

Hépatite B : dépistage et traitement

Hepatitis B : screening and treatment

J.-P. Mulkey

Département d'Hépatogastroentérologie, C.H.U. Saint-Pierre

RESUME

L'infection par le virus de l'hépatite B présente une prévalence supérieure à celle du virus HIV et du virus de l'hépatite C. L'hépatite B chronique est une maladie grave qui peut entraîner de sévères complications comme la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (cancer du foie). La majorité des patients infectés par le virus de l'hépatite B sont asymptomatiques et ne se savent pas infectés (2/3 des patients). Le dépistage par les professionnels de la santé est donc insuffisant. Pourtant, un traitement précoce peut prévenir la progression de la maladie. L'infection par le virus de l'hépatite B peut être prévenue par un vaccin. Plusieurs traitements antiviraux sont disponibles et sont à la fois efficaces contre le virus B, présentent peu d'effets secondaires et sont donc bien supportés par le patient. Ce travail essaye de fournir des éléments de réponse en ce qui concerne la prévention, le diagnostic et le traitement de l'hépatite B.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 215-22

ABSTRACT

Hepatitis B virus infection is more prevalent than human immunodeficiency virus (HIV) infection and hepatitis C virus infection. Chronic hepatitis B (CHB) is a serious disease that can lead to severe complications as cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The vast majority of people with chronic HBV infection are asymptomatic and as many as 2 in 3 people do not know they are infected. This is an indication of under screening by healthcare professionals. However, early treatment and intervention can prevent progression of liver disease. HBV infection is a vaccine-preventable disease. Until recently, there were few treatment options for patients with CHB, but now there are a number of antiviral agents available that are both effective against hepatitis B virus (HBV) and tolerable for the patient. This review paper attempts to provide some answers regarding the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis B.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 215-22

Key words : hepatitis B, prevention, natural history, diagnosis, treatment

INTRODUCTION

L'hépatite B est un problème majeur de santé publique. Il y a 350 millions de porteurs chroniques de l'antigène HBs dans le monde, ce qui représente 5 % de la population mondiale. Les patients infectés de manière chronique risquent de développer les complications de l'hépatite B chronique, à savoir la cirrhose, la décompensation hépatique et l'hépatocarcinome (cancer du foie).

L'hépatite B est responsable de plus de 600.000 décès suite à une décompensation hépatique ou un hépatocarcinome et représente la 10^{ème} cause principale de décès dans le monde^{1,2}.

MODE DE TRANSMISSION ET PREVENTION

Le virus de l'hépatite B (VHB) se transmet par voie sanguine ou par contact avec les fluides organiques au travers de la peau ou des muqueuses.

Les modes de transmission principaux seront donc les rapports sexuels non protégés, le contact périnatal par une mère infectée, l'injection intraveineuse chez les usagers de drogues lors de l'échange de seringues ou la piqûre accidentelle lors de soins médicaux.

La prévalence et le mode de transmission varient en fonction de la région géographique.

Dans les pays de haute prévalence (> 8 % : Chine, Afrique sub-saharienne et Asie du sud-est), le VHB se transmet essentiellement par voie verticale (périnatale)³. Dans les régions de prévalence intermédiaire (3 à 5 % : Région méditerranéenne, Inde, Moyen-Orient et Japon), le VHB se transmet essentiellement par voie horizontale (contact intrafamiliaux ou entre enfants)⁴. Dans les pays de faible endémie (< 2 % : Amérique du Nord, Europe de l'Ouest et Australie), le VHB se transmet principalement chez de jeunes adultes par voie intraveineuse (drogues) ou rapports sexuels non protégés⁵.

Transmission par le sang ou dérivés sanguins

Le risque de transmission par transfusion sanguine est virtuellement éliminé dans nos contrées depuis le dépistage de l'antigène HBs en 1970 et de l'anticorps anti-HBc à partir de 1986⁶.

Transmission verticale

Concernant la transmission verticale (transmission de la mère à l'enfant), 70 à 90 % des enfants nés d'une mère Ag HBe positive à charge virale élevée (> 7,3 log UI/ml) seront infectés par le virus VHB³. Cette contamination a lieu au moment de la délivrance lorsque l'enfant est en contact avec le sang de la mère. La contamination intra-utérine quant à elle est rare⁷. L'immunisation active (vaccination) et passive (administration d'immunoglobulines) entraîne une réduction significative du risque de transmission (> 95 %)⁸. Cette prévention peut cependant échouer dans 10 à 15 % des cas particulièrement en cas de charge virale élevée (> 7,3 log UI/ml)⁹. Certaines études récentes montrent que l'utilisation des analogues nucléosidiques (antiviraux) durant le troisième trimestre de la grossesse, en association avec une immunoprophylaxie, réduit cette transmission périnatale. Cette prophylaxie par antiviraux doit être proposée à des mères infectées dont la charge virale (HBV-DNA) est supérieure à 6,3 log UI/ml. Les drogues de choix sont la lamivudine, le tenofovir ou la telbivudine. Le traitement doit être débuté 8 semaines avant l'accouchement et doit être prolongé pendant 4 semaines après la grossesse^{10,11}.

Transmission horizontale

Elle résulte du contact avec le sang d'une plaie ou d'un contact intrafamilial. La prévention consistera donc à couvrir les plaies, avoir des rapports protégés si le partenaire n'est pas vacciné, à ne pas échanger les rasoirs ou brosses à dents et à nettoyer les souillures de sang à l'eau de Javel¹².

Transmission sexuelle

Il s'agit du mode de transmission principal en Europe et aux Etats-Unis particulièrement au sein de la population homosexuelle. La prévention consistera à vacciner le ou les partenaire(s) et à utiliser les préservatifs en cas de non-vaccination⁵.

Transmission percutanée

Ce mode de contamination touche majoritairement les usagers de drogues. La prévalence de l'Ag HBs au sein de cette population est estimée entre 5 et 10 %¹³. Le risque de contamination est corrélé au nombre d'années de consommation, à la fréquence des injections ainsi qu'aux échanges de seringues ou du matériel d'injection^{14,15}. La vaccination des usagers de drogue est donc conseillée ainsi que l'utilisation de matériels propres fournis dans les comptoirs d'échange¹⁶.

Transmission nosocomiale

Le risque de contamination en cas de piqûre accidentelle est de 22 % à 31 % si la source est Ag HBe positive et de 1 à 6 % si la source est Ag HBe négative. La vaccination est fortement conseillée au personnel de la santé¹⁶.

Vaccination

Les schémas de vaccination suivants sont proposés chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte (tableau 1).

Tableau 1 : Schémas de vaccination.	
Age	Schéma de vaccination
Enfant (1 à 10 ans)	0, 1 et 6 mois 0, 1 et 4 mois 0, 1 et 12 mois
Adolescent (11 à 19 ans)	0, 1 et 6 mois 0, 1 et 4 mois 0, 2 et 4 mois 0, 12 et 24 mois 0 et 4-6 mois 0, 1, 2 et 12 mois
Adulte (> 20 ans)	0, 1 et 6 mois 0, 1 et 4 mois 0, 2 et 4 mois 0, 1, 2 et 12 mois

Le schéma de vaccination le plus fréquemment utilisé étant 0,1 et 6 mois. Le contrôle du taux d'anti-HBs se fera 1 à 2 mois après l'ensemble des injections. 5 à 15 % des patients sains peuvent ne pas répondre à ces schémas de vaccination, à savoir qu'ils auront toujours un taux d'anti-HBs inférieur à 10 UI/ml. Dans ce cas, le patient recevra à nouveau 3 doses de vaccin et sera contrôlé 1 à 2 mois après la dernière dose¹⁶.

HISTOIRE NATURELLE DE L'HEPATITE B

Suite au contact avec le virus de l'hépatite B, deux tiers des patients développeront une hépatite asymptomatique. Le tiers restant présentera une hépatite symptomatique avec ictère dont moins de 1 % développera une hépatite fulminante. L'évolution de cette hépatite dépendra de l'âge au moment de l'infection. Si cette dernière survient à la naissance, 90 à 95 % des individus développeront une hépatite

chronique alors que si elle survient durant l'enfance, 25 % évolueront vers l'hépatite chronique. Si elle survient à l'âge adulte, seulement 5 % des individus évolueront vers la chronicité. Plus l'hépatite sera symptomatique et le patient moins immunodéprimé, moins cette hépatite aura de chance d'évoluer vers la chronicité et se résoudra sans séquelle¹⁷.

L'évolution naturelle de l'hépatite B chronique est variable et dépendra essentiellement de l'importance de la charge virale et de la réponse immune du patient. La moitié des patients évolueront vers un statut de porteur sain, 30 % évolueront vers la cirrhose et les autres présenteront des degrés variables d'hépatite chronique active¹⁸. Bien que tous les patients souffrant d'une hépatite B chronique soient à risque de développer un hépatocarcinome, ce risque est plus élevé en cas de cirrhose et de persistance d'une réplication virale (charge virale élevée)^{19,20} (figure 1).

HEPATITE B CHRONIQUE

L'hépatite B chronique évolue en quatre phases distinctes : une phase d'immunotolérance, une phase d'hépatite active (phase immuno-active), une phase de porteur inactif et enfin une phase de réactivation. Le passage d'une phase à l'autre ne s'effectue pas forcément dans une seule direction. Un patient peut passer par exemple d'une phase d'activité vers le statut de porteur inactif et présenter plus tard une phase de réactivation¹² (figure 2).

Ces différentes phases se distinguent entre elles par le niveau de la charge virale, la présence ou l'absence de l'Ag HBe, la valeur des transaminases et l'histologie hépatique. Le tableau 2 reprend les différences phases de l'hépatite B chronique¹².

- **La phase d'immunotolérance** peut perdurer pendant 10 à 30 ans. Cette phase d'hépatite B chronique est généralement associée à une infection acquise à la naissance ou au cours de la petite enfance. La clairance spontanée de l'Ag HBe est rare (< 1 % par an). A ce stade, le risque d'évolution de la maladie est faible et il n'y a donc pas d'indication de traitement^{21,22}.
- **L'hépatite chronique Ag HBe positif** se caractérise par des lésions hépatiques pouvant varier d'une inflammation légère à la cirrhose. La clairance

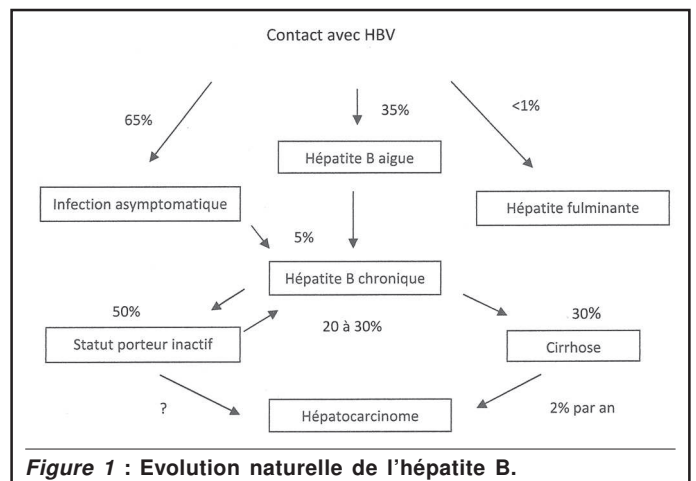


Figure 1 : Evolution naturelle de l'hépatite B.

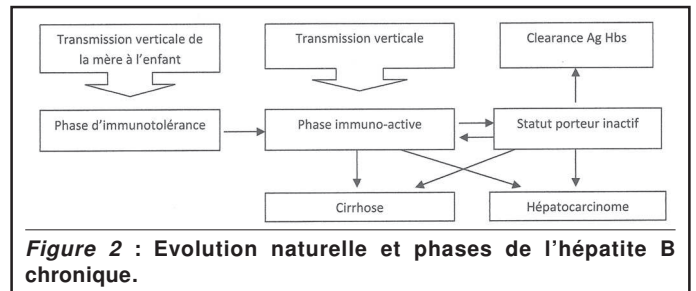


Figure 2 : Evolution naturelle et phases de l'hépatite B chronique.

spontanée de l'Ag HBe peut survenir à un taux de 10 à 20 % par an et peut s'accompagner fréquemment d'une cytolyse hépatique. Chaque " tentative " avortée de clairance de l'Ag HBe accompagnée d'une exacerbation de l'hépatite entraînera une évolution plus rapide vers la cirrhose. Si l'infection est contractée à l'âge adulte, cette phase de clairance sera la première phase de l'infection^{21,22}.

- **La phase du porteur inactif** anciennement appelé porteur sain (troisième phase de l'infection pour les patients infectés à la naissance et la deuxième pour ceux infectés à l'âge adulte) est de bon pronostic car les lésions inflammatoires sont minimales et le degré de fibrose est variable. La clairance de l'Ag HBs peut encore survenir mais à un taux faible de 0,5 à 2 % par an^{23,24}. Cependant, 4 à 20 % des patients peuvent présenter plus d'un épisode de réversion, à savoir une réapparition de l'Ag HBe et donc une récurrence de réplication virale justifiant la nécessité d'un suivi régulier chez ces porteurs inactifs²⁵.

	Immunotolérance	Hépatite chronique active. Ag HBe +	Statut porteur inactif	Hépatite chronique Ag HBe négatif.
HBV-DNA (charge virale)	> 10 ⁷ -10 ⁸ UI/ml	200.000 - 2 x 10 ⁹ UI/ml	< 2.000 UI/ml	2.000 - 2 x 10 ⁷ UI/ml
Ag HBe	Positif	Positif	Négatif	Négatif
Transaminases	Normales	Elevées ou fluctuantes	Normales	Elevées ou fluctuantes
Histologie (biopsie hépatique)	Normale ou lésions minimales	Inflammation active	Normale	Inflammation active
Indication de traitement	Non	Oui	Non	Oui

- **L'hépatite Ag HBe négatif** se caractérise par une réplication virale persistante et fluctuante malgré l'absence d'Ag HBe et cela suite à la mutation de la région précore/core du génome viral. Les lésions hépatiques sont variables et ces patients, qui sont dans une phase d'immunoclairance et de réactivation, nécessitent un traitement¹².

30 % des patients souffrant d'une hépatite B chronique développeront une cirrhose, l'incidence annuelle étant de 2 à 6 % pour les Ag HBe positifs et de 8 à 10 % pour les Ag HBe négatifs²⁶.

L'incidence annuelle du cancer du foie (hépatocarcinome) est de 2 à 3 % en cas de cirrhose et < 1 % en absence de cirrhose. Les facteurs de risque associés à la cirrhose sont l'âge, la charge virale, le sexe masculin, la mutation core-précore mais également des facteurs de comorbidités tels que l'alcool et les co-infections par les virus HCV, HIV et hépatite delta²⁷⁻²⁹.

DEPISTAGE

Nous devons dépister essentiellement les personnes à haut risque de contracter le virus B. Les personnes testées négatives devront être vaccinées, celles testées positives devront être suivies et prises en charge en vue d'un traitement éventuel.

Le type de patients devant être dépistés est repris dans le tableau 3.

Tableau 3 : Personnes devant être dépistées pour HBV¹².
Donneurs (sang, organe, plasma, sperme)
Patients hémodialysés
Femmes enceintes
Enfants nés de mère Ag HBs+
Contact avec personne sous le même toit ou partenaire sexuel Ag HBs+
Contact avec sang ou sécrétion Ag HBs+
Personnes issues d'un pays à prévalence > 2 %
Patients HIV+ ou infecté par le virus de l'hépatite C Élévation transaminases d'origine inconnue
Contact à risque (drogues IV, rapport homo, etc.)
Enfants non vaccinés de parents issus d'un pays à prévalence > 8 %
Patients nécessitant une thérapie immunosuppressive

DIAGNOSTIC DE L'HEPATITE B : MARQUEURS SEROLOGIQUES

Le profil sérologique se modifiera au cours de l'évolution naturelle de l'hépatite B de la phase aiguë de l'infection à sa phase chronique.

Les marqueurs sérologiques de l'hépatite B se composent de l'antigène HBs (Ag HBs), les anticorps anti-HBs (anti-HBs), l'antigène HBe (Ag HBe), les anticorps anti-HBe (anti-HBe), les anticorps anti-HB-core de type Ig G et Ig M (anti-HBc) et l'HBV-DNA (charge virale).

L'Ag HBs est le seul marqueur présent dans les premières semaines de l'infection aiguë. Les anticorps anti-HBc apparaîtront 1 à 2 mois après la phase initiale de l'infection aiguë et persisteront durant toute la vie. L'infection aiguë se caractérisera par la présence d'anti-HBc de type Ig M. Les patients qui guériront de leur hépatite B élimineront l'Ag HBs, l'HBV-DNA se négativera et ils développeront des anti-HBs.

En cas d'hépatite B chronique, les Ag HBs et l'HBV-DNA persisteront et les anti-HBs n'apparaîtront pas. La persistance de l'Ag HBs au-delà de 6 mois caractérisera l'hépatite B chronique. L'Ag HBe peut être aussi bien présent lors d'une hépatite B aiguë que chronique. En cas d'hépatite B chronique, la présence d'Ag HBe est généralement associée à une maladie plus active. L'absence d'Ag HBe ne doit pas être associée d'emblée à une maladie inactive car les patients Ag HBe négatifs peuvent avoir développé une mutation dans la région core ou précore du génome du virus B. Cette mutation entraîne l'abolition ou une production réduite de l'Ag HBe mais la réplication virale sera maintenue et la maladie continuera à progresser.

Le tableau 4 reprend les tests sérologiques et leur interprétation.

HEPATITE B ET TRAITEMENT

Hépatite B aiguë

Dans le cas d'une hépatite B aiguë, le traitement n'est pas indiqué étant donné que plus de 95 % des patients vont guérir spontanément³⁰. Le traitement sera donc essentiellement supportif et une surveillance étroite aura pour but de traquer l'apparition éventuelle d'insuffisance hépatique dans le cadre d'une hépatite fulminante. Dans ce cas seulement, un traitement antiviral par lamivudine doit être envisagé jusqu'à l'obtention d'une clairance de l'Ag HBs. Ce traitement n'augmente pas la probabilité de clairance de l'Ag HBs mais réduit le taux de mortalité chez les patients présentant une hépatite B aiguë sévère³¹.

Hépatite B chronique

Un traitement spécifique ne sera donc applicable ou nécessaire que pour l'hépatite B chronique, excepté en ce qui concerne les patients immunotolérants et les patients porteurs inactifs.

Le traitement aura pour but d'éviter la progression vers l'inflammation et la fibrose hépatique, la cirrhose et l'hépatocarcinome.

Le but principal du traitement sera d'obtenir :

Tableau 4 : Tests sérologiques et leur interprétation (Mast, 2005).

Interprétation	Marqueurs sérologiques							ALT	Indication traitement
	Ag HBs	Anti-H Bs	Anti-H Bc	IgM anti-HBc	Ag HBe	Anti-HBe	HBV DNA, IU/ml		
Hépatite Ag Hbe positif	+	-	+	-	+	-	> 20.000	Elevées	Oui
Hépatite Ag Hbe négatif	+	-	+	-	-	+	> 2.000	Elevées	Oui
Immunotolérant	+	-	+	-	+	-	> 20.000	Normal	Non
Porteur inactif	+	-	+	-	-	+	< 2.000	Normal	Non
Hépatite B aiguë	+	-	+	+	-	-	Variable	Elevées	Non
Guérison	-	+	+	-	-	-	Indétectable	Normal	Non
Vaccination	-	+	-	-	-	-	Indétectable	Normal	Non
<i>Low-level carrier</i>	-	-	+	-	-	+	Détectable ou indétectable	Normal	Uniquement en cas d'immunosuppression
Absence d'infection	-	-	-	-	-	-	N/A	Normal	Vaccination

- une réduction de la charge virale jusqu'au seuil de l'indétectabilité : réponse virale ;
- la disparition de l'Ag HBe avec ou sans l'apparition des anticorps anti-HBe : réponse sérologique ;
- la normalisation des transaminases : réponse biochimique ;
- l'amélioration des lésions du parenchyme hépatique (principalement l'inflammation) : réponse histologique.

Effectivement, plusieurs études ont montré que la réduction de la charge virale, la clairance de l'Ag HBe et de l'Ag HBs sont associées à un moindre risque de cirrhose, d'hépatocarcinome et de décès^{32,33}. L'idéal serait la disparition de l'Ag HBs avec apparition des anticorps anti-HBs mais cela ne survient que très rarement.

Quels patients doivent être traités ?

L'association européenne d'étude pour le foie (EASL) préconise le traitement antiviral pour les patients qui ont une charge virale > 2.000 UI/ml, des transaminases (ALT) supérieures à 1 fois la normale et une inflammation ou une fibrose modérée à sévère à la biopsie hépatique et cela qu'ils soient Ag HBe positif ou négatif³⁴. Le traitement doit également être envisagé si les transaminases sont normales à condition que la charge virale soit élevée (> 2.000 UI/ml) et que les lésions hépatiques soient modérées à sévères. Le traitement s'impose si les transaminases sont à 2 fois la normale et que la charge virale est supérieure à 20.000 UI/ml quel que soit le statut Ag HBe (positif ou négatif). Dans ce cas, la biopsie hépatique n'est pas indispensable selon l'EASL. Ces deux dernières indications ne peuvent cependant être suivies à la lettre en Belgique car la réalisation d'une biopsie hépatique d'une part et des transaminases élevées d'autre part

sont indispensables pour le remboursement des traitements antiviraux.

Pour ce qui est des patients ne nécessitant pas de traitement, ils seront suivis régulièrement en consultation, tous les 6 mois, avec contrôle biologique (transaminases, alfafoetoprotéine et profil sérologique) et échographique (échographie hépatique annuelle).

Traitements disponibles

Les traitements disponibles et approuvés pour le traitement de l'hépatite B en Belgique sont de deux types : ceux agissant par une action immunomodulatrice pour le Peginterféron α -2a (Pegasys®) et ceux agissant via une action directe sur la réplication virale pour les analogues nucléi(t)sidiques : la lamivudine (Zeffix®), l'adéfovir (Hepsera®), le ténofovir (Viread®) et l'entécavir (Baraclude®).

L'interféron est un traitement injectable en sous-cutané, les autres se prennent *per os*. Ces différents traitements ont leurs avantages et leurs inconvénients.

Les analogues nucléi(t)sidiques présentent une plus grande efficacité en termes de suppression virale et entraînent globalement peu d'effets secondaires. Ces avantages sont contrebalancés par le risque de développement de résistance et une durée indéterminée de traitement. Il est facile de débiter le traitement mais moins aisé de l'arrêter. L'interféron est, quant à lui, administré pendant une période bien déterminée, ne présente aucun risque de résistance mais est moins efficace et entraîne de nombreux effets secondaires³⁴. Le tableau 5 résume les caractéristiques et les effets secondaires principaux de ces différentes drogues disponibles.

Tableau 5 : Traitements et caractéristiques.

Drogue	Dose et administration	Durée	Effets secondaires principaux	Remarques
Lamivudine	100 mg 1 x/j <i>per os</i>	Indéterminée	Acidose lactique, élévation légère ALT, risque d'exacerbation aiguë et sévère de l'hépatite si arrêt médication	Haut taux de résistance, actif contre HIV, pas en monothérapie chez co-infectés HIV/HBV
Adéfovir	10 mg 1 x/j <i>per os</i>	Indéterminée	Acidose lactique, risque d'exacerbation aiguë et sévère de l'hépatite si arrêt de la médication, néphrotoxicité	Nécessité de suivi de la fonction rénale
Entécavir	0,5 mg 1 x/j <i>per os</i> . 1 mg 1 x/j si résistance à la lamivudine ou en cas de cirrhose décompensée	Indéterminée	Acidose lactique, risque d'exacerbation aiguë et sévère de l'hépatite si arrêt médication	Non recommandé pour patient HIV+ sans HAART, prise à jeun, ajustement nécessaire avec la fonction rénale, déconseillé si résistance à la lamivudine
Ténofovir	300 mg 1 x/j <i>per os</i>	Indéterminée	Acidose lactique sévère, insuffisance rénale, syndrome de Fanconi, ostéomalacie, réduction densité osseuse, risque d'exacerbation aiguë et sévère de l'hépatite si arrêt médication	Actif aussi pour HIV, ne peut être donné en monothérapie en cas de co-infection HIV, suivi de la fonction rénale nécessaire, moins efficace chez les patients résistants à l'adéfovir
Peginterféron α -2a	180 μ g 1 x/semaine	48 semaines	Syndrome grippal, fatigue, anorexie, perte de poids, perte de cheveux, anxiété, dépression	Contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée

Les différents taux de réponse de ces médicaments sont comparés, après 1 an de traitement, dans les figures 3, 4 et 5 pour les patients Ag HBe positifs (effet sur la charge virale et taux de séroconversion) et les patients Ag HBe négatifs (effet sur la charge virale)³⁵.

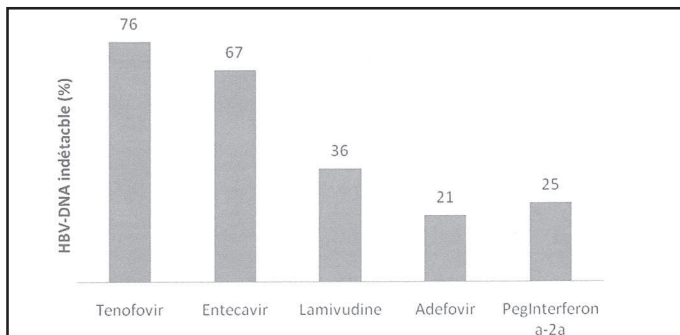


Figure 3 : Résultats à 1 an : HBV-DNA indétectable chez patients Ag HBe positifs.

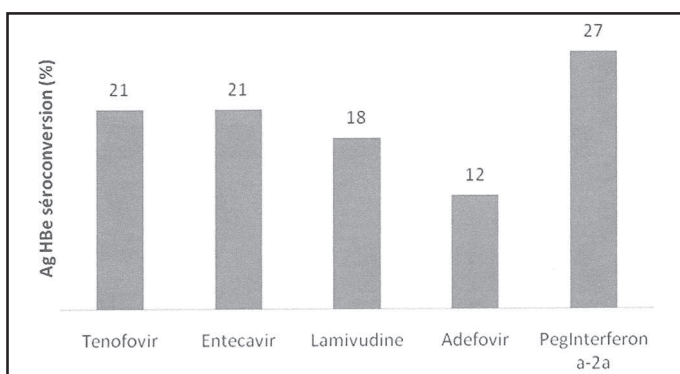


Figure 4 : Résultats à 1 an : séroconversion Ag HBe chez patients Ag HBe positifs.

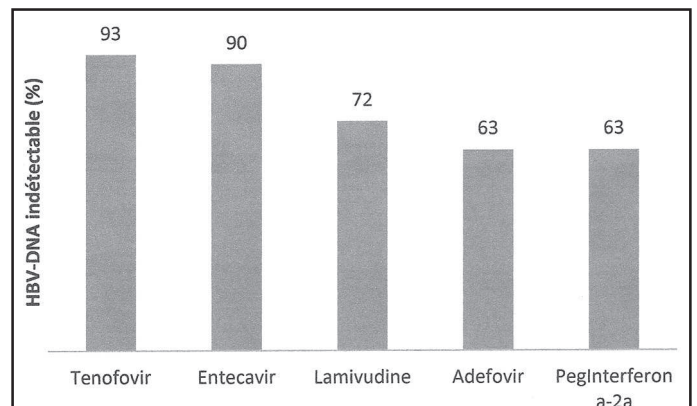


Figure 5 : Résultats à 1 an : HBV-DNA indétectable chez patients Ag HBe négatifs.

La prolongation du traitement se traduira par une augmentation du taux de séroconversion Ag HBe mais augmentera le risque de résistance particulièrement pour la lamivudine et l'adéfovir (figure 6).

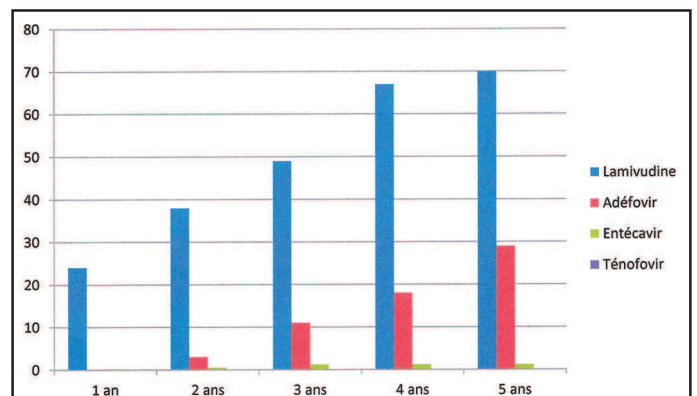


Figure 6 : Taux de résistance au traitement antiviral.

Le choix de ces médicaments sera donc guidé par leur efficacité, leur sécurité, le risque de résistance, leur coût et les comorbidités présentées par le patient.

L'entécavir et le ténofovir seront les drogues de choix de première ligne étant donné leur meilleure efficacité et leur risque de résistance très faible pour l'entécavir et inexistant pour le ténofovir³⁵.

CONCLUSION

Un progrès considérable a été obtenu dans le traitement de l'hépatite B depuis l'introduction des analogues nucléos(t)idiques. Cependant, le traitement permet de bloquer la réplication virale mais ne permet que, dans un très faible nombre de cas, l'obtention d'une guérison à savoir la disparition de l'Ag HBs et l'apparition des anticorps anti-HBs. Ce traitement doit donc être maintenu de manière prolongée voire même durant toute la vie car son arrêt s'accompagne fréquemment d'une récurrence de réplication virale. Un suivi régulier des patients doit donc être assuré et l'indication thérapeutique doit être bien posée en tenant compte des avantages et des inconvénients avec pour priorité le bien-être du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lavanchy D : Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004 ; 11 : 97-107
2. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS : A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005 ; 34 : 1329-39
3. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC : Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975 ; 292 : 771-4
4. Doganci T, Uysal G, Kir T, Bakirtas A, Kuyucu N, Doganci L : Horizontal transmission of hepatitis B virus in children with chronic hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2005 ; 11 : 418-20
5. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS *et al.* : The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990 ; 263 : 1218-22
6. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ : The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1685-90
7. Zhu YY, Mao YZ, Wu WL, Cai QX, Lin XH : Does hepatitis B virus prenatal transmission result in postnatal immunoprophylaxis failure ? *Clin Vaccine Immunol* 2010 ; 17 : 1836-41
8. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE *et al.* : A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Part 1 : immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005 ; 54 (RR-16) : 1-31
9. Song YM, Sung J, Yang S, Choe YH, Chang YS, Park WS : Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Pediatr* 2007 ; 166 : 813-8
10. Xu WM, Cui YT, Wang L *et al.* : Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection : a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009 ; 16 : 94-103
11. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee : Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2011. Wilmington, NC : Registry Coordinating Center ; 2011. Available at : <http://www.APREgistry.com> (accessed on October 26, 2011)
12. Lok AS, McMahon BJ : Chronic hepatitis B : update 2009. *Hepatology* 2009 ; 50 : 661-2
13. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B *et al.* : Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs : results of systematic reviews. *Lancet* 2011 ; 378 : 571-83
14. Hagan H, McGough JP, Thiede H, Weiss NS, Hopkins S, Alexander ER : Syringe exchange and risk of infection with hepatitis B and C viruses. *Am J Epidemiol* 1999 ; 149 : 203-13
15. Bialek SR, Bower WA, Mottram K *et al.* : Risk factors for hepatitis B in an outbreak of hepatitis B and D among injection drug users. *J Urban Health* 2005 ; 82 : 468-78
16. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE *et al.* : A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II : immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006 ; 55 (RR-16) : 1-33 ; quiz CE1-4
17. Hyams KC : Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection : a review. *Clin Infect Dis* 1995 ; 20 : 992-1000
18. Kao JH : Diagnosis of hepatitis B virus infection through serological and virological markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 2 : 553-62
19. McClune AC, Tong MJ : Chronic hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2010 ; 14 : 461-76
20. Chen CJ, Yang HI, Su J *et al.* : Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006 ; 295 : 65-73
21. Liaw YF, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Yang CY, Huang MJ : Age-specific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in Taiwan : a comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *J Med Virol* 1984 ; 13 : 385-91
22. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS : Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987 ; 92 : 1839-43
23. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, Chu CM, Pao CC : Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection : a prospective study. *Hepatology* 1991 ; 13 : 627-31
24. Liu J, Yang HI, Lee MH *et al.* : Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance : a community-based follow-up study. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 474-82
25. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT *et al.* : Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002 ; 35 : 1522-7
26. Fattovich G : Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003 ; 39 (Suppl 1) : S50-8
27. Chu CM, Liaw YF : Incidence and risk factors of progression to cirrhosis in inactive carriers of hepatitis B virus. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 1693-9
28. Yim HJ, Lok AS : Natural history of chronic hepatitis B virus infection : what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology* 2006 ; 43 (2 Suppl 1) : S173-81

29. Lin CL, Liao LY, Wang CS *et al.* : Basal core-promoter mutant of hepatitis B virus and progression of liver disease in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *Liver Int* 2005 ; 25 : 564-70
30. Liaw YF, Chu CM : Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2009 ; 373 : 582-92
31. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Li SC : The study of efficacy of lamivudine in patients with severe acute hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2010 ; 55 : 775-83
32. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ : Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 678-86
33. Chen CJ, Yang HI, Su J *et al.* : Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006 ; 295 : 65-73
34. European Association For The Study Of The Liver : EASL Clinical Practice Guidelines : Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012 ; 57 : 1
35. Janssens HLA, Sonneveld MJ : Management of Hepatitis B infection. *Clinical Care Options*, 2012

Correspondance et tirés à part :

J.-P. MULKAY
C.H.U. Saint-Pierre
Département d'Hépatogastroentérologie
Rue Haute 322
1000 Bruxelles
E-mail : jean-pierre_mulkay@stpierre-bru.be

Travail reçu le 5 juin 2012 ; accepté dans sa version définitive le 5 juillet 2012.