

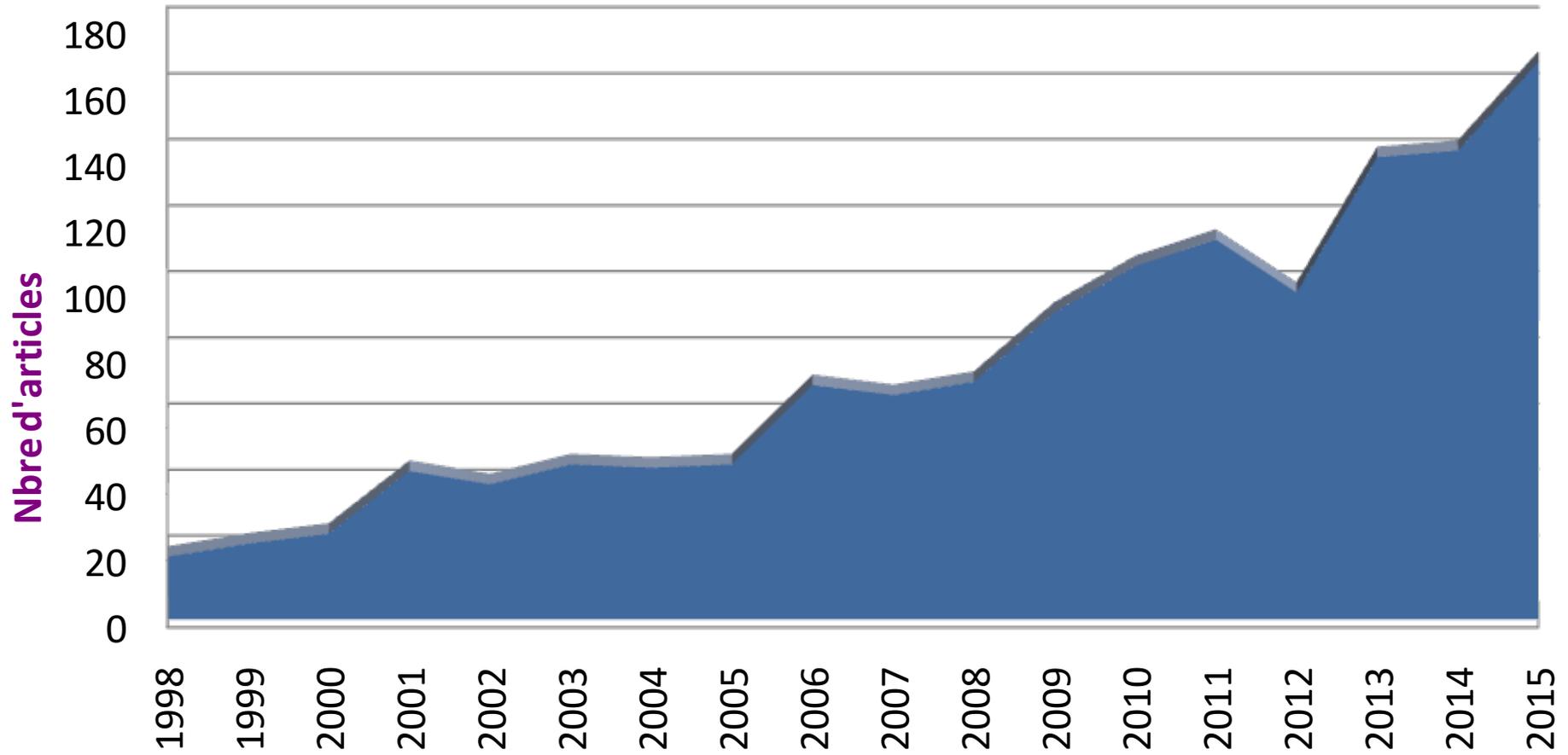
JOURNÉE D'HÉPATOLOGIE STGE/AFEF

La réactivation virale B

Dr AMOURI.A

Service de Gastro-entérologie Sfax

PubMed :Publications

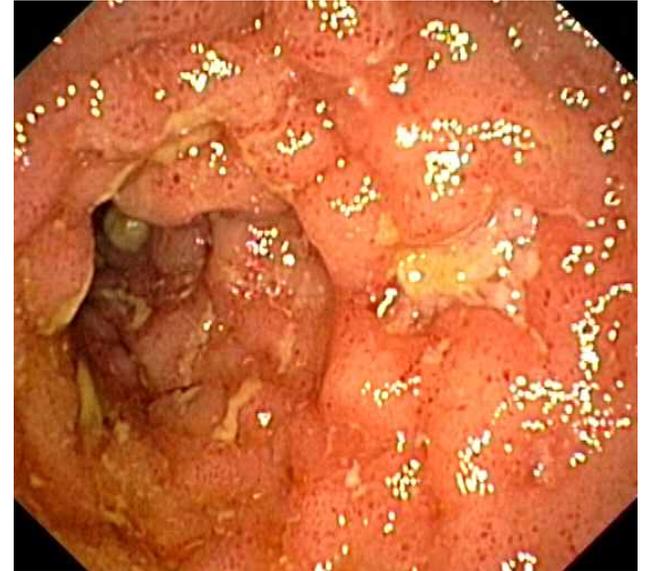


Objectifs Pédagogiques

1. Connaître les conséquences de la réactivation virale B
2. Connaître les facteurs de risque de la réactivation virale B
3. Connaître les stratégies de prévention de la réactivation virale B

Observation (1)

- ↪ Homme de 54 ans
- ↪ Sans ATCD
- ↪ Diarrhée chronique + DI
- ↪ Maladie de crohn iléo- caecale
- ↪ Poussée modérée



➡ Ttt : corticothérapie (prednisolone 50 mg/j)

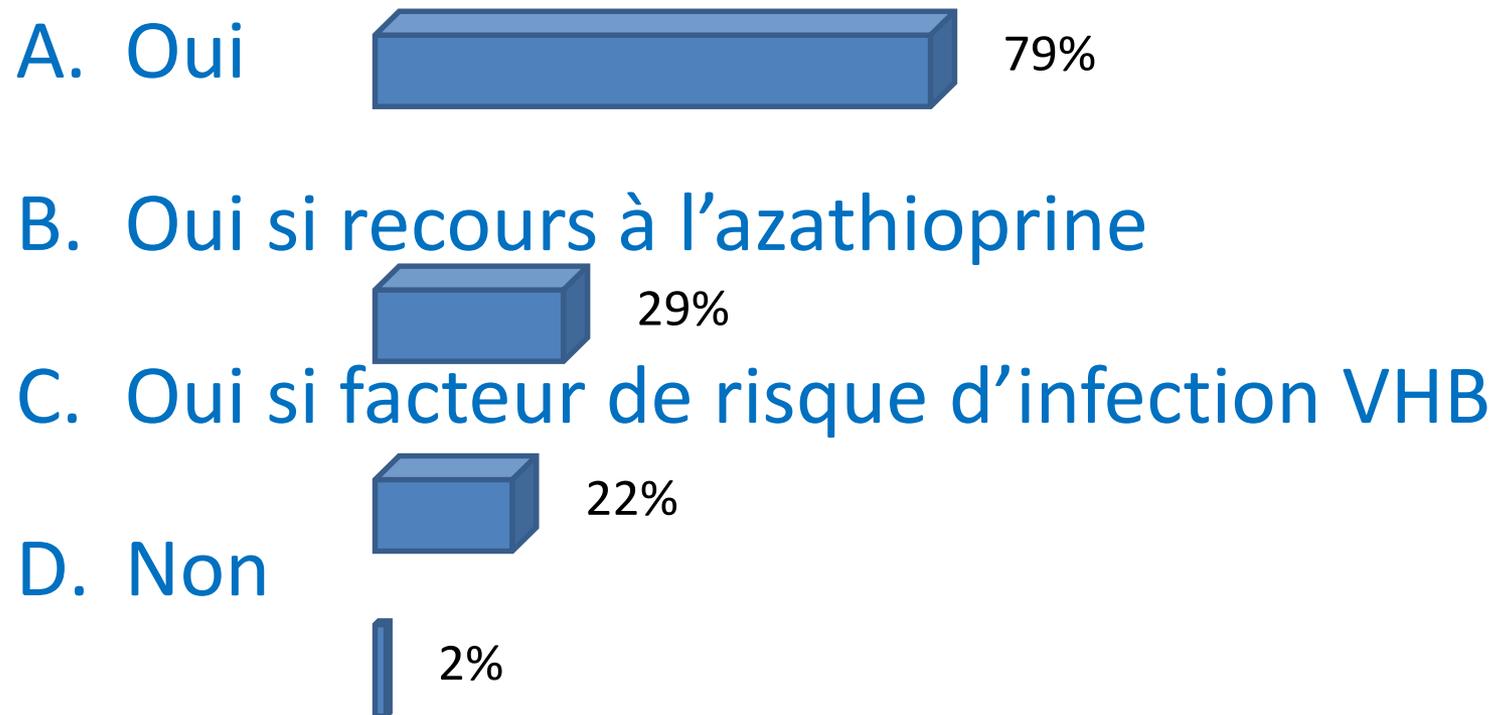
QS(1) : Pour ce patient faut-il dépister une infection virale B?



100

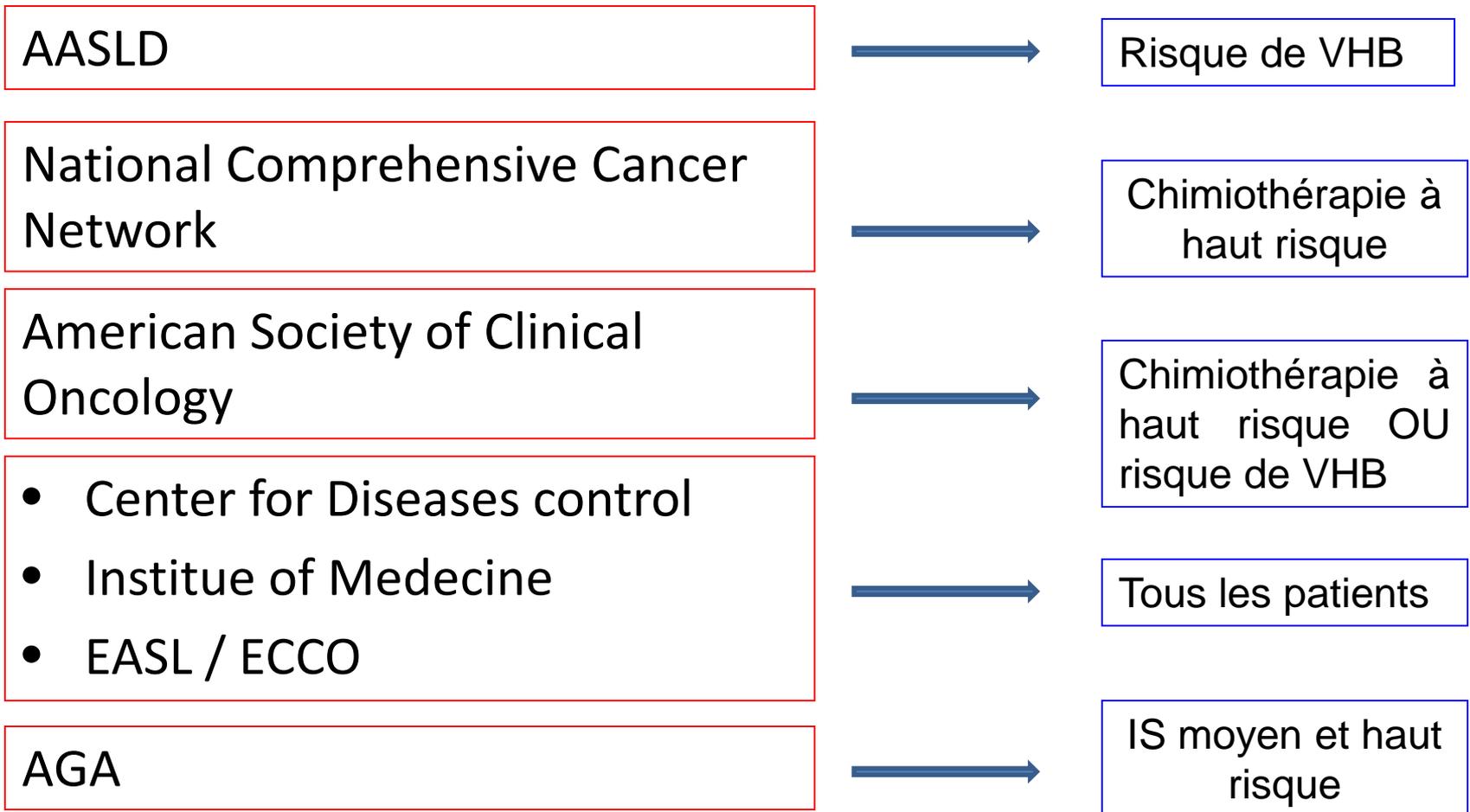
- A. Oui
- B. Oui si recours à l'azathioprine
- C. Oui si facteur de risque d'infection VHB
- D. Non

QS(1) : Pour ce patient faut-il dépister une infection virale B?



Recommandations

Dépistage du VHB avant le traitement par immunosuppresseur



Dépistage du VHB avant chimiothérapie

Analyse Coût-bénéfice

Table 4. Probabilistic Sensitivity Analyses

Outcome	Screen-All v Screen-None (base case)		Screen-HR v Screen-None (base case)		Screen-All v Screen-HR (base case)	
	Mean*	95% CI*	Mean*	95% CI*	Mean*	95% CI*
Cost, \$CDN 2010	-68	-126 to -26	-59	-101 to -28	-9	-36 to 6
Death averted at 1 year, %	0.14	0.09 to 0.20	0.10	0.07 to 0.14	0.04	0.01 to 0.07
HBV hepatitis (per 1,000 patients)	-5.3	-7.8 to -3.6	-3.9	-5.5 to -2.7	-1.4	-2.9 to -0.5
HBV hepatitis requiring hospitalization (per 1,000 patients)	-2.9	-4.2 to -1.9	-2.1	-3.0 to -1.4	-0.8	-1.6 to -0.3
Hepatitis death (per 1,000 patients)	-0.8	-1.2 to -0.5	-0.6	-0.9 to -0.4	-0.2	-0.4 to -0.1
Lymphoma death (per 1,000 patients)	-0.6	-0.8 to -0.4	-0.4	-0.6 to -0.3	-0.1	-0.3 to -0.05

Abbreviations: CDN, Canadian; HBV, hepatitis B virus; HR, high risk.

*Based on probabilistic sensitivity analyses (n = 10,000).

Quels marqueurs en première intention?

Scientific society	Recommendation	
	Oncologic	Hematologic
AASLD [61]	HBsAg, anti-HBc	HBsAg, anti-HBc
EASL [64]	HBsAg, anti-HBc	HBsAg, anti-HBc
CDC [85]	HBsAg, anti-HBc, HBsAb	HBsAg, anti-HBc, HBsAb
Scottish NIH Co Italian C ASCO [AgHBs et Ac anti-HBc	
	to HBV): HBsAg, anti-HBc	
APASL [87]	HBsAg	HBsAg
Canadian Guidelines [88]	HBsAg, anti-HBc, HBsAb	HBsAg, anti-HBc, HBsAb

ell
posure

Faut-il dépister une infection virale B avant la prescription d'un IS?

Un test simple peut prévenir une grosse réactivation

Tunisie

```
graph TD; A[Tunisie] --> B[dépistage]; B --> C[AgHBs et Ac anti-HBc];
```

dépistage

AgHBs et Ac anti-HBc

R-QS(1) : Pour ce patient faut-il dépister une infection virale B?

- A. Oui
- B. Oui si recours à l'azathioprine
- C. Oui si facteur de risque d'infection VHB
- D. Non

Observation (2)

- ↪ Dépistage non fait
- ↪ Deux semaines du traitement
- ↪ Clinique : rémission
- ↪ Bilan Hépatique: ASAT =1.5 N; ALAT =1.5
- ↪ Med paracétamol+
- ↪ Echo normale
- ↪ Sérologie VHB : AgHBs (+) / Ac anti-HBc (+)
- ↪ ADN-VHB :Négatif

QS(2) : Ce patient a-t-il fait une réactivation virale B?



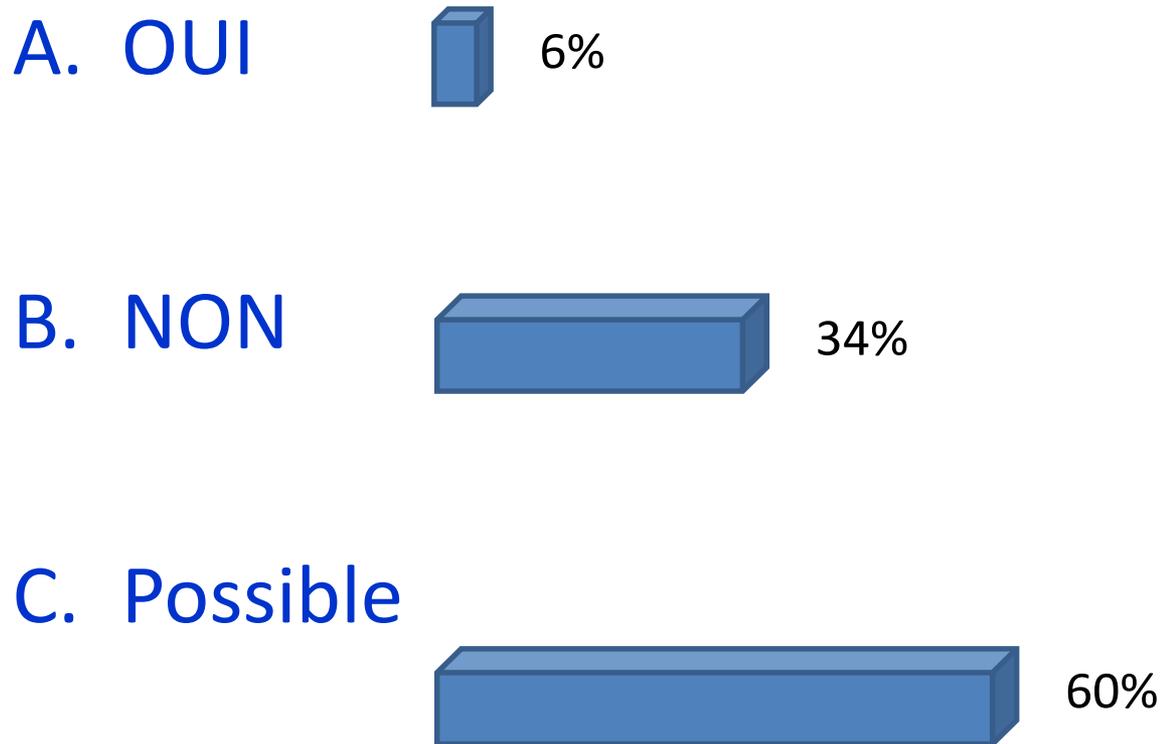
85

A. OUI

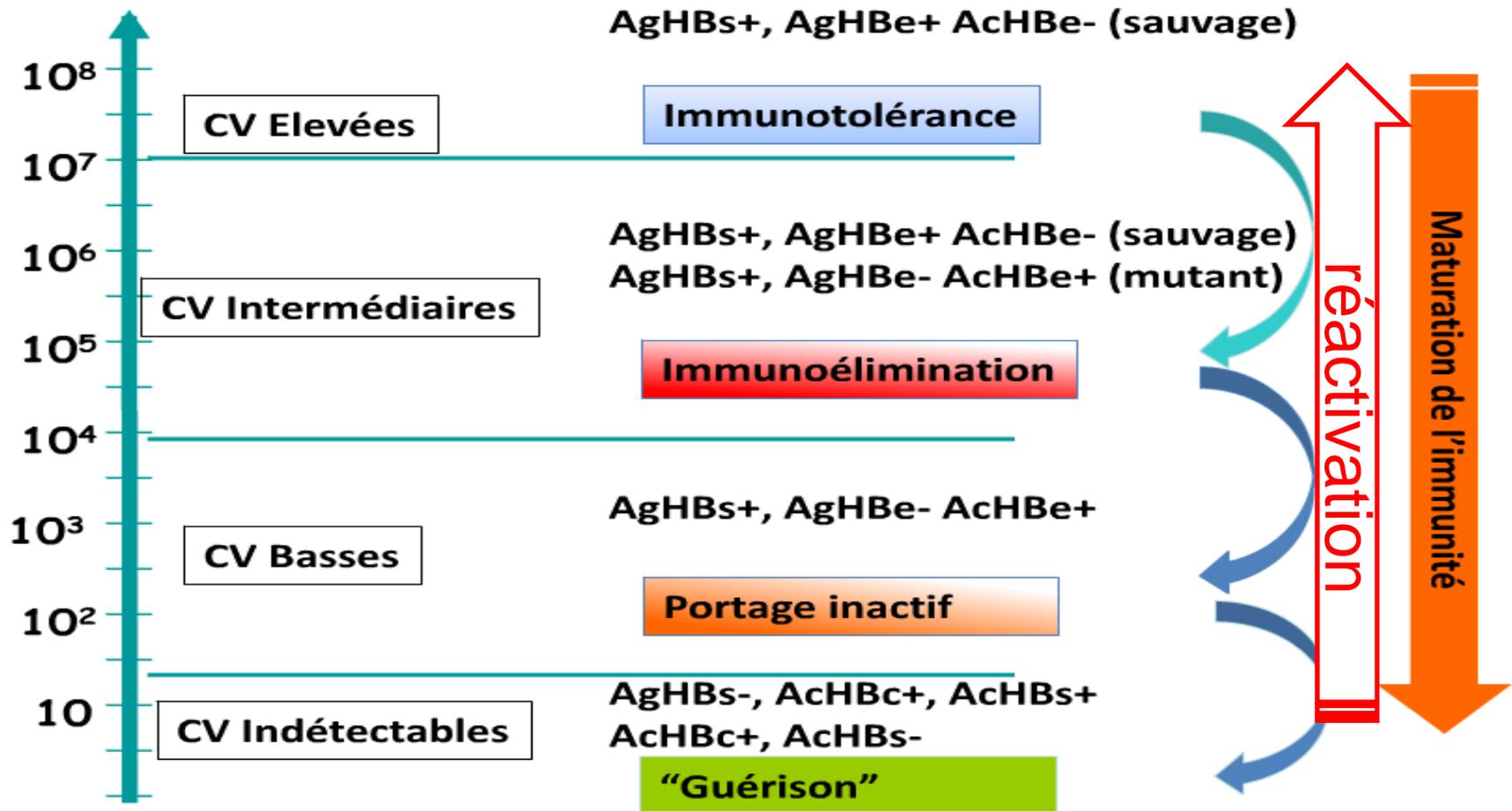
B. NON

C. Possible

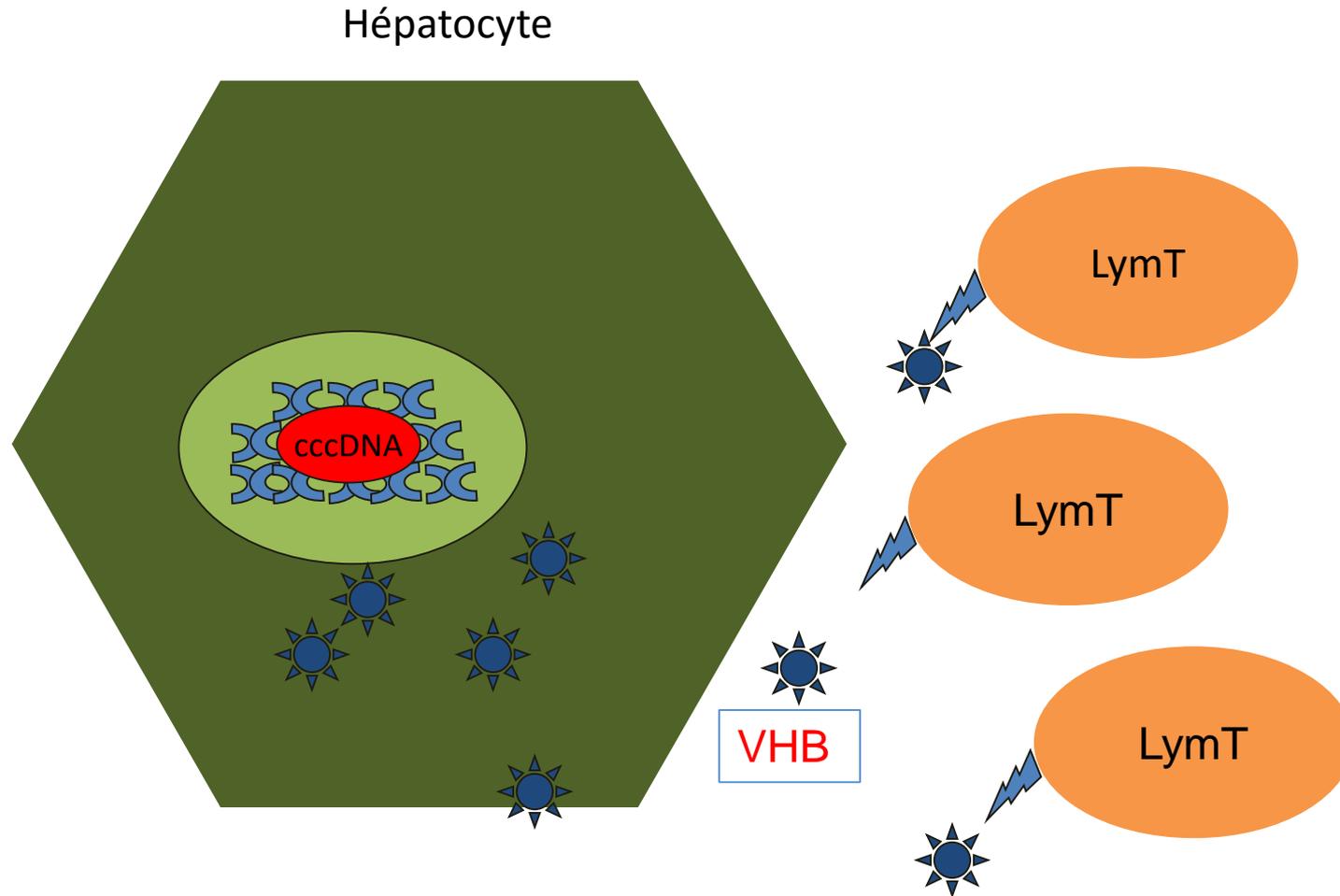
QS(2) : Ce patient a-t-il fait une réactivation virale B?



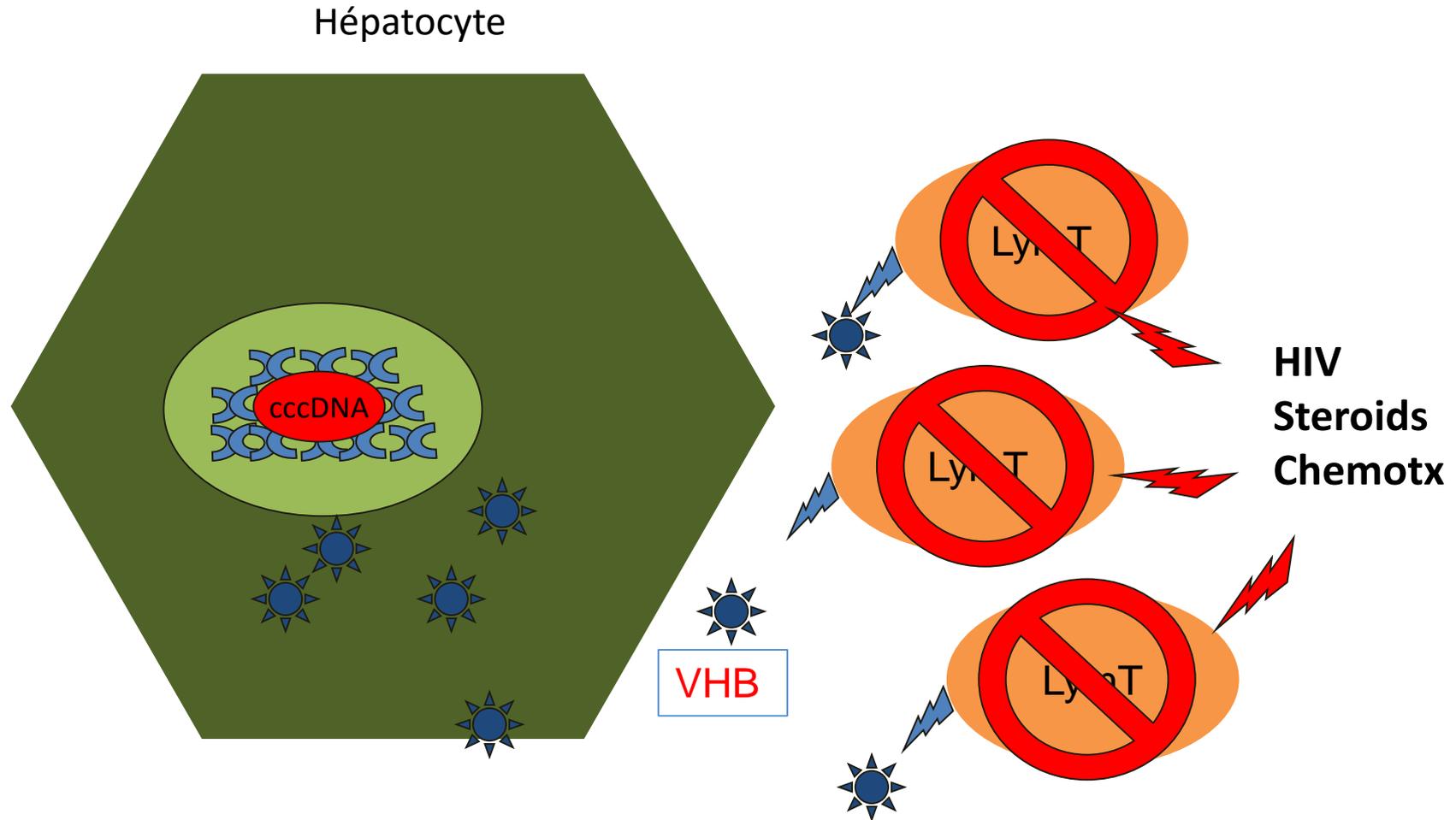
Qu'est-ce que la réactivation virale?



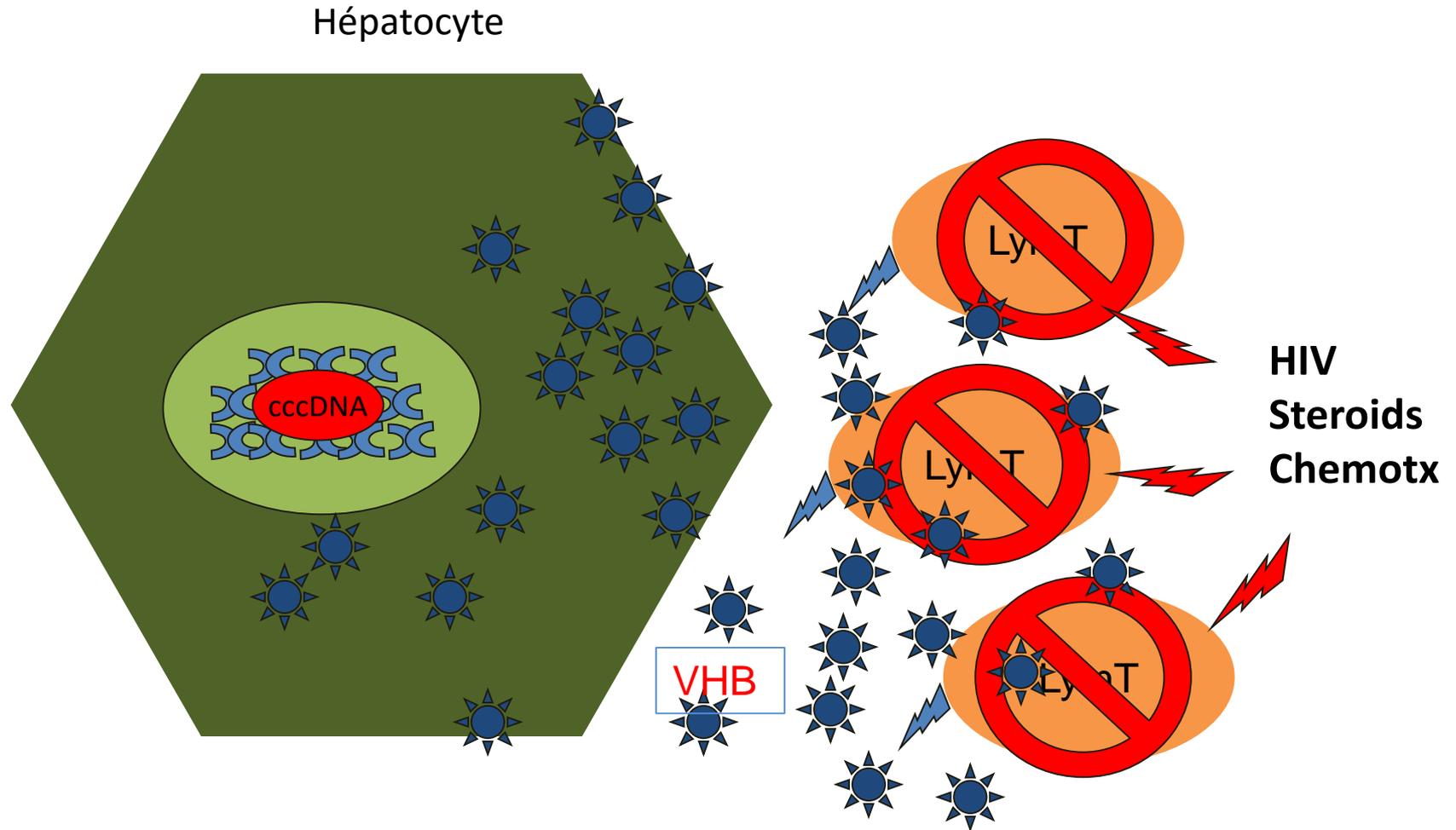
Qu'est-ce que la réactivation virale?



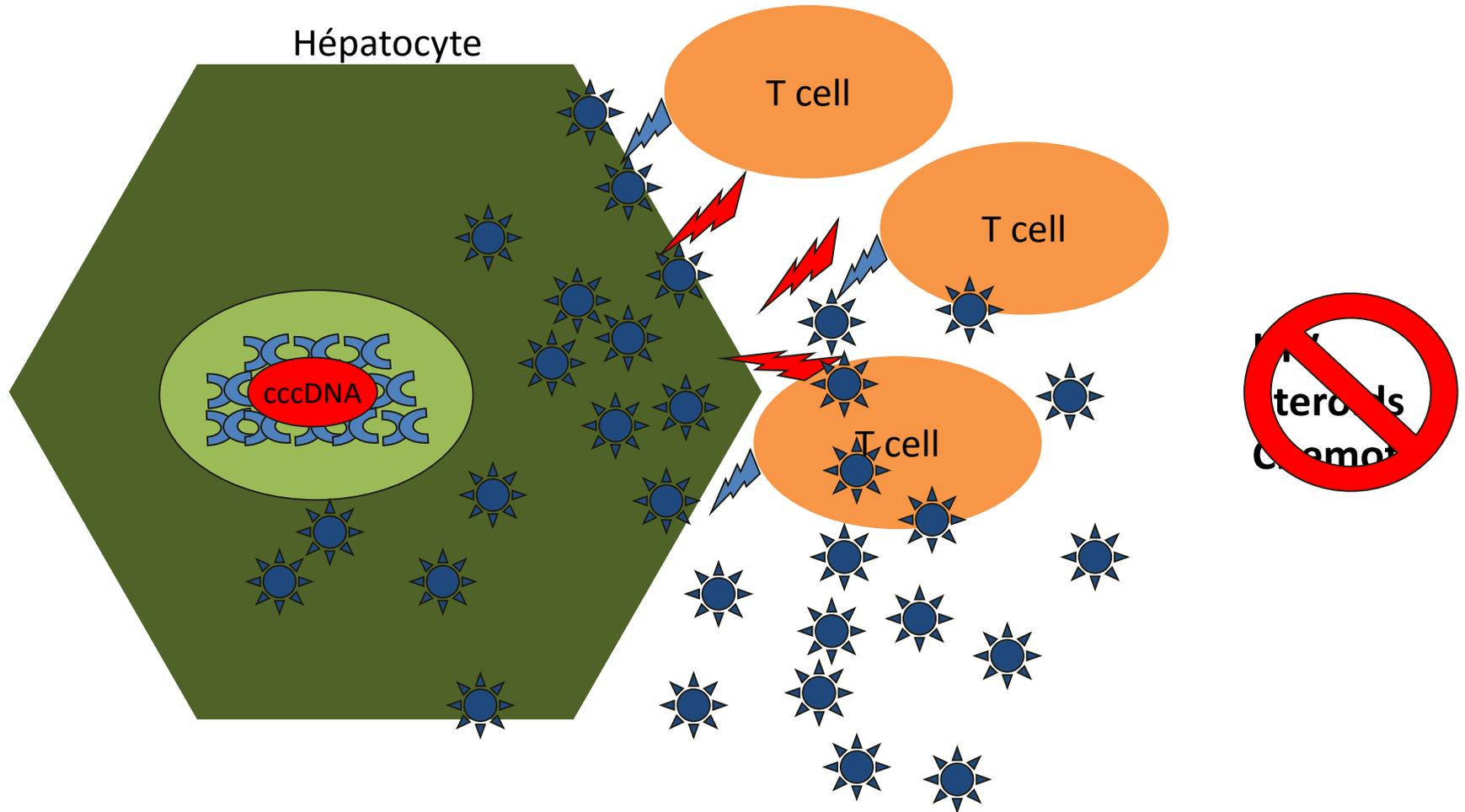
Qu'est-ce que la réactivation virale?



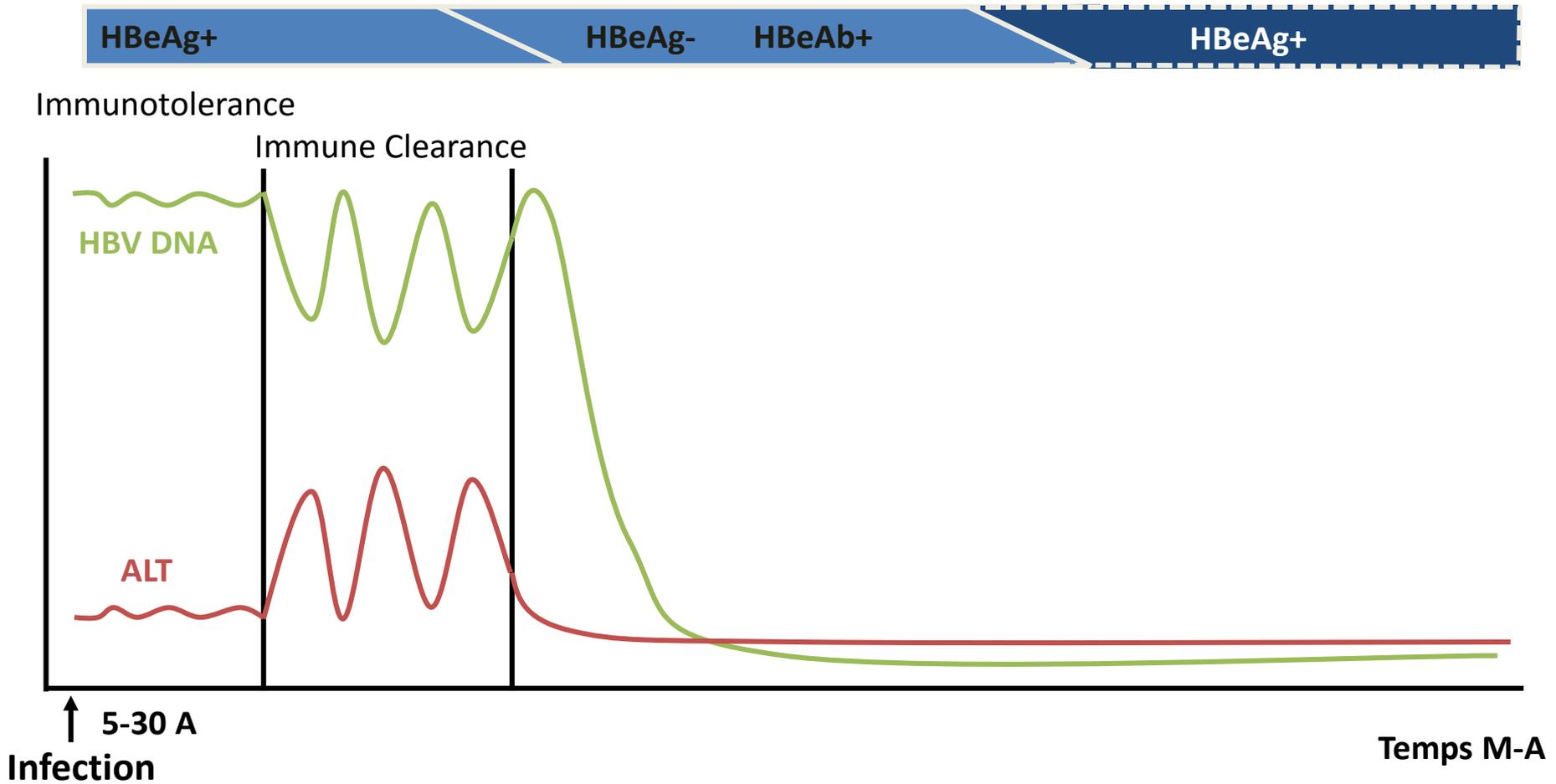
Qu'est-ce que la réactivation virale?



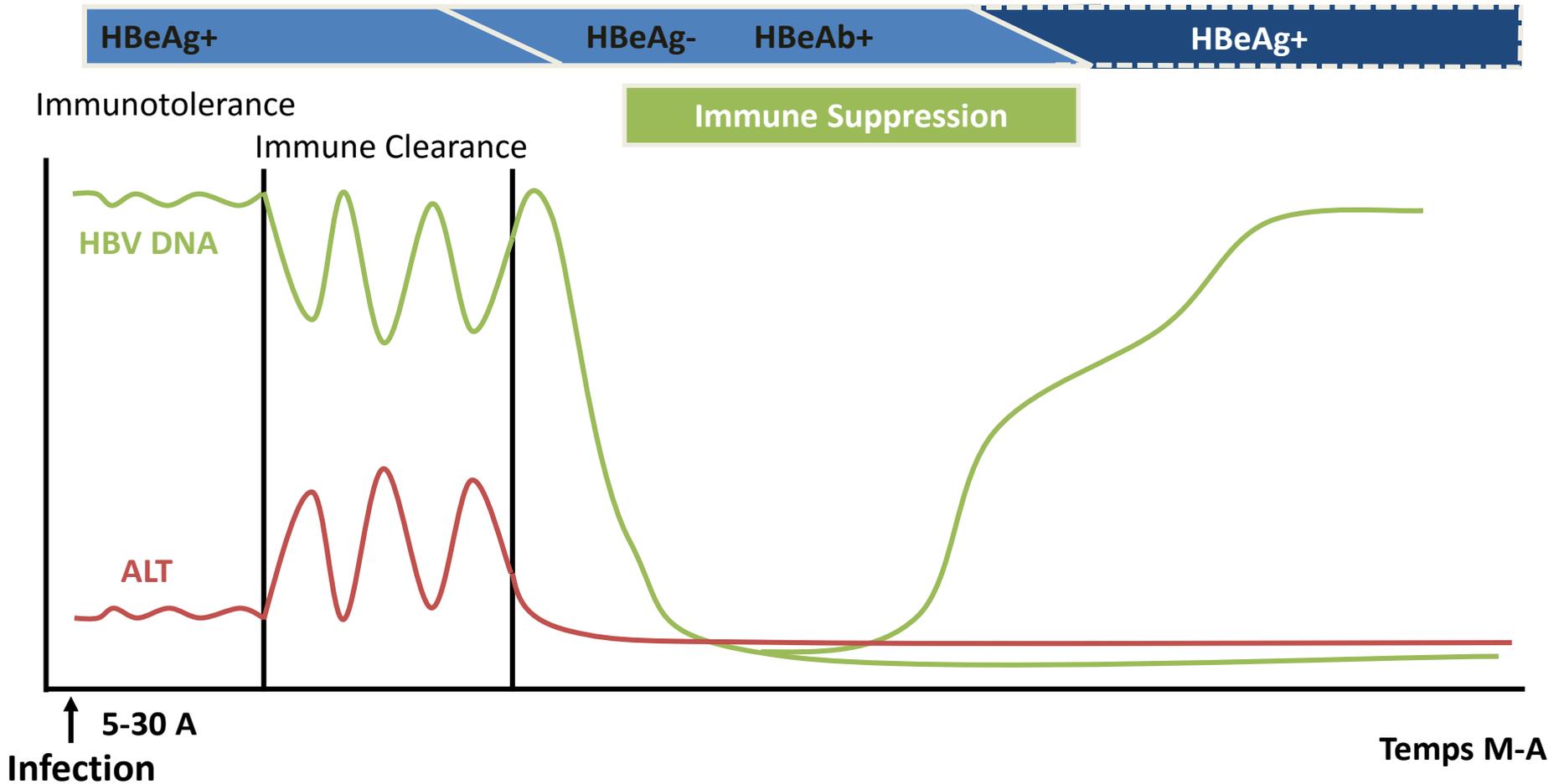
Qu'est-ce que la réactivation virale?



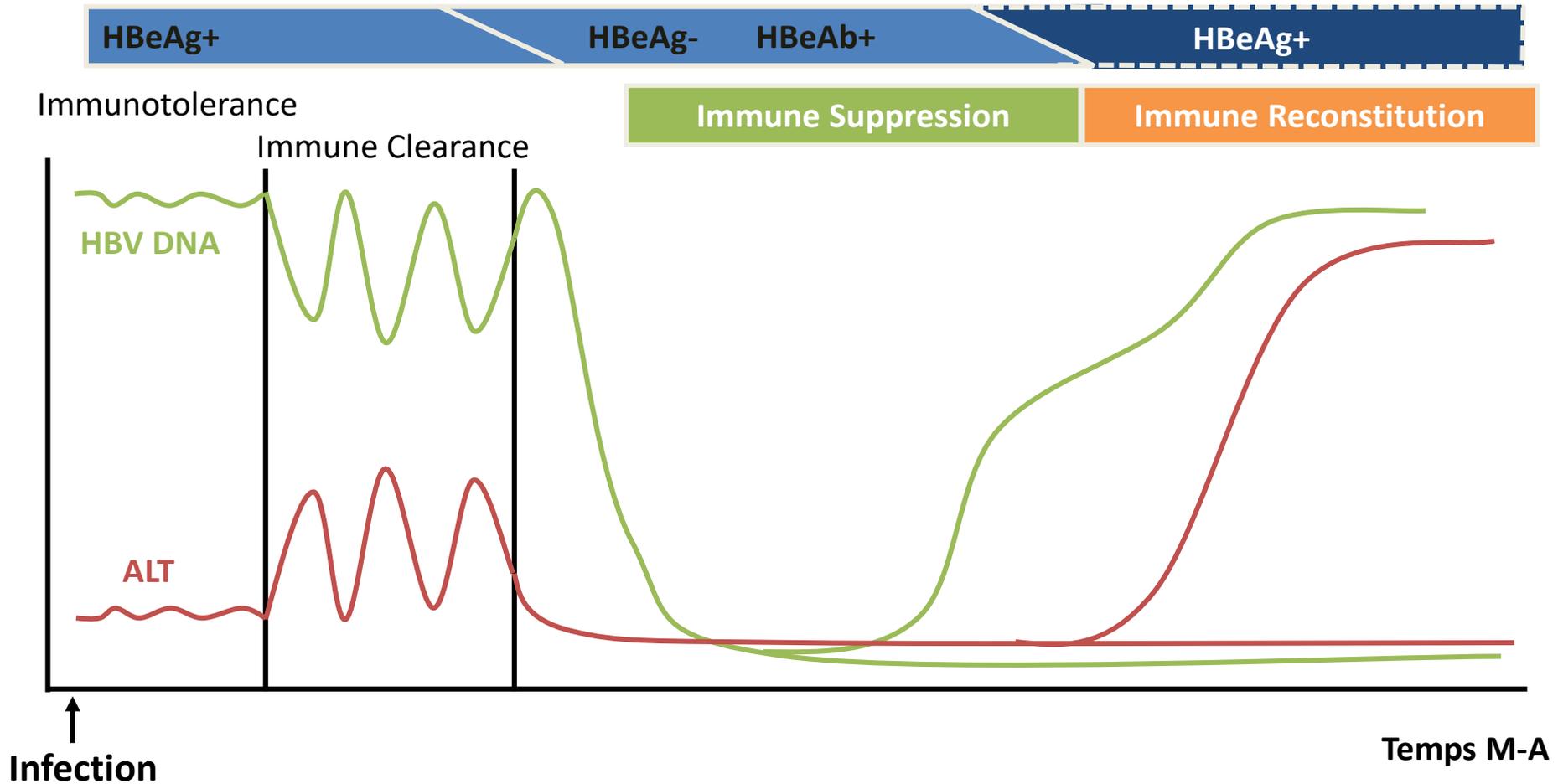
Cinétique des marqueurs de réactivation VHB



Cinétique des marqueurs de réactivation VHB



Cinétique des marqueurs de réactivation VHB



Cinétique de la réactivation

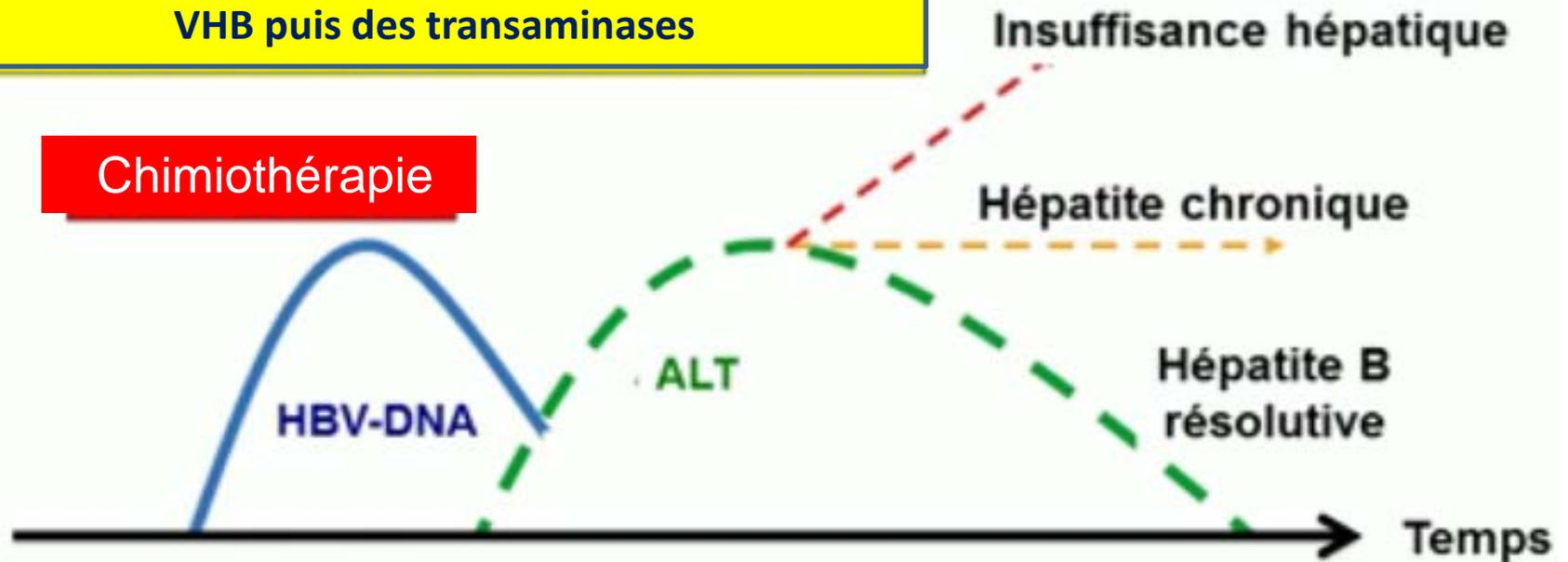
Phase 1

Phase 2

Phase 3

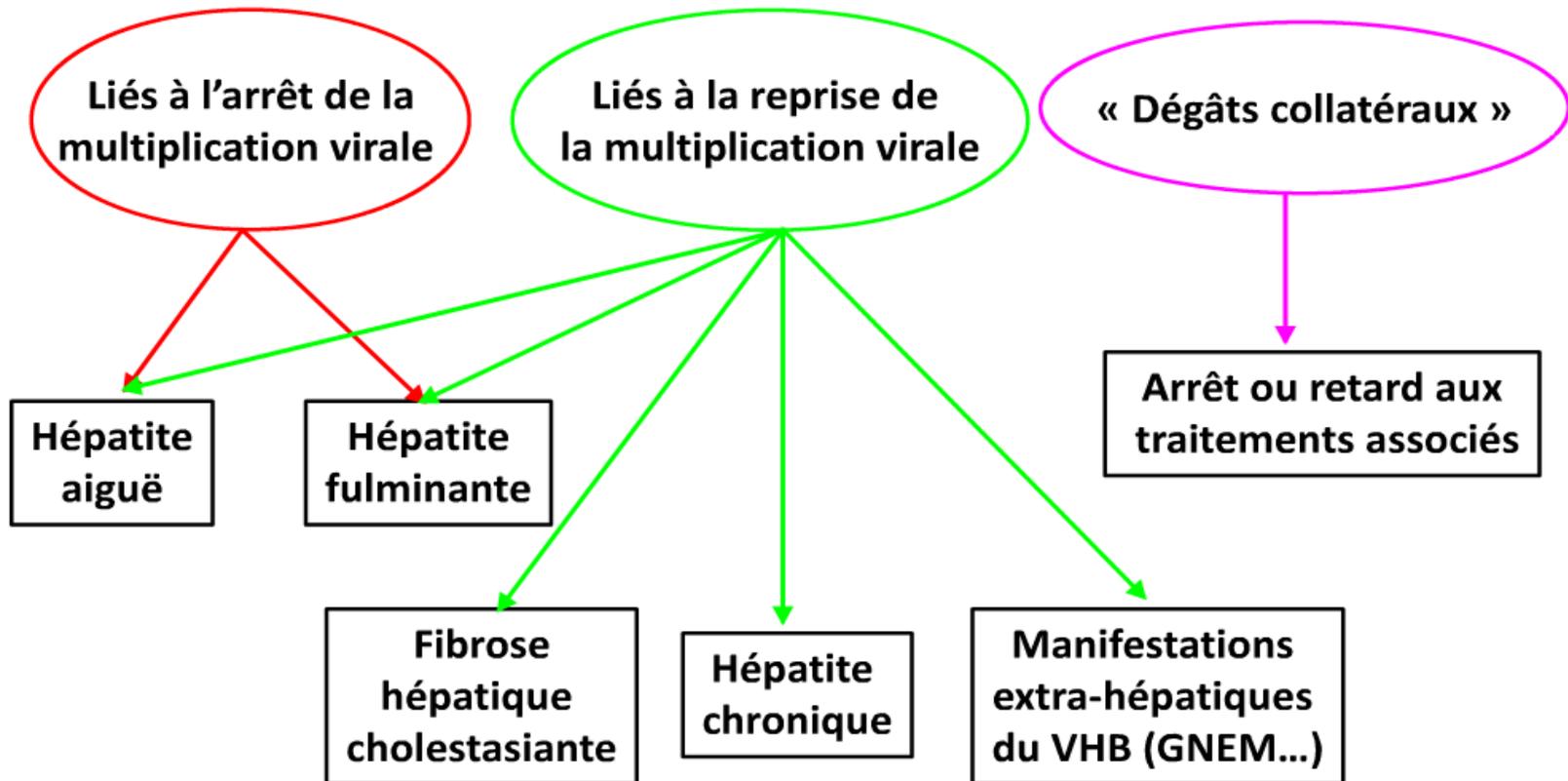
Temps variable entre l'augmentation de l'ADN du VHB puis des transaminases

Chimiothérapie



Risques associés à la réactivation VHB

· Réactivation virale B = 46%



Définition de la réactivation VHB

Statut VHB Initial		Réactivation
AgHBs + AcHBc +	ADN VHB (+)	Augmentation charge virale ≥ 1 log
	ADN VHB (-)	Positivation ADN VHB
AgHBs - AcHBc + ADN VHB -		Séroréversion AgHBS +, +/-ADN VHB
		Positivation ADN VHB AgHBs -

R-QS(2) : Ce patient a-t-il fait une réactivation virale B?

A. OUI

B. NON

C. Possible

Observation (3)

- ↪ Deux semaines du traitement
- ↪ Clinique : rémission
- ↪ Bilan Hépatique: ASAT 1.5 N; ALAT 1.5N
- ↪ Med paracétamol++
- ↪ Echo normale
- ↪ Sérologie VHB AgHBs (+) / Ac anti-HBc (+)
- ↪ ADN-VHB : Négatif

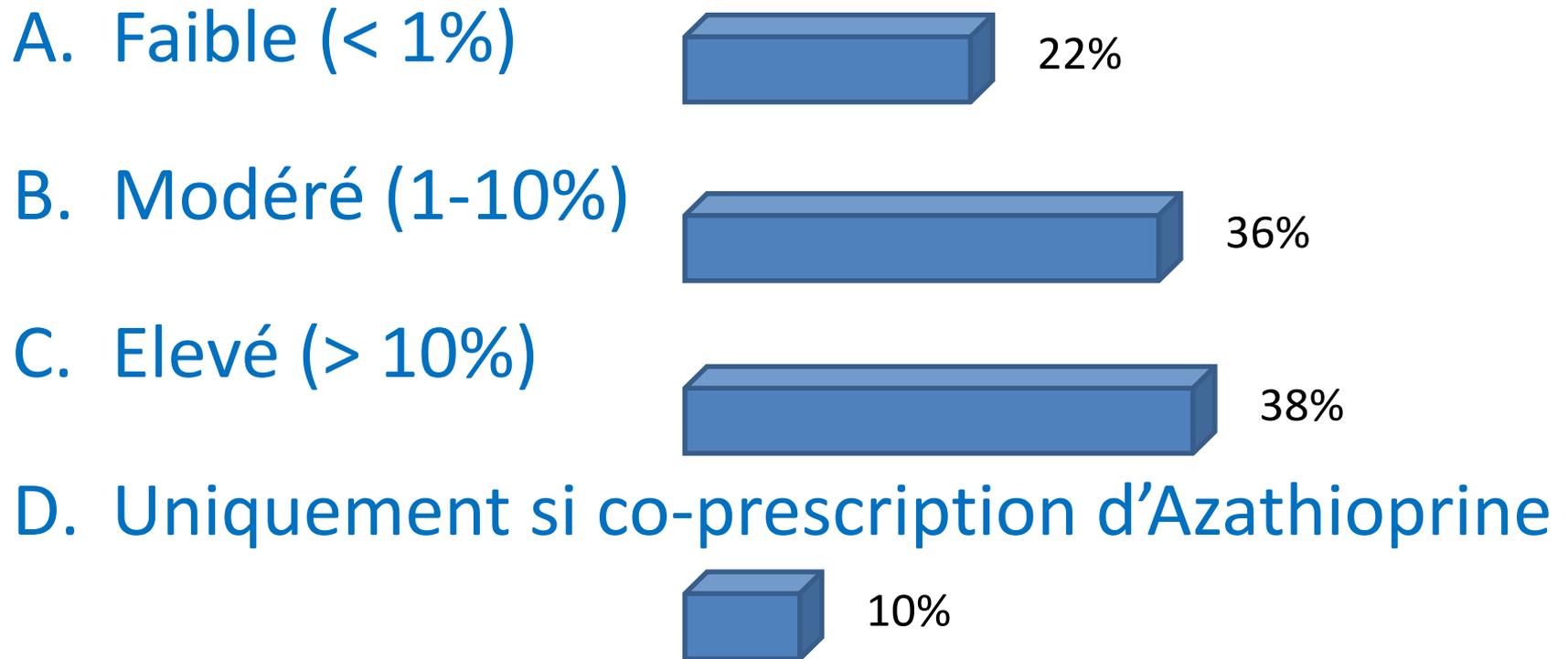
QS(3) : Pour ce patient sous corticothérapie, le risque de réactivation virale B est:



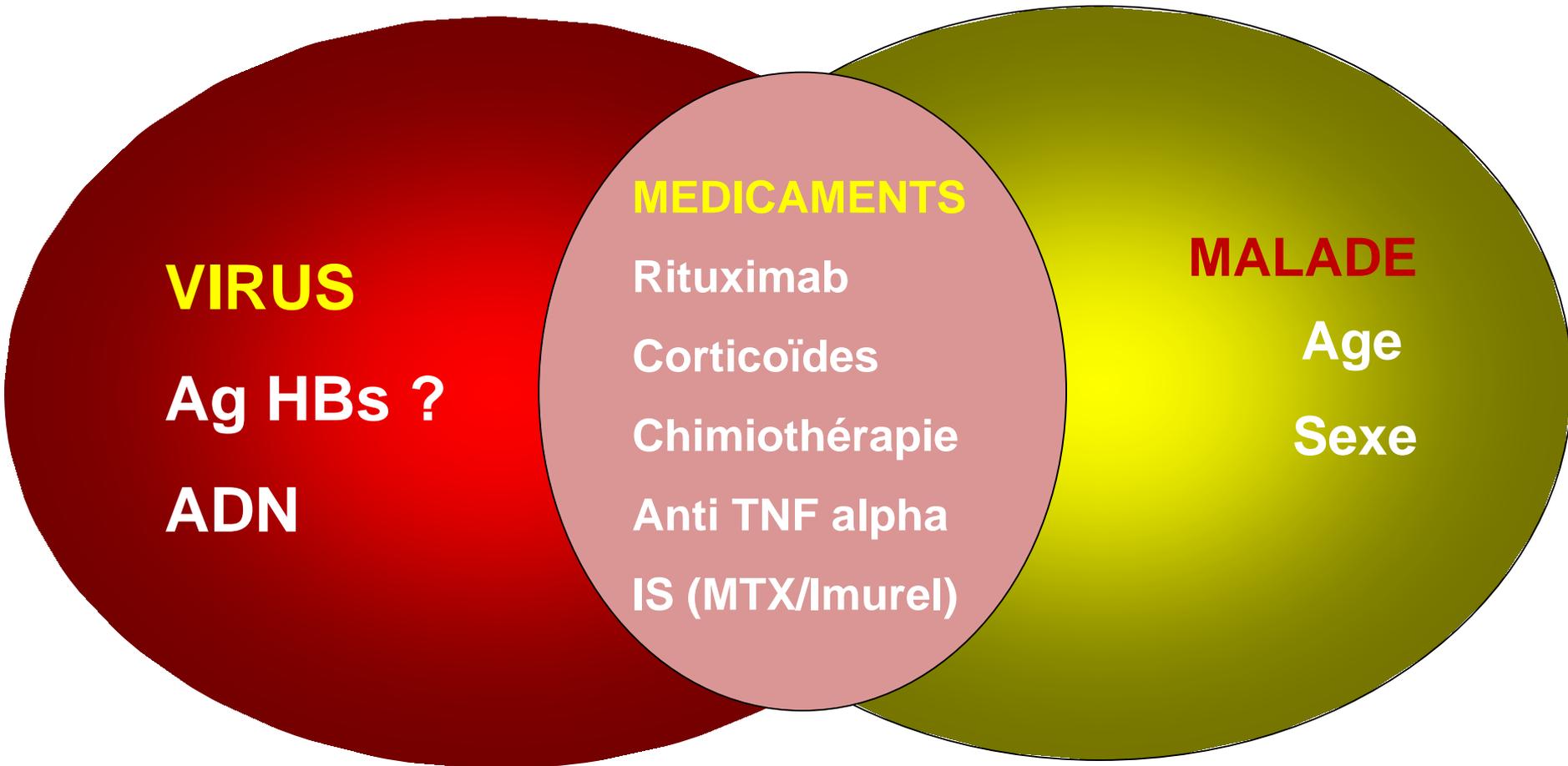
81

- A. Faible (< 1%)
- B. Modéré (1-10%)
- C. Elevé (> 10%)
- D. Uniquement si co-prescription d'Azathioprine

QS(3) : Pour ce patient sous corticothérapie, le risque de réactivation virale B est:



Réactivation VHB : Facteurs de risque



Réactivation VHB: Risque lié au statut viral

100 patients chinois traités pour un lymphome non-hodgkinien

Patients	AgHBs + (n = 27)	AcHBc + (n = 18)	AcHBs + (n = 33)	Négatif (n = 27)
Hépatite (%)	67 %	21 %	11 %	5 %
Réactivation (%)	72 %	9 %*	5 %*	0 %

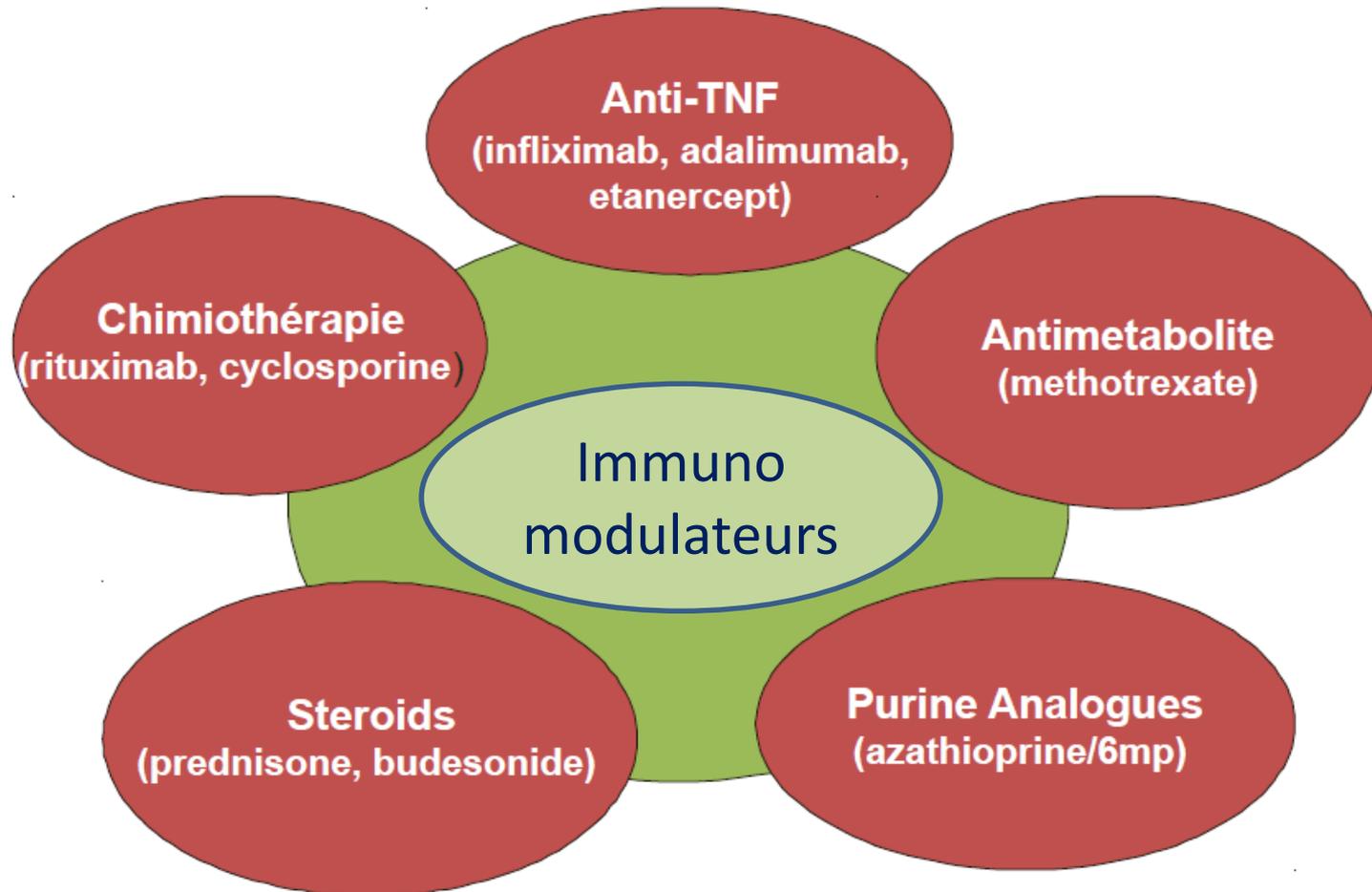
* : séro-réversion

Réactivation VHB: Risque lié au statut viral

Risque	Sérologie	ADN du VHB
Elevé	AgHBs +, Ac antiHBs –, antiHBc +	+
		–
	AgHBs –, Ac antiHBs –, antiHBc +	+
Moyen	AgHBs –, Ac antiHBs –, antiHBc +	–
Faible	AgHBs –, Ac antiHBs +, antiHBc +	–

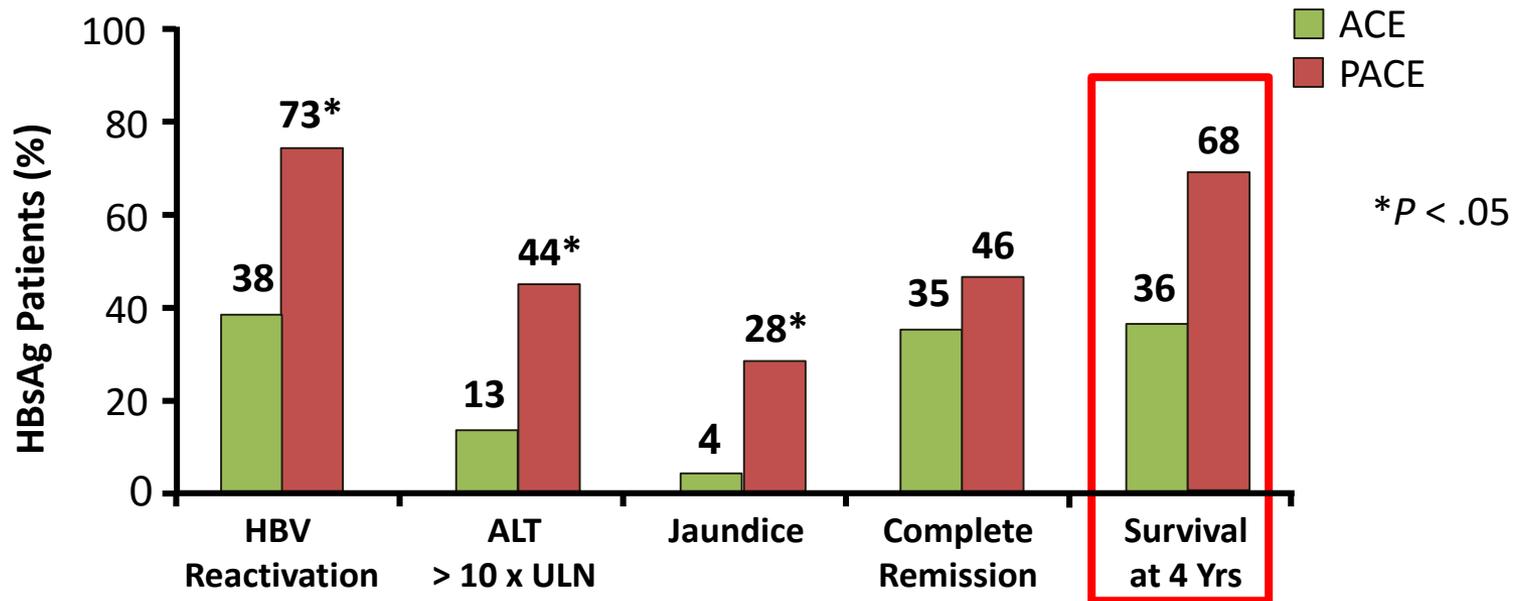
Pas de risque : AgHBs –, Ac antiHBs –, antiHBc –
Protégé : AgHBs –, Ac antiHBs +, antiHBc –

Réactivation VHB: Risque lié aux médicaments



Réactivation VHB: Risque lié à la corticothérapie

- 50 cas de NHL , HBsAg positive,
- Epirubicin, cyclophosphamide and etoposide (ACE) ± prednisolone (P)

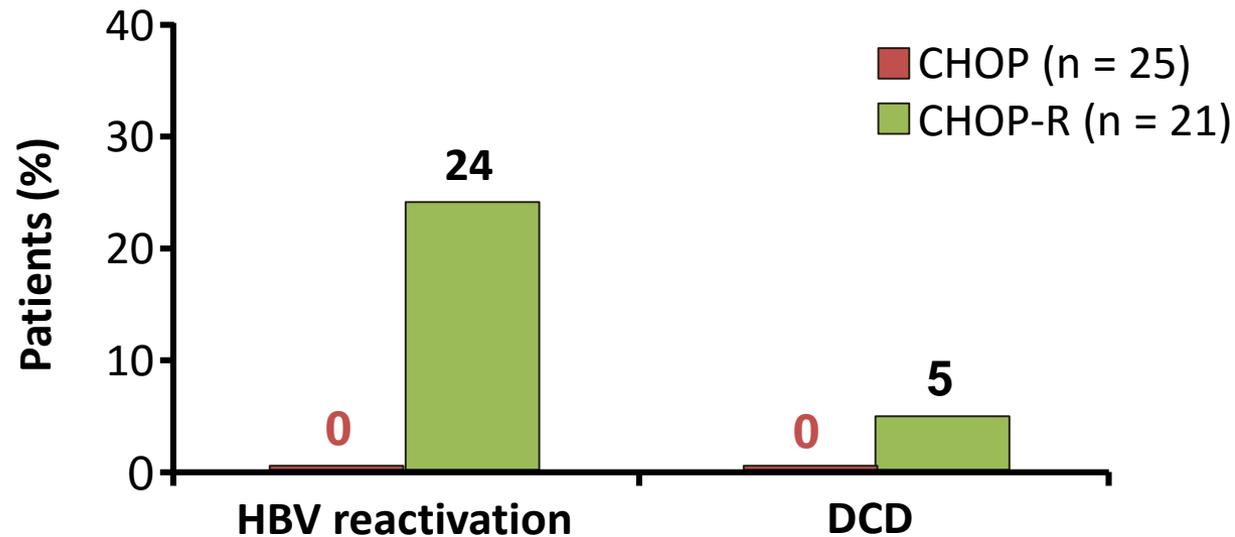


Réactivation VHB: Risque lié à la corticothérapie

Ref.	Disease	Study	Patients (n)	HBV status (n)	Pre-emptive therapy	HBV reactivations (n)
Cheng <i>et al</i> ^[58]	Autoimmune diseases	Case report	2	CHB (1) RS (1)	No	2
Nakanishi <i>et al</i> ^[57]	Polymyositis	Case report	1	CHB	No	1
Zanati <i>et al</i> ^[59]	Mixed connective tissue disease	Case report	1	CHB	No	1
Bae <i>et al</i> ^[60]	Rheumatoid arthritis	Case report	1	CHB	No	1
Li <i>et al</i> ^[61]	Idiopathic nephrotic syndrome	Prospective	41	CHB (41)	No	21
Yang <i>et al</i> ^[62]	Connective tissue disease	Retrospective	98	CHB (21) Not applied (77)	No	4
Loras <i>et al</i> ^[39]	IBD	Retrospective	25	CHB	No	6

Réactivation VHB: Risque lié aux anticorps monoclonaux

- 46 cas de lymphome B
- Ag HBsAg-négatif , anti-HBc-positif

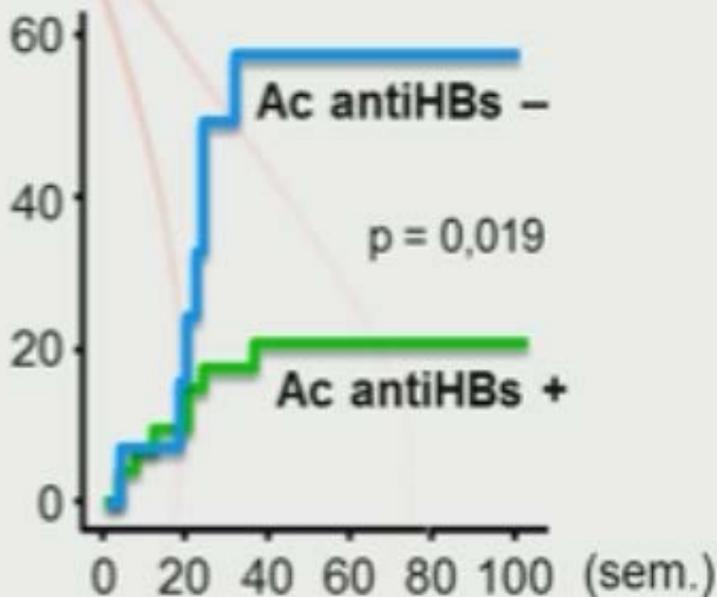


Réactivation du VHB

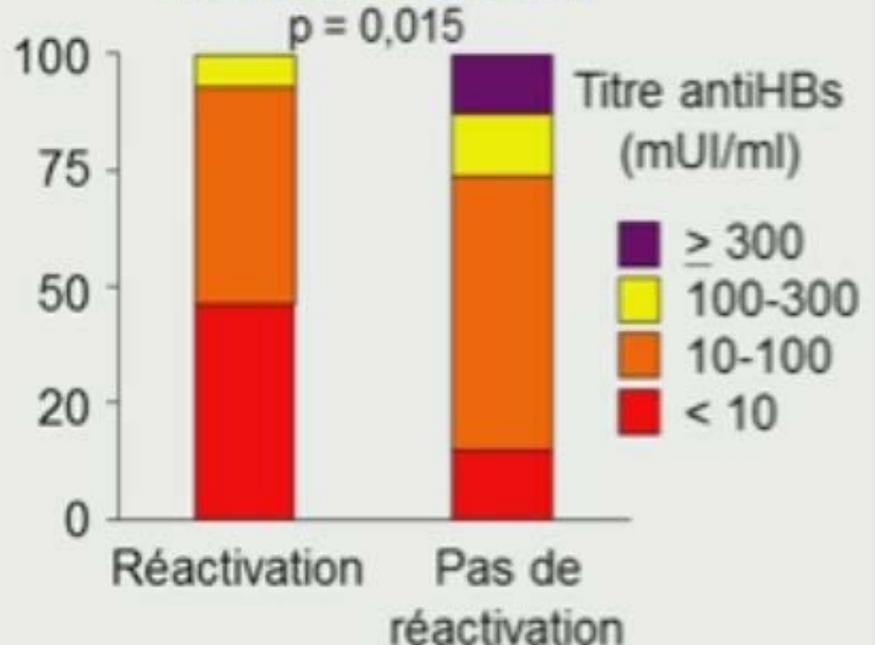
cas particulier d'anti-HBs positif

- Étude prospective de patients AgHBs – / Ac antiHBc + (n=62)
- Traités par anti-CD20 (Rituximab) d'Oct 2011 à Sept 2013 (suivi mensuel)

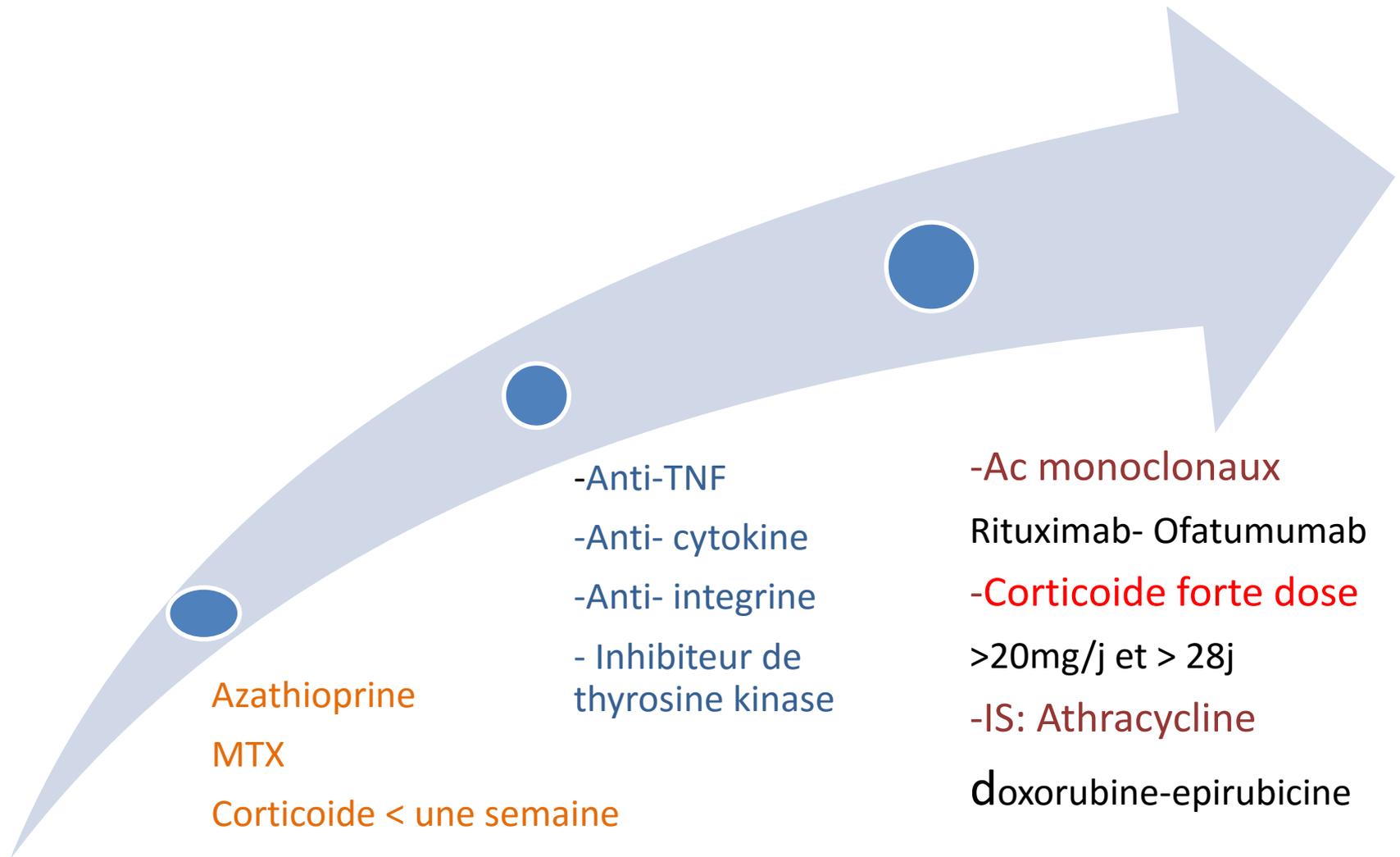
% réactivation du VHB



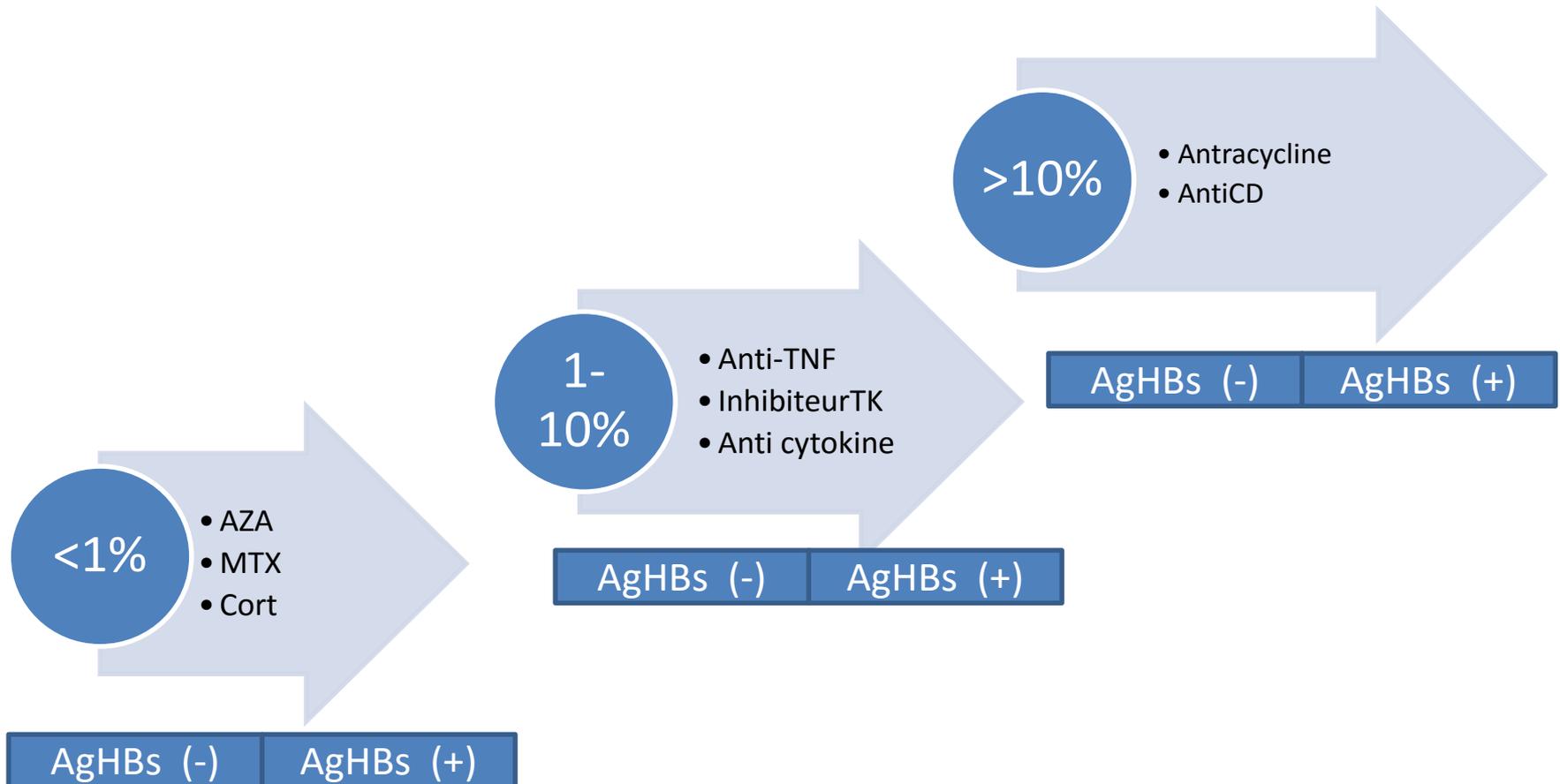
Réactivation en fonction du titre des antiHBs



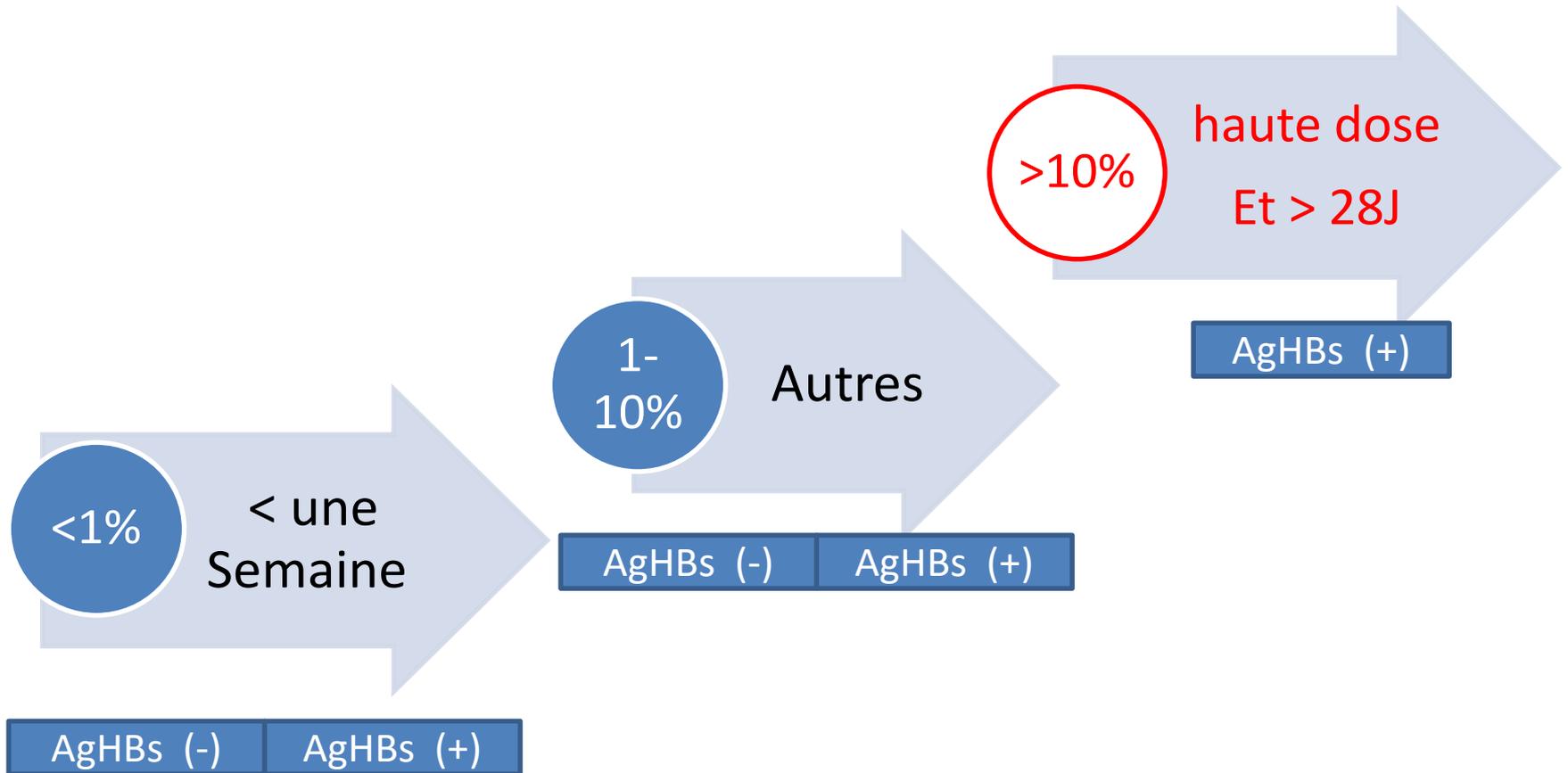
Réactivation VHB: Risque lié aux médicaments



Estimation du risque de réactivation en cas d'IS



Estimation du risque de réactivation en cas de corticothérapie



R-QS(3) : Pour ce patient sous corticothérapie, le risque de réactivation virale B est:

- A. Faible (< 1%)
- B. Modéré (1-10%)
- C. Elevé (> 10%)**
- D. Uniquement si co-prescription d'Azathioprine

Observation (4)

- ↪ Réactivation VHB : ?
- ↪ VHD (-)/ VHC (-)
- ↪ Bilan immunologique négatif- EPP normale
- ↪ Echo normale
- ↪ Med paracétamol++
- ↪ Bilan hépatique de contrôle :Normal



QS(4) : Pour ce patient sous corticothérapie, que proposez-vous?

- A. Aucune surveillance
- B. Surveillance de l'ADN
- C. Surveillance des transaminases
- D. Traitement préemptif

QS(4) : Pour ce patient sous corticothérapie, que proposez-vous?

A. Aucune surveillance

0%

B. Surveillance de l'ADN

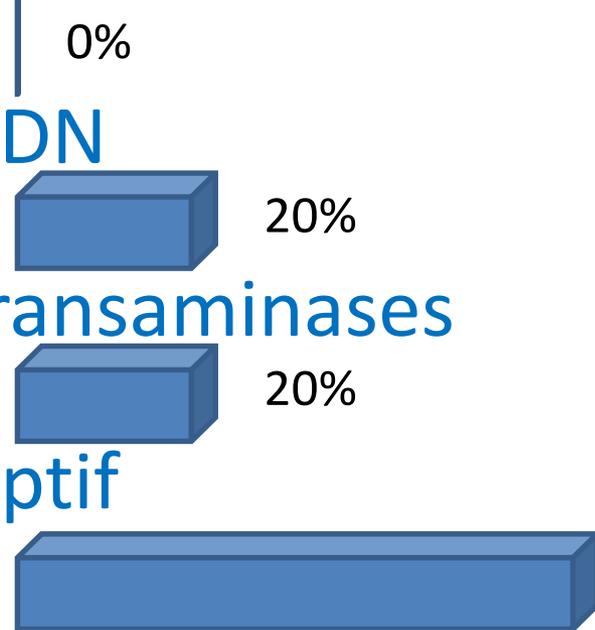
20%

C. Surveillance des transaminases

20%

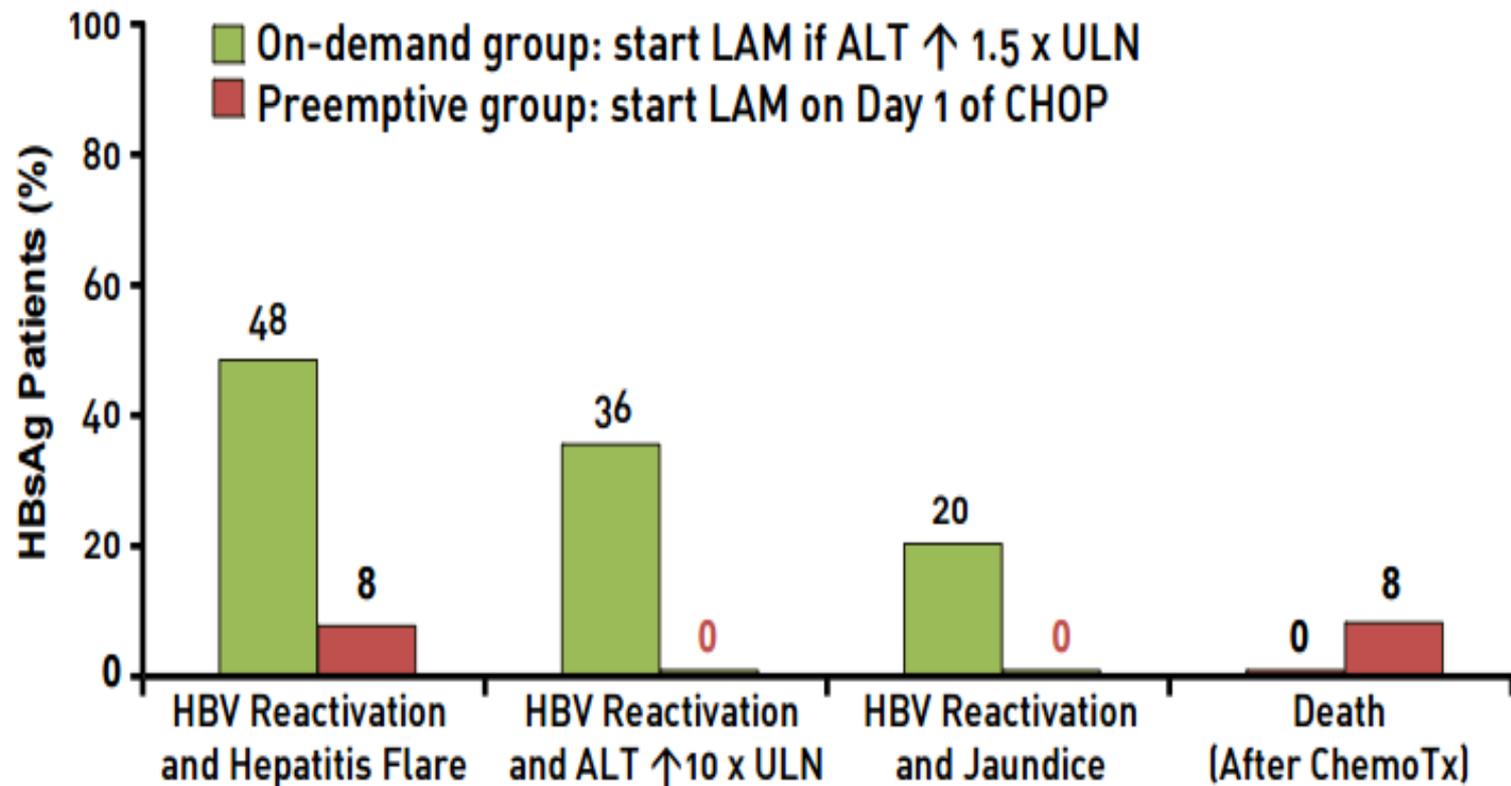
D. Traitement préemptif

59%



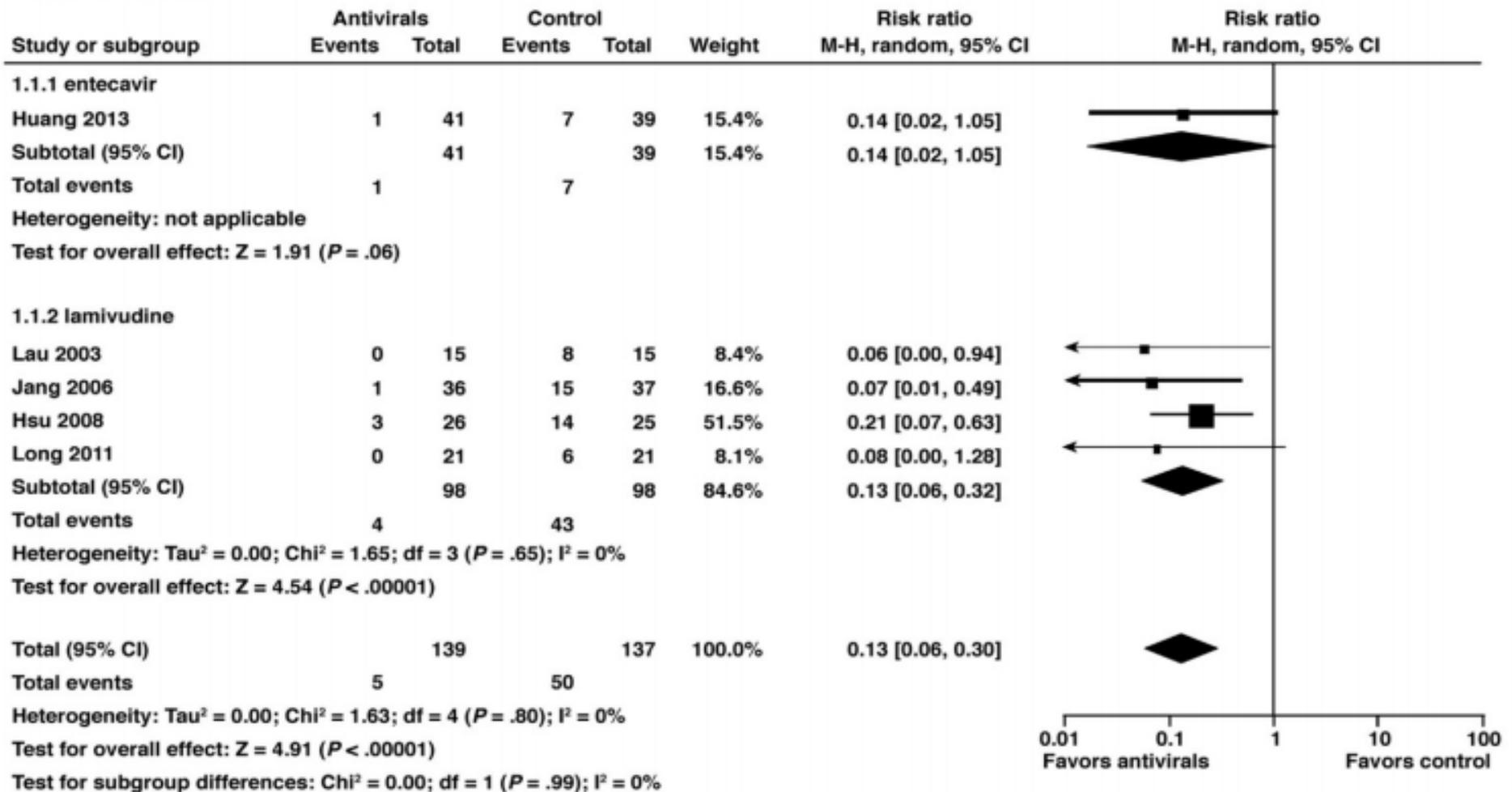
Réduction du risque de réactivation avec Lamivudine

NHL-AgHBs (+)



Intérêt du traitement préemptif

Méta-analyse



Réactivation VHB : intérêt du traitement préemptif

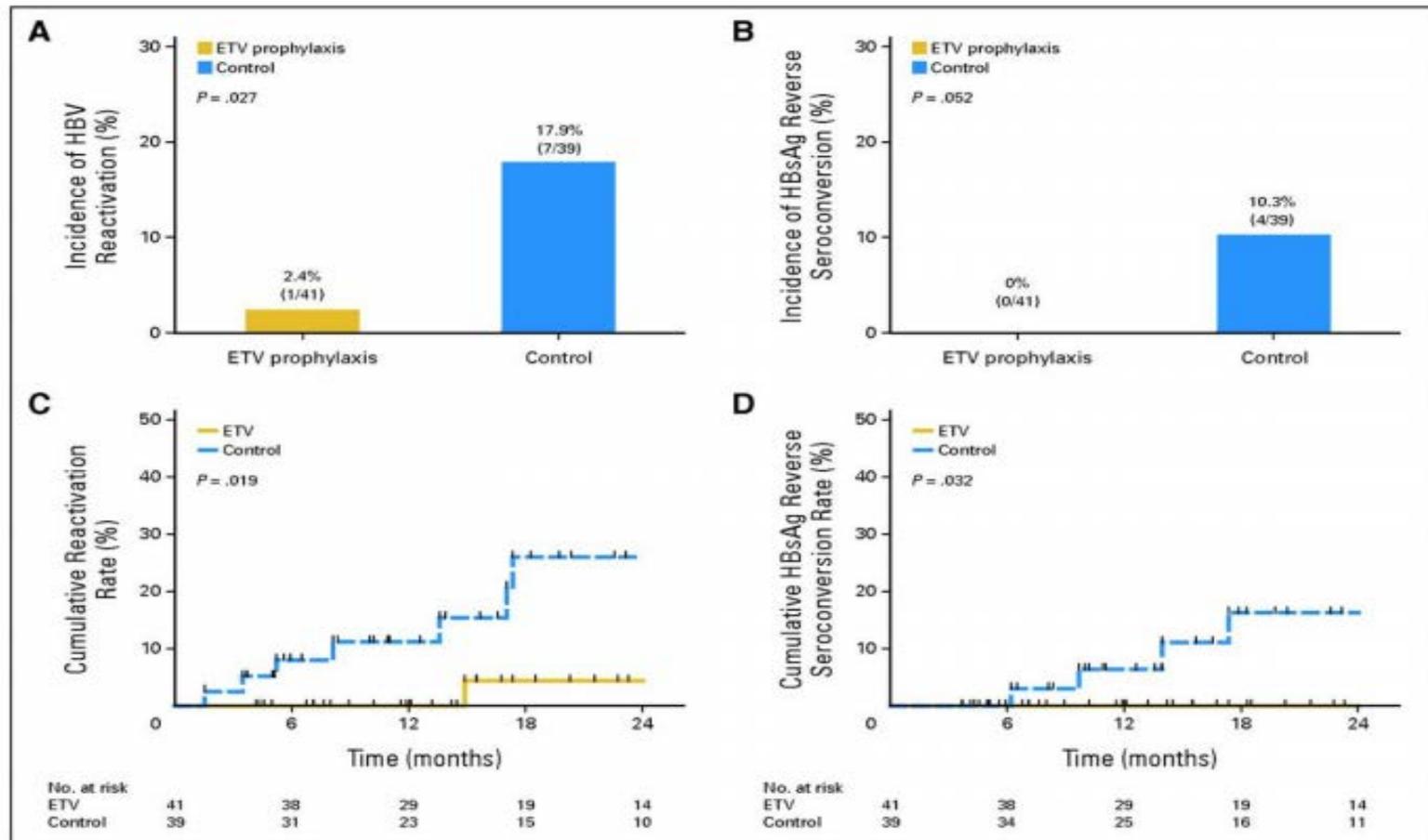
→ Bénéfice du traitement préemptif (lamivudine) sur le risque tumoral
→ méta-analyse de 8 études

	Nombre d'études	Lamivudine	Contrôles
Arrêt de chimiothérapie	6	17 %*	39 %
Décès de cause tumorale	4	26 %*	35 %
Décès de toute cause	8	18 %*	36 %

* : $p < 0,05$ vs. contrôles

Réactivation VHB : intérêt du traitement préemptif

patients Ag HBs négatif/ Ac anti HBc positif sous rituximab pour lymphome



R-QS(4) : Pour ce patient sous corticothérapie, que proposez-vous?

- A. Aucune surveillance
- B. Surveillance de l'ADN
- C. Surveillance des transaminases
- D. Traitement préemptif**

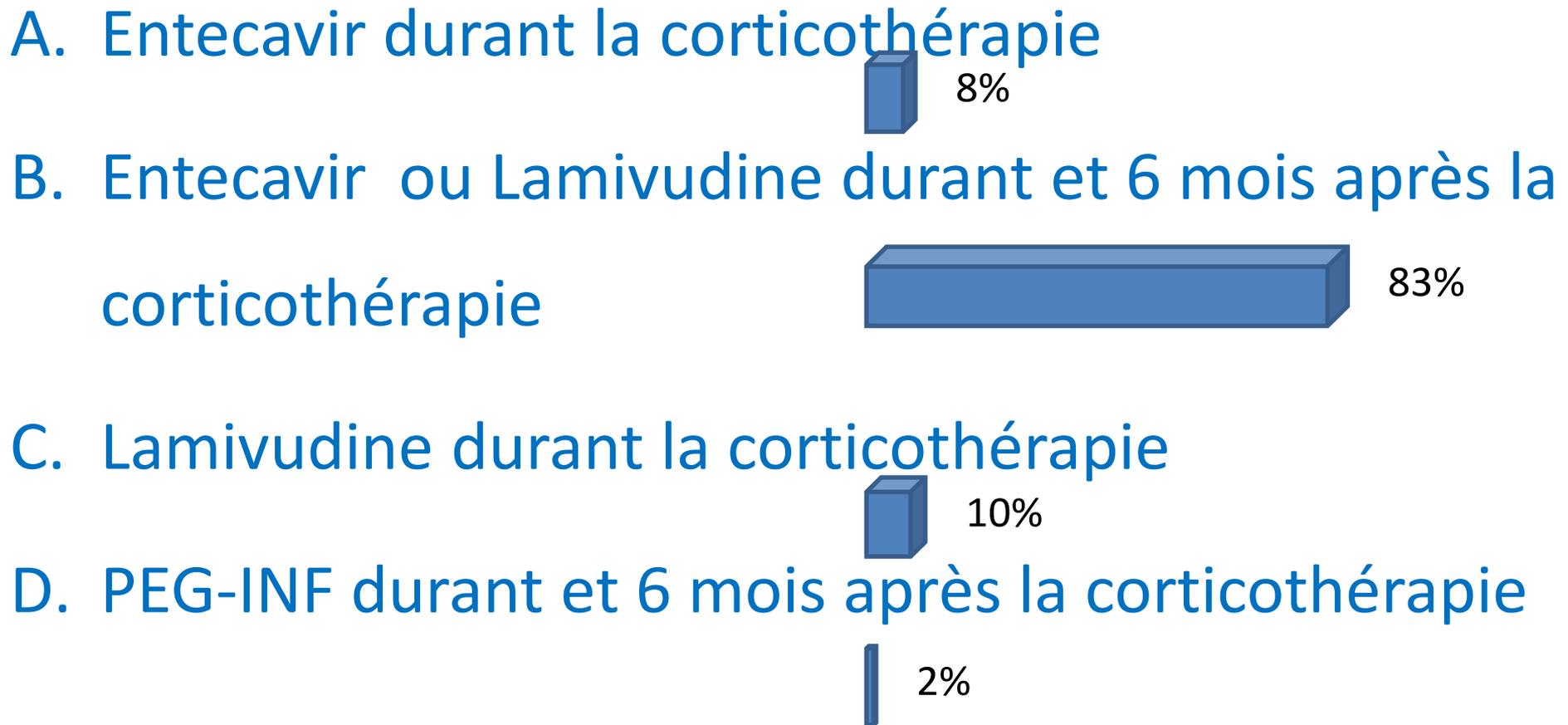
QS (5): Quel protocole proposez-vous?



59

- A. Entecavir durant la corticothérapie
- B. Entecavir ou Lamivudine durant et 6 mois après la corticothérapie
- C. Lamivudine durant la corticothérapie
- D. PEG-INF durant et 6 mois après la corticothérapie

QS (5): Quel protocole proposez-vous?



Traitement préemptif VHB : Quel traitement?

- 241 malades AgHBs (+) Lymphomes et Cancers solides

	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir
n	86	124	31
Réactivation	17 (20 %)	8 (6,5 %)	0
p	p = 0,01		p = 0,17
p	p = 0,01		

- Facteurs prédictifs indépendants : lymphome, ADN VHB
- ➔ **Telbivudine et entecavir semblent plus efficaces que la lamivudine pour prévenir la réactivation**

Traitement préemptif VHB : Quel traitement?

123 CAS DE LYMPHOME HBs (+)

	Lamivudine (n=89)	Entecavir (n=34)
HBV réactivation	20%	12%
Hépatite	12%*	0
Arrêt du ttt	20%*	6
Mortalité	1%	0

Traitement préemptif: Quel analogue?

- ☞ **Lamivudine:** le plus prescrit
mais risques de résistance !
 - ↪ **taux faible d'ADN VHB (< 2000 UI/ml)**
 - ↪ **durée courte**

- ☞ **Entécavir ou Ténofovir +++ :** rapidité d'action
 - ↪ **taux élevé d'ADN VHB (≥ 2000 UI/ml)**
ou ttt IS de longue durée / +ieurs cycles

Traitement préemptif: Modalités d'utilisation d'analogues?

- 👉 **Début** : Le premier jour du début du ttt par IS
- 👉 **Durée** : tout le traitement immunosuppresseur
- 👉 **Arrêt** : 6-12 mois après l'arrêt du traitement IS
(sauf si hépatite chronique B avérée avec
ADN VHB pré traitement > 2 000 UI/ml)

R-QS (5): Quel protocole proposez-vous?

- A. Entecavir durant la corticothérapie
- B. Entecavir ou Lamivudine durant et 6 mois après la corticothérapie**
- C. Lamivudine durant la corticothérapie
- D. PEG-INF durant et 6 mois après la corticothérapie

AGA Recommandation 2015

STRATIFICATION	Selon le statut virologique	
Selon l'immunosuppresseur	AgHBs (+) Et/ouADN	AgHBs (-) / Ac ant-HBc (+)
Anti-CD	OUI	OUI
Antracycline	OUI	DISCUTABLE
Anti-TNF	DISCUTABLE	DISCUTABLE
Inhibiteur de la TK/ Anti-Integrine Autres cytokines	DISCUTABLE	DISCUTABLE
Autres IS:AZA/MTX	NON	NON

OUI
DISCUTABLE
NON

AGA Recommandation 2015

STRATIFICATION	Selon le statut virologique	
	AgHBs (+) Et/ouADN	AgHBs (-) / Ac ant-HBc (+)
Corticothérapie		
dose forte – Modérée (>10mg/j) > 4semaines	OUI	DISCUTABLE
Dose Faible d (< 10mg/j) > 4semaines	DISCUTABLE	NON
Intra articulaire Durée inf à une semaine	NON	NON

OUI DISCUTABLE NON

CONCLUSION

Avant tout traitement immunosuppresseur,

- **Néphrologues et dialyseurs**
- **Rhumatologues**
- **Gastro-entérologues**
- **Hématologues**
- **et Cancérologues**



Dépister le VHB
et penser
au traitement
préemptif

Le message

Un petit traitement préemptif
vaut mieux qu'une **grosse** réactivation

MERCI