



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Best Of en infectiologie (1)

Best Of « hépatites » 2009-2010

Docteur Karine Lacombe

UPMC – Paris VI, Inserm UMR-S707

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Déclaration de conflits d'intérêts : Karine LACOMBE

- Intervenant au titre d'orateur : laboratoires Gilead, BMS, Roche
- Intervenant au titre de consultant: laboratoires Gilead, BMS, Roche, Shering Plough, Tibotec



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Que retenir de la littérature sur les hépatites en 2009 – 2010 ?

- Beaucoup d'hépatite C
- Un peu d'hépatite B
- Pour le reste: hépatite E, hépatite métabolique...



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



HEPATITE C



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Hépatite C et génétique

- Nombreuses publications depuis novembre 2009 sur le rôle de la prédisposition génétique dans la clairance spontanée du VHC en phase aiguë et dans la réponse à l'interféron
 - Ge D, et al. Nature 2009
 - Thomas DL, et al. Nature 2009
- Avec données chez les patients VIH+
 - Rausch A, et al. Gastroenterol 2010
 - Rallon NI, et al. AIDS 2010



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



II 28B et clairance spontanée du VHC

- Analyse pangénomique ayant pour objectif de rechercher les déterminants génétiques conditionnant la réponse immune de l'hôte contre le VHC
- Thomas DL¹: guérison spontanée (n=388) v. infection chronique (n=620)
 - Association forte de la clairance spontanée du VHC avec le génotype CC du nucléotide rs12979860 appartenant au gène de l'II28B sur le chr. 19, codant l'interféron λ type III
- Rauch A²: guérison spontanée (n= 347) v. infection chronique (n=1015), dont 448 patients VIH+
 - Association forte entre évolution chronique du VHC et génotype GG du nucléotide rs8099917, appartenant aussi au gène de l'II28B (OR = 2,49 si VHC, OR=2,16 si VIH-VHC)
 - Surtout vrai pour les génotypes 1 et 4
 - Très proche du locus rs12979860 (situation de « linkage disequilibrium »)



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



II 28B et réponse au traitement par IFN

- Analyse pangénomique ayant pour objectif de rechercher les déterminants génétiques conditionnant la réponse à l'interféron α
- Ge D¹: patients inclus dans l'étude IDEAL (1137 patients analysés)
 - Génotype CC du nucléotide rs12979860 associé à un taux de guérison beaucoup plus élevé sous interféron.
- Rallon NI²: étude rétrospective sur 164 patients co-infectés VIH-VHC traités par IFN, dont 90 avec RVS:
 - Résultat identique à ceux de Ge D.



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Hépatite C aigue: la Conférence de Consensus

- Tenue à Paris le 21 mai 2010
- 4 groupes de travail
- Menée sous l'égide de NEAT, avec EACS, EASL, EATG, etc.
- Recommandations dans 4 domaines:
 - Définition de cas et diagnostic
 - Épidémiologie et transmission
 - Pathogenèse et histoire naturelle
 - **Traitement et suivi**



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Quand débiter le traitement ?

- 1) *Le taux de HCV RNA doit être mesuré initialement et 4 semaines plus tard. (BII)*
- 2) *Le traitement doit être proposé :*
 - a) *aux patients sans baisse de 2 log d'HCV RNA à 4 semaines en comparaison de la charge virale initiale (BII)*
 - b) *aux patients avec réplication VHC persistante 3 mois après le diagnostic d'une hépatite C aiguë (AII)*
- 3) *Les patients avec clairance spontanée du VHC avant et après 3 mois doivent bénéficier d'une charge virale VHC répétée pendant 1 an pour confirmer la persistance de la guérison (AIII)*



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Quel traitement utiliser ?

- *L'interféron pégylé associé à la ribavirine adaptée au poids du patient sont recommandés dans le traitement de l'hépatite C aigue chez les patient infecté par le VIH (AII)*



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



Quelle durée de traitement ?

- 1) *La durée du traitement doit être basée sur la RVR (HCV RNA indétectable à S4):*
 - a) *chez les patients avec RVR, la durée de traitement peut être limitée à 24 semaines (AII)*
 - b) *chez les patients sans RVR, la durée de traitement doit être de 48 semaines (BIII)*
 - c) *chez les patients sans RVR et sans baisse de 2 log de charge virale à S12 doivent interrompre le traitement (BIII)*

- 2) *Chez un patient non traité pour son VIH, présentant une hépatite C aigue et un taux de CD4+ > 350/mm³, le traitement anti-VHC peut être débuté avant les antirétroviraux (BIII)*



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Evolution de la prise en charge de la co-infection VIH-VHC entre 2004 et 2009

- **Etude comparative** de l'évolution des pratiques de prise en charge de la co-infection VIH-VHC entre 2004, 2006 et 2009, en France
- **2004**: 380 patients – **2006** : 416 patients – **2009** : 419 patients.
- **Principaux résultats:**
 - Baisse des PBH (56% → 14% / augmentation de l'utilisation des marqueurs non invasifs (24% → 47%)
 - Baisse du nombre de patients jamais traités (54% → 37%)
 - Augmentation du taux de RVS si traitement (29% → 49%)
 - Déterminants de la mise sous ARV en 2009: fibrose ≥ 2 , activité ≥ 2 , sexe masculin, origine européenne, CD4+ > 350/mm³, OH < 30g/jour.



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



HEPATITE B



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Génétique et expression chronique de l'hépatite B

- Hépatite B chronique = 400 millions de porteurs dans le monde
- VHB acquis à l'âge adulte → 10% d'évolution vers une infection chronique
- Quelques déterminants du passage à la chronicité connus (VIH++)
- Rôle de la prédisposition génétique probable+++

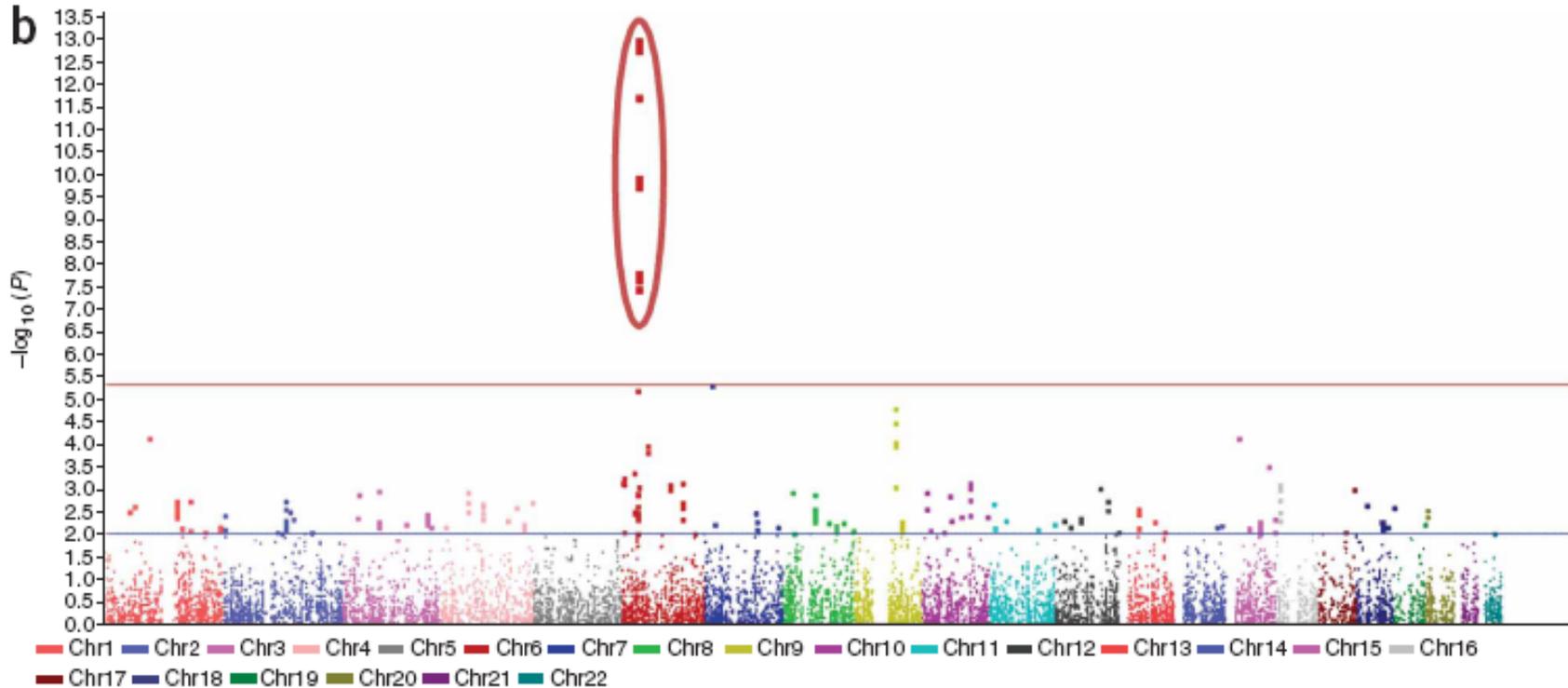
**→ étude de pangénomique au Japon sur 786 patients
avec VHB+ et 2201 personnes non infectées¹**



Montpellier

JNI 11^{es} Journées Nationales d'Infectiologie

Du mercredi 9 au vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



- Association forte avec polymorphisme des loci HLA DPA1 et HLA DPB1 situés sur le chr. 6, encodant les chaînes α et β de l'HLA-DP présentatrice d'Ag
- Influence la réponse immune de l'hôte au VHB (car conditionne la présentation du VHB aux lymphocytes CD4+)



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Impact du VHB sur la progression de l'infection VIH

- Influence du VIH sur l'évolution du VHB bien connue: chronicité, réplication virale, fibrose, hépatotoxicité...
- Rôle du VHB sur l'évolution du VIH considéré à ce jour comme négligeable.
- Mais étude de cohorte Européenne + méta-analyse¹ montrant le contraire...



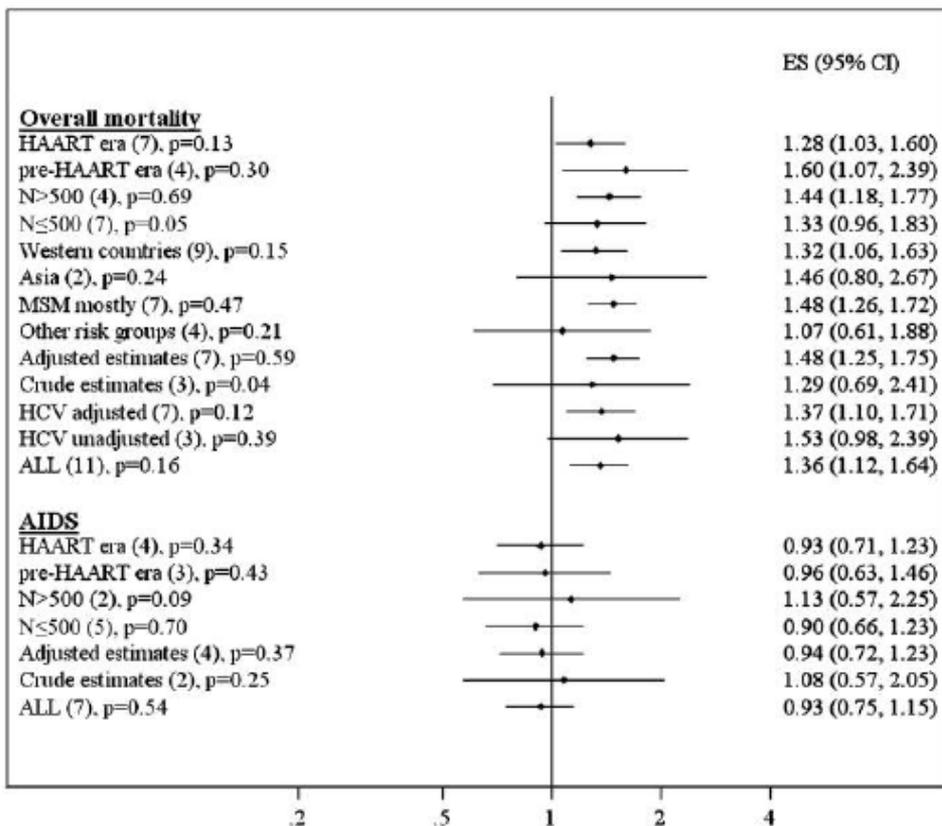
Montpellier

JNMI

11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



- étude princeps: 1726 patients dont VHB = 6%
- méta-analyse: 12 382 patients
- OR de mortalité toute cause : 1,36 (1,12 – 1,64)
- OR mortalité Sida : 0,93 (0,75 – 1,15)
- OR avant cART : 1,60 (1,07 – 2,39)
- OR après cART : 1,28 (1,03 – 1,60)



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Interprétation du Fibroscan® chez les patients VHB et VIH-VHB

- **Elastométrie impulsométrique**: méthode d'évaluation de la fibrose hépatique non invasive, bonne performance pour l'infection VHC, VIH-VHC, VHB.
- **Pas de données publiées** sur efficacité chez VIH-VHB
- **ETUDE TRANSVERSALE** bicentrique¹:
 - 57 patients avec PBH + FS + dans les 3 jours
 - Corrélation + entre élasticité du foie et degré de fibrose, $p < 0,0001$



Montpellier

JNI 11^{es} Journées Nationales d'Infectiologie

Du mercredi 9 au vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier

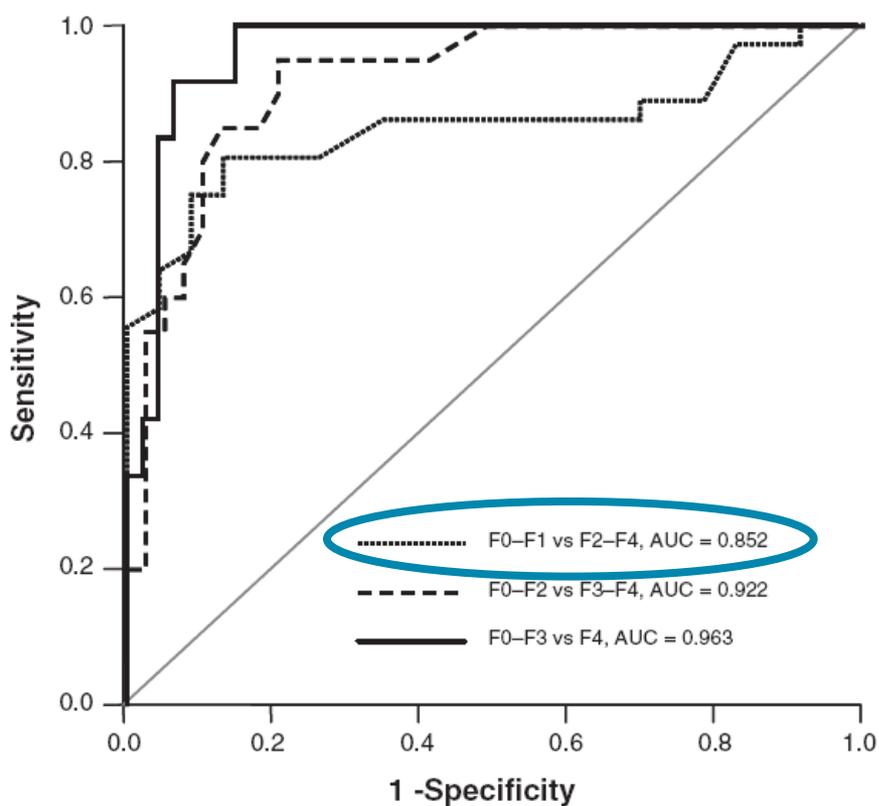
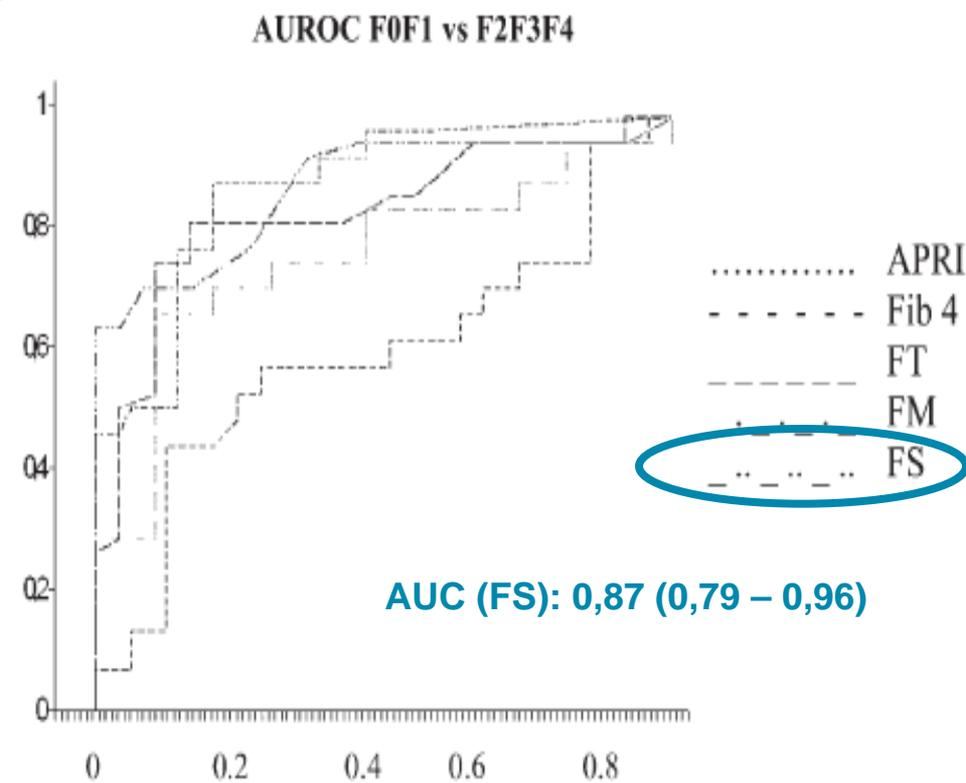


Fig. 2 Receiver operating characteristic curves for liver stiffness measurements for different fibrosis thresholds: F0-F1 vs F2-F4, F0-F2 vs F3-F4, and F0-F3 vs F4.

A



59 patients mono-infectés VHB



Montpellier

JNFI

11^{es} Journées Nationales d'Infectiologie

Du mercredi 9 au vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



	>F2	≥F3	F4
Cut-off (kPa)	5.9	7.6	9.4
Sensitivity (%)	81	85	92
Specificity (%)	87	87	94
PPV (%)	91	77	79
NPV (%)	74	92	98
Diagnostic accuracy (%)	83	86	93

Miailhes P, et al. J Viral Hepat 2010.

Bonnard P, et al. AJMTD 2010

TABLE 3

Sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of the different methods of fibrosis assessment, with optimal cutoffs based on histological findings*

	Cutoff	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Metavir fibrosis stage ≥ F2					
APRI	1.00			55	50
FIB-4	0.8			74	60
FT	0.37			77	80
FM	0.35			80	70
FS	7.3			75	85
Metavir fibrosis stage ≥ F4					
APRI	1.2			50	51
FIB-4	1.05			92	70
FT	0.5			83	77
FM	0.68			83	84
FS	11			71	88

*APRI = aspartate transaminase to platelet ratio index; FT = Fibrotest; FM = Fibrometer; FS = Fibroscan.



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



AUTRES HEPATITES



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Hépatite E et infection par le VIH

- **Hépatite E chronique** = étiologie à évoquer devant une élévation inexplicquée des transaminases chez patients très immunodéprimés (greffe)¹
- Qu'en est-il des autres formes d'immunodépression, dont VIH ?
- Étude de cohorte transversale Créteil / Toulon²: 245 patients VIH+ consécutifs, IgM/IgG antiVHE, PCR-VHE, test d'avidité (aigu/ancien)
- **RESULTATS:**
 - CD4 : moy 554 / SD 326
 - Cytolyse 25% - cholestase 16%
 - **prévalence = 6% (gradient Nord/Sud 3%→9%)**
 - **3 cas d'infection aiguë en cours**
 - **Pas d'infection chronique**



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Stéato-hépatite et pioglitazone

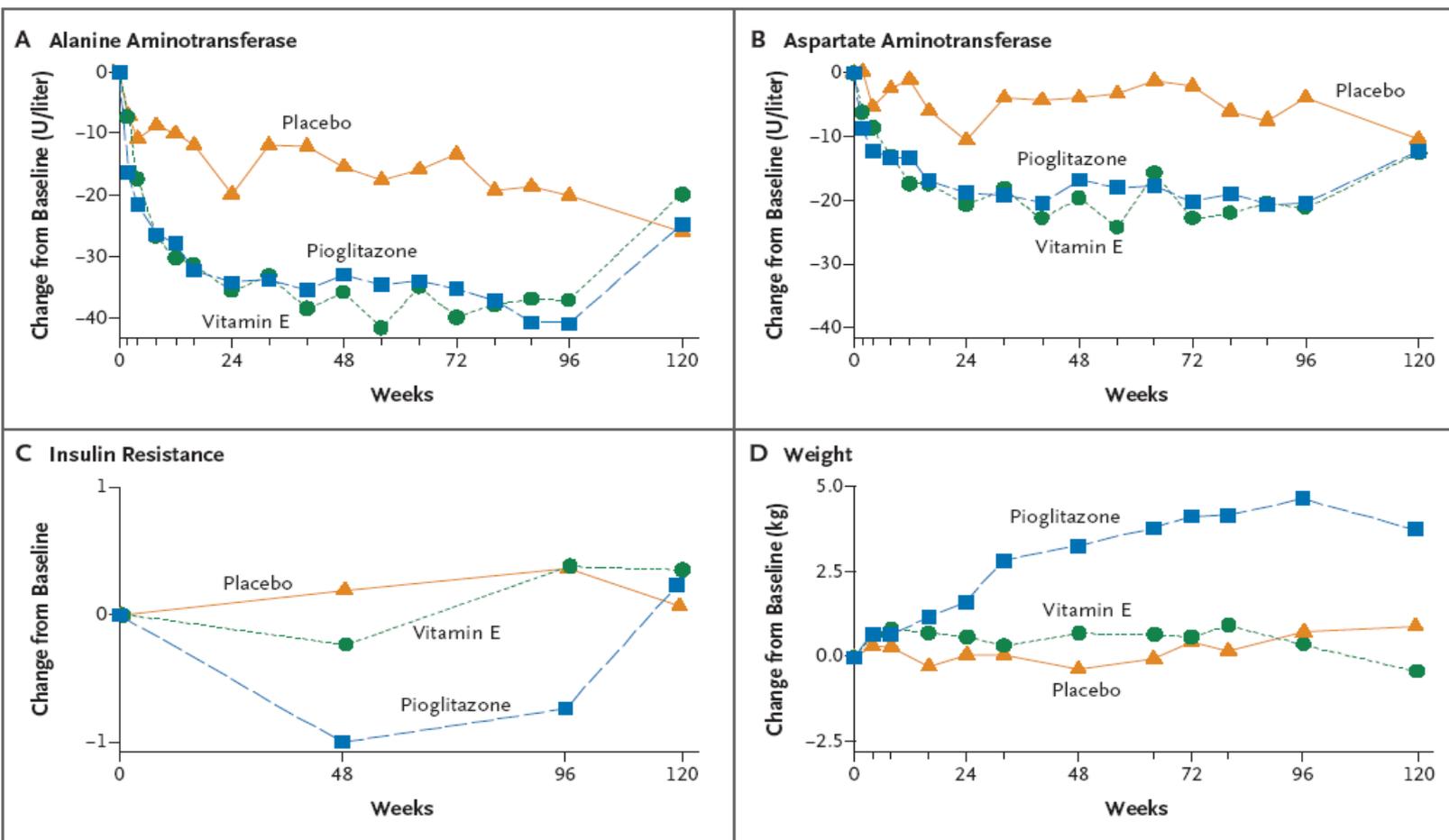
- **Stéato-hépatite non alcoolique (NASH)** = étiologie d'hépatite métabolique liée au syndrome métabolique en augmentation chez les patients VIH+
- **Pas de traitement reconnu**, mais effet reconnu antioxydant de la vitamine E et restaurateur de la sensibilité à l'insuline des thiazolidinediones
- **ESSAI CLINIQUE PIVENS¹**:
 - 245 patients non VIH+, randomisés vitamine E v. pioglitazone v. placebo
 - Amélioration histologie hépatique:
 - Vitamine E v. placebo : $n < 0,05$
 - Pioglitazone v. placebo: ns
 - Baisse de la stéatose hépatique, inflammation et transas avec les deux
 - Augmentation significative du poids sous pioglitazone



Montpellier

JNMI 11^{es} Journées Nationales d'Infectiologie

Du mercredi 9 au vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier





Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010

Corum - Montpellier



FIN

Merci