

Enjeux de la prise en charge du virus de l'hépatite B (VHB) en transplantation

Clothilde Miaglia¹
Fanny Lebossé^{1,2,3}
Fabien Zoulim^{1,2,3}

¹ Hospice civils de Lyon,
Groupe hospitalier Nord,
Service d'hépatologie,
103, grande rue de la Croix Rousse,
69004 Lyon, France
² Centre de recherche en cancérologie
de Lyon, Unité Inserm 1052,
151 cours Albert Thomas,
69003 Lyon, France
³ Université Claude-Bernard-Lyon 1,
Lyon, France
<fabien.zoulim@inserm.fr>

Résumé. Le virus de l'hépatite B (VHB) expose les patients aux risques d'hépatite fulminante lors de la primo-infection, puis de cirrhose décompensée et de carcinome hépatocellulaire (CHC) lors du passage à l'infection chronique. La transplantation hépatique (TH) est une option thérapeutique de ces complications. La persistance virale du VHB et la possibilité de formes virales circulantes *a minima* malgré un traitement optimal font de la réinfection du greffon par le VHB après TH un enjeu pour la survie du patient. Les principes de la prophylaxie de la réinfection du greffon par le VHB reposent sur l'administration d'analogues de nucléos(t)ides (NUC) avant et après greffe pour bloquer la réplication virale et l'utilisation d'immunoglobulines anti-HBs pour neutraliser les particules virales circulantes. D'autres situations en transplantation exposent le patient à des risques de réactivation du VHB : la transplantation d'un greffon de donneur ayant été en contact avec le VHB (AcHBc+) à un receveur « VHB naïf » ou l'administration de traitement immunosuppresseur après greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH) chez un receveur AcHBc+. La prévention de la réactivation virale B repose alors sur le dépistage, la surveillance post-greffe et l'administration de NUC dans les situations les plus à risque de récurrence.

Mots clés : hépatite B, transplantation, analogues de nucléos(t)ides, immunoglobulines anti-HBs

Abstract. Clinical manifestations of hepatitis B virus (HBV) infection are ranged from fulminant hepatitis to decompensated cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Liver transplantation (LT) is one therapeutic option of these HBV infection complications. Intrahepatic viral persistence and low levels of circulating viral particles despite treatment optimization may lead to HBV recurrence after LT, which jeopardizes graft and patients survival after LT. HBV recurrence prophylactic strategies are based on nucleos(t)ides analogues (NUCs) treatment to block viral replication and anti-HBs immunoglobulin administration to neutralize circulating viral particles. The risk of HBV recurrence is also important in case of transplantation with a graft from a donor with a history of HBV infection (HBc+) to a "HBV naïve" recipient or in case of immunosuppressive therapy after solid organ or hematopoietic stem cell transplantation for a HBc+ recipient. Prophylactic strategies are mainly focused on biological monitoring and NUCs therapy for high-risk situations.

Key words: viral hepatitis B, transplantation, nucleos(t)ides analogues, HBsimmunoglobulin

Introduction

La transplantation est définie par l'OMS comme le transfert de cellules, tissus ou organes humains d'un donneur

à un receveur, dans le but de restaurer une/des fonction(s) du corps humain [1]. La transplantation d'un donneur à un receveur différent nécessite la mise en place d'un traitement immunosuppresseur pour prévenir le rejet, qui expose en contrepartie le receveur à un risque majoré d'infection [2]. Parmi les agents infectieux requérant un suivi particulier dans un contexte de transplantation, le virus de

Tirés à part : F. Zoulim

ABM : Agence de biomédecine
 ADNccc : ADN circulaire clos de façon covalence
 ADNrc : ADN relâché circulaire
 AgHBs : antigène HBs
 AgHBe : antigèneHBe
 AchHBs : anticorps anti-HBs
 AchHBe : anticorps anti-HBe
 CHC : carcinome hépatocellulaire
 CSH : cellules souches hématopoïétiques
 IGHB : immunoglobulines anti-HBs
 TH : transplantation hépatique
 TP : taux de prothrombine
 VHB : virus de l'hépatite B
 VHD : virus de l'hépatite delta
 VIH : virus de l'immunodéficience humaine

l'hépatite B (VHB) nécessite une attention particulière et éventuellement un traitement prophylactique pour prévenir la réactivation virale ou la réinfection du greffon [2]. Le VHB est un virus hépatotrope qui peut se compliquer d'hépatite fulminante, de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire (CHC). Il fut responsable de 887 000 décès en 2015 [3]. La transplantation hépatique (TH) est une des possibilités thérapeutiques des complications de l'infection par VHB. La problématique de la prise en charge du VHB en transplantation est multiple, s'étendant des indications de TH dans les suites de complications de l'infection à VHB, à la prévention de la réinfection ou de la réactivation virale en TH ou lors des autres greffes d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La connaissance de la physiopathologie de l'infection à VHB est essentielle pour appréhender les enjeux de la transplantation.

Physiopathologie de l'infection à VHB

Le cycle de réplication du VHB présente la particularité d'aboutir à la formation d'un mini-chromosome viral ou ADN circulaire clos de façon covalente (ADNccc) dans le noyau de l'hépatocyte, et ce dès la primo-infection de la cellule (*figure 1*). Au sein des particules virales circulantes, l'ADN viral se présente sous forme d'ADN relâché circulaire (ADNrc), partiellement double brin, protégé par une capsid. Après l'entrée dans la cellule, *via* l'interaction des protéines d'enveloppe avec le récepteur hépatocyttaire hNTCP, la capsid est transportée dans le noyau et l'ADN viral est relâché. Les enzymes de réparation de l'ADN de l'hôte complètent l'ADNrc partiellement double brin et permettent la formation de l'ADNccc [4]. L'ADNccc ainsi formé s'associe aux histones et représente un véritable « mini-chromosome viral » qui sert de réservoir d'ADN

viral intracellulaire et de matrice pour la transcription des ARN viraux (*figure 1*). L'ARN pré-génomique (ARNpg) est rétrotranscrit en ADN viral par la polymérase virale dans les nucléocapsides virales. Cette enzyme est la cible des analogues de nucléos(t)ides (NUC) qui bloquent ainsi la formation de nouveau virion à partir de l'ADNccc mais n'ont pas d'effet direct sur le contingent d'ADNccc lui-même [5]. Après la synthèse d'ADN viral, les nucléocapsides peuvent être recyclées vers le noyau pour maintenir le pool d'ADNccc ou être enveloppées et sécrétées sous forme de virions infectieux (*figure 1*).

Après guérison de l'infection et le développement d'une réponse immunitaire spécifique, plusieurs études ont démontré la persistance de l'ADNccc intrahépatique [7]. Cette persistance du « mini-chromosome » viral est à la base des réactivations virales induites par les traitements immunosuppresseurs. Par ailleurs, des cas d'infection occulte par le VHB ont été décrits, associant une disparition des marqueurs sérologiques de réplication (antigène HBs [AgHBs]) et la persistance d'ADN viral dans le foie et/ou le sang des patients. La prévalence des infections à VHB occultes varie selon les régions. Elle est particulièrement élevée dans les pays asiatiques [8]. L'infection occulte à VHB peut être responsable de réactivation virale, notamment en cas de traitement immunosuppresseur dans un contexte de transplantation.

Le diagnostic d'une infection à VHB, en cours ou ancienne, s'effectue par la recherche de marqueurs sérologiques de contact avec la capsid du VHB (anticorps HBe [AchHBe]), de réplication virale (AgHBs et charge virale du VHB) ou d'immunisation contre le VHB (anticorps anti-HBs [AchHBs]) (*tableau 1*) [9].

Indications de transplantation hépatique lors d'une infection par le VHB

L'activité de TH est en augmentation constante en France, depuis la première greffe française en 1974. Selon les données de l'Agence de biomédecine (ABM), entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2016, 1824 patients ont été inscrits sur liste d'attente de TH, et 1322 greffes ont été réalisées. L'indication de greffe la plus fréquente est maintenant le CHC (quelle que soit la cause de la maladie hépatique sous-jacente), suivie de près par la cirrhose secondaire à une intoxication éthylique. Les complications de l'infection à VHB ne représentaient que 2,6 % des indications de TH en 2016 [10]. La diminution drastique des indications de TH en lien avec le VHB en France est due en partie au développement des NUC de dernière génération (ténofovir et entécavir). Une charge virale élevée et

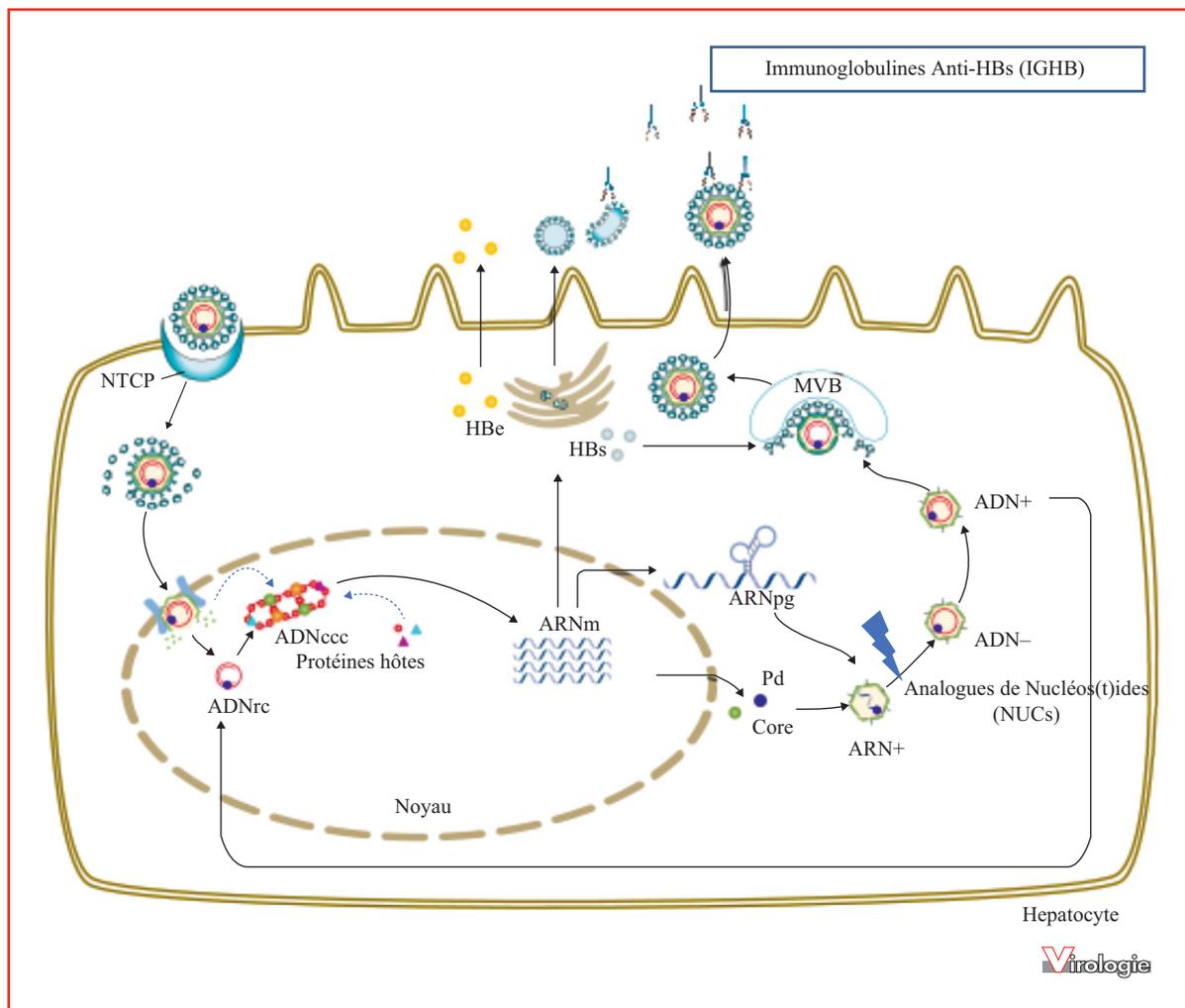


Figure 1. Cycle de réplication virale du VHB et mode d'action des traitements prophylactiques de la réactivation virale B après transplantation.
 D'après Testoni *et al. Liver International* 2017 [6].

Tableau 1 Marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite B (VHB) et interprétation.

	Absence de contact avec le VHB	Sujet vacciné	Infection ancienne	Infection occulte	Infection chronique
AgHBs	–	–	–	–	+
Ac anti-HBs	–	+	±	–	–
Ac anti-HBc	–	–	+	+	+
ADN VHB	–	–	–	±	+

En cas d'AgHBs+, l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB) (charge virale) doit être recherché dans le sang du patient. Les infections occultes (infection active avec disparition de l'AgHBs sur les sérologies) se différencient des infections guéries par l'absence d'AcHBs et une charge virale parfois positive.

une activité inflammatoire importante se traduisant par une élévation des transaminases sont des facteurs de risque de cirrhose et de CHC [11]. Dans les cas d'infection chronique et active à VHB, les NUC ont démontré leur efficacité

pour limiter la progression de la fibrose, mais aussi pour diminuer le risque de CHC, bien qu'ils ne permettent pas l'éradication du réservoir d'ADNccc [12, 13]. Malgré ces progrès thérapeutiques, les complications de l'infection à

VHB demeurent une indication de TH en France et dans le monde, d'autant plus fréquente si la prévalence du VHB est élevée ou l'accès au traitement limité.

On distingue essentiellement quatre indications de TH en rapport avec une infection par VHB.

Hépatite fulminante

La primo-infection par le VHB peut donner lieu à une réponse immunitaire adaptée intense, surtout chez les adultes immunocompétents. Les conséquences sont l'élimination des hépatocytes infectés par le système immunitaire, pouvant aboutir à une hépatite aiguë. Cette phase est symptomatique pour un tiers des adultes primo-infectés et peut, dans de rares cas (1 à 4 %), évoluer vers une hépatite fulminante [9]. L'hépatite aiguë fulminante est une forme d'insuffisance hépatocellulaire très sévère, caractérisée par l'apparition en quelques jours ou semaines, en plus d'un ictère, de troubles de la coagulation avec un taux de prothrombine (TP) inférieur à 50 % et d'une défaillance neurologique (encéphalopathie hépatique) [14]. Plusieurs critères ont été développés pour identifier les patients avec un pronostic péjoratif et pour lesquels une TH doit être réalisée en extrême urgence. Ces critères associent l'importance des troubles de la coagulation, la présence de troubles neurologiques, de défaillance hémodynamique ou encore d'insuffisance rénale [14, 15]. Les hépatites fulminantes ont un pronostic effroyable en l'absence de transplantation (80 % de décès, par œdème cérébral principalement ou sepsis) [16]. Parmi les étiologies virales d'hépatite fulminante, l'infection aiguë par le VHB est associée au pronostic le plus sombre [17]. La survie après TH est estimée à 74 % à un an mais reste inférieure à celle observée après TH sans tableau d'insuffisance hépatique aiguë [15, 18]. Une alternative à la réalisation d'une TH classique dite « orthotopique » est la réalisation d'une greffe hépatique auxiliaire, c'est-à-dire la mise en place d'un greffon sans enlever totalement le foie natif (hépatectomie partielle). À distance de l'hépatite aiguë et après régénération hépatocytaire du foie natif, le traitement immunosuppresseur est arrêté, favorisant la dégénérescence du greffon. Les fonctions hépatiques sont alors de nouveau assurées par le foie natif. Cette technique a montré son efficacité lors des épisodes d'infection à VHB aiguë et présente le double avantage d'assurer la suppléance d'organe durant l'insuffisance hépatique et de permettre l'arrêt des traitements immunosuppresseurs à moyen terme (et donc d'en limiter les effets secondaires) [19].

Cirrhose décompensée

L'incidence de transplantation pour cette indication est en baisse depuis plusieurs années, notamment depuis l'avènement des NUC de nouvelle génération (de 34 à

17 greffes par an entre 2011 et 2016 en France) [10]. Les critères de TH sont les mêmes que pour les cirrhoses d'autres étiologies et sont regroupés selon deux principaux types de complication de la cirrhose : l'insuffisance hépatique, d'une part (évaluée selon le score de MELD associant bilirubine totale, créatinine sérique et TP ; un score de MELD ≥ 15 étant une indication théorique de TH) et l'hypertension portale, d'autre part (hémorragie digestive et ascite réfractaire principalement) [20]. Dans les cas de cirrhose virale B décompensée et non traitée rentrant dans le cadre d'une indication de TH, l'introduction d'un traitement par NUC peut parfois permettre une amélioration clinique et biologique et la sortie des critères de TH [21].

Carcinome hépatocellulaire

L'importance de cette indication en France est difficile à évaluer, puisque les registres de l'ABM prennent en compte l'indication première de transplantation (CHC) sans préciser l'étiologie de la pathologie sous-jacente. L'ABM a cependant pu établir qu'en 2013, 46,1 % des malades présentant une hépatite B et accédant à la greffe sont transplantés pour un CHC, alors qu'ils n'étaient que 13,7 % en 2000 [22]. L'analyse rétrospective des indications de TH en lien avec une infection à VHB au niveau européen et sur plusieurs dizaines d'années a mis en évidence la même tendance, à savoir le recul des indications de greffe pour cirrhose virale B décompensée et l'augmentation des indications pour CHC [23]. Cela pourrait être en partie expliqué par l'avènement des NUC et leur impact favorable sur l'histoire naturelle de l'infection chronique à VHB associé à une survie prolongée exposant à terme au risque de développement de CHC.

La TH est une des stratégies curatives du CHC. Elle est cependant proposée uniquement pour des patients sélectionnés, avec un pronostic post-greffe favorable. La TH est généralement indiquée en cas de CHC récidivant et de taille limitée (déterminée selon les critères de Milan) [20]. Le taux d' α -foetoprotéine (α FP), produite par certains CHC, pourrait être un marqueur pronostic de la récurrence post-greffe et contribuer à la sélection des patients pouvant bénéficier d'une telle procédure [24, 25]. Le traitement du CHC sur foie pathologique par TH a le double avantage de permettre l'éradication de la tumeur et celle du tissu pathologique favorisant le développement de CHC.

Co-infection VHB et virus de l'hépatite delta

Le virus de l'hépatite delta (VHD) est un virus déficient ne pouvant pas répliquer en l'absence du VHB, dont certaines protéines comme l'AgHBs sont indispensables à son cycle de réplication [26, 27]. La co-infection VHB/VHD est un facteur de risque de complications hépatiques sévères. On distingue deux types de co-infection : la primo-infection

concomitante par VHB et VHD, et la surinfection par VHD d'un patient déjà infecté par le VHB. Dans les deux situations, le risque d'hépatite aiguë sévère est plus important qu'en cas de primo-infection à VHB seul [28]. Le passage à la chronicité de l'infection par VHD est très important en cas de surinfection. La co-infection VHB/VHD représente un risque évolutif sévère, avec un risque accru de cirrhose et de CHC en comparaison aux patients infectés par le VHB seul [26, 27]. En cas de cirrhose décompensée, le traitement habituel du VHD par interféron pégylé est contre-indiqué et la transplantation doit être envisagée rapidement.

Historique de la TH dans le contexte d'une infection à VHB

Récidive de l'infection sur greffon hépatique (réinfection du greffon hépatique par le VHB)

La réinfection du greffon après TH est définie sur le plan virologique et sérologique par l'apparition d'une charge virale détectable si elle était négative au préalable et/ou la réapparition de l'AgHBs dans le sang du patient. Un signe d'appel peut être l'apparition d'une cytolyse.

Deux mécanismes principaux peuvent être évoqués pour expliquer la réinfection du greffon : en l'absence d'administration d'immunoglobulines anti-HBs (IGHB) pendant la greffe, le foie implanté peut être réinfecté de manière quasi immédiate par les particules virales circulantes. Ce mécanisme peut être prévenu par la perfusion d'IGHB à fortes doses pendant la chirurgie et la période postopératoire immédiate [29].

Un peu plus à distance, le greffon pourrait être infecté par des particules virales en provenance d'organes extra-hépatiques, puisque le virus a été mis en évidence dans les cellules mononucléées périphériques ainsi que dans d'autres cellules extra-hépatiques [30]. Ce mécanisme de réinfection est prévenu par l'administration à plus long terme d'IGHB et de NUC.

Historiquement, la survie des patients greffés pour infection à VHB (receveurs) était significativement inférieure à celles des patients transplantés pour une autre étiologie. La survie était grevée par la récurrence précoce de l'infection à VHB sur le greffon (réinfection), évoluant soit en quelques années vers une cirrhose du greffon, soit sous une forme plus grave, l'hépatite fibrosante cholestatique, pouvant aboutir à une défaillance hépatique en quelques semaines ou quelques mois [31, 32]. L'infection par un virus présentant la mutation « precore » (n'exprimant pas l'antigène HBe [AgHBe]) est associée à un risque d'hépatite fibrosante cholestatique plus important [33]. En revanche, un AgHBe positif et une charge virale élevée avant TH sont des facteurs de risque

importants de réinfection du greffon par le VHB. Avant le développement de stratégies prophylactiques efficaces, parmi les patients greffés pour une cirrhose virale B décompensée, le taux de récurrence de l'infection à VHB après TH était estimé à 83 % si la charge virale était positive avant greffe contre 58 % si l'ADN du VHB était indétectable [34]. De même, la survie du receveur et celle du greffon étaient meilleures si la charge virale était indétectable avant la TH [23]. Enfin, la récurrence du VHB sur le greffon était la cause directe de 23 % des décès post-greffe [23].

Avènement de l'immunoprofylaxie préventive

En 1993, une étude européenne multicentrique rétrospective démontre l'efficacité d'une immunisation passive du receveur, à savoir l'administration au long cours d'immunoglobulines anti-HBs (IGHB), pour prévenir la réinfection du greffon par le VHB et améliorer la survie des patients. Dans cette étude, Samuel *et al.* ont mis en évidence une diminution de la fréquence des récurrences de l'infection à VHB pour les patients recevant des IGHB sur une durée minimale de six mois (36 % *versus* 75 % en l'absence de prophylaxie). Ces données ont été confirmées en analyse multivariée. En outre, en cas de réinfection malgré une prophylaxie efficace, le délai avant la récurrence est augmenté de manière significative chez les patients recevant une prophylaxie au long cours par rapport aux patients ne bénéficiant pas d'immunoprofylaxie passive (8,6 mois *versus* 3,2 mois ; $p < 0,001$) [34].

Ces résultats marquent un tournant majeur dans la prise en charge des patients greffés hépatiques pour une infection à VHB. Cette étude a par ailleurs permis de mettre en évidence d'autres facteurs protecteurs vis-à-vis de la réinfection du greffon par le VHB, à savoir l'infection à VHD, l'hépatite aiguë à VHB ou, dans le cas des patients greffés pour cirrhose à VHB, une charge virale et un AgHBe indétectables avant TH [34].

Avènement des NUC

Le développement d'inhibiteurs efficaces de la réplication virale, les NUC, a permis l'amélioration sensible du pronostic des receveurs greffés pour une infection à VHB. Une première étude démontre que l'initiation d'un NUC de première génération (lamivudine) avant greffe hépatique et sa poursuite après TH permet de limiter le risque de récurrence virale B post-greffe à 40 % [35]. Plusieurs études montrent ensuite l'efficacité des NUC pour diminuer le risque de récurrence du VHB après greffe, même en l'absence d'immunoprofylaxie par IGHB [36, 37]. Finalement, des schémas associant immunoprofylaxie par IGHB et NUC permettent de limiter drastiquement le taux de récurrence du VHB post-TH [21, 37, 38].

Tableau 2 Prophylaxie de la réactivation virale B après greffe hépatique selon le statut du receveur et du donneur.

Statut sérologique du receveur	Statut sérologique du donneur	
	Négatif ou AchBc isolés	AchBc ± AchBc et CV négative
Ag HBs+	NUC en pré-TH + NUC à vie post-TH + IGHB ^a	NUC en pré-TH + NUC à vie post-TH + IGHB ^a
AchBc ± AchBc, CV négative	NUC ? Surveillance ?	
AchBc isolés (vaccination)	Pas de prévention	NUC à vie
Négatif	Pas de prévention	

^a Selon les facteurs de risque de réactivation, cf. *tableau 3* [40].

Ces évolutions des stratégies de prévention de la récurrence du VHB post-greffe, associant NUC et IGHB, ont permis l'amélioration sensible de la survie après TH des patients greffés pour une infection à VHB et un taux de récurrence virale B post-TH inférieur à 5 % [21, 23].

Prévention de la récurrence virale B après greffe hépatique en 2018

Receveur présentant une infection à VHB avant la greffe

Malgré le développement de NUC de dernière génération avec une très haute barrière de résistance génétique et dont l'efficacité sur la réplication virale est proche de 100 %, le risque de recolonisation du greffon par le VHB reste réel. Malgré une prophylaxie optimale de la récurrence d'infection à VHB pré- et post-greffe, des auteurs ont mis en évidence la présence d'ADN du VHB au sein de 83 % des greffons à distance de la greffe hépatique [39]. Ces résultats suggèrent la circulation de particules virales *a minima* lors de la TH, permettant une recolonisation du greffon, et ce malgré un traitement optimal par NUC avant la TH et l'administration d'IGHB. Cette présence de particules virales intrahépatiques est cependant à distinguer d'une récurrence clinique de l'infection, définie par la présence d'une infection active intrahépatique objectivée par analyse histologique ou la repositivation de l'AgHBs ou de la charge virale. Elle justifie d'autant plus le traitement de prévention de la récurrence et sa poursuite au long cours.

De nos jours, la prévention de la récurrence virale B après TH repose sur trois axes principaux (*tableaux 2 et 3 ; figure 2A*) :

- la diminution du risque de récurrence par la mise en place d'un traitement par NUC avant la TH, afin d'obtenir une charge virale la plus faible possible [20, 21]. Cette stratégie est notamment applicable aux patients présentant une cirrhose virale B pour lesquels le traitement par NUC permet d'obtenir une virosuppression avant la TH, du fait du délai

d'attente sur liste. Dans les cas d'hépatite B aiguë fulminante, leur efficacité sur la sévérité de l'épisode est débattue mais l'initiation d'un traitement par NUC pourrait diminuer le risque de récurrence du VHB post-TH pour ces patients dont la charge virale pré-greffe, le plus souvent faible du fait de la nécrose hépatocytaire, peut être parfois élevée [41] ; – l'immunisation passive par administration d'IGHB sur une durée plus ou moins étendue. Le schéma classique consiste à administrer des IGHB dès la phase d'anhépatie (c'est-à-dire le temps opératoire entre l'hépatectomie du receveur et l'implantation du greffon) puis quotidiennement pour une durée de cinq à sept jours après TH [40, 42]. Certaines études ont cependant montré que l'administration de NUC à haute barrière de résistance génétique (entécavir ou ténofovir) permettait de se passer des IGHB en péri-opératoire. Le rythme d'administration peut ensuite être déterminé de manière automatique ou, le plus souvent, adapté au taux d'AchBc circulant. La durée de traitement varie selon les équipes, en l'absence de consensus international : si certaines équipes préfèrent poursuivre les IGHB à vie, avec un objectif d'AchBc > 100 UI/mL, d'autres interrompent l'administration à distance de la greffe. L'administration d'IGHB sur une durée limitée pourrait être envisagée pour certains patients sélectionnés et avec un faible risque de récurrence post-TH (charge virale négative lors de la TH). En revanche, la poursuite des IGHB au long cours est justifiée pour certains patients à haut risque de récurrence post-TH : co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), AgHBe positif et/ou charge virale élevée pré-greffe, CHC, faible observance du traitement par le patient (*tableau 3*) [21, 40]. Dans le cas de la co-infection VHB/VHD, le risque de réinfection du greffon est plus faible qu'en cas d'infection par le VHB seul, mais la poursuite d'une prophylaxie maximale est souhaitable en raison de la difficulté de traitement du VHD en cas de récurrence. Le risque de réinfection doit donc être minimisé autant que possible dans cette situation, avec notamment poursuite des IGHB [21, 40]. Le coût élevé des IGHB et la nécessité d'administration par voie intraveineuse dans un milieu hospitalier sont des facteurs limitant d'une utilisation

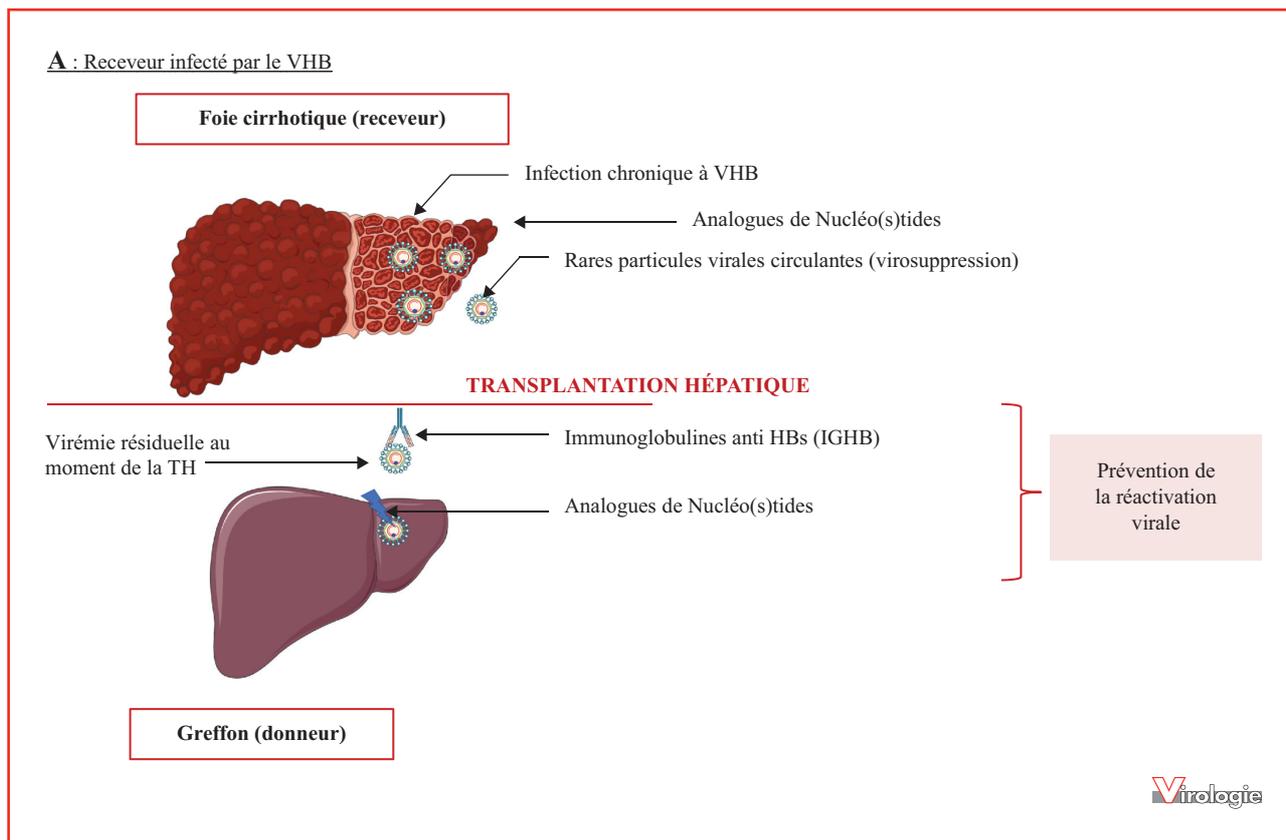


Figure 2. Situations justifiant la prévention de la réactivation virale B après greffe hépatique.

A) Receveur infecté par le virus de l'hépatite B (VHB). **B)** Greffon dérogatoire B (receveur VHB- et donneur AchBc+). Images d'après Smart Servier.com.

tion au long cours. Cependant, le développement d'IGHB d'administration sous-cutanée avec une efficacité similaire permet une meilleure acceptabilité par les patients [43].

– la poursuite d'un traitement par NUC à vie, associé ou non à l'administration d'IGHB. Ce traitement a pour but de contrôler la réplication virale qui pourrait reprendre à partir du greffon colonisé *de novo* par le VHB. Nous ne disposons pas actuellement de données qui permettraient de sélectionner les patients pour lesquels le traitement par NUC pourrait être suspendu. Les NUC de nouvelle génération sont actuellement recommandés dans cette indication [20, 21].

Dans ces conditions de prévention, les résultats de TH pour hépatite B sont excellents, avec un taux de survie du greffon de respectivement 83 et 74 % à un et cinq ans de la greffe et un taux de récurrence clinique du VHB inférieur à 5 % [21, 44].

Cas particulier des receveurs avec un AchBc+ isolé

En ce qui concerne les receveurs porteurs d'un AchBc de manière isolée, la conduite à tenir en termes de prophylaxie

de réinfection du greffon en post-transplantation ne fait pas l'objet de recommandations consensuelles. Deux attitudes coexistent :

- l'administration à vie d'un traitement par NUC, qui permet de s'assurer de l'absence de réactivation virale, mais au prix d'un traitement supplémentaire et de ses potentiels effets secondaires et interactions ;
- une surveillance rapprochée des marqueurs viraux (AgHBs, charge virale) afin de dépister précocement une éventuelle réactivation et de débiter un traitement préemptif rapidement.

Le choix de l'une ou l'autre attitude dépend des équipes, et doit être adapté au patient : facteurs de risque de réactivation virale, observance thérapeutique médicamenteuse et observance de la surveillance biologique, comorbidités. . .

Donneur anti-HBc+ : la greffe dérogatoire

La pénurie de greffons amène à considérer la possibilité de TH à partir de donneur ayant été en contact avec le VHB afin d'élargir le pool de donneurs potentiels. Il s'agit de greffes dérogatoires B, pour lesquelles le donneur présente

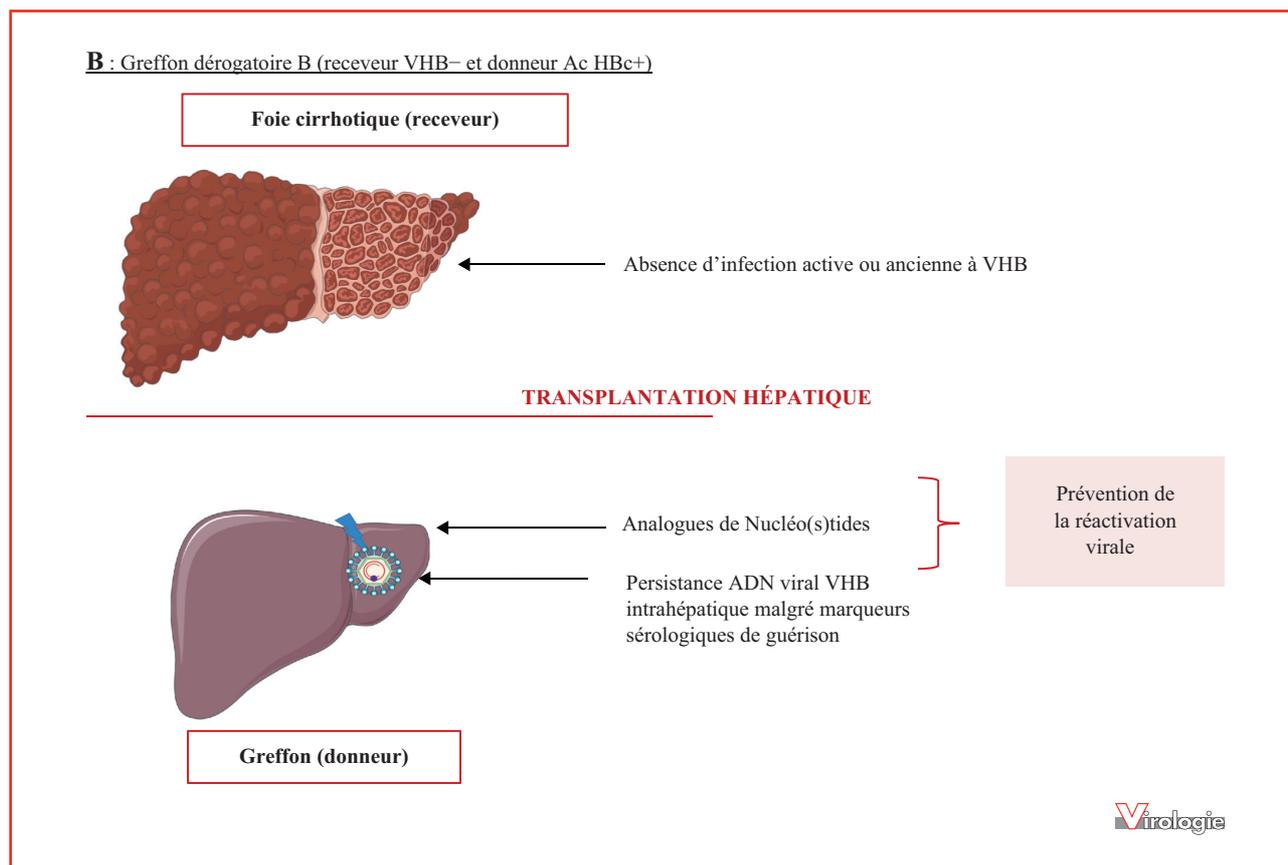


Figure 2. Situations justifiant la prévention de la réactivation virale B après greffe hépatique.
A) Receveur infecté par le virus de l'hépatite B (VHB). **B)** Greffon dérogatoire B (receveur VHB- et donneur AcHBc+).
 Images d'après Smart Servier.com. (Suite)

Tableau 3 Adaptation de la prophylaxie de la réactivation virale B après greffe hépatique selon les facteurs de risque du receveur [40].

	IGHB long terme NUC à vie	IGHB péri-opératoire^a NUC à vie
Patient	Doute sur observance	Observant
Facteurs virologiques	Résistances au traitement par NUC Charge virale VHB élevée lors de la TH Co-infection VIH ou VHD	Pas de résistance NUC connue Charge virale VHB < 100 UI/mL lors de la TH Pas de co-infection VIH ou VHD
Autres	Accès aux IGHB Pas d'accès aux NUC de dernière génération (entécavir et ténofovir)	Accès aux NUC de dernière génération (entécavir et ténofovir)

^a IGHB à la phase d'anhépatie puis quotidiennement jusqu'au cinquième ou septième jour après greffe hépatique, voire pas d'IGHB du tout.

des marqueurs sérologiques en faveur d'un contact ancien avec le VHB (AcHBc+ ± AcHBs+). Les receveurs de ces greffons dérogatoires, quel que soit leur statut, sont à risque de réactivation du VHB à partir de l'ADN viral persistant dans le greffon (figure 2B). Une étude a en effet mis en évidence la persistance d'ADN viral au sein de greffons issus

de donneurs avec des marqueurs sérologiques d'infection ancienne guérie (AcHBc+ et AcHBs+) [45]. Le risque de réactivation est plus important pour les receveurs « naïfs » de VHB et moins important pour les receveurs AcHBs+. L'attribution de greffons dérogatoires B doit donc se faire avec précautions en raison du risque de réactivation virale.

La prophylaxie de la réactivation virale à partir d'un greffon hépatique de donneur AcHBc+ repose sur les mêmes principes que celle mise en place pour un receveur avec une infection à VHB. Le greffon dérogatoire B peut être proposé, en priorité, à un receveur présentant une infection à VHB puisqu'un traitement par NUC au long cours est nécessaire dans les deux cas après la TH. Il peut aussi être proposé, en seconde intention, à un receveur immunisé efficacement contre le VHB (AcHBs+ : vaccination antérieure ou VHB guéri). Enfin, dans des cas d'urgence vitale, un greffon dérogatoire B peut être proposé à un receveur « naïf de VHB » [46]. Dans ces deux dernières situations, une immunisation passive par administration d'IGHB n'est pas nécessairement réalisée [21, 40, 47]. Après TH avec un greffon dérogatoire B, un traitement par NUC à vie est nécessaire pour prévenir la réactivation virale B, quel que soit le statut du receveur avant greffe hépatique (*tableau 2, figure 2B*) [21].

Prise en charge du VHB lors de la transplantation d'autres organes solides ou de CSH

La présence d'une infection à VHB, active ou guérie, chez un receveur d'organe solide ou de CSH nécessite une surveillance particulière et une prise en charge adaptée afin de prévenir le risque de réactivation virale B.

Greffe d'organe solide (sauf foie) chez un receveur aux antécédents d'infection à VHB

La mise en place d'un traitement immunosuppresseur expose un receveur aux antécédents d'infection VHB à des risques de réactivation virale à partir du contingent intrahépatique d'ADNccc. En cas d'arguments sérologiques pour une infection en cours (ADN du VHB détectable et/ou AgHBs positif dans le sang du receveur), un traitement prophylactique par NUC doit être mis en place pour tout patient en attente de transplantation d'organe solide. Devant un patient présentant un AcHBc+ mais négatif pour l'AgHBs, l'ADN du VHB doit être recherché de manière systématique et un traitement par NUC initié si ce dernier est détectable [48].

En cas d'AcHBc+ isolé, c'est-à-dire sans marqueur de répllication ou de guérison associés, une surveillance stricte de l'AgHBs et de l'ADN viral (trimestrielle) doit être instaurée au minimum et de manière régulière après la greffe afin de ne pas méconnaître une réactivation virale B. Les recommandations américaines proposent éventuellement un traitement par NUC les six à 12 premiers mois après greffe d'organe solide, afin de diminuer le risque

de réactivation virale B durant la période où le traitement immunosuppresseur est le plus intense [40]. De même, la présence de marqueurs sérologiques en faveur d'une guérison n'exempte pas les receveurs du risque de réactivation virale. Dans ce dernier cas, une étude a montré une proportion de réactivation virale B proche de 1 % parmi les transplantés rénaux [49]. Une surveillance stricte doit ainsi être instaurée en cas de contact ancien du receveur avec le VHB et un traitement par NUC initié en cas de réactivation virale (*tableau 4*). Les réactivations virales chez des patients sous immunosuppresseurs peuvent être de mauvais pronostic avec, par exemple, une évolution vers la fibrose hépatique accélérée chez les transplantés rénaux [48].

Greffe de cellules souches hématopoïétiques chez un receveur aux antécédents d'infection à VHB

La greffe de CSH présente les particularités de nécessiter la mise en place d'une immunosuppression très profonde et d'intéresser en partie les cellules responsables de la réponse immunitaire. Tout patient positif pour l'AgHBs doit recevoir un traitement par NUC, et ce quelle que soit la charge virale afin de prévenir le risque de réactivation virale. Pour des receveurs présentant des marqueurs sérologiques d'infection à VHB guérie (AcHBc+ et AcHBs+), une étude a rapporté un taux de perte des AcHBs de 100 % et de réapparition de l'AgHBs de 70 % cinq ans après greffe de CSH [50]. Ce risque peut être encore augmenté en fonction de la pathologie hématologique ayant nécessité la greffe de CSH ; certaines hémopathies malignes nécessitent des traitements à base d'anti-CD20 avant la CSH, qui majorent fortement le risque de réactivation virale [40]. L'administration d'un traitement par NUC sur une durée uniquement limitée après greffe de CSH ne permettrait pas de diminuer le risque de réactivation du VHB [51]. La prise en charge du risque de réactivation virale B est donc indispensable pour tout receveur bénéficiant d'une greffe de CSH et présentant des marqueurs sérologiques de contact avec le VHB (AcHBc+). Cette prise en charge peut être une simple surveillance régulière, dont le risque est la non-observance du suivi par le patient ou l'initiation d'un traitement par NUC au long cours après greffe de CSH [21, 52]. Les recommandations européennes sont en faveur de cette dernière option et recommandent la mise en place d'un traitement par NUC au long cours pour tout receveur d'une greffe de CSH avec des AcHBc+ et quel que soit son statut anti-HBs (*tableau 4*) [21].

Greffe d'organe solide (sauf foie) à partir d'un donneur aux antécédents d'infection par le VHB

Le risque de transmission du VHB d'un donneur avec des AcHBc+ à un receveur « VHB naïf » par le biais d'une greffe d'organe solide reste limité : la proportion

Tableau 4 Prophylaxie de la réactivation virale B après greffe d'organe solide (sauf foie) ou de CSH en fonction du statut du receveur et du donneur.

Statut du receveur	Statut du donneur	
	Négatif ou vaccination	AgHBs+
<i>Organe solide (sauf foie)</i> CV+ et/ou AgHBs+	NUC en pré-greffe + NUC à vie en post-greffe	NUC en greffe + NUC à vie en post-greffe
AchBc+ isolé ou avec AchBs+	Surveillance AgHBs et ADN VHB/3 mois NUC en cas de réactivation NUC systématiques les 6 à 12 premiers mois après greffe ?	Surveillance AgHBs et ADN VHB/3 mois NUC en cas de réactivation NUC systématiques les 6 à 12 premiers mois après greffe ?
Vacciné : AchBs isolés Négatif	Pas de prévention Pas de prévention	
<i>Cellules souches hématopoïétiques</i> CV+ et/ou Ag HBs+	NUC en pré-greffe + NUC à vie en post-greffe	
AchBc+ isolé ou avec AchBs+	NUC à vie post-greffe ? Surveillance seule ?	
Vacciné : AchBs isolés Négatif	Pas de prévention Pas de prévention	

est plus importante dans le cadre de la greffe rénale que de la greffe d'organe thoracique [53]. L'apparition de marqueurs sérologiques en faveur d'un contact avec le VHB est de 3,2 % chez les receveurs d'une greffe rénale d'un donneur AchBc+ et celui de l'apparition de l'AgHBs de 0,28 % [54]. L'utilisation d'un greffon d'un donneur AgHBs+ reste exceptionnelle. Dans ce cas, le risque de transmission de l'infection à VHB au receveur est important et une prophylaxie par IGHB et NUC peut être instaurée. Les recommandations américaines récentes proposent l'initiation d'un traitement par NUC pour tout receveur d'un organe solide (sauf foie) de donneur AchBc+, au minimum six à 12 mois après greffe (tableau 4) [40].

Dans tous les cas de greffe d'organe solide (autre que la TH) à partir d'un donneur AchBc+, l'essentiel de la prise en charge repose sur une surveillance rapprochée (trimestrielle) des marqueurs sérologiques du VHB chez le receveur et la mise en place d'un traitement en cas de suspicion de réactivation virale B (tableau 4) [40, 53].

sance de la physiopathologie de l'infection à VHB permet de différencier les situations à haut risque de récurrence (receveur avec un AgHBs+ et une charge virale positive ou donneur avec un AchBc+ pour une TH) des situations à plus faible risque. La mise en place de stratégies préventives de la réactivation virale B et de la réinfection permet une amélioration de la survie des receveurs dans les situations à plus fort risque de réactivation virale. Dans le cadre de la TH, ces stratégies reposent sur la diminution de la charge virale pré-greffe, l'immunisation passive par administration d'IGHB lors du geste chirurgical et après greffe et la mise en place d'un traitement par NUC à vie. Des études supplémentaires, notamment sur l'intérêt de l'évaluation indirecte du contingent d'ADN viral intrahépatique, permettront probablement d'adapter des stratégies de prévention adaptées à chaque patient.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet éditorial.

Conclusion

La persistance intrahépatique du VHB, et ce même après guérison sérologique, ainsi que son mode de réplication particulier nécessitent la mise en place d'une surveillance stricte après transplantation d'organe solide ou de CSH. Cette prise en charge spécifique est justifiée quel que soit le type de transplantation ou que l'antécédent d'infection à VHB intéresse le donneur et/ou le receveur. La connais-

Références

1. WHO | *Transplantation* [Internet]. WHO. Disponible sur : <http://www.who.int/topics/transplantation/en/> [consulté le 3 juin 2018].
2. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 2601-14.
3. WHO | *Hepatitis B* [Internet]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> [cité 21 févr 2017].
4. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol* 2005 ; 42 : 302-8.
5. Werle-Lapostolle B, Bowden S, Locarnini S, Wursthorn K, Petersen J, Lau G, *et al.* Persistence of cccDNA during the natural history of chronic

- hepatitis B and decline during adefovir dipivoxil therapy. *Gastroenterology* 2004; 126 : 1750-8.
6. Testoni B, Durantel D, Zoulim F. Novel targets for hepatitis B virus therapy. *Liver Int* 2017; 37 : 33-9.
 7. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, *et al.* Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37 : 1172-9.
 8. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002; 2 : 479-86.
 9. Liang TJ. Hepatitis B : the virus and disease. *Hepatology* 2009; 49(5 Suppl) : S13-21.
 10. Agence de la biomédecine. *Le rapport annuel médical et scientifique 2016* [Internet]. Disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/organes/05-foie/synthese.htm> [cité 8 juin 2018].
 11. Lee M-H, Yang H-I, Liu J, Batrla-Utermann R, Jen C-L, Iloeje UH, *et al.* Prediction models of long-term cirrhosis and hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients : risk scores integrating host and virus profiles. *Hepatology* 2013; 58 : 546-54.
 12. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, *et al.* Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58 : 98-107.
 13. Zoutendijk R, Reijnders JGP, Zoulim F, Brown A, Mutimer DJ, Deterding K, *et al.* Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Gut* 2013; 62 : 760-5.
 14. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376 : 190-201.
 15. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines panel, Wendon, Panel members, Cordoba J, Dhawan A, *et al.* EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66 : 1047-81.
 16. Lorber MI. Emergency liver transplantation in fulminant hepatitis. *Hepatology* 1988; 8 : 431-2.
 17. Bianco E, Stroffolini T, Spada E, Szklo A, Marzolini F, Ragni P, *et al.* Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy : 1995-2000. An update. *Dig Liver Dis* 2003; 35 : 404-8.
 18. Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, *et al.* Liver transplantation for acute liver failure in Europe : outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012; 57 : 288-96.
 19. Durand F, Belghiti J, Handra-Luca A, Francoz C, Sauvanet A, Marcellin P, *et al.* Auxiliary liver transplantation for fulminant hepatitis B : results from a series of six patients with special emphasis on regeneration and recurrence of hepatitis B. *Liver Transplant* 2002; 8 : 701-7.
 20. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines : Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64 : 433-85.
 21. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67 : 370-98.
 22. Agence de la biomédecine. *Le rapport annuel médical et scientifique 2013* [Internet]. Disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/05-foie/synthese.htm> [cité 8 juin 2018].
 23. Burra P, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P, *et al.* Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe : an ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol* 2013; 58 : 287-96.
 24. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, *et al.* Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients : a critical factor. *Am J Transplant* 2010; 10 : 129-37.
 25. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma : a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143 : 986-994-15.
 26. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus : Replication and pathogenesis. *J Hepatol* 2016; 64(1 Suppl) : S102-16.
 27. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet* 2011; 378 : 73-85.
 28. Smedile A, Farci P, Verme G, Caredda F, Cargnel A, Caporaso N, *et al.* Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982; 2 : 945-7.
 29. Roche B, Samuel D. [Prevention and treatment of hepatitis B virus infection after liver transplantation]. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29 : 393-404.
 30. Mason A, Wick M, White H, Perrillo R. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1993; 18 : 781-9.
 31. O'Grady JG, Smith HM, Davies SE, Daniels HM, Donaldson PT, Tan KC, *et al.* Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation. Serological and clinical implications. *J Hepatol* 1992; 14 : 104-11.
 32. Harrison RF, Davies MH, Goldin RD, Hubscher SG. Recurrent hepatitis B in liver allografts : a distinctive form of rapidly developing cirrhosis. *Histopathology* 1993; 23 : 21-8.
 33. Angus PW, Locarnini SA, McCaughan GW, Jones RM, McMillan JS, Bowden DS. Hepatitis B virus precore mutant infection is associated with severe recurrent disease after liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21 : 14-8.
 34. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, *et al.* Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329 : 1842-7.
 35. Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, *et al.* A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001; 33 : 424-32.
 36. Schiff E, Lai C-L, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, *et al.* Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B : final long-term results. *Liver Transplant* 2007; 13 : 349-60.
 37. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIg-free prophylaxis against recurrent HBV. *J Hepatol* 2012; 56 : 1189-97.
 38. Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation : a systematic review. *Liver Transplant* 2011; 17 : 1176-90.
 39. Hussain M, Soldevila-Pico C, Emre S, Luketic V, Lok ASF, NIH HBV-OLT Study Group. Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation. *Liver Transplant* 2007; 13 : 1137-44.
 40. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B : AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67 : 1560-99.
 41. Tillmann HL, Zachou K, Dalekos GN. Management of severe acute to fulminant hepatitis B : to treat or not to treat or when to treat? *Liver Int* 2012; 32 : 544-53.
 42. Laryea MA, Watt KD. Immunoprophylaxis against and prevention of recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *Liver Transplant* 2012; 18 : 514-23.
 43. De Simone P, Romagnoli R, Tandoi F, Carrai P, Ercolani G, Peri E, *et al.* Early Introduction of Subcutaneous Hepatitis B Immunoglobulin Following Liver Transplantation for Hepatitis B Virus Infection : A Prospective, Multicenter Study. *Transplantation* 2016; 100 : 1507-12.

44. Zanetto A, Ferrarese A, Bortoluzzi I, Burra P, Russo FP. New Perspectives on Treatment of Hepatitis B Before and After Liver Transplantation. *Ann Transplant* 2016 ; 21 : 632-43.
45. Roque-Afonso AM, Feray C, Samuel D, Simoneau D, Roche B, Emile JF, *et al.* Antibodies to hepatitis B surface antigen prevent viral reactivation in recipients of liver grafts from anti-HBc positive donors. *Gut* 2002 ; 50 : 95-9.
46. ANSM. *Recommandations pour les protocoles dérogatoires de greffes*. Point d'information [Internet]. [cité 9 juin 2018]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Recommandations-pour-les-protocoles-derogatoires-de-greffes-Point-d-information>.
47. Verna EC. Updated Hepatitis B Guidance : Implications for liver transplant patients. *Liver Transplant* 2018 ; 24 : 465-9.
48. Pol S. Management of HBV in immunocompromised patients. *Liver Int* 2013 ; 33 Suppl 1 : 182-7.
49. Berger A, Preiser W, Kachel HG, Stürmer M, Doerr HW. HBV reactivation after kidney transplantation. *J Clin Virol* 2005 ; 32 : 162-5.
50. Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, Kahata K, Chuma M, Mori A, *et al.* Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005 ; 79 : 616-9.
51. Yoo J-J, Cho EJ, Cho YY, Lee M, Lee DH, Cho Y, *et al.* Efficacy of antiviral prophylaxis in HBsAg-negative, anti-HBc positive patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Liver Int* 2015 ; 35 : 2530-6.
52. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012 ; 9 : 156-66.
53. Huprikar S, Danziger-Isakov L, Ahn J, Naugler S, Blumberg E, Avery RK, *et al.* Solid organ transplantation from hepatitis B virus-positive donors : consensus guidelines for recipient management. *Am J Transplant* 2015 ; 15 : 1162-72.
54. Mahboobi N, Tabatabaei SV, Blum HE, Alavian SM. Renal grafts from anti-hepatitis B core-positive donors : a quantitative review of the literature. *Transpl Infect Dis* 2012 ; 14 : 445-51.