

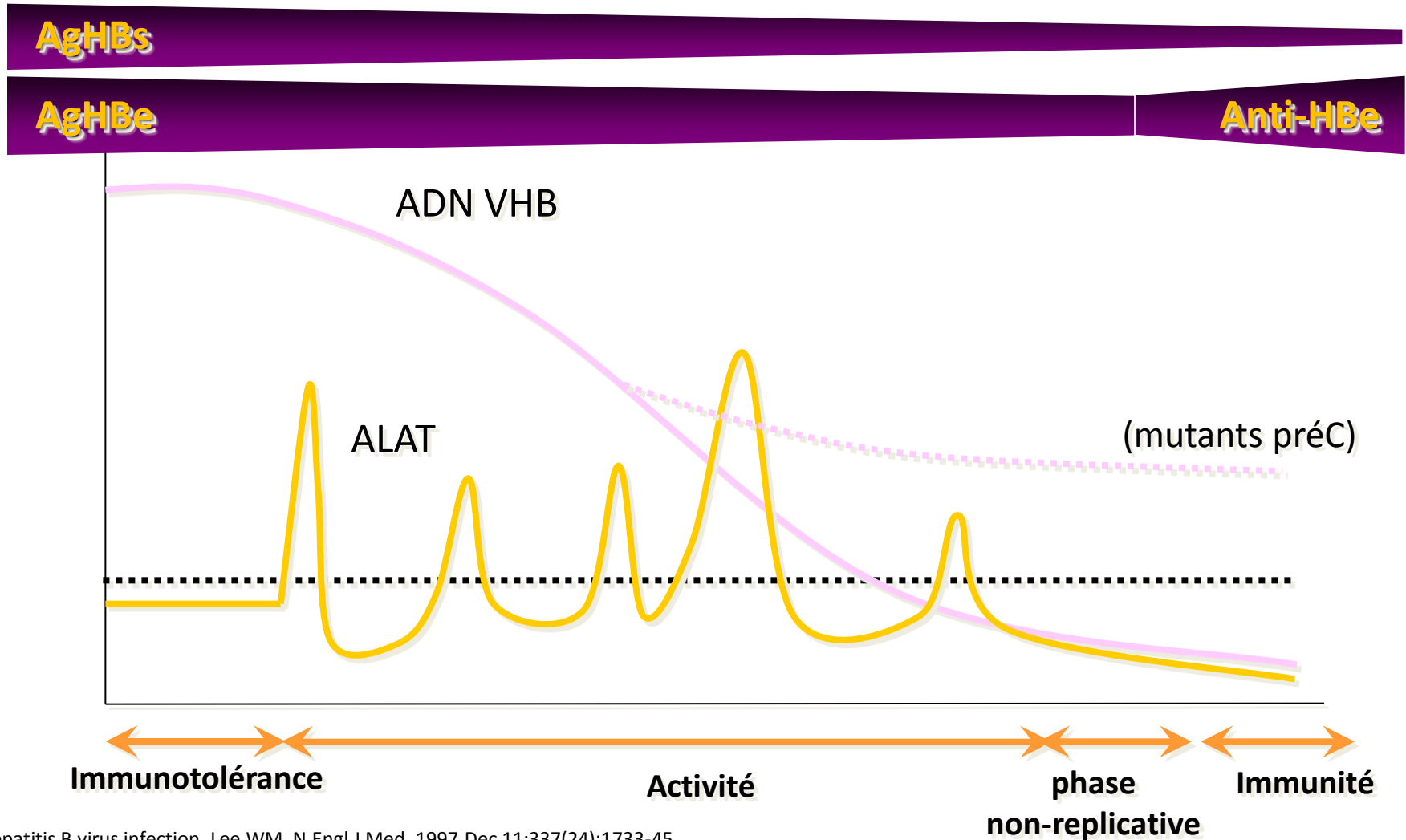
Réactivation de l'hépatite B chez les patients sous immunosuppresseurs

Pr Karine Lacombe,
SMIT St Antoine, AP-HP
INSERM UMR-S1136, IPLESP
Sorbonne Université, Paris

- Mamadou L. est âgé de 52 ans. Ses principaux antécédents sont une tuberculose pleurale à *M. tuberculosis* multisensible à l'âge de 35 ans, traitée pendant 9 mois par trithérapie sans pyrazinamide puis bithérapie en raison d'une hépatite B chronique au stade « infection VHB à AgHBe négatif », et une hypertension artérielle traitée par sartan.
- Depuis 12 mois, il présente une polyarthrite rhumatoïde très active et résistante aux traitements de première ligne. Son rhumatologue souhaite introduire un traitement par rituximab en complément du méthotrexate et vous l'adresse pour bilan infectieux avant initiation du traitement.
- A l'interrogatoire, le patient rapporte une absence de suivi médical depuis l'épisode de la tuberculose (sauf de temps en temps son généraliste pour le renouvellement de son traitement anti-hypertenseur) avant celui initié par le rhumatologue. Vous effectuez entre autre une sérologie VHB du fait de l'antécédent d'hépatite B chronique diagnostiquée lors de la tuberculose. En voici les résultats :
 - AgHBs négatif
 - Ac antiHBs positif, titre = 9UI/mL
 - Ac antiHBc positif

Q1: Rappelez les différents stades de l'hépatite B chronique

Les trois phases de l'infection VHB chronique



Nouvelle classification des hépatites B chroniques

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml [°]	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

- 4 phases, pas nécessairement séquentielles:
 - Phase 1: infection chronique B HBeAg+ (ancienne « tolérance immune »)
 - Phase 2: hépatite B chronique HBeAg+ (ancienne « hépatite active »)
 - Phase 3: infection chronique B HBeAg- (ancien « portage inactif »)
 - Phase 4: hépatite B chronique HBeAg- (ancien « mutant préC »)
- +1Phase à part: hépatite B occulte

Q2: Comment interprétez-vous cette sérologie ?

- Séroclearance HBs
- Pas vraiment de séroconversion HBs car titre d'anticorps < 10 UI/mL
- Positivité des Ac antiHBc témoignant d'un contact avec le virus

Q3: Quel est le risque de réactivation d'une hépatite B sous rituximab ? et sous corticothérapie > 20mg pendant plus de 4 semaines ? et sous anti-TNF α ?

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: <ul style="list-style-type: none">- Inhibition du TNFα indispensable à la stimulation des lymphocytes T cytotoxiques anti-VHB- Inhibition du TNFα 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

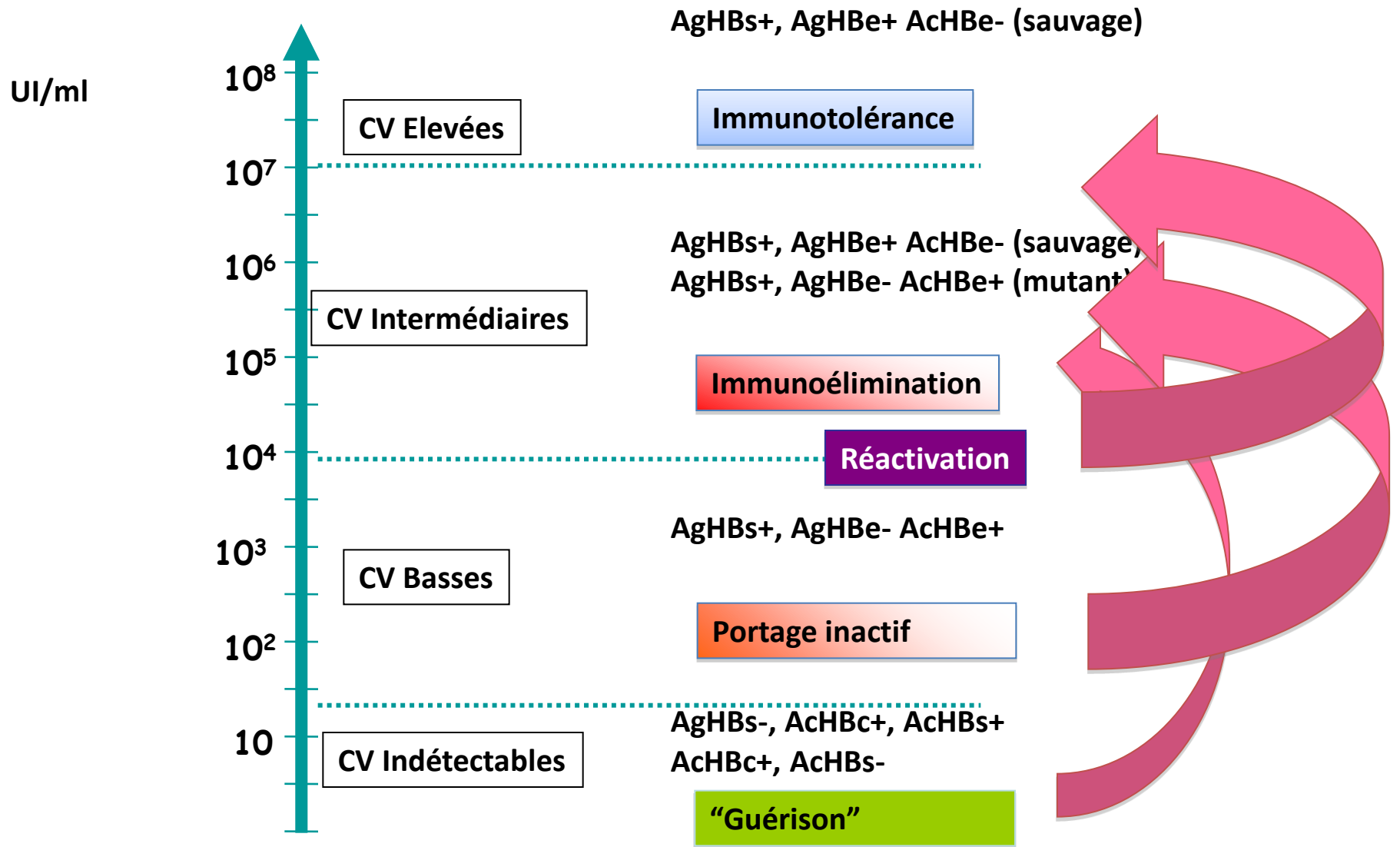
¹Tur Kaspas, [Proc Natl Acad Sci U S A](#), 1986.

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

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
Moderate (1-10%)	Corticosteroids	High dose eg prednisone ≥ 20 mg for ≥ 4 weeks
	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])
Low (<1%)	Tyrosine kinase inhibitors	Imatinib Nilotinib
	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.

Q4: Comment allez-vous compléter le bilan des hépatites avant de donner votre feu vert au rhumatologue ?

- Sérologie VHB: compléter la sérologie par recherche de l'AHBe car rare mais possible hépatite B occulte à AgHbs neg. mais AgHbe pos.
- **ADN-VHB +++** pour recherche hépatite B occulte
- Sérologie Delta
- Ne pas oublier Ac antiVHC, Ac antiVHA totaux (pour vacciner si négatif, mais ici, patient d'origine Africaine, donc 100% d'immunité acquise)
- Bien sûr contrôler la sérologie VIH...

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

Q5: Détaillez vos propositions de prise en charge thérapeutique selon les résultats de vos examens virologiques complémentaires

- Dans tous les cas (AND-VHB + ou -), introduction d'un traitement pré-emptif par tenofovir à cause du risque élevé de réactivation chez ce patient à profil Ac antiHBc isolé, ce d'autant si ADN-VHB pos. = hépatite B occulte
- TDF ou ETV

Traitement préemptif et recommandations EASL

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

AgHBs + et
ADN-VHB +

AgHBs + et
ADN-VHB -

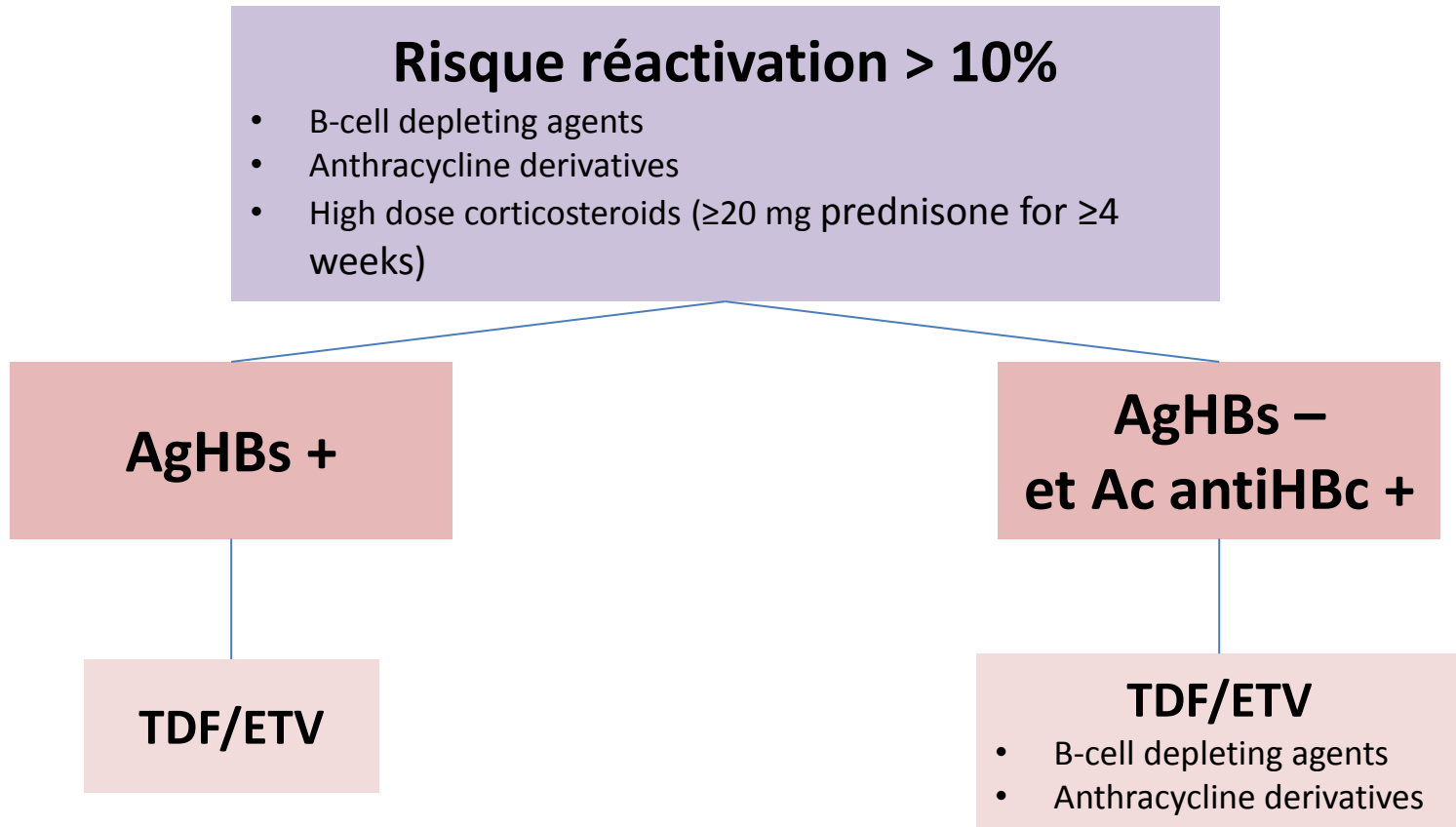
AgHBs - et
Ac antiHBs - et
Ac antiHBc +

AgHBs - et
Ac antiHBs + et
Ac antiHBc +

Surveillance
ALAT et
sérologie VHB

Risque de réactivation

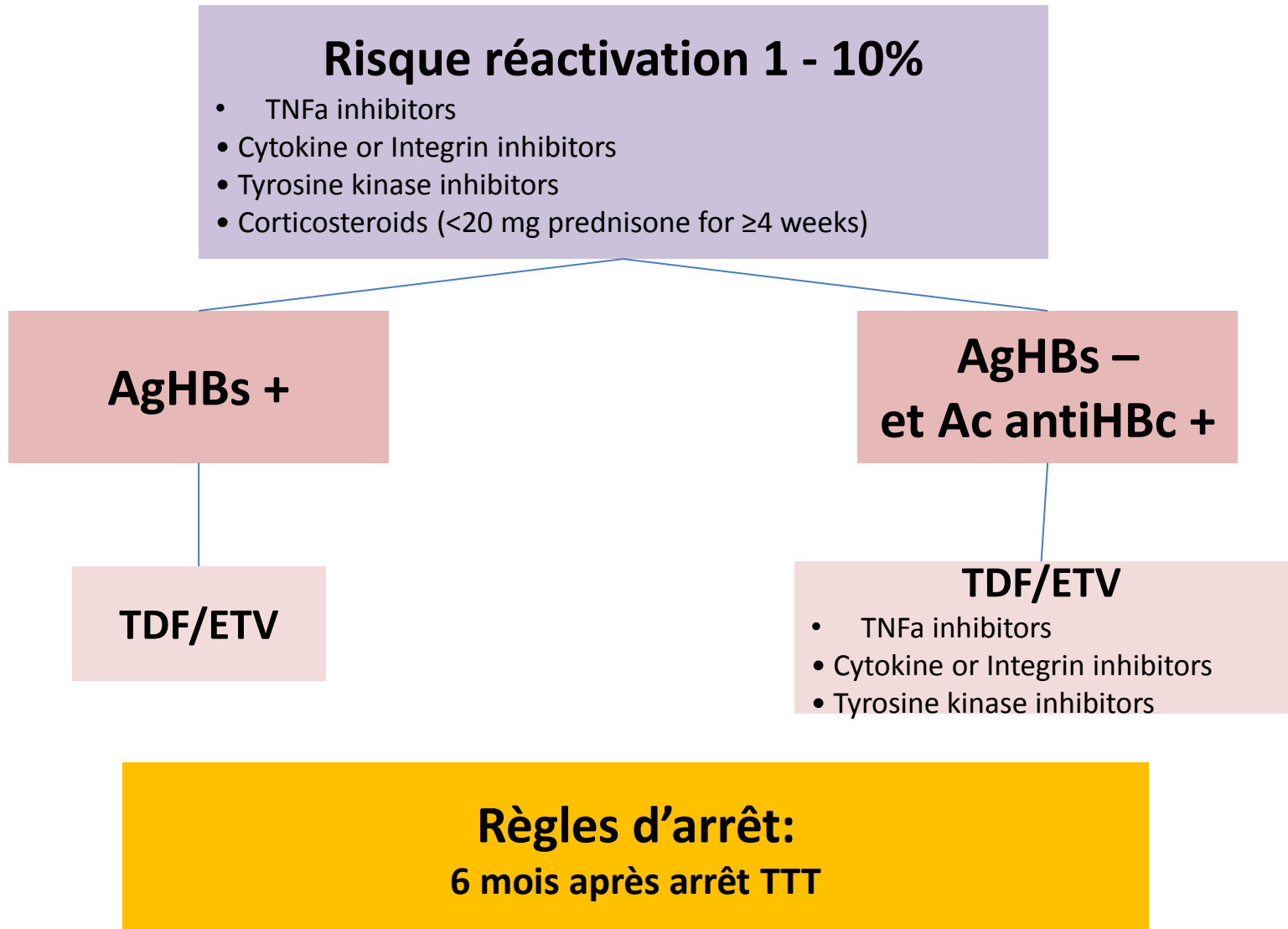
Recommandations AGA 2015 (1)



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

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 par entecavir

- Essai randomisé chez patients avec lymphome, traités par rituximab+chimio, AgHBs neg. / Ac antiHBc pos.
- 41 patients sous entecavir / 39 patients groupe contrôle
- Entre 60 et 80% des patients avec Ac antiHBs
- Certains avec ADN-VHB détectable faible

Traitement préemptif par entecavir

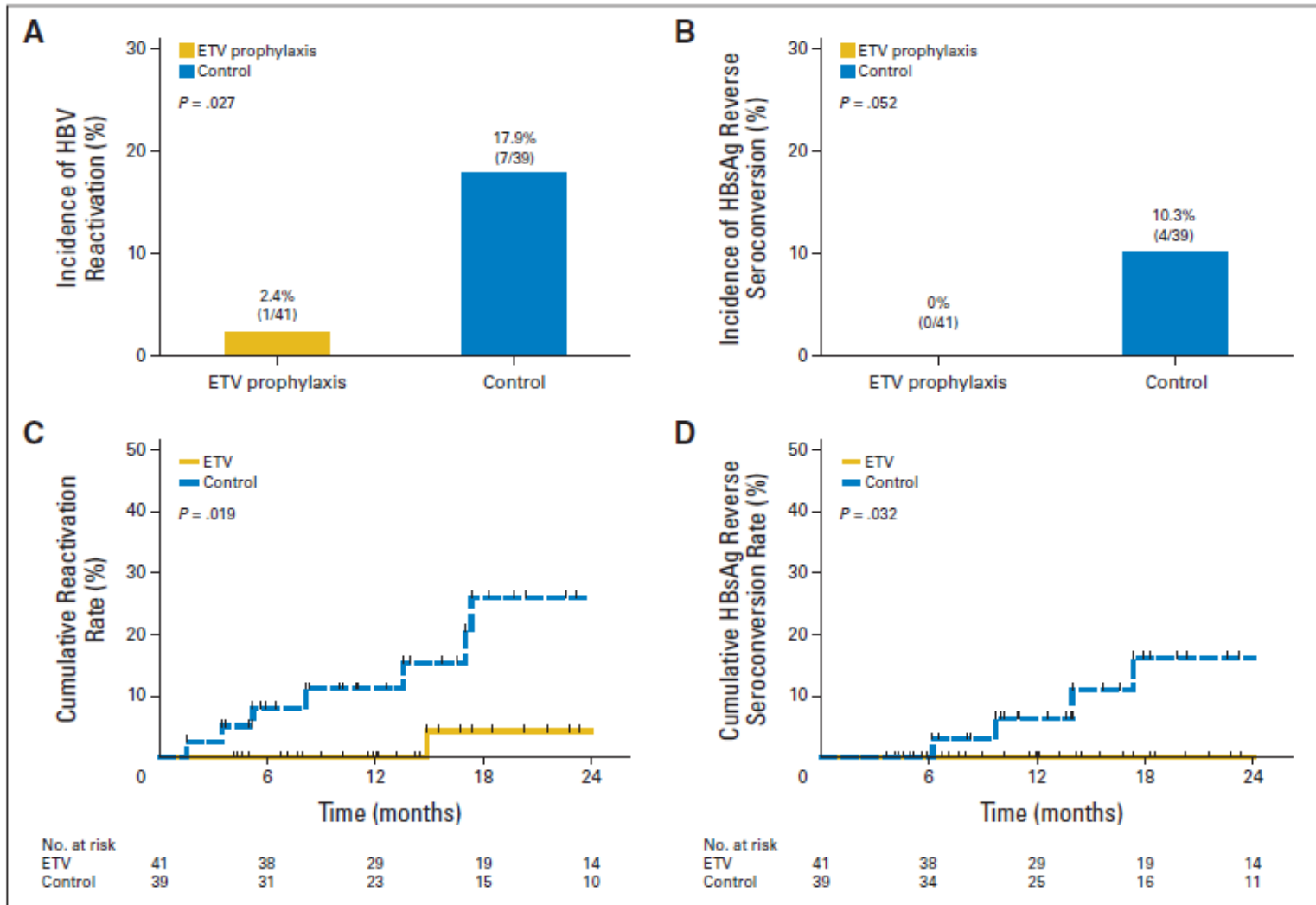


Fig 2. Hepatitis B virus (HBV) reactivation and hepatitis B surface antigen (HBsAg) reverse seroconversion in entecavir (ETV) prophylactic and control groups. (A) Incidence of HBV reactivation; (B) incidence of HBsAg reverse seroconversion; (C) cumulative HBV reactivation rate; (D) cumulative HBsAg reverse seroconversion rate.

Traitement préemptif par tenofovir

- Essai randomisé chez patients avec pathologie maligne, traités par rituximab + chimio, AgHBs neg. / Ac antiHBc pos.
- 33 patients sous tenofovir / 28 patients sous placebo
- Entre 62 et 75% des patients avec Ac antiHBs
- Aucune réplication VHB à l'inclusion (facteur d'exclusion)

Traitement préemptif par tenofovir

- Résultats:
 - 3 réactivations dans la bras placebo / aucun dans le bras TDF

Table 2. Characteristics of patients with HBV reactivation.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Age, years	85	83	61
Sex	Female	Male	Male
Baseline	Anti-HBsAg negative	Anti-HBsAg negative	Anti-HBsAg negative
Seroconversion (HBs-Ag ⁺)	No	No	Yes
RTX cycles	9	11	6
Reactivation	Increase of HBV-DNA $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL at visit month 4	Increase of HBV-DNA $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL at visit month 4	Increase of HBV-DNA $\geq 1 \log_{10}$ IU/mL at visit month 4 and 12.
ALT levels	ALT always <40 IU/L with a maximum value of 15 IU/L	ALT always <40 IU/L with a maximum value of 15 IU/L	Month 12: ALT = 163 U/L & AST = 100U/L Month 14: ALT = 155 U/L & AST = 67 U/L
Rescued with	TDF	TDF	N/A
HBV-DNA after-rescue	Undetectable at month 6 visit	Undetectable at month 6 visit	N/A

Abbreviations: HBsAg, hepatitis B surface antigen; RTX, rituximab; HBV, hepatitis B virus; ALT, alanine aminotransferases; AST, aspartate aminotransferases; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; N/A, not available

Entecavir ou lamivudine ?

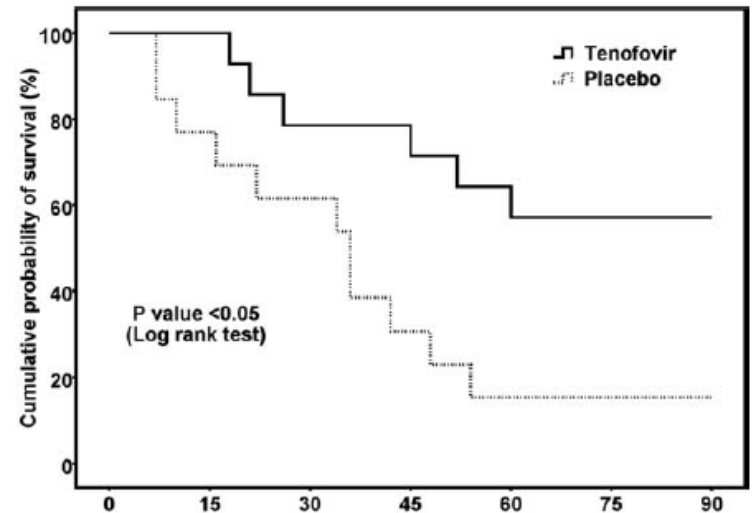
- 121 patients avec R-CHOP (AgHBs +, ADN-VHB < lloD), randomisés Entecavir v. lamivudine
 - réactivation VHB 6,6% si ETV v. 23,4% si LAM (p=0,001)

RESULTS The date of last patient follow-up was May 25, 2013. Incidence of HBV-related hepatitis was significantly lower for the entecavir group vs the lamivudine group.

	Patients With Event, No. (%)		Difference (95% CI), %	P Value
	Entecavir (n = 61)	Lamivudine (n = 60)		
HBV-related hepatitis	0	8 (13.3)	13.3 (4.7 to 21.9)	.003
HBV reactivation	4 (6.6)	18 (30.0)	23.4 (10.2 to 36.6)	.001
Chemotherapy disruption	1 (1.6)	11 (18.3)	16.7 (6.4 to 27.0)	.002
Treatment-related adverse events	15 (24.6)	18 (30.0)	5.4 (-10.5 to 21.3)	.50

Utilisation du tenofovir en cas de réactivation

- Essai randomisé évaluant l'efficacité du TDF dans la réduction de la mortalité liée à la réactivation du VHB dans un contexte de « acute on chronic hepatitis B » (transas > 5N et ADN-VHB > 10⁵UI/mL)
- 14 patients sous TDF / 13 sous placebo
- Au total, 10 décès
- Survie à 3 mois: 57% v. 15%, p=0,03



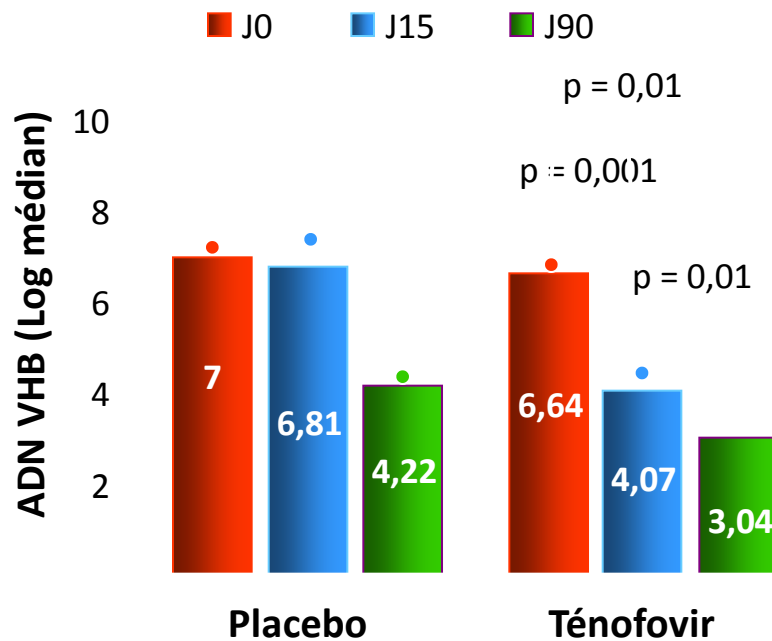
	0	15	30	45	60	75	90
Number of patients:	27	24	19	14	11	10	10
Tenofovir:	14	14	11	10	9	8	8
Placebo:	13	10	8	4	2	2	2

Fig. 2. Cumulative survival in the two groups of ACLF patients, treated with TDF or placebo.

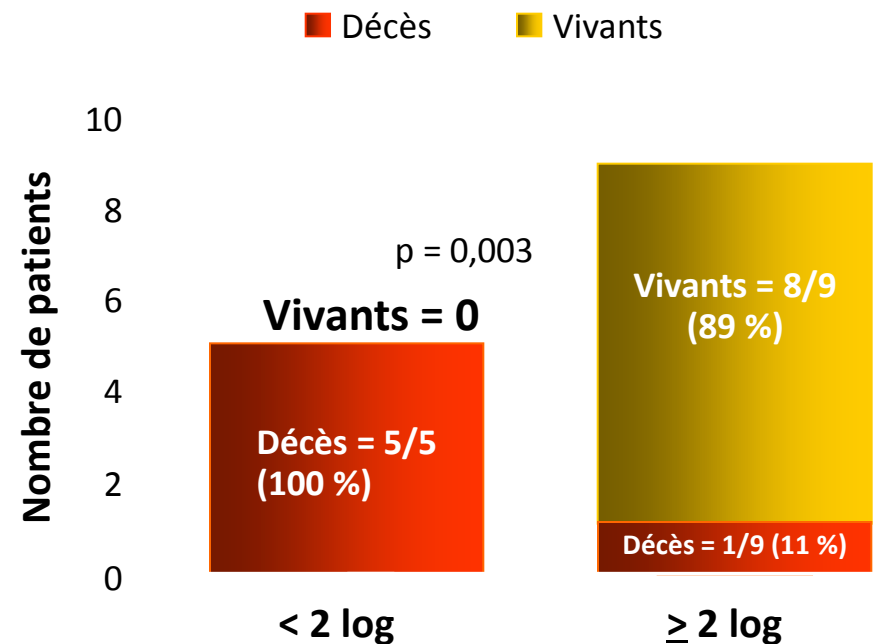
Le Ténofovir réduit la mortalité des patients avec réactivation virale B

- 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



6. Quel suivi biologique proposez-vous une fois le rituximab débuté ?

- Introduction du TDF ou ETV AVANT de débiter le rituximab
- Délai entre intro anti-VHB et intro rituximab ??
 - Dépend en fait de l'ADN-VHB si positif (entre 1 et 3 mois)
 - Si ADN-VHB < 12UI/mL, intro concomitante
- BH et ADN-VHB à M3 puis M6 puis tous les 6 mois
- Si pas d'intro de TDF ou ETV...

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
- Si patients Ac antiHBc + / AgHBs + sous immunosuppresseurs avec risque reactivation > 10%
 - Faire sérologie VHB / 3 mois et ADN-VHB + transas si perte des Ac antiHBs

7- En supposant que le rhumatologue décide d'arrêter le rituximab au bout de 12 mois de traitement, quelle prise en charge thérapeutique proposez-vous et avec quel rythme de suivi vis-à-vis du VHB ?

- Poursuivre le traitement du VHB pendant 12 mois avec suivi viro semestriel, puis arrêt et suivi viro + biochimique tous les 3 mois.
- Dans les cas où il n'y a pas eu de traitement VHB, suivi viro + biochimique trimestriel (?) pendant 1 an.

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
- Poursuivre le traitement au moins 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur
- Toujours penser à dépister le VHD si patient AgHBs+