

6^e Journées Nationales d'Infectiologie

Nice, 8 - 10 juin 2005

“Principales conclusions de la 1^{ère} Conférence de Consensus Européenne sur le traitement de l'hépatite chronique B et C chez les patients co-infectés par le VIH”

Paris, March 2005

Journal of Hepatology, Volume 42, 615-624, May 2005

Prof. N. CLUMECK – CHU Saint-Pierre, Bruxelles

Présidents

Yves Benhamou (France)
Dominique Salmon (France)

Comité d'organisation

Jean-Michel Pawlotsky (France)
Jürgen Rockstroh (Allemagne)
Vincent Soriano (Espagne)

Patrice Cacoub (France)
Gilles Pialoux (France)

Jury

Presidents : Alfredo Alberti
(Italie) et Nathan Clumeck
(Belgique)
Simon Collins (UK), Rodolphe
Thiebault (France), Wolfram
Gerlich, (Allemagne), Jens
Lundgren (Danemark), Giorgio
Palù (Italie), Peter Reiss
(Hollande), Ola Weiland
(Suède), Yazdan
Yazdanpanah (France), Stefan
Zeuzem (Allemagne)

Comité Scientifique

Manuel Battegay (Suisse), Miguel
Carneiro de Moura (Portugal),
Massimo Colombo (Italie), Michel
Dupon (France), Geoffrey Dusheiko
(UK), Rafael Esteban (Espagne),
Brian Gazzard (UK), Angelos
Hatzakis (Grèce), Andrzej Horban
(Pologne), Christine Katlama
(France), Joep Lange (Hollande),
Michael Manns (Allemagne), Patrick
Marcellin (France), Stefan Mauss
(Allemagne), Massimino Puoti (Italie)

RECOMMENDATIONS

1st European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Co-infected Patients

Palais des Congrès
Paris, France
1-2 MARCH 2005

Recommandations générales

- Prise en charge multidisciplinaire
- Dépistage systématique du VHC/VHB
 - Anti-VHC
 - Si Anti-VHC+: PCR VHC
 - Si suspicion d'HCV aiguë et anti-VHC nég : PCR VHC
 - HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc
 - Si HBeAg+: HBV DNA, HBeAg et Ac, Sérologie Delta
 - Si anti-HBc+ : HBV DNA (hépatite B occulte)

Recommandations générales

- Alcool :
 - Aggrave les lésions hépatiques
 - Diminue la réponse virologique et l'observance au tx
- Toxicomanie active:
 - Tx substitutif: diminue le risque de transmission
 - Soutien médical, psychologique et social
 - discuter au cas par cas l'indication txt
- Transmission sexuelle : Utilisation de préservatif
- Vaccination :
 - vacciner si nécessaire VHA/VHB
 - Vaccination anti-VHB si AgHBs- ou AcHBs-
 - Réponse influencée par le taux de CD4
 - Reconstitution immunitaire préalable par HAART
 - Revaccination en absence de réponse

Réponse vaccinale anti-VHB en fonction du taux de CD4

- Patients VIH
 - Réponse vaccinale moins fréquente
 - Le titre d'Ac est plus faible et disparition plus rapide

| Nombre de CD4 (cells/ μ l) | Pourcentage de patients ayant des AC anti-HBs >10 UI/L |
|--------------------------------|--|
| > 500 | 87 % |
| 200-500 | 33 % |
| < 200 | 25 % |

- La réponse vaccinale augmente de 55 % à 95 % en doublant le nombre de vaccinations (de 3 à 6) si les CD4 > 200 /mm³

CONSENSUS HEPATITE C

Rôle de la biopsie hépatique

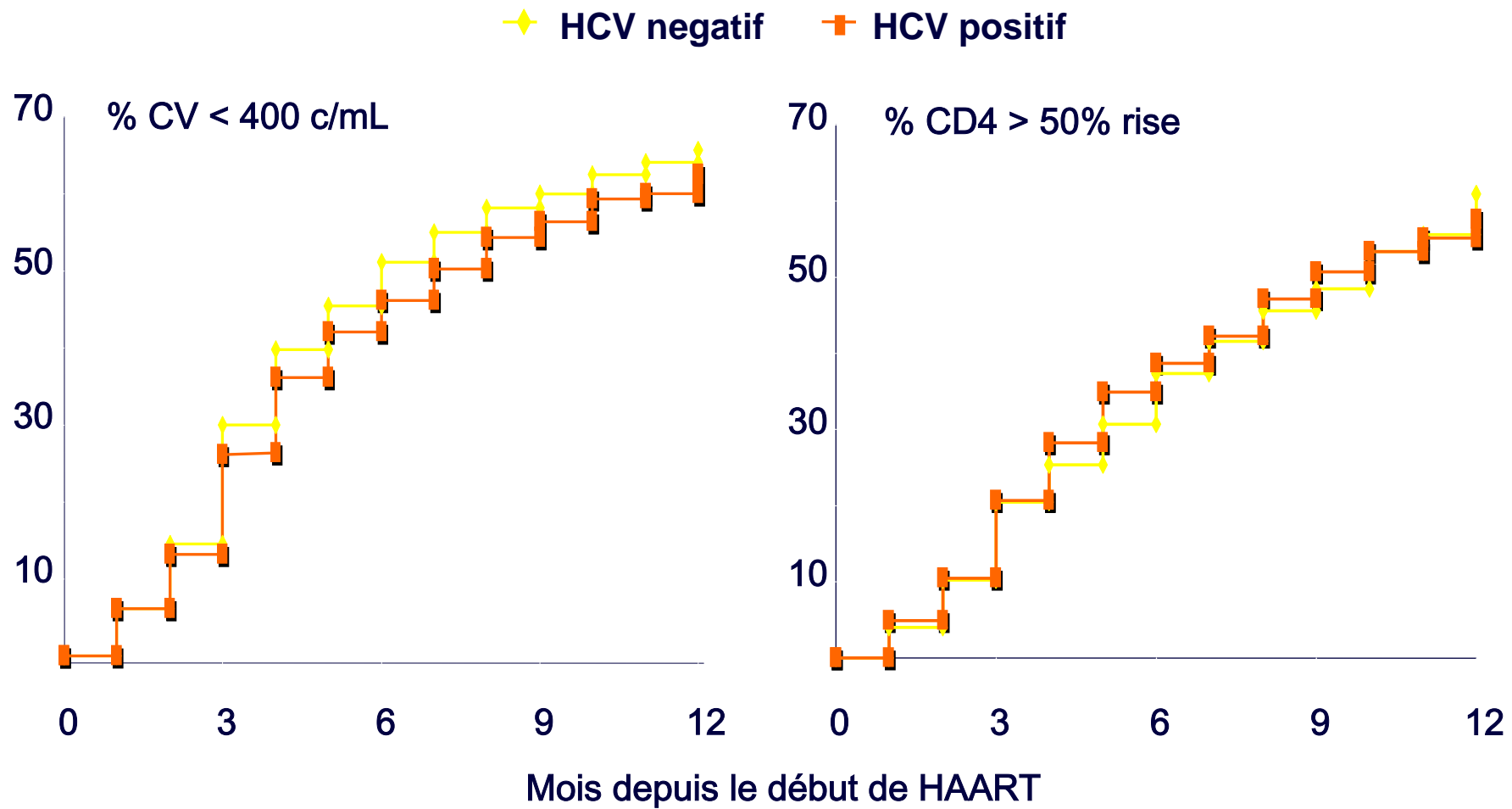
Qui et quand traiter

Comment traiter

Influence du VIH sur le VHC

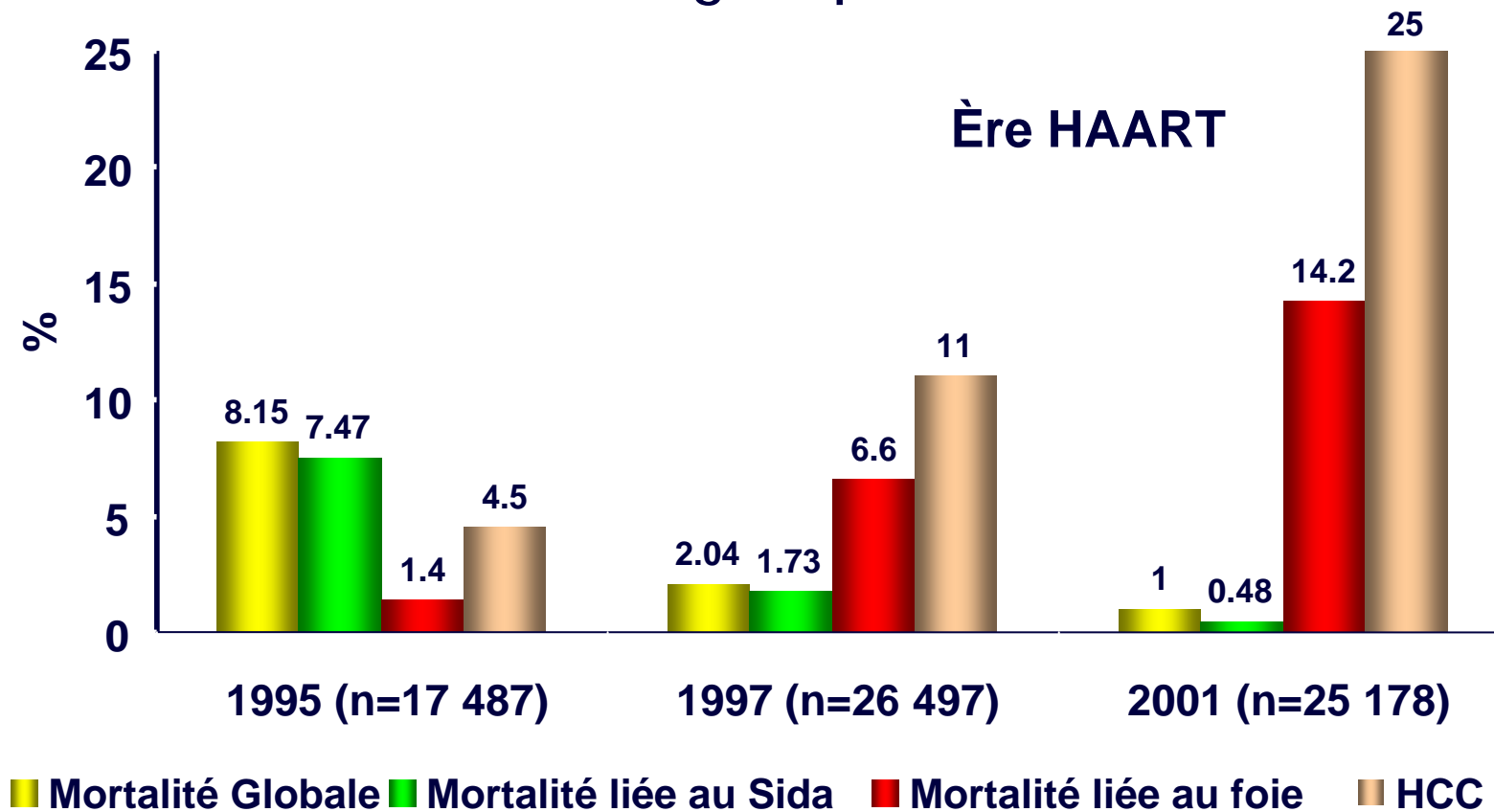
- Mortalité hépatique importante
- Aggravation des lésions hépatiques
- Augmentation de l' HCV RNA
- Augmentation de la transmission sexuelle et materno-foetale

Influences du VHC sur la maladie VIH

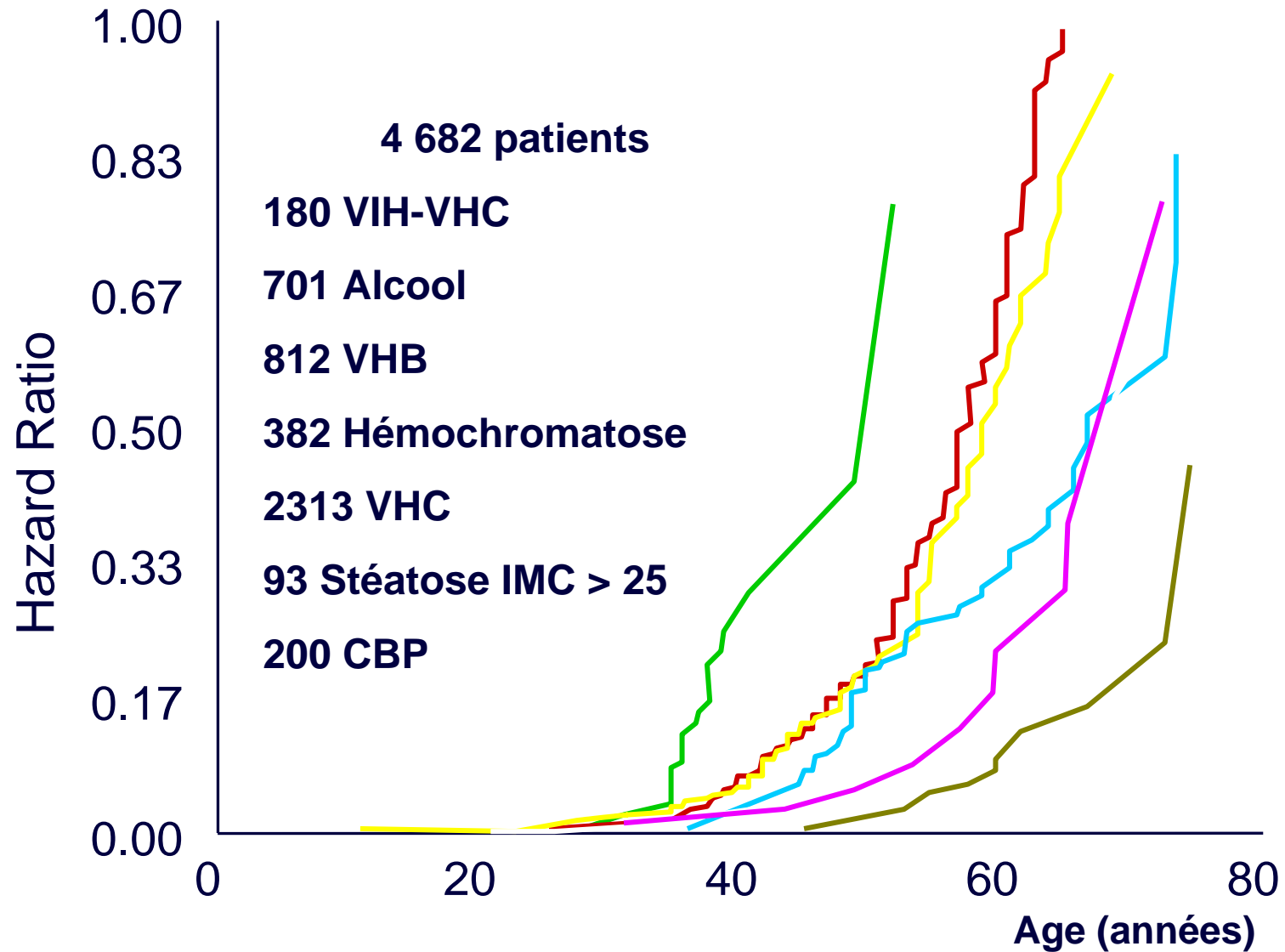


Mortalité liée à l'atteinte hépatique

Mortalité chez les patients VIH en France
Étude du groupe GERMIVIC

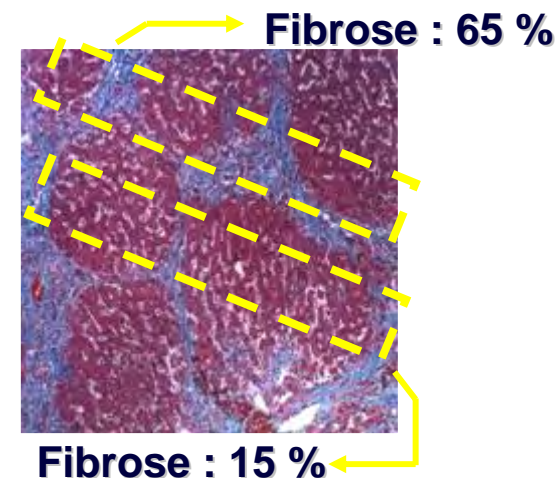


Progression vers la cirrhose

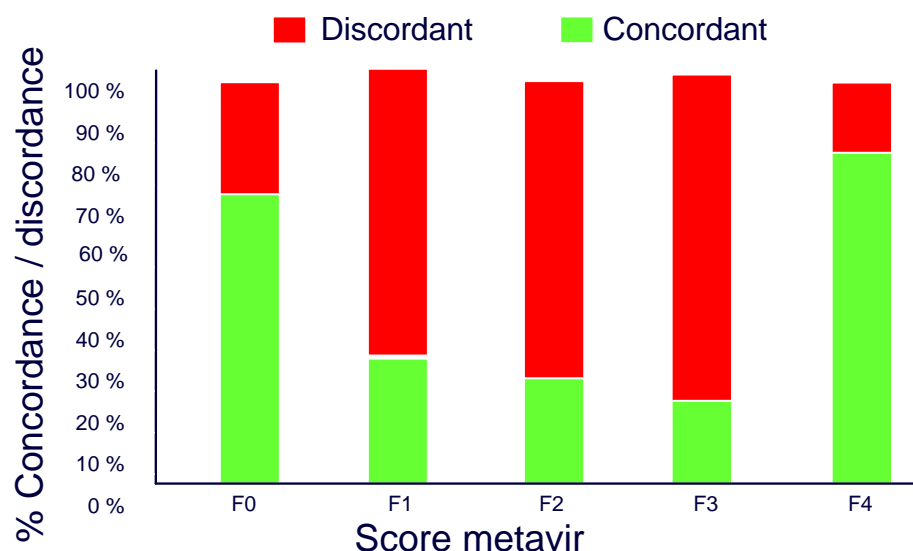


Ponction Biopsie Hépatique

- Examen de référence
- Décision au cas par cas
 - Chez patients avec reponse virologique faible (GT1), si motivation au txt faible, si risque > bénéfice
 - Limites
 - Evaluation fausse: 10-20 %
 - 1/50 000 du foie
- Les méthodes non invasives : elastographie, fibrotest ; A valider



Courtesy of M. Pinzani, Florence



Traitement

Objectif :

1. Virologique: éradication

- Reponse Prolongée = ARN VHC négatif (qualitatif) à S24 après arrêt du Tx

2. Histologique

- Non progression des lésions hépatiques

Quand traiter l'hépatite chronique ?

- Si Tx anti-VIH non nécessaire
→ le traitement anti VHC est recommandé d'abord

- Si taux de CD4 < 200/mm³
→ Il faut débiter ARV avant d'initier un traitement anti-VHC

Indications des ARV

| Taux CD4 | Recommandation |
|---|---|
| ≤ 200 CD4 cells/ μ L | ARV recommandé |
| > 200 CD4 cells/ μ L et ≤ 350 CD4 cells/ μ L | ARV envisageable (CV élevée et diminution rapide des CD4) |
| > 350 CD4 cells/ μ L et ≤ 500 CD4 cells/ μ L | <ul style="list-style-type: none">• Surveiller• ARV peut être envisagé |

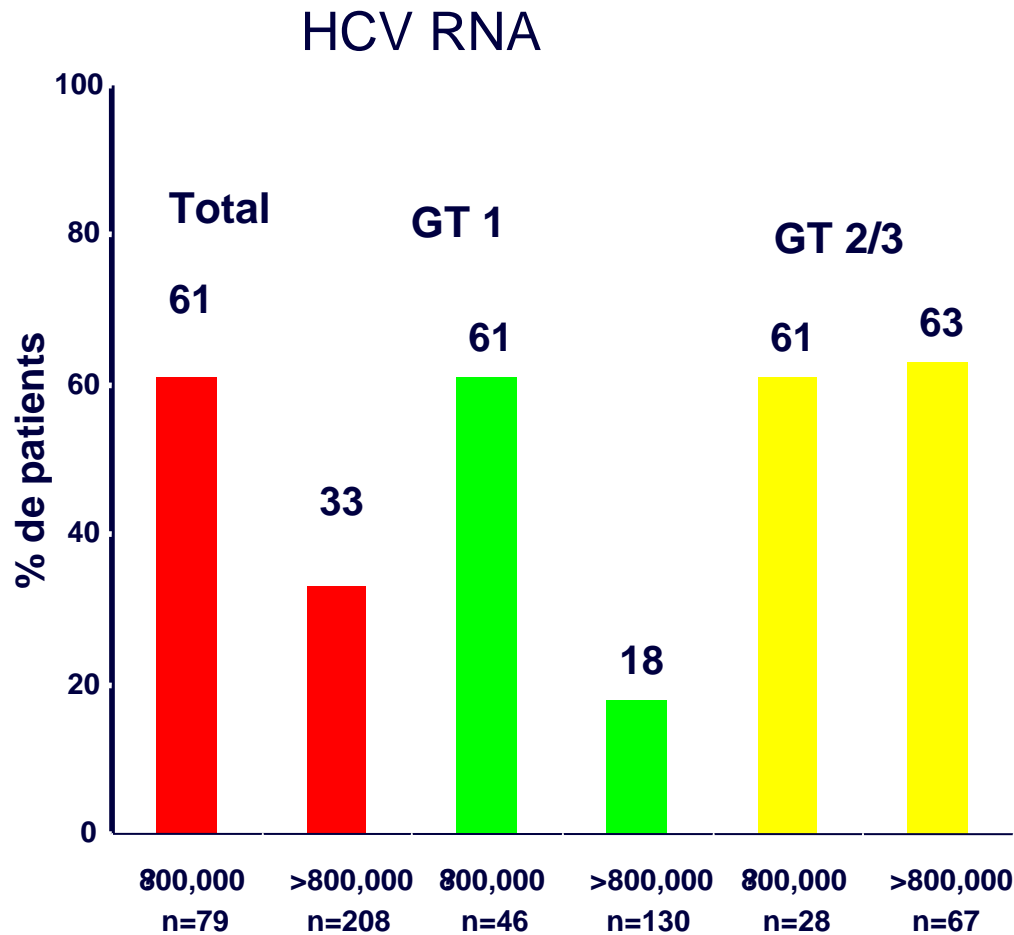
Indication des ARV si co-infection VHC

CD4 > 350
Progression moins rapide de la fibrose
. Chute des CD4 sous Tx anti-VHC moins dangereuse

Qui et Comment traiter ?

- Génotype 2 ou 3: Tous les patients (pas de BH nécessaire)
- G1: fonction de l'HCV RNA et stade fibrose hépatique
→ HCV RNA < 800.000 IU/ml et/ou F \geq 2: Tx
→ F0/1: Tx différé
- Traitement : Peg-IFN α + RBV
- Doses :
 - Peg-IFN-alfa 2a = 180 μ g/semaine,
Peg-IFN-alfa 2b = 1,5 μ g/kg/semaine
 - RBV:
 - G 2 et 3 et G1 avec HCV RNA < 800,000/ml: 800 mg/j
 - G 1 et 4 : 1000 - 1200 mg/j
- Durée de traitement quelque soit le génotype: 48 sem

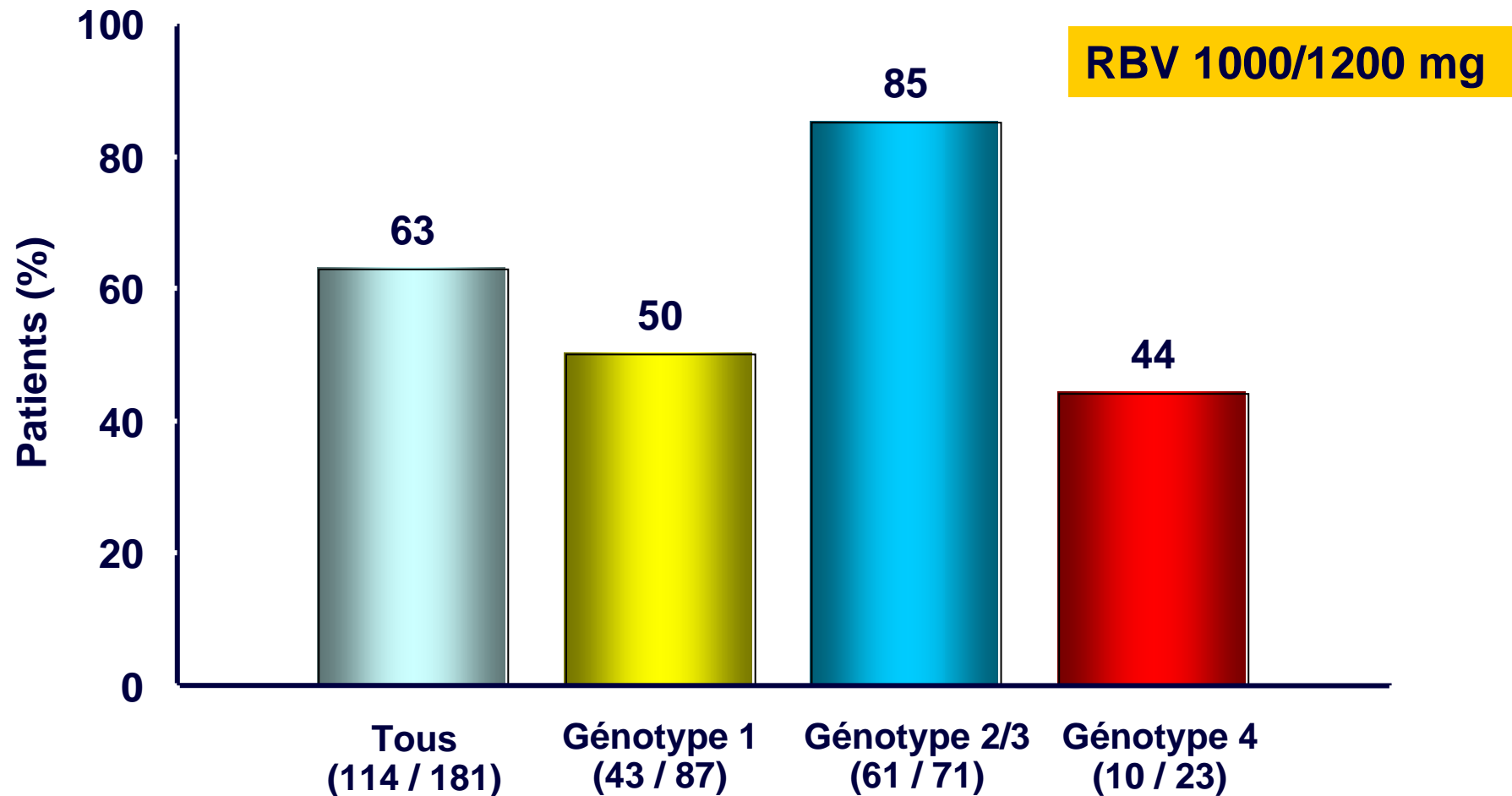
Facteurs associés à la RVP



| | N | RVP |
|-------------------------|-----|-----------|
| CD4 | | |
| $< 200/\mu\text{L}$ | 17 | 8 (47 %) |
| $< 350 /\mu\text{L}$ | 72 | 26 (36 %) |
| $\geq 350 /\mu\text{L}$ | 216 | 90 (47 %) |
| HIV RNA | | |
| $< 50 \text{ cp/mL}$ | 173 | 72 (42 %) |
| 50-5000 cp/mL | 66 | 23 (35 %) |
| $> 5000 \text{ cp/mL}$ | 49 | 21 (43 %) |

Essai PRESCO

Réponse en fin de traitement : analyse en ITT



Comment traiter

- Si chute de HCV RNA à sem 12 < 2 log → arrêt du Tx
- Si HCV RNA détectable à sem 24 → arrêt du Tx
- Tx Supressif
 - Non Répondeurs - F3/F4: monothérapie Peg IFN possible pour ralentir la maladie hépatique
 - Doses, durée et bénéfice a confirmer

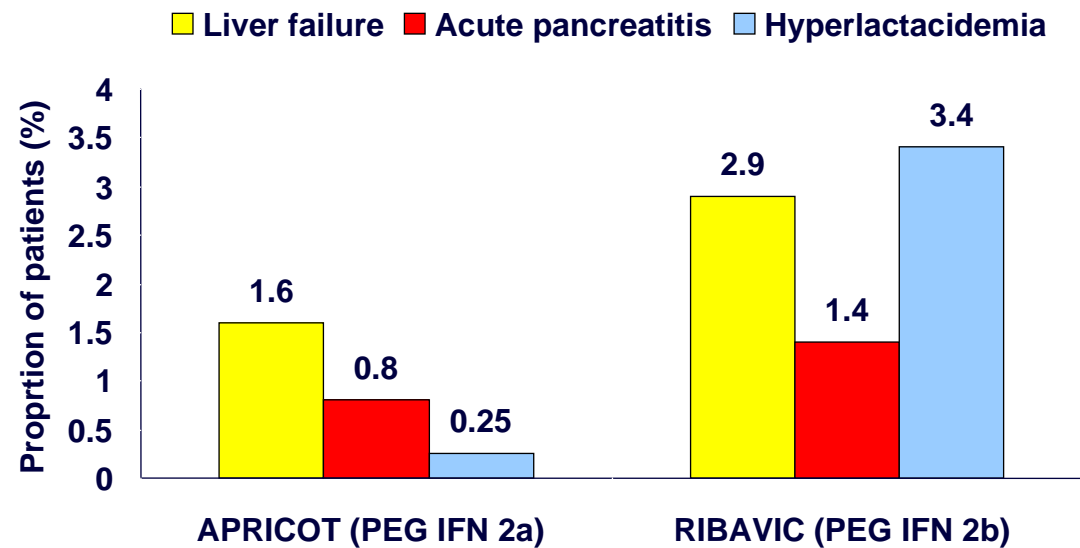
| | | Réponse précoce | RVP |
|--|-----|-------------------|-------------------|
| Apricot G1 | Oui | 63 % (n = 110) | 45 % |
| | Non | 38 % (n = 66) | 2 % VPN = 98 % |
| Diminution 2 log ₁₀ ou PCR négative S12 (n = 176) | | | |

Qui traiter ?

- Patients particuliers :
 - Toxicomanes substitués : Tx + soutien psycho-social
 - Toxicomanes actifs: Tx envisagé au cas par cas
 - Patients avec des troubles psychiatriques :
 - Troubles psychiatriques légers : Tx + soutien psychiatrique
 - Différer le Tx si dépression modérée/sévère
- Non répondeurs:
 - La décision de retraiter fonction de :
 - La réponse au Tx initial (évolution de l'HCV RNA)
 - La tolérance
 - Le génotype VHC
 - Lésions hépatiques

Utilisation concomitante des ARV

- ddi
 - CI: Cirrhose
 - Eviter si lésions hépatiques
- AZT
 - Doit être évité (anémie)
- d4T
 - Ne pas associé à ddi

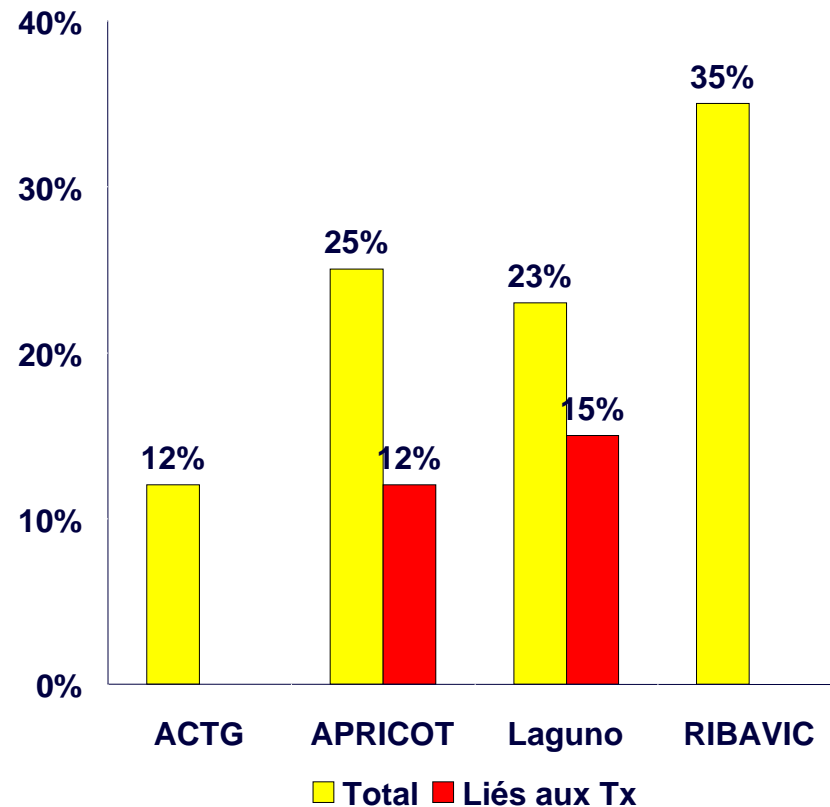


odds-ratio pour ddi = 23 [95 % CI : 5-105]

Gestion des effets indésirables

L'observance du traitement
anti-VHC améliore la
RVP

- Maintenir doses optimales de PegIFN et RBV
- Gérer les effets indésirables
 - Paracétamol,
 - Epo, GCSF
 - anti-sérotoninergiques
 - Hormones thyroïdiennes ...



Consensus Hepatite B

Interactions VIH - VHB

- Pas de preuve que le VHB affecte la progression de la maladie VIH
- Infection par le VHB cause de morbidité et mortalité
- La co-infection par le VIH:
 - Accélère la progression de la fibrose hépatique
 - Augmente le risque de décompensation hépatique, cirrhose, carcinome hépato-cellulaire

Quand débiter le traitement ?

- L'objectif du Tx: arrêter ou diminuer la progression de la fibrose afin de prévenir la cirrhose et améliorer la survie
- Décision de traiter doit être basée sur l'évaluation de plusieurs paramètres
 - Critères d'indication au traitement :
 - AgHBe+: ADN-VHB > 20 000 UI/ml
 - AgHBe- : ADN-VHB > 2 000 UI/ml

Ces seuils sont basés sur des données de la mono-infection VHB
 - Preuve histologique de l'atteinte hépatique non indispensable si le Tx anti-VIH n'est pas nécessaire
- Facteurs prédictifs de réponse
 - ALAT élevée, AgHBe+, Génotype A et B (pour IFN), absence de Cirrhose

Scénarios (1) :

Patients co-infectés sans indication d'HAART

- **Indication du Tx : ADN-VHB >20.000IU/ml + Fibrose/Inflammation (BH)**

1. TX de référence : IFN/PegIFN

(Particulièrement si AgHBe+, ALAT élevées, Génotype A ou B)

- AgHBe+ : 6 mois
- Ac anti-HBe+ : au moins 12 mois

2. Si IFN Contre-indiqué ou CD4 < 500/mm³ :

- Envisager une HAART (2 anti-VHB - FTC/LAM + TDF)
- Prudence pour ADV monothérapie car possible sélection résistants VIH

- **Réponse thérapeutique après l'arrêt du Tx (idéale) :**

- AgHBe+ : maintien de la séroconversion anti-HBe
- AgHBe- : maintien de la suppression d' ADN VHB
- Maintien de la normalisation des transaminases

Scénarios (2) :

Patients co-infectés avec indications de HAART

- Décision de traiter est basée sur HBV-DNA (pas d'indication absolue de BA)
 - Si élevé (>20000 IU/ml):
 - Initier HAART comprenant 2 drogues anti-VHB
 - Si HBV-DNA bas et ALAT = N
 - Tx anti VHB optionnel

Scénarios (3) :

Patients co-infectés cirrhotiques

- **Traiter si HBV DNA >200 UI/mL ; INF est contre-indiqué**
- **HAART comprenant 2 drogues anti-VHB**
 - **Surveillance car risque d'hépatite sévère de reconstitution immune (surtout si CD4<200 /mm³)**

Scénarios (4) :

Patients co-infectés résistants à la lamivudine

- **Confirmer la résistance**
- **Choisir HAART active sur les 2 virus**
 - Si VIH contrôlé → Ajouter TDF
 - Si VIH non contrôlé → TDF peut être ajouté selon des recommandations actuelles de prise en charge en cas d'échec de l'HAART

HBV disease active
high HBV DNA levels (> 20.000 iu/ml)

Liver disease status
required

No evidence of
active and/or
advanced diseases

Histological evidence
of active and/or
advanced disease

Monitor

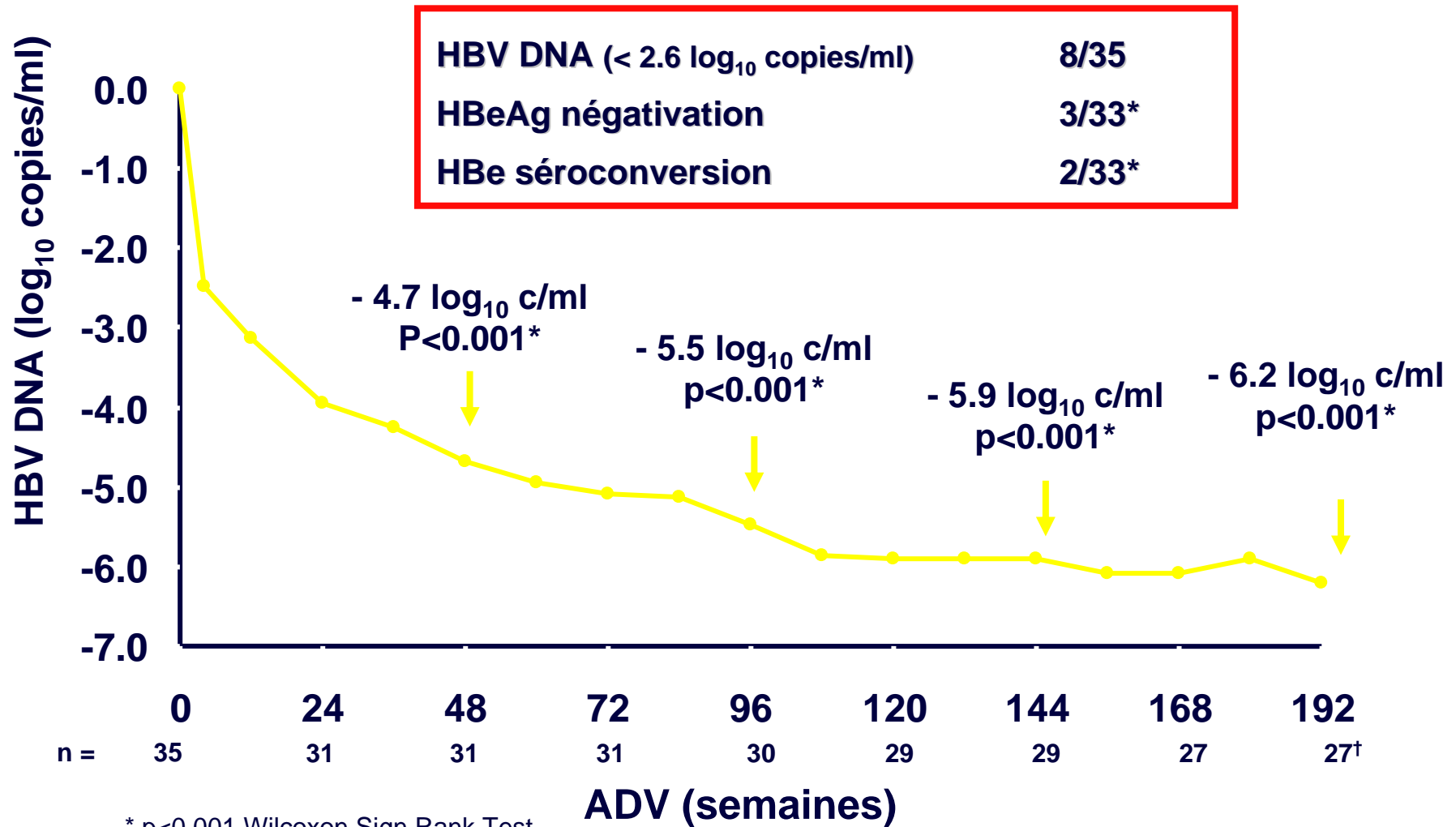
$CD4 \geq 500/mm^3$

$CD4 < 500/mm^3$

IFN/Peg
IFN/Adefovir

HAART including teno
+ lamivudine or
emtricitabine

ADV : HBV LAM-R



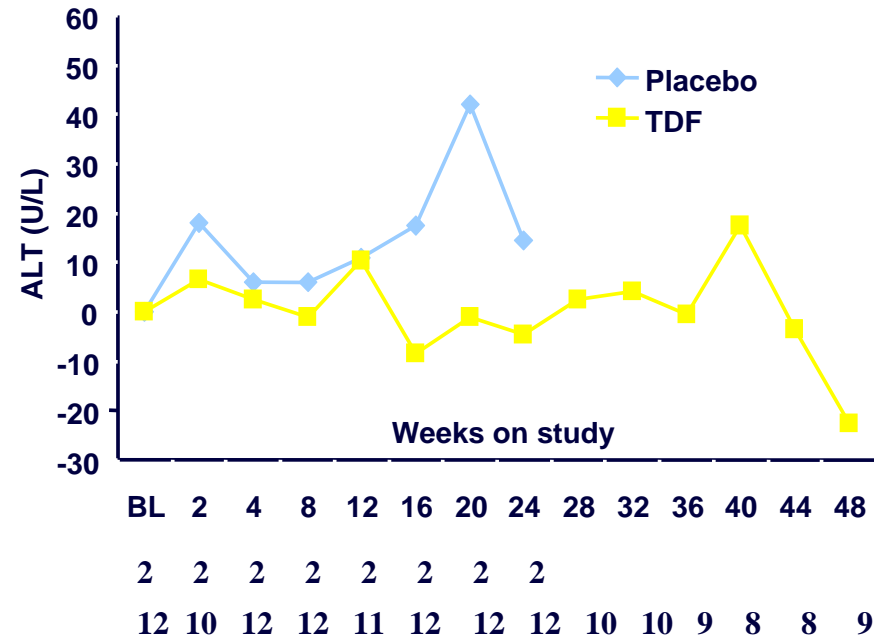
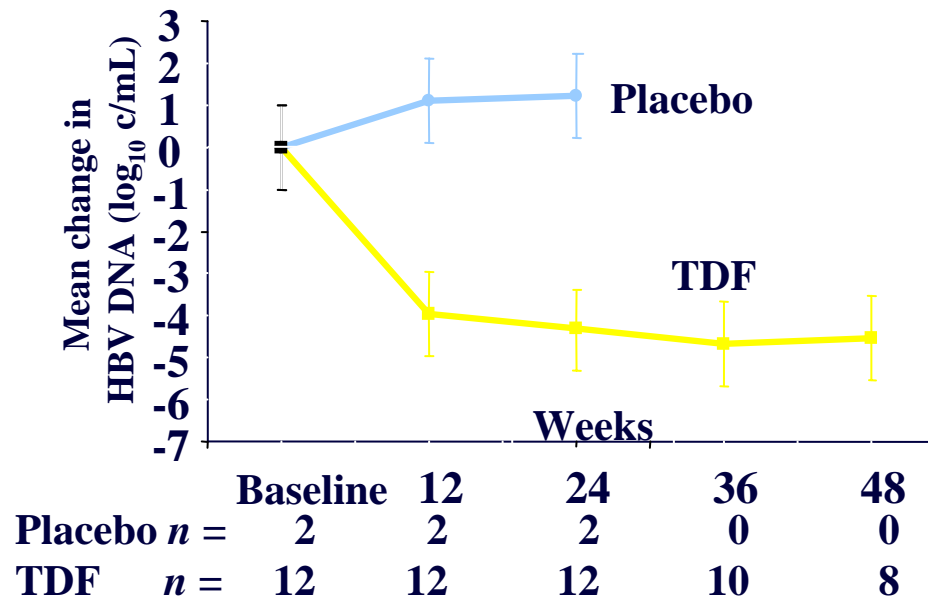
* p<0.001 Wilcoxon Sign Rank Test

†27 patients remain on study

Benhamou et al, Lancet, 2001 & AIDS, 2004

Treatment of HIV/HBV coinfecting patients

TDF (300 mg QD)^{1,2} is safe and effective even if HBV is 3TC resistant



1. Tubiana R. *ibid*, #ThPeC7527; 2. Cooper D. *ibid*, #WePeB6015

HIV/HBV: Tx anti-HBV

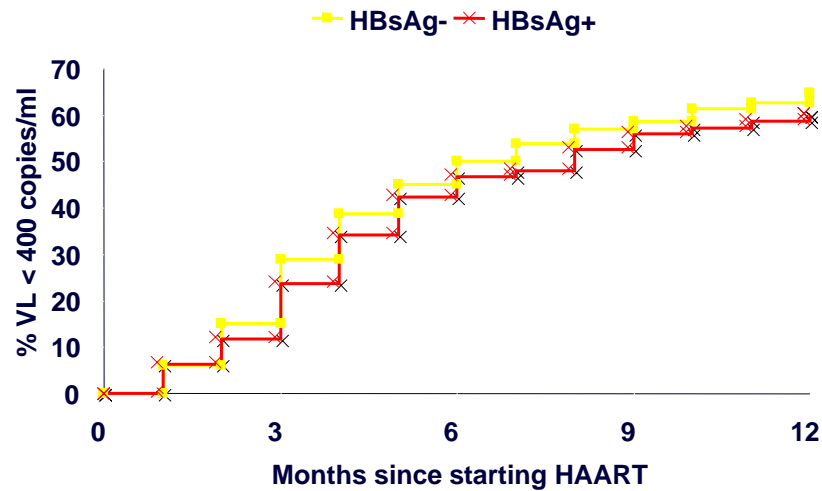
| | IFN | LMV | ETV* | FTC | TDF* | ADV* |
|--------------------------|------------|------------|--------------------|------------|-------------------|--------------------|
| No. de patients | 87 | 215 | 51 | 33 | 200 | 35 |
| Durée (S) | 12-24 | 48 | 24 | 48 | 24-48 | 48-144 |
| Activité Anti-HBV | wt, preC | wt, preC | wt, preC, LAM-R | wt, preC | wt, preC LAM-R | wt, preC, LAM-R |
| Δ HBV DNA (log cp/ml) | 26%** | 2.7 | 3.6 | 3 | 4.4 | 4 - 5.4 |
| HBe seroconv. | 9% | 11% | ? | ? | 4% | 7% |
| Réponse ALT | 12-20% | 30-50% | 49% | ? | ? | 35-66% |
| Réponse histologique | ? | ? | ? | ? | ? | 33-50% |

* Ajouté à LMV dans la grande majorité des cas. ** < 6log copies/ml

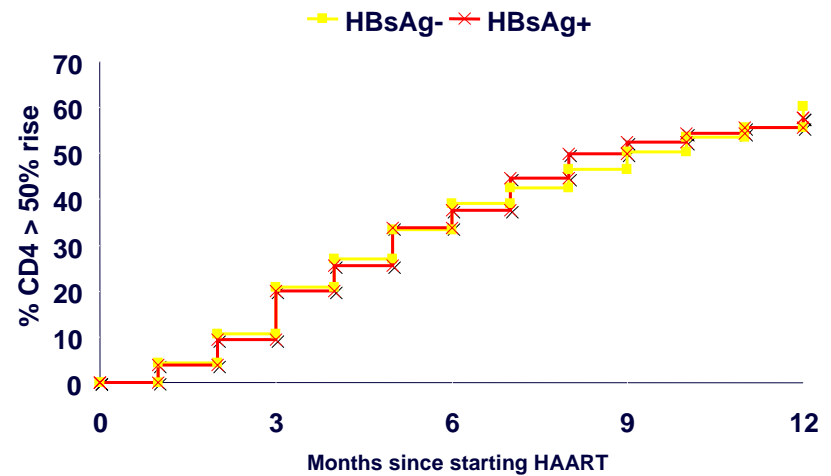
Wong DK et al. Gastroenterology 1995. Di Martino V et al. Gastroenterology 2002. Dore GJ et al. J Infect Dis 1999. Benhamou Y et al. Hepatology 1996. Pessoa W et al. CROI 2005. Raffi F et al. 2003 IAS. Peter M et al. CROI 2005. Ristig MB et al. J Infect Dis. 2002. Benhamou Y et al. N Engl J Med. 2003. Benhamou Y et al. Lancet 2001 and AASLD, 2003

EuroSIDA cohort: réponse à HAART n=1752

HIV RNA <400 copies/ml



50% augmentation CD4



HBV/HIV

Progression clinique et mortalité

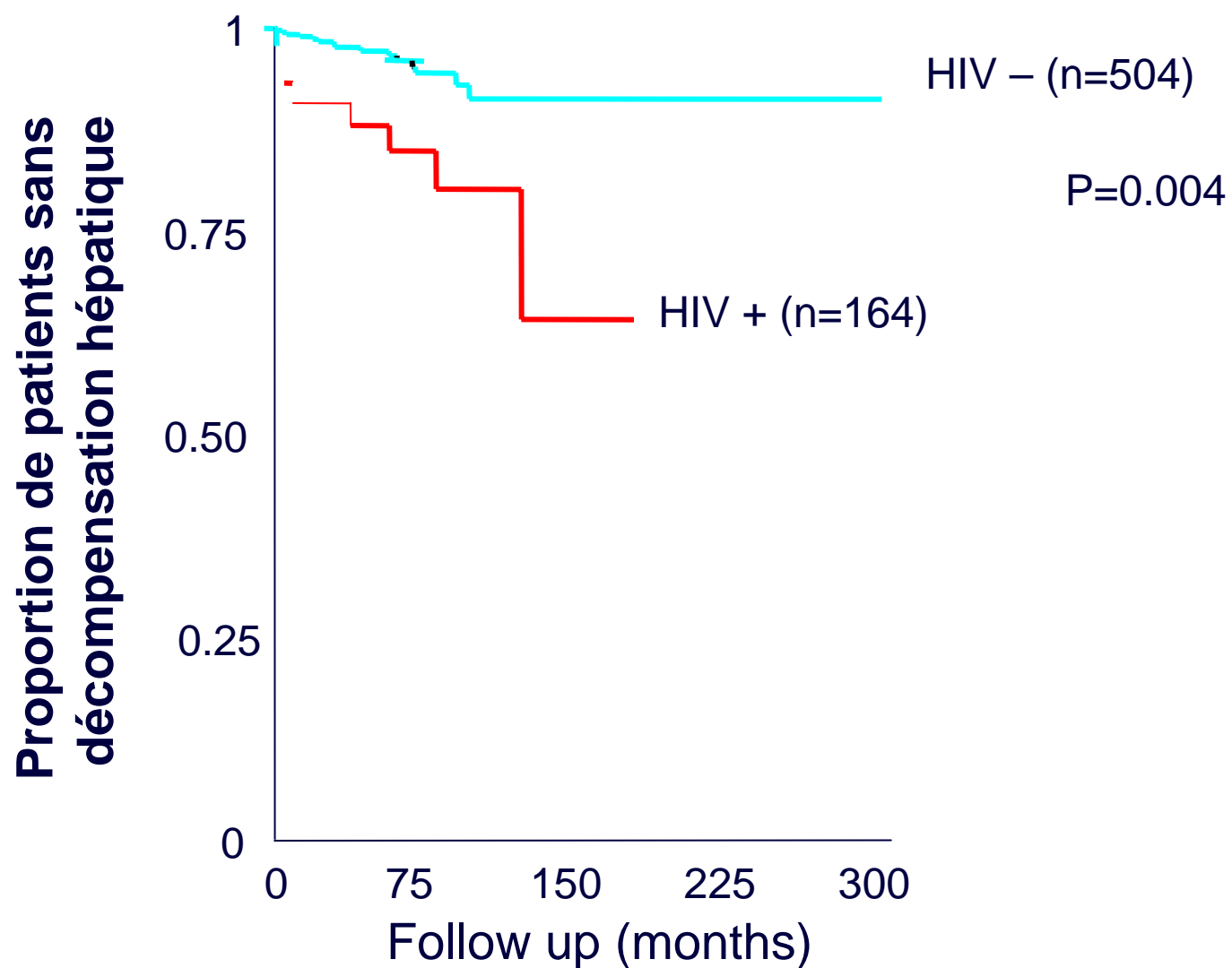
Cohorte EUROSIDA

Analyse univariée and multivariée

| | IRR | 95% CI | p |
|----------------------------|------------|---------------|----------|
| Evènement SIDA | 1.02 | 0.82-1.27 | 0.88 |
| | 0.96 | 0.73-1.27 | 0.79 |
| Mortalité totale | 1.48 | 1.19-1.83 | 0.0004 |
| | 2.02 | 1.48-2.77 | <0.0001 |
| Mortalité hépatique | 3.52 | 1.95-6.35 | <0.0001 |
| | 4.15 | 1.97-8.77 | 0.0002 |

Model ajusté pour CD4, age, Dgc SIDA, Facteur de risque, sexe, ethnie, region, date d'inclusion, HCV status, HIV RNA et HAART.

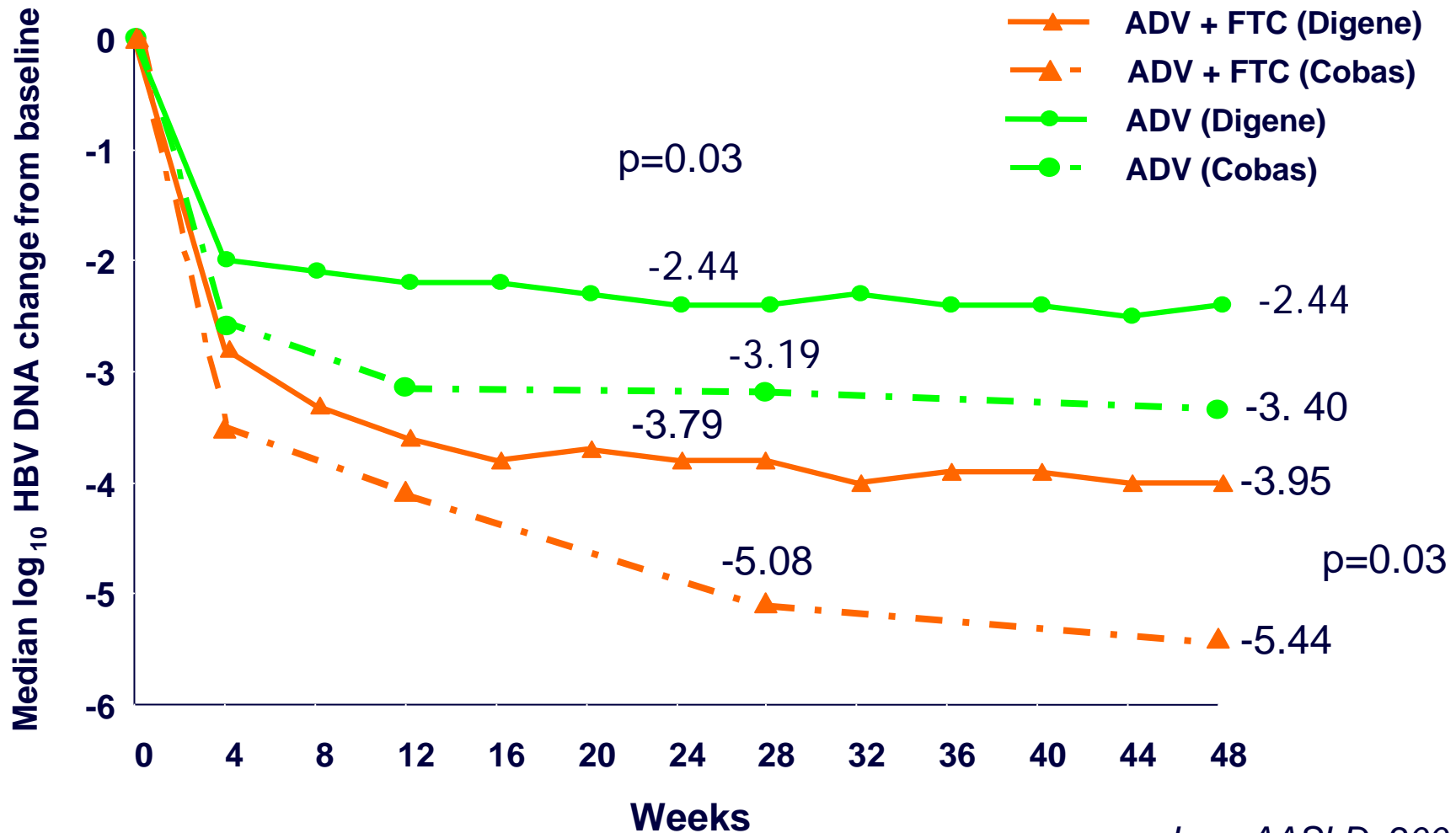
Décompensation hépatique liée au VHB



Monitoring

- Lors d'un traitement par IFN
 - Suivi de la tolérance hépatique
- Lors d'un traitement par nucleoside / nucleotide :
 - Réponse : > 1 log de diminution dans le 1^{er} mois
 - Perte de réponse : > 1 log d'augmentation vs nadir
 - Evaluation de l'ADN VHB est indiqué tous les 3 mois
 - Recherche des résistances chez les patients observants qui ont une perte de réponse
- Utiliser le même test pour un même patient
- Recommander fortement aux patients de ne pas arrêter le traitement anti-VHB

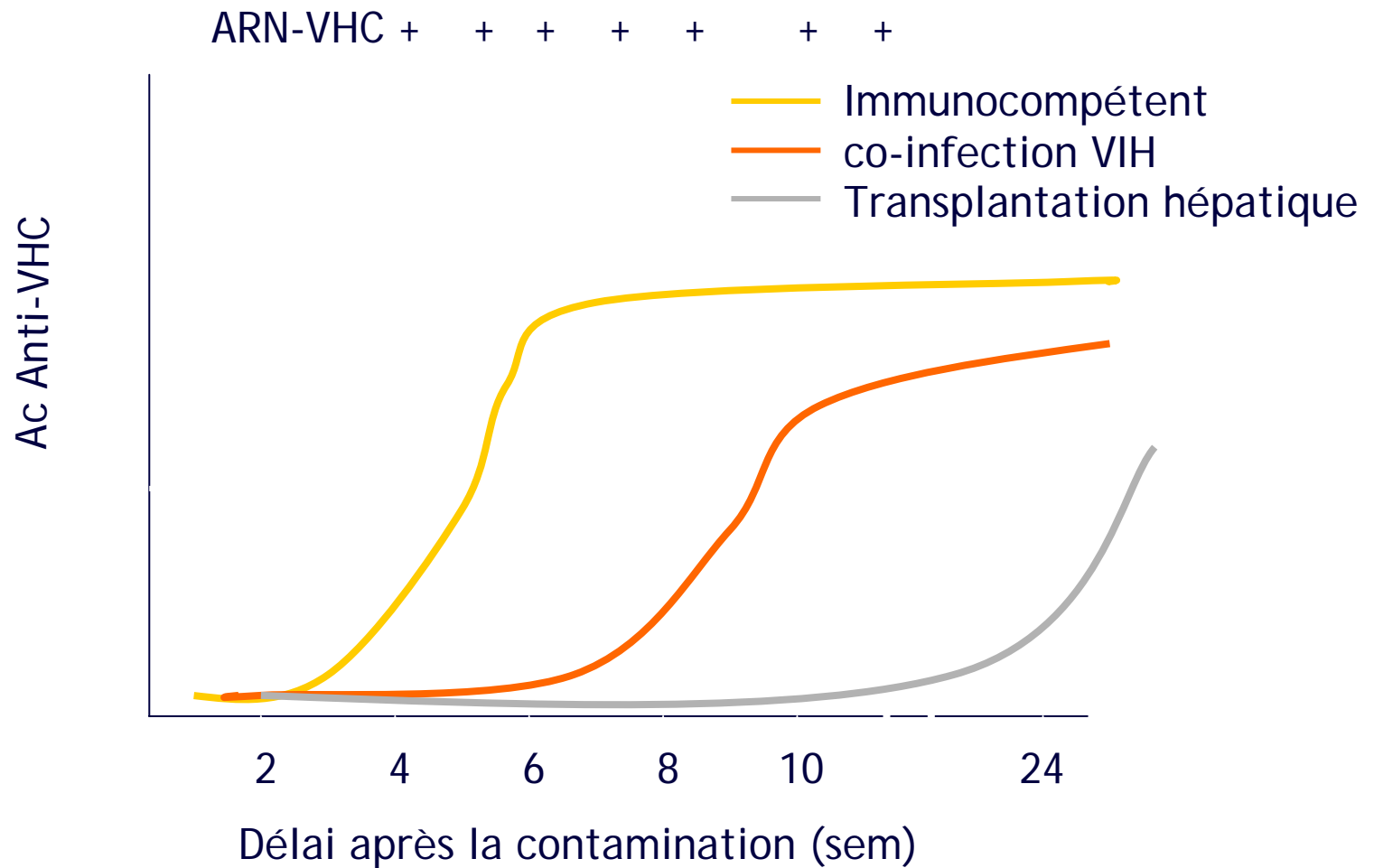
Utiliser le même test chez un patient



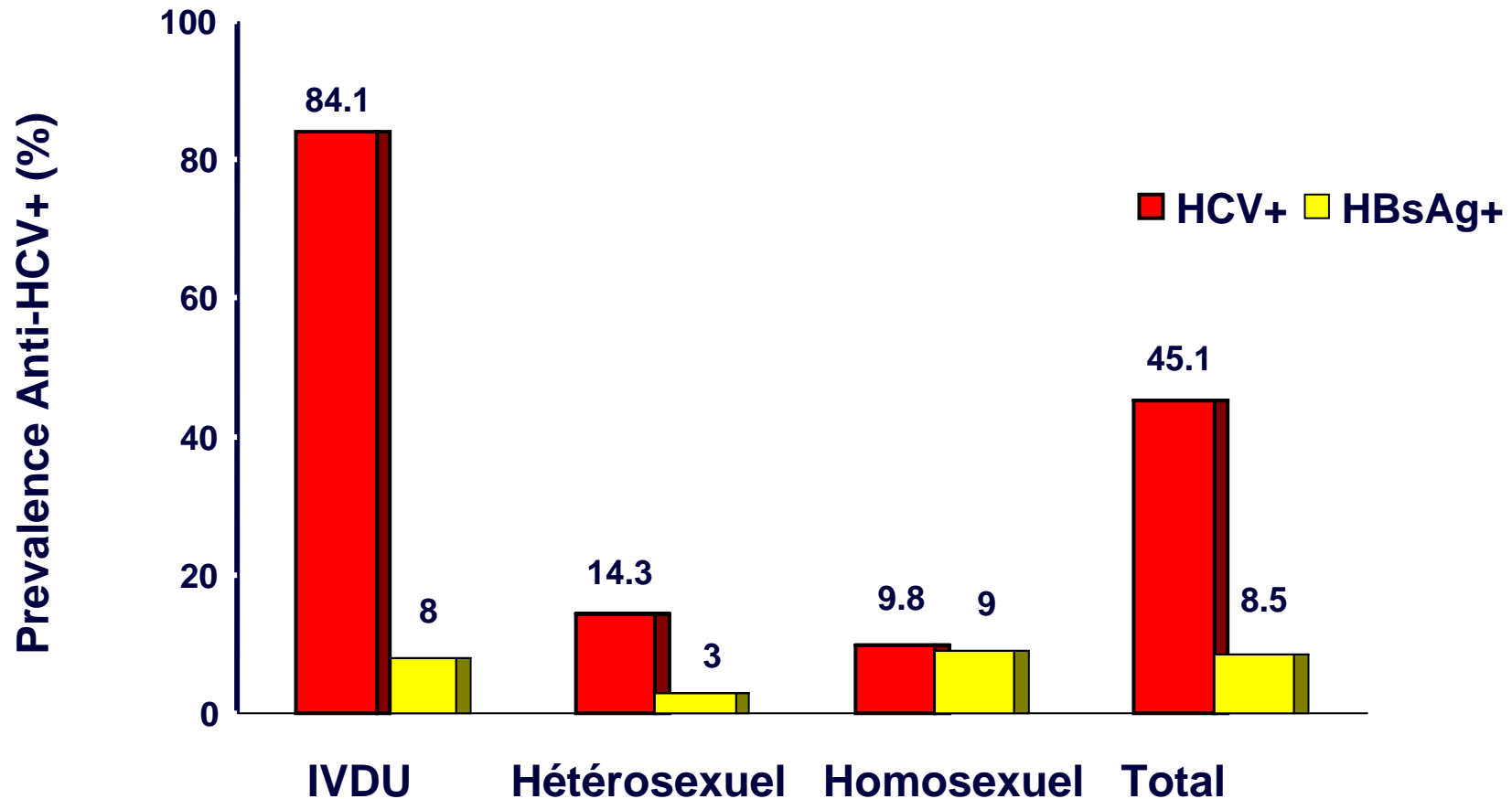
Lau, AASLD, 2004

Hépatite Aiguë C

Cinétique d'apparition des Ac anti-VHC



Prévalence Coinfection VIH/VHC/HBsAg



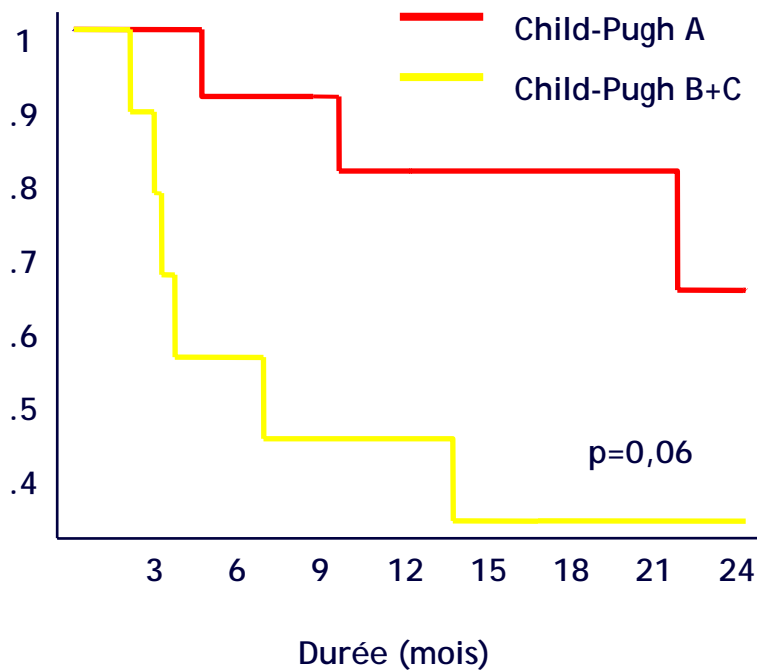
Sulkowski et al. Hepatology 2000. Sherman et al. CID 2002. Kellerman et al. JID 2003

La cirrhose décompensée

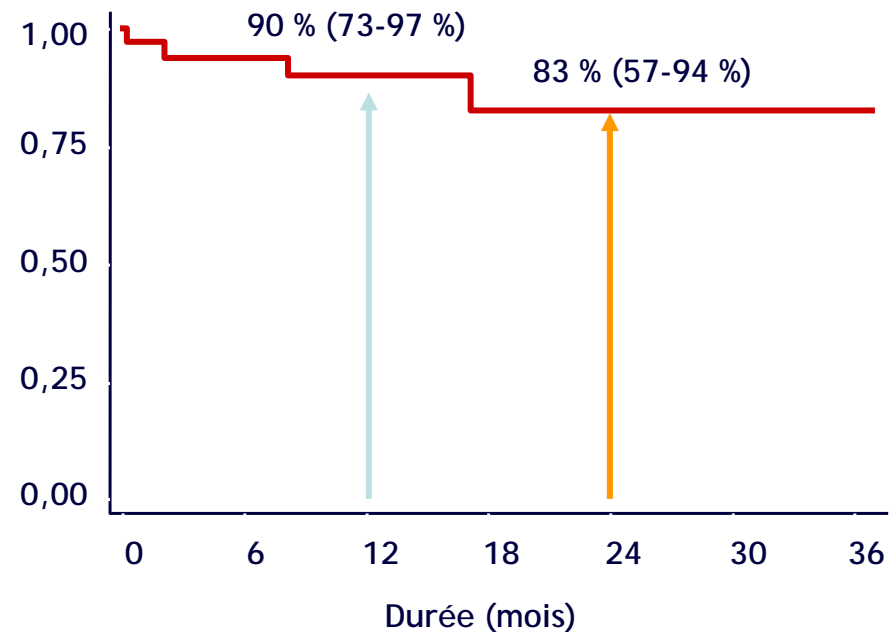
Contra-indic. de PEG-RBV - Transplantation

Hep est le Tx

Survie en fonction du Score de Child-Pugh initial

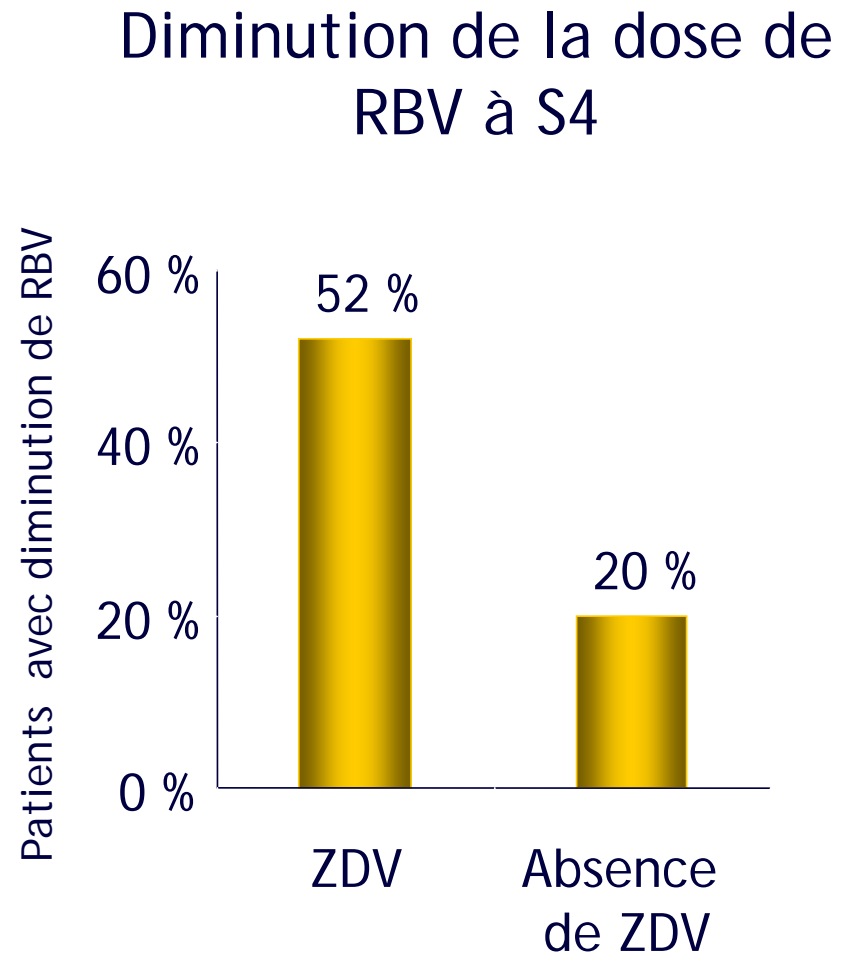
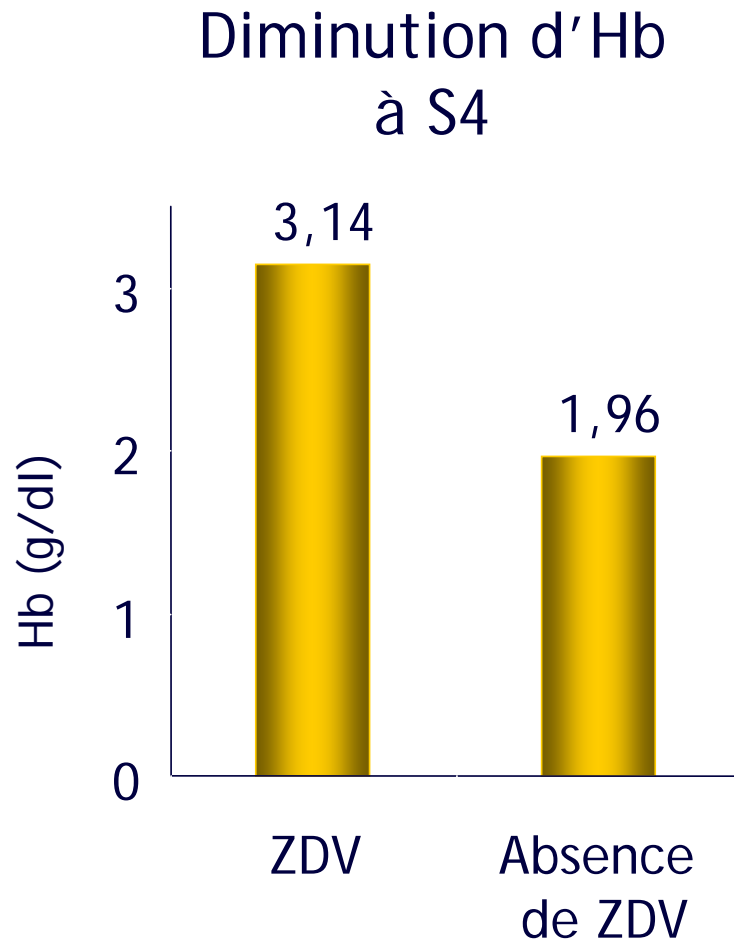


Survie chez les patients transplantés (n = 35)



Délai de survie médian chez les patients Child-Pugh B+C : 7 mois

Zidovudine : Impact sur le traitement anti-VHC



Monitoring pendant le traitement

| | M1 | M2 | M3 | M4 | M5 | M6 | M7 | M8 | M9 | M10 | M11 | M12 |
|-----------------------|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|
| NFS plaquettes | S1, S2, S4 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| CD4 | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| TSH | | | X | | | X | | | X | | | X |

Suivi de la réponse virologique

ARN VHC : Sem 0 quantitatif \longrightarrow Sem 12 quantitatif } Diminution $> 2 \log$ \longrightarrow Sem 24 qualitatif

RVP = ARN VHC qualitatif 24 semaines après l'arrêt du traitement