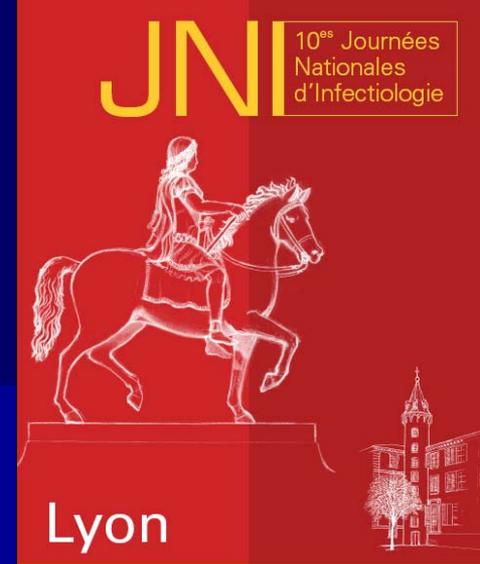


Session « Best of Infectiologie (2) »
Vendredi 12 juin 2009



BEST OF INFECTIOLOGIE

Les hépatites virales en 2008 - 2009

Dr Karine Lacombe
SMIT Saint-Antoine, AP-HP
UPMC, site Saint-Antoine, Paris
Inserm UMR-S707

Que retenir sur les hépatites virales en 2008 – 2009 ?

- Des certitudes...
- De l'inquiétude...
- De l'espoir...

Des certitudes...

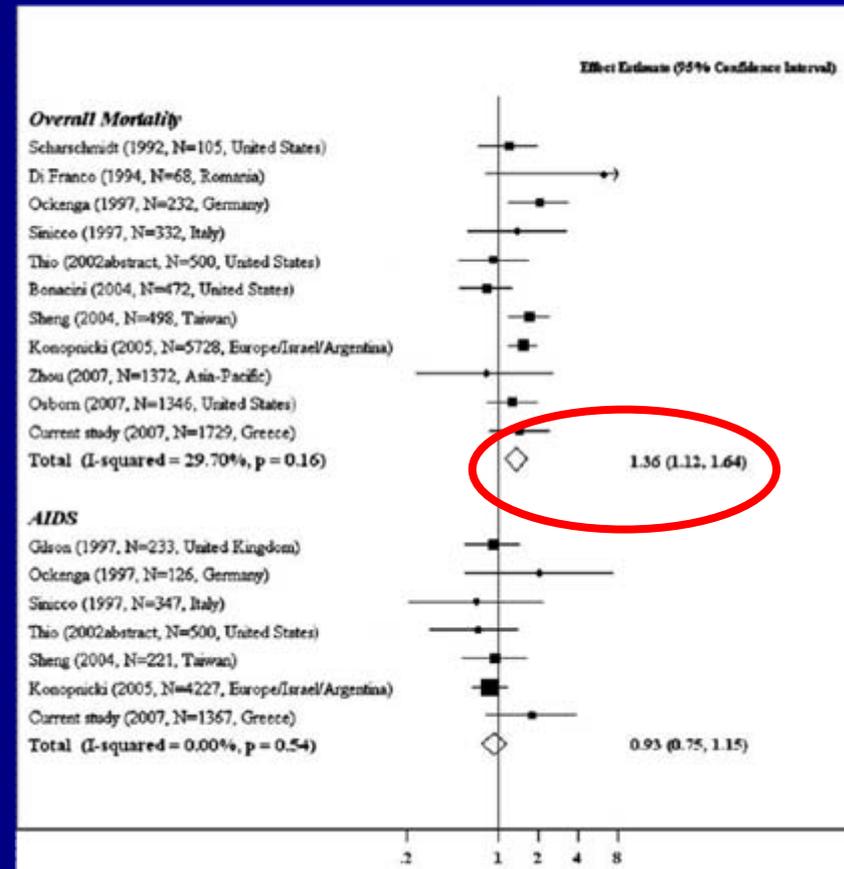
Mortalité et Co-infection VIH-VHB

▪ Sujet: Impact de la co-infection VHB sur la mortalité globale et par sida chez les patients co-infectés VIH-VHB, avant et après cART

▪ Méthode: Analyse rétrospective d'une cohorte Grecque de 1729 patients + méta-analyse de 10 Cohortes (soit 12 382 patients).

▪ Résultats :

- 1) $OR_{\text{poolé}} = 1,36$ (IC95%: 1,12 – 1,64) soit 36% de risque supplémentaire de décéder en cas de co-infection VHB
- 2) excès de risque significatif avant et après avènement des cART
- 3) non significatif pour décès de sida



Fibrose hépatique et co-infection VIH-VHB

▪ Sujet: Comment évaluer la fibrose hépatique de façon non invasive chez les patients co-infectés VIH-VHB ?

▪ Méthode:

- Evaluation de la performance diagnostique de 11 scores biochimiques de fibrose
- 108 patients co-infectés VIH-VHB, traités, avec PBH et marqueurs biochimiques

▪ Résultats :

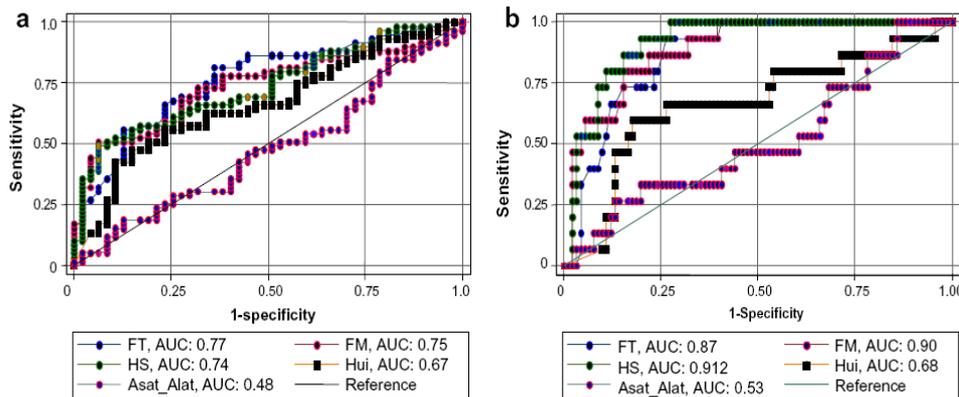


Fig. 2. ROC Curves of the performances of Fibrotest® (FT), Fibrometer® (FM), Hepascore® (HP), Hui index, and AST/ALT ratio for the diagnosis of significant fibrosis (F3) and cirrhosis (F4). (a) Significant Fibrosis. (b) Cirrhosis.

- 4 scores performants (Fibrometre, Fibrotest, Zeng, Hepascore)
- pas d'intérêt à les combiner pour améliorer la performance
- cut-offs très proches de ceux publiés dans d'autres contextes

Vaccin antiVHB et enfants VIH+

- Sujet: efficacité d'une vaccination antiVHB standard chez des enfants infectés par le VIH et facteurs de risque d'échec vaccinal
- Méthode: étude transversale de type cas-témoins, 58 enfants VIH+ et 116 enfants VIH- appariés sur l'âge et le sexe, ayant tous reçu 3 doses standard de vaccin antiVHB.
- Résultats :

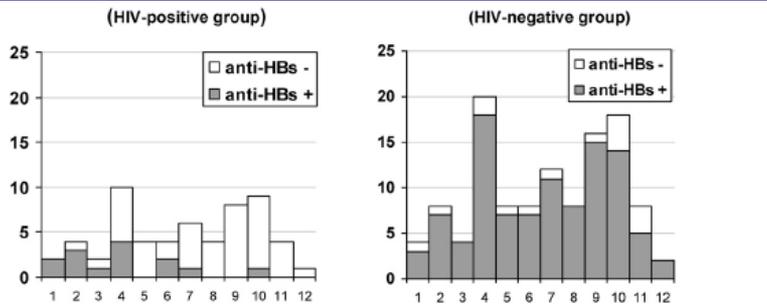


Figure 1 Distribution of positivity of anti-HBs (in numbers of individuals) by age (in years) in the HIV-positive and HIV-negative groups.

Table 2 Logistic regression analysis^a to evaluate factors related to anti-HBs (Stata 8.2)

	Odds ratio	95% IC	p
Infection by HIV	0.02	(0.005–0.12)	0.000
Time elapsed since vaccination ^b	0.99	(0.94–1.04)	0.8
Age at the start of vaccination ^b	0.98	(0.90–1.07)	0.7

Note: matching for sex and age. N in the analysis = 138.

^a Values: $\chi^2 = 64.9$; pseudo- $r^2 = 0.64$.

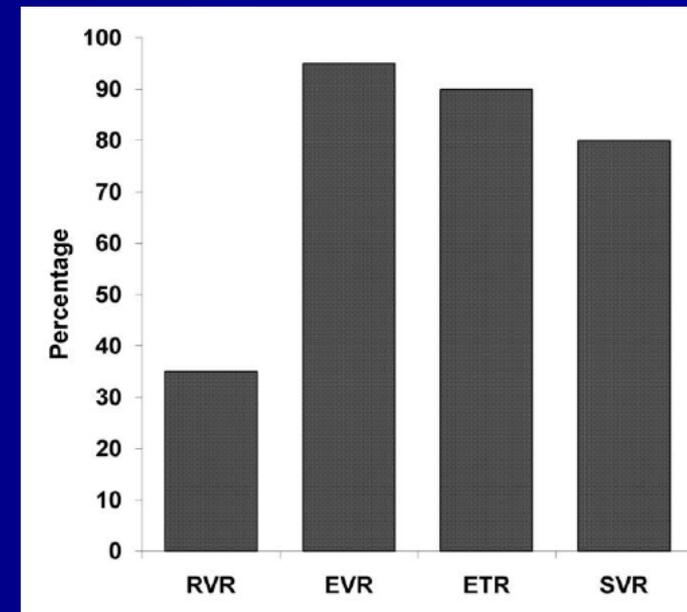
^b Analyzed as continuous variables.

- % d'enfants avec titre Ac antiHBs >10 mUI/ml = 24% (VIH+) v. 87% (VIH-), $p < 0,001$

- FR (échec vaccinal) : durée d'infection VIH

Hépatite C aigue et VIH

- Sujet: Description clinico-biologique et devenir virologique des patients infectés par le VIH et présentant une hépatite C aigue.
- Méthode:
 - Etude de cohorte prospective incluant tout patient présentant une hépatite C aigue en Australie.
 - traitement : PegIFN seul si mono-infectés v. PegIFN / RBV si co-infection
- Résultats :
 - 27 patients sur 103 inclus (26%) VIH+
 - patients VIH+: âge ↗, transmission sexuelle, géno1, HCV-RNA ↗, dépistage plus précoce, acceptation du traitement ↗.



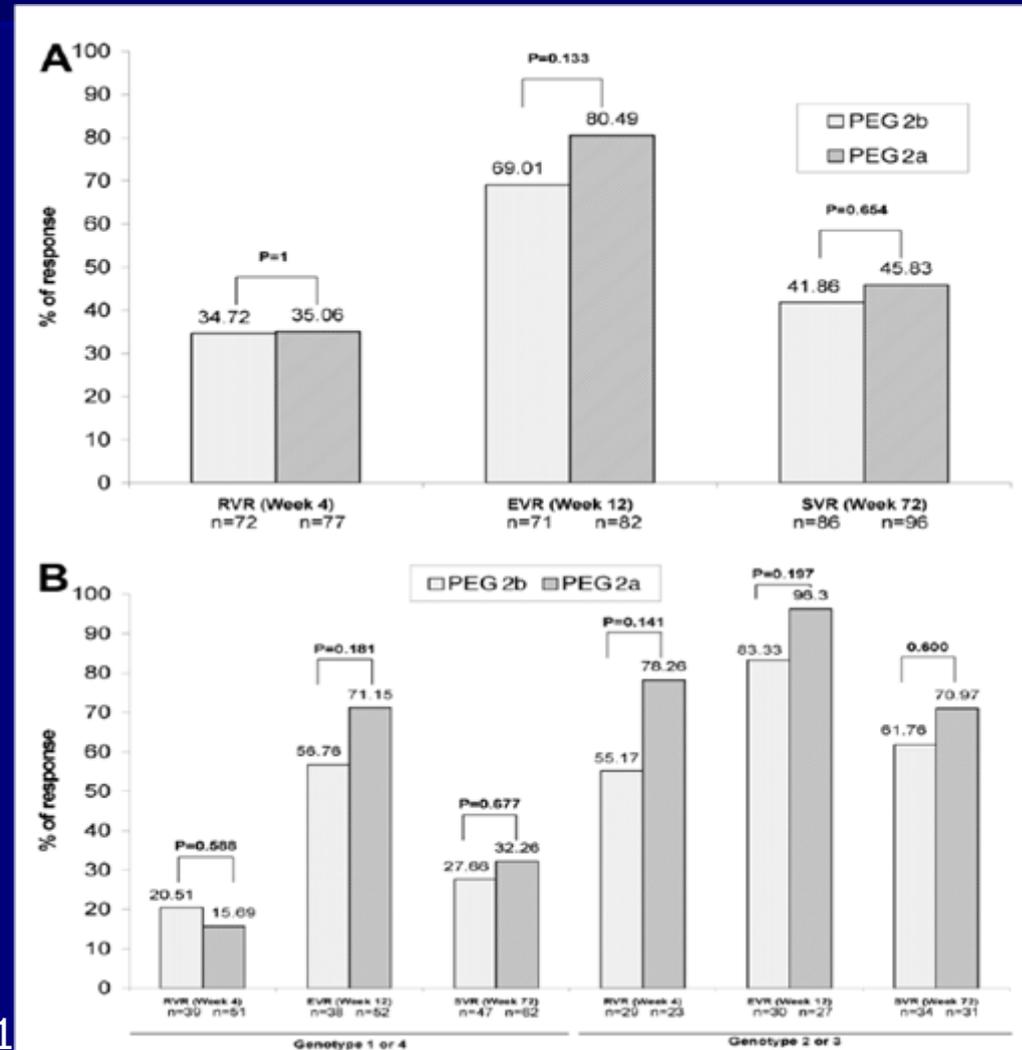
Traitement de la co-infection VIH-VHC

▪ Sujet: Y a-t-il une différence d'efficacité entre les PegIFN α 2a et α 2b dans le traitement de la co-infection VIH-VHC ?

▪ Méthode: essai clinique randomisé mené en Italie incluant 182 patients naïfs de traitement antiVHC

▪ Résultats :

- pas de différence entre les 2 bras en terme d'efficacité ou de tolérance



Fibrose hépatique et co-infection VIH-VHC

- Sujet: facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC et traités par PeGIFN+RBV
- Méthode:
 - analyse complémentaire de l'essai RIBAVIC portant sur les patients avec 2 PBH en début et fin de traitement (198 patients / 383 inclus).
 - aggravation = +2pts si ISHAK<4 ou +1pt si ISHAK=5
- Résultats :
 - 34 patients avec aggravation de la fibrose (17,1%)

Table 3. Factors associated with histological worsening of fibrosis: multivariate logistic regression analysis.

Factor	OR (95% CI)	<i>P</i>
Didanosine therapy	3.34 (1.39–7.96)	.007
No sustained hepatitis C virus response	9.05 (2.06–39.66)	.003

De l'inquiétude...

Hépatite E et immunosuppression

- Sujet: l'hépatite E, cause reconnue d'hépatite virale aigue autochtone peut-elle, dans certaines circonstances, évoluer sur un mode chronique ?
- Méthode:
 - analyse d'une cohorte de patients suivis entre 2004 et 2006 dans un centre de transplantation de Toulouse
 - recherche systématique d'IgG antiVHE chez tous les transplantés
 - recherche de VHE par PCR sang et selles chez les patients présentant une élévation inexpliquée des transaminases
- Résultats :
 - 14 patients (foie=3, rein=9, foie+pancréas=2) sous immuno-supresseurs, avec PCR VHE + (14 dans le sérum, 3 dans les selles)
 - lésions histologiques d'hépatite chronique chez 9 patients avec PBH
 - guérison en 6 mois chez 6 patients, évolution chronique chez 8.
 - FR (évolution chronique) = court délai transplantation – infection aigue, lymphopénie globale, lymphopénie CD2, CD3, CD4.

Chikungunya et hépatite aigue

- Sujet: Est-ce que l'infection par le virus du Chikungunya peut être responsable de manifestations cliniques graves et conduire au décès ?
- Méthode:
 - analyse descriptive d'une cohorte de patients admis en réanimation pour une infection à Chikungunya pendant l'épidémie de la Réunion en 2005-2006
- Résultats :
 - 33 patients hospitalisés en réa
 - 58% manifestations aigues liées au ChickV
 - 24% infection aigue associée
 - 18% exacerbation pathologie pré-existante
 - taux de mortalité = 48%
 - **manifestations hépatiques (10%)** :
 - 1 cas d'hépatite fulminante (inclusions virales dans c. Kuppfer)
 - 2 cas d'exacerbation d'hépatite chronique (cirrhose, VHB)

CHC en Afrique

- Sujet: épidémie de carcinome hépato-cellulaire en Afrique
- Méthode: revue générale et éditorial
- Résultats :
 - 1) 200 000 décès annuels dus au CHC en Afrique sub-saharienne
 - 2) cause principale = hépatite B chronique, suivie de loin par le VHC, en pleine expansion
 - 3) facteur aggravant = aflatoxine (mycotoxine contaminant des céréales)
 - 4) situation hors contrôle...
 - échec de la vaccination antiVHB
 - expansion de l'usage de drogue intraveineuse dans les grandes métropoles
 - absence de dépistage des hépatites (par exemple en cas de co-infection VIH)
 - dépistage tardif, absence de traitement...

CHC et VIH

- Sujet: Impact de l'immunodépression sur le risque de développer un CHC chez les patients co-infectés VIH-hépatite virale chronique
- Méthode: étude transversale de type cas-témoin au sein de la cohorte Suisse, 26 cas et 251 témoins, appariés sur âge à l'inclusion dans la cohorte, sexe, centre, voie de transmission, période calendaire.

▪ Résultats :

Variables	Patients CHC	Témoins	OR (IC95%)
Dernier taux de CD4+			
• ≥ 500	2 (16,7%)	72 (30,9%)	1
• 200 – 499	14 (33,3%)	105 (45,1%)	5,32 (1,15 – 24,5)
• <200	8 (50,0%)	56 (24,0%)	6,70 (1,24 – 36,1)
ATCD Sida	12 (46,2%)	65 (25,9%)	2,40 (1,06 – 5,44)
% de CD4+			
• $> 30\%$	2 (8,7%)	52 (21,9%)	1
• 10 – 30	16 (69,6%)	158 (66,7%)	2,93 (0,64 – 13,5)
• < 10	5 (21,7%)	27 (11,4%)	7,59 (1,17 – 49,4)

Vaccination antiVHB et variant VHB

- Sujet: Est-ce que la vaccination antiVHB protège des infections par les virus de l'hépatite B porteurs de mutations du gène S, induites par l'exposition aux analogues nucléosidiques (lamivudine) ?
- Méthode:
 - essai expérimental sur des chimpanzés
 - évaluation de l'infectiosité des souches variantes chez des chimpanzés vaccinés et non vaccinés
- Résultats :
 - développement d'une hépatite aiguë chez tous les chimpanzés vaccinés, malgré la présence d'une réponse immune humorale et cellulaire importante
 - **risque potentiel de dissémination de souches VHB mutantes dites « échappant au vaccin » après exposition à la lamivudine**

De l'espoir...

Immunogénicité vaccination antiVHB et VIH (1)

- Sujet: comment améliorer la réponse vaccinale antiVHB en contexte d'immunodépression liée au VIH ?
- Méthode:
 - essai clinique pilote (1 bras avec vaccination)
 - inclusion de 65 patients VIH+ et > 200 CD4+/mm³, sans marqueurs VHB et jamais vaccinés
 - 3 injections haute dose (40µg) à 0, 1, 3 mois
 - 1 à 3 rappels si pas de réponse AcAntiHBs
- Résultats :
 - réponse après 3 injections : 60%
 - **réponse après 4 à 6 injections : 89,7%**
 - réponse tardive :
 - à 1 an : 70,6%
 - à 2 ans : 32,7%

Immunogénicité vaccination antiVHB et VIH (2)

Table 2
Multivariate analysis of factors related to outcome of HBV vaccination. The overall significance of the model is confirmed by likelihood ratio χ^2 (3 d.o.f.)=15.93, p -value=0.0012.

	OR	Standard error	z	p -value	(95% confidence interval)
Gender (male)	0.198	0.147	-2.18	0.03	0.046-0.851
CD4 count	1.485	0.260	2.26	0.024	1.053-2.093
Viral load	0.264	0.166	-2.11	0.035	0.077-0.910

- déterminants d'une bonne réponse vaccinale après 3 injections :
 - **taux de CD4+ élevé > 500**
 - **charge virale < 1000 cps/mL**
 - **sexe féminin**

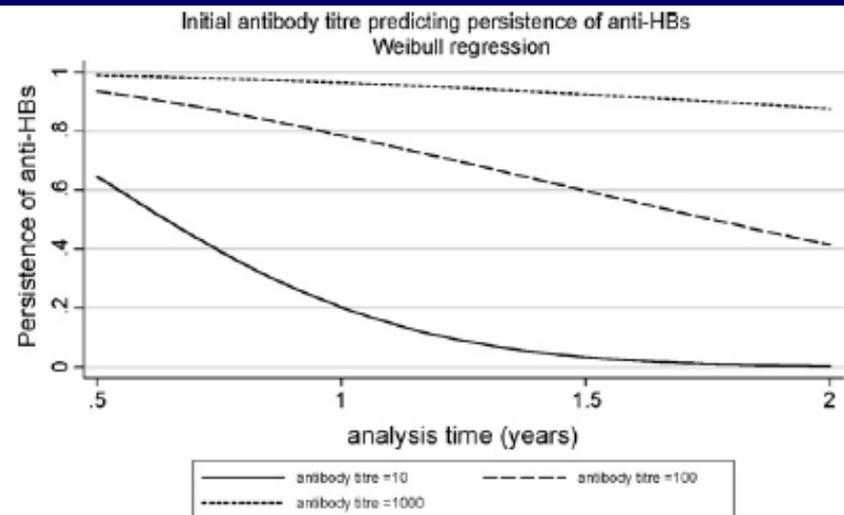


Fig. 3. Weibull regression showing persistence of the anti-HBs antibodies during the follow-up after a successful HBV vaccination. Antibody titre is expressed as UI/L. In this regression analysis, the dependent variable was the time from seropositive status to seronegative reversion, whereas the explanatory variable was the antibody titre after the completion of the immunization process. This titre was preliminarily converted to its decimal logarithm. The group of low antibody producers after the immunization procedure completion loses the antibodies in an accelerated way, and this difference was statistically significant ($p < 0.0001$).

Nouvelles molécules antiVHC (1)

- Sujet: Efficacité et tolérance du télaprévir, antiprotéase antiVHC, dans le traitement de la mono-infection par le VHC génotype 1
- Méthode:
 - essai clinique randomisé double aveugle (PROVE2)
 - patients avec VHC+ géno1, naïfs de traitement antiVHC
 - 4 bras combinant PegIFN α 2a + RBV + TLP



Nouvelles molécules antiVHC (2)

Résultat	Contrôle PR48 (n = 82)	Bras TVR		
		T12PR24 (n = 81)	T12PR12 (n = 82)	T12P12 (n = 78)
HCV RNA indétectable, %				
■ Week 4	13	69	80	50
■ Week 12	43	73	80	62
■ Week 24	59	70	-	-
■ SVR	46 (36-58)	69 (58-79)	60 (48-70)	36 (25 – 47)
Rechute, % (n/N)	22 (10/45)	14 (8/57)	30 (19/63)	48 (22/46)