

Hépatite B : dépistage et traitement en oncologie

Anaïs Jaillais¹, Anne Herber-Mayne², Louis D'Alteroche³, Alain Landau⁴, Yacine Merrouche⁵, Stéphane Vignot⁵

Accepté le 8 septembre 2017
Disponible sur internet le :

1. Hôpital Louis-Pasteur, service oncologie-hématologie, 6, rue Claude-Bernard, 28630 Chartres-le-Coudray, France
2. Hôpital Louis-Pasteur, service d'hépatogastroentérologie, 6, rue Claude-Bernard, 28630 Chartres-le-Coudray, France
3. CHU Trousseau, service d'hépatologie, avenue de la République, 37170 Chambray-lès-Tours, France
4. Hôpital Victor-Jousselin, service d'hépatogastroentérologie, 44, avenue du Président-John-Fitzgerald-Kennedy, 28100 Dreux, France
5. Département d'oncologie médicale, institut de Jean-Godinot, 1, rue du Général-Koenig, 51100 Reims, France

Correspondance :

Stéphane Vignot, institut de Jean-Godinot, département d'oncologie médicale, 1, rue du Général-Koenig, 51100 Reims, France.
stephane.vignot@reims.unicancer.fr

Mots clés

Hépatite virale B chronique
Réactivation virale
Chimiothérapie
Dépistage
Prophylaxie

■ Résumé

Les patients atteints d'hépatite B chronique traités par immunothérapie ou chimiothérapie sont à risque de réactivation virale, qui peut avoir des conséquences graves, voire fatales. Cet article propose une synthèse sur les stratégies de dépistage et de traitement antiviral recommandées chez les patients suivis en oncologie. L'expérience en hématologie a pu montrer que les réactivations sont fréquentes en cours ou après traitement par rituximab, et le traitement antiviral est dans ce cadre recommandé pour tout patient ayant été en contact avec le virus. Le risque semble moins important avec les cytotoxiques mais il a été largement moins étudié. Les recommandations à ce sujet ne sont donc pas formellement consensuelles et d'autres études restent nécessaires. Des éléments clés sur le risque de réactivation virale B méritent toutefois d'être présentés aux prescripteurs de traitements en oncologie.

Keywords

Chronic hepatitis B virus
infection
Viral reactivation
Chemotherapy
Screening
Prophylaxy

■ Summary

HBV infection: Screening and treatment for oncology patients

Patients with chronic hepatitis B infection are at risk of viral reactivation when treated by immunotherapy or chemotherapy, with potentially serious or even fatal consequences. This article proposes an overview on screening strategies and antiviral treatment recommendations for oncology patients. We have learned in hematology that reactivations are common with rituximab and prophylactic treatment is recommended for any patient who has been in contact with the virus. The risk appears to be lower with cytotoxics but has been far less studied. The recommendations are not formally consensual and upcoming studies will help to establish clearer practice guidelines.

Introduction

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) en France reste encore sous-diagnostiquée bien que sa prévalence soit estimée à 0,65 % [1]. Si elle peut rester longtemps asymptomatique et non compliquée chez la plupart des patients, elle peut parfois avoir des conséquences graves, voire fatales, notamment chez les patients immunodéprimés. L'initiation d'un traitement anticancéreux, que ce soit en hématologie ou en oncologie est un facteur d'immunosuppression acquise qui peut interférer avec une infection occulte telle que l'hépatite B chronique. La survenue d'hépatites fulminantes interroge sur la connaissance des risques mais aussi sur la nécessité de modalités de dépistage claires et consensuelles.

Dans cette revue, les enseignements issus de l'expérience en hématologie seront rappelés. L'objectif principal de cette analyse de la littérature est de rappeler aux oncologues les risques et de faire une mise au point sur les dernières recommandations en matière de dépistage et de traitement préventif de ces réactivations.

VHB : une infection chronique à risque de réactivation

Infection chronique, persistance du VHB intracellulaire, mécanismes immunitaires

Le VHB est un hepadnaviridae à ADN circulaire. Il peut être responsable d'hépatites aiguës plus ou moins symptomatiques, qui n'évoluent vers la chronicité que chez 5 à 10 % des adultes immunocompétents [2], avec un risque d'hépatopathie chronique, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC), qui existe aussi en l'absence de cirrhose (figure 1).

Le VHB pénètre dans l'hépatocyte hôte puis dans son noyau, dans lequel l'ADN se circularise sous tension (ADN superenroulé ou cccDNA pour *covalently closed circular DNA*), avant de se multiplier et de produire de multiples virions, ainsi que des protéines virales. Le cccDNA sert de matrice à cette réplication, et persiste même au-delà de la séroconversion HBs, qui signe la guérison de l'hépatite (Antigène [Ag] HBs –/anticorps [Ac] anti-HBc + Ac anti-HBs +).

Schématiquement, on distingue trois phases dans l'histoire naturelle d'une infection chronique par le VHB. Une phase de tolérance immunitaire définie par des taux élevés de réplication virale ($> 10^7$ UI/mL), l'absence d'inflammation hépatique (transaminases normales), AgHBe détectable ; une phase de clairance immunitaire définie par des taux de réplication du VHB intermédiaires (10^4 à 10^7 UI/mL), une inflammation du foie avec ou sans fibrose hépatique, un AgHBe présent ou absent (hépatite chronique, à virus sauvage ou mutant précore) ; une phase de portage inactif définie par une absence d'inflammation hépatique, un AgHBe indétectable et des anticorps anti-HBe détectables, des taux de réplication virale bas (< 2000 UI/mL). Cette dernière phase se termine parfois par la résolution de

l'infection définie par la perte de l'AgHBs. Cependant, en cas d'infection chronique, la guérison spontanée est faible, et la phase d'hépatite active peut persister longtemps.

Un rappel des critères d'interprétation des sérologies est proposé dans le [tableau I](#).

Même en l'absence de réplication virale, et malgré la présence d'anticorps anti-HBs, l'ADN du VHB persiste à vie dans les cellules hépatiques et dans les cellules mononucléées du sang périphérique [4]. La présence de l'ADN viral intégré dans le génome des cellules hôtes peut être à l'origine d'une oncogénèse viro-induite.

Les mécanismes immunitaires impliqués dans la réaction contre le VHB sont d'ordre cytotoxique : reconnaissance et lyse de l'hépatocyte infecté, expression de cytokines de type TH1 (IFN gamma et TNF alpha) inhibant directement la réplication virale. Ces réactions impliquent majoritairement des lymphocytes T. Les lymphocytes B sont impliqués dans l'initiation de la réponse T et dans la production d'anticorps [5]. L'Ac anti-HBs permet de contenir la diffusion de l'infection dans les cellules hôtes et facilite la destruction des particules virales. Il permet également la prévention de l'infection ou de la réinfection en bloquant la capacité de fixation des particules virales aux récepteurs de la cellule cible.

Réactivation virale en cas d'immunosuppression

De nombreuses études [6] ont rapporté une réactivation virale et la survenue de complications hépatiques suite à un traitement par immunosuppresseur, un traitement cytotoxique ou une immunothérapie.

La réactivation, définie dans le [tableau II](#), peut ne pas se manifester cliniquement, ou à l'extrême être responsable d'une hépatite sévère, voire mortelle [8]. Cette réactivation est expliquée par la levée de la pression immunitaire sur le cccDNA qui permet alors l'entrée en cycle du VHB, une infection massive des hépatocytes et la survenue d'une hépatite lors de la restauration immunitaire.

En plus du pronostic vital et hépatique, le pronostic carcinologique du patient peut être menacé par l'interruption de la chimiothérapie due à une insuffisance hépatique, un retard au traitement anticancéreux ou encore un arrêt prématuré de la chimiothérapie. Il est donc essentiel de repérer le risque de réactivation et éventuellement de le prévenir avant mise sous traitement immunosuppresseur.

Si la réplication virale sous rituximab a largement été démontrée, la stratification du risque lié aux chimiothérapies est plus incertaine.

Les enseignements de l'hématologie

L'exemple du rituximab, anticorps anti-CD20

En 2013 la *Food and Drug Administration* a publié un avertissement sur le risque de réactivation virale sous rituximab [9] qui repose sur la déclaration de 32 décès sous rituximab ou

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8785592>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8785592>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)