

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

DESC MIT
30 mars 2023

Classification 2017 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

Histoire naturelle et nomenclature

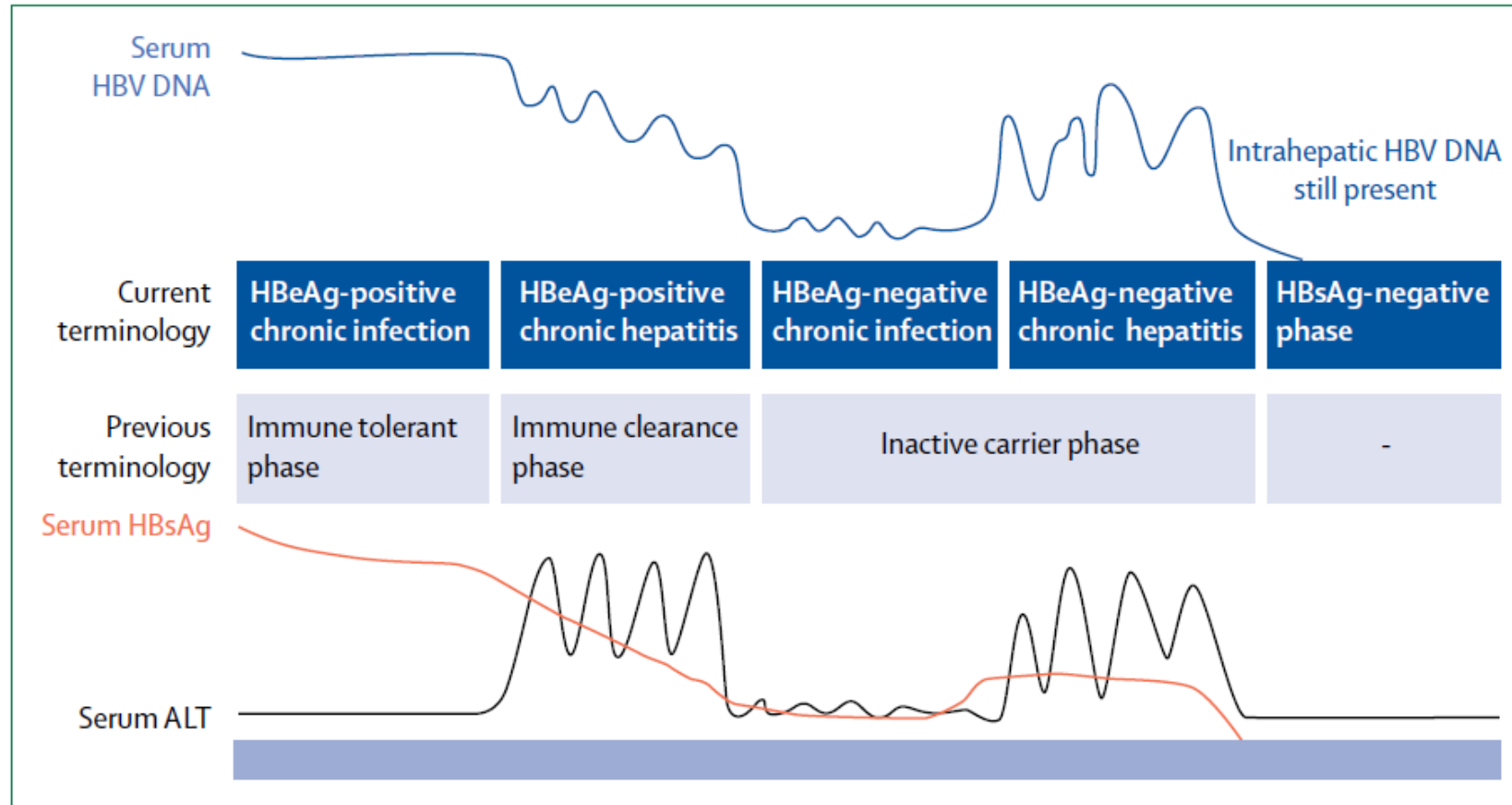


Figure 2: Different phases of chronic HBV infection in relation to the kinetics of serum HBV DNA, HBsAg, and ALT

ALT=alanine aminotransferase. HBV=hepatitis B virus.

VHB: Populations à traiter

3 critères principaux : ALAT, ADN VHB, sévérité de la maladie hépatique

ADN-VHB > 2000 UI/mL
+ ALAT > N
+ Fibrose > F1

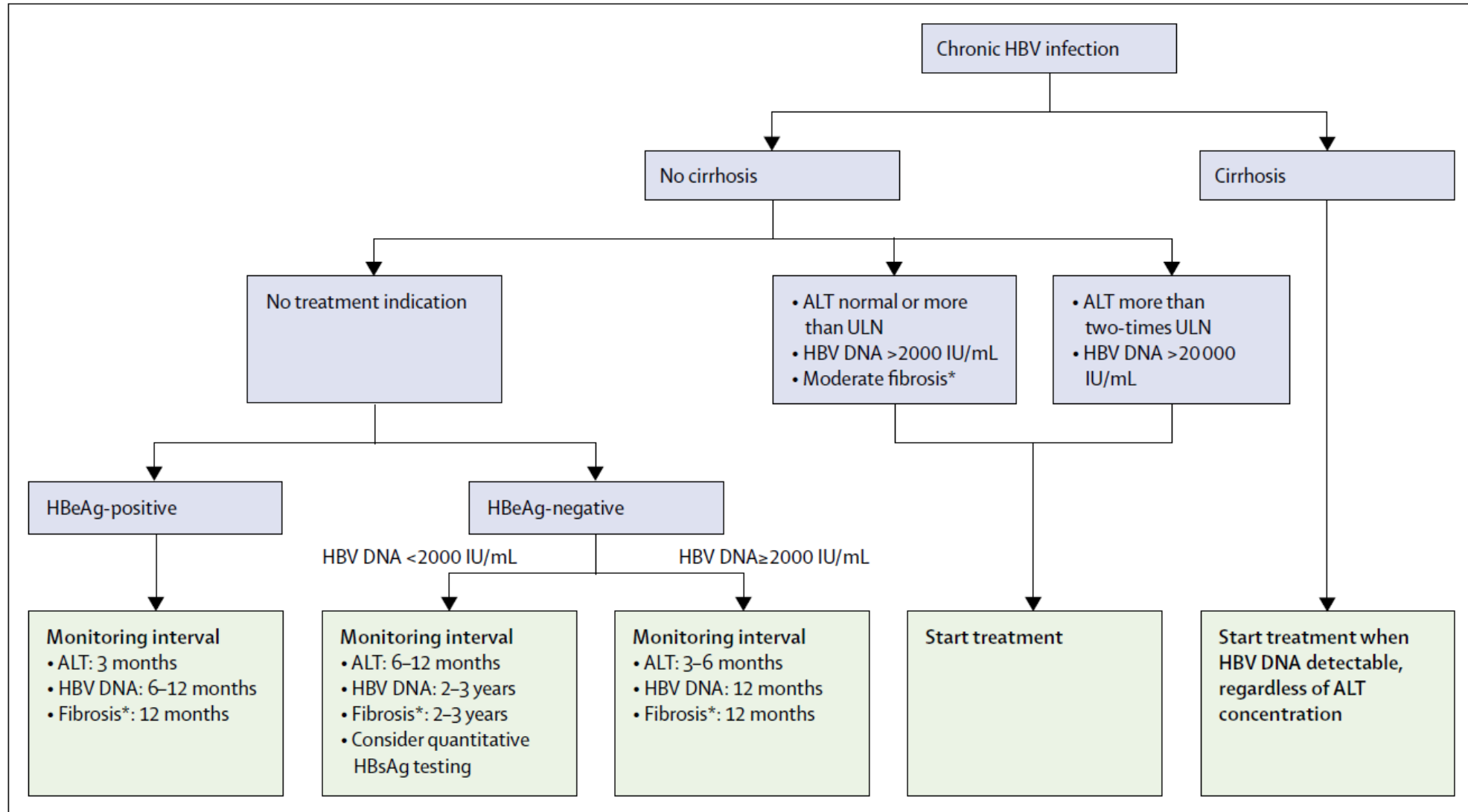
Cirrhose

ALAT > 2N
+ ADN-VHB >
20 000 UI/mL

Infection chronique HBeAg+
(ancien tolérance immune)
Age > 30 ans

Infection chronique HBeAg-
Ancien « portage inactif »
Histoire familial de CHC, cirrhose,
signes extra-hépatiques

Algorithme de traitement



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 risque de 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 spécialisé 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.

Définition de la réactivation

HBsAg+ patients

HBV DNA $\geq 10,000$ IU/ml if baseline
HBV DNA not available

HBV DNA $\geq 1,000$ IU/ml if previously
undetectable

$\geq 2 \log_{10}$ increase in HBV DNA if pre-
viously detectable

HBsAg-, anti-HBc+ patients

Seroreversion from HBsAg- to HBsAg+

New detection of quantifiable HBV DNA if
previously
undetectable

HBV DNA ≥ 100 IU/ml if previously unknown
or detected but not quantifiable

$\geq 1 \log_{10}$ increase in HBV DNA if previously
quantifiable

Définition des complications des réactivations VHB

HBVr-associated hepatitis*

If baseline ALT is normal	≥3x ULN
If baseline ALT is elevated	≥3x baseline

HBVr-associated severe hepatitis*

ALT, bilirubin (total), INR	ALT ≥10x ULN or baseline or ALT ≥3x ULN or baseline AND bilirubin >2x ULN or INR >1.5**
-----------------------------	--

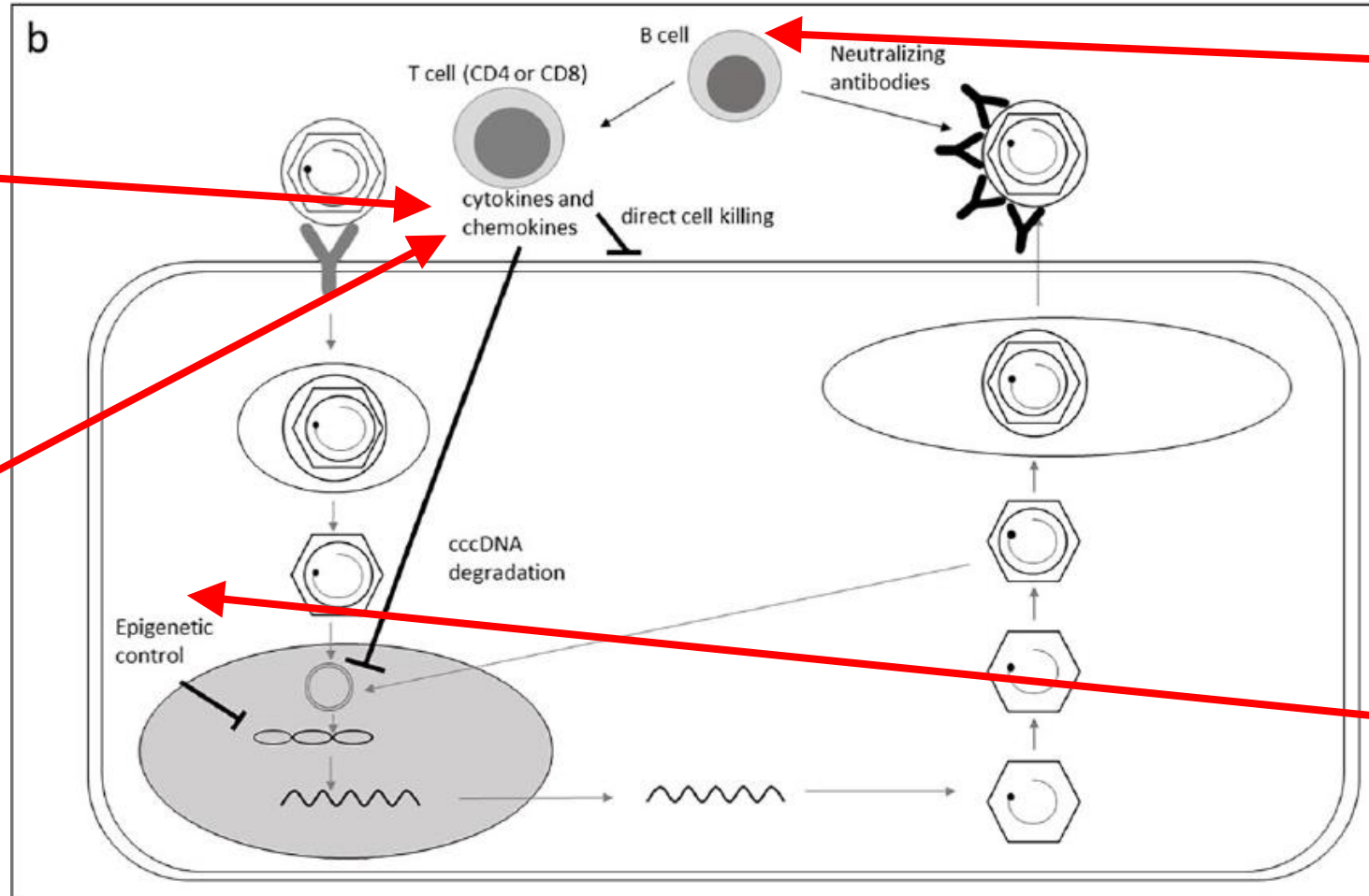
Quelques éléments de physiopathologie

- 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

Mécanismes de suppression du contrôle immunitaire anti-VHB

Implication des cytokines: réponse antivirale de l'hôte avec dégradation du cccDNA

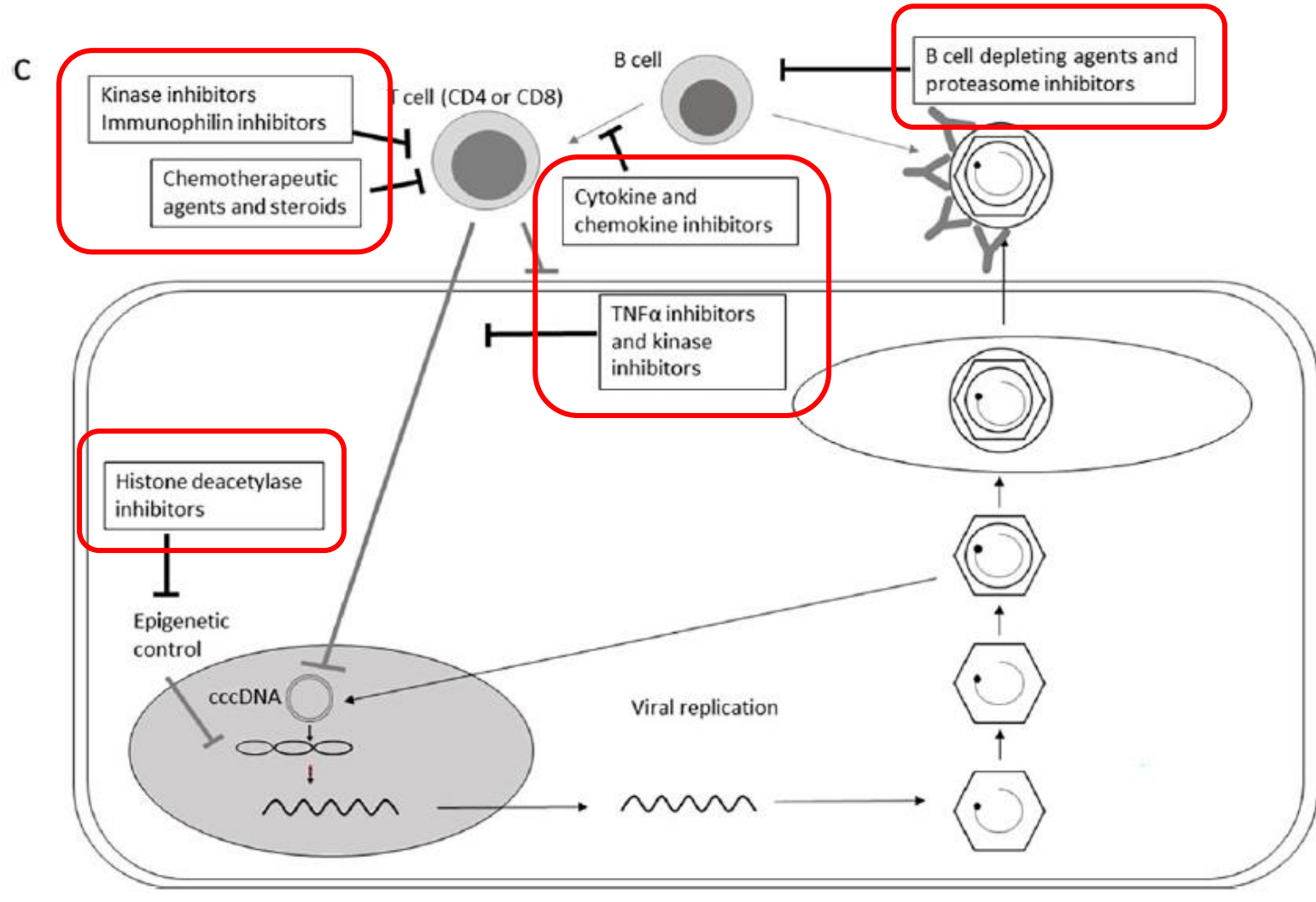
Implication des chimiokines: réponse inflammatoire locale et activation des LyT exerçant un contrôle immunitaire sur réplication intra-hépatocytaire du VHB



Production de nAbs : prévention de la diffusion virale et élimination des virions circulants

Présence d'une histone de-acétylase responsable du contrôle épigénétique de l'expression des gènes du VHB

Mécanismes de suppression du contrôle immunitaire anti-VHB



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 minimale 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

Risque de réactivation selon le type de traitement immunosuppresseur

Therapy	HBsAg+ patients		HBsAg-/anti-HBc+ patients	
	n/N	Pooled risk (95% CI) or overall percent	n/N	Pooled risk (95% CI) or overall percent
Anti-TNF		n.a.	16/1564	1% (1-2%)
Immune check point inhibitors	6/56	11% (5-22%) ¹	2/1,006	0% (0-1%)
Tyrosine kinase inhibitors	20/189	11% (7-16%)	0/72	0%*
Cytokine inhibitors	16/45	36% (23-50%)	6/235	3% (1-6%)
T cell-depleting agents	4/42	9.5%*	0/34	0%*
CAR T-cell immunotherapy	-	Unknown ²	4/112	4% (1-9%)
Corticosteroids	8/72	11%*	41/2138	3% (1-6%)
Anti-proliferative agents	9/50	18%*	0/37	0%*
Alkylating agents	17/133	13%*	0/8	0%*
Calcineurin inhibitors	1/4	25%*	14/137	10%*
mTOR inhibitors	4/26	15%*	-	Unknown
Janus kinase inhibitors	-	Unknown	30/213	14%*



Morbi-mortalité liée à la réactivation du VHB

- **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

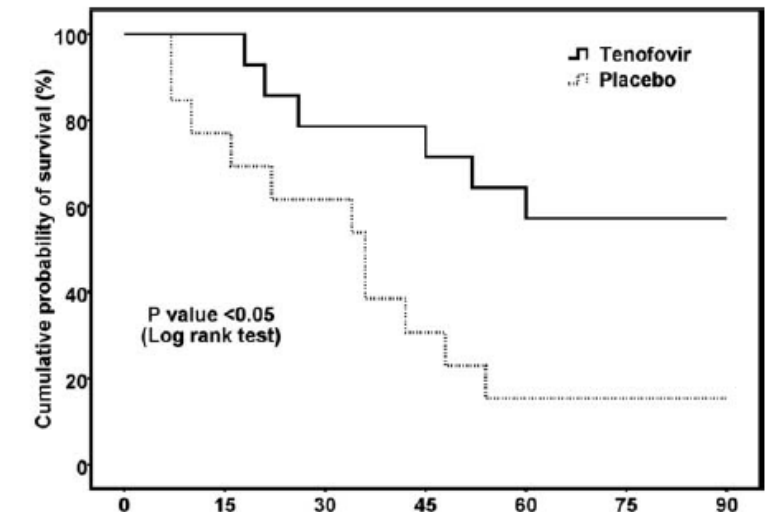
- Un cas rapporté¹ :
 - patient tri-infecté VHB, VHD et VHC
 - ADN-VHB et ARN-VHD indétectable avant traitement
 - Introduction rituximab + CHEOP pour traiter un lymphome
 - En cours de traitement, positivité des deux virus
 - Introduction de lamivudine puis tenfovir/emtricitabine et contrôle de la réactivation

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.)**

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-VHR > 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.

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

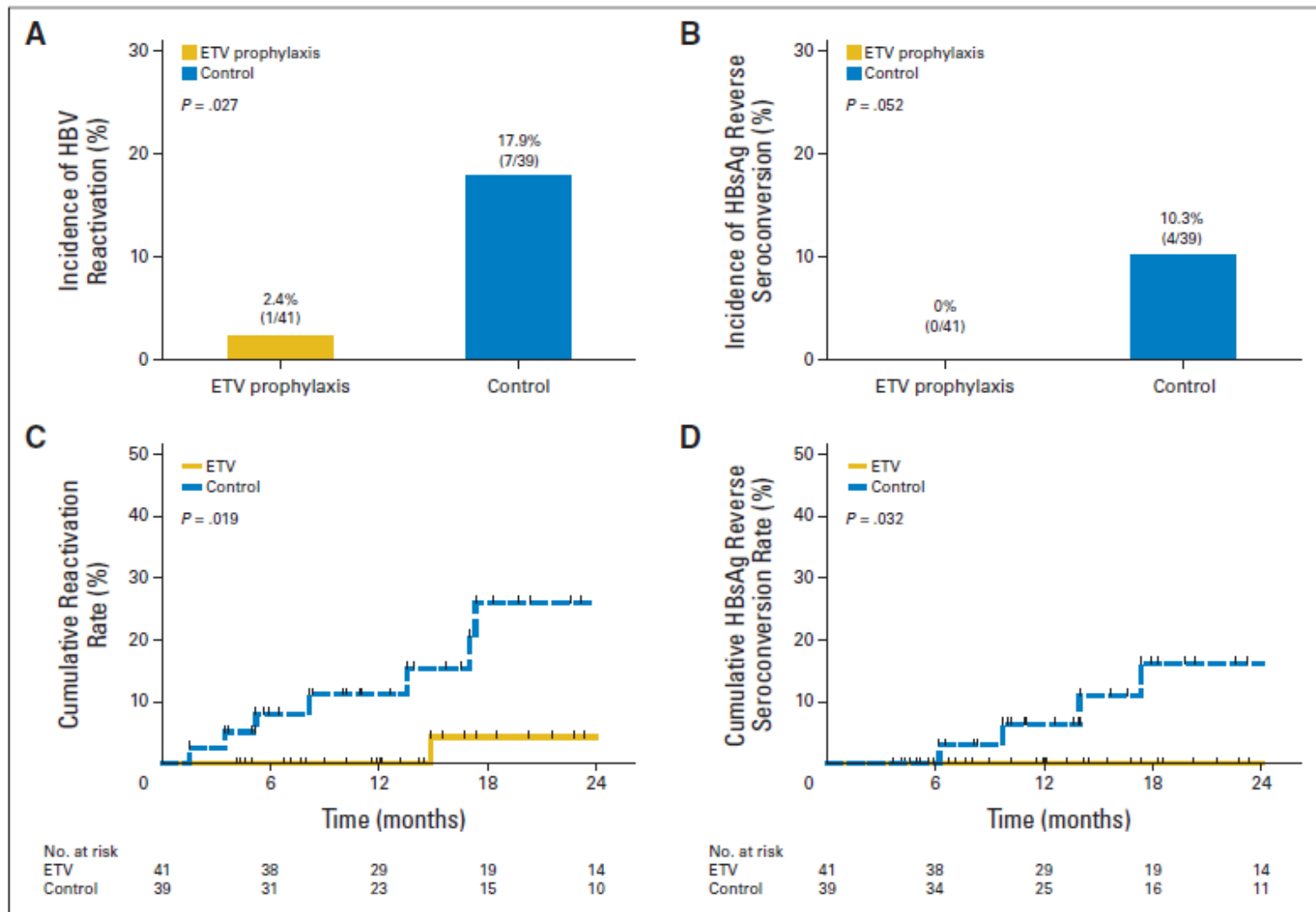


Fig 2. Hepatitis B virus (HBV) reactivation and hepatitis B surface antigen (HBsAg) reverse seroconversion in entecavir (ETV) prophylactic and control groups. (A) Incidence of HBV reactivation; (B) incidence of HBsAg reverse seroconversion; (C) cumulative HBV reactivation rate; (D) cumulative HBsAg reverse 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 sou 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 = 100 U/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 < Ilo), randomisés Entecavir v. lamivudine
 - réactivation VHB 6,6% si ETV v. 23,4% si LAM (p=0,001)

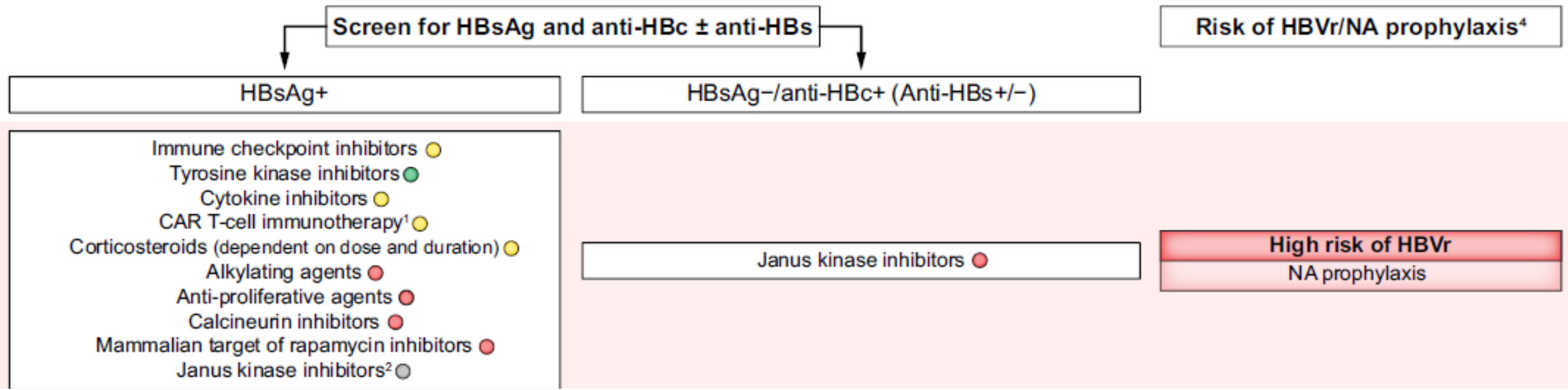
RESULTS The date of last patient follow-up was May 25, 2013. Incidence of HBV-related hepatitis was significantly lower for the entecavir group vs the lamivudine group.

	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

Qui dépister sous immunosupresseurs ?

Table 9. Recommendations for HBV screening prior to immunosuppressive or immunomodulatory therapies.

Society, year ^{Ref}	Whom to screen	HBV screening tests
American Gastroenterological Association, 2015 ¹¹	High risk of HBV infection per CDC guidelines Therapies with moderate-high risk of HBVr	HBsAg and anti-HBc HBV DNA if either positive
European Association for the Study of the Liver, 2017 ⁶	Any immunosuppressive or chemotherapy	HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
American Association for the Study of Liver Diseases, 2018 ¹²	Any immunosuppressive, cytotoxic or immunomodulatory therapy	HBsAg, anti-HBc
American Society of Clinical Oncology, 2020 ⁷	Any systemic anti-cancer therapy	HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2022 ⁸	Any immunosuppressive therapy	HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2018 ¹⁰ *	Anti-TNF, anti-CD20, anti-CD52	HBsAg and anti-HBc
American Academy of Dermatology, 2019 ⁹ *	Anti-TNF, anti-IL12, IL13, IL17	HBsAg, anti-HBc, anti-HBs
American College of Rheumatology, 2021 ⁸² *	Disease-modifying antirheumatic drugs	HBsAg and anti-HBc
Authors of current article	Any immunosuppressive or immunomodulatory therapy	HBsAg and anti-HBc HBV DNA if HBsAg+, optional if HBsAg-/anti-HBc+ Anti-HBs optional



+ B-cell depleting agents (AntiCD20 –antiCD19): all patients at high risk, regardless of HBsAg/antiHBsAb status , when anti-HBc +

Risk of HBVr	High	Intermediate	Low
HBVr rate in patients without NA prophylaxis	>10%	1-10%	<1%

Screen for HBsAg and anti-HBc ± anti-HBs

Risk of HBVr/NA prophylaxis⁴

HBsAg+

HBsAg-/anti-HBc+ (Anti-HBs+/-)

T-cell-depleting agents ●

Cytokine inhibitors ●
Chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy ●
Corticosteroids (dependent on dose and duration) ●
Calcineurin inhibitors ●

Intermediate risk of HBVr

NA prophylaxis, or
Monitoring of ALT ± HBV DNA, and/or
HBsAg (for HBsAg-patients), and
on-demand NA upon HBVr

Risk of HBVr
HBVr rate in patients
without NA prophylaxis

High	Intermediate	Low
>10%	1-10%	<1%

Screen for HBsAg and anti-HBc ± anti-HBs

Risk of HBVr/NA prophylaxis⁴

HBsAg+

HBsAg-/anti-HBc+ (Anti-HBs+/-)

Anti-TNF agents³ ●
Immune checkpoint inhibitors ●
Tyrosine kinase inhibitors ●
T-cell-depleting agents ●
Anti-proliferative agents ●
Alkylating agents ●

Low risk of HBVr

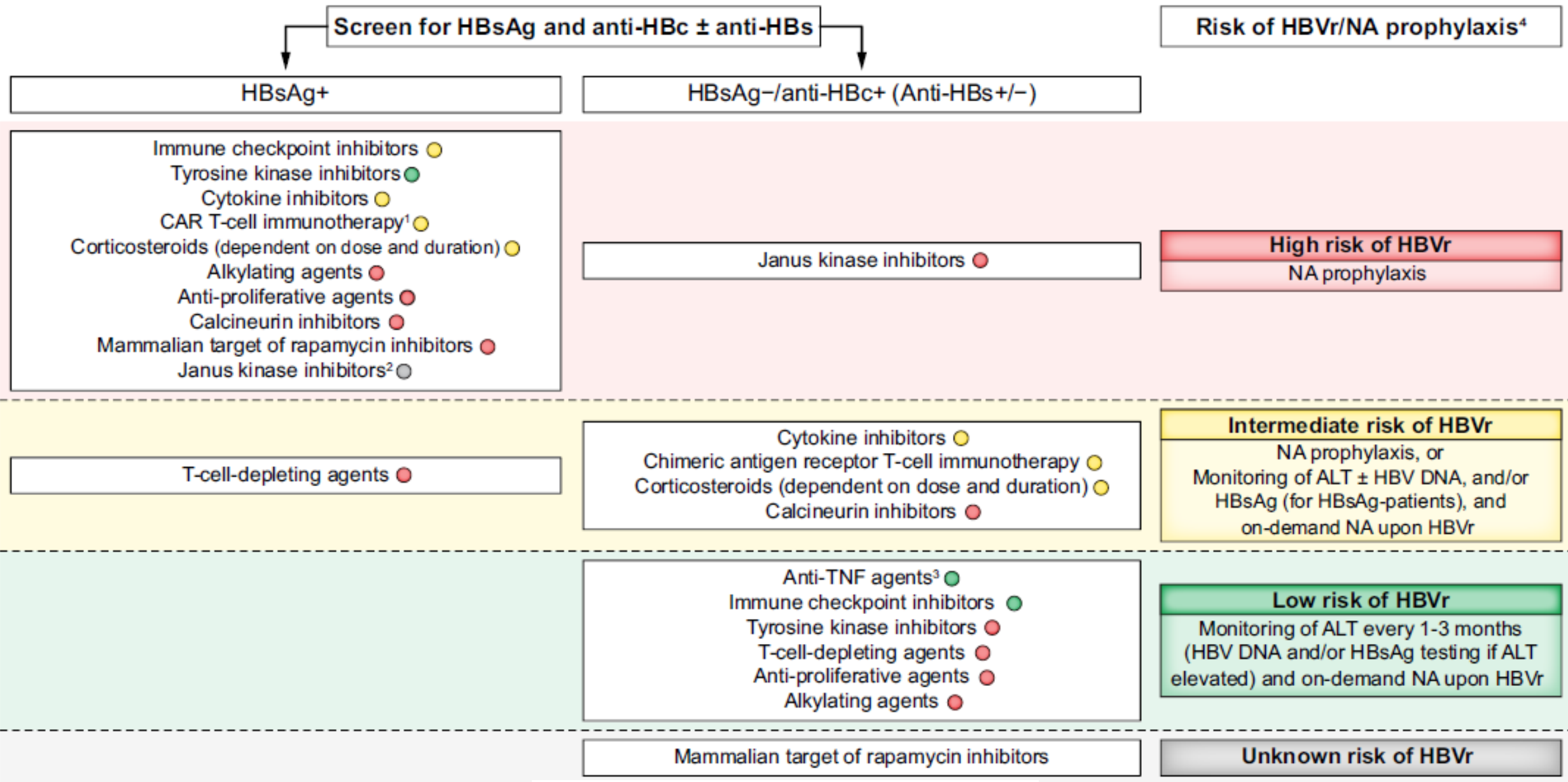
Monitoring of ALT every 1-3 months
(HBV DNA and/or HBsAg testing if ALT
elevated) and on-demand NA upon HBVr

Mammalian target of rapamycin inhibitors

Unknown risk of HBVr

Risk of HBVr
HBVr rate in patients
without NA prophylaxis

High	Intermediate	Low
>10%	1-10%	<1%



Risk of HBVr	High	Intermediate	Low
HBVr rate in patients without NA prophylaxis	>10%	1-10%	<1%

En conclusion

- Réactivation = réapparition de l'AgHBs ou exacerbation d'une hépatite B chronique non active
- Risque dépendant du profil sérologique, virus, hôte, traitement (anti-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+