

DESC Pathologie infectieuse et tropicales
Séminaire 4 - Thématique 14: « Hépatites Virales »

Réactivation de l'hépatite B chez les patients sous immunosuppresseurs

Dr Karine Lacombe,
INSERM UMR-S1136, IPLESP
SMIT St Antoine, AP-HP
Université Pierre et Marie Curie, Paris VI

Enjeux autour de la réactivation VHB

- Définition
- Morbi-mortalité
- Groupes à risque
 - Profil sérologique
 - Traitement immunosuppresseur
 - cofacteurs
- Diagnostic
- Prise en charge thérapeutique
- Suivi

Quelques éléments de physiopathologie (1)

- Histoire naturelle du VHB en 4 phases modulées par les interactions entre le système immunitaire de l'hôte et le virus
 - tolérance immune, clairance immune (hépatite active), contrôle immun (« guérison »), échappement immun (rupture de tolérance)
- Toute modulation du système immunitaire entraîne une rupture de l'interaction hôte / virus → réactivation virale / exacerbation des manifestations hépatiques
- Deux mécanismes délétères:
 - Augmentation brutale de la quantité de virus dans le sang suite à la rupture du contrôle immunologique du VHB → action cytolytique cellulaire directe du virus avec destruction massive des hépatocytes
 - Reconstitution immune après arrêt des traitements immunosuppresseurs avec réponse immunitaire « exagérée » contre les hépatocytes hébergeant les protéines virales B

Quelques éléments de physiopathologie (2)

| Molécules | Mécanisme physiopathologique en jeu |
|------------------------------------|--|
| Corticoïdes | Présence dans l'ADN du VHB d'un composant sensible aux glucocorticoïdes et agissant comme médiateur dans l'expression des gènes du VHB ¹ → corticothérapie jouant un rôle d'activation de la réplication du VHB |
| Méthotrexate | Réactivation du VHB notée à l'arrêt du MTX par restauration de la réponse immune et destruction des hépatocytes médiée par l'exacerbation de la réponse lymphocytaire cytotoxique antiVHB |
| Anti-TNFα | Exacerbation de la réplication virale par 2 mécanismes: - Inhibition du TNF α indispensable à la stimulation des lymphocytes T cytotoxiques anti-VHB - Inhibition du TNF α qui permet l'inhibition intrahépatocytaire de l'expression de certains gènes du VHB |
| Anti-CD20 | Déplétion en lymphocytes B exprimant le récepteur CD20 entraînant une baisse du taux d'Ac antiHBs et une exacerbation de la réplication du VHB |

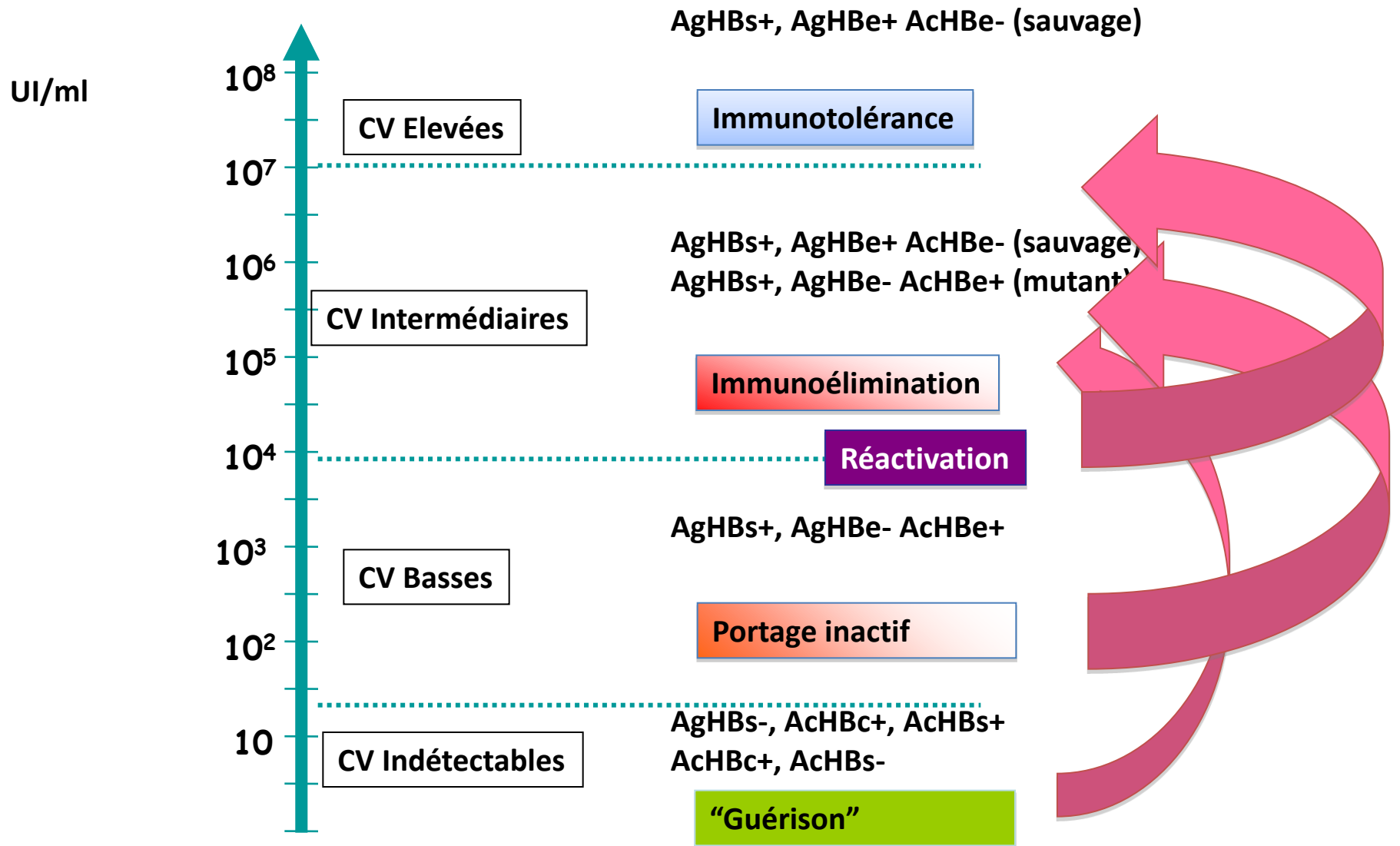
¹Tur Kaspas, [Proc Natl Acad Sci U S A](#), 1986.

Profils sérologiques à risque

- **AgHBs positif:** cas le plus typique, avec ou sans réplication du VHB
- **Ac antiHBc isolés**
 - Ac antiHBc positif, AgHBs négatif, Ac antiHBs négatif
 - Si réplication minime du VHB = hépatite B occulte
 - Hépatite de réactivation à partir du pool de cccDNA intra-hépatocytaire
- **Ac antiHBs positif, Ac antiHBc positif, AgHBs négatif = statut « guéri »**
 - Cas rapportés de perte des Ac antiHBs protecteurs et Hépatite de réactivation à partir du pool de cccDNA intra-hépatocytaire
 - Taux d'Ac antiHBs avant traitement immunosuppresseur prédictif du risque de réactivation au seuil de 100UI/mL¹

Définition de la réactivation

- **Chez les patients AgHBs positif**
 - ADN-VHB détectable chez patients avec ADN-VHB indétectable avant traitement immunosuppresseur
 - Augmentation $> 1\log$ ADN-VHB si charge virale détectable auparavant
 - Augmentation des transas $> 3N$
- **Chez les autres patients**
 - Détectabilité de l'AgHBs (séroréversion HBs) avec ADN-VHB détectable



Situations cliniques à risque

- Grossesse¹
- Infection par le VIH (syndrome de restauration immunitaire type IRIS)
- Tumeur des surrénales avec syndrome de Cushing secondaire²
- Traitement immunosuppresseur
 - Corticothérapie
 - Chimiothérapie
 - Thérapie ciblée (et en particulier le rituximab)³

¹Elefsiniotis, J Gastroenterol 2015 . ²Tsou, J Formos Med Assoc 2002. ³Lettre d'info ANSM Nov

MabThera® (rituximab) : dépistage du virus de l'hépatite B avant l'initiation d'un traitement par MabThera®

Information destinée aux oncologues, hématologues, rhumatologues, internistes, néphrologues hospitaliers, hépatologues, pharmaciens hospitaliers, groupes coopérateurs en hématologie.

Novembre 2013

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Le laboratoire Roche, en accord avec les autorités de santé européennes et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), souhaite vous informer de nouvelles recommandations relatives au dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) et à la réactivation du virus de l'hépatite B chez des patients traités par MabThera® et au dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) avant l'initiation d'un traitement par MabThera®.

RÉSUMÉ

Les nouvelles recommandations sont les suivantes :

- Dépister tous les patients pour le VHB avant d'initier un traitement par MabThera®
- Ne pas traiter par MabThera® les patients présentant une hépatite B active
- Adresser les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B, mais sans maladie active, à un médecin spécialiste en hépatologie avant l'instauration du traitement par MabThera®. Ces patients devront être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations médicales actuelles afin de prévenir une réactivation du VHB.

Facteurs de risque de réactivation

Liés à l'hôte

- Grossesse
- Infection VIH
- DICV
- Âge jeune
- Sexe masculin

Liés au virus

- AgHBs
- Charge virale élevée
- AgHBe
- Ac antiHBc

Liés au traitement

- Corticoïdes
- Chimiothérapie
- Thérapies ciblées

Risque de réactivation selon le traitement

Table 2. Risk estimates of HBV reactivation according to drug class^{109,110}

| Risk estimate of HBV reactivation | Drug class | Drug |
|-----------------------------------|---|---|
| High (>10%) | B-cell depleting agents | Rituximab (anti-CD20) Ofatumumab (anti-CD20) |
| | Anthracycline derivatives | Doxorubicin Epirubicin |
| | Corticosteroids | High dose eg prednisone ≥ 20 mg for ≥ 4 weeks |
| Moderate (1-10%) | TNF α inhibitors | Infliximab Etanercept Adalimumab |
| | Cytokine inhibitors and Integrin inhibitors | Abatacept (anti-CD80, -86) Ustekinumab (anti-IL12, -23) Natalizumab (binds $\alpha 4$ -integrin) Vedolizumab (binds integrin $\alpha 4\beta 7$ [LPAM-1]) |
| | Tyrosine kinase inhibitors | Imatinib Nilotinib |
| Low (<1%) | Corticosteroids | Moderate dose eg prednisone <20 mg for ≥ 4 week |
| | Corticosteroids | Low dose eg prednisone for <1 week |
| | Corticosteroids | Intra-articular corticosteroids |
| | Traditional immunosuppression | Azathioprine 6-mercaptopurine Methotrexate |

HBV, hepatitis B virus.

TNF, tumour necrosis factor; IL, interleukin; LPAM, lymphocyte Peyer's patch adhesion molecule.

Morbi-mortalité

- Plusieurs cas rapportés d'hépatite cytolytique grave voire fulminante avec décès

Table 1. Incidence of Hepatitis B reactivation due to immunosuppression according to disease

| Disease | Incidence of HBV reactivation without HBV prophylaxis | | References |
|--|---|--------------------------------------|-------------------|
| | HBsAg positive (%) | HBsAg negative/anti-HBc positive (%) | |
| Lymphoma | 18-73 | 34-68 | 6, 10, 33, 51-53 |
| Acute leukaemias | 61 | 2.8-12.5 | 31, 32 |
| Chronic leukaemias | NA* | NA* | NA* |
| Multiple myeloma | NA | 6.8-8 | 24, 47 |
| Bone marrow/haematopoietic stem cell transplantation | 66-81 | 6-10 | 13, 59, 61 |
| Breast cancer | 21-41 | NA | 14, 134, 157, 158 |
| Nasopharyngeal cancer | 33 | NA | 66 |
| Hepatocellular cancer (systemic chemotherapy) | 36 | 11 | 68, 159 |
| Hepatocellular cancer (trans-arterial chemoembolization) | 21-30 | 9.3 | 71-73 |
| Rheumatoid arthritis | 12.3 | 3-5 | 160-163 |
| Psoriasis/psoriatic arthritis | NA* | NA* | NA* |
| Inflammatory bowel disease | 36 | 0-7* | 80, 81 |
| Autoimmune diseases | NA* | 17* | 92 |
| Renal Transplantation | 45-70 | 0.9 | 93, 97-99 |

HBV, hepatitis B virus; NA, not available..

*Case reports or small case series reporting HBV reactivation.

Cas particulier de la réactivation VHB-VHD

- Un cas rapporté¹ :
 - patient tri-infecté VHB, VHD et VHC
 - ADN-VHB et ARN-VHD indétectable avant traitement
 - Introduction rituximab + CHEOP pour traiter un lymphome
 - En cours de traitement, positivité des deux virus
 - Introduction de lamivudine puis tenfovir/emtricitabine et contrôle de la réactivation

Traitement de la réactivation

- Si absence de traitement préemptif et diagnostic de réactivation VHB
 - ➔ Introduction d'entecavir (Baraclude[®] 0,5mg/j) ou de tenofovir (Viread[®] 300mg/j)
- Pas d'indication à utiliser un antiviral à barrière génétique plus basse (lamivudine, adefovir, etc.)

Principes du traitement préemptif

- Traitement préemptif = traiter une maladie/infection latente pour prévenir l'expression des symptômes de cette maladie/infection
- Traiter de façon préemptive = avoir dépisté avant introduction traitement immunosuppresseur...
- Enjeu = déterminer qui doit être traité de façon préemptive

Traitement préemptif et recommandations EASL

Traitement pré-emptif par tout analogue, au mieux Ténofovir ou Entecavir

AgHBs + et
ADN-VHB +

AgHBs + et
ADN-VHB -

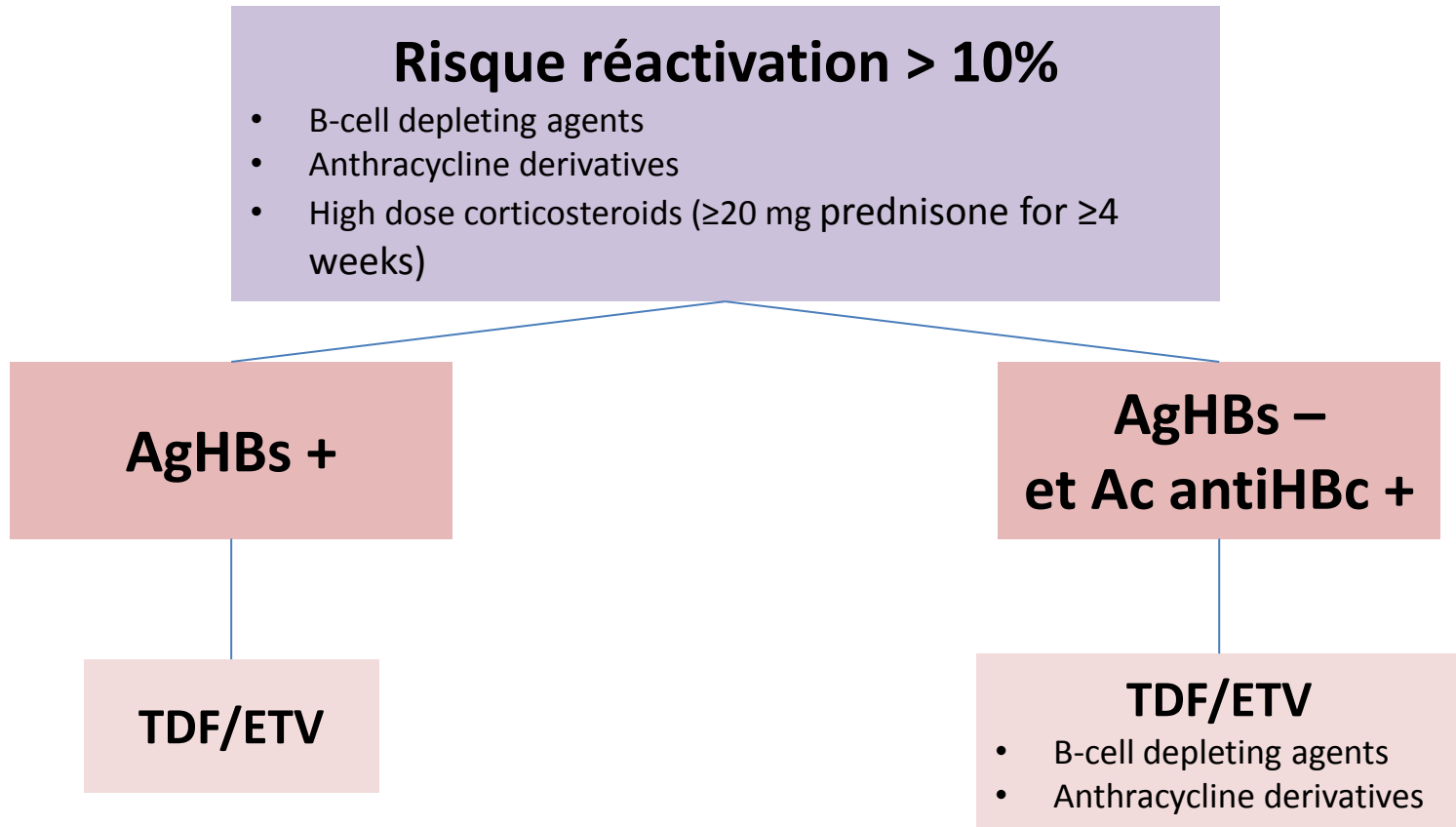
AgHBs - et
Ac antiHBs - et
Ac antiHBc +

AgHBs - et
Ac antiHBs + et
Ac antiHBc +

Surveillance
ALAT et
sérologie VHB

Risque de réactivation

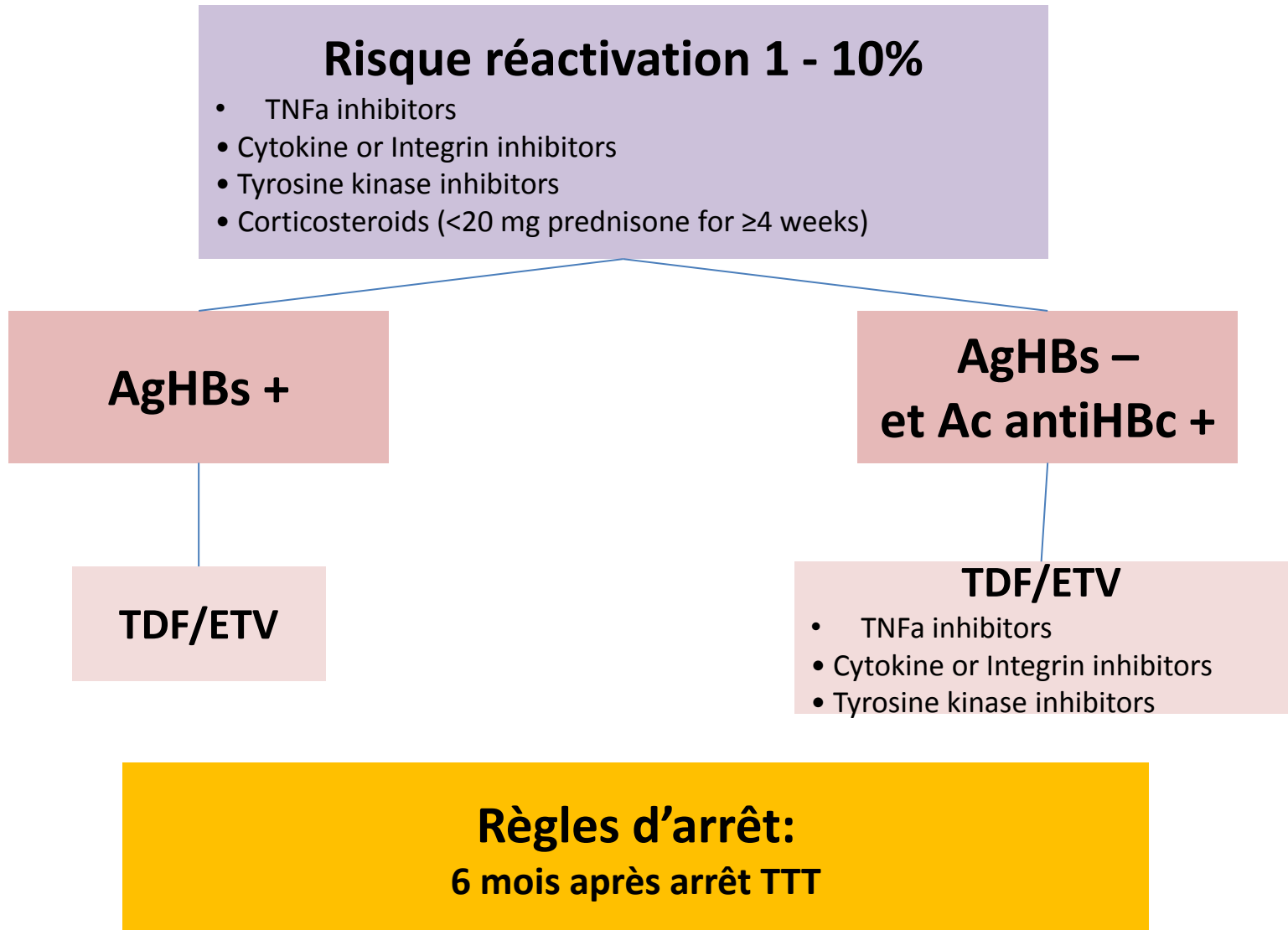
Recommandations AGA 2015 (1)



Règles d'arrêt:

- 6 mois après arrêt corticoïdes
- 12 mois après arrêt autres TTT

Recommandations AGA 2015 (2)



Recommandations AGA 2015 (3)

Risque réactivation < 1%

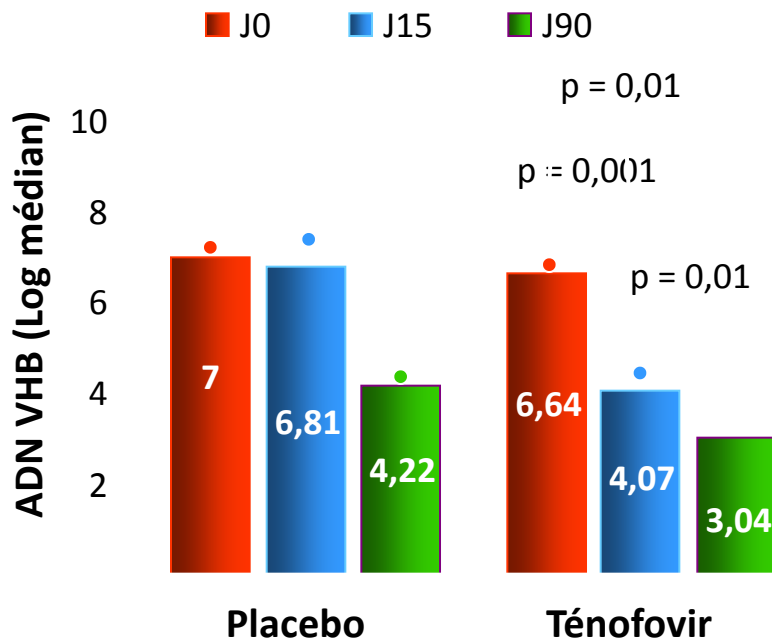
Traditional immunosuppression
Intra-articular corticosteroids
Systemic corticosteroids for <1 week

Pas de dépistage de l'AgHBs en routine

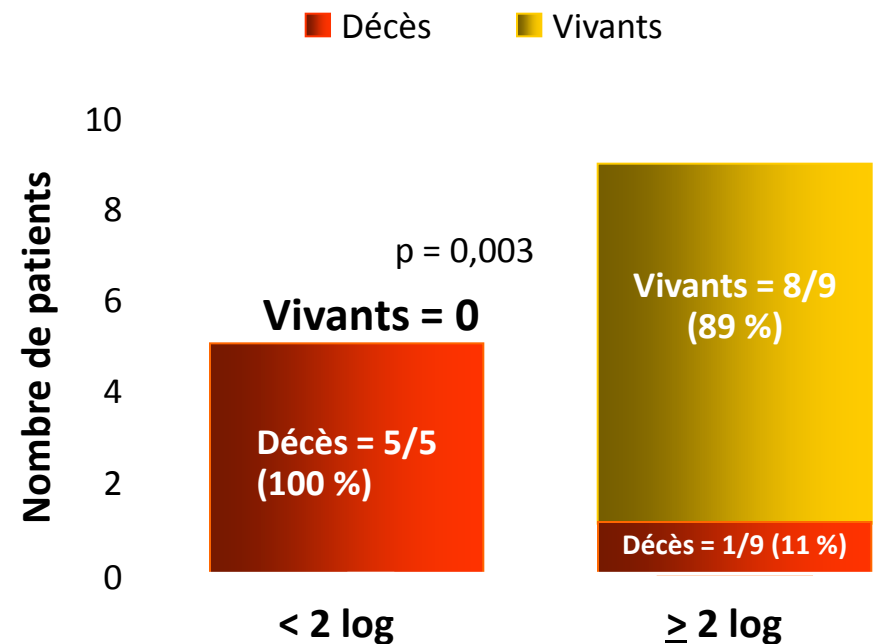
Le Ténofovir réduit la mortalité des patients avec réactivation virale B

- Étude contrôlée randomisée :
27 patients avec une réactivation virale aiguë sévère ++ du VHB :
Ténofovir : 14 patients ; placebo : 13 patients

Réduction de l'ADN VHB



Survie en fonction de la réduction de l'ADN VHB à S2 sous TDF



Monitoring des patients non traités

- S'applique aux patients Ac antiHBc + / AgHBs –
- ADN-VHB + transas / 3 mois au cours du traitement et dans l'année suivant l'arrêt du traitement immunosuppresseur

En conclusion

- Réactivation = réapparition de l'AgHBs ou exacerbation d'une hépatite B chronique non active
- Risque dépendant du profil sérologique, virus, hôte, traitement (anyi-CD20+++)
- Traitement préemptif large, selon profil sérologique initial et traitement immunosuppresseur
- Choix des molécules : TDF ou ETV
- Toujours penser à dépister le VHD si patient AgHBs+