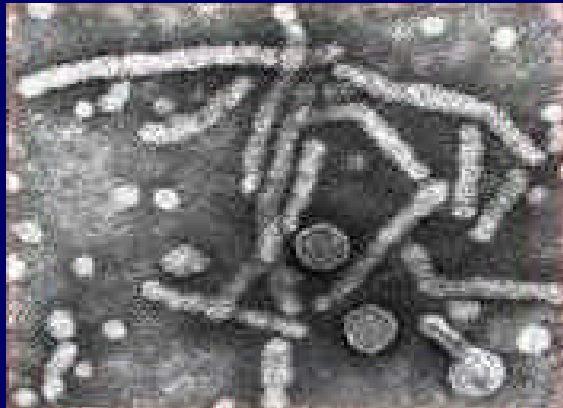
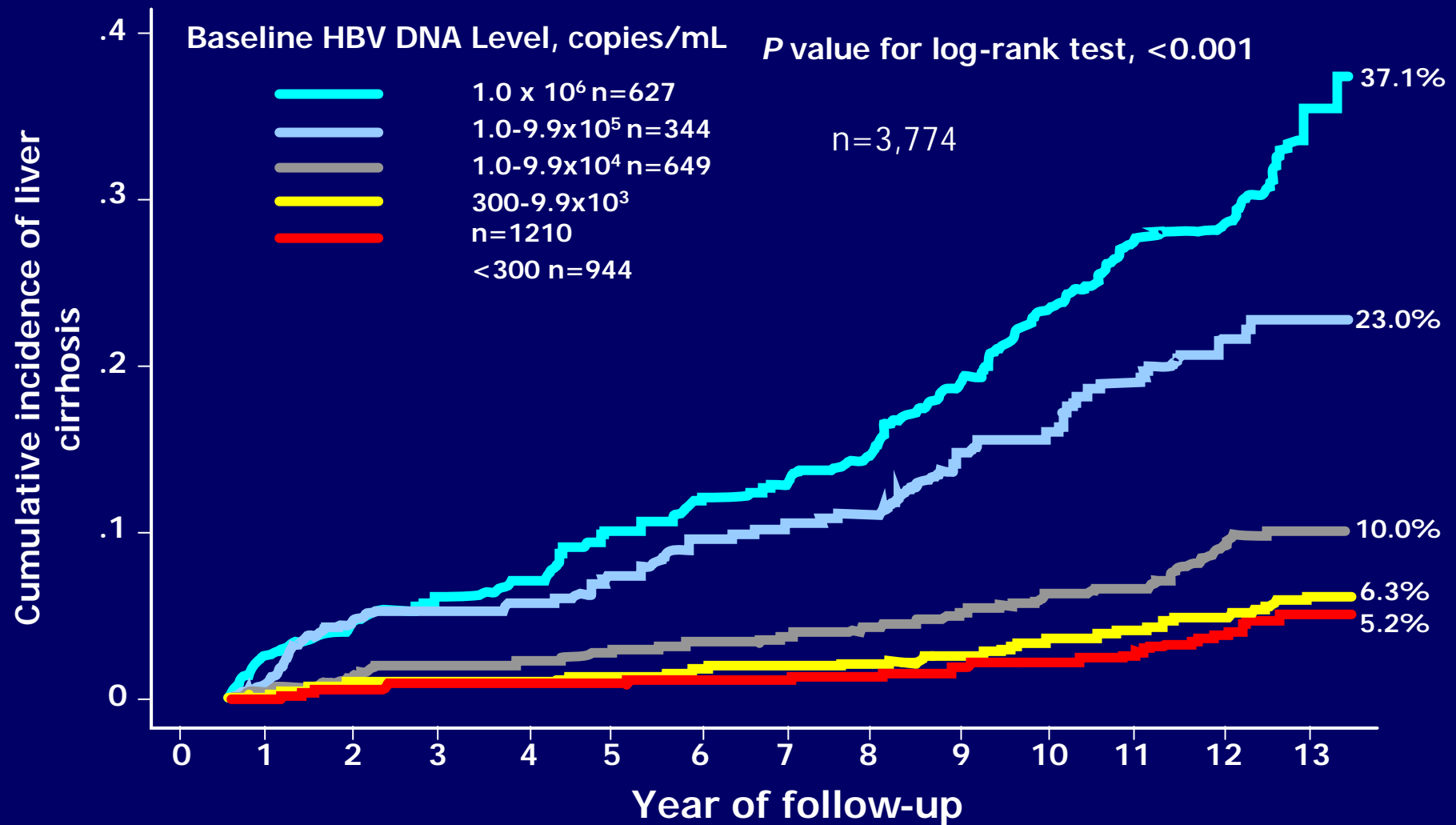


VHB



Influence de la réplication virale sur la mortalité de l'infection chronique par le VHB



Baraclude (Entécavir)

Ag HBe+

	ETV N = 354	LVD N = 355	p
Amélioration histologique*†	72%	62%	p = 0,0085
Proportion <300 copies/ml	67%	36%	p < 0,0001
Réduction moyenne du taux d'ADN du VHB par rapport à la baseline (log ₁₀)	-6,9	-5,4	p < 0,0001
ALAT =1 x Limite supérieure normale	68%	60%	p = 0,02
Séroconversion HBe	21%	18%	p = 0,33

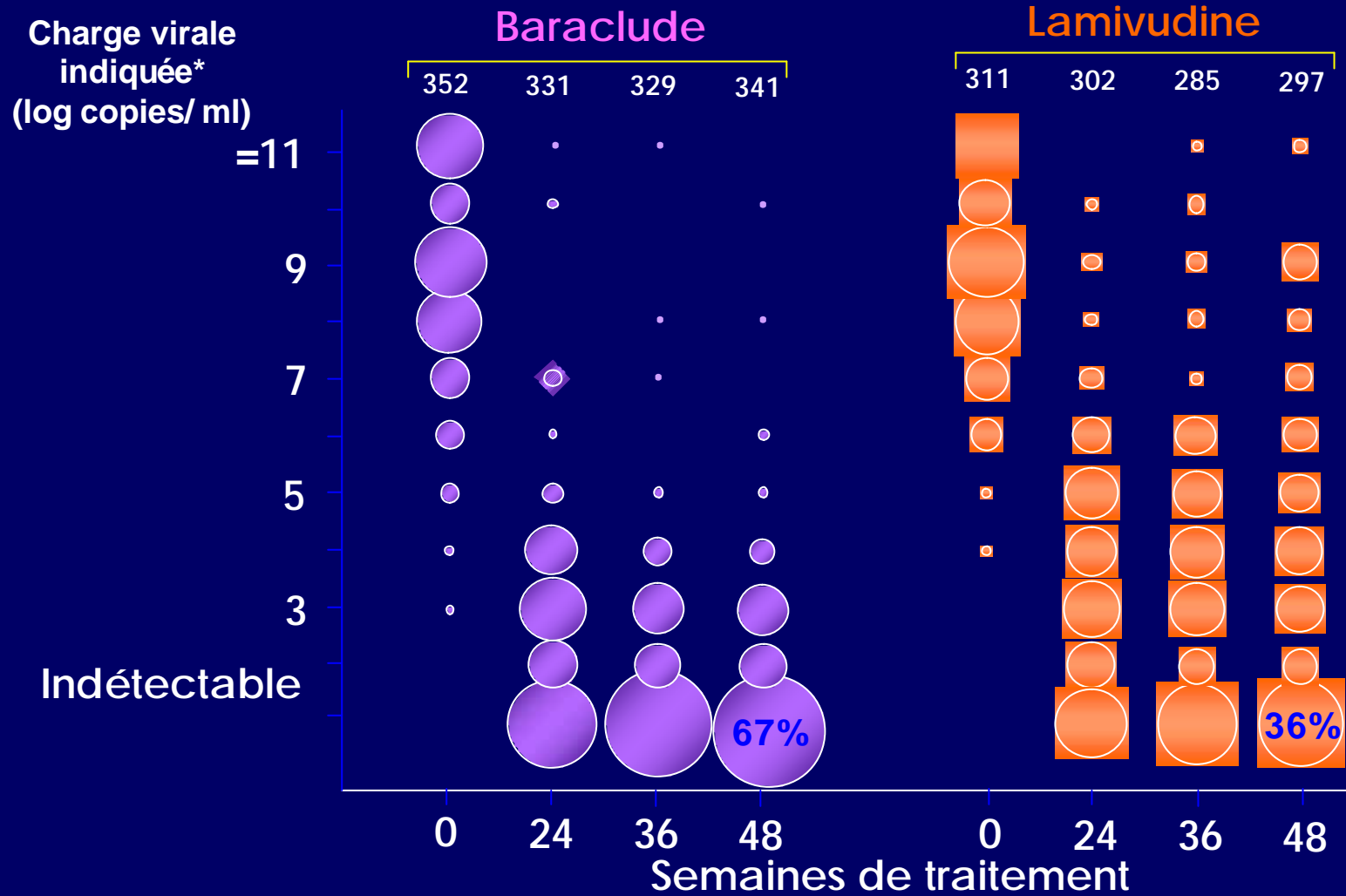
*Amélioration histologique : diminution =2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell sans aggravation du score de fibrose de Knodell.

†ETV N = 314, LVD N = 314 en raison du nombre de biopsies évaluables.

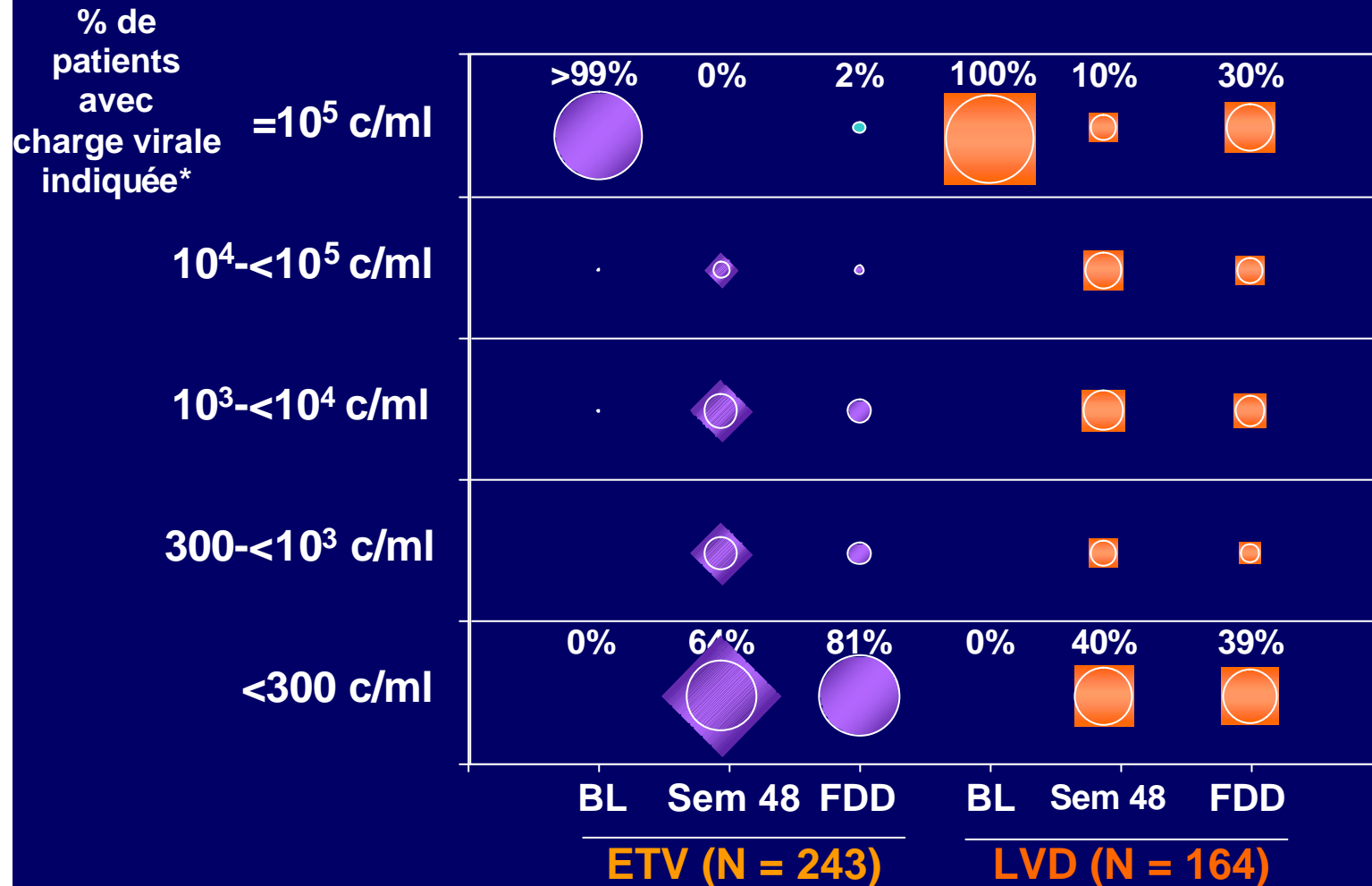
Chang TT et al, NEJM 2006 ;354:1001-10; Lai et al. NEJM 2006 ;354:1011-16

Baraclude (Entécavir)

Ag HBe+



Baraclude (Entécavir) Ag HBe+

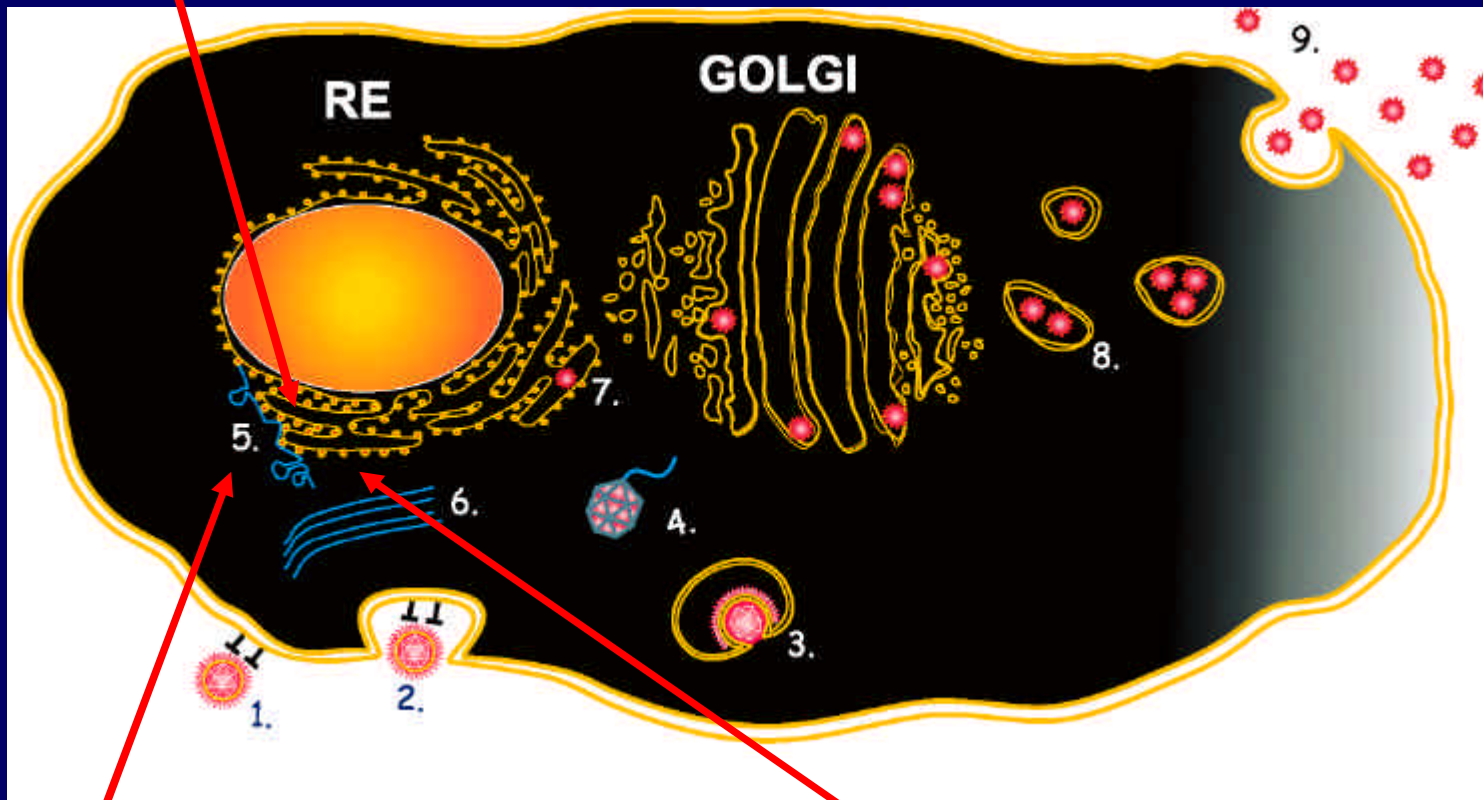


*Le diamètre des bulles est proportionnel au pourcentage de patients.

Shouval et al, Presented at ISVHLD, 2006, Paris.

VHC

Protéine NS3: activité protéase et hélicase



ARN polymérase: Réplication

IRES: translation polyprotéines

Adaptation de la durée de traitement

Adaptation de la durée de traitement

Réduction pour les génotypes 1 de 48 à 24 semaines

Etude ouverte, simple bras de phase IV avec groupe contrôle historique

Patients naïfs, génotype 1, CV \leq 600 000 UI/ml

PEG-interféron α -2b 1,5 μ g/kg/sem + Ribavirine 10,6 mg/kg

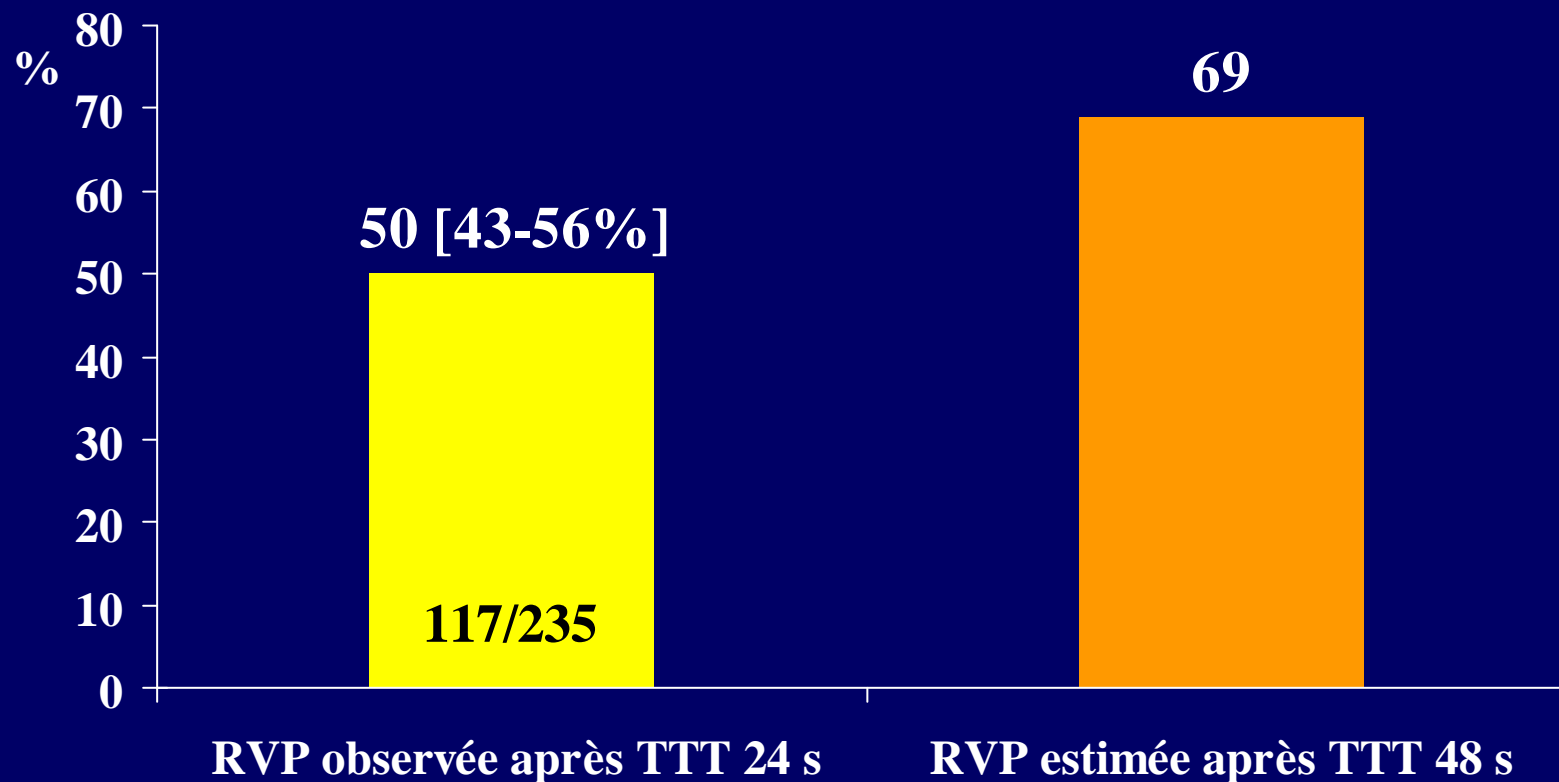
Durée de traitement: 24 semaines/Suivi: 24 semaines

Évaluation virologique avec PCR temps réel (< 29 UI/ml)

Adaptation de la durée de traitement

Réduction pour les génotypes 1 de 48 à 24 semaines

RVP observée vs RVP estimée

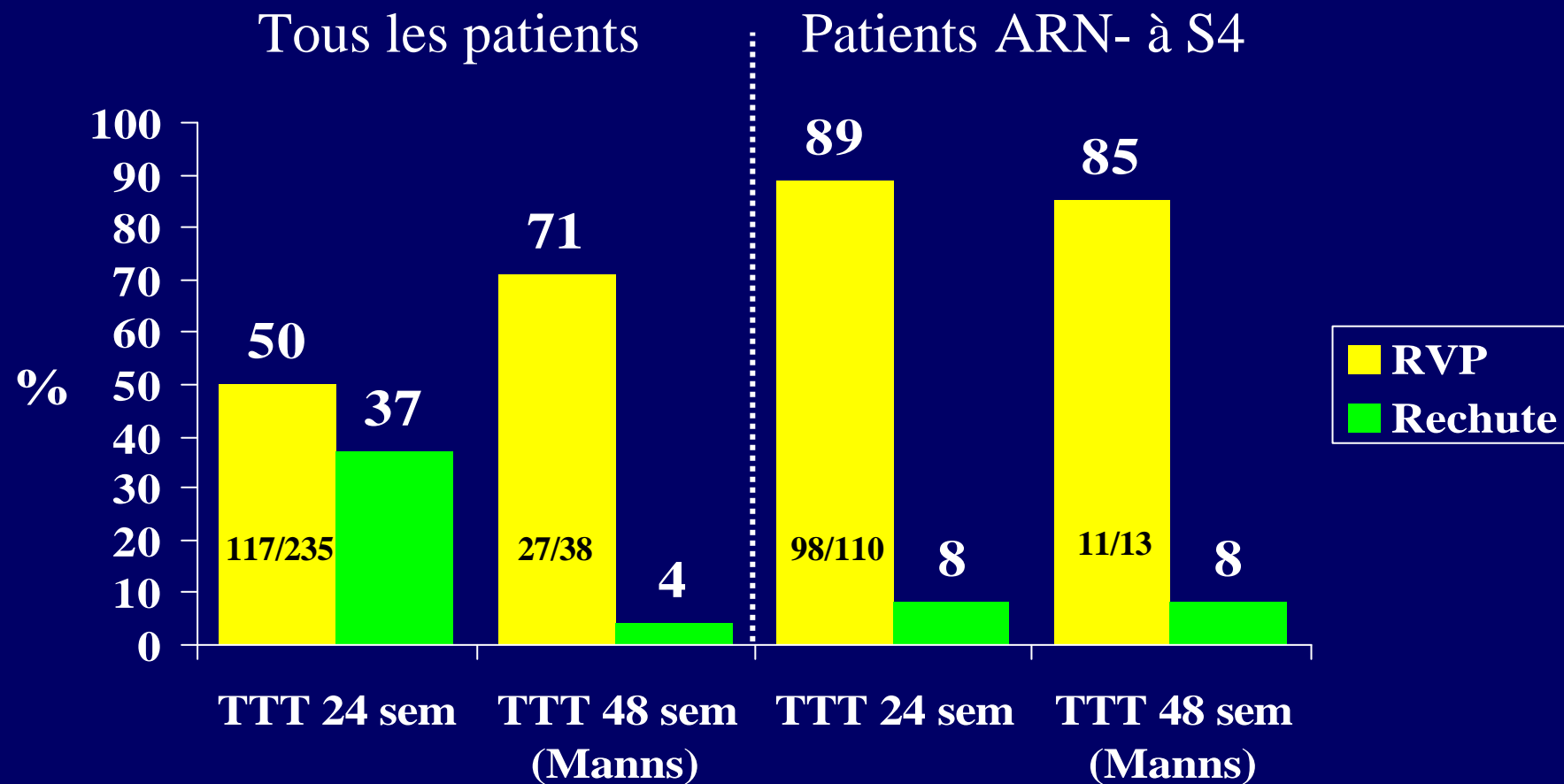


24 semaines de TTT < 48 semaines de TTT

Adaptation de la durée de traitement

Réduction pour les génotypes 1 de 48 à 24 semaines

RVP en fonction de RV à S4



Zeuzem et al. J Hepatol 2006;44:97-103
Manns et al. Lancet 2001;358:958-65

Adaptation de la durée de traitement

Réduction pour les génotypes 2/3 de 24 à 12-16 sem.

PEG-IFN α -2b 1 μ g/kg/s + riba 1000-1200

ARN < 50 UI/ml à S4

Génotype 2

TTT 12 s: 31/35 (89 %)
TTT 24 s: 89/102 (87 %)

Génotype 3

TTT 12 s: 24/31 (77 %)
TTT 24 s: 10/10 (100 %)

ARN \geq 50 UI/ml à S4

Génotype 2

TTT 24 s: 51/76 (67 %)

Génotype 3

TTT 24 s: 12/29 (41 %)

Adaptation de la durée de traitement

Réduction pour les génotypes 2/3 de 24 à 12-16 sem.

PEG-IFN α -2a 1 μ g/kg/s + riba 800-1200

ARN < 600 UI/ml à S4

ARN \geq 600 UI/ml à S4

Génotype 2

CV \leq 800000 UI/ml

TTT 16 s: 6/6 (100 %)

TTT 24 s: 6/6 (100 %)

CV > 800000 UI/ml

TTT 16 s: 12/13 (93 %)

TTT 24 s: 12/13 (93 %)

Génotype 3

CV \leq 800000 UI/ml

TTT 16 s: 27/29 (93 %)

TTT 24 s: 21/25 (84 %)

CV > 800000 UI/ml

TTT 16 s: 12/22 (54 %)

TTT 24 s: 18/27 (67 %)

TTT 24 s: 4/11 (31 %)

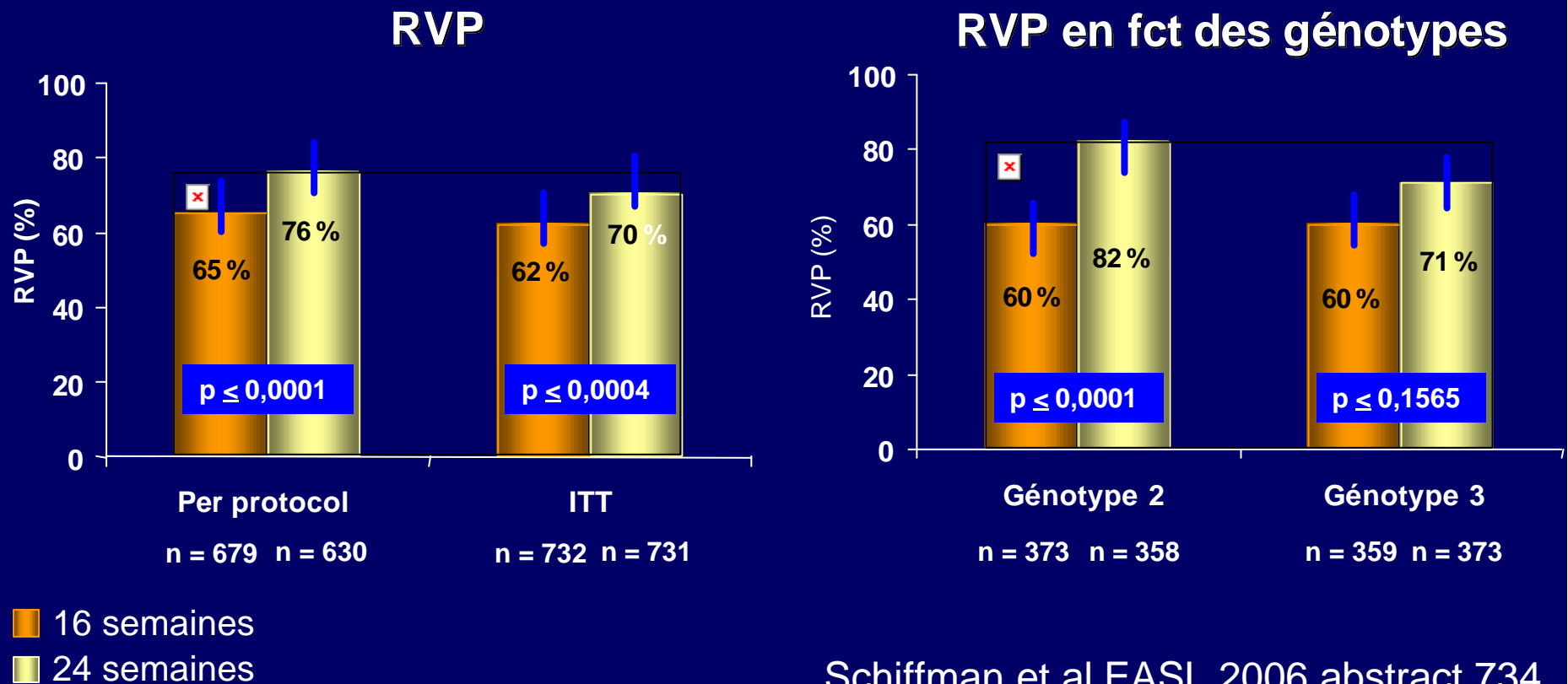
Adaptation de la durée de traitement

Réduction pour les génotypes 2/3 de 24 à 12-16 sem.

1469 patients naïfs génotypes 2 ou 3

PEG-IFN α -2a + riba 800 mg/j pendant 16 ou 24 semaines

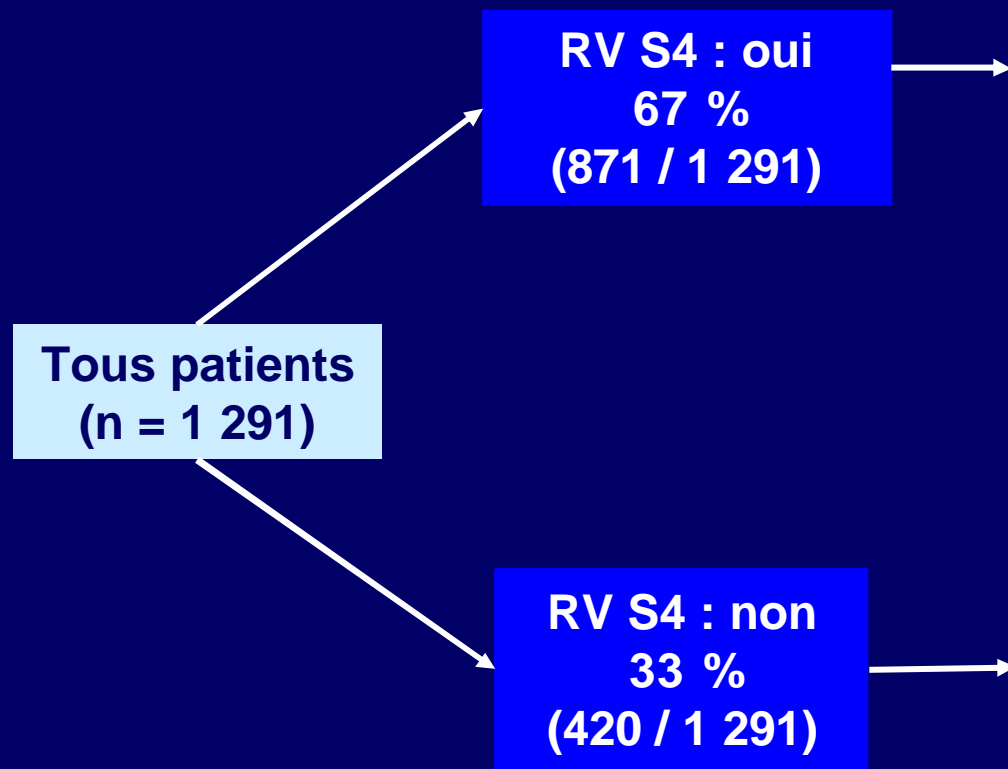
Etude randomisée de phase 4 contrôlée en aveugle jusqu'à S16



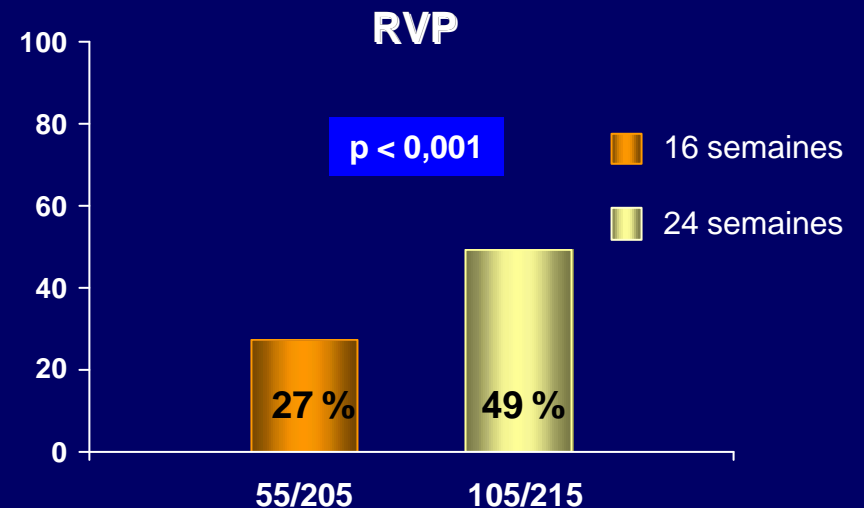
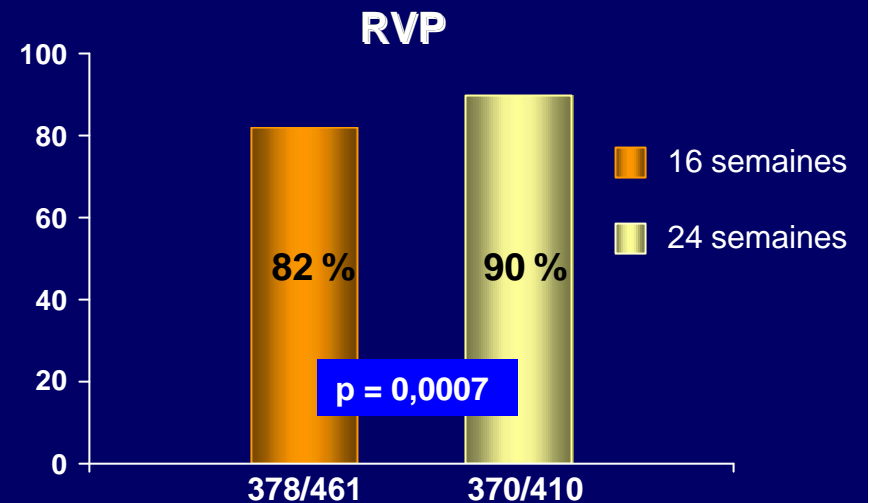
Adaptation de la durée de traitement

Réduction pour les génotypes 2/3 de 24 à 12-16 sem.

RVP en fonction de la réponse virologique précoce à S4

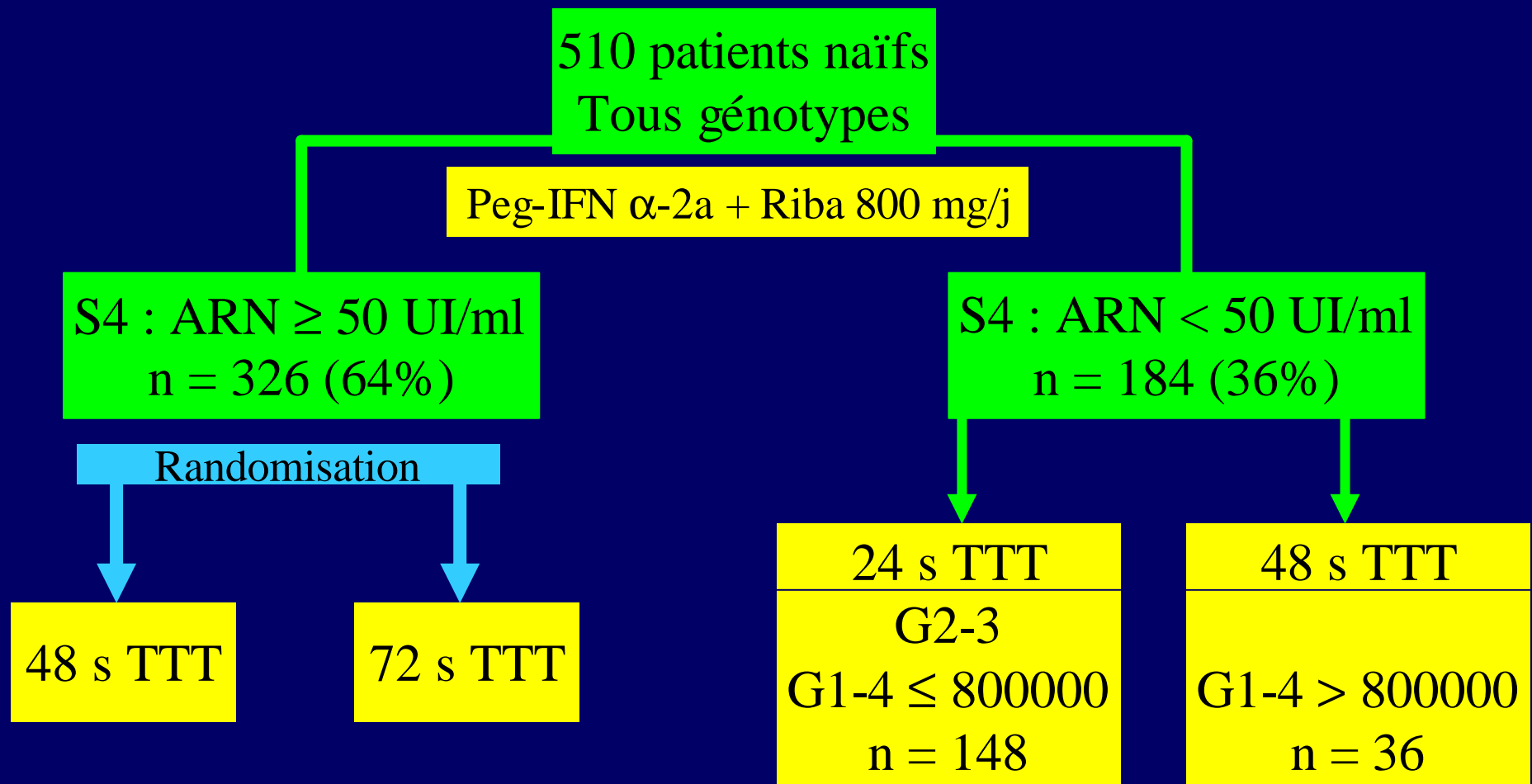


RV S4 : ARN VHC < 50 IU/ml



Adaptation de la durée de traitement

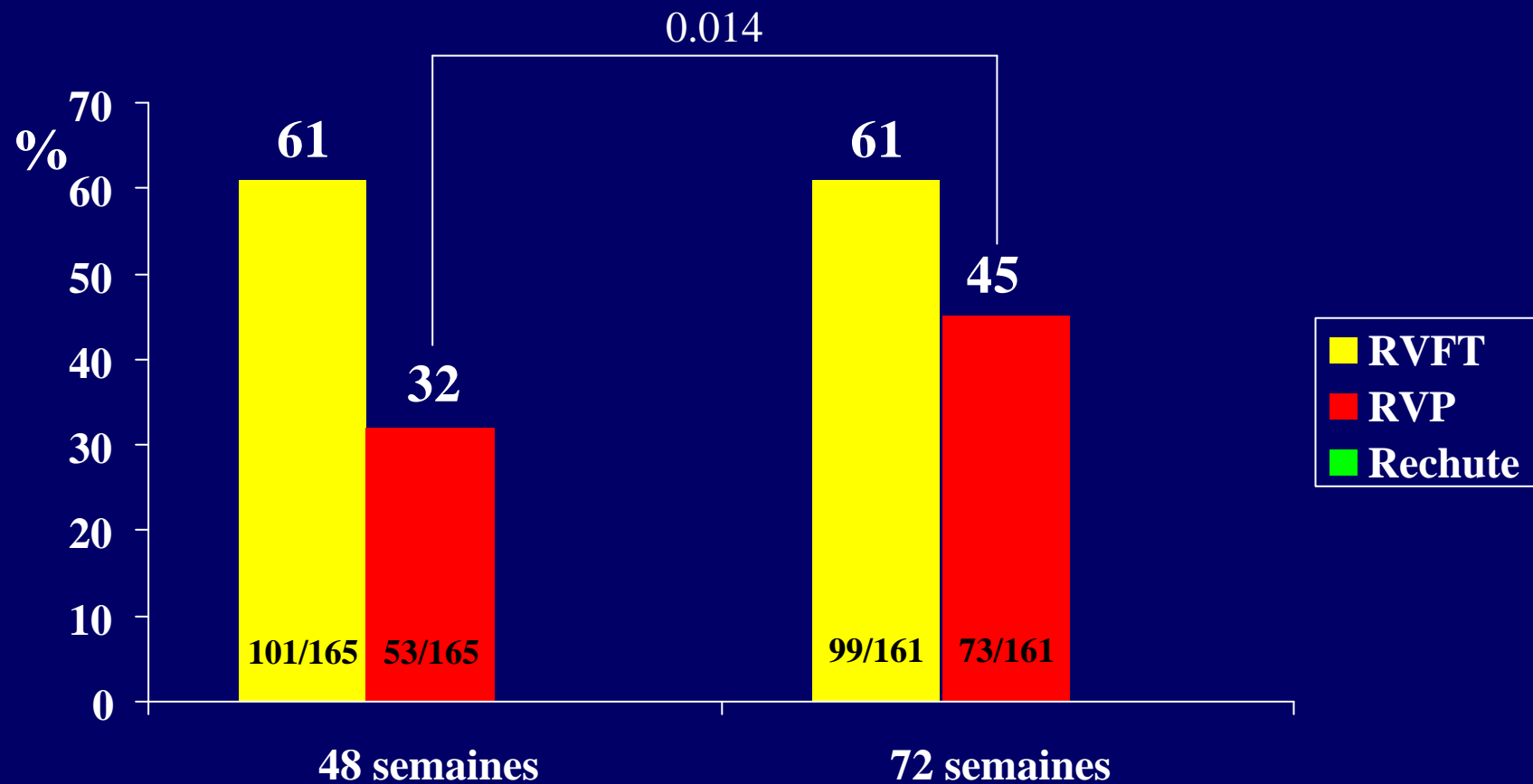
Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines



Adaptation de la durée de traitement

Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines

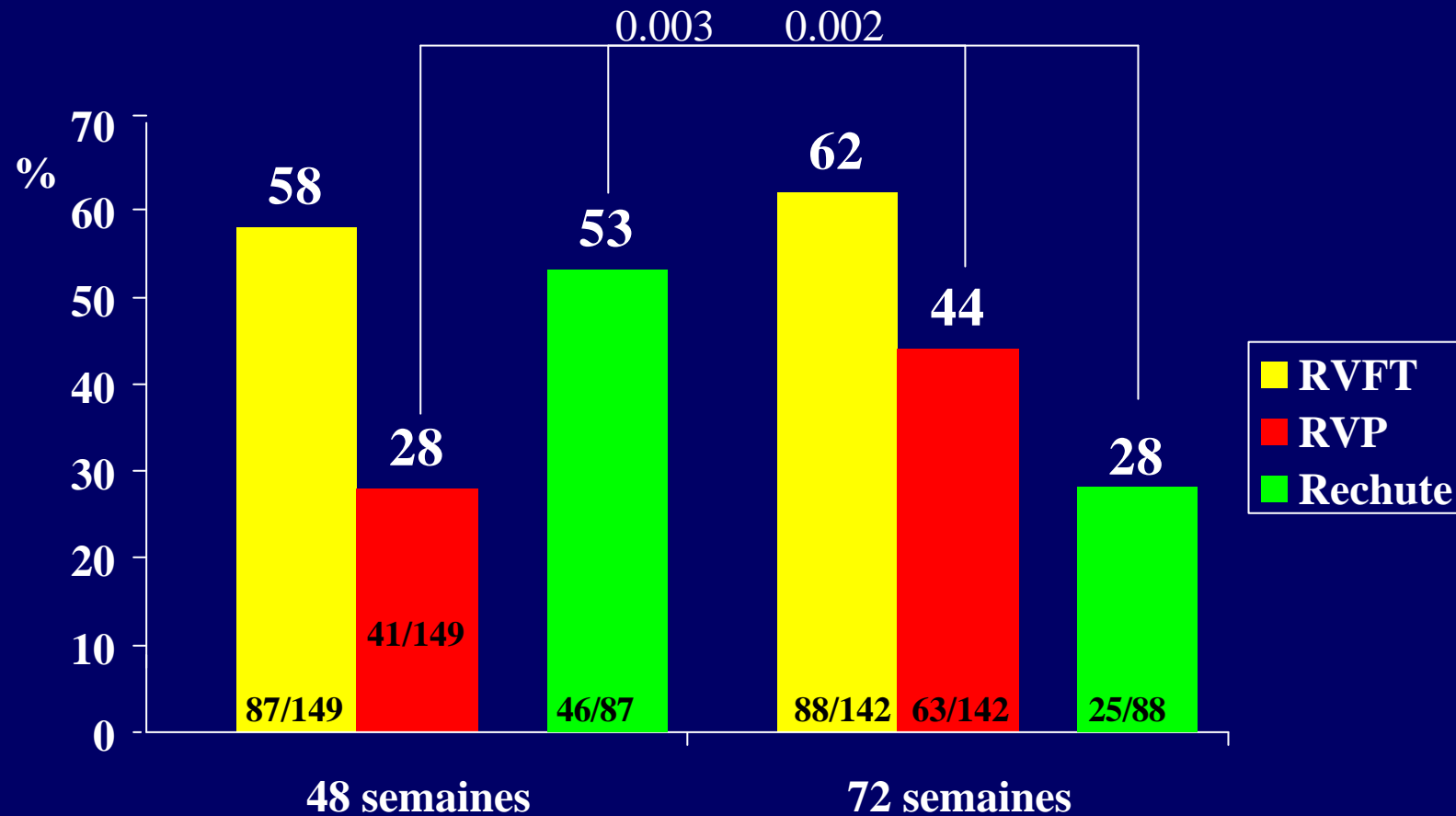
Tous génotypes: ARN ≥ 50 UI/ml à S4



Adaptation de la durée de traitement

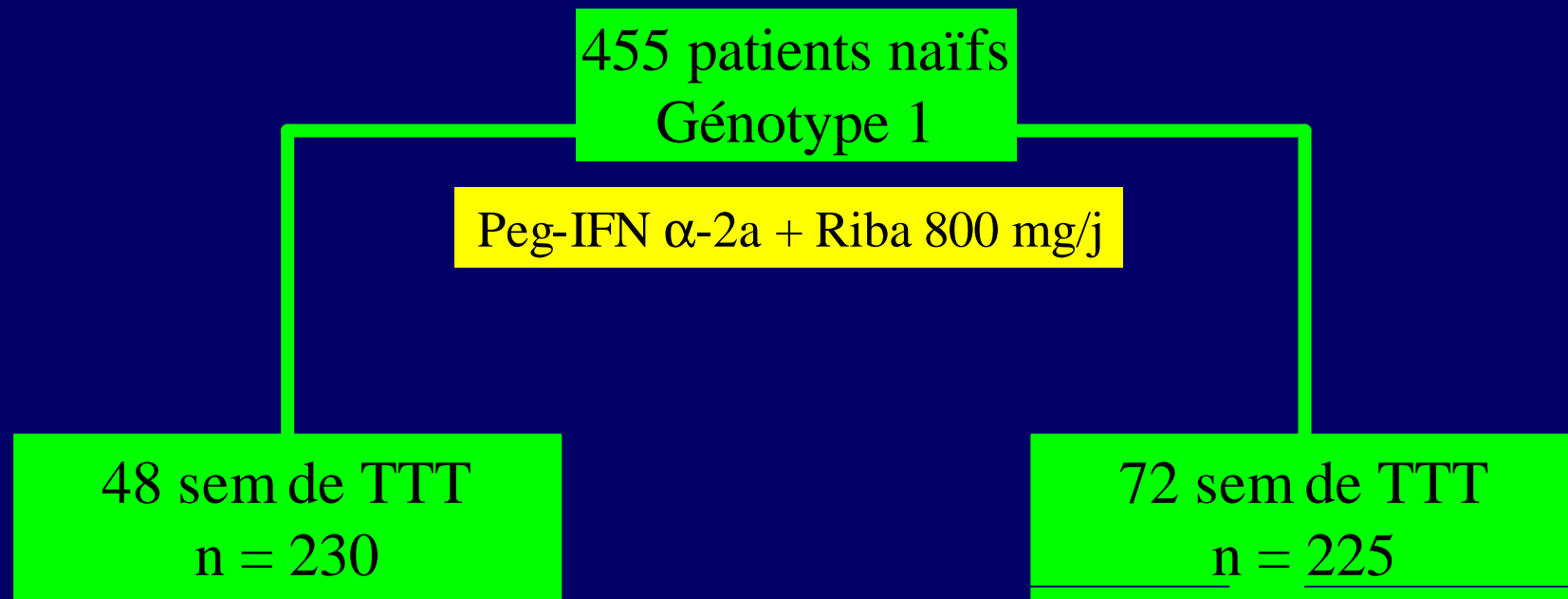
Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines

Génotype 1: ARN \geq 50 UI/ml à S4



Adaptation de la durée de traitement

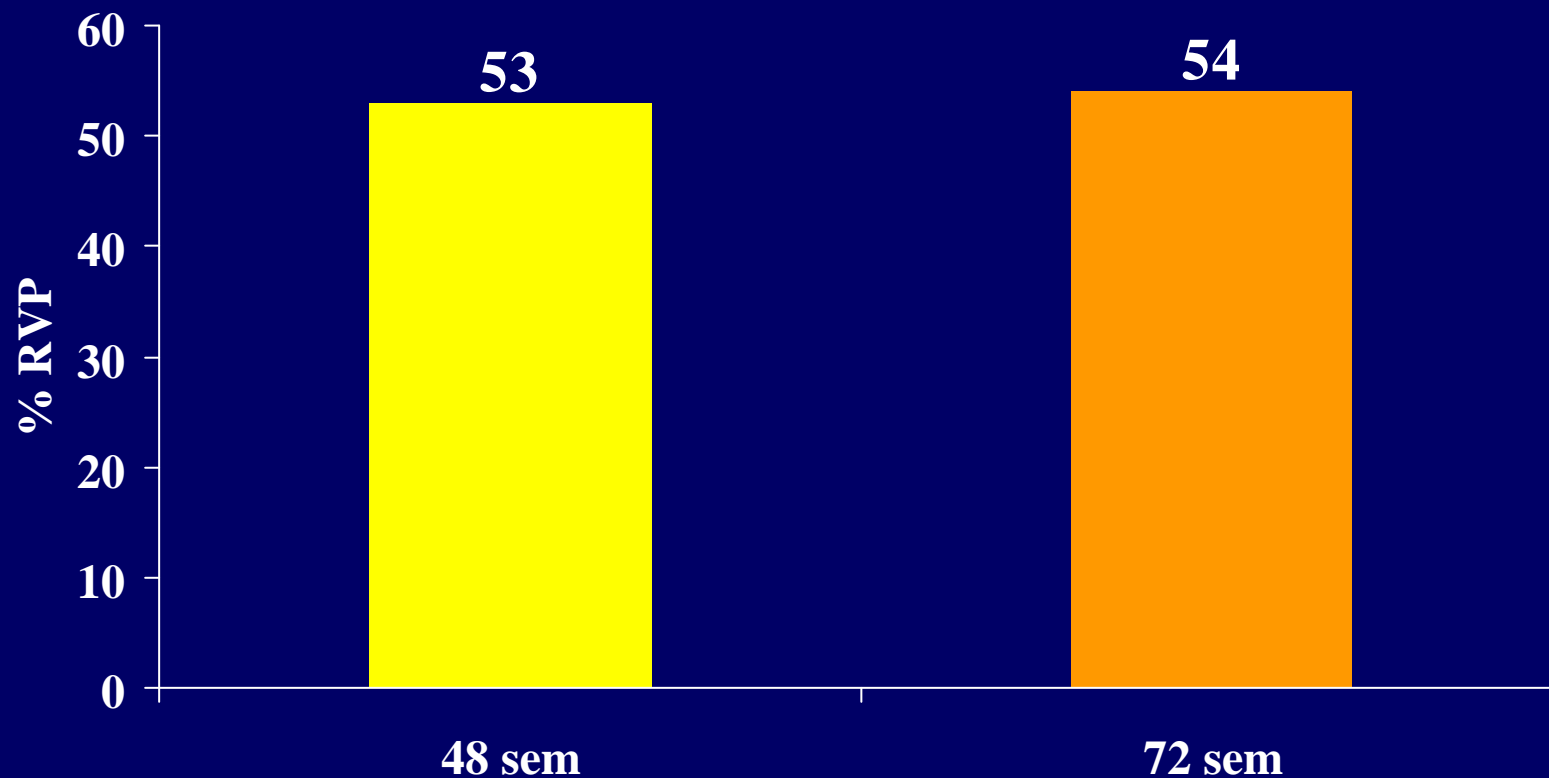
Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines



Adaptation de la durée de traitement

Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines

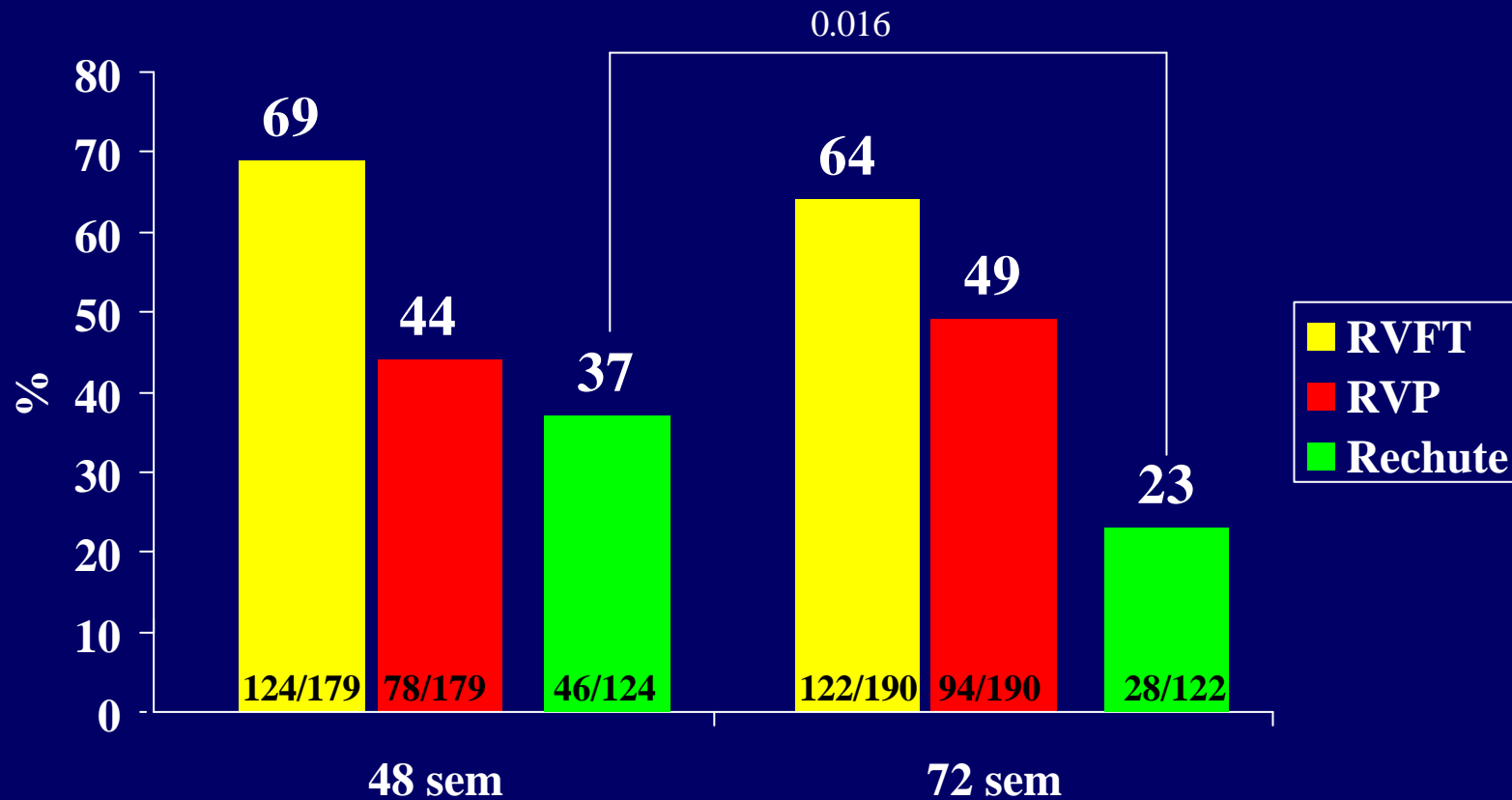
Génotype 1 : RVP en ITT



Adaptation de la durée de traitement

Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines

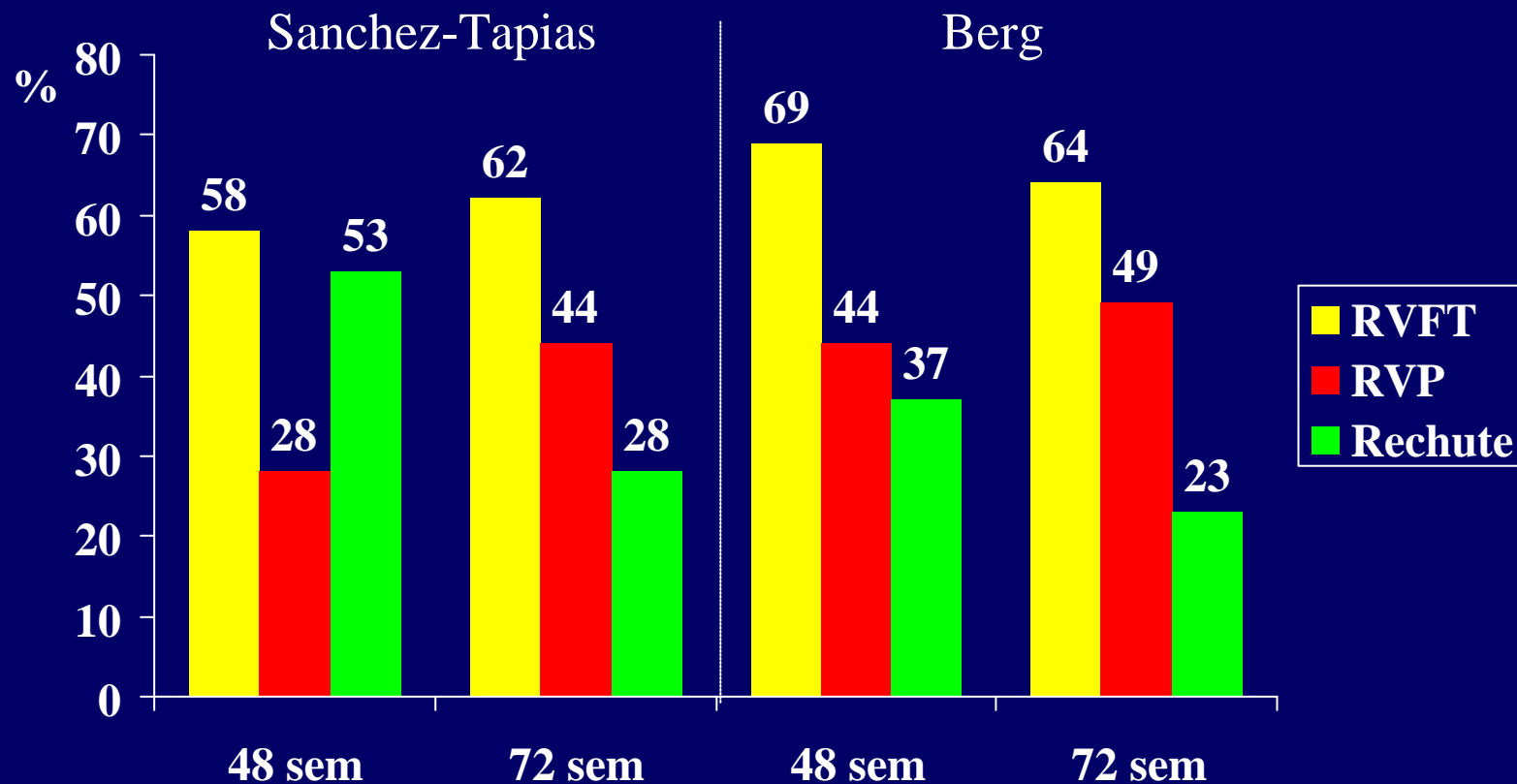
Génotype 1: ARN \geq 50 UI/ml à S4



Génotype 1: faut-il traiter 72 semaines ?

Comparaison des études Sanchez-Tapias et Berg

Génotype 1: ARN \geq 50 UI/ml à S4

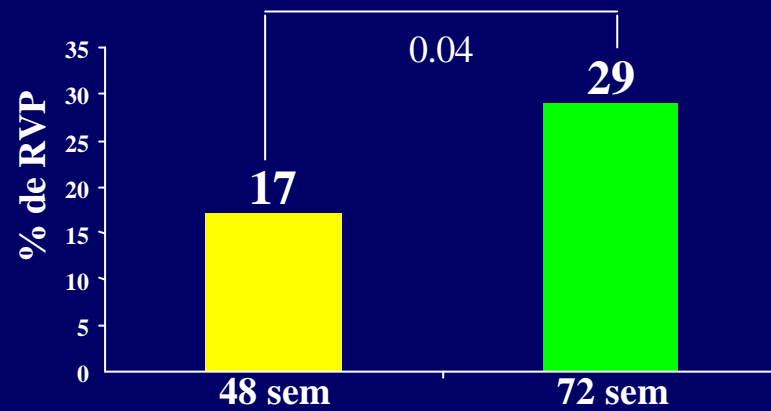


Sanchez-Tapias et al. Gastroenterology 2006;131:451-60
Berg et al. Gastroenterology 2006;130:1086-97

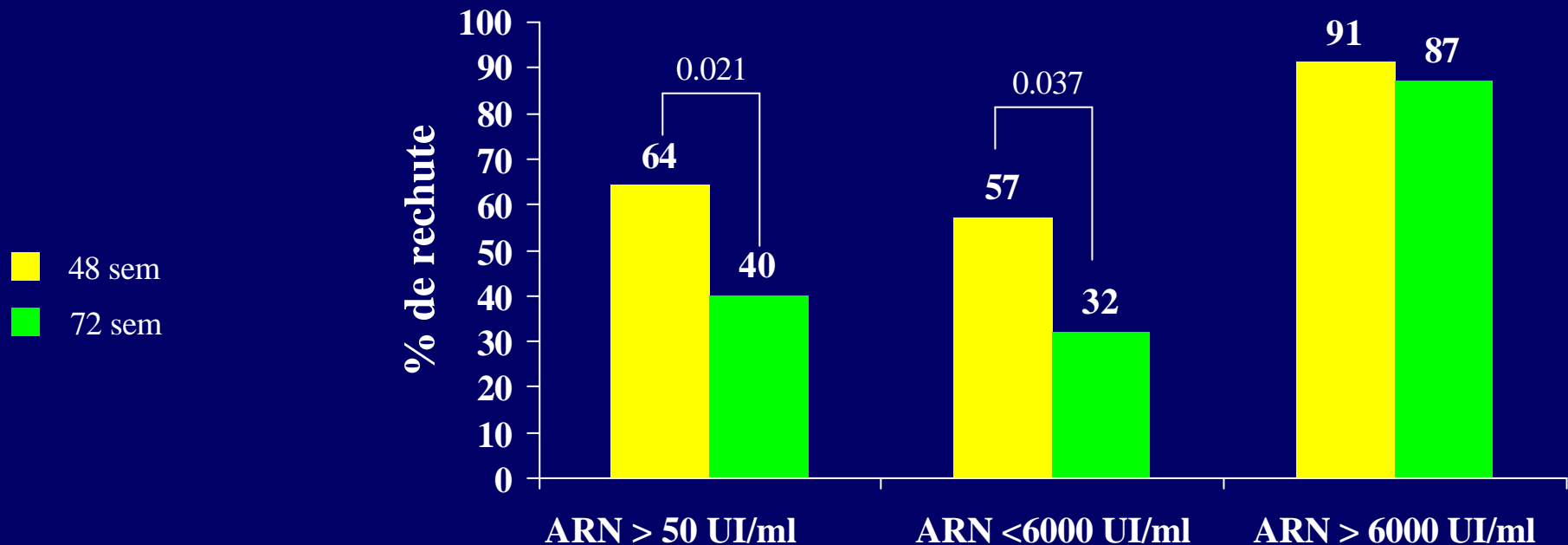
Adaptation de la durée de traitement

Prolongation pour les génotypes 1 de 48 à 72 semaines

ARN ≥ 50 UI/ml à S12



Rechute chez les patients ARN ≥ 50 UI/ml à S4 et ARN < 50 UI/ml à S12



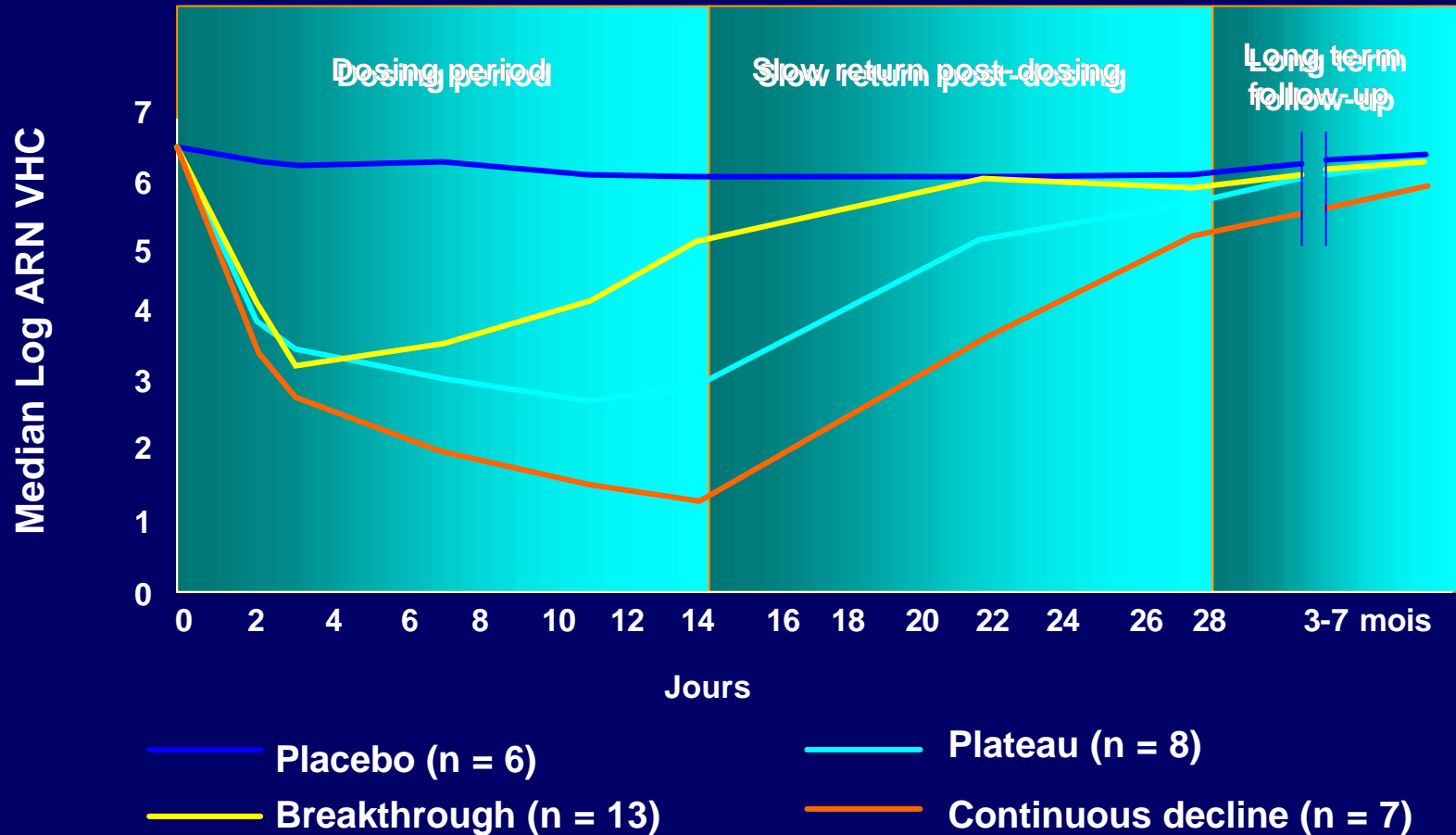
Futurs traitements

- Nouveaux interférons et inducteurs oraux de l'interféron
- Alternatives à la ribavirine
- Immunothérapies
- Inhibiteurs spécifiques du VHC

Nouveaux interférons

- Optimisation IFN- α :
 - Administration ; pompe, orale, encapsulation liposomes, polymères nano particules IFN- α XL (medusa)
 - IFN- α lié à l'albumine humaine (Albuféron)
- Mélanges gènes IFN : gene-shuffled IFN
- Nouveaux IFN pégylés:
 - IFN- α consensus (Alfacon)
 - IFN- β
- Autres IFN :
 - IFN-gamma
 - IFN-omega

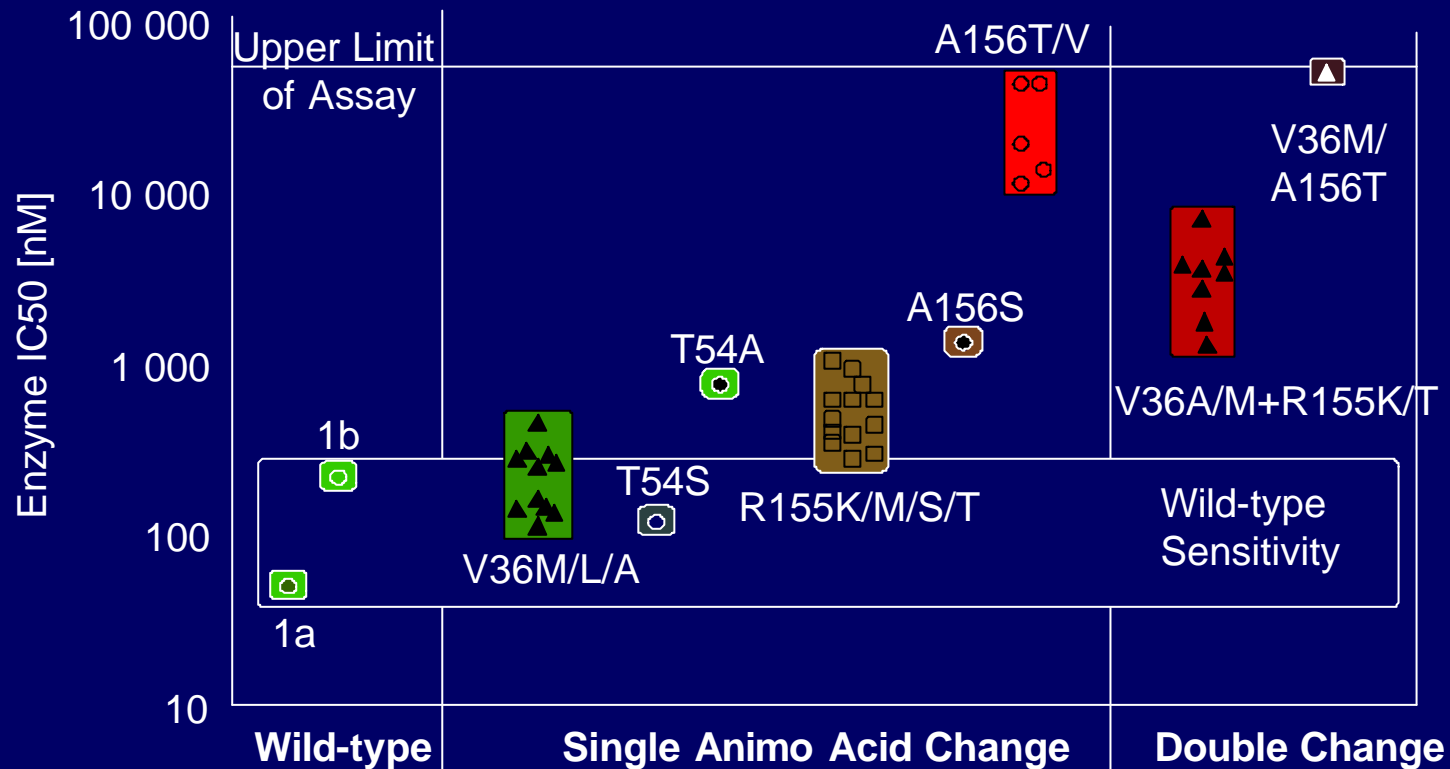
Profils de réponse sous VX-950



Mutations sous VX-950

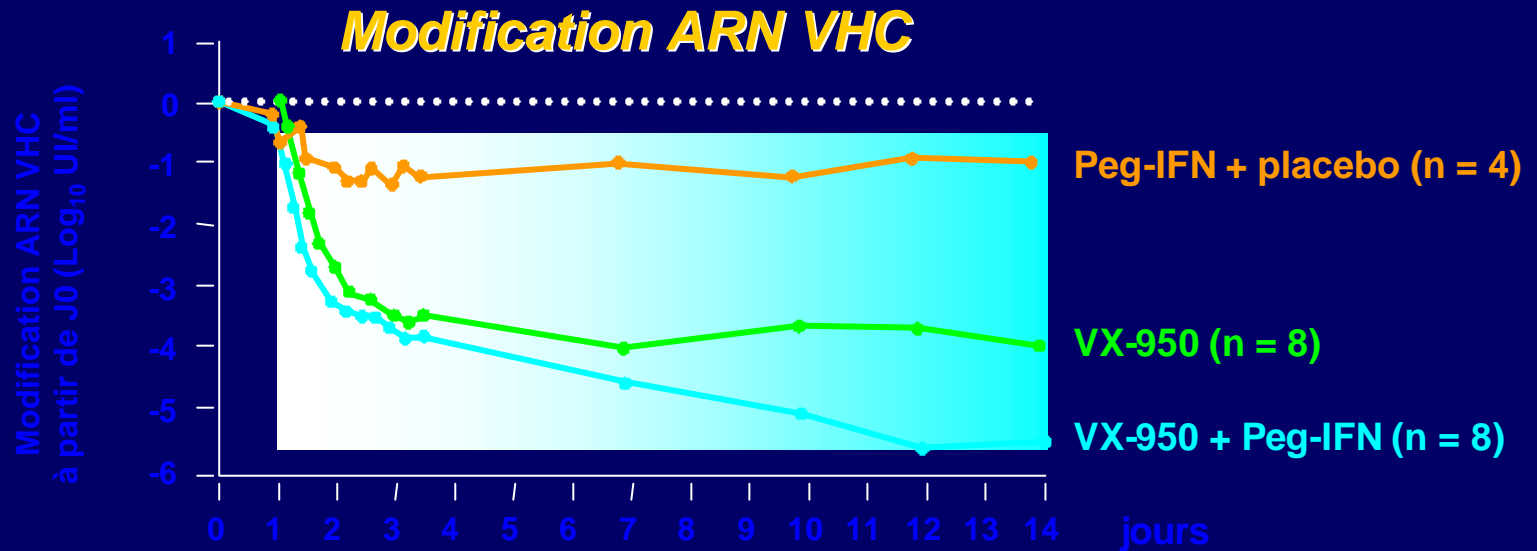
- Etude de dose du VX 950 (14 jours)
- Détection variants (fréquence de 5 %)

Sensibilité des variants à la VX 950



VX 950 + Peg-IFN, génotype 1 naifs

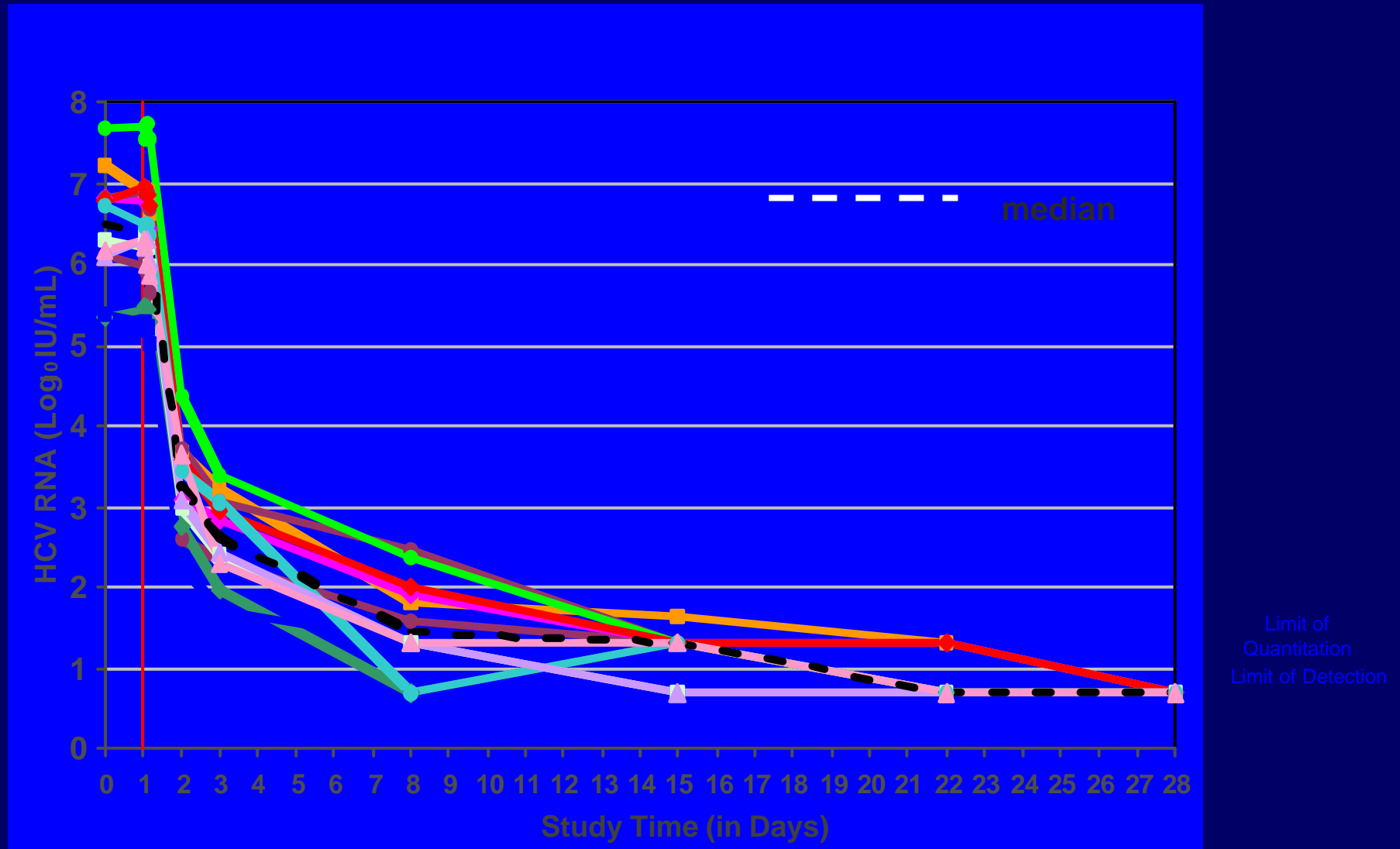
Etude randomisée contrôlée : 14 jours 20 patients
(8 VX950, 8 VX950+PEG, 4 PEG)



ARN VHC non détectable à J14

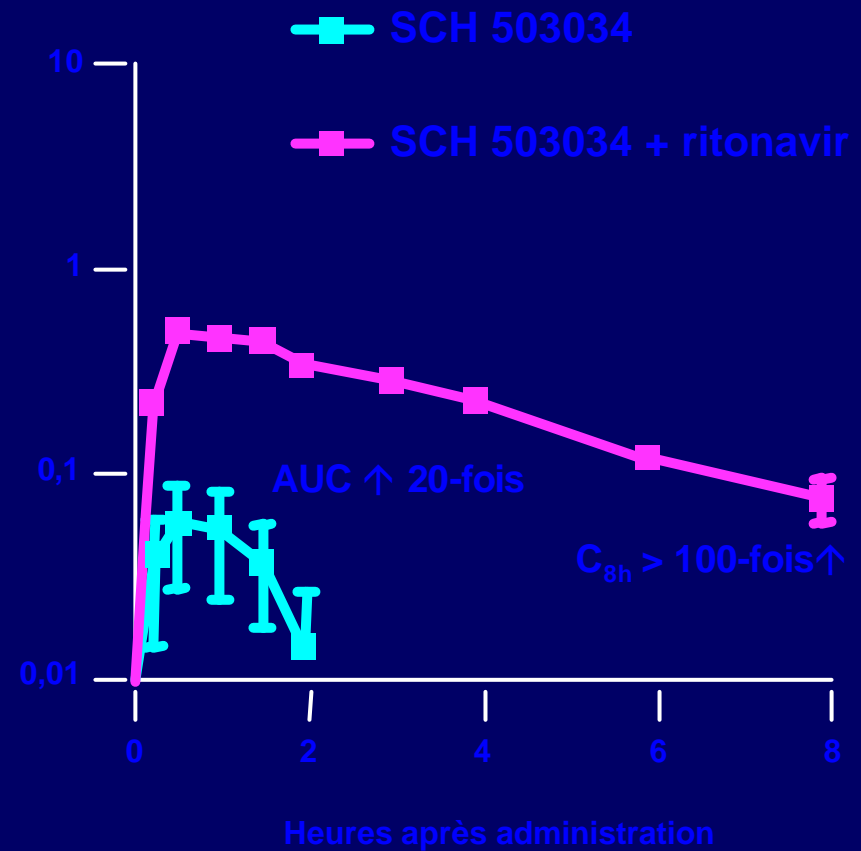
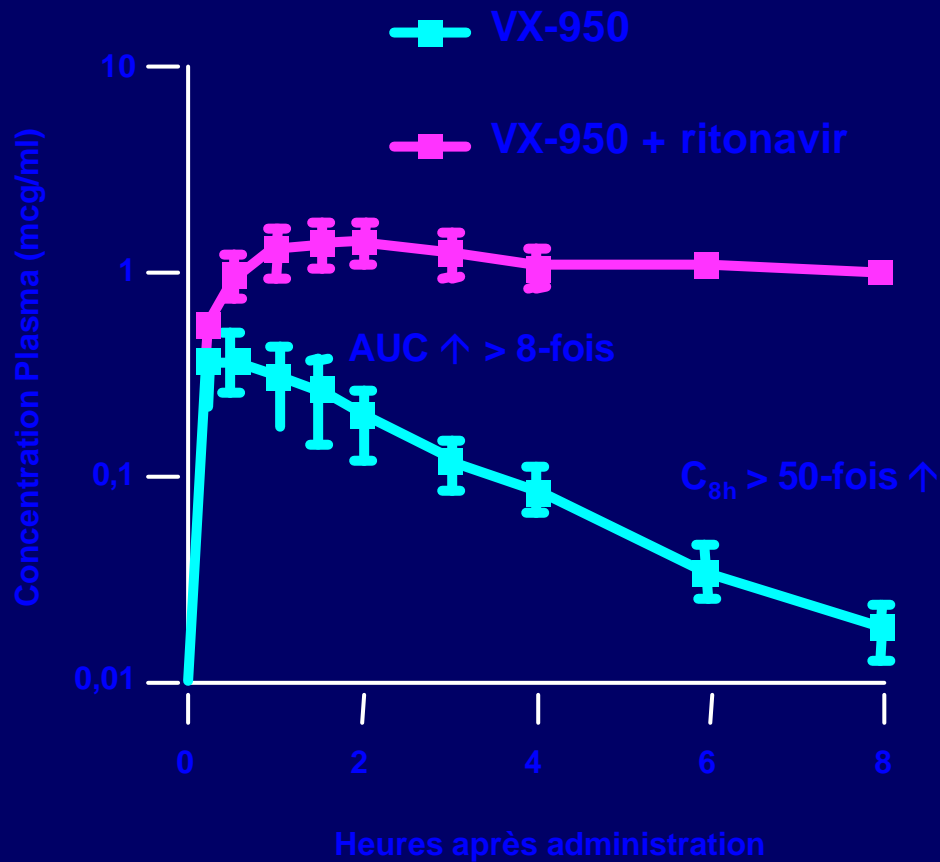
	ARN VHC indétectable (30 UI/ml)	ARN VHC indétectable (10 UI/ml)
Peg-IFN (n = 4)	0	0
VX-950 (n = 8)	1	1
VX-950/Peg-IFN (n = 8)	6	4

VX-950 + Peg-IFN + RBV



Le ritonavir au secours des antiprotéases du VHC

In vivo : concentration plasmatique moyenne \pm SD (5 mg /kg per os)



Co-infection VIH/VHB/VHC

ECC J Hepatol 2006

Recommandations 2006
« Rapport Yéni »

Ribavir HC-08: au moins 7 publications
Merci aux co-investigateurs

Evaluation de la progression de la fibrose



Liver biopsy

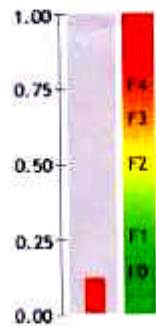
$$\text{FIB-4} = \text{AGE} \times \frac{\text{AST}}{\text{Platelet} \times \sqrt{\text{ALT}}}$$

Annotations: AGE (Années), AST (UI/L), Platelet (10⁹/L), ALT (UI/L)

FIB-4

Sterling et al. Hepatology 2006

Fibrotest



Score : 0.12
(F0)



Fibroscan