon la trousse commerciale utilisée, malgré la calibration des tests de quantification à l'aide de standards internationaux.

### *Anticorps anti-HBc totaux et IgM anti-HBc*

Les anticorps dirigés contre les protéines de capsid du VHB (anticorps anti-HBc) sont le meilleur marqueur sérologique d'un contact avec le VHB. Les anticorps anti-HBc de type IgM sont présents à un titre élevé au cours de l'infection aiguë. Ils peuvent également être présents à un titre faible et fluctuant au cours de l'hépatite chronique AgHBe-positif (anciennement phase d'immuno-élimination) ou réapparaître en cas de réactivation d'une hépatite chronique B chez un individu ayant une infection chronique AgHBe-négatif (anciennement porteur inactif du VHB). Les IgG anti-HBc apparaissent également précocement et sont le témoin du contact avec le VHB. Elles persistent toute la vie. Contrairement aux anticorps anti-HBs, les IgG anti-HBc ne sont pas protectrices. Les résultats faussement négatifs de détection des anticorps anti-HBc sont rares, observés essentiellement chez des patients immunodéprimés. Dans certains cas, les anticorps anti-HBc sont le seul marqueur virologique présent chez un sujet infecté par le VHB. Cette situation peut être observée : (i) au cours de la phase de convalescence qui suit la disparition de l'AgHBs et précède la guérison sérologique caractérisée par l'apparition d'anticorps anti-HBs. Dans ce cas, la présence isolée d'IgM anti-HBc et l'apparition ultérieure des anticorps anti-HBs permettent le diagnostic ; (ii) chez des malades ayant un très faible niveau de réplication virale s'accompagnant d'une faible production d'AgHBs, indétectable par les trousseaux commerciaux ; (iii) chez des malades "guéris" ayant perdu leurs anticorps anti-HBs ; (iv) chez des malades ayant une infection B occulte, définie par la présence d'ADN dans le foie alors que l'AgHBs, produit en très faible quantité, est indétectable par les tests commerciaux classiques. Chez ces malades, l'ADN sérique peut être détectable (généralement <200 UI/mL) ou indétectable.

### *Antigène HBe et anticorps anti-HBe*

La protéine HBe, qui porte le déterminant antigénique HBe, est un produit du gène preC/C. Elle est excrétée dans le sang périphérique. Son rôle dans la physiopathologie de l'infection n'est pas clairement défini. Elle pourrait favoriser la tolérance immunitaire et serait indispensable au passage à la chronicité. La présence d'AgHBe dans le sang indique une réplication active du VHB, associée à une infectiosité élevée du sang. L'AgHBe est détecté précocement au cours de l'infection aiguë, entre 6 et 12 semaines après le contage. La clairance de l'AgHBe est suivie de l'apparition d'anticorps anti-HBe au cours de la phase de séroconversion HBe. Elle s'associe alors à une diminution importante du niveau d'ADN du VHB chez les patients qui éliminent le virus. La persistance de l'AgHBe dans le sérum, 3 à 4 mois après le contage, indique généralement une évolution vers une infection chronique. Deux types d'infection et d'hépatites chroniques B peuvent être observés : les infections et hépatites chroniques à AgHBe positif et les infections et hépatites chroniques à AgHBe négatif. L'infection et hépatite chroniques à AgHBe négatif est aujourd'hui majoritaire en France où elles touchent près de 90% des patients pris en charge pour une hépatite B dans les Pôles de Référence et Réseaux Hépatites. L'absence de production de la protéine HBe résulte de la présence de substitutions nucléotidiques dans la région précore et/ou promotrice du core. Les mécanismes qui conduisent, après séroconversion HBe spontanée, certains malades vers une infection chronique AgHBe-négatif (portage chronique inactif), d'autres vers une hépatite chronique AgHBe-négatif, ne sont pas connus.

Des études récentes ont suggéré un intérêt de la quantification de l'AgHBe dans le suivi de la réponse aux traitements antiviraux, en tant que facteur prédictif de la séroconversion HBe. Une diminution précoce de l'AgHBe et un titre pré-thérapeutique de l'AgHBe inférieur à 360

PEIU/mL (Paul Ehrlich Institute Units), sont des facteurs prédictifs de séroconversion HBe chez des patients naïfs de traitement traités par entecavir. Des résultats comparables ont été observés chez des patients traités par IFN- $\alpha$  pégylé. Néanmoins, l'utilisation de ce marqueur en pratique clinique est limitée par l'absence de trousse commerciale standardisée et par l'expression des résultats en unités PEI.

#### *Détection et quantification de l'ADN du VHB*

La détection et la quantification de l'ADN du VHB sont indispensables en pratique clinique afin de poser le diagnostic d'hépatite chronique B active, d'évaluer le pronostic de l'atteinte hépatique et le risque d'évolution vers la cirrhose ou le cancer primitif du foie, d'identifier les patients qui ont une indication de traitement, d'évaluer la réponse aux traitements antiviraux et de détecter l'émergence de variants viraux résistants. Plusieurs trousse commerciale de PCR et TMA en temps réel sont disponibles. A côté des trousse plus anciennes [COBAS TaqMan HBV test v2.0, COBAS Ampliprep-COBAS TaqMan (CAP/CTM) HBV test v2.0 (Roche), Abbott RealTime HBV (Abbott)], de nouvelles trousse [Aptima<sup>®</sup> HBV Quant Dx (Hologic), VERIS HBV Assay (Beckman Coulter)] équipent désormais les laboratoires de biologie médicale. Elles ont comme principaux avantages une diminution du temps d'analyse (< 2 heures) et un traitement instantané des échantillons permettant ainsi un rendu plus rapide des résultats de charge virales aux cliniciens.

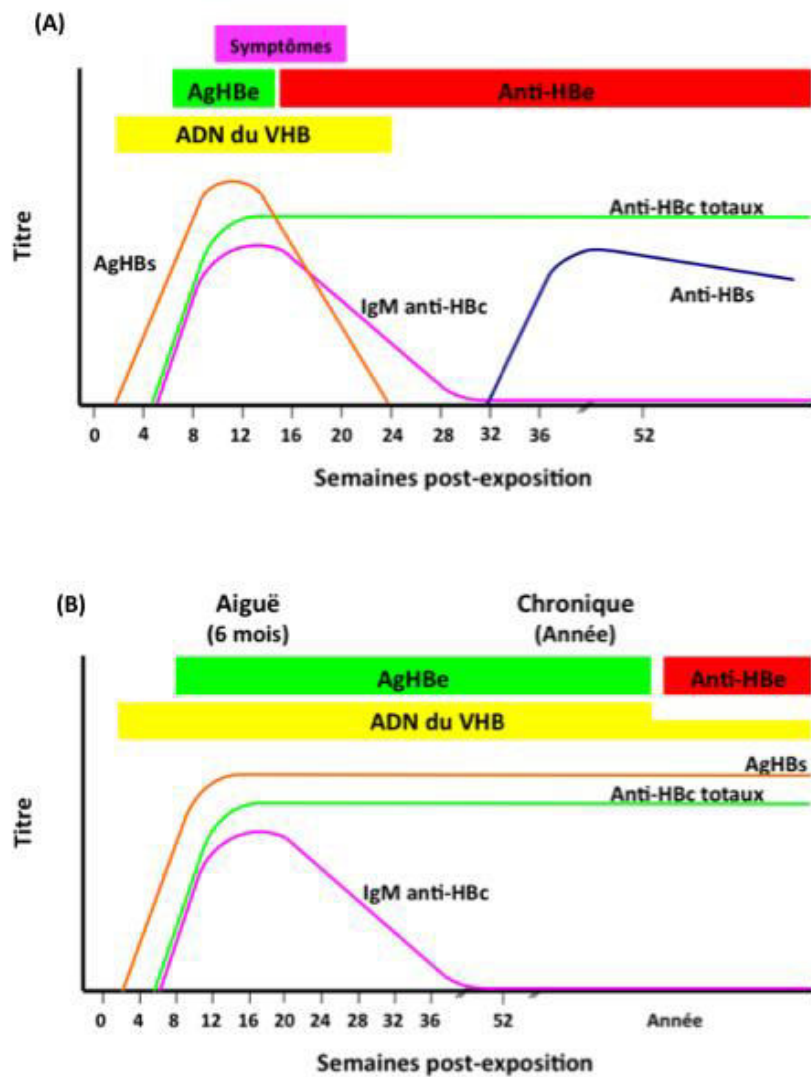
#### *Détermination du génotype du VHB*

Il existe 10 génotypes du VHB (A à I). Bien que de nombreuses études ont montré que le génotype C était associé à une évolution plus rapide de la maladie hépatique vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire et que le génotype A avait une meilleure réponse au traitement par interféron alpha que les autres génotypes, l'utilité de la détermination du génotype du VHB pour orienter le choix thérapeutique est actuellement discutée. En effet, la valeur prédictive individuelle du génotype sur la réponse au traitement est faible du fait, entre autres, d'une relation très étroite entre génotype, l'ethnie et zone géographique de diffusion, qui sont d'importants facteurs confondants.

#### *Détermination du profil de résistance génotypique*

La méthode de référence pour l'identification des mutations de résistance aux analogues nucléos(t)idiques est le séquençage du gène codant la protéine ciblée par l'antiviral. La comparaison des séquences obtenues avec celles de souches sauvages sensibles au médicament disponibles dans les banques permet d'identifier des substitutions non décrites dans la littérature. La comparaison de la séquence pré-thérapeutique avec celle obtenue au moment de la suspicion de résistance doit être réalisée pour mettre en évidence le changement amino acide. D'autres méthodes sont utilisées en pratique clinique, comme celles fondées sur l'hybridation inverse qui ne permettent d'identifier que des substitutions connues pour conférer la résistance. Les profils mutationnels pouvant être sélectionnés au cours du traitement par les différents analogues nucléos(t)idiques sont connus. Plusieurs trousse commerciale sont disponibles, comme Trugene<sup>®</sup> HBV Genotyping Kit (Siemens) et HBV Sequencing Assay (Abbott), toutes deux fondées sur le séquençage direct de la phase ouverte de lecture chevauchante d'une portion du domaine de la transcriptase inverse de l'ADN polymérase et la région centrale de l'AgHBs ; et la trousse INNO-LiPA HBV DR v3 (Siemens), fondée sur l'hybridation inverse à l'aide de sondes permettant de détecter la présence de mutations associées à la résistance aux analogues nucléos(t)idiques.





**Figure 7 :** Cinétique des marqueurs d'infection au cours de l'infection aiguë (A) et chronique (B).

#### 5.1.4. Nouveaux outils virologiques

##### *Quantification de l'HBC-related antigen (HBcrAg)*

L'antigène HBcr (AgHBcr) est un nouveau marqueur sérologique qui peut aisément être quantifié dans le sérum et le plasma à l'aide d'une technique immunologique basée sur le principe de la chimioluminescence (CLIA, *chemiLuminescent enzyme immunoassay*) grâce à l'automate Lumipulse G system (Fujirebio, Gand, Belgique). Il s'agit d'un marqueur composite. En effet, l'antigène HBcr détecte un épitope linéaire après dénaturation présent sur l'AgHBe, la protéine de capsid (AgHBc) et une protéine dérivée du core (p22cr). Les trois protéines (AgHBc, AgHBe et p22cr) sont des produits du gène preC/C et partagent une séquence de 149 acides aminés reconnue par les tests de détection de l'AgHBcr. Au contraire de la mesure du niveau d'AgHBs, le titre de l'AgHBcr n'est pas influencé par la transcription de séquences intégrées. Des études récentes ont montré que le niveau d'AgHBcr était corrélé à la charge virale sanguine, mais également à l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc. Ce nouveau

marqueur pourrait aider à déterminer la phase de l'infection chronique. En effet, dans une cohorte européenne de patients infectés par un génotypes A ou D, un titre élevé d'AgHBcr (>8 log UI/mL) était observé dans les infections et hépatites AgHBe-positif, un titre plus faible (4,8 Log UI/mL) chez les individus ayant une hépatite chronique AgHBe-négatif et très faible (2,0 Log UI/mL) chez les sujets ayant un infection chronique AgHBe-négatif (Maasoumy et al., 2015). Plus récemment, le niveau d'AgHBcr a été montré être associé au développement de CHC, en particulier chez les patients AgHBe négatifs. Enfin, ce nouveau biomarqueur pourrait être utile dans le suivi de l'efficacité des traitements antiviraux, en particulier pour prédire le risque de rechute après arrêt des analogues nucléos(t)idiques.

#### *Quantification de l'ARN du VHB*

L'ARN du VHB peut être facilement détecté et quantifié dans le sang des patients infectés par le VHB. Chez les patients naïfs de traitement, le niveau d'ARN du VHB était fortement corrélé au niveau d'ADN du VHB. Ce nouveau marqueur pourrait refléter l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc. Chez les patients AgHBe-positif traités par analogues nucléos(t)idiques, la diminution du niveau d'ARN était un facteur prédictif de la séroconversion HBe. La cinétique de l'ARN du VHB pourrait être un marqueur prédictif de la réponse au traitement. Des études supplémentaires sont cependant nécessaires.

## 5.2. Utilisation pratique des tests virologiques pour le dépistage de l'hépatite B

Les politiques de dépistage des hépatites virales sont variables d'un pays à l'autre. En France, de nouvelles recommandations préconisent le dépistage systématique des hommes âgés de 18 à 60 ans et des femmes enceintes dès la première consultation prénatale (Bottero et al., 2016). La simplification et la rapidité du processus de dépistage à travers une optimisation des méthodes de dépistages permettant de dépister simultanément le VHB, le VHC et le VIH contribueraient à élargir les stratégies de dépistage.

### 5.2.1. Utilisation pratique des tests sérologiques standards

La stratégie de dépistage de l'hépatite B repose actuellement sur la détection systématique des 3 marqueurs d'infection du VHB (AgHBs, anticorps anti-HBc et anti-HBs) par méthode immunoenzymatique à l'aide d'un prélèvement veineux. Il s'agit d'une stratégie simple, efficace et documentée en terme d'orientation. En cas de positivité, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande une nouvelle détermination sur un deuxième prélèvement, comme le prévoit la NABM (nomenclature des actes de biologie médicale)

### 5.2.2. Utilisation pratique des tests rapides d'orientation diagnostique (TRODs)

En juillet 2016, la HAS a émis des recommandations quant à la place des TRODs dans la stratégie de dépistage de l'hépatite B. La HAS a considéré les TRODs VHB comme un outil complémentaire, dès lors qu'ils facilitent l'accès au dépistage dans une structure médicalisée ou non médicalisée, y compris pour les populations particulièrement exposées [personnes originaires de zones de moyenne et forte endémie, usagers de drogues, personnes vivant avec le VIH ou le VHC, individus incarcérés, travailleurs du sexe, personnes vulnérables et en situation de précarité fréquentant les permanences d'accès aux soins de santé (PASS), les

centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA, les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD), milieux associatifs, personnes marginalisées difficiles à atteindre en dehors d'actions spécifiques]. Le seul test rapide disposant d'un marquage CE pour la détection d'AgHBs sur sang total est le test Vikia® HBsAg, qui permet l'obtention d'un résultat en 15 minutes à partir de 75 µL de sang capillaire. Du fait des moins bonnes performances du test sur sang total capillaire, tout test positif doit être contrôlé par un test de conformation à l'aide d'une trousse ELISA, à partir d'un prélèvement veineux au pli du coude.

### 5.3. Utilisation pratique des outils virologiques pour le diagnostic et le suivi des infections virales B

#### 5.3.1. Diagnostic de l'hépatite aiguë

Seuls deux marqueurs sont recommandés pour le diagnostic de l'hépatite aiguë. Il s'agit de l'AgHBs et des anticorps anti-HBc de type IgM. La présence simultanée d'AgHBs et d'IgM anti-HBc dans un contexte d'hépatite aiguë signe le diagnostic d'hépatite aiguë B. Toutefois, des IgM anti-HBc sont parfois décelables, le plus souvent à un faible titre, chez les patients ayant une infection chronique. Le diagnostic différentiel se fera alors sur les signes cliniques. La disparition de l'AgHBs est le critère sérologique de guérison d'une hépatite aiguë B. Elle est habituellement suivie, 2 à 4 mois après, par l'apparition des anticorps anti-HBs au cours de la phase de séroconversion HBs (**Figure 7A**). La présence d'IgM anti-HBc en l'absence d'AgHBs et d'anticorps anti-HBs peut être observée pendant la période dite de "convalescence" qui suit la disparition de l'AgHBs. Dans ce cas, la présence des IgM anti-HBc permet de poser le diagnostic, qui est confirmé par l'apparition ultérieure des anticorps anti-HBs. La persistance de l'AgHBs au-delà de 6 mois caractérise l'évolution vers l'infection chronique. Dans le cas d'un risque de contagion récent (moins d'un mois environ), ces marqueurs sérologiques peuvent être négatifs (fenêtre silencieuse). Il conviendra alors de rechercher l'ADN viral. L'infection sera toutefois attestée par la mise en évidence ultérieure de l'AgHBs et/ou des anticorps anti-HBc.

#### 5.3.2. Diagnostic de l'hépatite chronique

Le portage chronique du VHB est défini par la persistance plus de 6 mois de l'AgHBs (**Figure 7B**). L'hépatite chronique B associée au portage de l'AgHBs implique une répllication virale élevée (>2 000 UI/mL), une augmentation permanente ou intermittente de l'activité sérique des aminotransférases (ALAT) et une activité nécrotico-inflammatoire à l'examen histologique du foie. Chez un porteur chronique du VHB, le niveau de la répllication virale doit être systématiquement mesuré. C'est un déterminant majeur de la progression de l'hépatopathie chronique vers la cirrhose ou CHC et un élément très important de la décision thérapeutique. Au cours de l'infection chronique, l'AgHBs et les anticorps anti-HBc totaux sont présents, associés ou non à l'AgHBe. La présence de l'AgHBe dans le sérum est généralement associée à un niveau de répllication élevé et à une forte infectiosité des fluides. L'infection et l'hépatite chronique à AgHBe négatif sont les plus fréquentes en France, elles sont caractérisées par la présence habituelle d'anticorps anti-HBe et une répllication virale généralement plus faible que l'infection et hépatite B à AgHBe positif. Dans

certaines circonstances, l'AgHBs n'est pas détecté au cours d'une infection chronique B. C'est le cas des infections chroniques AgHBe-négatif (anciennement porteurs inactifs) ayant un très faible niveau de répllication virale, de patients infectés par des souches virales portant des substitutions amino-acidiques de l'AgHBs, de patients ayant une infection B occulte, de patients ayant une hépatite chronique B traités par une chimiothérapie antivirale efficace, ou de patients coinfectés par le VHB et le virus de l'hépatite delta (VHD).

#### 5.3.3. Evaluation de la sévérité de la maladie hépatique et du pronostic

Le niveau de la charge virale et l'activité sérique des aminotransférases sont des critères importants d'évaluation de l'atteinte hépatique. Il n'existe pas de corrélation entre le niveau de la charge virale et la sévérité de la maladie. Néanmoins, une charge virale élevée est associée à un pronostic à long terme plus sévère.

#### 5.3.4. Suivi des infections ne nécessitant pas de traitement antiviral

Le traitement n'est habituellement pas recommandé chez les patients ayant une infection chronique AgHBe-négatif (anciennement porteurs inactifs) du VHB, les sujets ayant une infection chronique AgHBe-positif (anciennement immunotolérants). Néanmoins, la surveillance régulière chez ces derniers est conseillée. Elle comprend une surveillance virologique, biochimique (activité sérique des transaminases) et histologique (stade de fibrose à l'aide de marqueurs non invasifs). Chez les patients AgHBe-positif, la quantification de l'ADN du VHB est utile tous les 6-12 mois afin de détecter une augmentation de la répllication virale et de reconsidérer l'indication thérapeutique. Chez les patients AgHBe-négatif ayant une infection chronique et un ADN du VHB <2 000 UI/mL, la quantification de l'ADN du VHB doit être contrôlée périodiquement (tous les 2-3 ans). La détermination de la concentration d'AgHBs circulant peut constituer un outil supplémentaire : surveillance de la charge virale tous les 3 ans chez les patients ayant un titre d'AgHBs < 1 000 UI/mL et tous les 2 ans chez les patients ayant un titre  $\geq 1 000$  UI/mL. Chez les patients AgHBe-négatif ayant une infection chronique et un ADN du VHB  $\geq 2 000$  UI/mL, la quantification de l'ADN du VHB doit être réalisée tous les ans durant les 3 premières années.

#### 5.3.5. Prise en charge de l'infection chronique par le VHB

##### *Décision de traiter*

Chez les malades non cirrhotiques ayant une hépatite chronique B, la décision thérapeutique est fondée sur l'évaluation de multiples paramètres cliniques, biologiques et pronostiques, dont les plus importants sont le niveau de la charge virale, le niveau d'activité sérique des ALAT et la sévérité de l'atteinte hépatique. L'European Association for the Study of the Liver (EASL) recommande une initiation de traitement chez tous les patients non cirrhotiques ayant une charge virale >2 000 UI/mL, une augmentation de l'activité sérique des ALAT au-dessus de la limite supérieure de la normale (LSN) et/ou une évaluation de la sévérité de la maladie hépatique montrant une activité et/ou une fibrose (METAVIR  $\geq A2$  et/ou  $\geq F2$ ). Le traitement antiviral doit être considéré chez les patients ayant une charge virale >20 000 UI/mL et une augmentation de l'activité sérique ALAT >2 x LSN, et ce quel que soit le stade de fibrose. Le traitement antiviral doit être considéré chez tous les patients ayant une activité nécrotico-inflammatoire et/ou une fibrose modérée à sévère à l'examen

histologique du foie avec une charge virale >2 000 UI/mL même si l'activité sérique des ALAT est normale. Chez les malades cirrhotiques, un traitement antiviral doit être instauré quel que soit le niveau de réplication virale.

#### 5.3.6. Suivi virologique du traitement antiviral anti-VHB

Deux stratégies thérapeutiques sont disponibles, l'une reposant sur l'utilisation d'analogues nucléos(t)idiques pour une durée longue (voire à vie chez certains patients), l'autre fondée sur un traitement par IFN- $\alpha$  pégylé pour une durée finie.

Quels que soient le statut sérologique HBe et le traitement entrepris, l'évaluation de l'efficacité du traitement antiviral est fondée sur des mesures répétées de la charge virale et de l'activité sérique des aminotransférases. Chez les patients AgHBe-positifs, la détermination du statut HBe sera réalisée tous les 6 mois. La détermination du statut HBs sera réalisée tous les 12 mois après séroconversion HBe ou un ADN du VHB devenu indétectable.

Pour les patients sous analogues nucléos(t)idiques, la mesure de la charge virale doit être réalisée tous les 3-4 mois durant la première année de traitement et ensuite tous les 6-12 mois. L'objectif est l'obtention d'une réponse virologique définie par un ADN du VHB indétectable à l'aide d'une méthode moléculaire sensible (limite de détection de 10 UI/mL). Le suivi du titre de l'AgHBs tous les 12 mois chez les patients ayant un ADN indétectable sous traitement est recommandé. Chez les patients ayant une bonne observance et qui répondent au traitement, la sélection de variants résistants doit être suspectée devant tout échappement virologique, défini comme une réascension de la réplication virale (>1 Log ou plus au-dessus du nadir ou une charge virale détectable chez un patient devenu indétectable confirmé sur un deuxième prélèvement). Les tests de résistance génotypique sont indiqués chez les patients compliants sous traitement ayant une réponse virologique partielle ou suboptimale (charge virale en plateau) ou un échappement virologique confirmé.

Pour les patients traités par IFN- $\alpha$  pégylé, le titre de l'AgHBs et la mesure de la charge virale doivent être réalisés 3, 6 et 12 mois après le début du traitement, ainsi que 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement. L'objectif est l'obtention d'une réponse virologique soutenue, définie par une charge virale <2 000 UI/mL 12 mois après l'arrêt du traitement. L'évaluation du niveau d'AgHBs et de l'ADN du VHB à la semaine 12 et 24 par comparaison aux valeurs préthérapeutiques constituent des règles d'arrêt. Chez les patients AgHBe positifs ayant une hépatite chronique, un titre de l'AgHBs >20 000 UI/mL pour les génotypes B et C ou l'absence de diminution de titre pour les génotypes A et D à la semaine 12 est associé à un faible probabilité de séroconversion HBe et impose l'arrêt du traitement par interféron. Chez les patients AgHBe positifs ayant une hépatite chronique et infectés par un génotype A ou D, un titre de l'AgHBs >20 000 UI/mL à la semaine 24 est associé à un faible probabilité de séroconversion HBe et impose l'arrêt du traitement par interféron. Chez les patients AgHBe négatifs ayant une hépatite chronique et infectés par un génotype D, l'absence de diminution de titre de l'AgHBs associée à une baisse du taux de l'ADN du VHB de moins de 2 Log à la semaine 12 est associé à une non réponse et impose l'arrêt du traitement par interféron.

Pour tous les patients quel que soit la stratégie thérapeutique, en termes de réponses sérologiques, l'objectif chez tous les patients est la perte de l'antigène HBs suivi de l'apparition d'anticorps anti-HBs (séroconversion HBs). Chez les patients AgHBe positifs, l'objectif est la perte de l'AgHBe suivi de l'apparition d'anticorps anti-HBe.

**Tableau 3 :** Suivi virologique des patients traités par interféron alpha (IFN- $\alpha$ ) pégylé ou analogues nucléos(t)idiques d'après les recommandations de l'EASL 2017.

Traitement par IFN- $\alpha$ pégylé	Monitoring virologique
<i>Pendant le traitement</i>	
Tous les 3-6 mois (pré-thérapeutique, M3, M6, M12)	ADN du VHB/qAgHBs <sup>1</sup>
<i>Après le traitement</i>	
Tous les 6 mois (M6 et M12)	ADN du VHB/ qAgHBs <sup>1</sup>
<b>Traitement par analogues nucléos(t)idiques</b>	
Tous les 3-4 mois pendant la 1 <sup>ère</sup> année, puis tous les 6-12 mois ensuite	ADN du VHB
Tous les 12 mois	qAgHBs <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>qAgHBs : quantification de l'AgHBs en UI/mL ; Patients devenus négatifs pour l'AgHBs doivent être testés vis-à-vis des anticorps anti-HBs

<sup>2</sup>Patients ayant un ADN indétectable

## 6. Traitement antiviral

Deux stratégies thérapeutiques sont disponibles, l'une reposant sur l'utilisation d'analogues nucléos(t)idiques pour une durée longue (voire à vie chez certains patients), l'autre fondée sur un traitement par IFN- $\alpha$  pégylé pour une durée finie.

Six analogues nucléos(t)idiques ont été approuvés en France pour le traitement de l'hépatite chronique B : la lamivudine (LAM), l'adefovir dipivoxil (ADV), l'entecavir (ETV), la telbivudine (LdT), le tenofovir disoproxil fumarate (TDF) et le tenofovir alafenamide (TAF). Les analogues nucléos(t)idiques sont classés en 2 groupes : molécules à faible barrière à la résistance (LAM, ADV, LdT) et molécules à forte barrière à la résistance (ETV, TDF, TAF). Ces molécules ont pour cible le domaine transcriptase inverse de l'ADN polymérase du VHB. Ils inhibent spécifiquement l'initiation de la transcription inverse et/ou l'élongation des brins de polarité négative ou positive, se comportant dans ce cas comme des terminateurs de chaîne. Les analogues nucléos(t)idiques ont l'avantage d'être administrées par voie orale. Contrairement à l'interféron alpha, les analogues nucléos(t)idiques sont généralement bien tolérés. Ils doivent cependant souvent être administrés pendant de nombreuses années, voire même à vie chez certains patients, afin de maintenir l'efficacité antivirale. La principale limitation de l'utilisation à long terme des analogues nucléos(t)idiques est la possible survenue d'une résistance. Celle-ci est caractérisée par la sélection de variants viraux portant des substitutions amino-acidiques à l'origine d'une efficacité antivirale réduite de la molécule. La résistance est responsable d'échappements virologiques et cliniques qui caractérisent l'échec thérapeutique et s'associent à une reprise de la progression de la maladie hépatique. En première intention, le choix de l'analogue repose sur la capacité de celui-ci à réduire significativement, au mieux à supprimer, la réplication du VHB (puissance antivirale) et sur la faible capacité à conférer de la résistance (forte barrière à la résistance). Trois molécules répondent à ces critères ; il s'agit de l'ETV, du TDF et du TAF. Elles permettent d'obtenir un ADN indétectable chez la plupart des patients observant avec un

profil de tolérance satisfaisant, y compris chez certaines catégories de patients telles que les patients ayant une cirrhose décompensée, les patients transplantés, les patients avec des manifestations extra-hépatiques, les patients avec hépatite aigüe sévère ou les patients ayant une exacerbation de leur hépatite chronique.

Le rationnel pour une approche basée sur l'interféron pégylé est d'induire à long terme un contrôle immunologique avec une durée de traitement finie (48 semaines). Le principal inconvénient de l'interféron réside dans la variabilité de réponse qu'il induit et une tolérance qui est généralement médiocre. La conséquence est qu'un nombre substantiel de patients est inéligible ou intolérant au traitement par interféron. La sélection des patients est basée sur de nombreux critères tels que l'activité nécrotico-inflammatoire de la maladie, le génotype viral, le degré de fibrose, le niveau de réplication virale, le statut HBe. Des facteurs prédictifs de non réponse basés sur la charge virale, le titre de l'AgHBs et le génotype viral ont été établis permettant d'individualiser le traitement avec un "traitement à la carte".

## 7. Prophylaxie - Vaccination

---

En France, les stratégies usuelles de prévention ont permis de réduire l'incidence de l'infection par le VHB. Comme pour l'infection VIH, il est aujourd'hui recommandé d'effectuer une prévention combinée en associant les méthodes de préventions comportementales, l'élargissement des indications de dépistage (dépistage systématique des hommes âgés de 18 à 60 ans et des femmes enceintes dès la première consultation prénatale). La vaccination est la principale mesure de prévention de l'hépatite B. Le schéma vaccinal classique comprend 3 injections (M0, M1, M6). Aucun rappel n'est nécessaire. La politique de vaccination contre l'hépatite B en France repose sur deux stratégies : l'identification et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition d'une part et dans la perspective de contrôle à plus long terme de l'hépatite B, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus. La vaccination contre l'hépatite B est recommandée chez tous les nourrissons. Un rattrapage vaccinal est recommandé chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus. Tout enfant ou adolescent âgé de moins de 16 ans, non antérieurement vacciné, devrait se voir proposer la vaccination contre l'hépatite B à l'occasion d'une consultation médicale ou de prévention. Dans ce contexte, pour les adolescents de 11 à 15 ans révolus, un schéma simplifié à deux injections séparées de six mois peut être utilisé. Pour les nourrissons, l'utilisation d'un vaccin combiné hexavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin acellulaire), la poliomyélite (vaccin inactivé), les infections à *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B permet d'immuniser contre ces maladies en une seule injection aux âges de 2, 4 et 11 mois, selon le nouveau schéma vaccinal introduit en 2013. Il existe également des recommandations particulières consultables à partir du calendrier des vaccinations 2017 (<http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/calendrier-vaccinal>).

Une recommandation particulière concerne les professionnels de santé. L'article L. 3111-4 du Code de la santé publique (CSP) rend obligatoire l'immunisation contre l'hépatite B pour les personnes exerçant une activité professionnelle les exposant à des risques de contamination et pour les élèves ou étudiants se préparant à l'exercice de certaines professions de santé, afin de les protéger de cette infection. Cette immunisation des

professionnels a également pour objectif de protéger les patients vis-à-vis de la transmission de ce virus par un soignant. Les personnels sont considérés comme immunisés si le titre en anticorps anti-HBs est >100 mUI/mL.

## 8. Points clefs à retenir

---

- Le virus de l'hépatite B est un virus hépatotrope, capable d'entraîner des infections aiguës, fulminantes et chroniques chez l'homme.
- L'hépatite fulminante complique environ 1% des hépatites aiguës symptomatiques.
- L'hépatite chronique B associe au portage de l'AgHBs, une réplication virale élevée, une augmentation permanente ou intermittente des ALAT et une activité nécrotico-inflammatoire à l'examen histologique du foie.
- Contrairement à l'hépatite chronique C, l'hépatite chronique B n'est une maladie curable par le traitement antiviral en raison de la présence de l'ADNccc, forme de persistance du VHB dans les hépatocytes, peu sensible à l'action des antiviraux anti-VHB.
- Des analogues nucléos(t)idiques (ETV, TDF et TAF) sont disponibles avec une efficacité importante, un profil de résistance satisfaisant et sont bien tolérés.
- La possibilité de contrôler (ADN du VHB indétectable durablement) une majorité de patients atteints d'hépatite B justifie de renforcer les stratégies de dépistage et d'accès au traitement.
- Des outils sérologiques et moléculaires sont disponibles pour le dépistage, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de l'infection virale B.
- De nouveaux marqueurs tels la quantification de l'antigène HBcr ou de l'ARN du VHB pourraient trouver une application clinique dans le futur.
- Les tests rapides d'orientation diagnostique (TRODs) pour la détection de l'AgHBs à partir du sang total capillaire sont un outil complémentaire, facilitant l'accès au dépistage dans les structures médicalisées ou non médicalisées.