

Traitement des hépatites virales

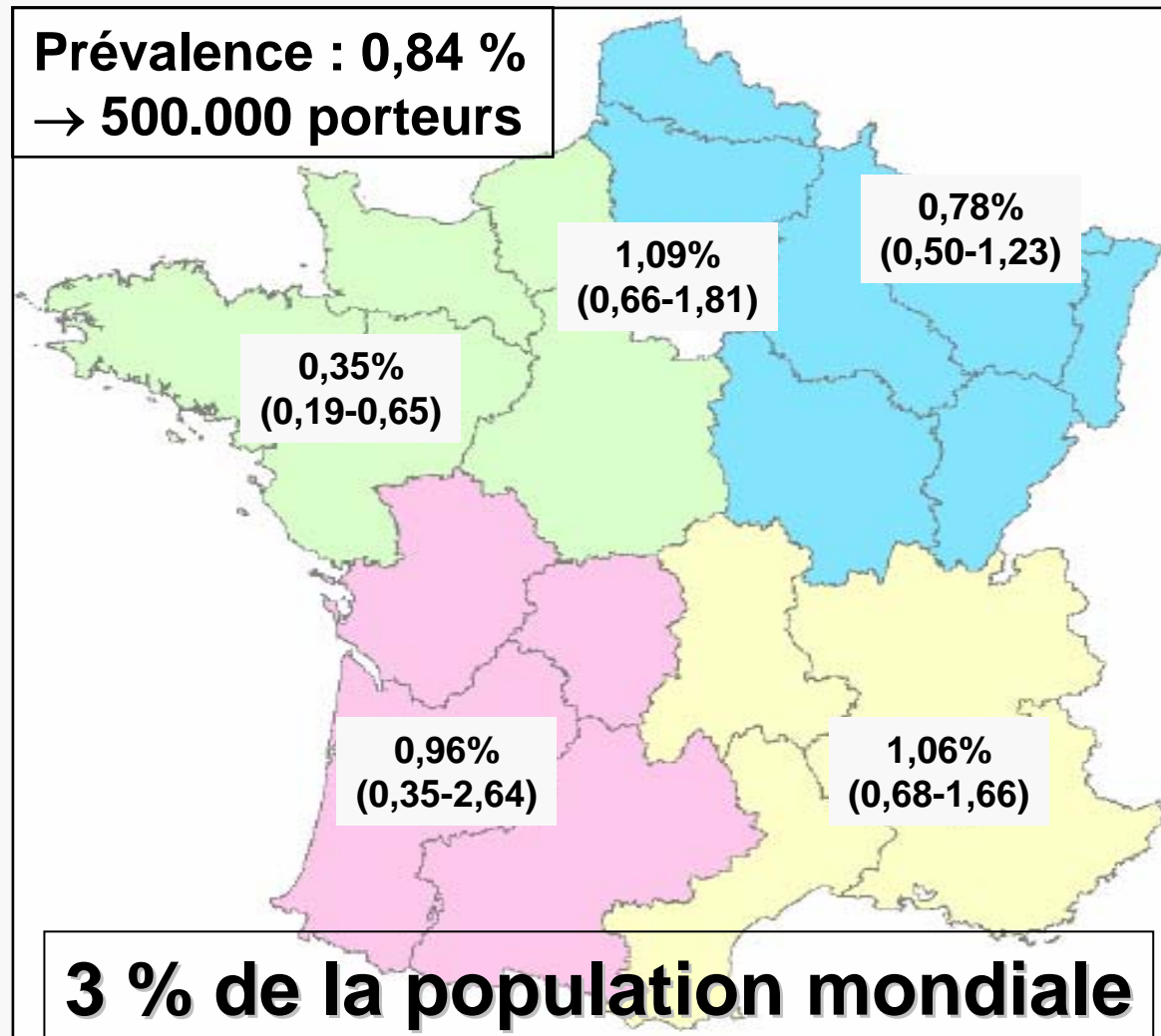
Philippe Sogni

**Hépatogastroentérologie, Hôpital Cochin et
Faculté de Médecine Paris 5**



Hépatite chronique C

Prévalence en France des Ac. anti-VHC



Hépatite chronique C

Décision thérapeutique

3 facteurs à prendre en compte

**Gravité de la
maladie du foie**

**Chances de
guérison**

**Contre-
indications
Effets
secondaires**

1 - Gravité de la maladie du foie

Ponction biopsie hépatique

Méthode de référence, mais :

- **Invasive**
- **Coûteuse**
- **Biais d'échantillonnage**

→ marqueurs non-invasifs de fibrose

Marqueurs non-invasifs de fibrose

Marqueurs biochimiques

- FibroTest
- Forns
- FIB-4
- ELF
- APRI
- Fibrometre...
- Matrice extra-cellulaire

Marqueurs physiques

- FibroScan

FibroTest[©]

© Biopredictive

IN SITU



SERUM

Alpha-2 macroglobuline

Bilirubine totale

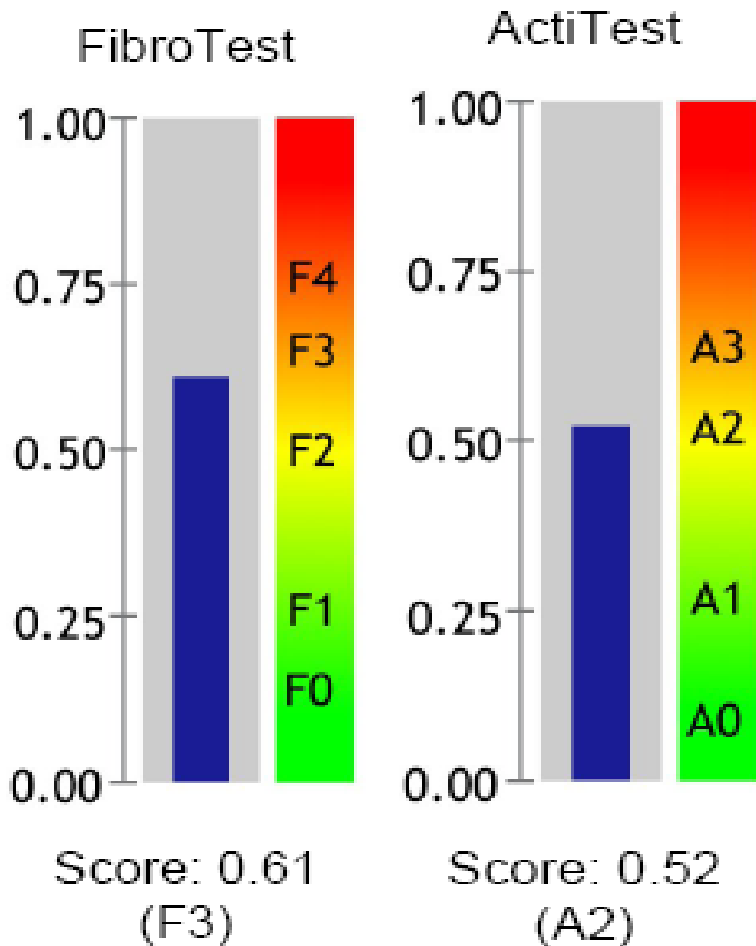
Gamma GT

Apolipoproteine A1

Haptoglobine

ALAT

FibroTest[®] en pratique



FibroTest	METAVIR
0.75-1.00	F4
0.73-0.74	F3-F4
0.59-0.72	F3
0.49-0.58	F2
0.32-0.48	F1-F2
0.28-0.31	F1
0.22-0.27	F0-F1
0.00-0.21	F0

FibroTest[©]

Faux résultats (n = 8524)

- **Hemolyse (4.7%)**
- **Gilbert (1.4%)**
- **Médicaments**
- **Sepsis**
- **Inflammation**

FibroScan



Fibroscan : limites

- **Ascite**
- **Espace inter-costal (enfants)**
- **Obésité**

- **Pace-maker ?**

Recommandations françaises

(HAS - Décembre 2006)

Pour l'hépatite chronique C

Sans autre maladie associée (alcool, insulinR...)

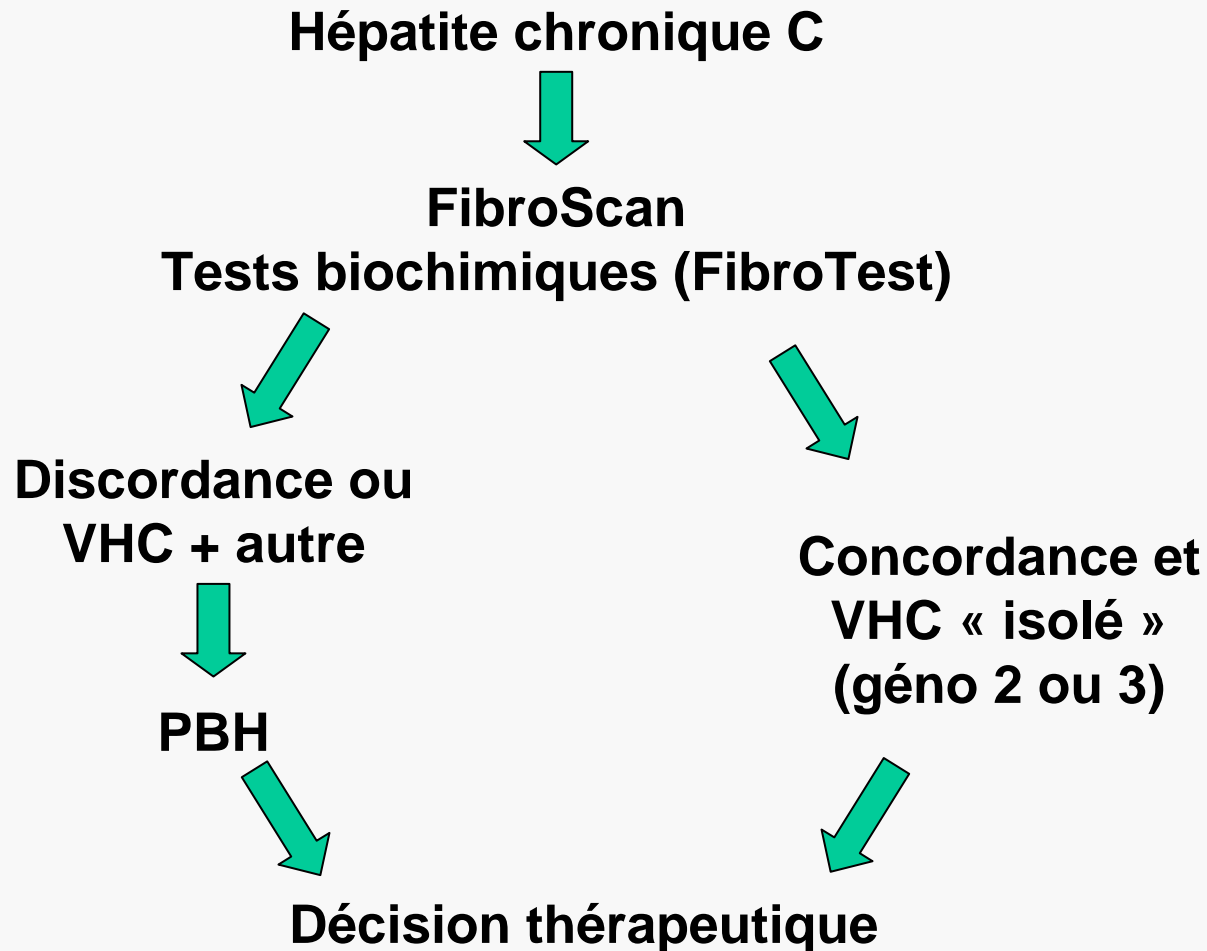
Pas de traitement antiVHC

2 marqueurs non-invasifs :

- Biochimiques : FibroTest (le plus validé), autres (?)
- FibroScan

➤ **Si concordance : pas de biopsie hépatique**

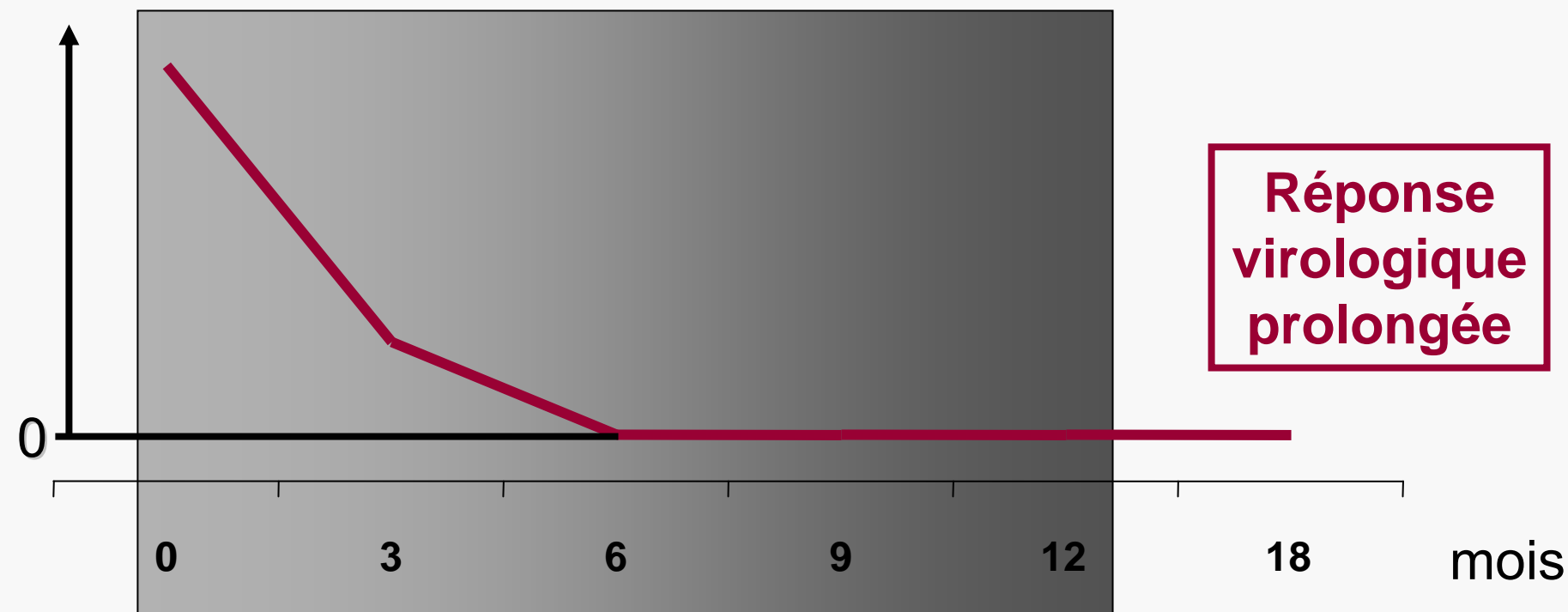
VHC : Evaluation de la fibrose



2 - Hépatite chronique C

Réponse virologique prolongée=guérison virologique

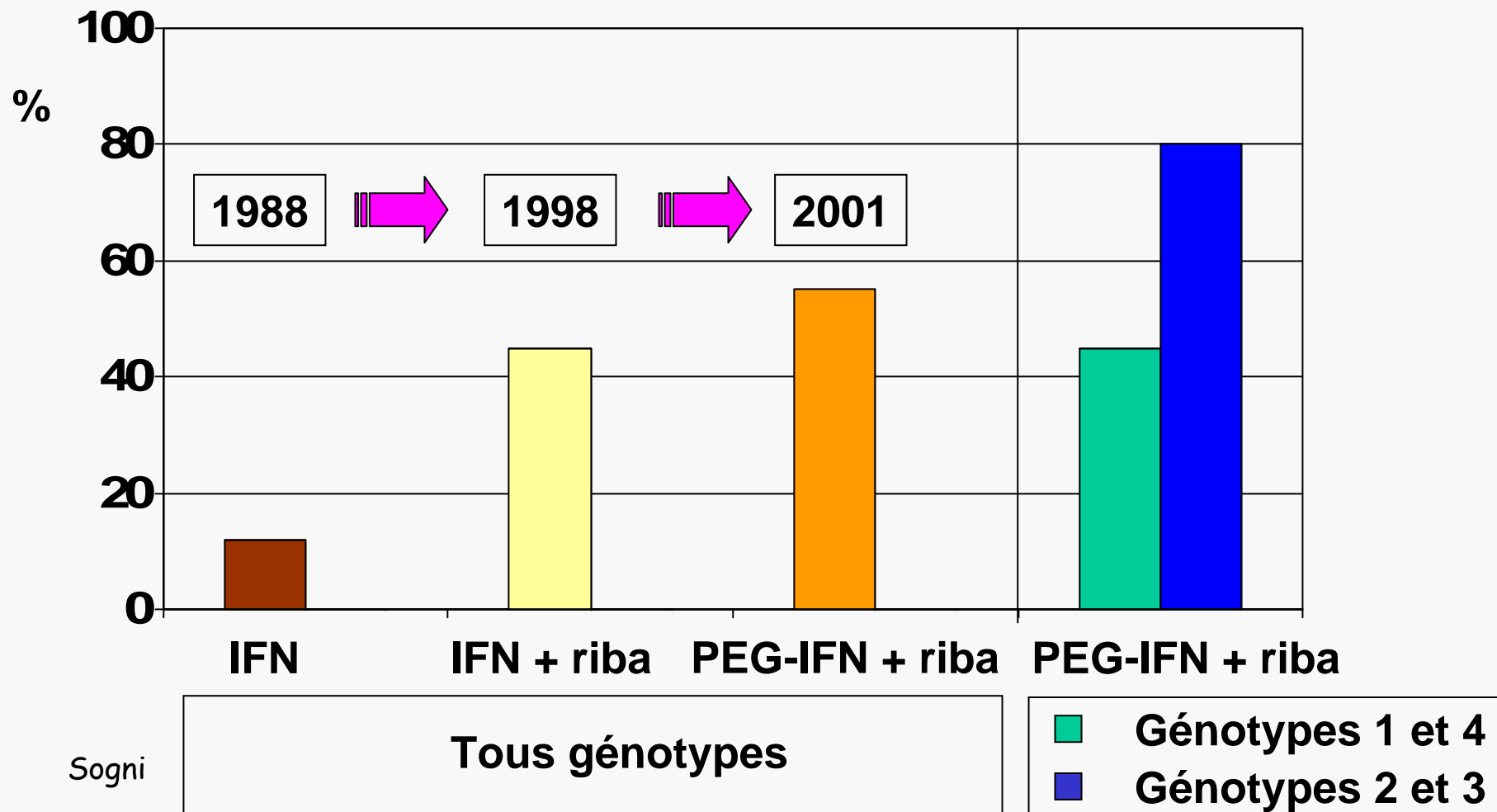
Multiplication virale (PCR qualitative)



Traitement

Hépatite chronique C

Chances de guérison



Résultats du traitement

→ chances de guérison

- Génotypes
- Co-infection VIH
- Dose et durée suffisante du traitement
- Autres...

Prédire la réponse avant le traitement

Génotype

Co-infection VIH

48 semaines de traitement

Charge virale

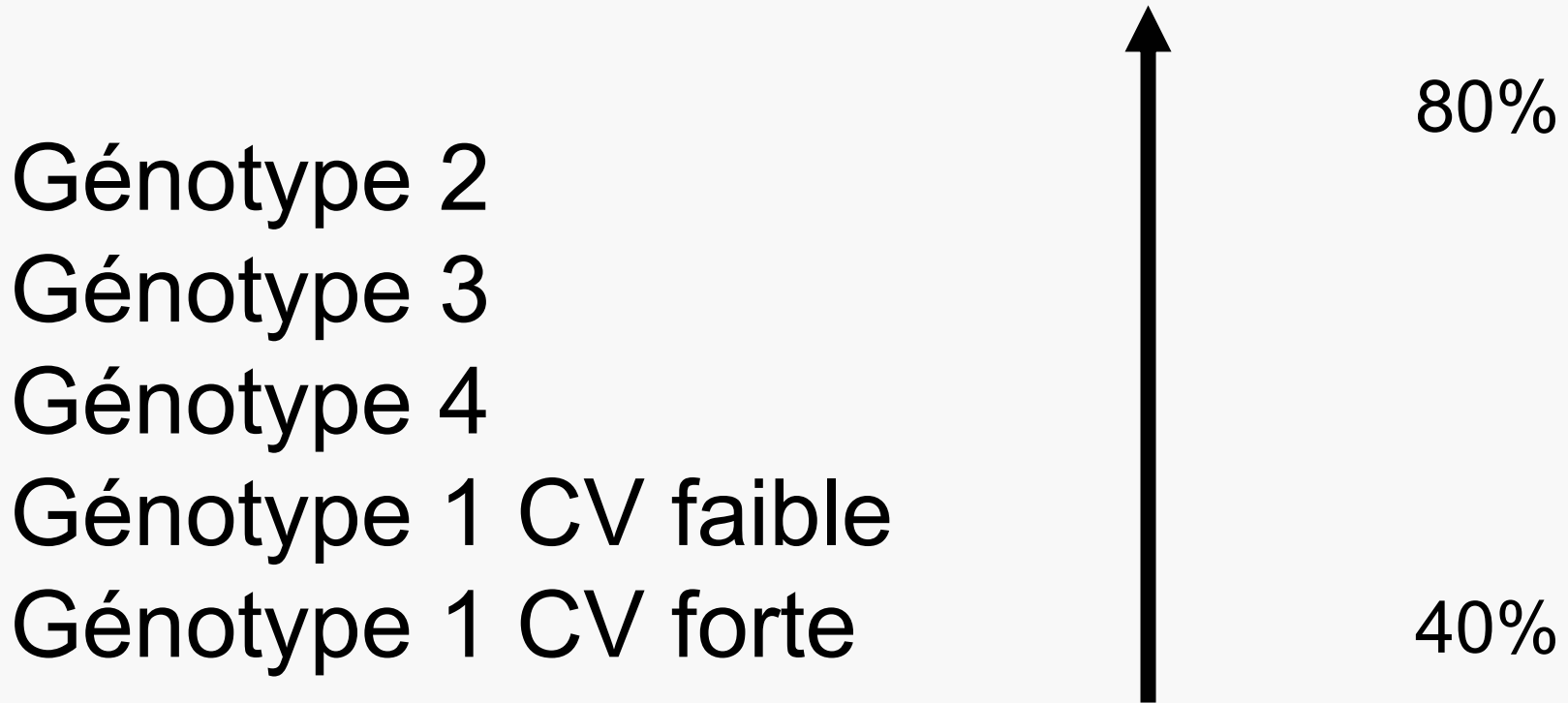
Cirrhose

Co-morbidités :

alcool

obésité

Résultats du Traitement (RVP)



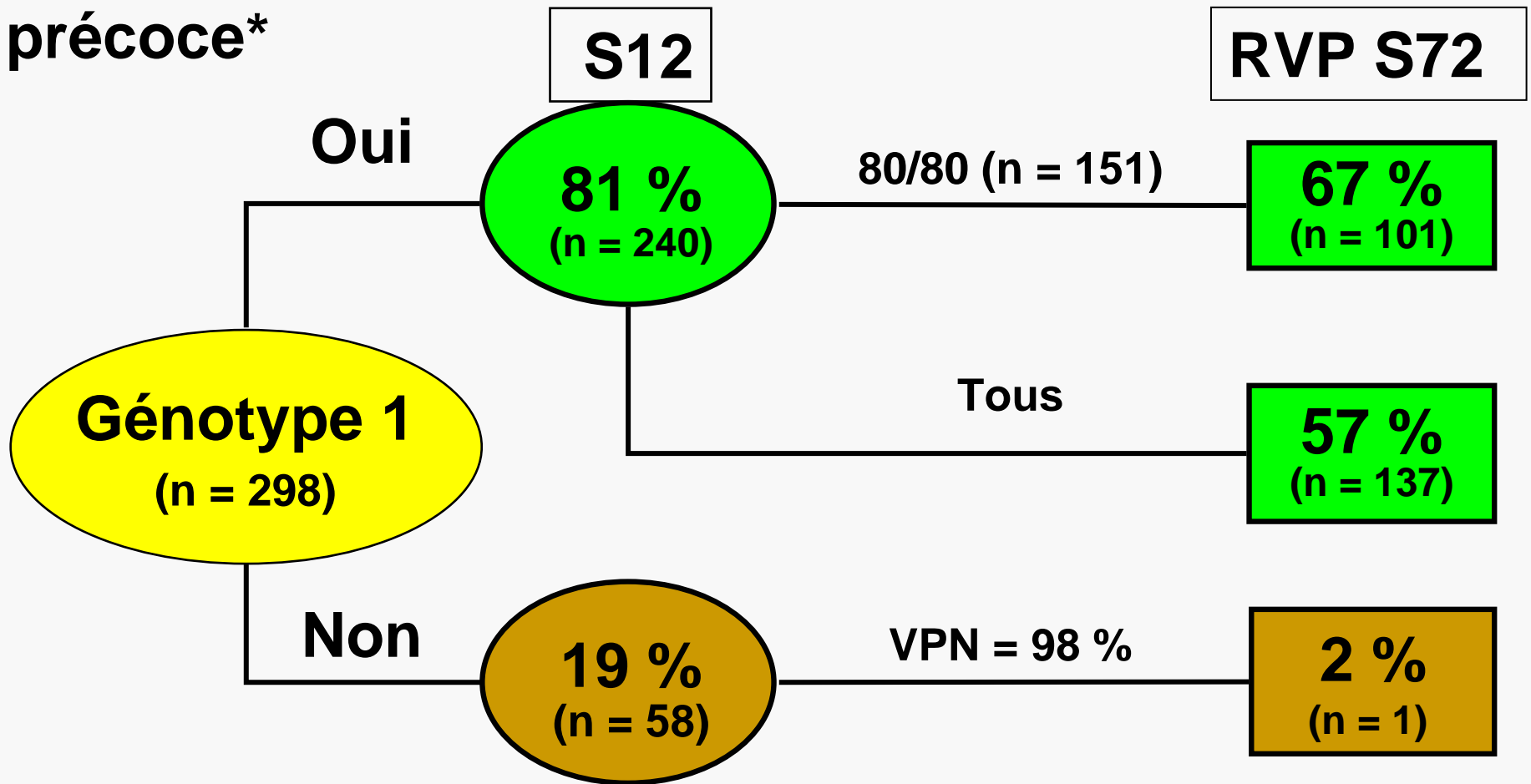
Prédire la réponse pendant le traitement

Réponse précoce

Observance

Peg-IFN + Ribavirine

Réponse virologique
précoce*



Sogni * Diminution de $2 \log_{10}$ de la charge virale ou PCR négative 20

3 - Effets secondaires du traitement

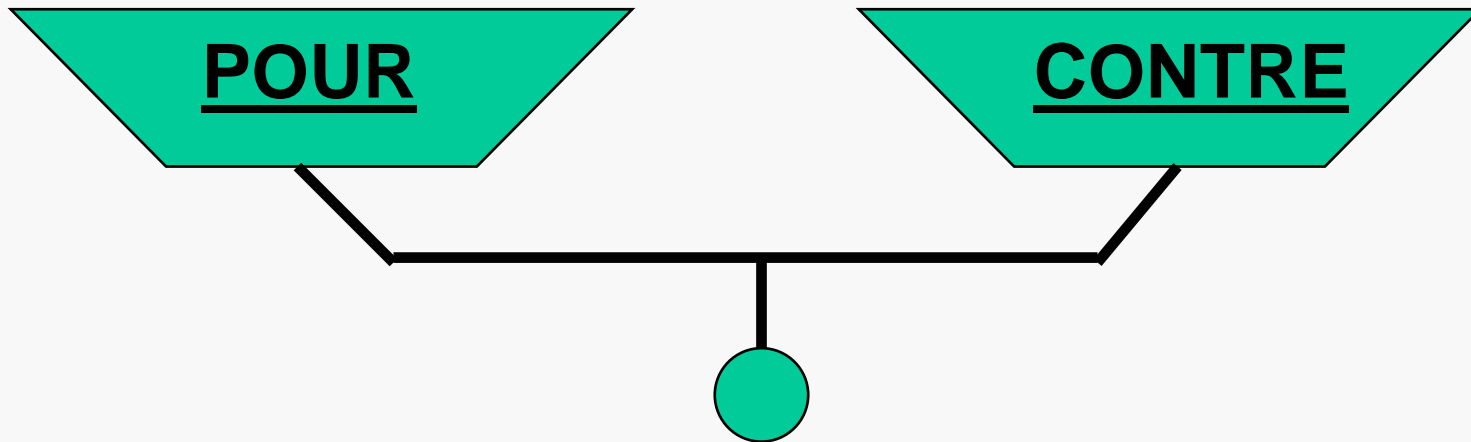
- Asthénie
- Syndrome pseudo grippal
- Céphalée
- Troubles digestifs
- Troubles cutanés
- Toux sèche

- Alopécie
- Anxiété, irritabilité
- Dépression, irritabilité
- Insomnie
- Troubles hématologiques (GR, GB, Plaquettes)

Décision de traiter : Fibrose

**SYMPTOMES
GENOTYPE
MOTIVATION
FIBROSE 2-4**

**EFFETS SECONDAIRES
TOLERANCE
COÛT
FIBROSE 0-1**



Bithérapie : Interféron pegylé + ribavirine

- Interféron pegylé (injection SC x 1/semaine) :
 - Alpha 2a = Pegasys® (Roche)
 - Alpha 2b = Viraferon-peg® (Schering-Plough)

+

- Ribavirine (cp matin et soir) :
 - Copegus® (Roche)
 - Rebetol® (Schering-Plough)

Génotypes 1 ou 4 : 48 semaines de traitement

Génotypes 2 ou 3 : 24 semaines de traitement

Bithérapie : Interféron pegylé + ribavirine

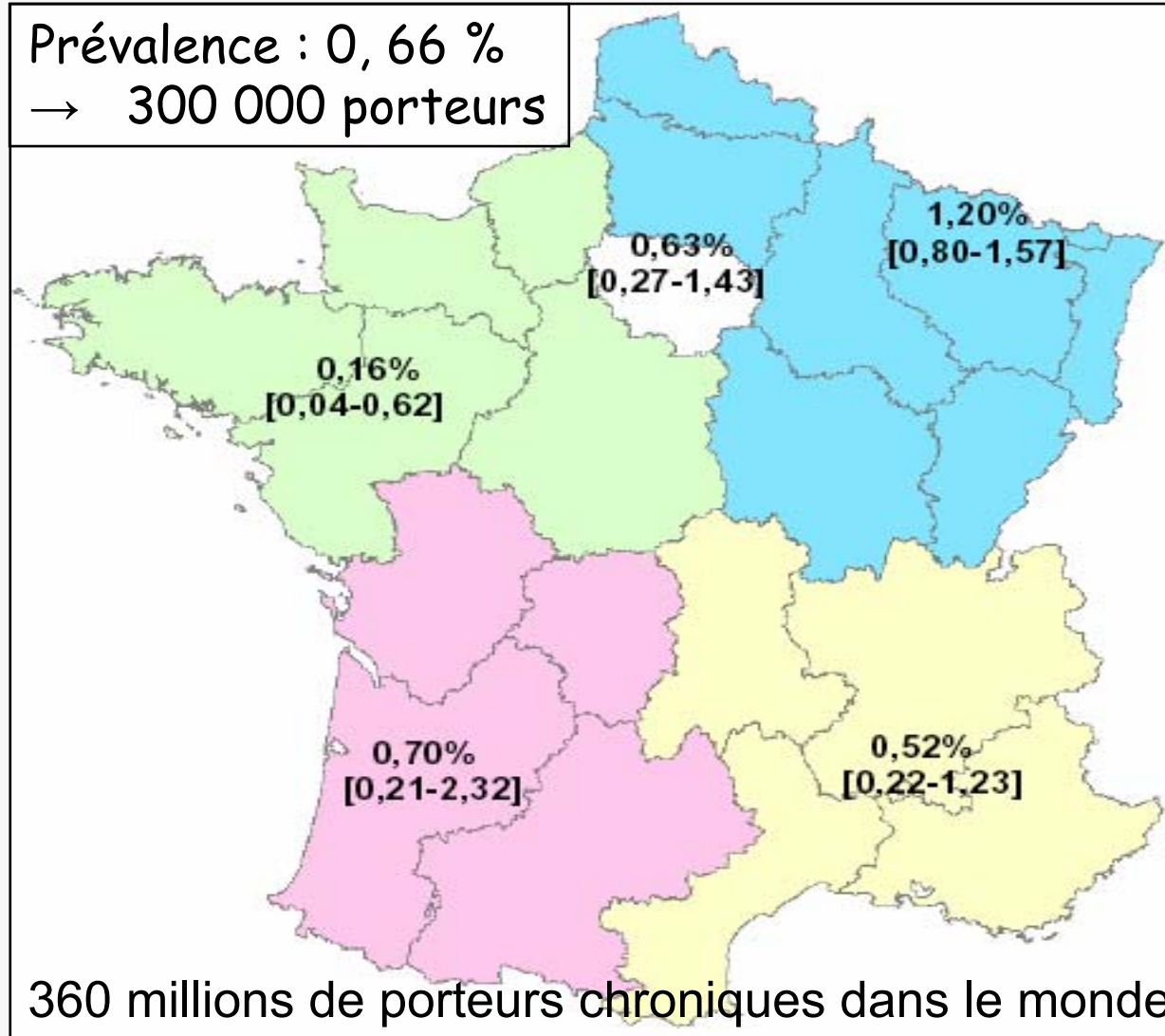
	Génotype 1 ou 4 Mauvais pronostic	Génotypes 2 ou 3 Bon pronostic
Pagasys*	180 µg/sem	180 µg/sem
ViraféronPeg*	1,5 µg/sem	1,0 µg/sem
Rébétol* ou Copégus*	1000 – 1200 mg/j	800 mg/j
Durée	48 sem	24 sem

Traitements associés

- Prise en charge d'une consommation excessive d'alcool
- Prise en charge d'une co-infection VIH (médicaments, immunité...)
- Prise en charge d'une insulino-résistance (diabète, obésité...)
- Vaccination antiVHB
- Vaccination antiVHA

Hépatite chronique B

AgHBs + : Prévalence en France



VHB : Médicaments disponibles

Médicaments autorisés pour le VHB	Autres médicaments à activité anti-VHB
IFN et PEG-IFN Lamivudine Adéfovir Entécavir Telbivudine (ATU 2006 ?) Clévudine (ATU 2007 ?)	Emtricitabine (FTC) Ténofovir FTC + Ténofovir

VHB : Médicaments avec AMM

Analogues nucléosidiques ou nucléotidiques	Interférons pégylés
Lamivudine (Zeffix*) Adéfovir (Hepsera*) Entécavir (Baraclude*)	Pégasys*
But : virosuppression Risques : résistances	But : séroconversion Risques : effets 2°
Traitement « à vie »	Traitement séquentiel

Hépatite chronique B

Décision thérapeutique (1)

3 facteurs à prendre en compte

**Gravité de la
maladie du foie**

**Chances de
guérison**

**Contre-
indications
Effets
secondaires**

Mais...

VHB : décision thérapeutique (2)

Pas de consensus

Evolution par poussée (réactivation...)

Co-infection VIH

Médicaments

Moins d'effets secondaires pour analogues

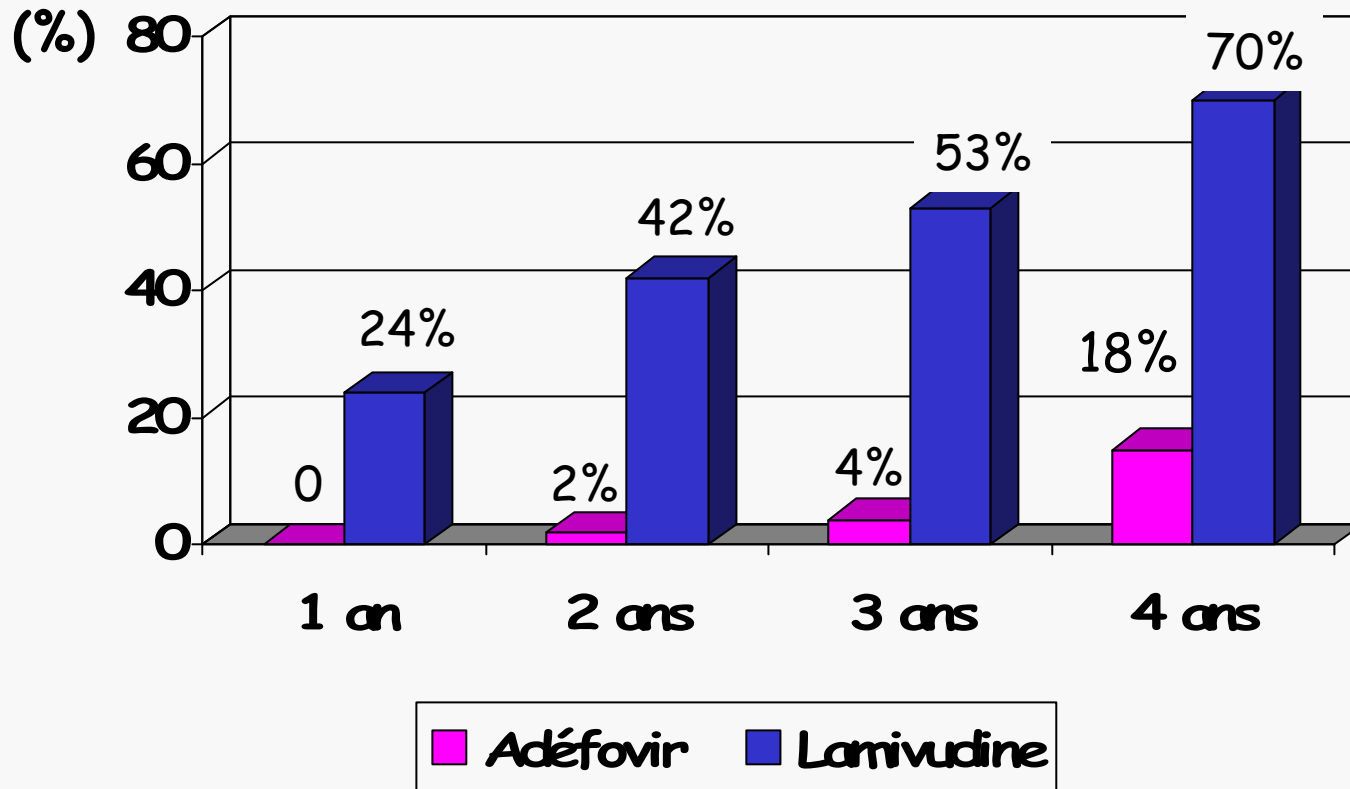
Mais résistances possibles

Niveau de charge virale (4 – 5 log)

Majorité des patients avec ADN-VHB pos et Ac antiHBe pos
(mutant pré-C)

Résistances du VHB

Adéfovir et Lamivudine

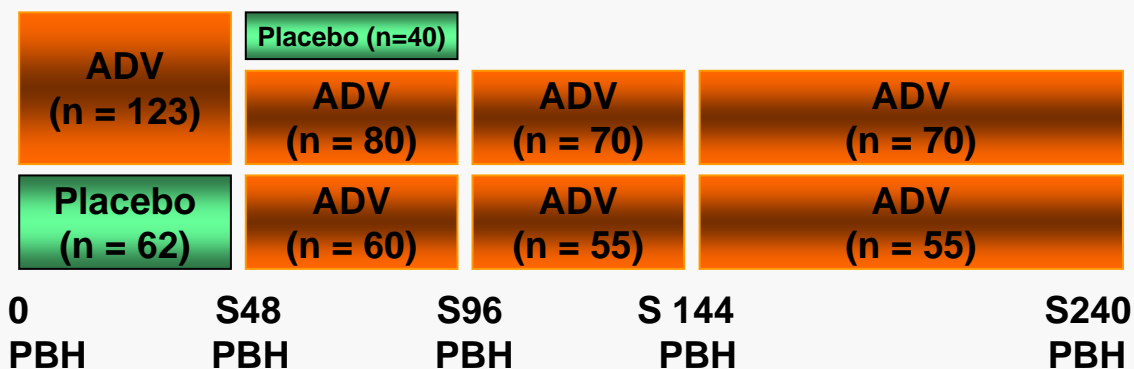


D'après Lai et al. *CID* 2003; Westland et al. *Hepatology* 2003;
Angus et al. *Gastroenterology* 2003; Qi et al. *EASL* 2004

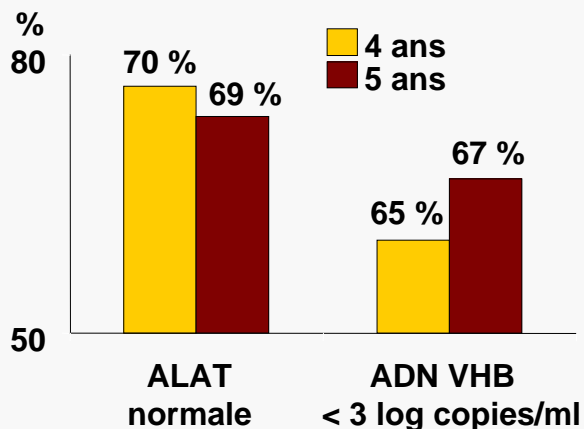
Sogni Locarnini *EASL* 2005

Adéfovir dipivoxil chez les patients AgHBe négatifs : Résultats à 5 ans

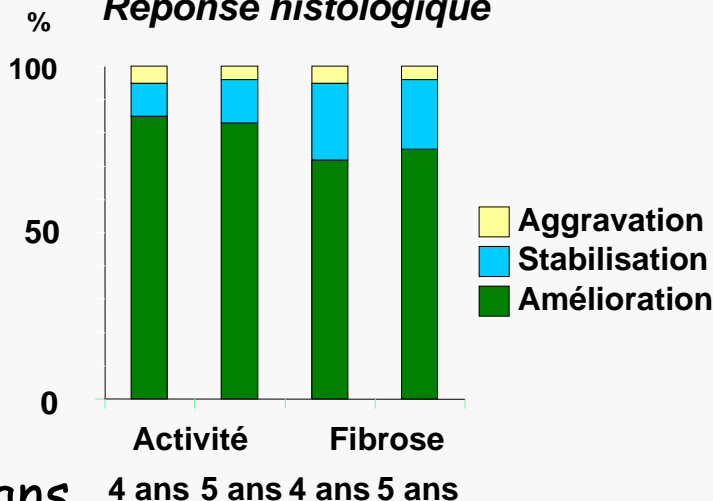
- Étude ouverte de cohorte, suivi à 5 ans des patients toujours dans l'étude après 2 ans de traitement par adéfovir



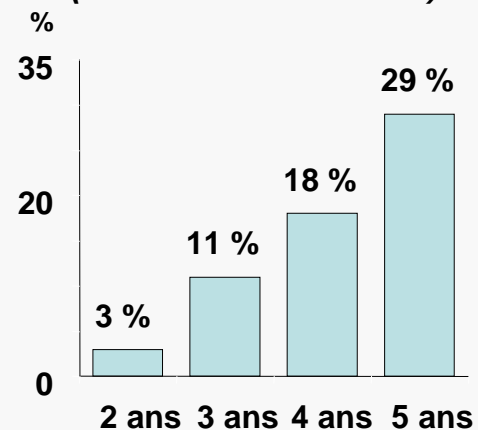
Réponse biochimique et virologique



Réponse histologique



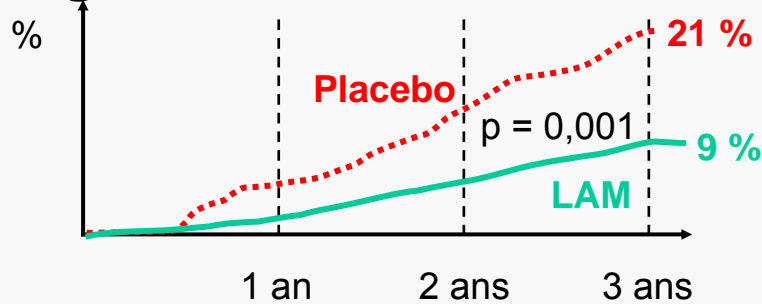
Résistance cumulée (rtN236T ou rtA181V)



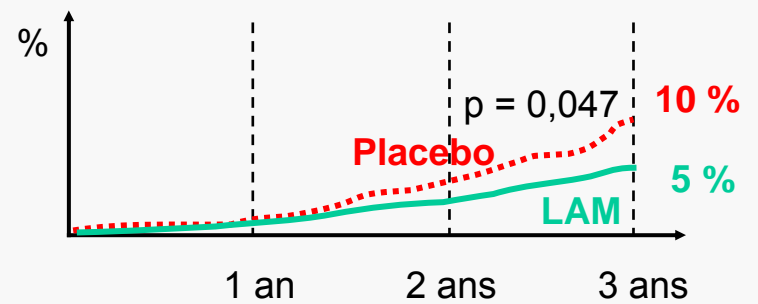
- Trois patients CHC à 5 ans
Sogni

Efficacité à long terme de la Lamivudine

Progression de la maladie



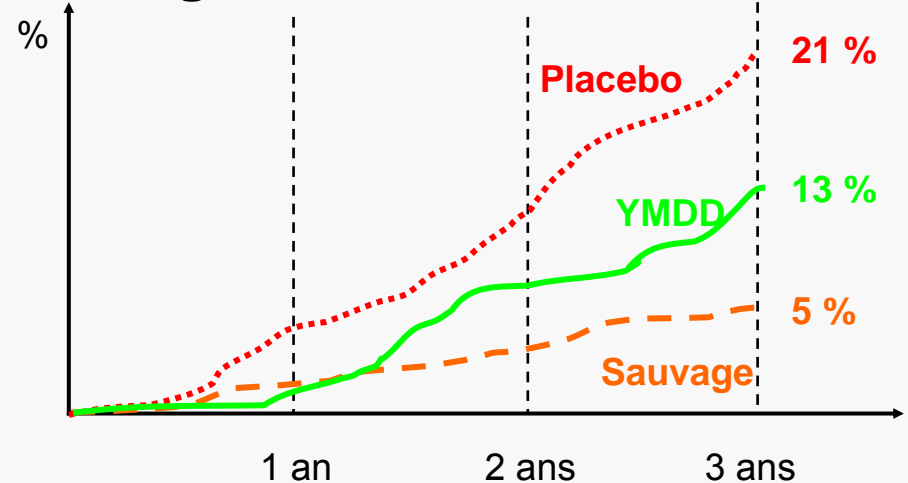
Survenue d'un CHC



Hépatites chroniques B sévères :

- Placebo : n = 215
- Lamivudine (100 mg/j) : n = 436
- YMDD : n = 209 (49 %)
- Virus AgHBe + : n = 221
- Résultats en ITT

Progression de la maladie



Stratégies de vaccination en France

- 1982 : Recommandation vaccination groupes à risque
- 1991 : Vaccination obligatoire personnels de santé
- 1992 : Recommandation OMS vaccination nourrissons et/ou pré-adolescents dans les pays faible endémicité
- 1995 : Intégration dans calendrier du nourrisson (+ rattrapage des pré-adolescents pendant 10 ans)
- 2002 : Recommandation vaccination systématique enfants < 13 ans, en privilégiant vaccination des nourrissons (avis CSHPF 08/03/2002)

Conférence de consensus (Paris, Sept. 2003) - Recommandations

Vaccination universelle des nourrissons

Programme de rattrapage des enfants et adolescents

Renforcement de la vaccination des sujets à risque

- Professionnels de santé
- Sujets avec partenaires sexuels multiples
- Toxicomanes
- Sujets contacts
- Contexte médical favorisant (dialyse)

Relance de la polémique (Sept. 2004)

Vaccin VHB et affection démyélinisante

Source	Pays	Ans	N cas / n témoins	Risque relatif (IC 95%)
Pitié-Salpêtrière	France	1996	121 / 121	1,7 (0,8-3,7) à 2 mois 1,5 (0,5-5,3) à 6 mois
18 services de neurologie	France	1998	242 / 407	1,8 (0,7-4,6)
GPRD	G.B.	1998	520 / 2505	1,4 (0,8-2,4) à 2 mois 1,6 (0,6-3,9) à 12 mois
Zipp et al.	U.S.A.	1999	27.229 / 107.469	1,3 (0,4-4,8) à 6 mois
Sadovnick et al.	Canada	2000	288.657 / 289.651	0,6
Ascherio et al.	USA	2001	192 / 534 + 111	0,9 (0,5-1,6) à 2 ans
Confavreux et al.	Europe	2001	643 en cross-over	0,67 (0,20-2,17) à 2 mois
DeStefano et al.	USA	2003	440 / 950	0,9 (0,6-1,5)
Hernan et al.	G.B.	2004	163 / 1604	3,1 (1,5-6,3)

Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques : état des lieux (Paris – 9 novembre 2004)

**Rapport d'orientation de la commission d'audition
(finalisé et rendu public le 24 novembre 2004)**



Stratégies et actions

Pertinence confirmée des stratégies préconisées en 2003

Nourrissons : vaccination universelle recommandée

Enfants et pré-adolescent : programme de rattrapage

Population à risque :

Nouveau-né de mère Ag HBs + : séro-vaccination obligatoire

Personnel de santé : obligation d'immunisation

Sujets à risque (situation ou comportement à risque):

Tenir compte du bénéfice collectif et du bénéfice individuel

En l'absence de données définitives sur le risque de la vaccination, attention à l'évaluation de son bénéfice chez les adultes issus de famille avec cas de SEP avérés, car susceptibilité familiale connue.

Vaccination contre l'hépatite B

Couverture vaccinale enfants	2004
France	28 %
Belgique	65 %
Allemagne	81 %
Italie	95 %
Espagne	97 %
USA	92 %
Papouasie Nouvelle Guinée	45 %
Madagascar	61 %
Algérie	81 %
Maroc	95 %
Tunisie	95 %

Couverture vaccinale des enfants en France

