



HAL
open science

**Impact du dépistage systématique et du traitement
préemptif sur la réactivation du virus de l'hépatite B
chez les patients débutant un traitement de
chimiothérapie au centre hospitalier de l'université de
Montréal**

Céline Marty

► **To cite this version:**

Céline Marty. Impact du dépistage systématique et du traitement préemptif sur la réactivation du virus de l'hépatite B chez les patients débutant un traitement de chimiothérapie au centre hospitalier de l'université de Montréal. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02321666

HAL Id: dumas-02321666

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02321666v1>

Submitted on 21 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE VENDREDI 11 OCTOBRE 2019

PAR

Céline MARTY

Née le 10 Octobre 1991 à TOULOUSE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**IMPACT DU DEPISTAGE SYSTEMATIQUE ET DU
TRAITEMENT PREEMPTIF SUR LA REACTIVATION DU VIRUS
DE L'HEPATITE B CHEZ LES PATIENTS DEBUTANT UN
TRAITEMENT DE CHIMIOETHERAPIE AU CENTRE
HOSPITALIER DE L'UNIVERSITE DE MONTREAL**

THESE ARTICLE

JURY

Président : Monsieur Le Professeur Jean-Paul BORG

Membres : Monsieur Dominic MARTEL (Directeur de thèse)

Monsieur le Docteur Patrice CEBALLOS (Co-directeur de thèse)

Monsieur Jean-Philippe ADAM

Madame le Docteur Nathalie FEGUEUX

Madame le Docteur Hélène PEYRIERE

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT

Chargés de Mission : Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI

Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE

Doyens honoraires : M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE

Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL

Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI

Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL

Chef de Cabinet : Mme Aurélie BELENGUER

Responsable de la Scolarité : Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

A Monsieur le Professeur Jean-Paul Borg,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse. Merci de l'attention que vous avez bien voulu porter à mon travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

A Dominic,

Sans toi je n'aurais jamais pu faire ce travail, mais par-dessus tout, je n'aurais pas eu la chance et le bonheur de réaliser ce qui a été pour moi le meilleur semestre de toutes mes études. Merci pour l'intérêt que tu m'as porté, pour ta disponibilité, ton implication et ta gentillesse. Avec toi j'ai appris l'hépatologie d'abord (ce qui n'était pas gagné au départ !!), mais aussi à travailler avec méthode, rigueur, en allant au bout des choses, et tellement d'autres choses. Un grand merci.

A Patrice,

T'avoir comme directeur de thèse était pour moi une évidence. Tu m'as donné goût à cette discipline passionnante qu'est l'hématologie et tu m'as transmis tes connaissances (enfin une partie !) avec bienveillance et sans distinction. J'ai reçu de ta part bien plus de considération que je n'aurais pu l'imaginer. Pour ça et bien plus encore, je ne te remercierai jamais assez.

A Jean-Philippe,

Mon 3^{ème} directeur de thèse... Je te considère comme mon mentor. Tu as accepté avec beaucoup d'entrain et de bienveillance de me montrer le chemin pour devenir le pharmacien que je rêve d'être. Grâce à toi je m'en rapproche chaque jour un peu plus. Tu m'as appris à assumer mes positions et à ne jamais avoir honte ou peur de montrer quel pharmacien j'étais et ce que je valais. Merci pour ta confiance, ta pédagogie et ton énergie ! Je veillerai à te faire honneur pour la suite de mon parcours.

A Nathalie,

Ta gentillesse, ta générosité et ton écoute m'ont beaucoup touchée pendant ce semestre qui a été pour moi un tournant. A tes côtés, j'ai découvert ce que je voulais faire de ma vie professionnelle. Merci de partager ces moments avec moi.

A Mme le Docteur Hélène Peyrière,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'évaluer mon travail.

A ma famille,

A mes parents,

Ma petite maman chérie et mon papounet, merci pour tout ce que vous avez fait pour nous, et ce que vous continuez à faire au quotidien sans relâche. Merci pour votre présence en toute circonstance, pour votre soutien sans faille, pour votre fierté à toute épreuve, pour votre amour inconditionnel. Je vous aime plus que tout.

A mon grand frère,

Mon Ribout... Nous avons partagé tellement de choses qu'il m'est difficile de m'exprimer en si peu de mots. Tu as été à mes côtés durant toute ma vie, et il m'est impossible de l'imaginer sans toi. Tu es à n'en pas douter le plus pénible de tous les grands frères, pourtant, malgré le fou furieux, les brûlures indiennes et j'en passe, je n'en aurais pour rien au monde voulu un différent. Merci d'être là pour moi. Mon amour pour toi est inconditionnel.

A ma grand-mère,

Ma petite Mamie, merci pour tout ce que tu as fait pour nous, pour t'être aussi bien occupée de nous et nous avoir tant chéri. Je n'oublierai jamais nos courses dans le couloir avant d'aller au lit, le petit jus, et tant d'autres choses. Je t'aime de tout mon cœur.

A mon amour de belle-sœur,

Elo, merci pour ton soutien durant toutes ces années, et merci de veiller sur mon frère comme tu le fais.

A mes amis,

A ma BFF,

Toi ma Kimi, mon âme sœur... Tu sais toujours parfaitement, et probablement même mieux que moi, ce que je ressens. Alors tu auras déjà compris que faute de trouver des mots à ta hauteur, je préfère m'abstenir. Merci d'être toi et d'être là. Je t'aime tout simplement.

A Mathilde,

Avec qui j'ai partagé toutes ces belles années. On en a fait du chemin ensemble (je dirais même jusqu'à Rungis !). Je te souhaite tout le bonheur du monde avec ta petite famille.

A Aurélia et Arnaud,

Ma chéfounette, avec toi j'ai découvert ce qu'était un coup de foudre amical. Tu m'as apporté autant professionnellement qu'humainement. Je te souhaite le meilleur, à toi et à Arnaud que j'adore. Et continuez à partager des gin to avec nous !

A Ludo,

Mon Chachat, mon super-héros en blouse blanche. Merci pour tout ce que tu m'as apporté. Pendant ces 6 mois, tu as veillé sur moi (sauf quand tu me faisais tomber dans les couloirs), tu m'as réconfortée, m'as accompagnée pendant ces moments forts. Avec toi je me suis aussi épanouie sur le plan professionnel (si on a bossé un peu quand même) avec un quotidien fait de partage, de collaboration, de considération mutuelle. Tu vas m'avoir sur le dos pendant encore très longtemps (parce que tu es un petit poney arc-en-ciel, tu l'as ??).

A ma co-interne du Pays Basque,

Mon Timon, merci de m'avoir supportée (c'est le terme !) pendant ces instants de panique totale !! Tu m'as toujours remonté le moral en me faisant rire et en partageant avec moi tes potins remplis d'intrigues et de rebondissements. Merci d'avoir contribué à rendre plus doux ces derniers instants d'internat.

A ma binôme,

Ma coquinette, je suis fière d'avoir avancé à tes côtés. Merci pour tous ces moments de joie et de rire (surtout en TP !). Je te souhaite le meilleur pour la suite, bien que je ne m'en fasse pas pour toi !

A Marie,

Ma si douce et adorable Marie, merci pour ton soutien. Tu fais ressortir le meilleur de chaque personne que tu croises. Tu as toujours cru en moi, ton amitié me réchauffe le cœur. Tu mérites tout le bonheur du monde.

Aux copains,

A Laury, Léa, Mylène, Sabine, Seb, Choune et Yo, Camille et Pierre, Steph et Laurent, Romain, Jérôme...

A tous ceux qui m'ont accueillie et accompagnée durant mon Internat,

A l'équipe de la pharmacie du CH de Narbonne, en particulier Sabine avec qui j'ai commencé cette belle aventure.

Aux équipes du service de Médecine Interne et HTA et de la pharmacie du CHU Lapeyronie, en particulier au Pr Jean Ribstein et au Dr Camille Roubille.

A toute l'équipe de la pharmacie du CH de Carcassonne, qui m'a accueillie à bras ouverts. Et en particulier à Gilles qui m'a formée aux chimiothérapies et à Bernard.

Aux équipes de l'Unité de Thérapie Cellulaire et d'Aphérèse du CHU St-Eloi, en particulier au Pr John De Vos, Jean-Luc, Tarik, Salah, Claudine, et tous les techniciens.

A toute l'équipe du Département d'Hématologie Clinique du CHU St-Eloi, en particulier au Pr Guillaume Cartron, à Sylvain, Shahinez, Amel, Eve, Léa, Alexandre et les infirmières du service d'Allogreffe.

A l'équipe de la pharmacie du CHU St-Eloi.

A toute l'équipe de la pharmacie de l'ICM, en particulier à M. Pinguet, à ma co-interne Léa, à Fanny, Caro, et Laurent.

A toute l'équipe de la pharmacie et des services d'Héματο-oncologie et d'Hépatologie du CHUM, en particulier à M. Jean Morin, à Marie-Claude, Anita, Alex, Marie-Pierre, Pierre-Louis, au Dr Stéphane Doucet et au Dr Valérie Martel-Laferrière.

A toute l'équipe de la pharmacie du CH de Bayonne, en particulier Rajaa pour s'être battue avec moi afin que je rejoigne l'équipe pour ces 6 mois, Christophe qui s'est transformé en mon agent et m'a trouvé un très beau poste de pharmacien assistant, Anne, Sandra, Lucie, Audrey et Elisabeth qui m'ont aidée pour ma thèse et pour ma recherche de poste, Franck, Cédric ainsi que tous les préparateurs, secrétaires et magasiniers.

A Manou, Kiki, Léa, Justine, Valérie, et les autres.

Merci à tous ceux que je n'ai pas cités mais que je n'oublie pas.

A Romain,

Merci de m'aimer et de me supporter depuis toutes ces années. Merci pour ta compréhension, ta patience, ton soutien. Merci de veiller sur moi, de me choyer, de m'aider au quotidien. Merci de croire en moi, d'être fier de moi et de me rendre meilleure. Merci pour tout ce qu'on a partagé et ce qu'on partagera encore. Merci pour tout. Je t'aime.

L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses.

Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION : Rappels sur l'hépatite B.....	17
1.1. Epidémiologie.....	17
1.2. Transmission.....	18
1.3. Le virus.....	19
1.4. Prévention.....	20
1.5. Les différentes phases de l'infection à VHB et leur diagnostic.....	21
1.5.1. <i>L'hépatite B aiguë</i>	22
1.5.2. <i>L'infection chronique à VHB</i>	23
1.6. Le traitement.....	26
2. CONTEXTE DE L'ETUDE : La chimiothérapie et le VHB.....	29
2.1. La réactivation virale.....	29
2.1.1. <i>Définition et mécanisme</i>	29
2.1.2. <i>Rôle de la chimiothérapie</i>	30
2.1.3. <i>Prophylaxie</i>	33
2.2. Le dépistage du VHB chez les patients recevant une chimiothérapie.....	35
2.2.1. <i>Les recommandations</i>	35
2.2.2. <i>En pratique</i>	36
2.2.3. <i>Pistes d'amélioration</i>	37
3. L'ARTICLE.....	40
4. DISCUSSION.....	64
5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	68
BIBLIOGRAPHIE.....	69
ANNEXES.....	80

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Prévalence des infections à VHB	14
Figure 2 : Infection aiguë par le VHB suivie d'une guérison	8
Figure 3 : Infection chronique par le VHB	19
Figure 4 : Interprétation des résultats de tests pour le dépistage et la surveillance de l'infection au VHB	21

TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Algorithme décisionnel du CHUM sur le dépistage et le traitement préemptif du VHB pour les patients recevant une chimiothérapie	78
---	----

LISTE DES ABBREVIATIONS

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGA : American Gastroenterology Association

ALT : Alanine aminotransférase

AN : Analogues nucléos(t)idiques

ASCO : American Society of Clinical Oncology

cccDNA : « Covalently closed circular DNA » (ADN circulaire clos de façon covalente)

CD : Cluster of differentiation

CDC : Centers of Disease Control

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CHUM : Centre Hospitalier de l'Université de Montréal

EASL : European Association for the Study of the Liver

FDA : Food and Drug Administration

HBcAg : Antigène de capsid du virus de l'hépatite B

HBsAg : Antigène de surface du virus de l'hépatite B

HBeAg : Antigène HBe

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LNH : Lymphome non-hodgkinien

LMC : Leucémie myéloïde chronique

MM : Myélome multiple

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPI : Ordonnance pré-imprimée

PEG-IFN : Interféron pégylé

TAF : Ténofovir alafénamide

TDF : Ténofovir disoproxil fumarate

UI : Unités Internationales

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

1. INTRODUCTION : Rappels sur l'hépatite B

1.1. Epidémiologie

En 2017, le rapport mondial sur l'hépatite de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait à plus de 257 millions le nombre de personnes infectées par le virus de l'hépatite B (VHB) pour l'année 2015, ce qui correspondait à une prévalence mondiale de 3,5%. Pour la même année, l'OMS faisait état de 857 000 décès liés aux complications de l'infection, majoritairement la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC) (1). En France, en 2004, 3,1 millions de personnes avaient été en contact avec le VHB au moins une fois dans leur vie, et 280 821 personnes présentaient une infection chronique par le VHB ce qui représentait une prévalence de 0,65%. Plus de 55% de ces individus ignoraient leur statut (2). Au Canada, les données collectées par l'Agence de Santé Publique entre 2007 et 2011 ont montré une prévalence d'infections à VHB de 0,4%, et une prévalence d'infections anciennes résolues de 4,2% (3).

La répartition géographique des individus infectés est inégale dans le monde (figure 1). En effet, les régions les plus touchées sont celles du Pacifique Oriental et de l'Afrique avec environ 6% de la population infectés. Viennent ensuite la Méditerranée Orientale, l'Asie du Sud-Est, l'Europe et les Amériques avec respectivement 3,2%, 2%, 1,6% et 0,7% de la population infectés (4,5).

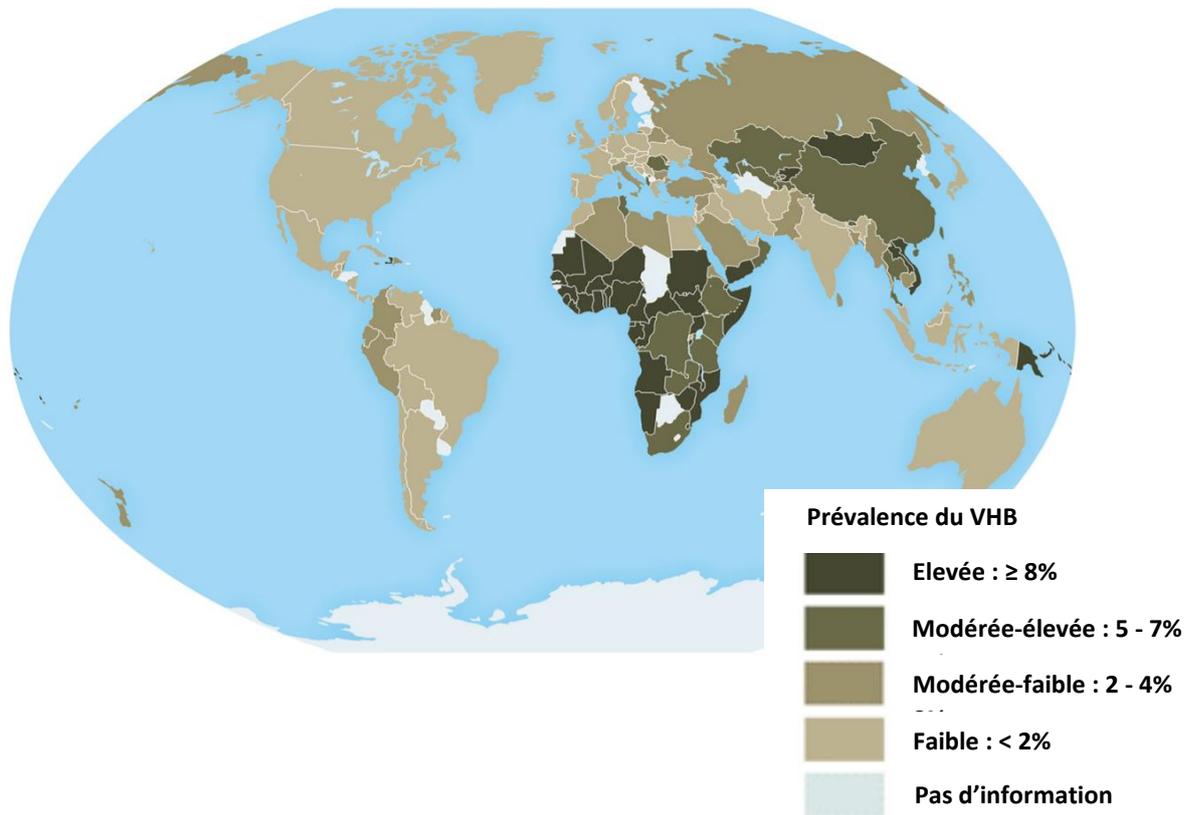


Figure 1 : Prévalence des infections à VHB

D'après 2020 Yellow Book - Hepatitis B. CDC [en ligne]. 2019. Disponible sur: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/hepatitis-b> (4)

1.2. Transmission

Chez les individus infectés, le VHB est présent dans différents liquides biologiques. On le retrouve en majorité dans le sang et les liquides séreux (pleural, céphalorachidien, amniotique etc.), dans les sécrétions vaginales et séminales, mais aussi en plus faible quantité dans la salive, les fèces, la sueur, les urines, les vomissements (6). Les modes de transmission majoritaires du virus sont donc durant la période périnatale, suite à l'exposition à du sang infecté (voie percutanée, contact mère-enfant à la naissance, utilisateurs de drogue injectable, etc), et la voie sexuelle.

Les populations considérées comme étant le plus à risque d'infection sont les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes, les individus ayant des partenaires multiples ou ayant des contacts avec des travailleurs du sexe, les usagers de drogues intra-veineuses, ainsi que les personnes infectées par le VIH, les personnes en état de précarité, les individus dont le pays de naissance présente une prévalence du VHB supérieure à 2% (6).

1.3. Le virus

Le VHB appartient à la famille des Hepadnaviridae, en raison de son tropisme primaire hépatique. Il s'agit d'un petit virus à ADN circulaire partiellement bicaténaire, associé à une ADN-polymérase ADN-dépendante également dotée d'une activité transcriptase inverse. Dû à la très petite taille du virus, le génome est condensé (3200 paires de bases) et composé de 4 cadres ouverts de lecture : le gène S, le gène pré-C/C, le gène P et le gène X. La capsid, ou core, contenant le génome est icosaédrique et composée d'antigène HBc (codé par le gène C). Celle-ci est elle-même entourée d'une enveloppe non membranaire formée de lipides cellulaires et d'une protéine virale : l'antigène HBs (codé par le gène S) (7). Le gène P code pour l'ADN polymérase virale et le gène X pour une protéine transactivatrice (HBx). L'HBx est impliquée dans le potentiel d'oncogénèse associé au VHB puisqu'elle a la capacité d'activer des promoteurs de gènes prenant part au contrôle du cycle cellulaire, et peut donc induire une prolifération cellulaire en agissant sur l'expression de certains gènes (8).

La forme infectante du virus est la particule virale complète (42 nm de diamètre) appelée particule de Dane. Néanmoins, durant l'infection, il y a une hyperproduction virale d'antigènes HBs (HBsAg) qui s'assemblent en particules incomplètes, sous forme de tubules ou de sphérules, dépourvues de génome viral (22 nm). L'antigène HBc (HBcAg) est lui sécrété dans la circulation sanguine sous une forme tronquée nommée antigène HBe (codé par le gène pré-C). La réplication virale ainsi que l'assemblage des virions s'effectuent dans les hépatocytes. Les lymphocytes constituent eux un réservoir viral accessoire.

Après pénétration de la particule infectante dans l'hépatocyte, la nucléocapside est transportée dans le noyau cellulaire. L'ADN-polymérase virale complète alors l'ADN

jusqu'à seulement partiellement bicaténaire en ADN bicaténaire circulaire super-enroulé aussi appelé cccDNA pour « covalently closed circular DNA » (9). L'ADN est ensuite transcrit par les enzymes cellulaires en ARNm qui seront traduits en protéines virales, et par l'ADN-polymérase virale en ARN pré-génomique qui sera rétro-transcrit en ADN génomique viral afin de maintenir le réservoir à cccDNA. L'intégration du génome viral au génome de l'hôte est rare et non nécessaire à la réplication virale. Néanmoins, elle joue un rôle dans la persistance du virus et dans le processus de développement du CHC. En effet, lorsque l'ADN viral s'intègre dans le génome de l'hôte, il peut se placer au niveau du site d'un oncogène, qui code entre autres pour des mécanismes de régulation de la prolifération cellulaire. Ceci peut arriver tôt dans l'histoire de l'infection, et indépendamment de la phase de nécro-inflammation hépatique, ce qui induit qu'un individu infecté par le VHB peut développer un CHC alors même qu'il ne présente aucun marqueur de souffrance hépatique (8).

Le VHB présente une forte hétérogénéité génétique en raison de la faible fiabilité de l'activité transcriptase inverse de l'ADN-polymérase. Il existe 10 génotypes différents (classés de A à J), qui ont une répartition géographique propre (10). On retrouve les génotypes A et D en Afrique et en Europe majoritairement, bien qu'étant ubiquitaires. Les génotypes B et C sont retrouvés uniquement en Océanie et en Asie, les génotypes E, F, G, H sont eux parfois identifiés en Asie. Le génotype I est peu commun, il est présent au Vietnam, en Inde et en Chine, et le génotype J a lui été rapporté au Japon. En fonction du génotype, la progression de l'infection ainsi que la réponse à certains traitements peuvent être différentes. En Amérique du Nord, les génotypes A, D, F et G sont les plus fréquents (11).

1.4. Prévention

Les premiers vaccins contre l'hépatite B sont apparus en 1981 (12). Il s'agissait alors de vaccins plasmatiques, obtenus en purifiant l'HBsAg du sérum d'individus porteurs. Les particules virales résiduelles étaient traitées pour inactivation virale (13). Pour des raisons de sécurité, d'autres techniques de production ont été mises en place. Les vaccins contre l'hépatite B sont désormais obtenus par génie génétique. Il s'agit de vaccins recombinants de haute pureté constitués d'HBsAg, obtenu par transfection d'un fragment

du gène d'enveloppe du VHB à des levures. Ils induisent la production d'anticorps dirigés contre l'HBsAg (anti-HBs) qui constituent une protection contre le VHB. Des études d'efficacité ont montré un taux de protection entre 95% et 100% chez les nouveau-nés, les nourrissons, les enfants et les adultes à risque (14-16). Pour être considérés comme correctement protégés, les individus doivent présenter un titre d'anti-HBs d'au moins 10 UI/L (17).

Depuis 1997, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée par l'OMS pour tous les nourrissons. Elle est devenue obligatoire en France le 1^{er} Janvier 2018 pour tous les nourrissons dès l'âge de 2 mois. Pour les enfants non antérieurement vaccinés, un rattrapage est recommandé jusqu'à l'âge de 15 ans. La vaccination est aussi recommandée pour les personnes exposées à un risque élevé d'infection (voyageurs dans des pays endémiques, nouveau-nés de mères porteuses de l'HBsAg, personnes avec partenaires sexuels multiples, usagers de drogues intra-veineuses, individus porteurs d'une hépatopathie chronique, individus infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou par le virus de l'hépatite C (VHC), individus faisant partie de l'entourage d'une personne infectée par le VHB, entre autres). La vaccination est également obligatoire dans certaines professions, notamment les professions de santé, où il existe un risque accru de contamination, que ce soit pour le professionnel ou pour les personnes dont il a la charge (17).

La prévention de l'hépatite B repose également sur le dépistage du VHB.

En effet, en France, le dépistage du VHB est obligatoire pour les femmes enceintes ainsi que pour chaque don de sang (18). Il est recommandé pour les personnes à risque élevé d'exposition, bien que la stratégie ne soit à ce jour pas clairement définie.

1.5. Les différentes phases de l'infection à VHB et leur diagnostic

Il existe deux types d'infection à VHB : l'infection aiguë et l'infection chronique. Parmi les adultes présentant une infection aiguë, environ 5% évoluent vers une infection chronique. Dans le cas d'une infection pendant l'enfance, une évolution chronique est observée dans 95% des cas (1,7).

La notion d'« hépatite » survient lorsque des signes cliniques ou biologiques de souffrance hépatique s'associent aux marqueurs viraux retrouvés au niveau sérique.

1.5.1. L'hépatite B aiguë

Le diagnostic d'hépatite aiguë à VHB repose sur la présence de signes cliniques combinés à des marqueurs sériques virologiques et biochimiques (figure 2 et 4). En effet, l'HBsAg est détectable dans le sang, ainsi que l'ADN viral et les anticorps dirigés contre l'HBcAg (anti-HBc). Les anti-HBc sont composés d'IgM et d'IgG et apparaissent environ 1 à 2 semaines après l'HBsAg (figure 2). Le patient est symptomatique (fatigue, douleurs abdominales, vomissements, ictère, coloration brune des urines, décoloration des selles...) avec notamment un taux d'ALT augmenté (10).

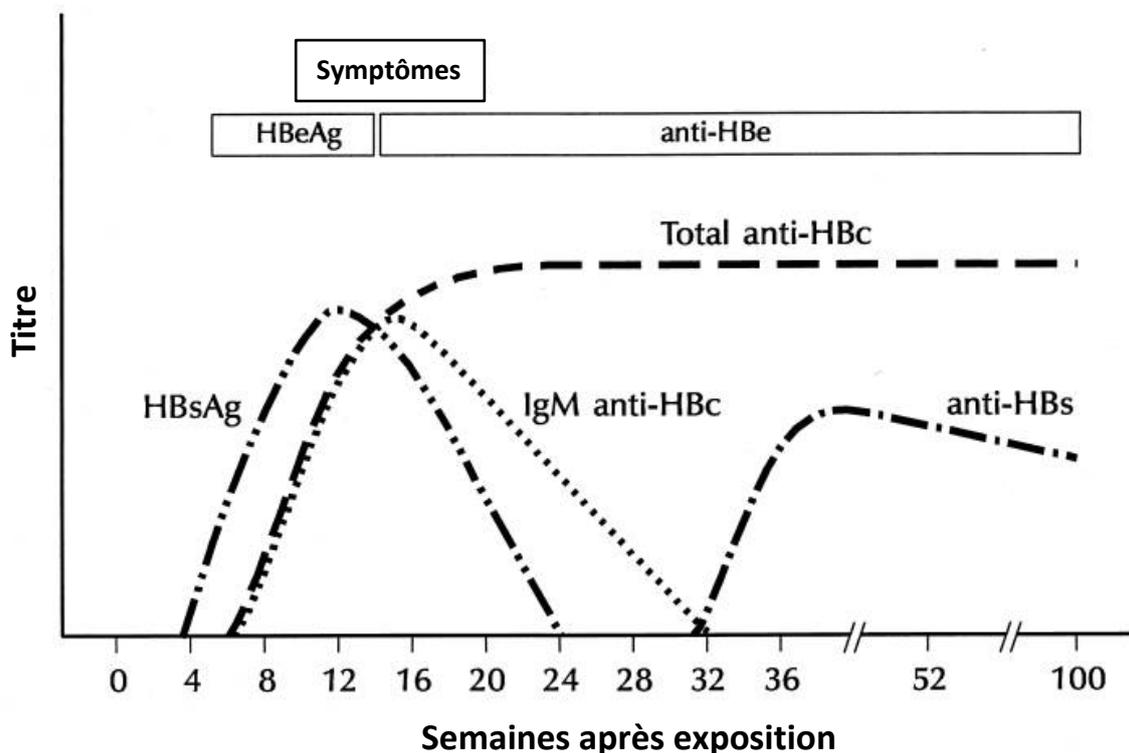


Figure 2 : Infection aiguë par le VHB suivie d'une guérison

D'après Mahoney FJ. Update on Diagnosis, Management, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. Clin Microbiol Rev. avr 1999;12(2):351-66. (19)

1.5.2. L'infection chronique à VHB

Une infection chronique à VHB est définie par la présence de l'HBsAg pour une durée supérieure à 6 mois, mais n'est pas symptomatique (contrairement à l'hépatite chronique à VHB qui peut être symptomatique). Les anti-HBc totaux sont positifs : les IgG restent dosables au niveau sérique, néanmoins les IgM se négativent environ 6 mois après l'apparition de l'HBsAg. Les IgM peuvent donc aider à différencier une infection aiguë d'une infection chronique (figure 3 et 4) (10).

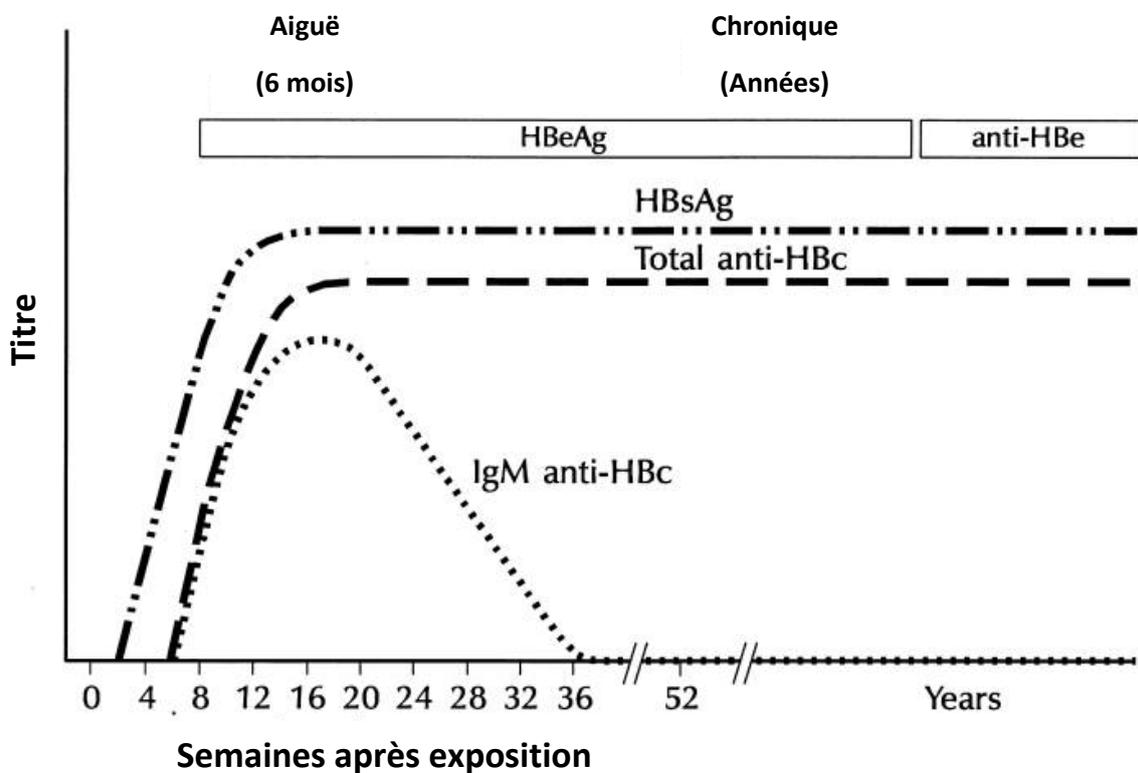


Figure 3 : Infection chronique par le VHB

D'après Mahoney FJ. Update on Diagnosis, Management, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. Clin Microbiol Rev. avr 1999;12(2):351-66. (19)

L'infection chronique au VHB peut être divisée en 5 phases (7). La première phase est celle dite de « tolérance immune ». Outre l'HBsAg, on retrouve au niveau sérique la présence d'HBeAg, de très forts taux d'ADN du VHB avec des ALT

normaux. Au niveau hépatique, il y a peu ou pas d'inflammation ou de fibrose, mais une forte répllication virale a lieu. Cette phase est plus fréquente chez les sujets atteints en périnatalité. La contagiosité est très élevée du fait des forts taux d'ADN du VHB.

Vient ensuite la phase d'hépatite B chronique à HBeAg positif, aussi nommée « phase de clairance immune ». Elle consiste en la présence au niveau sérique d'HBeAg et de très forts taux d'ADN du VHB, associée à élévation des ALT. Le foie présente une nécro-inflammation modérée ou sévère et une progression intense de la fibrose hépatique. Cette phase peut survenir des années après la première phase, et est plus fréquente et rapidement atteinte chez les sujets infectés à l'âge adulte. La majorité des sujets finissent par négativer spontanément l'HBeAg et éliminer l'ADN du VHB, et rentrent alors dans la phase d'infection à HBeAg négatif. Néanmoins certains échouent et progressent des années durant vers la phase d'hépatite B chronique à HBeAg négatif.

La phase suivante est celle de l'infection chronique à HBeAg négatif. Les sujets dans cette phase étaient anciennement appelés « porteurs inactifs ». On détecte au niveau sérique des anticorps dirigés contre l'HBeAg (anti-HBe), mais l'ADN du VHB est indétectable ou présent à de très faibles taux (< 2000 UI/mL). Généralement, les taux d'HBsAg sont faibles dans cette phase (< 1000 UI/mL), il peut même y avoir une séroconversion spontanée. Les ALT sont eux normaux. Au niveau hépatique, il y a peu d'inflammation et une fibrose légère. A ce stade, les sujets ont peu de risque de progresser vers la cirrhose ou le CHC, mais une progression vers la phase d' « hépatite » B chronique est possible.

Une autre phase est celle de l'hépatite B chronique à HBeAg négatif. Les sujets atteints présentent classiquement un variant génétique au niveau de la région core ou pré-core du génome qui explique l'absence d'HBeAg. Les anti-HBe sont présents au niveau sérique, l'ADN du VHB persiste à des taux modérés ou élevés, mais inférieurs aux sujets HBeAg positifs, et les ALT sont élevés. On observe une nécro-inflammation ainsi qu'une fibrose hépatique. Un très faible taux de rémission spontanée est associé à cette phase.

L'« infection occulte à VHB » est une phase où l'on ne retrouve pas l'HBsAg au niveau sérique contrairement aux autres phases de l'infection chronique. Les anti-HBc sont eux présents, avec ou sans présence d'anti-HBs, et l'ADN viral est généralement

présent à de très faibles taux voire indétectable. Les taux d'ALT sont dans la normale. Au niveau hépatique cependant, le cccDNA est fréquemment détectable. Le diagnostic de ces infections occultes est important dans la mesure où le virus reste transmissible par transfusion sanguine, à travers une transplantation d'organe, ou lors d'une hémodialyse. Elles exposent également au risque de réactivation virale dans certaines situations, et peuvent accélérer l'évolution de la pathologie vers une fibrose hépatique ou un CHC compte-tenu de l'inflammation hépatique continue qu'elles induisent.

Le risque de cirrhose chez les sujets atteints d'hépatite B chronique et non-traités augmente de 8 à 20% tous les 5 ans. Chez les patients cirrhotiques, le risque de décompensation hépatique augmente de 20% tous les 5 ans, et le risque annuel de développer un CHC est de 2 à 5%. Le CHC peut survenir même chez les patients ayant été traités avec succès pour une hépatite B chronique (10). Les facteurs de risque de développer un CHC sont la présence de cirrhose, de nécro-inflammation hépatique chronique, l'abus d'alcool, le sexe masculin, l'âge avancé, l'origine africaine, la co-infection par d'autres virus à hépatite ou le VIH, le diabète ou syndrome métabolique, le tabagisme actif et les antécédents familiaux. Les taux élevés d'ADN du VHB et/ou d'HBsAg ainsi que le génotype C constituent aussi des facteurs de risque.

HBsAg	Anti-HBc totaux	Anti-HBs	Situation clinique
+	+ (IgM + IgG)	-	Infection aiguë
+	+ (IgG)	-	Infection chronique
-	+	+	Infection résolue
-	-	+	Immun (vacciné)
-	-	-	Non immun
-	+	-	Anti-HBc isolés*

* En cas de faux-positif, infection antérieure ou transfert passif à un enfant né de mère HBsAg+, ou infection occulte.

Figure 4 : Interprétation des résultats de tests pour le dépistage et la surveillance de l'infection au VHB

D'après Abara WE et al. Hepatitis B Vaccination, Screening, and Linkage to Care. Ann Intern Med. 5 déc 2017;167(11):794. (20)

1.6. Le traitement

Une thérapie antivirale n'est généralement pas nécessaire pour les patients avec une hépatite B aiguë symptomatique car 95% des adultes immunocompétents récupèrent spontanément. De plus, le bénéfice d'un traitement antiviral dans ces cas-là n'a pas été montré (21). Néanmoins, si une insuffisance hépatique aiguë est associée à l'infection, un traitement peut être envisagé en raison de la probabilité qu'une transplantation hépatique soit nécessaire, auquel cas de faibles taux d'ADN viral seront préférables pour éviter toute récurrence de l'hépatite B post-greffe (21).

Pour les patients atteints d'hépatite B chronique, l'indication de traiter repose sur 3 critères : les taux sériques d'ADN du VHB, les taux sériques d'ALT et la sévérité de la maladie hépatique (7). Les patients sans cirrhose hépatique ne devraient être traités que lorsqu'ils ont des taux d'ADN viral au-dessus de 2000 UI/mL, des ALT au-dessus de la valeur limite supérieure (40 UI/L) et au moins une nécro-inflammation hépatique modérée ou une fibrose modérée. L'atteinte hépatique est évaluée par biopsie hépatique ou par élastographie transitoire (FibroScan®). L'utilisation du FibroScan® est de plus en plus répandue car il s'agit d'une méthode non invasive. Les patients avec un ADN supérieur à 20 000 UI/mL et des ALT supérieurs à 2 fois la valeur limite supérieure peuvent être traités même en l'absence de résultats de biopsie hépatique ou de FibroScan®. Tous les patients présentant une cirrhose et chez qui l'ADN viral est détectable doivent être traités quels que soient les taux d'ALT. L'âge, l'état général, le risque de transmission du virus, les antécédents familiaux de CHC ou de cirrhose et les manifestations extra-hépatiques peuvent aussi être prises en compte dans la décision de traitement.

Le but du traitement antiviral de l'hépatite chronique à VHB est d'éviter l'évolution vers la fibrose hépatique, la cirrhose, l'insuffisance hépatique et le CHC (22). Une éradication complète du virus n'est pas atteignable, car même si le virus devient indétectable au niveau sérique, il persiste au niveau hépatique (6). La réponse clinique aux antiviraux s'observe par la normalisation des ALT, traduisant une diminution de la

nécro-inflammation du foie. La réponse virologique induit une diminution de l'ADN du VHB, une perte ou une séroconversion de l'HBeAg et de l'HBsAg. La perte de l'HBsAg est considérée comme le marqueur se rapprochant le plus de la guérison et est donc recherchée lors du traitement antiviral (22).

Il existe actuellement deux familles d'antiviraux pour traiter l'hépatite B chronique : les interférons (IFN) et les analogues nucléos(t)idiques (AN). L'IFN n'a qu'une faible action antivirale mais agit comme immunomodulateur et favorise l'élimination des cellules infectées par le VHB. Le but d'un traitement par IFN est d'induire un contrôle immunologique à long terme avec une durée de traitement limitée (22). Ses inconvénients résident dans la grande variabilité de réponse et son profil de sécurité défavorable, ce qui rend beaucoup de patients réticents ou inéligibles à ce type de traitement. La forme pégylée (PEG-IFN) de l'IFN- α a permis de passer de 3 administrations par semaine à une seule, et d'améliorer la tolérance ainsi que l'efficacité (22).

Les AN ont un meilleur profil de tolérance et de sécurité que les IFN si bien que ces derniers ne sont plus utilisés en pratique dans le traitement de l'hépatite B. Parmi les AN de 1^{ère} génération, on retrouve la lamivudine et la telbivudine qui sont des analogues nucléosidiques inhibant la réplication virale. La lamivudine était historiquement le traitement de choix pour l'hépatite B chronique. Cependant, elle est associée à un fort taux de résistance, raison pour laquelle elle n'est plus indiquée en première intention (23). Parmi les AN de 2^{ème} génération, on retrouve l'entécavir, l'adéfovir et le ténofovir qui induisent très peu de résistances. Le ténofovir existe sous deux formes : le ténofovir disoproxil fumarate (TDF), et plus récemment le ténofovir alafénamide (TAF). Ce dernier a été développé dans le but de diminuer la toxicité rénale et osseuse que l'on peut observer avec le TDF. En effet le TAF, qui est une prodrogue du ténofovir, présente une meilleure stabilité plasmatique et une meilleure distribution aux hépatocytes. Les doses nécessaires afin de garantir l'efficacité sont donc inférieures à celle de TDF, et la toxicité rénale et osseuse, qui est dose-dépendante, est ainsi réduite (24).

La principale préoccupation concernant l'utilisation au long cours des AN est la sélection de mutations conférant une résistance virale. Le VHB présente un fort taux de réplication virale, et de nombreuses mutations peuvent donc être à l'origine de résistances aux traitements. Cette sélection dépend des taux d'ADN du VHB avant de commencer le

traitement, de la rapidité de l'élimination du virus, de la durée du traitement, de l'exposition préalable à des AN et de la barrière génétique à la résistance de l'agent antiviral. En raison de la longue demi-vie des hépatocytes infectés, les rechutes sont fréquentes et le traitement doit donc être maintenu au long cours voire à vie. Ceci engendre des problèmes de tolérance, de coût, mais principalement d'émergence de résistances. L'émergence de mutations de résistance virale peut conduire à la perte de la réponse initiale voire à une décompensation hépatique. Elle peut aussi induire des résistances croisées avec les autres AN (21).

L'entécavir, bien qu'ayant un faible taux de résistance virale chez les patients naïfs (environ 1% après 5 ans de traitement), présente un fort taux de résistance chez les patients résistants à la lamivudine (environ 50% après 5 ans de traitement). Le ténofovir ne semble pas induire de résistance, même chez les patients non-naïfs (21). En effet, il a démontré son efficacité chez les patients résistants à la lamivudine, à l'adéfovir et à l'entécavir, et doit donc être utilisé comme première ligne en cas d'échappement thérapeutique à un autre AN (21).

2. CONTEXTE DE L'ETUDE : La chimiothérapie et le VHB

2.1. La réactivation virale

2.1.1. Définition et mécanisme

Après infection par le VHB, l'hôte peut présenter une phase asymptomatique appelée phase de tolérance immune. Lorsque le système immunitaire s'active et cible les hépatocytes infectés, les dommages hépatiques causés peuvent avoir des répercussions cliniques et biologiques : c'est la clairance immune. La majorité des hôtes ont un système immunitaire capable de finalement contrôler la réplication virale, d'éliminer l'HBeAg ainsi que l'ADN du VHB. Les lésions hépatiques régressent alors et les ALT se normalisent. Ce contrôle immunitaire peut persister à vie (25). Lors d'un état d'immunosuppression, naturel ou iatrogénique, le contrôle immunitaire se perd et la réplication virale peut reprendre. Lorsque la reconstitution immune se fait, les cellules de l'immunité prennent de nouveau pour cible les hépatocytes infectés. Cette réactivation virale peut rester subclinique avec seulement une élévation des taux d'ADN viral sans atteinte hépatique réelle, ou bien causer des hépatites parfois fulminantes pouvant conduire au décès de l'hôte (25). Les réactivations surviennent majoritairement chez les sujets présentant une infection chronique, mais les sujets ayant un antécédent d'infection à VHB ou présentant une infection occulte à VHB sont également à risque.

Lok et ses collaborateurs ont d'abord défini l'hépatite après chimiothérapie sur une augmentation des ALT au moins trois fois supérieure à la valeur de base et supérieure à 100 UI/L (26).

La réactivation est définie par :

- Une élévation de 2 log (100 fois) ou plus de l'ADN viral comparé au taux de base,
- Un taux d'ADN viral supérieur ou égal à 3 log/mL (1000 UI/mL) chez les patients qui avaient précédemment un ADN indétectable,

- Un taux d'ADN viral supérieur ou égal à 4 log/mL (10 000 UI/mL) chez les patients pour qui le taux d'ADN viral de base est inconnu,
- un ADN viral détectable chez les patients HBsAg-/anti-HBc+,
- ou une séroconversion pour l'HBsAg chez les patients anciennement HBsAg- (25).

2.1.2. Rôle de la chimiothérapie

Les premiers cas de réactivation ont été observés dans le contexte de traitements anticancéreux. En effet, la chimiothérapie a des propriétés immunosuppressives qui exposent donc les patients infectés ou ayant été infectés par le VHB à la réactivation du virus. Des rapports de cas ont d'abord décrit une augmentation des titres d'HBsAg et une perte des anti-HBs chez des patients sous chimiothérapie (27). Des études ont ensuite montré chez des patients HBsAg+ une élévation des ALT, parfois accompagnée de signes de souffrance hépatique tels que l'ictère ou l'ascite et d'une augmentation de l'ADN viral. Dans une revue systématique sur la prévention des réactivations au cours d'une chimiothérapie chez les patients HBsAg+, 14 études ont été regroupées (28). Les résultats obtenus ont montré 32% de réactivation chez des patients qui n'avaient pas reçu de prophylaxie antivirale.

La réactivation peut survenir à différents moments du traitement et dépend de la pathologie sous-jacente, du protocole utilisé et du système immunitaire du patient. Des cas de réactivation du VHB ont été observés à partir de 2 semaines après l'initiation de la chimiothérapie jusqu'à plus d'un an après la dernière administration (29). Avec les thérapies anti-CD20, on retrouve des réactivations tardives avec même des cas survenant plus de 22 mois après la fin de la chimiothérapie (30-32). Une étude a observé un délai médian de 11 mois entre la dernière injection de rituximab et l'apparition d'une réactivation chez des patients recevant une transplantation rénale immunologiquement incompatible (32).

La réactivation peut engendrer des conséquences graves, voire létales. Il a été observé des réactivations, des hépatites, des insuffisances hépatiques et des décès liés au VHB à

hauteur respectivement de 24 à 88%, 24 à 88%, 5 à 33% et 0 à 63% chez des patients sous chimiothérapie et n'ayant pas reçu de prophylaxie antivirale (33).

Chez des patients traités pour une pathologie cancéreuse, la réactivation du VHB, outre ses complications hépatiques directes, peut conduire le médecin et/ou le pharmacien à retarder la cure de chimiothérapie, à diminuer la dose de certains agents oncologiques éliminés par voie hépatique, ou mener à une interruption de traitement. Parmi les conséquences que cela peut engendrer, il est possible d'observer une perte d'efficacité pour le patient selon le contexte clinique (curatif ou palliatif). Dans une étude prospective portant sur des patients traités pour cancer du sein, 41% des patients HBsAg+ ont réactivé le VHB après la chimiothérapie, et plus de 70% de ces patients ont vu leur protocole de chimiothérapie reporté ou même cessé (34).

La réactivation du VHB a été bien documentée chez les patients présentant des pathologies hématologiques, notamment ceux atteints de lymphome ainsi que ceux recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (35-40). Ceci peut s'expliquer par l'état d'immunodépression induit par les pathologies hématologiques mais aussi par le fait que les protocoles de chimiothérapie fréquemment utilisés dans ces pathologies exposent à un risque élevé de réactivation du VHB.

La première étude portant sur la réactivation du VHB a été conduite à Hong-Kong, chez 100 patients recevant une chimiothérapie sans agent anti-CD20 pour un lymphome non-hodgkinien (LNH) (26). Une réactivation accompagnée d'une hépatite a été observée chez 48% des patients HBsAg+ et 4% des patients anti-HBc+. La mortalité parmi les patients réactivant le VHB a été de 20%.

Les agents anti-CD20 et les corticoïdes, largement utilisés en hématologie, ont engendré un nombre élevé de réactivations (41-44). Dans une étude chez des patients recevant du rituximab, 83% des patients HBsAg+ ou anti-HBc+ ont réactivé le VHB (45). Parmi ces cas, 80% étaient HBsAg+ et 20% étaient HBsAg-/anti-HBc+. Cheng et ses collaborateurs ont observé des taux plus élevés de réactivation chez les patients traités par des protocoles incluant des corticoïdes comparés à ceux n'en contenant pas (73% vs 38%, $p=0.03$). De plus, la sévérité de l'hépatite associée à la réactivation chez ces patients-là était significativement supérieure dans le groupe traité par corticoïdes (44% vs 13%, $p=0.025$) (46). Ces chiffres pourraient s'expliquer par la stimulation de la réplication du

VHB par les glucocorticoïdes en raison de la présence d'un récepteur aux glucocorticoïdes au niveau du génome viral (47).

Des réactivations ont aussi été observées chez des patients traités par un agent ciblant les lymphocytes B, l'ibrutumomab, ainsi que chez des patients recevant de l'alemtuzumab (anti-CD52) (48). En effet, les agents anti-CD20 ciblent directement les lymphocytes B et inhibent ainsi l'immunité humorale. L'antigène CD52 est lui présent à la surface des lymphocytes matures, mais de manière plus importante sur les lymphocytes T. Un agent anti-CD52 compromet donc l'immunité cellulaire et humorale. D'autres protocoles ont été pourvoyeurs de réactivations, notamment le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone) dans le LNH, la bendamustine dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le myélome multiple (MM), et l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) (49-52). D'autre part, la doxorubicine stimulerait directement la réplication de l'ADN du VHB et la production des antigènes (53).

Concernant la greffe de cellules souches hématopoïétiques, cette procédure pose un problème particulier vis-à-vis du VHB dans la mesure où une immunosuppression profonde est induite lors de la chimiothérapie de conditionnement, et est maintenue après la greffe principalement pour les greffes allogéniques. Le taux de réactivation du VHB chez les patients anti-HBc+ est de ce fait élevé (54). Dans le contexte de la greffe allogénique, le fait que le système immunitaire de l'hôte soit remplacé par un système immunitaire étranger, possiblement naïf vis-à-vis du VHB, constitue un facteur de risque majeur de réactivation virale, et participe au fait que la greffe allogénique soit une procédure plus à risque de réactivation que l'autogreffe. Le Brigham and Women's Hospital à Boston a montré 20% de séroconversion chez ses patients allogreffés initialement HBsAg- et anti-HBc+. De nombreuses séroconversions se sont même produites à plusieurs mois ou années de la greffe. La probabilité cumulative de réactivation du VHB à 1, 2, et 4 ans post-greffe pour ces patients s'élevait respectivement à 9%, 21,7% et 42,9% (55).

Même si les réactivations à VHB sont plus fréquentes chez les patients d'hématologie, le risque est présent malgré tout chez les patients atteints de tumeurs solides. Des cas de réactivations ayant entraîné la mort ont été rapportés chez des patients traités pour cancer

du sein par anthracycline ou encore par cyclophosphamide, 5-fluorouracile ou docétaxel (34,56).

Il est établi que les patients HBsAg+ sont à haut risque de réactivation lors d'un traitement par chimiothérapie, surtout si leur taux d'ADN du VHB est élevé (21,57,58). Néanmoins, une étude française a elle montré 8% de réactivation chez des patients HBsAg- mais anti-HBc+ (59). Les patients HBsAg- et anti-HBc+ sont donc eux aussi à risque de réactivation, ce qui peut s'expliquer par l'existence de mutations au niveau de l'HBsAg pouvant induire des faux-négatifs ou par la présence de taux indétectables d'HBsAg (59).

2.1.3. *Prophylaxie*

La prophylaxie antivirale avant initiation de la chimiothérapie chez les patients HBsAg+ ou HBsAg-/anti-HBc+ diminue de 87% le risque relatif de réactivation et de 84% le risque relatif de décompensation hépatique associée au VHB comparé à l'utilisation d'un traitement antiviral « à la demande » (60).

D'après les recommandations de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et de l'European Association for the Study of the Liver (EASL), les patients HBsAg+ sont considérés à haut risque de réactivation, à fortiori si les taux d'ADN viral sont élevés, et doivent recevoir une prophylaxie antivirale avant l'initiation de la chimiothérapie (7,21,61-65). Les patients HBsAg-/anti-HBc+ sont moins à risque de réactivation que ceux anti-HBsAg+. Ils peuvent être testés pour l'ADN viral : s'il se révèle détectable, ils doivent recevoir une prophylaxie antivirale au même titre que les patients HBsAg+. Si l'ADN viral est indétectable, ils peuvent recevoir un suivi rapproché seul, consistant à la surveillance de l'ADN viral tous les 1 à 3 mois. Cependant, s'ils reçoivent une thérapie incluant un agent anti-CD20 ou CD52 ou en cas de greffe de cellules souches hématopoïétiques, une prophylaxie antivirale doit aussi être mise en place.

Loomba et ses collaborateurs ont montré que l'utilisation de la lamivudine en prophylaxie réduisait le risque de réactivation, d'hépatite associée, et la mortalité reliée

au VHB (28). D'autres études ont confirmé cette conclusion chez des patients atteints de lymphome et connus pour infection à VHB, pour qui la prophylaxie par lamivudine avant la chimiothérapie s'est révélée coût-efficace en termes de réduction de la mortalité liée au cancer et d'amélioration des taux de survie (66-67). Néanmoins, des taux de plus de 15% de mutations conférant une résistance et à terme un échappement viral observés avec un traitement par lamivudine ont été rapportés (68). Ceci constitue une préoccupation importante pour les patients recevant des protocoles de chimiothérapie associés à des réactivations tardives, tels que les agents anti-CD20. C'est pour cette raison que la lamivudine, mais aussi la telbivudine et l'adéfovir qui présentent eux aussi des taux de résistance importants, ne sont pas recommandés au long cours (23). Ceci étant, ils semblent coût-efficaces pour les patients nécessitant simplement un traitement antiviral de courte durée (courte durée du protocole de chimiothérapie, charge virale faible notamment).

Les antiviraux de choix pour la prévention de la réactivation sont l'entécavir et le ténofovir, qui ont l'avantage d'induire très peu de résistances virales, surtout pour les patients avec un taux de base d'ADN du VHB élevé chez qui la durée du traitement par chimiothérapie va être longue et par conséquent qui vont avoir un traitement antiviral au long cours (69). L'entécavir a montré une meilleure efficacité antivirale, de plus faibles taux de résistance et d'échappement viral, une diminution supérieure des décompensations hépatiques et des interruptions de chimiothérapie comparé à la lamivudine (70-76).

Les études sont manquantes quant à la durée pendant laquelle le traitement antiviral doit être poursuivi après la fin de la chimiothérapie. Sachant que des hépatites voire même des complications fatales peuvent survenir dans les mois suivant l'arrêt du traitement de chimiothérapie, et en l'absence de données précises, il est recommandé de poursuivre le traitement antiviral au moins 6 mois après la fin de la chimiothérapie cytotoxique, voire 12 à 18 mois pour les protocoles les plus à risque de réactivation (anti-CD20 ou anti-CD52), avec un suivi concomitant des ALT et de l'ADN du VHB (21,37,77).

2.2. Le dépistage du VHB chez les patients recevant une chimiothérapie

2.2.1. Les recommandations

Les modalités de dépistage du VHB afin de prévenir les réactivations virales chez les patients sous chimiothérapie font débat.

L'ASCO, le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et l'Institute of Medicine préconisent un dépistage uniquement chez les patients considérés à risque d'infection (30,61,78,79). Les Centers for Disease Control (CDC) et l'AASLD ont décrit des profils de patients à haut risque d'infection en se basant sur le pays d'origine et les caractéristiques comportementales (6). Ainsi, les patients nés dans les régions géographiques à prévalence modérée ou élevée d'infection à VHB (Asie, Afrique, Moyen-Orient, Orient, Europe méditerranéenne, Amérique du Sud, Amérique Centrale), les patients ayant des contacts sexuels ou résidant avec des personnes infectées par le VHB, les patients qui utilisent ou ont utilisé des drogues intra-veineuses, ceux ayant des partenaires sexuels multiples, ou ayant des antécédents de maladie sexuellement transmissibles sont considérés à haut risque d'infection et doivent bénéficier du dépistage du VHB. L'ASCO et le NCCN recommandent aussi un dépistage chez les patients recevant des protocoles à risque important de provoquer une réactivation virale (agents anti-CD20 ou greffe de cellules souches hématopoïétiques). Cette recommandation représente un consensus parmi les différents experts au vu des nombreux cas de réactivations décrits, et notamment plusieurs avec issue fatale. En septembre 2013, la Food and Drug Administration (FDA) a d'ailleurs publié un communiqué dans lequel elle demande instamment aux professionnels de santé de dépister au préalable pour le VHB tous les patients devant recevoir du rituximab ou de l'ofatumumab (tous deux étant des agents anti-CD20) (31). Elle recommande de tester l'HBsAg et les anti-HBc et de consulter un expert au sujet de la surveillance et de la thérapie antivirale dans le cas où l'un de ces tests reviendrait positif. L'American Gastroenterological Association (AGA) recommande pour sa part un dépistage pour les patients à risque élevé ou modéré de réactivation du VHB mais se positionne contre un dépistage systématique pour les patients à faible risque (60).

A contrario, les CDC, l'AASLD et l'EASL recommandent un dépistage systématique pour tous patients recevant une chimiothérapie (6,7,21,23). Ces recommandations s'appuient sur le constat de résultats suboptimaux obtenus avec un dépistage basé sur l'identification des facteurs de risques par les médecins.

Cette divergence dans les recommandations provient du manque d'études spécifiques. Les données actuelles ne permettent pas de conclure sur la meilleure stratégie à adopter pour que le statut des patients à risque de réactivation soit connu avant le début des traitements.

Des études chez des patients atteints de cancer ont montré que le dépistage du VHB était coût-efficace pour les patients présentant un LNH et prévus pour recevoir du rituximab mais aussi pour tous les patients recevant un protocole de chimiothérapie associé à un risque élevé de réactivation (60,80,81). Néanmoins, chez les patients atteints de tumeurs solides, un tel dépistage via l'HBsAg et les anti-HBc n'était pas coût-efficace pour les stades précoces de cancer du sein recevant une chimiothérapie adjuvante et les stades terminaux de cancer du poumon non à petites cellules recevant une chimiothérapie palliative (82). Un dépistage universel via l'HBsAg seul apparaissait coût-efficace pour les patients atteints de cancer du sein recevant une chimiothérapie adjuvante.

D'autres études sont donc nécessaires pour dégager une tendance claire.

Si le dépistage universel est remis en cause sur le coût des tests et la possibilité de faux-positifs, le bénéfice réside lui dans l'identification précoce des patients ayant une infection chronique ou ancienne à VHB. Ceci permet d'initier une prophylaxie antivirale si nécessaire et ainsi diminuer considérablement le risque de réactivation et les complications associées, qui peuvent être fatales (60). Les décès liés à la réactivation du VHB sont donc en partie évitables par l'utilisation d'une prophylaxie antivirale chez les patients à risque, dont l'identification peut être systématisée par la mise en place du dépistage universel.

2.2.2. *En pratique*

Les recommandations concernant le dépistage du VHB ne sont pas harmonisées et il en résulte un défaut de dépistage même pour les patients à risque d'infection (83,84).

En effet, Hwang et ses collaborateurs ont rapporté dans leur étude un taux de dépistage du VHB avant l'initiation d'une chimiothérapie de seulement 16%. De plus, moins de 19% des patients à risque d'infection par le virus ont été dépistés (33). Une étude a trouvé des résultats similaires avec seulement 17% des patients originaires d'un pays endémique pour le VHB identifiés par les médecins comme étant à haut risque d'infection. Il a aussi été observé que seulement 46% des patients identifiés à risque d'infection avaient été dépistés.

On remarque donc clairement des lacunes dans l'identification des facteurs de risque d'infection par le VHB de la part des médecins. De plus larges études visant à identifier plus précisément les facteurs prédictifs de la réactivation du VHB seraient nécessaires, de même que des outils cliniques visant à aider les médecins à identifier les facteurs de risque d'infection par le VHB, ceci d'autant plus que beaucoup de patients infectés par le VHB ignorent leur statut virologique. Une étude multicentrique menée récemment aux États-Unis afin d'évaluer la prévalence du VHB, du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus d'immunodéficience humaine (VIH) chez les patients nouvellement diagnostiqués pour un cancer a rapporté que 42,1% des patients avec une infection chronique à VHB l'ignoraient (85). La connaissance des facteurs de risque d'infection n'apparaît cependant pas suffisante pour identifier les patients réellement infectés par le virus puisque cette même étude a observé que 21,1% des patients infectés chroniques ne présentaient pas de facteurs de risques identifiables.

Le dépistage des patients recevant un protocole associé à un haut risque de réactivation du VHB est aussi suboptimal, avec notamment un taux de dépistage constaté chez des patients recevant du rituximab de 69% (84,86). Le Rossy Cancer Network, qui regroupe plusieurs centres tertiaires à Montréal, au Canada, a retrouvé des chiffres similaires puisque 74% des patients recevant du rituximab ont été dépistés pour le VHB dans leur étude, mais il a aussi été remarqué que seulement 45% de ces patients-là avaient été testés de manière adaptée (87).

2.2.3. Pistes d'amélioration

Compte-tenu des faibles taux de dépistage observés dans de nombreuses études, même pour les patients à risque d'infection ou recevant un protocole de chimiothérapie à haut risque de réactivation du VHB, et du caractère suboptimal de la méthode recommandée par de nombreux experts pour le dépistage du VHB, d'autres stratégies seraient envisageables afin d'améliorer l'identification des patients à risque de réactivation du VHB. Parmi les options déjà envisagées, on retrouve le dépistage systématique du VHB pour tous les patients débutant une chimiothérapie, l'utilisation d'ordonnances standardisés, l'implication renforcée du pharmacien dans la vérification du statut virologique, l'éducation des équipes soignantes, l'utilisation d'un algorithme clinique ou d'un logiciel informatique adapté.

Un dépistage systématique semblerait adapté compte tenu de la proportion de patients ignorant leur statut viral et/ou étant infecté sans facteur de risque apparent identifiable par le médecin (88,89). Cette méthode permettrait aussi de se défaire du risque de réactivation intrinsèque de chaque agent de chimiothérapie, alors que les études à ce sujet font défaut. Une équipe du centre médical Slotervaart à Amsterdam a évalué l'efficacité en routine d'un dépistage du VHB pour tous les patients débutant un traitement par chimiothérapie intraveineuse (90). Ils ont inclus 70 patients avant la mise en place de ce dépistage en routine, et 114 après. Le taux de dépistage a augmenté de 50% à 90%, sans atteindre le 100%. Une réactivation a eu lieu dans le groupe « avant », aucune dans le groupe « après ». De plus, il a été observé que la mise en place de ce dépistage en routine a permis d'identifier des patients anti-HBc+ sans facteur de risque d'infection apparent, et qui auraient été donc été manqués autrement.

Une autre méthode pour améliorer les taux de dépistage du VHB consiste en l'utilisation d'un algorithme décisionnel. Une étude en a démontré l'efficacité dans la prévention des réactivations du VHB dans une population de vraie vie. Avec cette stratégie, Sammons et ses collaborateurs ont atteint un taux de compliance au dépistage du VHB de 75,3%, et n'ont observé aucun cas de réactivation (91).

Des logiciels émettant des rappels aux équipes médicales sur le dépistage du VHB sont aussi disponibles et pourraient aider les cliniciens dans la prise en charge de leurs patients. L'utilisation d'un logiciel informatique d'alerte associée à la vérification par un pharmacien a été testée au Japon afin de savoir si cela permettrait d'augmenter le taux de

dépistage avant chimiothérapie (92). Les tests sur l'HBsAg et l'anti-HBc ont augmenté de 71,6% à 84,9%, et ceux sur l'ADN viral ont augmenté de 45,5% à 67,9%. L'intervention du pharmacien a permis d'identifier 2 patients à haut risque de réactivation qui n'avaient pas été dépistés.

A Toronto, Canada, une étude utilisant des ordonnances de laboratoire standardisées associées à la vérification par un pharmacien ainsi que des séances d'éducation auprès de l'équipe médicale a démontré l'efficacité de cette méthode sur l'amélioration du taux de dépistage (93). En effet, le taux est passé de 30% à 70%. Une autre stratégie avait déjà été évaluée dans le même centre, où des séances d'éducation associées à un suivi renforcé du pharmacien avaient été mises en place (94). Ceci n'avait pas montré une efficacité suffisante puisque le taux de dépistage n'était passé que de 14% à 31%.

3. L'ARTICLE

La chimiothérapie constitue donc un facteur de risque de réactivation du VHB pour les patients présentant une infection à VHB chronique ou résolue, et la réactivation du VHB chez des patients traités par chimiothérapie peut avoir des conséquences graves voire létales. De faibles taux de dépistage du VHB ont été observés chez ces patients, et les recommandations divergent quant à la pertinence d'un dépistage universel du VHB pour les patients recevant une chimiothérapie. Pourtant, le dépistage universel semble avoir un bénéfice potentiel pour identifier les patients infectés par le VHB qui sont donc à risque de réactivation virale, et par conséquent prévenir ces réactivations. De plus, il permettrait aux médecins de se défaire de la recherche des facteurs de risques d'infection par le VHB ainsi que de la connaissance du potentiel intrinsèque de réactivation des différents protocoles de chimiothérapie.

Partant de ce constat, il a été décidé depuis 2012 au Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, Québec, Canada, de demander d'emblée le dépistage du VHB sur les ordonnances pré-imprimées (OPI) de chimiothérapie utilisées dans le traitement des cancers hématologiques à la fois pour une raison de diagnostic et de sécurité, plusieurs protocoles contenant des anti-CD20.

Suite à quelques cas successifs de réactivation du VHB chez des patients traités par chimiothérapie, un algorithme décisionnel portant sur le dépistage et le traitement préemptif du VHB chez les patients recevant une chimiothérapie a été mis à disposition de tous les médecins et pharmaciens du CHUM en 2015 (annexe 1) afin de les aiguiller dans la prise en charge des patients.

Par la suite, en 2017, le dépistage systématique du VHB a été ajouté sur les OPI d'immunothérapie (ipilimumab, nivolumab, etc.).

Lors de mon stage effectué au CHUM dans les services d'Hépatologie et d'Hématologie de novembre 2018 à mai 2019, on m'a confié le projet d'évaluer l'impact de ce dépistage systématique via les OPI associé à l'utilisation de l'algorithme clinique, sur

l'incidence des réactivations du VHB et leurs complications chez les patients recevant un traitement par chimiothérapie anticancéreuse.

J'ai donc mené, en collaboration avec les pharmaciens et les médecins impliqués dans cette démarche, une étude rétrospective incluant tous les patients ayant débuté un protocole de chimiothérapie intraveineuse au CHUM dans le cadre d'une pathologie cancéreuse, entre juillet 2017 et juin 2018.

Impact of routine screening and preemptive treatment using pre-printed chemotherapy orders on hepatitis B virus reactivation (HBVr) in cancer patients

Céline Marty ¹, Jean-Philippe Adam B. Pharm., M.Sc., BCPS, BCOP ^{2,3},
Valérie Martel-Laferrrière M.D., M.Sc. ^{3,4}, Stéphane Doucet M.D. ⁵,
Patrice Céballos M.D. ⁶ and Dominic Martel B.Pharm., M.Sc. ^{2,3}

1. Faculty of Pharmacy, Aix-Marseille Université, Marseille, France
2. Department of pharmacy, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada
3. Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal, QC, Canada
4. Division of Microbiology and Infectious Diseases, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada
5. Division of Medical Oncology/Hematology, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Montréal, QC, Canada
6. Department of Clinical Hematology, Centre Hospitalier Universitaire Saint-Eloi, Montpellier, France

Corresponding author :

Jean-Philippe Adam or Dominic Martel

Department of pharmacy, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

1000 Saint-Denis, Montréal, H2X 0C1, Canada

Tel : 1-514-890-8000

E-mail : jean-philippe.adam.chum@ssss.gouv.qc.ca

dominic.martel.chum@ssss.gouv.qc.ca

Funding This article did not receive support or funding.

Disclosure Céline Marty has no disclosure.

Jean-Philippe Adam has received honoraria from Amgen, Novartis, Janssen, Abbvie and has consulting or advisory role (Abbvie, Amgen, Apotex, TEVA).

Valérie Martel-Laferrrière is supported by the program Clinical Research Scholars - Junior 1 of FRQS, has received consultant honoraria from Gilead and Merck and research grants from Gilead, Merck and Abbvie.

Stéphane Doucet has received speaker or consultant honoraria from Abbvie Canada, Astra Zeneca, Gilead, Merck, Roche, BMS, Lundbeck, Janssen, Seattle Genetics.

Patrice Céballos has no disclosure.

Dominic Martel has received speaker or consultant honoraria from Abbvie Canada, Gilead Sciences Canada and Merck Canada.

No Acknowledgments

Tables: 3

Figures: 1

Supplements tables: 0

Supplements Figures: 0

Keywords: Hepatitis B virus reactivation, HBV screening, chemotherapy, immunosuppressive treatment, cancer, pre-printed chemotherapy orders, antiviral treatment

Abstract

Background

Hepatitis B virus (HBV) reactivation (HBVr) induced by oncology therapy in patients with resolved or chronic HBV infection can lead to severe clinical consequences. Despite guidelines recommendations, rates of HBV screening before chemotherapy initiation are low in part due to poor recognition of risk factors by clinicians. The aim of the study is to assess whether routine HBV screening using pre-printed chemotherapy orders (PPCO) associated with the use of a decisional algorithm available to clinicians could reduce HBVr incidence.

Methods

This is a retrospective single-center observational study including patients who received intravenous chemotherapy for cancer between July 2017 and June 2018. We compared the incidence and complications of HBVr in three groups of patients: those screened through PPCO (group 1), those screened through a specific order from the medical team (group 2) and those not screened (group 3).

Results

On a total of 1374 patients, 179 of 206 patients were screened as requested on PPCO (group 1) and 421 by the medical team (group 2), whereas 747 patients were not screened at all (group 3). The prevalence of chronic HBV infection and past resolved HBV infection was 0.3% and 8.6% respectively. Only 1 HBVr occurred during the study period and no difference was seen on the incidence of HBVr between group 1 and group 3 (0% vs 0.1%; $p=1.00$), probably because of a lack of follow-up after chemotherapy and the fact that unscreened patients were on chemotherapy protocol with a lower risk of HBVr. Optimal follow-up for HBVr based on the decisional algorithm was imperfect in both group 1 and group 2 (16.7% vs 5.6%; $p=0.32$). Screening was done for 92% of patients on anti-CD20 therapy. In the group 3, 89 patients had ALT elevation during chemotherapy but only 17 of these 89 patients (19%) were tested for the possibility of HBVr.

Conclusion

PPCO are useful to implement universal HBV detection and can help to prevent HBVr in patients receiving chemotherapy. Nevertheless, PPCO utilization does not guarantee optimal follow-up and this method requires improvements.

Background

The immunosuppressive nature of chemotherapy treatment is responsible for the potential of hepatitis B virus (HBV) reactivation (HBVr) for patients with chronic or resolved HBV infection. The morbidity and mortality impact of HBVr in cancer patients can be important: liver failure, fulminant hepatitis, cirrhosis, the need for liver transplantation and death (1). Time to HBVr after the initiation of a chemotherapy can vary depending on the underlying pathology, the regimen used, or the immune system of the patient (2). It can occur from 2 weeks after chemotherapy onset to more than one year after the last chemotherapy administration. Late reactivations can be observed with anti-CD20 therapies, up to 22 months after cancer treatment cessation (3-5). Although the identification of patients at risk for viral reactivation should be assessed before any new cancer treatment, it may be missed in the clinic because of a lack of time or poor

recognition of risk factors of HBVr by physicians or oncologists (6). For patients born in HBV endemic regions, Visram A. et al. showed that only 17% of patients were identified to be at high risk of HBVr by physicians (6). In addition, patients with HBV can be missed out because of unapparent risk factors of infection and unawareness of patients on their infection status. A multicenter prospective study in the United States has recently been performed in order to evaluate the prevalence of HBV, hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) in patients newly diagnosed with cancer (7). The results showed that 0.6% and 6.5% of a cohort of 3051 patients had chronic and previous HBV infection respectively. Among patients with chronic HBV infection, 42.1% were unaware of their viral status and 21.1% had no identifiable risk factors.

Some studies showed a suboptimal screening of less than 20 to 46% before initiating chemotherapy in high-risk patients and between 69 to 74% for those who received rituximab where HBV screening prior treatment is mandatory (6,8-11). Moreover, one study highlighted the fact that HBV serology testing is complete and appropriate in only 60% of screened patients who will start rituximab (11). With effective nucleos(t)ide antiviral treatments available, not screening for HBV constitute a loss of opportunity to reduce future clinical consequences associated with this infection and to avoid viral reactivation during treatment, with resulting morbidity and mortality. When used appropriately, antiviral treatment can prevent HBVr and related complications as described in many publications (12-20).

Universal screening of HBV for patients who start cancer treatment is a simple option that can prevent these omissions. However, it is not routinely done in practice in all settings because some experts disagree about whether it should be recommended to all patients or not (1,12,20-23). Nevertheless, in some clinical circumstances, universal screening can be cost-effective (24,25). In a hospital in the Netherlands, the screening rate increased from 52.9% to 80.7% respectively before and after the introduction of a universal HBV screening protocol (26). One reactivation occurred in the “before group” whereas none occurred in the “after group”. A routine screening protocol permitted to found several cases of positive antibody against HBc antigen (anti-HBc+) who would have been missed otherwise because of the absence of obvious risk factors.

Many useful strategies are available to improve HBV screening in patients receiving chemotherapy, such as computer alert system combined with pharmacist check, utilization of standardized orders requiring screening or even intervention by pharmacists to check HBV status before validation of chemotherapy. The utilization of standardized HBV lab order associated with pharmacist review and educational interventions seems to be effective to increase the detection rate of HBV (27). Also, the utilization of an algorithm could be helpful in preventing HBVr cases in a real-life population. With this strategy, Sammons M.K. et al. reached a screening compliance rate of 75.3% and observed no reactivation cases in a population of 19677 patients who started immunosuppressive treatment between may 2009 and 2013 (28).

At the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), a tertiary and quaternary care center with clinical expertise in hemato-oncology, pre-printed chemotherapy orders (PPCO) were progressively modified in 2016 to add HBV screening before oncology treatment in particular for hematological cancer and immunotherapy. When not specified on the PPCO, HBV screening is under the responsibility of the physician who can use a clinical algorithm at his disposition (see figure 1). For screened patients, follow-up is done by the oncology pharmacist during chemotherapy and the physician thereafter and initiation of antiviral prophylaxis is decided by both of them. The main objective of this study is to assess the effectiveness of a systematic HBV screening for patients undergoing chemotherapy treatment in preventing HBVr. The secondary objectives are to evaluate if PPCO are a good approach for establishing a routine HBV screening, to describe HBV prevalence in our screened patient population, and to assess the follow-up of a clinical decision support algorithm and patient management.

Methods

Study design and outcomes

This is a retrospective observational single-center study including patients who received an intravenous (IV) oncology treatment between July 2017 and June 2018 at the CHUM. Patients were excluded if they died less than 3 months after the initiation of chemotherapy or in case of missing of essential information needed to respond to the objectives of the

study (no access to virological results in screened patients, out-patient follow-up without access to clinical, biological and virological results). Approval by the CHUM research and ethics committee was obtained prior to data collection. The data was collected from patient medical record (PMR) on the electronic clinical information system Oacis™ (Telus health, Montreal, Canada) and MOSAIQ™ (Elekta, Stockholm, Sweden).

The cohort of patients was separated into 3 groups: those automatically screened through PPCO (group 1), those screened through a specific order from the medical team (group 2) and those not screened (group 3). Demographic data included age, sex, body mass index, nationality, HBV prevalence in country of origin based on Centers of Disease Control and Prevention Yellow Book (29), co-infection with HIV or with HCV (positive viral ARN in serum). Information related to treatment and pathology such as cancer type, chemotherapy regimen, hematopoietic stem cells transplantation (HSCT), number and duration of chemotherapy cycles were collected. We also gathered patients infectious status data: antigen HBs (HBsAg), anti-HBc, antibody against HBsAg (anti-HBs), HBV-DNA, prophylaxis of HBVr, adequate follow-up every 3 months, duration of follow-up after chemotherapy ending, presence of HBVr, treatment of HBVr.

Definition of variables_

HBVr has been defined by an elevation ≥ 2 log of HBV-DNA compared to baseline, HBV-DNA ≥ 3 log UI/mL in patients who had negative HBV-DNA levels, HBV-DNA value ≥ 4 log UI/mL in patients with unknown baseline HBV-DNA levels, detectable HBV-DNA in a HBsAg- and anti-HBc+ patient or seroconversion of HBsAg in a previously HBsAg- patient (30). Hepatitis flare has been defined by an elevation of alanine aminotransferase (ALT) ≥ 3 times the normal baseline value and ALT value > 100 U/L (21). Hepatic decompensation has been defined as a bilirubin elevation ≥ 2 times the upper limit of normal, international normalized ratio (INR) > 1.3 , presence of ascites and/or encephalopathy. Incomplete screening has been defined by the lack of HBsAg testing and the lack of anti-HBc testing for HBsAg- patients. Optimal follow-up has been defined by HBV-DNA and ALT monitoring every 3 months (+/- 1 month) when recommended, during all chemotherapy duration and for 6 or 12 months (anti-CD20/52 agents) after chemotherapy cessation.

Clinical decisional algorithm

In order to give a tool to support clinicians, a clinical algorithm for HBV screening/preemptive treatment for all patients initiating chemotherapy was developed at the CHUM in December 2015 as a decisional support (see figure 1). After screening for HBsAg, anti-HBc and anti-HBs, patients are divided into 4 different groups depending on the risk of HBVr. A clinical, biological and pharmacological management adapted for each group is proposed. The proper follow-up of patients at risk of reactivation by clinicians has been assessed as a secondary objective.

Statistical analysis

Descriptive analyses are presented as proportions, means and standard deviations, or medians and interquartile ranges. Fisher's exact test was used to compare incidence of HBVr between group 1 and group 3 patients and to compare recommended follow up adherence between patients screened through PPCO (group 1) versus on-demand (group 2). All statistical analyses were performed using GraphPad software (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) with a significance level of 0.05.

Results

On 1457 patients receiving IV chemotherapy during the period of the study, 83 died less than 3 months after chemotherapy initiation and were excluded. Thus, 1374 patients were included in the study. These patients were separated into 3 groups: 206 (15%) patients had routine HBV screening request on PPCO (group 1), 421 patients (31%) were screened on demand from the medical team (group 2) and 747 patients (54%) did not undergo HBV screening (group 3). Patient characteristics are listed in table 1. Main results related to HBV screening, HBV status, median duration of treatment and follow-up are detailed in table 2 and 3.

The majority (90.6%) of hematologic tumors were in group 1 whereas solid tumors were more present in group 1 and 2. Patients with anti-CD20 therapy were almost exclusively in group 1 (98.8%). The rate of patients who had a native country with HBsAg prevalence

$\geq 2\%$ was 3.9%, 8.6% and 6.3% in group 1, 2 and 3 respectively. We can observe that 51.6% of patients for which the country of origin has a HBsAg prevalence $\geq 2\%$ were not screened and thus were in group 3. Most of HIV positive patients were in group 2 (65%) and 25% were in group 3.

No reactivation case was observed in patients with HBV screening request on PPCO (group 1). Only one HBV reactivation occurred in a patient who was not screened for HBV (group 3). No difference was seen on the incidence of HBVr between screened and unscreened patients (0% vs 0.1%; $p=1.00$). Hepatitis flare was observed for 21 of the 206 patients (10.2%) in group 1. In group 2, 412 of 421 patients (97.9%) were monitored for ALT, and 45 (10.9%) developed a hepatitis flare. In group 3, 725 of the 747 patients (97%) who were not screened prior cancer treatment were tested for ALT and 89 (12.3%) experienced hepatitis flare during chemotherapy. Of these 89 patients, only 17 (19%) were then tested for HBV to determine if HBV was responsible for the hepatic flare. One patient was found to have HBVr as the source of the ALT elevation. In the other 72 patients with hepatitis flare, some cases of reactivation could possibly have been missed out because of the absence of HBV testing.

The prevalence of chronic HBV infection and past resolved HBV infection was 0.3% and 8.6% respectively. In group 1, 179 of the 206 patients had HBV screening before chemotherapy initiation as requested on PPCO, and the screening was completed for 95% (170/179) of tested patients. As a consequence, 2.8% of all screened patients in group 1 had insufficient HBV status information to refer to the clinical strategy recommended in the algorithm. In group 2, the screening performed on demand of the medical team was complete in 91.7% of patients, and 7.6% of patients did not have proper screening to fully determine HBVr risk. In this study, HBV screening was done for 76 of the 83 (91.6%) patients who received anti-CD20 therapy (e.g. rituximab or obinutuzumab).

In group 1 and 2, antiviral prophylaxis was used as recommended for high-risk patients in the algorithm in 100% of individuals. The antiviral agent used was tenofovir disoproxil fumarate for all patients. According to the algorithm, optimal follow-up of HBV-DNA during chemotherapy was realized for only 33.3% (6/18) and 36% (13/36) of patients in group 1 and 2 respectively. Optimal follow-up for HBVr including follow-up after the

end of chemotherapy based on the decisional algorithm is not statistically significant between group 1 and 2 (16.7% vs 5.6%; $p=0.32$).

Discussion

Systematic screening for HBV in patients undergoing chemotherapy is effective in reducing the incidence and consequences of HBVr. In this study, we have shown that PPCO are effective in ensuring proper HBV screening and thus to prevent HBVr. Indeed, no reactivation has been observed in screened patients.

Due to the low number of total HBVr seen in this study, no statistically significant difference was seen on the incidence of HBVr between screened and unscreened patients (0% vs 0.1%; $p=1.00$). Only one reactivation occurred and it was in the unscreened group. The patient who had HBVr was a 45 years old woman treated for breast cancer with chemotherapy associating doxorubicin-cyclophosphamide with paclitaxel. The reactivation occurred after 2 months of treatment, discovered on the basis of an ALT elevation (985 UI/L). HBVr was treated with the addition of entecavir 0.5 mg per day for 1 year. The follow-up lasted until 6 months after the end of chemotherapy (whole duration 1 year). No complication was associated with this HBVr case.

Moreover, no reactivation has been reported in screened patients even though they are by definition more at risk of HBVr. Indeed, we can see that patients characteristics are not homogenous within the 3 groups. Patients with PPCO are predominantly hematologic patients and so have pathologies associated with higher risk of HBVr, and are more likely to receive treatments associated with higher risk of HBVr (anti-CD20/CD52, hematopoietic transplantation). This low rate of HBVr could be explained by the low prevalence of chronic HBV infection in our population screened for HBsAg before or after chemotherapy onset (3 patients on 670; 0.4%).

The low prevalence of chronic HBV infection observed in our study (0.4%) is similar to the results obtained in an american multicenter prospective study (0.6%) even if these populations are difficult to compare (7). Among the screened patients, the prevalence of

past resolved HBV infection seems to be higher in our population (8.6% vs 6.5%). Indeed, prevalence of current and previous HBV infection based on data collected from 2007 to 2011 was respectively 0.4% and 4.2% according to the Public Health Agency of Canada (31). More evidence suggests that universal screening should be mandatory in this population as screening based on HBV risk factors is often inconsistent (7,26,32). Moreover, more than 50% of our screened population have no immunity for HBV and screening can help identify these patients and promote proper vaccination practices.

In addition, many patients did not have ALT or HBV status monitoring and the follow-up after chemotherapy for patients who needed one was shorter than recommended. Indeed, from all groups, 50 patients (3.6%) did not have ALT testing after chemotherapy onset. For those who had one, 155 (11.7%) developed hepatitis flare but 125 (80.6%) were not tested for HBV implication whereas 10 (8%) had unknown or at risk status for HBVr. Moreover, the mean duration of follow-up after chemotherapy was short, 1.9 months and 0.8 months in group 1 and 2 respectively. Therefore, it is likely that HBVr could have been missed out due to lack of monitoring and lack of longer follow-up as HBVr can happen up to 12 months after chemotherapy cessation and even later for rituximab treatment (3-5). Another explanation is that the majority of cancer patients with the highest risk of reactivation has been screened and handled. Indeed, most of the patients in group 1 where PPCO were used had hematologic malignancies. The inherent failing immune system of those pathologies and the utilization of profoundly immunosuppressive chemotherapy protocols induce a high risk of reactivation in those patients. Also, the almost entirety of patients receiving anti-CD20 therapy was in group 1. The rate of patients who had country of origin with HBsAg prevalence $\geq 2\%$ was high in group 2, but also in group 3 and many patients with country of origin with HBsAg prevalence $\geq 2\%$ were not screened (51.6%). Of interest, 25% of HIV positive patients were also not screened for HBV. This constatation enhance previous results of studies that showed a poor recognition of risk factors by physicians (6).

PPCO seem to be a good way for installing a routine HBV screening, even if perfectible: 86.9% of patients with PPCO have been screened for HBV. Besides, 91% (76 of 83 patients) of our patients treated by anti-CD20 therapy were screened which is a higher rate compared to previous data that reported 69 to 74% of screening for those patients (6,8-11). Nevertheless, HBV screening before chemotherapy and PPCO do not guarantee

respect of clinical algorithm or biological follow-up. The follow-up appears to be better in group 1 than in group 2. This may be explained by the involvement of the pharmacist. At the CHUM, patients with PPCO are followed up by the pharmacist who checks the biological tests and the respect of the decisional algorithm. The expansion of the pharmacist check-out for all patients undergoing chemotherapy treatment could be an effective way to help physicians in the follow up of those patients. HBV-DNA testing request or mandatory respect of the algorithm mentioned on PPCO could also be a good strategy. As reactivation cases could occur up to 1 year after chemotherapy cessation, and sometimes even later, longer follow-up is needed and encouraged (3-5). We can also think that more awareness about HBVr risk associated with chemotherapy could be necessary as many patients increased their hepatic enzymes during chemotherapy but the majority have not been tested for HBV. Some changes in practice at our institution are currently being made following the completion of this study. The use of HBV screening on all PPCO will be used over the next year. Also, HBV screening will be mandatory before starting treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody.

Conclusion

Systematic HBV detection requested on PPCO is an effective way to increase HBV screening and prevent HBVr in patients receiving chemotherapy. Indeed, in real-life setting, universal screening is a more secure strategy, especially for patients at risk, in view of the potential gravity of HBVr in cancer patients. However, PPCO method does not guarantee optimal follow-up and requires improvements.

Appendix

Figure 1 : Clinical algorithm available for all physicians and pharmacists at the CHUM

Screening for HBsAg, Anti-HBc and anti-HBs			
HBV status	Chemotherapy protocol	Risk of HBVr	Recommendation
HBsAg+/anti-HBc+	All	High (10-70%)	<p>Initiate preemptive antiviral therapy* against HBV.</p> <p>Start chemotherapy, test baseline anti-HBe and HBeAg, test baseline HBV-DNA and ALT and repeat every 3 months.</p> <p>Hepatology/gastroenterology consult for follow-up.</p> <p>Continue HBV therapy for at least 6 or 12 months (anti-CD20/CD52) after chemotherapy.</p>
HBsAg-/anti-HBc+	anti-CD20/52 agents	High ($\geq 10\%$)	<p>Initiate preemptive antiviral therapy* against HBV.</p> <p>Start chemotherapy, test baseline HBV-DNA and ALT and repeat every 3 months.</p> <p>If HBV-DNA+:</p> <p>Hepatology/gastroenterology consult for follow-up.</p> <p>Continue HBV therapy for at least 6 or 12 months (anti-CD20/CD52) after chemotherapy.</p>

HBsAg-/anti-HBc+	All but anti-CD20/52 agents	Low (1-10%)	<p>Start chemotherapy</p> <p>Test baseline HBV-DNA and ALT and repeat every 3 months.</p> <p>If HBV-DNA +:</p> <p>Initiate pre-emptive antiviral therapy* against HBV and Hepatology/gastroenterology consult for follow-up.</p> <p>If HBV-DNA -:</p> <p>Continue HBV-DNA and ALT monitoring every 3 months up to 6 months after chemotherapy.</p>
HBsAg-/anti-HBc-	All	No risk	<p>No specific follow-up required.</p> <p>(Plan vaccination against HBV if non-immune according to anti-HBs levels)</p>

*Antiviral therapy with tenofovir disoproxil fumarate or entecavir

Table 1 : Patients characteristics

	Group 1 n = 206 (%)	Group 2 n = 421 (%)	Group 3 n = 747 (%)	Total n = 1374 (%)
Males	112 (54.4)	268 (63.7)	230 (30.8)	610 (44.4)
Females	94 (45.6)	153 (36.3)	517 (69.2)	764 (55.6)
Median age	64	61	62	62
Country of origin with HBsAg prevalence \geq 2%	8 (3.9)	36 (8.6)	47 (6.3)	91 (6.6)
HCV +	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.1)	2 (0.1)
HIV +	2 (1)	13 (3.1)	5 (0.7)	20 (1.4)
Solid tumors	90 (43.7)	416 (98.8)	740 (99.1)	1246 (90.7)
Haematologic tumors	116 (56.3)	5 (1.2)	7 (0.9)	128 (9.3)
Anti-CD20/52 therapy	82 (39.8)	1 (0.2)	0 (0)	83 (6.0)

Table 2 : Screening rates and HBV prevalence before chemotherapy in group 1 and 2

	Group 1 n = 206 (%)	Group 2 n = 421 (%)
Screening before chemotherapy	179 (86.9)	421 (100)
Screening for HBsAg	177 (98.8)	414 (98.3)
HBsAg +	0 (0)	2 (0.5)
Screening for both HBsAg and anti-HBc	172 (96)	386 (91.7)
HBsAg-/Anti-HBc +	16 (9.3)	32 (8.3)
Incomplete screening	7 (3.9) ^A	35 (8.3) ^B

^ARisk of HBVr according to clinical algorithm unidentifiable for 5 on 7 patients. Anti-HBc+ has been found without HBsAg testing for 1 patient and 1 patient was found anti-HBc- and HBV-DNA- without HBsAg testing.

^BRisk of HBVr according to clinical algorithm unidentifiable for 32 on 35 patients. Anti-HBc+ has been found without HBsAg testing for 3 patients.

Table 3: Clinical outcomes, follow-up and median durations of treatment and follow-up

	Group 1 n = 206 (%)	Group 2 n = 421 (%)	Group 3 n = 747 (%)
HBV reactivation	0 (0)	0 (0)	1 (0.1)
ALT tested	205 (99.5)	394 (93.6)	725 (97.1)
ALT increased	21 (10.2)	45 (11.4)	89 (12.3)
Increase of ALT without HBV testing	16 (76.2)	37 (82.2)	72 (80.9)
HBsAg tested only after chemotherapy initiation	6 (2.9)	-	73 (9.8)
HBsAg+ found after chemotherapy initiation	0 (0)	-	1 (1.4)
Both HBsAg and anti-HBc tested only after chemotherapy initiation	6 (2.9)	-	64 (8.6)
HBsAg-/anti-HBc+ found after chemotherapy initiation	0 (0)	-	9 (14.1)
Antiviral prophylaxis required	8 (3.9)	3 (0.7)	-

Antiviral prophylaxis prescribed	8 (100)	3 (100)	-
Follow-up required	18 (8.7)	36 (8.6)	-
Follow-up	12 (66.7)	20 (55.6)	-
Optimal follow-up during chemotherapy	6 (33.3)	13 (36.1)	-
Optimal follow-up after the end of chemotherapy	3 (16.7)	2 (5.6)	-
Global optimal follow-up	3 (16.7)	2 (5.6)	-
Follow-up information unavailable due to ongoing chemotherapy	3 (16.7) ^A	-	-
Number of patients who had finished chemotherapy treatment at the time of analysis	173 (84)	402 (95.5)	699 (93.6)
Median duration of chemotherapy treatment (IQR) in months^B	4.7 (1.9-5.2) n=15	1.9 (0-5.5) n=36	-
Median duration of follow-up during chemotherapy treatment (IQR) in months^B	1 (0-5.5) n=15	0 (0-2) n=36	-

Mean duration of follow-up after the end of chemotherapy treatment (SD) in months^B	1.9 (4.2) n=15	0.8 (1.8) n=36	-
--	-------------------	-------------------	---

^A These patients have had an optimal follow-up at the time of the analysis.

^B Calculated for patients who had finished chemotherapy treatment at the time of analysis and who required follow-up according to the algorithm.

References

1. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):221-244.e3.
2. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017 May;152(6):1297–309.
3. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, Kramer BS, et al. Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol*. 2015 Jul;33(19):2212–20.
4. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab). FDA [Internet]. 2019 Jun 21 [cited 2019 Aug 19]; Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-boxed-warning-and-new-recommendations-decrease-risk-hepatitis-b>
5. Lee J, Park JY, Kim DG, Lee JY, Kim BS, Kim MS, et al. Effects of rituximab dose on hepatitis B reactivation in patients with resolved infection undergoing immunologic incompatible kidney transplantation. *Sci Rep*. 2018 Oct 23;8(1):1–8.

6. Visram A, Chan KKW, McGee P, Boro J, Hicks LK, Feld JJ. Poor recognition of risk factors for hepatitis B by physicians prescribing immunosuppressive therapy: a call for universal rather than risk-based screening. *PloS One*. 2015;10(4):e0120749.
7. Ramsey SD, Unger JM, Baker LH, Little RF, Loomba R, Hwang JP, et al. Prevalence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, and HIV Infection Among Patients With Newly Diagnosed Cancer From Academic and Community Oncology Practices. *JAMA Oncol*. 2019 Apr 1;5(4):497–505.
8. Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, Kallen MA, Routbort MJ, Lal LS, et al. Low Rates of Hepatitis B Virus Screening at the Onset of Chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2012 Jul;8(4):e32–9.
9. Hwang JP, Fisch MJ, Lok AS-F, Zhang H, Vierling JM, Suarez-Almazor ME. Trends in hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy in a large US cancer center. *BMC Cancer*. 2013 Nov 9;13:534.
10. Voican CS, Mir O, Loulergue P, Dhooge M, Brezault C, Dréanic J, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(12):2172–84.
11. S1 - Hepatitis B screening before treatment with rituximab [Internet]. Rossy Cancer Network. [cited 2019 Aug 29]. Available from: <https://www.mcgill.ca/rcr-rcn/scorecard/quality-dimension/safety/s1-hepatitis-b-screening-treatment-rituximab>
12. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):215–9.
13. Paul S, Saxena A, Terrin N, Viveiros K, Balk EM, Wong JB. Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016 Jan 5;164(1):30–40.
14. Lau GKK, Yiu HHY, Fong DYT, Cheng H-C, Au W-Y, Lai LSF, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. 2003 Dec;125(6):1742–9.

15. Jang JW, Choi JY, Bae SH, Yoon SK, Chang UI, Kim CW, et al. A randomized controlled study of preemptive lamivudine in patients receiving transarterial chemo-lipiodolization. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2):233–40.
16. Hsu C, Hsiung CA, Su I-J, Hwang W-S, Wang M-C, Lin S-F, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*. 2008 Mar;47(3):844–53.
17. Huang Y-H, Hsiao L-T, Hong Y-C, Chiou T-J, Yu Y-B, Gau J-P, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 1;31(22):2765–72.
18. Zhang M-Y, Zhu G-Q, Shi K-Q, Zheng J-N, Cheng Z, Zou Z-L, et al. Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of oral nucleos(t)ide analogues for the prevention of chemotherapy-induced hepatitis B virus reactivation. *Oncotarget* [Internet]. 2016 May 24 [cited 2019 Jul 9];7(21). Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/8907>
19. Yang C, Qin B, Yuan Z, Chen L, Zhou H. Meta-analysis of prophylactic entecavir or lamivudine against hepatitis B virus reactivation. *Ann Hepatol*. 2016 Jul-Aug;15(4): 501-11.
20. Yu S, Luo H, Pan M, Luis AP, Xiong Z, Shuai P, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing HBV reactivation in lymphoma patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2016 Oct;38(5):1035–43.
21. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560–99.
22. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012 Jul;57(1):167–85.
23. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with

- chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 2008 Sep 19;57(RR-8):1–20.
24. Zurawska U, Hicks LK, Woo G, Bell CM, Krahn M, Chan KK, et al. Hepatitis B Virus Screening Before Chemotherapy for Lymphoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 18;30(26):3167–73.
 25. Day FL, Karnon J, Rischin D. Cost-Effectiveness of Universal Hepatitis B Virus Screening in Patients Beginning Chemotherapy for Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2011 Jul 25;29(24):3270–7.
 26. Leber K, Otten JMMB, Depla ACTM, Brandjes DPM, Lauw FN. Introduction of routine hepatitis B screening for all patients receiving cancer treatment. *Neth J Med*. 2019 Jan;77(1):19–24.
 27. Hicks LK, Leung P, Cape J. Screening for hepatitis B virus prior to chemotherapy: A quality improvement project. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31_suppl):158–158.
 28. Mary K. Sammons, Dhruv Patel, Kent Sepkowitz, Eric J. Sherman, Robin B. Mendelsohn, Andrew D. Zelenetz, Emmy Ludwig. Successful implementation of a universal screening program to prevent hepatitis B reactivation in a large cancer center [abstract]. *Hepatology*. 2013;58(S1):848.
 29. Hepatitis B - Chapter 4 - 2020 Yellow Book | Travelers' Health | CDC [Internet]. [cited 2019 Sep 12]. Available from: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/hepatitis-b>
 30. Visram A, Feld JJ. Defining and grading HBV reactivation: Defining and Grading HBV Reactivation. *Clin Liver Dis*. 2015 Feb;5(2):35–8.
 31. report-hepatitis-b-c-canada-2016.pdf [Internet]. [cited 2019 Sep 23]. Available from: <https://www.canada.ca/content/dam/themes/health/publications/diseases-conditions/report-hepatitis-b-c-canada-2016/report-hepatitis-b-c-canada-2016.pdf>
 32. Sanagawa A, Kuroda J, Shiota A, Kito N, Takemoto M, Kawade Y, et al. Outcomes of the implementation of the computer-assisted HBView system for the prevention of hepatitis B virus reactivation in chemotherapy patients: a retrospective analysis. *J Pharm*

Health Care Sci [Internet]. 2015 Nov 4 [cited 2019 Aug 30];1. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4729173/>

4. DISCUSSION

Plusieurs enseignements sont à tirer de cette étude.

Les OPI semblent être un bon moyen d'améliorer le dépistage des patients à risque de réactivation du VHB. En effet, nous avons relevé un taux de dépistage élevé pour les patients ayant eu une OPI, y compris pour les agents anti-CD20, alors que de nombreuses études ont rapporté des taux plus faibles (84,86,87). Cela reste une méthode perfectible puisque le dépistage n'a pas été réalisé pour 100% des patients alors que c'est ce qui est requis pour les protocoles à haut risque. La nature rétrospective de l'étude ne nous permet pas d'identifier clairement les raisons de ces manquements. Le non-respect des OPI par les infirmières ou encore des problèmes liés à l'analyse par le laboratoire pourraient être, parmi d'autres, des facteurs mis en cause. La défaillance du pharmacien clinicien, dont une des missions est de vérifier le statut viral des patients avant la validation d'une chimiothérapie, demeure aussi un point à éclaircir. Redéfinir la place et les missions du pharmacien clinicien dans ce contexte, avec un accent mis sur l'importance du dépistage et du suivi, semble nécessaire afin de s'assurer de l'uniformité des pratiques et de sécuriser la prise en charge globale des patients.

De plus, nous avons pu observer que la méthode des OPI ne garantit pas un suivi de surveillance des réactivations, ni même le respect des outils annexes mis à disposition tel que l'algorithme décisionnel. En effet, nous avons remarqué un manque de suivi adéquat quant aux patients à risque de réactivation. Ce suivi était en plus insuffisant en termes de longueur, alors même qu'il a été établi que les cas de réactivations peuvent survenir de façon tardive vis-à-vis de la chimiothérapie. Une demande de dosage de l'ADN du VHB tous les 3 mois selon les contextes cliniques rajoutée sur les OPI pourrait être une piste d'amélioration. Également, les rôles doivent être mieux définis entre les professionnels de santé à l'aide d'une politique organisationnelle claire. Actuellement au CHUM, les pharmaciens suivent les dosages d'ADN du VHB pendant la chimiothérapie alors que le suivi après la chimiothérapie est redonnée aux hémato-oncologues, ce qui peut entraîner des confusions et des manquements dans la prise en charge. Dans le contexte actuel d'avènement de nouvelles technologies dans le domaine de la santé, l'utilisation de l'intelligence artificielle pourrait aider à la prise charge des patients (95). L'utilisation,

par exemple, de logiciels d'alerte paramétrés sur la base d'un algorithme clinique automatique pourrait montrer un bénéfice.

Néanmoins, le bénéfice des OPI en termes d'amélioration du taux de dépistage du VHB est mis en avant par le constat des difficultés rencontrées par les médecins pour identifier les facteurs de risque d'infection et de réactivation. Cela provient certainement d'une part d'un manque de temps, mais aussi de l'absence d'outils précis pour les y aider, et d'un manque de sensibilisation au risque de réactivation présent lors d'un traitement par chimiothérapie. On remarque qu'une partie importante des patients provenant d'un pays où la prévalence du VHB est supérieure ou égale à 2% n'a pas été dépistée dans notre étude, alors qu'il s'agit d'un important facteur de risque d'infection par le VHB et donc de réactivation virale lors d'une immunodépression. Nous avons observé la même lacune avec les patients infectés par le VIH, état qui constitue lui aussi un facteur de risque reconnu. Il convient néanmoins de nuancer cette observation puisqu'il existe un probable biais d'information avec ces patients infectés par le VIH. En effet, certains patients étaient déjà sous traitement antiviral pour le VIH avec une efficacité croisée sur le VHB. De plus, un dépistage du VHB a pu être réalisé en externe, notamment lors du suivi par son médecin référent pour le VIH, étant donné que le choix d'un traitement antirétroviral doit tenir compte de la nécessité ou non d'être efficace sur le VHB.

Le dépistage systématique permet donc aux médecins de s'affranchir de cette identification des facteurs de risque.

La nécessité de sensibiliser les équipes soignantes au risque de réactivation du VHB chez les patients recevant une chimiothérapie est mise en exergue par l'absence de tests demandés pour définir le statut viral chez de nombreux patients pendant la chimiothérapie alors même qu'ils présentaient des signes d'atteinte hépatique. Ce dernier constat est aussi édifiant que lourd de sens quant aux limites de notre étude. En effet, ceci implique une possible sous-estimation du nombre réel de cas de réactivation du VHB, faute de tests réalisés pour les diagnostiquer, et remet donc en question la réponse à notre objectif principal.

Nous n'avons effectivement pas pu conclure sur l'impact du dépistage universel via les OPI sur l'incidence des réactivations dans notre étude, et ceci en raison d'un nombre trop faible de réactivations constatées dans le groupe non dépisté, rendant les résultats non statistiquement significatifs. Ce faible taux peut aussi s'expliquer par un nombre

insuffisant de patients inclus enlevant de la puissance à notre étude, mais aussi par la faible prévalence des infections chroniques à VHB dans notre population dépistée. De plus, un biais de sélection par le devis rétrospectif de notre étude est identifiable et a aussi une part de responsabilité. Ceci se traduit par le fait que la majorité des patients présentant le plus haut risque de réactivation a été dépistée et prise en charge. En effet, les groupes de patients constitués ne sont pas homogènes ni semblables, et donc difficilement comparables. Les patients pour lesquels une OPI a été utilisée ont pour la majorité une pathologie hématologique. Il est établi que les hémopathies malignes sont des pathologies conférant intrinsèquement un plus haut risque de réactivation. Ceci est dû notamment à l'état d'immunodépression sous-jacent qu'elles induisent chez les patients, mais aussi car elles sont les indications presque exclusives pour lesquelles les protocoles à haut risque sont utilisés. L'European Society of Medical Oncology (ESMO) recommande par exemple un dépistage systématique pour tous les patients atteints d'un LNH (96). Le dépistage des patients recevant des thérapies anti-CD20 représente quant à lui déjà un consensus parmi les diverses sociétés savantes ainsi qu'au sein des autorités de santé.

La nature rétrospective de l'étude implique une perte d'information et un biais d'interprétation par le collecteur. Il existe une perte au suivi pour certains patients dont la surveillance des ALT n'a pas été effectuée, ou bien a été effectuée en externe. Ceci implique que le nombre de cas de réactivation du VHB observé peut être une fois encore sous-estimé.

Néanmoins, malgré l'absence de significativité statistique de nos résultats concernant l'objectif primaire due aux biais cités, nous n'avons observé aucune réactivation dans le groupe pour lequel des OPI ont été utilisées, alors même que ce groupe demeurait à risque plus élevé, et ceci représente une satisfaction en soi. Les résultats obtenus dans notre étude sont intéressants dans la mesure où ils donnent un aperçu de la pratique réelle des cliniciens dans un centre de soins et permettent d'appréhender les avantages et les limites de l'utilisation des OPI dans un contexte de vraie vie.

De plus, nous pouvons souligner que, bien qu'ayant de multiples limites et méritant des ajustements au niveau de la méthodologie, notre étude est intéressante dans le sens où le CHUM est le seul centre dans la littérature, jusqu'à aujourd'hui, à avoir utilisé cette méthode couplant les OPI, l'utilisation d'un algorithme clinique et le suivi par un pharmacien.

Ce travail pourrait encourager d'autres centres à mettre en place ce système d'OPI, et il serait intéressant de voir les résultats de l'exportation de cette stratégie dans d'autres environnements de soins.

Des études de comparaison pré- et post-implantation d'une telle méthode seraient utiles dans le futur afin d'avoir des informations en termes d'amélioration de la prise en charge des patients.

5. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le dépistage universel via les OPI peut avoir un bénéfice pour prévenir les réactivations du VHB chez les patients traités par chimiothérapie pour pathologie cancéreuse.

Compte-tenu des conséquences potentielles associées à ces réactivations, les médecins ne peuvent pas se permettre de manquer l'identification des patients à haut risque. Cette stratégie s'inscrit donc dans une démarche de qualité visant la sécurité pour les patients. Dans le contexte actuel où les pratiques ne sont pas homogènes en raison de l'absence de lignes directrices claires et convergentes de la part des différentes sociétés savantes, les patients recevant une chimiothérapie devraient pouvoir bénéficier d'OPI. Il a par conséquent été décidé, au CHUM, d'étendre les OPI à tous les patients d'oncologie et d'hématologie, quel que soit la nature du traitement de chimiothérapie

Cette méthode reste néanmoins perfectible puisqu'elle ne garantit pas le dépistage chez la totalité des patients, ni un suivi adéquat pendant et après la chimiothérapie.

Une solution pourrait être de renforcer le suivi de la part du pharmacien. Suite à cette étude, et dans une volonté d'amélioration de la prise en charge des patients, les traitements par agents anti-CD20 au CHUM ne seront plus validés pharmaceutiquement ni préparés tant que le dépistage du VHB n'aura pas été demandé.

Une étude similaire pourra être menée au CHUM afin d'évaluer l'efficacité des mesures d'amélioration proposées.

Il serait intéressant d'évaluer la transposabilité de cette pratique dans un centre français en effectuant une étude de type pré-post. Un devis prospectif serait à privilégier afin de s'amender de certains biais identifiés dans notre étude. Un tel travail permettrait d'évaluer la capacité de cette méthode à s'intégrer au système d'organisation des soins en France et à améliorer et sécuriser la prise en charge de nos patients. Ceci pourrait également mettre en lumière certaines difficultés organisationnelles identifiables de nos jours dans les centres de soins qui limitent les professionnels de santé dans leur pratique, et impactent de ce fait la prise en charge des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization, World Health Organization, Department of HIV/AIDS. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs [en ligne]. 2012 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144127/>
2. Santé Publique France. Prévalence de l'hépatite b [en ligne]. 2019 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/>
3. Gouvernement du Canada. Report on hepatitis b and c in canada : 2016 [en ligne]. 2016 [cité 23 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/content/dam/themes/health/publications/diseases-conditions/report-hepatitis-b-c-canada-2016/report-hepatitis-b-c-canada-2016.pdf>
4. Hepatitis B - Chapter 4 - 2020 Yellow Book | Travelers' Health | CDC [en ligne]. 2019 [cité 12 sept 2019]. Disponible sur: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/hepatitis-b>
5. Salpini R, Battisti A, Colagrossi L, Di Carlo D, Fabeni L, Piermatteo L, et al. A snapshot of virological presentation and outcome of immunosuppression-driven HBV reactivation from real clinical practice: Evidence of a relevant risk of death and evolution from silent to chronic infection. *J Viral Hepat.* juill 2019;26(7):846-55.
6. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 19 sept 2008;57(RR-8):1-20.
7. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* juill 2012;57(1):167-85.
8. Lupberger J, Hildt E. Hepatitis B virus-induced oncogenesis. *World J Gastroenterol WJG.* 7 janv 2007;13(1):74.

9. Revill PA, Locarnini SA. New perspectives on the hepatitis B virus life cycle in the human liver. *J Clin Invest.* 126(3):833-6.
10. Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med.* 2016;4(18):338.
11. Halfon P, Pol S, Bourlière M, Cacoub P. Les génotypes du virus de l'hépatite B. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26:1005-1012.
12. Poland GA. Clinical practice : prevention of Hepatitis B with the Hepatitis B Vaccine. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2832-8.
13. Momméja-Marin H, Zylberberg H, Pol S. Vaccination prophylactique contre l'hépatite B : actualité et avenir. *Gastroenterol Clin Biol.* 1999;23(4):453.
14. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Résumé des Caractéristiques du Produit : Engerix B [en ligne]. 2016 [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0284615.html>
15. European Commission. Résumé des Caractéristiques du Produit : HBVAXPRO [en ligne]. 2011 [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171218139710/anx_139710_fr.pdf
16. Gouvernement du Canada. Vaccin contre l'hépatite B : Guide canadien d'immunisation [en ligne]. 2007 [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-7-vaccin-contre-hepatite-b.html>
17. Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019 [en ligne]. 2019 [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf
18. Santé Publique France . Hépatites B et D [en ligne]. 2019 [cité 20 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d>
19. Mahoney FJ. Update on Diagnosis, Management, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Clin Microbiol Rev.* avr 1999;12(2):351-66.

20. Abara WE, Qaseem A, Schillie S, McMahon BJ, Harris AM, for the High Value Care Task Force of the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B Vaccination, Screening, and Linkage to Care: Best Practice Advice From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 5 déc 2017;167(11):794.
21. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* Baltim Md. 2018;67(4):1560-99.
22. National Clinical Guideline Centre (UK). Hepatitis B (Chronic): Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B in Children, Young People and Adults [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2013 [cité 24 juill 2019]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK254250/>
23. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* Baltim Md. sept 2009;50(3):661-2.
24. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJM. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res.* 1 janv 2016;125:63-70.
25. Visram A, Feld JJ. Defining and grading HBV reactivation: Defining and Grading HBV Reactivation. *Clin Liver Dis.* févr 2015;5(2):35-8.
26. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology.* janv 1991;100(1):182-8.
27. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* Baltim Md. févr 2015;61(2):703-11.

28. 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.* 1 avr 2008;148(7):519-28.
29. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology.* mai 2017;152(6):1297-309.
30. Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, Kramer BS, et al. Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol.* juill 2015;33(19):2212-20.
31. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Boxed Warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab). [en ligne]. 21 juin 2019 [cité 19 août 2019]; Disponible sur: <http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-boxed-warning-and-new-recommendations-decrease-risk-hepatitis-b>
32. Lee J, Park JY, Kim DG, Lee JY, Kim BS, Kim MS, et al. Effects of rituximab dose on hepatitis B reactivation in patients with resolved infection undergoing immunologic incompatible kidney transplantation. *Sci Rep.* 23 oct 2018;8(1):1-8.
33. Hwang JP, Fisch MJ, Lok AS-F, Zhang H, Vierling JM, Suarez-Almazor ME. Trends in hepatitis B virus screening at the onset of chemotherapy in a large US cancer center. *BMC Cancer.* 9 nov 2013;13:534.
34. Yeo W, Chan PKS, Hui P, Ho WM, Lam KC, Kwan WH, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: A prospective study. *J Med Virol.* 1 août 2003;70(4):553-61.
35. Barclay S, Pol S, Mutimer D, Benhamou Y, Mills PR, Hayes PC, et al. The management of chronic hepatitis B in the immunocompromised patient: Recommendations from a single topic meeting. *J Clin Virol.* 1 avr 2008;41(4):243-54.

36. Yağcı M, Özkurt ZN, Yeğin ZA, Akı Z, Sucak GT, Haznedar R. Hepatitis B virus reactivation in HBV-DNA negative and positive patients with hematological malignancies. *Hematology*. 1 août 2010;15(4):240-4.
37. Kim YM, Jeong S-H, Kim J-W, Lee SH, Hwang JH, Park YS, et al. Chronic hepatitis B, non-Hodgkin's lymphoma, and effect of prophylactic antiviral therapy. *J Clin Virol*. 1 août 2011;51(4):241-5.
38. Mya DHT, Han ST, Linn YC, Hwang WYK, Goh YT, Tan DCL. Risk of hepatitis B reactivation and the role of novel agents and stem-cell transplantation in multiple myeloma patients with hepatitis B virus (HBV) infection. *Ann Oncol*. 1 févr 2012;23(2):421-6.
39. Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, et al. Non-Hodgkin's Lymphomas, version 3.2012: Featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 1 déc 2012;10(12):1487-98.
40. Idilman R, Arat M. Evaluation and management of hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplantation: before and after transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 1 août 2011;9(8):641-52.
41. Yeo W, Chan TC, Leung NWY, Lam WY, Mo FKF, Chu MT, et al. Hepatitis B Virus Reactivation in Lymphoma Patients With Prior Resolved Hepatitis B Undergoing Anticancer Therapy With or Without Rituximab. *J Clin Oncol*. 15 déc 2008;27(4):605-11.
42. Tsutsumi Y. Hepatitis B virus reactivation with a rituximab-containing regimen. *World J Hepatol*. 2015;7(21):2344.
43. Méndez-Navarro J, Corey KE, Zheng H, Barlow LL, Jang JY, Lin W, et al. Hepatitis B screening, prophylaxis and re-activation in the era of rituximab-based chemotherapy. *Liver Int*. 2011;31(3):330-9.
44. Evens AM, Jovanovic BD, Su Y-C, Raisch DW, Ganger D, Belknap SM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol*. 1 mai 2011;22(5):1170-80.

45. Leung C, Tsoi E, Burns G, Sievert W. An Argument for the Universal Prophylaxis of Hepatitis B Infection in Patients Receiving Rituximab: A 7-Year Institutional Experience of Hepatitis Screening. *The oncologist*. 1 avr 2011;16:579-84.
46. Cheng A-L, Hsiung CA, Su I-J, Chen P-J, Chang M-C, Tsao C-J, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. *Hepatology*. 2003;37(6):1320-8.
47. Tur-Kaspa R, Burk RD, Shaul Y, Shafritz DA. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. *Proc Natl Acad Sci U S A*. mars 1986;83(6):1627.
48. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, Mulè A, Ammatuna E, Trapani RD, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol*. 2005;74(3):254-8.
49. Aomatsu T, Komatsu H, Yoden A, Hosomi A, Miyazaki H, Sogo T, et al. Fulminant hepatitis B and acute hepatitis B due to intrafamilial transmission of HBV after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in an HBV carrier. *Eur J Pediatr*. 24 mai 2009;169(2):167.
50. Rago A, Ridola L, Lichtner M. Hepatitis B reactivation despite entecavir prophylaxis in a patient with chronic lymphocytic leukaemia receiving bendamustine. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(2):510-511.
51. Tapan U, May SK, Fiore J, Kozyreva O. Reactivation of hepatitis B virus following bendamustine-containing chemotherapy in a patient with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 1 mai 2011;52(5):916-8.
52. Ikeda K, Shiga Y, Takahashi A, Kai T, Kimura H, Takeyama K, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation in a chronic myeloid leukemia patient during imatinib mesylate treatment. *Leuk Lymphoma*. 1 janv 2006;47(1):155-7.
53. Hsu C-H, Hsu H-C, Chen H-L, Gao M, Yeh P-Y, Chen P-J, et al. Doxorubicin Activates Hepatitis B Virus (HBV) Replication in HBV-harboring Hepatoblastoma Cells. A Possible Novel Mechanism of HBV Reactivation in HBV Carriers Receiving Systemic Chemotherapy. *ANTICANCER Res*. 2004;6.

54. Hui C-K, Lie A, Au W-Y, Leung Y-H, Ma S-Y, Cheung WWW, et al. A long-term follow-up study on hepatitis B surface antigen-positive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 15 juill 2005;106(2):464-9.
55. Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, Ho VT, Baden LR, Marty FM. Hepatitis B Virus Reactivation following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 sept 2009;15(9):1049-59.
56. Yun J, Kim KH, Kang ES, Gwak G-Y, Choi MS, Lee JE, et al. Prophylactic use of lamivudine for hepatitis B exacerbation in post-operative breast cancer patients receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. févr 2011;104(4):559-63.
57. Zhong S, Yeo W, Schroder C, Chan PKS, Wong W-L, Ho WM, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Viral Hepat*. 2004;11(1):55-9.
58. Lau GKK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. *Hepatol Int*. juin 2008;2(2):152-62.
59. Borentain P, Colson P, Coso D, Bories E, Charbonnier A, Stoppa AM, et al. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *J Viral Hepat*. 2010;17(11):807-15.
60. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. janv 2015;148(1):215-9.
61. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, Giusti AF, Kramer BS, Sabichi AL, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2010;28(19):3199-202.
62. Yeo W, Zee B, Zhong S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2004;90(7):1306-1311.

63. Lau GKK, Leung Y, Fong DYT, Au W, Kwong Y, Lie A, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 1 avr 2002;99(7):2324-30.
64. Hsu C, Hsiung CA, Su I-J, Hwang W-S, Wang M-C, Lin S-F, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. *Hepatology*. mars 2008;47(3):844-53.
65. Lau GKK, Yiu HHY, Fong DYT, Cheng H-C, Au W-Y, Lai LSF, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*. déc 2003;125(6):1742-9.
66. Ziakas PD, Karsaliakos P, Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica*. juill 2009;94(7):998-1005.
67. Saab S, Dong MH, Joseph TA, Tong MJ. Hepatitis B prophylaxis in patients undergoing chemotherapy for lymphoma: A decision analysis model. *Hepatology*. 2007;46(4):1049-56.
68. Hann H-W, Gregory V, S Dixon J, F Barker K. A review of the one-year incidence of resistance to lamivudine in the treatment of chronic hepatitis B : Lamivudine resistance. *Hepatology*. 1 janv 2009;47(2):440-56.
69. Gish RG, Lok AS, Chang T-T, Man RA de, Gadano A, Sollano J, et al. Entecavir Therapy for up to 96 Weeks in Patients With HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. *Gastroenterology*. 1 nov 2007;133(5):1437-44.
70. Lai C-L, Shouval D, Lok AS, Chang T-T, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 9 mars 2006;354(10):1011-20.
71. Li H-R, Huang J-J, Guo H-Q, Zhang X, Xie Y, Zhu H-L, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing hepatitis B reactivation in lymphoma patients during chemotherapy. *J Viral Hepat*. déc 2011;18(12):877-83.

72. Kojima H, Tsujimura H, Sugawara T, Mimura N, Ise M, Sakai C, et al. Prospective study of hepatitis b virus reactivation in hbsag-negative patients after chemotherapy with rituximab: hbv-dna monitoring and entecavir prophylaxis. *J Hepatol.* 1 avr 2012;56:S206.
73. Yu S, Luo H, Pan M, Luis AP, Xiong Z, Shuai P, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing HBV reactivation in lymphoma patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* oct 2016;38(5):1035-43.
74. Chen FW, Coyle L, Jones BE, Pattullo V. Entecavir versus lamivudine for hepatitis B prophylaxis in patients with haematological disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* sept 2013;33(8):1203-10.
75. 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.* 17 déc 2014;312(23):2521-30.
76. Huang Y-H, Hsiao L-T, Hong Y-C, Chiou T-J, Yu Y-B, Gau J-P, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2013;31(22):2765-72.
77. Hwang JP, Vierling JM, Zelenetz AD, Lackey SC, Loomba R. Hepatitis B virus management to prevent reactivation after chemotherapy: a review. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* nov 2012;20(11):2999-3008.
78. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2016;14(7):882-913.
79. Institute of Medicine (US) Committee on the Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection. Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C [en ligne]. Colvin HM, Mitchell AE, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US). 2010 [cité 27 août 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK220039/>

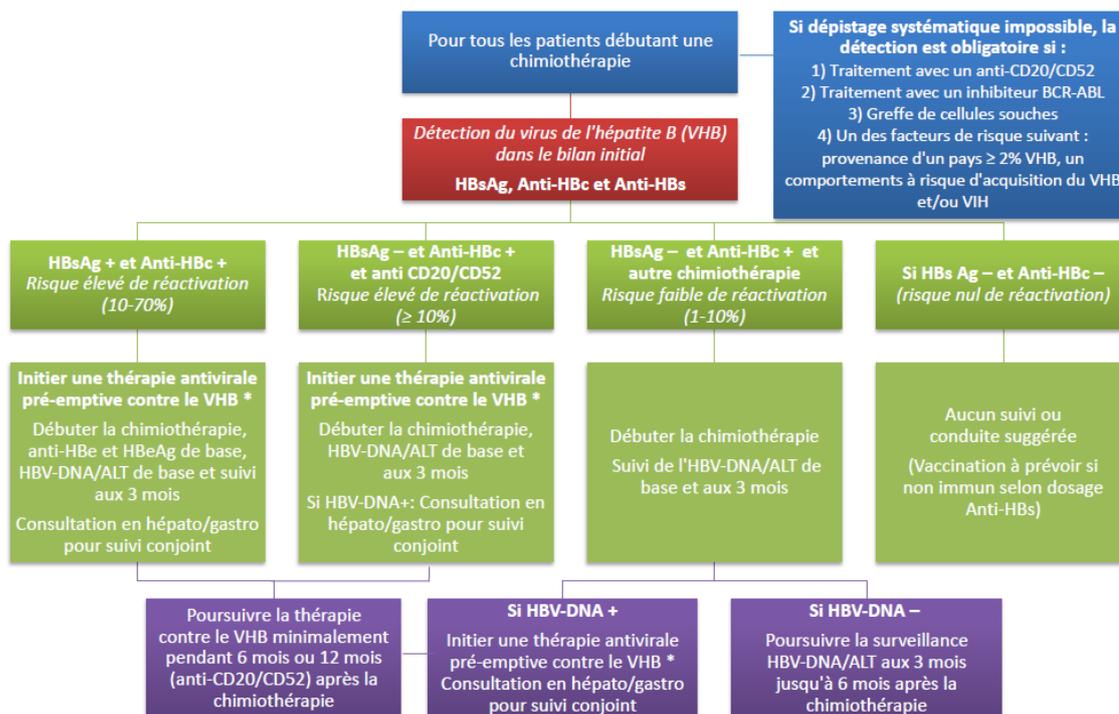
80. Zurawska U, Hicks LK, Woo G, Bell CM, Krahn M, Chan KK, et al. Hepatitis B Virus Screening Before Chemotherapy for Lymphoma: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Clin Oncol*. 18 juin 2012;30(26):3167-73.
81. Hwang JP, Huang D, Vierling JM, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Hepatitis B Virus Screening and Management in Patients With Hematologic or Solid Malignancies Anticipating Immunosuppressive Cancer Therapy. *JCO Clin Cancer Inform*. 2019;3:1-12.
82. Day FL, Karnon J, Rischin D. Cost-Effectiveness of Universal Hepatitis B Virus Screening in Patients Beginning Chemotherapy for Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 25 juill 2011;29(24):3270-7.
83. Tran TT, Rakoski MO, Martin P, Poordad F. Screening for hepatitis B in chemotherapy patients: survey of current oncology practices. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 janv 2010;31(2):240-6.
84. Hwang JP, Fisch MJ, Zhang H, Kallen MA, Routbort MJ, Lal LS, et al. Low Rates of Hepatitis B Virus Screening at the Onset of Chemotherapy. *J Oncol Pract*. juill 2012;8(4):e32-9.
85. Ramsey SD, Unger JM, Baker LH, Little RF, Loomba R, Hwang JP, et al. Prevalence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, and HIV Infection Among Patients With Newly Diagnosed Cancer From Academic and Community Oncology Practices. *JAMA Oncol*. 1 avr 2019;5(4):497-505.
86. Voican CS, Mir O, Loulergue P, Dhooge M, Brezault C, Dréanic J, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors receiving systemic anticancer treatment. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016;27(12):2172-84.
87. Rossy Cancer Network. S1- Hepatitis B screening before treatment with rituximab [Internet]. 2018 [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://www.mcgill.ca/rcr-rcn/scorecard/quality-dimension/safety/s1-hepatitis-b-screening-treatment-rituximab>
88. Lin SY, Chang ET, So SK. Why we should routinely screen Asian American adults for hepatitis B: a cross-sectional study of Asians in California. *Hepatol Baltim Md*. oct 2007;46(4):1034-40.

89. Hwang JP, Mohseni M, Gor BJ, Wen S, Guerrero H, Vierling JM. Hepatitis B and hepatitis C prevalence and treatment referral among Asian Americans undergoing community-based hepatitis screening. *Am J Public Health*. 1 avr 2010;100 Suppl 1:S118-124.
90. Leber K, Otten JM, Depla A, Brandjes D, Lauw FN. Introduction of routine hepatitis B screening for all patients receiving cancer treatment. *Neth J Med*. janv 2019;77(1):19-24.
91. Mary K. Sammons, Dhruv Patel, Kent Sepkowitz, Eric J. Sherman, Robin B. Mendelsohn, Andrew D. Zelenetz, Emmy Ludwig. Successful implementation of a universal screening program to prevent hepatitis B reactivation in a large cancer center [abstract]. *Hepatology*. 2013;58(S1):848.
92. Sanagawa A, Kuroda J, Shiota A, Kito N, Takemoto M, Kawade Y, et al. Outcomes of the implementation of the computer-assisted HBView system for the prevention of hepatitis B virus reactivation in chemotherapy patients: a retrospective analysis. *J Pharm Health Care Sci*. 2015;1:29.
93. Hicks LK, Leung P, Cape J. Screening for hepatitis B virus prior to chemotherapy: A quality improvement project. *J Clin Oncol*. 1 nov 2013;31(31_suppl):158-158.
94. Lee R, Vu K, Bell CM, Hicks LK. Screening for hepatitis B surface antigen before chemotherapy: current practice and opportunities for improvement. *Curr Oncol*. nov 2010;17(6):32-8.
95. Köksal AS, Toka B, Eminler AT, Hacıbekiroğlu I, Sunu C, Uslan MI, et al. The efficacy of a computer alert programme for increasing HBV screening rates before starting immunosuppressive therapy. *Acta Gastro-Enterol Belg*. juin 2019;82(2):279-84.
96. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2015;26(suppl 5):v116-25.

ANNEXES

Annexe 1 : Algorithme décisionnel du CHUM sur le dépistage et le traitement préemptif du VHB pour les patients recevant une chimiothérapie

Algorithme pour la détection/traitement préemptif du virus de l'hépatite B en chimiothérapie



* Voir tableau II à la page suivante pour le choix du traitement antiviral contre le VHB

NOTE : Tests à répéter aux 12 à 18 mois en l'absence d'immunité et d'infection par le VHB (ex : 2^{ème} ligne ou entretien rituximab)

Dernière mise à jour du document le 24 juin 2018 (V4)

Document créé par Jean-Philippe Adam et Dominic Martel, pharmaciens au CHUM, Révision initiale par Dr Jean-Pierre Villeneuve le 8 décembre 2015

Approuvé par le comité de pharmacologie du CHUM (16 mai 2018) et le Comité pour l'Amélioration de l'Utilisation des Antimicrobiens au CHUM (CAUDAC) (18 mai 2018)

Tableau I : Interprétation des tests sérologiques du VHB ¹

Interprétation	HBsAg	Anti-HBc	Anti-HBs	Commentaires
Infection chronique	Positif	Positif	Négatif	Démontre une maladie active
Infection cliniquement résolue	Négatif	Positif	Positif/Négatif	Possibilité faible hépatite B occulte si anti-HBc+/anti-HBs-
Immun dû à la vaccination	Négatif	Négatif	Positif	Patient immunisé si dosage anti-HBs > 10 UI/mL
Susceptible (aucune immunisation)	Négatif	Négatif	Négatif	Vaccination post-chimiothérapie à suggérer
Légende				
HBsAg : Antigène de surface du VHB		Anti-HBs : Anticorps dirigés contre l'antigène de surface *		
Anti-HBc : Anticorps dirigé contre le « noyau » du VHB		HBV DNA : Marqueur de la vitesse de réplication du VHB		

* La présence d'Anti-HBs n'influence pas la décision de débiter ou non un traitement antiviral préemptif

¹ Adapté de Hepatitis B Virus Screening for Patients with Cancer Before Therapy: ASCO published online ahead of print at www.jco.org on May 11, 2015

Tableau II : Antiviraux utilisés pour la prophylaxie ou le traitement du VHB

Médicaments	Posologie habituelle	Commentaires
Ténofovir DF **	300 mg PO DIE	1 ^{er} choix : Haute barrière génétique à la résistance (<i>prudence si présence d'insuffisance rénale</i>)
Entécavir *	0,5 mg PO DIE	2 ^e choix : À éviter si résistance à la lamivudine (<i>patient d'exception RAMQ si utilisation en prophylaxie</i>)
Lamivudine *	100 mg PO DIE	À éviter car risque élevé de résistance
Adéfovir *	10 mg PO DIE	À éviter car risque modéré de résistance

* Ajustement nécessaire si Clcr < 50 mL/min, consulter les monographies de produits pour les doses à utiliser

** Tenofovir Alafenamide est une alternative non-inférieure intéressante chez les patients insuffisants rénaux

Références:

- 1) National Comprehensive Cancer Network: Prevention and treatment of cancer-related infections (version 2.2014)
- 2) Hepatitis B Virus Screening for Patients with Cancer Before Therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update Published online ahead of print at www.jco.org on May 11, 2015.
- 3) Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al: American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology 148:215-219, 2015
- 4) European Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B infection. J Hepatol 57: 167-185, 2012
- 5) Avis de santé Canada daté du 4 mai 2016, <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/58222a-fra.php>

Dernière mise à jour du document le 24 juin 2018 (V4)

Document créé par Jean-Philippe Adam et Dominic Martel, pharmaciens au CHUM, Révision initiale par Dr Jean-Pierre Villeneuve le 8 décembre 2015

Approuvé par le comité de pharmacologie du CHUM (16 mai 2018) et le Comité pour l'Amélioration de l'Utilisation des Antimicrobiens au CHUM (CAUdAC) (18 mai 2018)

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.