

# Diplôme Universitaire d'Infectiologie, Chimiothérapie Anti-Infectieuses, et de Vaccinologie

## Traitement des hépatites virales

### L'hépatite C et les particularités de la co-infection VIH VHC

Lyon  
22 Janvier 2009

# VHC : Epidémiologie

---

Sa transmission est parentérale, et 2 (?) modes de contamination existent :

(1) la contamination transfusionnelle secondaire à des transfusions effectuées avant 1992

(2) la toxicomanie par voie intraveineuse (échanges de seringues) voire par voie nasale (les pailles utilisées peuvent être souillées de sang), les tatouages et les piercings.

(3) l'hépatite C est peu transmissible par voie sexuelle (moins de 5%) et peu transmissible de la mère à l'enfant à l'accouchement (moins de 10%).  
(Importance de la virémie + + +).

# Epidémiologie - transmission

- Transmission materno-fœtale

---

	VIH - / VHC +	VIH + / VHC +
Taux global de transmission	4 à 6 %	15 à 19 %

---

-

- Transmission par voie sexuelle

---

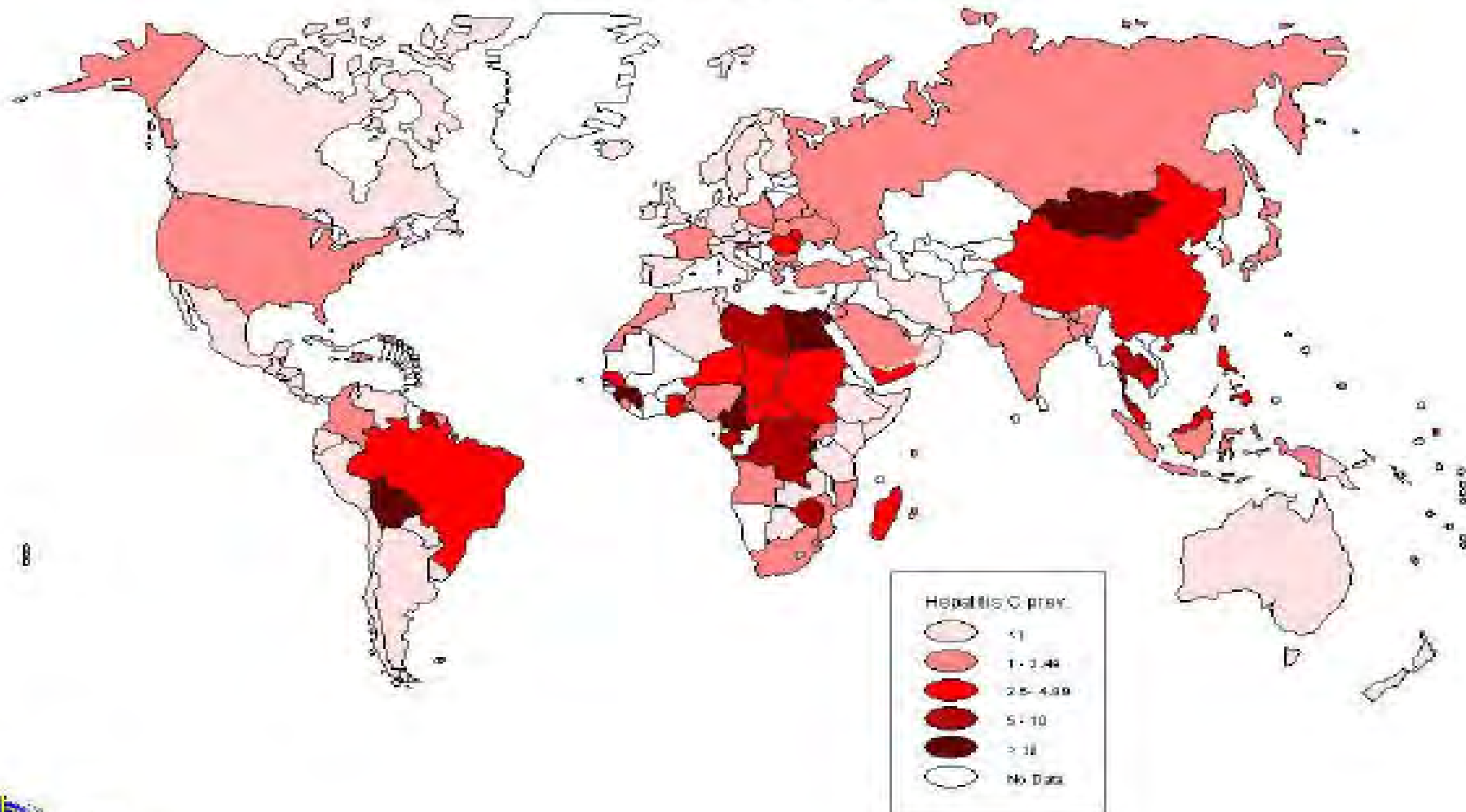
	VIH - / VHC +	VIH + / VHC +
Taux global de transmission	0 à 6 %	3 à 9 %

---

-

# VHC : Epidémiologie

GLOBAL PREVALENCE OF HEPATITIS C



# VHC – Une épidémie qui dure et qui s'aggrave ?

---

14 416 assurés sociaux de 18 à 80 ans:

Prévalence Ac anti VHC en 2004 en France = 0.86%

Pour les co-infectés VIH/VHC: entre  $\frac{1}{4}$  et  $\frac{1}{3}$  des patients VIH sont porteurs du VHC:

- Près de 75% = formes chroniques

- ALAT augmentées: 65,7%

- Cirrhose clinique: **20,7%**

- Hépatocarcinome: 1,5%

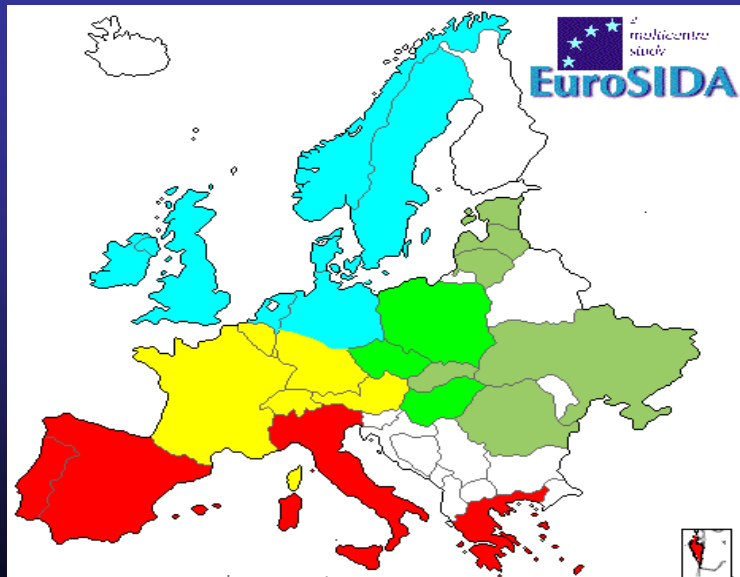
# VIH VHC – Quelques données épidémiologiques

## Données françaises les plus récentes:

Au moins un des marqueurs du VHC est positif chez 1/4 des patients<sup>1,2</sup>.  
Dans l'enquête InVS (n=441), les patients co-infectés sont à 78% européens, 70% sont âgés de plus de 40 ans et le mode de contamination évoqué est la toxicomanie intra veineuse pour 72% d'entre eux.

## En Europe:

Le taux de co-infection augmente en descendant de l'Europe du Nord (24.5%) vers l'Europe du Sud (45%). Elle est maximum en Europe de l'Est (48%)<sup>3</sup>.



**North: 346 = 24,5 %**

**East: 412 = 47,7 %**

**Central: 280 = 22,9 %**

**South: 623 = 44,9 %**

1:Larsen C. BEH;2005;23:112-4.

2: Lert F. (VESPA) Rev Epidemiol S Pub 2005;53:79-98

3: Rockstroh J. EACS 2003; F12/4

# VIH – Une épidémie d'hépatites C aiguës ?

---

## Un phénomène international :

Plusieurs équipes (Londres<sup>1</sup>, Bonn, Paris<sup>3</sup>, San Francisco<sup>4</sup>) ont rapporté des épidémies d'hépatites C aiguës chez les patients infectés par le VIH.

## Le "profil-patient":

Un homme, une quarantaine d'année, infecté par le VIH depuis plusieurs années, traité, avec une charge virale indétectable, des CD4 > 400/mm<sup>3</sup>, dont le diagnostic d'hépatite C aiguë est porté lors de la réalisation du bilan immuno-virologique trimestriel sur lequel on constate une cytolyse hépatique. Symptomatologie clinique frustrée voire inexistante.

## Le traitement:

Pas (ou peu) de recommandations, même si le traitement doit être proposé...

Probablement pas d'indication à traiter en urgence (20% guérison spontanée ?)

Probablement une bithérapie, probablement un traitement aussi long qu'une hépatite C chronique

Protocoles en cours (C-guë)

1: Gilleece YC. *J AIDS* 2005;40:41-6

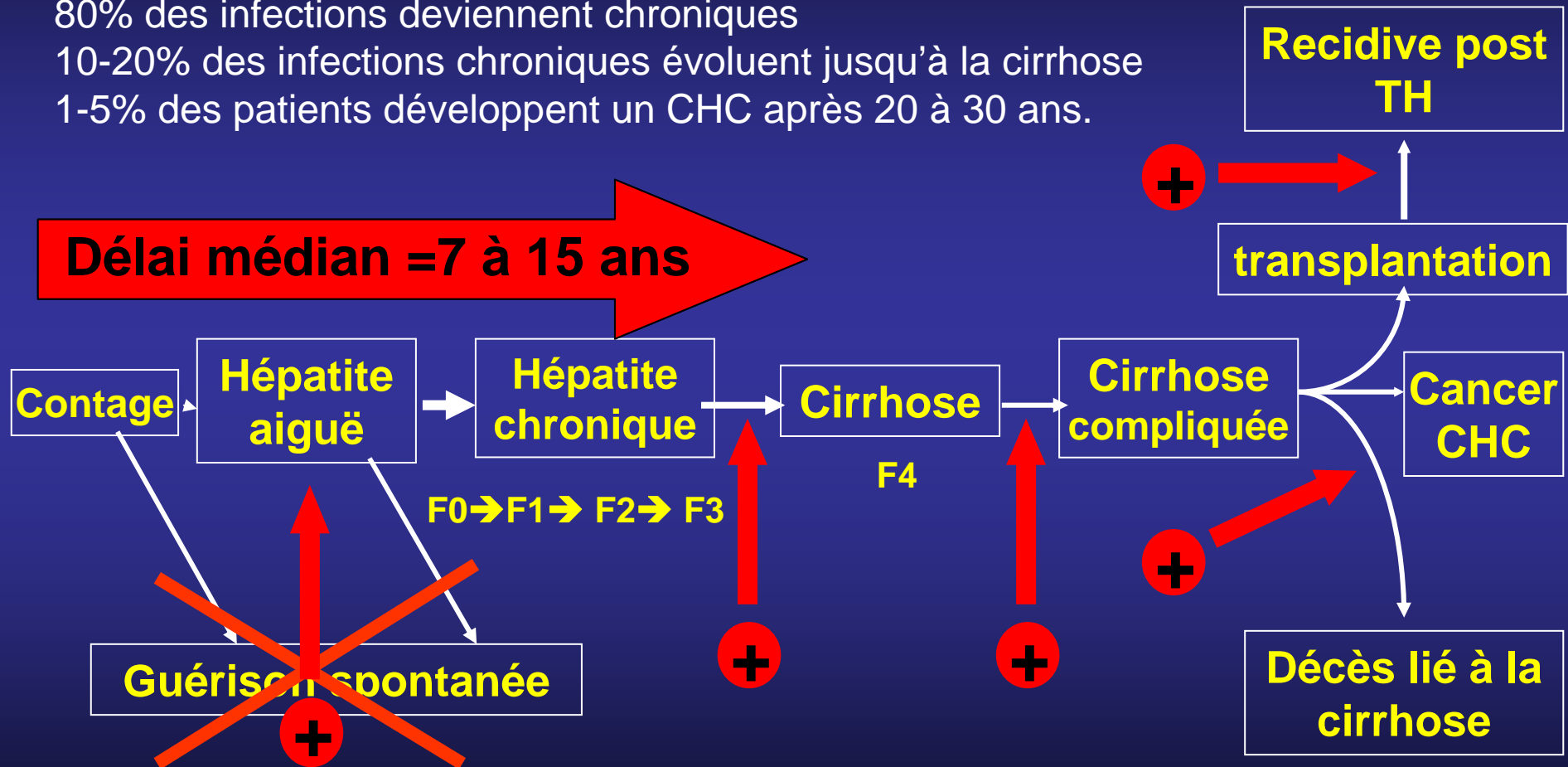
2: Vogel M J *Viral Hepatitis* 2005;12:207-11

3: Ghosn J *HIV Medicine* 2004;5:303-6

4: Luetkemeyer A. *J AIDS* 2005;41:31-6

## Co-infection VIH-VHC : Histoire naturelle

80% des infections deviennent chroniques  
10-20% des infections chroniques évoluent jusqu'à la cirrhose  
1-5% des patients développent un CHC après 20 à 30 ans.



## VIH VHC – Plus dure sera la chute...

### En France<sup>1</sup>, on estime que:

10% des 400000 personnes infectées par le VHC sont infectées par le VIH,  
25% des 150000 personnes infectées par le VIH sont infectées par le VHC,  
Soit 30 à 40000 patients co-infectés par le VIH et le VHC.

L'augmentation de l'espérance de vie liée aux ARV fait émerger la morbi-mortalité liées aux co-infections, donc une population dont la gravité de la maladie va croître<sup>2</sup>...

### Miro<sup>3</sup>, à l'IAS avait rapporté une estimation européenne et nord américaine:

Nombre estimé de patients	Europe de l'Ouest	Amérique du Nord
Infectés par le VIH (n=)	540 000	1 125 000
Co-infectés VHC (n=)	33 %	28 %
Co-infectés VHB (n=)	9 %	9 %
avec cirrhose hépatique (n=)	<b>18 000</b>	<b>33 000</b>
dont candidats à une transplantation hépatique	<b>3 060</b>	<b>5 700</b>

Une épidémie de CHC est à prévoir (800/an !!)

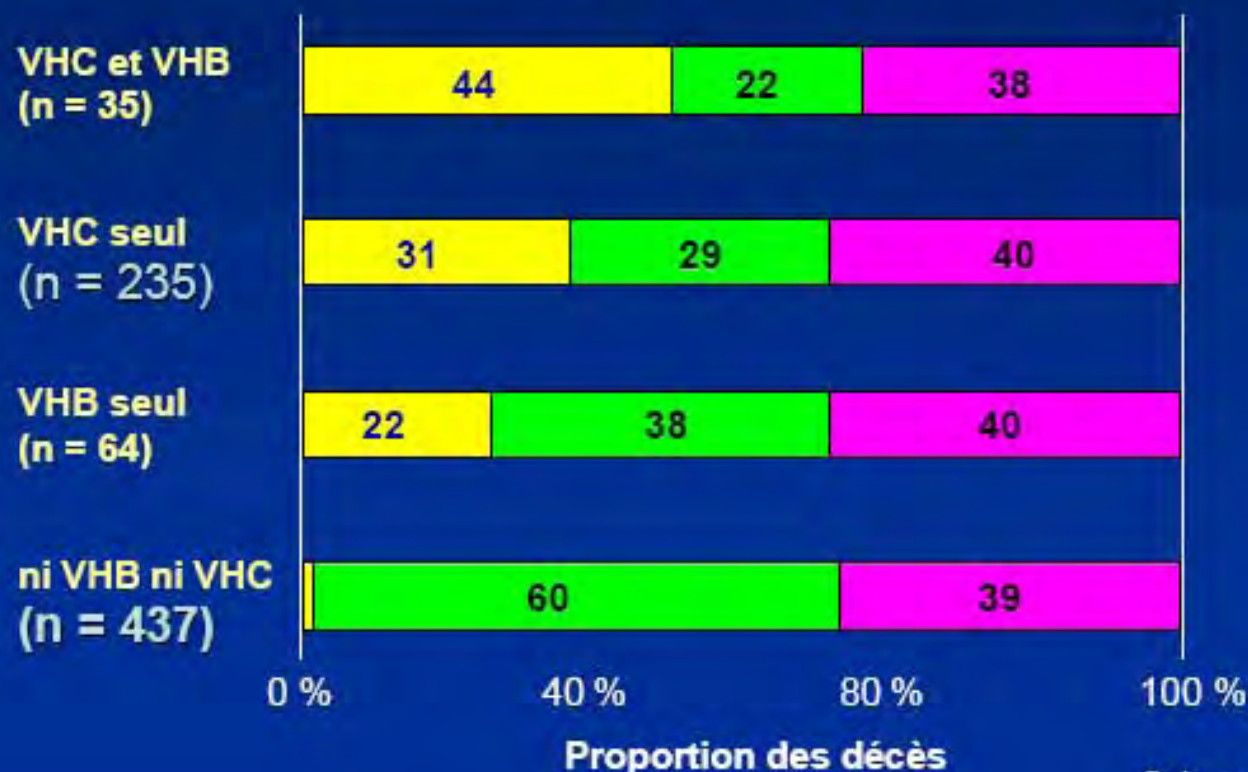
1: Larsen C, BEH;2005;23:112-4  
2: Rosenthal E, AIDS 2003;17:1803-9  
3: Miro J, IAS 2005, Abs. TuFo0303

# Pourquoi envisager une démarche thérapeutique?

## MORTALITE DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH

- **Enquête mortalité 2000** : 822 patients infectés par le VIH décédés en 2000 dont le statut pour le VHB et le VHC étaient connus

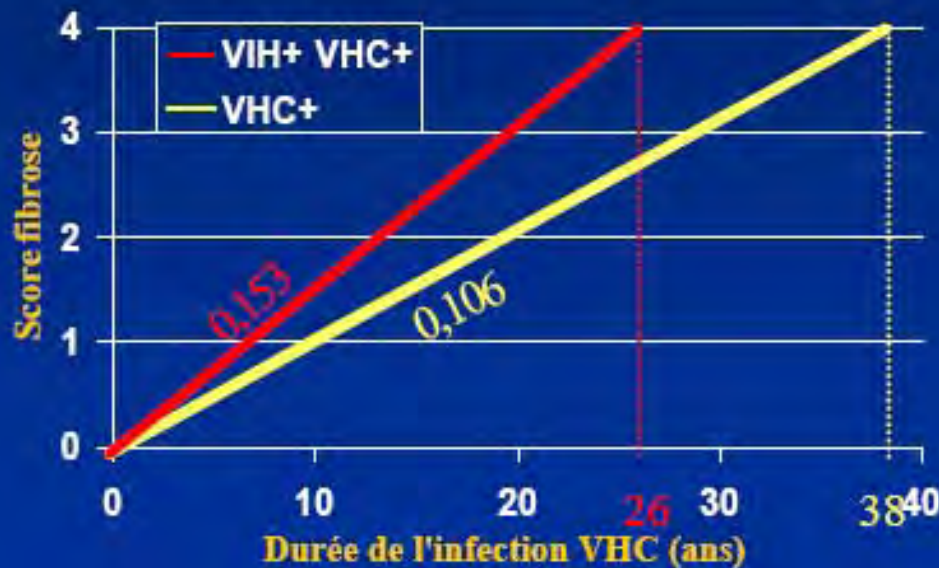
Causes de décès ■ Maladie hépatique ■ Sida ■ Autres



# Pourquoi envisager une démarche thérapeutique?

## Impact de l'infection VIH sur la progression de la fibrose

- 122 patients VIH+VHC+ appariés à 122 patients VHC+
- Taux de progression de fibrose =  $\frac{\text{degré de fibrose}}{\text{durée infection VHC}}$

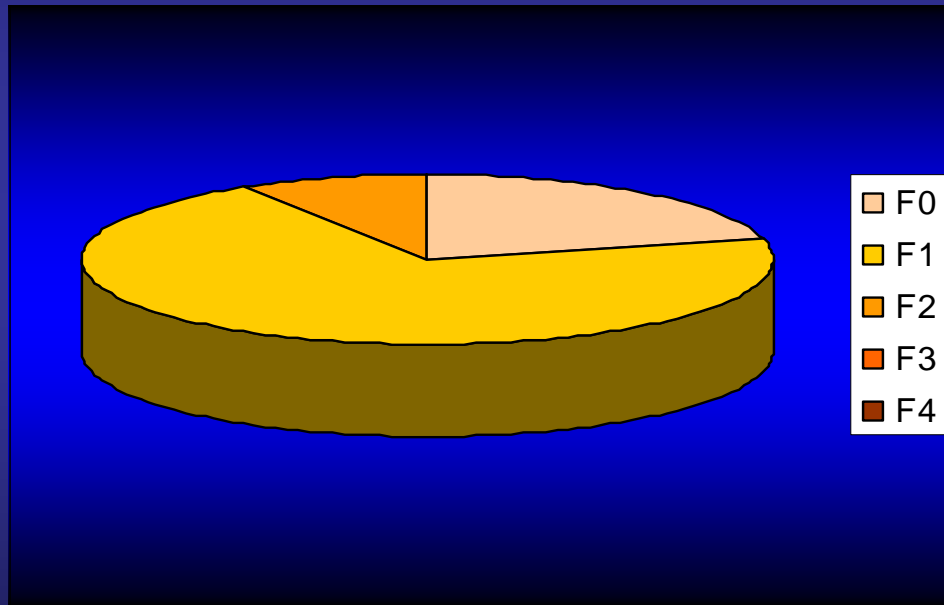


- Facteurs pronostiques de fibrose: **OR**
  - âge 1,64
  - CD4<200 1,30
  - alcool 1,65
  - infection VIH 1,22

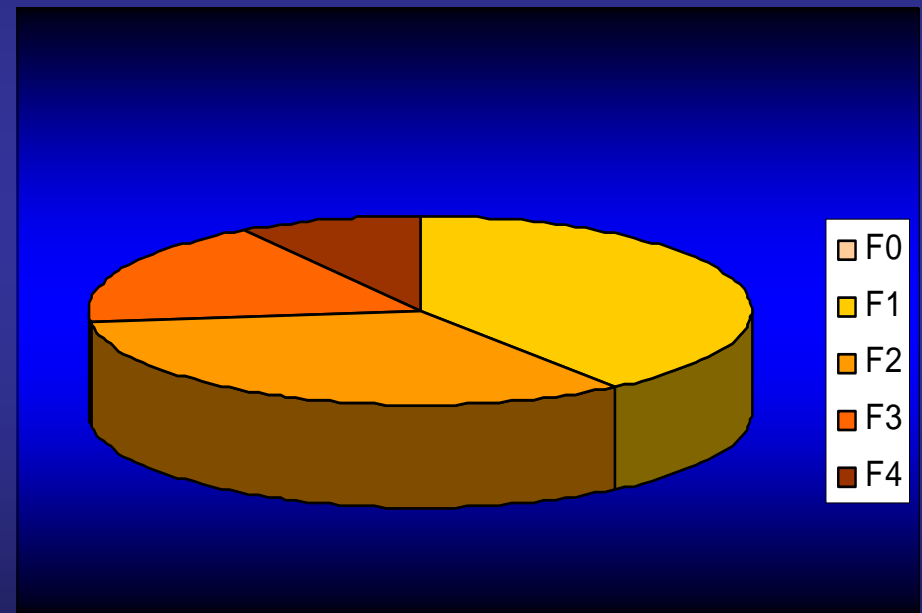
# Vitesse de progression de la fibrose VIH VHC

Delai moyen entre 2 PBH = 50 +/- 13 mois  
Fibrose (Metavir)

PBH 1



PBH 2



	LB 1 (%)	LB 2 (%)
F0	21	0
F1	70	40
F2	9	33
F3	0	18
F4	0	9

27%

# Vitesse de progression de la fibrose VIH VHC

---

Vitesse de progression de la fibrose = **0.25 point/année/patient**

Quelques patients (28%) sont des progresseurs « rapides » = 0.5 point / an...  
Pas de facteurs prédictifs isolés dans cette étude

Les patients qui subissent une PBH sont peu immunodéprimés !!  
(CD4 = 470/mm<sup>3</sup> à PBH1 et 538/mm<sup>3</sup> à PBH 2)

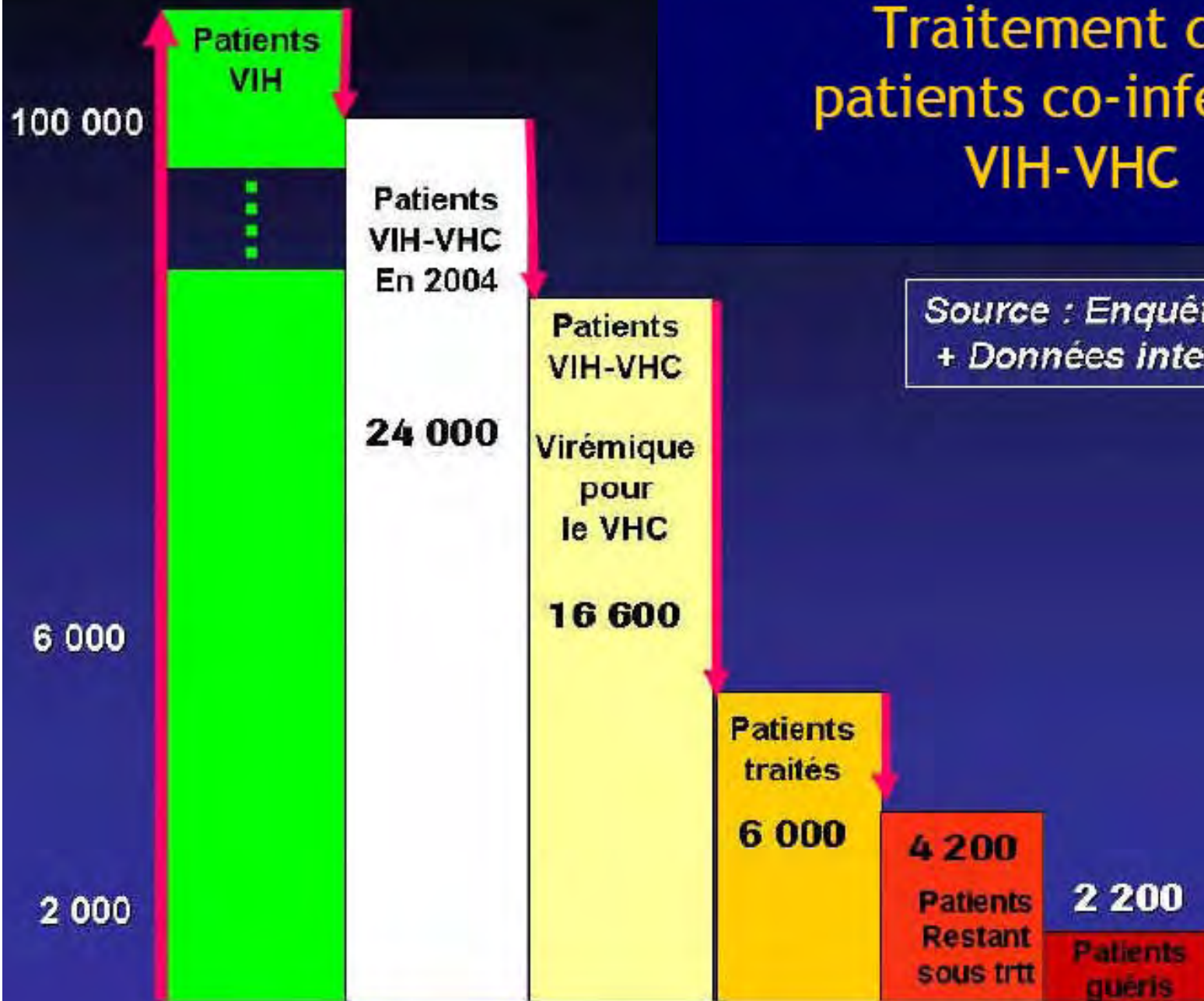
- ⇒ Les patients immunodéprimés sont moins biopsiés que les autres  
(Patients avec CD4 < 200/mm<sup>3</sup> = 22% à PBH 1, 12% à PBH 2)
- ⇒ Malgré des CD4 hauts, la fibrose hépatique est un processus rapide

2/3 des patients ont aggravé leur fibrose, 1/3 sont au stade de la cirrhose (F3/F4),  
Soulignant l'utilité d'évaluer la fibrose tous les 3 ans !!!

50% des patients biopsiés ont débuté un traitement anti VHC.

# Traitement des patients co-infectés VIH-VHC

Source : Enquête InVS 2004  
+ Données internes Roche



## Quelle est la signification des transaminases toujours normales ?

- Marqueur de lente progression de l'infection par le VHC
- Histologie hépatique:
  - 70 à 75% F0 ou F1 (+++)
  - 25 à 30% F2 (+++) ou plus
- Un taux d'ALAT normal n'est pas un argument pour ne pas traiter (corrélation faible avec le degré de fibrose)

Uberti-Foppa *et al.*, JAIDS, 2006  
Sanchez-Conde *et al.*, CID 2006  
Fonquernie *et al.*, HIV Med 2004

1<sup>ère</sup> Conférence de consensus européenne sur le traitement des hépatites chroniques B et C chez les patients co-infectés par le VIH



# Que faire avant de traiter... ?

---

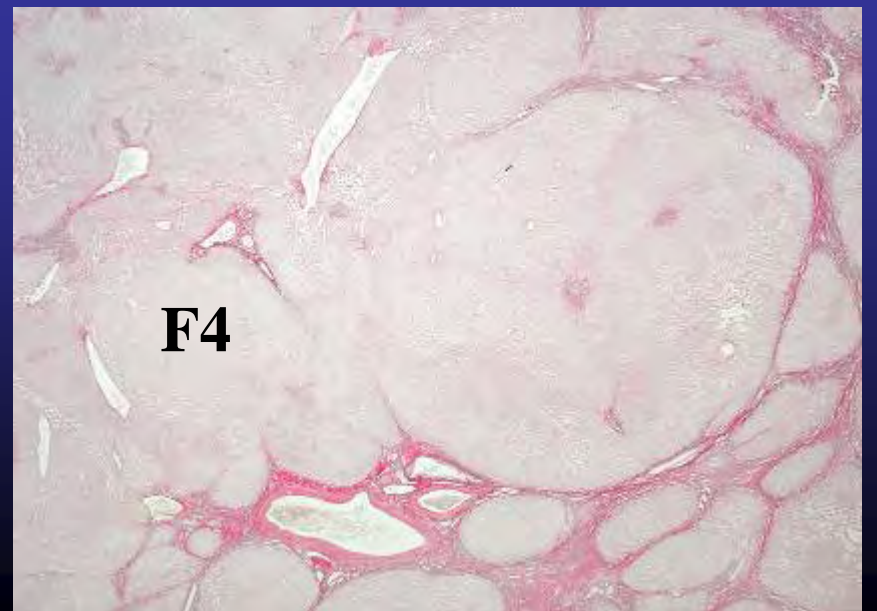
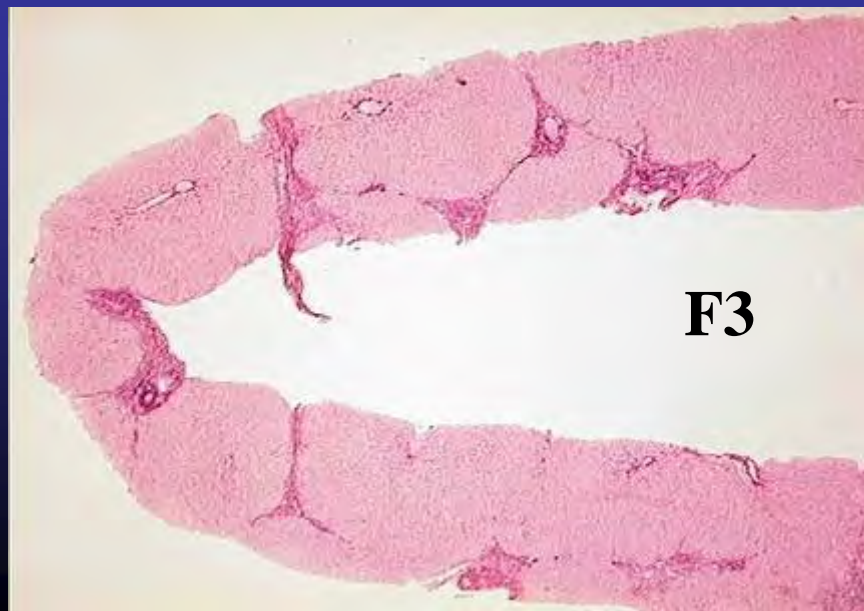
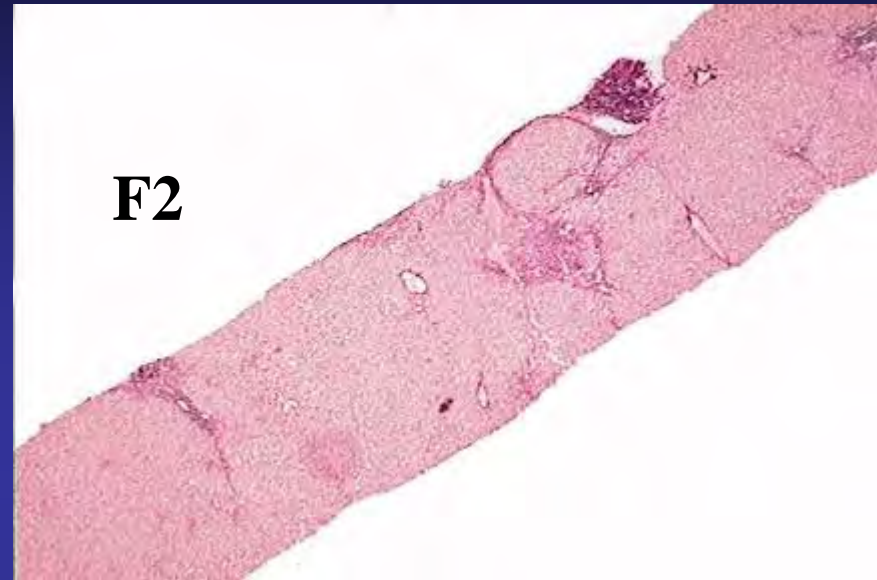
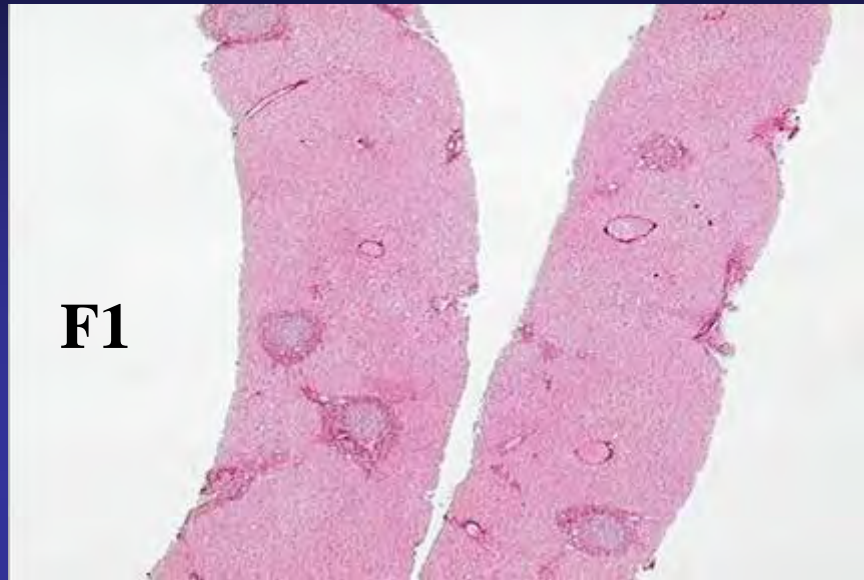
## L'évaluation de la fibrose...

---

**Le gold standard** = la ponction biopsie hépatique

## L'évaluation de la fibrose...

---



## L'évaluation de la fibrose...

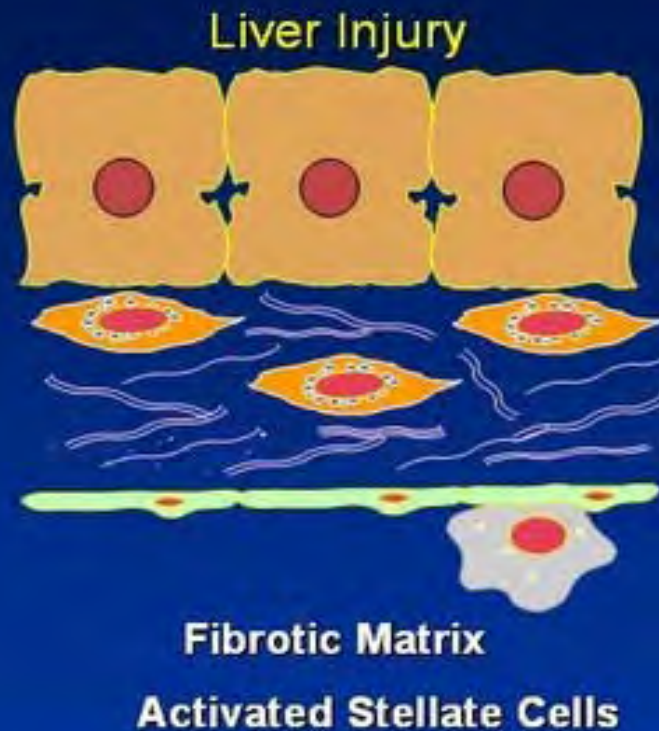
---

**Le gold standard** = la ponction biopsie hépatique

**Les alternatives:**  
le fibrotest

# L'évaluation de la fibrose...

## In Situ



*Imbert-Bismut, Lancet 2001*

## In Serum: FibroTest

Alpha2Macroglobulin

Total Bilirubin

Gamma GT

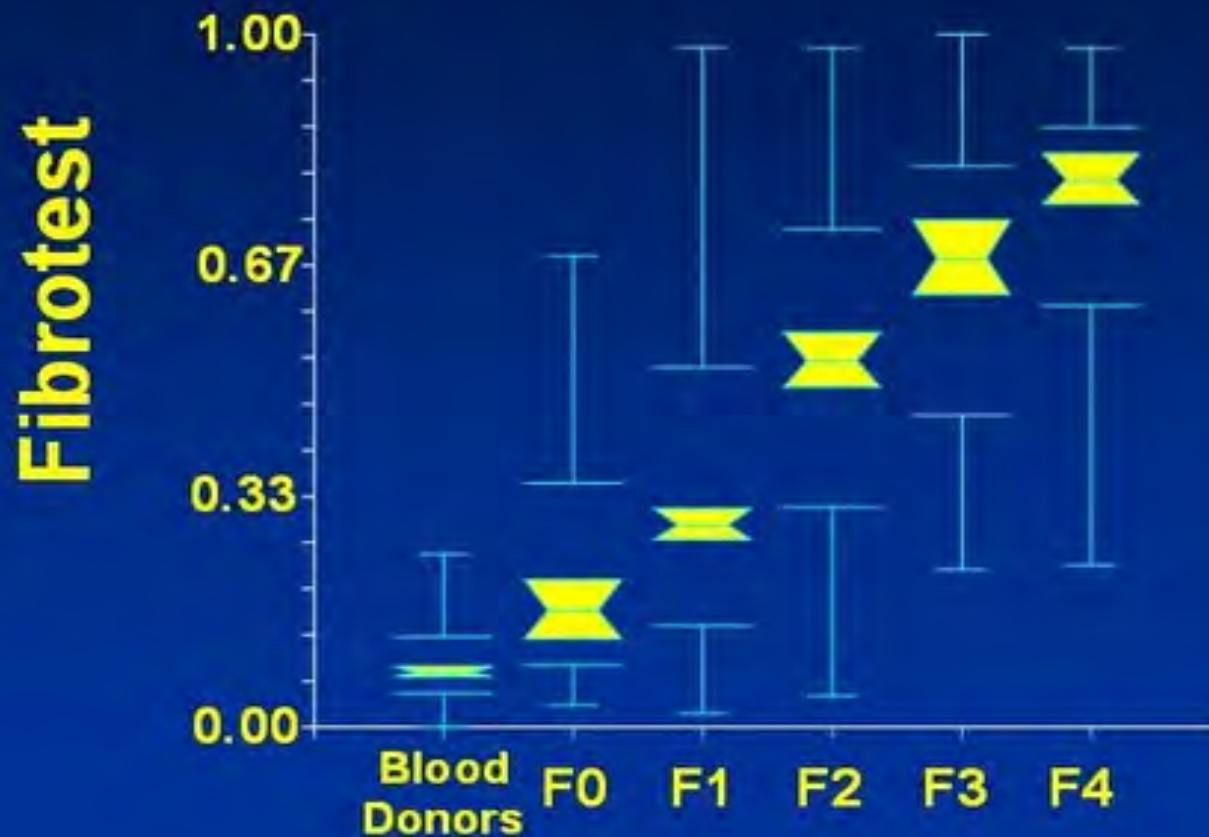
Apolipoprotein A1

Haptoglobin



## L'évaluation de la fibrose...

### FibroTest: from blood donors to cirrhotics (n=1570)

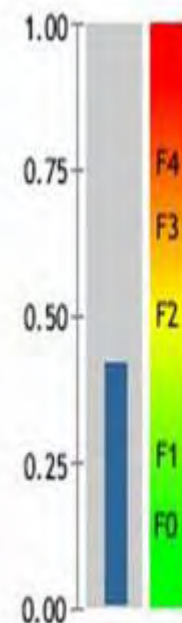


## L'évaluation de la fibrose...

### Two biochemical estimates of liver injury

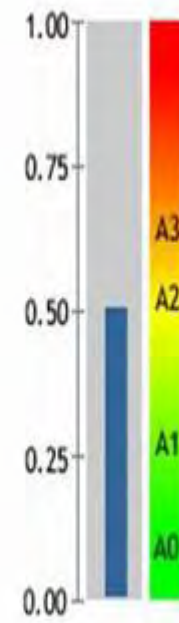
<b>FibroTest</b>	<b>Estimate of Fibrosis Stage</b>	<b>ActiTest</b>	<b>Estimate of Activity Grade</b>
0.75-1.00	<b>F4</b>		
0.73-0.74	<b>F3-F4</b>	0.63-1.00	<b>A3</b>
0.59-0.72	<b>F3</b>	0.61-0.62	<b>A2-A3</b>
0.49-0.58	<b>F2</b>	0.53-0.60	<b>A2</b>
0.32-0.48	<b>F1-F2</b>	0.37-0.52	<b>A1-A2</b>
0.28-0.31	<b>F1</b>	0.30-0.36	<b>A1</b>
0.22-0.27	<b>F0-F1</b>	0.18-0.29	<b>A0-A1</b>
0.00-0.21	<b>F0</b>	0.00-0.17	<b>A0</b>

FibroTest



Score : 0.42  
(F1-F2)

ActiTest



Score: 0.50  
(A1-A2)

## L'évaluation de la fibrose...

---

**Le gold standard** = la ponction biopsie hépatique

**Les alternatives:**

le fibrotest

le fibroscan

## L'évaluation de la fibrose...

### FibroScan®



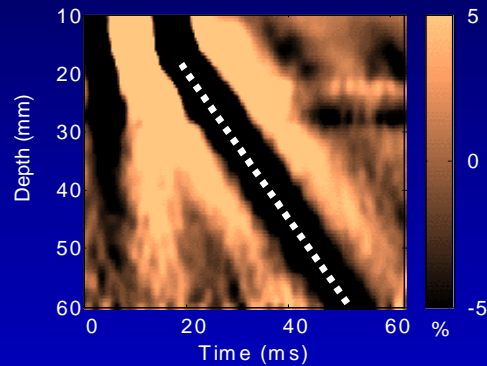
- Examination duration < 5 mn
- 10 successful acquisitions
- Median value = correct value
- Results expressed in kPa



# L'évaluation de la fibrose...

## FibroScan : principe

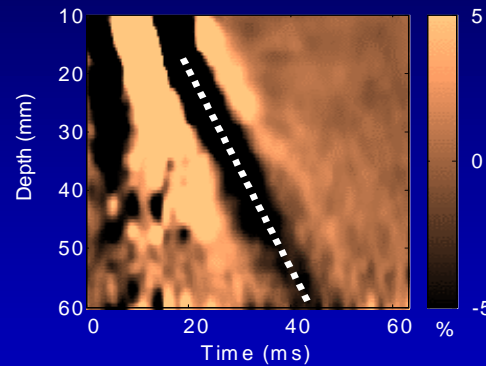
### Images de déformations obtenues dans le foie *in vivo*



$V_s = 1.0 \text{ m/s}$

**E = 3.0 kPa**

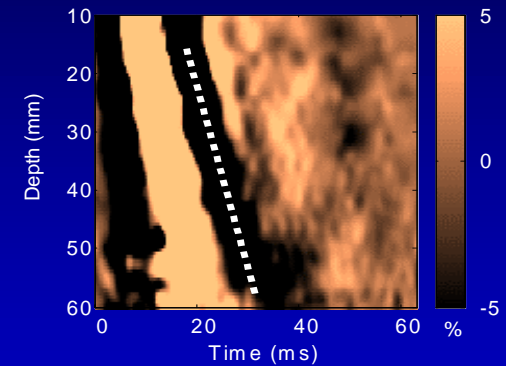
**F0**



$V_s = 1.6 \text{ m/s}$

**E = 7.7 kPa**

**F2**



$V_s = 3.0 \text{ m/s}$

**E = 27.0 kPa**

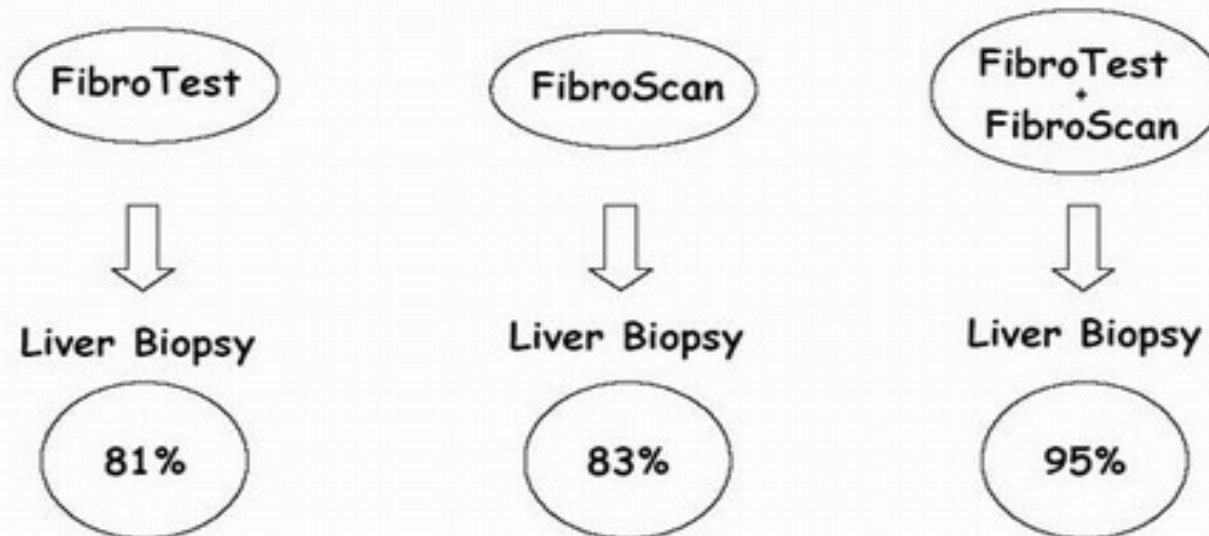
**F4**

*Sandrin et al. UMB 2003; 12: 1705-13*

*De Ledhingen, Amsterdam 2005*

## L'évaluation de la fibrose...

Agreement between FT, FS and their combination  
with liver biopsy for the diagnosis of  $F \geq 3$



L Castéra et al., 2005

## L'évaluation de la fibrose...

---

**Le gold standard** = la ponction biopsie hépatique

### **Les alternatives:**

le fibrotest

le fibroscan

les indices de calcul: APRI, FIB-4, Forns, etc, etc...

le fibromètre

### **Avantages:**

On épargne une PBH !!

### **Inconvénients:**

Reproductibilité ? causes d'erreurs nombreuses ?

## Les « erreurs » des techniques alternatives existent

---

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

## Les « erreurs » des techniques alternatives existent

---

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76%, de chances d'être F2+

## Les « erreurs » des techniques alternatives existent

---

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76% de chances d'être F2+

Femme 47 ans, co-infectée VIH VHC, ASAT 160, ALAT 160, PLQ 150, hépatite médicamenteuse probable

## Les « erreurs » des techniques alternatives existent

---

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76% de chances d'être F2+

Femme 47 ans, co-infectée VIH VHC, ASAT 160, ALAT 160, PLQ 150, hépatite médicamenteuse probable

APRI = 1.54... fibrose significative (F2/F3) avec VPP 91%

## Les « erreurs » des techniques alternatives existent

---

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76% de chances d'être F2+

Homme co-infecté VIH VHC sous Reyataz (bili élevée)

## Les « erreurs » des techniques alternatives existent

---

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76% de chances d'être F2+

Homme co-infecté VIH VHC sous Reyataz (bili élevée)

FT pris en faute avec une augmentation isolée de la bili

## Les « erreurs » des techniques alternatives existent

---

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76% de chances d'être F2+

FT = 1.04... fibrose significative d'après les VHC...

Homme co-infecté VIH VHC sous Reyataz (bili élevée)

FT pris en faute avec une augmentation isolée de la bili

Fibroscan...

## Les « erreurs » des techniques alternatives existent

---

Mme N... âgée de 40 ans, co-infection VIH VHC.

Actuellement sous TZV, CD4 = 466, CV 4215

Observance mauvaise.

BH N, alpha FP N, FT A0F1, AH N

HMG à deux travers de doigt

FS en novembre 2006 = 5.9 kPa...



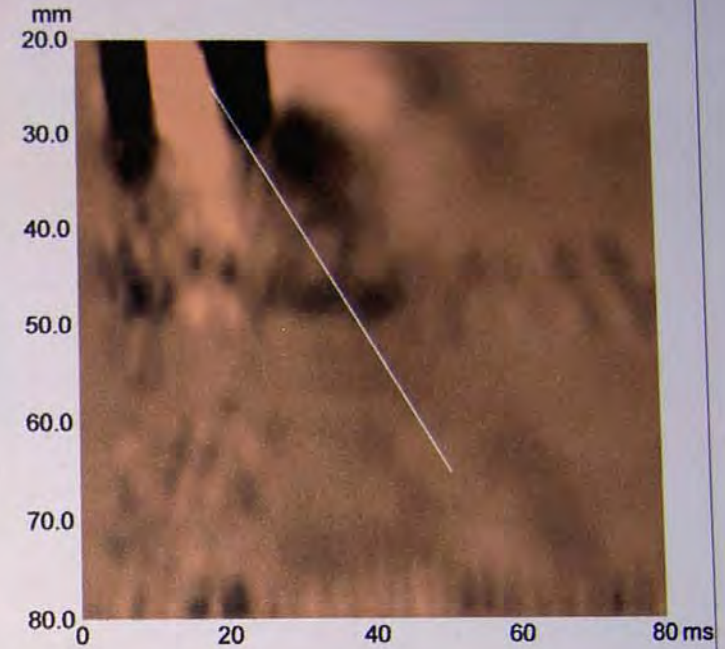
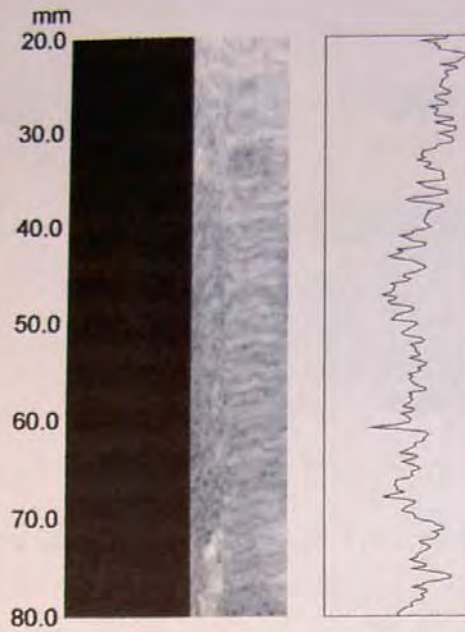
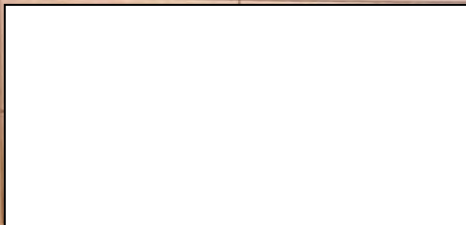
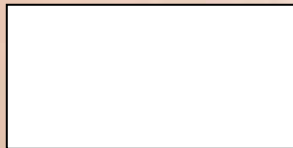
Date de naissance  
**26/10/1966**

Opérateur  
**PHB**

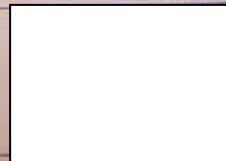
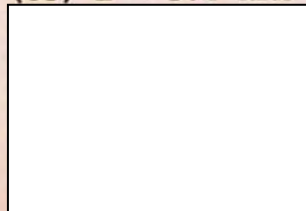
Date  
**04/07/07 17:48**

Durée de l'examen  
**00:03:25**

Elasticité (KPa)



- (01) E = 4.7 KPA
- (02) E = 7.3 KPA
- (03) E = 5.2 KPA
- (04) E = 6.1 KPA
- (05) E = 3.4 KPA



*Le Fibroscan(R) est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides de leur dispersion (IQR) et du taux de réussite.*



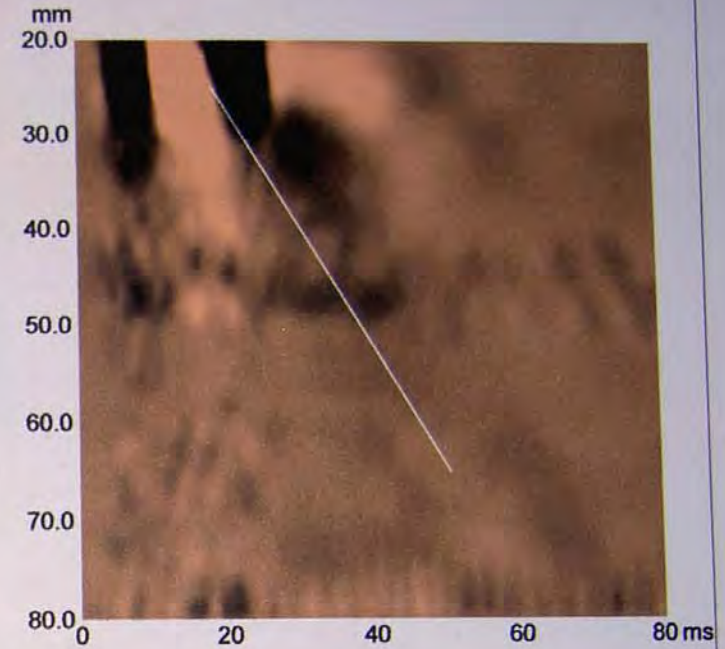
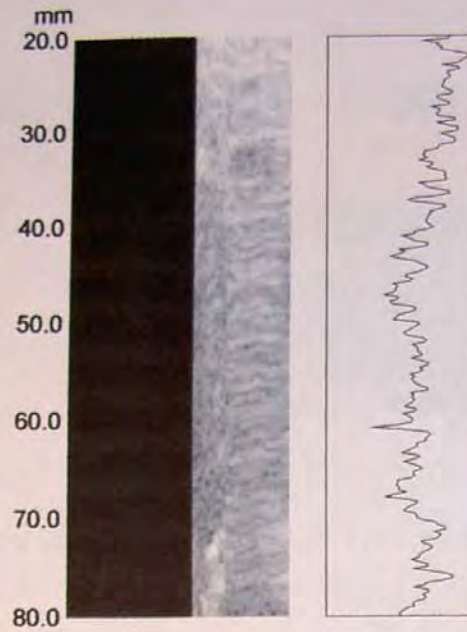
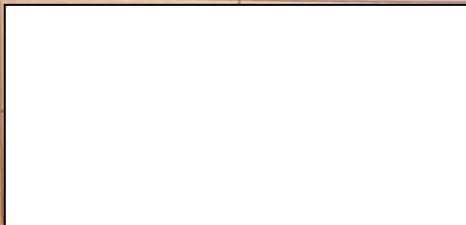
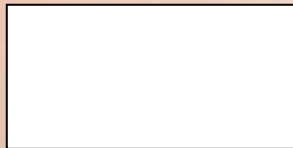
Date de naissance  
**26/10/1966**

Opérateur  
**PHB**

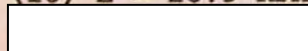
Date  
**04/07/07 17:48**

Durée de l'examen  
**00:03:25**

Elasticité (KPa)



- (01) E = 4.7 KPA
- (02) E = 7.3 KPA
- (03) E = 5.2 KPA
- (04) E = 6.1 KPA
- (05) E = 3.4 KPA
- (06) E = 14.0 KPA
- (07) E = 14.8 KPA
- (08) E = 21.8 KPA
- (09) E = 20.4 KPA
- (10) E = 20.9 KPA



*Le Fibroscan(R) est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides de l'examen (10E) et du taux de réussite.*



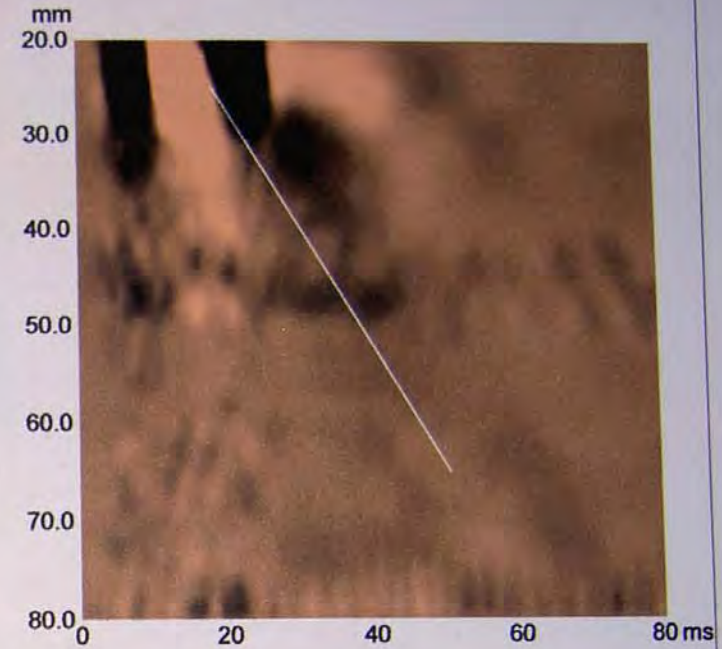
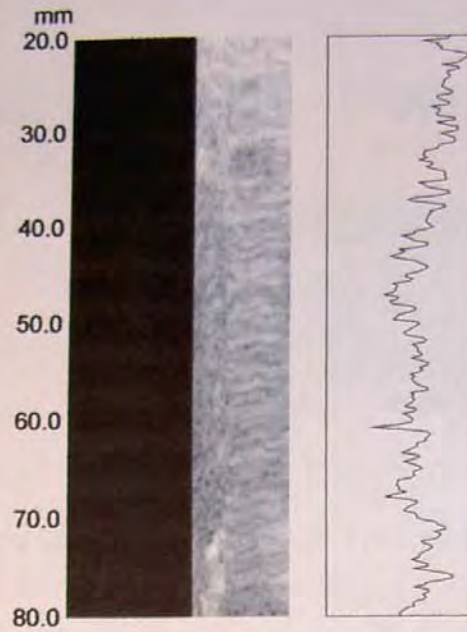
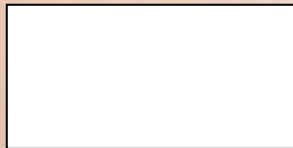
Date de naissance  
**26/10/1966**

Opérateur  
**PHB**

Date  
**04/07/07 17:48**

Durée de l'examen  
**00:03:25**

Elasticité (KPa)



- |                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| (01) E = 4.7 KPA  | (12) E = 34.3 KPA |
| (02) E = 7.3 KPA  | (13) E = 13.8 KPA |
| (03) E = 5.2 KPA  |                   |
| (04) E = 6.1 KPA  |                   |
| (05) E = 3.4 KPA  |                   |
| (06) E = 14.0 KPA |                   |
| (07) E = 14.8 KPA |                   |
| (08) E = 21.8 KPA |                   |
| (09) E = 20.4 KPA |                   |
| (10) E = 20.9 KPA |                   |
| (11) E = 5.7 KPA  |                   |



Le Fibroscan(R) est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides de l'examen (N) et du taux de réussite.



Date de naissance  
**26/10/1966**

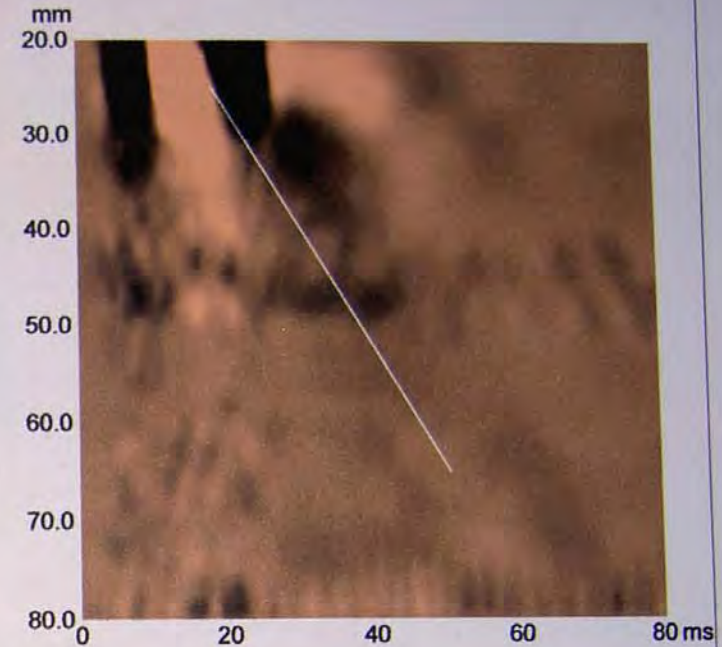
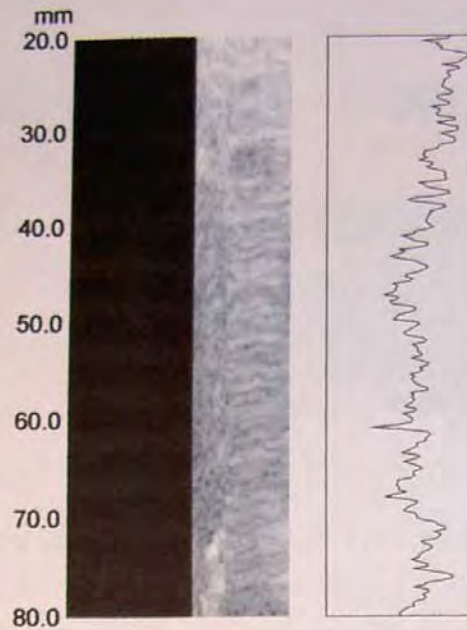
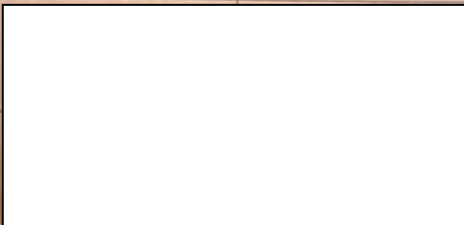
Opérateur  
**PHB**

Date  
**04/07/07 17:48**

Durée de l'examen  
**00:03:25**

Elasticité (KPa)

**13.8**



- |                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| (01) E = 4.7 KPA  | (12) E = 34.3 KPA |
| (02) E = 7.3 KPA  | (13) E = 13.8 KPA |
| (03) E = 5.2 KPA  |                   |
| (04) E = 6.1 KPA  |                   |
| (05) E = 3.4 KPA  |                   |
| (06) E = 14.0 KPA |                   |
| (07) E = 14.8 KPA |                   |
| (08) E = 21.8 KPA |                   |
| (09) E = 20.4 KPA |                   |
| (10) E = 20.9 KPA |                   |
| (11) E = 5.7 KPA  |                   |



*Le Fibroscan(R) est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides de l'examen (ICV) et du taux de réussite.*



Date de naissance  
**26/10/1966**

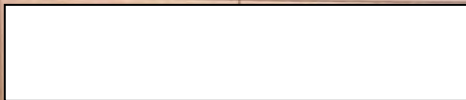
Opérateur  
**PHB**

Date  
**04/07/07 17:48**

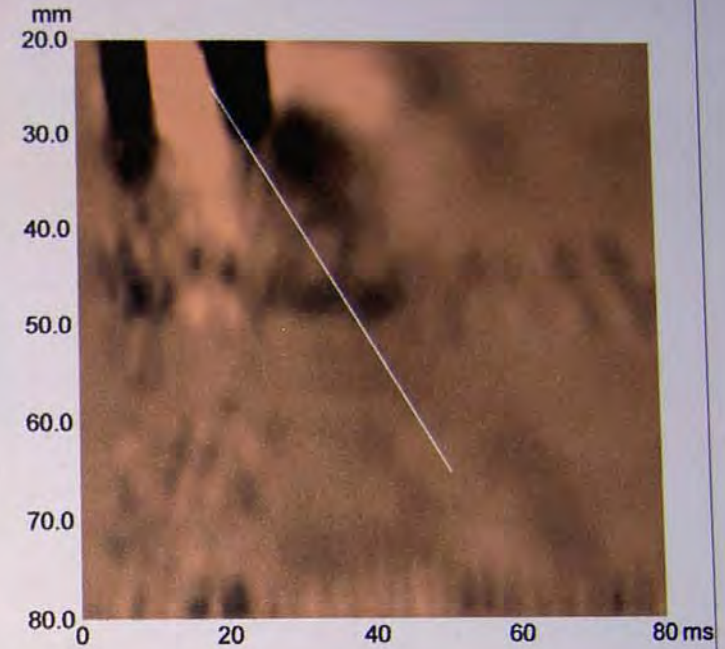
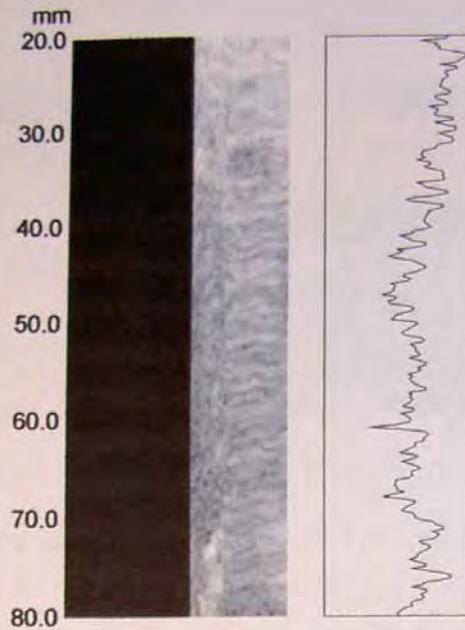
Durée de l'examen  
**00:03:25**

Elasticité (KPa)

**13.8**



TdR  
**100%**



- (01) E = 4.7 KPA
- (02) E = 7.3 KPA
- (03) E = 5.2 KPA
- (04) E = 6.1 KPA
- (05) E = 3.4 KPA
- (06) E = 14.0 KPA
- (07) E = 14.8 KPA
- (08) E = 21.8 KPA
- (09) E = 20.4 KPA
- (10) E = 20.9 KPA
- (11) E = 5.7 KPA
- (12) E = 34.3 KPA
- (13) E = 13.8 KPA

Test n° 1  
Valide 13  
Invalide 0

*Le Fibroscan(R) est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides de la mesure (CE) et du taux de réussite.*



Date de naissance  
**26/10/1966**

Opérateur  
**PHB**

Date  
**04/07/07 17:48**

Durée de l'examen  
**00:03:25**

Elasticité (KPa)

**13.8**

IQR (KPa)

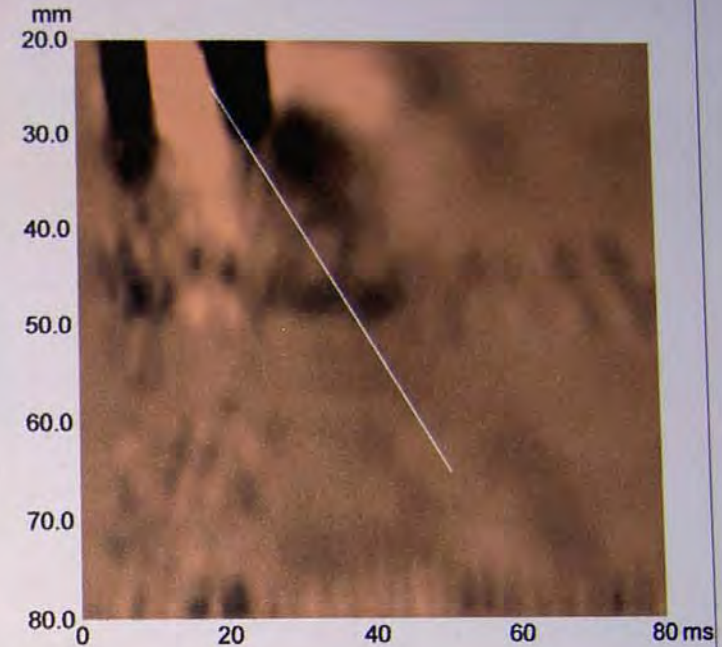
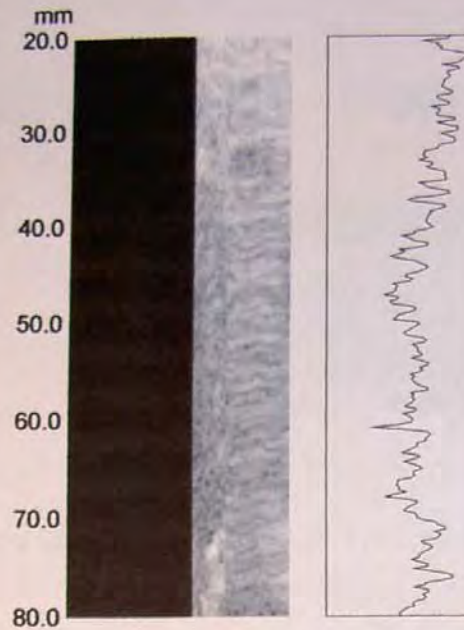
**14.7**

EC (KPa)

**4.7**

TdR

**100%**



- (01) E = 4.7 KPA
- (02) E = 7.3 KPA
- (03) E = 5.2 KPA
- (04) E = 6.1 KPA
- (05) E = 3.4 KPA
- (06) E = 14.0 KPA
- (07) E = 14.8 KPA
- (08) E = 21.8 KPA
- (09) E = 20.4 KPA
- (10) E = 20.9 KPA
- (11) E = 5.7 KPA
- (12) E = 34.3 KPA
- (13) E = 13.8 KPA

Test n° 1

Valide 13

Invalide 0

*Le Fibroscan(R) est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides de l'examen (IQR) et du taux de réussite.*

## Les « erreurs » des techniques alternatives existent...

---

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76%, de chances d'être F2+

Femme 47 ans, co-infectée VIH VHC, ASAT 160, ALAT 160, PLQ 150, hépatite médicamenteuse probable

APRI = 1.54... fibrose significative (F2/F3) avec VPP 91%

Homme co-infecté VIH VHC sous Reyataz (bili élevée)

FT pris en faute avec une augmentation isolée de la bili

Fibroscan...

## Les « erreurs » des techniques alternatives existent...

---

Homme 67 ans, co infecté VIH VHC, ASAT 45, ALAT, 60, PLQ 12000 sous HBPM au décours d'une intervention orthopédique...

FIB-4 = 3.26... donc 76% de chances d'être F2+

**...ET CE SONT LA PLUPART DU TEMPS DES  
ERREURS LIEES A NOS PRATIQUES OU AU  
MOMENT DE REALISATION DU TEST**

Homme co-infecté VIH VHC sous Reyataz (bili élevée)

FT pris en faute avec une augmentation isolée de la bili

Fibroscan...

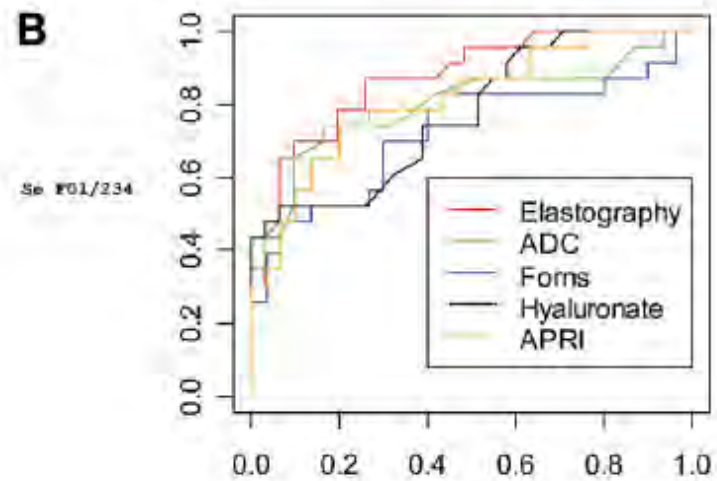
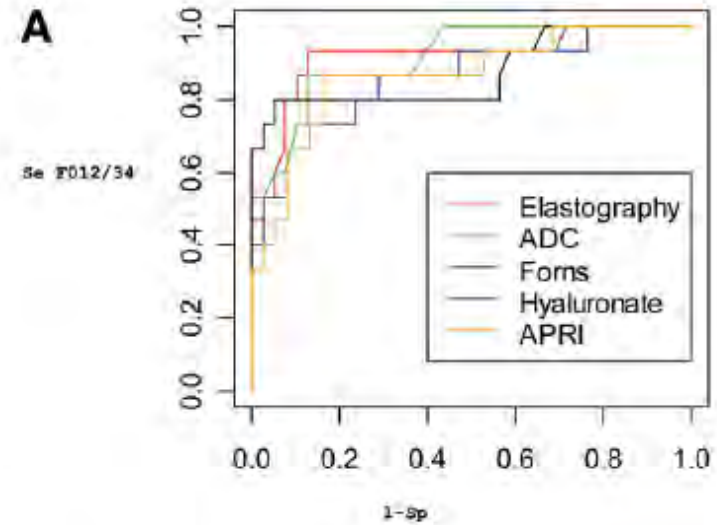
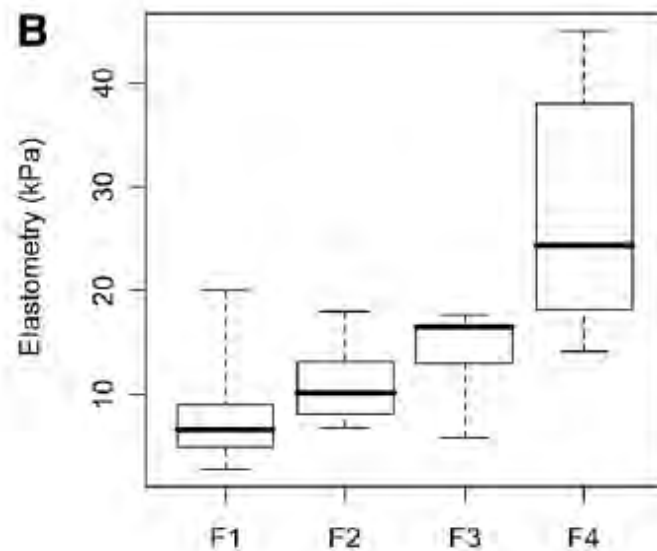
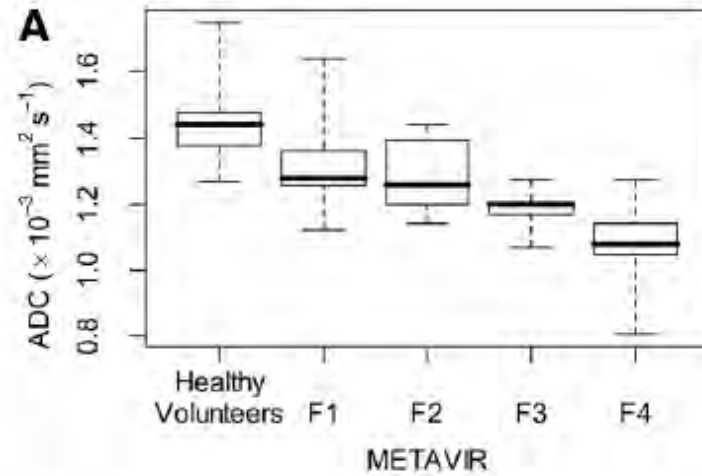
## Les alternatives... aux alternatives....

---

L'IRM à diffusion pondérée et la mesure du coefficient de diffusion de l'eau...

- le tissu analysé renvoie un signal différent en fonction de sa teneur en eau.
- les résultats montrent que le coefficient diminue dans la cirrhose

# Les alternatives... aux alternatives...



## Les alternatives... aux alternatives.... (2)

---

### La protéomique

Profil de sécrétion protéique associé à une pathologie donnée...

Appareil SELDI-TOF

Bons résultats dans le VHB

Résultats prometteurs dans le VHC...

Un panel de 4 marqueurs associés à la présence d'un CHC versus cirrhose (Se=100%, Sp= 85% AUROC 0.943)

un panel de 5 marqueurs associés à la présence d'une cirrhose versus F1/F2 (Se = 85%, Sp = 100%, AUROC 0.976)

mais plate forme...

mais le coût...

mais rien dans la co-infection VIH VHC

## **Conclusion**S sur l'évaluation de la fibrose

---

**Evaluons la fibrose de nos patients + + +**

... même ceux qui ont des TAA normales et qui vont bien + + +

**Sachons interpréter un résultat de marqueur sérique**

... en analysant chacun de ces composants...

**Sachons interpréter un résultat de fibroscan**

... en prenant en compte sa fiabilité...

## Conclusion S sur l'évaluation de la fibrose

---

**La PBH reste le référentiel incontournable...**

... en cas de non concordance entre les techniques alternatives d'évaluation de la fibrose hépatique et la clinique.

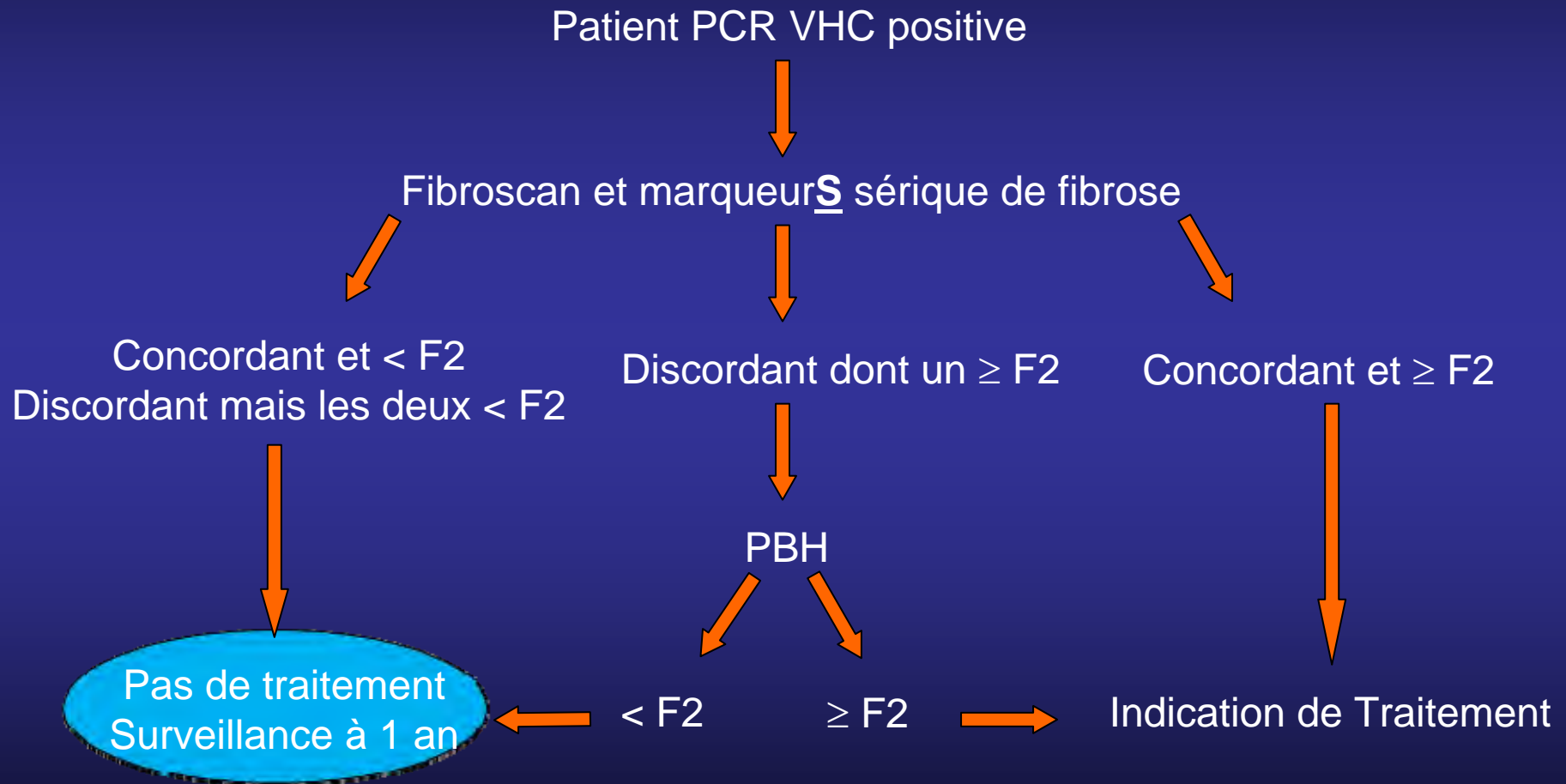
**Elle donne des renseignements supplémentaires que ne donnent pas les techniques alternatives...**

... mais présente des sources d'erreurs également

**FT (et les autres à suivre) et FS dans le VHC (référentiel HAS)**

... mais peu de données dans la co-infection VIH VHC

# Utilisation pratique des techniques alternatives



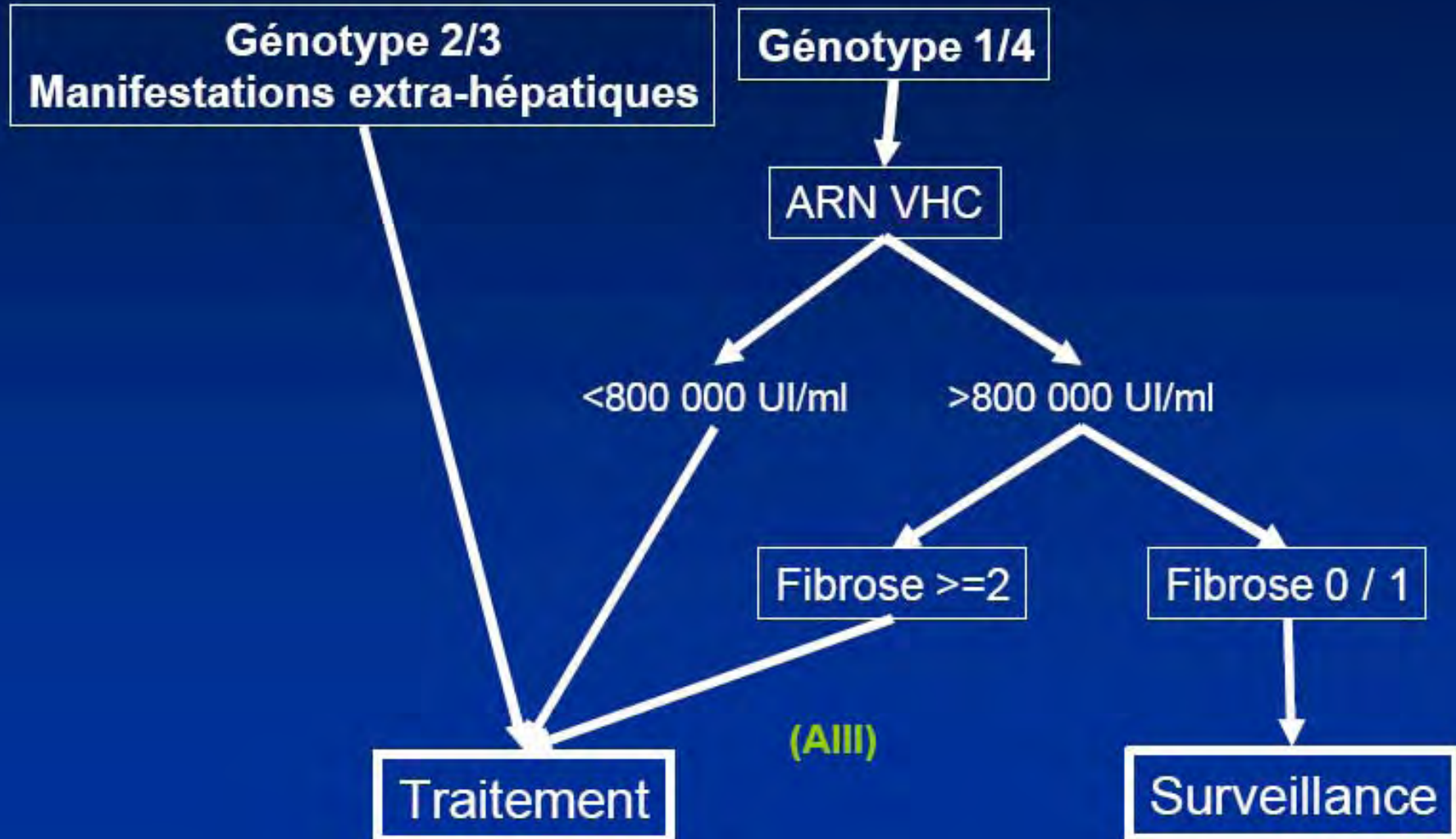
## Quel objectif principal du traitement anti-VHC ?

- **Objectif principal = virologique = RVS**  
(ARN indétectable 24 semaines après arrêt du traitement)
- **Facteurs de bon pronostic de RVS :**
  - génotypes VHC 2 et 3
  - charge virale VHC < 800 000 UI/ml
  - pas de cirrhose
  - âge < 40 ans
  - taux ALT élevés (> 3 x N)
  - taux de CD4 bas (< 200/mm<sup>3</sup>) ?

# Quelles indications du traitement anti-VHC ?

Rapport Yeni 2006

Rapport Yeni 2008



# Quelles modalités du traitement anti-VHC ?

Rapport Yeni 2006

Rapport Yeni 2008

- Traitement de choix : **Peg-IFN $\alpha$  + RBV**
- Doses :
  - Peg-IFN-alfa 2a = 180  $\mu$ g/semaine,  
ou Peg-IFN-alfa 2b = 1,5  $\mu$ g/kg/semaine
  - RBV :
    - G 1 et 4: 1000 - 1200 mg/j (**Allb**)
    - Pour tous les autres génotypes: 800 mg/jour (**Alla**)
- Durée de traitement quelque soit le génotype (**BI**)
  - 48 semaines (si RV à S12)
- Traitement anti-rétroviral associé
  - didanosine contre-indiquée (cirrhose) ou fortement déconseillée
  - stavudine et zidovudine à éviter Abacavir ?

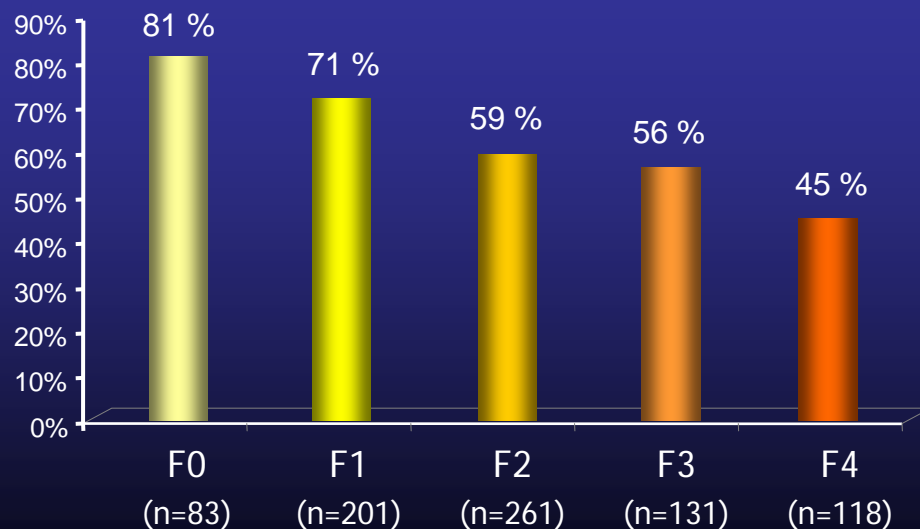
# Lexique des « réponses virologiques »

---

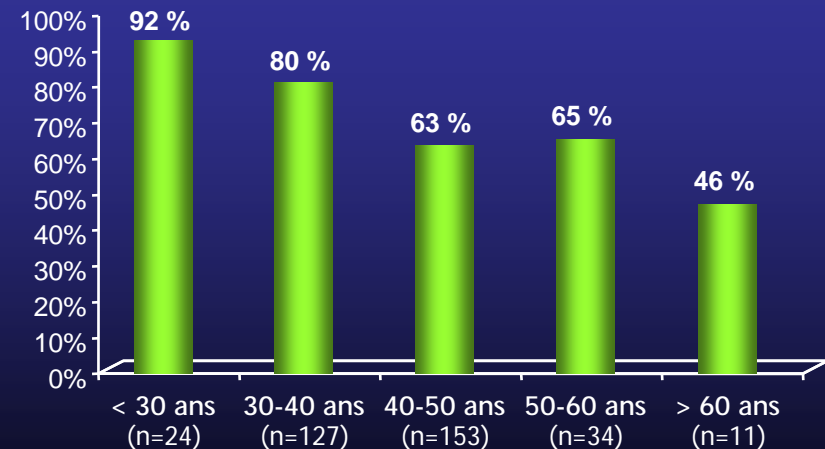
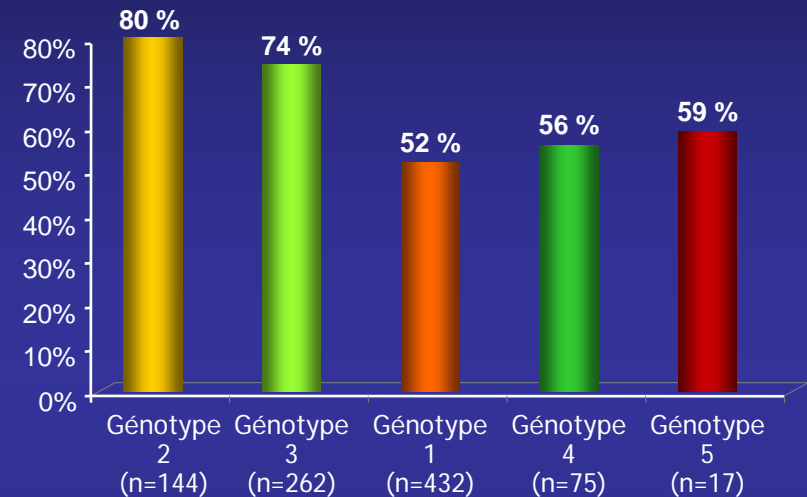
- Réponse virologique rapide (S4) : elle permet d'identifier les patients répondant très précocément avec une PCR indétectable (**RVR**)
- Réponse virologique précoce (S12) : elle est caractérisée par une PCR VHC qui chute de plus de 2log / J0, ou une PCR VHC indétectable (**RVP**)
- Réponse de fin de traitement : elle permet d'identifier les rechuteurs (**RFT**)
- Réponse virologique soutenue (prolongée) : PCR VHC indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement, elle signe la guérison (**RVS, RVP (!!!)**)

# Mono-infection VHC: Efficacité du traitement par Peg-IFN $\alpha$ -2a et ribavirine dans la vraie vie : étude HEPATYS

- Etude longitudinale multicentrique et prospective
- 2 101 malades atteints d'hépatite chronique C inclus (naïfs : 70 %)

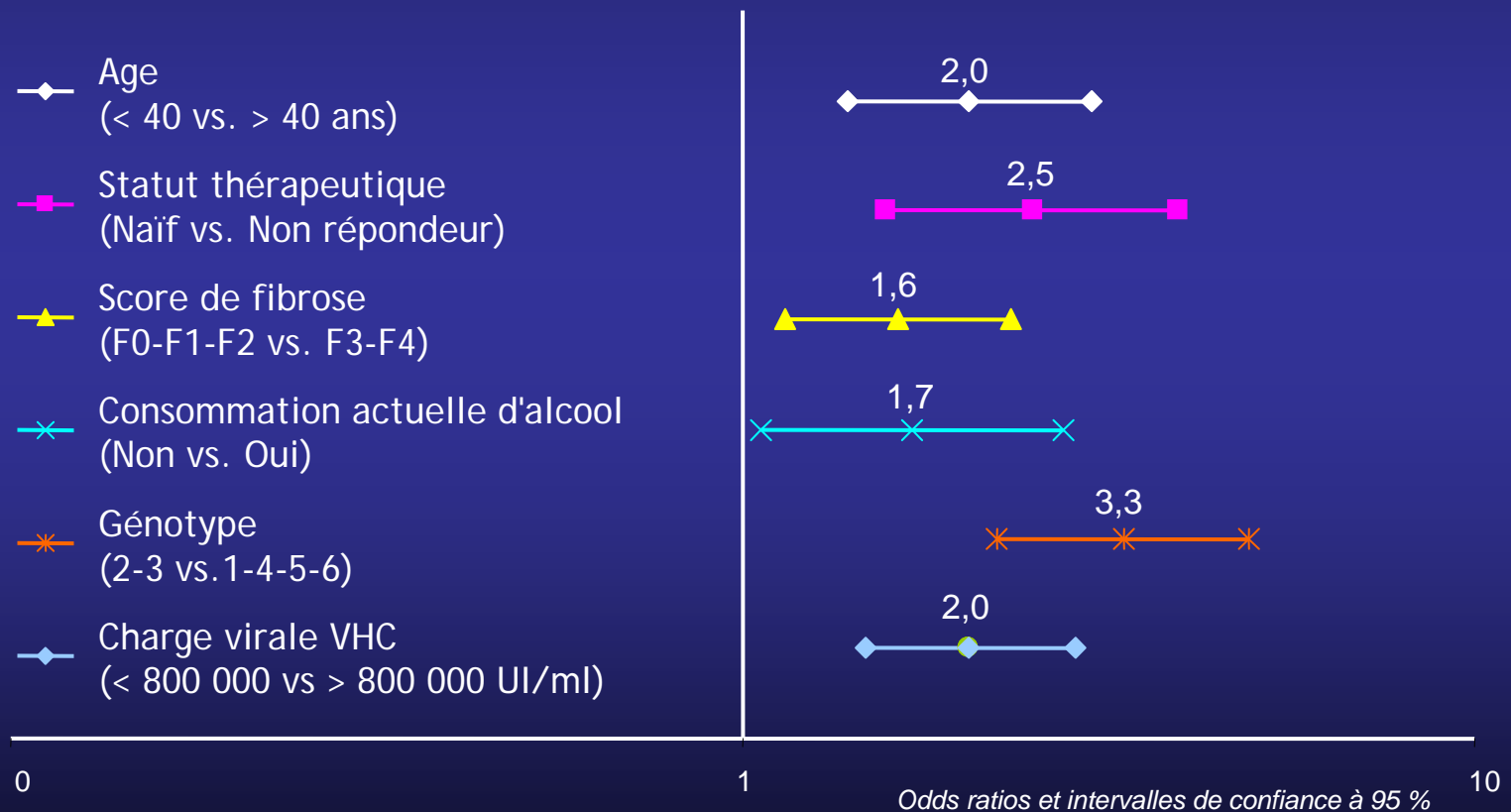


## Réponse virologique prolongée



# Mono-infection VHC: Efficacité du traitement par Peg-IFN $\alpha$ -2a et ribavirine dans la vraie vie : étude HEPATYS

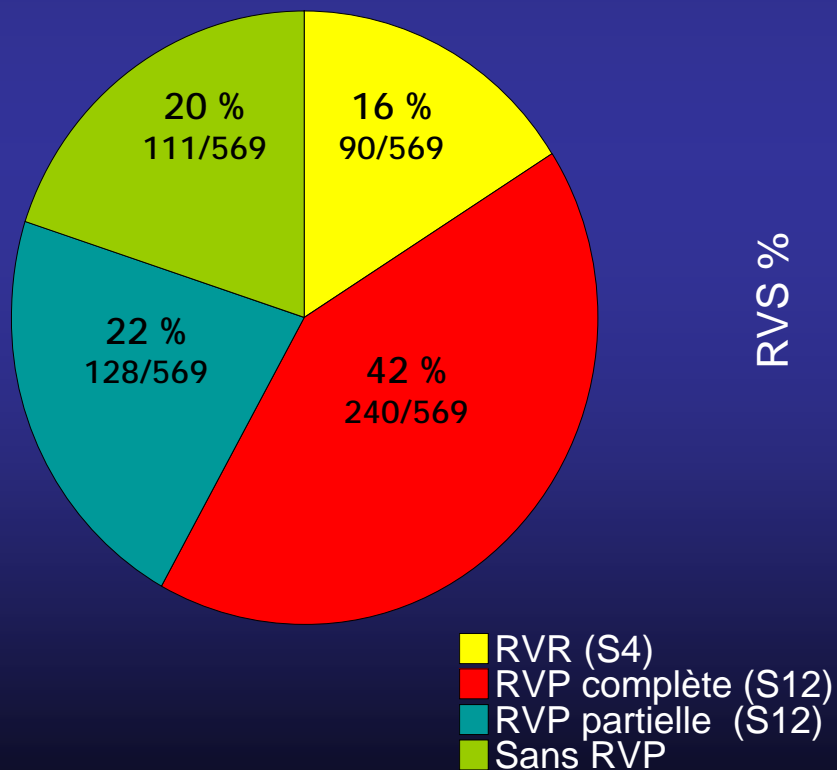
## Facteurs prédictifs de la réponse virologique prolongée Analyse multivariée



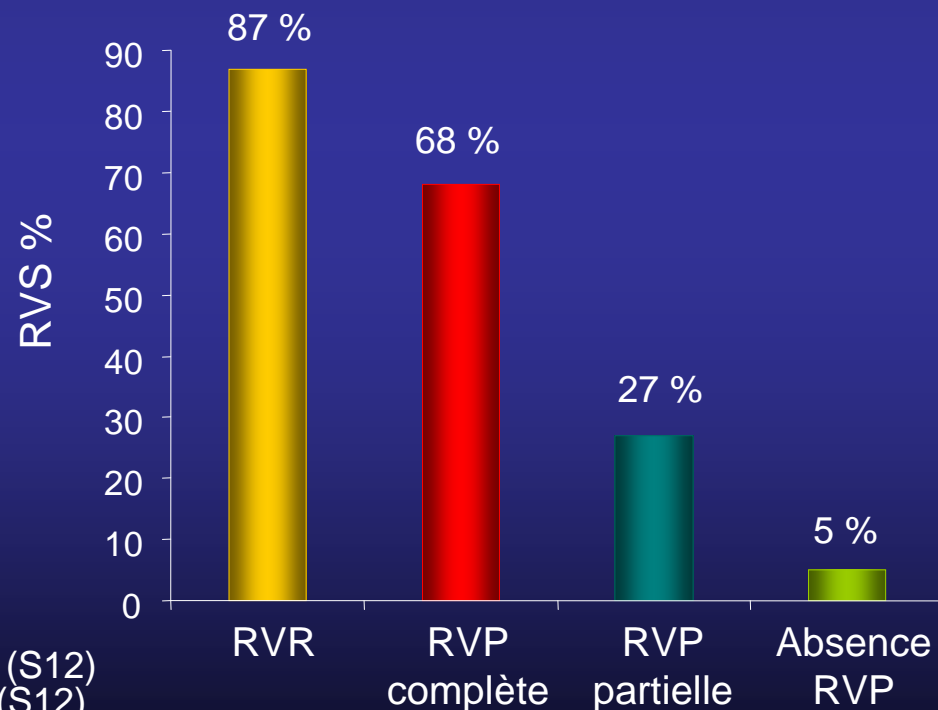
# RVS chez les malades mono- infectés par le génotype 1 (1)

- Analyse rétrospective de 2 études multicentriques de phase III  
(*Fried et al. N Engl J Med 2002;347:975-82* et *Hadziyannis et al. Ann Intern Med 2004;140:346-55*)

% de patients selon les différentes  
réponses virologiques

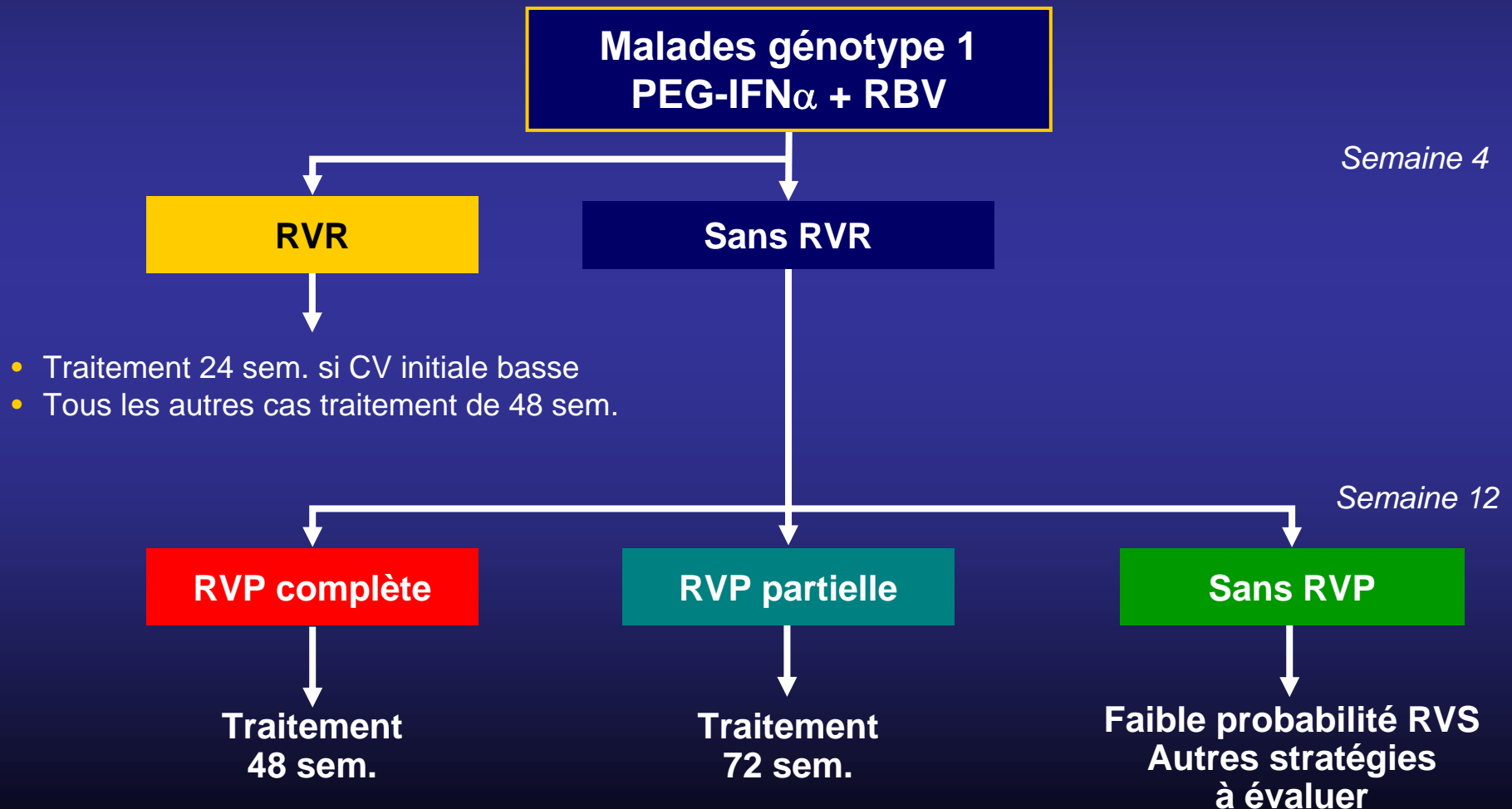


RVS selon la RVR et la RVP



## RVS chez les malades mono-infectés par le génotype 1 (2)

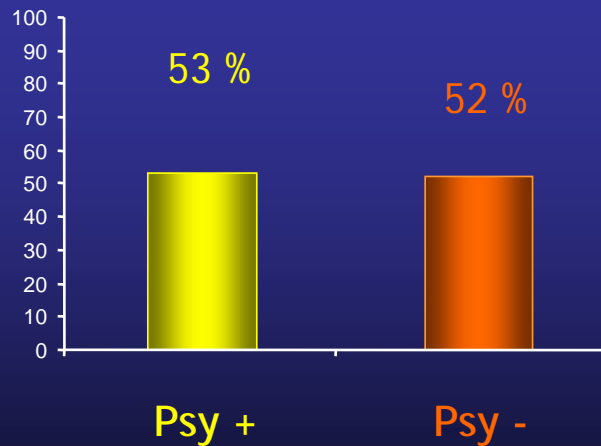
- Proposition d'un algorithme de traitement par PEG-IFN $\alpha$  + RBV chez des malades patients VHC (géno 1) en fonction de RVR et de RVP



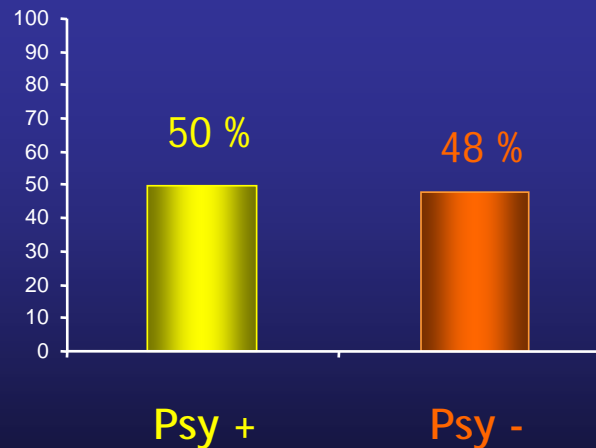
# Mono infection VHC: Impact des troubles psychiatriques sur le traitement de l'hépatite C

- Etude observationnelle multicentrique française (CHEOBS)
- 1 972 malades VHC+ traités (IFN pégylé + ribavirine)
- 444 malades ayant des troubles psychiatriques
- Dépression (n = 232), anxiété (n = 179), schizophrénie (n = 29), bipolaire (n = 7)

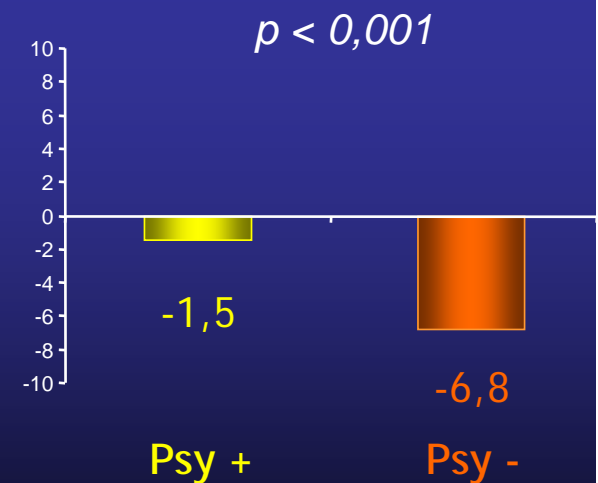
### Arrêts de traitement



### Réponse virologique prolongée



### Evolution du score de qualité de vie

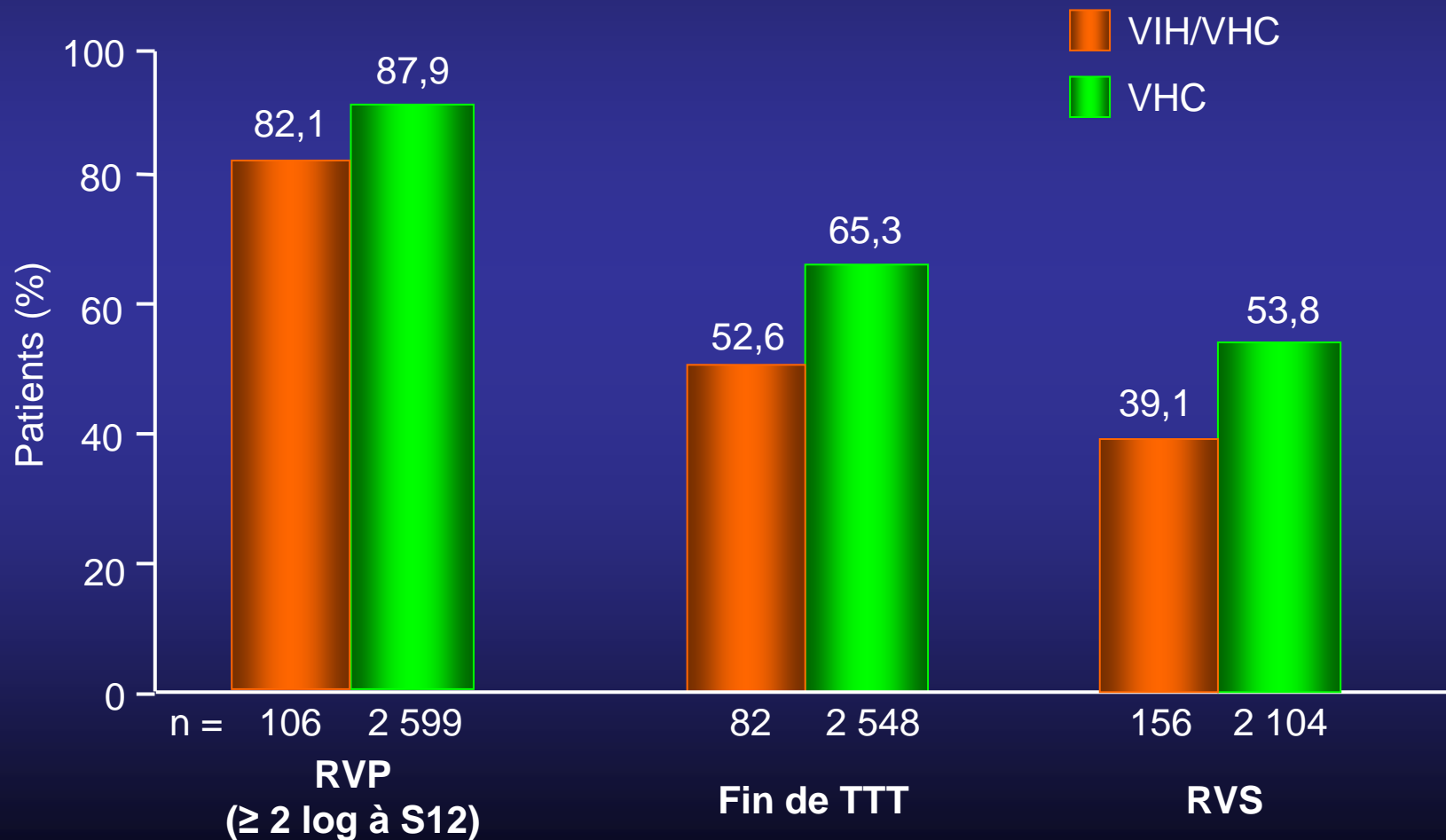


## Les réponses au traitement anti VHC chez les patients co-infectés VIH VHC

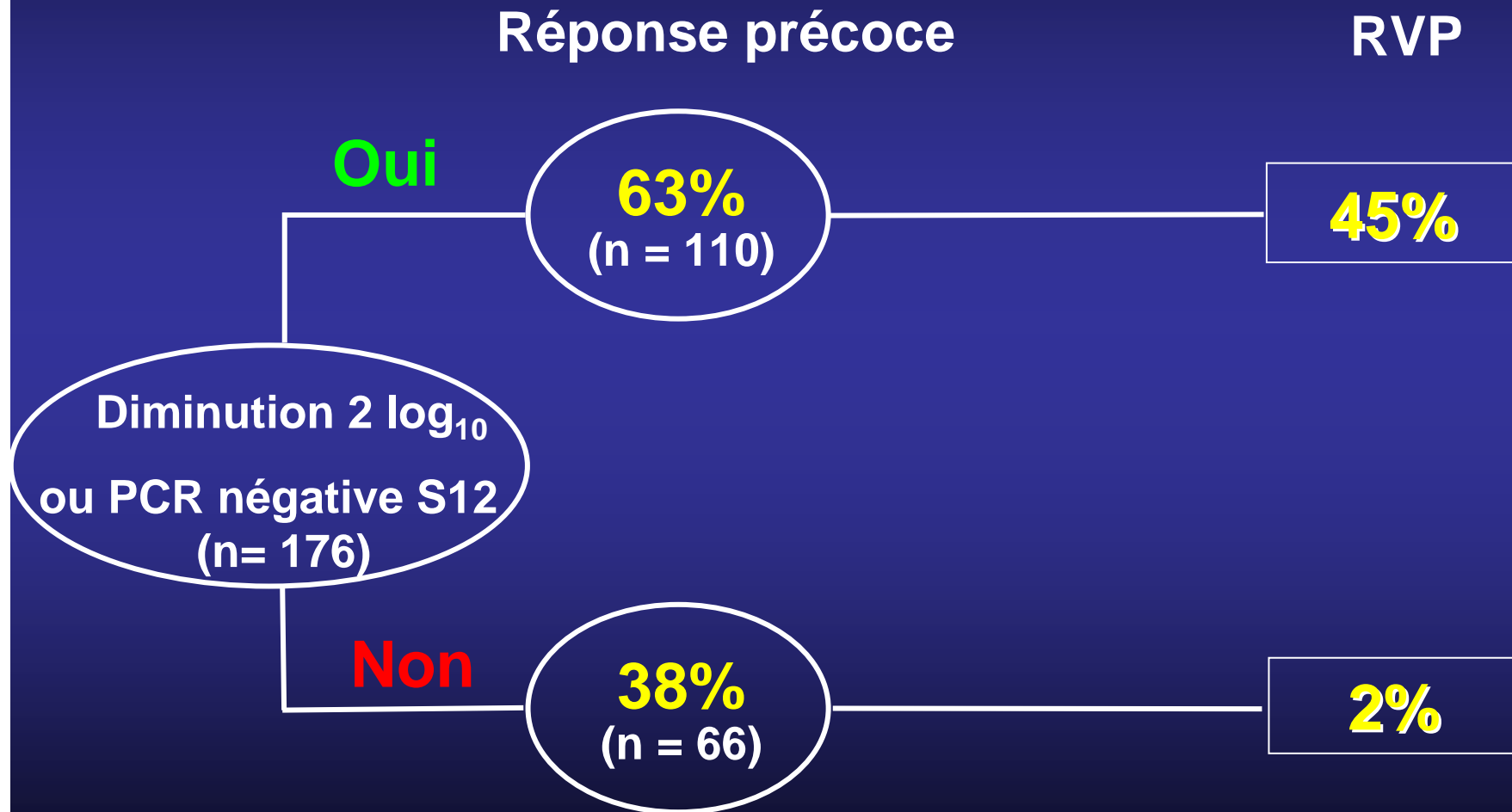
		<b>Bridging Fibrosis Cirrhosis</b>	<b>IFN<math>\alpha</math>/RBV SVR</b>	<b>PEG IFN<math>\alpha</math>/RBV SVR</b>
<b>ACTG</b>	<b>2a</b>	<b>11%</b>	<b>12%</b>	<b>27%</b>
<b>APRICOT</b>	<b>2a</b>	<b>12%</b>	<b>12%</b>	<b>40%</b>
<b>RIBAVIC</b>	<b>2b</b>	<b>40%</b>	<b>19%</b>	<b>27%</b>
<b>Laguno</b>	<b>2b</b>	<b>29%</b>	<b>21%</b>	<b>44%</b>

# Co-infection VIH-VHC : résultats du traitement de l'hépatite C dans la vraie vie

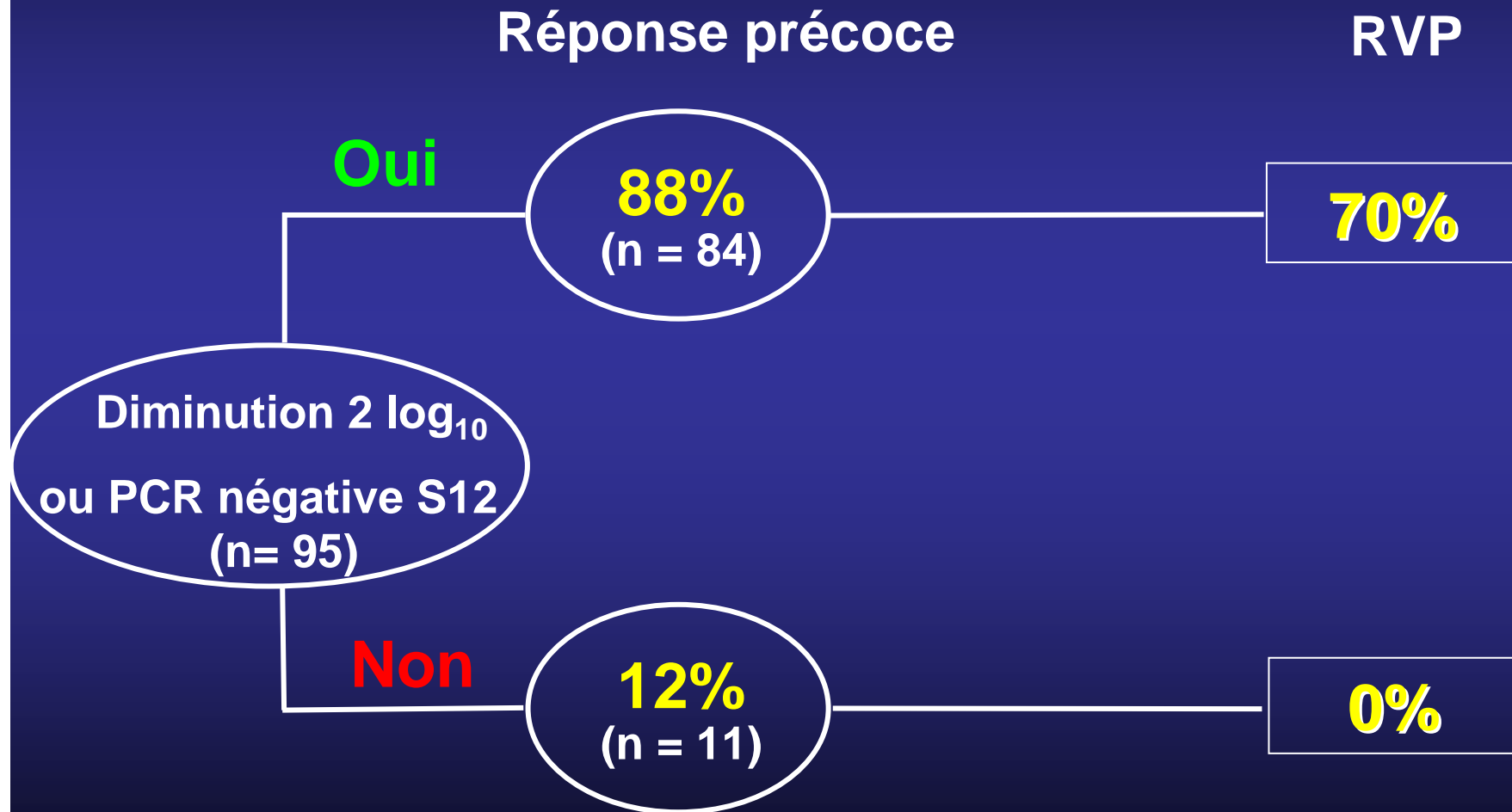
Réponse virologique à S12, en fin de traitement et 6 mois après l'arrêt du traitement



**PEG-inf + ribavirine**  
**Prévision de réponse à 12 semaines - Génotype 1**



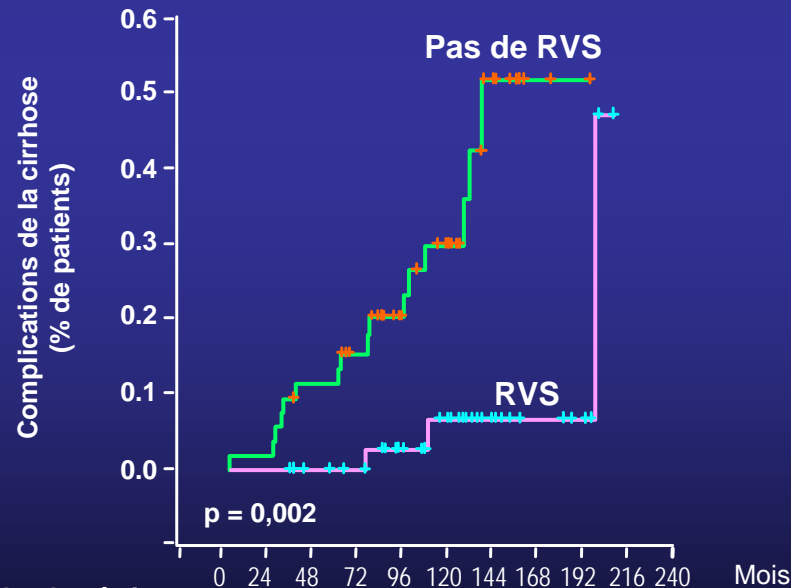
**PEG-inf + ribavirine**  
**Prévision de réponse à 12 semaines - Génotypes 2 et 3**



# Régression de la cirrhose après traitement antiviral : impact à long terme

- 100 malades atteints de cirrhose (VHB : n = 11 ; VHC : n = 89)
- Traitement antiviral avec réponse virologique (soutenue : n = 44)
- Régression de la cirrhose (METAVIR F2) : n = 24
- Facteurs associés à la régression : TP, plaquettes, RVS
- Suivi longitudinal moyen de 10 ans
- Mesure de l'incidence des complications de la cirrhose

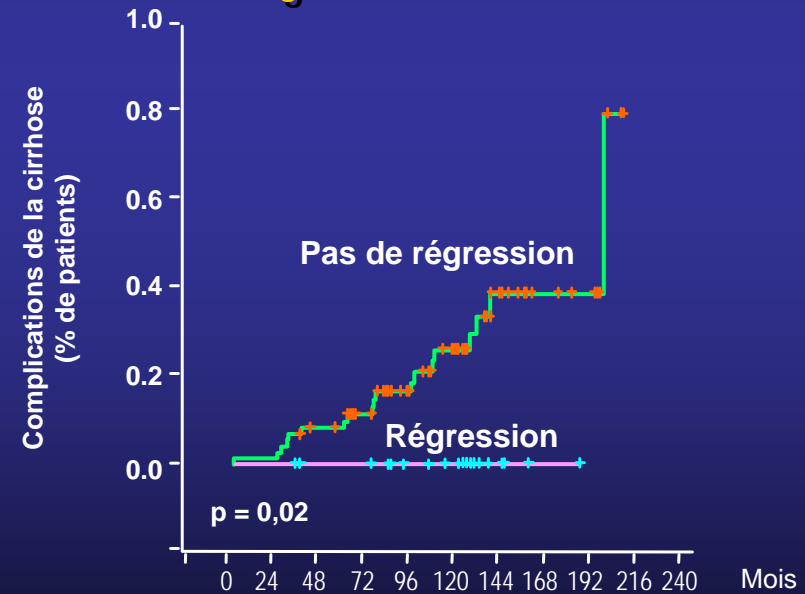
## Réponse virologique soutenue



Nombre à risque

Pas de RVS	56	55	47	39	31	19	6	2	1
RVS	44	43	40	36	29	19	11	7	3

## Régression de cirrhose



Nombre à risque

Pas de régression	76	74	65	56	44	29	14	8
Régression	24	23	22	20	15	9	3	1

## Co-infection VIH-VHC : l'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS) diminue le risque de complications hépatiques et la mortalité (1)

- Étude rétrospective, 711 patients co-infectés VIH-VHC, traités par IFN + RBV (18 %) ou par PEG-IFN + RBV (82 %)
- Caractéristiques des patients avant traitement
  - Génotype 1/4 = 63 % ; F3 /F4 = 39 % ; ARN VIH < 50 c/ml = 52 %, CD4 = 544/mm<sup>3</sup>
  - Réponse virologique soutenue = 31 % (G1/4 = 14 % ; G2/3 = 46 %)

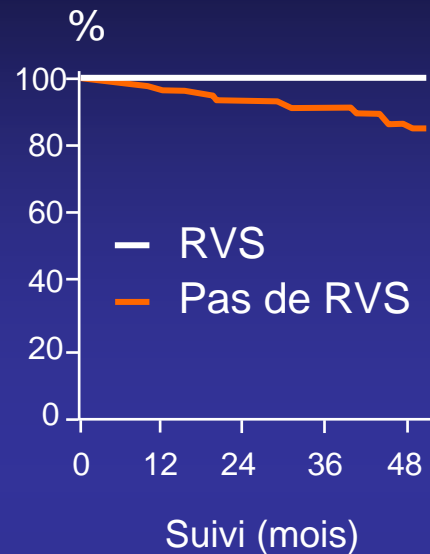
Incidence des événements cliniques au cours du suivi (suivi médian de 21 mois)

Événement	Taux/100 années-patient (IC 95 %)		p *
	Pas de RVS (n = 493)	RVS (n = 218)	
Mortalité globale	3,12 (2,16 - 4,37)	0,46 (0,06 - 1,65)	0,03
Mortalité de cause hépatique	1,65 (0,98 - 2,61)	0,23 (0,01 - 1,27)	0,028
Décompensation hépatique **	4,33 (3,16 - 5,8)	0,23 (0,01 - 1,27)	< 0,001
Carcinome hépatocellulaire	0,83 (0,38 - 1,58)	0 (0 - 0,84)	0,099
Transplantation hépatique	1,02 (0,50 - 1,82)	0 (0 - 0,84)	0,034
Nouvel événement SIDA	0,93 (0,44 - 1,70)	0,23 (0,01 - 1,27)	0,144

\* test du log-rank

\*\* ascite, hématémèse, encéphalopathie hépatique

## Co-infection VIH-VHC : l'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS) diminue le risque de complications hépatiques et la mortalité (2)



RVS = réponse virologique soutenue

Analyse multivariée : facteurs associés à la survenue des événements hépatiques (décès de cause hépatique, décompensation hépatique, hépatocarcinome, transplantation hépatique)

	HR ajusté	IC 95 %	p
RVS absente versus RVS	8,92	1,20 - 66,11	0,032
F3/F4 vs F0/F1/F2	4,96	2,27 - 10,85	0,0001
Génotype 1/4 versus 2/3	1,35	0,63 - 2,88	NS
ARN VHC < 500 000 UI/ml	0,73	0,33 - 1,62	NS
CDC classe C versus A/B	0,95	0,49 - 1,87	NS
Nadir de CD4	0,99	0,99 - 1,00	NS

# Comment améliorer les traitements anti VHC ?

Avec ou sans infection par le VIH

# Des effets secondaires nombreux...

---

<b>Troubles au point d'injection</b>	
Inflammation	20%
Réaction au point d'injection	54%
<b>Inconfort corporel général</b>	
Céphalée	44-60%
Fatigue	56%
Tremblements	42%
Fièvre	37-43%
Syndrome pseudo grippal	21%
Asthénie	15-60%
Perte de poids	30%
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
Nausée	21-43%
Anorexie	11-35%
Diarrhée	19-28%
Douleur abdominale	12-26%
vomissements	6-16%
<b>Troubles musculo-squelettiques</b>	
Myalgie	39-51%
Arthralgie	31%
Douleur musculo squelettique	15%
<b>Troubles psychiatriques</b>	
Dépression	16-34%
Irritabilité	32%
Insomnie	26-37%
Anxiété	14%
<b>Peau et appendices</b>	
Alopécie	15-45%
Prurit	16-27%
Sécheresse cutanée	23%
Rash	21%
<b>Système respiratoire</b>	
Pharyngite	10%
Toux	9-17%
Dyspnée	26%
<b>Autres</b>	
Etourdissement	17%
Infection virale	10%
Sécheresse buccale	10%

# Le rationnel de l'utilisation de l'EPO

Modification de l'Hb pdt le ttt INF + riba (mono-infection VHC)

- pdt les 4 premières semaines de ttt: chute moyenne de l'Hb = 2-3g/dl
- 10% des patients passent en dessous de 10g/dl
- 15% des patients nécessitent une adaptation des doses de ribavirine
- 80% des femmes passent sous les 12g/dl d'Hb.
- 45% des hommes passent sous les 12g/dl d'Hb.

*Sulkowsky J Viral Hepatol 2004;11:243-50*

Au cours d'un ttt anti-VHC (Peg+riba)  
la dose de ribavirine est ↘ chez 20%

*Marrache, J Viral Hepatitis 2005;12:421-8*

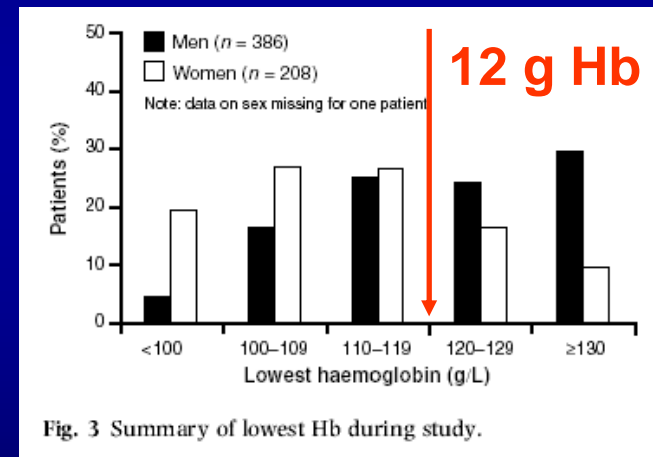
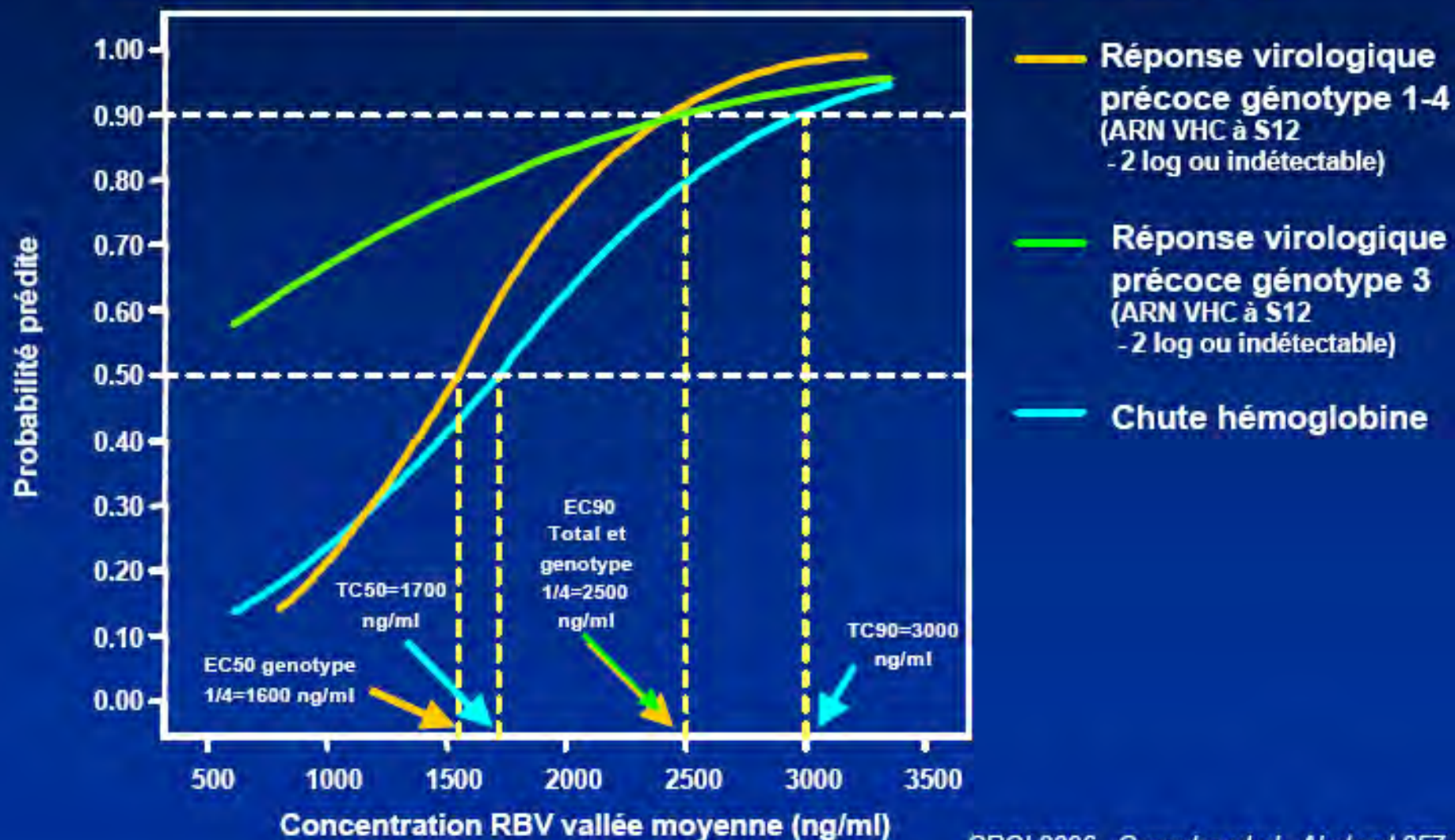


Fig. 3 Summary of lowest Hb during study.

# Le rationnel de l'utilisation de l'EPO

## Concentration sanguine de ribavirine et réponse virologique



# Le rationnel de l'utilisation de l'EPO

La dose de ribavirine semble directement corrélée au succès d'un traitement anti-VHC...

*Sulkowsky M, CID 2003;37 (S4): 315-22*

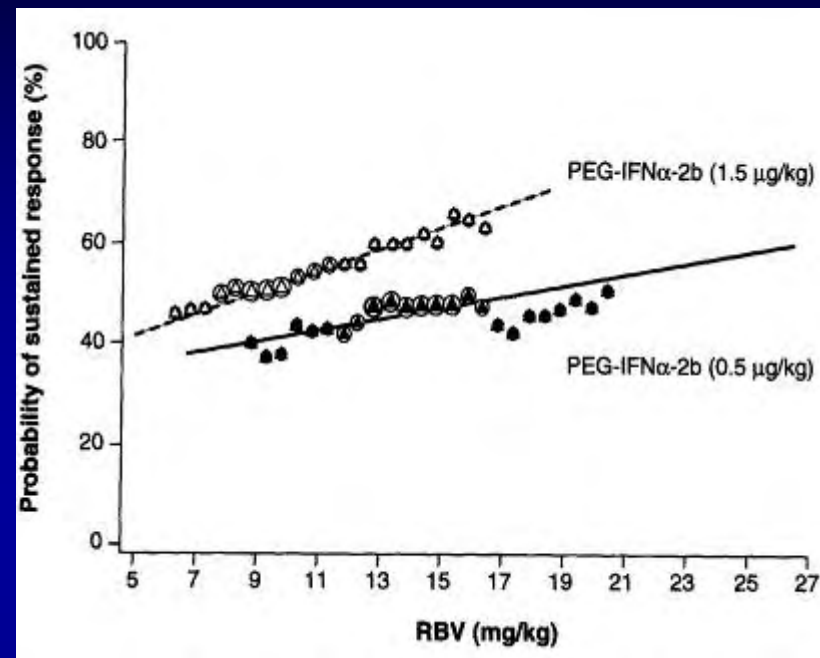
Taux de succès du ttt dépend de la [ribavirine], 2.3 plus de RV précoce quand [riba] > 2.7 µg/dl

*Rendon A, Amsterdam, Décembre 2004*

Pendant un traitement associant PegINF+riba, 7-17% des patients ont besoin de réduire la dose de ribavirine à cause d'une Hb < 10g/dl et 50% des patients perdent plus de 3g/dl d'Hb.

*Sulkowsky MS J Viral Hepatol 2004;11:243-50*

*Manns MP Lancet 2001;358:958-65*



# Optimisation du traitement anti VHC

## Concentration sanguine de ribavirine et réponse virologique

- **Intérêt de doser la RBV en cours de traitement anti-VHC car**
  - Corrélation concentration RBV et diminution Hb
  - Corrélation concentration RBV et réponse virologique précoce et soutenue ?
  - Variabilité interindividuelle de la concentration RBV
  - Variabilité intra-individuelle corrélée à la perte de poids sous traitement anti-VHC
- **Valeur seuil entre 2,5 et 3 ng/ml (= 2,7 ng/ml)**
- **« Fenêtre thérapeutique » étroite ++ → utiliser les facteurs de croissance +++**

# Schéma d'administration du NeoRecormon® / ANRS HC 20 ETOC

## Phase de correction (1)

Débuter NeoRecormon à 30 000 UI/semaine  
En 1 injection SC si Hb < 11 g/dl (J0)

Evaluer la reponse à S2 – récupérer Hb avant l'injection de S2 + + +

Si Hb < 12 g/dl

Poursuivre même dose  
30 000 UI/semaine

Si Hb > 12g/dl

ARRET et reprise  
Si Hb ≤ 11 g/dl à S4  
à environ 50% de  
la dose initiale

Evaluation à S4

# Schéma d'administration du NeoRecormon<sup>®</sup> / ANRS HC 20 ETOC

## Phase de correction (2)

Evaluer la réponse à S4 / taux d'Hb initial (J0)

Réponse non satisfaisante  
(hausse Hb  $\leq$  1 g/dl)

Réponse satisfaisante  
(hausse Hb entre 1 et 2 g/dl)

Hausse de l'Hb  $>$  2 g/dl

Recherche autre cause d'anémie  
(saignement, infection,  
ferriprive), et si négatif,  
augmenter la dose à 60 000 UI/S  
en deux injections par semaine

Poursuivre la même dose

Réduire la dose de 25-50%

Arrêter le traitement  
Si non satisfaisant à S8

**Le taux d'Hb ne doit pas dépasser 12 g/dl**  
Si Hb  $>$  12 g/dl, suspendre le traitement  
Le reprendre quand l'Hb repasse en dessous de 11 g/dl,  
à 50% de la dernière dose de NéoRecormon<sup>®</sup>

# Aménager le traitement VIH pdt le ttt anti VHC

---

Certainement procrire les associations d4T (ZERIT) et ddI (VIDEX)  
RIBAVIC a montré l'augmentation du risque d'acidose lactique  
avec cette association de nucléosidiques

# Aménager le traitement VIH pdt le ttt anti VHC

---

Certainement procrire les associations d4T (ZERIT) et ddI (VIDEX)  
RIBAVIC a montré l'augmentation du risque d'acidose lactique  
avec cette association de nucléosidiques

50% des co-infectés sont sous AZT...

# Aménager le traitement VIH pdt le ttt anti VHC

---

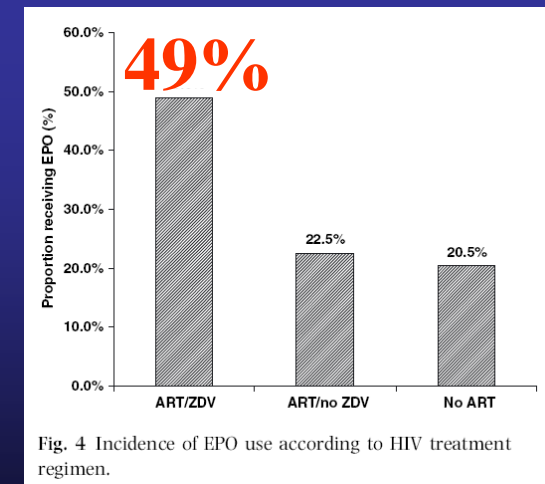
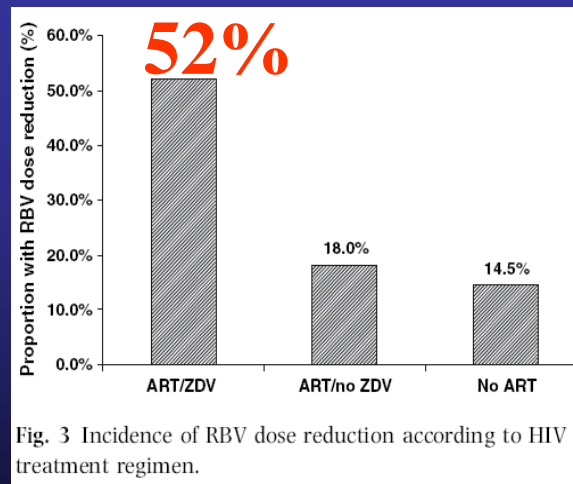
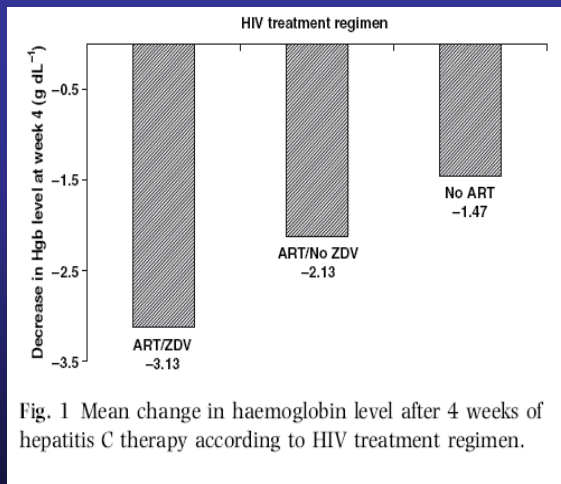
Certainement procrire les associations d4T (ZERIT) et ddI (VIDEX)  
RIBAVIC a montré l'augmentation du risque d'acidose lactique  
avec cette association de nucléosidiques

Switcher l'AZT pourrait diminuer les risques d'anémie  
Mais pas toujours faisable ?

# Aménager le traitement VIH pdt le ttt anti VHC

Certainement procrire les associations d4T (ZERIT) et ddI (VIDEX)  
RIBAVIC a montré l'augmentation du risque d'acidose lactique avec cette association de nucléosidiques

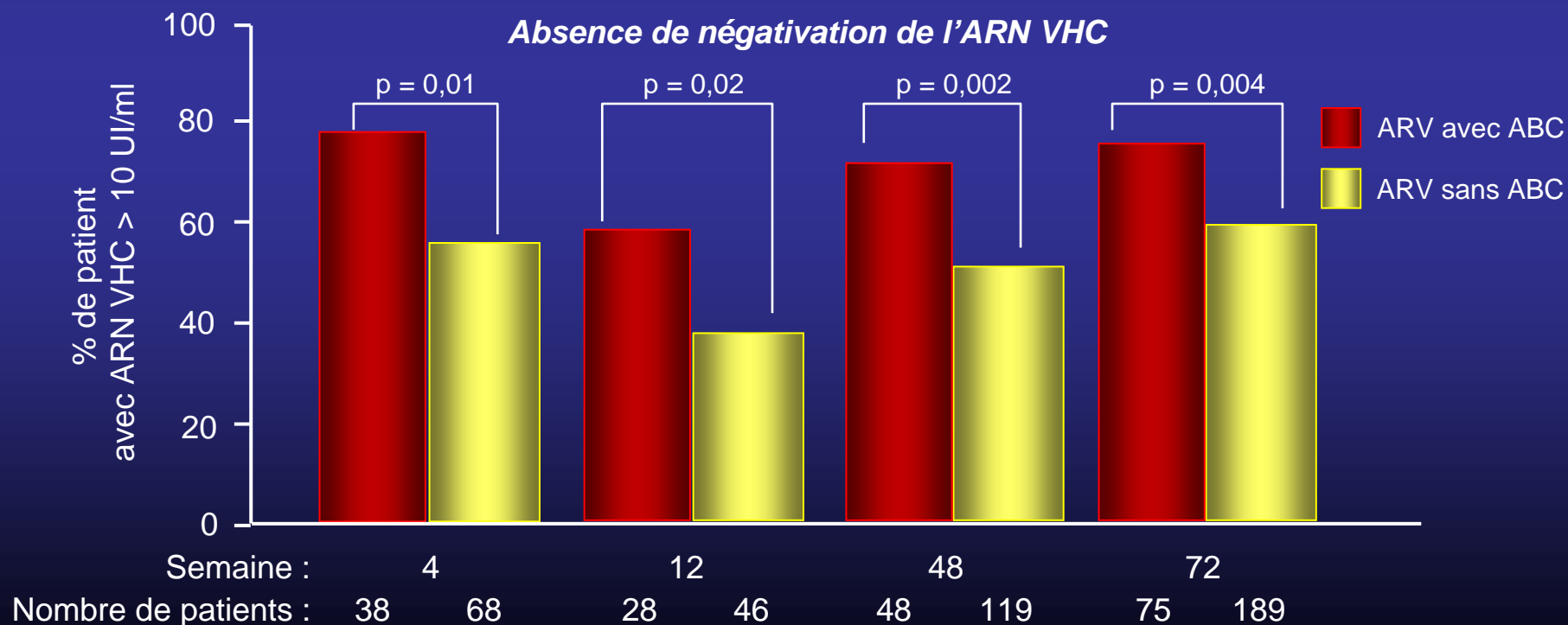
Switcher l'AZT pourrait diminuer les risques d'anémie  
Mais pas toujours faisable ?



## Co-infection VIH-VHC : après ddl et d4T, impact négatif possible de l'abacavir sur la réponse au traitement VHC ?

- Etude rétrospective multicentrique évaluant l'impact des ARV sur la réponse à PEG-IFN + RBV
- 426 patients VIH-VHC consécutifs traités par PEG-IFN (2a ou 2b) + RBV (adaptée au poids)
- Dosage Ribavirine à S4 et S12
- En analyse multivariée, les variables associées à une non-réponse sont :
  - l'ARN VHC, le génotype et le taux de RBV à S4
- L'abacavir est associé à une moins bonne réponse virologique

### Abacavir et absence de réponse virologique sous PEG-IFN + RBV



# Observance et RVP (1)

## Protocole PEG-OBS (mono-infection VHC)

237 patients randomisés,

bras A = CS IDE syst après la CS medecin

bras B = suivi pragmatique par l'infirmière

Patients sortis d'étude à S12:

	<b>Suivi systématique</b> n = 65	<b>Suivi pragmatique</b> n = 63
<b>Sorties prématurées d'étude à S12</b>	<b>3 (4,6 %)</b>	<b>12 (19 %)</b>
<b>Motifs</b>		
<b>Non réponse virale</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Effets indésirables</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Souhait patient</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>Autres</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

# Observance et RVP (2)

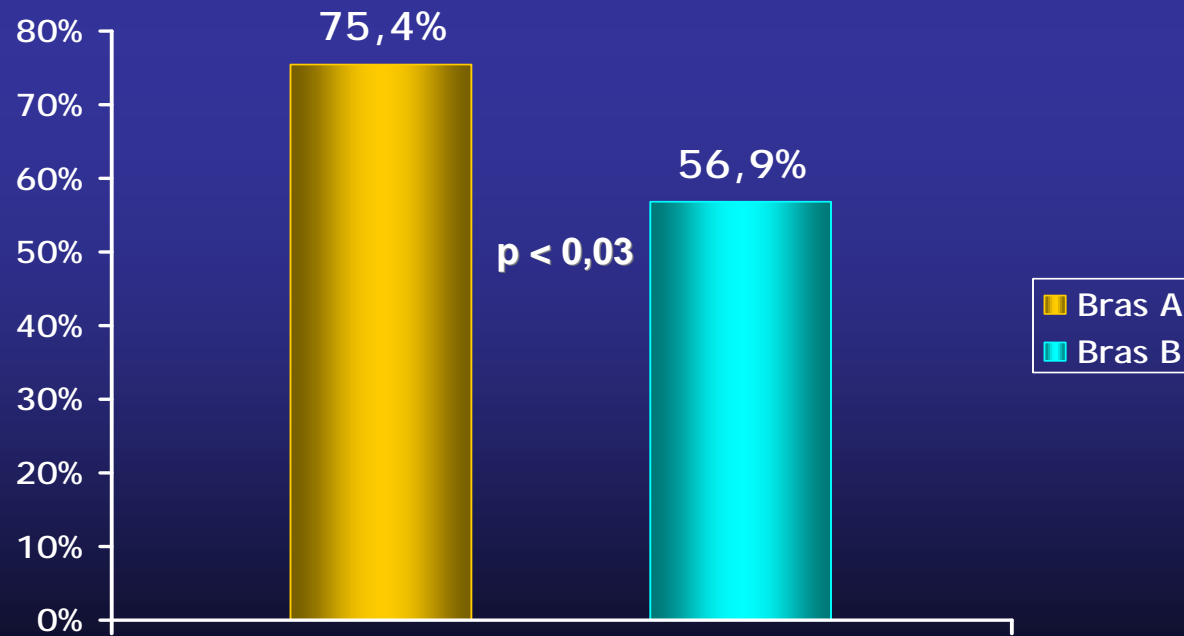
## Protocole PEG-OBS (mono-infection VHC)

237 patients randomisés,

bras A = CS IDE syst après la CS medecin

bras B = suivi pragmatique par l'infirmière

RV précoce à S12:



# Et en cas d'échec d'un premier traitement ?

---

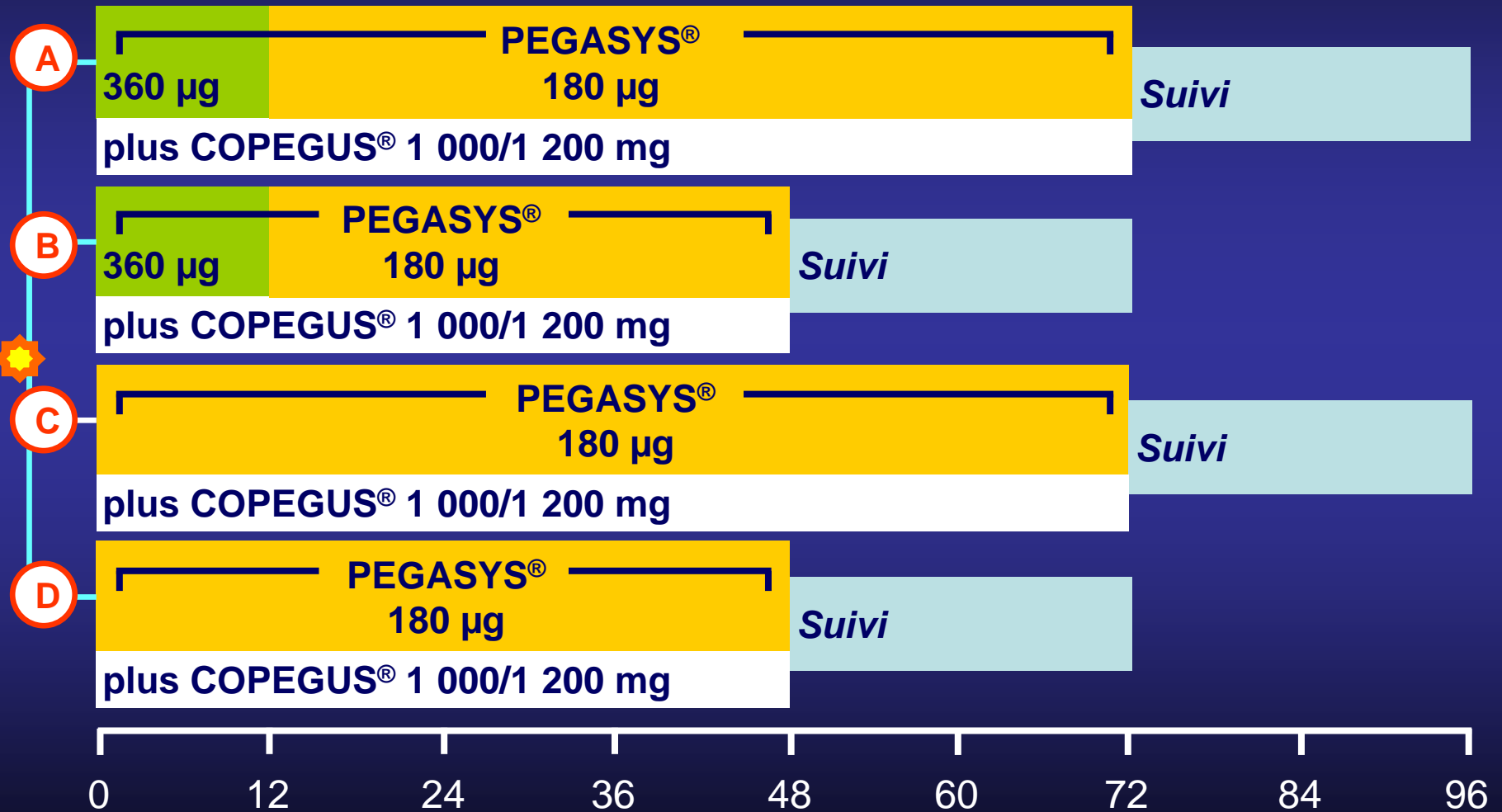
AVANT DE PARLER D'ECHEC : + + +

Vérifier qu'il s'agit d'un premier traitement pendant lequel tout à été mis en œuvre pour que le traitement réussisse:

- « Vraie » bithérapie par Peg-INF et ribavirine
- aménagement du traitement anti VIH si infection par le VIH
- soutien psychologique et social
- soutien à l'observance (80% / 80% / 80%)
- bonne dose de ribavirine (utilisation EPO si nécessaire)
- utilisation des facteurs de croissance des leucocytes si nécessaire

## Traitement des non répondeurs à PEG-IFN $\alpha$ -2b + ribavirine Résultats finaux de l'étude REPEAT (1)

- Étude randomisée, multicentrique

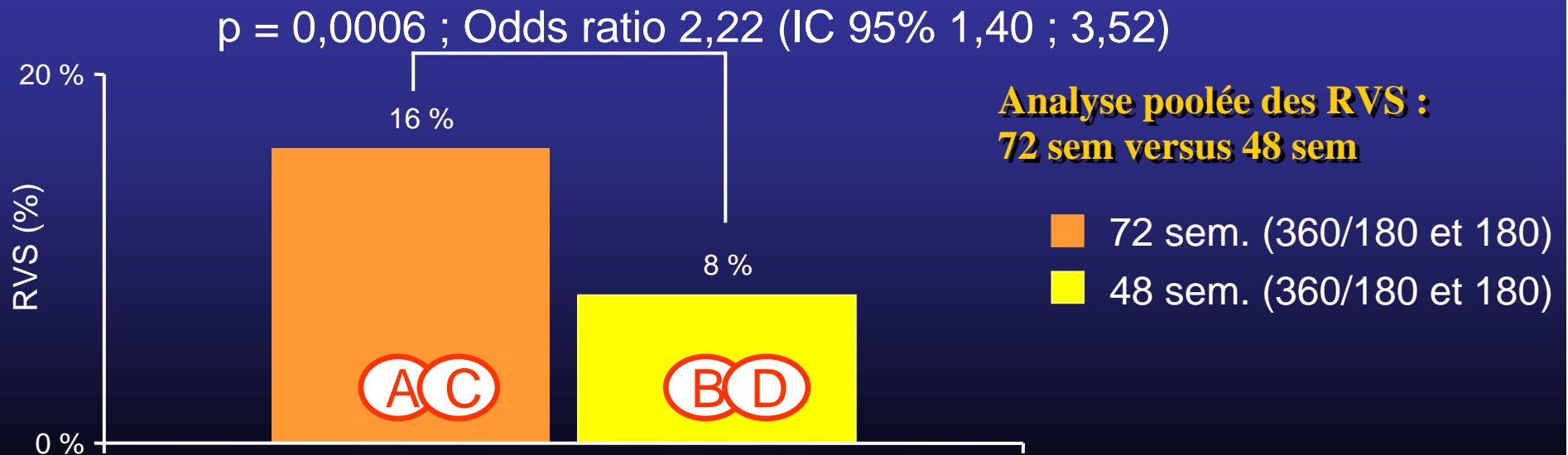
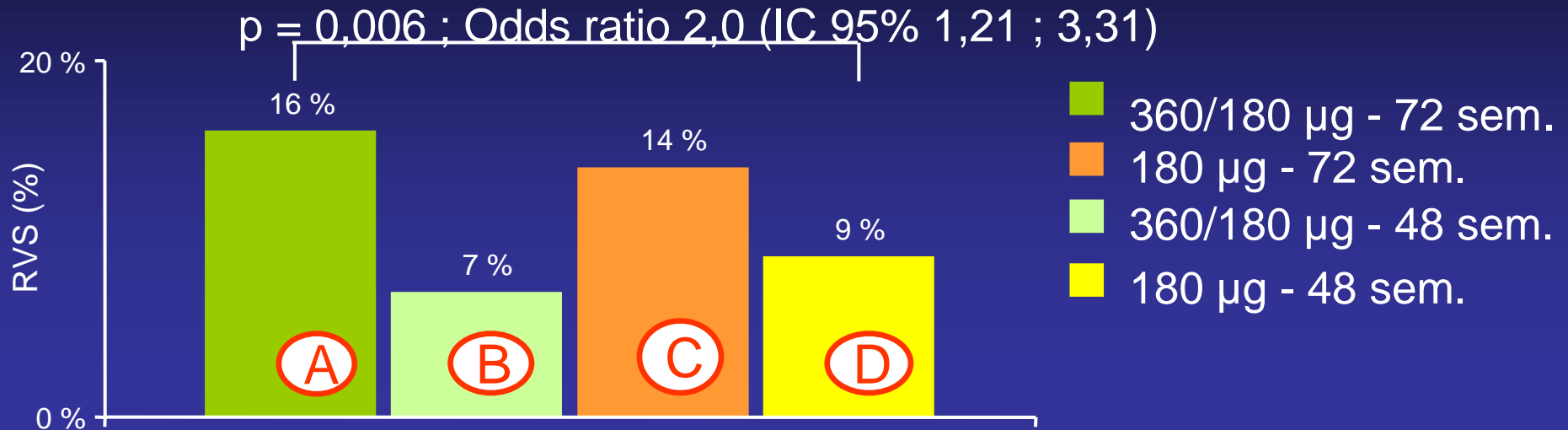


★ Randomisation (n = 950, 2:1:1:2)

Semaines

### Traitement des non répondeurs à PEG-IFN $\alpha$ -2b + ribavirine Résultats finaux de l'étude REPEAT (2)

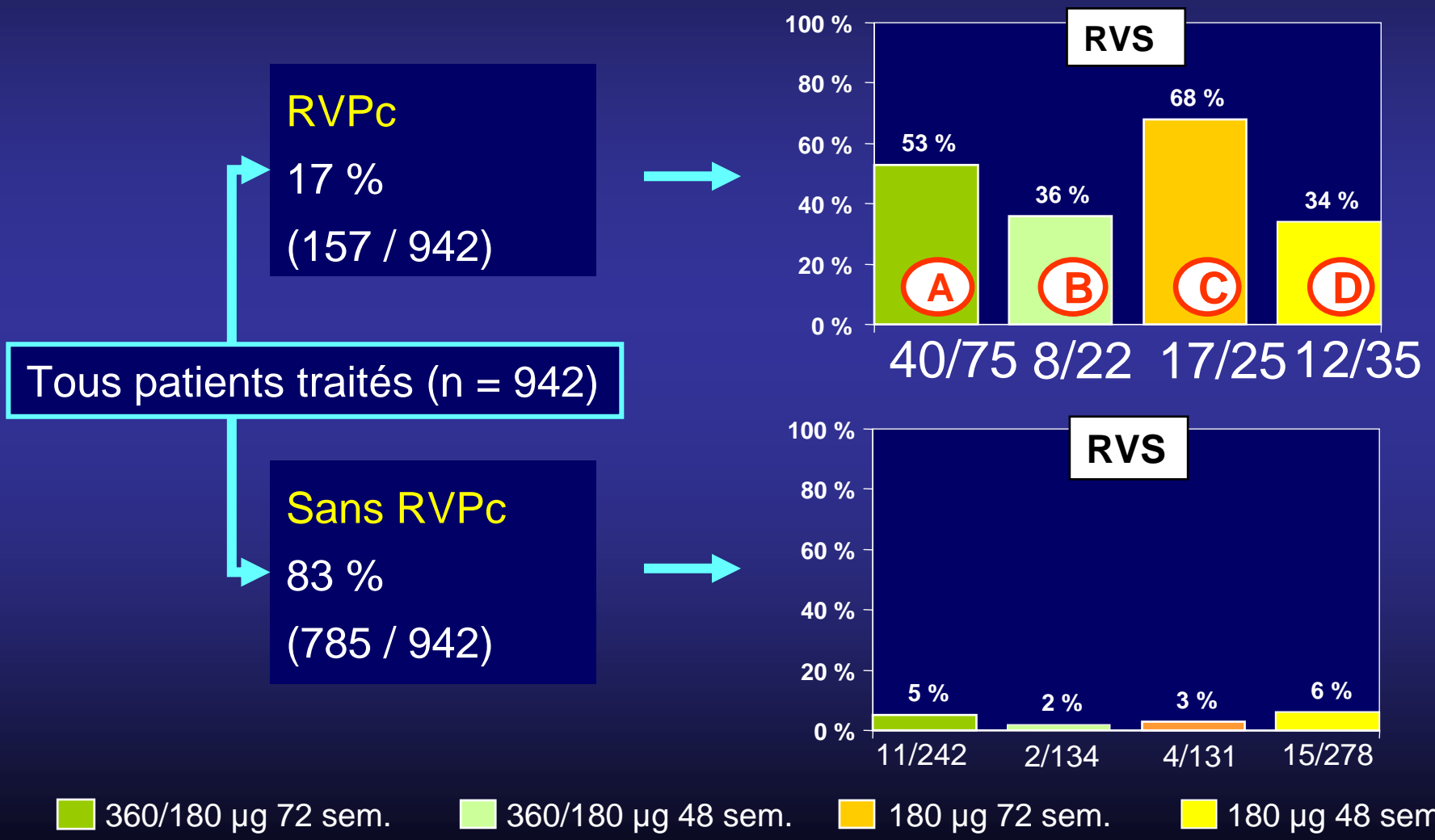
VHC / Traitement



# Traitement des non répondeurs à PEG-IFN $\alpha$ -2b + ribavirine Résultats finaux de l'étude REPEAT (3)

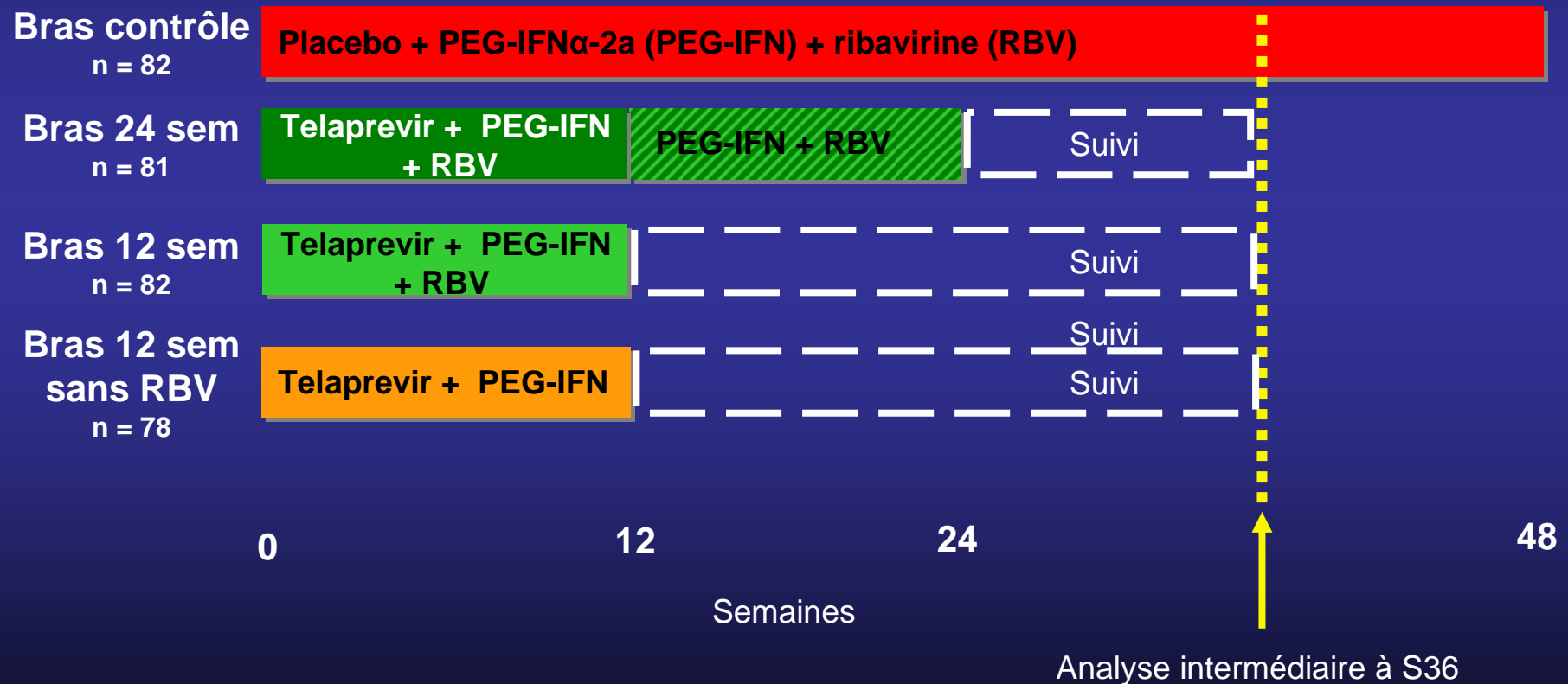
VHC/Traitement

## Valeur prédictive ARN VHC < 50 UI/ml à S12 (RVPc)



# Telaprevir : résultats intermédiaires de l'étude européenne PROVE 2 (1)

- Etude de phase II, 323 patients européens naïfs, génotype 1, cirrhose exclue
- TVR 750 mg/8 heures, PEG-IFN 180 µg/sem, ribavirine 1 000-1 200 mg/j
- Analyse intermédiaire à S36



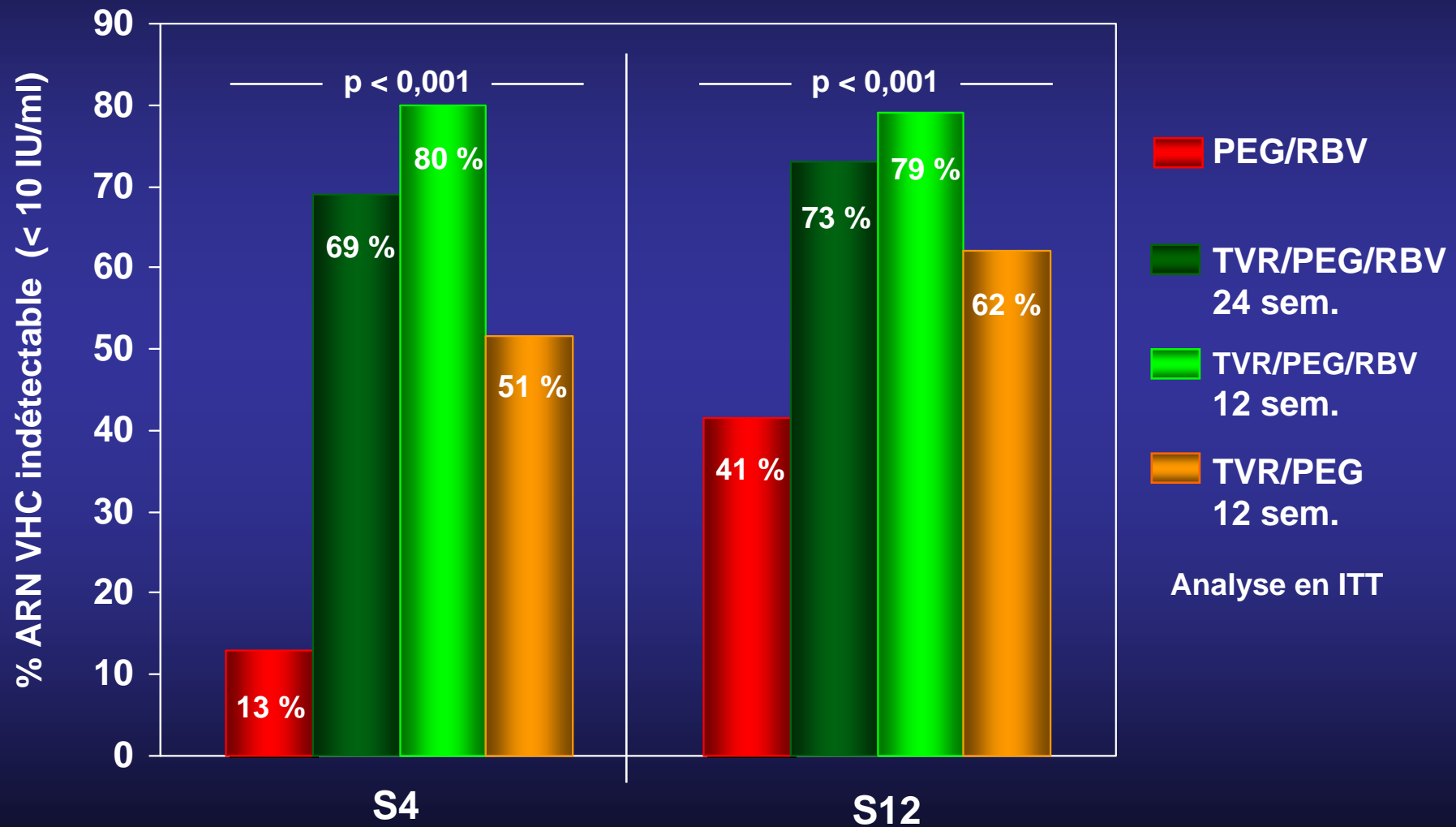
## Telaprevir : résultats intermédiaires de l'étude européenne PROVE 2 (1)

### Effets indésirables (%)

### EI Grade 3 (%)

	<b>PEG/RBV</b> n = 81	<b>TVR/PEG/ RBV</b> 12/24 sem n = 163	<b>TVR/PE</b> n = 78	<b>PEG/RBV</b> n = 81	<b>TVR/PEG/ RBV</b> 12/24 sem n = 163	<b>TVR/PEG</b> n = 78
Prurit	24	56	58	-	1,2	1,3
Nausée	32	48	28	-	0,6	-
Rash	26	47	40	-	5,5	3,8
Diarrhée	23	28	23	-	-	-
Dyspnée	11	23	9	-	1,2	-
Anémie	12	20	5	2,4	1,8	1,3
Dépression	13	17	18	-	0,6	2,6

# Telaprevir : résultats intermédiaires de l'étude européenne PROVE 2 (1)



# Short/mid-term survival of OLT in HIV-infected recipients is much better in the HAART era (1997-2001)

Survival at:

**HIV +  
HAART\***  
N=24

**HIV +  
Pre-HAART\*\***  
N=32

1 year

87%

69%

2 years

73%

56%

3 years

73%

44%

Ragni M et al. J Infect Dis. 2003; 188:1412-20. \*\*Tzakis, 1990; Bouscarat, 1994; Gordon, 1998.