

Réactivation virale B : Facteurs de risque et prévention.

Viral B reactivation: risk factors and prevention

Leila Mouelhi, Fatma Houissa, Haifa Mekki, Taoufik Najjar.

*Service de gastroentérologie. Hôpital Charles Nicolle.Tunis
Université Tunis El Manar.Tunis.Tunisie.*

R É S U M É

Prérequis : La réactivation virale B est associée à des formes graves mortelles .Il existe des populations à risque avec une possibilité de prévention par un traitement préemptif.

Buts : Etablir le diagnostic d'une réactivation virale B, identifier les patients à risque de réactivation et déterminer les moyens de prévention de la réactivation virale B.

Méthodes : revue de la littérature

Résultats : le diagnostic de la réactivation n'est pas consensuel. Il est évoqué devant une augmentation rapide des transaminases avec des ALAT supérieur à 5–10 fois la normale ou supérieur à 3 fois la valeur de base, une réascension de l'ADN, une réapparition des anti Hbc de type IgM avec le plus souvent un titre faible et/ou une réversion Hbs. La réactivation dépend du type de traitement et du statut viral B. Elle a été décrite sous chimiothérapie pour des tumeurs solides en particulier du sein, en hématologie et augmente avec le recours aux anticorps monoclonaux (anti-CD20). Sous anti-TNF α la réactivation est possible avec un délai variable de la 1ère à la 12ème perfusion. Le risque est plus important chez les patients Ag Hbs positif et corrélé à la virémie. Toutefois les patients ayant une hépatite B occulte ou même une hépatite guérie sont à risque de réactivation.

Conclusion : La réactivation virale est une situation fréquente depuis l'utilisation plus large des immunosuppresseurs, de l'anti-TNF α et le recours aux anticorps monoclonaux. La détermination du statut viral B initiale par une sérologie est indispensable, afin d'indiquer soit une surveillance soit un traitement préemptif.

Mots-clés

Réactivation virale B, chimiothérapie, B occulte, anticorps monoclonaux, anti-TNF α , traitement préemptif.

S U M M A R Y

Background: The viral B reactivation is associated to deadly serious forms. There exist populations suffering this risk yet with a possibility of prevention through a pre-emptive treatment.

Purposes: Establishing the diagnosis of a viral B reactivation. Identifying the patients with risk of exposure to viral B reactivation and implementing the means of prevention of viral reactivation.

Methods: literature review

Results: the diagnosis of reactivation is not consensual. It is evoked facing a fast increase of aminotransferases with the ALAT superior to 5–10 times normal or superior to 3 times the basic value, an ascension of the HBV DNA within the serum, a reappearance of anti Hbc of IgM type with, most often, a weak title and /or a reversion Hbs. The reactivation depends on the type of treatment and of the viral B status. It was described under chemotherapy concerning the solid tumors particularly that of the breast, in haematology and increases with the resort to monoclonal antibody (anti-CD20). Under anti-TNF α a reactivation is possible within a variable deadline from the 1st to the 12th perfusion. Besides the type of treatment, the risk is more important with the patients Ag Hbs positive and correlated with the viremia. However, the patients having an occult hepatitis B or even a recovered from hepatitis are equally exposed to the risk of reactivation.

Conclusion: viral reactivation is frequent since the larger use of immunosuppressive therapy, anti-TNF α and monoclonal antibody. The determination of the initial viral B status by a serology is indispensable. In order to indicate either surveillance or a pre-emptive treatment.

Key - words

Viral B reactivation, chemotherapy, occult hepatitis B, monoclonal antibody, anti-TNF α , pre-emptive treatment

L'infection virale B représente un problème de santé publique mondiale et l'infection chronique touche environ 350 millions d'individus. Cette prévalence est variable de 20% et de moins de 1% respectivement en Asie-Pacifique et en Australie [1-2].

Au cours de l'infection chronique B, on distingue d'une part les patients Ag Hbs positifs et d'autre part les patients AgHbs négatif associé à un antiHbc positif pouvant correspondre à une hépatite B occulte. Cette dernière est définie par la persistance du génome virale dans le foie et dans certains cas dans le sérum de sujets Ag HBS négatif. Ainsi l'hépatite B occulte est caractérisée par un AgHbs(-), AntiHbc(+) et antiHbs(-) avec une virémie détectable [3]. L'hépatite B occulte est potentielle lorsque la virémie est indétectable et ou lorsque l'anti-Hbs est positif [4].

Au cours de l'évolution des infections chroniques par le virus de l'hépatite B (VHB) des réactivations sont possibles spontanément ou suite à un traitement immunosuppresseur.

BUTS

- 1- Etablir le diagnostic d'une réactivation virale B.
- 2- Identifier les patients à risque de réactivation virale B.
- 3- Déterminer les moyens de prévention de la réactivation virale.

MÉTHODES

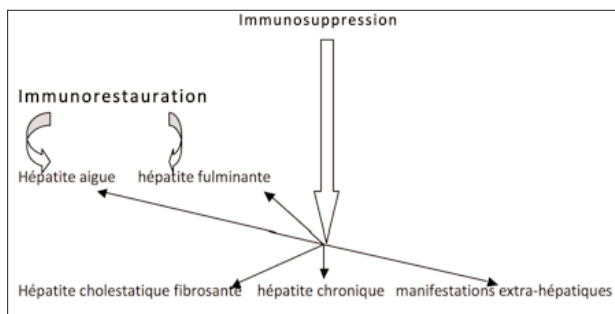
Nous avons procédé à une revue de la littérature en utilisant les bases de données Pub Med et cochrane Database, recherchant les articles originaux et les mises au point en langue française et anglaise. Les mots clés utilisés étaient : Réactivation virale B, chimiothérapie, B occulte, anticorps monoclonaux, anti-TNF α , traitement préemptif.

RÉSULTATS

1- Diagnostic d'une réactivation virale B :

Le spectre clinicobiologique de la réactivation est variable allant d'une augmentation isolée de la virémie et ou des transaminases jusqu'aux formes fulminantes mortelles. Ces formes sévères sont rencontrées essentiellement à la phase d'immuno restauration au décours de l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur. Ailleurs, la réactivation peut se traduire par une aggravation des lésions de fibrose ou la survenue d'une décompensation [5-6] (schéma1).

Schéma 1 : conséquence de la réactivation virale B sous traitement immunosuppresseur [5].



Selon Kumar et al [6] il n'y avait pas de différence clinicobiologique significative entre une hépatite aiguë B et une réactivation virale B. Sur le plus virologique la réactivation est caractérisée par l'absence des antiHbc de type IgM ou un titre le plus souvent faible. Dans le groupe hépatite aiguë (groupe1) tous les patients avaient des anti-HBC de type IgM vs 76.6 % dans le groupe réactivation (groupe2) avec un titre <1 /1000 dans 61% des cas. Quatre vingt seize pourcent des patients du groupe 1 avaient une virémie <0.5 pg/ml alors que 86.73% des patients du groupe 2 avaient une virémie >0.5 pg/ml (P .001). Kanaan et al [7] ont analysés rétrospectivement la réactivation chez 93 patients avec une infection résolue (Ag HBS négatif, anti-HBc positif, anti-HBS positif ou négatif). Six patients ont développé une réversion Hbs avec réapparition de l'AgHbs. Un patient parmi les six avait des anticorps anti- Hbs positifs. La perte des anti-Hbs était corrélée à un titre inférieur 100U/ml.

Au final, le diagnostic de la réactivation n'est pas consensuel pouvant être évoqué devant :

- Une augmentation rapide des transaminases avec des ALAT supérieurs à 5–10 fois la normale ou supérieure à 3 fois la valeur de base.
- Une réascension de ADN du VHB dans le sérum.
- Une apparition des anti Hbc de type IgM inconstante avec le plus souvent un titre faible.
- Une réversion Hbs avec disparition des anticorps Anti Hbs et réapparition de l'Ag Hbs.

2- facteurs de risque de réactivation :

a- la chimiothérapie:

Le risque de réactivation est de 14 à 41% chez des patients AgHbs positifs sous chimiothérapie pour une tumeur solide (tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques clinique du lupus au Bénin

Etude	Cancer	Réactivation	Facteurs de risque
Yeo W[8] : prospective 41 patients AgHBS+	Cancer du sein	41%	Pas de facteurs identifiés
Kim MK[9]: retrospective 111 patients AgHBS+	Cancer du sein	20.7%	Analyse univariée: Age>47ans Stéatose ou cirrhose à l'échographie
Alexopoulos CG[10]: Prospective 920 patients 54 patients AgHBS+	Cancers divers	14%	Non étudiées
Yeo W[11]: Prospective 626 patients 78 patients AgHBS+	Cancers divers	19%	Analyse univariée Age jeune AgHBe+ Lymphome
Zhong S [12]: 41 patients AgHBS+	Cancer du sein	41%	Analyse univariée PCR en temps réel 3 copies/ml pré chimiothérapie.
Yeo W[13]: Prospective 138 patients AgHBS+	Cancers divers	26%	Analyse multivariée Lymphome ou cancer du sein Anthracyclines Corticoïdes PCR en temps réel > 2.9 copies/ ml pré chimiothérapie.

Le cancer du sein est associé à un risque plus élevé de réactivation. Certains auteurs ont rapporté un sur risque chez les patients traités par corticothérapie. En effet, il existe une corrélation positive entre le risque de réactivation et le traitement par les anthracyclines associés aux corticoïdes dans une étude prospective [9-13]. Une virémie détectable est associée également à un risque de réactivation. Par conséquent, la réactivation virale B est multifactorielle. Un modèle mathématique prédictif de réactivation a été suggéré incluant des facteurs viraux et le type de traitement prescrit [13].

En hématologie la fréquence de l'Ag Hbs est élevée de 8.8 à 12.2% avec un risque de réactivation sous chimiothérapie plus important que pour les tumeurs solides. Il est de 21–67% avec une mortalité de 20% et augmente avec le traitement par les anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab) [14]. Quatre vingt pour cent des patients AgHbs positif sous rituximab ont présenté une réactivation selon Pei et al [15]. Ce risque est de 3.3% chez les patients ayant une infection B occulte [16]. L'incidence est plus élevée dans le groupe rituximab et stéroïdes (12.2%) vs les autres protocoles de chimiothérapie (1%). En cas de transplantation des cellules souches hématopoïétiques (HSCT) ce risque est de 50% au moment de la cytoréduction. Après HSCT le risque est plus important chez les patients AgHbs + et si la virémie est > copies /ml [17].

b- Traitement biologique : l'incidence de la réactivation est de 38% chez les patients AgHbs + et traités par anti- $\text{TNF}\alpha$ [18]. Dans une revue de la littérature concernant des patients japonais suivis en rhumatologie traités par corticothérapie (0.5 mg/kg /j de prednisone), un traitement immunosuppresseur ou biologique (infliximab, etanercept, adalimumab, tocilizumab, abatacept, et golimumab), 7.8 % des patients ayant une infection résolue ont développé une réactivation virale [19]. La réactivation sous infliximab à la dose 3-5 mg/kg pour une pathologie rhumatismale ou une maladie de crohn, se traduit par une augmentation de la virémie, des perturbations du bilan hépatique et même un tableau d'hépatite aigue pouvant être fulminante. Le délai est variable de la 1ère à la 12ème perfusion et même deux à 3 mois après arrêt du traitement [20].

Dans une revue plus récente qui a colligé 35 cas de réactivation chez des patients Ag Hbs+ et suivis pour une maladie de crohn ou une maladie rhumatismale, la réactivation était plus fréquente sous infliximab (48,6%) versus etanercept (34,3%) ou adalimumab (17,1%). Le délai moyen de survenu après infliximab était après la 4ème perfusion alors qu'elle apparaît après 4-6 mois d'etanercept et 13-18 après adalimumab. Les réactivations symptomatiques étaient plus souvent observées sous infliximab avec deux décès parmi 17 patients. L'augmentation des transaminases et de la virémie étaient plus importantes sous infliximab [21].

Pour le rituximab, du fait de son utilisation récente en rhumatologie et d'un dépistage systématique de l'infection B avant traitement un seul cas de réactivation a été décrit [22].

3- Prévention de la réactivation virale B : La lamivudine est le traitement le plus utilisé dans la prévention de la réactivation virale B. Une revue de la littérature publiée en 2006 ayant inclus des patients AgHbs positifs sous chimiothérapie a trouvé un taux de réactivation faible chez les patients ayant reçu la lamivudine à la dose de 100mg/j (0-24%) vs 29-56% dans le groupe contrôle. Aucun cas de résistance n'a été décrit ni de toxicité [23]. Dans une 2ème revue de la littérature plus récente en 2008 regroupant 14 études ayant inclus 275 patients sous chimiothérapie et lamivudine, le risque relatif (RR) de réactivation était de 0-0.2%. Aucun cas d'insuffisance hépatique n'a été décrit dans le groupe lamivudine. L'interruption de la chimiothérapie était moins fréquente dans le groupe lamivudine (groupe contrôle 39.4% versus groupe lamivudine 17.3%) [24].

Pour le rituximab l'efficacité du traitement préemptif chez les malades AgHbs+ est comparable à ceux sous chimiothérapie conventionnelle [25]. Sous anti $\text{TNF}\alpha$ le risque de réactivation sous lamivudine est de 14% versus 69% en absence de traitement préemptif [26]. Dans une étude plus récente prospective incluant 14 patients recevant un traitement préemptif en association avec un anti $\text{TNF}\alpha$ seulement un patient a présenté une réactivation. Elle était secondaire à l'émergence de souche résistante à la lamivudine après 3 ans de traitement combiné lamivudine –etanercept [27].

Selon les recommandations de l'EASL 2012 tous candidats à un traitement immunosuppresseur ou une chimiothérapie doit avoir un dépistage de l'infection virale B. Un traitement préemptif doit être démarré avant et poursuivi 12 mois après l'arrêt de la chimiothérapie ou le traitement immunosuppresseur (niveau de preuve A1). La lamivudine est indiquée si la virémie est inférieure à 2000 IU/ml avec une immunosuppression de courte durée (niveau de preuve B1). L'entécavir ou le tenofovir sont indiqués si la virémie est supérieure à 2000 u/ml et ou une immunosuppression prolongée (niveau de preuve C1). Les patients ayant été en contact avec le VHB quelque soit le statut anti-Hbs doivent être surveillés par un dosage des transaminases et de la virémie tous les un à trois mois (niveau de preuve C1). Certains experts recommandent un traitement prophylactique systématique chez les patients recevant le rituximab ne pouvant pas être surveillé d'une façon rapprochée (niveau de preuve C2) [3].

CONCLUSION

La réactivation virale B est une situation fréquente surtout depuis l'utilisation plus large des immunosuppresseurs, de l'anti- $\text{TNF}\alpha$ et le recours au rituximab. Du fait du risque d'insuffisance hépatocellulaire grave parfois mortelle, la détermination du statut virale B est indispensable, afin d'indiquer soit une surveillance soit un traitement préemptif.

Références

1. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *New England Journal of Medicine* 2004; 350:1118–29.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of Viral Hepatitis* 2004; 11:97–107.
3. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
4. Giovanni R, Pollicino T, Cacciola I, Giovanni S. occult hepatitis B virus infection. *J of Hepatology* 2007; 46 : 160–170.
5. Pol S .Management of HVB in immunocompromised patients. *Liver International* 2013 :182-87.
6. Kumar M, Jain S, Sharma BC, Sarin SK. Differentiating Acute Hepatitis B from the First Episode of Symptomatic Exacerbation of Chronic Hepatitis B. *Dig Dis science* 2006; 51: 594-99.
7. Kanaan N, Kabamba b, Maréchal C, Pirson Y, Beguin C, Goffin E, Hassoun Z. Significant rate of hepatitis B reactivation following kidney transplantation in patients with resolved infection. *J of Clin Virol* 2012 ; 55: 233– 238
8. Yeo W, Chan PK, Hui P, Wing MH, Kwok CL, Wing HK, Sheng Z, and Johnson PJ. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *Journal of Medical Virology* 2003;70:553–61
9. Kim MK, Ahn JH, Kim SB,YS Im, SI Lee, SH Ahn,BH Son, G Gong, HH Kim, and W K Kim. Hepatitis B reactivation during adjuvant anthracycline-based chemotherapy in patients with breast cancer: a single institution's experience. *Korean Journal of Internal Medicine* 2007;22:237–43.
10. Alexopoulos CG, Vaslamatzis M, Hatzidimitriou G. Prevalence of hepatitis B virus marker positivity and evolution of hepatitis B virus profile, during chemotherapy, in patients with solid tumours. *British Journal of Cancer* 1999;81:69–74.
11. Yeo W, Chan PKS, Zhong S, Ho WM, Steinberg JL, Tam JS, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307.
12. Zhong S, Yeo W, Schroder C, Chan P, Wong W, Ho WM, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Viral Hepat* 2004;11:55-59.
13. Yeo W, Zee B, Zhong S, Chan PKS, Wong WL, Ho WM, Ho WM, Lam KC, JohnsonPJ. Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *BrJ Cancer* 2004;90:1306-1311.
14. Marzano A, Angelucci E, Andreone P, Brunetto M, BrunoR, Burra P, Caraceni P, Daniele B, Di Marcoh V, Fabrizi F, Fagioli S , Grossi P, LamperticoP, Meliconim R, Mangia A, M. Puoti O, Raimondop G, Smedile A. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007;39: 397–408.
15. Pei SN, Chen CH, Lee CM, Wang MC, Ma MC, Hu TH, Kuo CY. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Annals of Hematology* 2009;89:255–62.
16. Hui CK, Cheung WW, Zhang HY, Au WY, Yueng YH, Leung AY. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59–68.
17. Mandalà M, Fagioli S, Francisci D, Bruno R , Merelli B, Pasulo L, Tondini C, Labianca R, Roila F. Hepatitis B in immunosuppressed cancer patients: Pathogenesis, incidence and prophylaxis . *Critical Reviews in Oncology Hematology* in press.
18. Ramos-Casals M. Therapy: are TNF blockers safe for patients with hepatitis B virus infection? *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:618–20.
19. Masayoshi H, Satoshi M, Toshihide M, Takao K, Nobuyuki M. A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive Therapy. *Mod Rheumatol DOI* 10.1007/s10165-012-0810-y in press.
20. [MB Carroll , MI Bond. Use of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Chronic Hepatitis B Infection. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38:208-217.
21. MB Carroll , MA Forgione. Use of tumor necrosis factor inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol* 2010 ; 29:1021–1029.
22. Pyrasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T, Chatzimichailidou S, Triantafyllou A, Aslanidis S. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 31:403–4.
23. HE Kohrt,DL Ouyang,EB Keffe. Systematic review: lamivudine prophylaxis for chemotherapy induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1003–1016.
24. R Loomba, A Rowley, R Wesley, T. J Liang, J H Hoofnagle, F Pucino, G Csako. Systematic review: The effect of preventive Lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-528.
25. D Vassilopoulos. Should we routinely treat patients with autoimmune/rheumatic diseases and chronic hepatitis B virus infection starting biologic therapies with antiviral agents? Yes. *European Journal of Internal Medicine* 2011;22 :572–575.
26. [Zingarelli S, Frassi M, Bazzani C, Scarsi M, Puoti M, Airo P. Use of tumor necrosis factor-alpha-blocking agents in hepatitis B virus-positive patients: reports of 3 cases and review of the literature. *J Rheumatol* 2009;36:1188–94.
27. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1352–5.