

Réactivation de l'hépatite B sous traitement immunosuppresseur

Emna Elleuch, Saba Gargouri,
Asma Tlijeni

Rencontres en infectiologie 14-

11-2015

Cas clinique

- Mr M.L , âgé de 41 ans
- Suivi en hématologie depuis octobre 2009 pour LLC

Chimiothérapie: FCR (Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab)

dernière cure: il y a 8 mois

- Il y a 10 jours: Fièvre, ballonnement abdominal, anorexie et vomissement

Cas clinique

- Examen physique:
 - Apyrétique
 - Ictère conjonctival franc
 - Abdomen souple, pas d'HSMG

Cas clinique

- Biologie:
 - ASAT/ALAT: 840 /1330 UI/l
 - Bil T : 200 $\mu\text{mol/l}$ à prédominance conjuguée
 - PAL: 130
 - TP: 21%
 - NFS: 4200/ 12/ 164000

Cas clinique

Bilan pré-thérapeutique (2009)		Résultat
Sérologie VHB	AgHBs	Négatif
	Anticorps anti-HBc	Positif
	Anticorps anti-HBs	< 10 UI/l
ADN VHB (PCR en temps réel) UI/ml		Non fait
Sérologie VHC		Négative
Sérologie VIH		Négative
ASAT/ALAT (UI/l)		30/35

Cas clinique

Interprétez le résultat de la sérologie VHB

- 1- Faux positif
- 2- Portage inactif de l'AgHBs
- 3- Hépatite virale B résolue avec perte des Ac anti-HBs
- 4- Hépatite virale B occulte
- 5- Fenêtre sérologique de l'hépatite B aigue

Cas clinique

Interprétez le résultat de la sérologie VHB

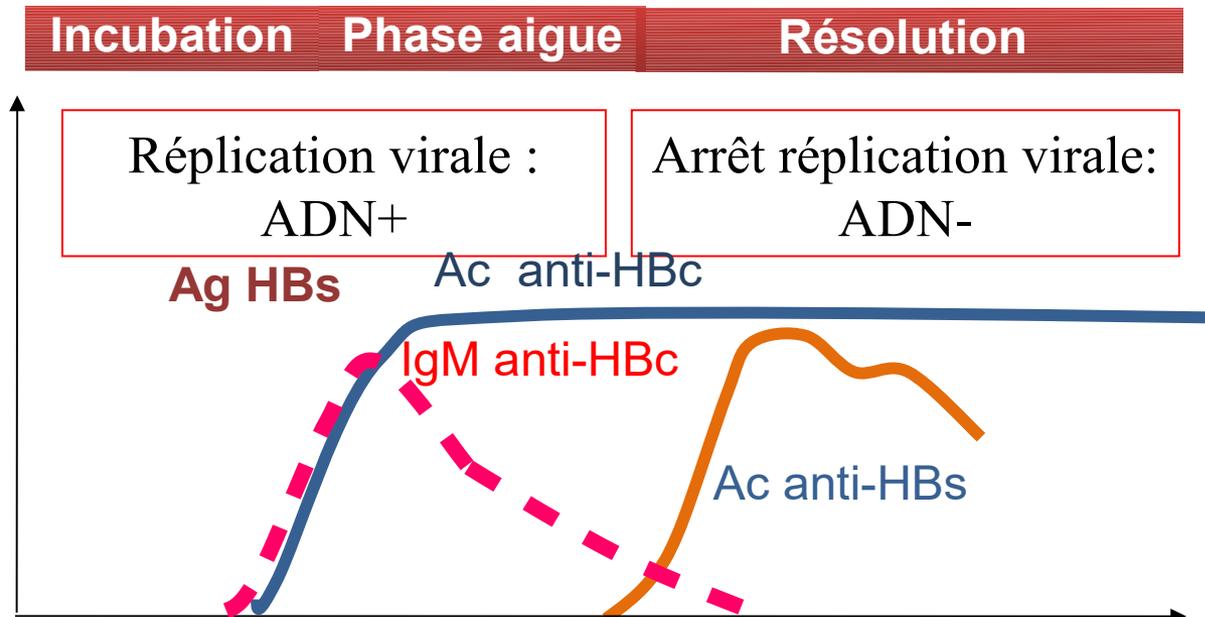
- 1- Faux positif
- 2- Portage inactif de l'AgHBs
- 3- Hépatite virale B résolue avec perte des Ac anti-HBs
- 4- Hépatite virale B occulte
- 5- Fenêtre sérologique de l'hépatite B aigue

Profil particulier:

AgHBs (-) / Ac anti-HBc (+) / Ac anti-HBs (-)

**Ac anti-HBc
isolés**

- **Faux positif: d'origine technique ou transfusionnelle**
- **Fenêtre sérologique: IgM anti-HBc (+)**



Profil particulier:

AgHBs (-) / Ac anti-HBc (+) / Ac anti-HBs (-)

**Ac anti-HBc
isolés**

- **Faux positif: d'origine technique ou transfusionnelle**
- **Fenêtre sérologique: IgM anti-HBc (+)**
- **Immunité ancienne: perte des Ac anti-HBs**
- **Infection chronique:**
 - **À réplication faible (hépatite B occulte): < 200 UI/ml**
 - **À mutants VHB dans le gène S**

Profil « Ac anti-HBc isolés » en rapport soit avec un faux positif soit avec un contact antérieur avec le VHB

2ème sérum

Cas clinique

Quels sont vos hypothèses diagnostiques ?

- 1- Hépatite virale A
- 2- Réactivation d'une hépatite virale B
- 3- Hépatite virale C aigue
- 4- Hépatite médicamenteuse
- 5- Surinfection Delta

Cas clinique

Quels sont vos hypothèses diagnostiques ?

- 1- Hépatite virale A
- 2- Réactivation d'une hépatite virale B
- 3- Hépatite virale C aigue
- 4- Hépatite médicamenteuse
- 5- Surinfection Delta

Cas clinique

Bilans		2009	2011
Sérologie VHB	AgHBs	Négatif	Positif
	IgM anti- HBc		Positif
	Ac anti- HBc totaux	Positif	
	Ag HBe		Négatif
	Ac anti-HBe		Positif
ADN VHB (PCR en temps réel) UI/ml		Non fait	2.01 x 10 ⁵
ASAT/ALAT (UI/I)		30/35	840 / 1330
Sérologies VHC , VHA		Négatives	Négatives
Sérologie VHD			Négative
Pas de prise médicamenteuse récente			

Cas clinique

Diagnostic final ?

- 1- Hépatite virale A
- 2- Réactivation d'une hépatite virale B
- 3- Hépatite virale C aigue
- 4- Hépatite médicamenteuse
- 5- Surinfection Delta

Cas clinique

Diagnostic final ?

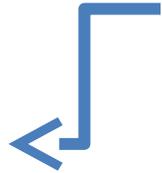
- 1- Hépatite virale A
- 2- Réactivation d'une hépatite virale B
- 3- Hépatite virale C aigue
- 4- Hépatite médicamenteuse
- 5- Surinfection Delta

Réactivation du VHB

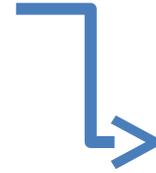
↑ brusque de la charge virale
(d'au moins 1 log₁₀ d'UI/ml)
ou
Apparition d'une répllication
du VHB (CV négative avant ttt)

±

↑ des transaminases (> 3N)



Surtout AgHBs (+)



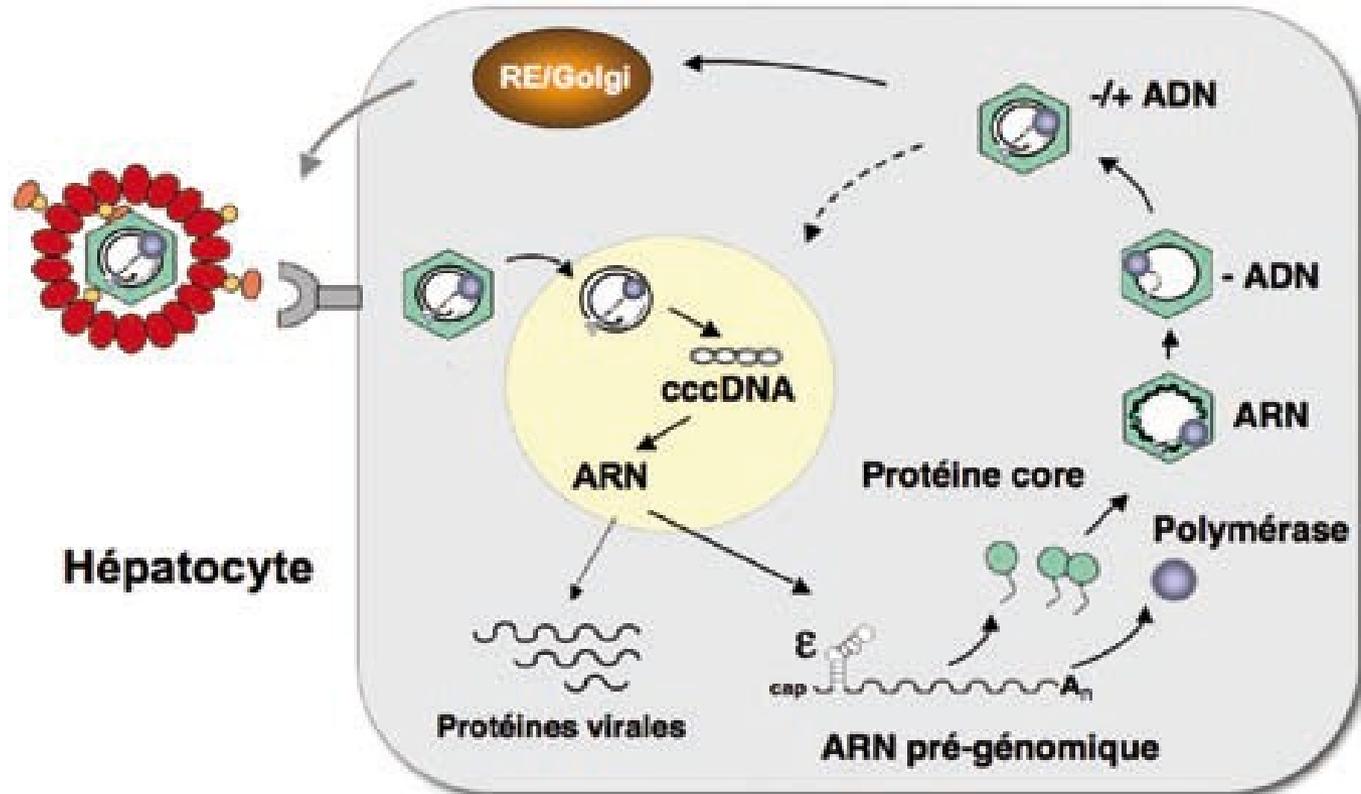
**Moins souvent
Ac anti-HBc isolés
Hépatite B résolue**

±

Séroréversion dans les
systèmes HBs +/- HBe

Réactivation du VHB

- ADN ccc du VHB n'est pas éliminé (persistance dans le noyau des hépatocytes).



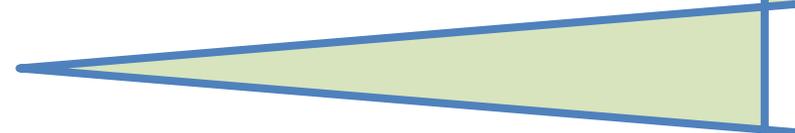
Physiopathologie de la réactivation VHB

Entre la fin du traitement et la réactivation VHB: **1-4 mois**

**1- Réplication virale intense:
avec élévation de la charge virale**



2- Hépatite aiguë avec élévation des transaminases



3- Résolution: normalisation des ALAT avec baisse de la charge virale

Réactivation du VHB

```
graph TD; A[Réactivation du VHB] --> B[Spontanée]; A --> C[Immunosuppression]; C --> D[Iatrogène]; C --> E[Pathologique]; D --- D_list["- Chimiothérapie<br>- Greffe d'organes solides ou de MO<br>- Corticoïdes<br>- Ac monoclonaux"]; E --- E_list["- VIH<br>- Déficit immunitaire primitif<br>- Déficit immunitaire acquis..."];
```

Spontanée

Immunosuppression

Iatrogène

- Chimiothérapie
- Greffe d'organes solides ou de MO
- Corticoïdes
- Ac monoclonaux

Pathologique

- VIH
- Déficit immunitaire primitif
- Déficit immunitaire acquis...

Patients à risque de réactivation du VHB sous chimiothérapie ?

- 1- Ag HBs +, ADN VHB +
- 2- Ag HBs +, ADN VHB -
- 3- Ag HBs -, Ac anti HBc +, Ac anti HBs +
- 4- Ag HBs -, Ac anti HBc +, Ac anti HBs -
- 5- Ag HBs -, Ac anti HBc -, Ac anti HBs +

Patients à risque de réactivation du VHB sous chimiothérapie ?

1- Ag HBs +, ADN VHB +

2- Ag HBs +, ADN VHB -

3- Ag HBs -, Ac anti HBc +, Ac anti HBs +

4- Ag HBs -, Ac anti HBc +, Ac anti HBs -

5- Ag HBs -, Ac anti HBc -, Ac anti HBs +

Risque de réactivation

Ag HBs +
ADN +

Ag HBs +
ADN -

Ag HBs -
Ac HBs -
Ac HBc +

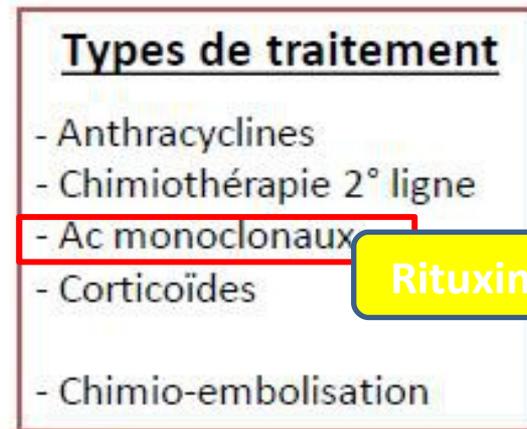
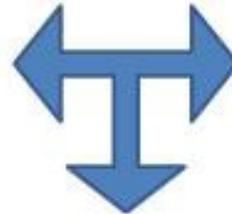
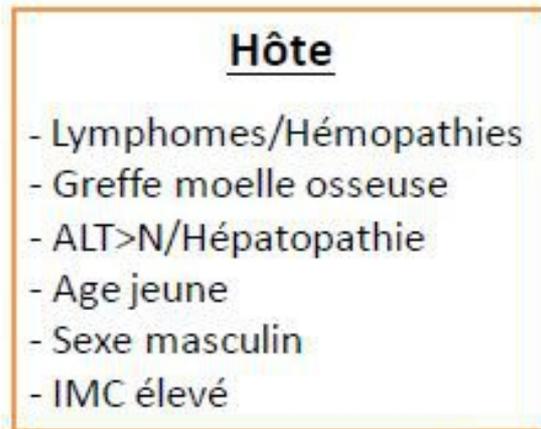
Ag HBs -
Ac HBs +
Ac HBc +

Risque de réactivation

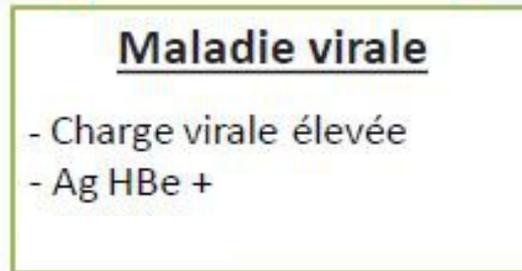
Réactivations	46%
Hépatites	33%
Décompensations	13%
Décès	5%

Réactivations 5%

Facteurs de risque de réactivation au cours des chimiothérapies



Rituximab

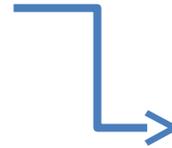
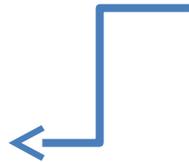


Rituximab

Ac monoclonal anti-lymphocytes B CD20 +



Apoptose des LB



↳ Production des Ac
neutralisants

Réponse cytotoxique
CD8+ réduite

Effondrement de la réponse
immunitaire anti-VHB

Rituximab

Patients avec LNH et AgHBs – (n = 314)
Traités par chimiothérapie incluant Rituximab

antiHBs + et/ou antiHBc + et ADN du VHB – (n = 51)

antiHBc + (n = 16)

Réactivation
3 / 16

antiHBs + (n = 8)

Réactivation
0 / 8

antiHBc + et
antiHBs + (n = 27)

Réactivation
3 / 27

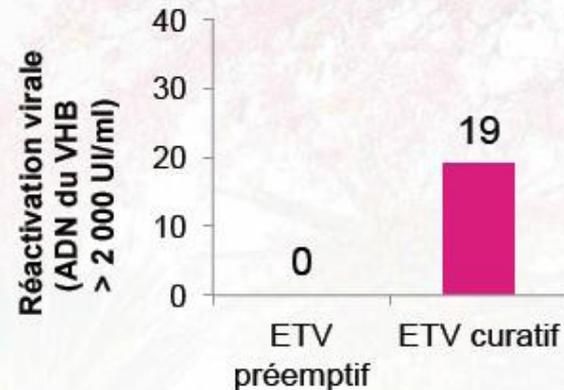
Rituximab

compte-rendu d'après
EASL 2012 47th Annual Meeting of
the European Association
for the Study of the Liver
Barcelone - 18-22 avril 2012

Hépatite B : étude randomisée chez des malades AgHBs- anti-HBc+ recevant du rituximab pour un lymphome

- ✓ Patients avec lymphome non hodgkinien CD20+
- ✓ Traités par chimiothérapie incluant du rituximab
- ✓ Patients AgHBs – et anti-HBc + randomisés en 2 groupes : ETV préemptif vs ETV curatif

	Entécavir préemptif (n = 33)	Entécavir curatif (n = 32)
Âge (ans)	63	68
AntiHBs + (%)	78	65
ALAT (UI/l)	25	32
ADN du VHB + (%)	45	38



→ Cette étude confirme le risque de réactivation virale chez les malades anti-HBc avec ou sans antiHBs traités par rituximab et la nécessité d'un traitement préemptif

Cas clinique

- Le patient a été traité par entécavir 0.5 mg/j
- Bilan de contrôle (1 semaine après sortie):
 - ASAT/ALAT: 178/187 UI/l
 - bil T: 106 $\mu\text{mol/l}$
 - PAL : 183
 - NFS:7600/16/127000
 - TP: 54.3%
- Perdu de vue ...

CAT face à la positivité des AC anti HBC avant la chimiothérapie ?

- 1- Surveillance des transaminases tous les mois durant la chimiothérapie
- 2- Refaire une 2 ème sérologie du VHB
- 3- Demander une charge virale
- 4- Traiter d'emblée par Lamivudine avant la chimiothérapie
- 5- Traiter d'emblée par Entécavir avant la

CAT face à la positivité des AC anti HBe avant la chimiothérapie ?

- 1- Surveillance des transaminases tous les mois durant la chimiothérapie
- 2- Refaire une 2^{ème} sérologie du VHB
- 3- Demander une charge virale
- 4- Traiter d'emblée par Lamivudine avant la chimiothérapie
- 5- Traiter d'emblée par Entécavir avant la

En Pratique

Traitement immunosuppresseur programmé



Sérologie VHB (AgHBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs)



AgHBs (-)
Ac anti-HBc (-)
Ac anti-HBs (-)

AgHBs (-)
Ac anti-HBc (-)
Ac anti-HBs (+)



Pas de risque de réactivation
Vaccination anti-VHB à faire



Pas de risque de réactivation
Vaccination anti-VHB efficace

En Pratique

Traitement immunosuppresseur programmé

Sérologie VHB (AgHBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs)

AgHBs (+)

ADN VHB (+)

TTT pré-emptif par NUCs pendant et 12 mois après
arrêt du ttt

ADN <2000 UI/ml
Courte durée de ttt

Lamivudine

ADN \geq 2000 UI/ml et/ou
Longue durée/cycles
répétés de ttt

Entécavir ou Ténofovir

En Pratique

Traitement immunosuppresseur programmé



Sérologie VHB (AgHBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs)



AgHBs (-)
Ac anti-HBc (+)
+/-Ac anti-HBs



ADN VHB (+)

En Pratique

Traitement immunosuppresseur programmé

Sérologie VHB (AgHBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs)

AgHBs (+)

AgHBs (-)
Ac anti-HBc (+)
Ac anti-HBs (-)

ADN VHB (+)

TTT pré-emptif par NUCs pendant et 12 mois après
arrêt du ttt

ADN <2000 UI/ml
Courte durée de ttt

ADN ≥ 2000 UI/ml et/ou
Longue durée/cycles
répétés de ttt

Lamivudine

Entécavir ou Ténofovir

En Pratique

Traitement immunosuppresseur programmé

Sérologie VHB (AgHBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs)

AgHBs (-)
Ac anti-HBc (+)
+/-Ac anti-HBs

ADN VHB (-)

Surveillance (ALAT et ADN VHB)/1-3
mois

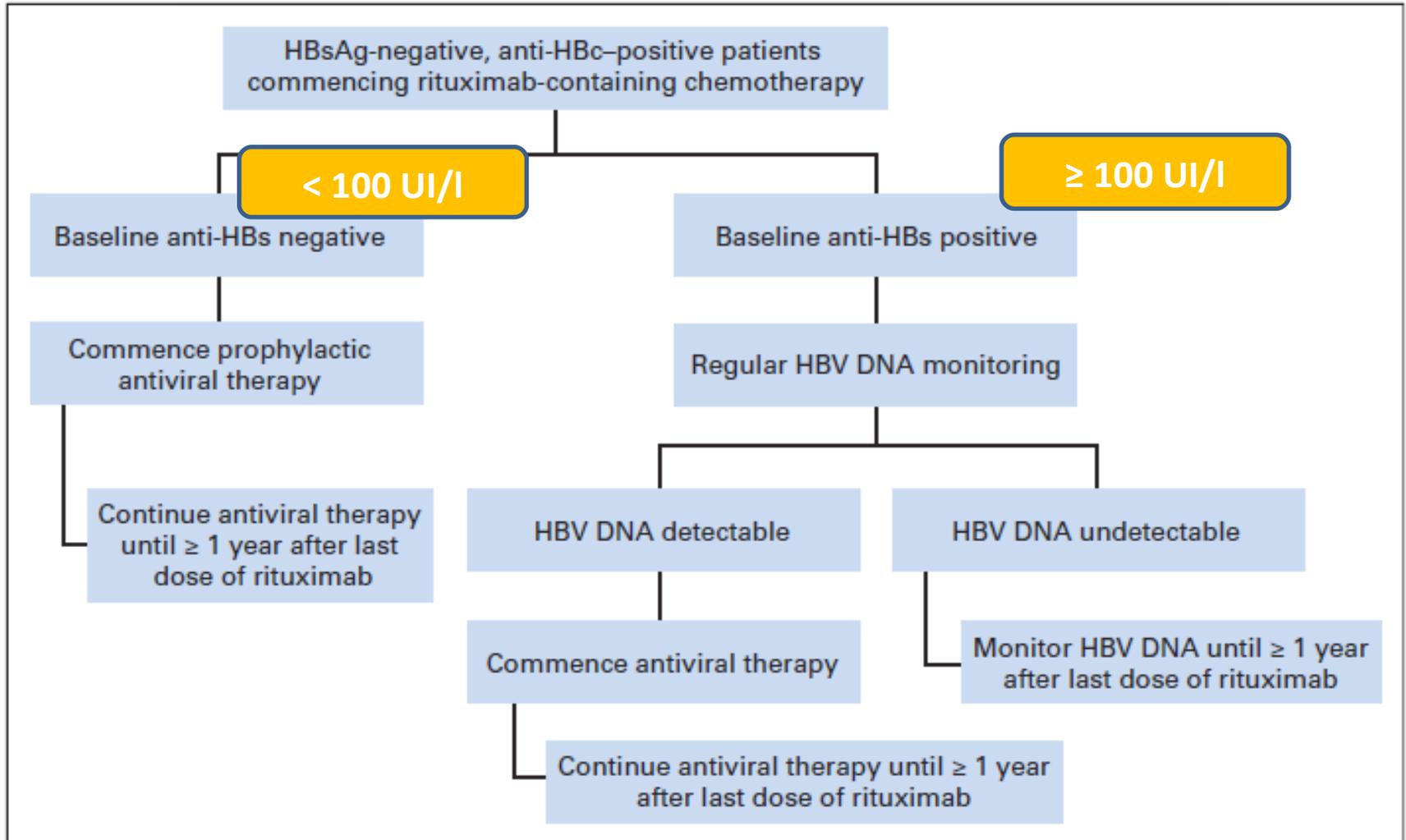
TTT par NUC si confirmation
de la réactivation avant même
l'élévation ALAT

Rituximab

Greffe de MO ou
cellules souches

TTT Lamivudine
(durée non précisée)

Algorithme de prise en charge proposé pour les patients AgHBs -, Ac anti-HBc +, candidats à un ttt par Rituximab



*Journal of clinical oncology 2014, Seto W
Journal of medical virology 2015, Cho Y*

A retenir

- Dépistage systématique de l'infection par le VHB avant toute immunodépression programmée
- Demander une sérologie complète du VHB (Ag HBs, Ac anti HBc, Ac anti HBs)
- Si sérologie négative → vacciner

Merci!

