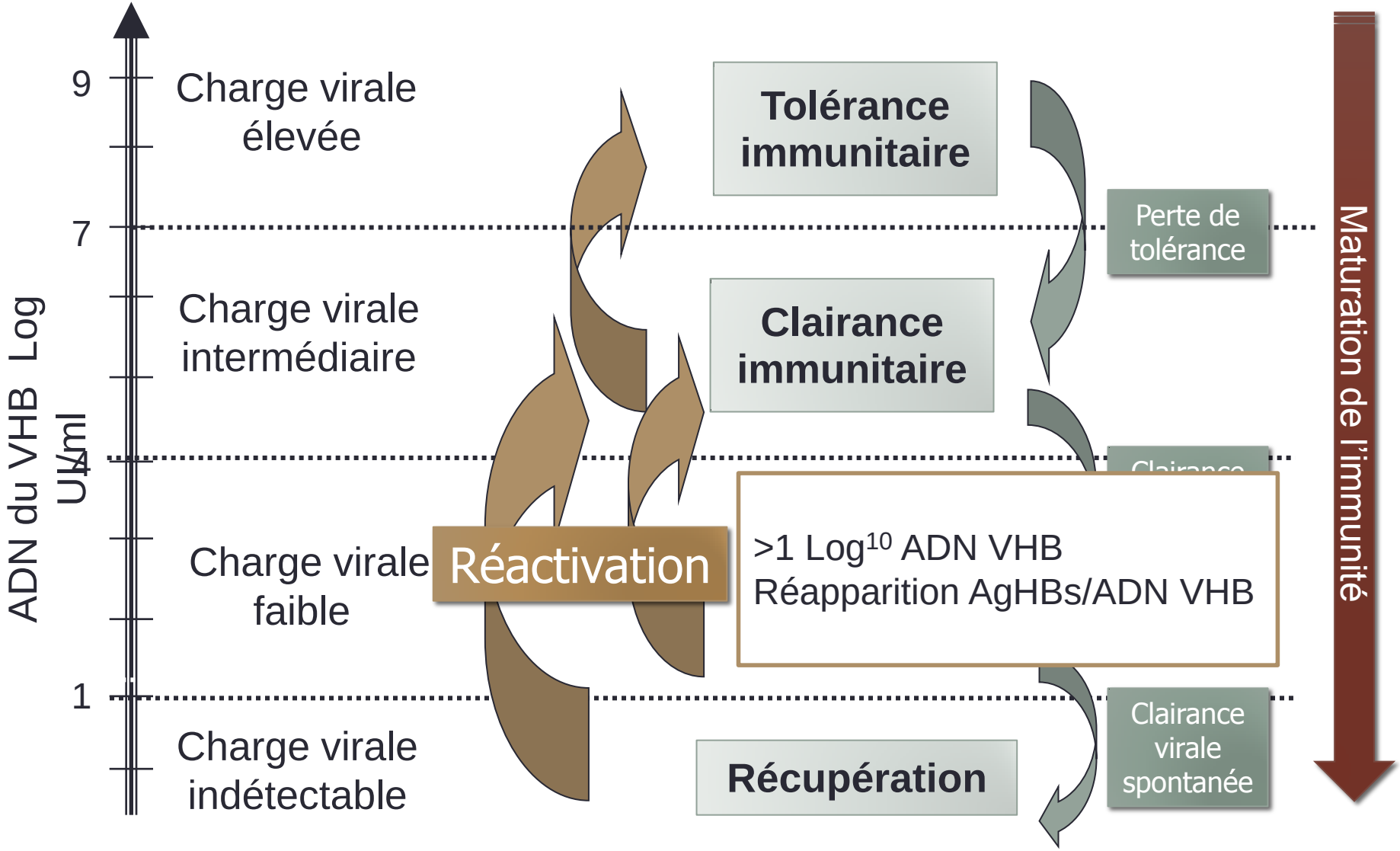
BIOTHÉRAPIES ET RÉACTIVATION VHB

XXIVème Journée Régionale de Pathologie Infectieuse
10-10-2017

V Canva, Hépatologie-Centre Expert Hépatites CHRU Lille

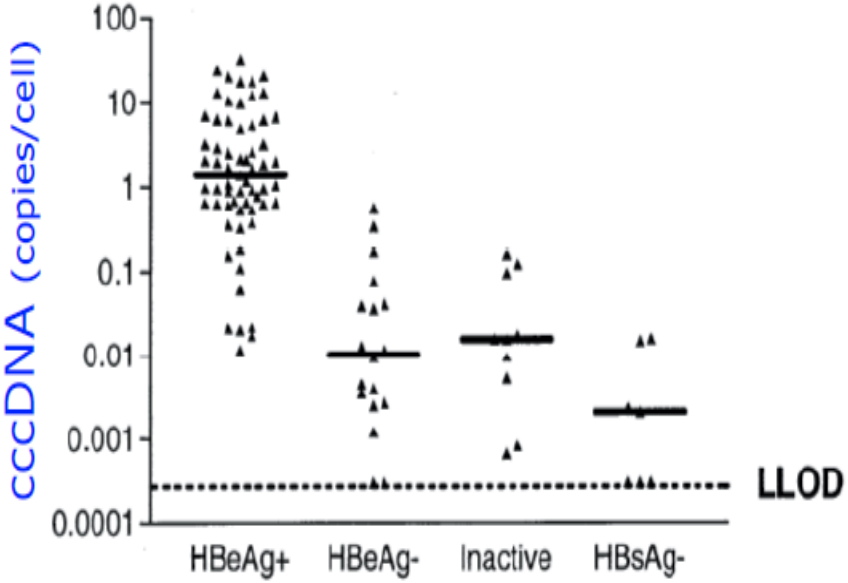
L'infection par le VHB est dynamique

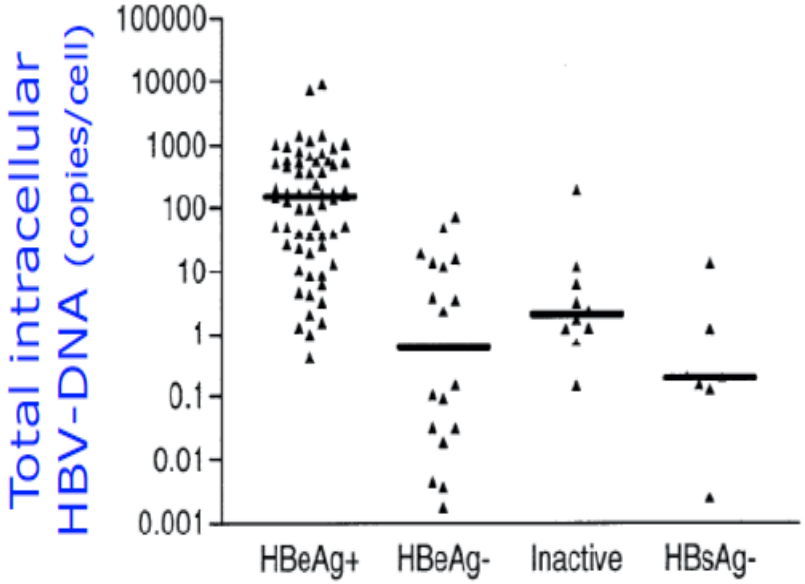


Yim, Hepatol 2006

Réactivation virale, mécanismes

- Liée à la persistance ADNccc, quel que soit le profil virologique





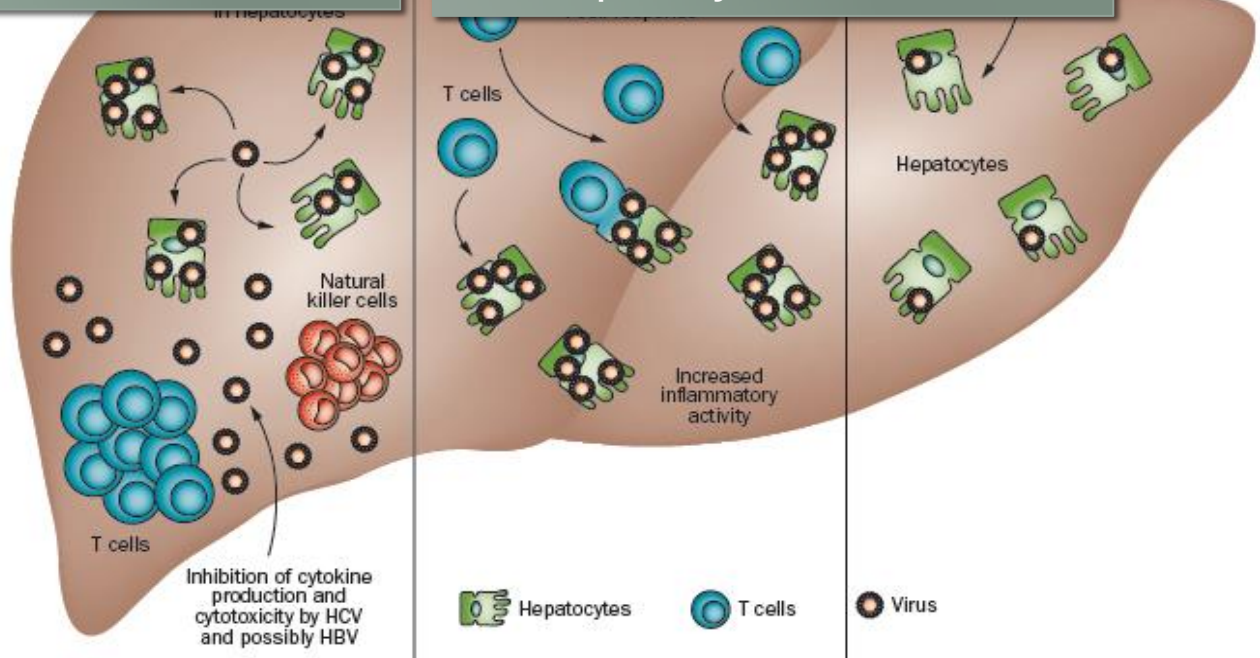
Modulation du système immunitaire = rupture de l'interaction hôte-virus

Werle-Lapostolle, Gastroenterol 2004

Réactivation virale, mécanismes

Phase initiale
- Augmentation réplication virale
- Infection généralisée des hépatocytes

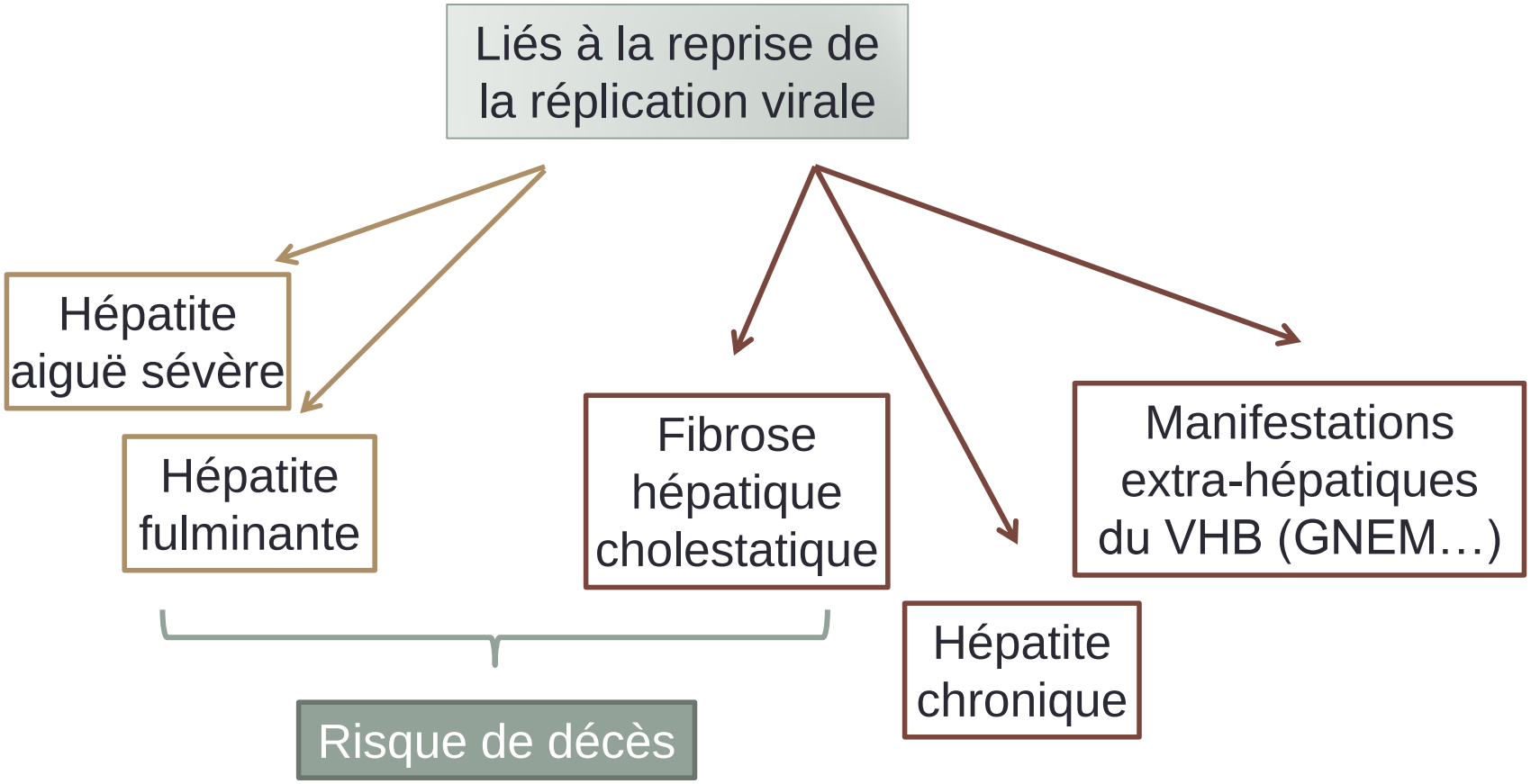
Phase secondaire
- Restauration réponse immunitaire
- Destruction immuno-médiée des hépatocytes infectés



ALT levels	Normal	Increased, occasionally normal	Normal
Viral load	Increased	Decreased	Decreased or return to baseline

Torres H et al, Nature reviews 2012

Réactivation virale B, impact clinique

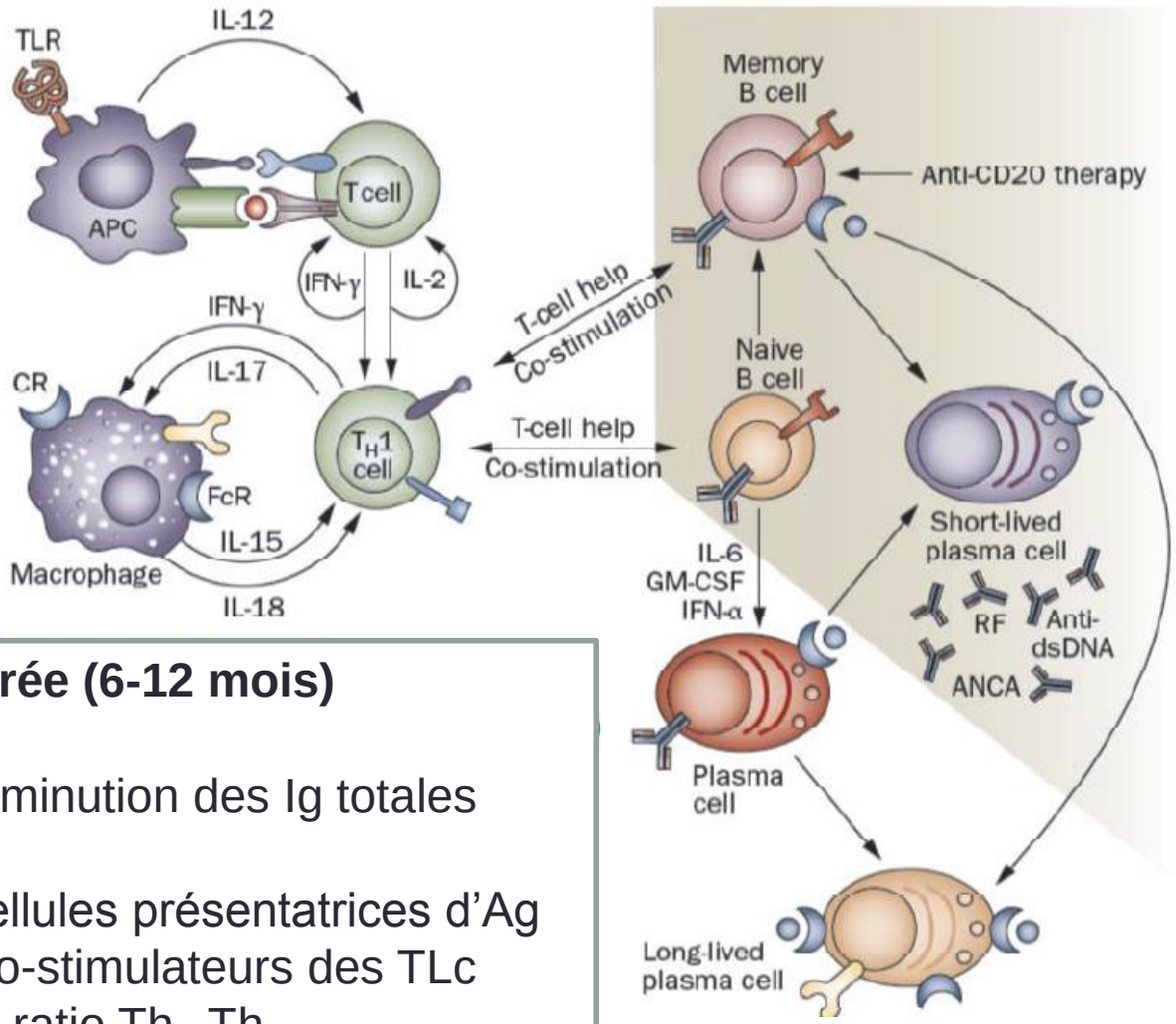


Réactivation virale et immunosuppression

Molécules	Mécanisme physiopathologique en jeu
Corticoïdes	Présence dans l'ADN du VHB d'un composant sensible aux glucocorticoïdes et agissant comme médiateur dans l'expression des gènes du VHB[1] ➔ corticothérapie jouant un rôle d'activation de la réplication du VHB
Méthotrexate	Réactivation du VHB notée à l'arrêt du MTX par restauration de la réponse immune et destruction des hépatocytes médiée por l'exacerbation de la réponse lymphocytaire cytotoxique antiVHB
Anti-TNFα	Exacerbation de la réplication virale par 2 mécanismes: - Inhibition du TNF**α** indispensable à la stimulation des lymphocytes T cytoxiques anti-VHB - Inhibition du TNF**α** qui permet l'inhibition intrahépatocytaire de l'expression de certains gènes du VHB
Anti-CD20	Déplétion en lymphocytes B exprimant le récepteur CD20 entraînant une baisse du taux d'Ac antiHBs et une exacerbation de la réplication du VHB

Roche, Liver Int 2011

Anti-CD20

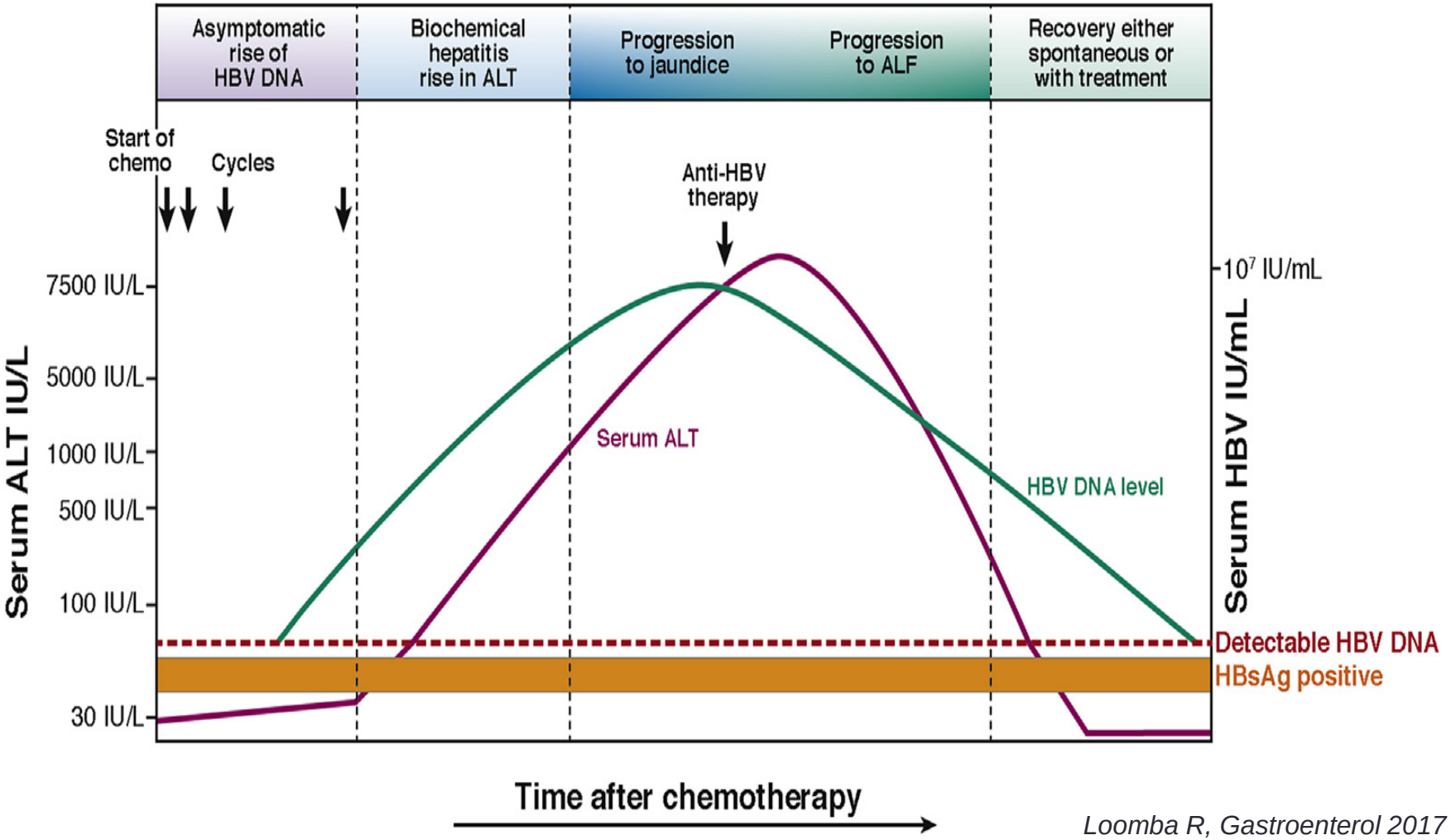


Effet de longue durée (6-12 mois)

- ✓ Peu ou pas de diminution des Ig totales (anti-HBs?)
- ✓ Réduction des cellules présentatrices d'Ag
- ✓ Diminution des co-stimulateurs des TLc
- ✓ Normalisation du ratio Th_1-Th_2

Dörner, 2009; Weiner 2010

Evolution VHB sous immunosuppression



Loomba R, Gastroenterol 2017

Risques de réactivation et statut viral

Augmentation > 1log ADN
Augmentation ALT> 3N

Séroréversion HBs
ADN+

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%

Lok 1991; Hui 2006; Loomba 2008

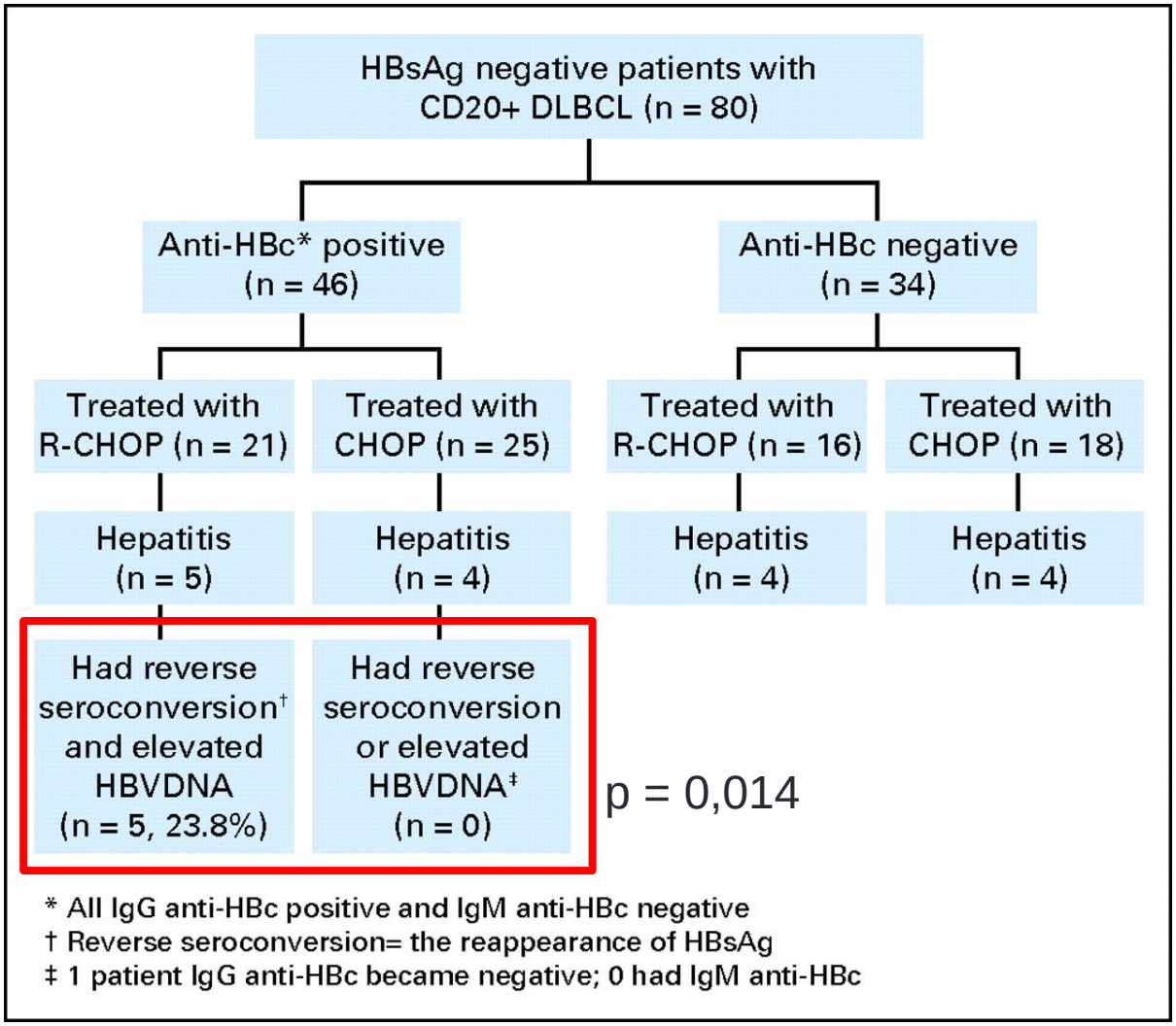
EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012

Réactivation et types de traitement IS

Risk estimate of HBV reactivation	Drug class	Drug
High (>10%)	B-cell depleting agents	Rituximab (anti-CD20) Ofatumumab (anti-CD20)
	Anthracycline derivatives	Doxorubicin Epirubicin
	Corticosteroids	High dose eg prednisone ≥20 mg for ≥4 weeks
Moderate (1-10%)	TNFa inhibitors	Infliximab Etanercept Adalimumab
	Cytokine inhibitors and Integrin inhibitors	Abatacept (anti-CD80, -86) Ustekinimab (anti-IL12, -23) Natalizumab (binds α4-integrin) Vedolizumab (binds integrin $\alpha_4\beta_7$ [LPAM-1])
	Tyrosine kinase inhibitors	Imantinib Nilotinib
	Corticosteroids	Moderate dose eg prednisone <20 mg for ≥4 week
Low (<1%)	Corticosteroids	Low dose eg prednisone for <1 week
	Corticosteroids	Intra-articular corticosteroids
	Traditional immunosuppression	Azathioprine 6-mercaptopurine Methotrexate

Patullo, Clin Molec Hepatol 2016

Risques de réactivation et Rituximab



Pts AgHBs-/AcHBc+ traités pour lymphome par chimiothérapie ± rituximab

Facteurs prédictifs
- Sexe masculin
- Absence Ac HBs
- Rituximab

Yeo , J Clin Oncol 2009

Risques de réactivation et Rituximab

Réactivation virale B chez patients Ag HBs-/Ac anti-HBc+ traités pour lymphome par chimiothérapie ± rituximab

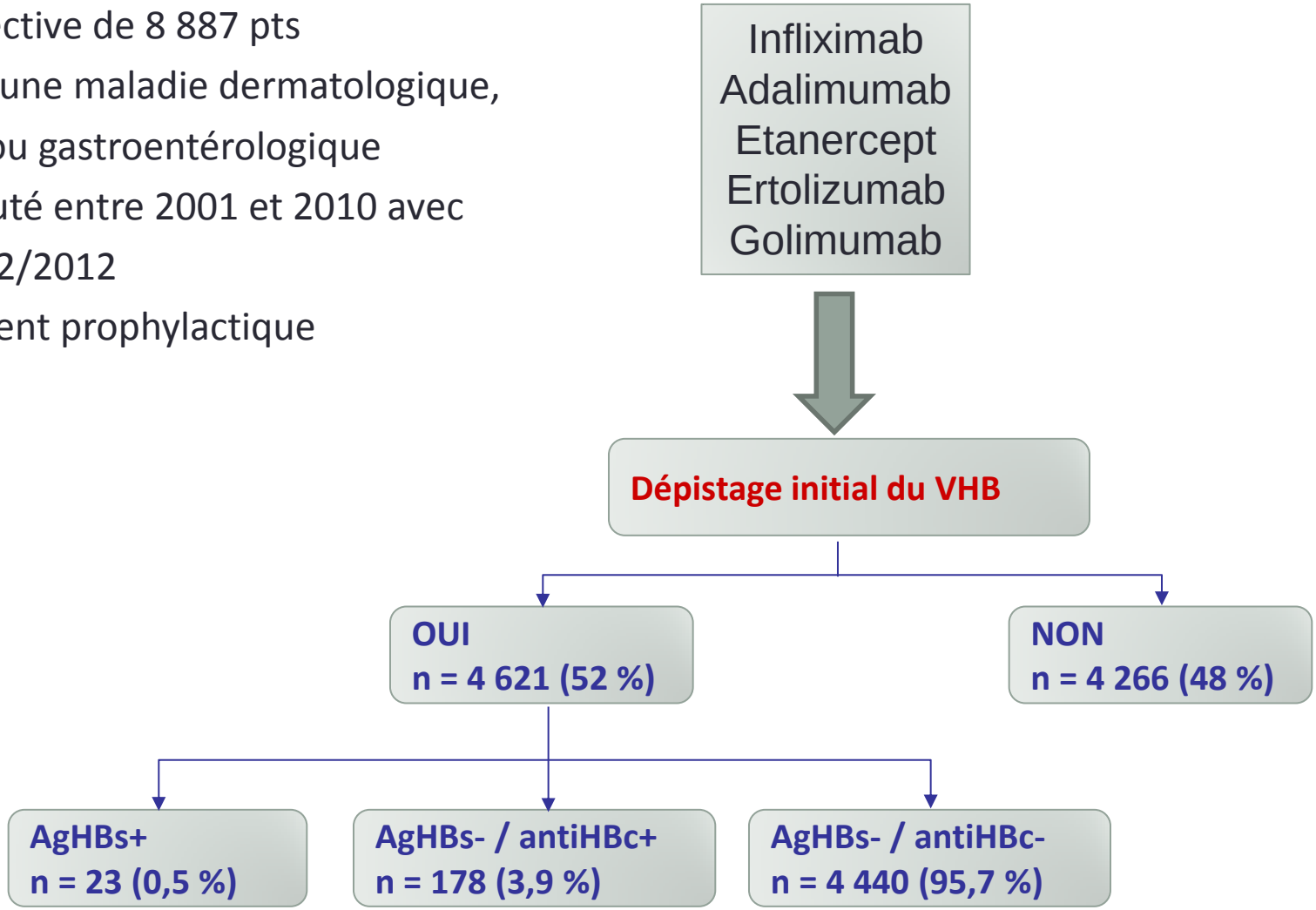
	CHOP (n=25)	Rituximab + CHOP (n=21)
Réactivation VHB	0	5 (1 décès)

p = 0,014

Yeo , J Clin Oncol 2009

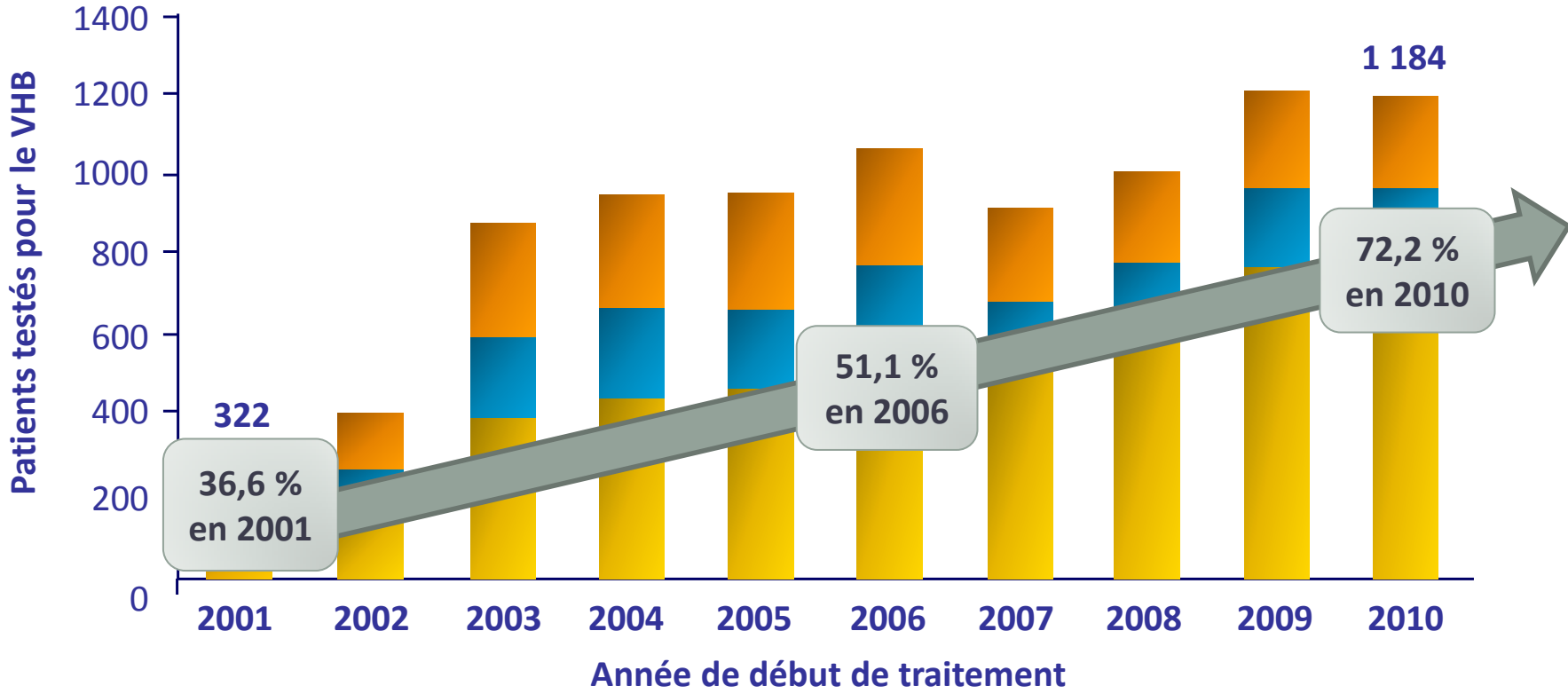
Réactivation VHB et anti-TNF

- Etude rétrospective de 8 887 pts
- Anti-TNF pour une maladie dermatologique, rhumatologique ou gastroentérologique
- ≥ 2 mois, débuté entre 2001 et 2010 avec un suivi jusque 12/2012
- Pas de traitement prophylactique de la réactivation



Pauly M AASLD 2014

Réactivation VHB et anti-TNF



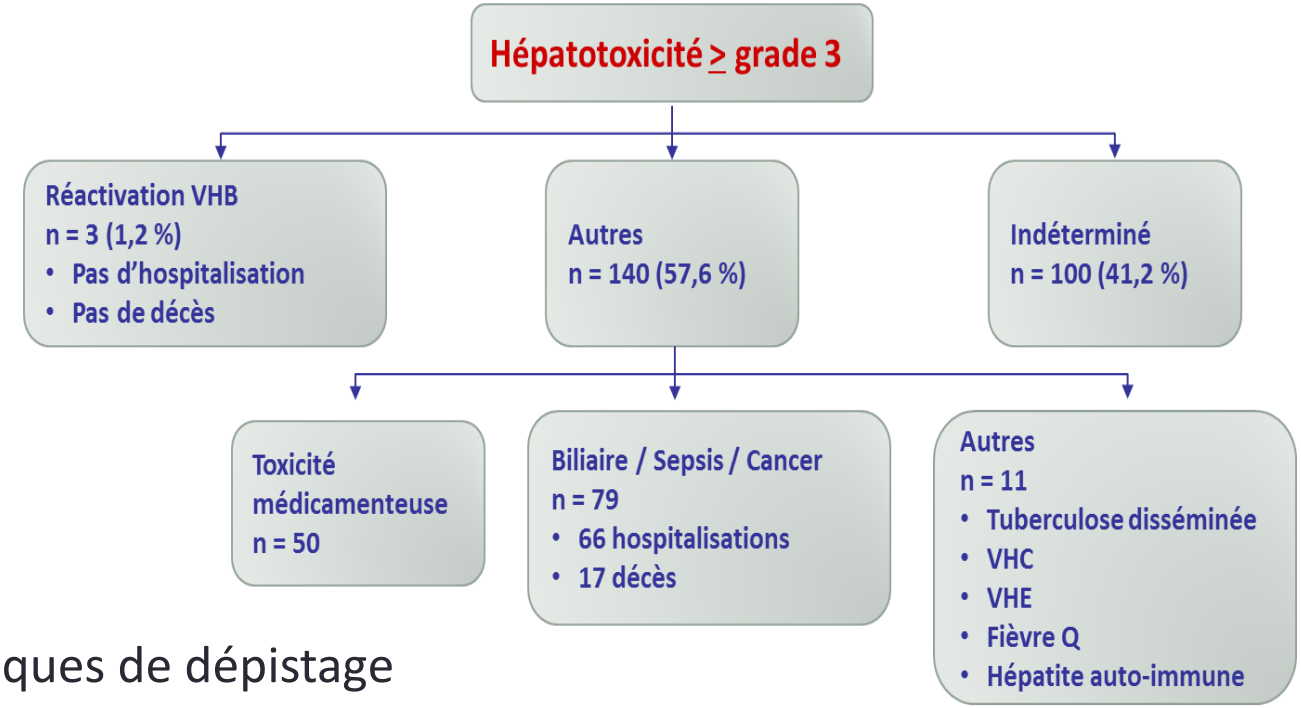
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Jamais	99	141	282	283	296	298	238	229	252	231
Après inclusion	105	103	203	223	195	223	159	152	194	98
Avant inclusion	118	164	393	443	464	545	517	626	758	855

Pauly M AASLD 2014

Réactivation VHB et anti-TNF

Réactivation VHB : 9 cas

7 cas chez des patients initialement AgHBs + (30,4 %) : 5 pas d'hépatoxicité / 2 hépatotoxicité < 3
1 cas chez un patient initialement AgHBs - : pas d'hépatotoxicité
1 cas chez un patient non testé initialement : hépatotoxicité ≥ grade 3



Amélioration des pratiques de dépistage
30 % de réactivation chez AgHBs +
Nécessité traitement prophylactique

Pauly M AASLD 2014

Réactivation, traitement pré-emptif

Rituximab

Screening HBs et HBc
avant chimiothérapie
ou immunosuppresseur

AgHBs-
AcHBs-
AcHBc-

⇩

Pas de risque de réactivation

⇩

Vaccination (A1)

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012

Réactivation, traitement pré-emptif

Rituximab

Screening HBs et HBc
avant chimiothérapie
ou immunosuppresseur

AgHBs+

⇩

ADN VHB+

⇩

Entécavir ou Ténofovir (C1)

Traitement par NUCs pendant et 12 mois après arrêt (A1)

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012

Réactivation, traitement pré-emptif

Rituximab

Screening HBs et HBc
avant chimiothérapie
ou immunosuppresseur

AgHBs-
AcHBc+

↓

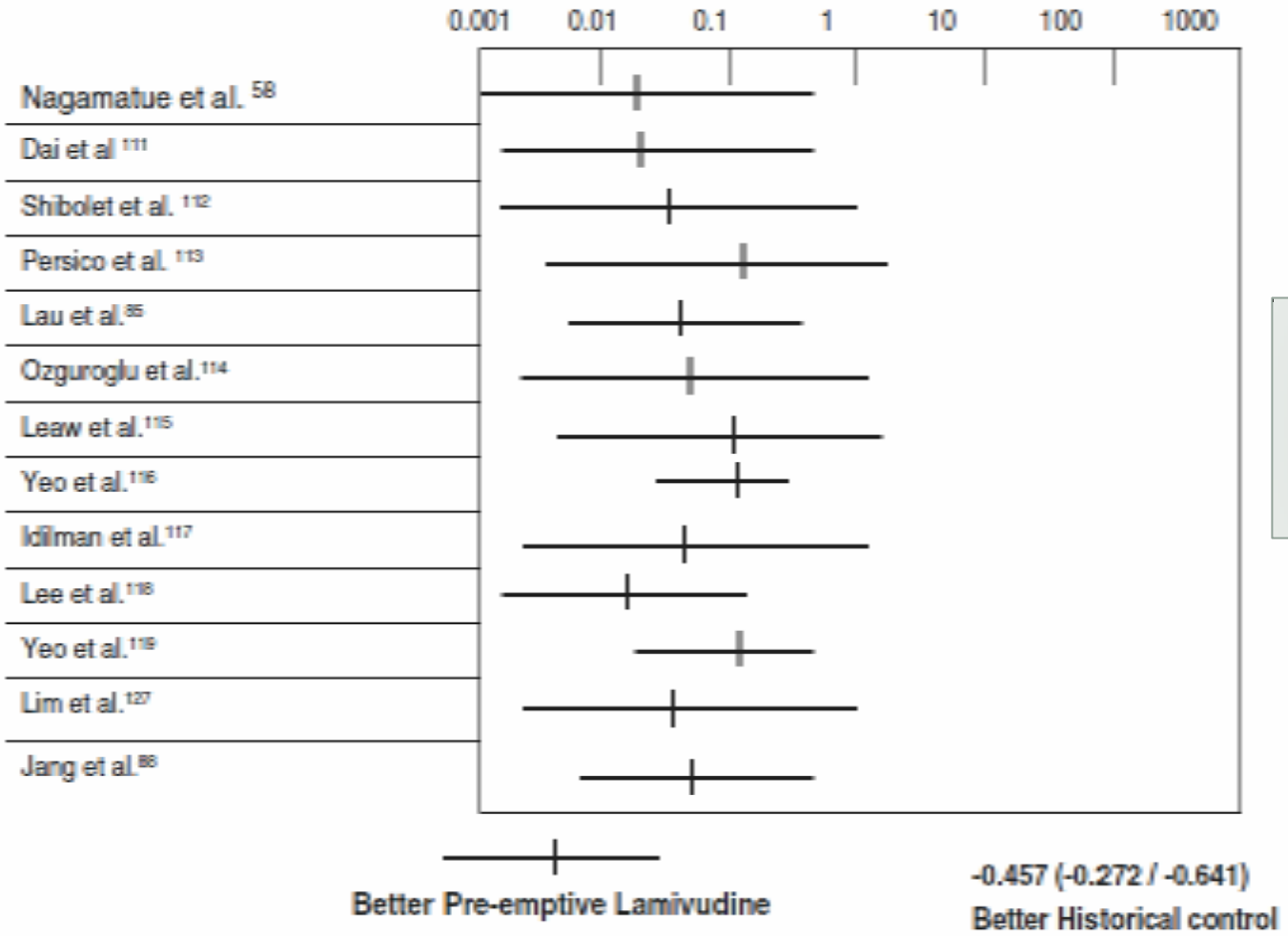
ADN VHB-

↓

Surveillance trimestrielle
Lamivudine (C2)

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012

Prévention de la réactivation VHB par Lamivudine



13 études (2002-2006)
3.3% vs 35%
p< 0.0001

Lau GK, Hepatol Int 2008

Prévention réactivation par ETV et chimiothérapie

Clinical outcomes, n (%)	LAM, n=89	ETV, n=34
Incidence of hepatitis	24 (27.0)	2 (5.9)
HBV reactivation	18 (20.2)	0
HBV-related hepatitis	11 (12.4)	0
Delayed hepatitis B	8 (9.0)	0
Chemotherapy disruption	18 (20.2)	2 (5.9)
Premature termination	5 (5.6)	2 (5.9)
Delay >8 days	17 (19.1)	2 (5.9)
Mortality	1 (1.1)	0

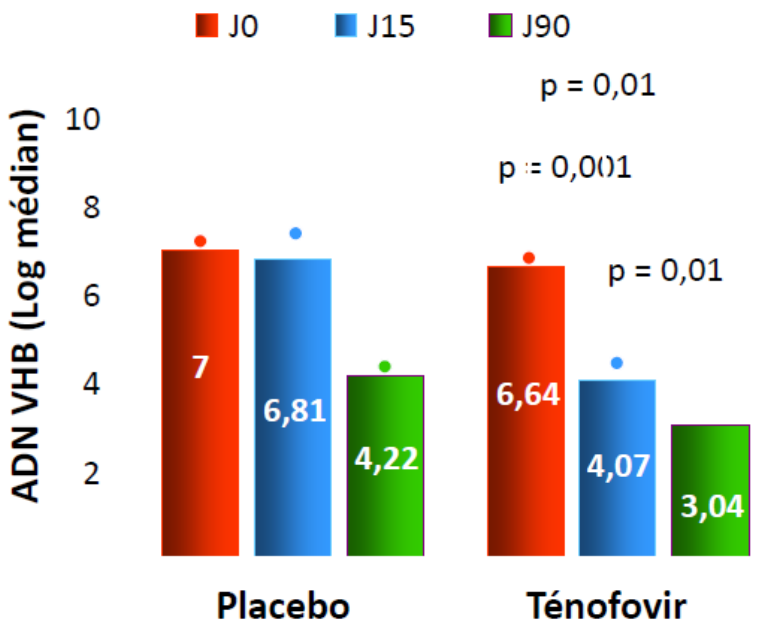
Supériorité de l'ETV sur la LAM en termes de réactivation et d'hépatites à distance

Li ,J Viral Hep 2011

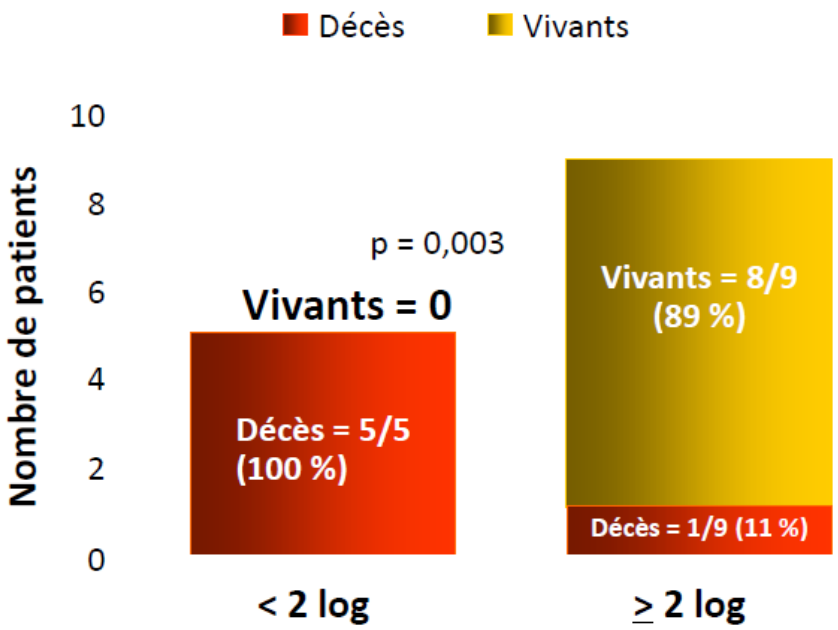
Traitement réactivation par TDF

- Étude contrôlée randomisée :
  27 patients avec une réactivation virale aiguë sévère ++ du VHB :
  Ténofovir : 14 patients ; placebo : 13 patients

Réduction de l' ADN VHB

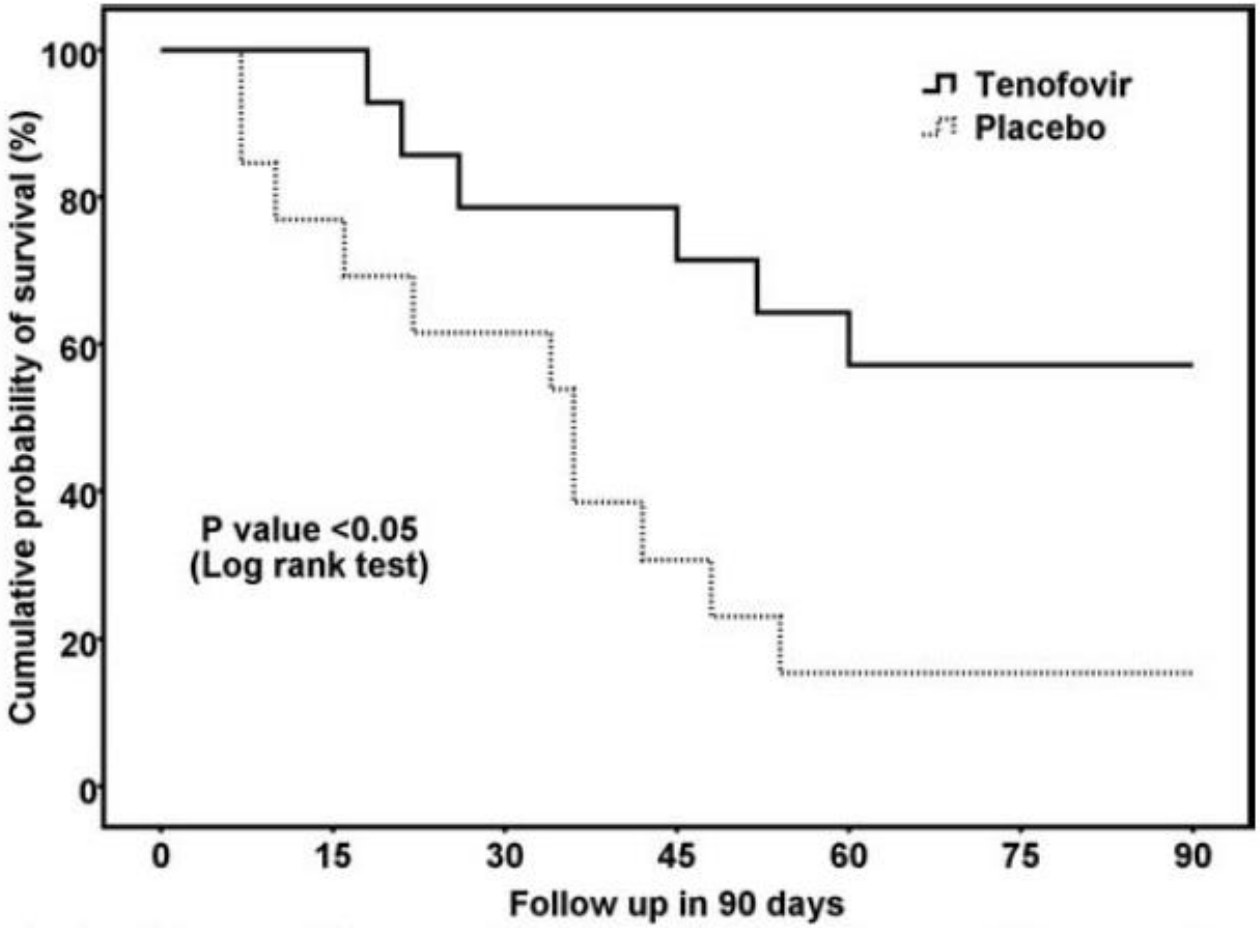


Survie en fonction de la réduction de l' ADN VHB à S2 sous TDF



Hitendra K, AASLD 2009

Réduction mortalité sous TDF



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

Garg, Hepatol 2011

AgHBs –
AcHBc –
AcHBs –
ADN VHB –

AgHBs –
AcHBc +
AcHBs ±
ADN VHB –

AgHBs –
AcHBc +
ADN VHB
+

AgHBs +
ADN VHB –

AgHBs +
ADN VHB +

Vaccination

Risque de réactivation

Surveillance
ALT et ADN
Si besoin, initiation traitement de recours

Traitement pré-emptif par ANs pendant IS et 12 mois après

Monitoring pts non traités
Ac HBc+ Ag HBs-
ADN et ALT/ 3 mois pdt IS
et 1 an après arrêt

Entécavir ou Ténofovir
ADN > 2000 UI/ml
Traitement IS long ou cycles

Lamivudine
ADN < 2000 UI/ml
Traitement IS court

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012

En conclusion

- Risque important de réactivation VHB sous biothérapie
- Recommandations EASL d'un dépistage systématique de l'AgHBs avant mise sous biothérapie
- Prophylaxie de la réactivation par Ténofovir ou Entécavir
- Maintien a minima 12 mois après l'arrêt de la biothérapie