

Hépatites virales et traitements des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques par anti TNF alpha

¹ Akrouit R, ² Chtourou L, ¹ Baklouti S

¹ Service de Rhumatologie CHU Hédi Chaker Sfax

² Service d'Hépatogastro-entérologie CHU Hédi Chaker Sfax

Introduction

Les hépatites B et C représentent un enjeu mondial de santé publique du fait d'une prévalence importante, d'une évolution chronique et de l'existence de traitements efficaces mais coûteux. Chez les patients porteurs chroniques de l'AgHBs ou ayant été en contact avec le VHB (anticorps anti-HBc positifs, quel que soit le statut pour l'anticorps anti-HBs), et atteints de maladies systémiques ou spécifiques d'organe, l'initiation d'un traitement par corticoïdes, immunosuppresseurs, par anti-TNF alpha ou autres biothérapies peut être associée à la survenue d'une réactivation virale B, parfois sévère voire fatale [1].

Epidémiologie des hépatites B et C

Dans le monde, un tiers de la population (soit 2 milliards de personnes) ont été en contact avec le VHB, 350 millions de personnes présenteraient une infection chronique. Le virus serait également responsable d'un million de mort par an (50% par cirrhose, 50 % par cancer du foie). Concernant l'hépatite C, 170 millions d'individus ont des Ac anti-VHC positifs. La plupart de ces patients vivent ou sont originaires d'Asie ou d'Afrique subsaharienne (figure 1).

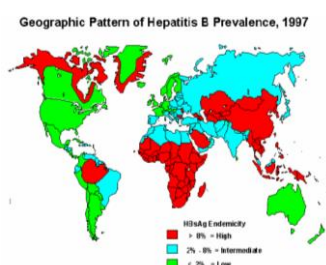


Figure 1 : Répartition géographique des porteurs chroniques VHB

Histoire naturelle de l'hépatite B

Le risque de passage à la chronicité est fonction de l'âge à la contamination. Les patients contaminés à la naissance ou dans la petite enfance ont un risque élevé (90 %) de devenir porteur chronique, alors que ceux contaminés à l'adolescence ont un risque inférieur à 10 %. Ceci s'explique probablement par l'immaturité du système immunitaire à la naissance, qui ne reconnaît pas le virus B comme différent du soi. La phase d'immunotolérance est longue chez les patients contaminés en période périnatale (figure 2) et les épisodes de réactivation de l'hépatite B ont une fréquence variable au cours de leur vie.

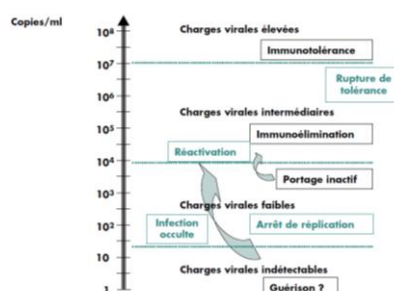


Figure 2: Schéma de l'évolution de la charge virale chez les porteurs chroniques du virus B

Réactivation virale : mécanismes et conséquences

Sur le plan physiopathologique, ces réactivations s'expliquent par la reprise d'une réplication importante du VHB, cette réplication étant normalement réprimée par le système immunitaire. Lorsque se produit une immunodépression thérapeutique ou pathologique, la perte du contrôle de la réplication virale par le système immunitaire engendre une augmentation de la charge virale et possiblement du nombre d'hépatocytes infectés. Au décours de la sortie d'immunodépression, la restauration immunitaire engendre une lyse des cellules infectées qui sera d'autant plus marquée que la réponse immune est vigoureuse [2]. Dans les situations d'immunodépression, ces réactivations surviennent pendant le traitement par corticoïdes, immunosuppresseur ou immunomodulateurs. Après arrêt de ce traitement (délai moyen de trois mois), des exacerbations également sévères peuvent survenir, liées à la restauration d'une immunité spécifique détruisant les hépatocytes exprimant les antigènes viraux, alors que l'immunosuppression avait favorisée une réplication virale active. La fréquence varie selon les études chez les patients porteurs chroniques de l'AgHBs : 24 à 88 % des patients traités par chimiothérapie anti-cancéreuse et 50 à 94 % des patients transplantés rénaux [3]. Le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20), les anti-TNFalpha (principalement l'infliximab, mais aussi l'éta nercept et l'adalimumab) et la corticothérapie à fortes doses sont particulièrement à risque et nécessitent d'être maniés avec précaution chez les patients ayant été en contact avec le VHB quelle qu'ait été l'issue de l'infection [1].

Hépatites virales B, C et anti-TNF alpha

De nombreux traitements antirhumatismaux ont un potentiel hépatotoxique. Cette potentialité nous plonge tous dans la difficulté lorsque nous prenons en charge les patients présentant des manifestations articulaires de l'hépa-tite C, ou ceux atteints d'affections rhumatismales diverses, en particulier de polyarthrite rhumatoïde, et présentant par ailleurs une hépatite virale chronique B ou C.

L'utilisation des biothérapies semble surtout problématique dans l'hépatite B.

Certaines observations dans lesquelles les anti-TNF ont été utilisés sans problème ont certes été rapportées. Cependant, des réactivations de l'hépatite B, voire des hépatites fulminantes, ont été signalées, soit au cours du traitement anti-TNF soit aussi, après l'arrêt de ce dernier. L'indication doit donc être extrêmement prudente. En cas de nécessité, il faudra discuter avec l'hépatologue l'intérêt de traitements antiviraux associés. Certaines observations suggèrent en effet que ceux-ci pourraient permettre de diminuer le risque de réactivations virales induites par l'anti-TNF, voire de les prévenir. Dans une observation, les antiviraux ont même permis de traiter la réactivation virale tout en poursuivant l'anti-TNF. Parmi les nouvelles biothérapies, le rituximab semble pouvoir, lui aussi, favoriser des réactivations de l'hépatite virale B. En ce qui concerne l'hépatite C, plusieurs observations ou petites séries ont été publiées, et n'ont pas fait part de réactivations de la maladie virale sous anti-TNF. Deux séries plus importantes, comprenant respectivement 24 malades (dont 8 suivis en prospectif) et 9 malades (tous suivis en prospectif), n'ont pas mis en évidence d'aggravation du taux de transaminases, ni de la charge virale sous anti-TNF (essentiellement l'éta nercept). L'éta nercept a été évalué en tant que traitement adjuvant de l'hépatite C (interféron + ribavirine + éta nercept versus interféron + ribavirine + placebo) avec des résultats intéressants, mais ceux-ci doivent être confirmés, compte tenu de certaines faiblesses méthodologiques de l'étude. Enfin, plusieurs petites séries de traitement par rituximab ont été publiées. Les résultats étaient encourageants en ce qui concerne l'efficacité et la tolérance. Il s'agissait

cependant de patients très particuliers, avec cryoglobulinémie et vascularite sévère. Les données concernant biothérapies et hépatite C sont donc plus rassurantes que pour l'hépatite B. Elles sont cependant trop parcellaires pour permettre de dire que les biothérapies n'augmentent pas le risque de réactivation de l'hépatite C. L'indication doit donc en être très prudente.

Prise en charge de réactivation virale B au cours d'un traitement par anti-TNF α

Des recommandations sur la prise en charge du risque de réactivation virale B dans les situations d'immunosuppression ont été publiées par les sociétés savantes d'hépatologie, l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [4] et l'European Association for the Study of the Liver (EASL) en 2009 [5]. Ces recommandations sont difficilement applicables aux patients suivis en médecine interne ou en rhumatologie recevant des traitements avec différents degrés d'immunosuppression. L'American College of Rheumatology (ACR) a publié en 2008 des recommandations sur l'utilisation des immunosuppresseurs et immunomodulateurs au cours de la polyarthrite rhumatoïde [6], mais il s'agit plus de recommandations sur le bilan pré-thérapeutique, les contre-indications et les indications de vaccination selon les traitements utilisés que de propositions pour éviter le risque de réactivation virale B.

En pratique, des sérologies pour le VHC et le VHB doivent être systématiques avant la mise en route du traitement. Si des sérologies de moins de 5 ans sont disponibles, elles ne seront refaites qu'en cas de facteurs de risque.

En cas d'infection virale active par le VHB ou le VHC, l'avis d'un infectiologue sera requis avant toute décision thérapeutique.

Une infection latente par VHB représente une contre-indication théorique à l'initiation d'une biothérapie. En cas de sérologie positive, une évaluation multidisciplinaire de la balance bénéfices-risques de l'instauration d'une biothérapie est de mise avec analyse des alternatives thérapeutiques possibles pour la maladie rhumatologique.

Dans tous les cas, la décision sera prise en accord avec l'hépatologue ou l'infectiologue avec éventuelle discussion d'un traitement antiviral préemptif (débuté avant l'introduction de la biothérapie), une surveillance continue de la charge virale durant le traitement et – à 12 mois après l'arrêt de celui-ci. Le risque de réactivation virale persiste durant plusieurs mois au décours de l'arrêt de la biothérapie. Les recommandations pratiques pour les porteurs chroniques d'une hépatite B mis sous traitement immunosuppresseurs peuvent être résumées dans l'algorithme ci-dessous (figure 3)

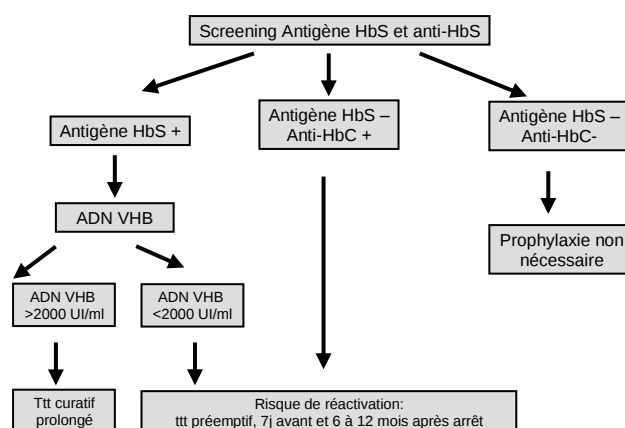


Figure 3 : Algorithme de prévention de réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B chez les patients mis sous immunosuppresseurs [7]

Conclusion

Les connaissances sur l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B et le potentiel thérapeutique de cette maladie se sont améliorées. Plusieurs nouveaux agents antiviraux efficaces ont été évalués et autorisés à la prescription. Pour cela, l'étude des pratiques de dépistage et de prise en charge du risque de réactivation du VHB chez les patients mis sous anti-TNF alpha ou autres biothérapies pour des rhumatismes inflammatoires chroniques est indispensable surtout en présence de recommandations actuellement disponibles.

Bibliographie

1. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49:S156–65.
2. Wursthorn K, Wedemeyer H, Manns MP. Managing HBV in patients with impaired immunity. *Gut* 2010; 59:1430–45.
3. 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; 148:519–28.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50:661–2.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50:227–42.
6. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:762–84.
7. Barclay S, Pol S, Mutimer D, et al. The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: recommendations from a single topic meeting. *J Clin Virol* 2008; 42:104-15.