

Diplôme Universitaire d'Infectiologie, Chimiothérapie Anti-Infectieuse,
et Vaccinologie



Le traitement des hépatites virales B et C

Dr Laurent COTTE
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Croix-Rousse - Lyon

Décès de cause infectieuse dans le monde (2000)

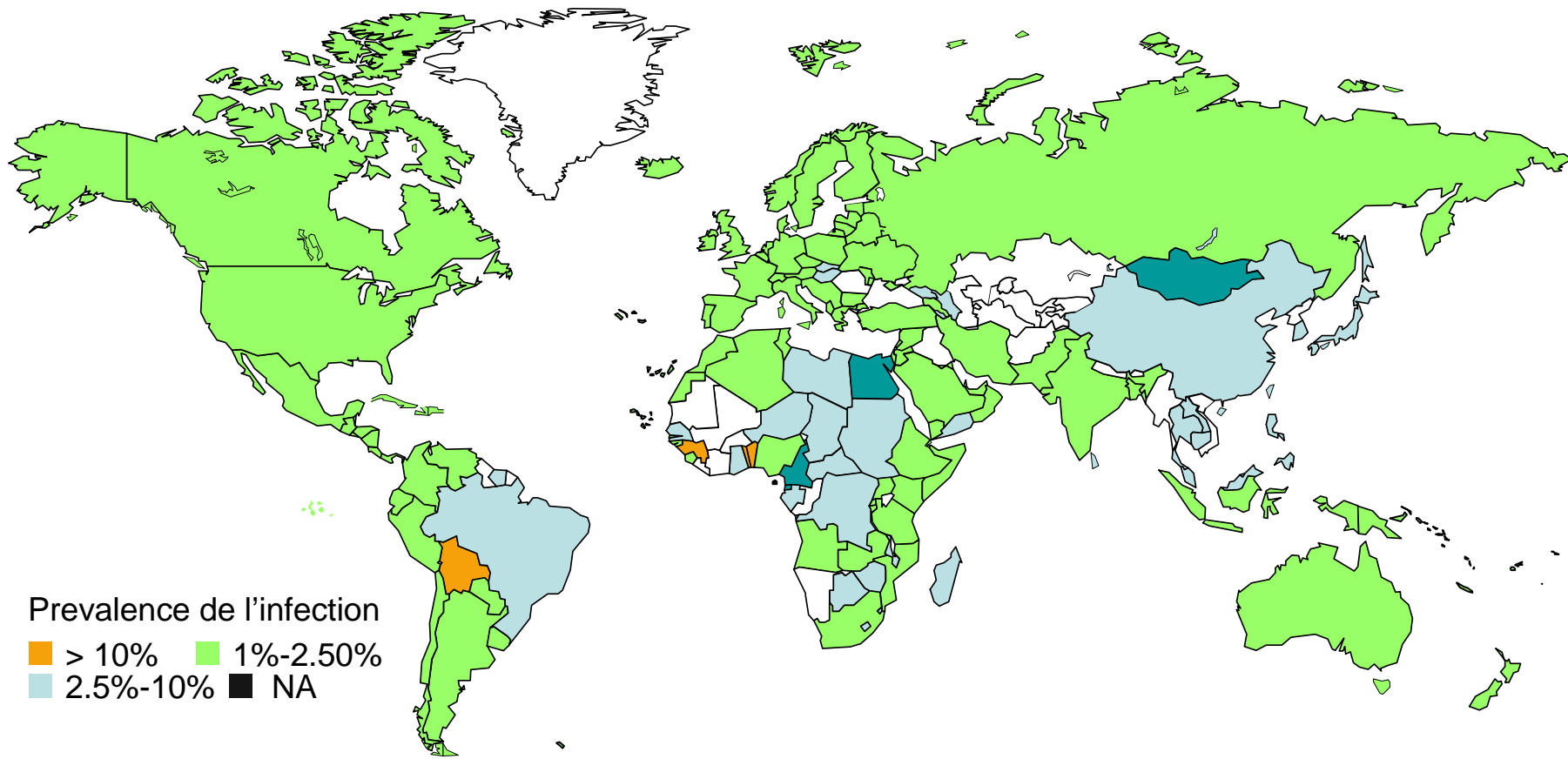
Maladie	Décès / an
Infections respiratoires	~ 3.5 millions
SIDA	~ 3.0 millions
Diarrhées infectieuses	~ 2.2 millions
Tuberculose	~ 2.0 millions
Paludisme	~ 1-3 millions
Rougeole	~ 888,000
Hépatite B	~ 500,000-750,000
Coqueluche	~ 355,000
Tétanos néonatal	~ 300,000
Hépatite C	~ 250,000

VHC

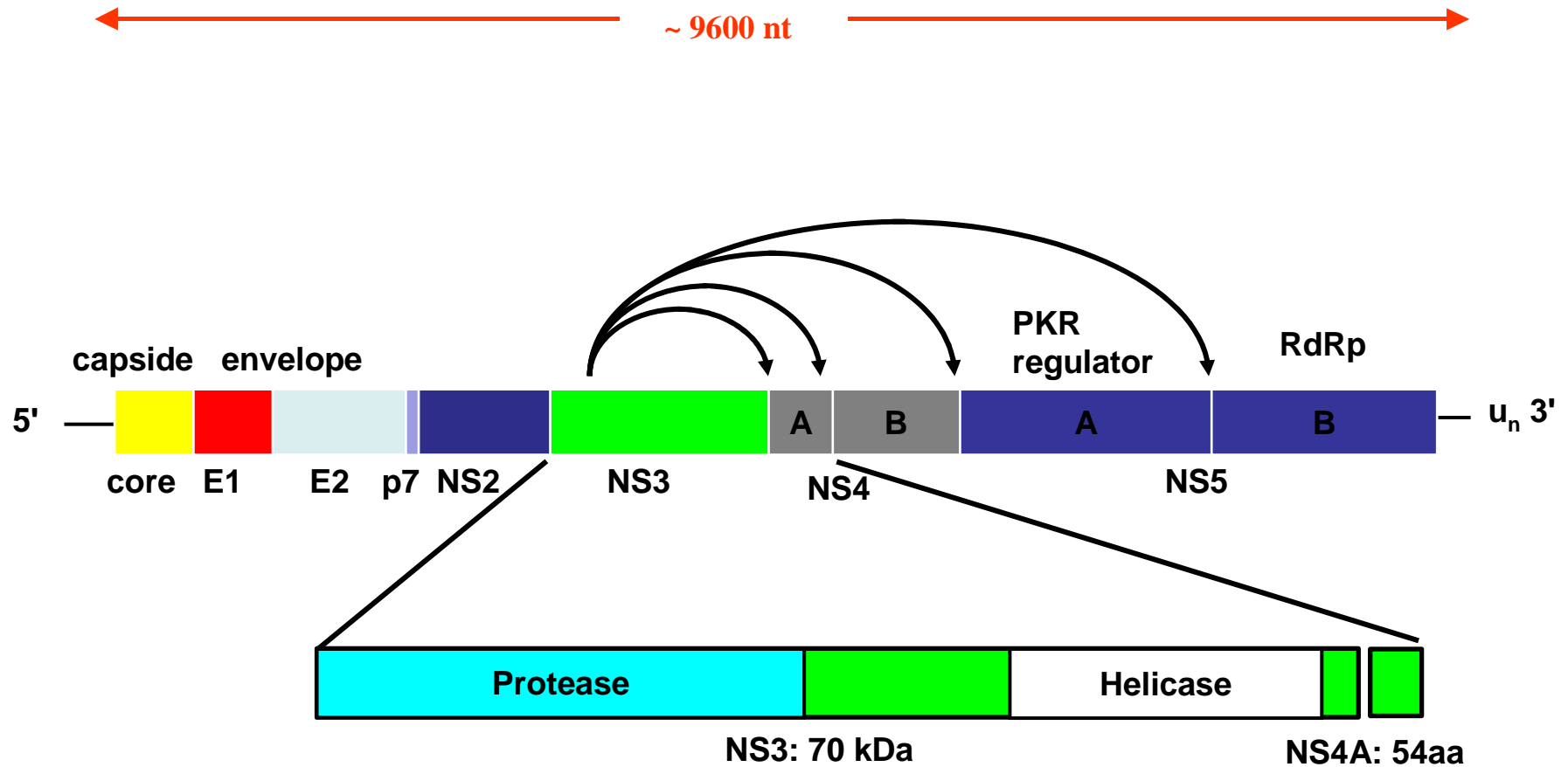


170 millions de personnes infectées par le VHC

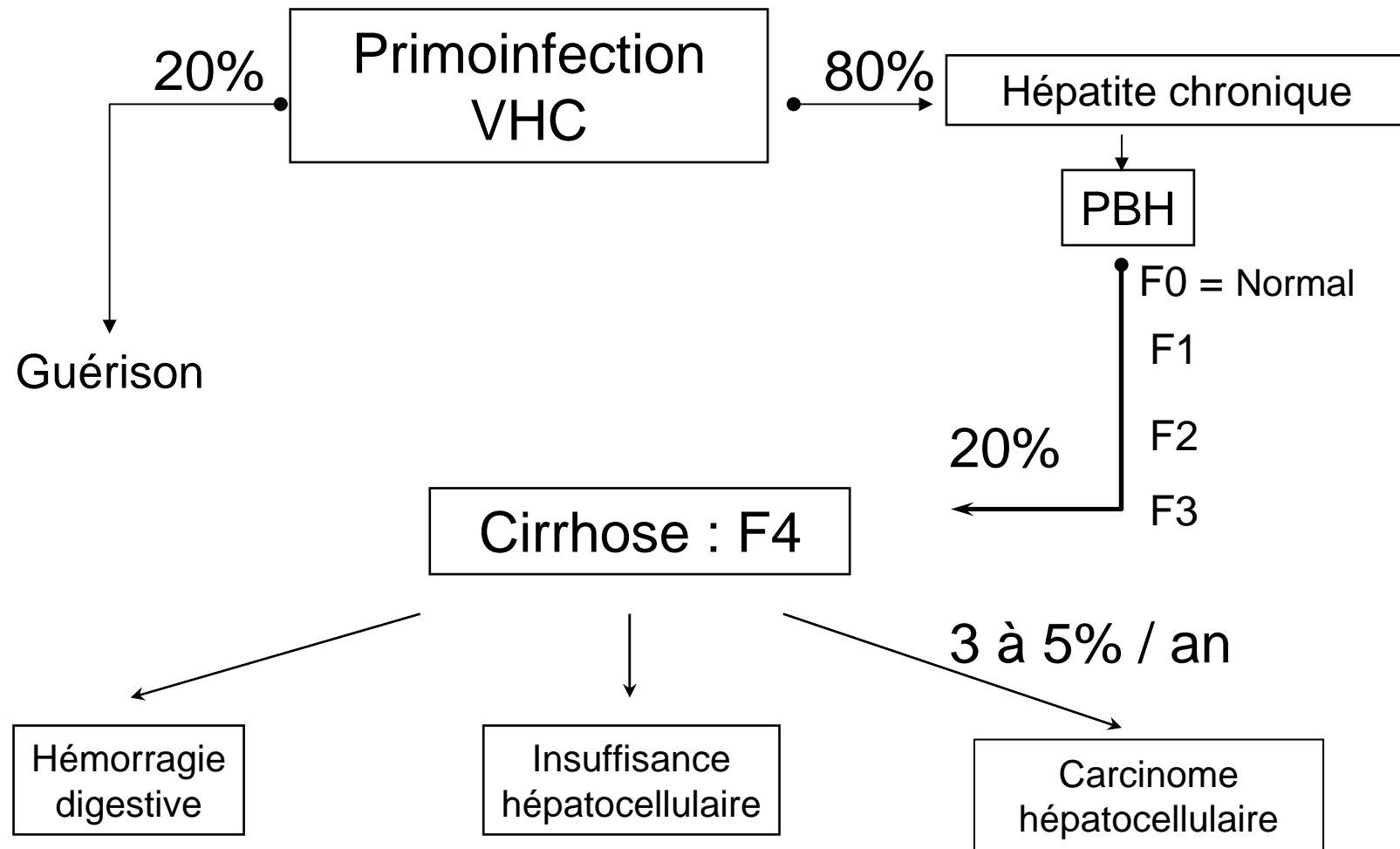
3-4 millions de nouveaux cas / an



Le génome du VHC

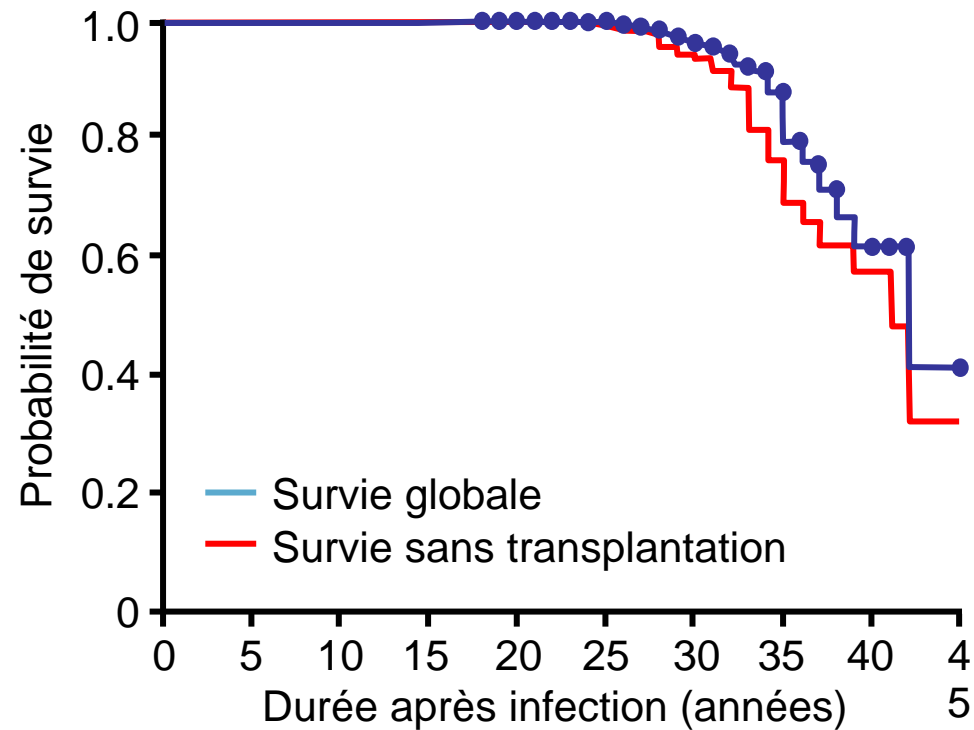


Hépatite C : histoire naturelle



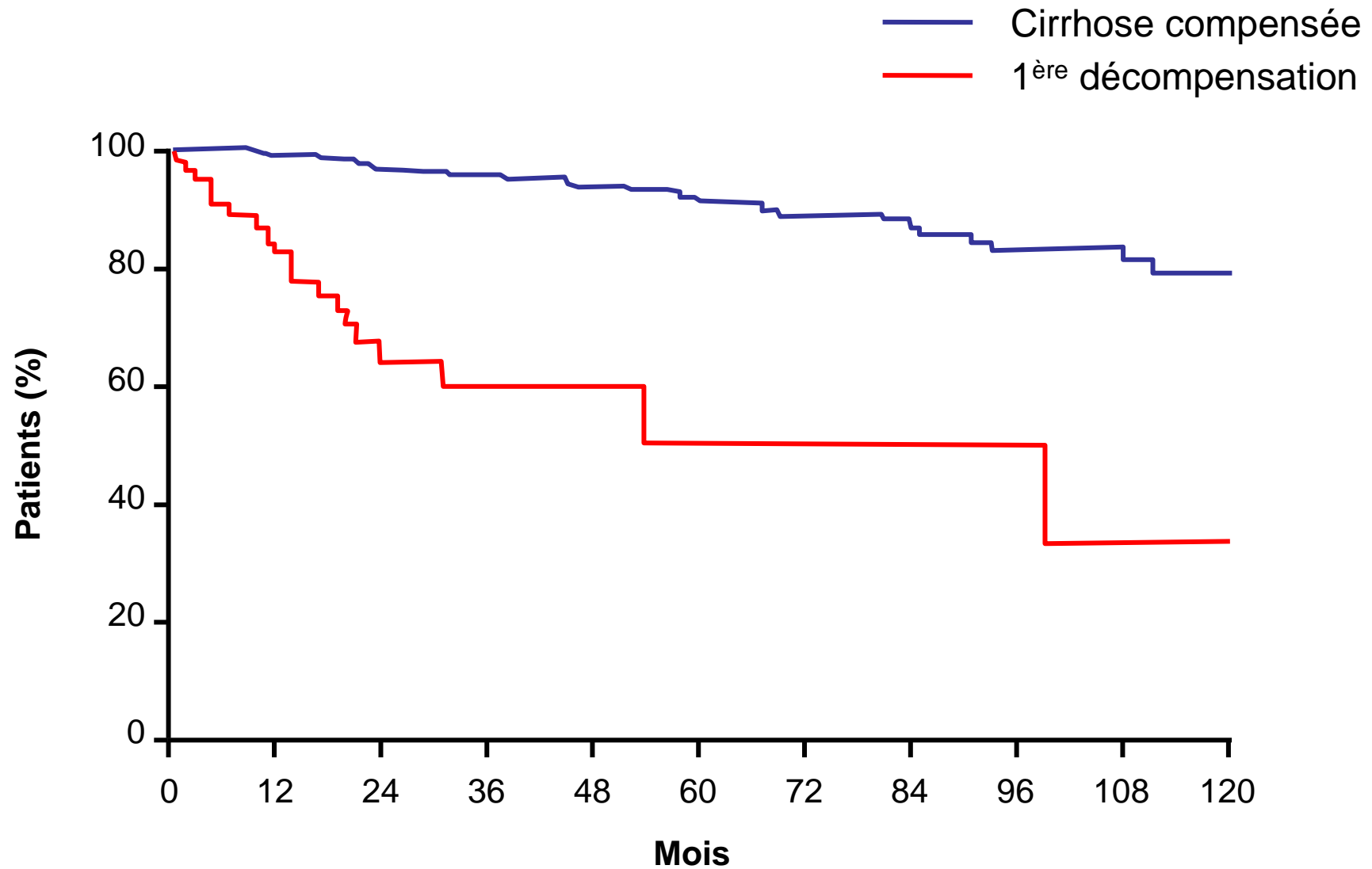
Histoire naturelle de l'Hépatie C

485 donneurs de sang infectés en Autriche dans les années 1970 (suivi moyen 31 ans)



- 1^{ère} transplantation hépatique : 18 ans après infection
- 1^{er} décès 28 ans après infection

Survie au stade de cirrhose



Facteurs associés à la progression vers la cirrhose chez les patients VHC

Associés avec certitude

- Stade de fibrose
- Age (durée d'infection)
- Alcool > 50g/j
- Homme
- Nécrose
- IMC, Stéatose, diabète

- VIH
- CD4 < 200/mm³

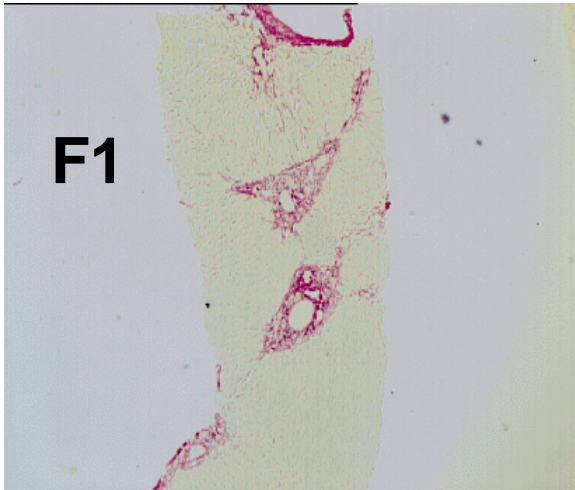
Associés sans certitude

- Inflammation
- Hémochromatose
- Cigarette, Cannabis
- Alcool < 50g/j
- Schistosomiase, VHB
- Transplantation
- Génotype 3

Non associés

- CV VHC (sérum, foie)
- Génotype non-3
- Mode de contamination

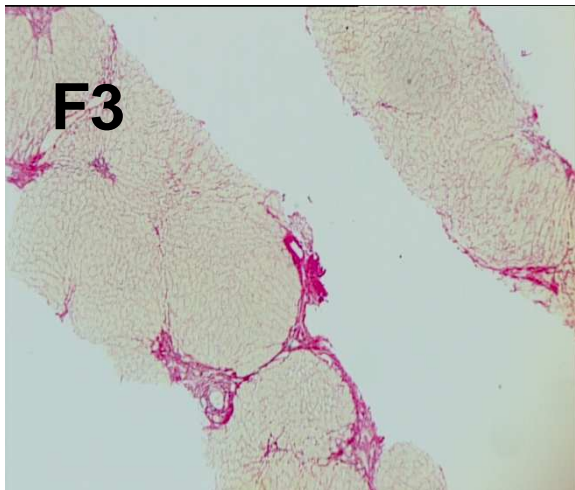
Biopsie hépatique : score METAVIR



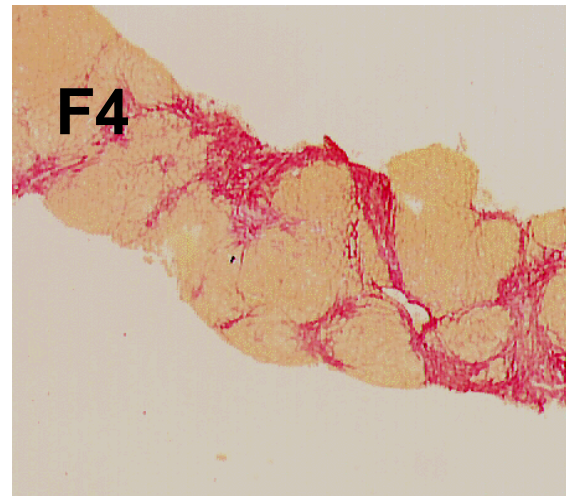
Fibrose portale sans septa



Fibrose portale + septas

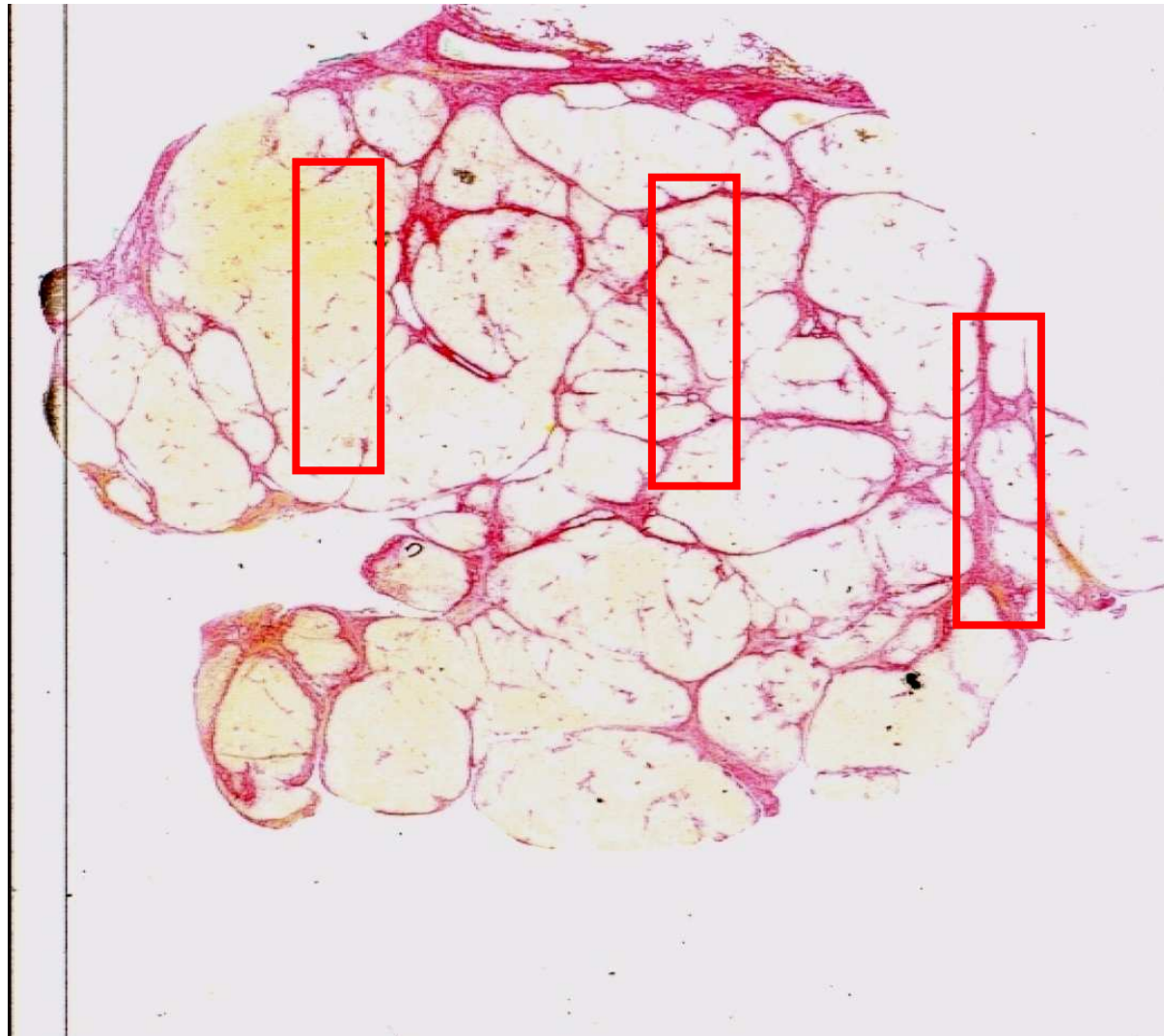


Fibrose septale

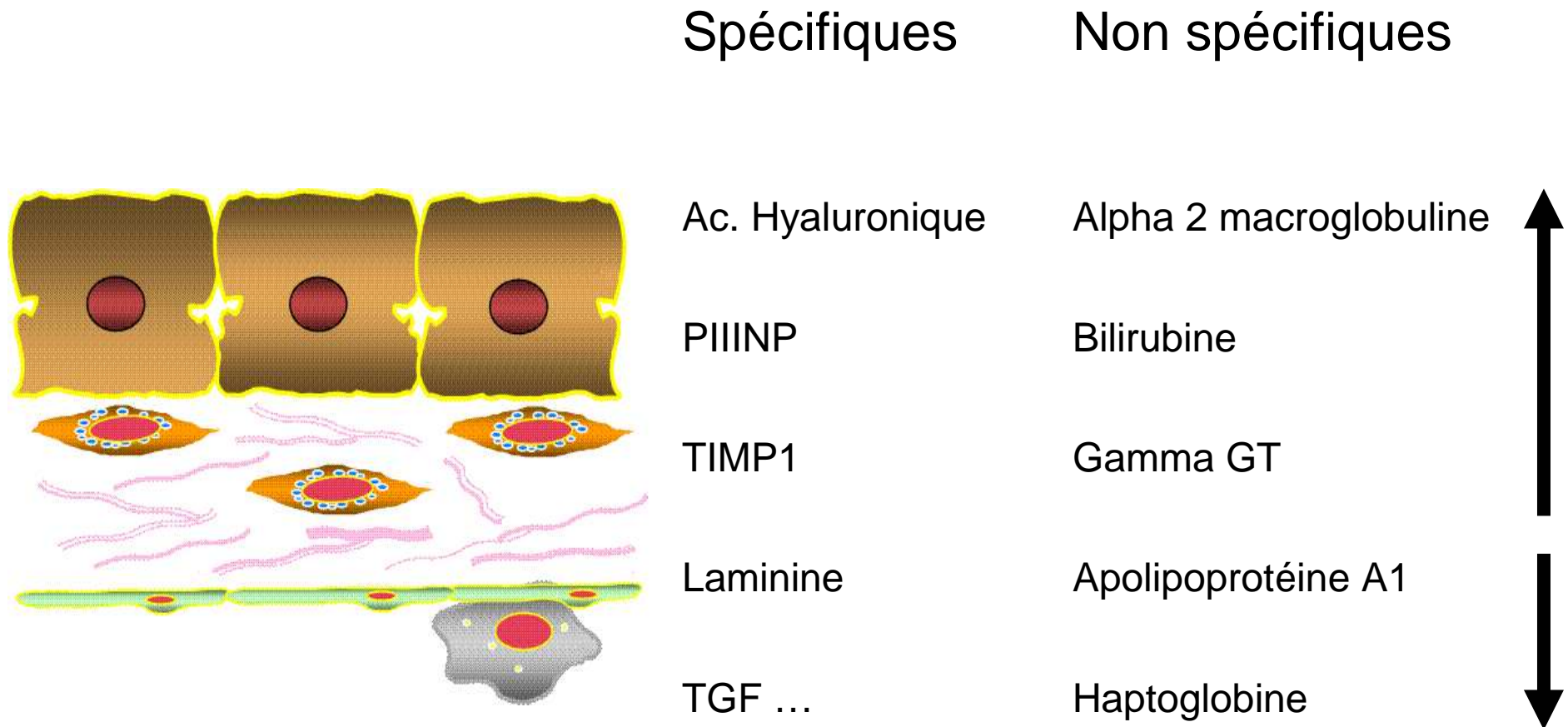


Cirrhose

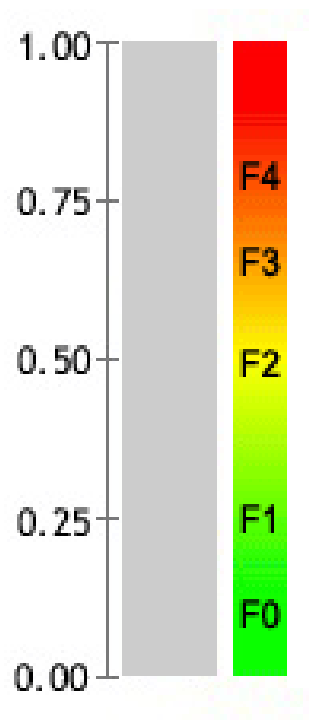
Biopsie hépatique : effet de l'échantillonnage



Marqueurs biologiques de la fibrose

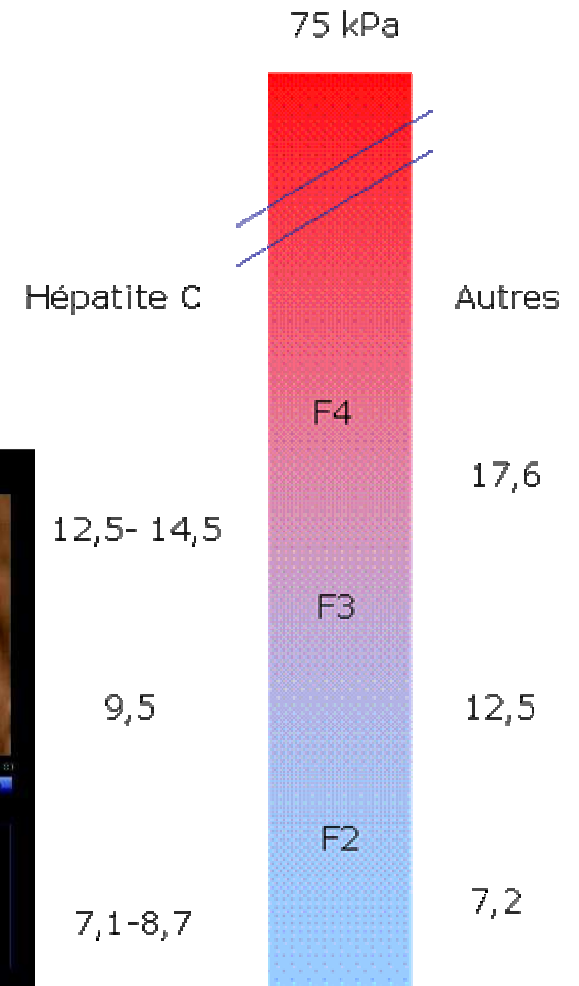


Evaluation de la fibrose : Fibrotest®

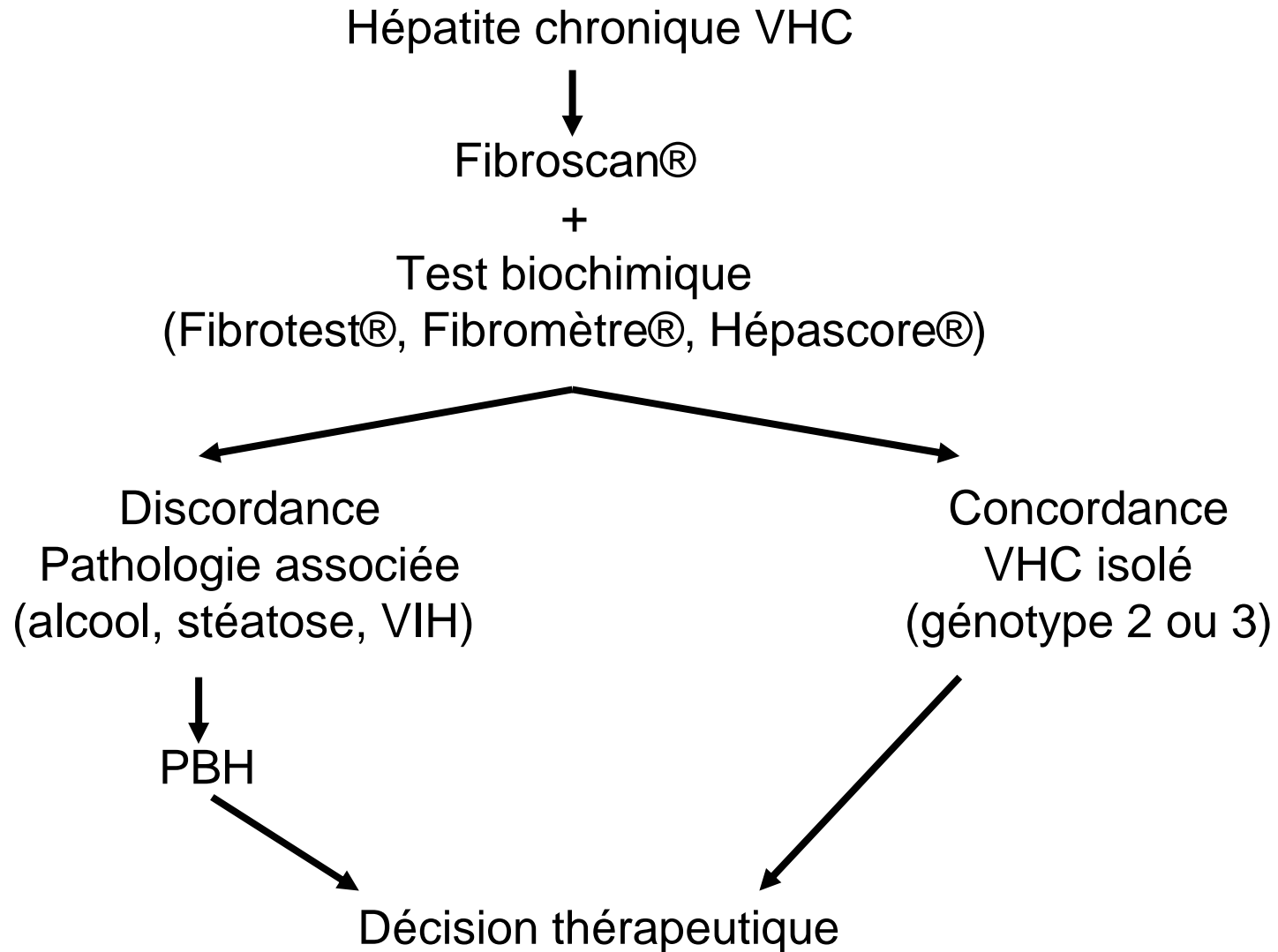


FibroTest	METAVIR <i>Stade de fibrose estimé</i>	Knodell <i>Stade de fibrose estimé</i>	Ishak <i>Stade de fibrose estimé</i>
0.75-1.00	F4	F4	F6
0.73-0.74	F3-F4	F3-F4	F5
0.59-0.72	F3	F3	F4
0.49-0.58	F2	F1-F3	F3
0.32-0.48	F1-F2	F1-F3	F2-F3
0.28-0.31	F1	F1	F2
0.22-0.27	F0-F1	F0-F1	F1
0.00-0.21	F0	F0	F0

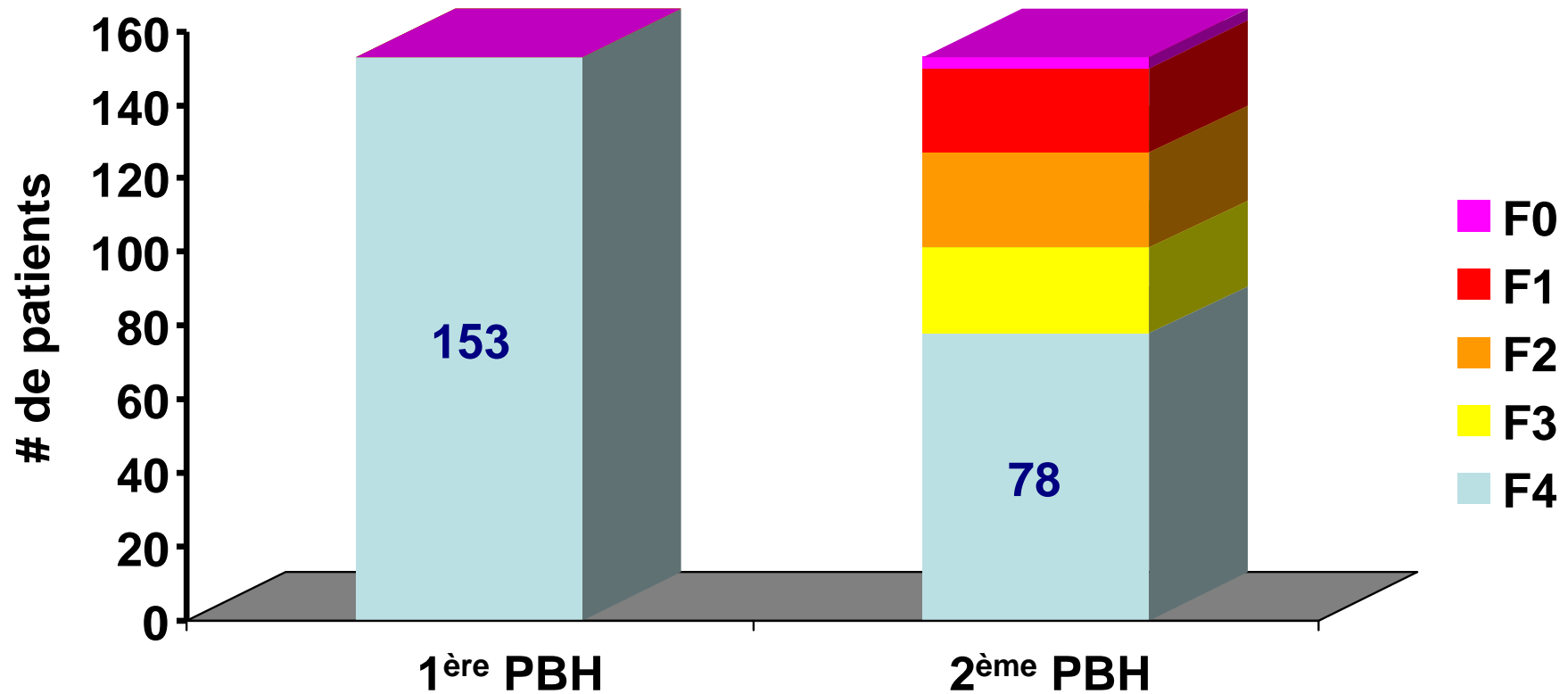
Evaluation de la fibrose : Fibroscan®



Démarche d'évaluation de la fibrose (ANAES 2009)

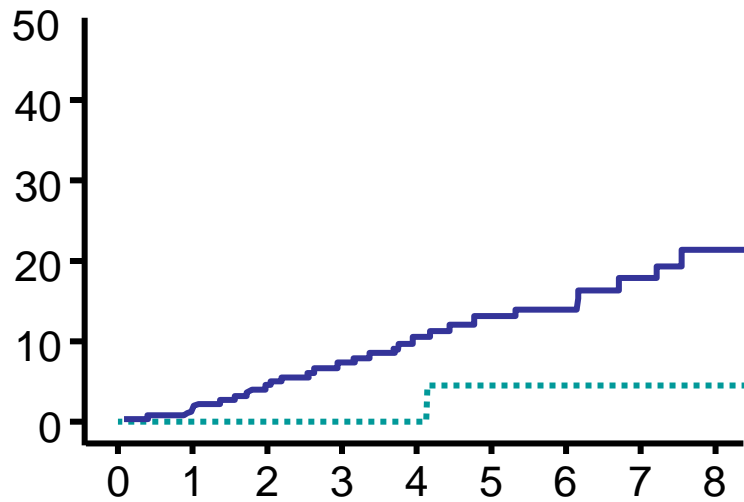


Réversibilité de la cirrhose après guérison de l'hépatite



Survie en fonction de la réponse au Trt

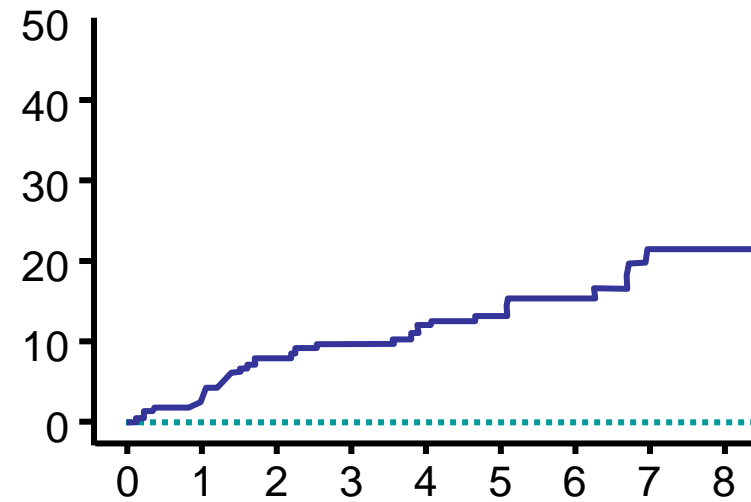
Décès d'origine hépatique



Années

RVS -	At risk	337	261	192	160	124	95	79	49	31
	Events	0	5	11	16	20	24	25	28	30
RVS +	At risk	142	76	48	35	25	14	8	6	5
	Events	0	0	0	0	0	1	1	1	1

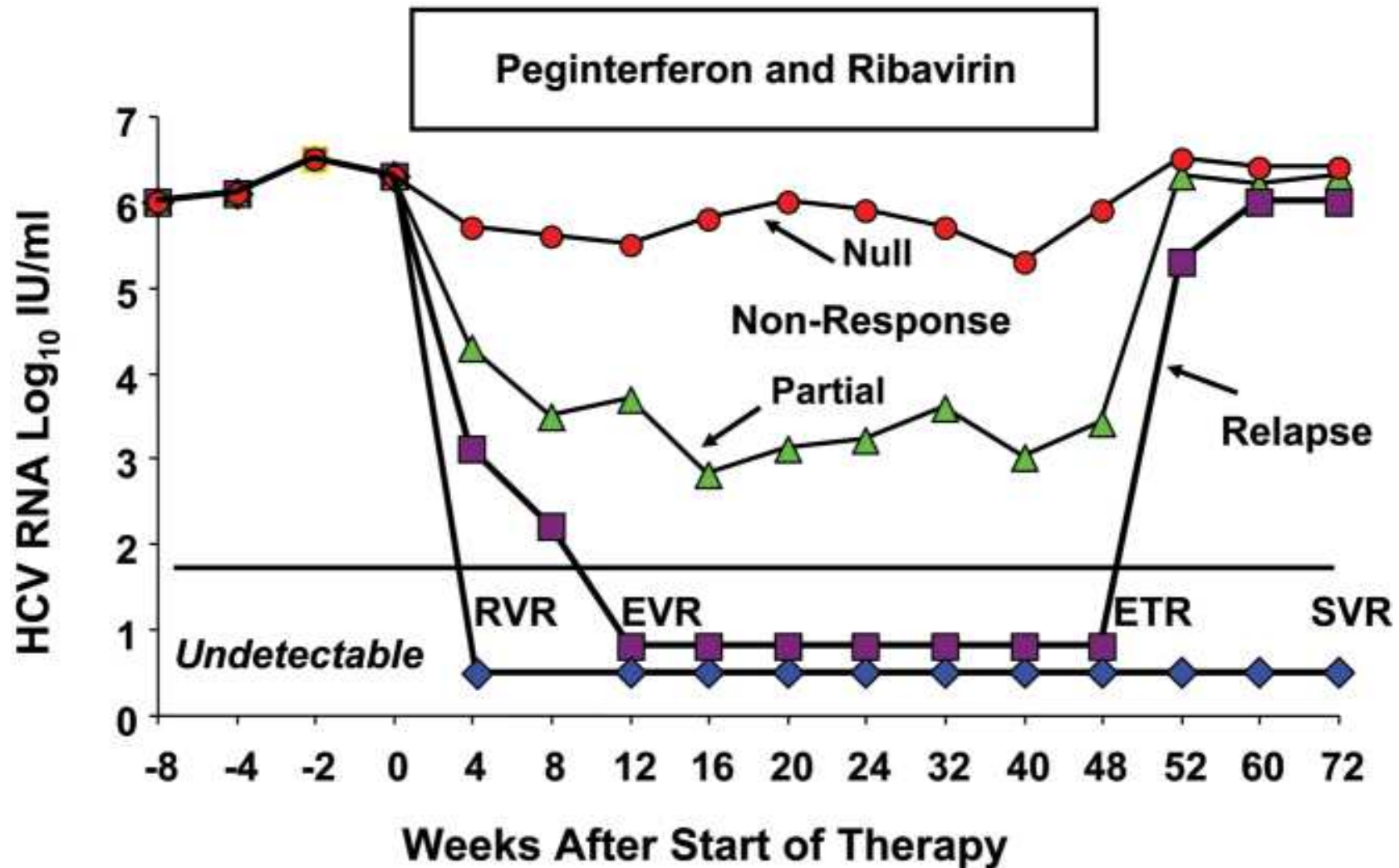
IHC



Années

	At risk	337	256	183	155	121	92	74	44	27
	Events	0	8	21	24	27	29	31	35	35
	At risk	142	76	48	35	25	14	8	6	5
	Events	0	0	0	0	0	1	1	1	1

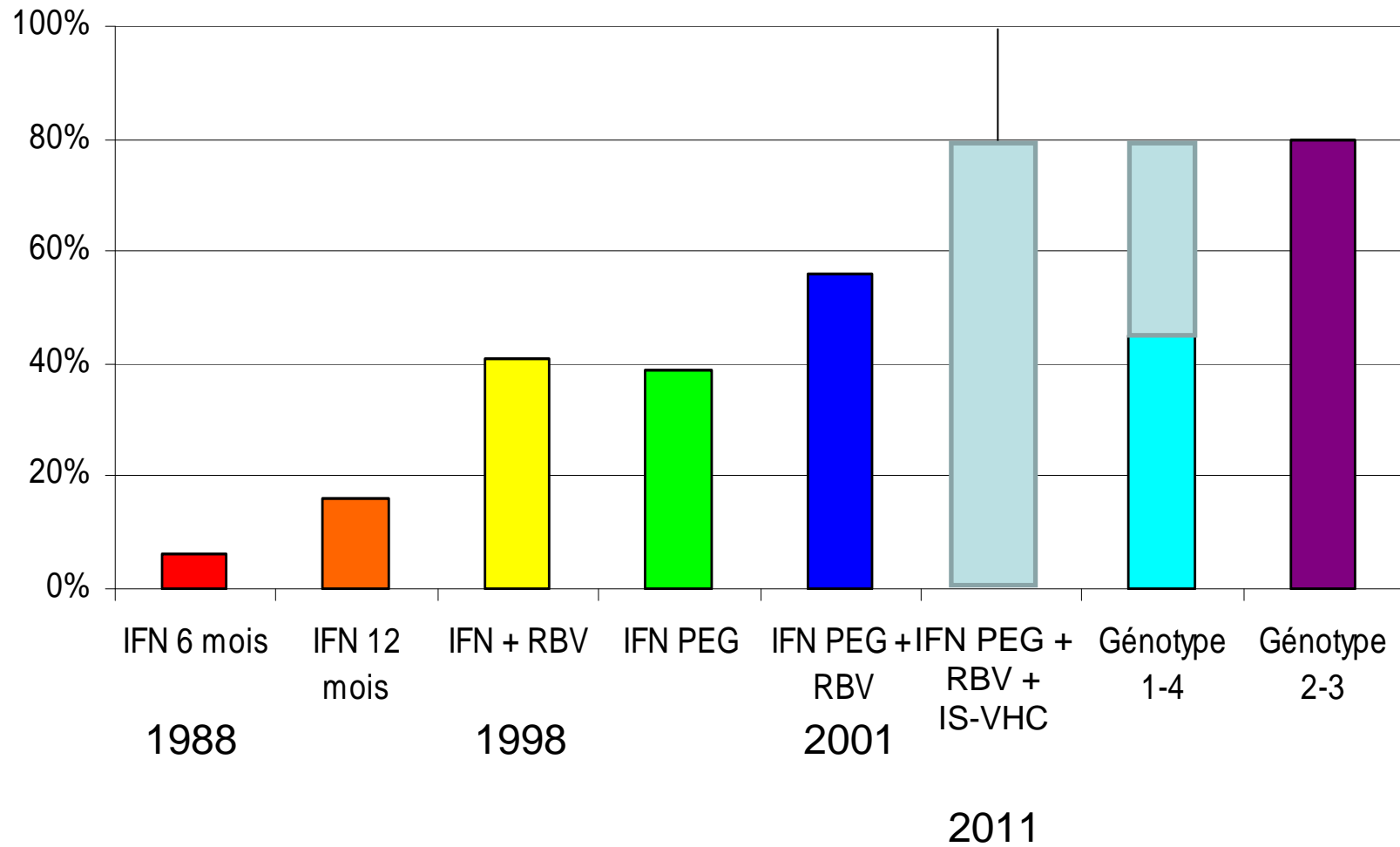
Traitement de l'hépatite C : terminologie (1)



Traitement de l'hépatite C : terminologie (2)

Réponse	Définition
Réponse Virologique Rapide	ARN < seuil à S 4
Réponse Virologique Précoce	ARN > seuil à S 4 ARN < seuil à S 12
Réponse Virologique Retardée	↘ ARN > 2 log à S 12 ARN < seuil S 24
Réponse Virologique en fin de Trt	ARN < seuil à S 24 ou S 48
<u>Réponse Virologique Soutenue</u>	ARN < seuil 6 mois après l'arrêt du Trt
Rebond	Réapparition ARN sous Trt
Rechute	Réapparition ARN après l'arrêt du Trt
Non répondeur	ARN > seuil à S 24
Répondeur partiel	↘ ARN ≥ 2 log mais ARN > seuil à S 24
Répondeur nul	↘ ARN < 2 log à S 24

Probabilité de guérison sous Trt de l'hépatite C



Facteurs associés à la réponse au traitement

Hôte

Age

Sexe masculin

Race noire

Syndrome métabolique, insulino-résistance

Carence en Vitamine D

Alcool, toxicomanie active

Coinfection VIH (CD4 < 350/mm³)

Fibrose F3-4

Statut IL28B

Virus

Génotype 1, 4

ARN VHC > 400-800 000 UI

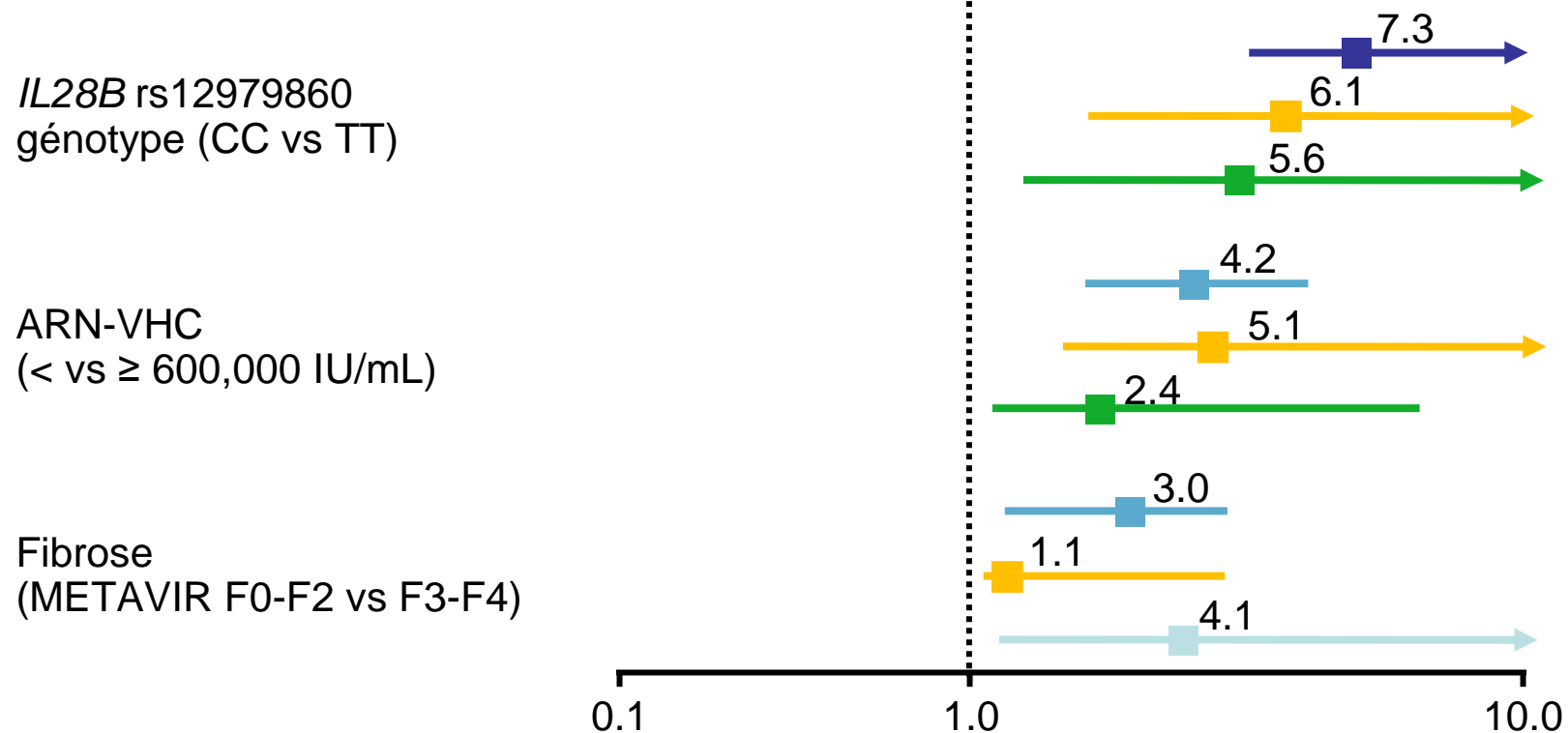
Impact du génotype IL28B sur la RVS

Patients genotype 1 naïfs traités par PegIFN + RBV

■ Caucasiens (n = 871) ■ Noirs (n = 191) ■ Hispaniques (n = 75)

Facteurs associés avec RVS

Odds Ratio (95% CI)



Hépatite chronique VHC : indications thérapeutiques

Indications couramment retenues

≥ 18 ans

ARN VHC +

F3-4 : traitement rapide

F2 : indication thérapeutique ++

F0-1 : prendre en compte âge, sexe, syndrome métabolique, motivation

Maladie hépatique compensée

Paramètres hématologiques et biochimiques (créatinine) acceptables

Demandeur de traitement

Absence de contre-indication

Trt individualisé

Echec antérieur à IFN, IFN-RBV ou PEG-IFN seul (non-répondeurs et rechuteurs)

Toxicomanie ou alcoolisme (sevrage > 6 mois, substitution)

Maladie rénale chronique

Cirrhose décompensée

Transplantation hépatique

< 18 ans

VIH

Hépatite C aiguë

Hépatite chronique VHC : contre-indications au Trt

Dépression majeure +++

Transplantation d'organe

Hépatite auto-immune, sarcoïdose, pathologie auto-immune non contrôlée

Maladie thyroïdienne non traitée

Grossesse, désir de grossesse, refus de contraception +++

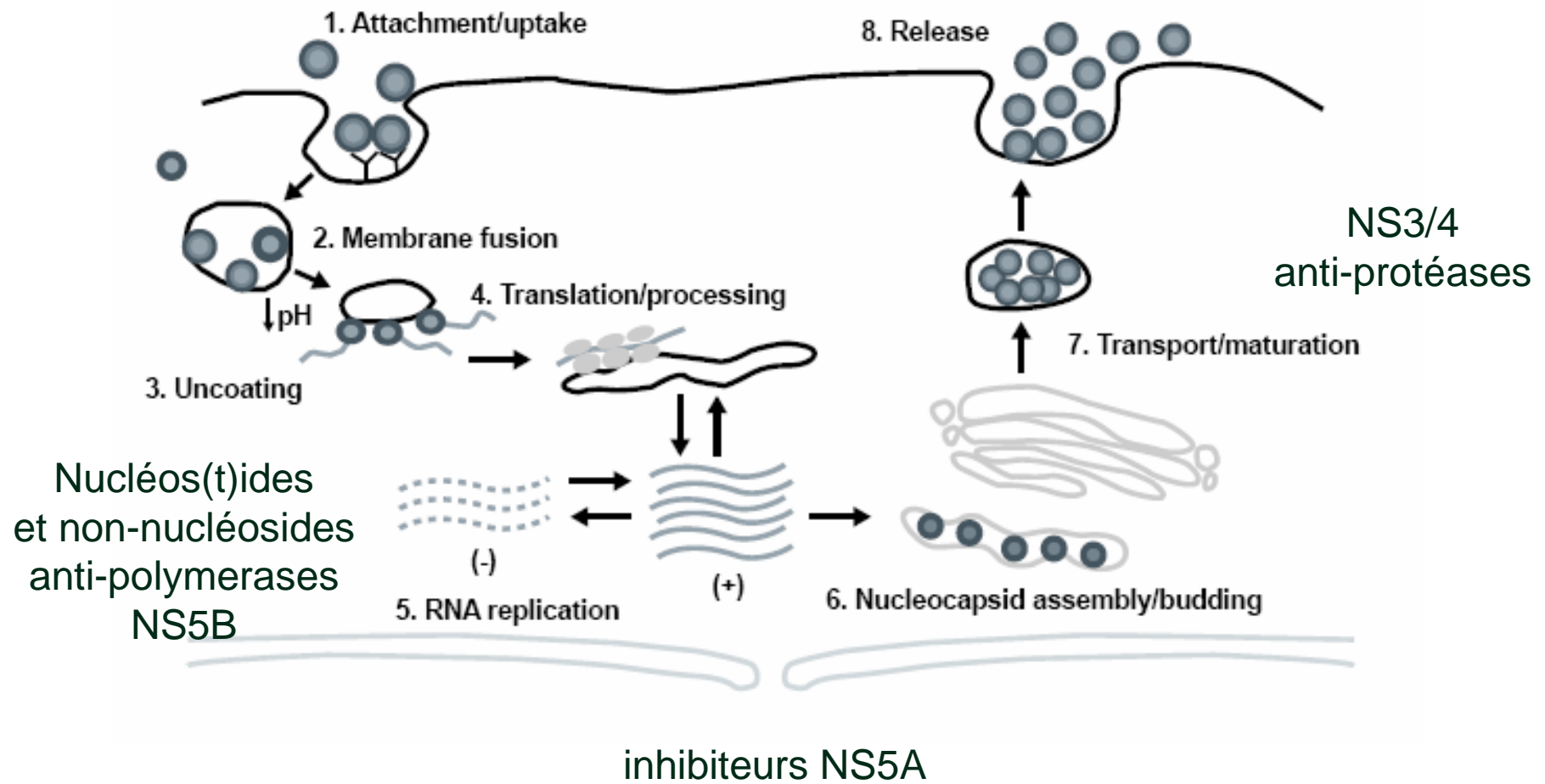
Insuffisance cardiaque, coronaropathie, HTA, diabète non contrôlé

Insuffisance respiratoire...

Enfant < 2 ans

Allergie au trt

Cycle cellulaire du VHC et cibles thérapeutiques



Antiviraux spécifiques du VHC en développement

	Phase I	Phase II	Phase III
Anti-Protéases	ABT-450 ACH-1625 GS 9451 MK-5172 VX-985	BMS-650032 CTS-1027 Danoprevir GS 9256 IDX320 Vaniprevir	BI 201335 Boceprevir Telaprevir TMC435
Inhibiteurs Non-nucleosidiques de la Polymerase	BI 207127 IDX375	ABT-333 ABT-072 ANA598 BMS-791325 Filibuvir Tegobuvir VX-759 VX-222	
Inhibiteurs Nucleosidiques de la Polymerase		IDX184 PSI-7977 RG7128	
Inhibiteurs de NS5A	A-831 PPI-461	BMS-790052 BMS-824393 CF102	

Molécule	Génotype
Anti-protéases	
Boceprevir	1, 2
Telaprevir	1, 2
BI 201335	1, 2?
Danoprevir	1, 2?
MK-5172	1-6
TMC435	1, 2, 4, 5, 6
Vaniprevir	1, 2?
Inhibiteurs Non-Nucléosidiques de la Polymérase	
ANA598 ^[1]	1
Filibuvir ^[2]	1
Inhibiteurs Nucléosidiques de la Polymérase	
IDX184 ^[3]	1-4 (5, 6?)
RG7128 ^[4]	1-6
Inhibiteurs de NS5A	
BMS -790052 ^[5]	1+ (≠ pangénotype)

Schémas patients naïfs, génotype 2-3, 5-6

PegIFN α 2a 180 μ g ou PegIFN α 2b 1.5 μ g/kg / semaine

+

RBV 800 mg / jour

ou

RBV 15 mg/kg / jour si BMI > 25, insulino-résistance, syndrome métabolique, fibrose F3-4, >60 ans

Durée :

24 semaines si RVR, Fibrose < F3

48 semaines si RVP ou RV Retardée ou Fibrose F3-4

12 semaines si génotype 2-3, RVR, Fibrose < F3 ?

Schémas patients naïfs, génotype 1

Génotype IL28B CC + Fibrose < F3

PegIFN α 2a 180 μ g ou PegIFN α 2b 1.5 μ g/kg SC / semaine
+
RBV 15 mg mg/kg / jour

Si RVR : poursuite bithérapie 48 semaine; sinon, trithérapie

Génotype IL28B \neq CC ou Fibrose \geq F3 ou échec antérieur

PegIFN α 2a 180 μ g ou PegIFN α 2b 1.5 μ g/kg SC / semaine
+
RBV 15 mg mg/kg / jour

+
Telaprevir 2 250 mg / jour

Ou
Boceprevir 2 400 mg / jour à partir de S 4 (phase de Lead In)

Schémas patients, génotype 1 : Adaptation de la durée du traitement à la réponse sous Boceprevir

Patient Naïf

ARN VHC indétectable à **S8** :
poursuite PEG-RBV-BOC → S28 puis arrêt




ARN VHC détectable à **S8** :
ARN VHC < 100UI à **S12**, indétectable à **S24**
poursuite PEG-RBV-BOC → S36 puis PEG-RBV S36 → S48




Patient en échec (rechuteur ou répondeur partiel)

ARN VHC < 100UI à **S12**, indétectable à **S24**
poursuite PEG-RBV-BOC → S36 puis PEG-RBV S36 → S48



Patient cirrhotique (naïf ou échec) ou répondeur nul

ARN VHC < 100UI à **S12**, indétectable à **S24**
poursuite PEG-RBV-BOC → S48



Règles d'arrêt

ARN VHC ≥ 100 UI à **S12**
ARN VHC détectable à **S24**

Schémas patients, génotype 1 : Adaptation de la durée du traitement à la réponse sous Telaprevir

Patient Naïf ou rechuteur

ARN VHC indétectable à S4 et S12 :

PEG-RBV-TVR → S12 puis PEG-RBV → S24

ARN VHC détectable à S12 :

PEG-RBV-TVR → S12 puis PEG-RBV → S48

Patient répondeur partiel ou répondeur nul

PEG-RBV-TVR → S12 puis PEG-RBV → S48

Règles d'arrêt

ARN VHC \geq 1 000 UI à S4

ARN VHC \geq 1 000 UI à S12

ARN VHC détectable à S24

Schémas patients naïfs, génotype 4

PegIFN α 2a 180 μ g ou PegIFN α 2b 1.5 μ g/kg SC / semaine

+

RBV 800 mg / jour

ou

RBV 15 mg/kg / jour si BMI > 25, insulino-résistance, syndrome métabolique, fibrose F3-4, >60 ans

Durée ;

48 semaines



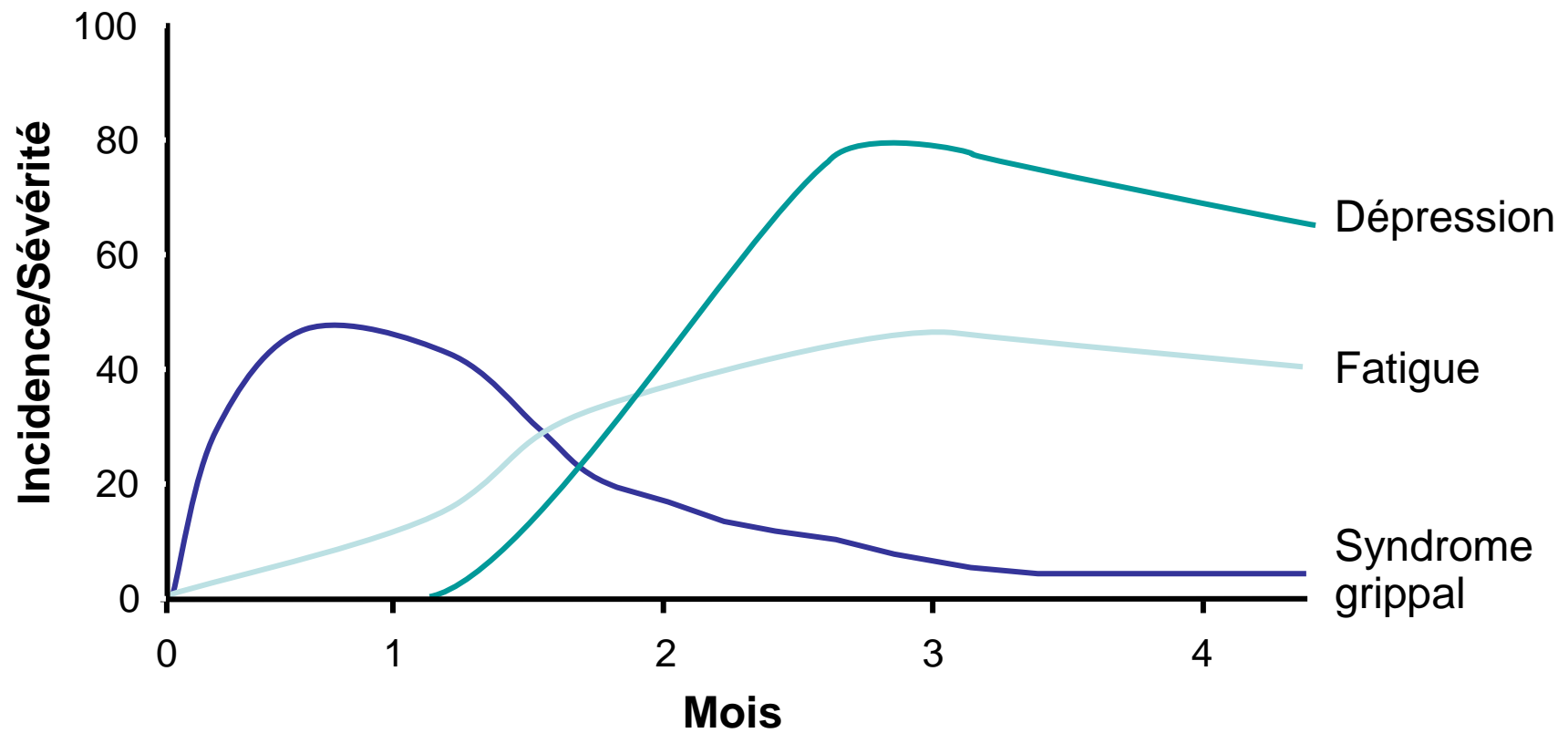
24 semaines si RVR, Fibrose < F3, ARN-VHC < 400-800 000 UI



72 semaines si RVP ou RV Retardée



Effets secondaires sous PEGIFN-RBV



Effets secondaires du Trt (2)

- Effets secondaires des interférons
 - effets secondaires cliniques : sd pseudo-grippal, asthénie, anorexie ...
 - Paracétamol ou ibuprofène
 - effets secondaires psychiatriques (1/3 des patients)
 - Poursuite du ttt avec ou sans antidépresseurs à discuter après avis spécialisé
 - Dysthyroïdie : TSH / 3 mois
 - Hématologie :
 - NFP 2 fois le premier mois puis mensuelle pendant le Trt

Effets secondaires du Trt (3)

- Effets secondaires de la Ribavirine
 - Anémie hémolytique
 - NFP 2 fois le premier mois puis mensuelle pendant le Trt
 - EPO +++
 - Pouvoir tératogène
 - Contraception des 2 partenaires pendant le ttt
 - poursuivie pendant 4 mois post ttt pour les femmes traitées et 7 mois pour les hommes
 - β -HCG mensuelles
 - Surveillance trimestrielle de la créatinine et de l'acide urique

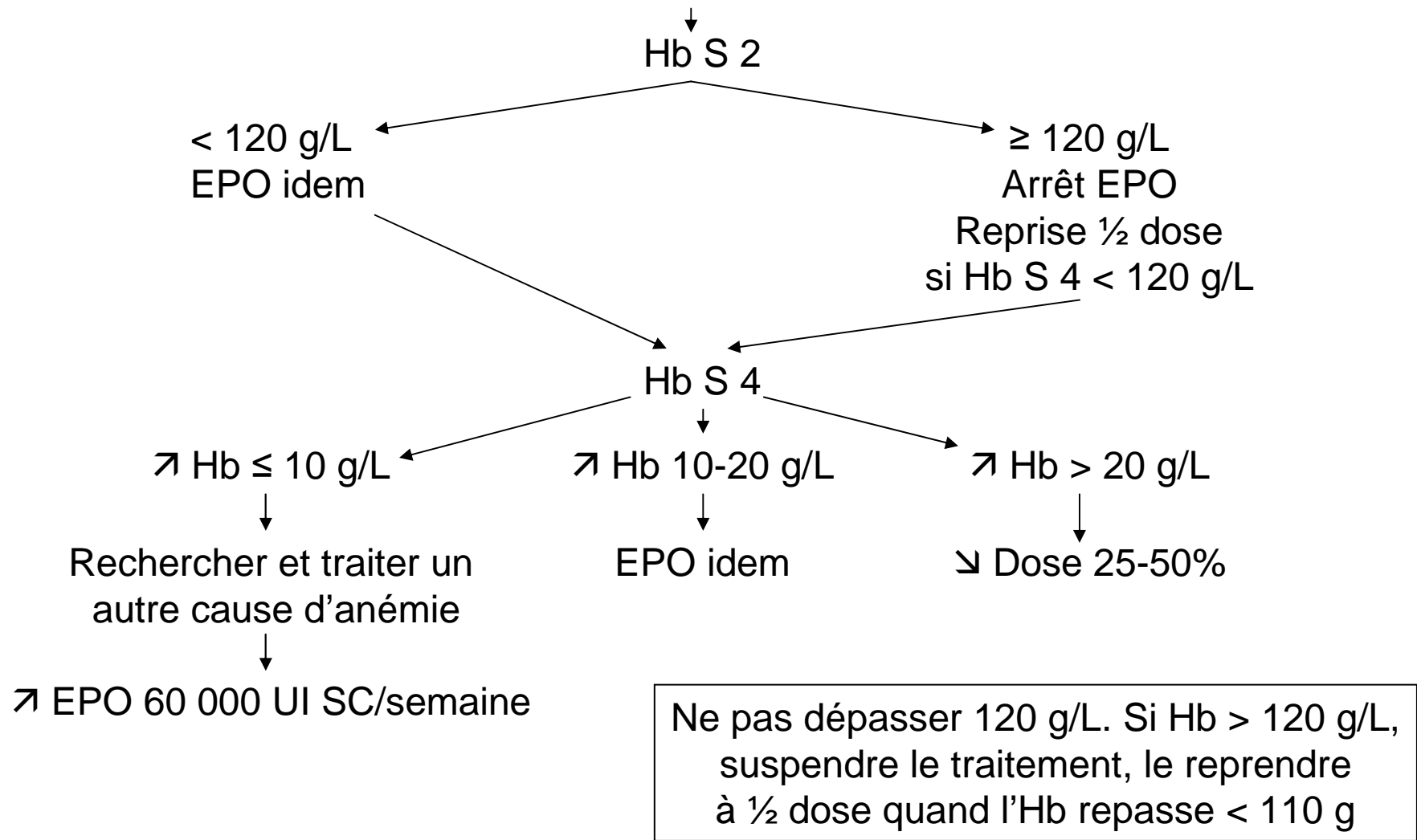
Toxicité hématologique du traitement

- \searrow moyenne de l'Hb de J0 à S4 = 20-30 g/L
- 50% des patients perdent > 30 g/L
- 80% des femmes passent < 120 g/L
- 45% des hommes passent < 120 g/L
- 10% des patients passent < 100 g/L
- 15% des patients nécessitent une adaptation des doses de RBV

- Hb < 110 g/L + ARN-VHC encore détectable : poursuite RBV + EPO
- Hb < 110 g/L + ARN-VHC indétectable : \searrow RBV +/- EPO

Utilisation de l'EPO

Hb < 110 g/L = début NEORECORMON® 30 000 UI SC / semaine

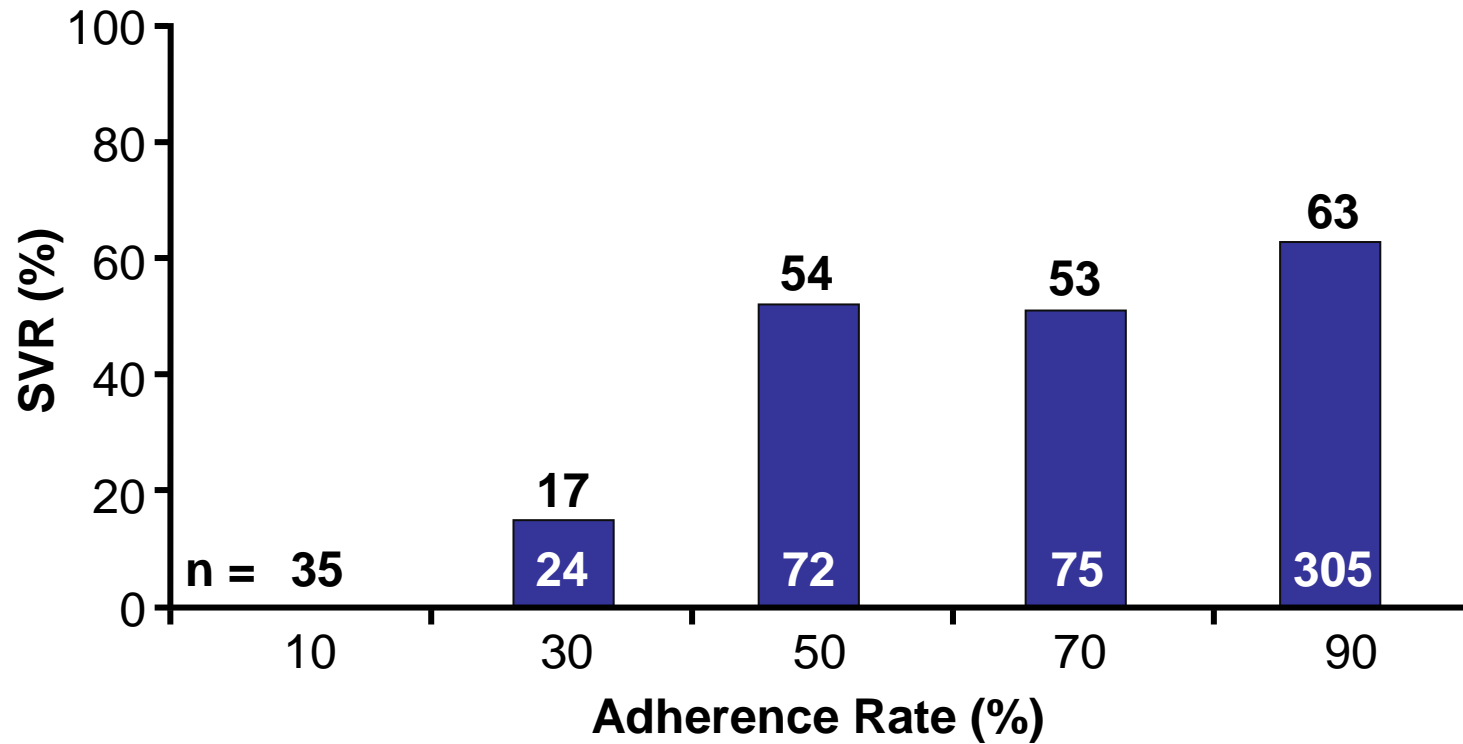


Mesures d 'accompagnement

- Alcool
 - Consommation nulle ou très limitée (< 10 g/j) recommandée
 - Prise en charge de l'alcoololo-dépendance (même en l'absence de traitement antiviral)
- Excès de poids
 - Progression plus rapide de la fibrose (stéatose)
 - La réduction pondérale améliore la réponse au Trt
 - Une réduction pondérale doit être recherchée
- Tabac
 - Réduction et si possible arrêt de la consommation
- Vaccins
 - VHB recommandée
 - VHA si fibrose évoluée

Effet de l'adhérence sur la réponse au traitement

Analyse rétrospective d'études avec PegIFN alfa-2b/RBV



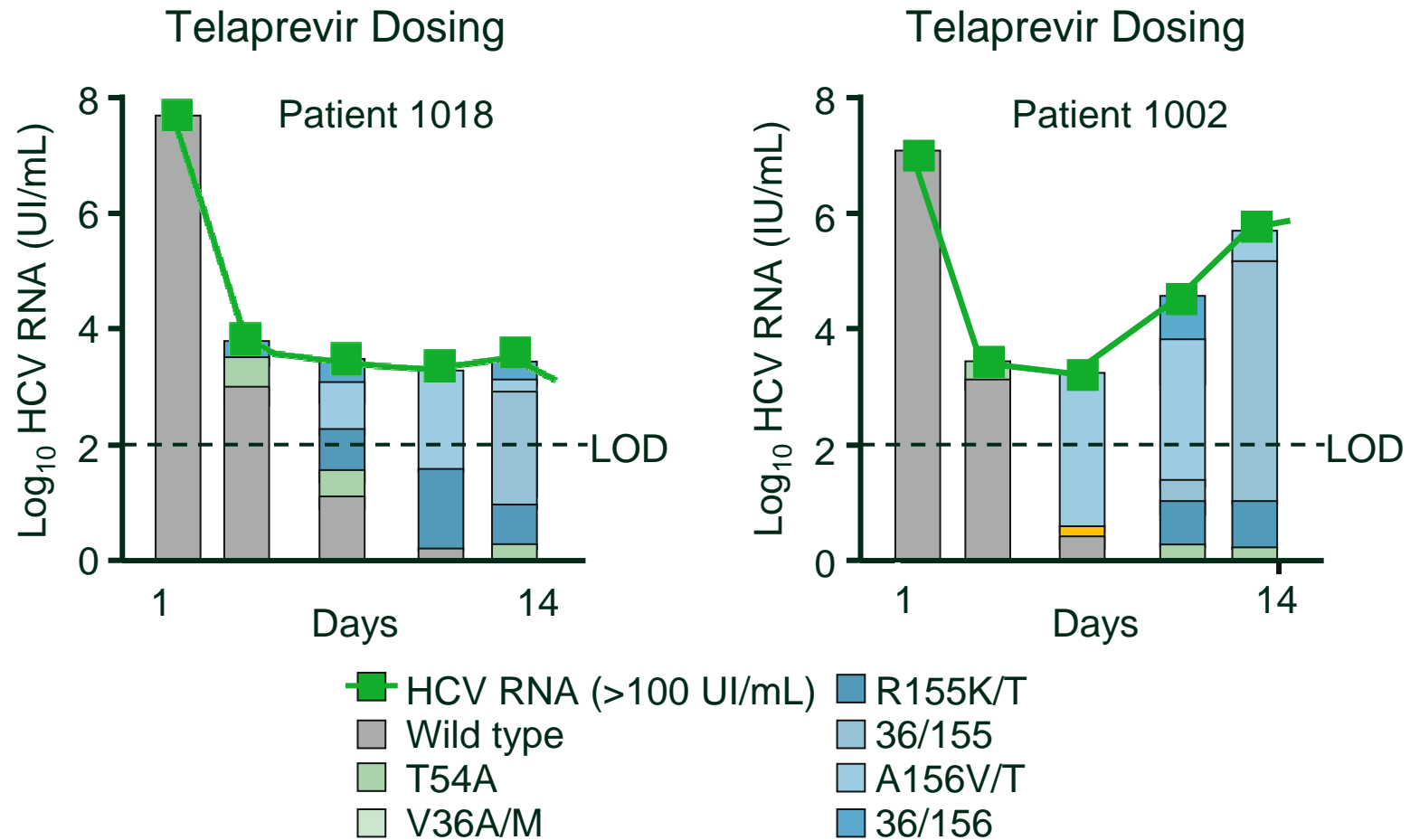
Telaprevir: effets indésirables et arrêt de Trt

Outcome, %	8-wk TVR/PR + 16/40-wk PR (n = 364)	12-wk TVR/PR + 12/36-wk PR (n = 363)	48-wk PR (n = 361)
Adverse event, %			
• Pruritus	45	50	36
• Rash	35	37	24
• Anemia	39	37	19
Discontinuation of TVR/placebo due to rash	5	7	1
Discontinuation of all drugs due to rash events	0.5	1.4	0

Boceprevir: effets indésirables et arrêt de Trt

Outcome	4-Wk PR + Response- Guided BOC/PR (n = 368)	4-Wk PR + 44- Wk BOC/PR (n = 366)	48-Wk PR (n = 363)
Adverse event, %			
• Anemia	49	49	29
• EPO use	43	43	24
• Dysgeusia	37	43	18
Discontinuations due to adverse events, %	12	16	16
• Anemia	2	2	1

Emergence de mutations en monothérapie sous TVR



Résistance aux antiviraux

Grande variabilité du VHC

Sélection rapide de résistances en monothérapie sous IP

Pas d'archivage des mutations ?

Influence du génotype (1a >> 1b)

Résistances croisées intra-classe (TVR-BOC)

Réversion à l'arrêt du traitement ?

Retraitement après échec ?

Barrière génétique nucléosides >> IP et non-nucléosides

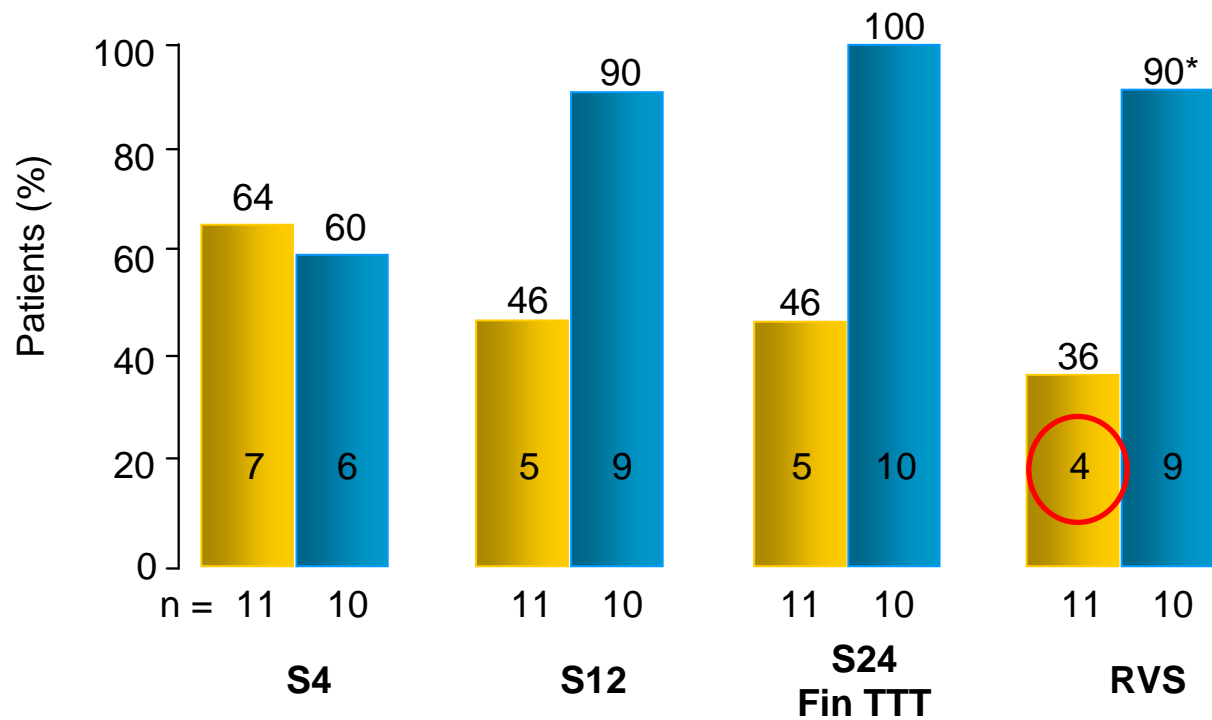
Ne jamais maintenir un IP si l'ARN-VHC remonte

Hépatite C aiguë

- Epidémiologie :
 - AES professionnel
 - Toxicomanie
 - Transmission sexuelle (homosexuel VIH+)
 - Réinfection fréquente si transmission sexuelle (jusqu'à 30% des patients !)
- Dg
 - ARN +
 - Suivi sérologique
- Guérison spontanée 20%
- RVS > 80-90%
 - Fonction de la précocité du Trt
 - Indication thérapeutique : \searrow ARN VHC < 2 log à S 4 (d'infection !)
- Traitement (quel que soit le génotype) :
 - Peg-IFN + RBV 24 semaines si RVR
 - Peg-IFN + RBV 48 semaines en l'absence de RVR

Un futur sans interféron ni Ribavirine ?

Etude de phase IIa chez 21 patients G1 répondeurs nuls à PegIFN+RBV traités par BMS-790052 (inhibiteur NS5A) + BMS-650032 (inhibiteur protéase) +/- PEG-IFN + RBV



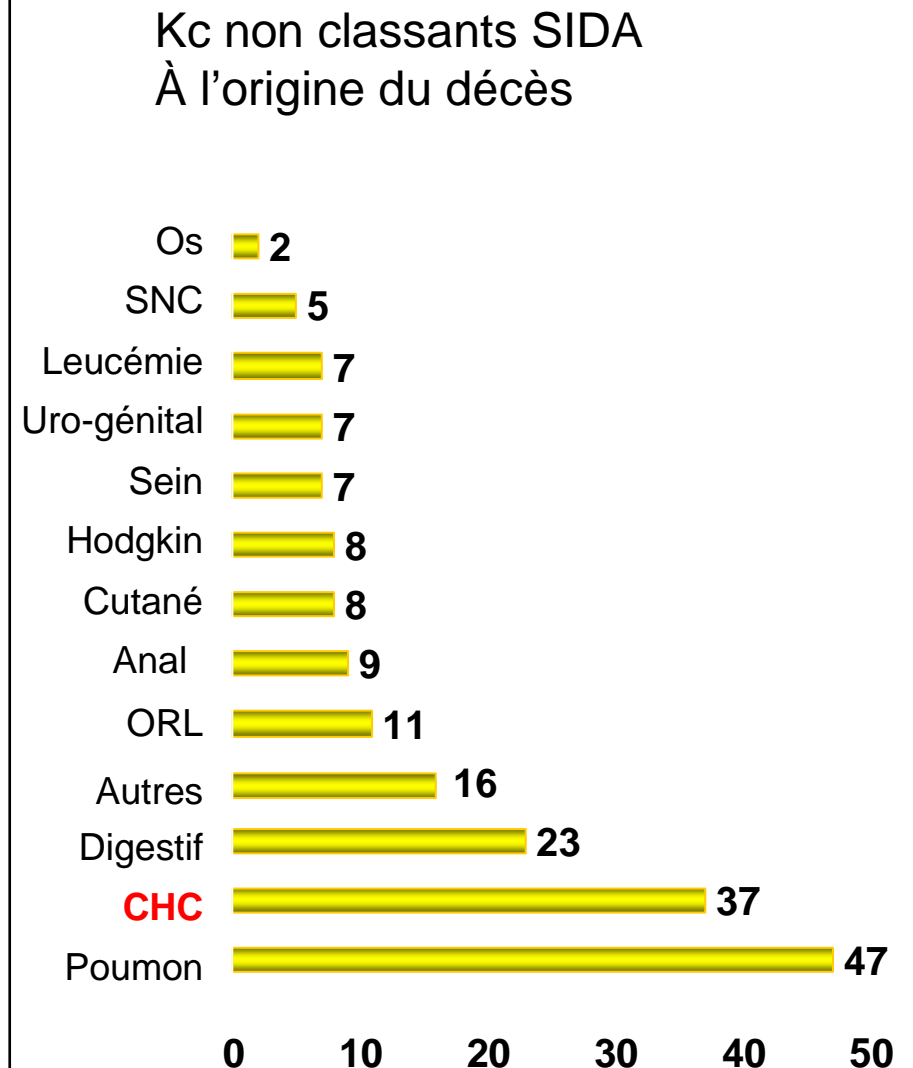
■ Groupe A : BMS-790052 + BMS-650032 ■ Groupe B : BMS-790052 + BMS-650032 + PEG-IFN α /RBV



VIH-VHC

Causes de décès chez les patients VIH en France

Cause décès (%)	Mortalité 2000 n = 964	Mortalité 2005 n = 937
SIDA	47,3	36
Cancer	10,8	16,4
Hépatite C	9,3	11,4
Cardiovasculaire	7	9
Suicide	3,9	4,9
Infection non classante	6,8	4,6
Accident	1,8	2,6
Hépatite B	1,6	1,7
Hépatopathie	1,8	1,4
Overdose/intoxication/toxico manie	1,8	1,3
Affection neurologique	0,4	1,2
Atteinte rénale	0,7	1,2
Atteinte broncho-pulmonaire	0,1	1,1
Atteinte digestive	0,4	0,9
Cause iatrogène	1,6	0,9
Atteinte métabolique	0,5	0,3
Affection psychiatrique	0,6	0,3
Autres causes	0,4	0,3
Cause non précisée	3,2	4,7



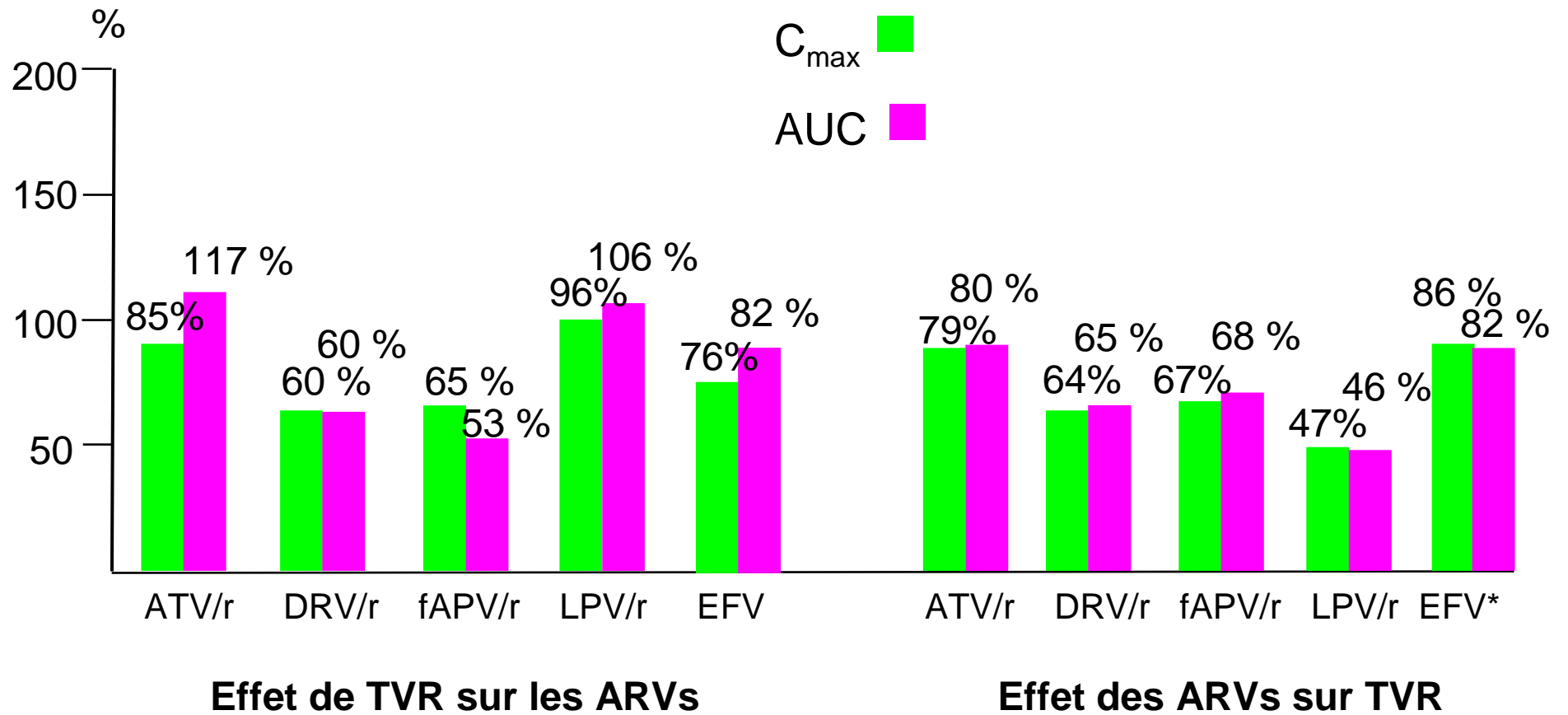
Etude	ACTG5071 n = 130	APRICOT n = 868	RIBAVIC n = 416	Laguno n = 95	Presco N=389
PegIFN	α 2a	α 2a	α 2b	α 2b	α 2a
RBV	600 mg → 1000 mg	800 mg	800 mg	800 - 1200 mg	1000 -1200 mg
Durée	48 s	48 s	48 s	24 - 72 s	48 s
≥ F3	11%	16%	39%	33%	27%
Génotype 1	77%	61%	59%	55%	49%
HAART	86%	84%	83%	88%	74%
CD4	474	530	482	570	546
ARN VIH < 50	60%	60%	67%	70%	72%
RVS gen. 1	14%	29%			
RVS gen. 1-4			17%	38%	48 s 31% 72 s 52%
RVS gen. 2-3	73%	62%	44%	53%	24 s 67% 48 s 82%

Indications thérapeutiques chez le co-infecté

- Fibrose > F 1
- CD4 > 350 /mm³ ou > 25%
 - Spontanément
 - Ou sous Trt antirétroviral
- Gestion "agressive" des effets secondaires (syndrome grippal, dépression, anémie)
- Gestion pro-active de l'observance (alcool, substitution, dépression, psy...)
- Eviter :
 - AZT (anémie)
 - ddl (pancréatite, acidose lactique),
 - d4T
 - ABC ? (interaction pharmaco avec RBV)
- Posologie : quelque soit le génotype
 - Peg-IFN alpha 2a 180 µg/semaine
 - Ou Peg-IFN alpha 2b 1.5 µg/kg/semaine
 - + RBV 1 000 mg/j (\leq 75 kg) ou 1 200 mg/j (> 75 kg)
 - 48 semaines (72 semaines si réponse virologique précoce partielle ?)
- Genotype 1, naïf ou en échec : inclusion dans un essai thérapeutique

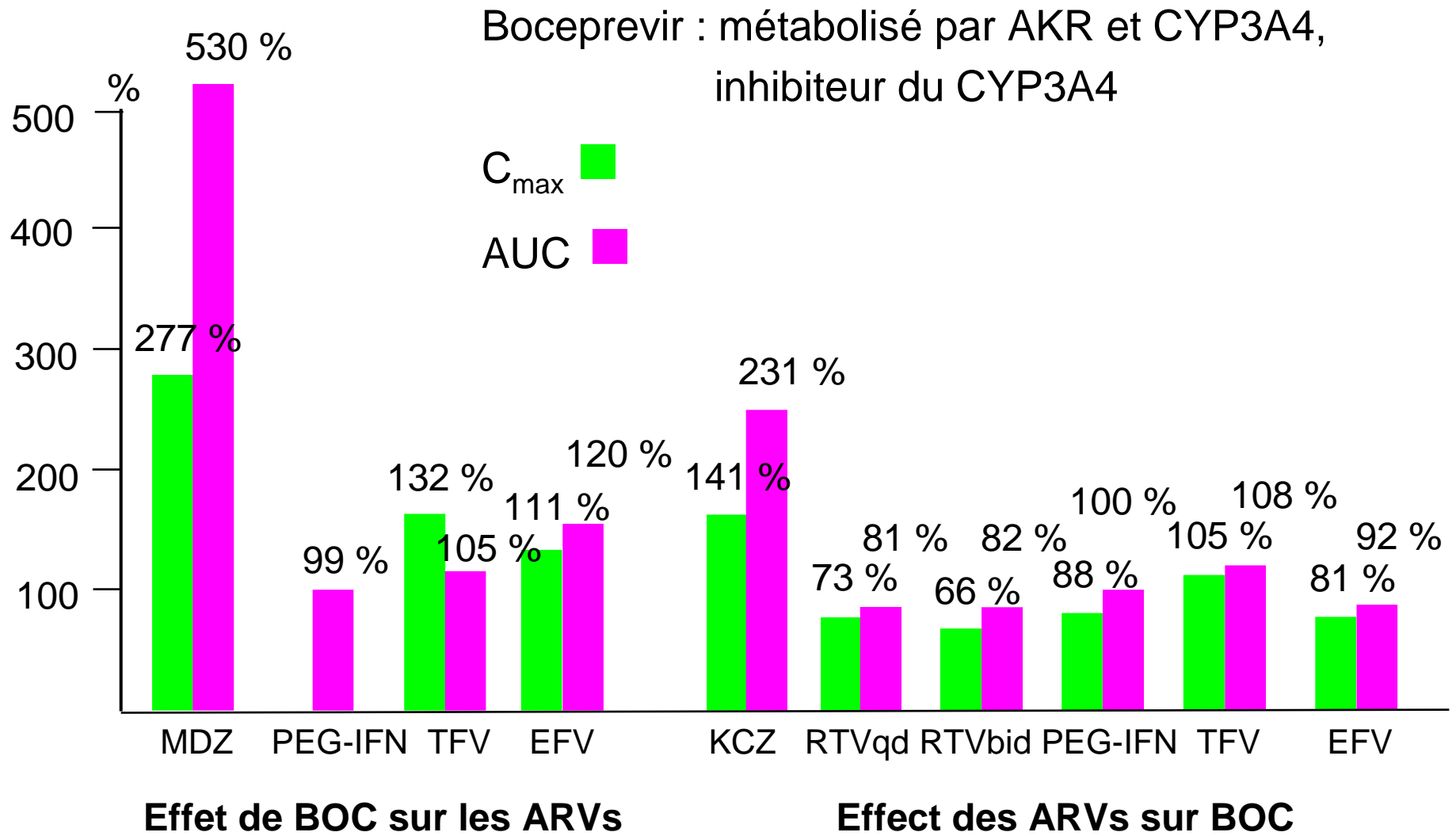
Interactions pharmacocinétiques entre TVR et ARVs

Telaprevir : metabolite du CYP3A
inhibiteur du CYP3A4



* TVR 1125 mg TID

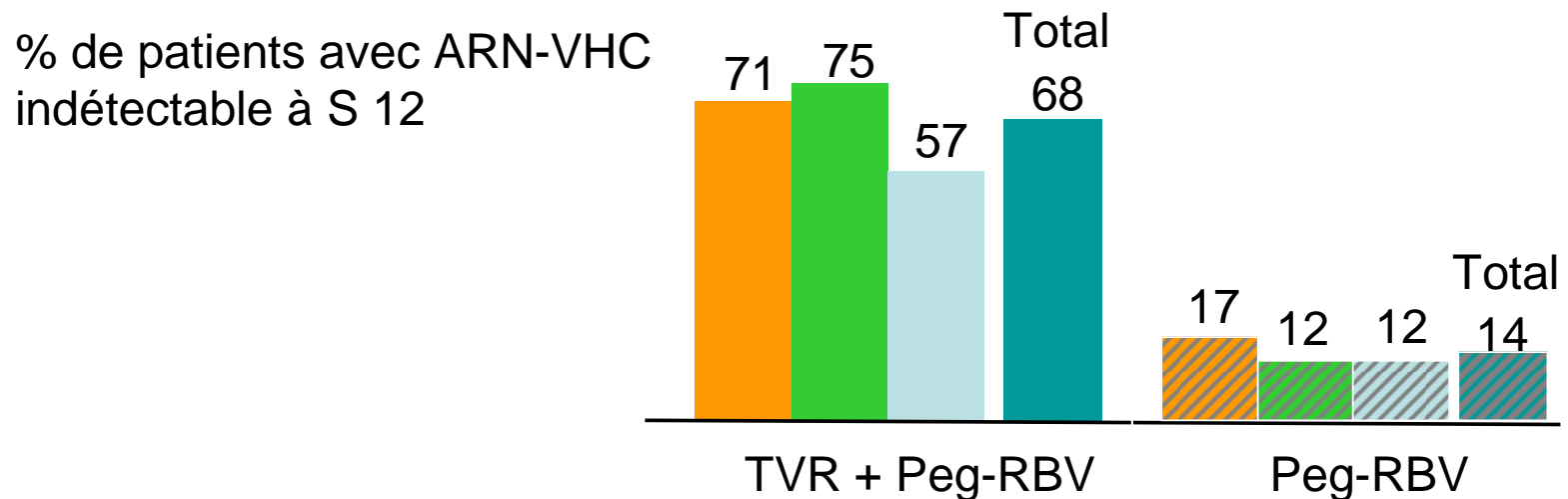
Interactions pharmacocinétiques entre BOC et ARVs



Données disponibles avec IP NS3A chez les patients VIH-VHC

- Vertex-Janssen 110 study : TVR-Peg-RBV vs Peg-RBV chez patients naïfs, gen. 1

ARV naive patients ■ EFV-TDF-FTC ■ ATV/r-TDF-FTC/3TC ■

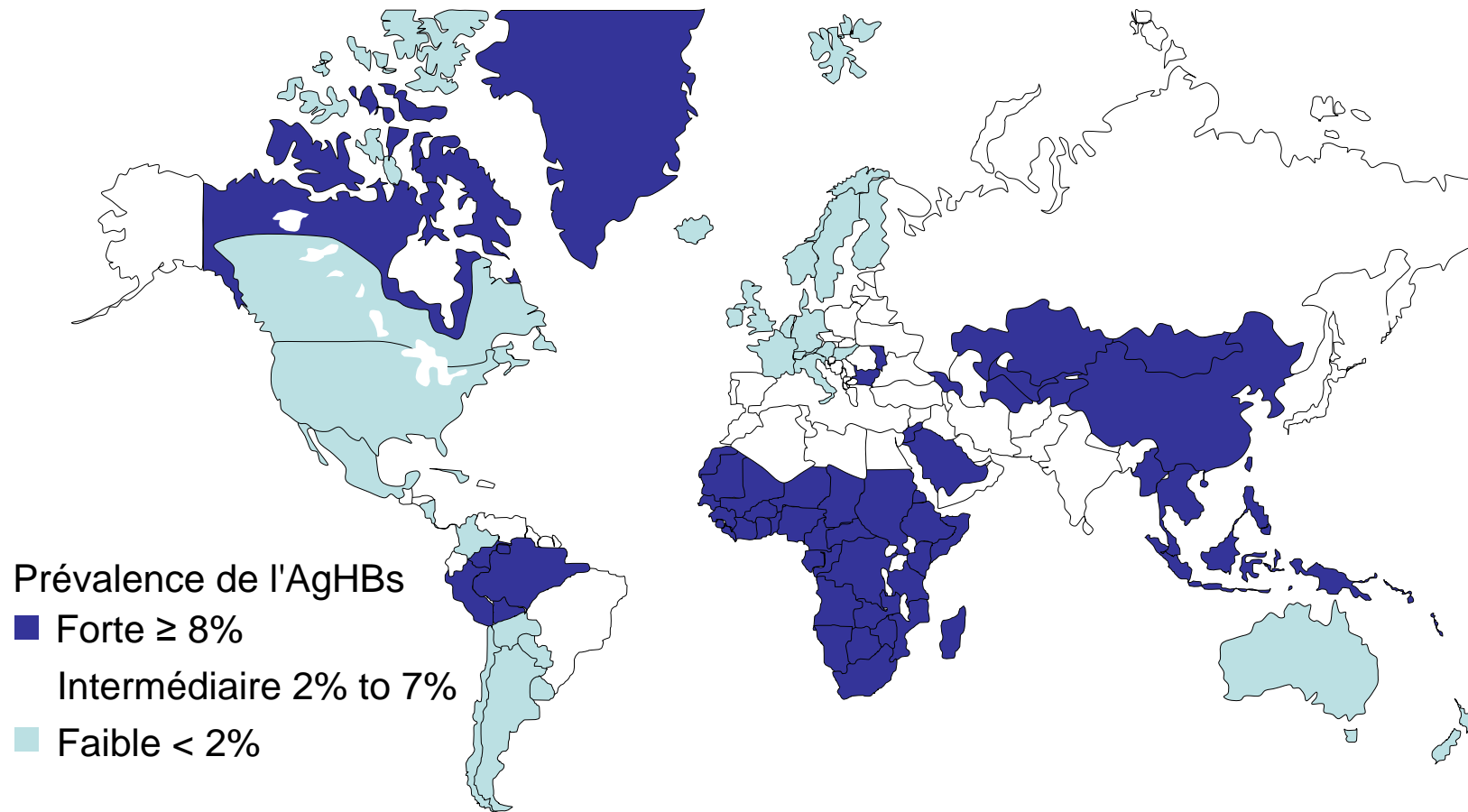


- Schering PO 5411 : BOC-Peg-RBV vs Peg-RBV chez patients gen. 1, naïfs. Trt ARV par IP boosté
- ANRS HC-26 TelapreVIH : TVR-Peg-RBV, pas de bras contrôle, chez patients gen.1, en échec. Trt ARV TDF, 3TC/FTC, EFV, ATVr ou RLG
- ANRS HC-27 BocepreVIH : BOC-Peg-RBV, pas de bras contrôle, chez patients gen.1, en échec. Trt ARV TDF, 3TC/FTC, ATVr ou RLG

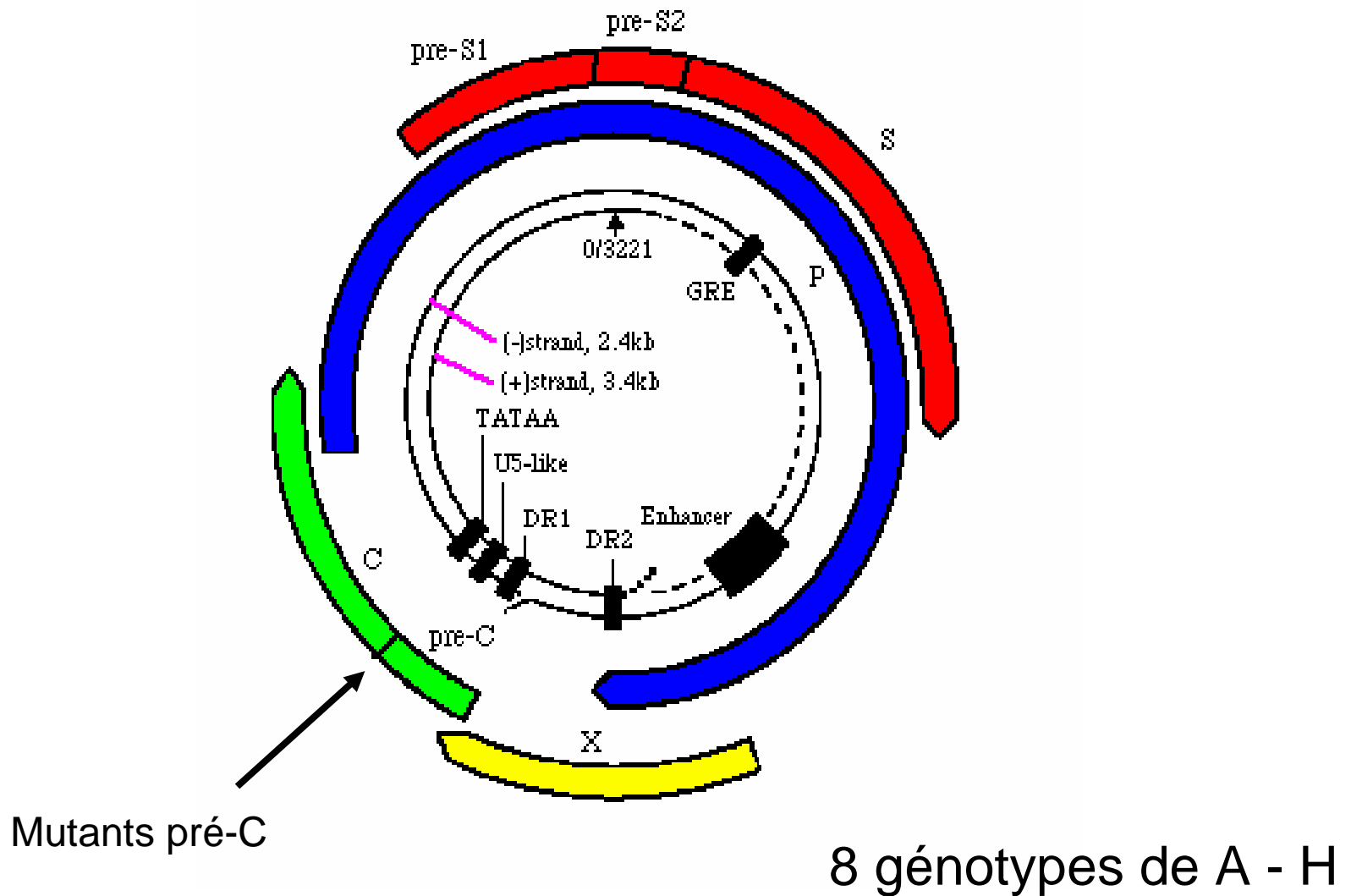
VHB



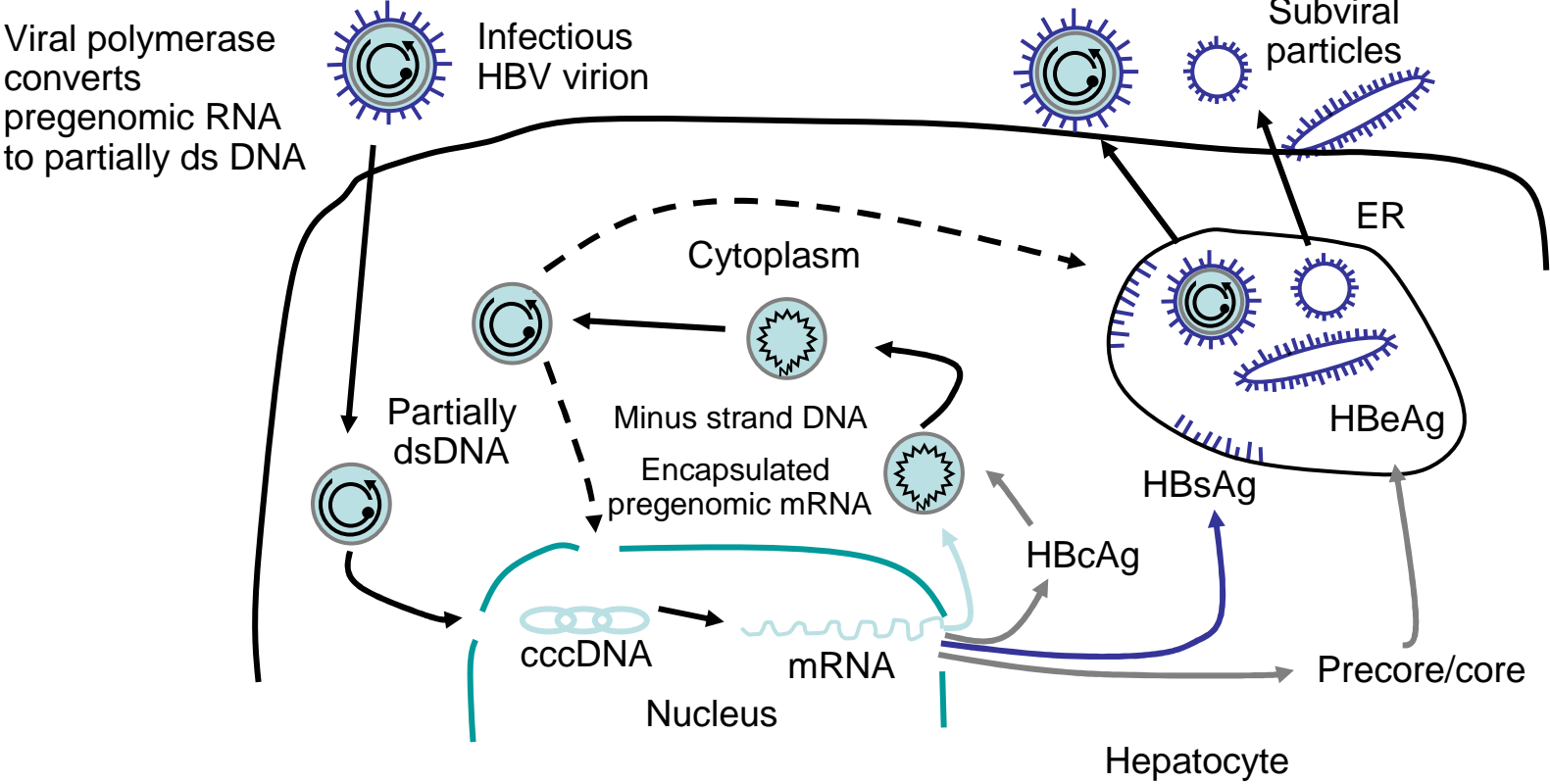
350 millions de personnes infectées par le VHB



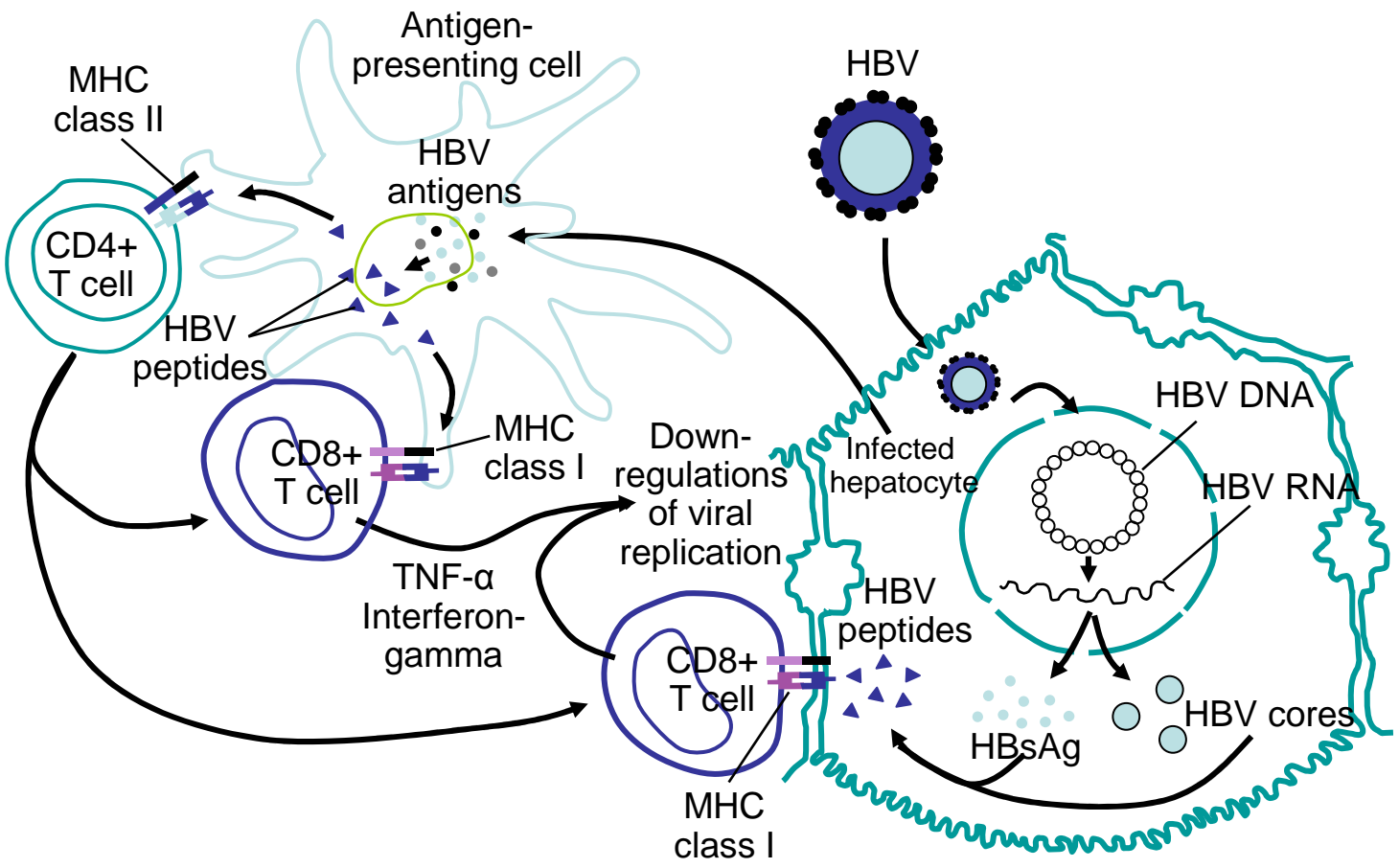
Le génome du VHB



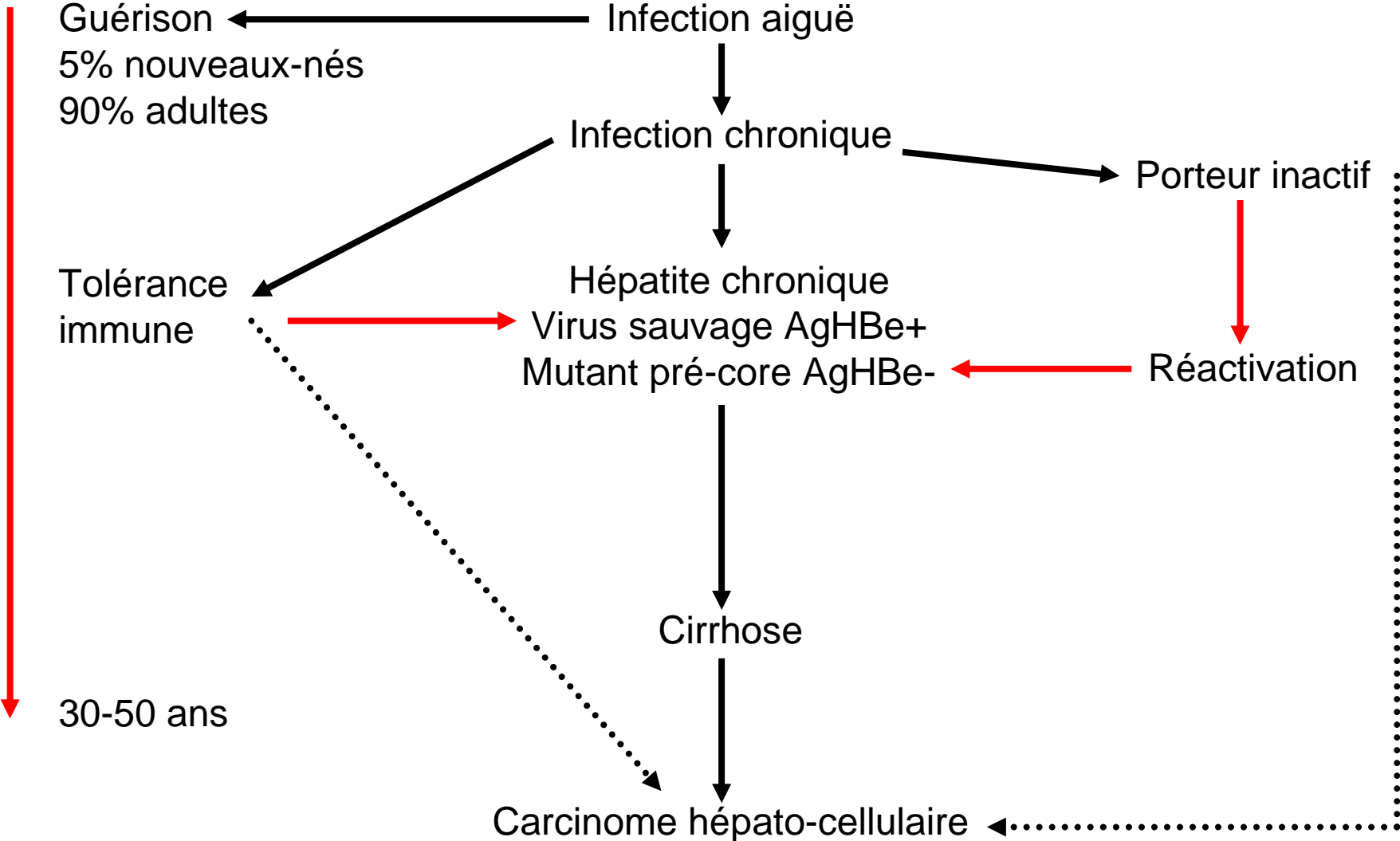
Cycle cellulaire du VHB



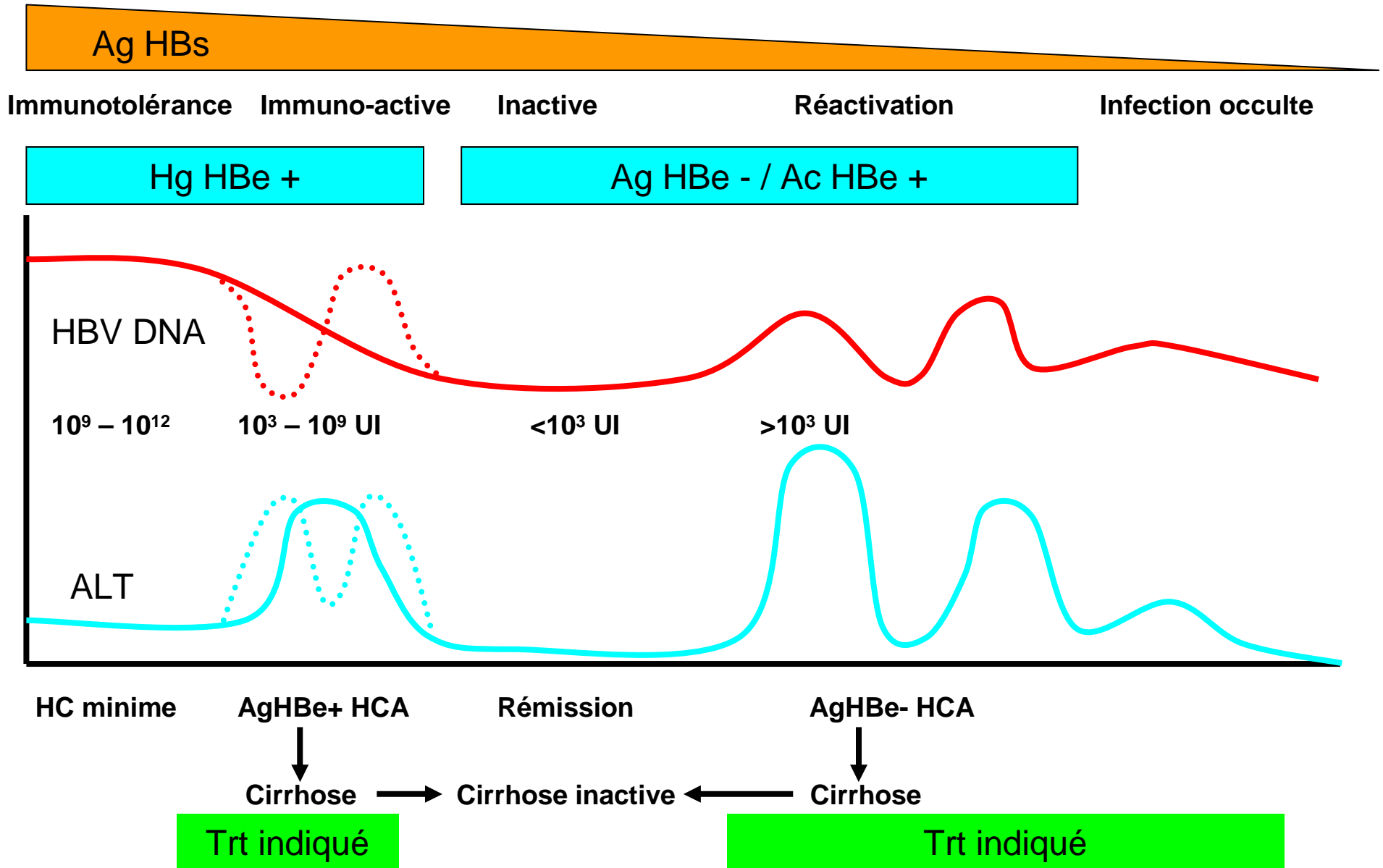
Réponse immunitaire anti-VHB



Histoire naturelle de l'hépatite B



Histoire naturelle de l'hépatite B



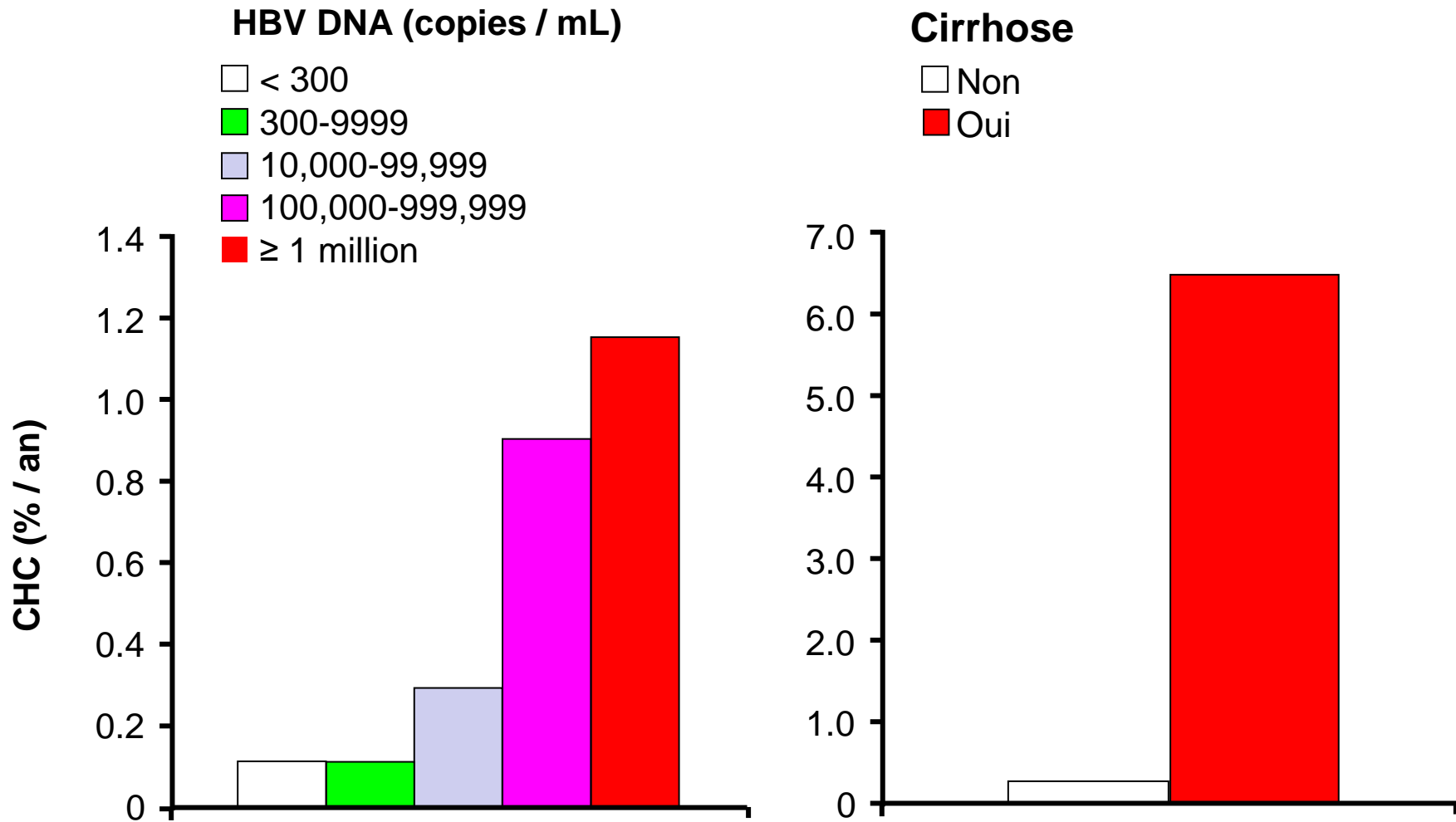
Marqueurs immunologiques de l'hépatite B

Marqueur	VHB aiguë	Guérison	VHB chronique		Portage inactif AgHBs	Vaccin
			AgHBe +	AgHBe -		
Ag HBs	✓		✓	✓	✓	
Ac HBs		✓				✓
Ac HBc IgM	✓					
Ac HBc	✓	✓	✓	✓	✓	
Ag HBe	✓		✓			
Ac HBe		(✓)		✓	✓	

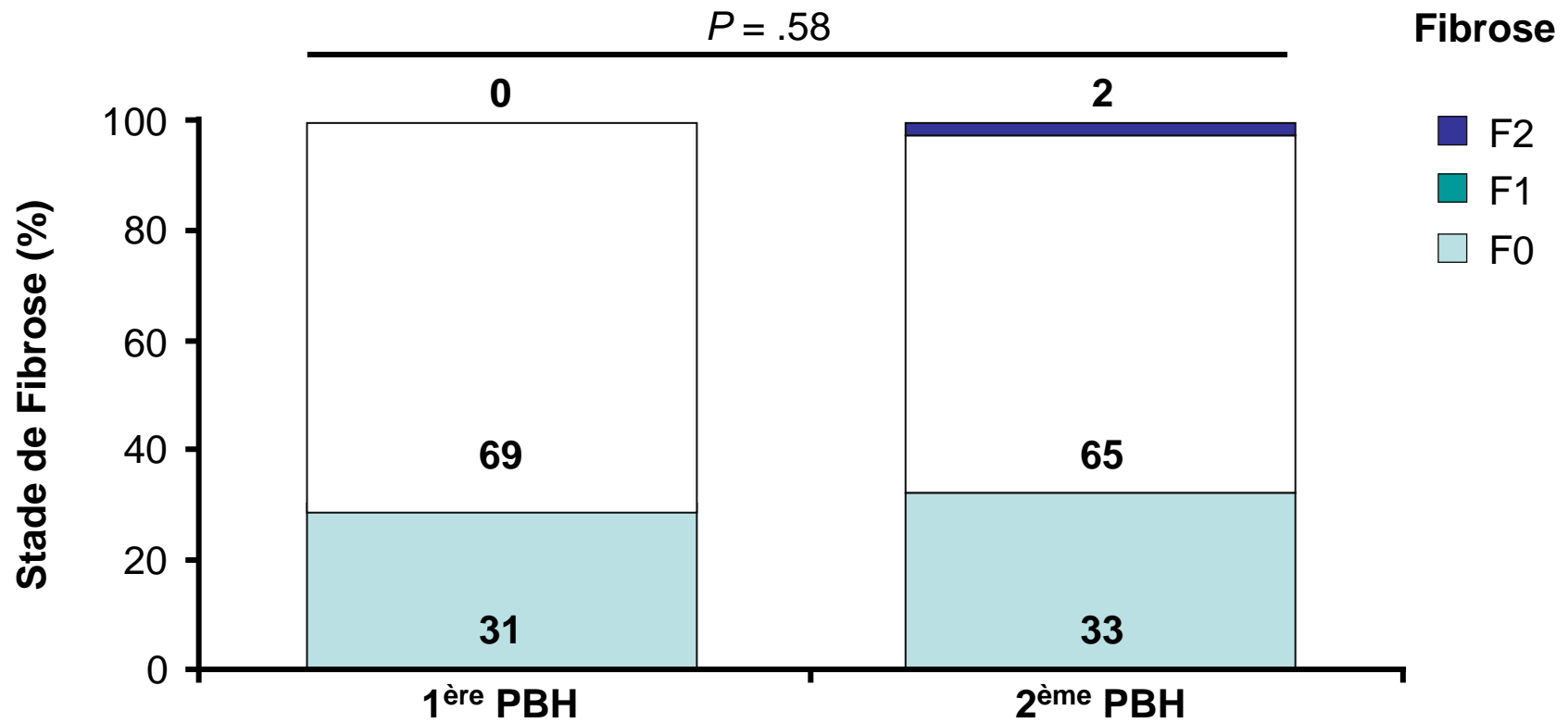
Profils évolutifs au cours de l'infection VHB

	Tolérance immune	Phase Immuno- réactive	Phase inactive	Phase de réactivation
Ag HBs	+	+	+	+
Ag HBe	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALT	N	↑	N	↑
HBV DNA	> 20,000 UI/mL	> 20,000 UI/mL	< 200 UI/mL	> 2,000 UI/mL
Histologie	Normale	Inflammation modérée à sévère	Normale	Inflammation modérée à sévère

Facteurs de risque du CHC au cours de l'hépatite B



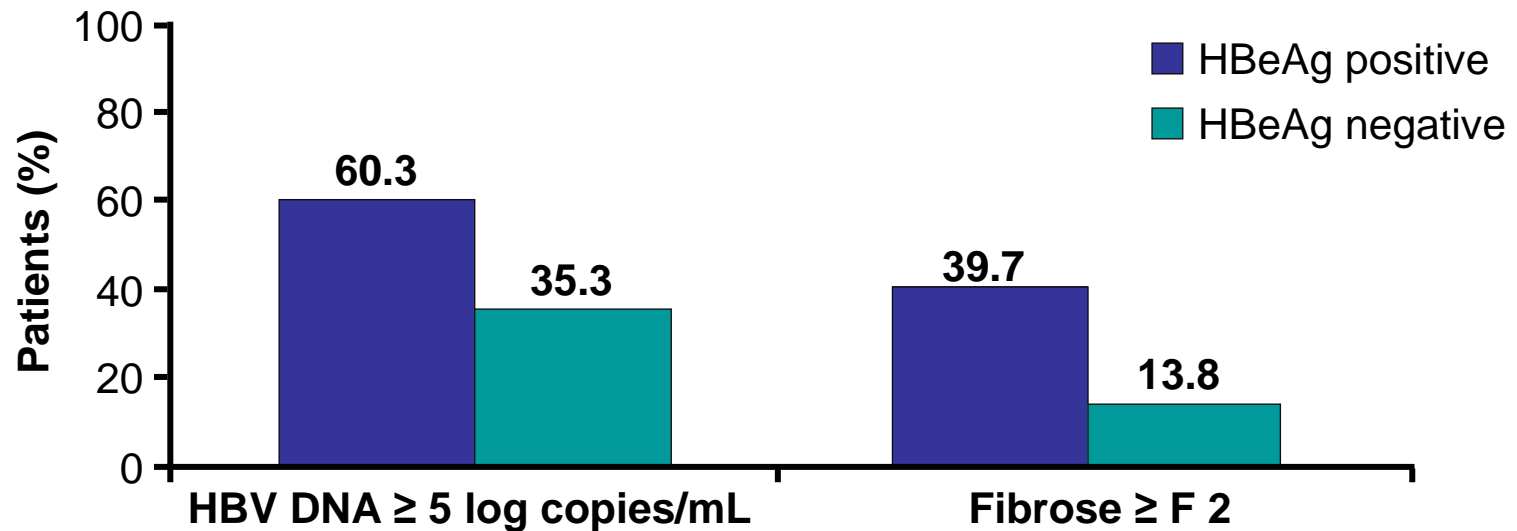
Risque de progression durant la phase d'immuno-tolérance



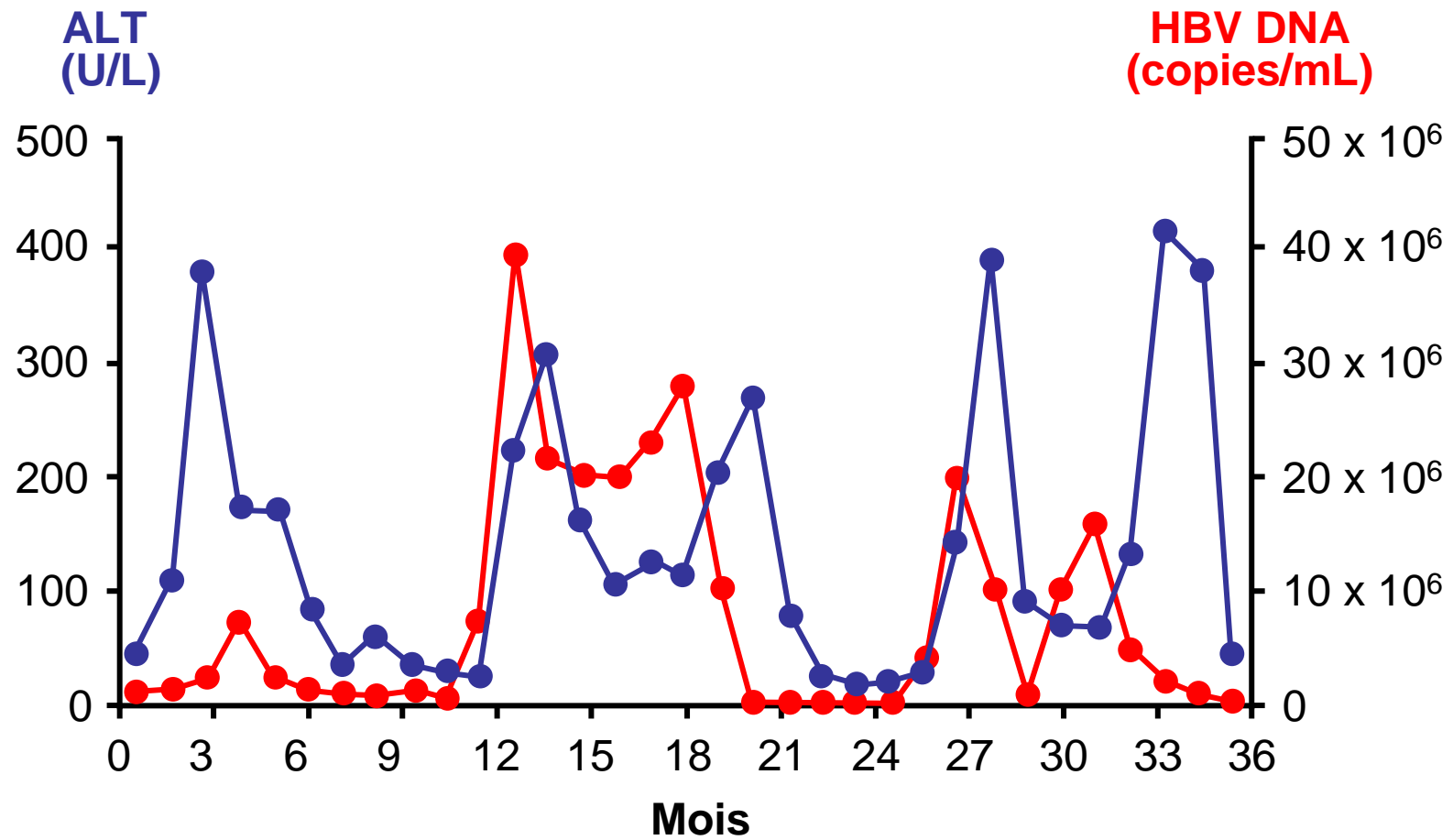
Patients à transaminases normales

189 patients AgHBs+ (AgHBe- : 116),
suivis > 1 an
3 dosages d'ALT < N

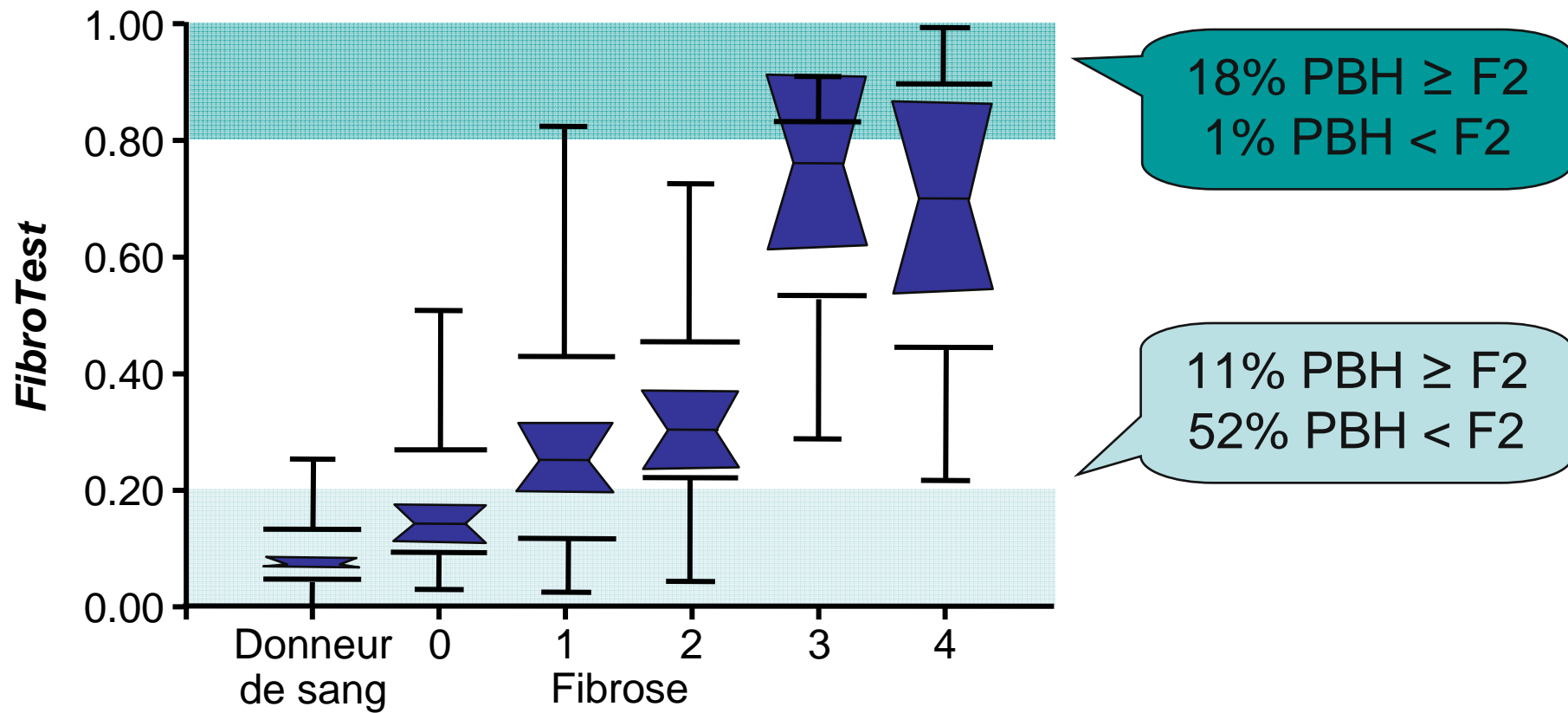
21% des patients AgHBe- et ADN < 5 log ont une PBH ≥ A2F2



Ag HBe - : nécessité d'une surveillance fréquente

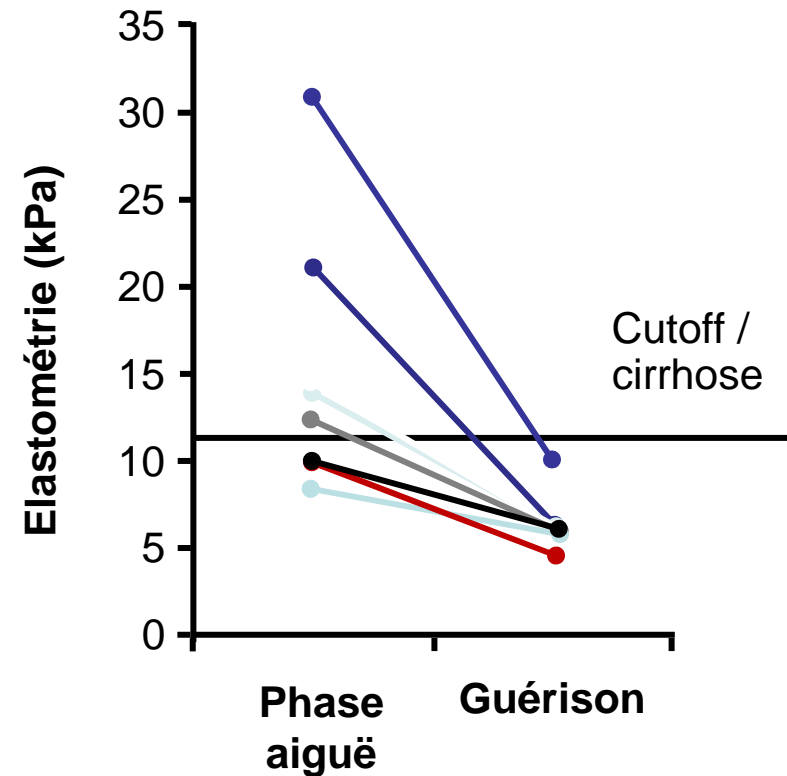
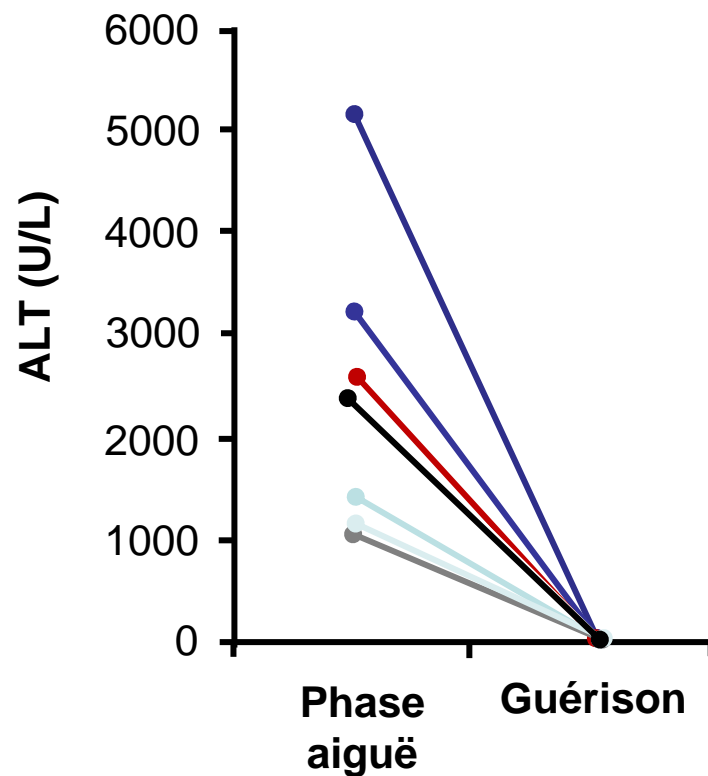


Corrélation Fibrotest / histologie dans l'hépatite B



Elastométrie et hépatite aiguë

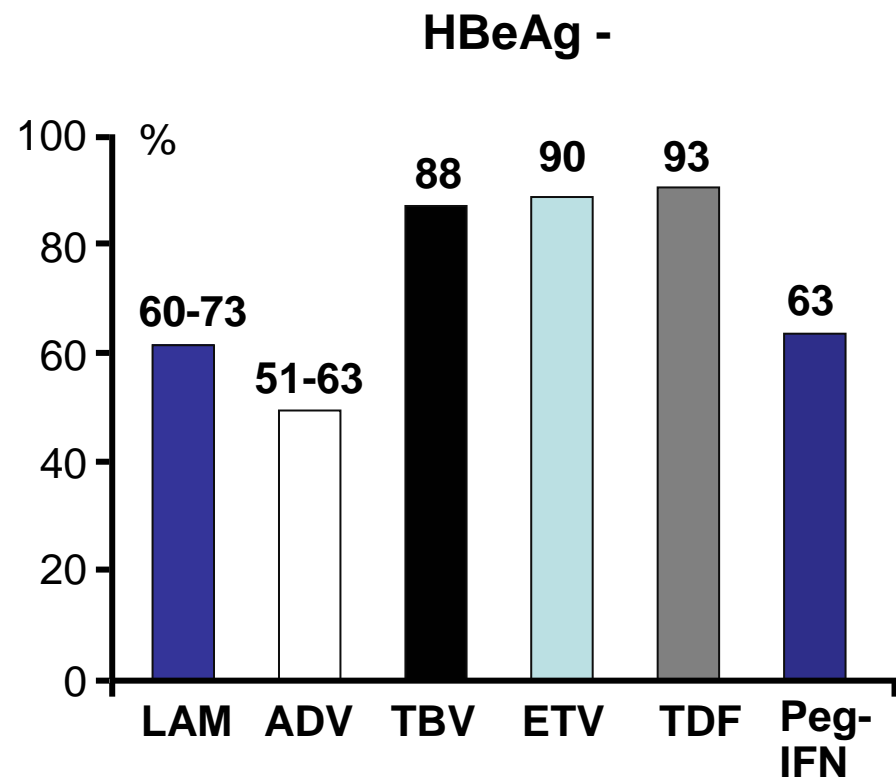
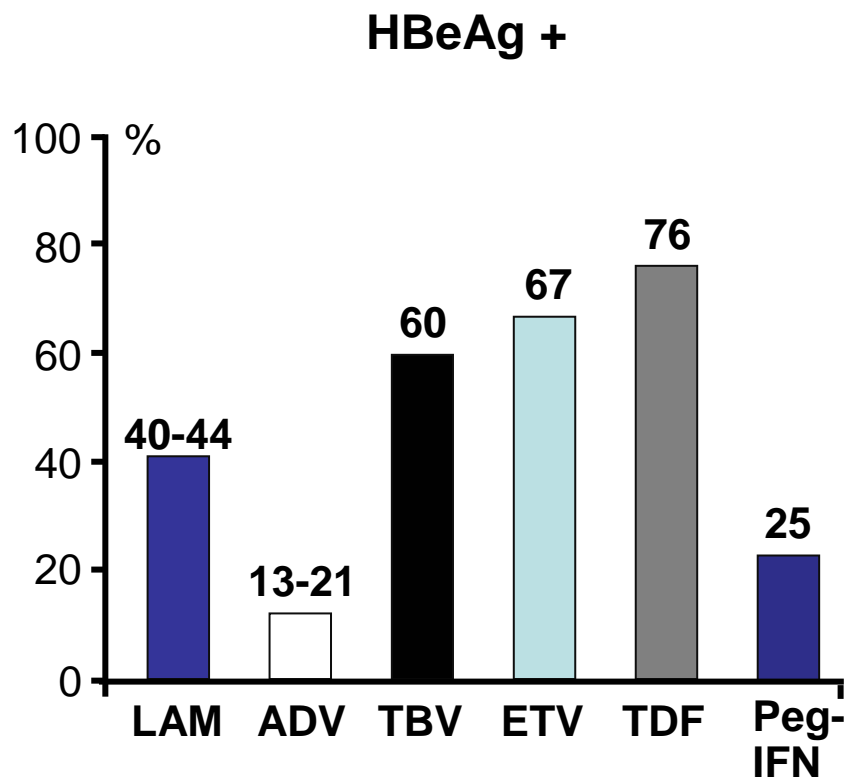
18 patients présentant une hépatite aiguë en l'absence de maladie hépatique chronique (VHB aiguë 8)



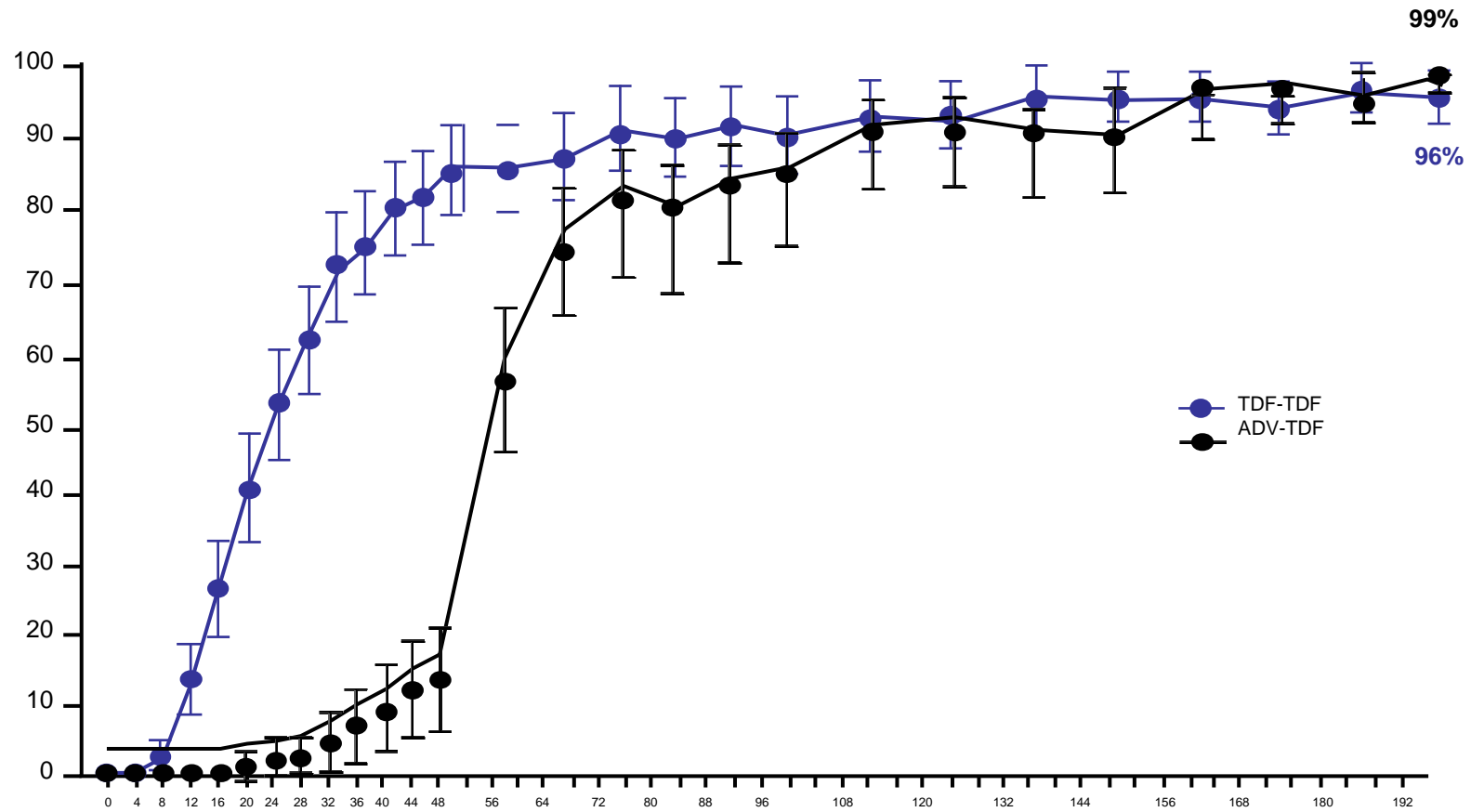
Les traitements du VHB

Produit	Nom commercial	Viro.	Bar. Gen.	Actif VIH	Posologie	Toxicité
PegIFN α 2a	PEGASYS [®]	++	+++	+	180 μ g SC /sem.	Syndr grippal, dépression, hémato
PegIFN α 2b	VIRAFERONPEG [®]	++	+++	+	1.5 μ g/kg SC /sem.	Syndr grippal, dépression, hémato
3TC	ZEFFIX [®]	+	-	++	100 mg/j	-
ETV	BARACLUDE [®]	+++	++	+	0,5 - 1 mg/j	Ac lactique (cirrhose)
LDT	SEBIVO [®]	++	+	-	600 mg/j	Myosite, neuropathie
ADV	HEPSERA [®]	++	+	-/+	10 mg/j	Néphro
TDF	VIREAD [®]	+++	+++	+++	245 mg/j	Néphro

ADN VHB indétectable à 1 an

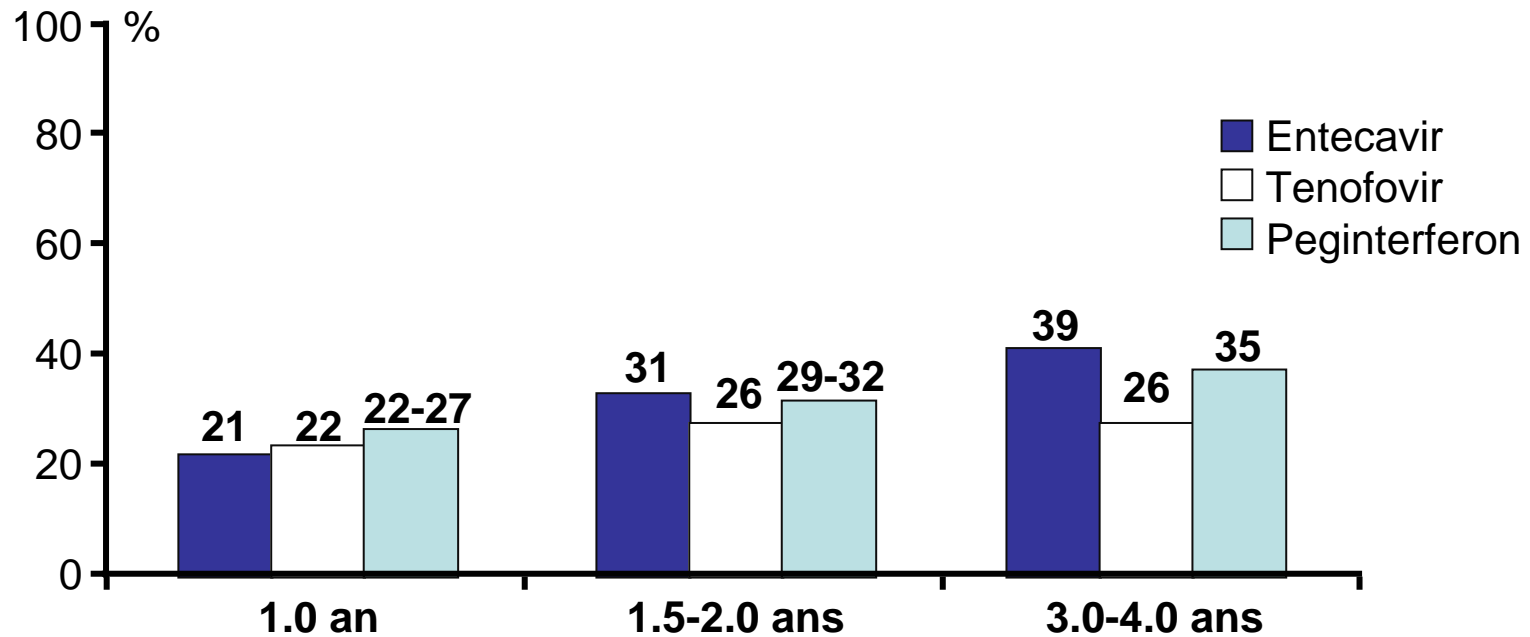


Réponse virologique sous TDF chez les patients HBeAg +



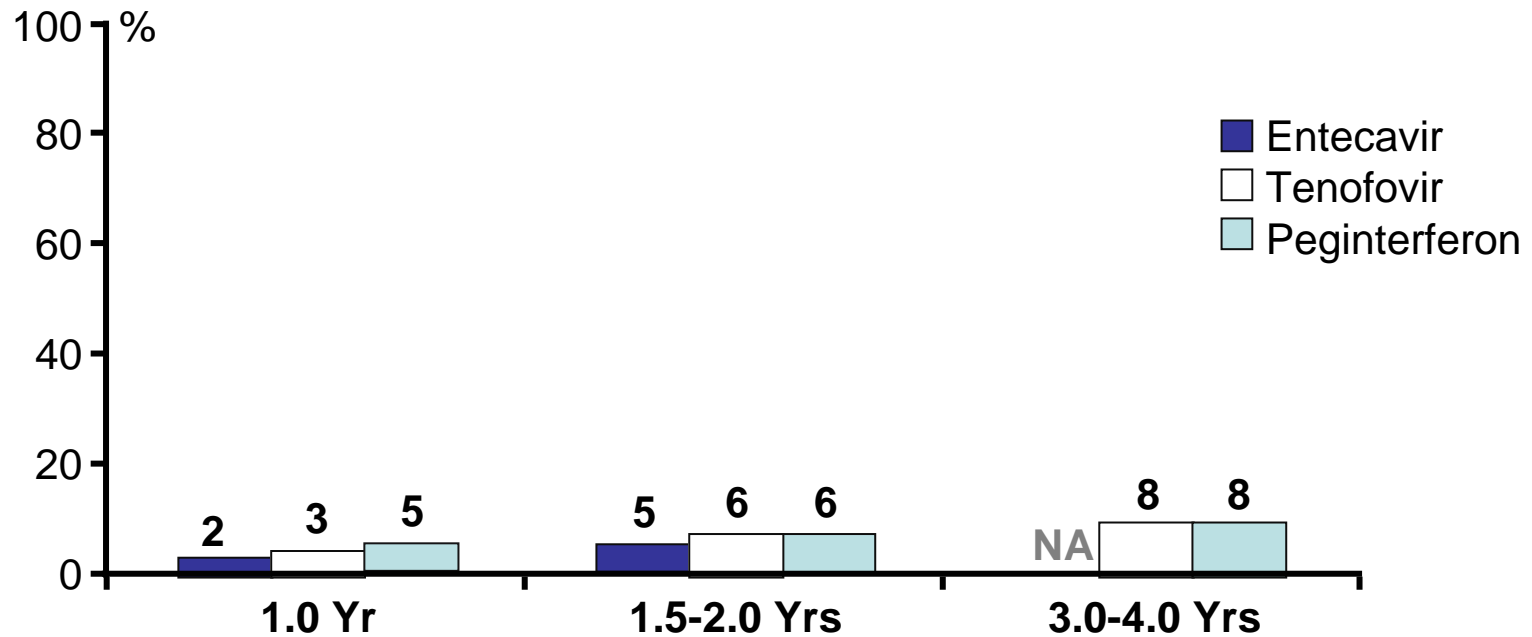
Séroconversion HBe chez les patients AgHBe+

Traitement prolongé avec Nucleos(t)ide vs Peginterferon 1 an



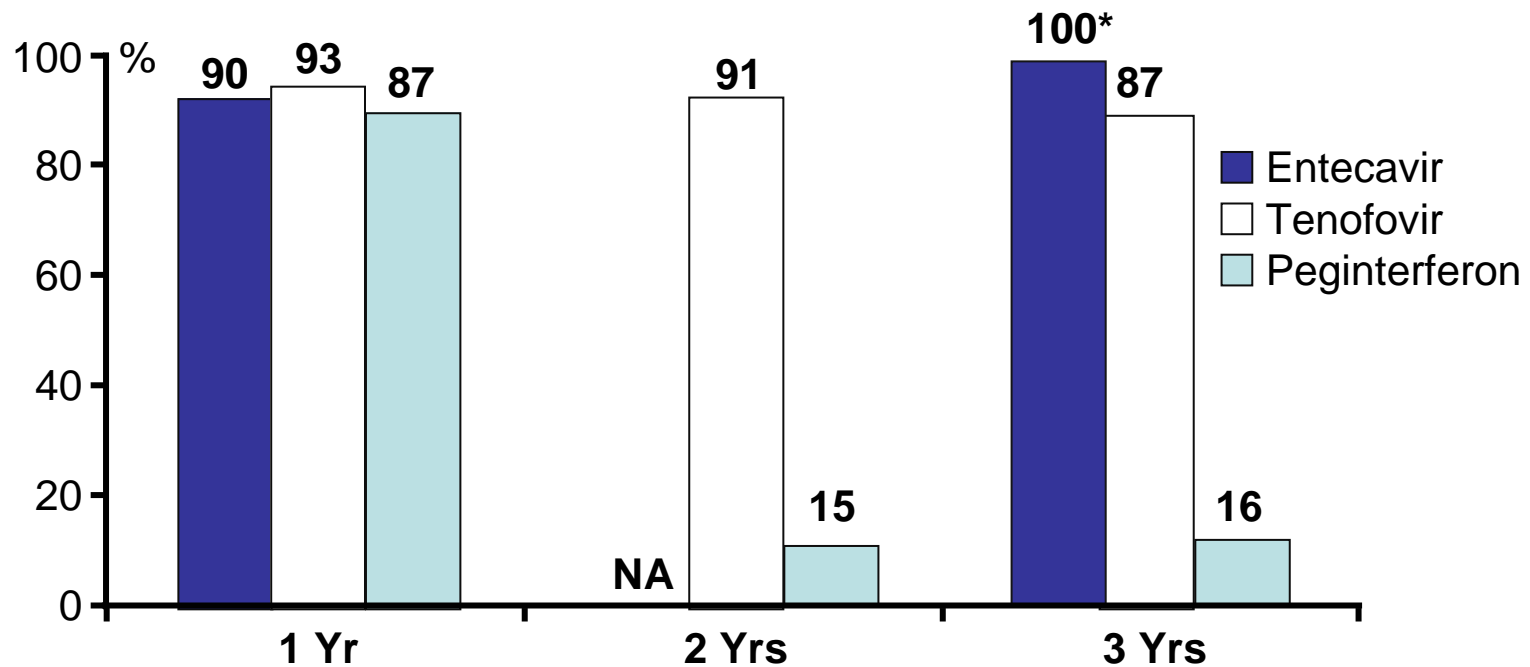
Perte de l'AgHBs chez les patients AgHBe+

Traitement prolongé avec Nucleos(t)ide vs Peginterferon 1 an

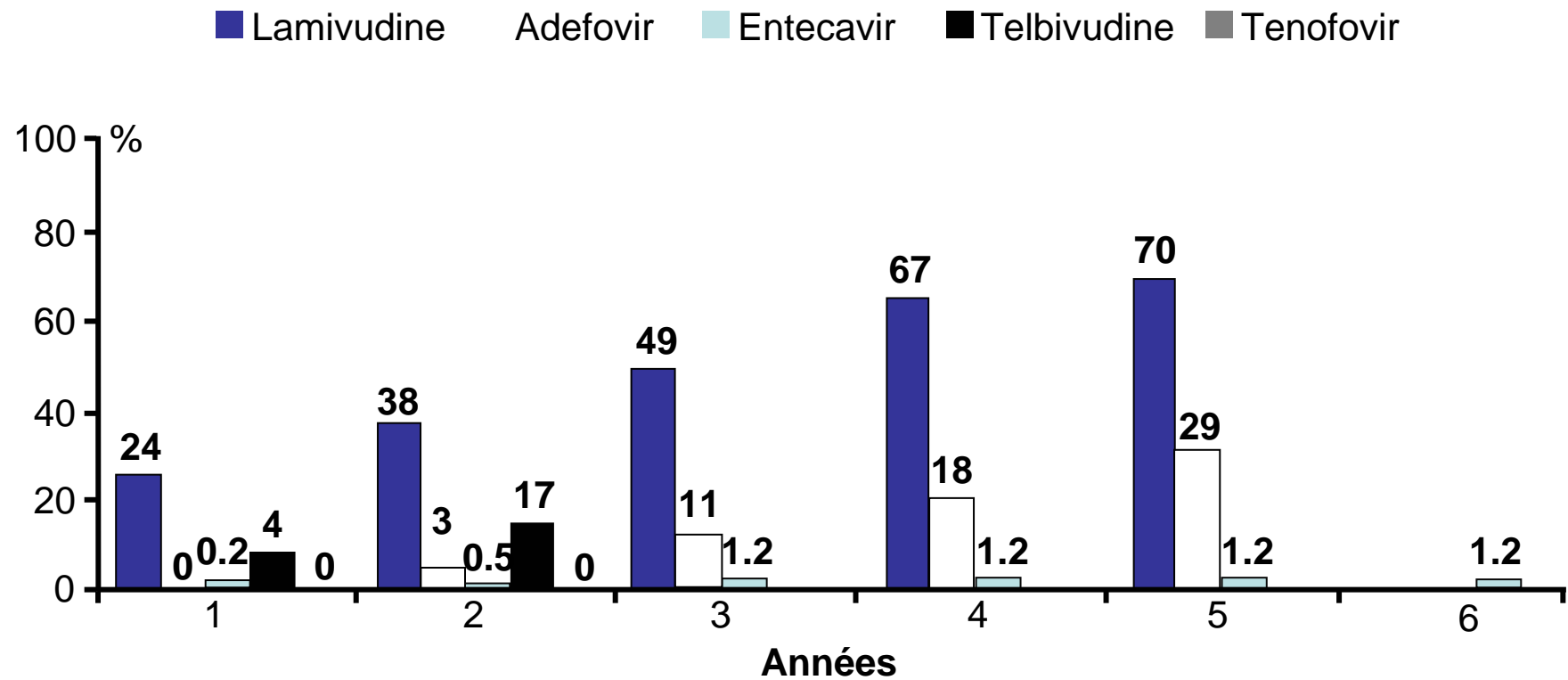


ADN VHB indétectable chez les patients AgHBe-

Traitement prolongé avec Nucleos(t)ide vs Peginterferon 1 an



Taux cumulé de résistance du VHB sous nucléos(t)ide



Résistances croisées entre nucléos(t)ides

	Wild type	M204I	L180M + M204V	A181T / V	N236T	L180M + M204V/I ± I169T ± V173L ± M250V	L180M+M204V/I ± T184G ± S202I/G
LAM	S	R	R	I	S	R	R
LdT	S	R	R	S	S	R	R
ETV	S	I	I	S	S	R	R
ADV	S	S	S	R	R	S	S
TDF	S	S	S	S	I	S	S

Interféron vs nucléos(t)ides

Facteurs de réponse à un traitement par interféron :

- ADN < 7 log
- ALT > 3 N
- PBH \geq A2
- Age jeun
- Genotype A ou B > C or D

Situations particulières

- Femme désireuse de grossesse
- Absence de co-infection VIH
- Co-infection VHC ?
- Demande du patient

Indications thérapeutiques : cas général

- HBV DNA > 2 000 UI/ml
(10 000 copies/ml)
- ALT > 1 N
- \geq A2F2

Indications thérapeutiques : pronostic vital engagé ou maladie hépatique sévère

	HBV DNA	ALT	Trt
Décompensation hépatique	DéTECTable	Toutes valeurs	Immédiat
Cirrhose décompensée	DéTECTable	Toutes valeurs	Immédiat, coordination avec transplantation
Réactivation sévère	DéTECTable	↗ ↗ ALT	Immédiat si Trouble coagulation ou ictère
Cirrhose compensée	DéTECTable	Toutes valeurs	Traitement

Ne pas traiter :

- Tolérance immune : pas de trt si :
 - < 30 ans
 - ALT constamment normales
 - Pas de suspicion d'atteinte hépatique
 - Pas d'ATCD familiaux de CHC ou de cirrhose⇒ Surveillance ++
- Portage inactif
 - ALT < 1 N
 - HBV DNA < 20 000 UI⇒ Surveillance, Trt si > F1
- Hépatite minime : surveillance ?
 - ALT < 2 N
 - PBH < A2F2⇒ Surveillance, Trt si > F1

Situations particulières

- Dialyse
 - TDF à posologie adapté
- Trt pré-emptif : immunodépression acquise
 - Portage inactif VHB (AgHBs+, ADN VHB-) +++
 - AchBc isolé ? Surveillance ADN, AgHBs, ALT
 - AchBs+, AchBc+ ?
- Femmes enceintes
 - Indication thérapeutique : TDF
 - Tolérance immune : PTME ?
- VHB-VHD
 - Interféron au long cours
- Professionnels de Santé
 - Trt impératif + AT si ADN > 2 000 UI
 - TDF ou ETV

Durée du Traitement

- Objectif du Trt :
 - ADN VHB < seuil au long cours
 - Séroconversion HBe chez patients Ag HBe +
 - Séroconversion HBs très rare
- PegIFN 48 semaines :
 - Patients sélectionnés ++
 - A l'arrêt du Trt : surveillance ALT, ADN VHB, Ag/AcHBe
 - ADN VHB < seuil, Séroconversion HBe... : surveillance
 - Remontée ADN, absence de séroconversion : nucléos(t)ide ?
- Nucléos(t)ides :
 - **Patient Ag HBe +**
 - ADN VHB < seuil, séroconversion HBe : arrêt du trt (pas avant 6-12 mois Ac HBe +)
 - Pas de séroconversion HBe : Trt au long cours
 - **Patient Ag HBe –**
 - Trt au long cours

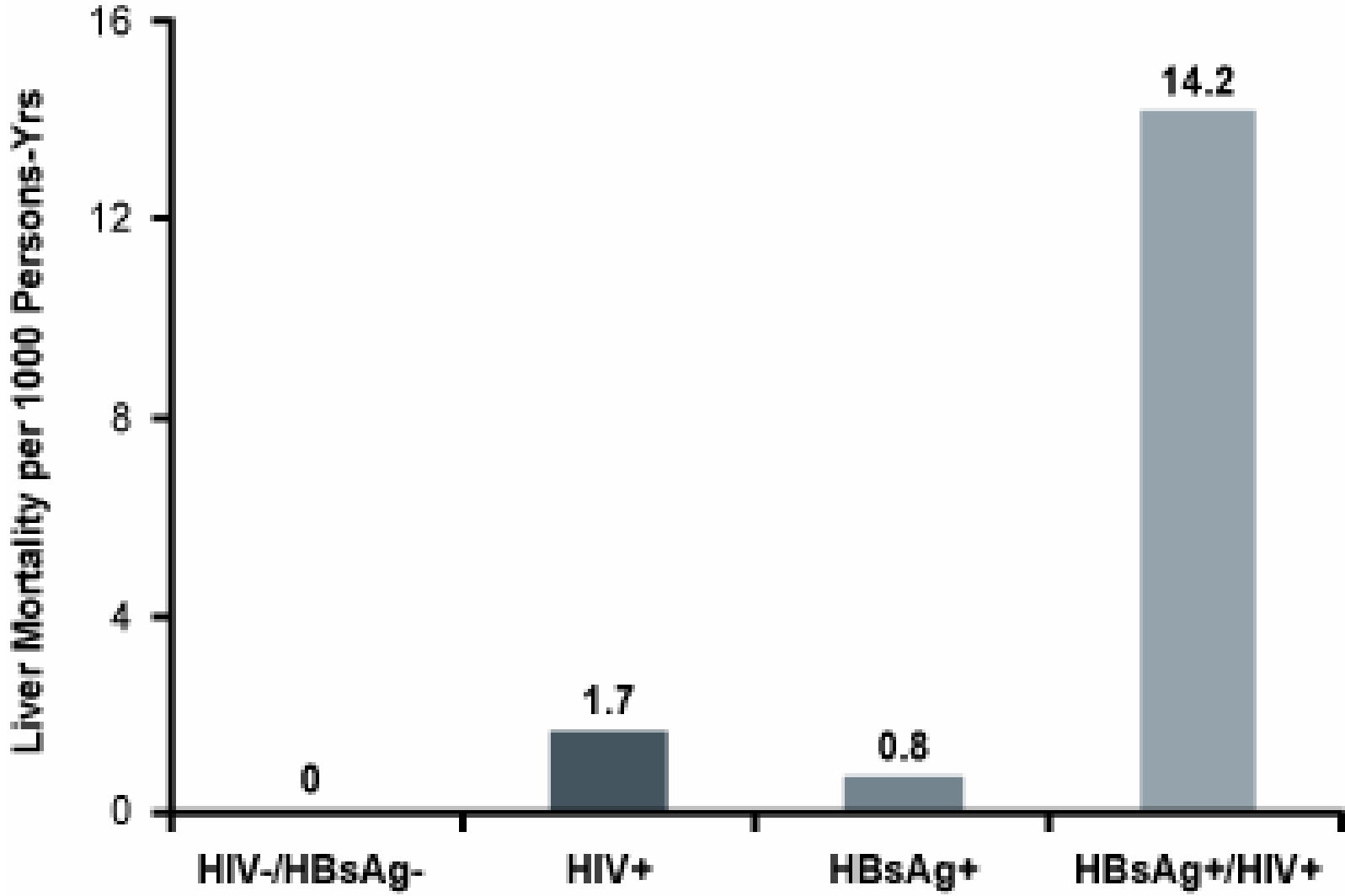


VIH-VHB

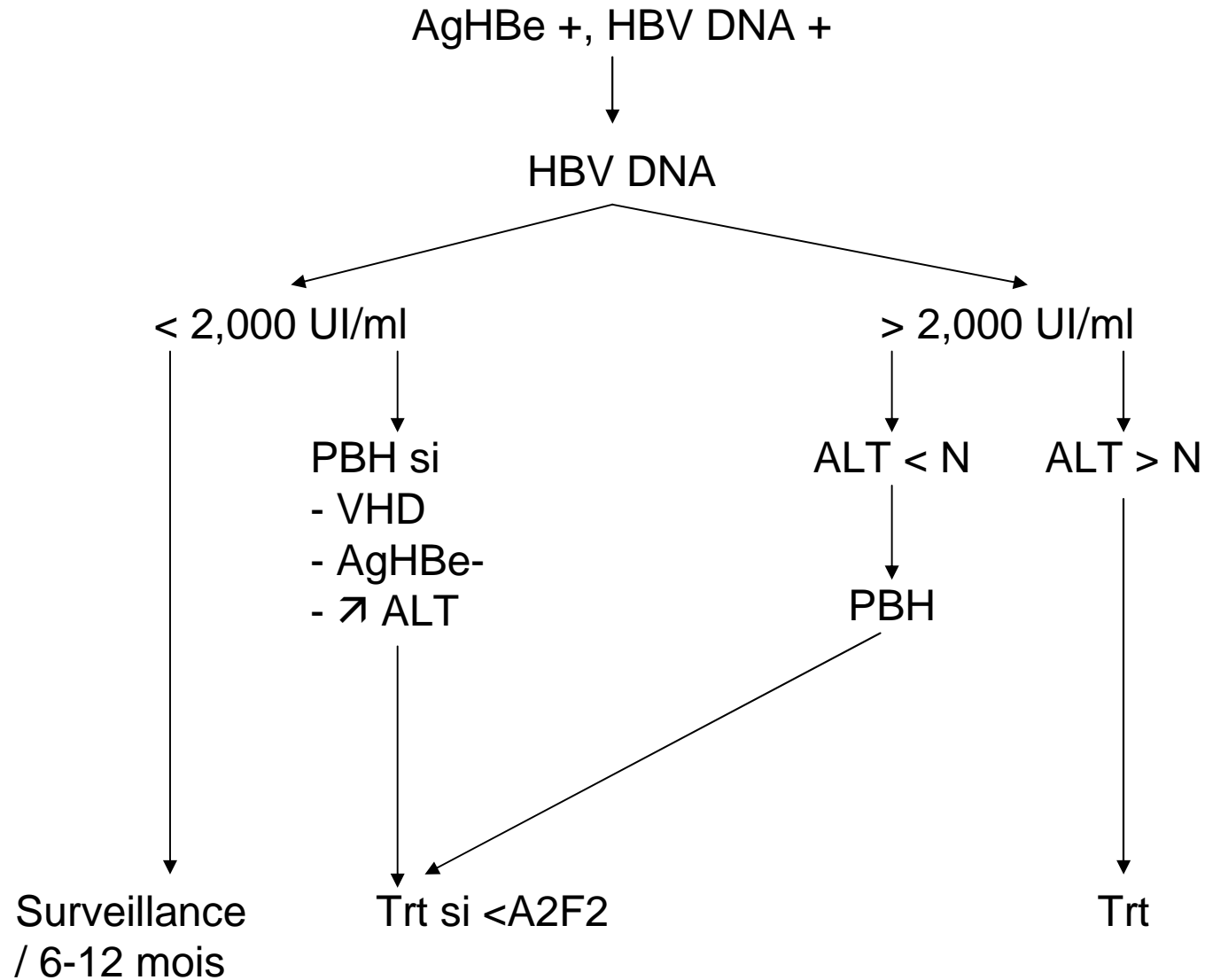
Effet de l'infection VIH sur la co-infection VHB

- Prévalence co-infection 10%
- ↗ chronicité si VIH < VHB
- ↗ [HBV DNA]
- ↘ réponse immune
- ↗ épisodes de réactivation
- ↗ VHB occulte ?
- ↗ progression vers la cirrhose
- Hépatite de réactivation immune possible
 - Début HAART sans TDF, 3TC/FTC
 - Interruption HAART
 - Résistance VHB 3TC/FTC
- Réponse médiocre à la vaccination

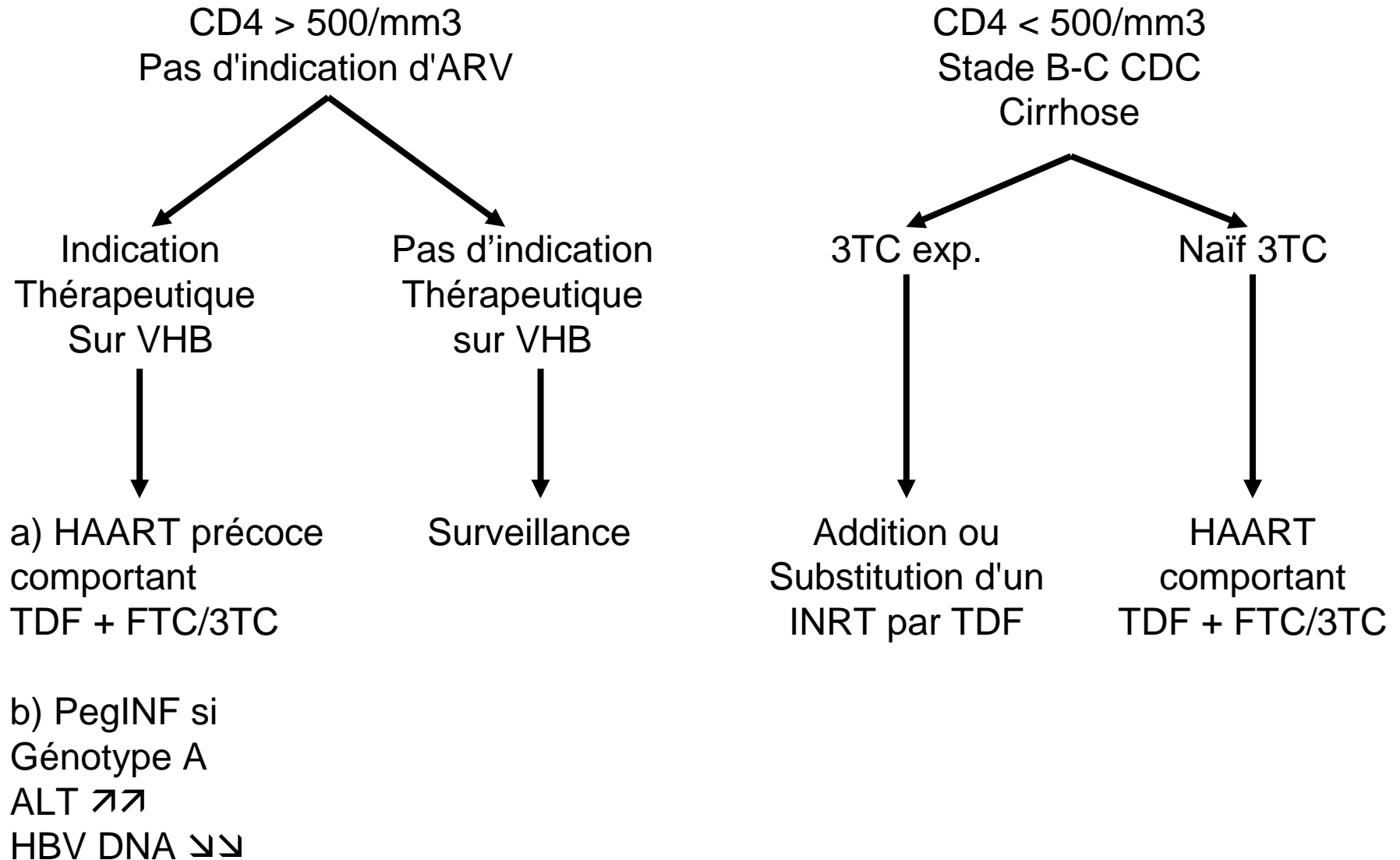
Effet de la co-infection VHB sur infection VIH



Co-infection VIH-VHB : évaluation



Co-infection VIH-VHB : indications thérapeutiques



Références évaluation de la fibrose



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

**Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation
de la ponction biopsie hépatique**



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**MÉTHODES NON INVASIVES DE MESURE DE LA
FIBROSE HÉPATIQUE**

DIAGNOSTIC DE LA CIRRHOSE NON COMPLIQUÉE

Références VHC

Clinical Practice Guidelines



EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection

European Association for the Study of the Liver ¹



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ETUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 1 -

Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C

Références VHB

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis B

Michael F. Sorrell,¹ Edward A. Belongia,² Jose Costa,³ Ilana F. Gareen,⁴ Jean L. Grem,¹ John M. Inadomi,⁵ Earl R. Kern,⁶
James A. McHugh,⁷ Gloria M. Petersen,⁸ Michael F. Rein,⁹ Doris B. Strader,¹⁰ Hartwell T. Trotter¹¹

Hepatology 2009;49:S4-12

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B

European Association for the Study of the Liver*

J Hepatol 2009;50:227-42

Références co-infections

Première conférence européenne de consensus sur le traitement de l'hépatite chronique B et C chez des patients Co-infectés par le VIH, et le VHC ou le VHB

Med Mal Inf 2005;35;109-20



Guidelines 2009 :

Clinical management and treatment of
Chronic hepatitis B and C
Co-infection in HIV-infected patients

**Care of HIV patients with chronic hepatitis B:
updated recommendations from the HIV-Hepatitis B
Virus International Panel**

Vincent Soriano^a, Massimo Puoti^b, Marion Peters^c, Yves Benhamou^d,
Mark Sulkowski^e, Fabien Zoulim^f, Stefan Mauss^g and

Juergen Rockstroh^h

AIDS 2008;22:1399-1410

