

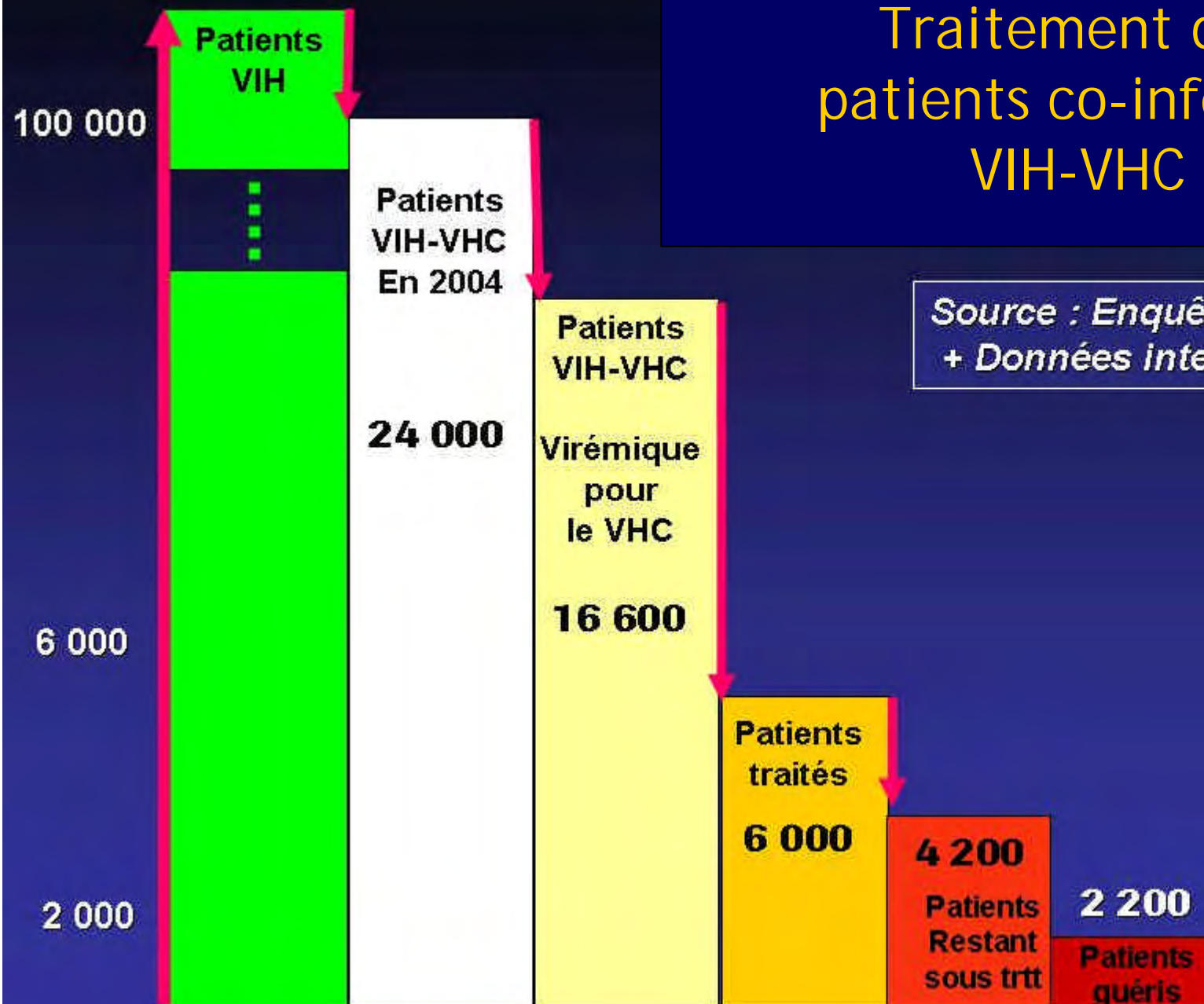
Co-infections VIH - virus des hépatites virales B et C

Lionel PIROTH

CHU Dijon

Paris, 10 janvier 2007

Traitement des patients co-infectés VIH-VHC



Source : Enquête InVS 2004
+ Données internes Roche

Etude PROSPECTH 2004-2006*

Les raisons du non traitement du VHC (n = 164)

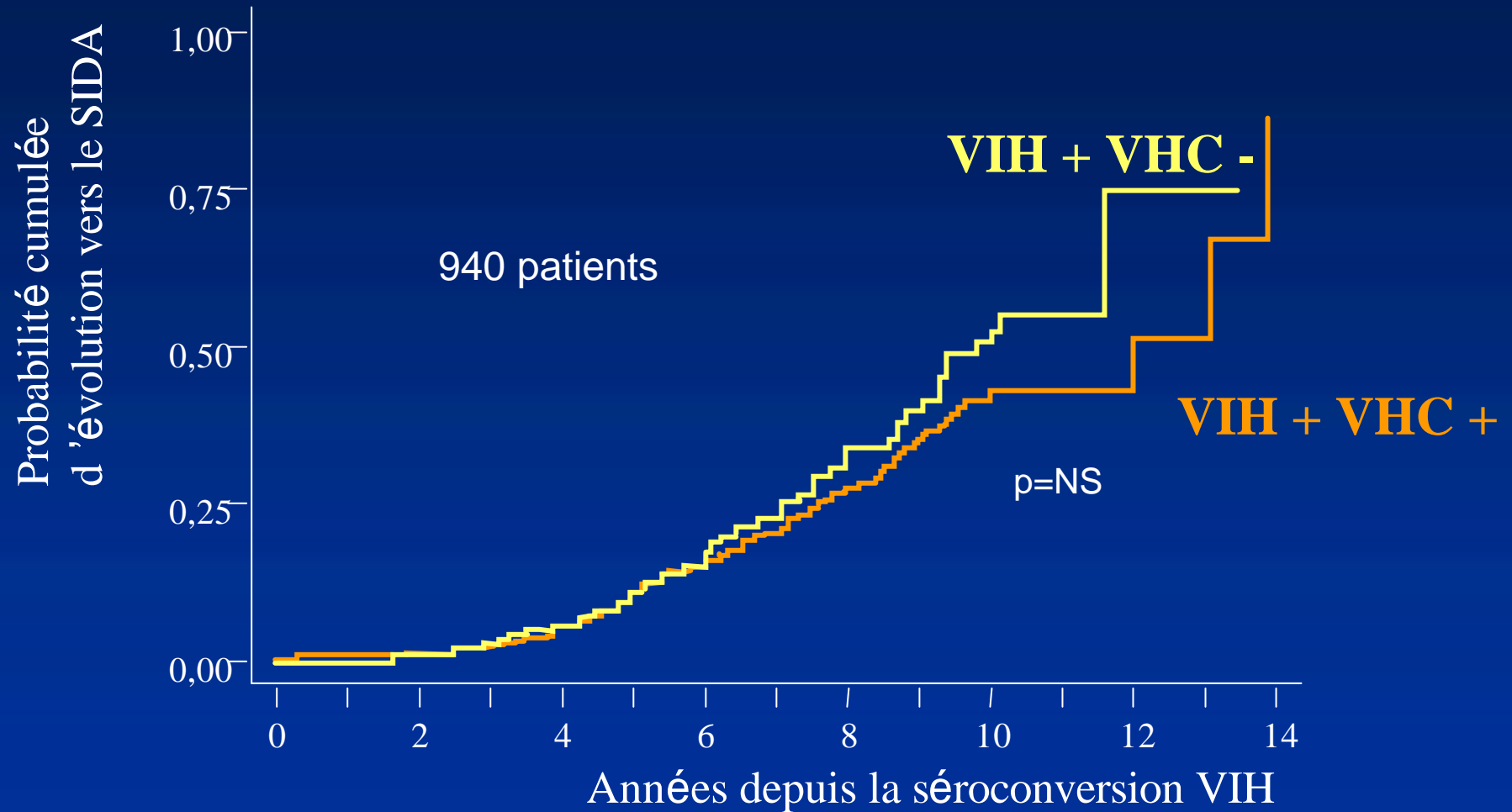
	Année 2004		Année 2006	
	N	%	N	%
Total	205		164	
Bilan en cours	38	19%	25	15%
Traitement VHC non prioritaire	61	30%	46	28%
Biopsie non effectuée	70	34%*	30	18%*
Autre test non invasif non effectué	39	19%*	17	10%*
Possibilités thérapeutiques refusées par le patient	32	16%	34	21%
Traitement du VHC « discutable »	109	53%	72	44%
Contre-indication au traitement anti-VHC	62	30%	43	26%
Conviction du médecin d'une mauvaise observance prévisible	62	30%*	32	20%*
Risque d'interactions médicamenteuses	5	2%	1	1%
Autre raison au non traitement anti-VHC	11	5%	16	10%
NSP	10	5%	14	9%

* Différence significative vague 1 - vague 2

*Avec le soutien de Schering-Plough

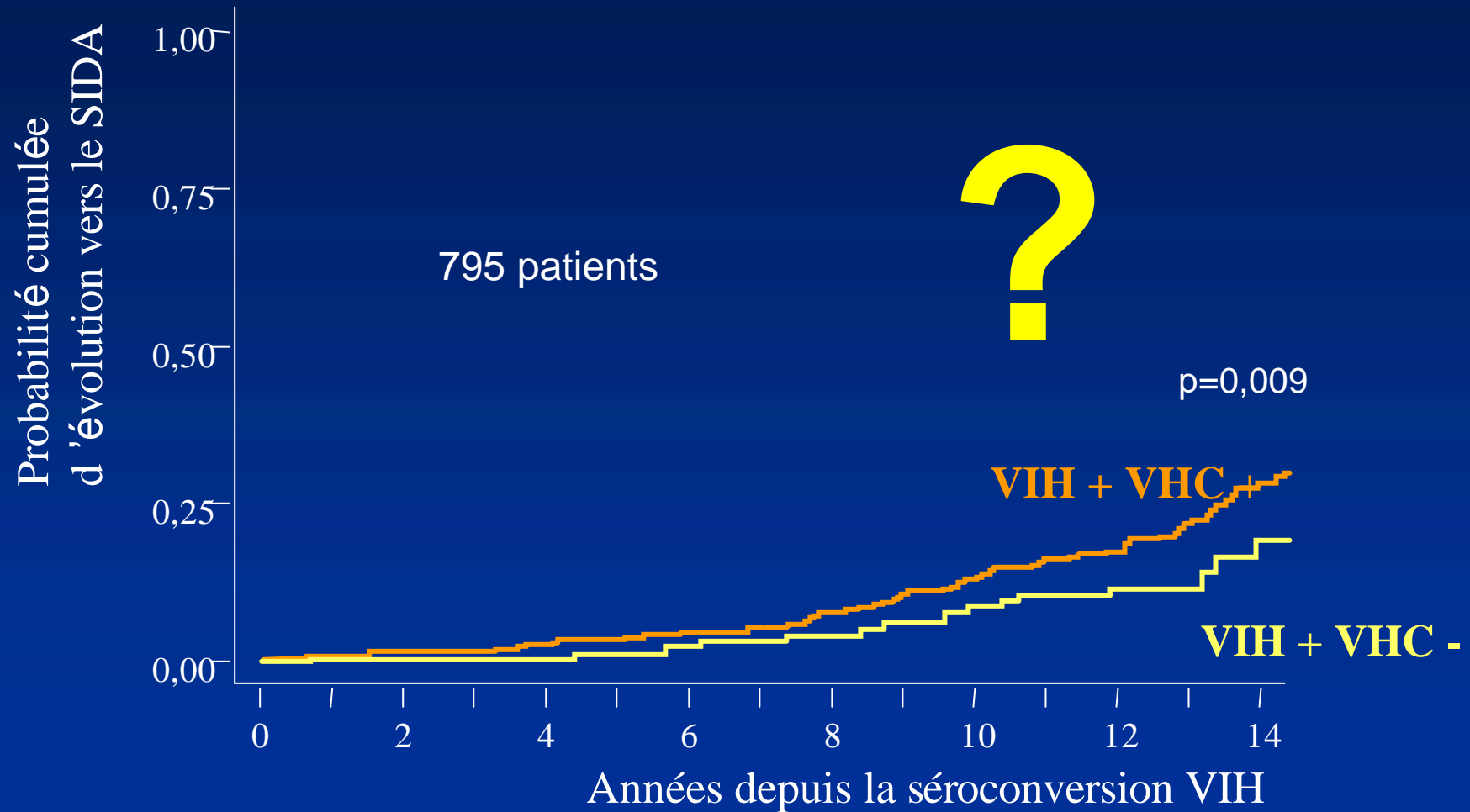
Pourquoi envisager une démarche thérapeutique?

Probabilités cumulées d'évolution vers le SIDA : période pré-HAART
(1991-1996)



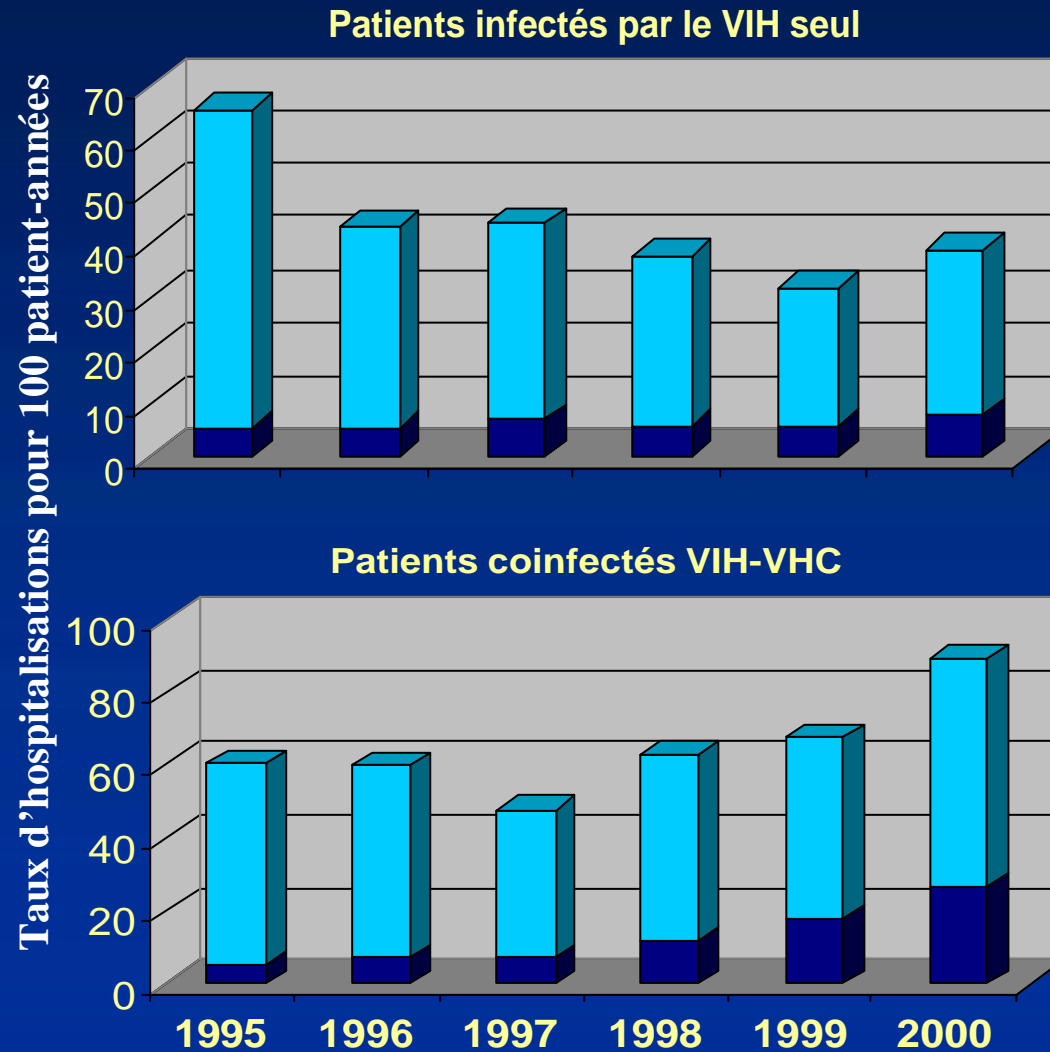
Pourquoi envisager une démarche thérapeutique?

Probabilités cumulées d'évolution vers le SIDA : période HAART (1996-2001)

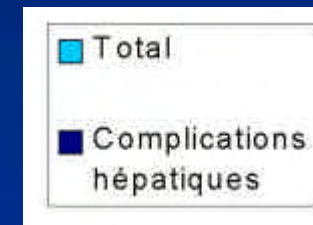


Pourquoi envisager une démarche thérapeutique?

HOSPITALISATIONS DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH



3730 patients infectés par le VIH suivis de 1995 à 2000 à Baltimore USA



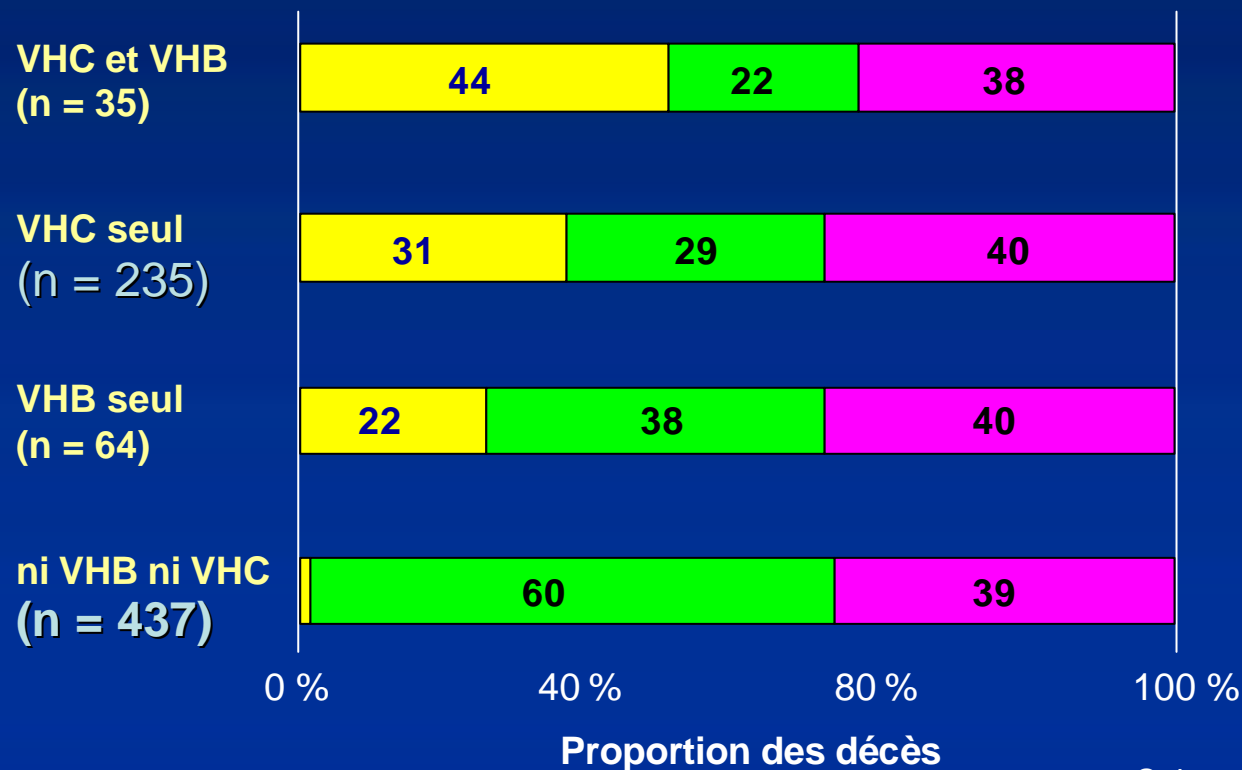
Gebo K, *JAIDS*, 2003

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?

MORTALITE D'ORIGINE HEPATIQUE DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH

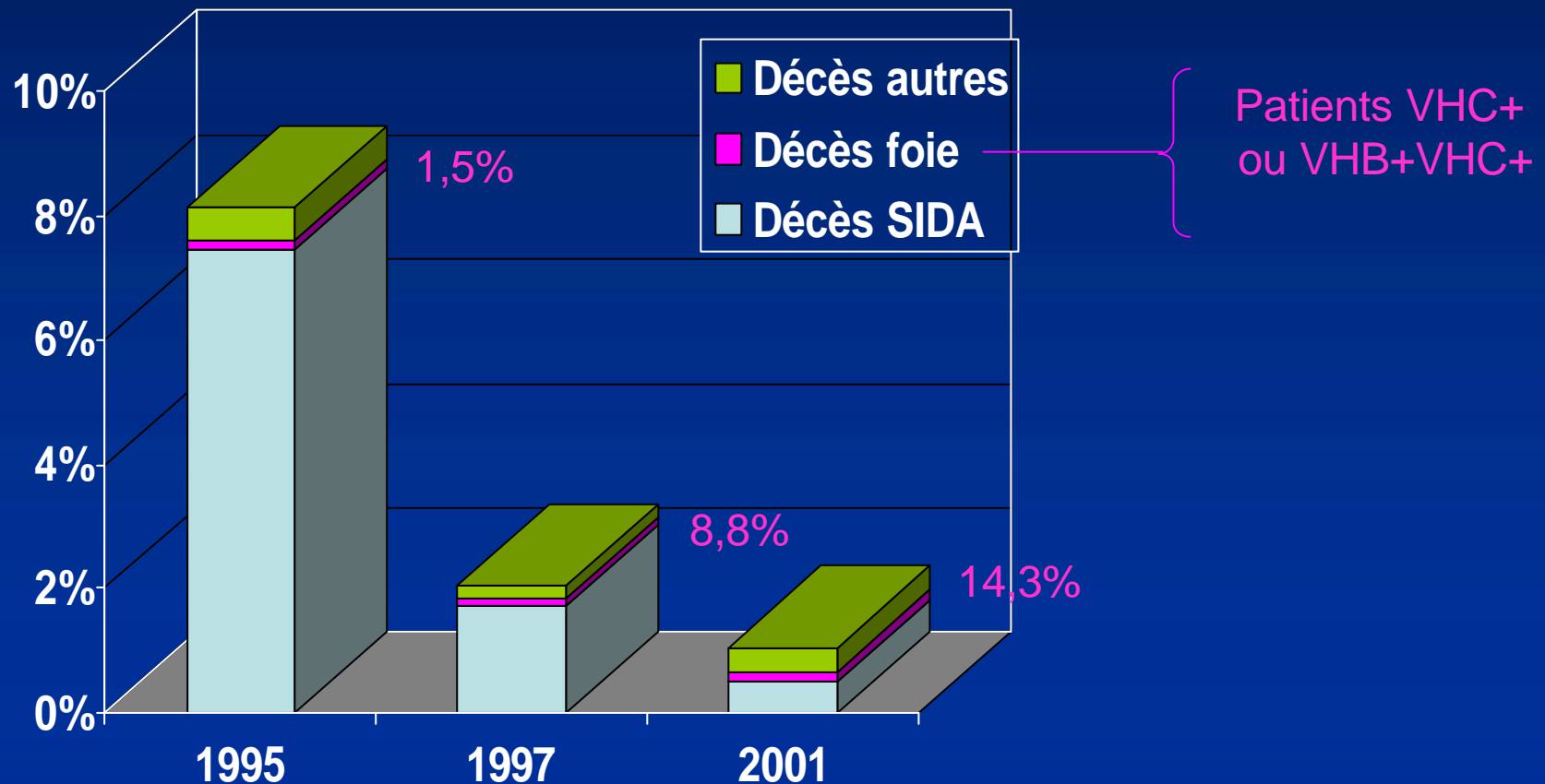
	Avant l'ère des AP		Depuis les AP	
Puoti et al, ¹ Italie	1987	13%	1996	35%
Bica et al, ² USA	1991	11.5%	1998–99	50%
Soriano et al, ^{3,4} Espagne	1991–95	4.8%	2000	45%
Cacoub et al, ⁵ France	1995	1.5%	2001	14.3%
Lewden et al, ⁶ France	-	-	2000	10%

1. Puoti M, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000. 2. Bica I, et al. Clin Infect Dis. 2001 3. Soriano V, et al. J Hepatol. 1999. 4. Soriano V, et al. Clin Infect Dis. 2001 . 5. Cacoub P, et al. Clin Infect Dis. 2001. 6. Lewden, et al. CROI 2002.

Pourquoi envisager une démarche thérapeutique?

MORTALITE D'ORIGINE HEPATIQUE DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH

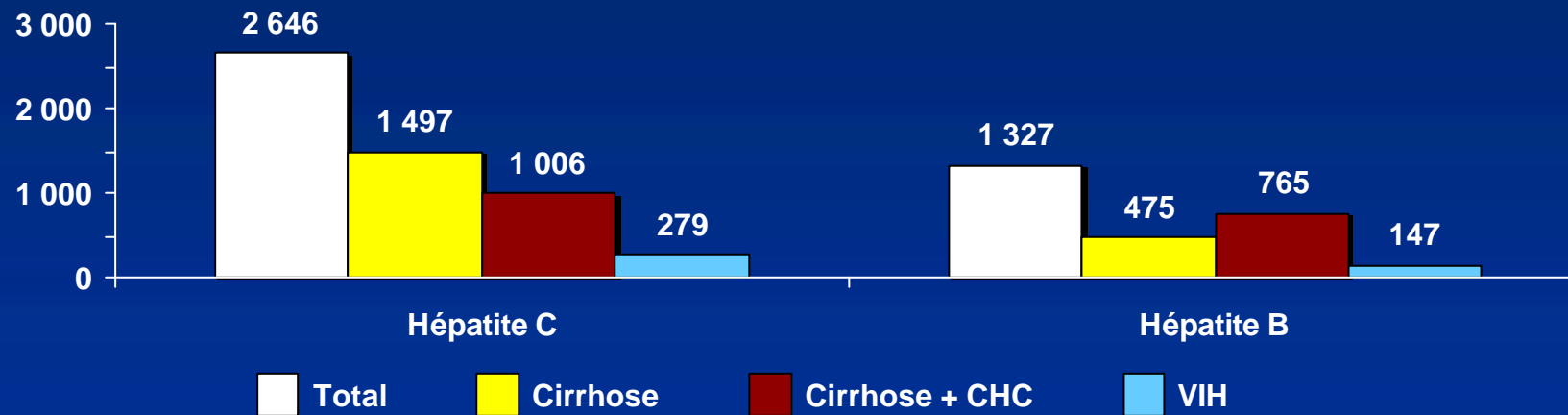
Étude MORTAVIC *Rosenthal, AIDS, 2003*



Mortalité des hépatites B et C en France : rôle de l'infection VIH

- Analyse de 531 071 certificats de décès en 2001 en France
 - 34 839 décès avec VHB, VHC, hépatite, maladie du foie, complication de la cirrhose, infection bactérienne VIH, ou transplantation
 - 999 tirés au sort, questionnaire envoyé au praticien : 78,5 % remplis et analysés

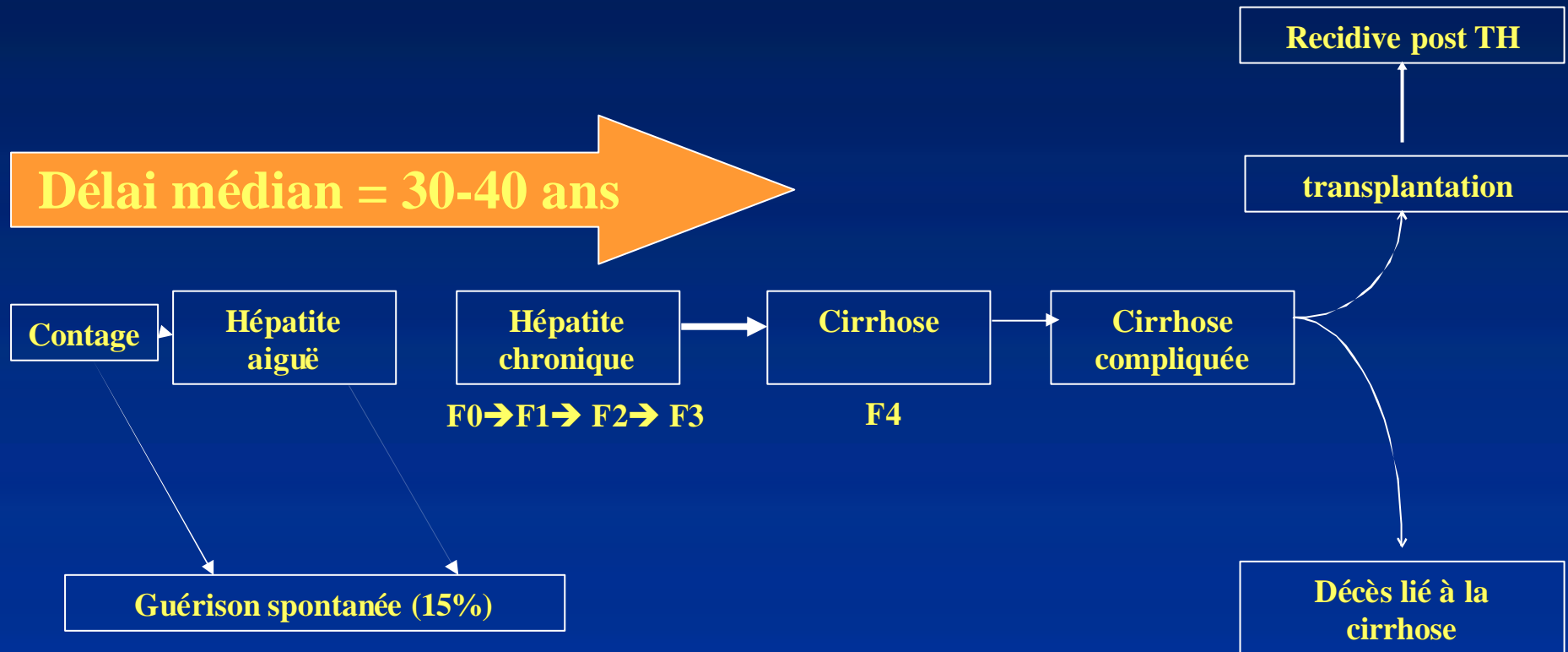
Estimation du nombre de décès attribués au VHC ou au VHB en 2001



- 15 % des décès par hépatite virale sont associés à une infection VIH
- Les malades VIH+ sont plus jeunes au moment du décès (41 ans contre 70 ans en moyenne)
- La majorité de ces malades n'était pas traitée

Pourquoi envisager une démarche thérapeutique?

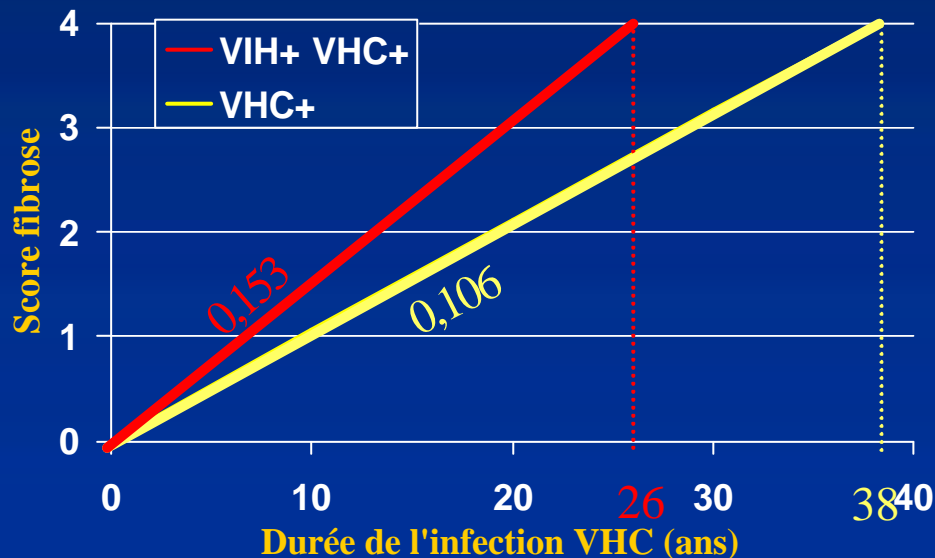
Histoire naturelle de l'hépatite C



Pourquoi envisager une démarche thérapeutique?

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

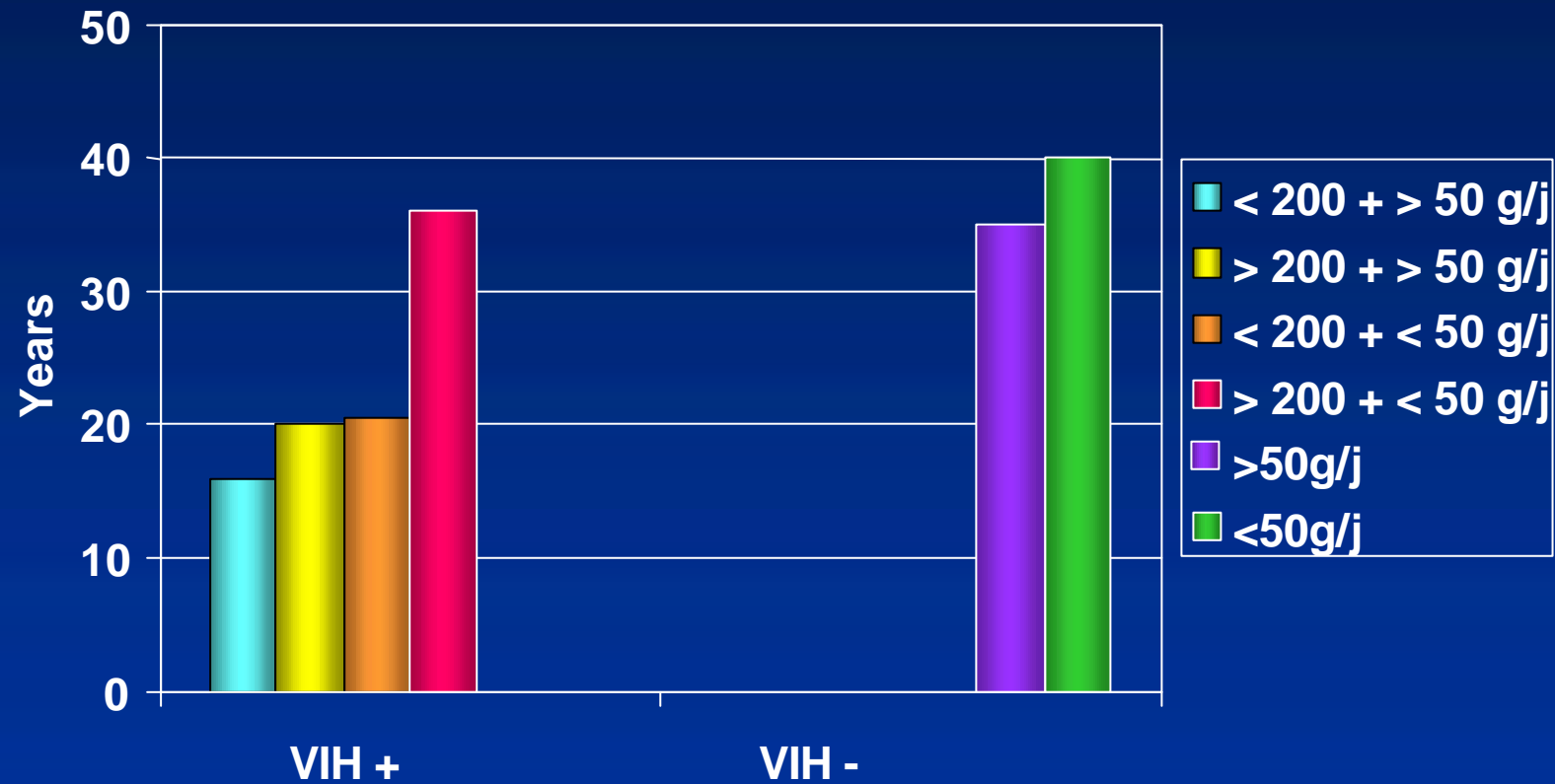
- 122 patients VIH+VHC+ appariés à 122 patients VHC+
- Taux de progression de fibrose = $\frac{\text{degré de fibrose}}{\text{durée infection VHC}}$



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

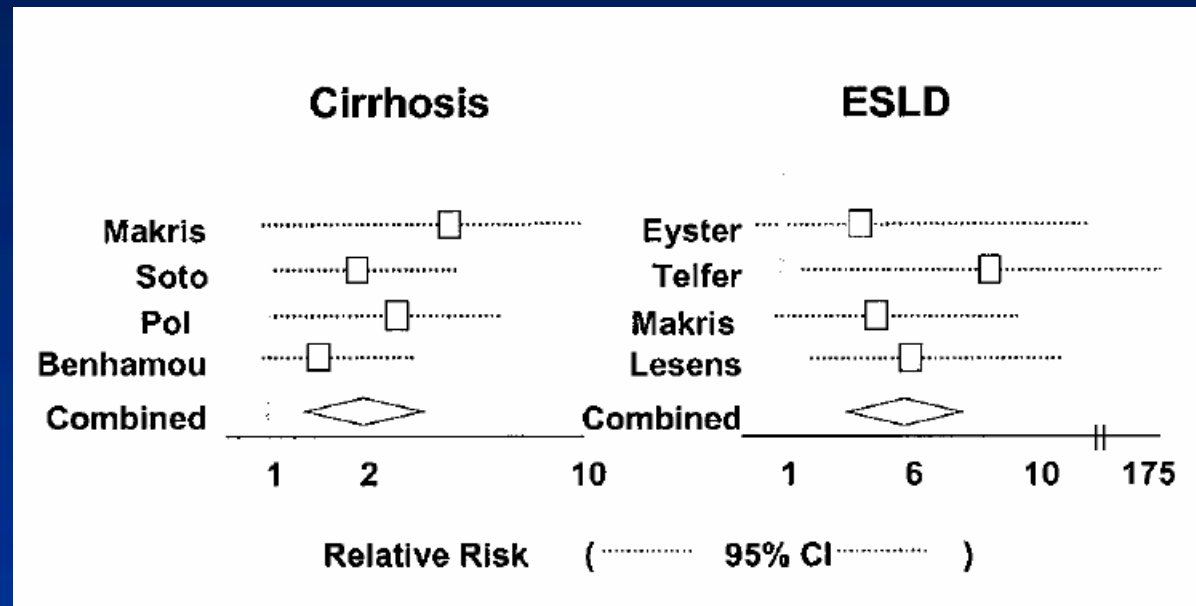
Pourquoi envisager une démarche thérapeutique?

Impact de l'alcool et du taux de CD4+ sur la progression de la cirrhose



Pourquoi envisager une démarche thérapeutique?

Impact de l'infection VIH sur la progression de la maladie hépatique

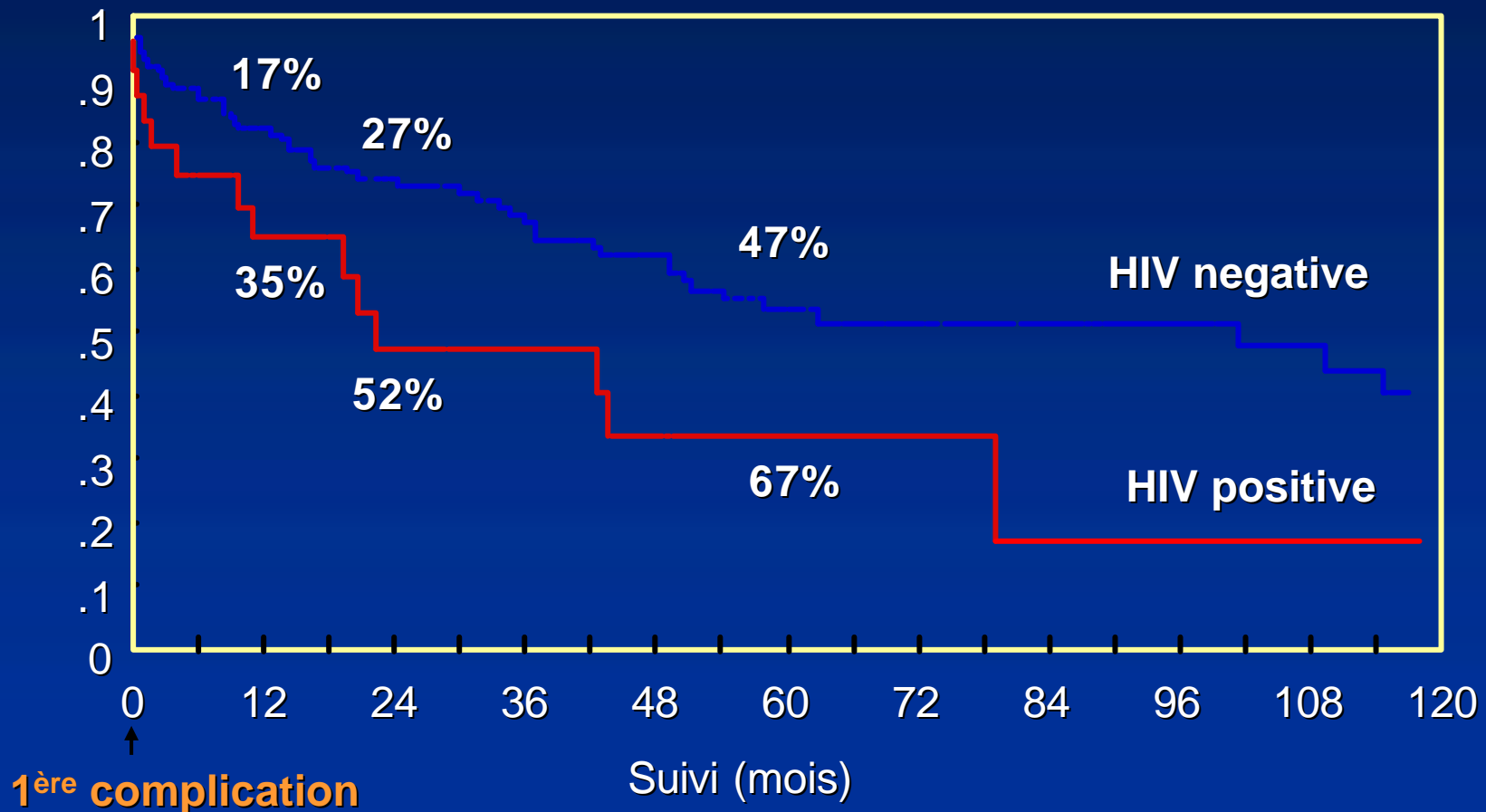


Pourquoi envisager une démarche thérapeutique?

Impact de l'infection par le VIH sur la survie des patients après première décompensation d'une cirrhose C

Taux cumulé de survie

p<0.01

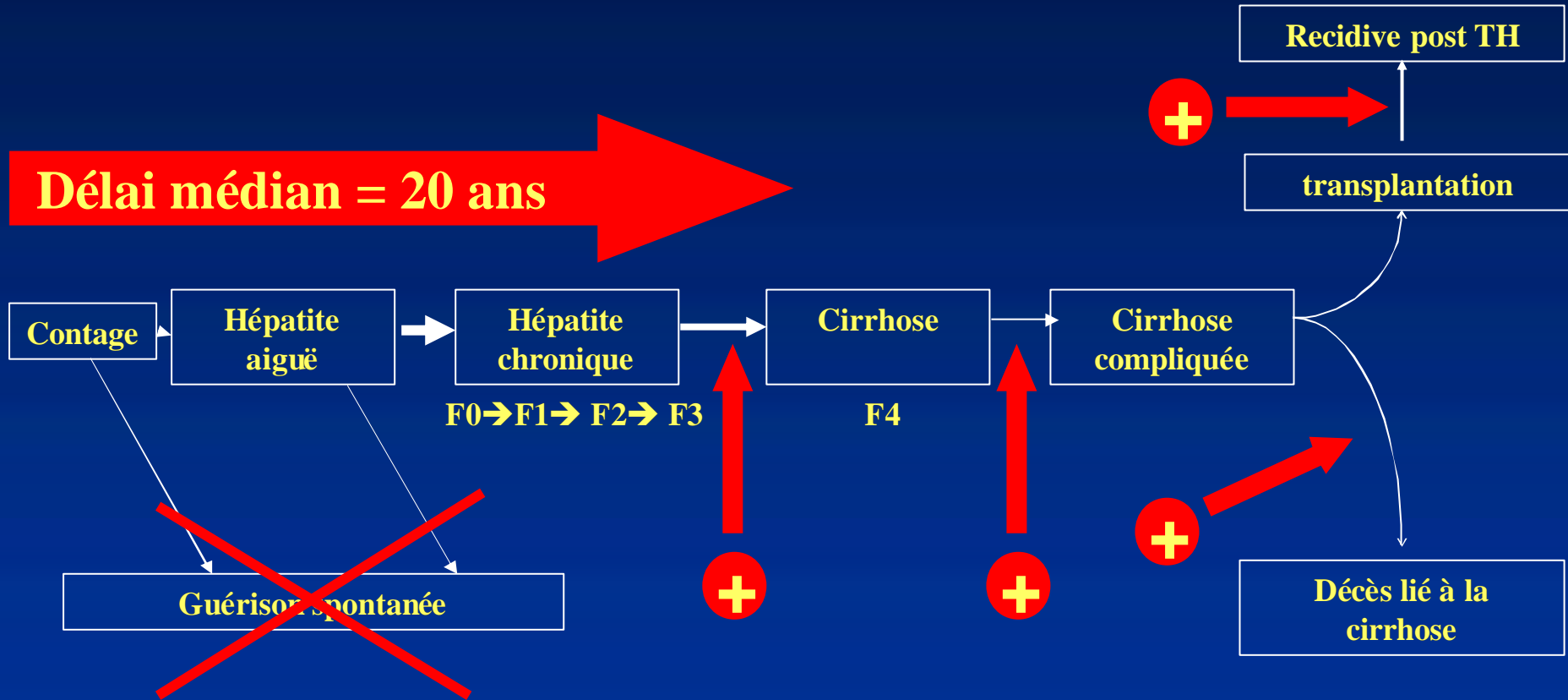


1^{ère} complication

Di Martino et al., AASLD 2001

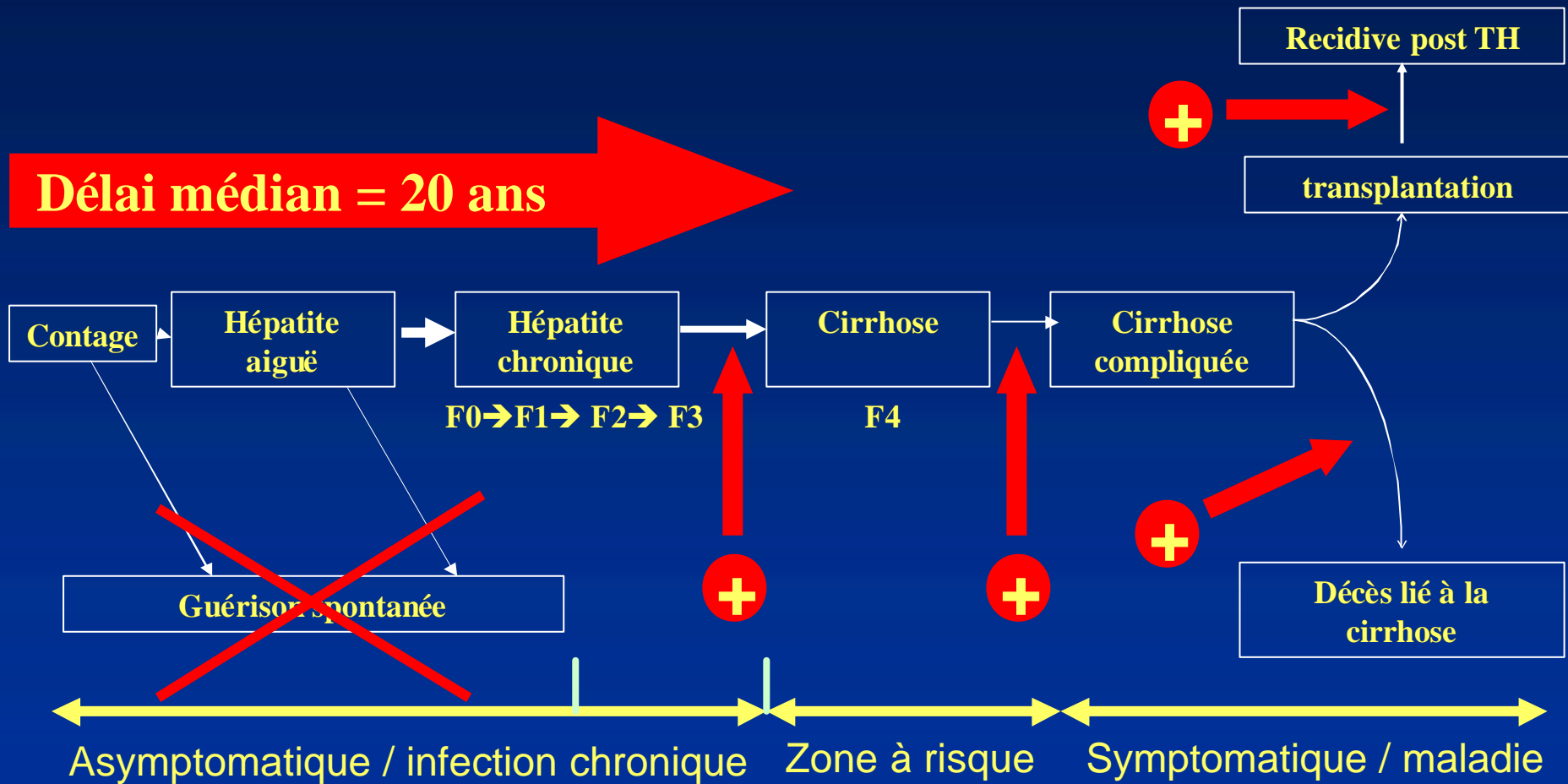
Pourquoi envisager une démarche thérapeutique?

Histoire naturelle de l'hépatite C chez les sujets VIH positifs



Pourquoi envisager une démarche thérapeutique?

Histoire naturelle de l'hépatite C chez les sujets VIH positifs



Pourquoi évaluer la fibrose hépatique ?

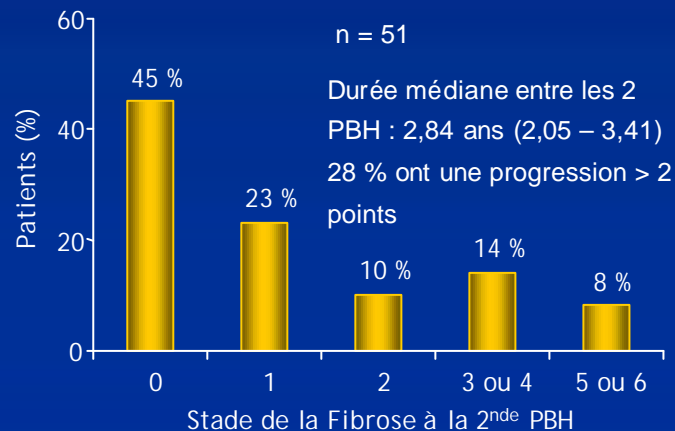
- **Quoi**

- Fibrose = un des éléments intermédiaires caractérisant l'évolution de l'infection chronique VHB / VHC
- Critères principaux = morbidité, mortalité

- **Pour quoi**

- déterminer la sévérité des lésions hépatiques à un temps donné afin de
 - mettre en route un traitement (F0-F1 vs F2-F4)
 - enclencher des mesures de surveillance spécifique (F0-F3 vs F4)
- suivre l'évolution par des réévaluations régulières

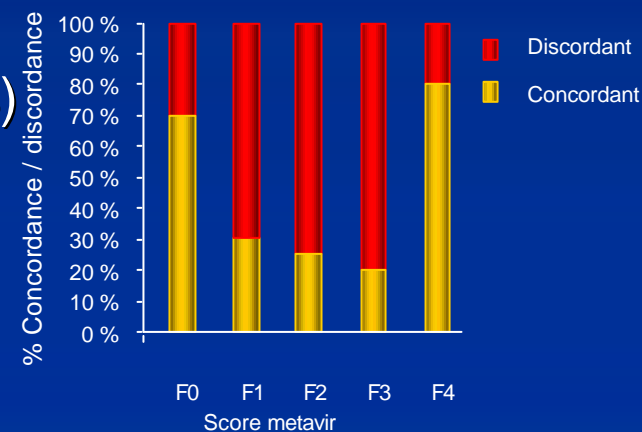
Evolution du score de la Fibrose (Ishak) chez les patients sans fibrose ou avec fibrose minime à la 1^{ère} PBH



Sulkowski MS et al.
12th CROI
(Abstract #: P-172).

Comment évaluer la fibrose hépatique ?

- Avantages:
 - méthode la plus validée
 - permettant de rechercher pathologies associées
 - stéatose / stéato-hépatite / hépatotoxicité / ...
- Inconvénients:
 - Coûteuse, invasive: morbidité (0,3-0,6%), mortalité (0,05%)
 - Echantillon de la PBH = moins de 1/ 50 000 du foie
 - Evaluation incorrecte du stade : 10-20 % des cas
 - Fonction de :
 - Largueur PBH : 20 mm optimal (16 %)
 - Nombre de biopsies effectuées
 - Type d'aiguille utilisée
 - Cause de l'atteinte hépatique



Comment évaluer la fibrose hépatique ?

ELASTOMETRIE (Fibroscan*)

– 72 patients co-infectés VIH-VHC



	F2F3F4 vs F0F1	F0-3 vs F4
AUROC	0,72 (0,6-0,84)	0,97 (0,94-1)
Construction		
Valeur seuil (kPa)	4,5	11,8
Sensibilité	93,2 (81,3-98,6)	100 (80,5-100)
Spécificité	17,9 (6,1-36,9)	93,2 (82,4-98)
Validation		
Valeur seuil (kPa)	4,5	11,8
Sensibilité	93,2 (81,3-98,6)	100 (80,5-100)
Spécificité	10,7 (2,3-28,2)	92,7 (82,4-98)

Comment évaluer la fibrose hépatique ?

Tests non-invasifs biologiques de fibrose actuels

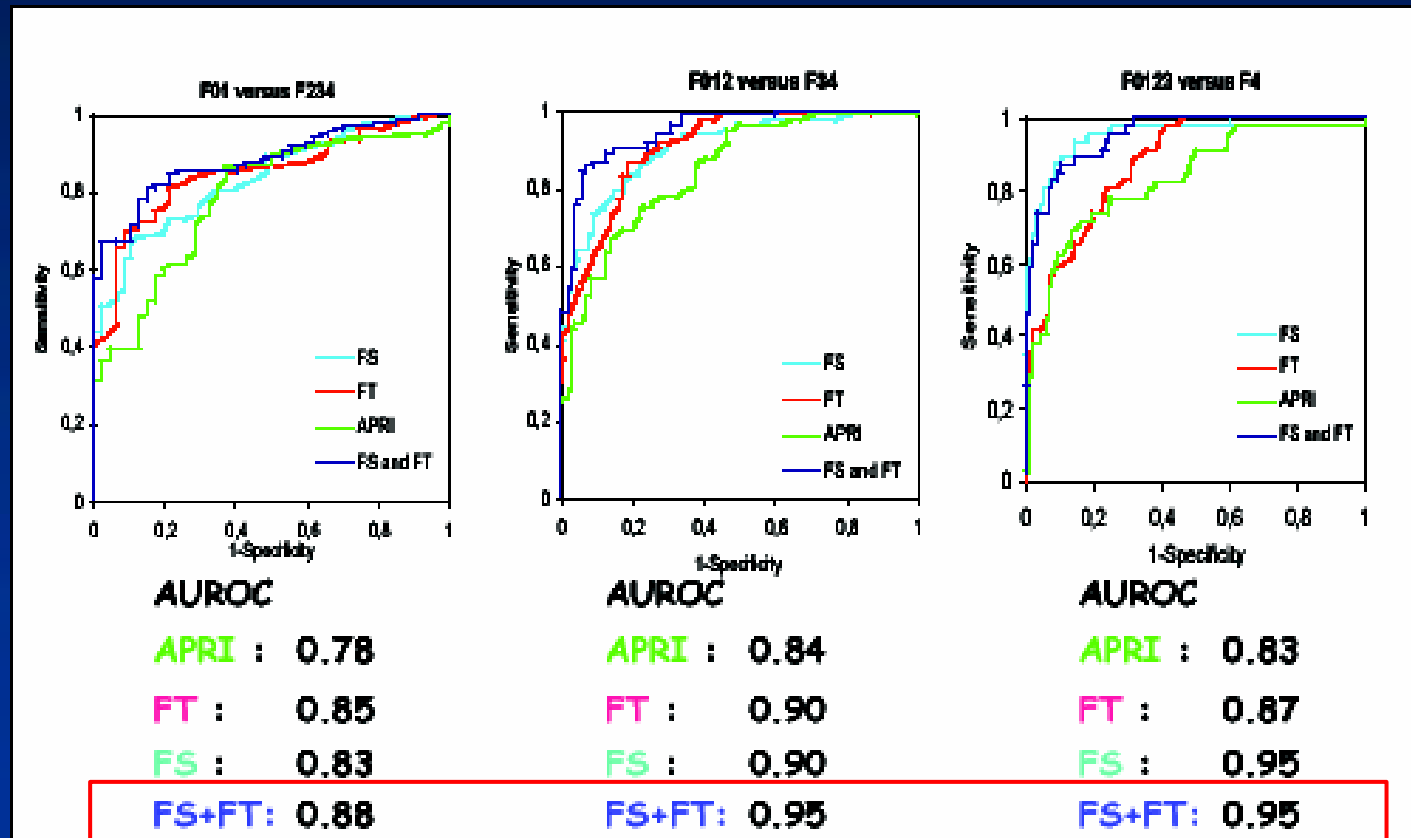
System	N	Fibrose	AUROC	Sens	Spec	VPP	VPN
ELF	1021	Scheur ≥ 3	0,80	90 %	41 %	99 %	92 %
APRI	192	Ishak ≥ 3	0,88	41 %	95 %	88 %	64 %
Forns	476	MTV > 2	0,86	94 %	51 %	40 %	96 %
Fibro Test	134	MTV > 2	0,87	87 %	59 %	63 %	85 %
FibroSpect	402	MTV > 2	0,83	77 %	73 %	74 %	76 %
SHASTA HIV	95	Ishak > 3	0,87	88 %	72 %	55 %	94 %
FIB-4 VIH	832	Ishak 0-1 Ishak 2-3 Ishak 4-6	0,76	70 %	90 % 97 %	65 %	

+ Fibromètre, Hepascore, ...

Comment évaluer la fibrose hépatique ?

Tests non-invasifs combinés

- Mono-infectés



Comment évaluer la fibrose hépatique ?

En pratique

Rapport Yeni 2006

Evaluation de la fibrose

Test biologique + élastométrie (BIIa)

Concordants

Discordants (AIII)

Ininterprétables (BIIa)

Comorbidité associée (BIIa)

Si cirrhose:

- * gastroscopie / an ou 2 ans
- * échographie/4 mois
- * AFP + Child

Si influence décision thérapeutique (AIII)

PBH

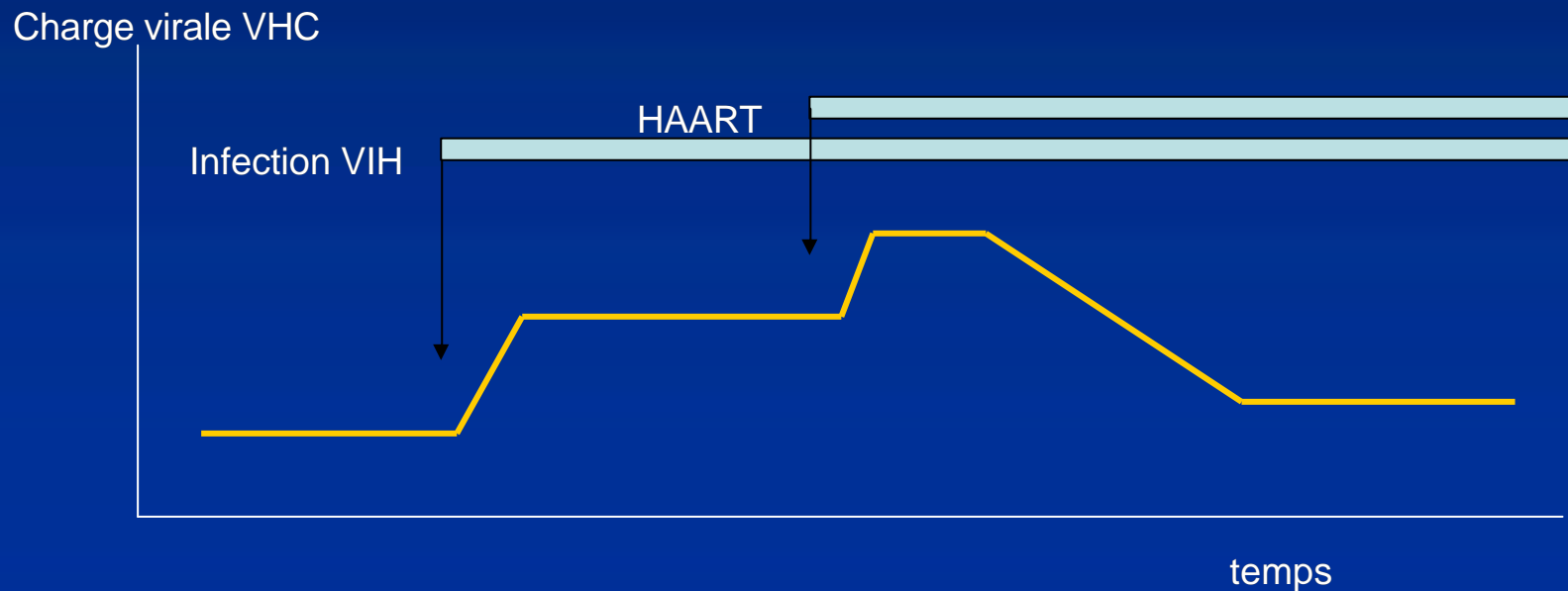
Nécessité d'études pour évaluer cette stratégie chez patients co-infectés (AIII)



Intérêt du traitement antirétroviral?

INTERET VIROLOGIQUE = INSIGNIFIANT

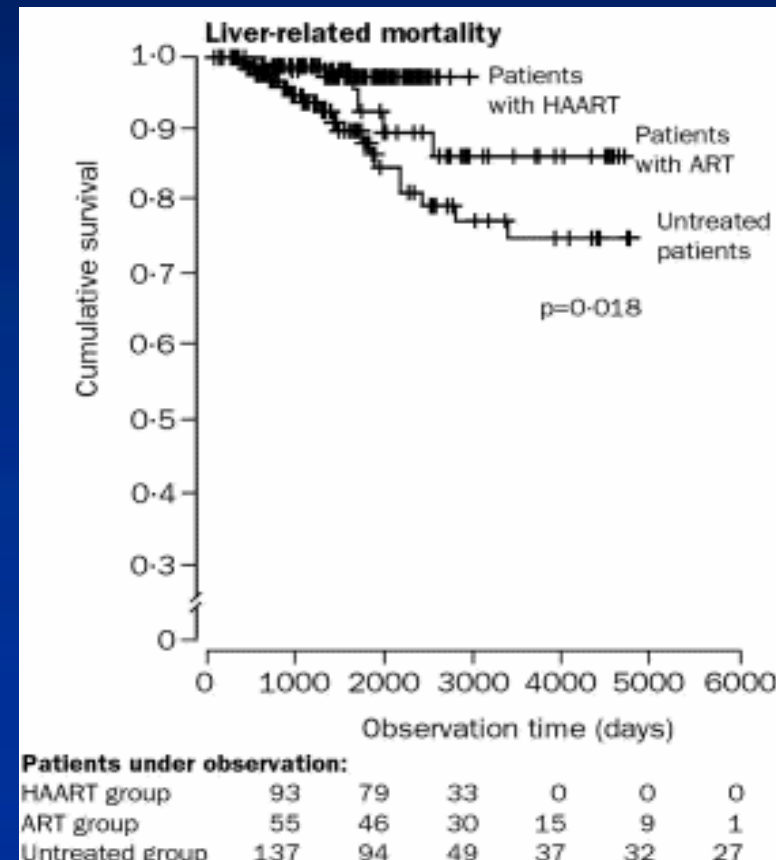
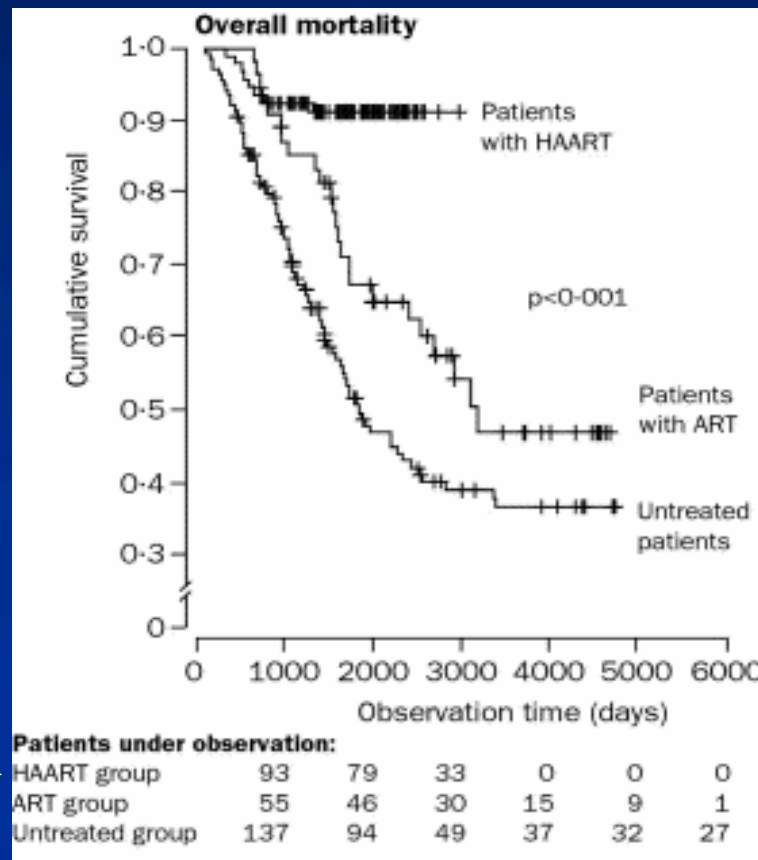
- petite aggravation transitoire sans modification significative par la suite de la réplication du VHC - quelques rares cas de négativation



Intérêt du traitement antirétroviral?

MORTALITE D'ORIGINE HEPATIQUE DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH

- Cohorte allemande *Qurishi et al, Lancet, 2003*
- 285 patients coinfectés VIH VHC suivis de 1990 à 2002



Mortalité
totale
(/100 pa)

1,82

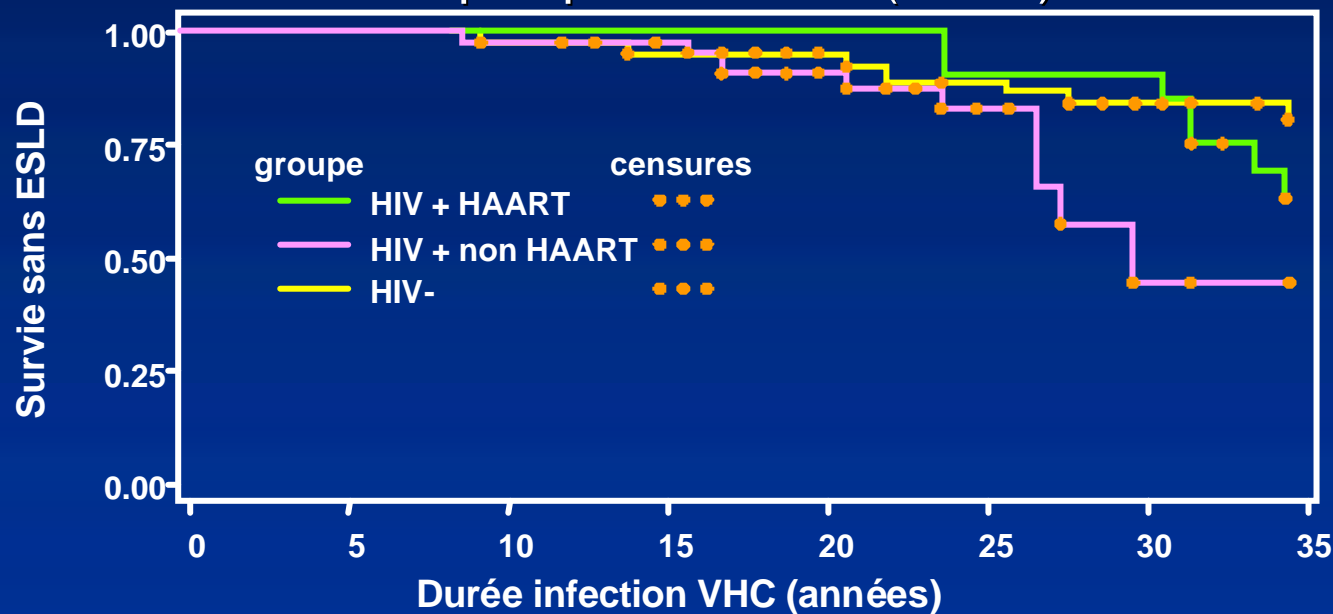
3,31

7,18

Intérêt du traitement antirétroviral?

MORBIDITE HEPATIQUE DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH

- 157 patients hémophiles VHC+ (dont 82 VIH+) suivis prospectivement depuis 1978
- Survie sans affection hépatique terminale (ESLD) :



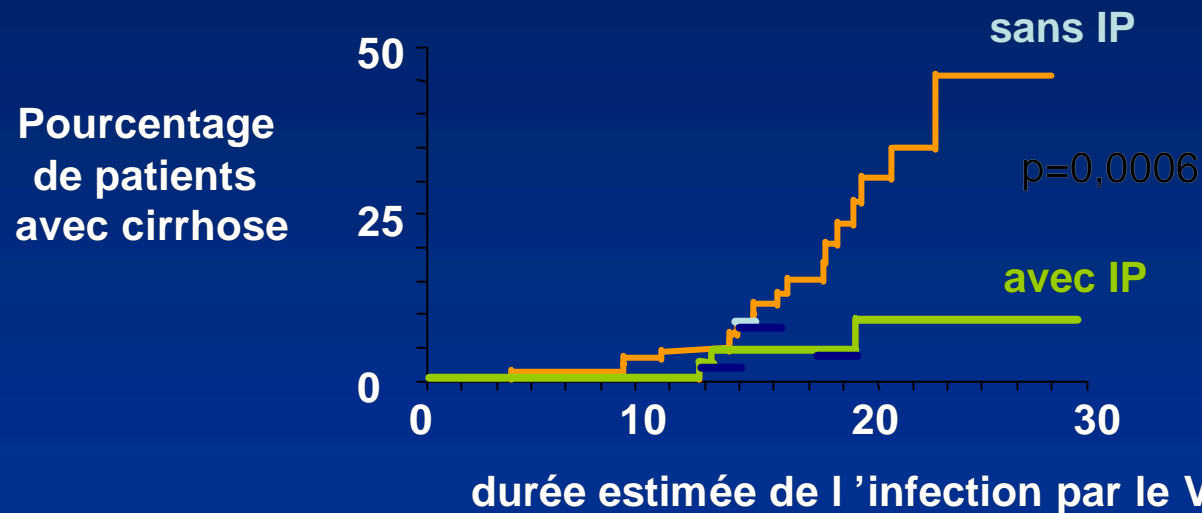
- **Conclusion** : survie sans ESLD des patients VIH-VHC sous HAART équivalente à celle des mono-infectés VIH

Intérêt du traitement antirétroviral?

- Bénéfice histologique – quelle molécule?

- 2 études retrouvant un rôle positif des IP et/ou négatif de la névirapine

Macias et al. AIDS 2004



Benhamou et al. Hepatology 2001

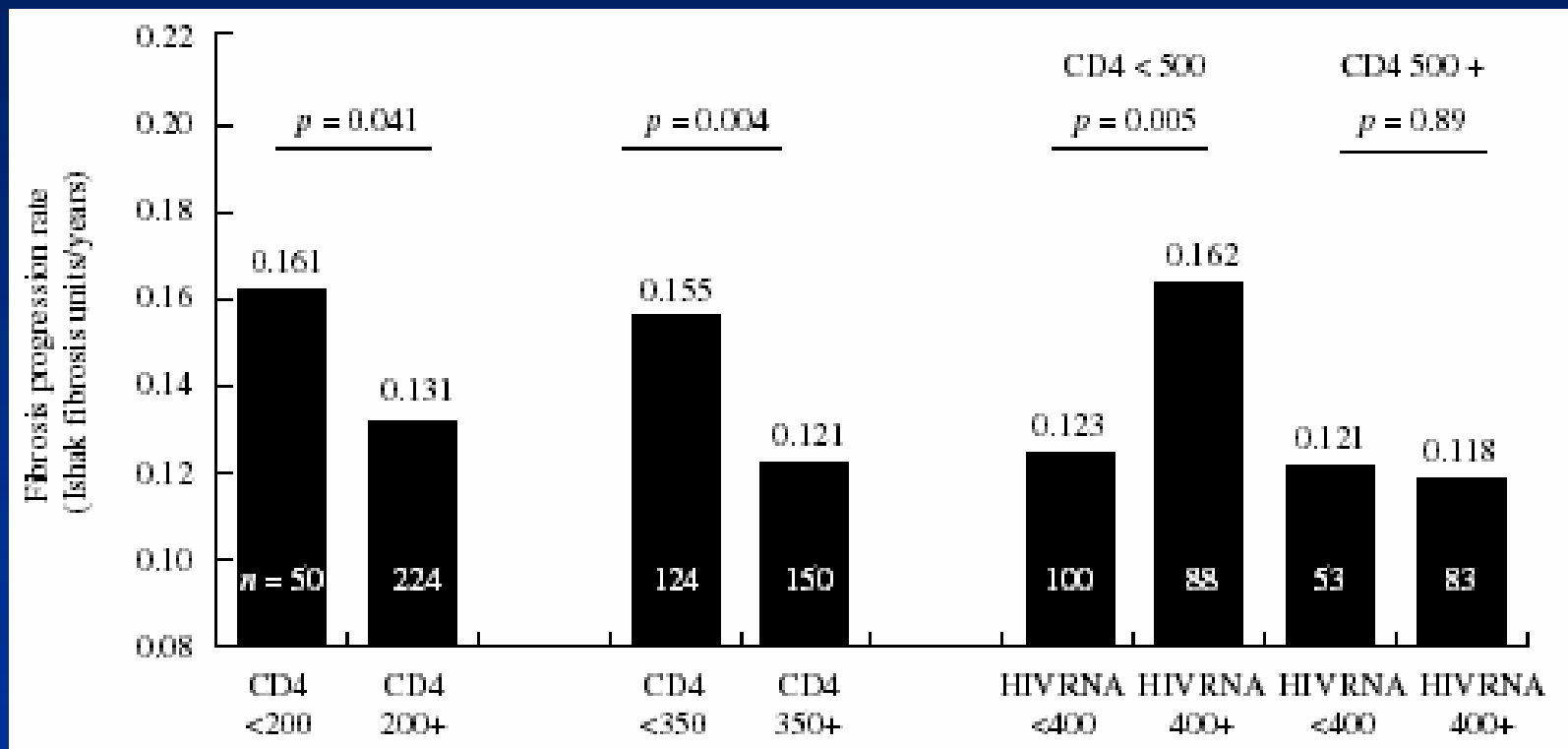
- 2 études n'individualisant pas de sur-risque lié à une classe/molécule particulière

Martin Carbonero et al. CID 2004

Mehta et al. Hepatology 2005

Intérêt du traitement antirétroviral?

- Impact du traitement antirétroviral et de la réponse au traitement antirétroviral +++



Cytolyse, VHC, VIH et traitement antirétroviral

– Hépatotoxicité (14 études de cohorte)

Rodriguez-Rosado, AIDS, 1998

Gisolf, CID, 2000

Sulkowski, JAMA, 2000

Savès, AAC, 2000

Bonfanti, Biomed Pharmacother, 2001

Aceti, JAIDS, 2002

Puoti, JAIDS, 2003

John, AIDS, 1998

Puoti, JAIDS, 2000

Den Bricker, AIDS, 2000

Monforte, JAIDS, 2001

Nunez, JAIDS, 2001

Sulkowski, Hepatol, 2002

Livry, HIV Clin Trials, 2004

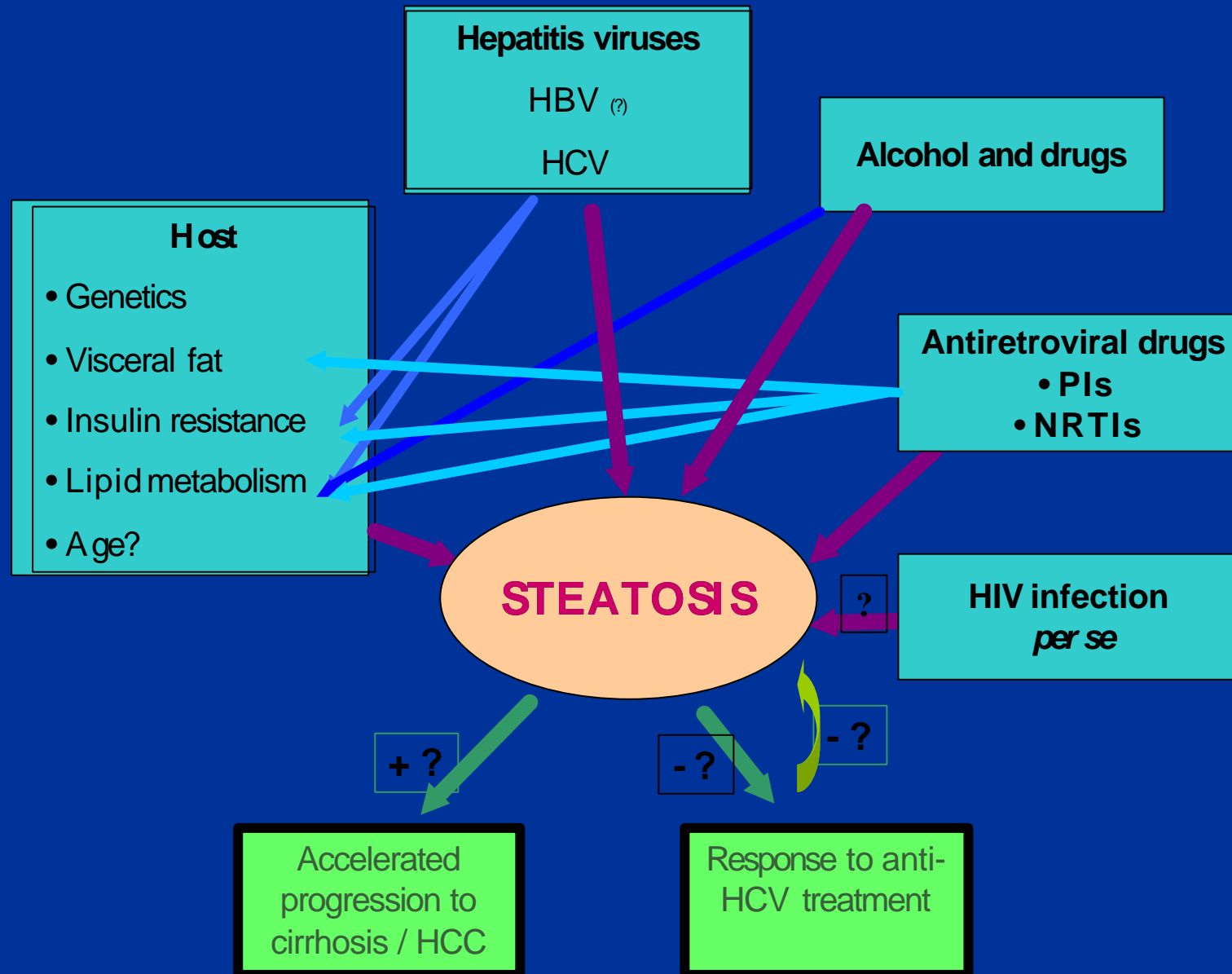
- Perturbation du bilan hépatique grade 3 ou 4 OMS
- Prévalence: de 2,2 à 17,7%
- FDR= VHC dans 11 études sur 14
- Terrain + important que l'antirétroviral lui même

Cooper, CID, 2002

Livry, HIV Clin Trials, 2004

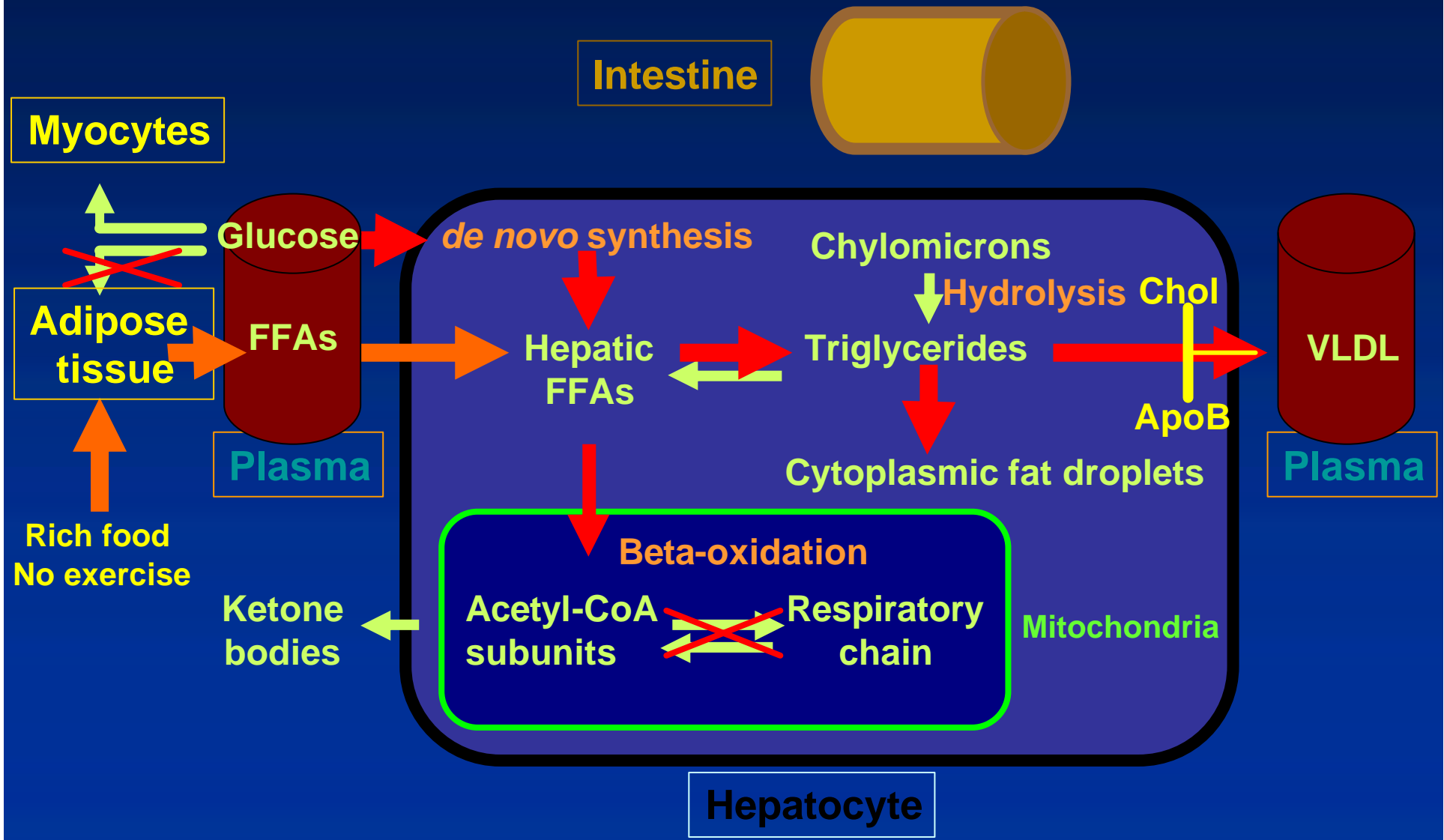
- Rôle de la restauration immunitaire?

Stéatose, VHC, VIH et traitement antirétroviral



Stéatose, VHC, VIH et traitement antirétroviral

Obesity and insulin resistance



Stéatose, VHC, VIH et traitement antirétroviral

VHC

- Steatosis > 30%: 8 – 24 % of the patients
- Factors associated with steatosis

- Causes?

- Obesity, insulin resistance (HCV?), dyslipidemia
- Mitochondrial impairment (genotype 1?)
- Direct cytopathogenic effect (genotype 3)

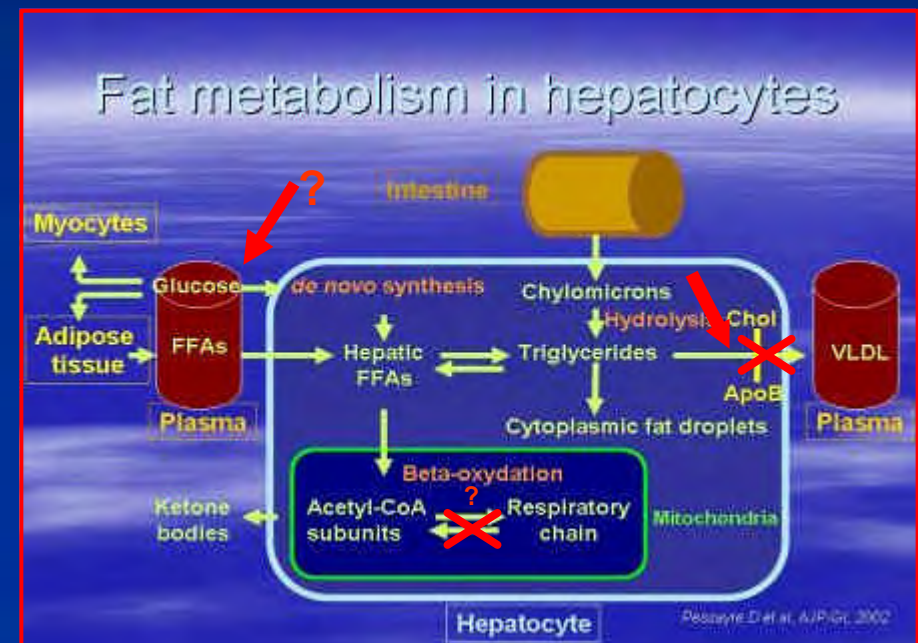
Castera et al, Gut, 2003

Wyatt J et al, J Clin Pathol, 2004

Patton et al, J Hepatol, 2004

- Consequences?

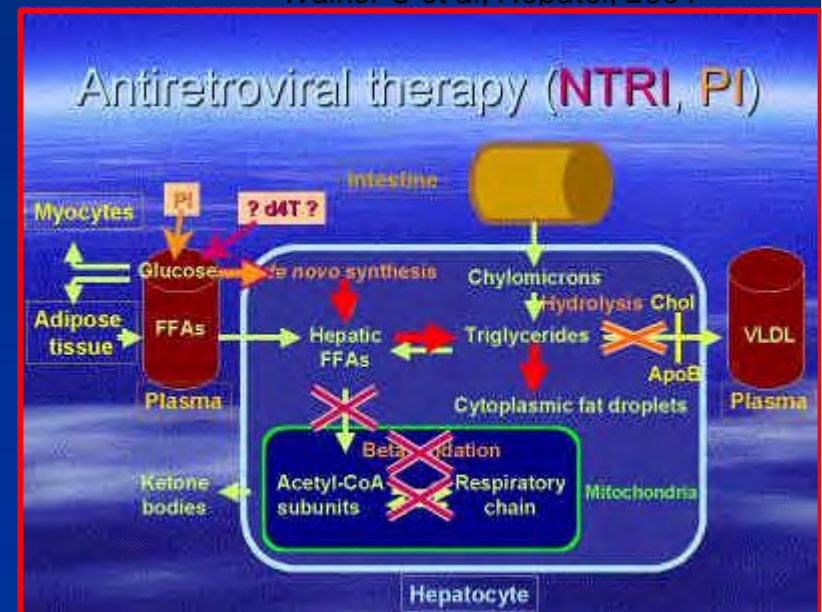
- Higher risk of advanced fibrosis?



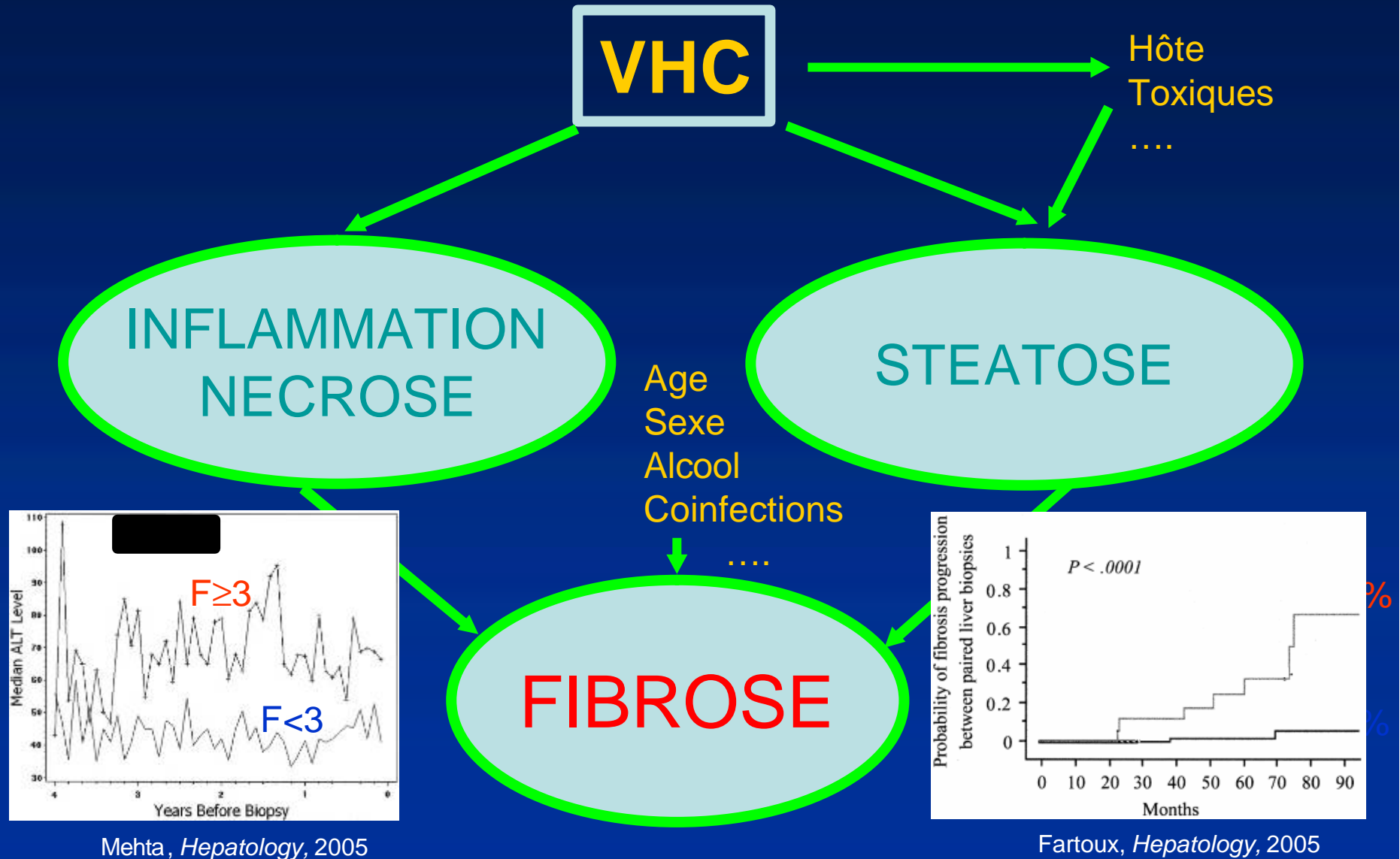
Stéatose, VHC, VIH et traitement antirétroviral

VIH

- Autopsy and biopsy studies in pre-treatment era:
 - steatosis prevalence: 30 to 50%
(Glasgow, Am J Clin Pathol, 1985 – Lebovics, Hepatol, 1985)
 - role of comorbidities
- Lipodystrophy syndrome
 - Lipoatrophy - NRTI - Mitochondrial dysfunction / liver steatosis
 - Inhibition of DNA polymerase gamma (inhibitory potency ddc>ddl>d4t >> 3TC>TDF>FTC>AZT>ABC)
Walker U et al, Hepatol, 2004
 - Results in an increase in oxidative stress
 - Central lipohypertrophy – PI – Metabolic syndrome
 - Insulin resistance
 - Interference with apo-B



Stéatose, VHC, VIH et traitement antirétroviral



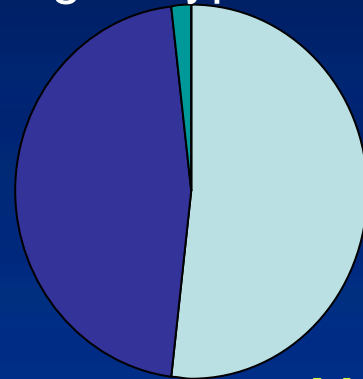
Stéatose, VHC, VIH et traitement antirétroviral

- **92 HIV-HCV +**

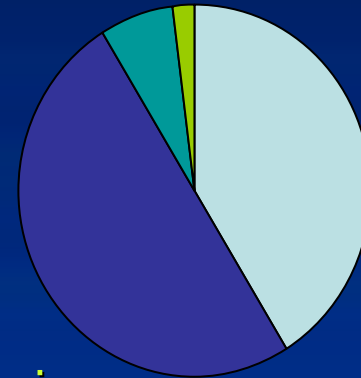
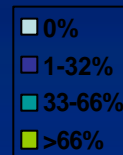
- 47 +/- 7 years
- BMI 25 +/- 4
- HCV genotype 3 =11%

- **372 HCV +**

- 49 +/- 7 years
- BMI 28 +/- 5
- HCV genotype 3 =15%



STEATOSIS



Multivariate analysis

- **HCV genotype 3a** (OR 4.74 95%CI: 2.09-10.9)
- **BMI** (OR 1.08 95%CI: 1.03-1.13)
- **Age** (OR 1.09 95%CI: 1.03-1.15)

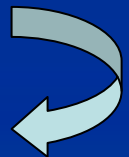


Quelle est la signification des transaminases toujours normales ?

- 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)

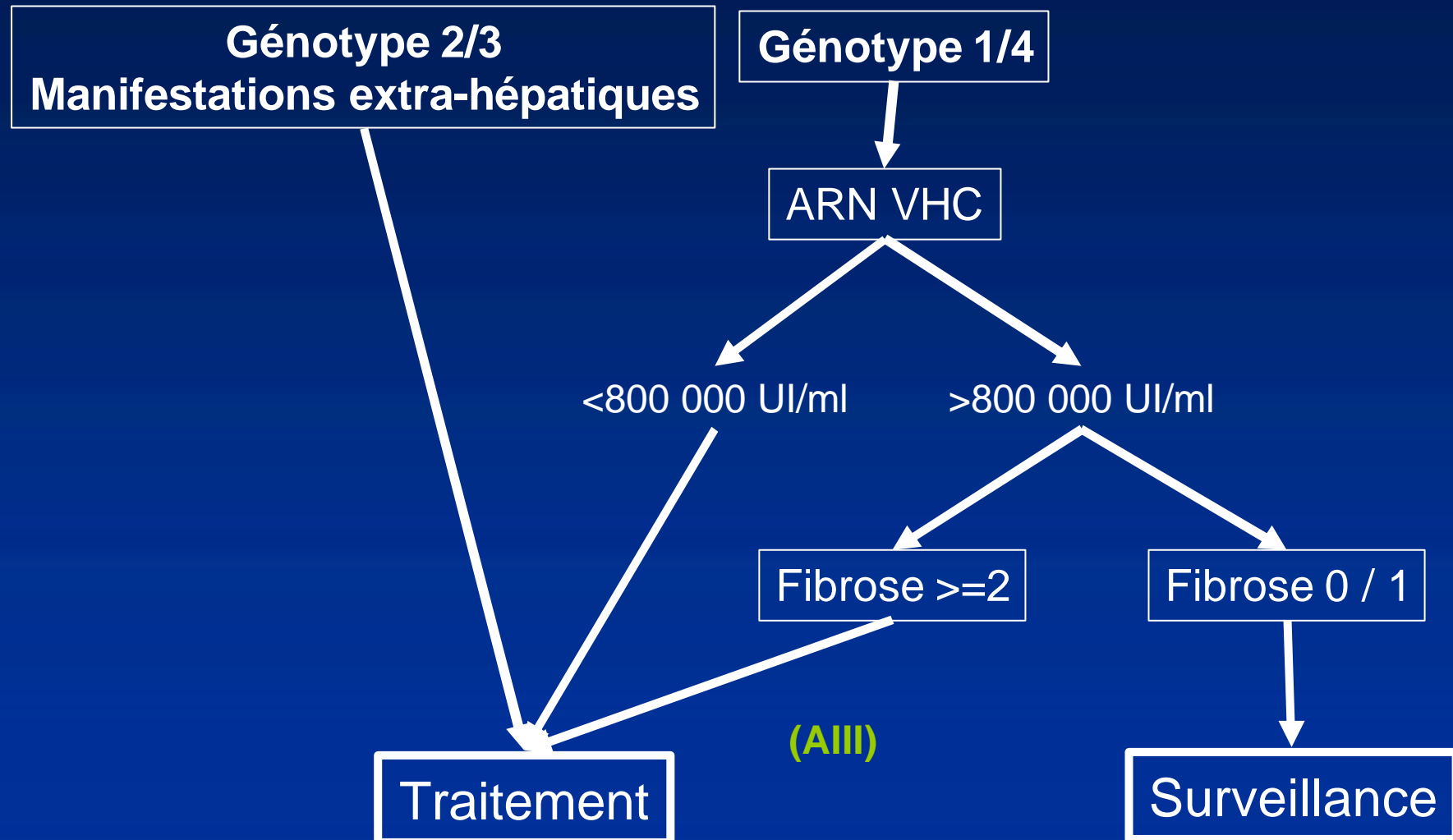
Uberti-Foppa *et al.*, JAIDS, 2006
Sanchez-Conde *et al.*, CID 2006
Fonquernie *et al.*, HIV Med 2004

1^{ère} Conférence de consensus européenne sur le traitement des hépatites chroniques B et C chez les patients co-infectés par le VIH



Quelles indications du traitement anti-VHC ?

Rapport Yeni 2006



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/mm³) ?

Quelles modalités du traitement anti-VHC ?

- Traitement de choix : **Peg-IFNa + RBV**
- Doses :
 - Peg-IFN-alfa 2a = 180 µg/semaine,
ou Peg-IFN-alfa 2b = 1,5 µg/kg/semaine
 - RBV :
 - G 1 et 4: 1000 - 1200 mg/j (**AIIb**)
 - Pour tous les autres génotypes: 800 mg/jour (**AIIa**)
- 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

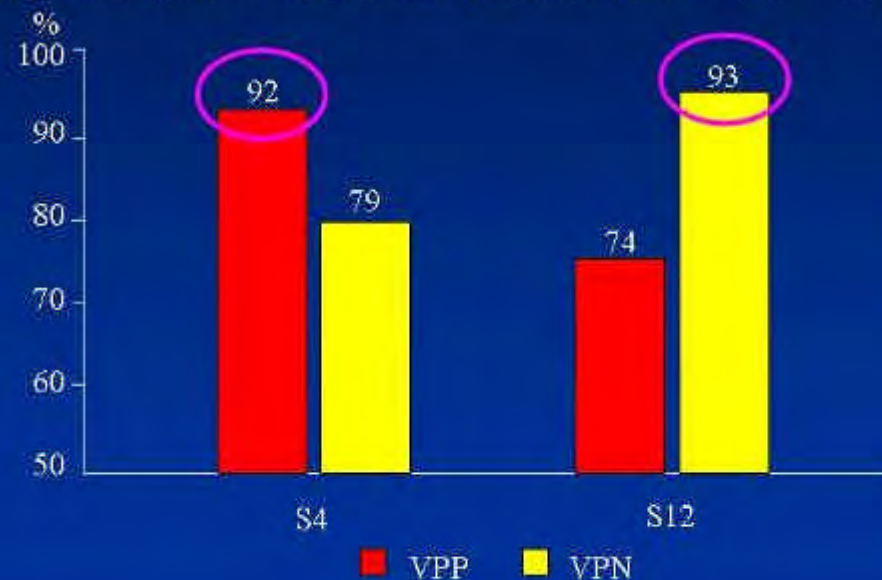
Quelles modalités du traitement anti-VHC ?

Rapport Yeni 2006

- **Durée de traitement quelque soit le génotype (BI) 48 semaines (si RV à S12)**

Réponse virologique S4 et S12 RIBAVIC

- Prédiction de la réponse virologique à S72 par la réponse virologique précoce (diminution de l'ARN VHC plasmatique $> 2 \log_{10}$ UI/ml) chez les patients poursuivant le traitement



Comparaison des résultats des essais thérapeutiques avec Peginterféron alpha-2a ou alpha-2b plus ribavirine (1)

	Torriani et al	Chung et al	Carrat et al
Nombre de patients	868	133	412
Pays	International	Etats-Unis	France
Schéma de l'essai	Peginterféron alpha-2a + ribavirine vs peginterféron alpha-2a + placebo vs 3 MU d'interféron alpha-2a 3/sem + ribavirine	Peginterféron alpha-2a + ribavirine vs 6/3 MU of interféron alpha-2a 3/sem + ribavirine*	Peginterféron alpha-2b + ribavirine vs 3 MU of interféron alpha-2b 3/sem + ribavirine
Dose d'interféron	Peginterféron alpha-2a, 180 µg 1/sem	Peginterféron alpha-2a, 180 µg 1/sem	Peginterféron alpha-2b, 1,5 µg/kg 1/sem
Dose de ribavirine	800 mg / jour	1000 mg / jour	800 mg / jour

Comparaison des résultats des essais thérapeutiques avec Peginterféron alpha-2a ou alpha-2b plus ribavirine (2)

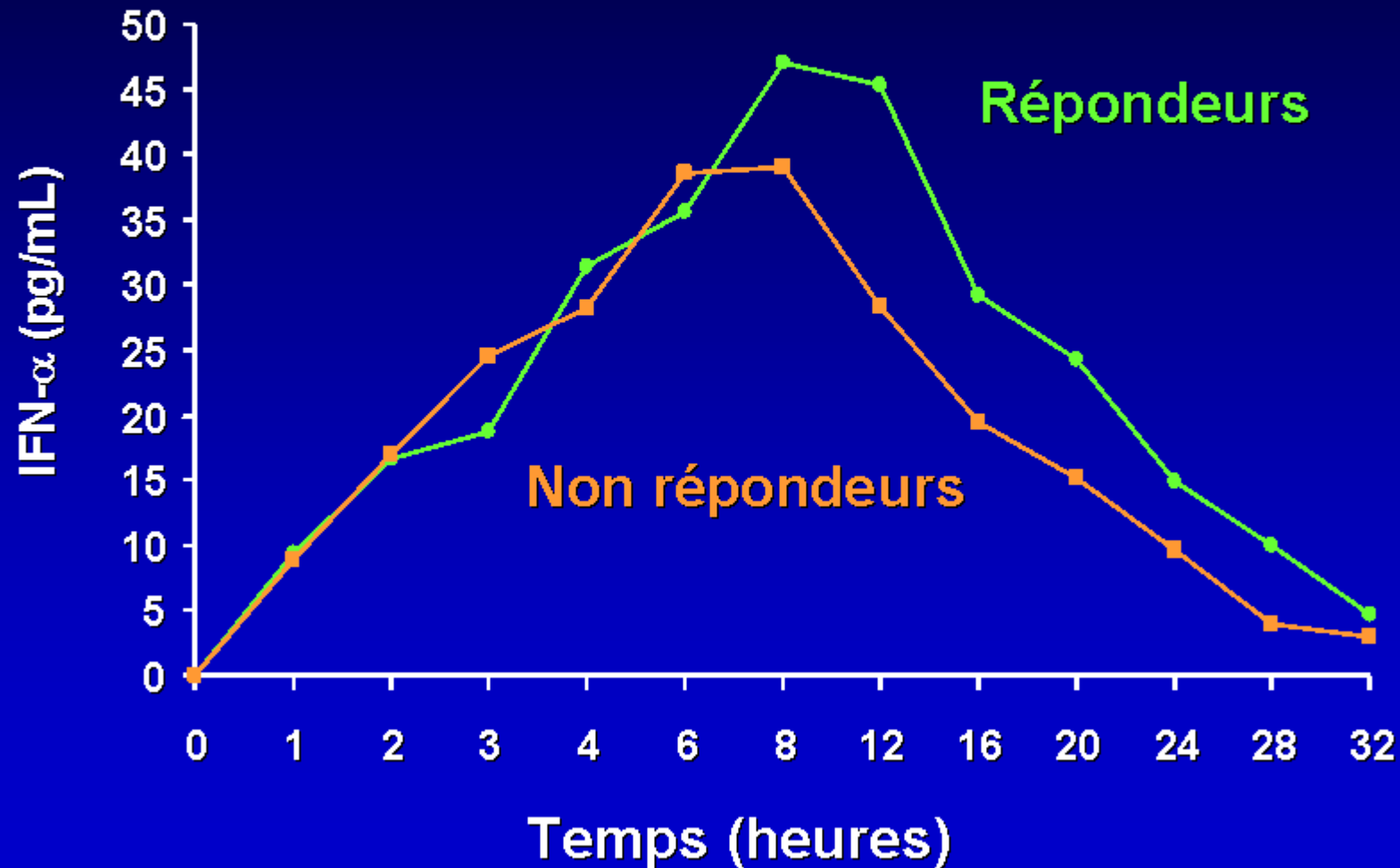
	Torriani et al	Chung et al	Carrat et al
Caractéristiques de base			
Race, %			
Blanc	79	48	93‡
Noir	11	33	NS
Autre	10	19	NS
Cirrhoses, %	14	10	39 (F3-F4)
ARN VHC, moyenne, UI/mL x 10 ⁶	5,8	6,2	8,5 (médiane)
Taux CD4, moyenne, 10 ⁶ /L	530	474	482
ARN VIH indétectable, %	60 (<50 copies/mL)	60 (<50 copies/mL)	67 (<400 copies/mL)

Comparaison des résultats des essais thérapeutiques avec Peginterféron alpha-2a ou alpha-2b plus ribavirine (3)

	Torriani et al	Chung et al	Carrat et al
Traitement antirétroviral, %	84	86	83
Traitement complet, %	61	88§	57
Réponse virologique soutenue, % Bras Peginterféron + ribavirine	40	27	27
Bras interféron standard	12	12	20
Bras Peginterféron + ribavirine patients génotype VHC 1	29	14	17
Bras Peginterféron + ribavirine patients génotype VHC 2 ou 3	62	73	44

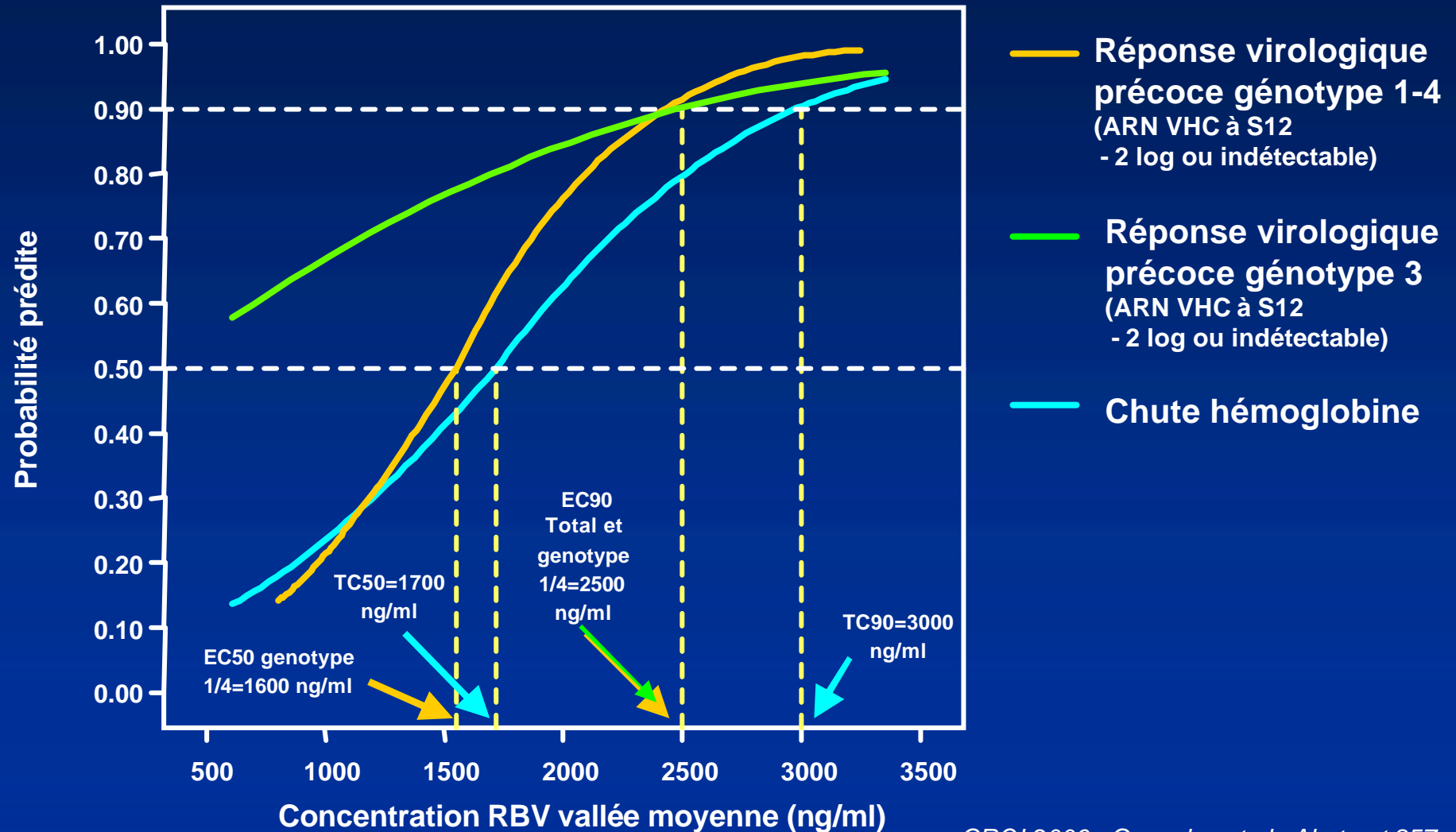
Comment optimiser le traitement antirétroviral?

Concentration sanguine d'IFN-alpha et réponse virologique



Comment optimiser le traitement antirétroviral?

Concentration sanguine de ribavirine et réponse virologique



Comment optimiser le traitement antirétroviral?

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 +++**

Comment optimiser le traitement antirétroviral?

EPO et hématokrite

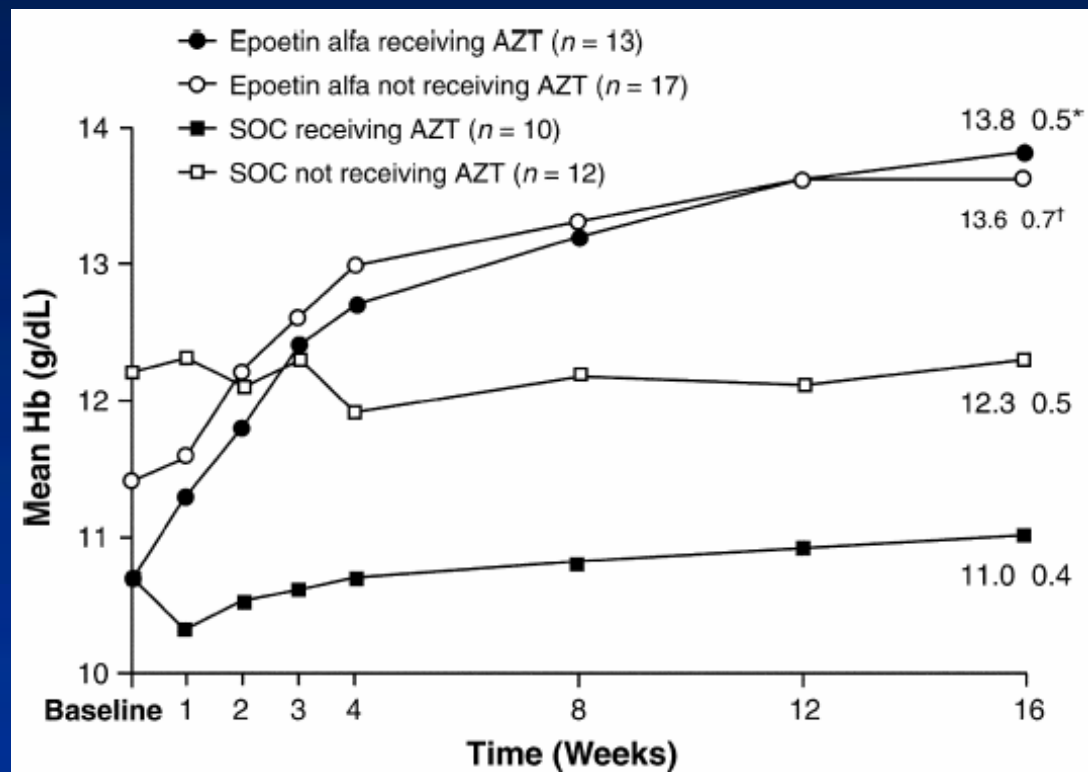


FIGURE 1. Hemoglobin (Hb) levels by treatment group stratified by zidovudine (AZT) treatment status (modified-intention-to-treat [MITT] population). * $P = 0.001$ versus standard of care (SOC) receiving AZT (analysis of covariance [ANCOVA]). † $P < 0.001$ versus SOC not receiving AZT (ANCOVA).

Comment optimiser le traitement antirétroviral?

- **Gestion des effets indésirables**
 - paracétamol (voire AINS) pour sd pseudo-grippal
 - EPO (anémie sévère)
 - G-CSF (neutropénie sévère)
 - antidépresseurs
 - opothérapie substitutive (hypothyroïdie) ou bêta-bloquants (hyperthyroïdie)
- **Mesures d'accompagnement +++**



Que faire en cas d'échec d'un traitement de 1ère ligne?

Rapport Yeni 2006

- 3 cas de figures:

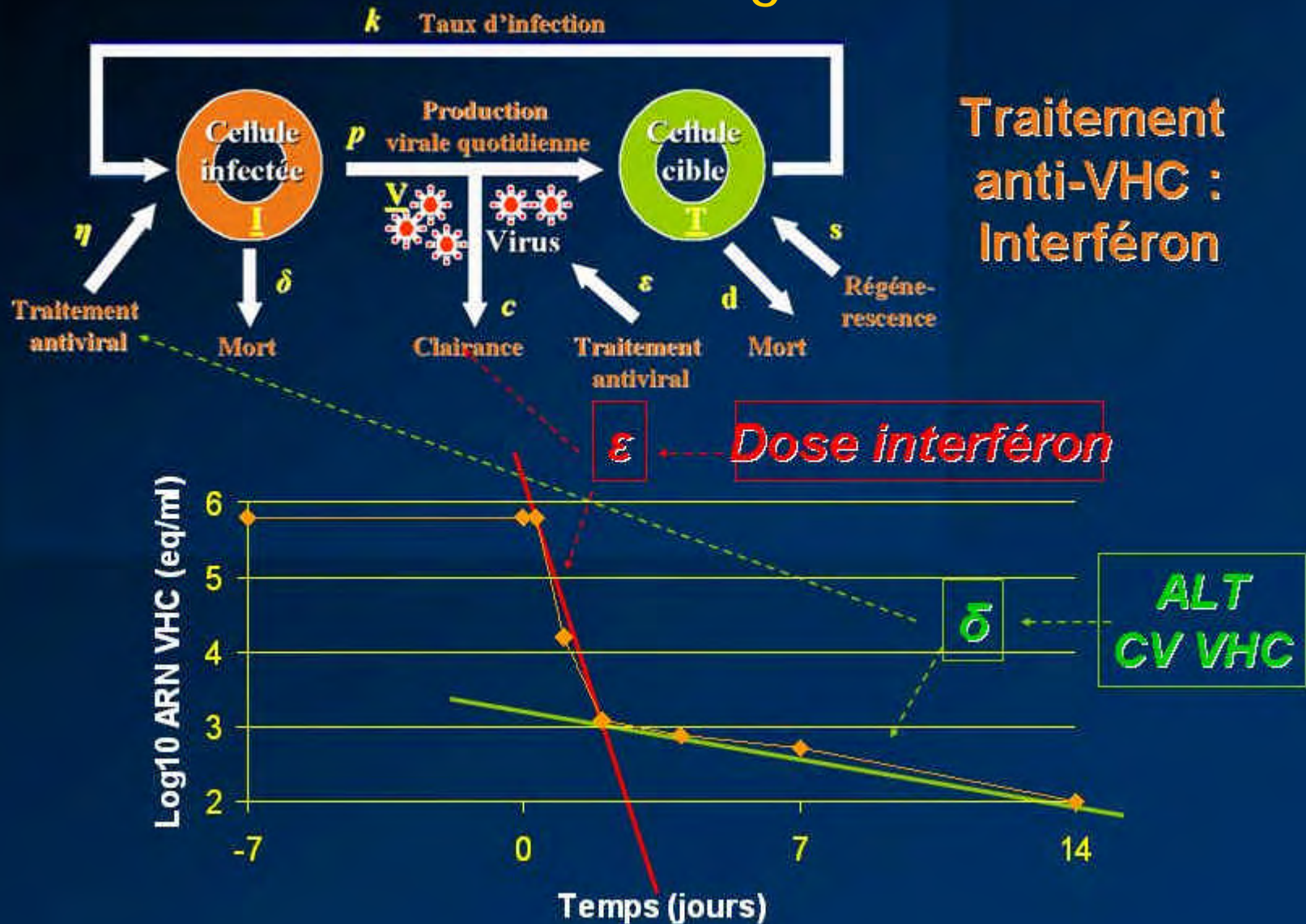
- **Faux non-répondeurs virologiques**

- 2ème traitement pleine dose après analyse des causes de l'échec et de gérer au mieux les effets indésirables **(AIII)**
 - non différé si fibrose avancée/évolutive **(CIII)**

- **Rechuteurs**

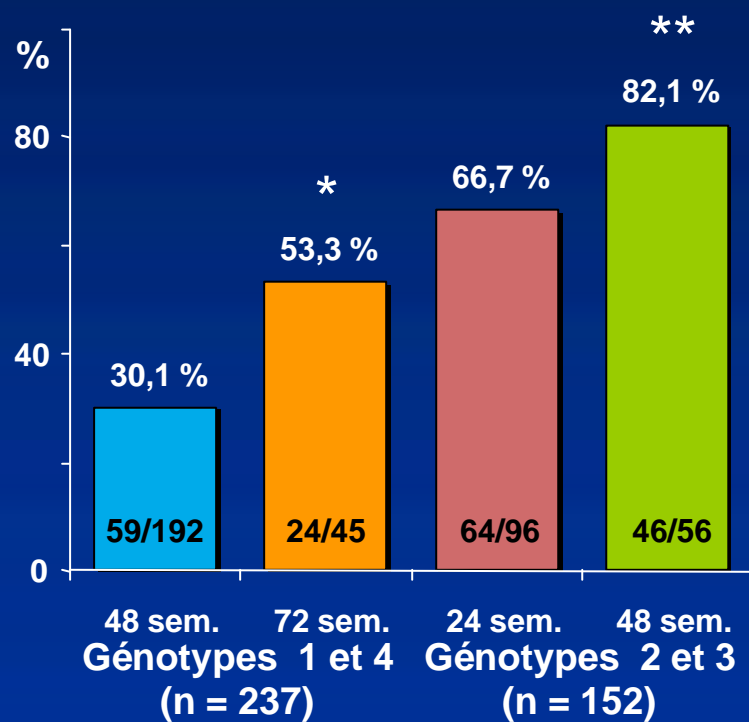
- Nouvelle bithérapie de durée plus prolongée **(CIII)**

Que faire en cas d'échec d'un traitement de 1ère ligne?



Étude PRESCO : intérêt d'un traitement prolongé de PEG-IFNa-2a + ribavirine chez les patients co-infectés VIH-VHC

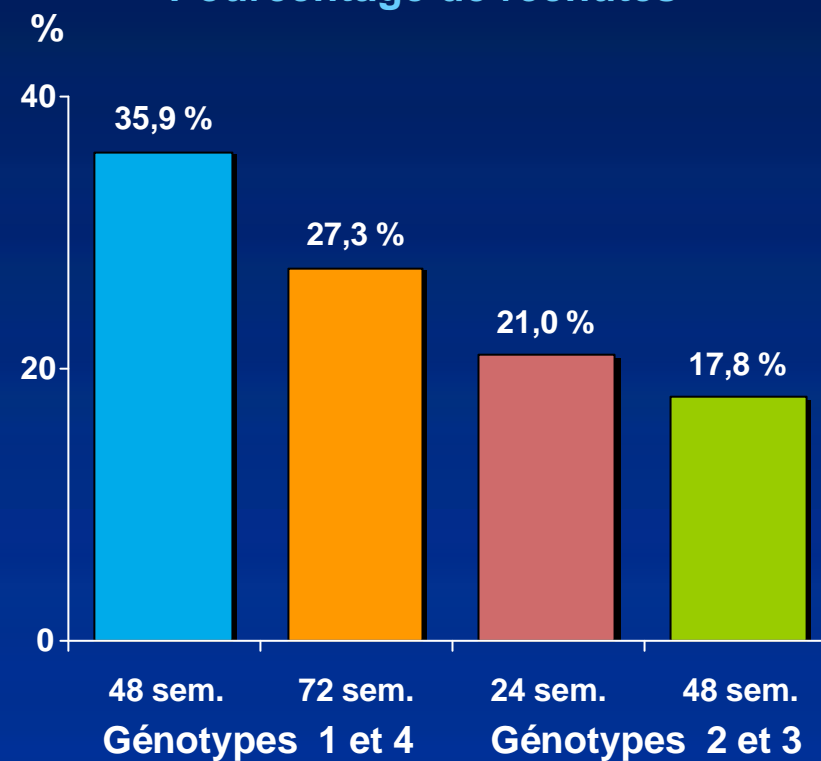
Pourcentage de réponses virologiques soutenues



* p = 0,004

** p = 0,04 versus traitement court

Pourcentage de rechutes



Que faire en cas d'échec d'un traitement de 1ère ligne?

Rapport Yeni 2006

– Vrais non-répondeurs virologiques

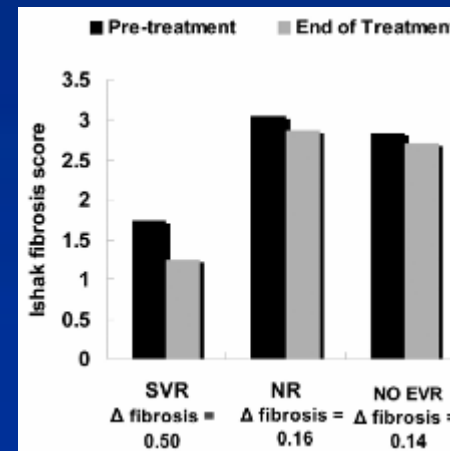
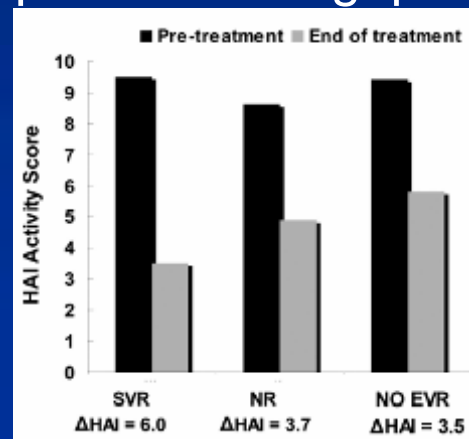
- 2ème traitement à proposer si fibrose ≥ 2 (AIII)
- traitement antifibrosant
 - Réponse histologique (Apricot) corrélée avec réponse virologique, mais:

62-74% des patients avec SVR

32-43% des patients NR

Lissen et al, AIDS, 2006

– Réponse histologique



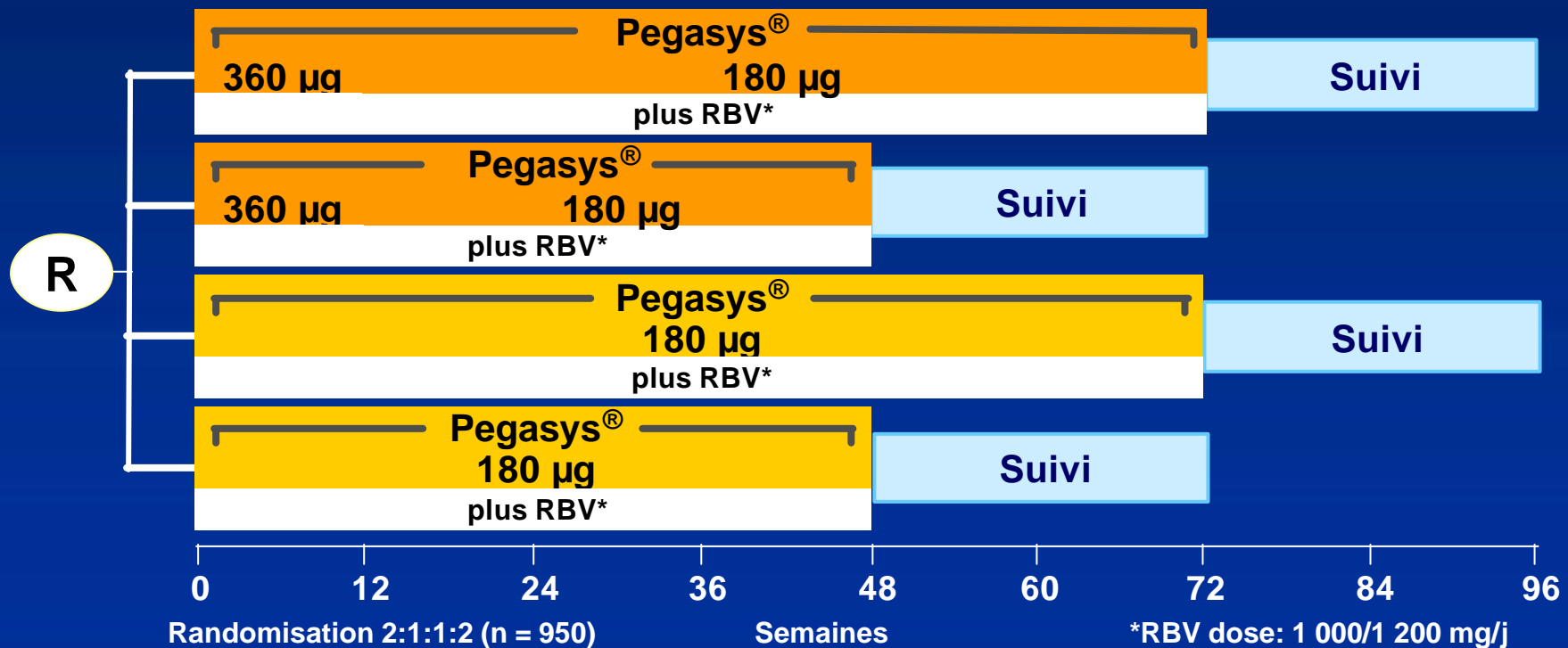
Wu et al, AIDS Res, 2006

Que faire en cas d'échec d'un traitement de 1ère ligne?

Étude REPEAT : intérêt d'une dose d'induction par PEG-IFNa-2a chez les non-répondeurs à PEG-IFNa-2b + ribavirine (RBV)

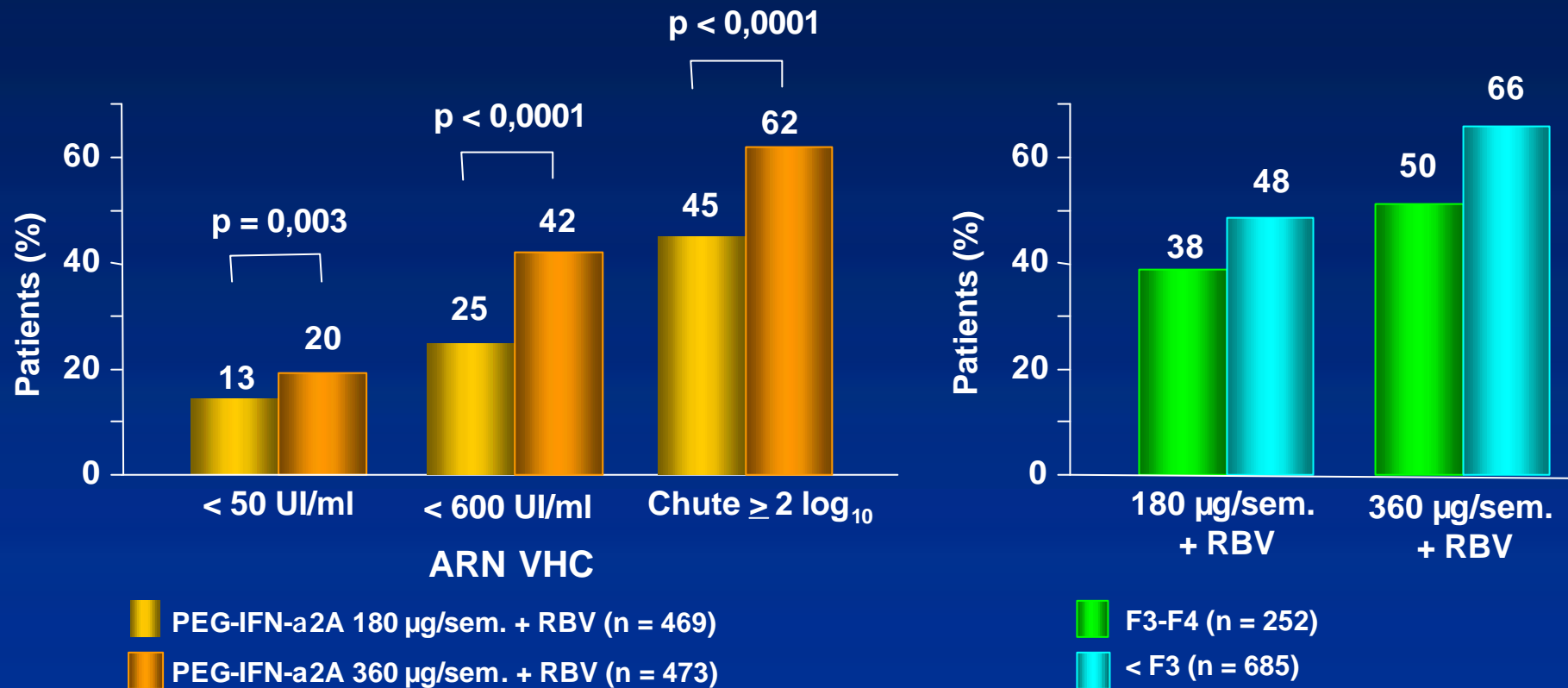
Résultats préliminaires à S12 (1)

- Étude prospective randomisée (n = 950)
- Malades non répondeurs à un précédent traitement par PEG-IFNa-2b + RBV
- Schéma de l'étude



Que faire en cas d'échec d'un traitement de 1ère ligne?

Réponse virologique à S12



Pas de différence en termes d'effets secondaires ou d'arrêts de traitement entre 180 et 360 µg/sem. à S12

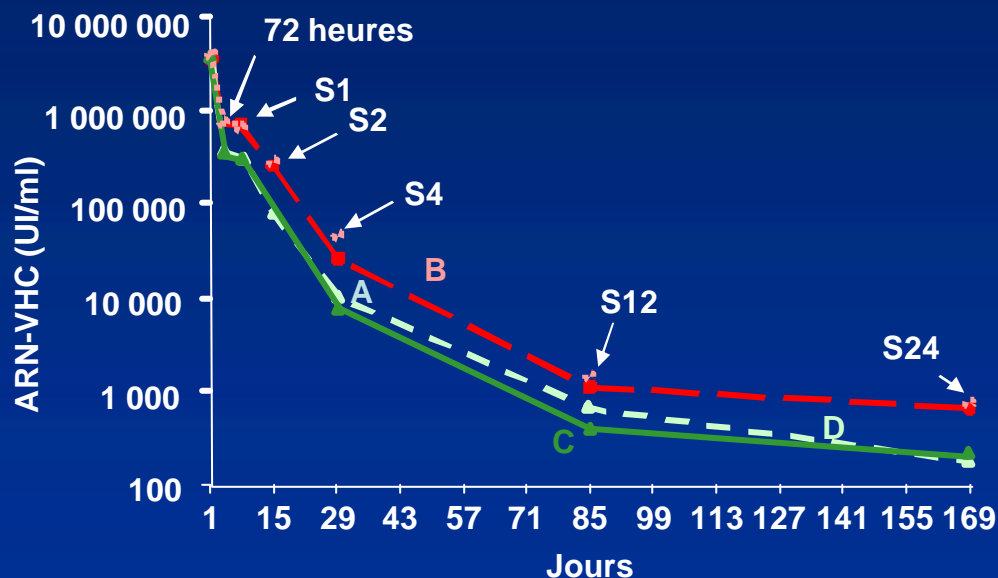
Que faire en cas d'échec d'un traitement de 1ère ligne?

Données monoinfection

48 semaines de traitement

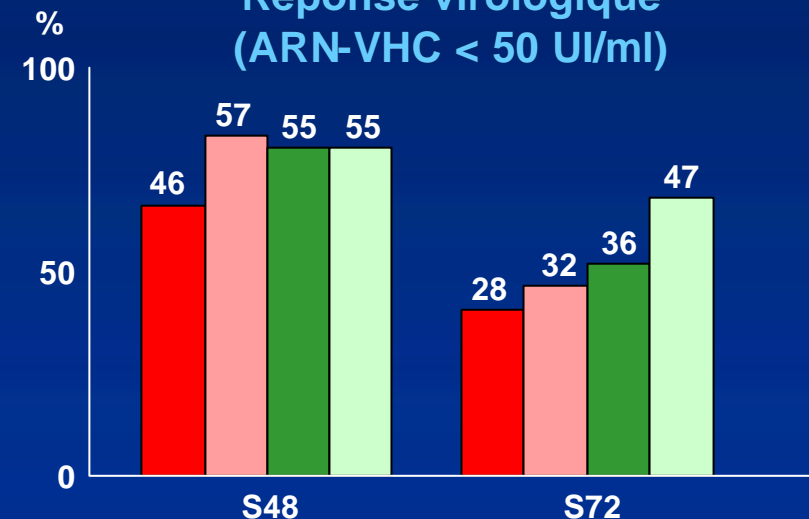
- Étude pilote randomisée en double aveugle
- 188 malades naïfs
- Génotype 1, virémie forte (> 800 000 UI/ml), > 85 kg

Cinétique virale pendant les 24 premières semaines



- PEG-IFNa-2a 180 µg/sem. + RBV 1 200 mg/j (A)
- PEG-IFNa-2a 180 µg/sem. + RBV 1 600 mg/j (B)
- PEG-IFNa-2a 270 µg/sem. + RBV 1 200 mg/j (C)
- PEG-IFNa-2a 270 µg/sem. + RBV 1 600 mg/j (D)

Réponse virologique (ARN-VHC < 50 UI/ml)



- Tendence aux diminutions de doses (ribavirine) et aux arrêts de traitement pour effets indésirables (taux jusqu'à 23 %) plus importante dans le bras D

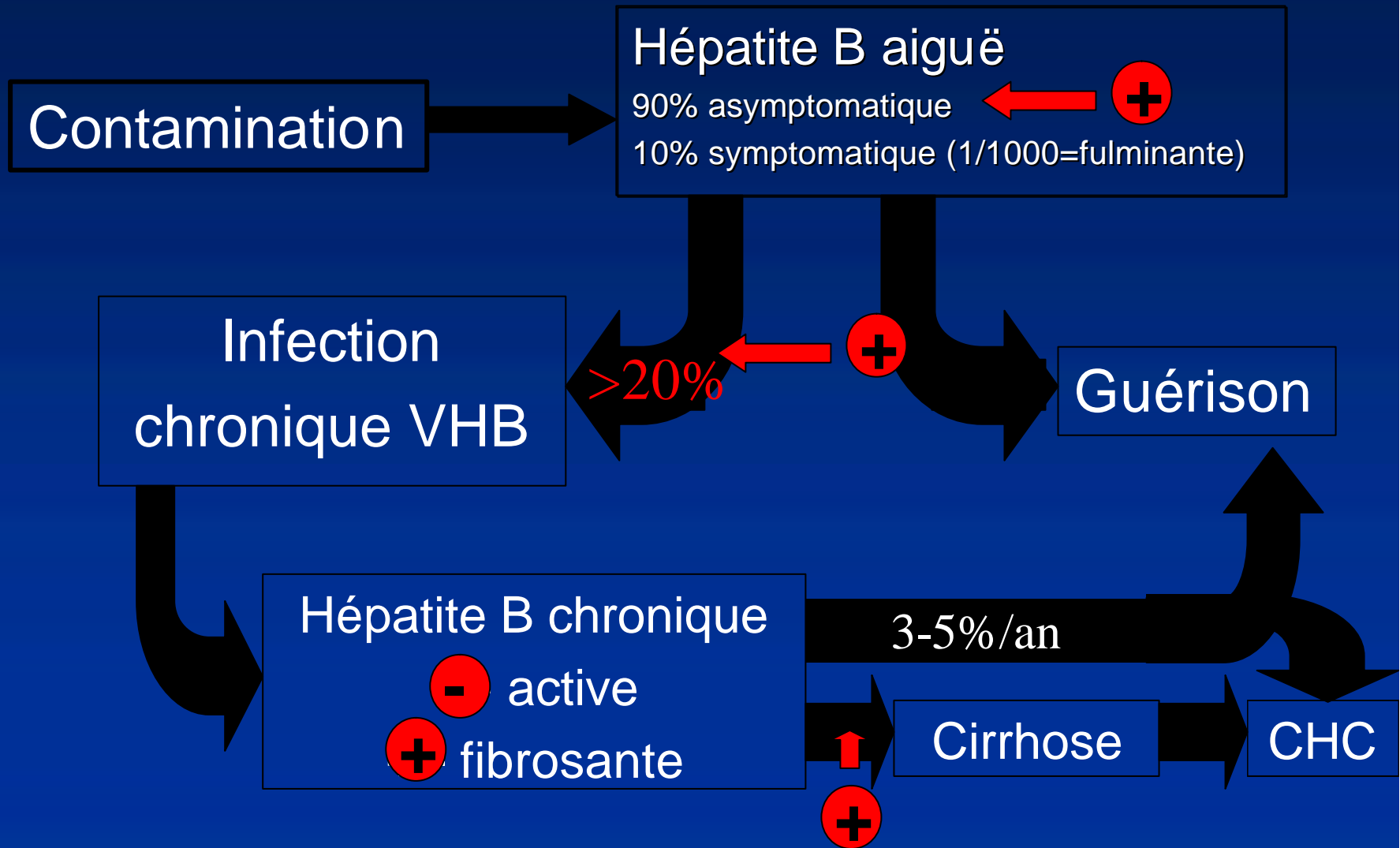
Conclusion → Une tendance à confirmer



La co-infection VIH-VHB en quelques points...

- 5 à 10% population VIH en Europe; majorité de patients AgHBe + (60 à 70%)
- **Surmorbidity et surmortalité** de cause hépatique suite à l'introduction des HAART
(Thio CL. Lancet 2002, Qurishi Lancet 2003, Bonacini AIDS 2004)
- **Traitement antiVHB chez les patients co-infectés par le VIH**
 - 261 patients co-infectés VIH-VHB
 - 82% traités (vs 32% pour les patients mono-infectés VHB)
 - Lamivudine 76%, tenofovir 64% ... adefovir 10%, interferon 1.4%
EPIB study 2005, Germivic
- **Efficacité**
 - Contrôle virologique mais rebonds consécutifs à l'arrêt des traitements ayant une double activité anti-VIH et anti-VHB
 - Séro-conversions anti-HBe et anti-HBs observées chez une minorité de patients co-infectés
Benhamou, CID, 2004

HISTOIRE NATURELLE HEPATITE B chez les patients VIH positifs



Hépatite B chronique chez les sujets VIH+: facteurs prédictifs de sévérité

- **Predictors**

- Older age
(Di Martino. *Gastroenterol.* 2002.
Thio. Lancet. 2002; Puoti *Antiviral Ther* 2006)
- Persistent HBVDNA+ and HBeAg+
(Di Martino. *Gastroenterol.* 2002.)
- HBV genotype G (Lacombe *AIDS* 2006.)

- **Cofactor HIV related**

- Low CD4, HIV duration (Di Martino.
Gastroenterol. 2002. *Thio. Lancet.* 2002.
Lacombe AIDS 2006; Puoti *Antiviral Ther* 2006)
- Exposure to Efavirenz (Lacombe *AIDS* 2006)

- **Cofactors non HIV related**

- HCV and/or alcohol >40 g/day
(Puoti. *J AIDS.* 2000. Bonacini. *AIDS.* 2004.
Arribas. AIDS. 2005. Puoti *Antiviral Ther* 2006)
- HDV
(Pol. *J Viral Hep.* 1994. Buti. *J Med Virol.* 1996.
Arribas. AIDS. 2005.)
- Drugs hepatotoxicity
 - Anti TB
(O'Brien. *AIDS.* 1995.)

- **HAART a double edged sword** (Puoti *J Hepatology* 2006)

- Anti HBs &/or Anti HBe seroconversion with/without flares
- Flares without seroconversion
- Antiretrovirals with “dual” activity
 - Prevention of new infections
 - Suppression of HBV replication
 - Histological improvement
 - Prevention of disease progression
 - Severe reactivations after
 - Withdrawals
 - Virological breakthrough

Review

Case Control Cross sectional.

Case control prospective.

Cohort prospective.

Objectifs du traitement anti-VHB chez les patients infectés par le VIH

– Objectif principal

- Diminuer la mortalité hépatique par la prévention de la survenue de cirrhose décompensée et de CHC

– Critères intermédiaires (virologiques, immunologiques, biochimiques, histologiques)

- **Suppression de la réplication VHB**
- **ADN VHB détectable sans résistance génotypique, phénotypique ou croisée**
- **Séroconversion Anti HBe** (*préalable à la séroconversion anti-HBs sauf pour les mutants pré-core*)
- **Normalisation AST/ALT et diminution de l'activité nécrotico-nécroinflammatoires**
- **Amélioration de la fibrose ou ralentissement de sa progression**
- **Séroconversion HBs**

- ambition +

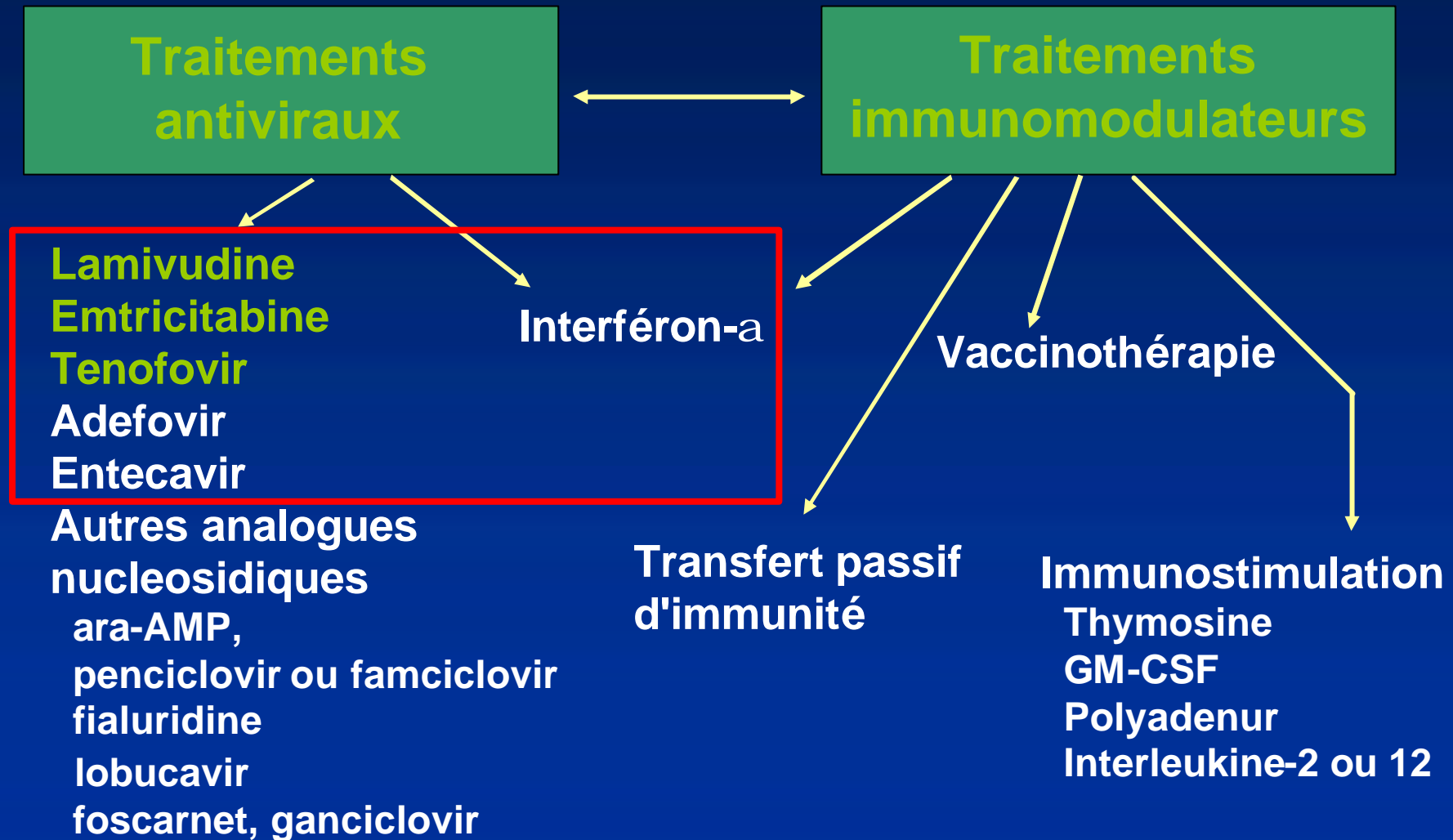
Corrélation viro-clinique

- **HBV viral load reduction and clinical effectiveness:**
 - Copies/mL in blood and clinical outcome¹
 - <100,000 ? Less liver inflammation
 - <10,000 ? Durable response (HBeAg loss)
 - <1,000 ? Reduced emergence of resistance
 - <QL ? Possibility of eventual HBV clearance
- **Therapy goal:** To maximize and prolong inhibition of HBV replication to resolve liver necroinflammation, prevent drug resistance and disease progression, and improve long-term prognosis

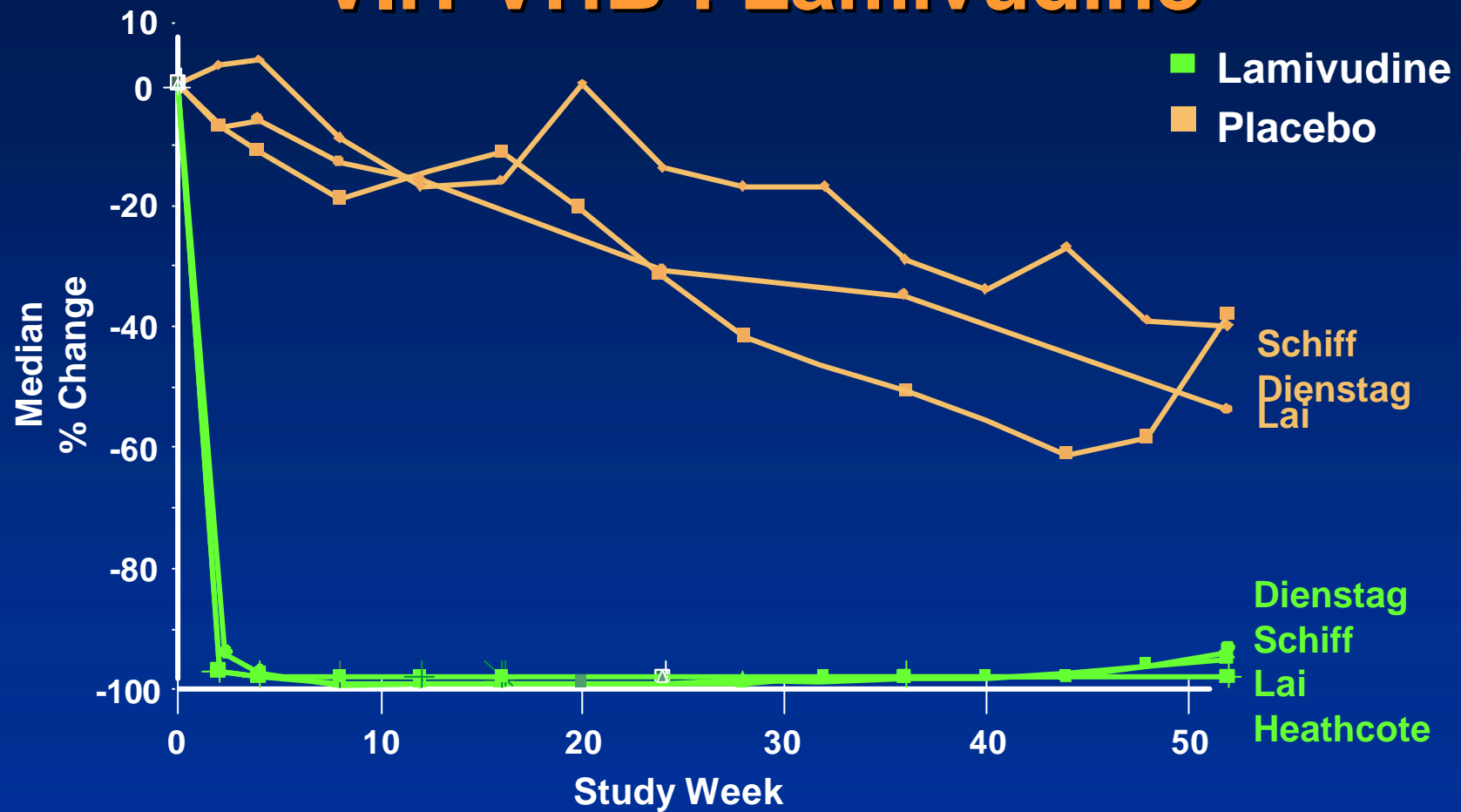
QL indicates quantitation limit (200 copies/mL).

¹Gauthier J et al. *J Infect Dis.* 1999;180:1757-1762; Yuen MF et al. *Hepatology.* 2001;34:785-791; Chu CJ et al. *Hepatology.* 2002;36:1408-1415.

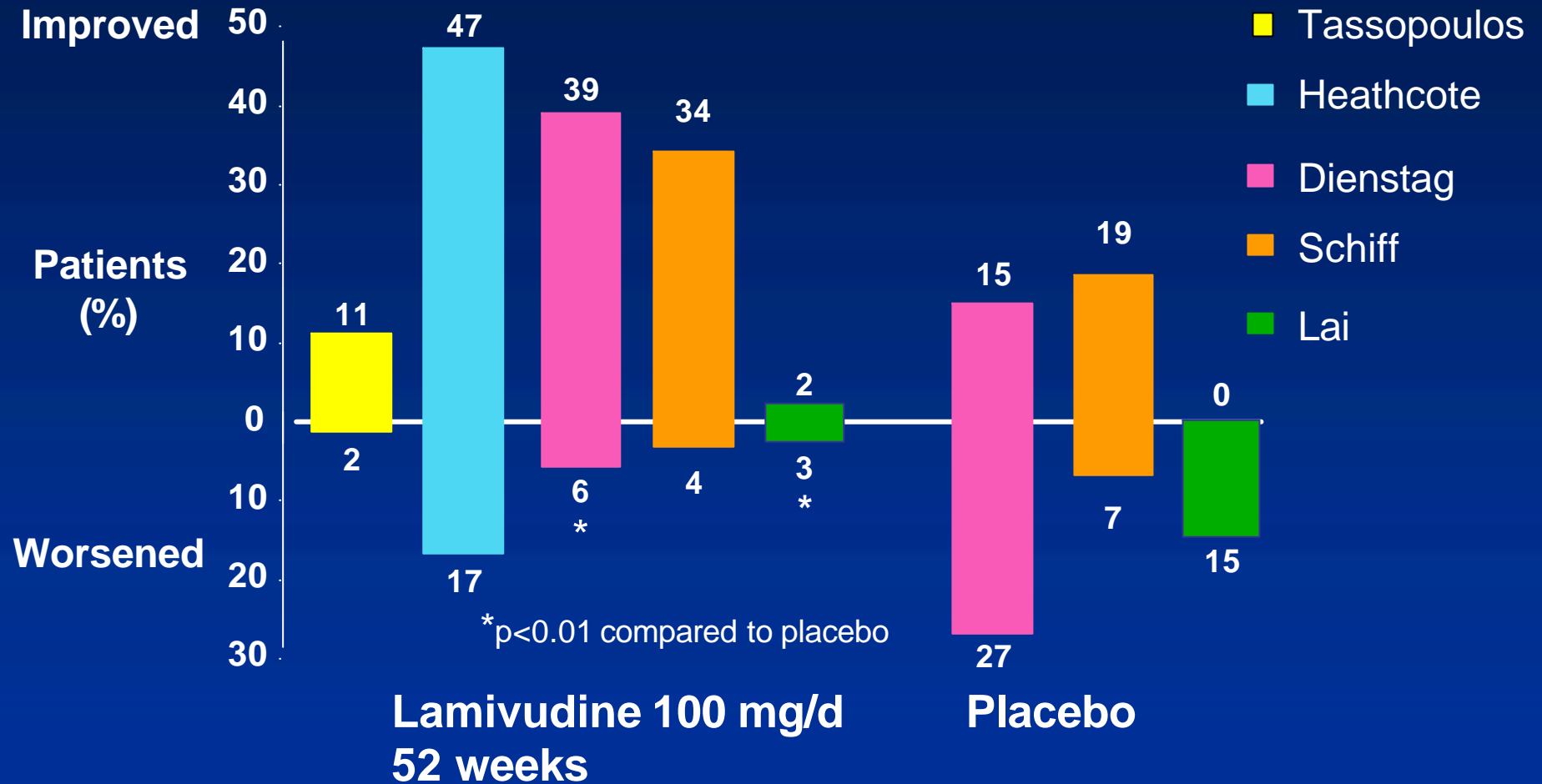
TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Comment traiter ?



TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Lamivudine



TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Lamivudine et fibrose



* reversibility of cirrhosis in 64% of cirrhotic pts treated for > 104 w

Schiff et al. Hepatology 2000 (AASLD)

TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB

Treatment	IFN	LAM		ADF		TDF		FTC	ETV	
Cumulative n. of pts.	85	215		35 *		93 *		26	98	51*
Duration weeks:	24-48	48	96	192	48	192	24	96	48	48
HBeAb seroconversion%	12-20*	22	29	16		7	5	33	-	-
ALT normalisation%	12-20	50	-	-	-	58§	50§	100	-	34
Histological improvement	-	Yes	-	-	-	Yes	-	-	-	-
Anti HBs seroconversion%	-	anecdotal				0	12%		-	-

§ ALT increase during the first months; * LAM resistant HBV mutants: ADF 100%; TDF 67%

Hoofnagle(88); Brook (89); Pol (92); Wong (95); Di Martino (96); Di Martino (02); Dore (99); Benhamou (99); Rousseau (01); Hoff (02); Benhamou (02); Van Bommel (02); Nunez (02); Ristig (02); Bruno (02); Nelson (03); Benhamou (04); Dore (04); BaniSadr (04); Pessoa (05); Lacombe (05); Benhamou (06) Benhamou (06)

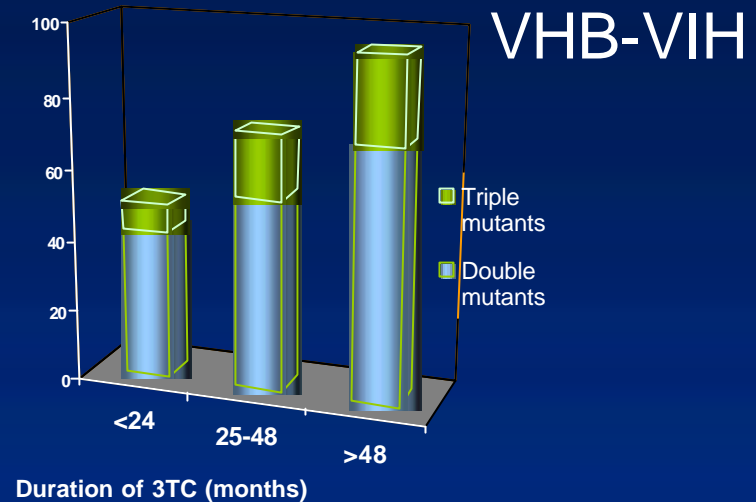
TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Résistances

• 3TC :

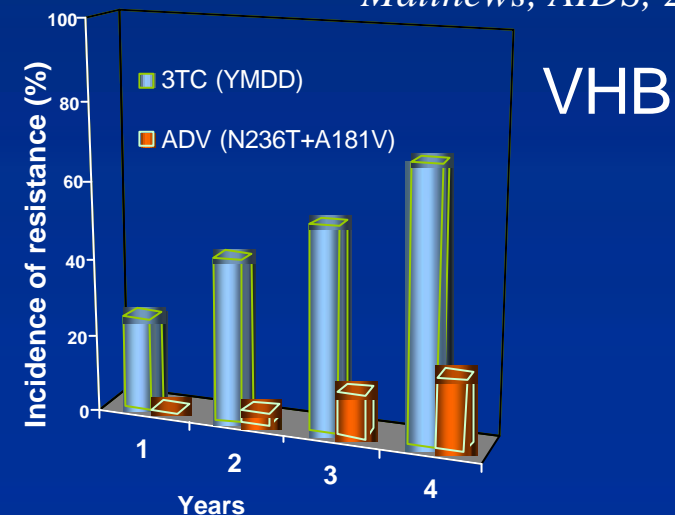
- Même efficacité
- Risque de résistance plus important et plus rapide (>90% à 4 ans) *Wolters, J Clin Virol, 2002*
- Souvent doubles ou triples mutants
- Même si développement résistance moins rapide pour VHB que pour VIH
- Taux de séroconversion HBe faible et instable si arrêt du 3TC

• Adefovir :

- Résistance croissante chez les patients mono-infectés
- sous monothérapie
- en particulier si VHB 3TC-R +++
- chez les patients co-infectés?



Matthews, AIDS, 2006



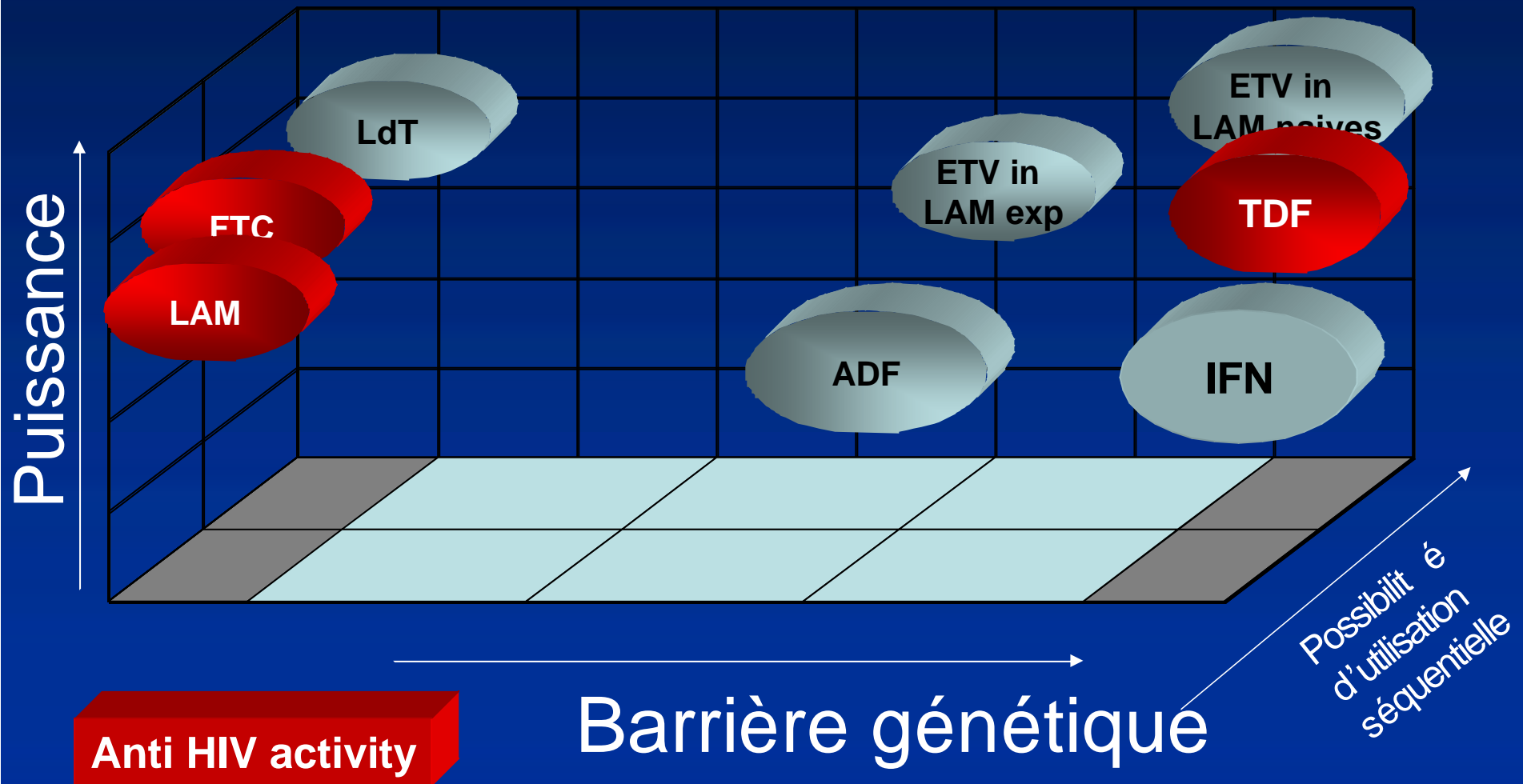
Marcellin, J Hepatol, 2005

TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Résistances

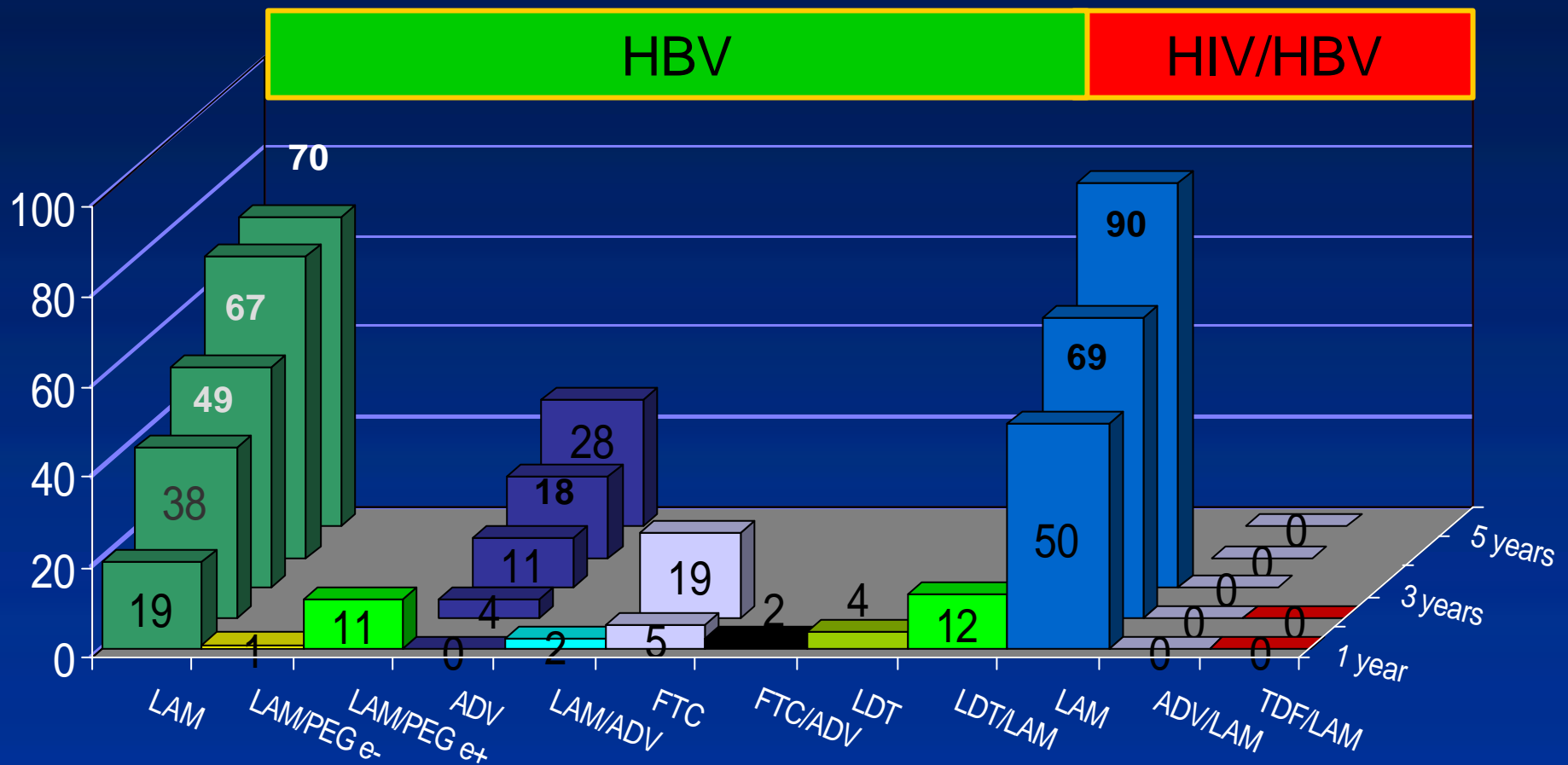
- **Tenofovir**

- Pas de résistance dans la plupart des études de cohortes VIH-VHB
- 43 patients co-infectés VIH-VHB avec ADN VHB détectable sous tenofovir depuis plus de 6 mois
- Temps médian sous 3TC = 35 mois, sous tenofovir = 11 mois
- 20 infectés avec VHB “sauvage”
- 23 avec au moins une des différentes mutations vis à vis du 3TC
 - 2 patients (Ag HBe+, génotype A) avec nouvelle mutation rtA194T
 - Mutation associée en analyse phénotypique avec une augmentation de 7,6 fois la CI50 (>10 fois si associée à au moins 2 mutations 3TC-R)

TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Résistances



TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Résistances



Lai, et al. *N Engl J Med.* 1998.
 Leung, et al. *J Hepatol.* 1999.
 Cheng. *Antiviral Ther.* 2000.
 Benhamou Y. *J Hepatol.* 2005.
 Sung. *J. Hepatol.* 2003.

Marcellin. *N Eng J Med.* 2004.
 Lau. *Hepatology.* 2004.
 Lai. *Gastroenterology.* 2005.
 Hadziyannis. *AASLD.* 2005.

TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Combinaisons

Lessons from HBV mono-infection and experimental models

- **3TC + ADF**

- > ADF in experimental studies (rather additive than synergistic effect)
- = ADF on short-term clinical studies

*Delaney, AAC, 2004; Colledge D, AAC, 2000;
Sung, J Hepatol, 2003; Peters, Gastroenterol, 2004*

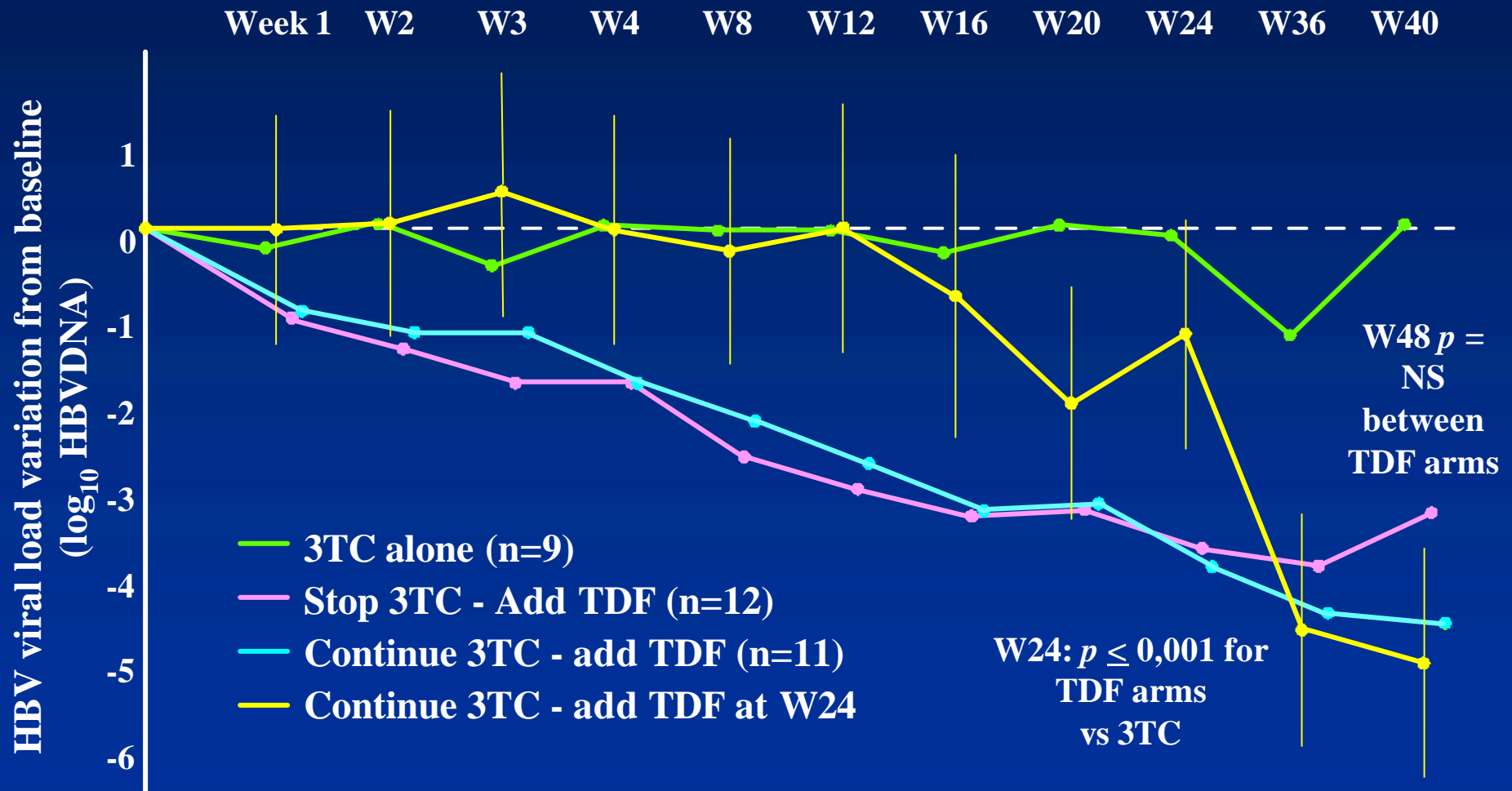
- **3TC + (PEG)interferon (HBe Ag+ or Ab +)**

- > 3TC (increased efficacy + lower resistance rate to 3TC)
- = PEG-IFN

*Tatulli,, J Hepatol, 2001; Barbaro, JHepatol
2001; Santantonio, JHepatol, 2002; Jaboli,
World Gastroenterol, 2003; Marcellin, NEJM,
2004; Janssen, Lancet, 2005; Lau, NEJM, 2005;*

TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Bithérapie TDF + 3TC

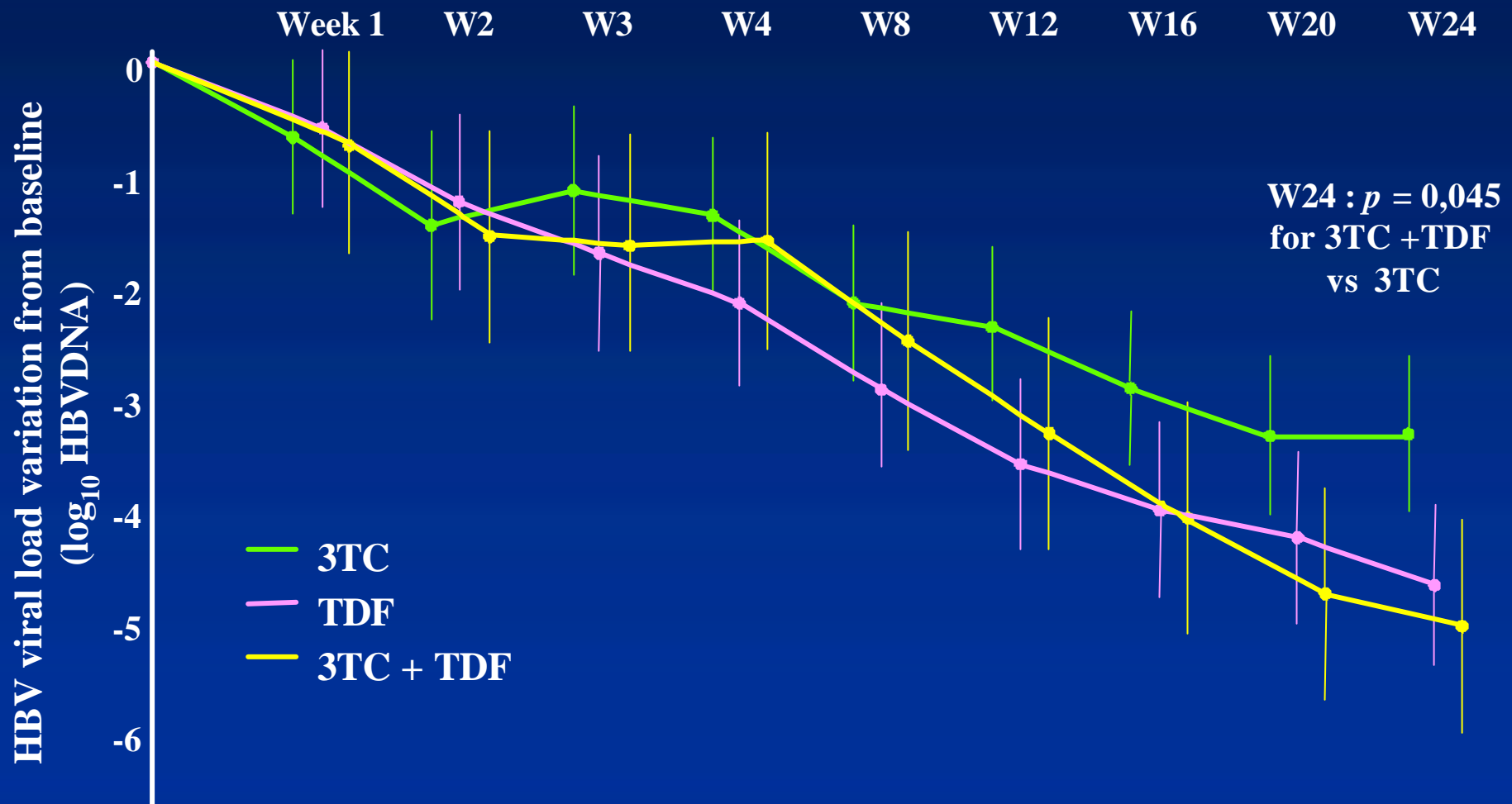
Patients co-infectés pré-traités 3TC (n=32)



CROI 2006 - Nelson et al , Abstract 831

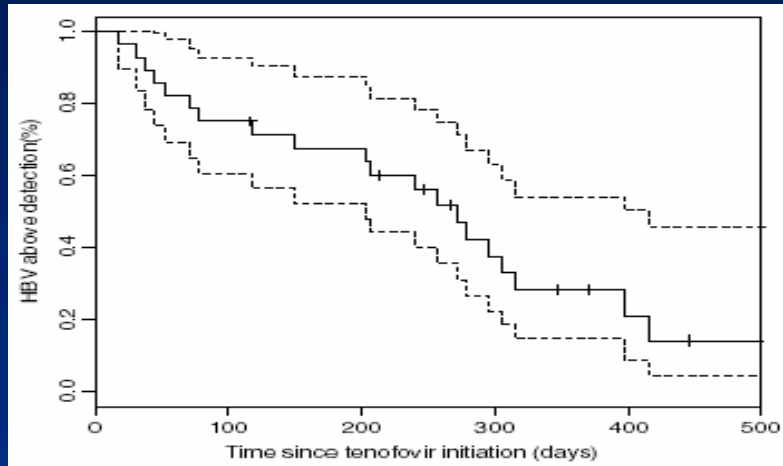
TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Bithérapie TDF + 3TC

Patients co-infectés naïfs 3TC (n=27)

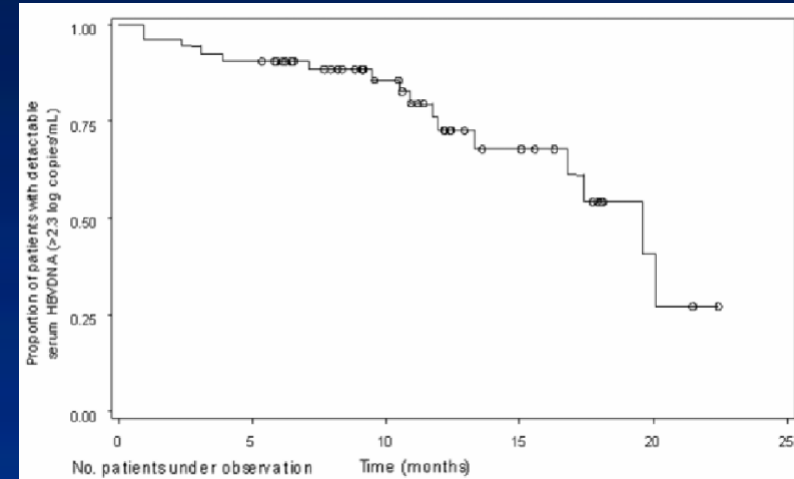


TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Bithérapie TDF + 3TC

- 28 patients (64.3% with 3TC-resistant HBV) on tenofovir



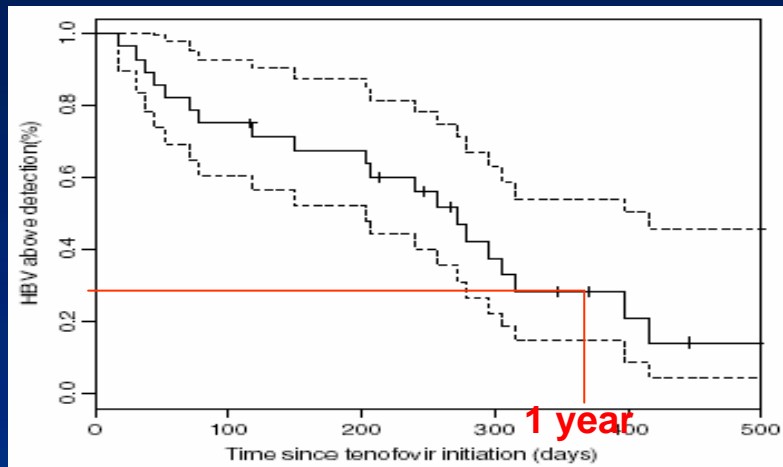
- 53 patients (69.8% with 3TC-resistant HBV) on tenofovir



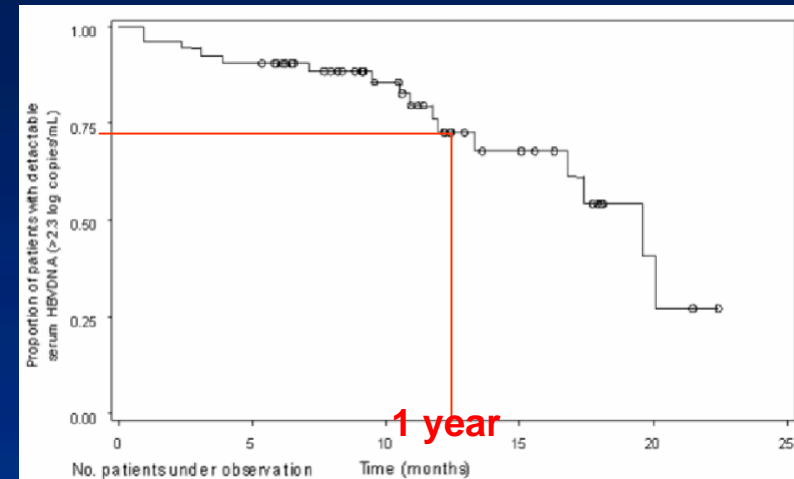
- **HBV undetectability (<2 or 2.3 log₁₀ copies/ml)**
 - 75% (median 272 days)
 - 29.6%
- **Factors associated with HBV DNA undetectability**
 - Baseline HBV DNA
 - BL HIV RNA < 2.87 log
 - +/- 3TC concomitant therapy
 - +/- BL HBV DNA < 8.17 log
- 2 patients with **rebounds** (only 1 M204 mutation)

TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Bithérapie TDF + 3TC

- 28 patients (64.3% with 3TC-resistant HBV) on tenofovir



- 53 patients (69.8% with 3TC-resistant HBV) on tenofovir



- **HBV undetectability (<2 or 2.3 log₁₀ copies/ml)**

– 75% (median 272 days)

– 29.6%

- **Factors associated with HBV DNA undetectability**

– Baseline HBV DNA

– BL HIV RNA < 2.87 log

• +/- 3TC concomitant therapy

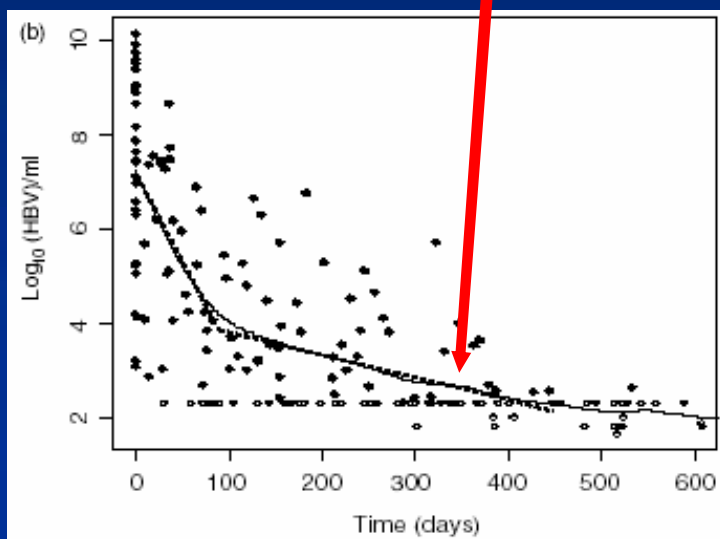
• +/- BL HBV DNA < 8.17 log

- **No new mutations**

- 2 patients with **rebounds** (only 1 M204 mutation)

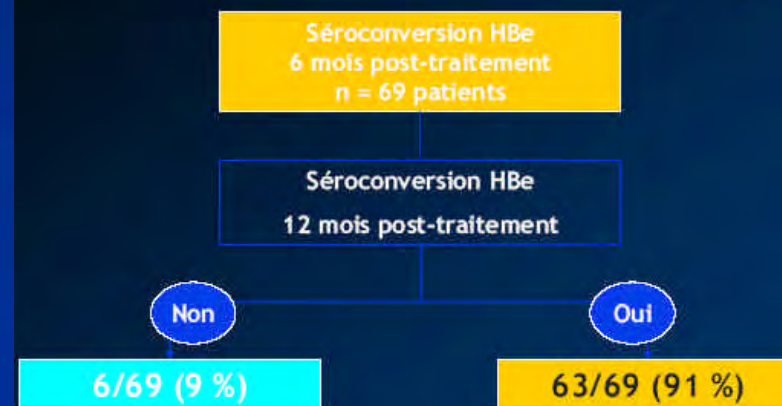
TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Bithérapie + Interféron?

- Rationnel
 - Séroconversion HBe limitée avec les analogues
 - Séroconversion HBe persistante avec IFN
 - Effets antiviral + immunomodulateur



Lacombe, AIDS, 2005

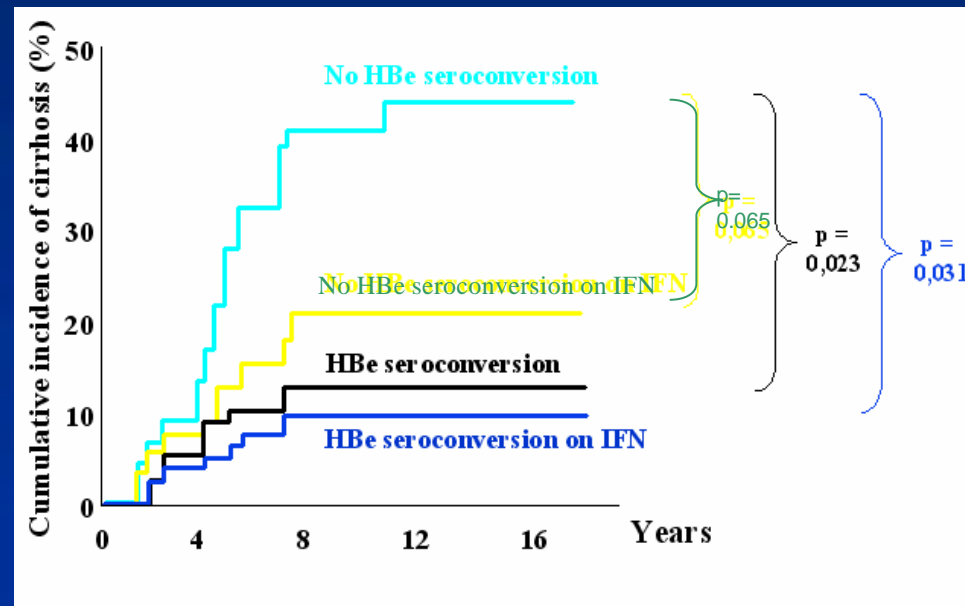
Durabilité de la séroconversion HBe un an après un traitement par Pegasys



EASL 2006 – G.K.K. Lau, abstract 50

TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Bithérapie + Interféron?

- Rationnel
 - Prévention des résistances
 - Durée définie et limitée
 - Meilleure évolution clinique (/risque cirrhose et CHC)



TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Bithérapie + Interféron?

- **Pré HAART = IFNa standard**
 - Premiers essais avant l'ère des HAART décevants mais :
 - ADN VHB élevé
 - immunodépression non restaurée
(*Di Martino V . Gastroenterology 2002*)
 - Facteurs pronostiques de réponse à l' IFN:
Genotypes A/B, ALT élevées, ADN VHB bas, CD4 élevés
- **Post-HAART = mono-infectés VHB**
 - forme pégylé > forme standard (*Cooksley WG. J Viral Hepat 2003*)
 - **3TC + (PEG)interferon** (Ag ou Ac HBe +)
 - > 3TC (efficacité augmentée + moindre risque de résistance au 3TC)
 - = PEG-IFN

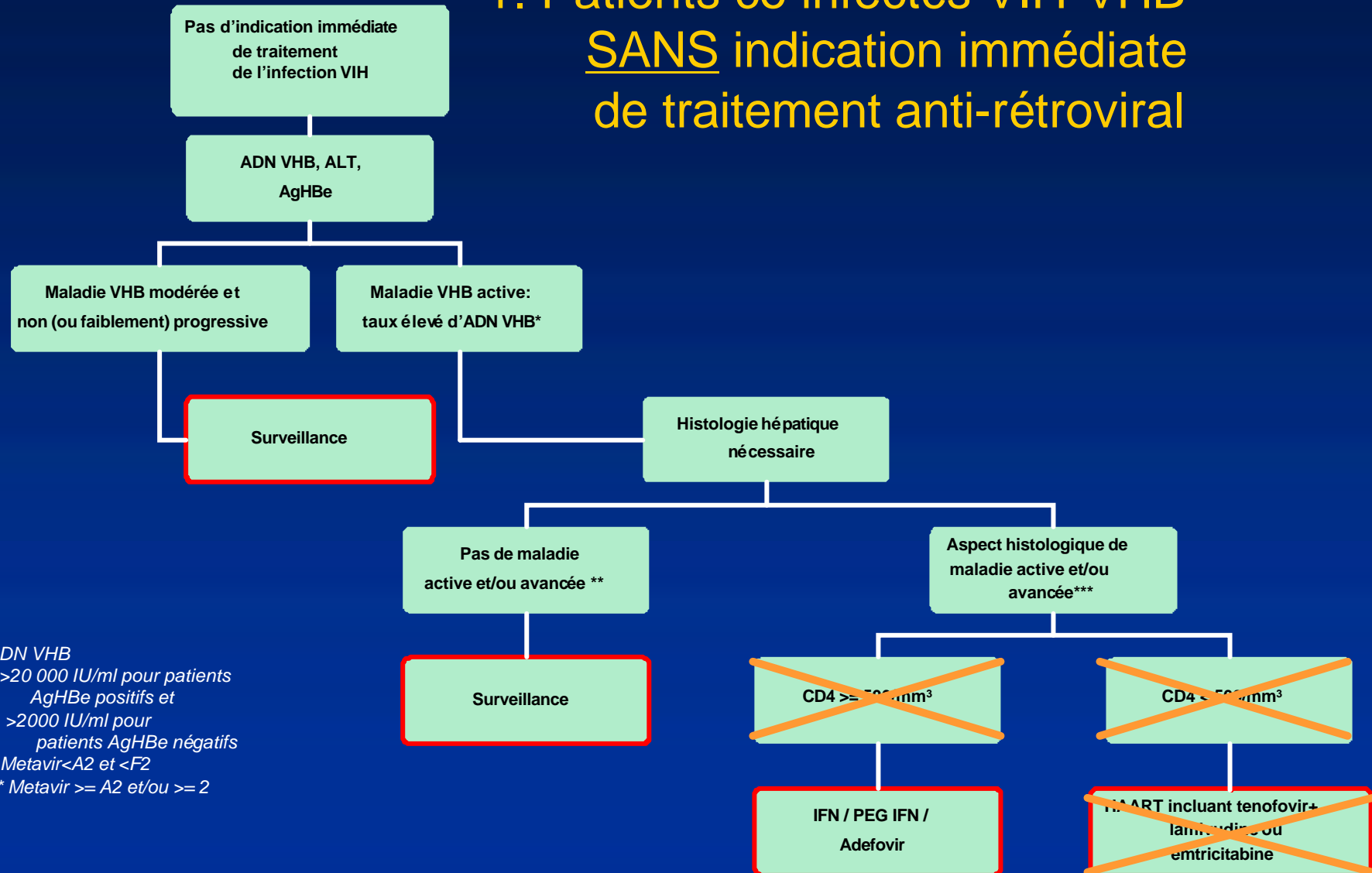
TRAITEMENT DE LA COINFECTION VIH-VHB : Bithérapie + Interféron?

- Rôle « amplificateur » si charge virale B abaissée et restauration immunitaire sous HAART (= 2 critères majeurs de bonne réponse à l'IFN α)
 - Traitement séquentiel si monoinfection VHB (*Serfaty L. Hepatology 2001*)
 - Traitement additif si co-infection VIH-VHB :
 - maintenir le traitement antiviral
 - et ajouter l'IFN pégylé pendant un an
 - → amplifier le taux de séroconversion HBe +++

VHI-VHB: Comment traiter?

Rapport Yeni 2006

1. Patients co-infectés VIH-VHB SANS indication immédiate de traitement anti-rétroviral

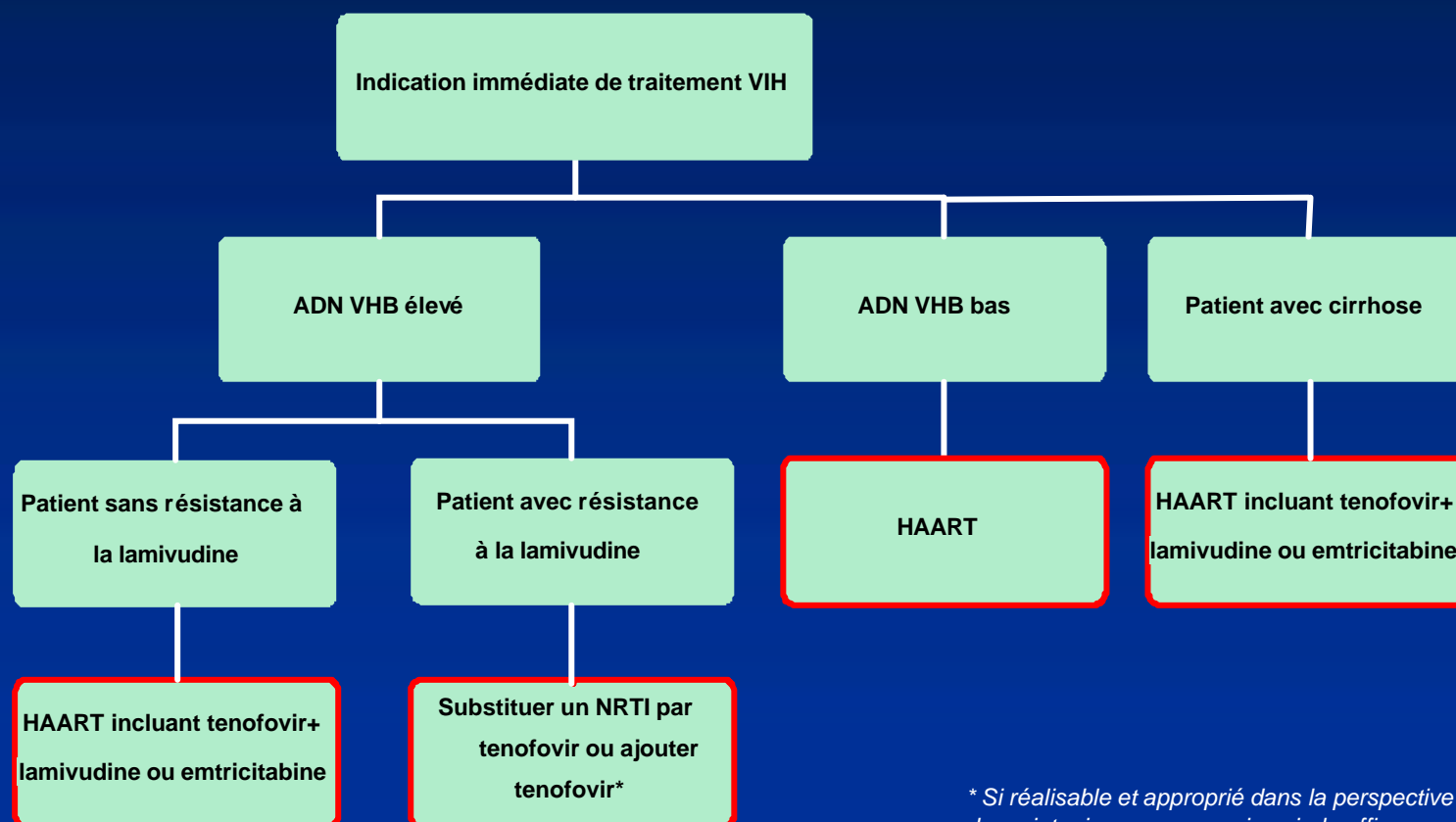


•ADN VHB
>20 000 IU/ml pour patients
AgHBe positifs et
>2000 IU/ml pour
patients AgHBe négatifs
** Metavir < A2 et < F2
*** Metavir >= A2 et/ou >= 2

Comment traiter?

Rapport Yeni 2006

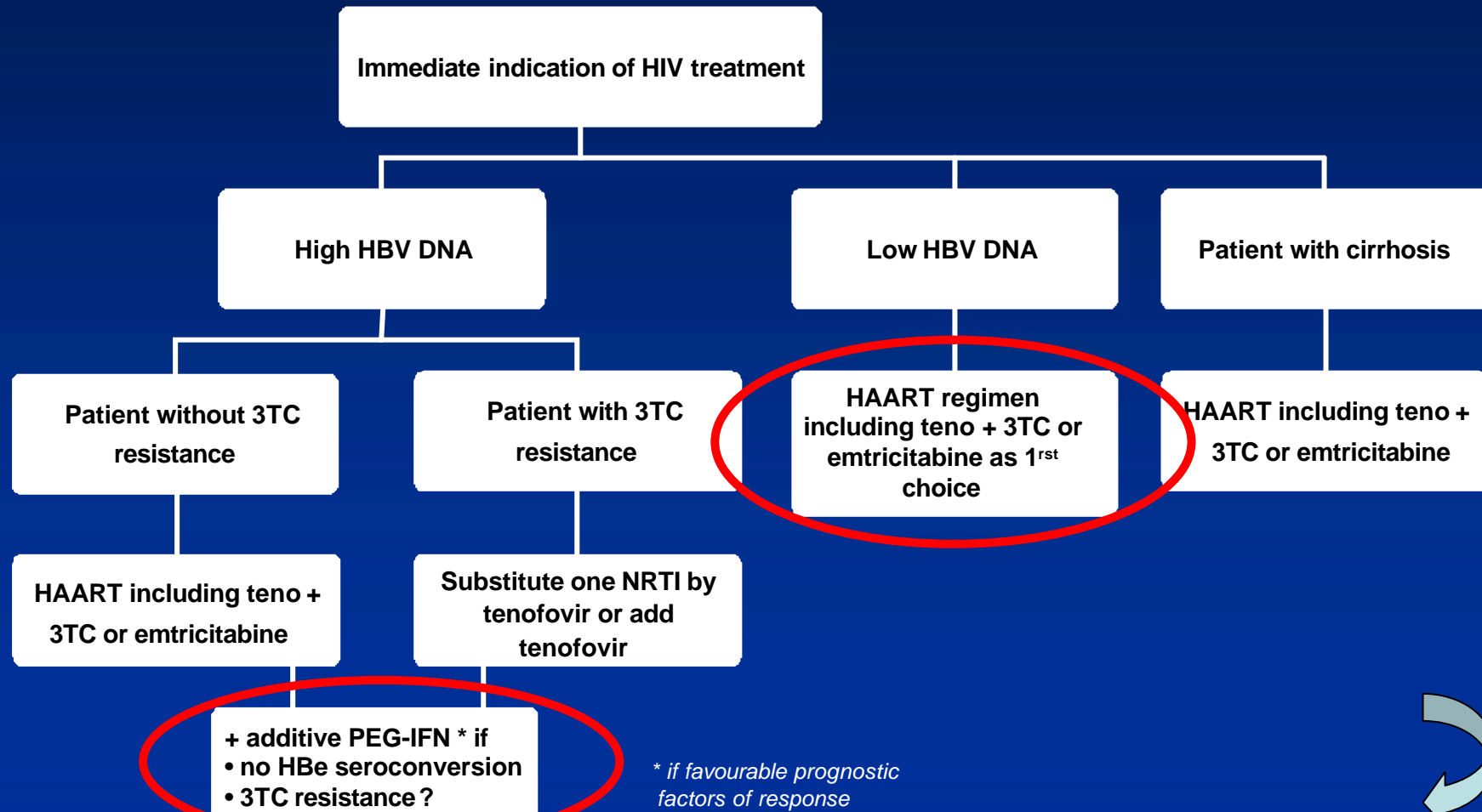
2. Patients co-infectés VIH-VHB AVEC indication immédiate de traitement anti-rétroviral



** Si réalisable et approprié dans la perspective de maintenir une suppression virale efficace*

VIH-VHB: Comment optimiser?

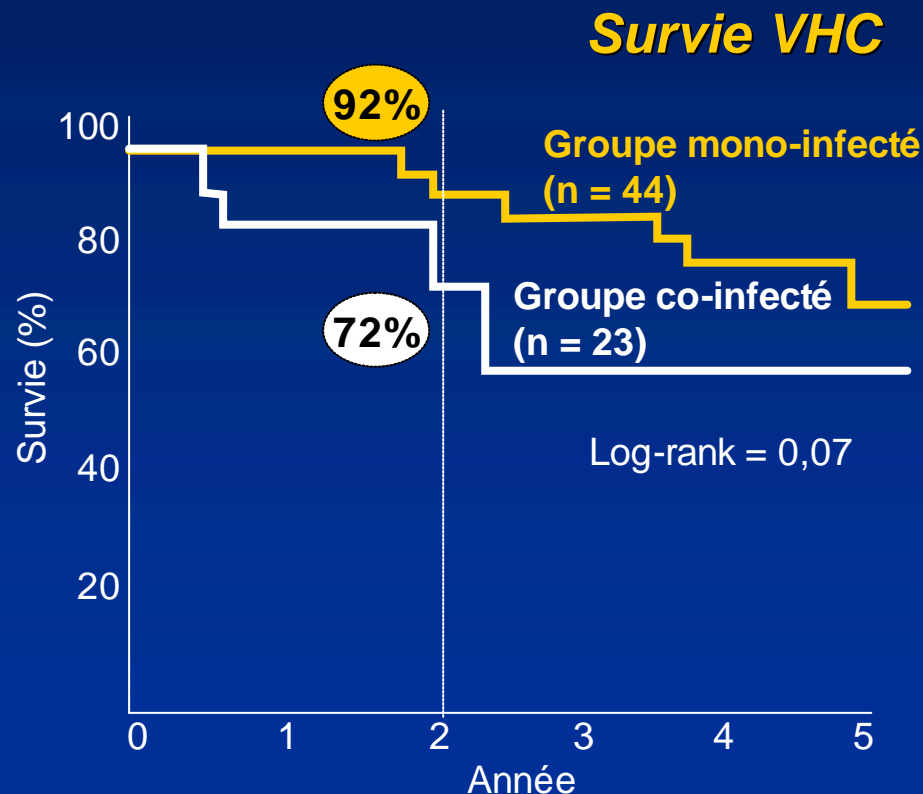
- **Proposal for optimised HBV therapy in coinfecting patients with an indication for HIV treatment**



Ne pas oublier : transplantation hépatique chez le patient VIH

- 35 patients VIH-VHC transplantés hépatiques
- 5 patients VIH-VHB transplantés hépatiques
- 1 hépatite fulminante

2000-2005



VIH-VHC

8/41 (19 %) DCD

- récurrence VHC et toxicité mitochondriale : 5
- pancréatite aiguë : 1
- hémorragie cérébrale : 1
- ADK pancréas : 1

Co-infection VIH-VHB

Mortalité : 0

Récurrence VHB : 0