

Hépatites virales et MICI

Dr. Mouni BENSENANE
CHU de Nancy

Alger, 04 Novembre 2010

Les hépatopathies au cours des MICI

- Associées aux MICI:
 - Cholangite sclérosante primitive ++;
 - Lithiase biliaire;
 - Thromboses veineuses (porte, veines sus hépatiques);
 - Abscès hépatiques.
- Induites par les médicaments:
 - Hypersensibilité;
 - Hyperplasie nodulaire régénérative;
 - Granulomatose;
 - Fibrose hépatique;
 - Réactivation virale: B+++.

Hépatites virales B et C et MICI

Hépatites virales B et C et MICI

- *Epidémiologie: Patient MICI ? → Patient à risque d'hépatite virale B et C :*
 - Transfusion;
 - Chirurgie;
 - Endoscopie +/-biopsie.
- *Réactivation virale :*
 - Immunosuppresseurs = traitement clé des MICI
→ risque d'hépatite grave.

Epidémiologie

Etudes	Type de MICI	Nombre de patients	Moyenne d'âge (années)	AgHBs (%) MICI/groupe contrôle	Anti-HBs (%) MICI/groupe contrôle	Anti-HBc (%) MICI/groupe contrôle	Anti-HCV (%) MICI/groupe contrôle
Longo et al. 2000 [1]	MC RCH	117	41 ± 16	-	-	-	5,98/1,15
Biancone et al. 2001 [2]	MC RCH	332 162	41 ± 15	2,1/2,1 0,64/2,1	14,4/7,7 15,8/7,7	10,9/5,1 11,5/5,1	7,4/5,1 0,6/5,1
Esteve et al. 2004 [3]	MC	80	38,2	3,7/-	-	-	1,2/-
Bargiggia et al. 2005 [4]	MC RCH	302 211	38 39	- -	- -	- -	6,2/- 10,9/-
Loras et al. 2009 [5]	MC RCH	1128 928	44,1	0,6/1,7 0,8/1,7	17 14,9	7,1/10,6 8/10,6	2,3/2,6 1,3/2,6

1. Longo Fet al. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:77-81.

2. Biancone L et al. Inflamm Bowel Dis 2001;7:287-94.

3. Esteve M et al. Gut 2004;53:1363-5.

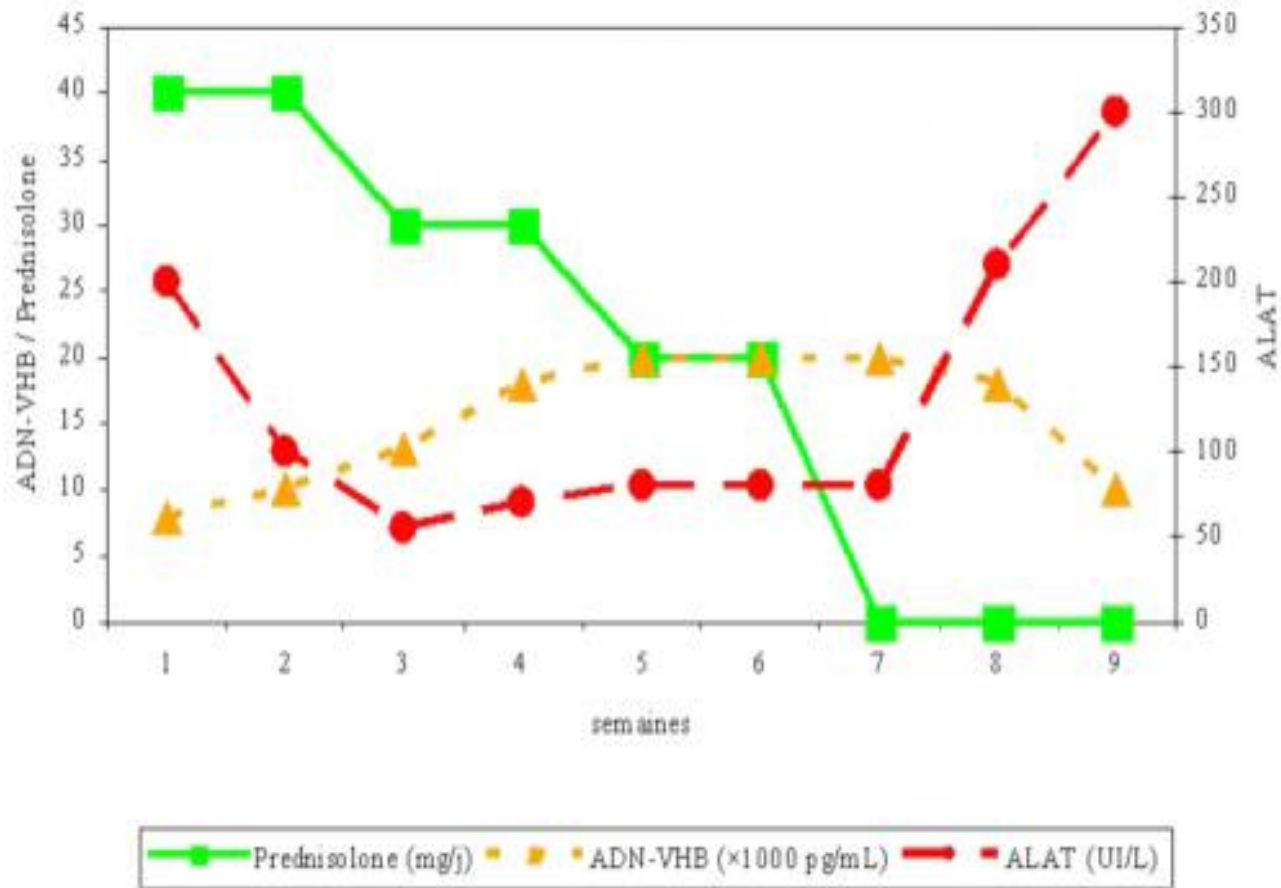
4. Bergiggia S et al. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:209-15.

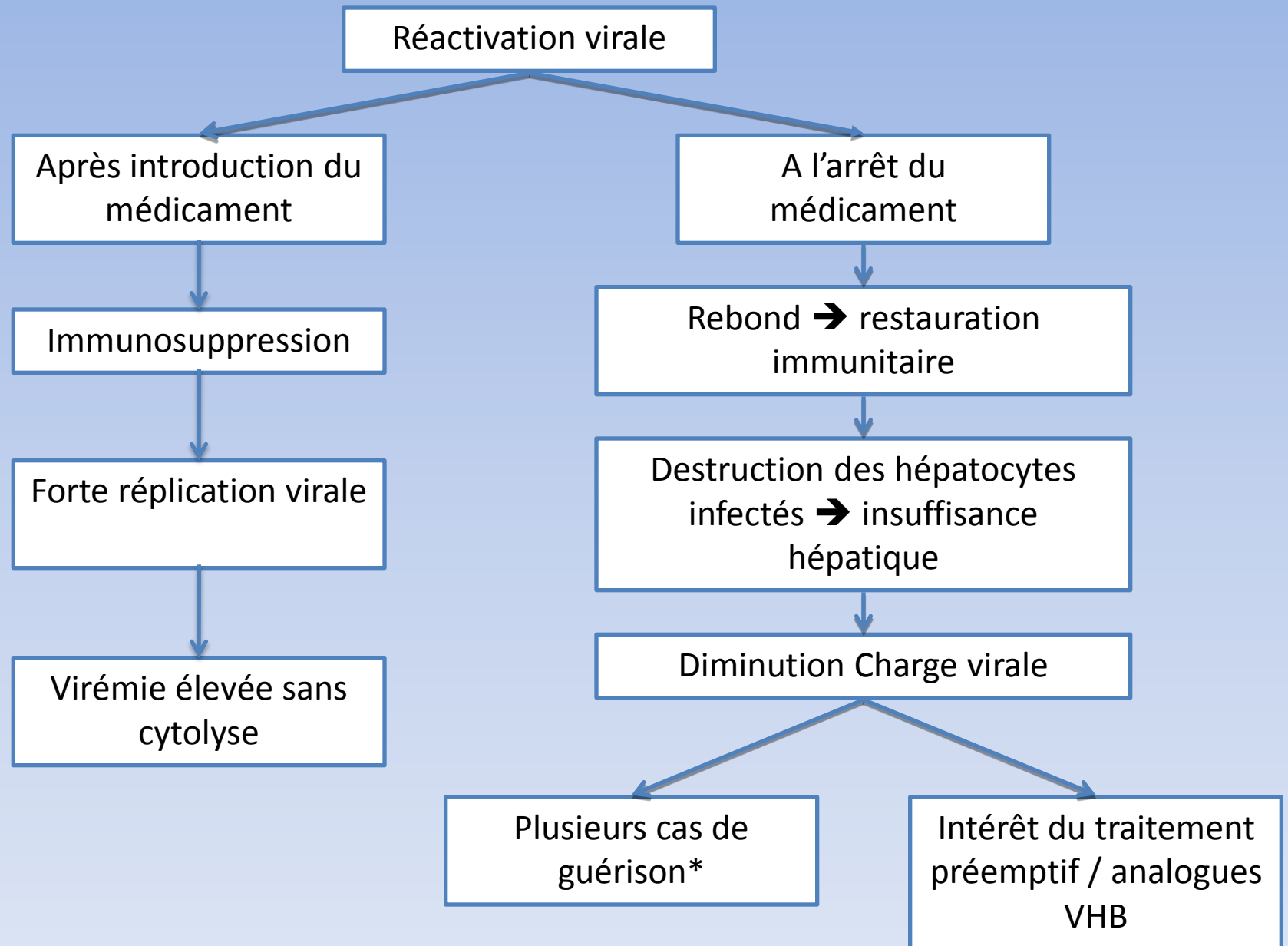
5. Loras S et al. Am J Gastroenterol 2009;104

Réactivation virale

- Plusieurs spécialités impliquées:
 - Rhumatologie;
 - Dermatologie;
 - Onco hématologie;
 - Transplantation;
 - MICI: 1^{ers} cas décrits → Esteve et al.¹

Réactivation virale





*Nagai H et al. J Gastroenterol 2005;40:848-53

Réactivation virale

- Corticoïde ;
- Analogues des bases puriques : azathioprine, 6 mercaptopurine ;
- Méthotrexate
- Ciclosporine
- Anti TNF α

Corticoïde

- VHB:
 - Au cours du traitement: réplication virale B :
 - in vitro¹
 - in vivo (diminution: de l'activité des LT) → de la cytolyse, Réplication virale²
 - Décroissance ou arrêt des CTC → rebond immunitaire → lyse des cellules infectées³ → **hépatite mortelle**
 - Aucune étude prospective au cours des MICI.

Risque important de réactivation surtout à l'arrêt CTC

1. Tur-Kaspa R et al. Virology 1988;167:630-3

2. Sagnelli E et al. Lancet 1980;2:395-7

3. Scullard GH et al. Gastroenterology 1981;81:987-91

Corticoïde

- VHC:
 - Au cours du traitement:
 - Augmentation de la charge virale, diminution de la cytolyse.
 - Risque d'hépatite aigue sévère (onco hématologie).¹
 - Arrêt: rebond immunitaire → majoration de la cytolyse;²
 - Décroissance lente après une TH → diminution du risque de récurrence et d'hépatite fibrosante cholestatique.^{3,4}

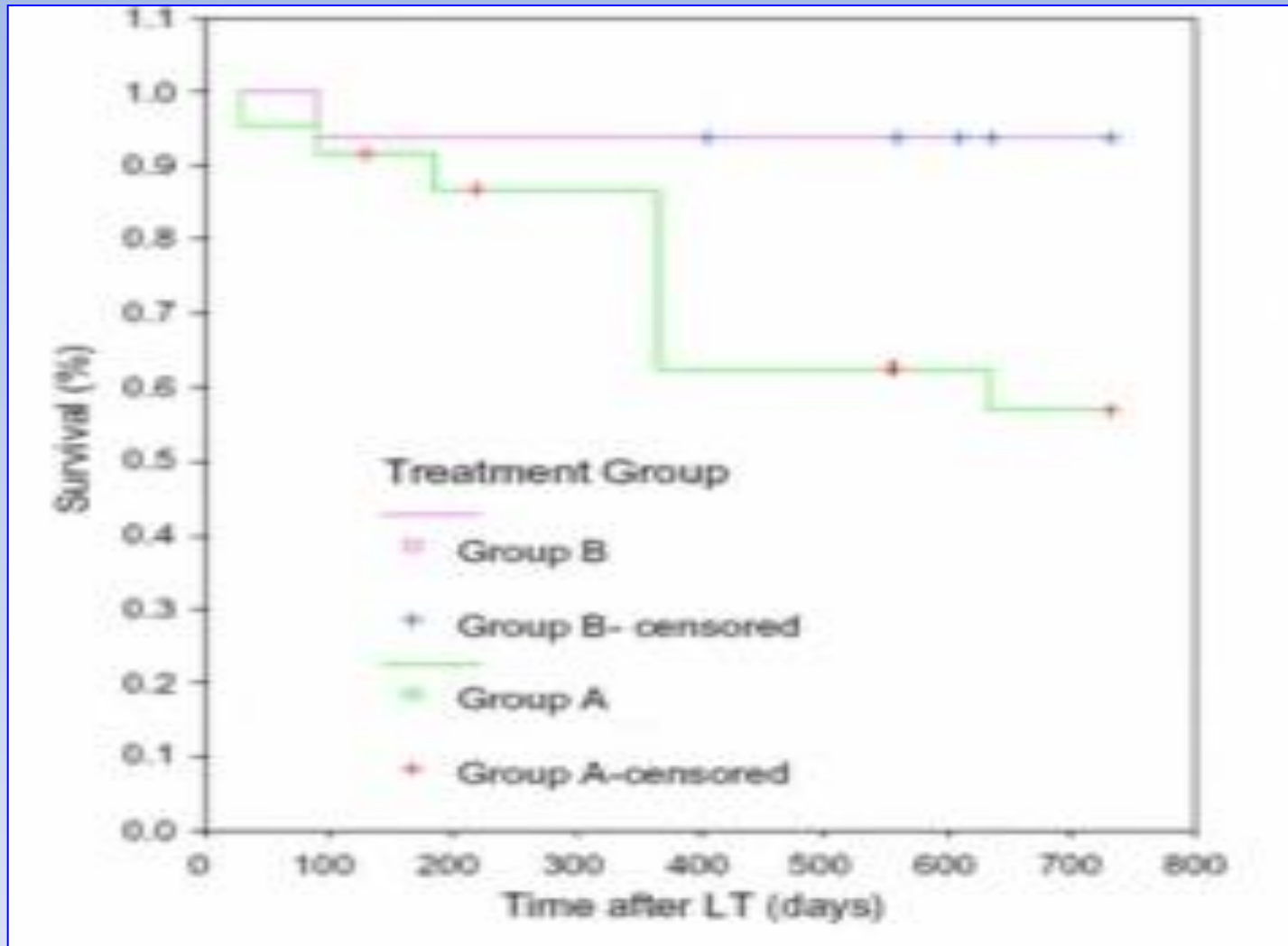
1. Taliani G et al. J chemother 2006;18:662-4

2. Fong TL et al. Gastroenterology 1994;107:196-9

3. Magy N et al. Int J Immunopharmacol 1999;21:253-61

4. Vivarelli M et al. J Hepatol 2007;47:793-8

Corticoïdes - VHC



Groupe A: Réduction rapide CTC à J29

Groupe B: Réduction progressive CTC M91

Corticoïde

- VHC:
 - Aucune étude prospective au cours des MICI;
 - Biancone et al : ¹
 - 8 MC traités par CTC + VHC → pas d'influence sur l'histoire naturelle du VHC.
 - 1 patient, à l'arrêt des CTC → réactivation virale C.

ECCO : Pas d'effet délétère des corticoïdes sur VHC ?

Azathioprine

- VHB:
 - Favorise de la réplication virale B¹
 - Arrêt au cours de la greffe rénale: diminution de la cytololyse et de la progression de l'hépatopathie;^{2,3}
 - Aucune étude prospective au cours des MICI.

1. McMillan JS et al.Hepatology 1995;22:36-43

2. David-Neto E et al.Transplantation 1999;68:976-80

3. Grotz W et al.Clin Nephrol 1998;61:1774-6

Azathioprine

- VHC:
 - In vivo : Activité antivirale sur les flaviviridae¹
 - Greffe hépatique² ou rénale³:
 - Durée courte d’Azathioprine liée à une survie + faible et progression de la fibrose

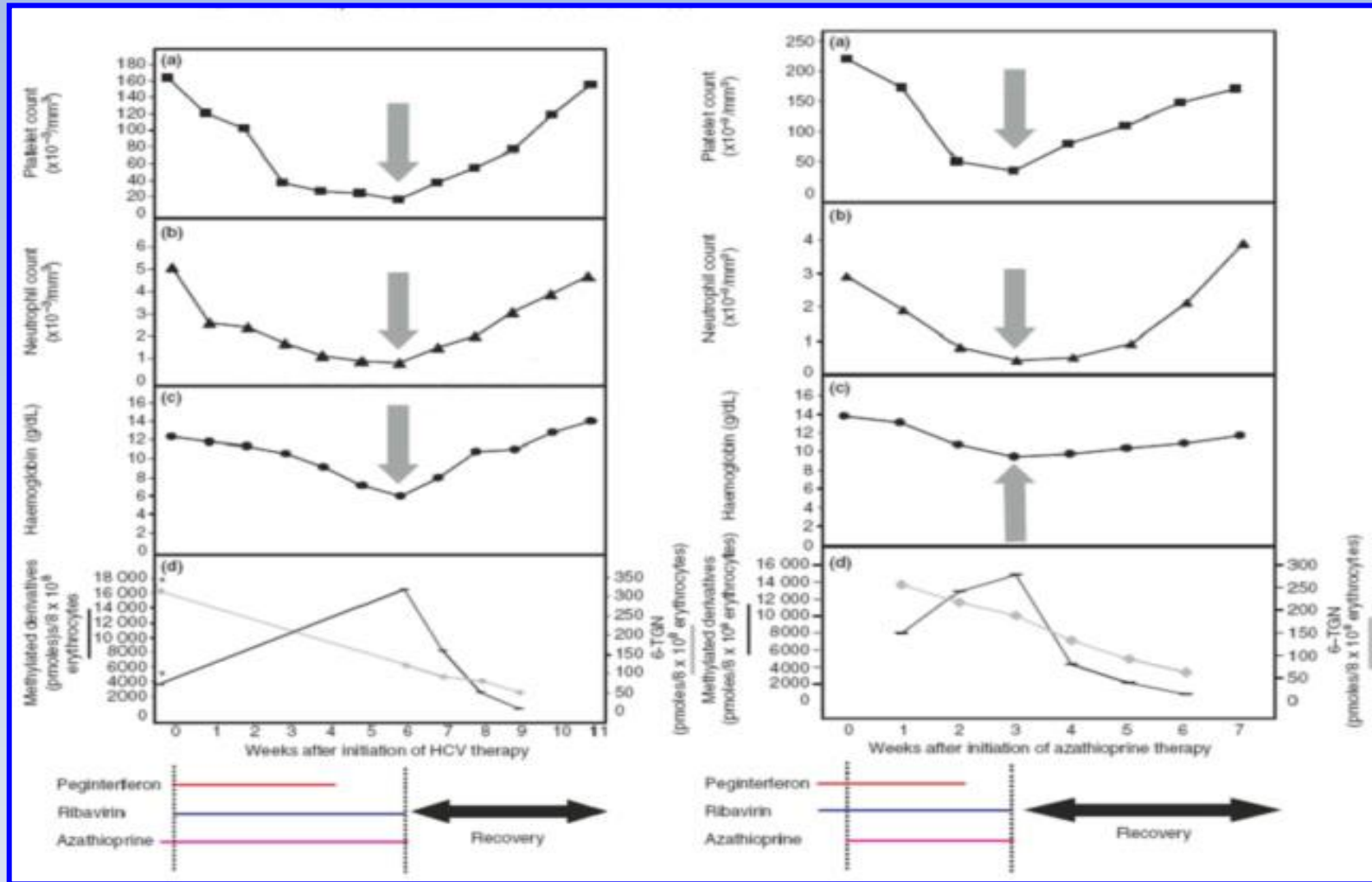
1. Stangl Jr et al. Trnasplantation 2004;77:562-7

2.Hunt J et al. Liver Transpl 2001;7:1056-63

3. Melon S et al. Transplant Proc 2005;37:2083-5

Attention TRT antiviral VHC – Azathioprine !

Pancytopenie sévère



Interaction Azathioprine - Ribavirine ?

Méthotrexate

- VHB:
 - Réactivations virales parfois graves décrites en rhumatologie¹ et en hématologie² ;
 - Aucune étude prospective au cours des MICI.

1. Gwak Gy et al. Clin Exp Rheumatol 2007;25:888-9

2. El Sayed MH et al. Hematol J 2003;4:321-7

Méthotrexate

- VHC:
 - Facteur de progression de la fibrose
 - Un cas de réactivation décrit au cours d'une polyarthrite rhumatoïde.¹
 - Aucune étude prospective au cours des MICI.
 - Intérêt d'une surveillance non invasive Fibroscan[®]

Ciclosporine

- VHB:
 - Greffe rénale:
 - progression plus rapide de la fibrose¹
 - risque d'hépatite fulminante²

1. Huang CC et al. Transplantation 1990;49:540-4

2. Bang BK et al. Nephron 1995;70:397-401

Ciclosporine

- VHC:
 - In vivo : activité antivirale → Diminution de la réplication virale¹
 - Transplantation hépatique: Moins risque de progression de fibrose.
 - Aucune étude au cours des MICI.

Anti TNF α

TNF α → élimination et contrôle de la réplication virale B¹

Anti TNF α + VHB

Etudes	Patients	Age/sexe	Immunosuppresseurs	Durée traitement par Anti-TNF	Résultats
Ostuni et al. 2003	1 PR	49/H	IFX, MTX	16 mois	Hépatite Aigue secondaire à une réactivation du VHB, évolution favorable sous Lamivudine
Michel et al. 2003	1 maladie de Still	28/F	IFX	2 perfusions	2 semaines après la deuxième perfusion, hépatite fulminante nécessitant une transplantation hépatique
Esteve et al. 2004	3 MC	34/H, 38/H, 26/H	IFX, IFX/AZA, IFX/AZA	3-5 perfusions	2 cas de réactivation du VHB à l'arrêt de l'IFX (2 à 3 mois après la dernière perfusion) avec 1 mort par rupture de varice
Oniankitan et al. 2004	1 SPA	32/H	IFX	1 an	Sous lamivudine, pas de réactivation
Del Valle Garcia Sanchez et al. 2004	1 MC	40/F	IFX	6 perfusions	Diminution de la cytolys hépatique mais persistance de la répllication virale malgré l'introduction de
Wendling et al. 200					
Ueno et al. 2005					
Anelli et al. 2005					majoration de la cytolys
Millonig et al. 2006					ne hépatite subfulminante.
Roux et al. 2006	1 SPA	49/H	IFX	7 mois	Prophylaxie par lamivudine, pas de reactivation virale
	2PR	54/H	ETA/MTX puis ADA/MTX	11 mois puis 10 mois	Prophylaxie par lamivudine dès l'introduction de l'anti-TNF, pas d'anomalie du bilan hépatocellulaire
		53/H	ETA	26 mois	Introduction de la lamivudine 20 mois après début de l'ETA, diminution de la charge virale B
Colbert et al. 2007	1 MC	54/H	IFX/AZA/Prednisone	2 ans	Apparition d'une hépatite aigue, arrêt de l'AZA, de l'IFX et début d'un traitement par lamivudine. Après 1 mois, décès par hépatite fulminante
Madonia et al. 2007	1 MC	41/F	IFX/Prednisone	6 perfusions	1 mois après dernière perfusion, tableau d'hépatite cytolitique avec ADN VHB +. Introduction de lamivudine. 10 mois après l'épisode, séroconversion anti-HBs
Montiel et al. 2008	1 SPA	73/H	ETA/Prednisone	14 mois	Réactivation après 14 mois d'ETA d'évolution favorable sous lamivudine. Pas de nouvelle réactivation après réintroduction de l'ETA sous couvert de lamivudine
Ojira et al. 2008	1 MC	43/F	IFX/6-MP	4 perfusions	Répllication virale B et cytolys hépatique. Evolution favorable à l'arrêt de l'IFX et début de la lamivudine. Réintroduction de l'IFX sous couvert de lamivudine, pas de récive.
Caroll et al. 2008	1 PR	73/H	ETA	5 mois	Répllication virale et F2 à la PBF, introduction de lamivudine permettant une chute de la charge virale

Une 15^{aine} de cas de réactivation parfois fatale

Anti TNF α + VHC

- Taux de TNF α :
 - corrélé à la sévérité de la maladie (biologie, histologie) et non à la réplication virale¹
 - Interviendrait dans la résistance au traitement par interféron α^2

➔ Anti TNF α = rôle bénéfique théorique sur l'histoire naturelle du VHC !!!!

1- Zylberberg H et al. J Hepatol 1999;30:185-91

2- Larrea E et al. Hepatology 1996;23:210-7

Anti TNF α + VHC

Etudes	Patients	Age (année)/sexe	Immunosuppresseurs	Durée de traitement par IFX	Résultats
Campbell et al. 2001 [92]	1 MC	39/H	IFX	1 perfusion	Stabilité du bilan hépatique, pas de réactivation virale
Peterson et al. 2003 [93]	24 PR	NR	IFX ou ETA	≥ 1 mois	Stabilité du bilan hépatique. Stabilité de la charge virale, dans un cas, ARN indétectable 1 mois après le début de l'ETA
Holtmann et al. 2003 [94]	2 MC	26/F	IFX/AZA	1 perfusion	Stabilité du bilan hépatique et la charge virale
		32/H	IFX	1 perfusion	Stabilité du bilan hépatique et la charge virale
Parke et al. 2004 [95]	5 PR	Age moyen : 47.2	IFX/ETA	8 ± 4.4 mois (IFX)	Stabilité du bilan hépatique pendant le traitement
Onian 2004 [96]					
Maglic 2004 [97]					
Roux et al. 2006 [65]					
De Sincato 2006 [98]					
Rokhsar et al. 2006 [98]	1 Pso + RPso	53/H	ETA/MTX	≥ 1 an	Stabilité de la charge virale
Cecchi et al. 2006	1 Pso	45/H	ETA	1 an	Stabilité du bilan hépatique et de la charge virale
Aslanidis et al. 2007 [99]	1 SPA, 1 RPso	41/H, 47/F	IFX, IFX puis ADA	≥ 1 an	Stabilité du bilan hépatique et de la charge virale
Marotte et al. 2007 [100]	9 patients avec manifestations rhumatologiques	Age moyen : 57 ans/ 1H et 8F	ETA	3 mois	Stabilité du bilan hépatique et de la charge virale
Cansu et al. 2008 [101]	3 PR	55/F, 62/F, 58/F	ETA, ETA/MTX	≥ 21 mois	Stabilité des transaminases, augmentation de la réplication virale chez 2 patients à un seuil non significatif
Ferri et al. 2008 [102]	31 PR	59 ± 13 ans/23F et 8H	11 IFX/ 17 ETA/ 3 ADA	≥ 3 mois	Persistance d'ALAT élevées entraînant 1 arrêt. Augmentation significative (≥2Log) dans 4 cas. Stabilité du bilan hépatique pour le reste

**Stabilité du bilan hépatique,
pas de réactivation virale**

VHB

VHC

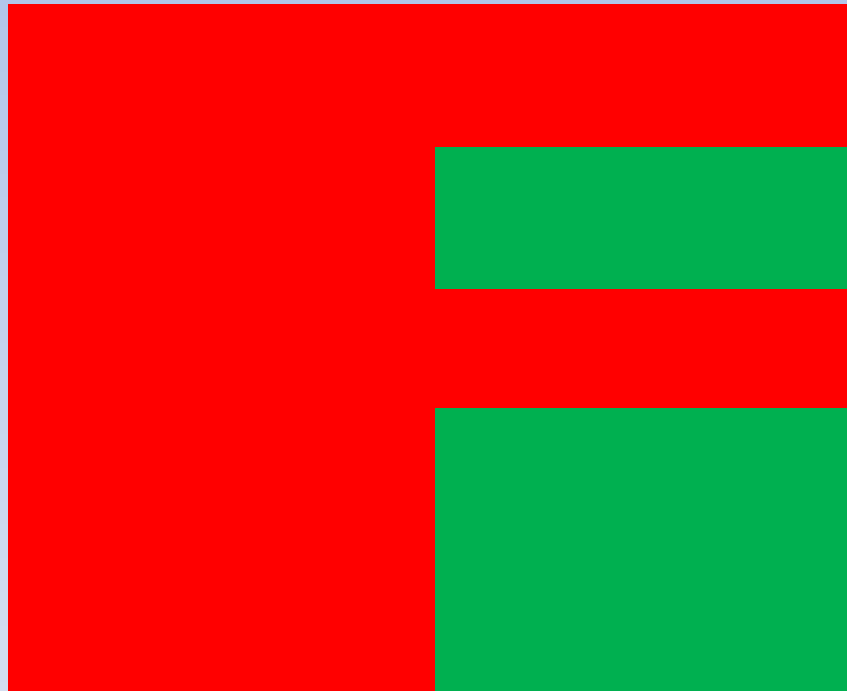
Corticoïdes

Azathioprine

Méthotrexate

Cyclosporine

Anti-TNF



Que faire en pratique?

Dépistage

- VHB:

Systematique avant initiation d'un traitement immunosuppresseur :

- Connaitre le statut sérologique;
- Vaccination recommandée^{1,2,3}

1. ECCO. Rahier JF, et al. Journal of Crohn's and Colitis. 2009;3:47-91

2. EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2009;50:227-42

3. AASLD. Lok AS et al. Hepatology 2007;29:193-6

Dépistage

- VHC:
 - Moins consensuel;
 - Recommandé par les experts: gastroentérologie, rhumatologie, dermatologie:
 - Traitement antiviral curatif peut être proposé;
 - Constitue une comorbidité dans la prise en charge d'une MICI.

Situations cliniques: VHB

- Séronégativité :
 - vaccination obligatoire avant traitement immunosuppresseur;
 - vérification de la réponse vaccinale.¹
- Ag HBs (+), \pm Cytolyse + ADN VHB > 2000 UI/mL:
 - Traitement d'une hépatite B chronique active: entécavir ou ténofovir.^{2,3,4}
 - INF α est contre-indiqué ?:⁵
 - Exacerbation de la maladie de Crohn;
 - Risque de myelosuppression.

1. Worns MA et al. Am J Gastroenterol 2008;103:138-46

3. EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2009;50:227-42

5. Khalil A et al. Gastroenterol Clin Biol 2005;29:193-6

2. ECCO. Rahier JF, et al. Journal of Crohn's and Colitis. 2009;3:47-91

4. AASLD. Lok AS et al. Hepatology 2007;29:193-6

Situations cliniques: VHB

- Ag HBs (+), ADN VHB faible → portage inactif:
 - Traitement préemptif par analogue recommandé ;
 - A débiter 2 semaines avant l'immunosuppression ;
 - A poursuivre 6 à 12 mois après l'arrêt de l'immunosuppression.
 - Lamivudine :
 - Peut être utilisée ;
 - Préférer des analogues plus puissants si immunosuppression > 12 mois → risque de résistance.
 - Si ADN VHB faible.

ECCO Rahier JF, et al. Journal of Crohn's and Colitis. 2009;3:47-91

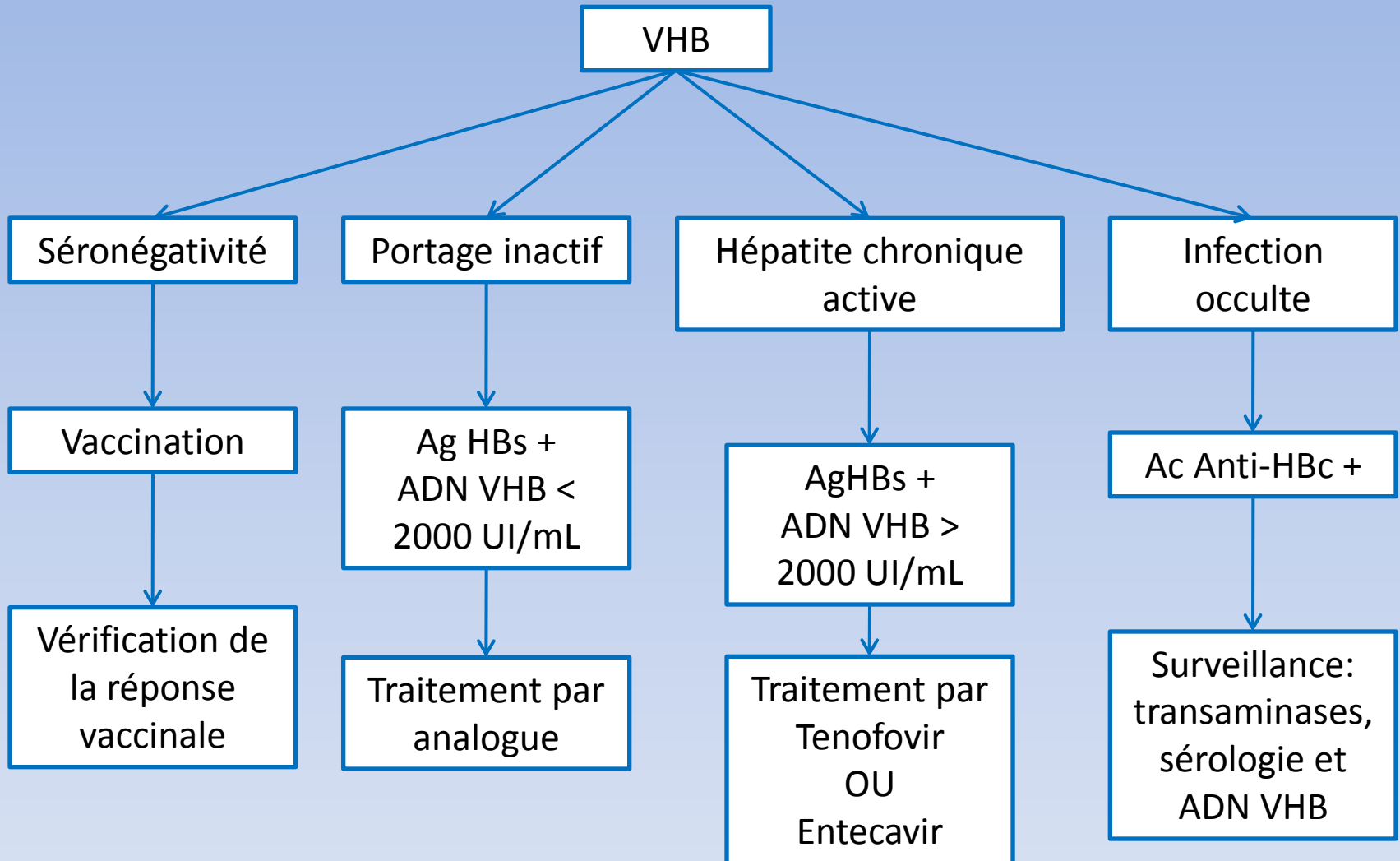
EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2009;50:227-42

AASLD. Lok AS et al. Hepatology 2007;29:193-6

Situations cliniques: VHB

- Ac anti HBc (+):
 - Risque de réactivation¹
 - infection occulte → surveillance rapprochée: transaminases, sérologie virale B et ADN VHB. ^{2,3,4}
- Infection virale B aiguë:²
 - pas de traitement établi;
 - Arrêt de l'immunosuppression jusqu'à la résolution de l'infection.

1. Madonia S et al. Inflammatory Bowel Diseases 2007;13:508-9
2. ECCO Rahier JF, et al. Journal of Crohn's and Colitis. 2009;3:47-91
3. EASL Clinical Practice Guidelines. J Hepatol 2009;50:227-42
4. AASLD. Lok AS et al. Hepatology 2007;29:193-6



Situations cliniques: VHC

- Séronégativité: mesures préventives générales;
- Infection chronique:¹
 - immunosuppresseurs peuvent être utilisés;
 - maladie de Crohn: interferon n'est pas recommandé
→ aggravation de la MICI;²
 - RCH → pas d'effet secondaire du traitement.³
- Infection aiguë:¹ traitement standard sans interruption de l'immunosuppression.

1. ECCO Rahier JF, et al. Journal of Crohn's and Colitis. 2009;3:47-91

2. Scherzer TM et al. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2008;28(6):742-8

3. Tilg H et al. Gut 2003;52:1728-33