

À PROPOS DE L'AUTEUR

Hemant Shah, MD, MScCH, HPTE

Le Dr Hemant Shah est professeur adjoint, hépatologue généraliste et clinicien-éducateur à la Francis Family Liver Clinic et à l'Hôpital général de Toronto. Il se concentre sur les maladies hépatiques virales et il est très actif dans le domaine de l'enseignement. En plus des soins cliniques, le Dr Shah participe activement à des projets visant à développer des modèles de soins innovants contre l'hépatite virale et la stéatose hépatique, à faire progresser la collaboration interprofessionnelle et à améliorer le niveau de savoir des médecins de famille et des spécialistes. Le Dr Shah est l'un des dirigeants d'Echo Liver Ontario et l'un des principaux coauteurs des Lignes directrices du consensus canadien sur l'hépatite C qui ont été publiées en 2018 dans le JAMC. Ses sessions d'enseignement jouissent d'une excellente renommée. Il a été le tout premier lauréat du prix d'excellence de l'Association canadienne pour l'étude du foie, qui visait à souligner sa contribution à l'enseignement médical à l'échelle nationale.



PRISE EN CHARGE DE L'HÉPATITE VIRALE CHEZ LES PATIENTS IMMUNODÉPRIMÉS : CE QUE LE DERMATOLOGUE DOIT SAVOIR

Avec la multiplication des thérapies immunomodulatrices et biologiques disponibles pour combattre les affections cutanées, qu'elles soient courantes ou rares, les dermatologues prescripteurs doivent de plus en plus tenir compte des effets indésirables que ces médicaments peuvent avoir. La réactivation de l'hépatite virale, qui peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes, est un effet indésirable grave¹. Le risque de réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) peut être réduit au minimum par une évaluation minutieuse avant l'instauration du traitement immunosuppresseur.

Exemple de cas

Un homme de 46 ans d'ascendance chinoise vous consulte sur recommandation aux fins d'évaluation d'un cas de psoriasis réfractaires aux agents topiques. Après une évaluation minutieuse, vous recommandez un traitement par adalimumab. Les analyses sanguines effectuées avant l'instauration du traitement révèlent qu'il est atteint d'une infection chronique par le VHB (AgHBs positif, anti-HBs négatifs, anti-HBc positifs). Comment procéder?

Antécédents naturels de l'infection par le VHB

L'infection chronique par le VHB est le plus souvent acquise lors d'une exposition à la naissance. À l'échelle mondiale, on estime à près de 300 millions le nombre de personnes infectées. Mais à peine 10 % des cas sont diagnostiqués². Après l'exposition à la naissance, l'infection passe à un stade immunotolérant caractérisé par une charge virale élevée, une alanine-aminotransférase (ALT) normale et l'absence de fibrose hépatique. Après la phase d'immunotolérance, les patients présentent généralement une phase de clairance immunitaire caractérisée par une fluctuation de la charge virale et de l'ALT, et une accumulation possible de fibrose. Après la clairance immunitaire, les patients peuvent entrer dans une phase de contrôle immunitaire caractérisée par une faible charge virale, une ALT normale et une réponse immunitaire de l'hôte qui le protège contre la fibrose hépatique³. Elle se manifeste toutefois plus tard chez les patients adultes.

Critères de réactivation du VHB

Le VHB est non cytopathique, et les conséquences de l'infection sont déterminées par les réponses adaptatives des lymphocytes T et B⁴. L'inflammation est le résultat de la réponse immunitaire. Bien qu'ils développent un contrôle immunitaire, les patients conservent un réservoir de VHB persistant, sous forme de virus entier ou sous forme d'ADN circulaire (ADNc) fermé par covalence, parfois appelé VHB résolu ou latent. Les médicaments qui suppriment le fonctionnement immunitaire général ou les voies hôtes spécifiques qui modifient le contrôle immunitaire du VHB peuvent nuire à ce contrôle immunitaire et produire une

| État clinique du VHB | AgHBs | Anti-HBs | Anti-HBc |
|--|-------|----------|----------|
| Infection | + | -/+ | + |
| Immunsation (par immunsation) | - | + | - |
| Résolution (Immunité naturelle) | - | -/+ | + |
| Absence d'infection Absence d'immunsation | - | - | - |

Tableau 1 Interprétation des résultats du test de dépistage du VHB.

réactivation clinique.

La réactivation est définie comme une augmentation rapide du niveau d'ADN du VHB, soit d'au moins 100 fois, chez les sujets qui présentaient déjà une concentration d'ADN détectable, ou la réapparition virale du VHB chez ceux qui ne présentaient aucune charge virale au préalable. Lorsque cette réactivation se produit, elle peut être suivie d'une augmentation de la concentration d'ALT et d'aspartate aminotransférase (AST). Les conséquences cliniques comprennent une résolution spontanée ou une lésion hépatique persistante et une insuffisance hépatique aiguë. Bien que la plupart des patients se rétablissent spontanément, le risque d'insuffisance hépatique aiguë et de décès qui en résulte signifie qu'il faut prêter attention à cette manifestation particulièrement grave.

Évaluation de dépistage de l'hépatite virale

Avant de recevoir une thérapie immunosuppressive, les patients doivent se soumettre à un test de dépistage de l'hépatite virale. L'analyse devrait inclure les résultats du dépistage des marqueurs AgHBs (antigène de surface de l'hépatite B), anti-HBs (anticorps de surface de l'hépatite

B), anti-HBc (principaux antigènes de l'hépatite B) et anti-VHC (anticorps de l'hépatite C). Le **Tableau 1** présente l'interprétation des résultats du test de dépistage du VHB.

Les patients dont le résultat à tous les tests de dépistage des marqueurs du VHB est négatif doivent être orientés vers leur fournisseur de soins primaires ou l'autorité de santé publique aux fins de vaccination. Les patients qui n'obtiennent un résultat positif qu'au test de détection de l'anti-HBc ont déjà été exposés au VHB, mais n'ont pas d'infection active. Les patients qui obtiennent un résultat positif aux tests de détection de l'AgHBs ont une infection active et doivent recevoir des soins spécialisés pour une évaluation de l'infection et la détermination de la nécessité d'une thérapie, sans égard à l'immunosuppression.

Les patients qui obtiennent un résultat positif au test de détection de l'anti-VHC doivent subir une PCR de suivi de la séquence de l'ARN du VHC et être traités contre l'infection par le VHC. Bien que les concentrations d'ARN du VHC puissent augmenter légèrement chez une personne sous traitement immunosuppresseur, elles ne provoquent pas de signes ni de symptômes cliniques⁵.

| | |
|-----------------------------------|---|
| Risque très élevé de réactivation | Rituximab, ofatumumab, ustekinumab, natalizumab |
| Risque élevé de réactivation | Corticostéroïdes à forte dose Anthracyclines Puissants inhibiteurs du TNF- α , notamment infliximab, adalimumab, golimumab |
| Risque modéré de réactivation | Chimiothérapie systémique Étanercept Inhibiteurs de la tyrosine-kinase, notamment imatinib Corticostéroïdes à dose modérée |
| Faible risque de réactivation | Antimétabolites Azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate Corticostéroïdes à faible dose et à court terme |

Tableau 2 Profil de risque des traitements immunosuppresseurs utilisés couramment

Matrice de contrôle des risques pour la décision de prescrire un traitement prophylactique visant à prévenir la réactivation du VHB

Les patients qui obtiennent un résultat positif au test de détection de l'AgHBs présentent un risque élevé de réactivation. Ces patients devraient recevoir un traitement prophylactique pour prévenir la réactivation lorsqu'ils reçoivent des médicaments qui comportent un risque quelconque de réactivation⁶. Le risque de réactivation est supérieur à 10 % chez les patients particulièrement vulnérables qui reçoivent des traitements jugés à haut risque. Certaines études font même état d'un risque supérieur à 50 %.

Le risque de réactivation est faible toutefois chez les patients qui obtiennent un résultat négatif au test de dépistage de l'AgHBs mais positif au test de dépistage de l'anti-HBc. Ces patients ne devraient recevoir un traitement prophylactique que lorsqu'ils sont traités à l'aide de médicaments qui sont associés à un risque très élevé de réactivation, comme le montre le **Tableau 2**.

Choix et durée de la prophylaxie antivirale

Les patients qui devraient recevoir un traitement prophylactique doivent commencer à suivre ce traitement avant l'instauration ou au moment de l'instauration du traitement immunosuppresseur. Des tests de laboratoire de base, notamment l'ALT, l'AST, le rapport normalisé international (INR), la bilirubine, l'albumine, la détection des marqueurs de l'antigène de l'hépatite B (AgHBe), la détection électronique des marqueurs de l'antigène de l'hépatite B (anti-HBe) et l'ADN du VHB, doivent être obtenus chez tous les patients. Par ailleurs, l'ADN du VHB doit être analysé tous les 3 à 6 mois pendant que les patients reçoivent un traitement antiviral.

Les analogues de nucléosides/nucléotides utilisés pour combattre l'infection chronique par le VHB peuvent également être utilisés à titre prophylactique. Les auteurs d'une étude systématique qui a été publiée ont démontré que la lamivudine peut réduire considérablement le risque de réaction, d'hépatite liée au VHB et d'insuffisance hépatique aiguë

liée au VHB chez les patients atteints d'un cancer qui sont sous chimiothérapie⁷. Les auteurs de cette revue systématique ont analysé quatorze études (deux essais contrôlés avec répartition aléatoire des sujets, huit études de cohorte prospectives et quatre études de cohorte rétrospectives) qui répondaient à des critères d'analyse prédéterminés. Pour le paramètre d'évaluation principal portant sur la réactivation du VHB, le groupe de sujets qui recevaient un traitement prophylactique par lamivudine comportait 275 participants, alors que le groupe de référence en comptait 475. Chez les sujets qui recevaient un traitement prophylactique par lamivudine, le risque relatif de réactivation du VHB et d'hépatite B liée au VHB variait de 0,00 à 0,21. Aucun cas d'insuffisance hépatique liée au VHB n'a été observé dans le groupe de sujets qui recevaient un traitement prophylactique par lamivudine (0 patient sur 108 p/r 21 patients sur 162), et seulement 4 décès attribuables au VHB (4 patients sur 208 p/r 27 patients sur 394) ont été observés dans ce groupe. Le traitement par lamivudine a été bien toléré, et aucun effet indésirable n'a été signalé⁷.

Malgré les données probantes accumulées, la lamivudine n'est généralement pas le traitement de prédilection en raison de sa faible puissance et de sa faible barrière de résistance. Depuis peu, l'entécavir et le ténofovir sont les traitements privilégiés⁸. En ce qui concerne plus particulièrement l'utilisation de l'entécavir, une étude récente a comparé l'efficacité de l'entécavir à celle de la lamivudine pour prévenir la réactivation du VHB chez des patients séropositifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B qui présentaient un lymphome diffus à grandes cellules B non traité et

recevaient un traitement chimiothérapeutique au rituximab, au cyclophosphamide, à la doxorubicine, à la vincristine et à la prednisonne (R-CHOP). Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était l'incidence d'hépatite liée au VHB. Les paramètres d'évaluation secondaire comprenaient le taux de réactivation du VHB, l'interruption de la chimiothérapie attribuable à l'hépatite et les événements indésirables liés au traitement. Les résultats montrent que les taux d'incidence étaient significativement moins élevés dans le groupe de sujets traités par entécavir que dans le groupe de sujets traités par lamivudine pour ce qui est de l'hépatite liée au VHB (soit respectivement 0 % p/r 13,3 %; différence de 13,3 % entre les groupes [IC à 95 %, 4,7 % à 21,9 %]; $P = 0,003$), de la réactivation du VHB (6,6 % p/r 30 %; différence de 23,4 % [IC à 95 %, 10,2 % à 36,6 %]; $P = 0,001$) et de l'interruption de la chimiothérapie (1,6 % p/r 18,3 %; différence de 16,7 % [IC à 95 %, 6,4 % à 27,0 %]; $P = 0,002$). Des effets indésirables liés au traitement ont été signalés chez 15 des 61 patients (24,6 %) appartenant au groupe de sujets traités par entécavir, alors que de tels effets ont été signalés chez 18 des 60 patients (30 %) appartenant au groupe de sujets traités par lamivudine (différence de 5,4 % entre le groupe de sujets traités par entécavir et celui des sujets traités par lamivudine [IC à 95 %, -10,5 % à 21,3 %]; $P = 0,50$)⁸.

Bien que le traitement prophylactique puisse débuter juste avant l'instauration du traitement immunosuppresseur, il devrait se poursuivre pendant au moins six mois après l'administration de la dernière dose du traitement

immunosuppresseur. Puisque le risque de réactivation est plus élevé pendant la phase de reconstitution immunitaire qui fait suite au traitement immunosuppresseur, le traitement prophylactique doit être maintenu pendant cette période pour protéger le patient. Les cliniciens doivent noter que des données probantes ont démontré que le risque de réactivation peut persister pendant 2 ans après la fin du traitement par rituximab. Par conséquent, le traitement prophylactique doit être administré plus longtemps⁶.

Suivi et surveillance des patients

Le traitement prophylactique n'élimine pas entièrement le risque de réactivation. Tous les patients doivent faire l'objet d'un suivi au moyen d'analyses trimestrielles ou semestrielles en laboratoire qui comprennent notamment l'AgHBs, l'ADN du VHB et l'ALT pour déterminer s'ils présentent des signes sérologiques de réactivation. Les patients qui obtiennent un résultat positif aux tests de détection de l'AgHBs doivent faire l'objet d'un examen visant à éliminer la présence d'une fibrose et faire l'objet d'une surveillance par ultrason visant à éliminer la présence d'un carcinome hépatocellulaire.

Conclusion

La réactivation de l'hépatite virale est peu fréquente. Mais, lorsqu'elle survient, elle peut entraîner une morbidité grave et même la mort. Il est essentiel d'effectuer des tests de dépistage du VHB et du VHC chez tous les patients qui reçoivent un traitement immunosuppresseur et de les prendre en charge de manière appropriée avec la collaboration de spécialistes du foie si nécessaire.

Références :

1. Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2008;15(2):89-102.
2. Polaris Observatory C. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(6):383-403.
3. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. Immunopathogenesis of hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39 Suppl 1:S36-42.
4. Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nat Med.* 2013;19(7):859-68.
5. Lee HL, Bae SH, Jang B, Hwang S, Yang H, Nam HC, et al. Reactivation of Hepatitis C Virus and Its Clinical Outcomes in Patients Treated with Systemic Chemotherapy or Immunosuppressive Therapy. *Gut Liver.* 2017;11(6):870-7.
6. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association I. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148(1):215-9; quiz e16-7.
7. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med.* 2008;148(7):519-28.
8. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(23):2521-30.