

HEPATITE B ET SITUATIONS PARTICULIERES

Docteur Rodolphe SOBESKY 1,2,3

1. AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépatobiliaire, Villejuif, France
2. Univ Paris-Sud, UMR-S 785, Villejuif, F-94800, France
3. Inserm, Unité 785, Villejuif, F-94800, France

1) Cas des patients atteints d'hépatite B en oncologie

1.1) Introduction, définitions

La réactivation virale B a été initialement décrite chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Par ailleurs, il existe souvent chez ces patients un long passé d'exposition au VHB lié à des transfusions itératives. Chez les patients atteints de cancer solide ou d'hémopathie malignes, il peut préexister un état d'immunodépression qui est souvent aggravé par les différents traitements myelosuppresseurs. Le mécanisme de la réactivation passe surtout par l'augmentation de la virémie circulante du VHB, favorisée par une immunodépression plus ou moins intense induite par la chimiothérapie. L'augmentation de la virémie liée à l'immunosuppression peut alors après quelques semaines être responsable d'une hépatite. De plus, la restauration immunitaire suivant l'arrêt de la chimiothérapie peut elle-même favoriser la nécrose hépatocellulaire. Les réactivations virales B peuvent entraîner une importante nécrose hépatocyttaire avec une insuffisance hépatocellulaire pouvant être mortelle.

Chez des patients ayant une infection par le VHB apparemment résolutive (Ag HBs négatif et Ac HBs positif), la persistance d'une répllication virale occulte a été mise en évidence dans le foie, même des dizaines d'années après l'épisode aigu. Des cas de réactivation virale chez ces patients Ac HBs positifs ont été décrits après avoir été soumis à d'intenses chimiothérapies.

Le diagnostic de la réactivation était initialement posé sur le titrage de l'Ag HBs et l'élévation des ALAT. Actuellement, avec la détection de l'ADN du VHB par des méthodes sensibles, le diagnostic de la réactivation repose sur une augmentation significative de la charge virale du VHB, d'au moins un \log_{10} , précédant l'élévation des transaminases d'environ 2 à 3 semaines. Il existe d'importantes différences individuelles concernant les manifestations cliniques de la réactivation virale B, allant de la forme asymptomatique au décès (5 à 40% de décès selon les études).

1.2) Incidence et facteurs de risque

L'incidence de la réactivation virale est étroitement liée au statut du VHB du patient et au type de chimiothérapie. Une hépatite ictérique est décrite chez environ un quart des patients infectés par le VHB recevant une chimiothérapie. Certains facteurs comme le sexe masculin, l'âge jeune, une chimiothérapie antérieure, une élévation des transaminases et un ADN du VHB supérieur à 3×10^5 copies/ml semblent être associés à un risque élevé de réactivation. Parmi les traitements immunosuppresseurs, les corticoïdes et les anthracyclines ont été le plus souvent associés aux réactivations virales B. La réalisation de chimiothérapies répétées et l'utilisation du Rituximab sont également des facteurs de risque de survenue d'une réactivation virale. Les patients avec cancers digestifs traités par fluorouracil et acide folinique ont par contre un risque moindre de développer une réactivation du VHB.

1.3) Traitement de la réactivation

Jusqu'à une période récente, la seule solution en cas de réactivation virale B était l'arrêt de la chimiothérapie. L'arrivée de la lamivudine a permis de contrôler la réplication virale de ces patients présentant une réactivation du VHB. Cependant, malgré l'arrivée de la lamivudine, la réactivation virale B entraîne une mortalité élevée, de l'ordre de 20%, probablement en raison des retards de prise en charge de ces patients présentant des nécroses massives du foie. La lamivudine étant associée à un risque élevé de résistance, il est actuellement recommandé d'utiliser les drogues récentes comme l'entécavir ou le ténofovir dont la barrière de résistance est élevée.

1.4) Prévention des réactivations

La prévention de la survenue d'une réactivation virale B devrait d'une part améliorer le pronostic de l'infection par le VHB et d'autre part éviter l'arrêt du traitement anticancéreux. L'élévation de la charge virale survenant avant les manifestations cliniques, un traitement antiviral peut être utilisé avant l'administration de la chimiothérapie. Des études prospectives ont montré que la lamivudine donnée de façon préventive diminuait considérablement le risque de réactivation virale, le risque de survenue d'insuffisance hépatique et les arrêts prématurés de la chimiothérapie. Il n'y a pas actuellement de consensus concernant les modalités du traitement prophylactique chez les patients infectés par le VHB sous chimiothérapie anticancéreuse. Les recommandations de l'EASL récemment publiées conseillent un traitement préemptif par un analogue nucléos(t)idique des patients porteur de l'Ag HBs pendant la chimiothérapie et pendant une durée d'au moins 12 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. L'utilisation de l'entécavir ou du ténofovir dans ces conditions est recommandée vu leur faible risque de résistance.

Chez les patients AgHBs négatif ayant été en contact avec le VHB, il existe actuellement pas suffisamment de données permettant de connaître l'incidence

des réactivations virales pour donner des recommandations précises. Cependant, il a été proposé de contrôler régulièrement (de façon trimestrielle) la charge virale du VHB pendant le traitement immunosuppresseur et de traiter les patients par des analogues nucléos(t)idique en cas de réactivation virale.

2) Cas des patients recevant un traitement immunosuppresseur dans le cadre d'un traitement d'une maladie rhumatologique ou digestive.

Les patients atteints de pathologies rhumatismales ou inflammatoires chroniques intestinales sont souvent exposés à des traitements immunosuppresseurs prolongés comme les corticoïdes, l'Azathioprine, Methotrexate et plus récemment les traitements anti TNF. Ces traitements sont susceptibles d'entraîner une réactivation virale chez les patients ayant été contaminés par le VHB avec une évolution pouvant être mortelle. Concernant les patients sous traitements anti TNF infectés par le VHB, il semble qu'environ la moitié présentent des poussées de la maladie hépatique. Il a donc été proposé de faire un dépistage des marqueurs sériques du VHB chez les patients atteints de pathologies rhumatismales ou inflammatoires chroniques intestinales, en particulier chez ceux qui sont sous biothérapies. Chez ces patients porteurs de l'Ag HBs, un traitement préventif est recommandé de la même façon que pour les patients recevant une chimiothérapie en oncologie.

3) Grossesse chez les patientes infectées par le BHB

On considère qu'environ 5 % de la population mondiale (350 millions de personnes) est porteuse chronique de l'antigène HBs et qu'environ 1 million de sujets meurent chaque année de complications de leur infection virale B. Le virus de l'hépatite B se transmet par voie parentérale, sexuelle et materno-fœtale (verticale). Cette transmission verticale du VHB semble pouvoir être prévenue dans les pays développés mais pose un vrai problème de santé publique dans les pays en voie de développement où elle reste le mode de contamination principal. Celle-ci justifie donc le dépistage systématique de l'infection virale B chez les femmes enceintes et la séro-vaccination systématique des nouveaux-nés de mère porteuse de l'Ag HBs pour limiter la propagation de l'infection.

Cependant, malgré une efficacité proche de 100% de la sérovaccination en cas de virémie basse, on observe des échecs fréquents en cas de virémie élevée ($> 1,2 \times 10^9$ U/ml). La lamivudine donnée pendant le 3^{ème} trimestre de grossesse a fait preuve de son efficacité pour la prévention de la transmission du VHB chez les patientes ayant des virémies élevées. La durée du traitement après la grossesse reste pour l'instant mal définie et doit en principe être liée à la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente. La lamivudine, l'adefovir, et l'entecavir sont jusqu'à présent situés en catégorie C sur le tableau des toxicités des médicaments de la FDA au cours des grossesses et sont donc théoriquement déconseillés. Le

ténofovir dont l'expérience de l'utilisation est plus grande au cours de la grossesse chez la femme infectée par le VIH est par contre classée en catégorie B sur le tableau des toxicités des médicaments de la FDA. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects du fumarate de ténofovir sur la gestation ou le développement fœtal. Cependant, il est conseillé d'utiliser le ténofovir pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel du traitement justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Les données actuelles suggèrent que l'amniocentèse n'expose pas au risque de transmission materno-foetale, et qu'après amniocentèse, tous les enfants correctement immunisés à la naissance sont protégés de l'infection chronique par le VHB. Le mode de délivrance (césarienne ou par les voies naturelles) ne modifie pas l'incidence des échecs de l'immuno-prophylaxie.

Le virus de l'hépatite B n'est détectable dans le lait maternel que par PCR et l'allaitement pourrait donc théoriquement constituer un mode de contamination soit du fait de l'ingestion du virus, soit par contact avec des excoriations ou des abcès présents sur le mamelon. Cependant, le taux de contamination n'est pas différent chez les enfants nourris au sein (53%) ou au biberon (60%) en l'absence de sérovaccination. Dans la mesure où les nouveau-nés sont correctement immunisés, il n'y a pas de contre-indication à l'allaitement.

Après l'accouchement, un suivi rigoureux des tests hépatiques et de l'ADN du VHB des patientes infectées par le VHB devra être réalisé en raison du risque plus élevé d'exacerbation de la maladie, probablement lié au rebond immunitaire faisant suite à la grossesse.