

JNI

12^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie



Toulouse

Région Midi-Pyrénées

Best Of « hépatites » 2010-2011

Docteur Karine Lacombe

UPMC – Paris VI, Inserm UMR-S707
Service des Maladies Infectieuses et
Tropicales
Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

Conflits d'intérêts

- ⦿ Activités de consultance pour les laboratoires Abbott, BMS, Boehringer Ineglheim, Gilead, MSD, Roche, Tibotec, ViiV Helathcare.
- ⦿ Bourses de voyage par les laboratoires BMS, Boehringer Ineglheim, Roche, Tibotec, Abbott.
- ⦿ Financement de projets de recherche par les laboratoires Gilead, Roche.
- ⦿ Pas d'actions dans aucun laboratoire.

Que retenir de la littérature en 2010 – 2011 ?

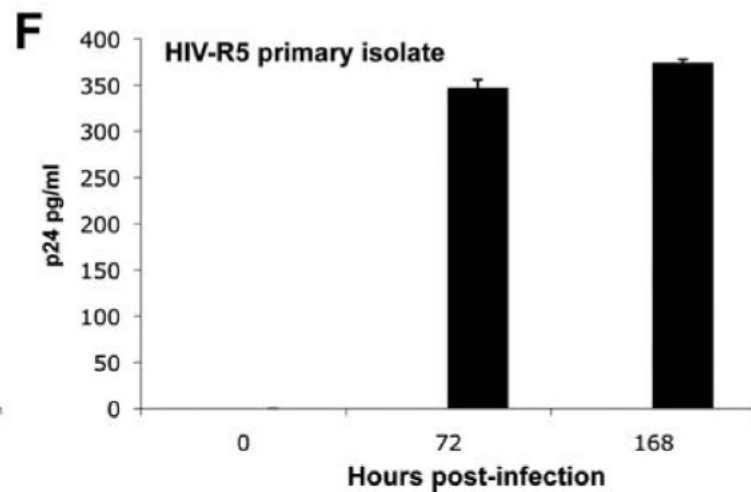
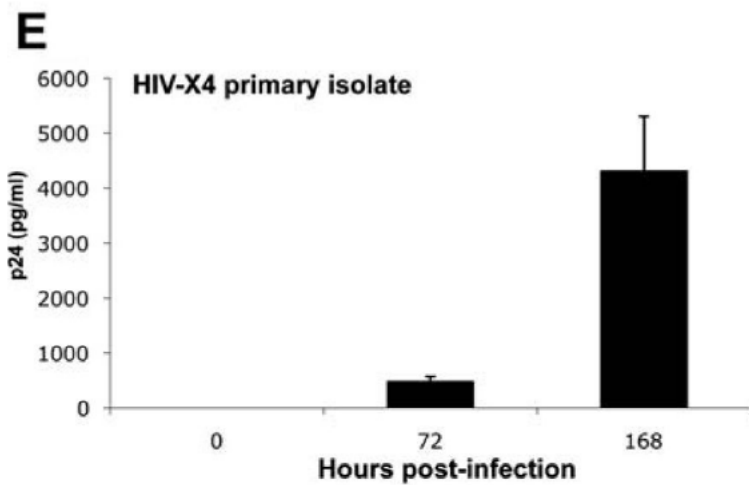
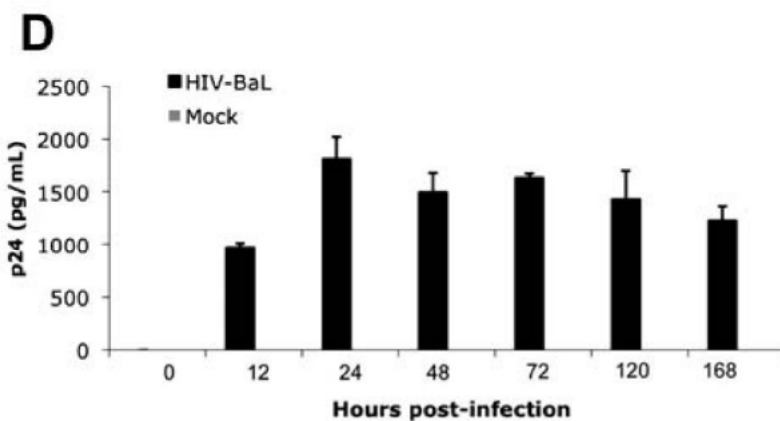
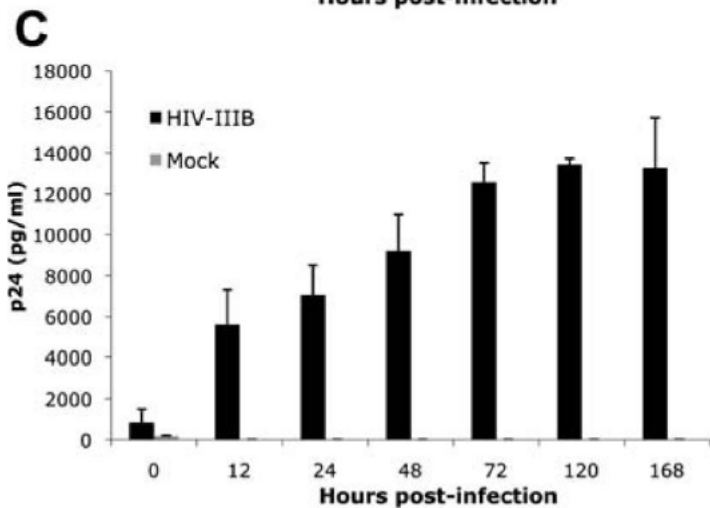
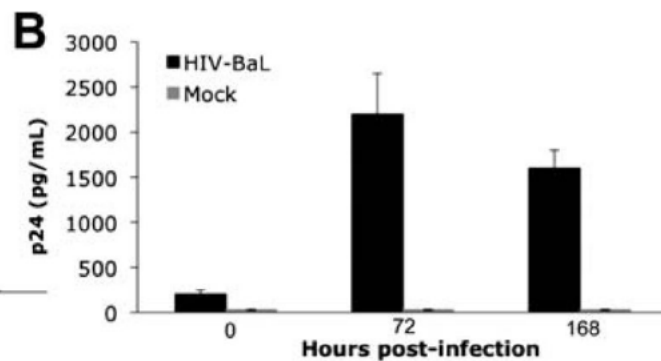
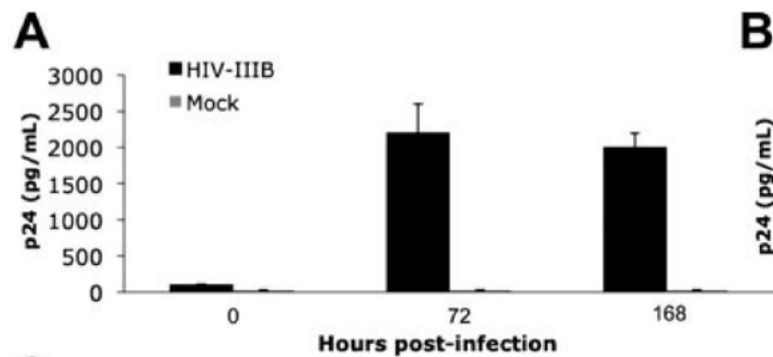
- ⊙ Des avancées dans la compréhension des intrications physio-pathologiques du VIH et du VHC
- ⊙ La révolution dans le traitement de l'hépatite C
- ⊙ Etats des lieux de la prise en charge des co-infections VIH-hépatites en France: prévenir, traiter, suivre.

**Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infects Human Hepatic
Stellate Cells and Promotes Collagen I and Monocyte
Chemoattractant Protein-1 Expression: Implications for the
Pathogenesis of HIV/Hepatitis C Virus–Induced Liver Fibrosis**

Ana C. Tuyama*, Feng Hong*, Yedidya Saiman, Chuansheng Wang, Derya Ozkok, Arevik Mosoian, Ping Chen, Benjamin K. Chen, Mary E. Klotman, and Meena B. Bansal
Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY

1ère preuve physiopathologique in vitro du lien entre fibrogenèse et VIH

- Les HSC expriment toutes de façon conjointe les récepteurs CCR5 et CXCR4.
- Dans un modèle de culture cellulaire :
 - entrée du VIH dans les HSC par l'intermédiaires des corécepteurs
 - infection possible des lymphocytes par transfert du VIH par l'intermédiaire des HSC
 - lancement d'une cascade pro-inflammatoire et profibrogénique hépatique



B

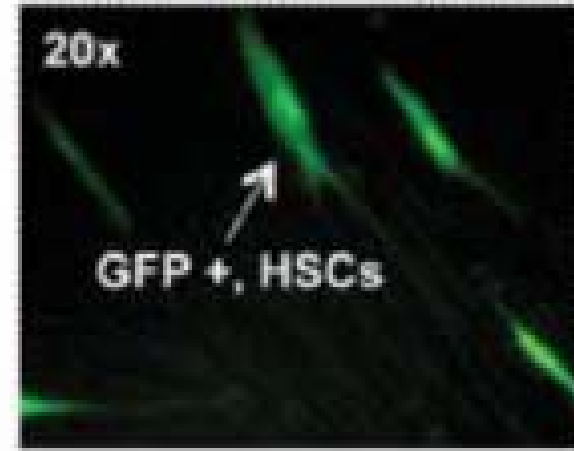
i-GFP HIV-1 (gag)



i-GFP (gag) + AZT



NL-GI HIV-1 (nef)



NL-GI (nef) + AZT



Hepatitis C Virus Core Protein Induces Neuroimmune Activation and Potentiates Human Immunodeficiency Virus-1 Neurotoxicity

Pornpun Vivithanaporn^{1,2}, Ferdinand Maingat¹, Liang-Tzung Lin³, Hong Na¹, Christopher D. Richardson³, Babita Agrawal⁴, Éric A. Cohen⁵, Jack H. Jhamandas¹, Christopher Power^{1*}

PLoS ONE | www.plosone.org

1

September 2010 | Volume 5 | Issue 9 | e12856

Modèle physiopathologique murin montrant la neurotoxicité du VHC en présence du VIH

1- Travaux in vitro sur des cellules de la microglie et des astrocytes :

- détection ARN-VHC et protéine du Core + NS3
- expression de cytokines pro-inflammatoires :
 - microglie + astrocytes = CXCL10, Il8
 - astrocytes = Il1 β , Il6, TNF α
- neurones en incubation avec supernatant protéine du Core
 - baisse d'expression de la β -III-tubuline
- potentialisation de la neurotoxicité du VHC quand incubation avec protéine Vpr du VIH

2- Travaux in vivo sur souris transgénique Vpr+ avec iplantation de protéine du Core :

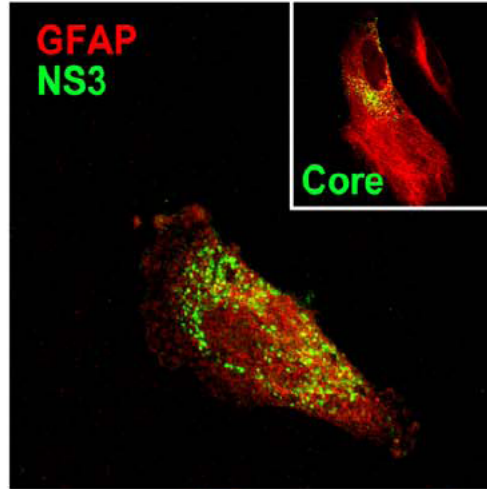
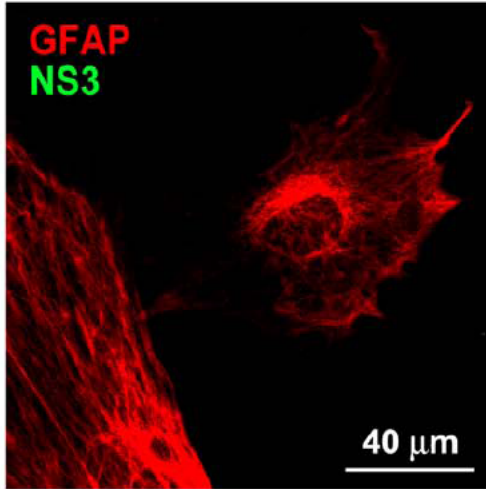
- induction de gliose + baisse du nb de neurones
- baisse des performances neuro-cognitives

E

Mock

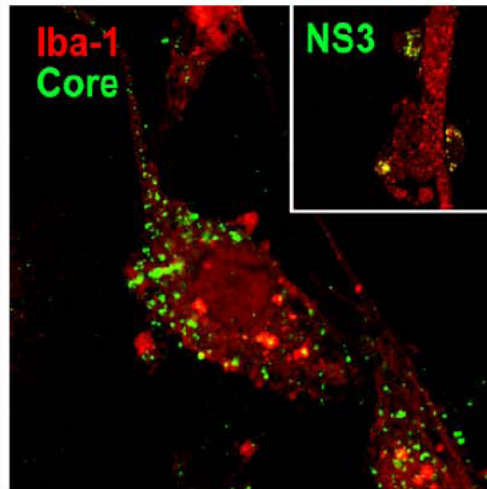
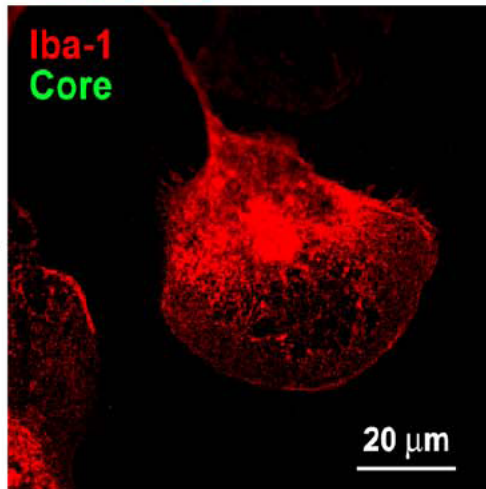
HCV

HFA



astrocyte

HFμΦ



microglie

Résultats des 1ers essais de traitement par trithérapie antiVHC incluant un inhibiteur de protéase

3 essais avec le TELAPREVIR (mono-infection VHC :

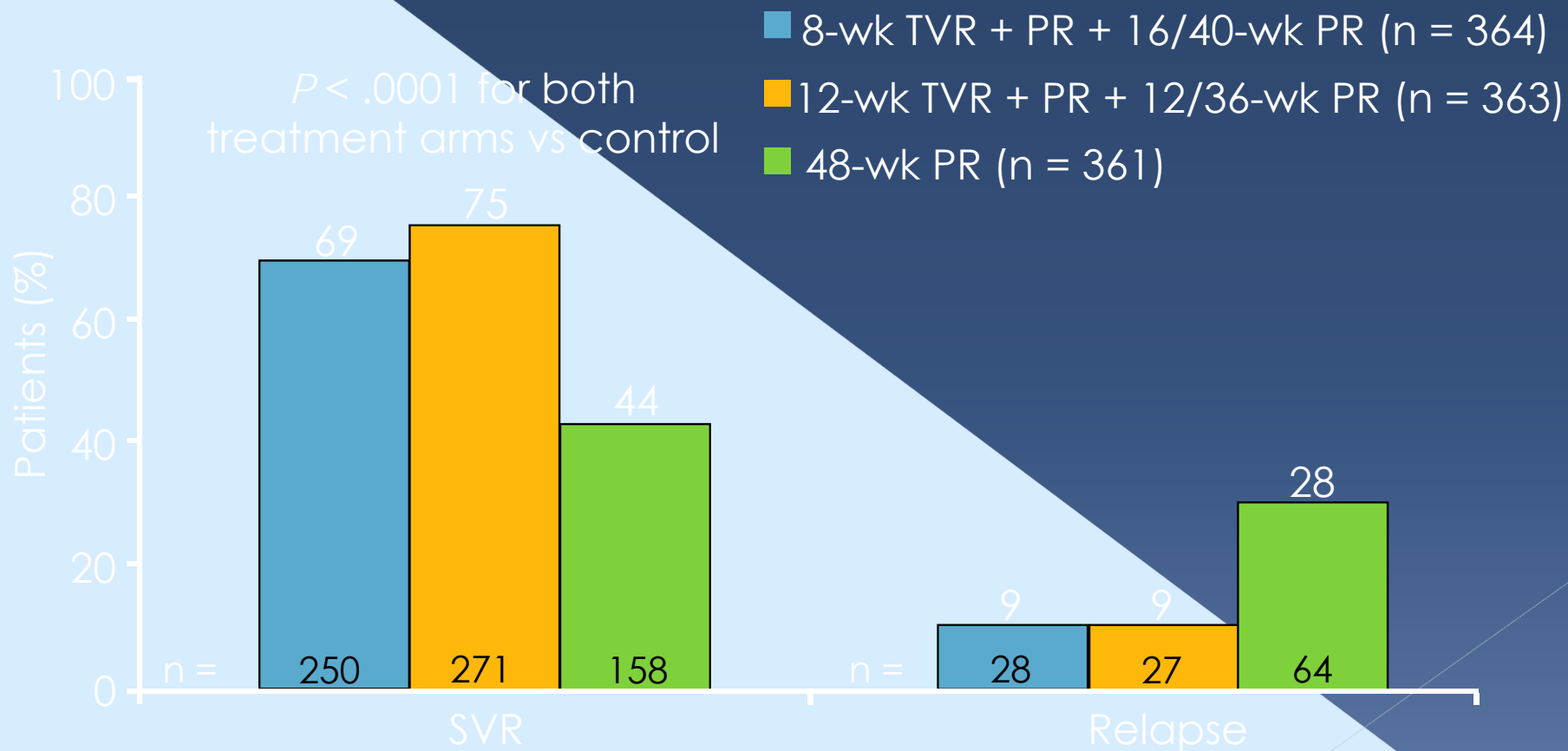
- patients naïfs = ADVANCE, ILLUMINATE
- patients pré-traités = REALIZE

2 essais avec le BOCEPREVIR (mono-infection VHC :

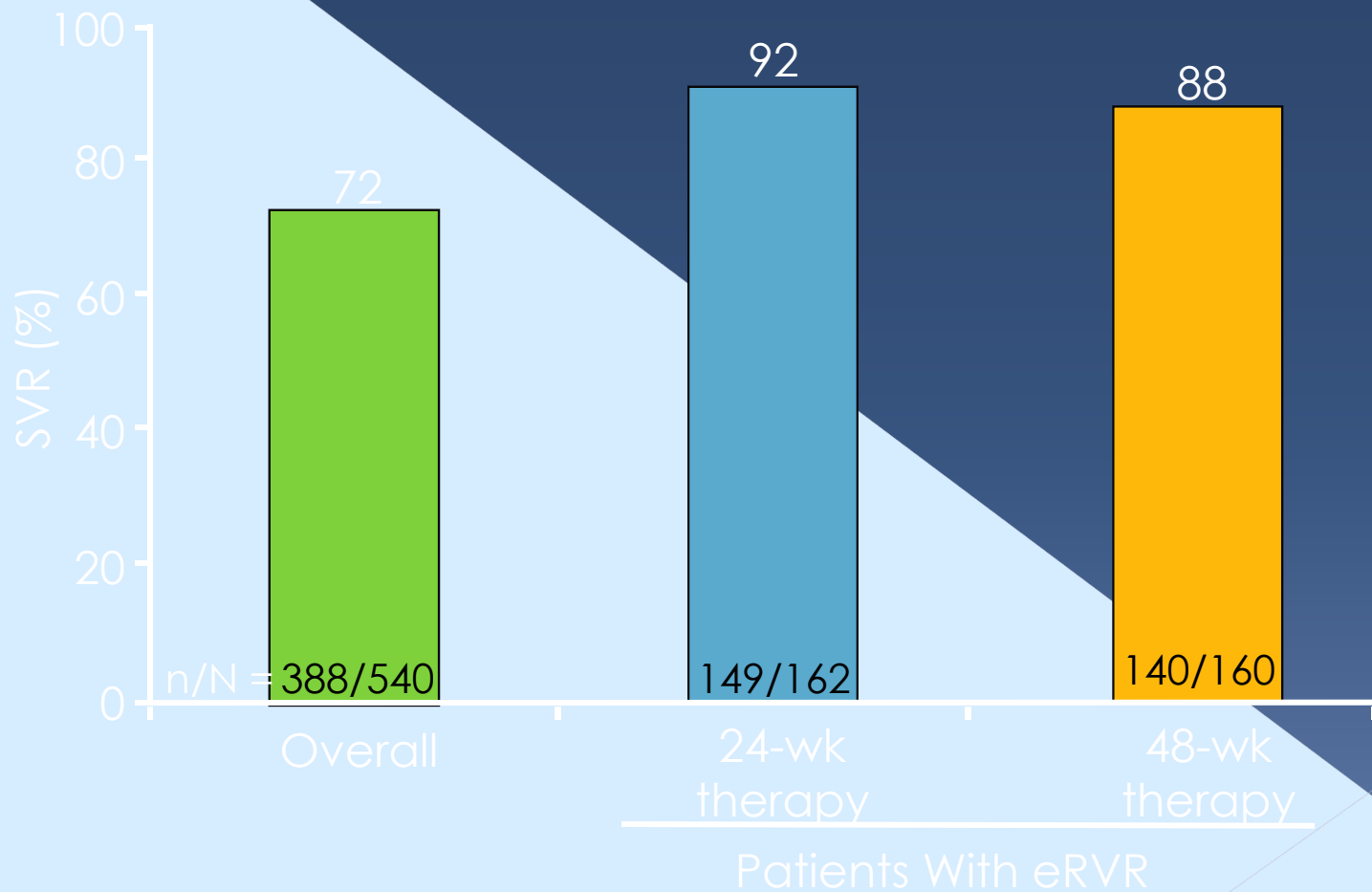
- patients naïfs = SPRINT-II
- patients pré-traités = RESPOND-II

1 essai pilote avec le TELAPREVIR (co-infection VIH-VHC)

ADVANCE: Overall SVR and Relapse Rates

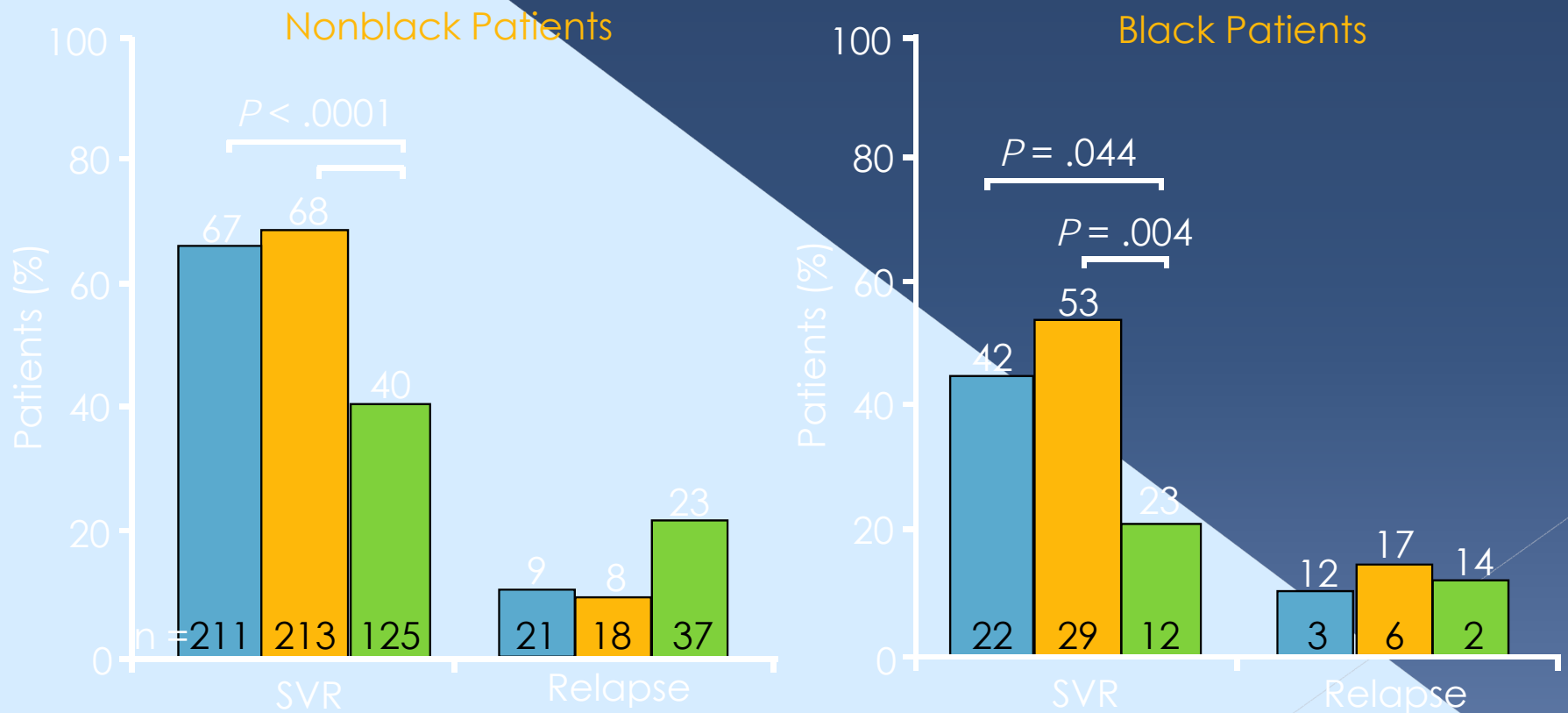


ILLUMINATE: Overall SVR Rates

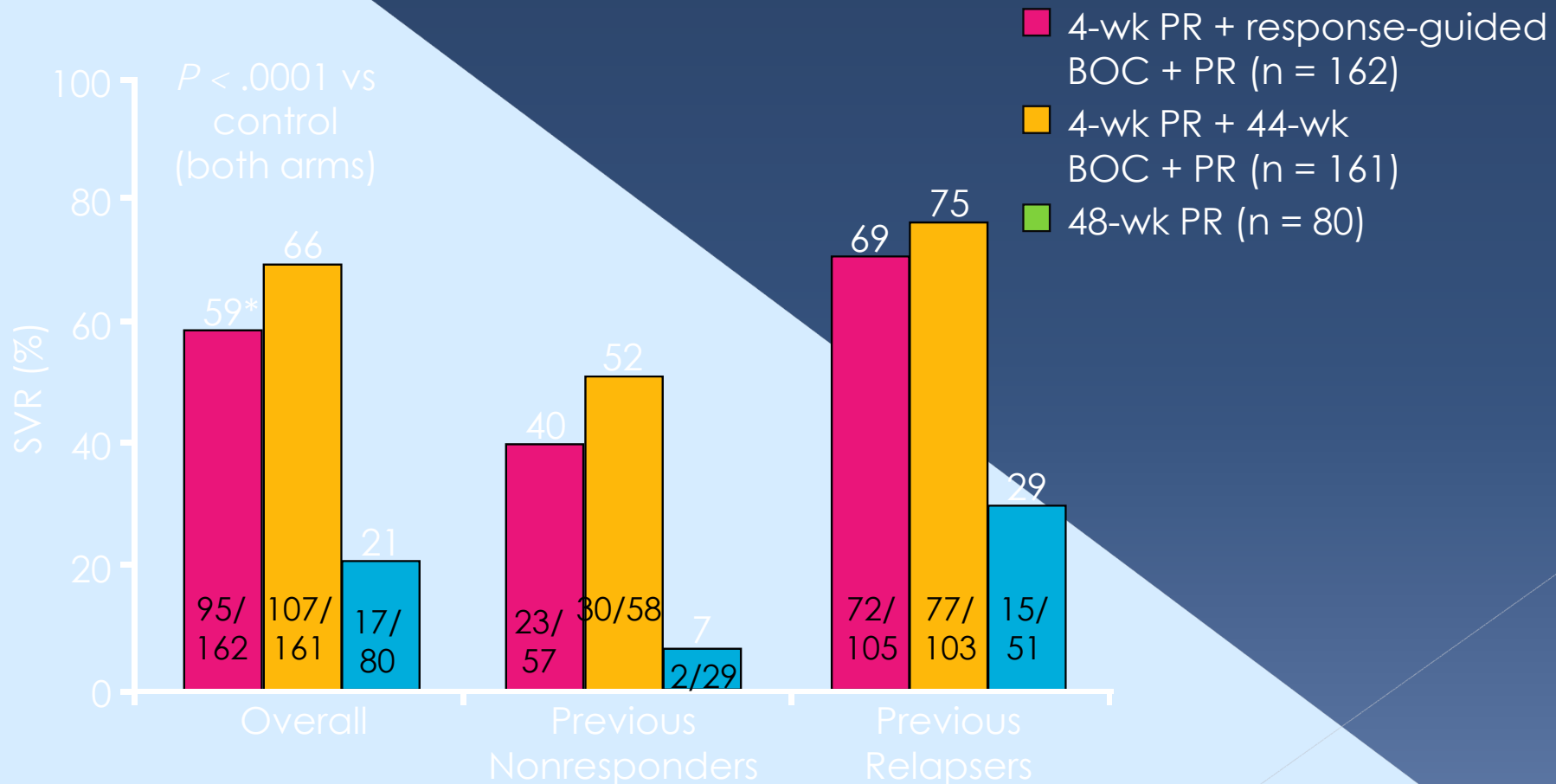


SPRINT-2: Response Rates According to Race

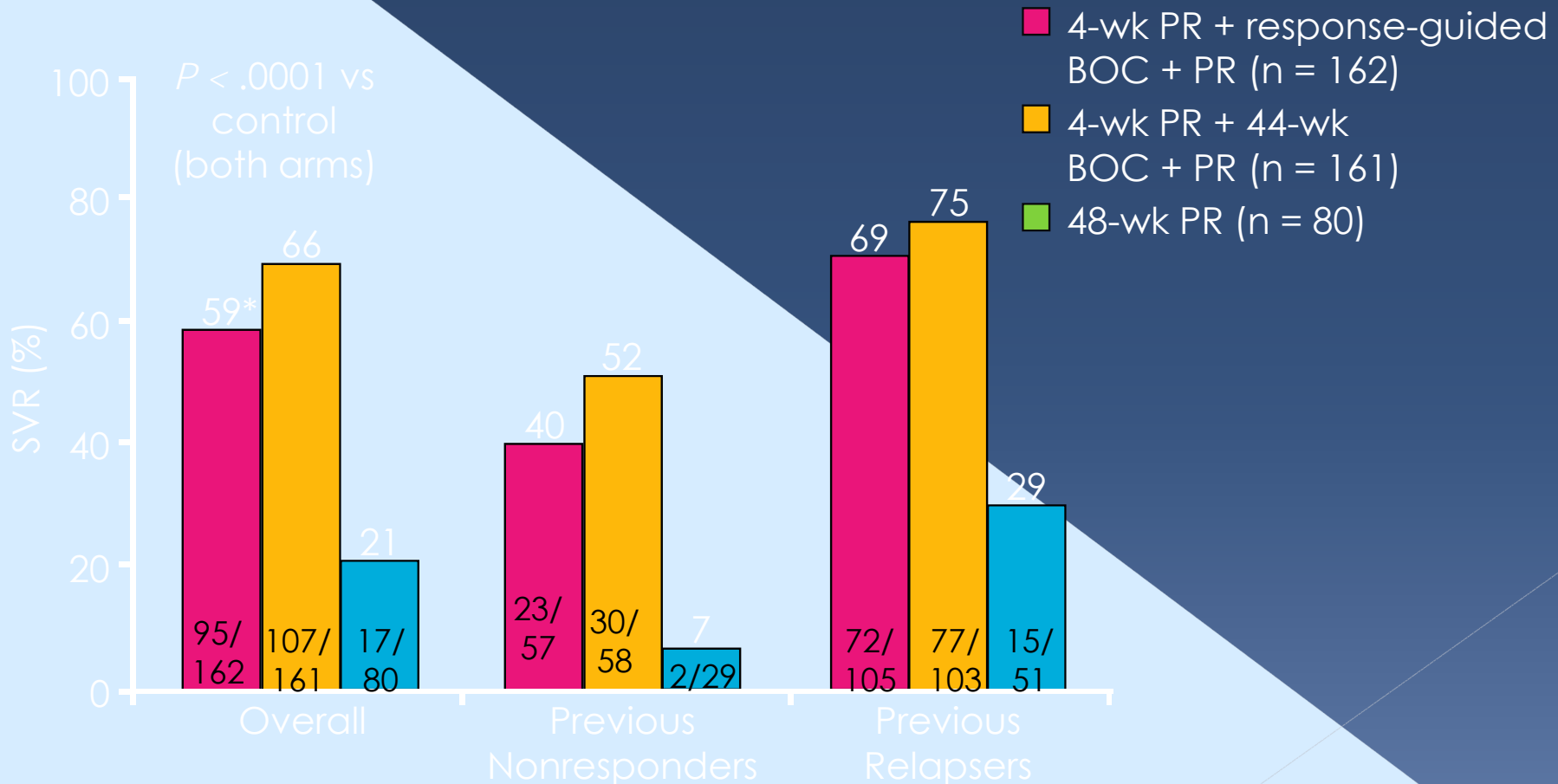
■ 4-wk PR + response-guided BOC + PR ■ 4-wk PR + 44 weeks BOC + PR ■ 48-wk PR



RESPOND-2: SVR Rates According to Treatment Arm and Prior Response

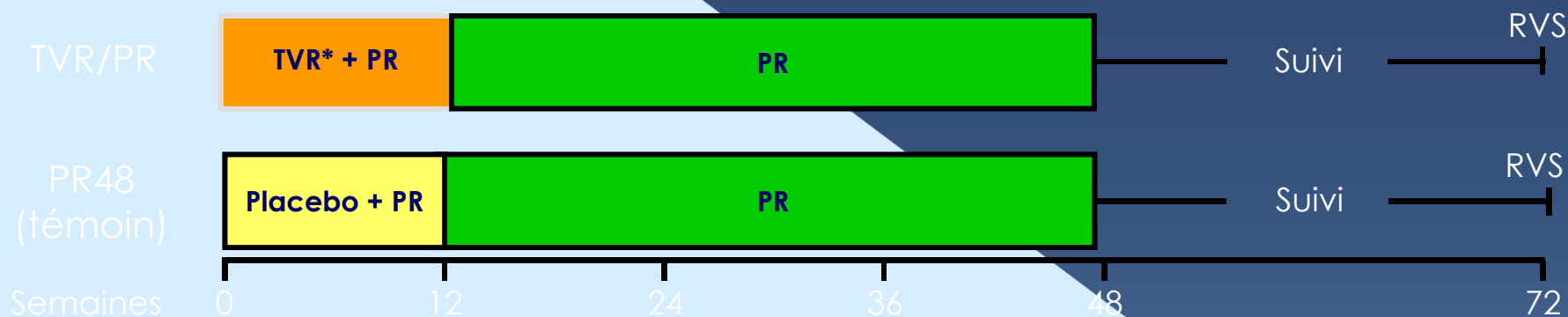


RESPOND-2: SVR Rates According to Treatment Arm and Prior Response



Télaprévir chez les co-infectés VIH-VHC géno1, naïfs d'IFN - Analyse intermédiaire / essai de phase 2a (1)

- Essai 110, en double aveugle, évaluant le télaprévir (TVR) en association avec PEG-IFNa-2a et RBV (PR)
 - Chez des patients co-infectés naïfs d'ARV et ne recevant pas d'ARV avec $CD4 > 500/mm^3$ et CV VIH $\leq 100\ 000$ c/ml
 - Chez des patients recevant des ARV (TDF/FTC/EFV ou TDF/FTC ou 3TC + ATV/r) avec $CD4 \geq 300/mm^3$ et CV VIH < 50 c/ml



* Dose de 750 mg/8 h (augmentée à 1 125 mg/8 h pour les patients recevant EFV)

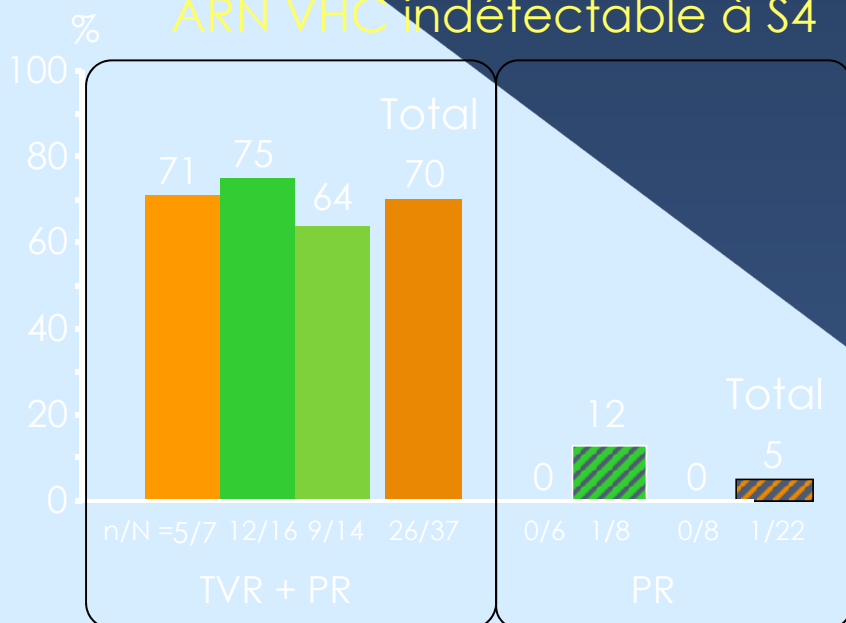
- Critères principaux de jugement**

- Tolérance et sécurité
- % de patients avec ARN VHC indétectable (déterminé par Roche Taqman v2, LLOQ 25 UI/ml)

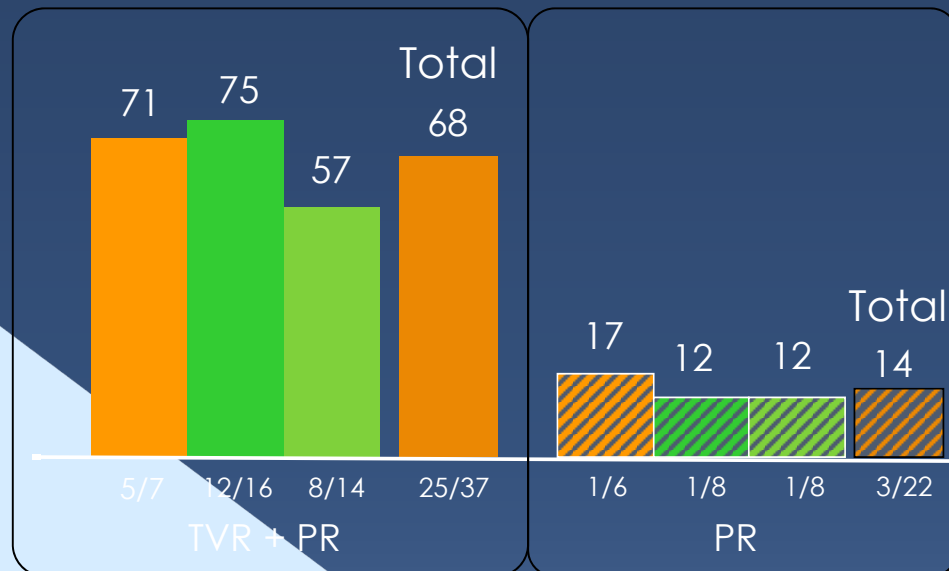
Télaprévir chez les co-infectés VIH-VHC géno1, naïfs d'IFN - Analyse intermédiaire / essai de phase 2a (2)

Efficacité virologique à S4 et S12

ARN VHC indétectable à S4



ARN VHC indétectable à S12



■ Sans ARV
 ■ EFV/TDF/FTC
 ■ ATV/r + TDF + FTC ou 3TC
 ■ PR

- Pour les 37 patients traités par TVR
 - 2 échappements virologiques VHC à S4 (1 patient sous TDF/FTC + ATV/r) et S8 (1 patient sous TDF/FTC/EFV)
 - 1 arrêt de traitement sur règles prédéfinies à S8 (patient sous TDF/FTC/EFV)

Questions persistantes en 2011...

Pawlotsky JM, Gastroenterol 2011,140:746-60

- ⊙ **Comment les 2 IP vont-elles être utilisées ?**
 - › En 3 fois/jour aux posologies des essais (2/jour = besoin de plus d'évaluation)
 - › Pas de BOC chez les null responders antérieurs
 - › En association avec une bithérapie classique
 - › Avec une durée globale guidée par la eRVR (C indetect. À S4 jusqu'à S12)

- ⊙ **Quel intérêt pour la lead-in phase ?**
 - › Peut-être pour mieux prédire la SVR (très liée à la eRVR)

- ⊙ **Quelle IP est la meilleure ?**
 - › Impossible de répondre à ce jour

- ⊙ **Faut-il traiter les null responders antérieurs ?**
 - › Pas avec le BOC (patients exclus des essais)
 - › Peut-être avec le TLV (30% de réponse v. 5% avec biTT), mais penser aux alternatives

- ⊙ **Quelle activité de ces deux IP sur les géno autres que 1 ?**
 - › Activité modeste du TLV sur géno 2, mais pas sur les autres, pas d'activité du BOC

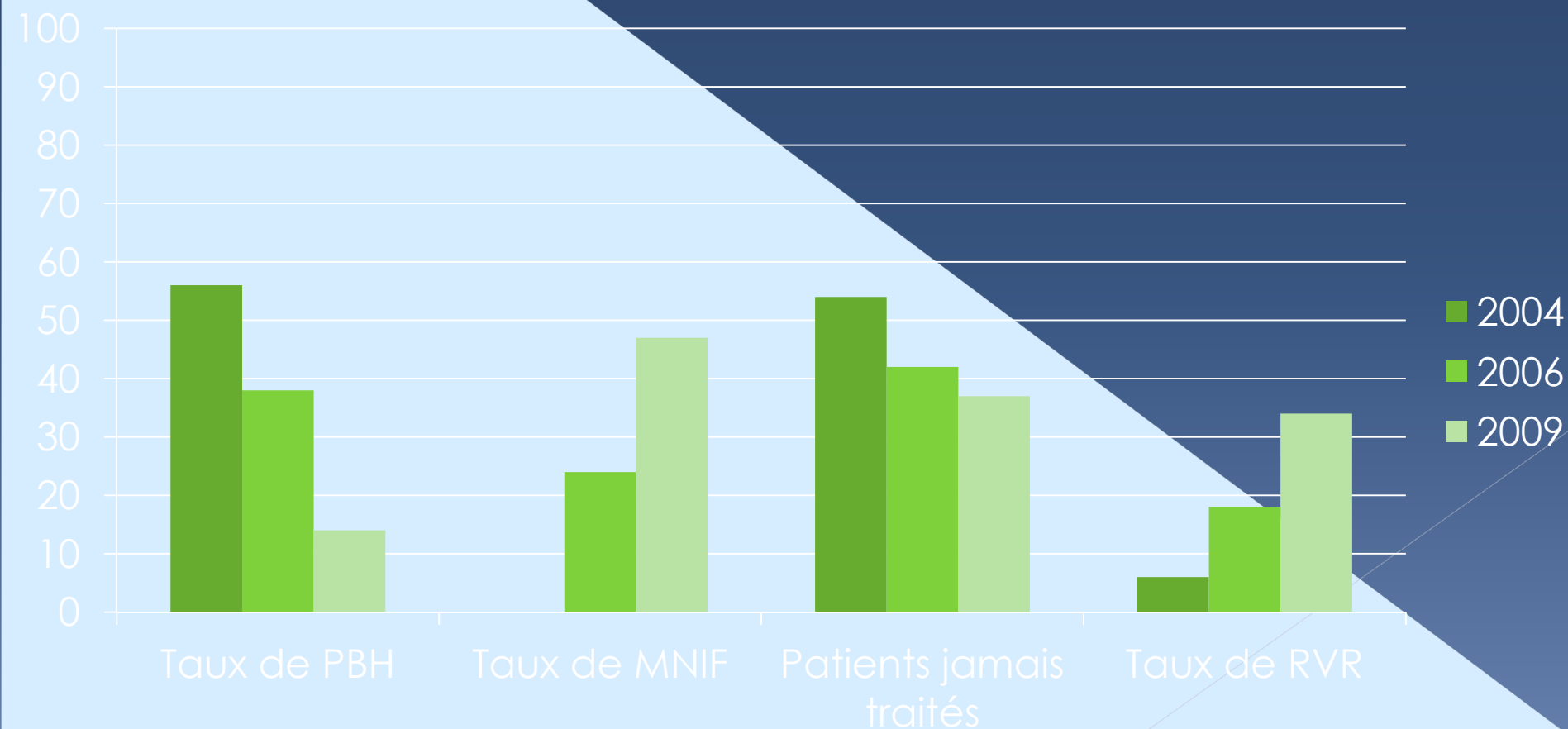
**Avril 2011 : conférence AFEF,
recommandations disponibles sur www.afef.asso.fr**

Care of hepatitis C virus infection in human immunodeficiency virus-infected patients: Modifications in three consecutive large surveys between 2004 and 2009

Patrice Cacoub^{1,2,*}, Philippe Halfon³, Eric Rosenthal⁴, François Bailly⁵, Firouze Bani Sadr⁶, Yves Benhamou⁷, Stéphane Chevaliez⁸, Jean Michel Pawlotsky⁸, Lionel Piroth⁹, Yazdan Yazdanpanah¹⁰, Stanislas Pol¹¹

Journal of Hepatology 2010 vol. 53 | 230–237

Evolution de la prise en charge des patients co-infectés VIH-VHC entre 2004 et 2009

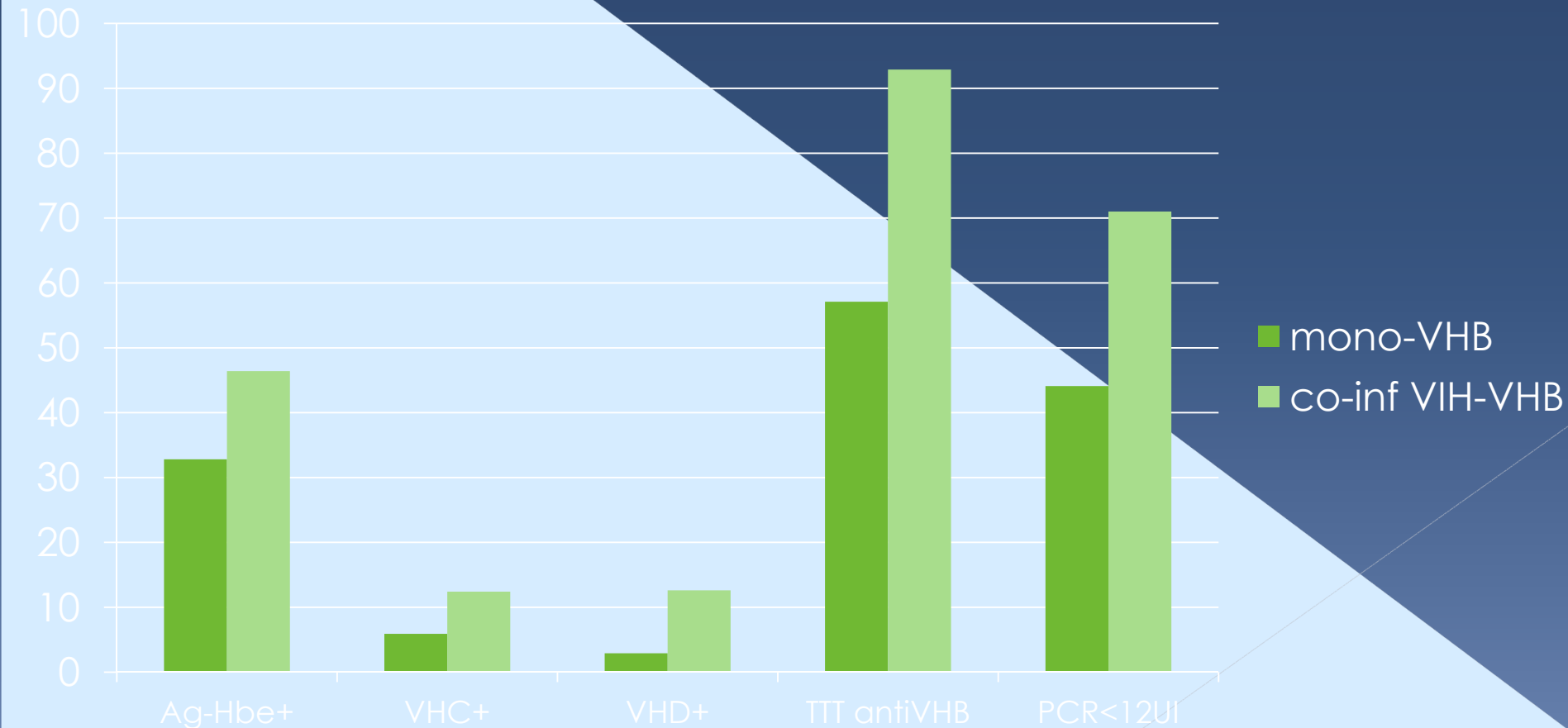


Management and treatment of chronic hepatitis B virus infection in HIV positive and negative patients: The EPIB 2008 study

Lionel Piroth^{1,*}, Stanislas Pol², Karine Lacombe³, Patrick Miaillhes⁴, Agathe Rami⁵, David Rey⁶, Veronique Loustau-Ratti⁷, Philippe Morlat⁸, Isabelle Goderel⁹, Damien Sene¹⁰, Eric Rosenthal¹¹, Fabrice Carrat⁹, Patrice Cacoub¹⁰. for the GERMIVIC Study Group[†]

Journal of Hepatology **2010** vol. 53 | 1006-1012

Comparaison de la prise en charge des patients mono-infectés VHB v. co-infectés VIH-VHB en 2008



Safety and Immunogenicity of 4 Intramuscular Double Doses and 4 Intradermal Low Doses vs Standard Hepatitis B Vaccine Regimen in Adults With HIV-1

A Randomized Controlled Trial | JAMA, April 13, 2011—Vol 305, No. 14

Odile Launay, MD, PhD
Diane van der Vliet, MD
Arielle B. Rosenberg, MD, PhD
Marie-Louise Michel, PhD
Lionel Piroth, MD, PhD
David Rey, MD
Nathalie Colin de Verdière, MD
Laurence Slama, MD
Karine Martin, PhD
Olivier Lortholary, MD, PhD
Fabrice Carrat, MD, PhD
for the ANRS HB03 VIH/VAC-B Trial

Figure 1. Participant Flow in the ANRS HB03 VIH/VAC-B Trial

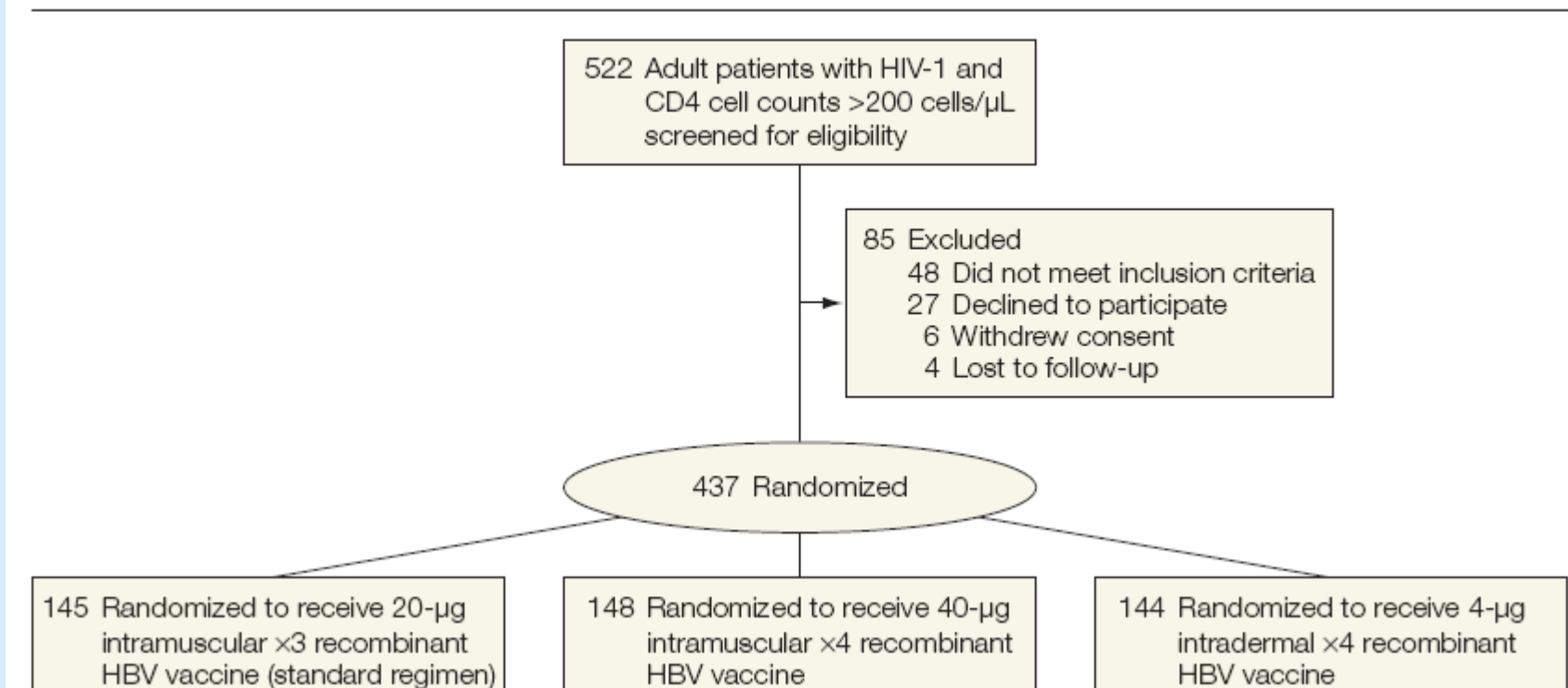


Figure 2. Percentages of Responders and High-Level Responders by Vaccination Regimen

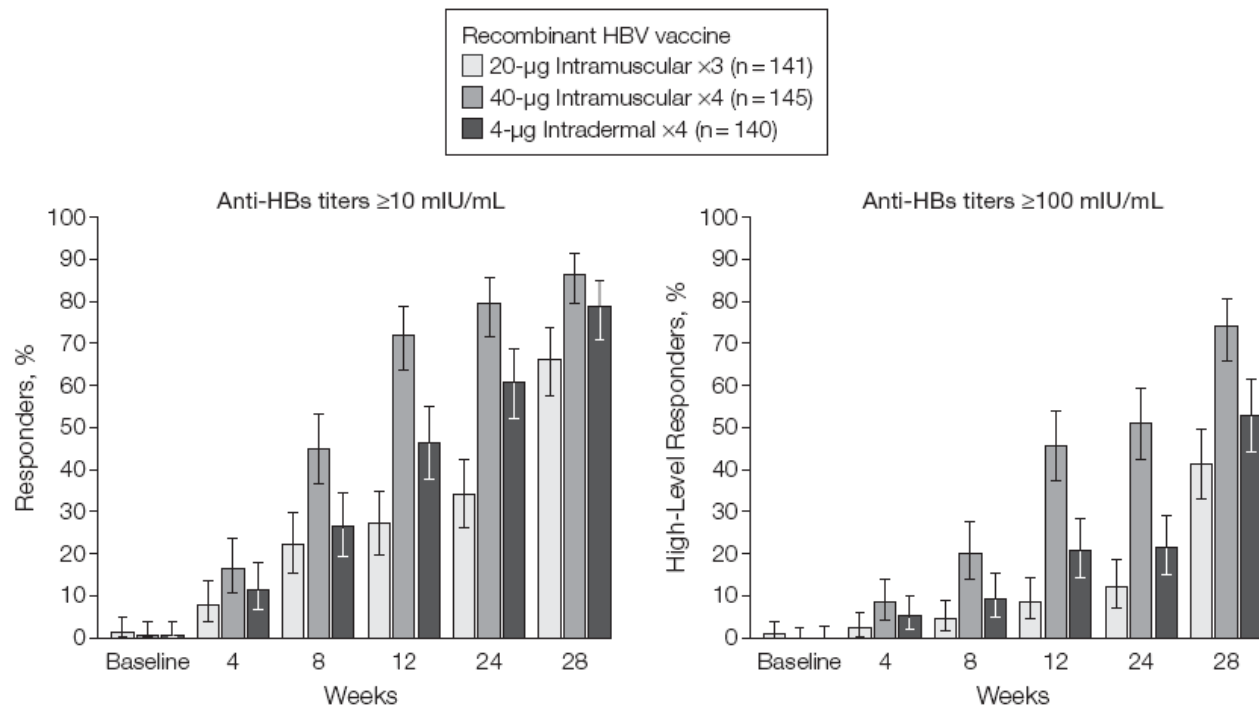


Figure 3. Geometric Mean Titer of Anti-HBs by Vaccination Regimen

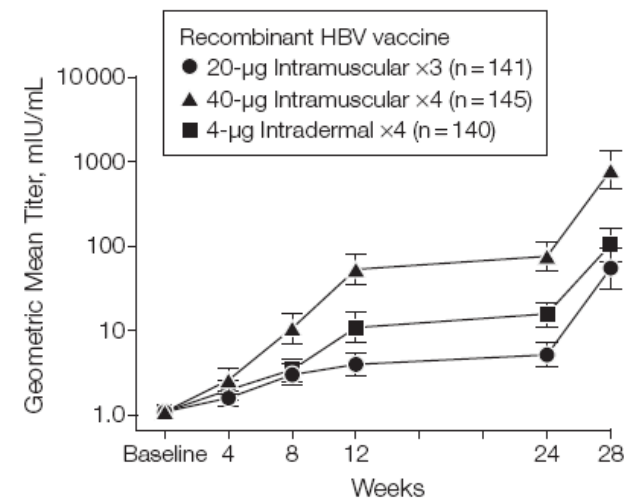


Figure 4. Percentage of Responders at Week 28 According to Age, and CD4 Cell Count and HIV-RNA Level Detectability by Vaccination Regimen

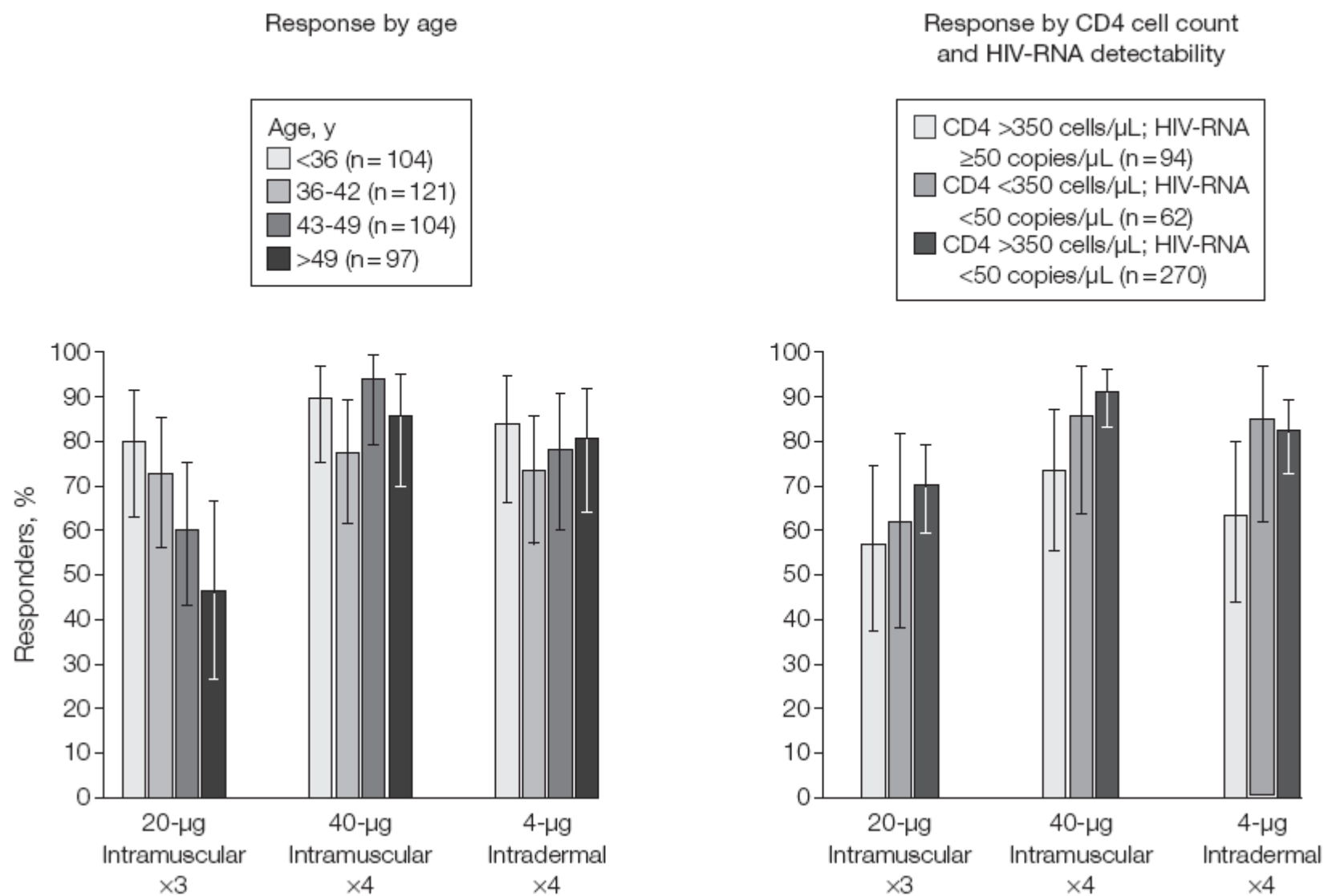


Table 2. Significant Predictive Factors for Response at Week 28 (Multivariate Analysis)^a

Factors	No. of Responders/ No. of Participants (%)	Adjusted OR (95% CI)
Sex		
Male	206/287 (72)	1 [Reference]
Female	122/139 (88)	2.03 (1.11-3.73)
Age, per 10-y increase		0.70 (0.54-0.92)
Recombinant HBV vaccination regimen		
IM20 × 3	93/141 (66)	1 [Reference]
IM40 × 4	125/145 (86)	3.58 (1.92-6.67)
ID4 × 4	110/140 (79)	2.09 (1.18-3.68)
Active smoking ^b		
No	231/282 (82)	1 [Reference]
Yes	97/144 (67)	0.46 (0.27-0.77)
Baseline CD4 cell count, per 100 cells/μL		1.12 (1.00-1.26)
Baseline HIV-RNA level		
<50 copies/mL	267/332 (80)	1 [Reference]
≥50 copies/mL	61/94 (65)	0.40 (0.23-0.71)

Conclusion In adults with HIV-1, both the 4 intramuscular double-dose regimen and the 4 intradermal low-dose regimen improved serological response compared with the standard HBV vaccine regimen.