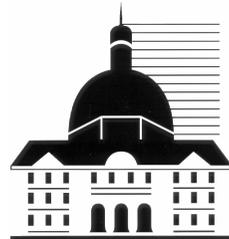


Traitement de l'hépatite C aigue dans une population de patients infectés par le VIH

Evaluation à 24 semaines d'une bithérapie Par Interféron pegylé+ribavirine



Stéphanie Dominguez (Pitié Salpêtrière)

Background

Constatation d'une épidémie de syphilis dans les milieux homosexuels atteints par le VIH à partir de 2001

Constatation, consécutivement de
séroconversion
C aiguës

Analyse prospective et rétrospective des patients dépistés

Phénomène européen chez VIH+

Londres *D'après Browne et al, STI 2004*

25 cas d'hépatite C aigue chez des patients VIH+ (1997-2003)

Homosexuels masculins, rapports non protégés :	21/25
UDIV:	2/25
Syphilis concomitante:	9/25
Symptômes:	6/25

Allemagne *Vogel et al, J Viral Hepatol 2005*

11 patients séropositifs pour le VIH avec HCV aigue

Homosexuels masculins, rapports non protégés:	10/11
UDIV:	1/11
Symptômes:	9/11

Objectif

- **Evaluer la tolérance et l'efficacité d'un traitement PEGIFN-a2a +/-ribavirine de 24 semaines chez des patients VIH présentant une hépatite C aigue**

Schéma de l'étude

- **Le diagnostic d'hépatite C aigue était fait devant:**
 - **Une élévation inexpliquée des alanine aminotransferase sur bilan trimestriel**
- Et documenté sur :**
- **Seroconversion Anti HCV**
 - **Positivité de PCR ARN VHC**
 - **(Cobas amplicor HCV seuil de détection 50 IU/ml, Roche diagnostic)**
- **PCR ARN VHC faites rétrospectivement sur**
 - **plasma congelé pour dater au mieux le temps de la séroconversion**

Schéma de l'étude

- **Surveillance mensuelle préthérapeutique pendant 3 mois avec PCR HCV mensuelle**
- **Si absence de négativation de l'ARN VHC à 3 mois**
- **Proposition Traitement :**
- **PegInterferon a2a 180µg/s + Ribavirine 800 mg/j**
- **24 semaines et 24 semaines suivi post traitement**
- **Visites mensuelles, examen clinique, CV HIV, CD4 ASAT, ALAT, NFS, PCR HCV**

Objectifs de l'étude

- **Objectif principal :**

Evaluer le pourcentage de patients ayant un ARN VHC négatif 24 semaines après arrêt du tt PegIFN/ribavirine (SVR)

- **Objectifs secondaires**

- **Evolution des ALAT**
- **Evolution des CD4+**
- **Evolution ARN HIV**
- **Tolerance**

Pitié Salpêtrière : Descriptif des patients

De mai 2002 à decembre 2004 :

- Nombre de patients • 18pts
- Male : n (%) • 18 (100%)
- Age median • 43 [30-54]

Facteur de risque

- Sexuel = pratiques »hard »

• 17 pts

Syphilis concomitante

• 7 pts

Descriptif des patients

HBV statut :	2 pts ag Hbs +	
HIV :		
▪ CV < 200 copies/ml	• 17 pts (95%)	
▪ CD4 median	• 435/mm³ [170-684]	
HAART	17 pts	
HCV		
ALT median IU/ml	311	[61-2280]
HCV RNA median KU/ml	1332	[25-4373]

•13 pts (72%)

-13 patients asymptomatiques

-5 pts symptomatiques

-Asthenie,arthralgie,ictère=4

-Ins.hépatocellulaire = 1

Genotype 1

•4 pts (22%)

2

•1 pts (4%)

3

•6 pts (33%)

4

•7 pts (38%)

Disposition des patients

**3 pts ont refusé le traitement \bar{P} HCV chronique
1 a négativé spontanément l'ARN VHC à 8
semaines jusqu'à S48**

**PEGIFN a2a 180 μ g/sem + RBV 800 mg/j débuté
chez 14 patients**

**Temps médian entre diagnostic et J0 traitement
13 semaines (3-36)**

Réponse virologique sous traitement

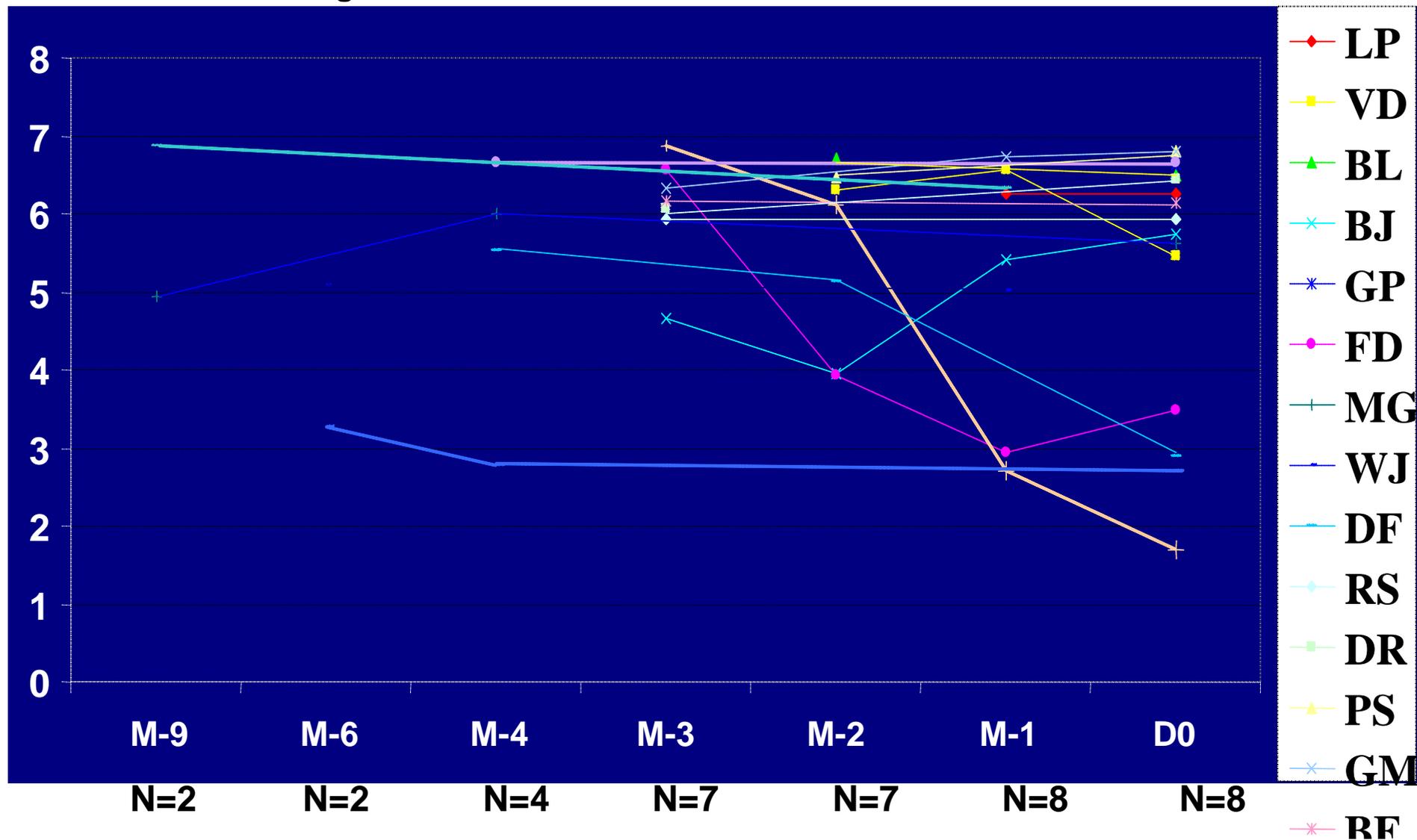
	M1	M3	M6	M12
Nombre patients	7/14	11/14	11/14	10/14
%	50	79	79	73

Réponse virologique en fonction du genotype HCV

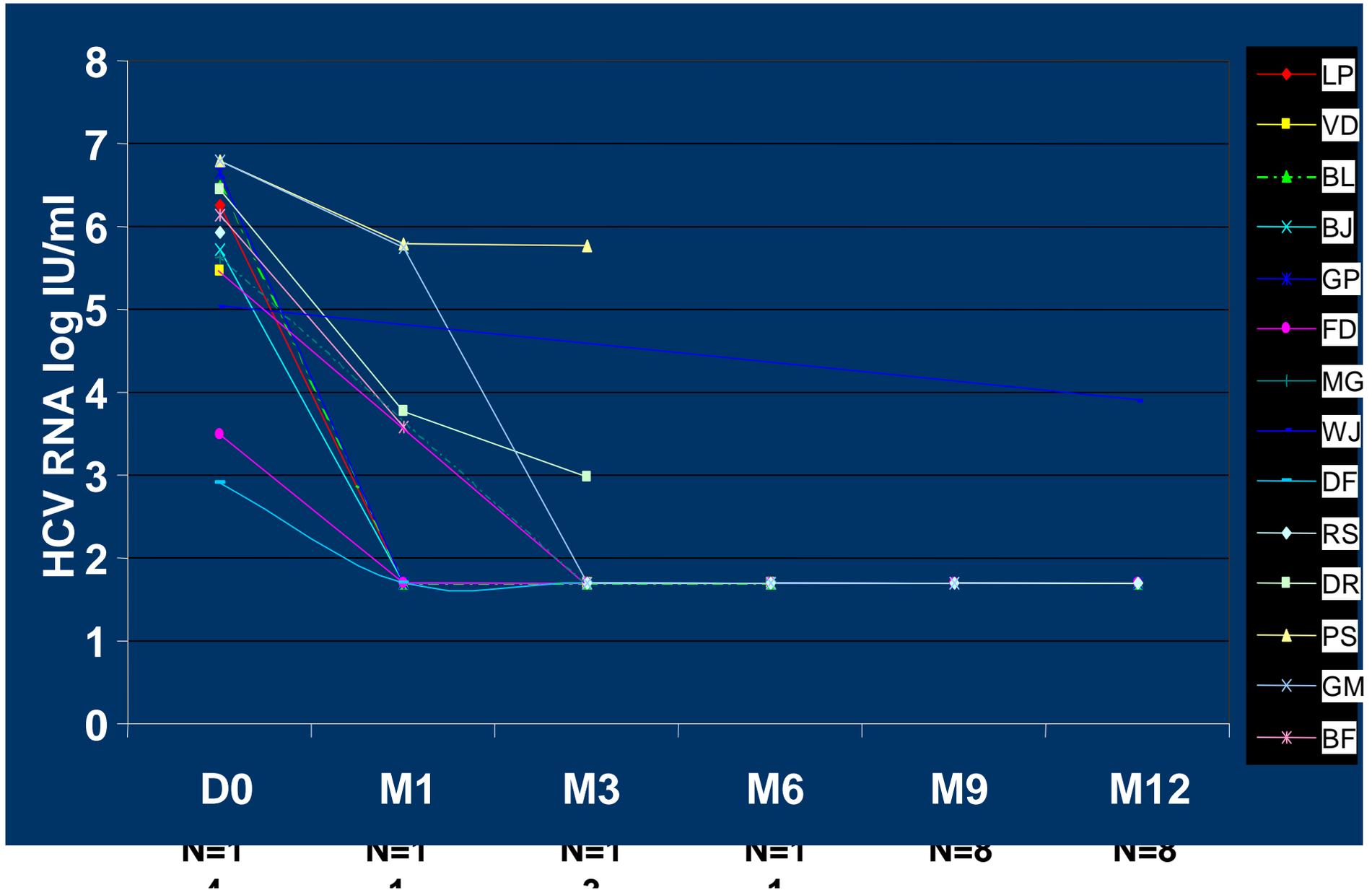
	M1	M3	M6	M12
Genotype 1-4	3	6	6	6
Genotype 2-3	4	5	5	4

Quantitative PCR HCV evolution avant PegIFN/ribavirin initiation

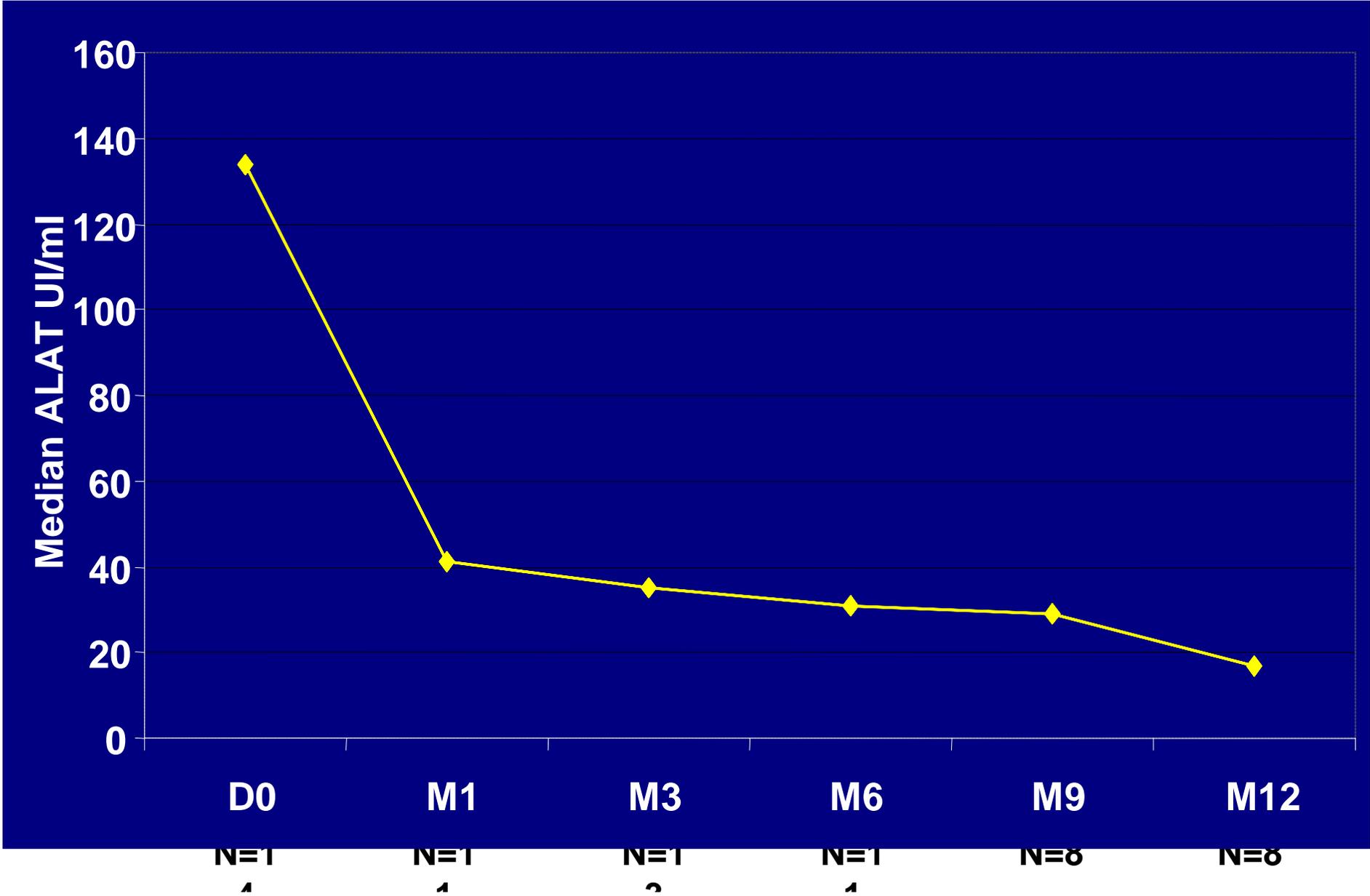
Median HCV PCR log UI/ml



Quantitative PCR HCV evolution sous traitement



Evolution ALAT



Tolérance

- Pas de signe de décompensation hépatique
- Modification de l'humeur : 5 pts
- Asthénie : 5 pts
- Sécheresse cutanée : 3 pts
- Anémie sévère : 1 pts

Discontinuation du PegIFN+ribavirin : 1 pt

Discontinuation de ribavirine : 1 pt

Conclusion

- **L'hépatite C aiguë est un phénomène croissant dans la population homosexuelle masculine.**
- **Sa transmission sexuelle est favorisée par des pratiques à haut risque et par la multiplicité des partenaires.**
- **La bithérapie précoce par PEGInterferon + Ribavirine de 24 semaines permet d'obtenir un fort taux de guérison virologique soutenue de l'hépatite virale aigue C**

- Importance de diagnostiquer précocement l'infection aigue

nouveau test Ag-Ac pour dépistage ciblé?

fréquence et modalités de la surveillance de la sérologie dans une population à risque?

- En cas d'hépatite aigue confirmée:

il est licite de surveiller l'ARN VHC pendant 12 semaines

si ARN VHC toujours détectable à S12:

**traitement spécifique: modalités à préciser
(composition, durée)**



**La conférence de consensus européenne 2005
recommande une monothérapie Peg-IFN pendant 24
semaines**

Qui sont les patients infectés par le VIH avec hépatite C aigüe?

En France, enquête InVS 2003-2004 (6 hôpitaux parisiens)

Analyse rétrospective de 29 cas d'hépatite C aigüe

- 29/29 sexe masculin, homosexuels, infectés par le VIH

- Diagnostic fortuit sur anomalie biologique au bilan trimestriel de suivi de l'infection VIH: 25/29

- Aucun facteur de risque habituel VHC

- Présence d'une IST concomitante : 41%

- Pénétrations anales non protégées chez 29/29 avec partenaires multiples (6/29 rapports traumatiques potentiellement sanglants)

Remerciements

Maladies infectieuses

J. Ghosn
M.A.Valantin
C.Katlama
E.Caumes
F.Bricaire

Medecine Interne

A. Simon
M.Bonmarchand

Hépatologie

Y. Benhamou
T.Poynard

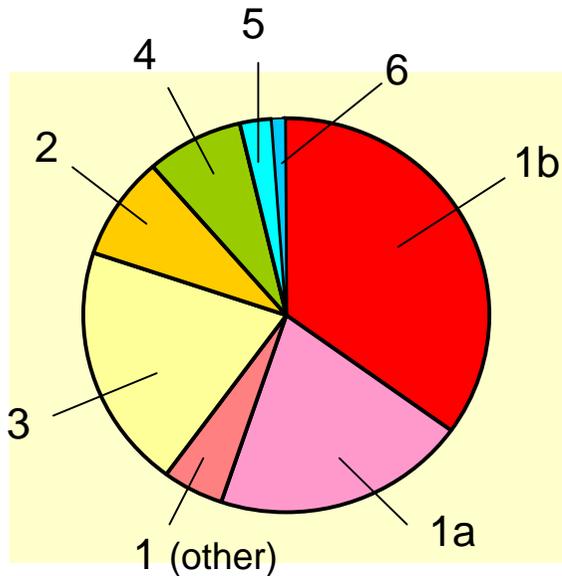
Immunologie

A. Schnuriger
B. Autran

Virologie

V.Thibaut
V.Calvez

Qui sont les patients infectés par le VIH avec hépatite C aigue?

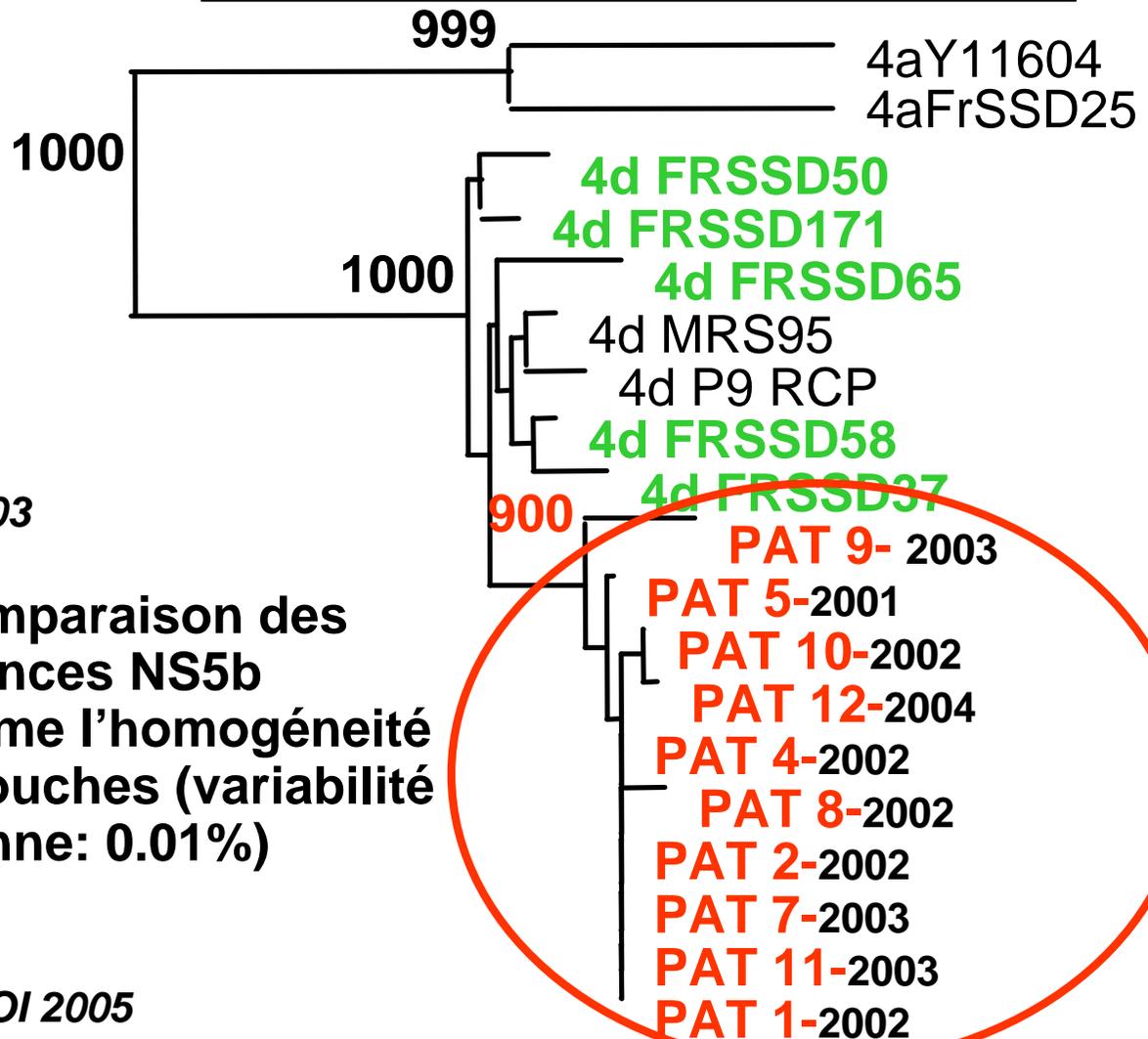


Génotypes VHC, France, 2003

La comparaison des séquences NS5b confirme l'homogénéité des souches (variabilité moyenne: 0.01%)

D'après ML Chaix et al, CROI 2005

Phylogénie NS5b: 10/12 patients avec génotype 4d au CHU Necker



Transmission sexuelle du VHC controversée...

Contre: Incidence < 0.37/1000 personnes-année
chez couples monogames sérodifférents

(Vandelli, Am J Gastro 2004)

Pour: Détection du génome du VHC dans le
sperme par PCR

(Leruez-Ville,

Lancet 2000)

Prévalence++ chez sujets avec IST

(Ghosn, HIV Med 2004/ Marx, CID 2003/ Giuliani, STI 1997/ Thomas, JID 1995)

FDR Association à l'infection VIH en dehors de
classiques pour le VHC *(Filippini, Sex Trans Dis 2001)*

Facteurs favorisant la transmission de l'hépatite C aigue chez le patient infecté par le VIH

- **Transmission sexuelle du VHC peut être facilitée en cas**
 - **d'infection chronique par le VIH (*Mittal, STI 2003/ Filippini, STI 2001*)**
 - **de présence concomitante d'IST avec lésions érosives des muqueuses (*Alter, NEJM 1999/ Mittal, STI 2003*)**
 - **de pénétration anale non protégée (*Halfon, JCM 2001*)**
 - **de rapports sexuels traumatiques, potentiellement sanglants**
 - **d'un nombre total élevé de partenaires sexuels (*Alter, NEJM 1999*)**

Quand débiter le traitement ?

Pas ou très peu de guérison au-delà de la 16^{ème} semaine après le début des symptômes de l'infection aigue

(Gerlach, Gastroenterology 2003)

Pas de différence entre un traitement débuté immédiatement au moment du diagnostic de l'infection aigue par rapport à un traitement débuté 8-12 semaines après le diagnostic

(Gerlach, Gastroenterology 2003/ SanAntonio, Dig Liver Dis 2003)

Une fois le diagnostic d'hépatite C aigue posé, il est légitime d'attendre la 12^{ème} semaine avant de débiter un traitement spécifique

Quel traitement débiter (1)?

Chez le patient séronégatif pour le VIH:

- IFN fortes doses pendant un mois, suivi par un traitement par IFN classique 3/sem pendant 20 semaines : 99% SVR

(Jaeckel, NEJM 2001/ Delwaide, Hepatology 1999)

- la bithérapie Peg-IFN + Ribavirine n'est pas plus efficace que la monothérapie Peg-IFN

(Kamal, Hepatology 2004)

Résultats préliminaires contradictoires chez le patient infectés par le VIH

- Monothérapie IFN classique (n = 2) ou Peg-IFN (n = 4) efficace (6/6), mais patients symptomatiques et traitement débuté 2.6 sem après diagnostic

(D'après Vogel et al, J Viral Hepatitis 2005)

- Monothérapie IFN classique (n = 7) ou Peg-IFN (n = 1) inefficace (0/8)

Géno 4 chez 84% des patients

(D'après ML Chaix et al, CROI 2005)