

# Nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prise en charge de la co-infection VIH- VHC



**Gilles  
PIALOUX**

**Tenon AHP  
COREVIH Idf Centre  
Vice Pdt de la SFLS**

**[www.vih.org](http://www.vih.org)**

**JNI**

13<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie



Du mercredi 13  
au vendredi 15  
juin 2012

**Tours**  
et le GÉRICCO

POUR VOTRE SÉCURITÉ



DÉPISTAGE  
AUTOMATIQUE

L'HÉPATITE C  
TUE AUTANT QUE  
LA ROUTE !

Hépatite  plus vite on C  
mieux C

sos hépatites

0 800 10 10 10

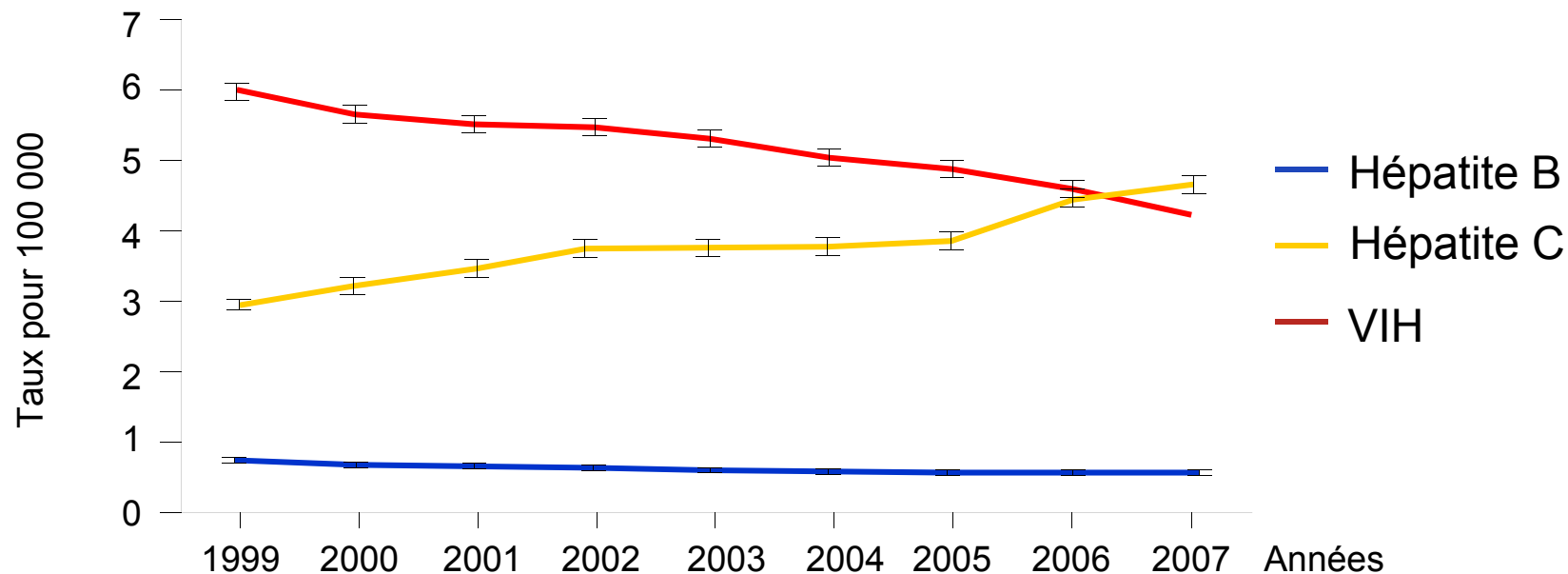
MSD

Amgen

Baxter

# Etat des lieux 2012 : VIH, VHC & VHB

- Analyse de 21.8 millions de certificats de DC de 1999 à 2007, app sur âge.



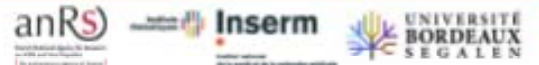
- **Co-facteurs associés à la mortalité chez les patients VHC et VHB :**
  - Maladies chroniques du foie (OR : 32,1 et 34,4), co-infections avec une autre hépatite virale (OR : 29,9 et 31,5), alcool (OR : 4,6 et 3,7), co-infection VIH (OR : 1,8 et 4,0)
  - ➔ Augmentation du taux de mortalité dû au VHC par rapport au VIH et VHB



Evolution of the Causes of Death among HIV-infected Patients between 2000 and 2010 : Results of the French National Survey "ANRS EN20 Mortalité 2010"

P. Philippe MORLAT, M.D., Ph.D. Hospital Saint-Jacques, 1 rue Jean de Beuregard, Bordeaux, FRANCE Phone: +33 5 56 82 52 84 Fax: +33 5 56 78 02 22

Philippe MORLAT<sup>1</sup>, Caroline ROUSSILLON<sup>2</sup>, Sandrine HENARD<sup>3</sup>, Eric ROSENTHAL<sup>4</sup>, Eric OKSENHENDLER<sup>5</sup>, Aïtefline AOUBA<sup>6</sup>, Bruno MARCHOU<sup>7</sup>, Thierry MAY<sup>8</sup>, Dominique SALMON<sup>9</sup>, Geneviève CHENE<sup>2</sup> and the ANRS EN20 Mortality 2010 Study Group



ABSTRACT updated

Background: The ANRS EN20 Mortality 2010 survey aimed at describing the distribution of causes of death among HIV-infected adults in France. Methods: A representative sample of clinical sites involved in the management of HIV infection in France notified deaths that occurred in their country in 2010. The causes of death were documented using a standardized questionnaire (ICD-10) to the one death in patients relative to France (200 and 2005). Results: The 10 participating clinical sites notified 728 deaths (87% by the same sites in 2005). Median age of the deceased patients was 50 years, 75% were men, 30% were HIV-infected, 35% AIDS-related, 10% AIDS-defining events (ADE), 15% non-AIDS-related, 50% had received combination antiretroviral therapy (cART). Fifty six percent had a last available CD4 cell count above 200/mm<sup>3</sup> (20% >500/mm<sup>3</sup>) and last known plasma HIV-RNA was <500 copies/mL in 17% (56% <50 copies/mL). Twenty one percent were smokers, 25% had never had alcohol consumption, 17% hypertension, 10% hyperlipidemia, 10% age ≥50 years. The causes of death were unknown in 1% (n=10) of the cases. The most underlying cause was AIDS-defining events (32% n=236) in 2000 and 47% in 2010, non-AIDS-related and non-hepatitis-related cancers (22% n=157) in 2000 and 17% in 2010, liver diseases (17% n=123) of liver being leading cause (cardiomyopathy, cirrhosis) (16%), other infectious (13% n=95) (all of them at the respiratory tract) and cardiovascular (10% n=71) among the 22 AIDS-defining events (pneumonia, the death process, see Abstract in abstracts) (10%). Pneumocystis carinii pneumonia (PCP) and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) were the most frequent. Right coronary artery (RCA) and circumflex artery (Cx) accounted for 3% of the ADE events. Among the 100 non-AIDS-related and non-hepatitis-related cancers, the most frequent underlying causes were lung (28%) and digestive tract (25%), 23% of them being and colorectal. Whether or not AIDS-related, infectious diseases accounted for 10% of the causes of death. Conclusions: Twenty years after the availability of cART, and patients are dominated by causes of mortality among HIV-infected patients. A majority of patients had well a last available CD4 cell count above 200/mm<sup>3</sup> and an undetectable plasma HIV RNA. Care management of HIV-infected patients requiring a multidisciplinary approach considering the diversity of the causes of death currently notified among them.

RESULTS

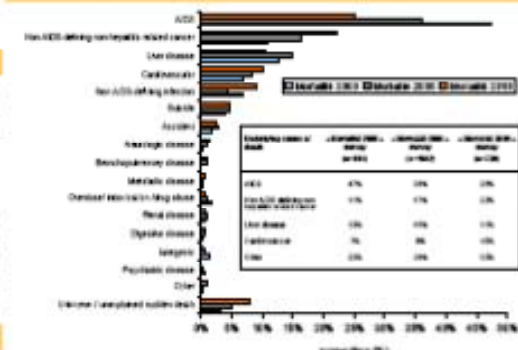


Figure 1: Evolution of the distribution of the underlying cause of death in HIV-infected adults, 2000 (n=844), 2005 (n=942) and 2010 (n=728)

Table: Characteristics of HIV-infected patients who died in 2010 according to the underlying cause of death

Table with columns for cause of death (AIDS-defining events, Liver disease, Cancer, Non-AIDS-defining events, Unknown) and rows for characteristics like Sex, Age, HIV status, CD4 count, HIV RNA, and comorbidities (Smoking, Hypertension, Diabetes, Alcohol consumption).

- 56% of patients : last available CD4 cell count >200/mm<sup>3</sup> (20% >500/mm<sup>3</sup>);
- 70% : last known plasma HIV RNA <500 copies/mL;
- 17% : hypertension; 10% : diabetes

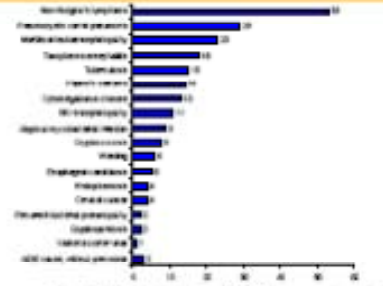


Figure 2: AIDS-defining illnesses (n=236) among patients with AIDS-related underlying cause of death (n=102)

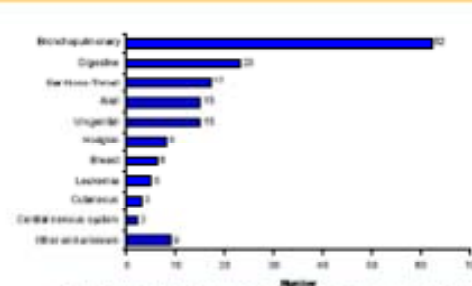


Figure 3: Non-AIDS non-hepatitis defining cancers (n=168) among patients with non-AIDS defining and non-hepatitis underlying cause of death (n=102)

SUPPORTS

Background: The ANRS EN20 Mortality 2010 survey aimed at describing the distribution of causes of death among HIV-infected adults in France in 2010 and changes as compared with 2000 and 2005.

BACKGROUND

Since 2000, the 'MortaliTé' survey has shown a progressive diversification of causes of deaths overtime in HIV-infected adults. AIDS is decreasing and liver and other causes are emerging : cancers, liver-related and cardiovascular diseases.

METHODS

The 'MortaliTé 2010' survey - Multicenter national survey - Selection of a representative sample of clinical sites involved in the management of HIV infection in France: all the sites which declared at least 5 deaths in the 'MortaliTé 2000' and/or the 'MortaliTé 2005' survey.

ACKNOWLEDGMENTS

Method of study investigators and collaborators: Dr. Hans F. Zachariae, L. Morde, N. Takeda (2000-00-2005), B. Czifira (Collège de l'ANRS), P. Basso, P. Garraud, S. Costagliola, P. Lert, C. Benoitte (members of the Scientific Committee).

DISCUSSION AND CONCLUSION

AIDS-defining events: The proportion of deaths related to an AIDS-defining event decreased regularly from 2000 to 2010 : 47% in 2000, 36% in 2005 and only 25% in 2010. Nevertheless, AIDS remains the most frequent underlying cause of death. Among the 22 AIDS-defining events involved in the death process, the three most frequent were : non-Hodgkin's lymphomas (24%), pneumocystis carinii pneumonia (13%) and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (10%).

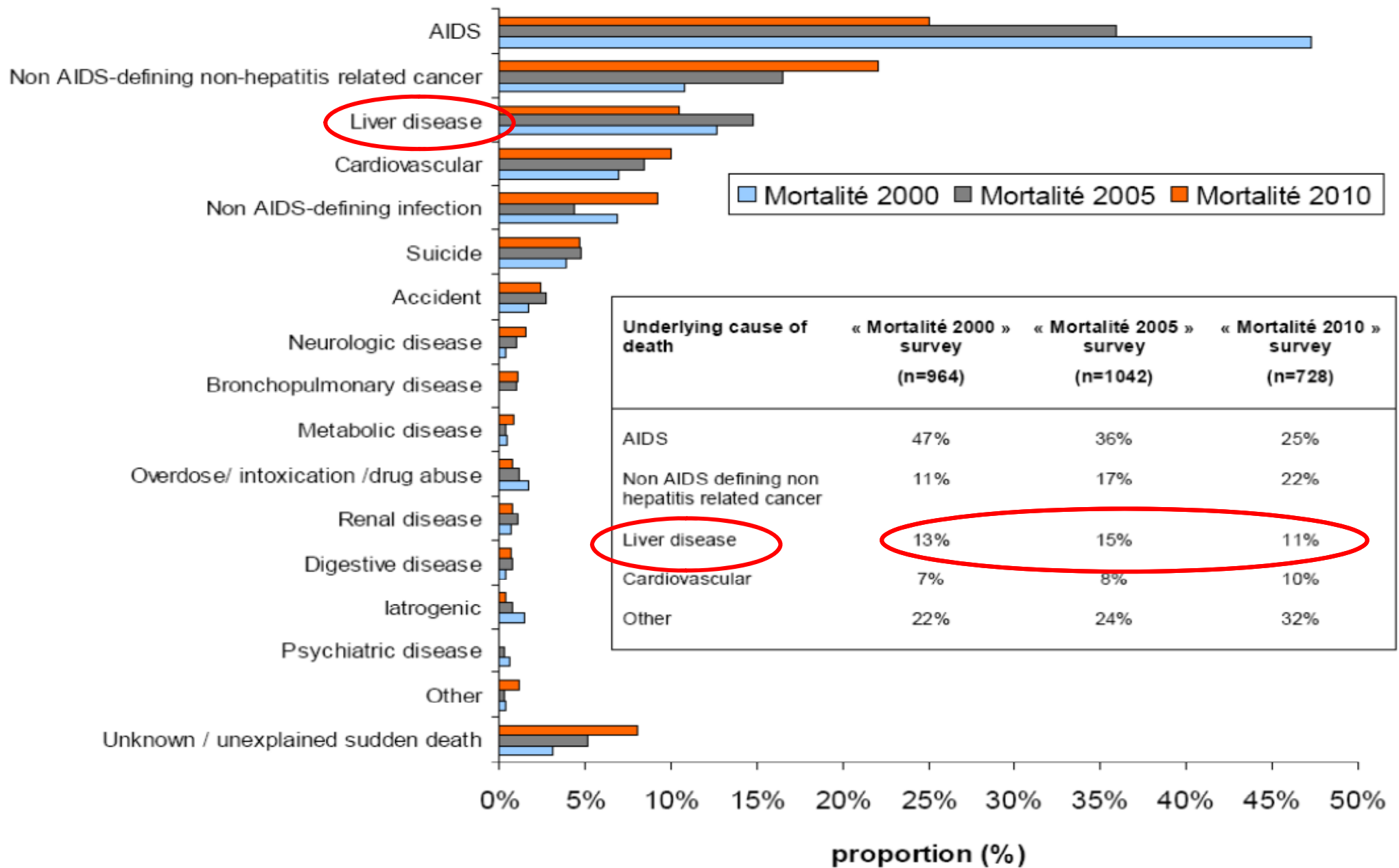
Individual control of HIV infection has improved over time, but there is still room for improvement. The closest available measurement of CD4 cell count to death increased overtime (median 94, 181 and 245mm<sup>3</sup> in 2000, 2005 and 2010 respectively). In 2010, 91% of HIV patients who died had received cART (38% in 2000 and 57% in 2005). Fifty six percent had a last available CD4 cell count above 200/mm<sup>3</sup> (20% >500/mm<sup>3</sup>) and last known plasma HIV-RNA was <500 copies/mL in 17% (56% <50 copies/mL).

Non-AIDS-related events: The proportion of non-AIDS defining non-hepatitis related cancers continue to increase (11% in 2000, 17% in 2005 and 22% in 2010). Whether or not AIDS-related, hepatic cancer accounted for 34% of the causes of all deaths (29% in 2000 and 34% in 2005) and are from now the most frequent causes of mortality among HIV-infected patients.

Among liver-related deaths (11% in 2010), HCV was involved in 74% and the proportion of hepatocarcinoma increased (16% in 2000, 26% in 2005 and 42% in 2010). Cardiovascular-related deaths increased moderately (16% in 2010 versus 7% and 8% in 2000 and 2005 respectively) but tend to reach the same level as hepato-related deaths. The frequency of traditional cardiovascular risk factors (smoking, diabetes, hypertension, age > 50 years) among HIV patients strongly contributes to this tendency.

Lessons learned for the case management: Case management of HIV-infected patients receiving cART now requires a multidisciplinary approach (prevention, screening, treatment) considering the diversity of the causes of death currently notified among them. Improved control of HIV infection is still required (target higher CD4 count and lower HIV RNA, early HIV diagnosis).

Participants contacts: AnRS France (P. Morlat, P. Basso, P. Garraud, S. Costagliola, P. Lert, C. Benoitte), ANRS Bordeaux (P. Basso, P. Garraud, S. Costagliola, P. Lert, C. Benoitte), ANRS Clermont-Ferrand (P. Basso, P. Garraud, S. Costagliola, P. Lert, C. Benoitte), ANRS Lille (P. Basso, P. Garraud, S. Costagliola, P. Lert, C. Benoitte), ANRS Lyon (P. Basso, P. Garraud, S. Costagliola, P. Lert, C. Benoitte), ANRS Marseille (P. Basso, P. Garraud, S. Costagliola, P. Lert, C. Benoitte), ANRS Montpellier (P. Basso, P. Garraud, S. Costagliola, P. Lert, C. Benoitte), ANRS Nancy (P. Basso, P. Garraud, S. Costagliola, P. Lert, C. Benoitte), ANRS Paris (P. Basso, P. Garraud, S. Costagliola, P. Lert, C. Benoitte), ANRS Strasbourg (P. Basso, P. Garraud, S. Costagliola, P. Lert, C. Benoitte), ANRS Toulouse (P. Basso, P. Garraud, S. Costagliola, P. Lert, C. Benoitte), ANRS Val-de-Aisne (P. Basso, P. Garraud, S. Costagliola, P. Lert, C. Benoitte).



**Figure 1: Evolution of the distribution of the underlying cause of death in HIV-infected adults, 2000 (n=964), 2005 (n=1042) and 2010 (n=728)**

**Y A-T-IL ENCORE UNE SEULE RAISON DE  
TRAITER SELON LES RECOMMANDATIONS ?!**

## **Co-infections VIH-VHC**

**RAPPORT 2008**  
Sous la direction  
du Pr. Patrick Yeni  
**PRISE EN CHARGE  
MÉDICALE DES  
PERSONNES  
INFECTÉES  
PAR LE VIH**  
Recommandations  
du groupe d'experts



Médecine-Sciences  
Flammarion

# Traitement de l'hépatite C chronique: Recommandations Experts France co-infection VIH-VHC

## Génotypes 2-3

- Manifestations extra-hépatiques
- Hépatite aigue

**TRAITEMENT**

## Génotypes 1-4

< 800 000 UI/mL

> 800 000 UI/mL

Fibrose F0-F1

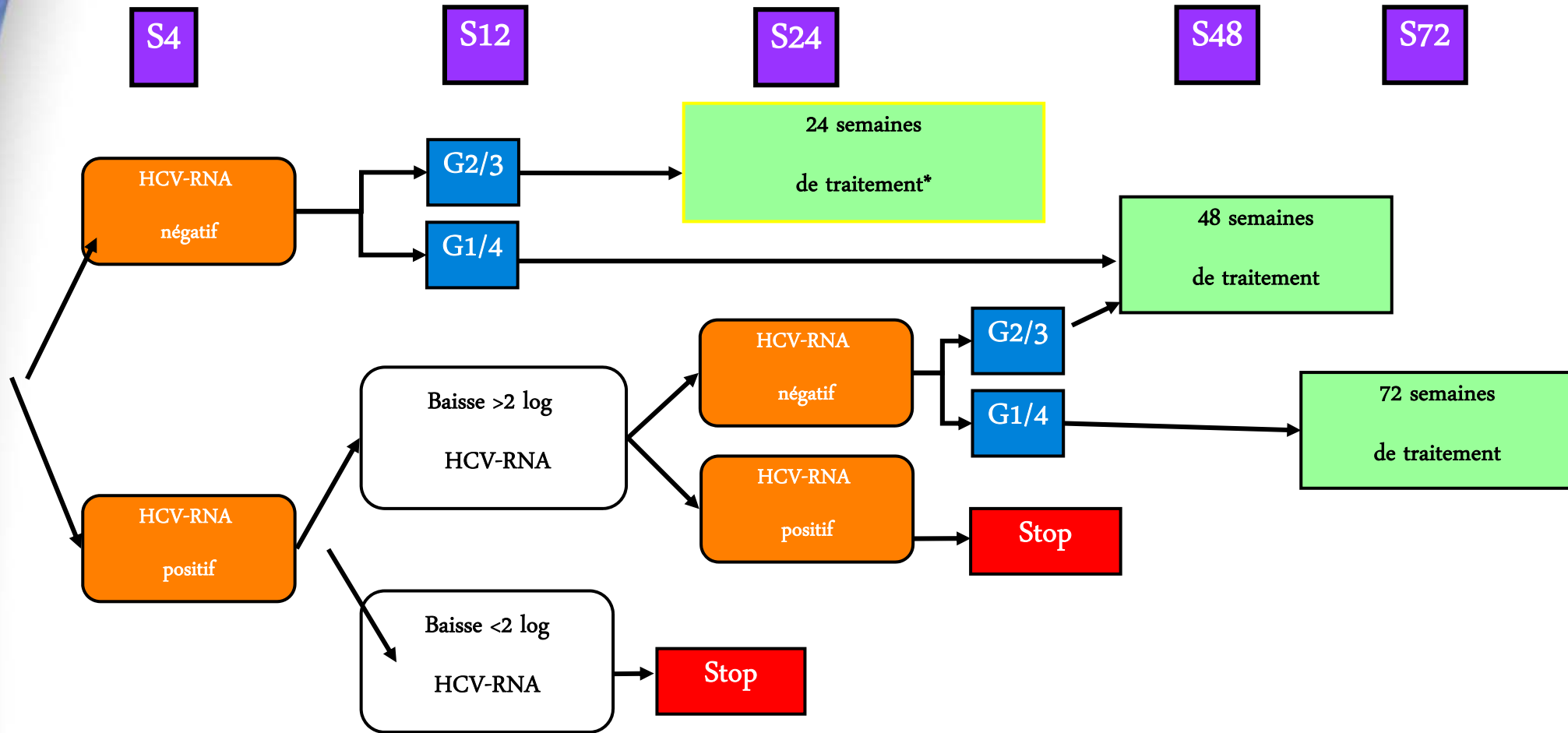
Fibrose  $\geq$  F2

**SURVEILLANCE**

**TRAITEMENT**



# Traitement de l'hépatite C chronique: Recommandations co-infection VIH-VHC vues par l'EACS



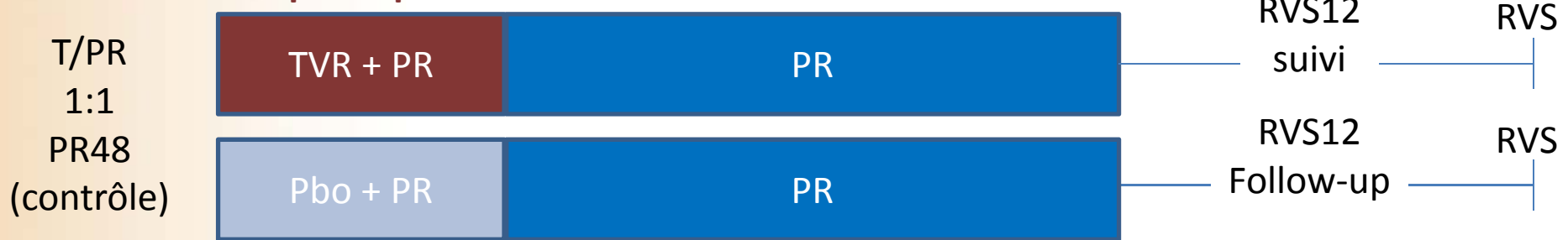
\*chez les patients avec charge virale initiale faible et fibrose peu évoluée



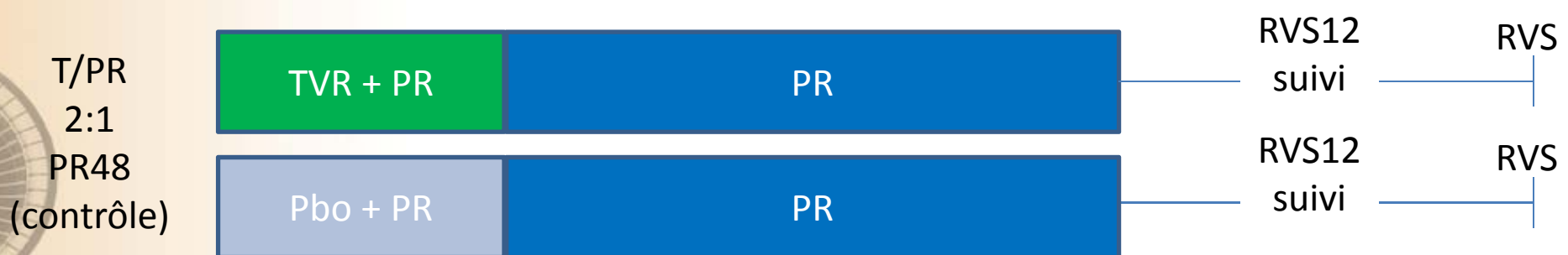
**QUELLE PLACE 2012  
POUR LES IP ANTI-VHC ?**

# Schéma de l'étude 110 avec **TELAPREVIR**

## Groupe A : pas d'antirétroviral

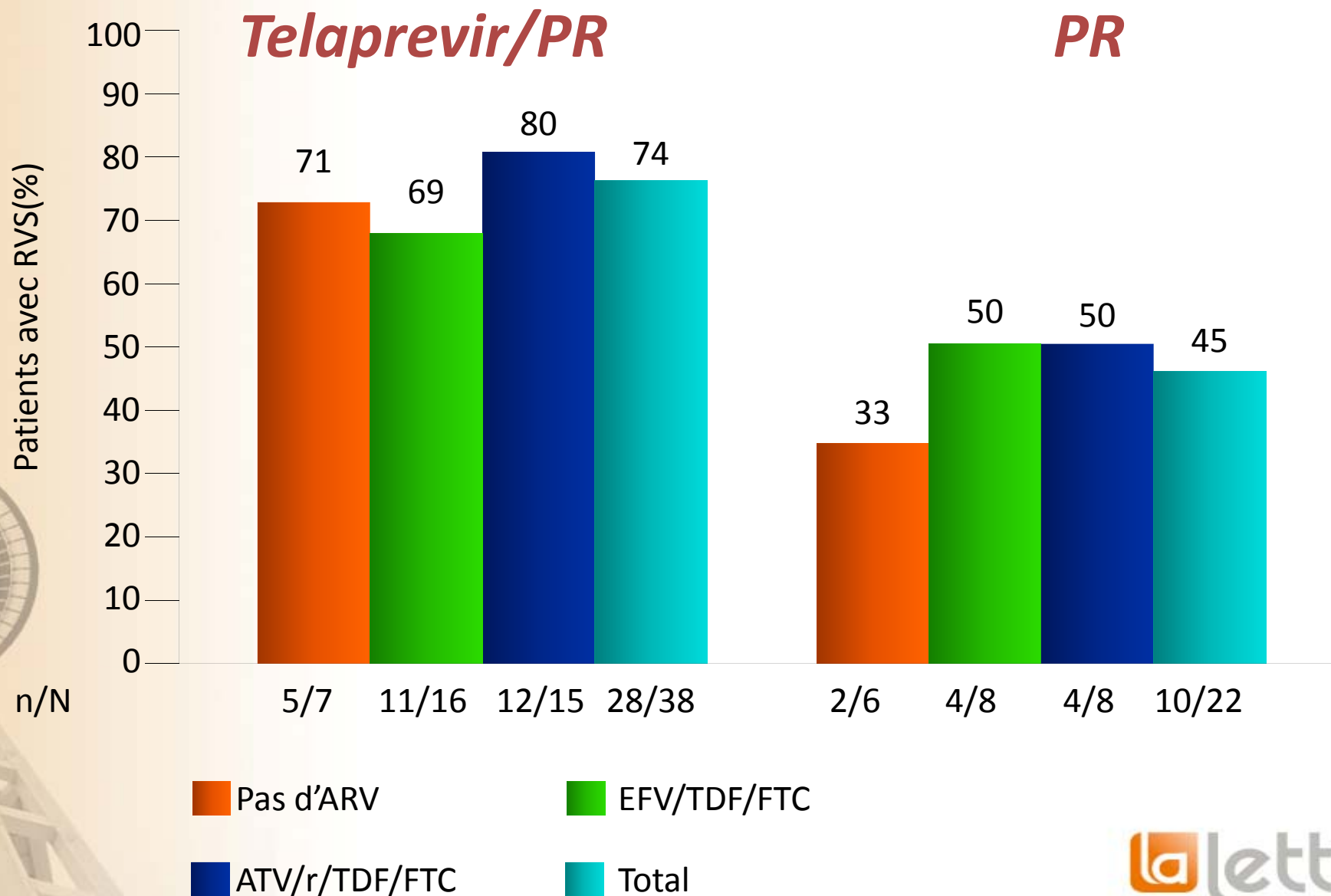


## Groupe B : ARV (EFV/TDF/FTC ou ATV/r + TDF + FTC ou 3TC)

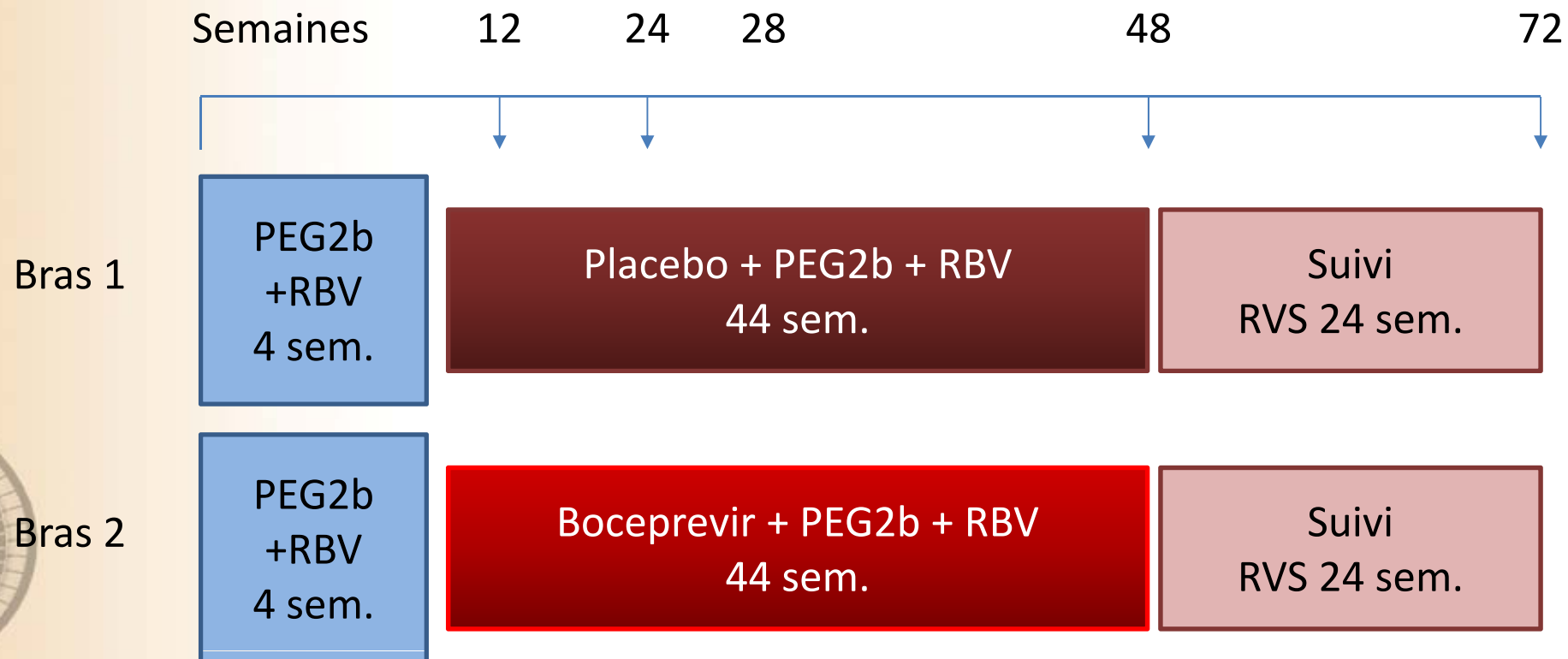


Caractéristiques à l'inclusion : ARN VHC  $\geq$  800 000 UI/ml = 85 %  
 génotype 1 = 58/60, 1a = 41, 1b = 17: F3, N = 5 ; F4, N = 2  
 Taux de CD4 median > 500/mm<sup>3</sup> dans tous les bras

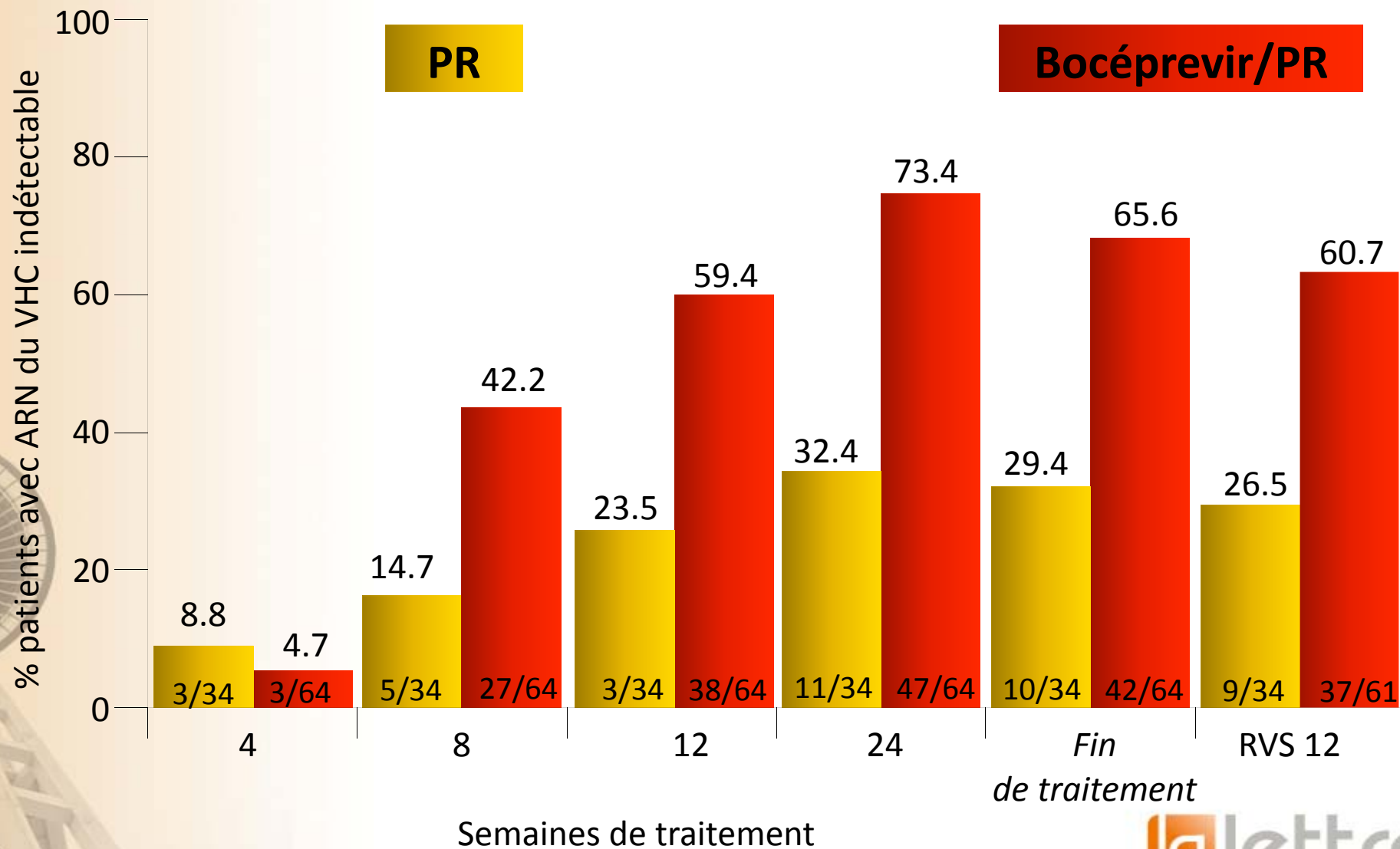
# Taux de RVS à 12 semaines post-traitement



# Schéma de l'étude avec **BOCEPREVIR**



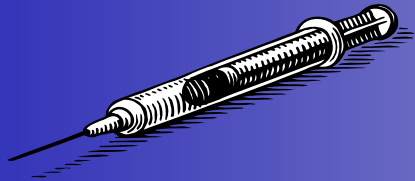
# Taux de réponse virologique soutenue (RVS) à 12 semaines de la fin du traitement



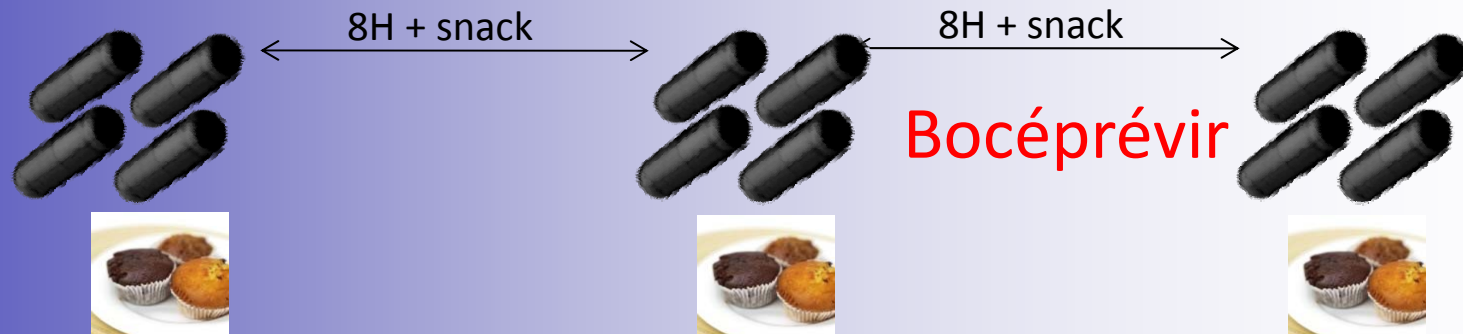


# Que penser de la « compétition » inter IP, tela / boce dans la co-infection VIH VHC ?

- Peu d'effectifs...et déficit d'inclusions dans les essais Anrs
- Des résultats de bithérapie inégaux dans les essais (26.5% essai BOC vs 45% essai TEL = ?)
- Des limites dans l'utilisation possibles des ARV et interactions avec les ARV à prendre en compte >>>limite les inclusions ?
- Des effets secondaires « au choix »
- Un gain néanmoins de +30 à 40% en terme de RVS / Bi Thérapie
- Des molécules encore sous utilisées : phamaco, leading phase, profile de tolérance, bi-observance, galénique ... contraignantes.



1 injection SC PegIFN /sem



Ribavirine



De 11 à 18 cp par jour en plus des ARV et autres...

# Effets secondaires IP anti VHC

## Télaprévir

Rash (37%)  
Sévère 4-7%

Anémie (40%)

Arrêt pour effets secondaires  
13 – 20%

## Bocéprévir

Anémie x 2 (≈50%)

Dysgueusie (37-43%)

Vomissements

Arrêt pour effets secondaires  
9 -19%  
8-16% (phase III)

## Rash sévère et historique sous télaprévir

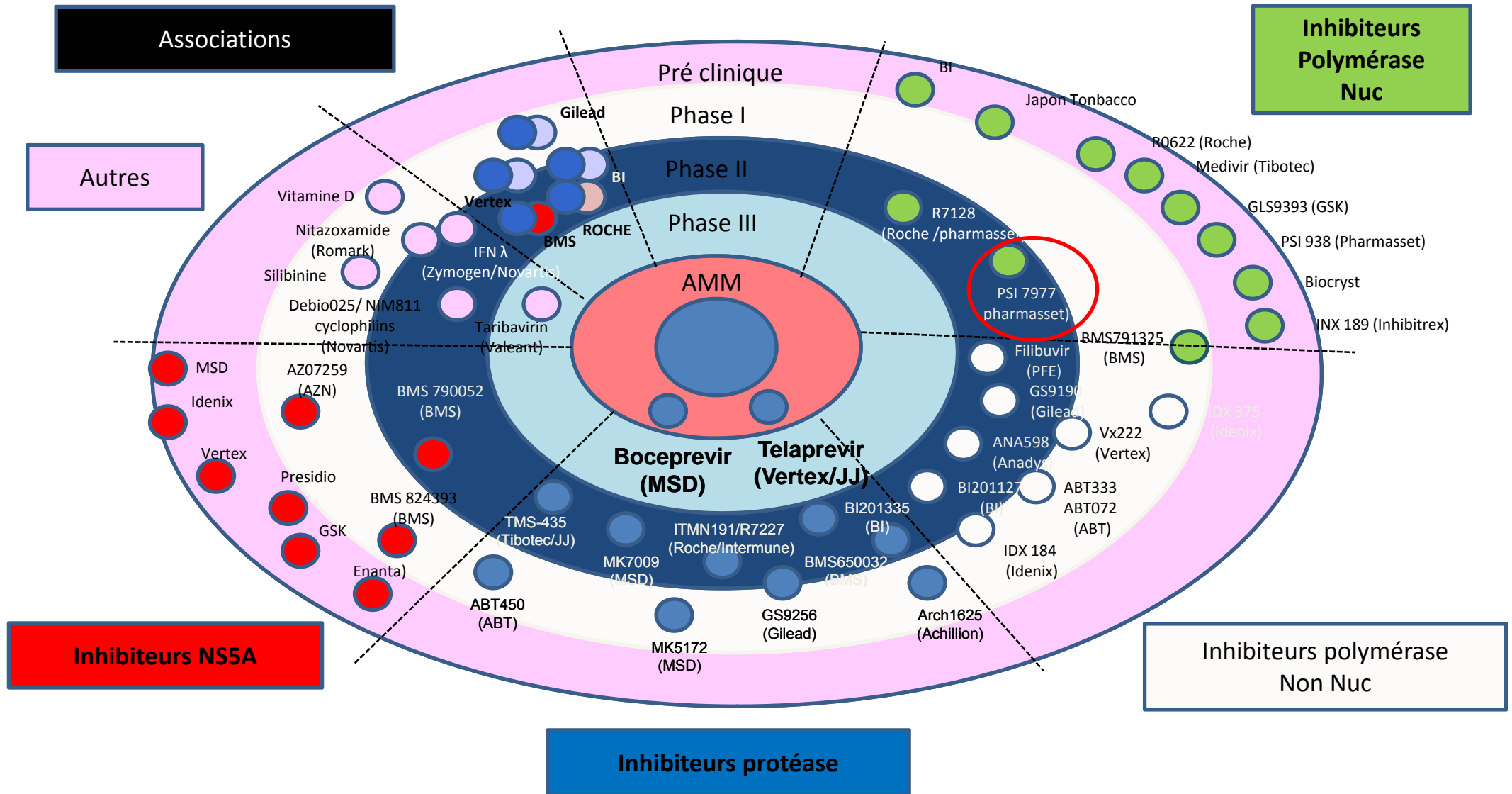


Courtesy to Victor de Ledinghen

**SOMMES-NOUS DÉJÀ DANS UN  
APRES IP SI ALLECHANT  
MAIS AVEC UNE ATTENTE A  
QUEL PRIX ... POUR LES  
PATIENTS ?**



# Le futur du tt anti-VHC est prometteur ...



**GS-7977 + Ribavirin in HCV  
Genotype 1 Null Responders:  
Results from the ELECTRON Trial**

E. Gane,<sup>1</sup> C.  
R. Hind

yland,<sup>3</sup>  
y<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Auckla  
<sup>2</sup>Christo  
<sup>3</sup>Gile

19th Conf

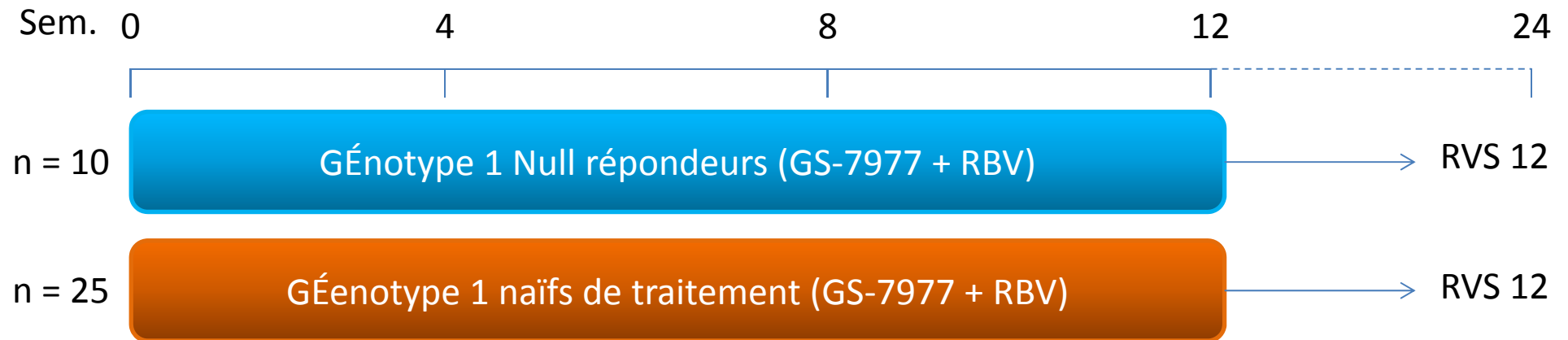
**SCOOP**

# GS-7977 Background

- GS-7977 is a potent, specific HCV nucleotide analog
- Safe and well tolerated in clinical studies
- Once daily, with or without food
- Potent antiviral activity
- High barrier to resistance
  - No virological breakthrough to date

# Etude ELECTRON : GS-7977 + RBV dans les génotypes 1

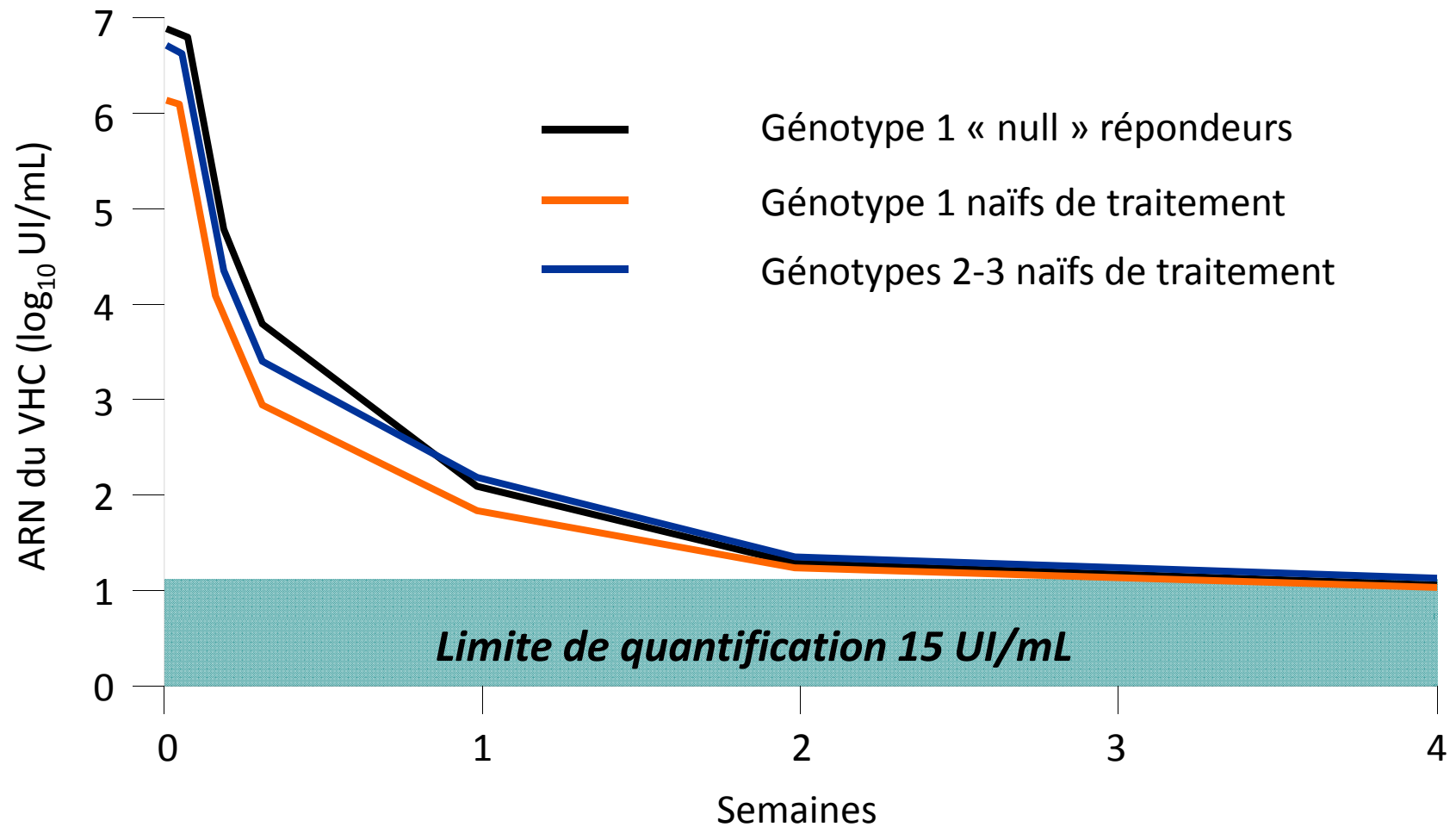
- « Null » répondeurs (réduction < 2 log<sub>10</sub> de l'ARN du VHC à S 12 d'un traitement par PEG-RBV)
- ou patients naïfs de traitement



RBV 1000 mg (< 75 kg) et 1200 mg si ≥ 75 kg

*D'après Gane E et al. Abstract 54 LB*

# *Une réponse virologique rapide chez les « null » répondeurs et les patients naïfs de génotype 1*



*D'après Gane E et al. Abstract 54 LB*



**100 % des patients de génotype 1 « null »  
répondeurs ont un ARN du VHC indétectable à la  
fin de la période de traitement**

	<b>Génotype 1 « Null » répondeurs (n = 10)</b>		<b>Génotype 1 Naïfs de traitement(n = 25)</b>		<b>Génotypes 2/3 Naïfs de traitement (n = 10)</b>	
	n/N	% < LOD	n/N	% < LOD	n/N	% < LOD
Sem. 1	1/10	10	7/25	28	2/10	20
Sem. 2	7/10	70	17/24	71	10/10	80
Sem. 4	10/10	100	25/25	100	10/10	100
Sem. 10	9/9	100	25/25	100	10/10	100
Sem. 11	9/9	100	16/16	100	10/10	100
Sem. 12	9/9	100	6/6	100	10/10	100

*D'après Gane E et al. Abstract 54 LB*

**Jusque là (AASLD 2011) tout  
allait bien ...mais CROI 2012**

Entre temps, Gilead a racheté

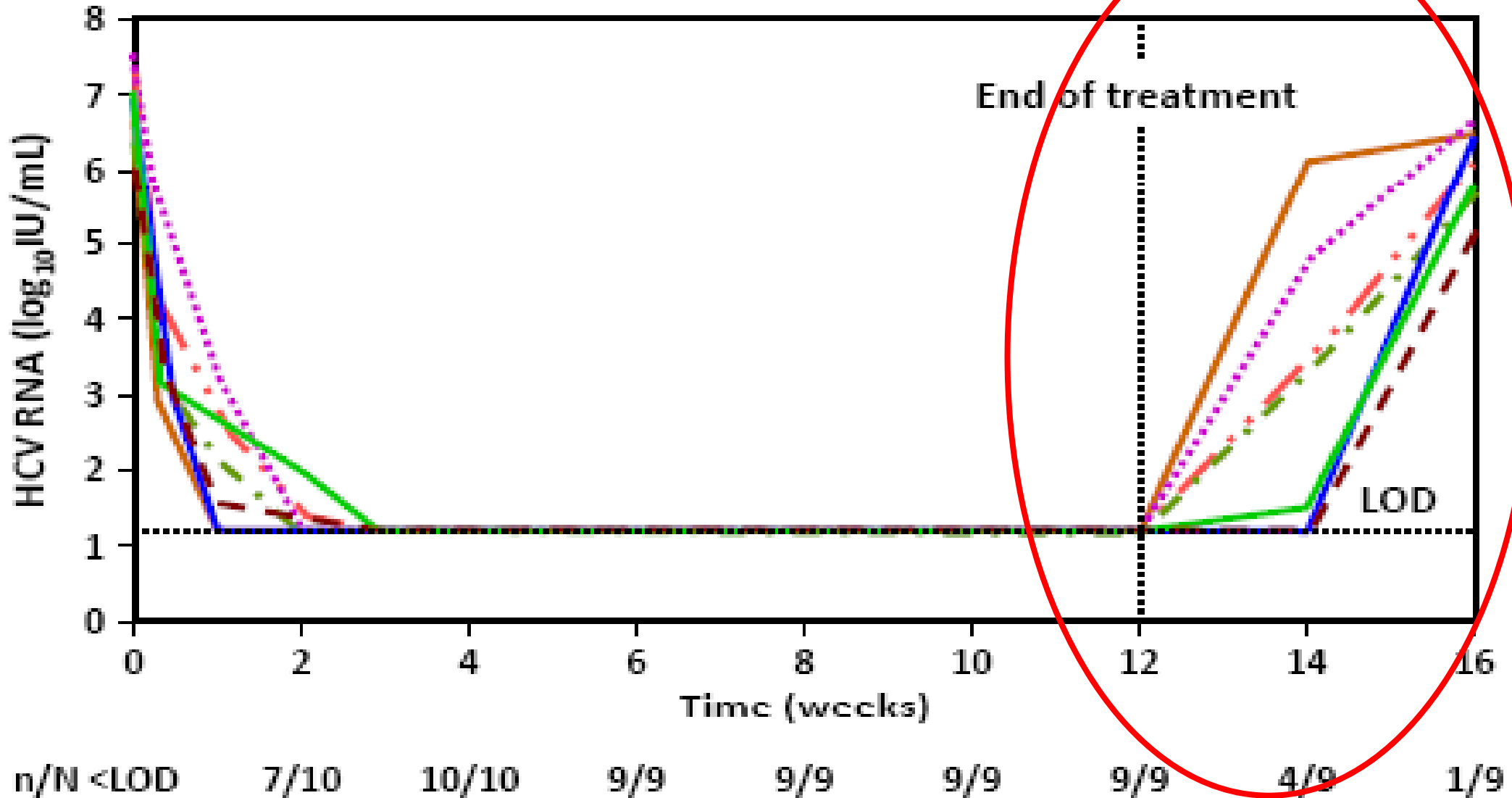
Pharmaset

(25/50 personnes) et le PSI 79-77

pour ....dit-on

11 milliards de \$ ...

# Null Responders: Individual Patient HCV RNA Levels

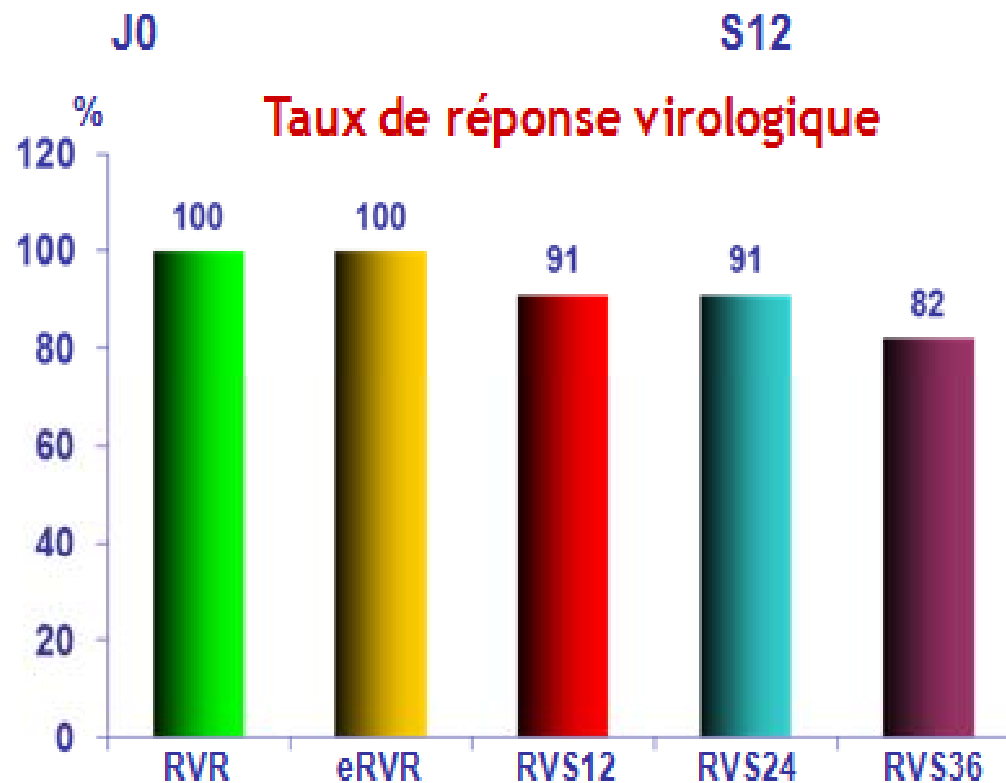


# Et encore d'autres nouveaux traitements anti VHC...

Génotype 1 naïf  
(n = 11)

ABT-450/r 150/100 mg x 1/j +  
ABT-072 400 mg x 1/j + RBV

Suivi de 48 semaines



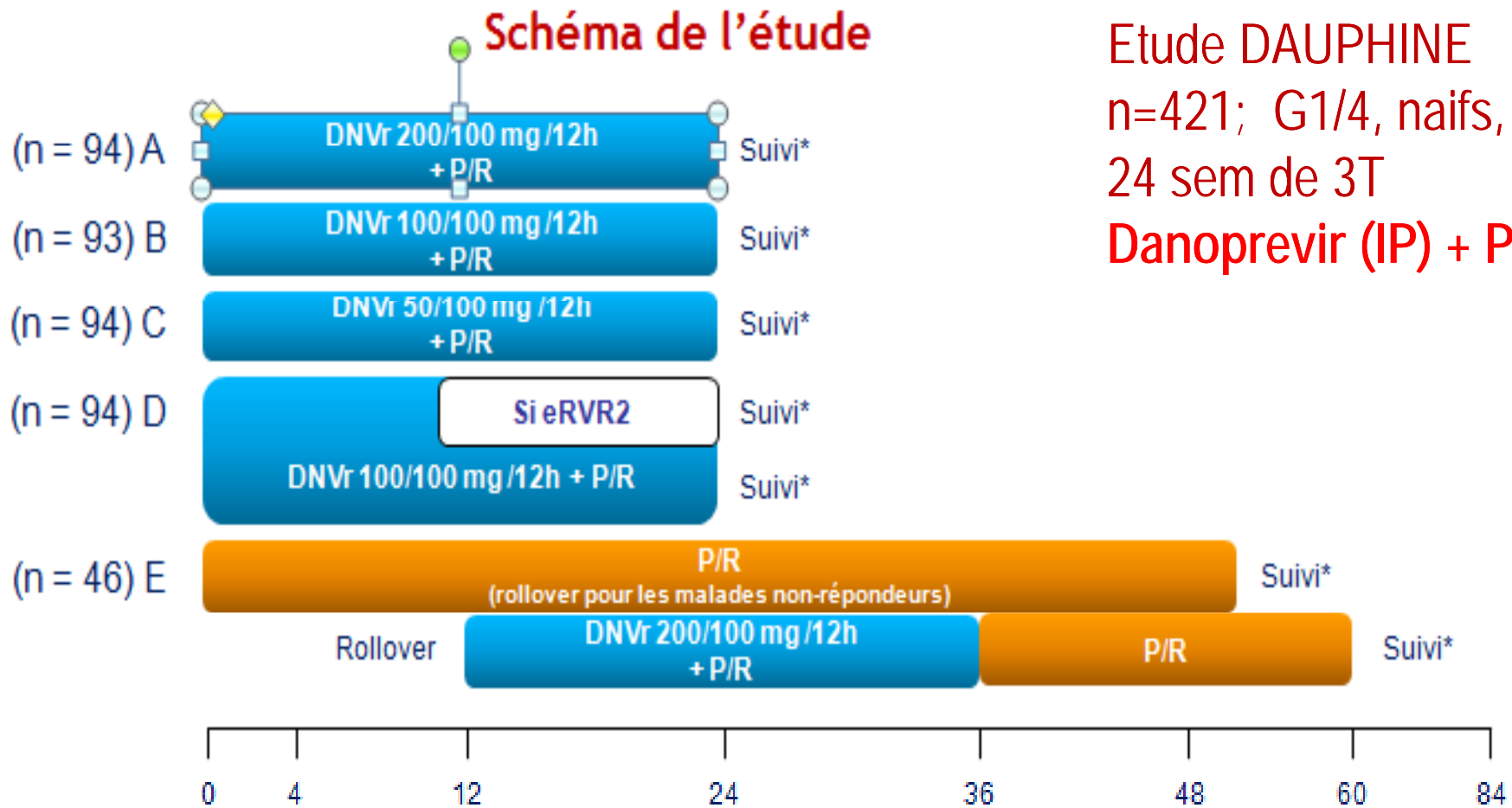
G1, naïfs, IL28bCC

12 sem de 2T

IP (ABT 450)/r (OAD)

INN pol NS5B (ABT 072)

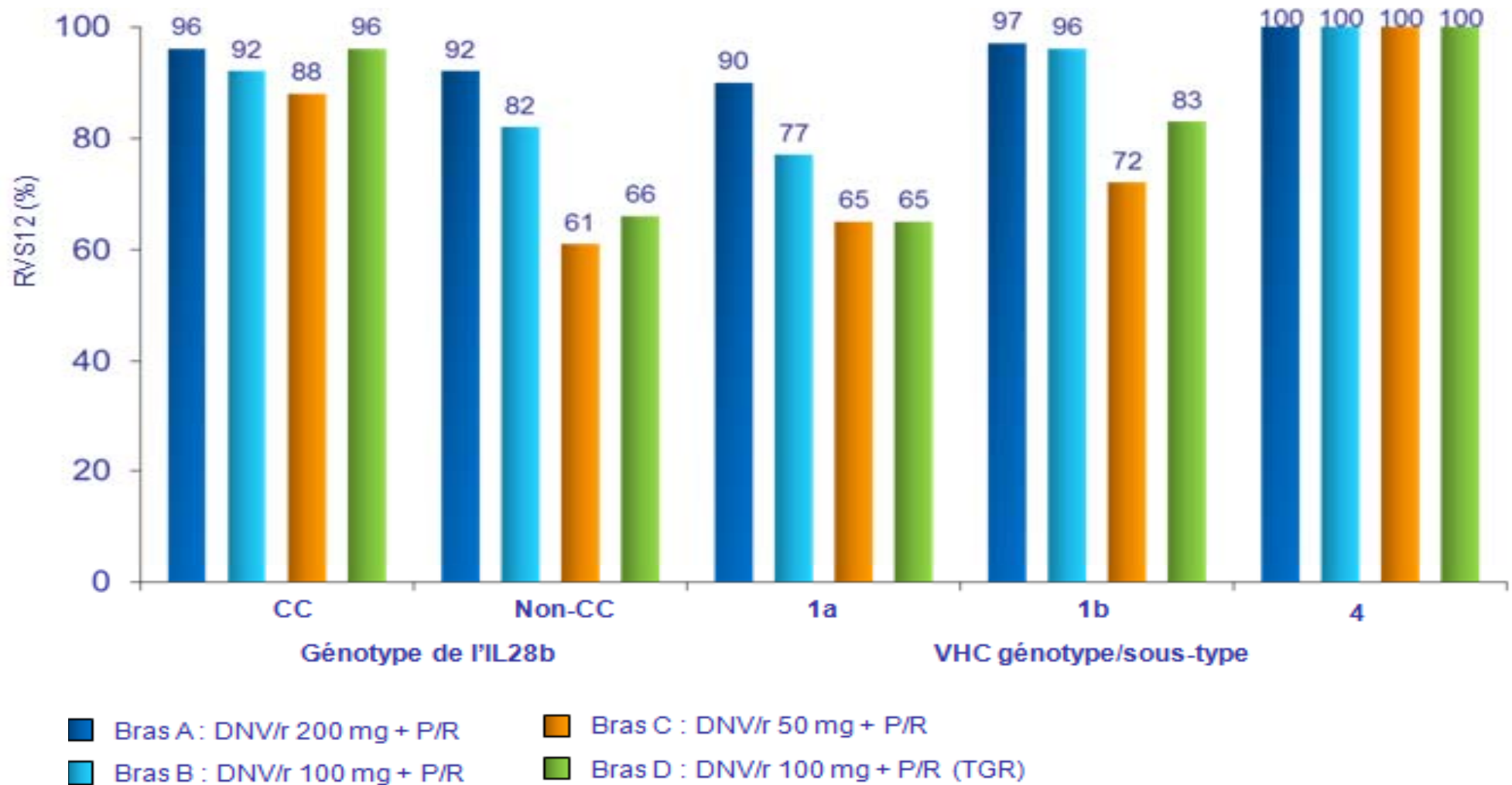
# Et « encore »....



Etude DAUPHINE  
n=421; G1/4, naïfs, F0F2  
24 sem de 3T  
**Danoprevir (IP) + PR**



# Taux de RVS



# Qu'attendre dans cette attente ? (1)

- Des recommandation obsolètes dans l'attente de l'actualisation AFEF/SPILF/SFLS ....
- Une sous-utilisation des IP non légitimée par l'attente
- Il faut revoir les parcours de soins des patients co-infectés pour les «préparer » aux essais et aux nouvelles stratégies (doses PR, durée, adaptation, RVPrécoce, ABC, AZT...)
- Revoir tous les critères prédictifs de la réponse au traitement et les durées ( IL 28 ? P 10, Genotype ? Fibrose ?) à l'aune des nouvelles molécules
- Anticiper la question du coût-efficace
- Faut-il prévoir une reconversion pour les pharmacologues et les virologues ??

## Qu'attendre dans cette attente ? (2)

- **Réviser ses classiques et ses modernes :**
  - Co-dépistage comme outils de prévention !
  - Lutter contre les co-diagnosics tardifs
  - Traquer les F3/F4 et les surveiller (CHC!)
  - Améliorer le parcours de greffe
  - Co-éducation thérapeutique
  - Poids croissant du co-Tasp ?

# MERCI !

Remerciements :  
**Philippe BONNARD,**  
**Stanislas POL**  
**& Caroline SOLAS**



## Université Pierre et Marie Curie

En partenariat avec l'Hôpital Tenon (AP-HP)  
Service des Maladies infectieuses et Tropicales

Diplôme d'Université :

## Foie et Maladies Infectieuses

Directeurs de l'enseignement : Dr Philippe BONNARD / Pr Gilles PIALOUX

Les maladies infectieuses sont la deuxième source de mortalité au monde. Les pathologies infectieuses virales ou parasitaires à tropisme hépatique sont nombreuses, et nécessitent une expertise spécialisée pour élaborer la démarche allant du diagnostic jusqu'à la guérison (lorsque celle-ci est possible), mais aussi pour le bilan d'extension, la décision du traitement et la surveillance de ce dernier. Ce Diplôme d'Université décrit ces pathologies infectieuses au travers de la problématique d'une prise en charge en France, mais s'attache aussi à aborder le contexte plus délicat de ces pathologies en milieu tropical en les replaçant dans leur environnement.

### ORGANISATION PRATIQUE

70 heures de cours et 6 heures d'ED du 23 au 27/11/2009 et du 11 au 15/01/2010

Amphithéâtre Lemierre, Hôpital Saint Antoine, Paris.

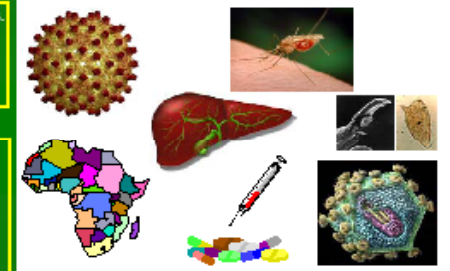
Un examen écrit sanctionné par un D.U.

### PUBLIC CONCERNE

Etudiants en formation ayant passé l'ECN, Médecins généralistes ou spécialistes.  
Peuvent être admis à s'inscrire les candidats ne satisfaisant pas aux conditions précédentes après examen de leur candidature par les directeurs de l'enseignement (sélection sur lettre de motivation, à envoyer au Dr Bonnard)

### TARIFS

300€ : internes en formation; 600€ : personnes engagées dans la vie professionnelle s'inscrivant à titre individuel  
Dossier sur [www.fmpmc.upmc.fr](http://www.fmpmc.upmc.fr) rubrique formation, puis 3ème cycle  
800€ : tarif employeur/ organisme payeur  
Contacter la faculté pour obtenir le dossier d'inscription en Formation Continue  
( Tel 01 53 10 43 27/28 ou mail: [fpmdecine@upmc.fr](mailto:fpmdecine@upmc.fr) )  
Tous ces tarifs n'incluent pas les droits d'inscription (235 €)



### PROGRAMME

Prise en charge (dépistage, évaluation, traitements, facteurs pronostics de réponse aux traitements et surveillance) des hépatites virales B, delta, et C,

Le point sur la vaccination anti VHB, Les particularités des co-infections avec le VIH, Infection VIH et foie, Transmission mère enfant des hépatites virales,

Progrès dans la prise en charge des parasites à tropisme hépatique (vaccination anti schistosomiase, nouveaux traitements anti palustres, etc.),

Granulomatose hépatique et diagnostics différentiels,

Particularités de la recherche foie / maladies infectieuses dans les pays du Sud: hépatite C en Egypte, hépatite B en Afrique sub-saharienne, VIH et hépatite C en Libye.

Les nouvelles maladies infectieuses à tropisme hépatique.

Enseignements dirigés : prise en charge des hépatites fulminantes, interprétation des techniques alternatives d'évaluation de la fibrose hépatique, mise en pratiques de stratégies de prise en charge des hépatites virales, avec ou sans infection VIH.

### INSCRIPTION PEDAGOGIQUE

Dr Philippe Bonnard  
Hôpital Tenon - Service Maladies Infectieuses et Tropicales  
4, rue de la Chine - 75020 Paris  
Tél : 01 56 01 74 21 - Fax : 01 56 01 74 23  
Email : [hafida.boughriet@tnn.aphp.fr](mailto:hafida.boughriet@tnn.aphp.fr)

### INSCRIPTION UNIVERSITAIRE

Faculté de médecine Pierre et Marie Curie  
15, rue de l'école de médecine - Esc. H - RDC  
75006 Paris  
Renseignements, tarifs et dossier téléchargeable :  
<http://www.fmpmc.upmc.fr> (Formations et 3ème cycle)

