



L'infectiologue face aux nouveaux traitements anti-VHC

Gilles Pialoux





Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant :PIALOUX Gilles

Titre: L'infectiologue face aux nouveaux traitements anti-VHC



L'orateur
souhaite
répondre



Consultant ou membre d'un conseil scientifique



OUI



NON



Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents



OUI



NON



Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations



OUI



NON



Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique :



OUI



NON



du mercredi 10 au vendredi 12 juin 2015

Centre Prouvé
Grand Nancy Congrès & Événements



- Membre de board, d'un conseil scientifique, intervenant ou invité dans un symposium d'un laboratoire pharmaceutique :

Abbott, AbbVie, Boehringer-Ingelheim, BMS, GSK, Gilead, MSD, Pfizer, Roche, Schering-Plough, Nephrotec, Tibotec, ViiVHealthcare

Nouveau paradigme VHC/VIH*

- Dépistage élargi (VIH et VHC) et TROD VHC (HAS Mai 2014)
- Recommandation rapport Experts, Dhumeaux 2014 et Morlat actualisé 2014
- Raccourcissement des durées de traitement et des effets secondaires avec DAA, STR (S8, S12...)
- Efficacité spectaculaire avec taux de guérison virologique soutenue >90% : idem VIH-VHC
- Epidémies cachées (28 000 VIH +; 70 à 90 000 VHC + ?)
- Infection à VHC et non hépatite C >> traiter tout le monde ?
- Traiter quel que soit le stade de fibrose les co-infectés !

Le VHC est une maladie
infectieuse, Inflammatoire
émergente et transmissible

Mais que fait l'infectiologue ?!

*« Une maladie systémique,
hépatique et extra-hépatique »
« La seule infection virale
chronique dont on puisse guérir »*

**Stan Pol in l'Equipe* (N° 22 238,
2015)**

* IF : 97



Infection à VHC



Lichen Planus Plaques

www.medscape.com



Porphyria Cutanea tarda

www.bmj.com



Raynaud's of the fingers

Mayo Clinic



Fig 2: Leukocytoclastic Vasculitis

Reproduced with permission from Current Medicine Inc., 2003

- Vascularite/cryo
- Arthralgies
- Fatigue ++ >> asthénie invalidante
- Diabète et IR
- Purpura (ITP), PCT
- Lichen Plan
- Troubles Neuro-Cognitifs
- Atteintes rénales (GMP)
- Ulcération cornée
- NH Lymphoma
- Neuropathie périphérique...

VHC – Affections Extrahépatiques

Lien solide

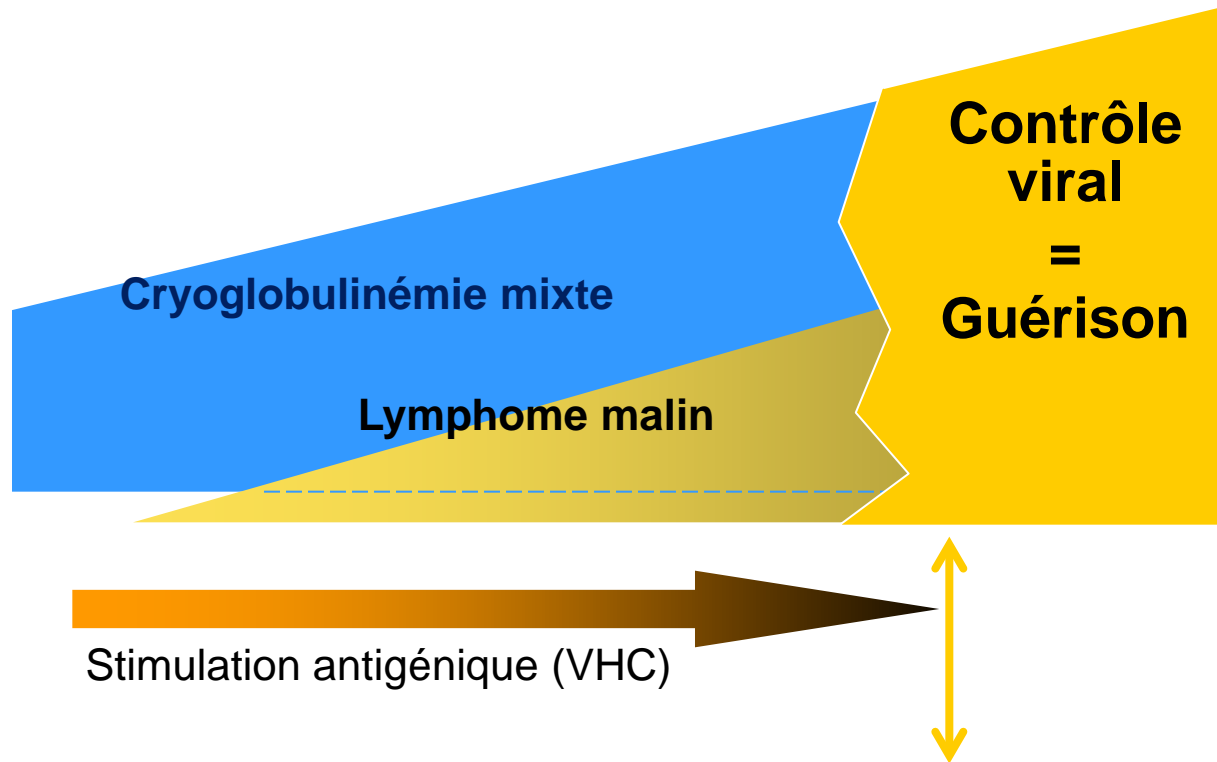
- Cryoglobuline
- Lymphomes malins
- Atteinte du SNC (?)
- Insulinorésistance et diabète
- Sialadénite lymphocytaire
- Porphyrie cutanée tardive
- Lichen plan

VHC – Affections Extrahépatiques

Lien douteux

- Maladies auto-immunes
- Autres atteintes cutanées
- Atteintes rénales sans cryoglobuline
- Atteintes nerveuses sans cryoglobuline
- Autres atteintes endocriniennes

VHC - Syndromes Lymphoprolifératifs



L'infection à VHC traitée = maladie de système guérie

MAJOR ARTICLE

Chronic Hepatitis C Virus Infection Increases Mortality From Hepatic and Extrahepatic Diseases: A Community-Based Long-Term Prospective Study

Mei-Hsuan Lee,¹ Hwai-I. Yang,^{1,2,3} Sheng-Nan Lu,⁴ Chin-Lan Jen,¹ San-Lin You,¹ Li-Yu Wang,⁵ Chih-Hao Wang,⁶ Wei J. Chen,⁷ Chien-Jen Chen,^{1,7} and for the R.E.V.E.A.L.-HCV Study Group^a

HCV and Hepatic/Extrahepatic Mortality • JID 2012:206 (15 August) • 469

Table 3. Multivariate-Adjusted Hazard Ratios of Dying From Selected Causes of Death by Serostatus of Antibodies Against Hepatitis C Virus (Anti-HCV) and Serum HCV RNA Level at Study Entry

Causes of Death	Multivariate-adjusted Hazard Ratio ^a (95% CI)			P Value (For Trend)
	Anti-HCV Seronegative	Anti-HCV Seropositive With Undetectable Serum HCV RNA Level	Anti-HCV Seropositive With Detectable Serum HCV RNA level	
All causes	1.00 (referent)	0.97 (.70–1.35)	2.20 (1.90–2.55)	<.0001
Hepatic diseases	1.00 (referent)	2.19 (.81–5.97)	16.36 (12.09–22.13)	<.0001
Liver cancer	1.00 (referent)	4.70 (1.68–13.11)	28.02 (18.96–41.41)	<.0001
Chronic liver disease and cirrhosis ^b	1.00 (referent)	—	7.37 (4.22–12.87)	<.0001
Extrahepatic diseases	1.00 (referent)	0.90 (.64–1.28)	1.47 (1.23–1.77)	.0002
Circulatory diseases	1.00 (referent)	1.16 (.62–2.17)	1.53 (1.05–2.23)	.026
Nephritis, nephrotic syndrome, and nephrosis	1.00 (referent)	1.66 (.40–6.81)	2.98 (1.43–6.22)	.0032
Esophagus cancer ^b	1.00 (referent)	—	5.86 (1.98–17.35)	.0014
Prostate cancer ^b	1.00 (referent)	—	5.83 (1.64–20.77)	.0065
Thyroid cancer ^b	1.00 (referent)	—	7.07 (.73–68.35)	.09

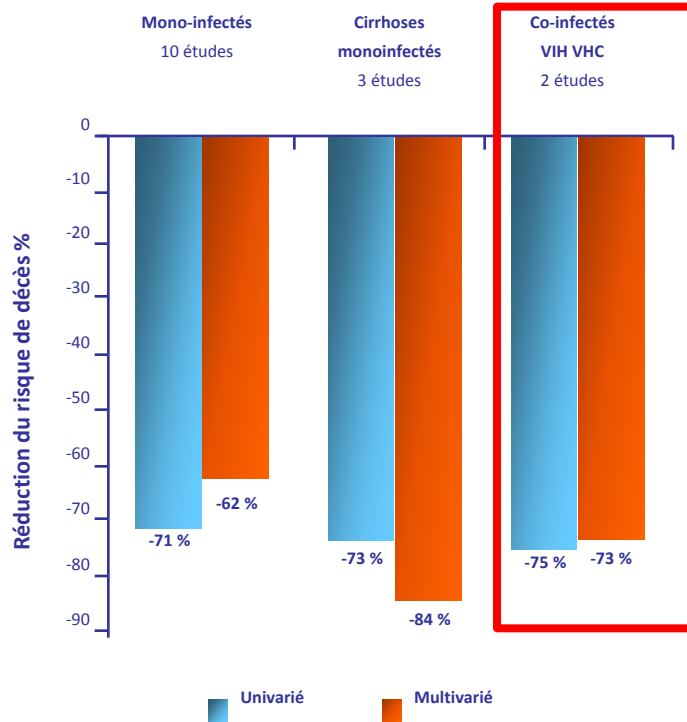
Table 2. Frequency and Rate of Events During Follow-up in 1599 HIV/Hepatitis C Virus–Coinfected Patients With or Without Sustained Virological Response After Therapy With Interferon Plus Ribavirin

Event	Frequency of Events, No. (%)			Rate of Events/100 Person-Years (95% CI)		<i>P</i> ^a
	No SVR (n = 973)	SVR (n = 626)	<i>P</i>	No SVR	SVR	
Loss to follow-up	114 (11.7)	56 (8.9)	.079	2.32 (1.89–2.75)	1.82 (1.35–2.3)	.139
Liver-related events						
Any event	135 (13.9)	10 (1.6)	<.001	2.87 (2.39–3.36)	0.32 (.12–.53)	<.001
Liver decompensation ^b	113 (11.6)	6 (1.0)	<.001	2.39 (1.95–2.83)	0.19 (.04–.35)	<.001
Hepatocellular carcinoma	28 (2.9)	3 (0.5)	.001	0.57 (.36–.78)	0.10 (.00–.21)	.001
Liver transplantation	21 (2.2)	4 (0.6)	.017	0.43 (.24–.61)	0.13 (.00–.26)	.024
HIV-related events						
New AIDS-defining conditions	41 (4.2)	9 (1.4)	.002	0.84 (.59–1.10)	0.29 (.10–.48)	.003
Mortality						
Deaths overall	90 (9.2)	8 (1.3)	<.001	1.82 (1.45–2.20)	0.26 (.08–.44)	<.001
Liver-related deaths	55 (5.7)	3 (0.5)	<.001	1.11 (.82–1.41)	0.10 (.00–.21)	<.001
Non-liver-related deaths	32 (3.3)	5 (.8)	.001	0.65 (.42–.87)	0.16 (.02–.30)	.002
AIDS-related	5 (0.5)	0 (0.0)	.072	0.10 (.01–.19)	0	.071
Non-liver-related, non-AIDS-related	27 (2.8)	5 (0.8)	.006	0.55 (.34–.75)	0.16 (.02–.30)	.002
Unknown	4 (0.4)	0 (0.0)

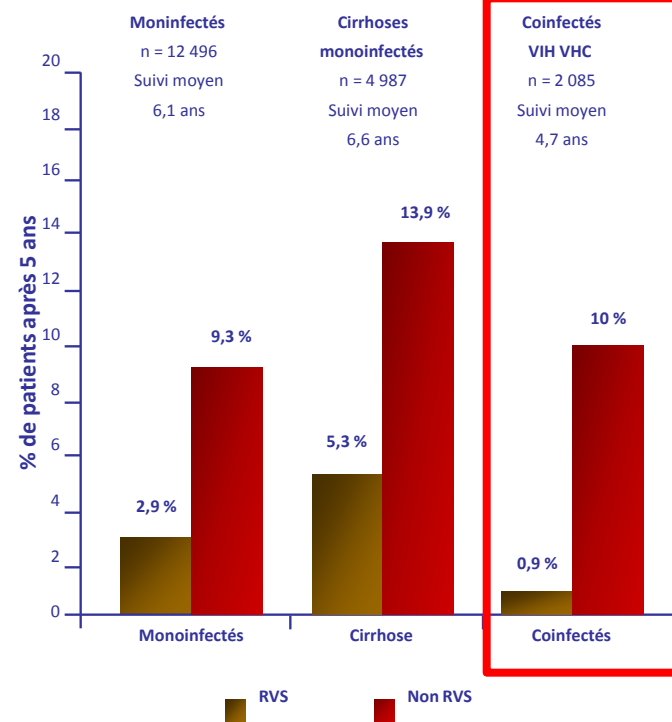
Effets de la RVS sur le décès & le risque de CHC

Méta-analyse de 34 563 patients

Effet de la RVS sur le décès



Risque de carcinome hépatocellulaire à 5 ans



- Le VHC est une maladie infectieuse, inflammatoire, émergente et transmissible

Transmission du VHC et auto-piqueurs

- 57 enfants avec mucoviscidose
suivis de 1980 à 95 dans 1 service
- 38 testés ; 22 (58%) séropositifs VHC
- 50% virémiques
- Génotype 1b
- Pas de transfusion ni toxicomanie

- 177 diabétiques suivis, 1980-1991
- 64 (36%) testés pour le VHC
- 12 (19%) séropositifs VHC
- Génotype 1b
- Phylogénie : virus « mucoviscidose »
et « diabètes » très peu différent

Séropositivité anti-HCV (%) selon l'exposition

Exposition	Oui	Non	RR	IC à 95%
Endoscopie	75	50	1.5	0.9 - 2.6
Aérosol	61	50	1.2	0.7 - 2.3
Admission <1992	75	8	9.7	1.6 - 67.7
PABA test	75	13	6.0	0.9 - 38.1
Auto-contrôle de la glycémie	100	20	5.0	2.1 - 12.0

Auto-piqueur pour prélèvement de sang capillaire



The epidemiology and virology of hepatitis C virus genotype 5 in central France

A. ABERGEL*, S. UGHETTO†, S. DUBOST*, C. BONNY*, B. AUBLET-CUVELIER†, E. DELAROCQUE-ASTAGNEAU‡, J. L. BAILLY§, G. BOMMELAER*, S. CASANOVA*, J. DELTEIL¶, P. DENY**, H. LAURICHESSE††, H. ODENT-MALAURE‡‡, J. ROUSSEL¶¶, H. PEIGUE-LAFEUILLES§§ & C. HENQUELLS§§

Table 3. Logistic regression analysis of risk factors associated with [hepatitis C virus (HCV) 5] infection in 131 HCV 5 infected patients and 343 HCV non 5 infected patients

Risk factors	OR	95%CI
Living in VLC	30.47	12.01–77.28
Transfusion	3.35	1.71–6.56
Intravenous or intranasal drug use	0.12	0.02–0.64

VLC, Vic le Comte; OR, odds ratio.



« Nouveaux » modes de contamination VHC

SERO+ ATTENTION !
HEPATITE C



LE VHC PEUT SE TRANSMETTRE PAR **VOIE SEXUELLE** ET PAR **FIST**
PROTEGEZ-VOUS ET **FAITES-VOUS DEPISTER !**

Hépatites Info Service : 0 800 845 800 - Sida Info Service : 0 800 840 800

SNEG Partenaire de la Vie 100
www.sneg.org avec le soutien de l'INPES



SWAPS
slam
et cathinones

Édito 24

Drogues de synthèse : la préoccupation « mode » de l'injection de cathinones 2

L'expérience d'un centre de santé sexuelle parisien 7

Retour sur l'interdiction de la méthadrone 15

Mieux connaître le slam et les risques associés 18

La prévention des pratiques à risques chez les gays 19

« Break the cycle » un programme pour rompre le cycle de l'injection 21



- **La co-infection VIH-VHC n'est qu'un sous-type du problème global :**
 - Traiter toute le monde via les RCP ad hoc
 - Gérer les interactions pharmacologiques
 - Tenir compte des risques de re-contaminations
 - Surveiller les risques post RVS (F3/F4)

Population particulière?

Les interactions médicamenteuses

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
NRTIs	Abacavir
	Didanosine
	Emtricitabine
	Lamivudine
	Stavudine
	Tenofovir
	Zidovudine
NNRTIs	Efavirenz
	Etravirine
	Nevirapine
	Rilpivirine
Protease inhibitors	Atazanavir; atazanavir/ritonavir
	Darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat
	Fosamprenavir
	Lopinavir
	Saquinavir
Entry/ Integrase inhibitors	Dolutegravir
	Elvitegravir/cobicistat
	Maraviroc
	Raltegravir

- On peut interagir dans les 2 sens

- **On doit réfléchir dans les 2 sens**



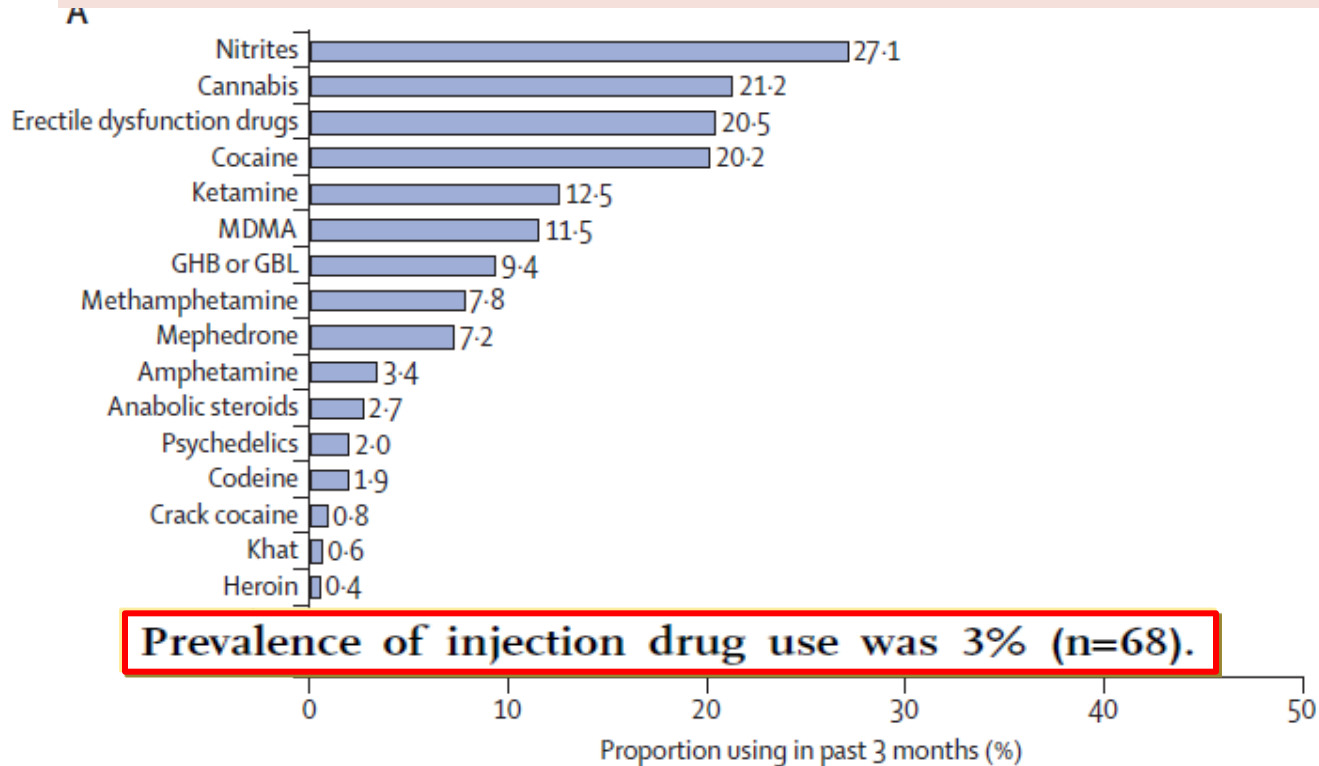
Population particulière?

Les interactions médicamenteuses

- Attention aux co-médications (nombreuses +++) et consommations de produits illicites (nombreux)
 - Ex 18% patients co-infectés VIH-VHC (30% VIH+) avec hypercholestérolémie
 - Dijon (Piroth et al.) 20% sous hypocholestérolémiant (rosuvastatine 55%) mais c'est la Bourgogne !

	SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
Atorvastatin	•	•	•	•	•	Amphetamine	•	•	•	•	•
Bezafibrate	•	•	•	•	•	Cannabis	•	•	•	•	•
Ezetimibe	•	•	•	•	•	Cocaine	•	•	•	•	•
Fenofibrate	•	•	•	•	•	Diamorphine	•	•	•	•	•
Fluvastatin	•	•	•	•	•	Diazepam	•	•	•	•	•
Gemfibrozil	•	•	•	•	•	Gamma-hydroxybutyrate	•	•	•	•	•
Lovastatin	•	•	•	•	•	Ketamine	•	•	•	•	•
Pitavastatin	•	•	•	•	•	MDMA (ecstasy)	•	•	•	•	•
Pravastatin	•	•	•	•	•	Methamphetamine	•	•	•	•	•
Rosuvastatin	•	•	•	•	•	Phencyclidine (PCP)	•	•	•	•	•
Simvastatin	•	•	•	•	•	Temazepam	•	•	•	•	•

Recreational drug use in 2248 HIV-diagnosed men who have sex with men



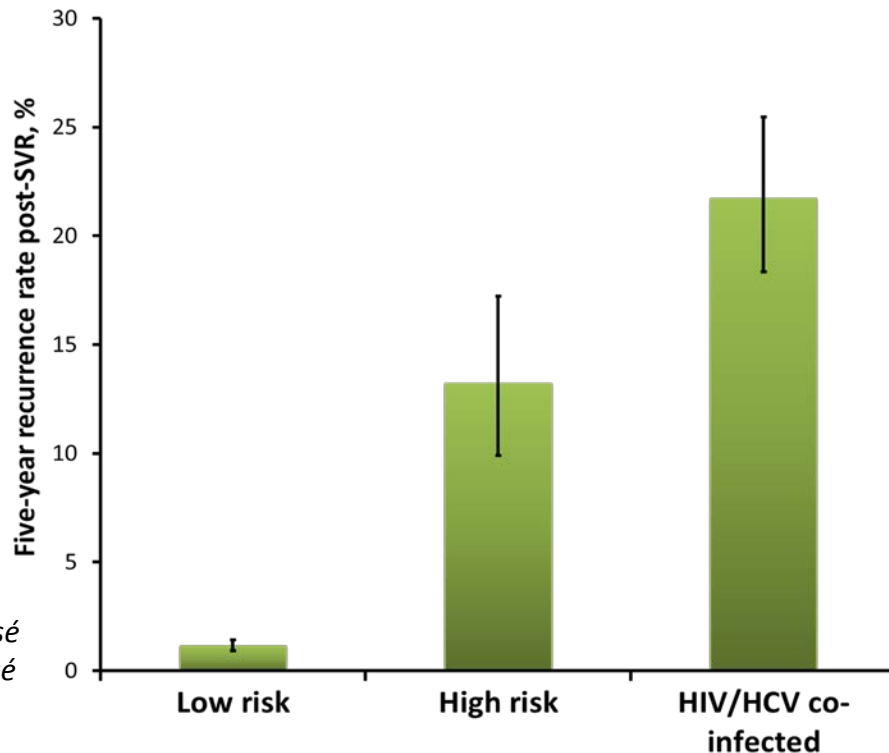
654

Andrew Hill¹, Bryony Simmons², Jawaad Saleem², and Graham Cooke²

¹ St Stephens AIDS Trust, Chelsea and Westminster Hospital, London, United Kingdom, ² Faculty of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom

● Taux de recontamination VHC après guérison virologique par traitement :

- HSH : 9 / 100 personnes.années
- UDIV : 0 – 4,1 / 100 personnes.années (littérature)
- UDIV : 3,7 % sur un suivi de 5 ans



Hagan H, Etats-Unis, AASLD 2014, Abs. 1533 actualisé
El-Sherif O, Irelande, AASLD 2014, Abs. 1588 actualisé

Le VHC est une maladie
infectieuse, **inflammatoire**,
émergente et transmissible

Mais que fait l'infectiologue ?!

Table 2. Bacterial translocation, monocyte and lymphocyte markers and Treg-derived parameters in healthy controls and HIV-infected patients with or without coinfection by HCV.

	Healthy controls (n = 25)	HIV- infected patients				
		Global (n = 70)	HIV-mono-infected (n = 20)	HIV-HCV coinfecting patients		
				Global (n = 50)	Chronic hepatitis (n = 25)	Liver cirrhosis (n = 25)
Bacterial translocation						
LBP (ng/ml)	4 (3–4)	9 (6–14) *	8 (5–14)	10 (7–14)	11 (8–12)	9 (6–18)
Monocyte parameters						
CD14+TLR4+ cells (% of total CD14+ cells)	19 (11–28)	83 (68–88) *	83 (67–87)	82 (68–88)	84 (78–91)	79 (59–85)
Serum soluble CD14 (x 100) (ng/ml)	10 (5–12)	19 (14–27) *	15 (8–24)	21 (16–28)	19 (16–25)	26 (16–30) **
Serum IL-6 (pg/ml)	2 (1–6)	6 (2–15)	6 (2–13)	9 (2–15)	6 (5–8)	14 (8–18) **
Lymphocyte parameters						
CD4+ T cells (% of total T cells)	58 (48–62)	27 (19–34) *	22 (19–36)	29 (18–34)	26 (24–33)	29 (18–36)
CD4+DR+ cells (% of total CD4+T cells)	12 (9–14)	18 (14–25) *	21 (16–66)	17 (14–23)	14 (12–21)	18 (15–25)
CD4+CD45RA+ cells (% of total CD4+T cells)	49 (36–62)	37 (21–45) *	31 (19–40)	39 (22–45)	42 (21–48)	38 (22–45)
CD4+PD1+ cells (% of total CD4+T cells)	5 (2–10)	21 (8–55) *	26 (12–81)	17 (8–51)	16 (5–70)	17 (8–51)
CD8+ T cells (% of total T cells)	24 (20–27)	35 (30–45) *	44 (19–57)	36 (31–44)	39 (31–45)	35 (31–42)
CD8+DR+ cells (% of total CD8+T cells)	22 (17–26)	38 (39–44) *	38 (35–81)	39 (27–44)	35 (30–43)	42 (20–44)
CD4 / CD8 ratio	1,7 (1,1–2,2)	0,8 (0,5–1,0) *	0,5 (0,4–2,1)	0,9 (0,5–1,0)	0,8 (0,5–1,0)	0,8 (0,5–1,1)
T regulatory cells parameters						
CD4+CD25highCD127lowFoxP3+ (% of total CD4+T cells)	1 (0–2)	7 (3–11) *	8 (3–10)	7 (3–12)	5 (4–16)	8 (3–14)
Serum TGF-β1 (pg/ml)	38 (19–49)	72 (52–97) *	77 (58–121)	72 (49–97)	83 (58–115)	70 (45–89)

Variables are expressed as median (interquartile range).

* p < 0,05 comparing healthy controls with HIV-infected patients, global.

** p < 0,05 comparing patients with chronic hepatitis and cirrhosis.

doi:10.1371/journal.pone.0119568.t002

Le VHC est une maladie
infectieuse, inflammatoire,
émergente et transmissible

Mais que fait l'infectiologue ?!

L'Infectiologue ?

- Connaître les règles de prévention et la prise en charge des accidents d'exposition au risque viral : VIH, VHB, VHC

Il est un acteur de la prise en charge des co-infections virales VIH-VHC-VHB.
Pour l'ensemble de ces pathologies il est un acteur de la recherche épidémiologique et thérapeutique.

- Prise en charge des accidents sexuels exposant au risque viral (VIH, VHB, VHC).



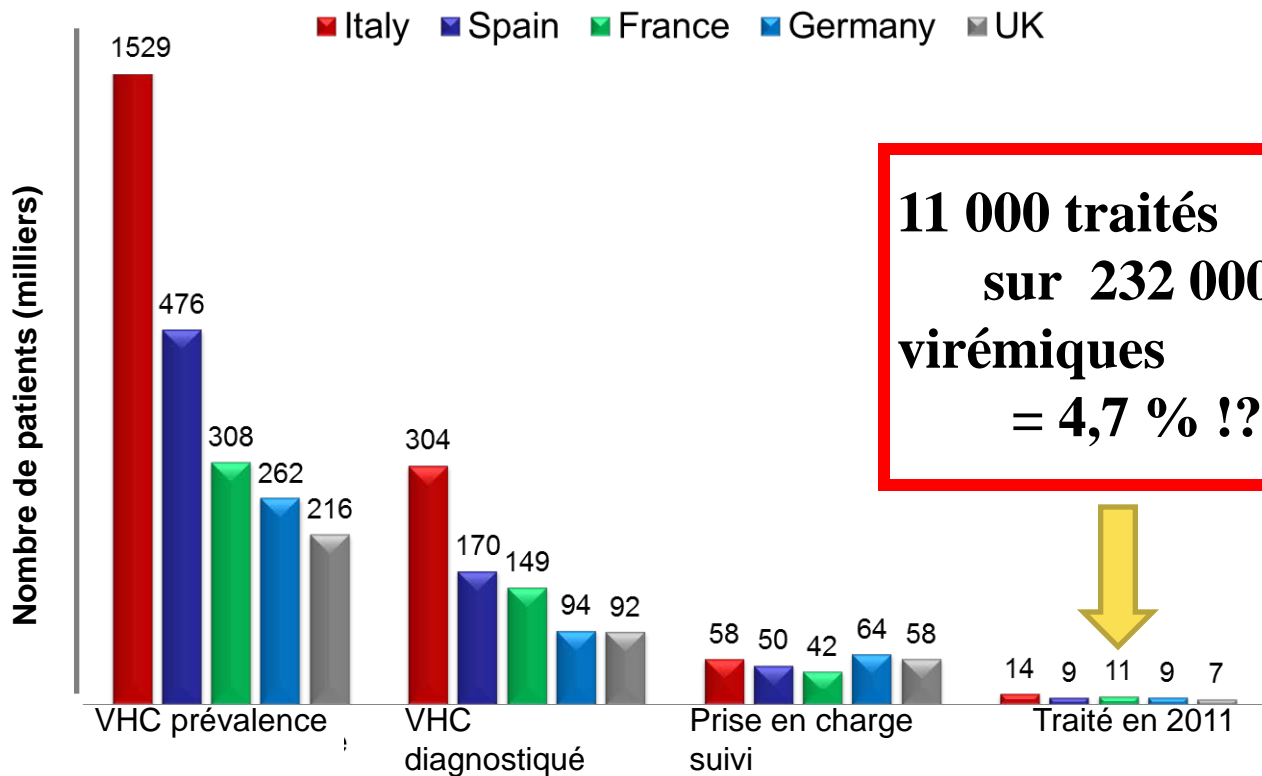
Référentiel métier

Compétences de l'infectiologue

Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) et Conseil National des Universités (CNU) Sous-section 45/03

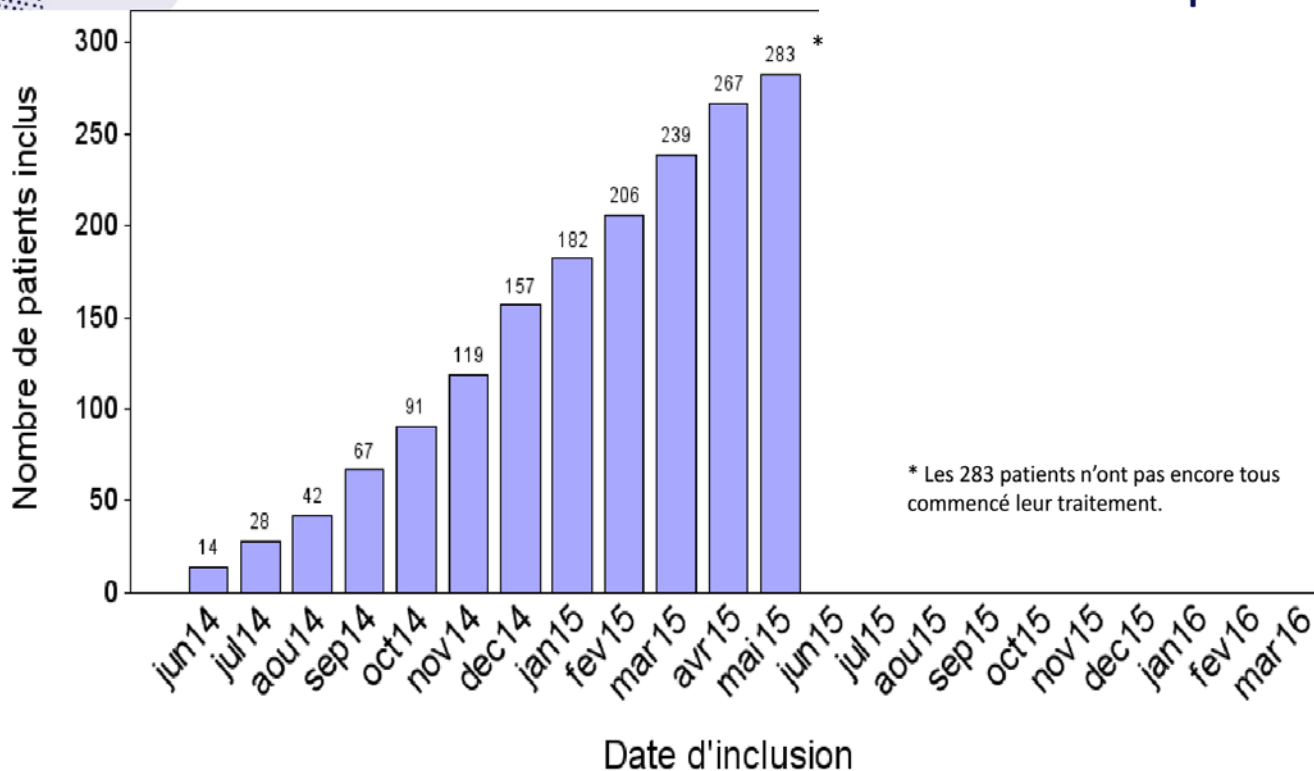


Une petite proportion de patients VHC était traitée (Q4 2011)



EVOLUTION DES INCLUSIONS PHASE 3

Au 2 juin 2015 ANRS CO13 Hepavir



14 000 à 17 000
dans l'épidémie
cachée ?

12 000 à 15 000
coinfectés VIH-VHC
84 % géno 1-4
53 % déjà traités ?
Source Dataids 2012
I Poizot-Martin

Au titre des arrêtés publiés aux JO des 4 et 20/11/2014 et 6 et 26/05/2015 : ITR restreintes par rapport aux indications de l'AMM

En fonction du stade de fibrose hépatique = Sévérité de la maladie hépatique	Indépendamment du stade de fibrose hépatique = Co morbidités, manifestations systémiques du VHC, co-infection
Stades F3 et F4	Co infection VIH
Stade F2 « sévère »	Cryoglobulinémie mixte (II et III) systémique et symptomatique
	Lymphome B

Stade F2 « sévère » apprécié par la RCP, en fonction:

- de l'état clinique du patient,
- des résultats des tests non invasifs, dont les résultats, à 2 reprises, concordent pour prédire une évolutivité de la fibrose hépatique

La lettre ministérielle du 30/04/2015

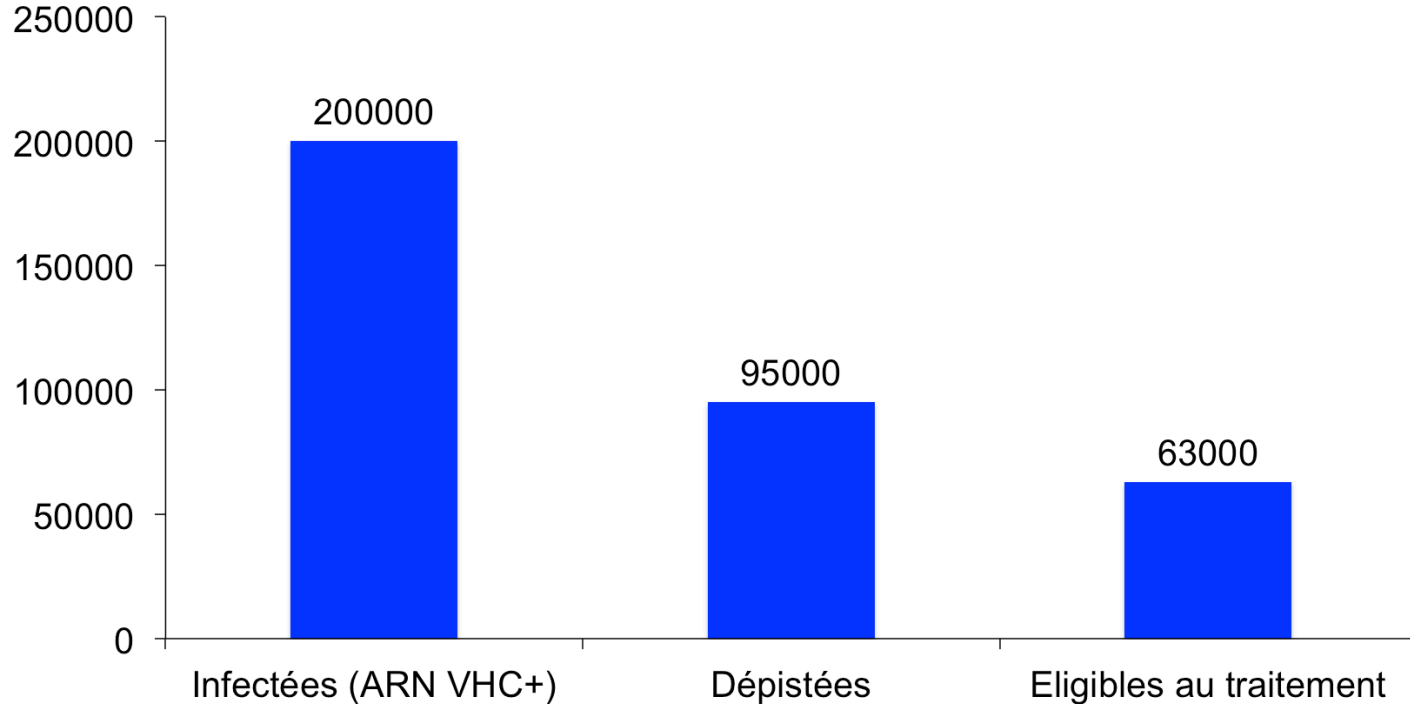
Les médecins hépato-gastro-entérologues, infectiologues ou internistes, exerçant en milieu hospitalier (public ou privé) hors établissements disposant d'un service expert de lutte contre les hépatites virales et souhaitant prescrire ces NAAD aux patients relevant des indications libellées au point 4 de la présente lettre, adresseront leur demande de mise en place d'une RCP à l'agence régionale de santé (ARS) dont dépend l'établissement. L'organisation de la RCP doit répondre aux critères décrits au paragraphe 3-1 de la présente lettre. A l'aune de la description qui sera faite de la RCP par les établissements de santé, l'ARS décidera de l'opportunité de mettre en place cette organisation.

Combien de service de MIT ont effectué des demandes de RCP autonomes ?

Quels infectiologues participent aux RCP hépato ?

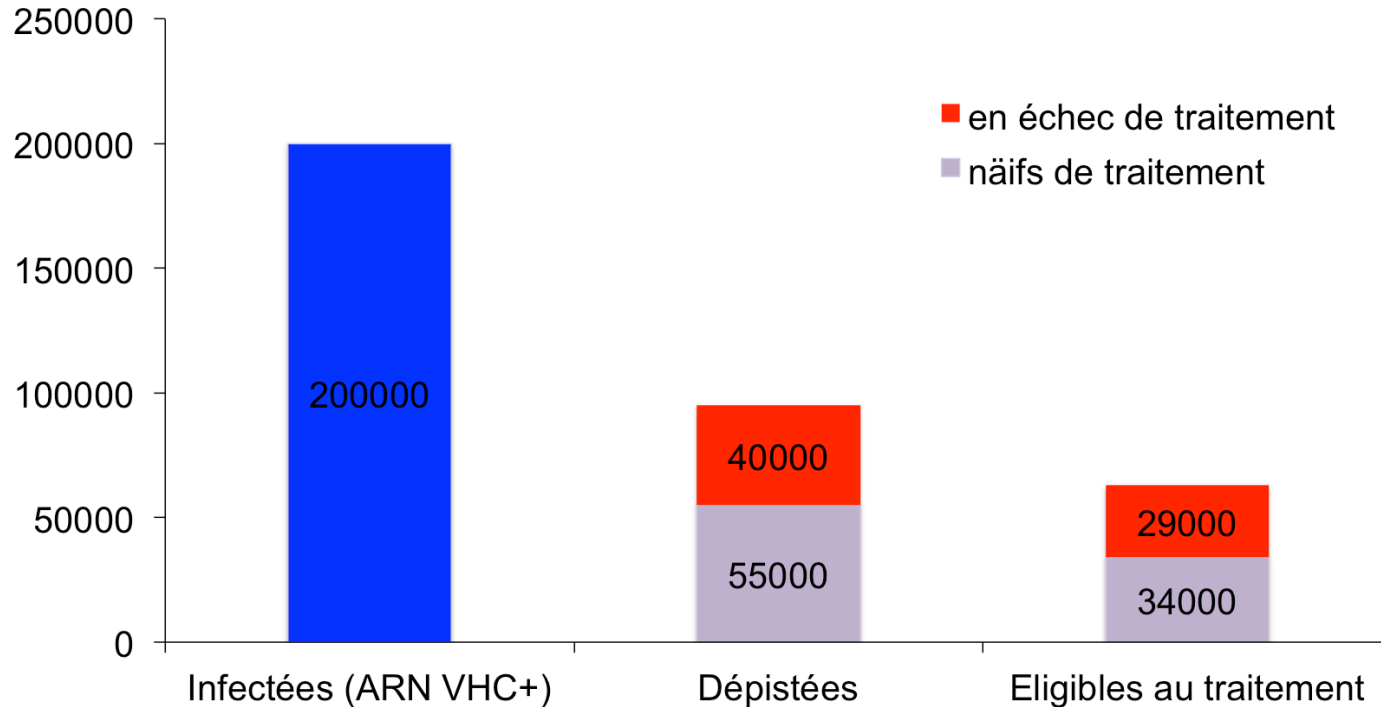
Aucun service MIT expert...

Cascade du traitement VHC en 2013



Source : Travaux de modélisation de S Deuffic-Burban Cécile Brouard InVS

Cascade du traitement VHC en 2013

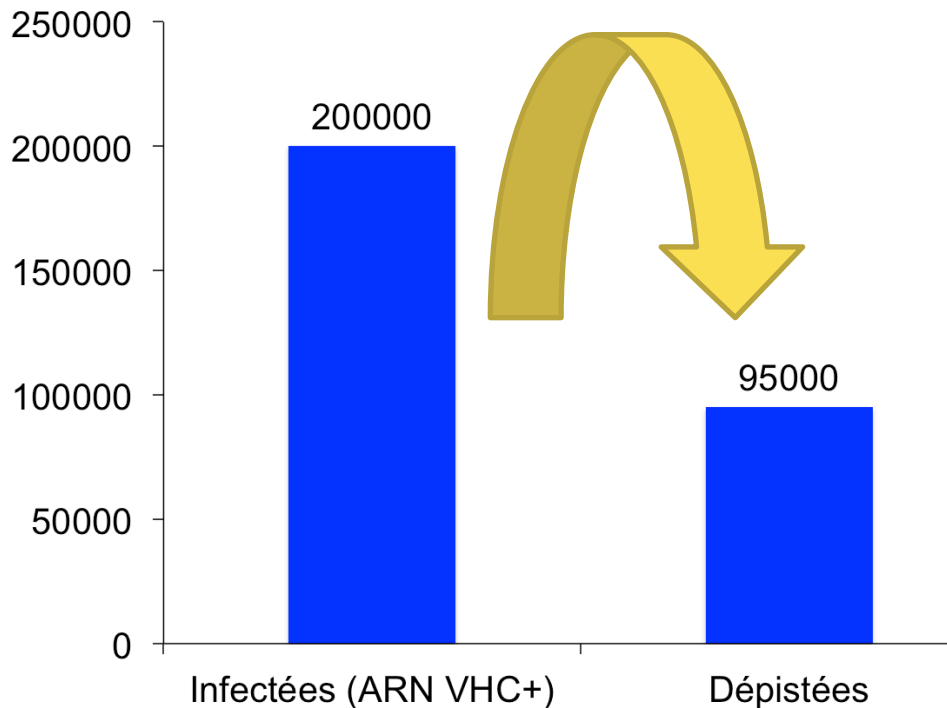


Source : Travaux de modélisation de S Deuffic-Burban

16^{es} JNI, Nancy, du 10 au 12 juin 2015



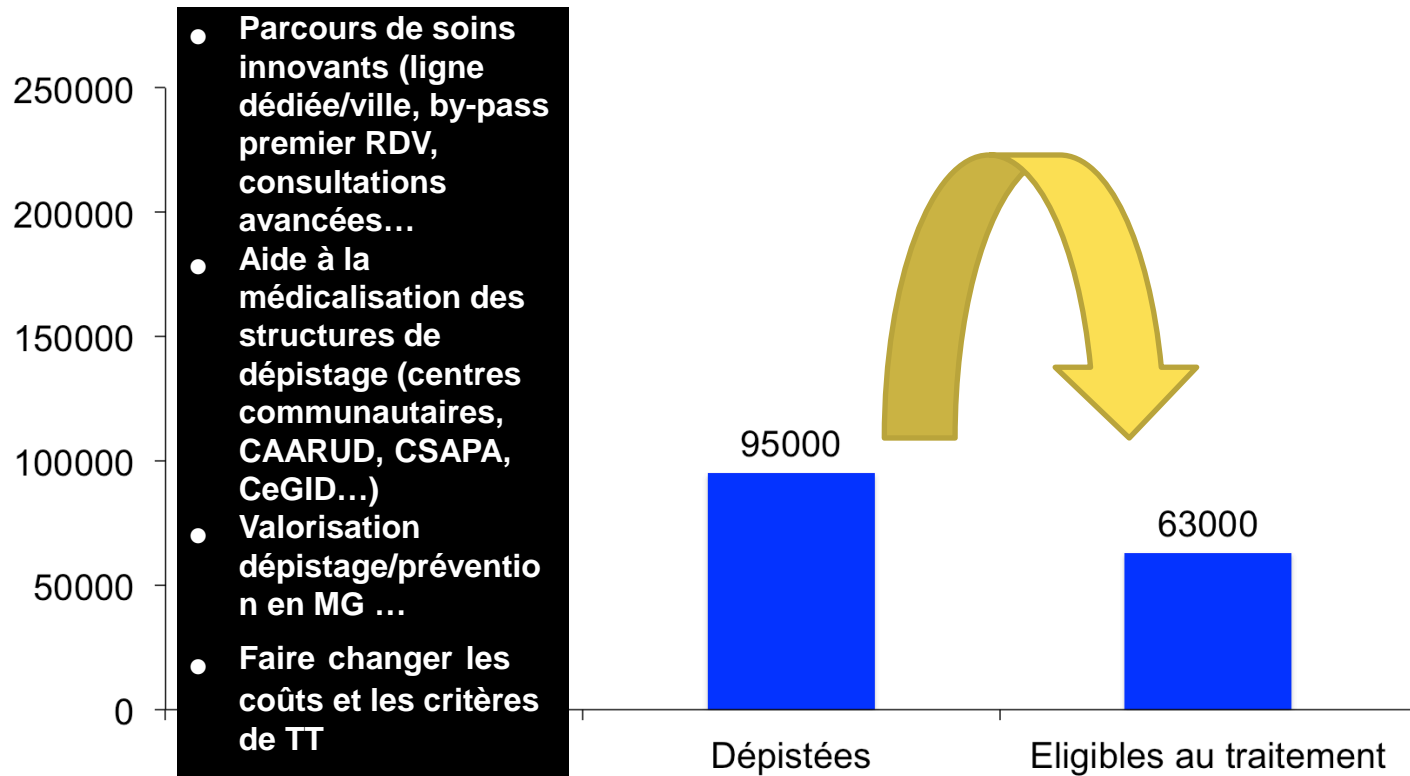
Comment améliorer la cascade VHC ?



- Dépistage plus large
- Banalisation du test
- Diminuer temps Test/diagnostic
- Dépistage général restreint
- Banalisation du test dans les parcours de soins +++
- TROD hors les murs
- Autotests ?
- Dépistage groupé (VIH, VHC, VHB, Syph ...)etc

Source : Travaux de modélisation de S Deuffic-Burban

Comment améliorer la cascade VHC ?



Source : Travaux de modélisation de S Deuffic-Burban

Infectiologie & Infection à VHC

LE CHANGEMENT
C'EST MAINTENANT