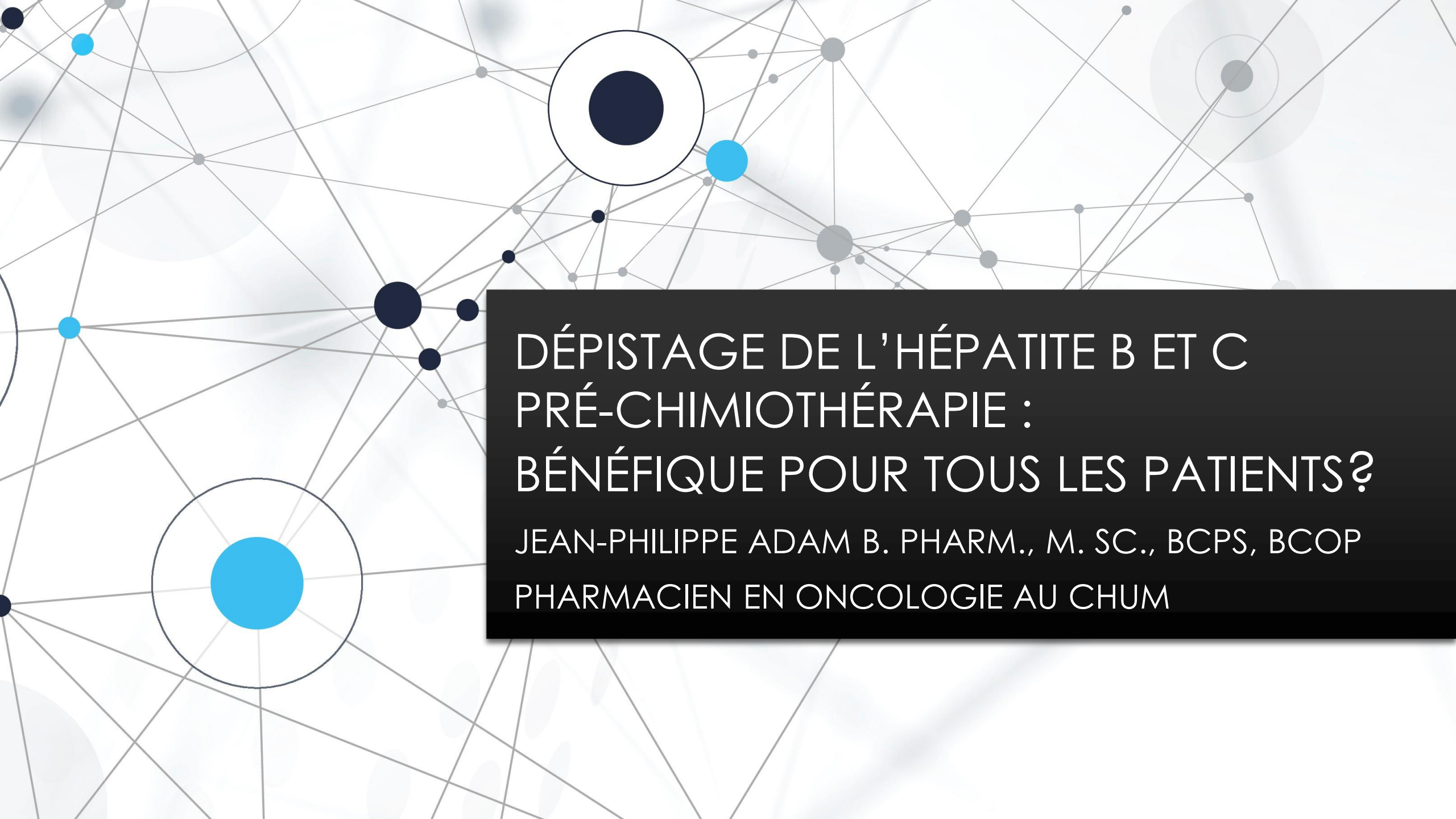




DÉPISTAGE DE L'HÉPATITE B ET C PRÉ-CHIMIOTHÉRAPIE : BÉNÉFIQUE POUR TOUS LES PATIENTS?

JEAN-PHILIPPE ADAM B. PHARM., M. SC., BCPS, BCOP
PHARMACIEN EN ONCOLOGIE AU CHUM

Conflits d'intérêt « potentiels » (au cours des 24 derniers mois)

- ▶ Honoraires pour conférences :
 - ▶ Amgen (2018-19), Novartis (2019), Abbvie (2018)
- ▶ Honoraires pour consultations
 - ▶ Abbvie (2018-2019), Amgen (2019), Sandoz (2019)
 - ▶ Celgene (2018), TEVA (2018)
- ▶ Honoraires pour projet d'enseignement
 - ▶ Pfizer (2019)

Aucun conflit d'intérêt
avec cette présentation

Objectifs de la conférence

- 1) Réviser la littérature en faveur du dépistage ciblé et universel de l'hépatite B et C
- 2) Présenter les études faites au CHUM sur le dépistage de l'hépatite B et C
- 3) Discuter des mesures pouvant permettre d'augmenter le taux de dépistage pré-chimiothérapie

Introduction

Épidémiologie – VHB

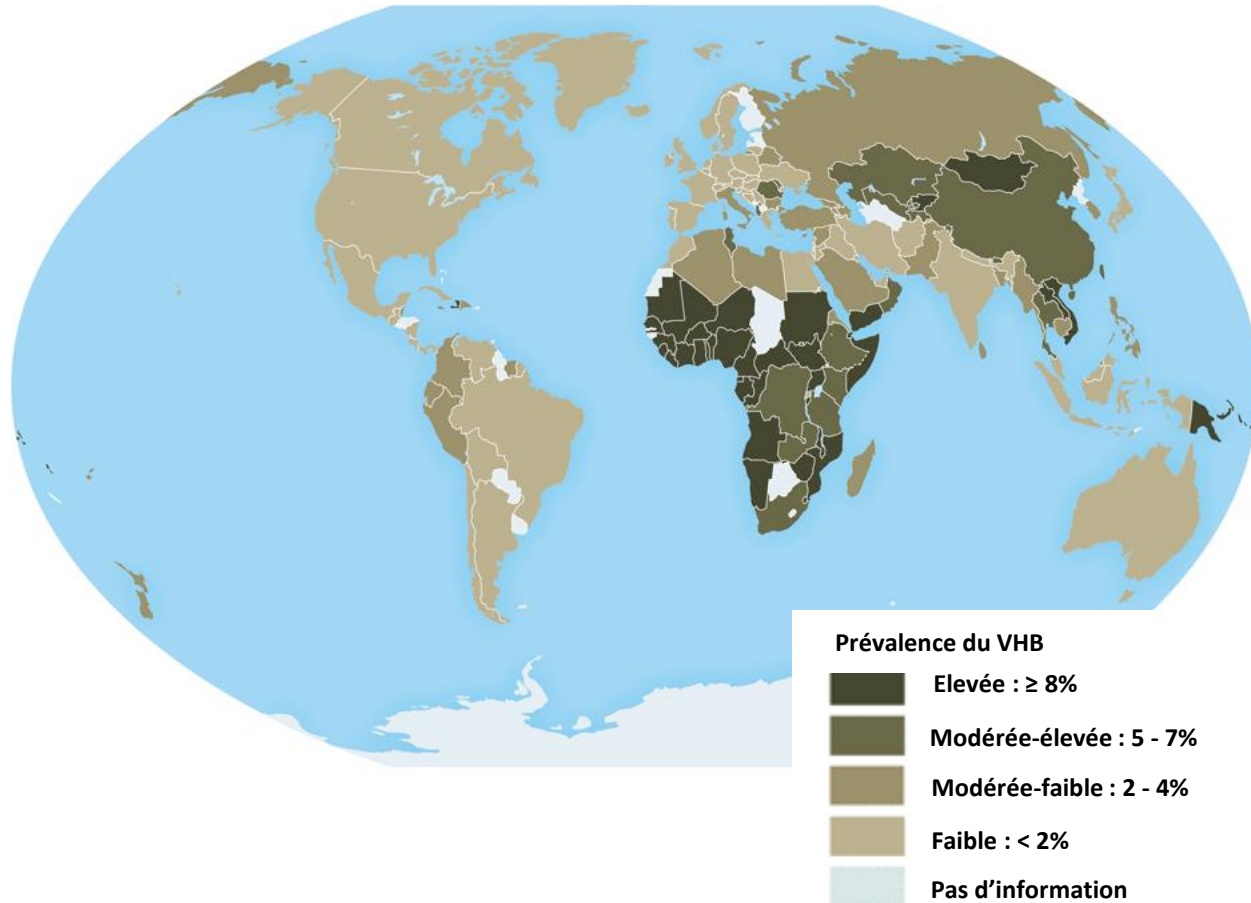
- ▶ VHB dans le monde
 - ▶ Prévalence = 3,5%
 - ▶ 257 millions de personnes infectées en 2015
 - ▶ Cause de 857 000 décès (cirrhose et carcinome hépatocellulaire)
- ▶ Au Canada entre 2007 et 2011
 - ▶ Infection aiguë ou chronique (HBsAg +) = 0,4%
 - ▶ Infection antérieure (HBsAg-/anti-HBc+) = 4,2%
- ▶ 10-35% des patients ignorent leur statut HBV (selon Santé Canada)

Introduction

Facteurs de risque VHB

Répartition géographique inégale

- ▶ Modes de transmission : Période périnatale, Exposition à du sang infecté ou voie sexuelle
- ▶ Populations à risque
 - ▶ HARSAH
 - ▶ Partenaires sexuels multiples
 - ▶ Drogues IV
 - ▶ VIH +
 - ▶ Précarité
 - ▶ Pays d'origine avec prévalence > 2%

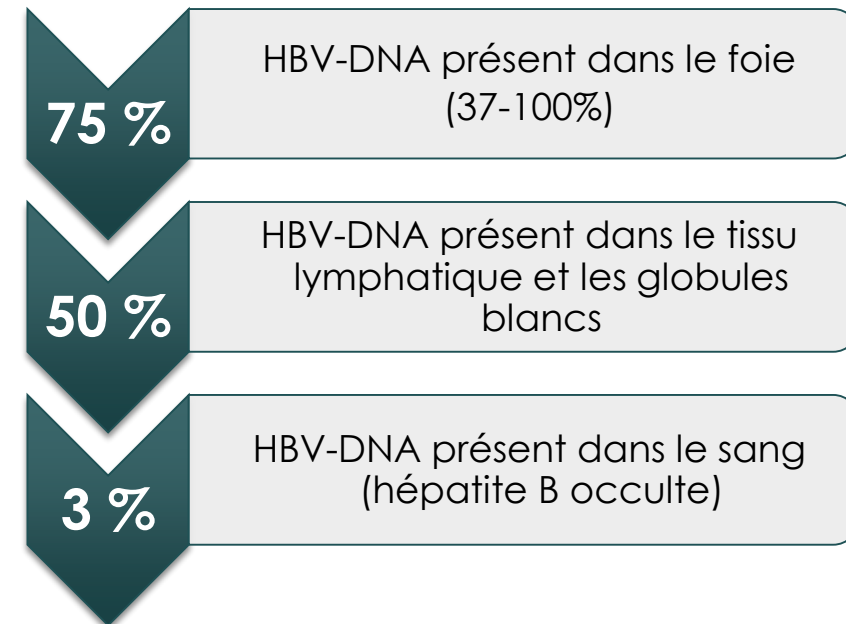


Introduction

Physiopathologie de l'hépatite B

- ▶ 95% des adultes immunocompétents récupèrent spontanément d'une hépatite B aiguë symptomatique
 - ▶ Éradication complète du virus n'est pas atteignable
- ▶ Réactivation de l'hépatite B est déterminée par la réponse immunitaire de l'hôte
 - ▶ Rebond immunitaire post-immunosuppression est responsable de la réactivation du VHB
- ▶ Plusieurs divergences dans les lignes directrices hépatologie vs oncologie
 - ▶ Prévention, facile, simple et efficace

Chez les patients HBsAg - / anti-HBc +



Introduction

Conséquences rVHB

- ▶ Conséquences sévères d'une réactivation VHB chez les patients n'ayant pas reçu de prophylaxie ou de suivi particulier
 - ▶ Hépatites (24 à 88%)
 - ▶ Insuffisances hépatiques (5 à 33%)
 - ▶ Décès (0 à 63%)
- ▶ Impact sur le traitement
 - ▶ Diminution de dose (ajustement en fonction du bilan hépatique)
 - ▶ Retard ou arrêt de traitement
 - ▶ 41% patients cancer du sein HBsAg+ ont réactivé leur VHB (17/41) pendant une chimiothérapie
 - ▶ ↑ Report ou arrêt chimiothérapie lors rHBV (71% vs 33%; p=0,019)

Introduction

Résumé des lignes directrices

	AGA	ASCO	AASLD	NCCN
Année	2015	2015	2018	2019
Dépistage en oncologie	Seulement si risque rVBH modéré à élevé	Seulement si risque rVBH élevé	Universelle	Universelle (en l'absence d'évaluation des facteurs de risque)
Tests demandés	HBsAg, Anti-HBc	HBsAg, Anti-HBc	HBsAg, Anti-HBc	HBsAg, Anti-HBc
HBsAg + et Anti-HBc +	Prophylaxie *	Prophylaxie	Prophylaxie	Prophylaxie
HBsAg – et Anti-HBc+ (anti-CD20)	Prophylaxie	Prophylaxie ou suivi HBV-DNA / ALT	Prophylaxie	Prophylaxie
HBsAg – et Anti-HBc+ (autres)	Suivi HBV-DNA / ALT **	Suivi HBV-DNA / ALT	Suivi HBV-DNA / ALT	Suivi HBV-DNA / ALT
Durée antiviraux post-chimiochimiothérapie	6 mois et 12 mois si anti-CD20	6 mois et 12 mois si anti-CD20	6 mois 12 mois si anti-CD20	6 mois 12 mois si anti-CD20
Antiviraux	Tenofovir Entecavir	Lamivudine, Entecavir, Adefovir, Tenofovir	Tenofovir (TAF, TDF) Entecavir	Tenofovir (TAF, TDF) Entecavir

* Exclut azathioprine, 6-MP, méthotrexate

** Prophylaxie indiquée si anthracyclines, inh. BCR-ABL ou prednisone > 10 mg x 4 semaines

Reddy KR et al., Gastroenterology. 2015 Jan;148(1):215-9

NCCN Guidelines Prevention and treatment of cancer-related infection, v1.2019

Terrault NA et al., Hepatology. 2018 Apr;67(4):1560-1599; Hwang JP et al., J Clin Oncol. 2015 Jul 1;33(19):2212-20x

Introduction

Évaluation du risque rVHB

- ▶ Avant d'initier un traitement, tout patient devrait avoir une évaluation du risque rVHB
- ▶ **Dépistage sous-optimale en pratique (20-46% des patients à haut risque)**
- ▶ Étude rétrospective chez 10 729 patients ayant reçu de la chimiothérapie 2004-2007
 - ▶ 17% des patients ont eu un HBsAg ou anti-HBc demandés
 - ▶ < 20% des patients avec facteurs de risques importants ont été dépistés
- ▶ Étude rétrospective chez 272 patients traités à Toronto (rhumatologie et oncologie)
 - ▶ 17% des patients provenant de pays à haut-risque ont été dépistés
 - ▶ 30% des médecins utilisent les AST/ALT pour dépister une infection chronique par le VHB

Introduction

Évaluation du risque rVHB

- ▶ 69-74% des patients débutant du rituximab auront un dépistage optimal / incomplet
 - ▶ Rossy Cancer Network (McGill) : Complet (45%), sub-optimale (29%) et non-fait (26%)
- ▶ rVHB chez 20% des patients HBsAg-/anti-HBc + en allogreffe de cellules souches
 - ▶ ↑ Incidence cumulative à 1 an (9%), 2 ans (22%), et 4 ans (43%) post-greffe
- ▶ 40% ne présentent pas des facteurs de risque évidents de rVHB
 - ▶ Environ 10-65% des patients ignorent leur statut en lien VHB
- ▶ Lacunes importantes dans l'identification de ces facteurs de risque
 - ▶ Mauvaise reconnaissance des facteurs de risque
 - ▶ Manque de temps et d'outils pratique

Est-ce que le dépistage universel est réellement efficace ?

CONDUITE ENDOSSÉE PAR :

- CDC (CENTER DISEASE CONTROL)
- EASL (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER)
- NCCN



Dépistage universel

Impact d'un algorithme décisionnel

- ▶ Création d'un algorithme de dépistage simple utilisant HBsAg et anti-HBc
 - ▶ Envoi par e-mail à tous les cliniciens
 - ▶ Formation donnée aux oncologues
- ▶ Étude de vraie-vie du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
- ▶ Données collectées prospectivement (mai 2009 à août 2013)
 - ▶ 15 000 et 1 400 patients atteints d'un cancer solide et hématologique (75% du total de 19 677 pts)
 - ▶ Incidence HBsAg+ (0,7%) et anti-HBc + seul (8,6%)
 - ▶ Aucun cas de réactivation du VHB chez les patients dépistés et ayant reçu une prophylaxie
 - ▶ 17 cas de réactions (9 non-compliance de l'algorithme, 4 arrêt inapproprié de la prophylaxie)

Dépistage universel

Rôle du pharmacien

- ▶ Étude St Michael's Hospital (SMH) à Toronto
- ▶ Séances d'éducation en 2006-2007 ont permis ↑ dépistage du VHB 14% à 31%
 - ▶ Impact très minime ...
- ▶ But : ↑ Taux de dépistage du VHB > 90% d'ici décembre 2013
 - ▶ Définit comme l'obtention d'un résultat d'HBsAg (seulement)
- ▶ Méthode :
 - ▶ Séances d'éducation, affiches, ordonnances de laboratoires standardisées VHB
 - ▶ Analyse par le pharmacien avant le 1^{er} traitement et rappel aux médecins si nécessaire
- ▶ Résultat : ↑ Taux de dépistage est passé de 30% à 70% (chez 407 patients)

Dépistage universel

Southwest Oncology Group (SWOG)

JAMA Oncology | **Original Investigation**

Prevalence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, and HIV Infection Among Patients With Newly Diagnosed Cancer From Academic and Community Oncology Practices

Scott D. Ramsey, MD, PhD; Joseph M. Unger, PhD; Laurence H. Baker, DO; Richard F. Little, MD;
Rohit Loomba, MD; Jessica P. Hwang, MD, MPH; Rashmi Chugh, MD; Monica A. Konerman, MD;
Kathryn Arnold, MS; Alex R. Menter, MD; Eva Thomas, MD; Ross M. Michels, MD; Carla Walker Jorgensen, MD;
Gary V. Burton, MD; Nishin A. Bhadkamkar, MD; Dawn L. Hershman, MD

Dépistage universel

Southwest Oncology Group (SWOG)

Consentement nécessaire
pour participer à l'étude

- ▶ Étude multicentrique prospective (18 centres aux États-Unis)
- ▶ Dépistage infectieux chez 3051 patients avec un nouveau diagnostic de cancer (2013-17)
 - ▶ 0,6% d'infection chronique HBV (HBsAg+ / Anti-HBc+) → 42% nouveau diagnostic (8/19)
 - ▶ 6,5% d'infection antérieure HBV (HBsAg- / Anti-HBc-) → 87,3% nouveau diagnostic (172/197)
 - ▶ 2,4% HCV + → 31% nouveau diagnostic (22/71)
 - ▶ 1,1% VIH + → 6% nouveau diagnostic (2/34)
- ▶ ≈ 20% des patients avec une infection active n'avaient aucun facteur de risque
- ▶ Auteurs en faveur d'un dépistage systématique pour VHB et VHC
 - ▶ Absence de bénéfice pour le VIH

Dépistage universel

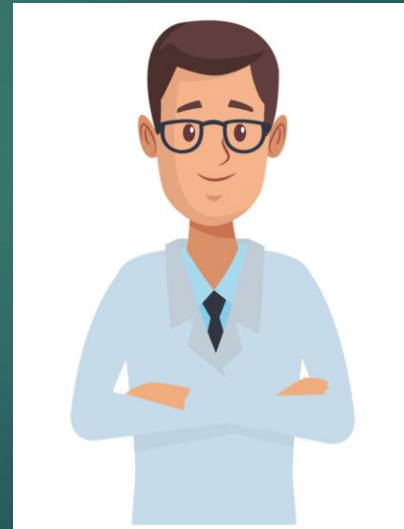
Coût efficace

- ▶ Plusieurs études de coût efficacité du dépistage HBV ont été publiées depuis 2010
 - ▶ Comparaison entre le dépistage systématique vs ciblée vs aucun dépistage
 - ▶ Études incluent le coût des tests, prophylaxies, faux-positifs, conséquence rHBV et etc.
 - ▶ Grande variabilité dans les coûts et les méthodes (ex : % infection chronique et antérieure)
- ▶ Résultats généralement en faveur du dépistage systématique
 - ▶ Coût-efficace en cancer du sein, lymphome et patients à haut-risque
 - ▶ Pas coût-efficace pour les tumeurs solides (étude australienne en 2011)
 - ▶ Coût HBsAg/anti-HBc et HBV-DNA = 26,75 \$CAN et 139\$ CAN
- ▶ **Coût efficace si prévalence infection chronique HBV $\geq 0,3\%$**

Tests	Coût Qc
HBsAg	5,20\$
Anti-HBc	4,60\$
Anti-HBs	4,70\$
HBV-DNA	80\$

Quel est l'impact de l'utilisation d'OPI + algorithme décisionnel sur le dépistage du VHB ?

ÉTUDE MENÉE AU CHUM



Étude CHUM

Objectifs de l'étude

- ▶ Mise en contexte
 - ▶ 2012-2017 : Ajout des requêtes du dépistage systématique du VHB sur les ordonnances pré-imprimées (OPI) d'hémo-oncologies puis pour ceux recevant de l'immunothérapie
 - ▶ Depuis 2015 : Algorithme clinique décisionnel à disposition des médecins et pharmaciens
- ▶ Objectif principal de l'étude
 - ▶ Évaluer l'impact du dépistage systématique du VHB, associé à l'utilisation d'un algorithme clinique, sur l'incidence des réactivations du VHB et ses complications.
- ▶ Objectifs secondaires
 - ▶ Évaluer l'efficacité des OPI dans la mise en place d'un dépistage systématique du VHB
 - ▶ Évaluer le respect de l'algorithme
 - ▶ Déterminer la prévalence du VHB dans notre population dépistée

Étude CHUM

Méthode

- Étude rétrospective
- Recueil de données démographiques, relatives à la pathologie, au traitement de chimiothérapie, au statut virologique
- Test d'exactitude de Fisher $p = 0,05$

Patients recevant une chimiothérapie IV
au CHUM entre juillet 2017 et juin 2018
(n=1457)

Exclusion

- Patients décédés < 3 mois après début de chimiothérapie (n=83)
- Manque de données critiques (n=0)

Groupe 1

Patients pour qui une OPI a été utilisée avec le suivi du pharmacien d'oncologie

n = 206 (15%)

Groupe 2

Patients dépistés pour le VHB à la demande de l'équipe médicale

n = 421 (31%)

Groupe 3

Patients non dépistés

n = 747 (54%)

Étude CHUM

Caractéristiques des patients

Groupe 1 : OPI + suivi du pharmacien
 Groupe 2 : dépistage par l'équipe médicale
 Groupe 3 : pas de dépistage

	Groupe 1 n = 206 (%)	Groupe 2 n = 421 (%)	Groupe 3 n = 747 (%)	Total n = 1374 (%)
Hommes	112 (54,4)	268 (63,7)	230 (30,8)	610 (44,4)
Femmes	94 (45,6)	153 (36,3)	517 (69,2)	764 (55,6)
Age médian	64	61	62	62
Pays d'origine avec prévalence VHB ≥ 2%	8 (3,9)	➔ 36 (8,6)	47 (6,3)	91 (6,6)
VHC +	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,1)	2 (0,1)
VIH +	2 (1)	13 (3,1)	5 (0,7)	20 (1,4)
Tumeurs solides	90 (43,7)	416 (98,8)	740 (99,1)	➔ 1246 (90,7)
Tumeurs hématologiques	➔ 116 (56,3)	5 (1,2)	7 (0,9)	128 (9,3)
Agents anti-CD20	➔ 82 (39,8)	1 (0,2)	0 (0)	83 (6,0)

Étude CHUM

Résultats

	Groupe 1 + 2 n = 627 (%)	Groupe 3 n = 747 (%)	p (0,05)
Objectif principal	Réactivation du VHB 0 (0)	1 (0,1)	1,00

- ▶ 1 seule réactivation dans le groupe non-dépisté
 - ▶ Femme de 45 ans atteinte d'un cancer du sein en traité en adjuvant avec AC + Paclitaxel
 - ▶ Réactivation s'est produite au cycle 3 d'AC (2 mois) à cause ↑ des ALT à 985 UI/L
 - ▶ rVHB traité avec l'entecavir 0,5 mg die x 1 an
 - ▶ Aucune complication n'a été associée à ce cas d'HBVr
- ▶ Aucun cas de décompensation hépatique

Étude CHUM

Résultats

Objectif secondaire
Efficacité des
ordonnances pré-
imprimées (OPI)

	Groupe 1 n = 206 (%)	Groupe 2 n = 421 (%)
Patients dépistés avant la chimiothérapie	179 (86,9)	412 (100)
Dépistage de l'HBsAg <u>seulement</u>	177 (98,8)	414 (98,3)
Dépistage de l'HBsAg ET anti-HBc	172 (96,1)	386 (91,7)
Dépistage incomplet	7 (3,9) ^A	35 (8,3) ^B
Dépistage manquant	27 (13,1)	- - - -

- ▶ 92% des patients traités par anti-CD20 dépistés adéquatement (75/82)
 - ▶ Plus haut taux vs ce qui est rapporté dans la littérature (45-74%)

^A Risque rHBV inconnu selon l'algorithme HBVr (5 patients sur 7)

^B Risque rHBV inconnu selon l'algorithme HBVr (32 patients sur 35)

Étude CHUM

Résultats

Groupe 1 : OPI + suivi du pharmacien
Groupe 2 : dépistage par l'équipe médicale
Groupe 3 : pas de dépistage

Objectif secondaire
Prévalence VHB

	Groupe 1 (%)	Groupe 2 (%)	Groupe 3 (%)
HBsAg +	0 / 177 (0)	2 / 414 (0,5)	-
HBsAg -/anti-HBc +	16 / 172 (9,3)	32 / 386 (8,3)	-

- ▶ Prévalence infection chronique à VHB = **0,4%**
 - ▶ Prévalence selon Santé Canada = 0,4%
 - ▶ Prévalence dans les études américaines 0,6 à 0,7%
- ▶ Prévalence infection ancienne résolue = **8,6%**
 - ▶ Prévalence selon Santé Canada = 4,2%
 - ▶ Prévalence dans les études 6,5 à 8,6%

Étude CHUM

Résultats

Pharmaciens et l'équipe traitante interviennent de façon sous-optimal dans le suivi HBV-DNA aux 3 mois

Objectif
secondaire
Respect de
l'algorithme

	Groupe 1 n = 206 (%)	Groupe 2 n = 421 (%)	valeur p
Prophylaxie requise	8 (3,9)	3 (0,7)	- - -
Prophylaxie TNF prescrite	8 / 8 (100)	3 / 3 (100)	- - -
Suivi HBV-DNA requis	18 (8,7)	36 (8,6)	- - -
Suivi réalisé	12 (66,7)	20 (55,6)	-
Suivi optimal <u>PENDANT</u> la chimiothérapie ^A	6 (33,3)	13 (36,1)	-
Suivi optimal <u>APRÈS</u> la chimiothérapie ^A	3 (16,7)	2 (5,6)	-
Suivi optimal global	3 (16,7)	2 (5,6)	0,32

^A Certains patients n'ont pas pu être évalué car chimiothérapie toujours en cours

Étude CHUM

Autres résultats

- ▶ Flare hépatique survenu chez 10%, 11% et 12,3% des groupes 1, 2 et 3 respectivement
 - ▶ Définition : $\uparrow \text{ALT} \geq 3 \times \text{valeur limite supérieure}$ et $> 100 \text{ UI/L}$
- ▶ Groupe 3 : 81% (72/89) des patients n'ont **PAS** été testés pour le VHB si flare hépatique
 - ▶ Afin d'éliminer la réactivation HBV comme cause potentielle
- ▶ $\approx 70\%$ des patients testés non immuns
 - ▶ Rôle de la vaccination post-chimiothérapie ?

Étude CHUM

Discussion

- ▶ Nombre de rVHB non significatif entre les patients dépistés vs non-dépistés
- ▶ **Critique principale : Nombre de réactivation réel sous-estimé ++**
 - ▶ Dépistage HBV non-demandé chez 81% patients à la suite d'un flare hépatique (groupe 3)
 - ▶ Suivi HBV-DNA sous-optimal pendant (67%) et après (91%) la chimiothérapie
 - ▶ Très courte durée de suivi médiane HBV-DNA et ALT post-chimiothérapie (1 mois)
- ▶ Ordonnances pré-imprimées
 - ▶ Seule étude de vraie-vie dans la littérature portant sur cette stratégie
 - ▶ Bonne stratégie afin d'améliorer le dépistage du VHB (surtout avec les anti-CD20)
 - ▶ Bénéfice potentiel car difficulté d'identifier les patients à haut risque
 - ▶ Ne garantit pas un suivi adéquat ni le respect de l'algorithme

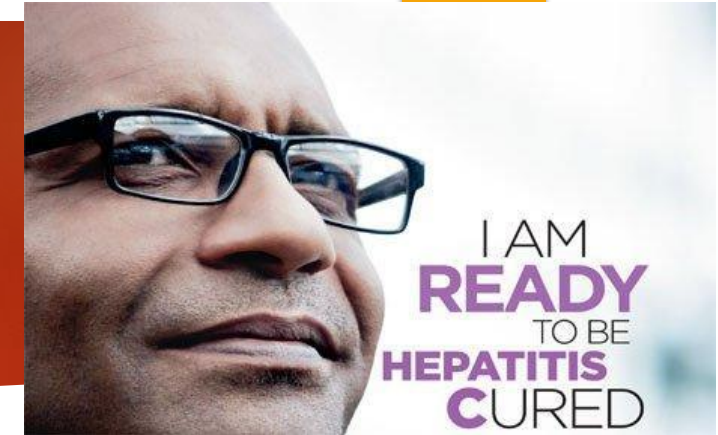
Étude CHUM

Discussion

- ▶ Pharmaciens interviennent de la même façon que le dépistage soit sur l'OPI ou demandée par le médecin traitant
 - ▶ Importance du rôle du pharmacien pour s'assurer que le dépistage HBV soit complété
- ▶ Pistes d'amélioration
 - ▶ Redéfinir le rôle des professionnels dans le suivi HBV-DNA pendant et après la chimiothérapie
 - ▶ ↑ Indépendance du pharmacien (suivi indiqué d'emblée sur les OPI ? Utilisation de la loi 31 ?)
- ▶ Démarches en cours au CHUM
 - ▶ Étendre le dépistage du VHB via l'OPI à tous les patients débutant un traitement en oncologie
 - ▶ Résultat du VHB **OBLIGATOIRE** pour la validation des anti-CD20

Introduction

Épidémiologie – VHC



- ▶ Incidence VHC $\approx$ 1% au Canada (1,5 à 10,6% dans certains centres aux Etats-Unis)
- ▶ Très peu de lignes directrices abordent le dépistage du VHC en oncologie
 - ▶ CDC / NCCN recommande un dépistage systématique malgré le manque de données
 - ▶ Prise en charge particulière pour les lymphomes associées au VHC
- ▶ Facteurs de risque associés à une infection au VHC parfois difficile à obtenir
 - ▶ Personnes nées en 1945-1965
 - ▶ Utilisateurs drogues IV, VIH, Hémodialyse, $\uparrow$ non explicable AST/ALT
 - ▶ Enfants nés de mères infectées par le VHC
 - ▶ Partenaires sexuels de personnes infectées par le VHC

Tests	Coût Qc
Anti-VHC	7,10\$
HVC-RNA	65 \$

Introduction

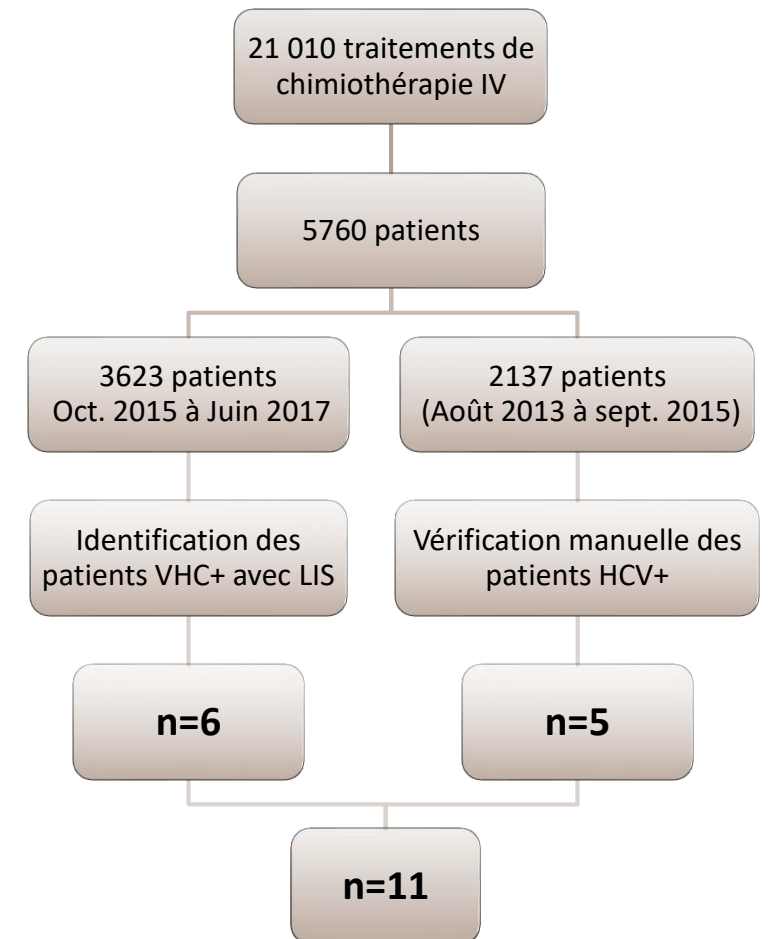
Impact de la réaction au VHC

- ▶ Suivi prospectif de 100 patients VHC+ débutant un traitement de chimiothérapie
 - ▶ 23% ont eu une réactivation du HCV ($\uparrow \geq 1 \log_{10}$ HCV-RNA)
 - ▶ Facteurs de risque
 - ▶ Rituximab (44% versus 9%; $P < 0.0001$), corticostéroïdes haute-dose (57% vs 21%; $P = 0.001$)
 - ▶ Bendamustine (22% vs 0%; $P < 0.001$), analgues des purines (22% vs 5%; $P = 0.02$)
 - ▶ Conséquence de la réactivation
 - ▶ $\uparrow$ durée de lymphopénie (95 vs 22 jours ; $p=0.01$)
 - ▶ 10 patients sur 23 (43%) ont eu un flare hépatique dont 6 ont mené à un arrêt de traitement ou $\downarrow$ dose
- ▶ Infection VHC n'est pas une contre-indication à la chimiothérapie
 - ▶ Contrairement à plusieurs protocoles de recherche
 - ▶ Conséquence rVHC $\ll$ rVHB (et plus permissive)

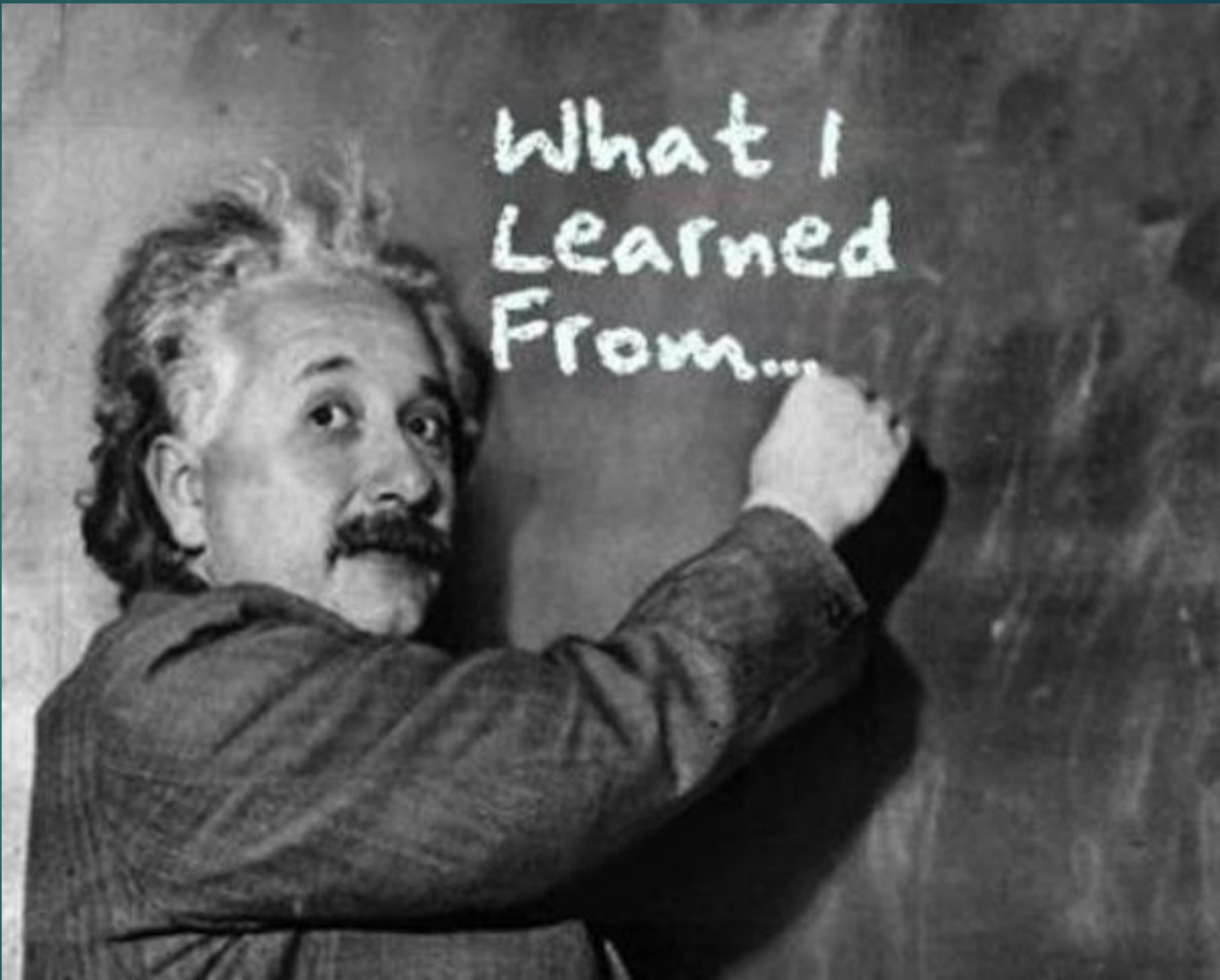
Étude CHUM

Impact réactivation VHC

- ▶ 36% des patients ont été testés VHC (2015-2017)
 - ▶ Moins que HBV au CHUM (46%)
- ▶ Prévalence d'infection chronique VHC < 0,5%
 - ▶ Inférieure à celle estimée au Canada
 - ▶ Sélection de la population ?
- ▶ 11 patients n'ont jamais été traité pour VHC
 - ▶ 7 avaient un cancer solides vs 4 un cancer hématologique
- ▶ 5 patients (45%) ont eu un flare hépatique pendant le traitement de chimiothérapie
 - ▶ Mené à 1 seul arrêt de traitement



CONCLUSION



Un seul message clé à retenir

“ All cancer patients should be screened for HBV and HCV.

— Dr Harrys Torres

“ À l'aide d'une ordonnance pré-imprimée et du suivi indéfectible du pharmacien d'oncologie

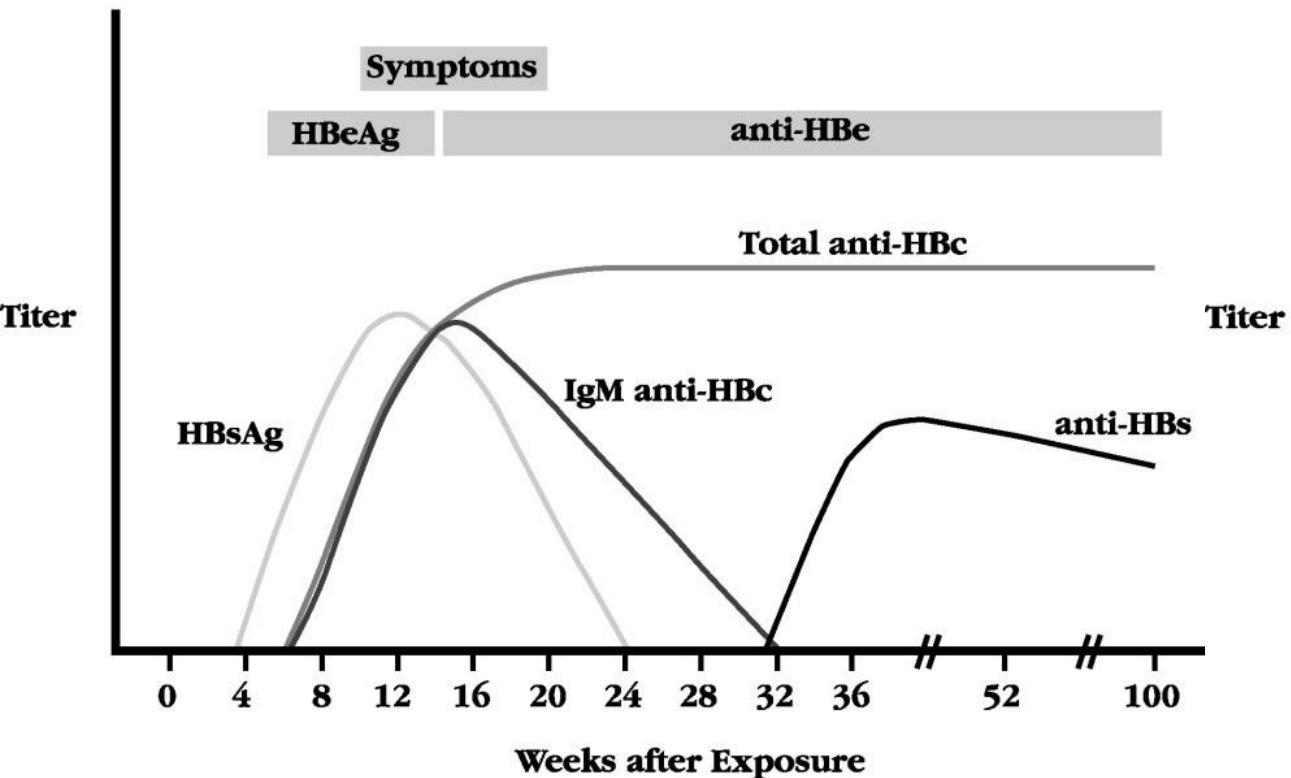
- Jean-Philippe Adam



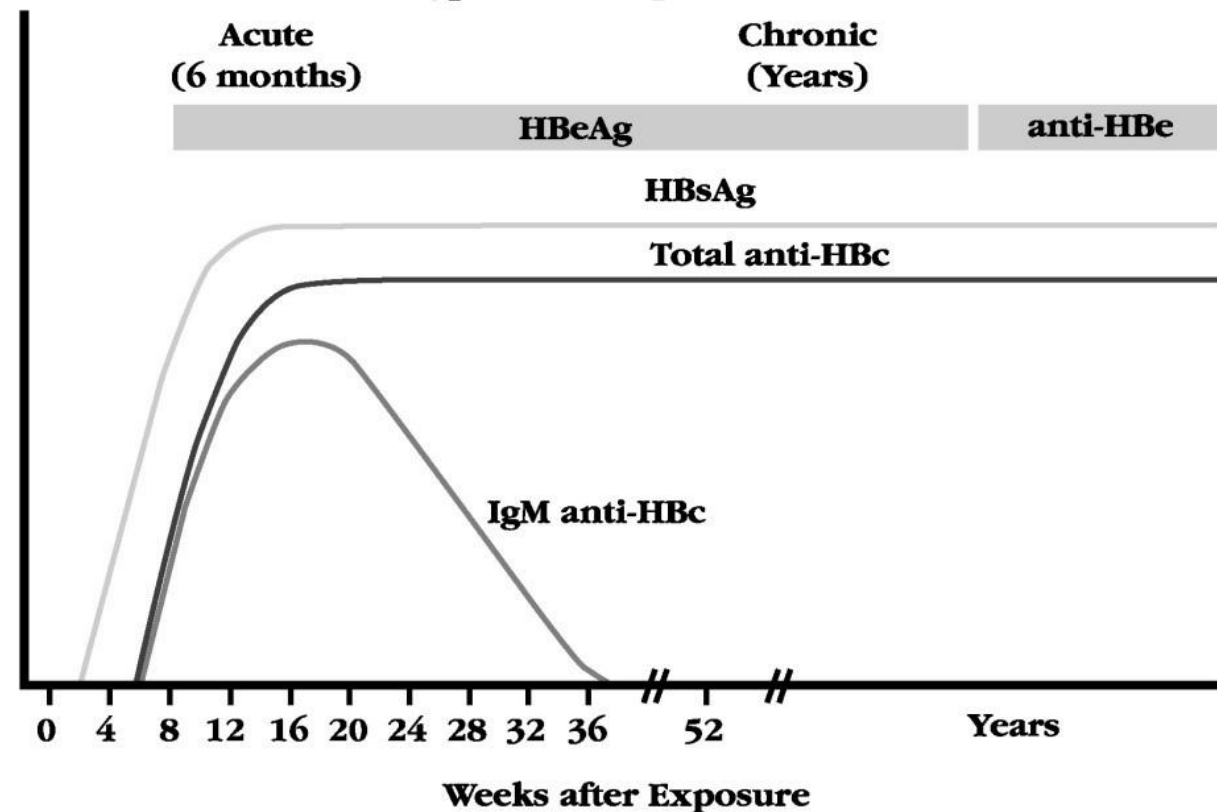
Annexe

Phases d'une infection VHB

Acute Hepatitis B Virus Infection with Recovery
Typical Serologic Course



Progression to Chronic Hepatitis B Virus Infection
Typical Serologic Course

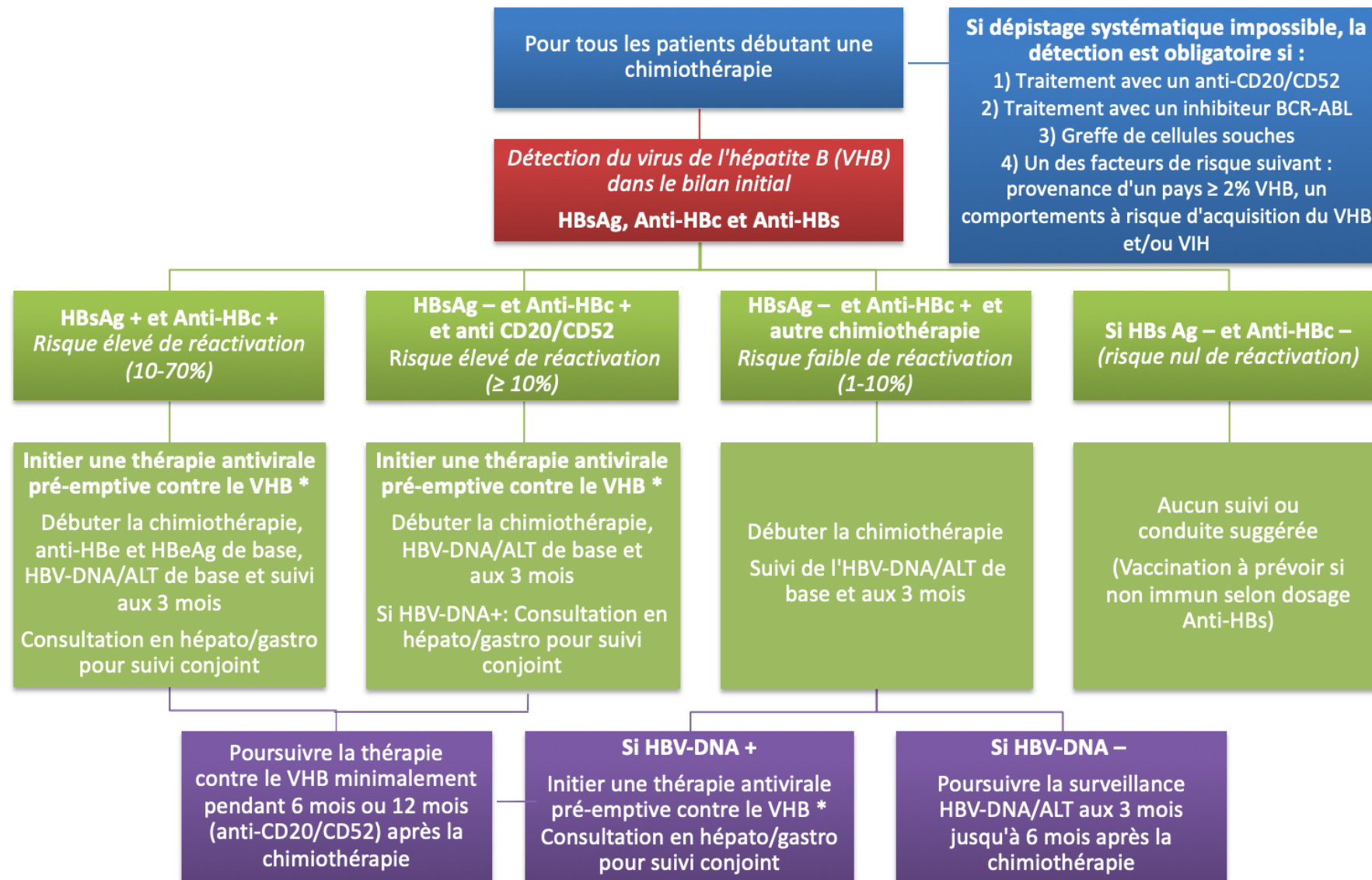


Annexe

Définition d'une réactivation au VHB

- ▶ Réactivation VHB est définie par :
 - ▶ Élévation de l'HBV-DNA ≥ 2 log (100 fois) comparé au taux de base
 - ▶ HBV-DNA ≥ 3 log/mL (1000 UI/mL) chez les patients indétectable,
 - ▶ HBV-DNA ≥ 4 log/mL (10 000 UI/mL) chez les patients pour qui l'HBV-DNA initiale est inconnu
 - ▶ HBV-DNA détectable chez les patients HBsAg-/anti-HBc+
 - ▶ Séroconversion pour l'HBsAg chez les patients anciennement HBsAg-

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				
<u>HBsAg</u> : Antigène de surface du VHB <u>Anti-HBc</u> : Anticorps dirigé contre le « noyau » du VHB			<u>Anti-HBs</u> : Anticorps dirigés contre l'antigène de surface * <u>HBV DNA</u> : 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)

Algorithme pour la détection et la prise en charge du virus de l'hépatite C en chimiothérapie

Un dépistage systématique de l'hépatite C chez tous les patients débutant un traitement de chimiothérapie est suggéré.

Si impossible, un dépistage est fortement recommandé chez tous les patients suivants :

- 1) Greffe de cellules souches
- 2) Diagnostic de cancer hématologique
- 3) Traitement avec un anti-CD 20
- 4) Autres facteurs de risque de VHC (UDI, infecté par le VIH, régions endémiques, etc.)

Détection du virus de l'hépatite C (VHC) dans le bilan initial

Anti-VHC +

NON

Exposition potentielle à une source connue VHC positive dans les 3 derniers mois ou immunosupprimé

OUI

OUI

NON

Demander une consultation à un spécialiste du VHC pour suivi

ARN-VHC qualitatif détectable

NON

Aucun suivi nécessaire

Greffe de cellules souches

Considérer un traitement antiviral avant ou après la greffe

Chimiothérapie avec un bilan hépatique **NORMAL** (AST/ALT, bilirubine)

Chimiothérapie avec **ALTÉRATION** du bilan hépatique

Vérifier l'ajustement des doses de chimiothérapie

Immunothérapie (ex : anti-PD1, anti-CTLA4)

Cas rapportés de guérison spontanée du VHC

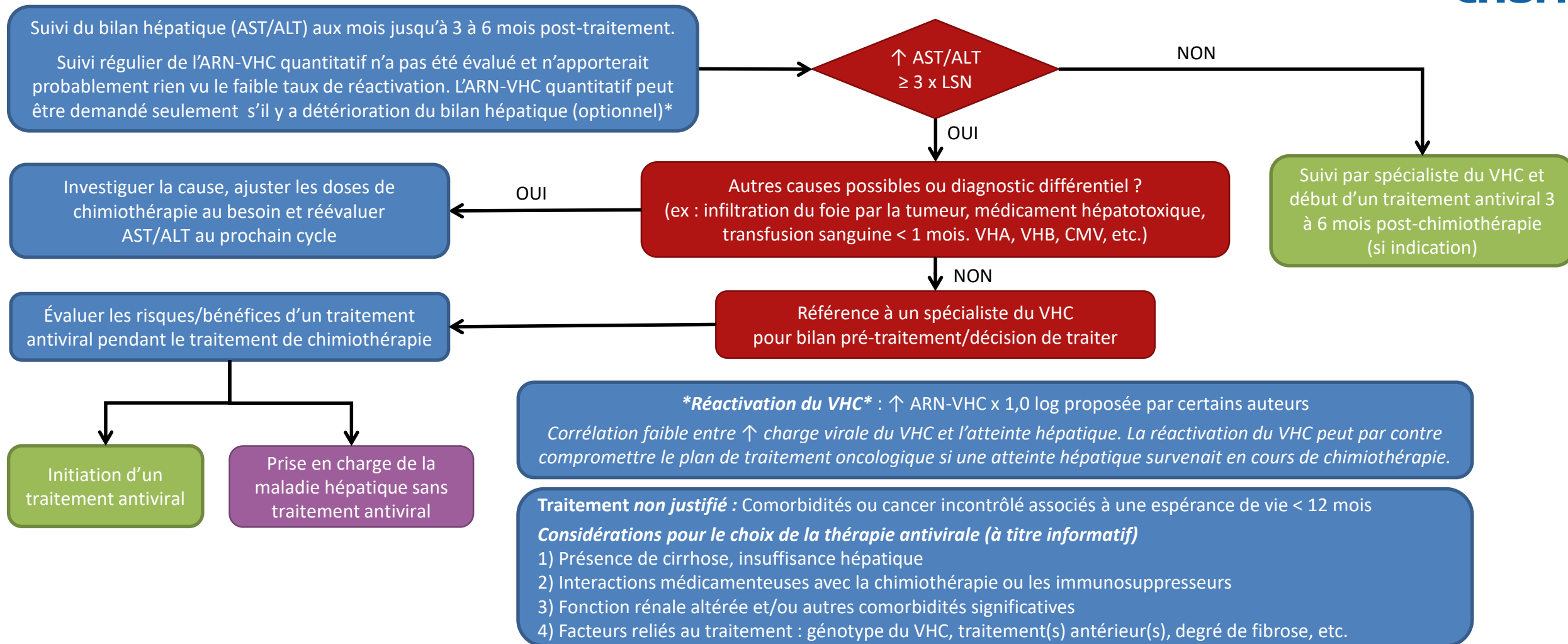
Lymphome avec potentiel de curabilité si éradication du VHC

Référence à un spécialiste du VHC pour débuter un traitement antiviral si approprié

Quelques cas de réactivations rapportés dans la littérature, surtout en lien avec le rituximab, mais ne semblent pas associés à des complications graves dans la plupart des cas.
Une étude récente rapporte que les analogues des purines, la bendamustine et les corticostéroïdes à haute dose pourraient être des facteurs de risque de réactivation

Voir suivi suggéré à la page suivante

Algorithme pour la détection et la prise en charge du virus de l'hépatite C en chimiothérapie



Références:

- 1) Torres HA and GB McDonald, How I treat hepatitis C virus infection in patients with hematologic malignancies, *Blood*. 2016;128(11):1449-1457
- 2) Borchardt RA and HA Torres, Challenges in managing hepatitis C virus infection in cancer patients, *World J Gastroenterol* 2014 March 21; 20(11): 2771-76
- 3) Yazici O et al., Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies, *World J Gastroenterol* 2014 June 14; 20(22): 6716-24
- 4) Torres HA et al., Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: a prospective observational study, *Hepatology*. 2018; 67(1): 36-47

Document créé par Jean-Philippe Adam et Dominic Martel, pharmaciens au CHUM, Révision initiale par Catherine Chauvin, étudiante Pharm. D. et Dr. Valérie Martel-Laferrrière, microbiologiste-infectiologue au CHU
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), Dernière mise à jour du document le 24 juin 2018