

*Journées Scientifiques en Infectiologie - Jeudi 29 novembre 2012, Paris*

**Workshop** sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC  
en vue de la rédaction d'une position d'experts

# **Faut-il adapter à la co-infection les recommandations de l'AFEF ?**

*Chez les malades en échec de  
traitement antérieur*

**CONTRE...**

François BAILLY, service d'Hépatologie, Hôpital de la Croix Rouse, Lyon.





# Conflits d'intérêt

- Congrès, board, orateur :
  - BMS
  - Gilead
  - Janssen
  - MSD
  - Roche



## Recommandations de l'AFEF chez les patients en échec de traitement antérieur

- Traitement des co-infectés dans des centres spécialisés
- La trithérapie PEG IFN – Ribavirine – TVR ou BOC est le traitement de référence pour les malades de génotype 1

Fibrose	Rechuteurs		Répondeurs partiels		Répondeurs nuls	
	Réponse Tri TTT	Reco AFEF	Réponse Tri TTT	Reco AFEF	Réponse Tri TTT	Reco AFEF
F0/F1	86%	Cas/cas	72%	Cas/cas	41%	Cas/cas
F2		Re-ttt		56%		
F3	85%		39%		Essais ou cas/cas	
F4	84%		14%			

Réponse virologique prolongée après PEG+Riba +TVR chez des patients en échec de bithérapie en fonction de la réponse antérieure et de l'histologie (Etude REALIZE) et recommandations thérapeutiques de l'AFEF pour chaque groupe de patients



# Situation du problème

- Le rapport bénéfice risque est incertain
  - pour les malades les moins sévères : hépatites minimales
  - Pour les malades dont les chances de succès du traitement sont faibles : répondeurs nuls.
- Deux questions :
  - **Faut il traiter les patients les patients co-infectés répondeurs partiels ou rechuteurs ayant une fibrose  $\leq$  F2 ?**
    - Probabilité de réponse élevée : 72 à 86%
    - Mais risque d'évolution à court ou moyen terme faible
  - **Faut il traiter les patients co-infectés répondeurs nuls ?**
    - Probabilité de réponse faible 14 à 41% des cas
    - Risque évolutif d'autant plus élevé que les chances de succès du traitement sont faibles



# Situation du problème

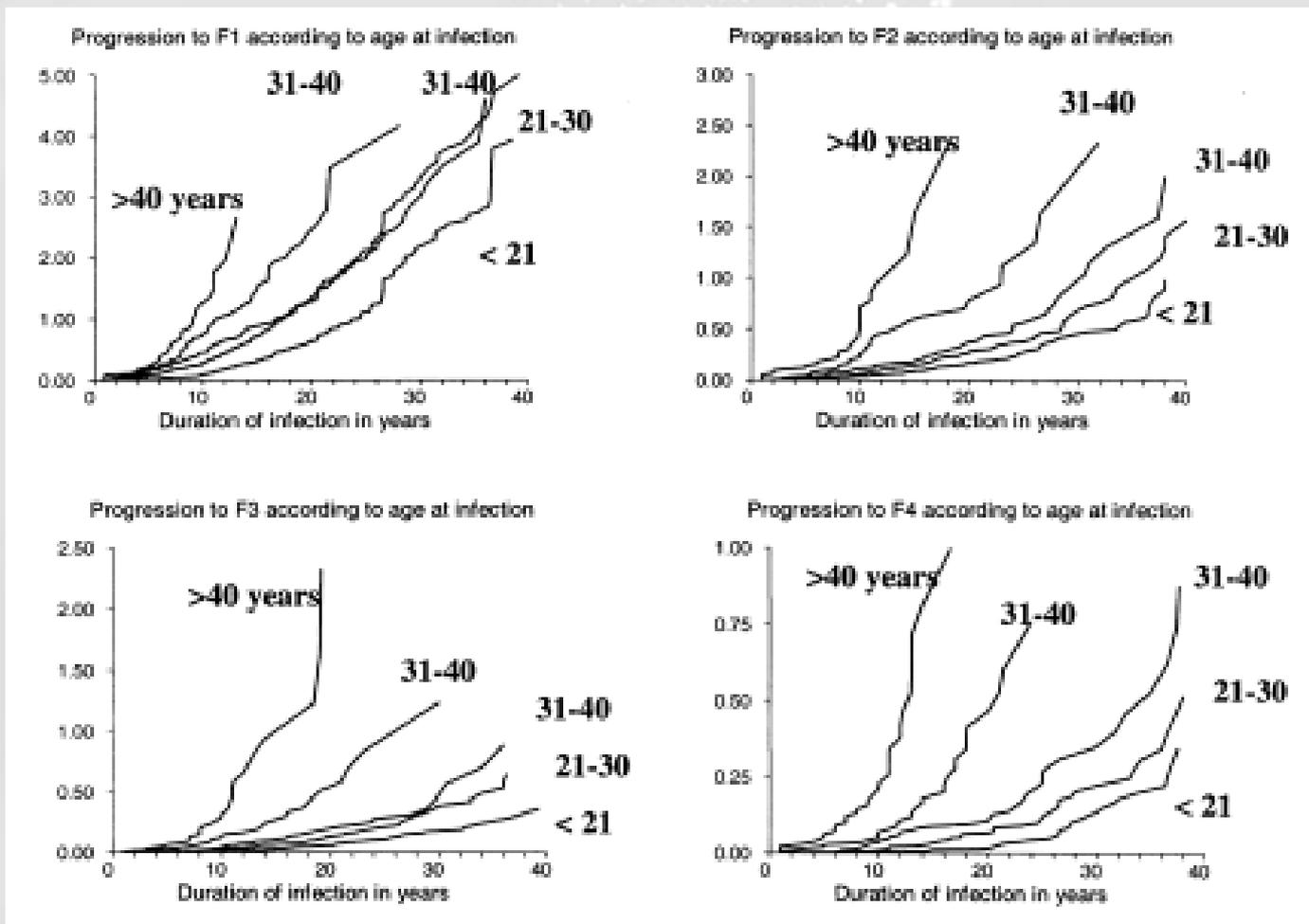
- Le rapport bénéfice risque est incertain
  - pour les malades les moins sévères : hépatites minimales
  - Pour les malades dont les chances de succès du traitement sont faibles : répondeurs nul.
- Deux questions :
  - **Faut il traiter les patients les patients co-infectés répondeurs partiels ou rechuteurs ayant une fibrose  $\leq$  F2 ?**
    - **Probabilité de réponse élevée : 72 à 86%**
    - **Mais risque d'évolution à court ou moyen terme faible**
  - Faut il traiter les patients co-infectés répondeurs nuls ?
    - Probabilité de réponse faible 14 à 41% des cas
    - Risque évolutif d'autant plus élevé que les chances de succès du traitement sont faibles



# La population infectée par le VIH vieillit

- Rapport Yeni 2010 (FHDH ANRS CO4):
  - Augmentation de la proportion de sujet infectés de plus de 50 ans : 27,6%
  - 6,1 % des femmes et 9,6% des hommes ont plus de 60 ans
- Rapport d'activité HCL 2011 :
  - 3367 patients suivis
  - Age moyen : ♀ 43 ans, ♂ : 47,5 ans
  - **Age > 50 ans : ♀ : 23 %, ♂ : 36%**

TRANCHE D'AGE	FEMMES	HOMMES	TOTAL
0 à 20 ans	1%	0,25%	0,5%
21 à 30 ans	11,5%	6%	7,5%
31 à 40 ans	31,5%	19%	22%
41 à 50 ans	33%	38%	37%
51 à 60 ans	15,5%	24%	21,5%
61 à 70 ans	6%	10%	9%
≥ 71 ans	1,5%	2,75%	2,5%



Poynard et al. *J Hepatol*; 2001, 34: 730-9

- Impact de l'âge à l'infection sur la progression de la fibrose
- Accélération de cette progression à partir de 50 ans indépendamment de la durée d'infection

# L'âge est un facteur indépendant associé à la progression de la fibrose au cours des hépatites minimes



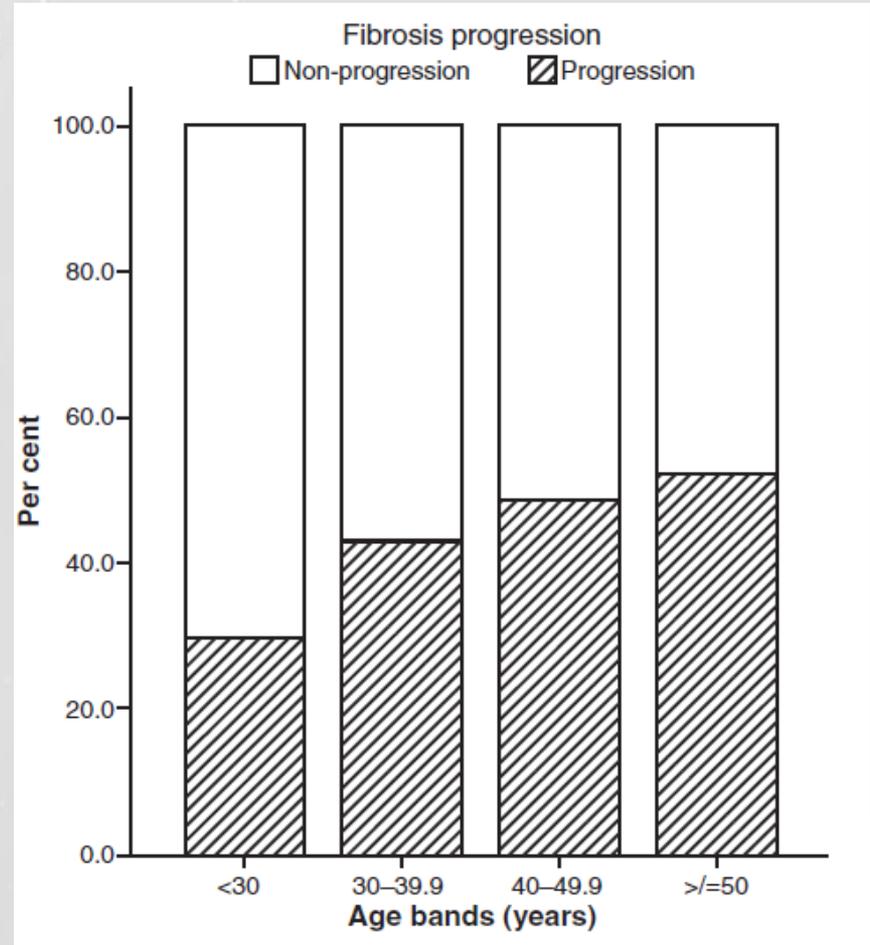
282 patients, suivi  
Fibrose 0 ou 1 (Ishak)  
Pas de traitement  
2 biopsies séparées d'au moins 2 ans

## Progression de la fibrose

- $\geq 1$  point : 42%
- = 2 points : 18%
- $\rightarrow$  fibrose sévère : 5%

## Facteurs associés à la progression de la fibrose :

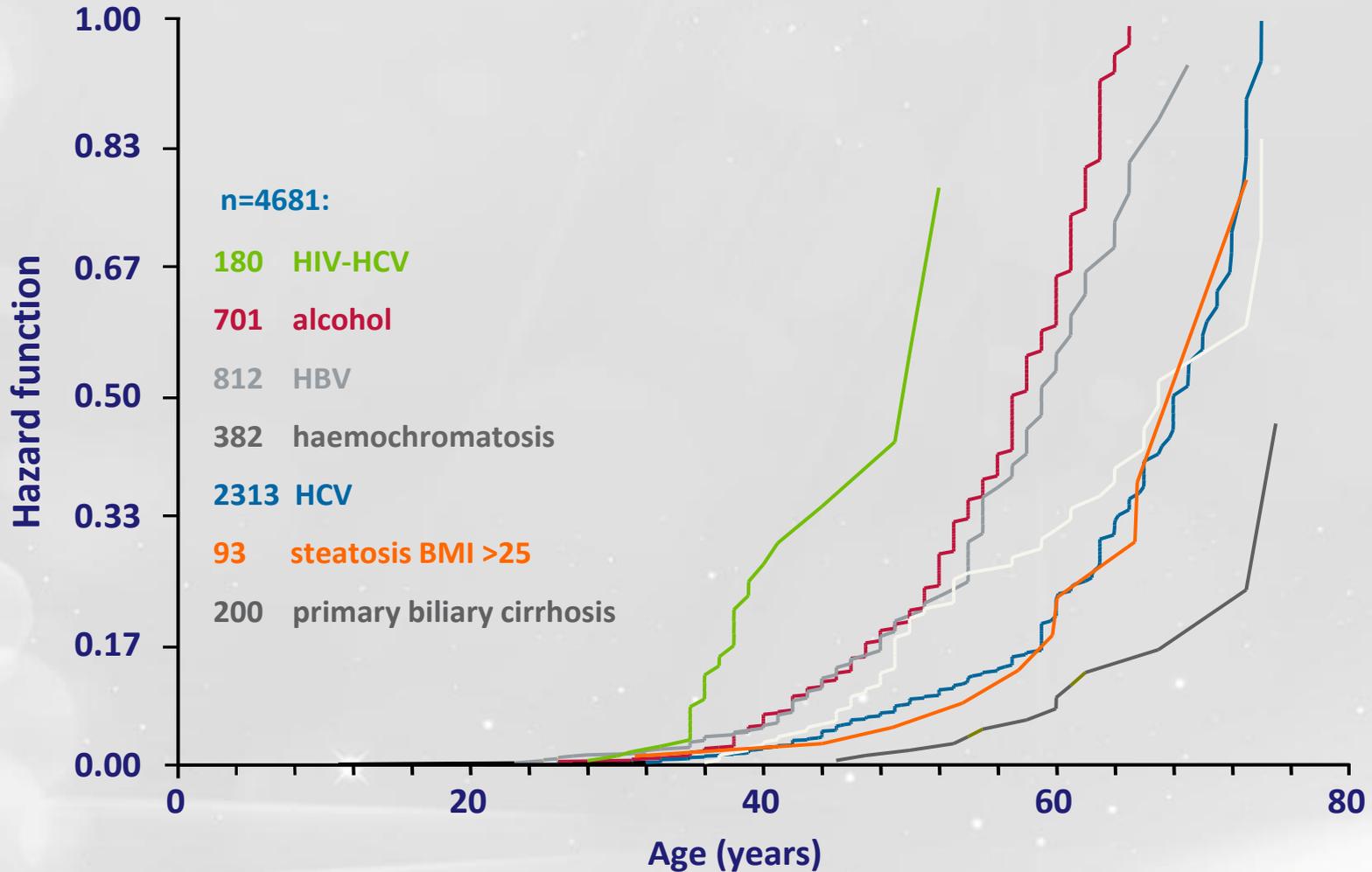
- Age
- ALAT



Impact de l'âge sur la proportion de patients avec un score de fibrose à 0 ou 1 et présentant une progression  $\geq 2$  du score de fibrose entre 2 biopsies

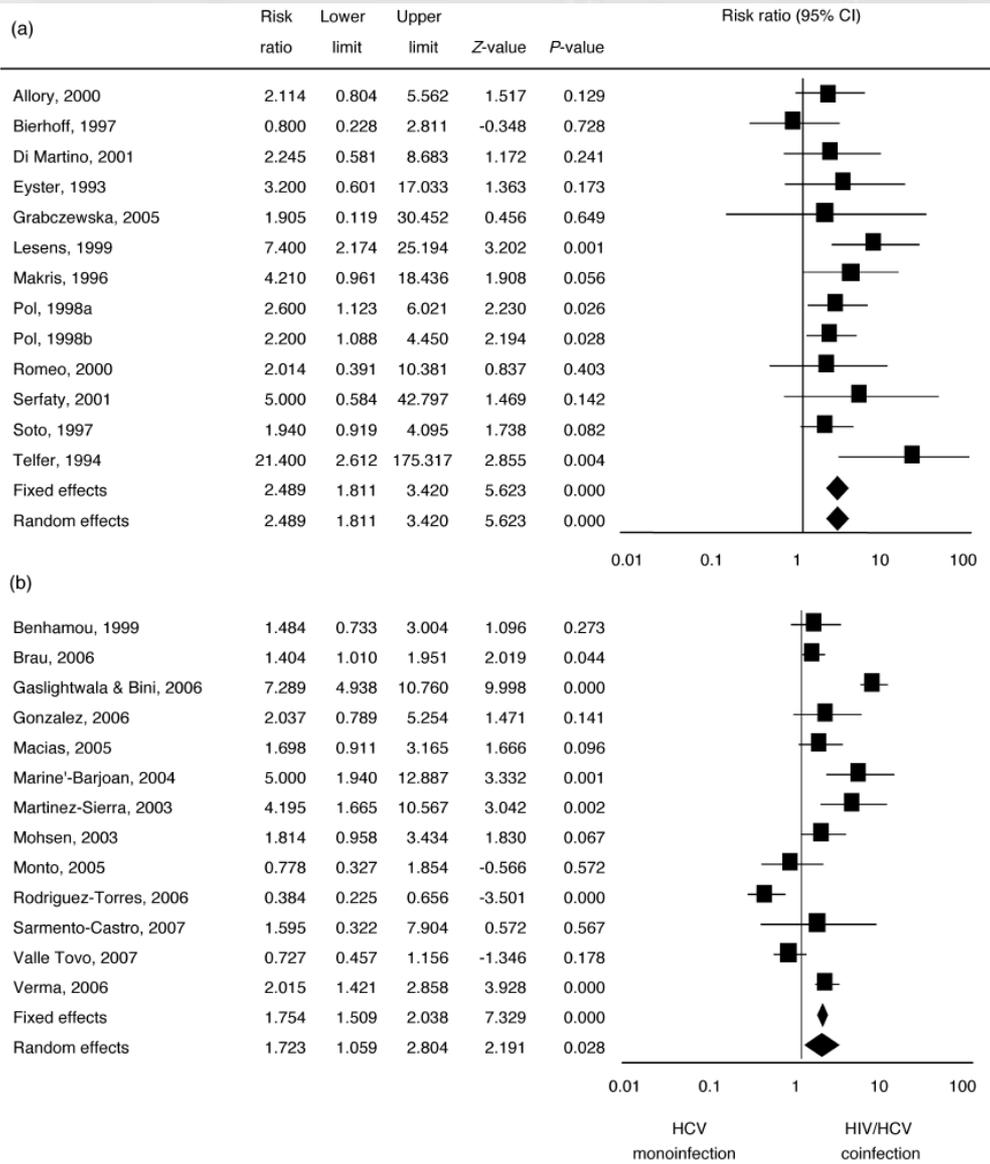


# Evolution vers la cirrhose





# La progression de la fibrose reste plus importante chez les patients co-infectés traités par HAART, que chez les patients mono-infectés VHC



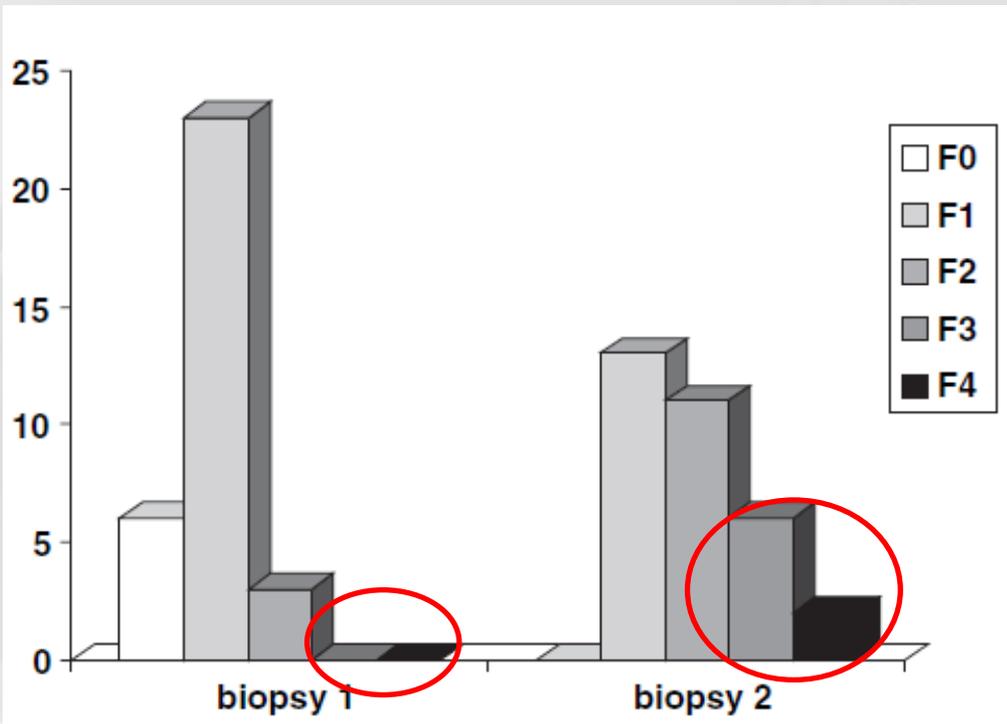
Etudes sans HAART

**Risque relatif d'évolution vers la cirrhose chez les malades VHC selon l'existence d'une co-infection VIH**

Etudes avec HAART



# Progression rapide de la fibrose parfois non prévisible au cours de la co-infection VIH-VHC



Distribution des Score de fibrose (Métavir) à la première et à la seconde biopsie

## 32 patients co-infectés VIH VHC :

### Biopsie initiale :

- 29 F0/F1,
- 3 F2

### Seconde biopsie 49 mois (24-80) :

- F0 0%
- F1 41% (13)
- F2 34% (11)
- F3 19% (6)
- F4 6% (2)

### 9 patients « fibroseurs rapides »

- progression fibrose : 0,5 pt /an
- Aucun facteur prédictif identifié de cette progression rapide

# Impact des comorbidités

- **Alcool – cannabis**
- **Toxicité des antirétroviraux** : NRTI, IP boostées....
- **Stéatose et stéato-hépatite** :

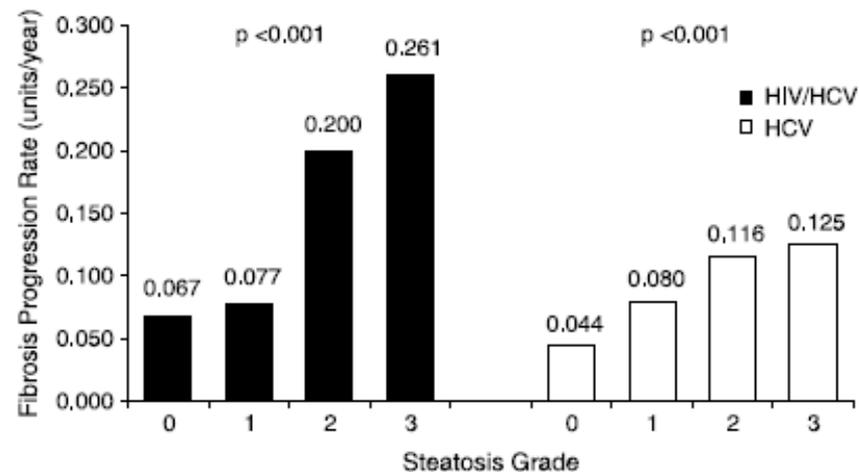
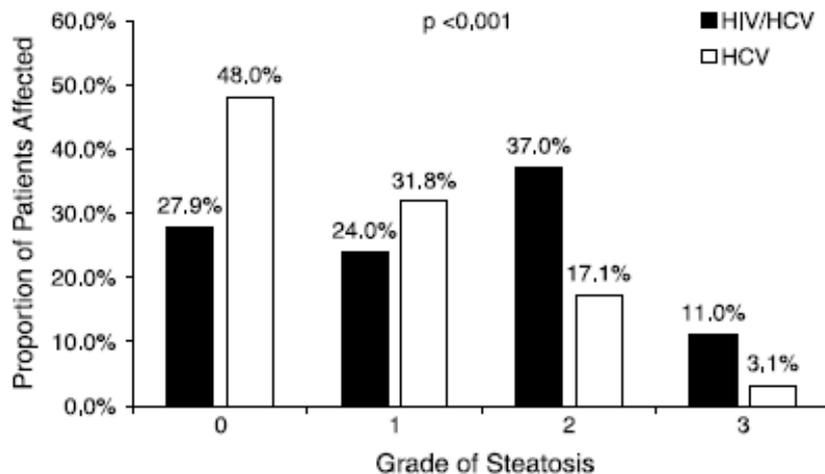
**Patients VIH** : stéatose 30 à 40% → stéato-hépatite 30 à 65%

Age, ♂, BMI, sd métabolique, NRTI,

**Co-infectés VIH-VHC** : stéatose 30 à 70%

Fréquence augmentée / mono-infecté VHC ?

Sévérité de la fibrose et de la stéatose plus importante / mono-infecté VHC



Sévérité de la stéatose chez 154 VIH-VHC et 554 VHC

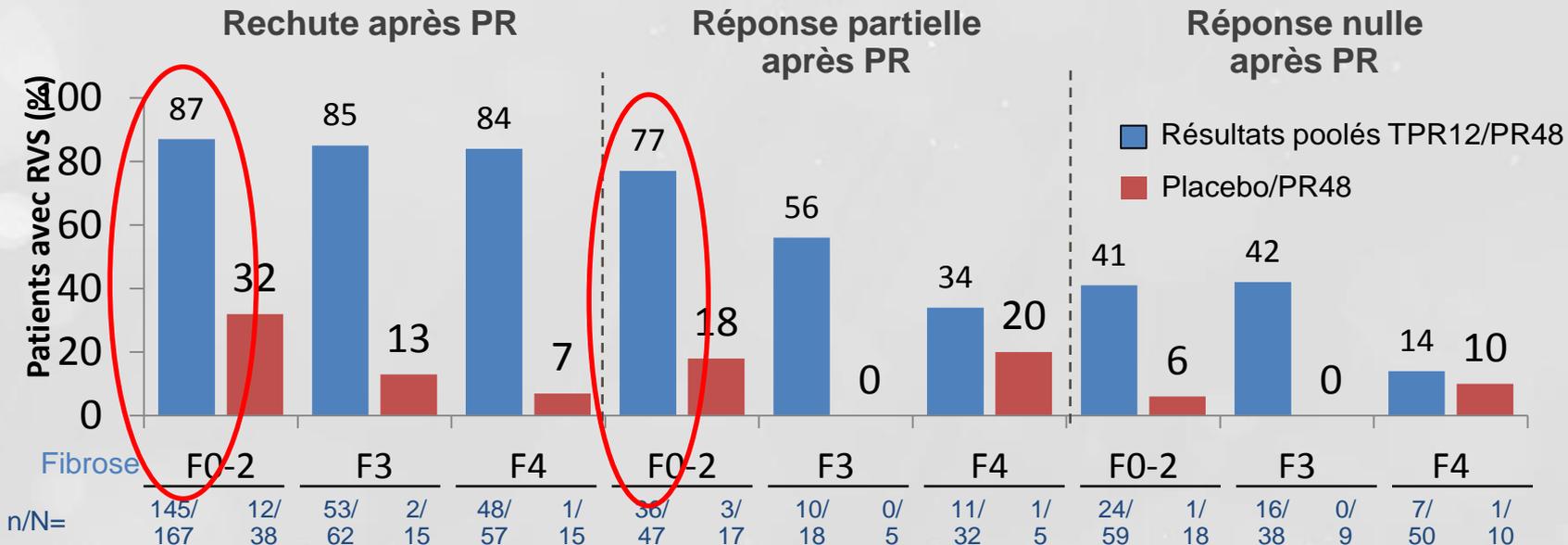
Taux de progression de la fibrose chez les co-infectés et les mono-infectés en fonction de la sévérité de la stéatose





# Étude REALIZE : Télaprévir + PEG-IFN + RBV chez les malades non répondeurs de génotype 1 en échec de la bithérapie

## Résultats en fonction de la fibrose



### ■ Chez les malades atteints de cirrhose

- chez les rechuteurs après PR, la présence d'une cirrhose n'impacte pas le taux de RVS
- chez les répondeurs partiels ou non-répondeurs après PR, le taux de RVS est significativement plus faible



# Co-infection VIH-VHC :TVR+Peg+Riba vs Peg+Riba Tolérance (Etude 110)

N, (%)	T/PR (N=38), %	PR (N=22), %
Fatigue	16 (42)	9 (41)
<b>Pruritus</b>	<b>15 (39)</b>	<b>2 (9)</b>
<b>Headache</b>	<b>14 (37)</b>	<b>6 (27)</b>
<b>Nausea</b>	<b>13 (34)</b>	<b>5 (23)</b>
<b>Rash<sup>†</sup></b>	<b>13 (34)</b>	<b>5 (23)</b>
Diarrhea	9 (24)	4 (18)
Dizziness	8 (21)	3 (14)
<b>Pyrexia</b>	<b>8 (21)</b>	<b>2 (9)</b>
<b>Depression</b>	<b>8 (21)</b>	<b>2 (9)</b>
Neutropenia	9 (24)	5 (23)
Anemia <sup>†</sup>	7 (18)	4 (18)
Vomiting	7 (18)	2 (9)
Myalgia	6 (16)	5 (23)
Chills	6 (16)	4 (18)
<b>Insomnia</b>	<b>5 (13)</b>	<b>5 (23)</b>
Decreased Appetite	4 (11)	4 (18)
<b>Weight Decreased</b>	<b>5 (13)</b>	<b>5 (23)</b>



# Co-infection VIH-VHC :TVR+Peg+Riba vs Peg+Riba Tolérance (Etude 110)

	<b>T/PR</b> <b>N=38</b> <b>n (%)</b>	<b>PR</b> <b>N=22</b> <b>n/N (%)</b>
<b>Severe rash</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>
<b>Mild and moderate rash</b>	<b>13 (34)</b>	<b>5 (23)</b>
<b>Anemia</b>	<b>7 (18)</b>	<b>4 (18)</b>
<b>Grade 3 hemoglobin shifts* (7.0-8.9 g/dL)</b>	<b>11 (29)</b>	<b>5 (23)</b>
<b>Use of erythropoietin stimulating agent</b>	<b>3 (8)</b>	<b>1 (5)</b>
<b>Blood transfusions</b>	<b>4 (11)</b>	<b>1 (5)</b>

•CD4 counts declined in both T/PR and PR groups; CD4% remained unchanged

\*DAIDS HIV-negative scale



# Arrivée « imminente » de nouveaux antiviraux plus efficaces et mieux tolérés !

- **IP de seconde génération, inhibiteurs de polymérase, anti NS5A.....**
- Résultats des essais enthousiasmants...
- Associations sans IFN
- Projets d'ATU
- Perspectives d'AMM
- **Mais**
- Seuls deux essais non encore publiés avec TVR et BOC chez les co-infectés
- Peu de projets d'études dans cette population
- Le développement de certaines molécules est régulièrement interrompu
- L'accès des nouvelles molécules aux patients co-infectés, en échec de traitement est peut être une perspective plus lointaine que celle que l'on imagine .....

→ **Combien de temps peut on attendre chez ces patients ?**



## Faut il traiter les patients les patients co-infectés répondeurs partiels ou rechuteurs ayant une fibrose $\leq$ F2 ?

- Risque de **progression de la fibrose** :
    - Cohorte vieillissante
    - Impact du VIH
    - Impact des comorbidités
  - **Rapidité de progression de la fibrose** difficile à prévoir
    - Risque (probablement assez faible) de progression rapide vers une fibrose extensive ou une cirrhose
  - **Traitement antiviral est efficace** dans cette population (> 70%)
  - La **tolérance** semble identique à celle des mono-infectés
  - Les **règles d'arrêt** permettent d'interrompre rapidement un traitement dont les chances de succès sont faibles ou nulles
- **OUI : il est logique de proposer un traitement en trithérapie à ces patients**

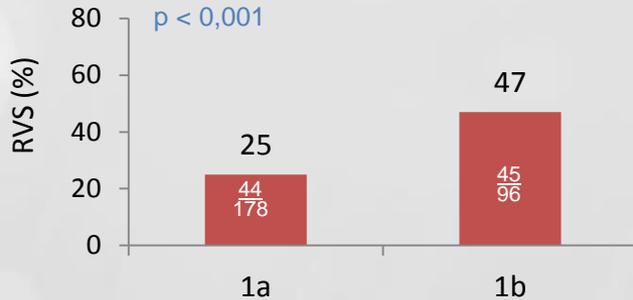


# Situation du problème :

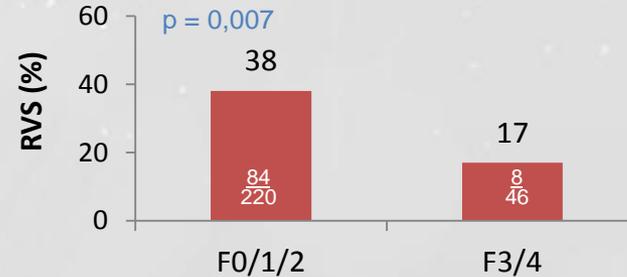
- Le rapport bénéfice risque est incertain
  - pour les malades les moins sévères : hépatites minimales
  - Pour les malades dont les chances de succès du traitement sont faibles : répondeurs nuls.
- Deux questions :
  - Faut il traiter les patients les patients co-infectés répondeurs partiels ou rechuteurs ayant une fibrose  $\leq$  F2 ?
    - Probabilité de réponse élevée : 72 à 86%
    - Mais risque d'évolution à court ou moyen terme faible
  - **Faut il traiter les patients co-infectés répondeurs nuls ?**
    - **Probabilité de réponse faible 14 à 41% des cas**
    - **Risque évolutif d'autant plus élevé que les chances de succès du traitement sont faibles**

# SPRINT-2 et RESPOND-2 – Facteurs prédictifs de réponse chez les malades ayant une baisse < 1 log à S4

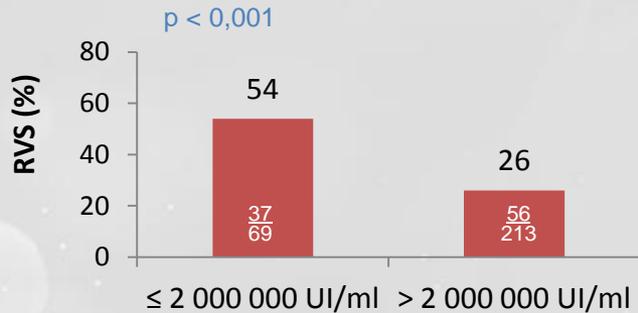
Sous-type (1a ou 1b) [BOC bras compilés]



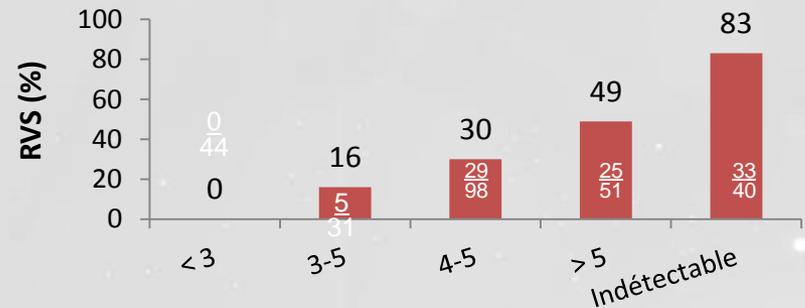
Stade de fibrose (BOC bras compilés)



Charge virale à l'inclusion (BOC bras compilés)



Réponse virologique à S8 (diminution en log/charge initiale) [BOC bras compilés]

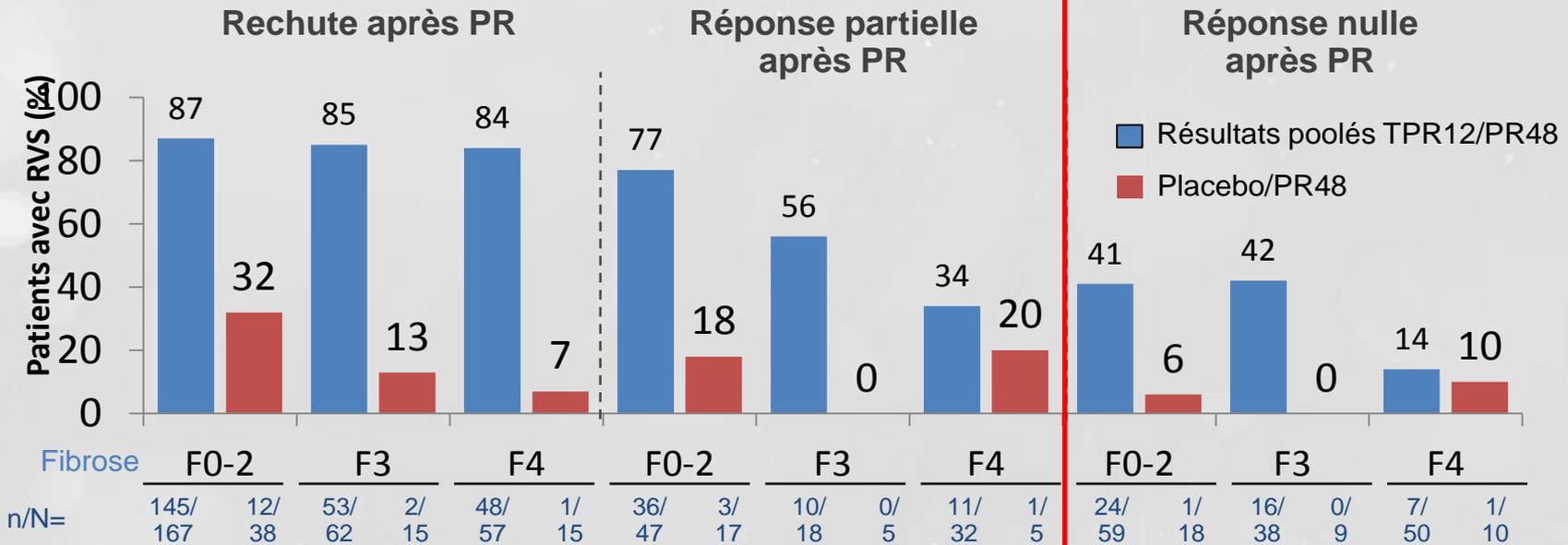


- Le sous-type viral, la charge virale et le stade de fibrose sont associés à une moindre chance de réponse
- Les chances de succès paraissent nulles si la chute de la charge virale est < 3 log à S8



# Étude REALIZE : Télaprévir + PEG-IFN + RBV chez les malades non répondeurs de génotype 1 en échec de la bithérapie

## Résultats en fonction de la fibrose





# Patients co-infectés répondeurs nuls

## Fibrose $\leq$ F2

### Réponse virologique estimée proche de 40%

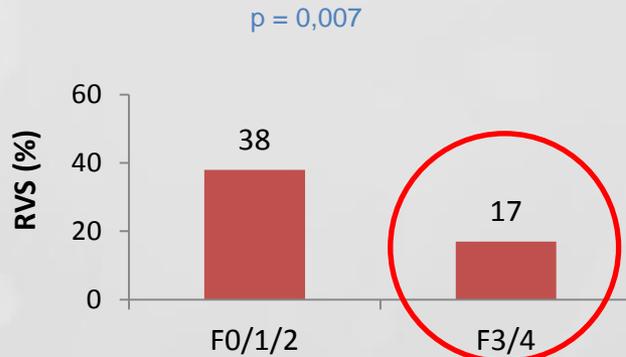
- Problématique identique à celle des rechuteurs ou des répondeurs partiels mais rapport bénéfice risque moins favorable
- Taux de réponse équivalent à celui espéré lorsque l'on initiait une bithérapie chez un patient naïf de génotype 1 .....il y a 18 mois
- La tolérance est assez proche de celle de la bithérapie dans cette situation
- La date d'arrivée des nouvelles molécules dans ce sous groupe de patients est incertaines en particuliers pour les génotypes 1a....

→ **Proposition de traitement par trithérapie de ces patients**

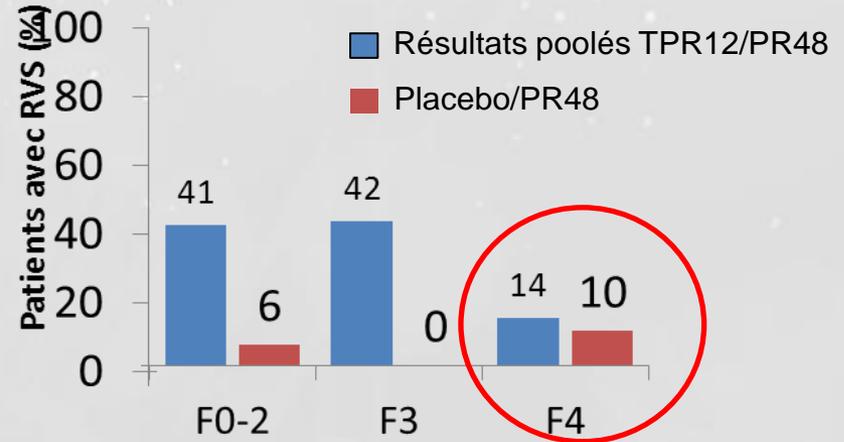


# RVS chez les malades cirrhotiques répondeurs nuls sous BOC et TVR

Stade de fibrose (BOC bras compilés)



Etudes SPRINT-2 et RESPOND-2, Résultats poolés



Etude Realize

**Taux de réponse virologique très faible < 20%**

**MAIS**

**Risque évolutif à court terme indiscutable**

**Absence d'autre alternative**

**Bénéfice du traitement dans ce contexte ?**



# Telaprevir: données préliminaires de tolérance

Patients, n (% patients with at least one event)	Telaprevir n=296
<b>Serious adverse events (SAEs)*</b>	<b>144 (48.6%)</b>
<b>Premature discontinuation</b>	<b>77 (26.0%)</b>
<b>Due to SAEs</b>	<b>43 (14.5%)</b>
<b>Death</b> <i>Septicemia, Septic shock, Pneumopathy, Oesophageal varices Bleeding, Encephalopathy, Lung carcinoma</i>	<b>6 (2.0%)</b>
<b>Infection (Grade 3/4)</b>	<b>26 (8.8%)</b>
<b>Asthenia (Grade 3/4)</b>	<b>14 (4.7%)</b>
<b>Rash</b>	
<b>Grade 3</b>	<b>20 (6.8%)</b>
<b>Grade 4 (SCAR)</b>	<b>2 (0.7%)</b>
<b>Pruritus (Grade 3/4)</b>	<b>11 (3.7%)</b>
<b>Hepatic decompensation (Grade 3/4)</b>	<b>13 (4.4%)</b>

\*407 SAEs in 144 patients; SCAR: severe cutaneous adverse reaction



# Facteurs associés aux complications de la cirrhose

(Ascite, Varices œsophagiennes, encéphalopathie)

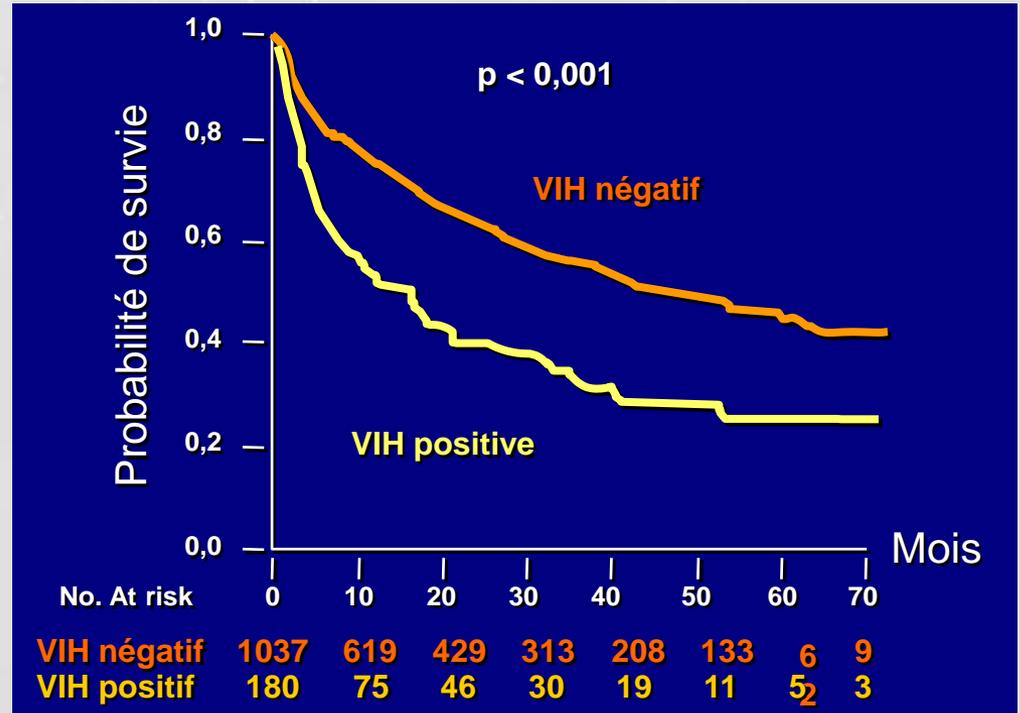
N= 299	RR	IC 95%	P-Value
<b>Infection HIV</b>	<b>3.4</b>	<b>1.8–6.6</b>	<b>&lt;.001</b>
Sexe masculin	1.2	0.7–2	NS
Alcool >50 g/d	2.3	1.2–4.0	0.02
Age à la biopsie	1.0	0.9–1.1	NS
Traitement VHC	0.6	0.4–0.9	0.04

# Cirrhose VHC décompensée

## Survie diminuée par le VIH

### Facteurs associés à la mortalité (analyse multivariée)

- Age > 63 ans
- Usage de drogue iv
- Infection VIH associée
- Stade Child-Pugh
- Encéphalopathie



### Conclusion :

- L'infection VIH réduit considérablement la survie des patients co-infectés VIH-VHC cirrhotiques après la survenue d'un premier épisode de décompensation hépatique, par rapport aux sujets mono-infectés VHC
- Ceci est indépendant des autres marqueurs pronostiques

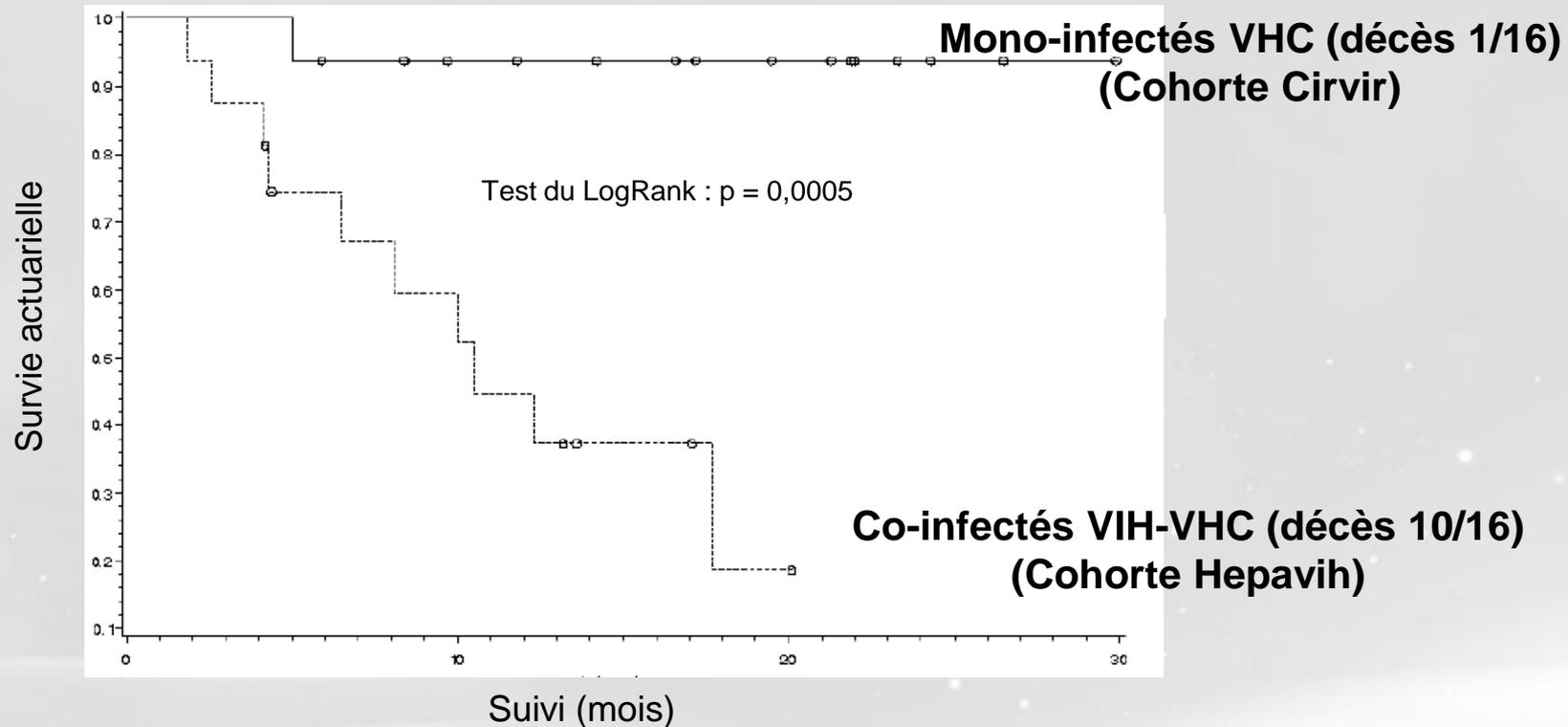




# CHC sur cirrhose C : Comparaison des cohortes CIRVIR et Hepavih

## Chez les patients co-infectés (Hepavih)

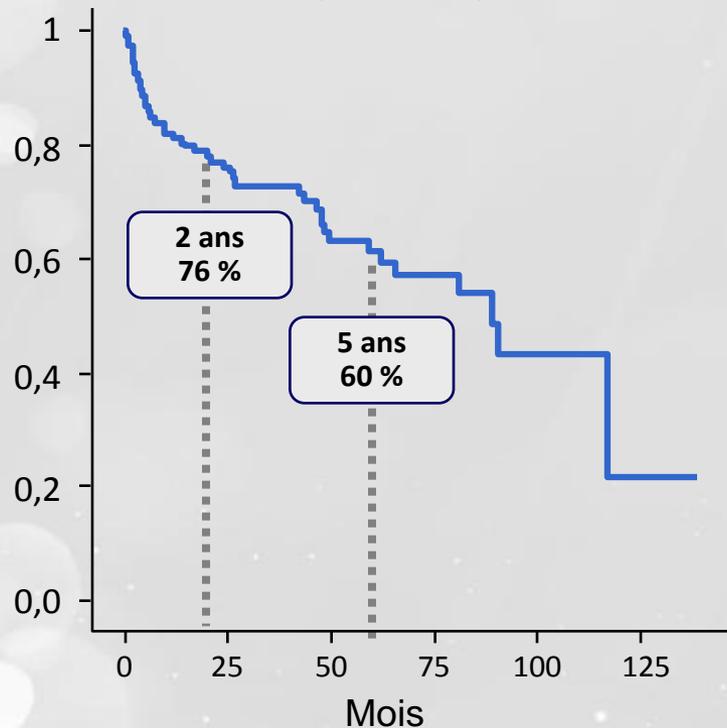
- CHC découverts à un stade plus avancé
- Patients plus jeunes
- Traitement curatif moins fréquent
- Survie moins bonne



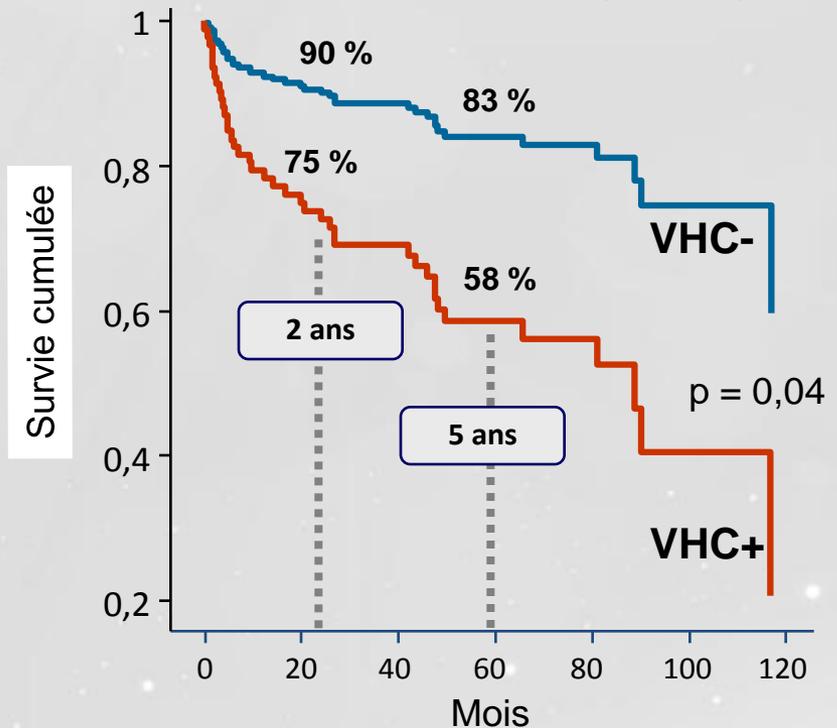
# Transplantations hépatiques chez les patients VIH+

- Etude d'une cohorte rétrospective de 105 patients VIH+ transplantés (1999 - 2010)
- Indications (n) : VHC (59), VHB/VHC (5), VHB (8), VHB/VHD (1), CHC (20), autres (12)

**Survie globale après TH  
(n = 105)**



**Survie après TH  
cohorte VIH/VHC+ (n = 59)**



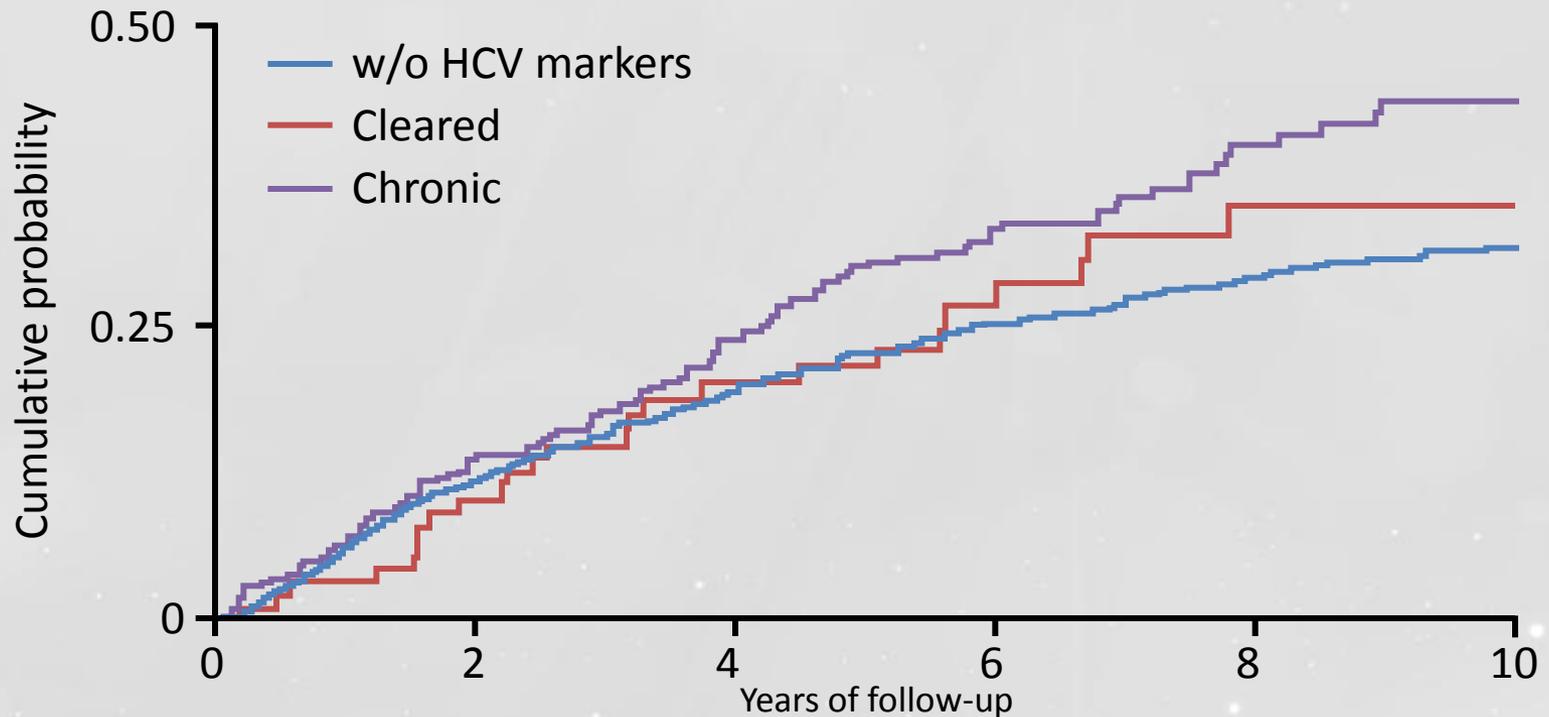
- ➔ Facteurs affectants la survie (analyse multivariée, HR, IC 95 %)  
 âge élevé du donneur 1,02 [1,00-1,05] ; VHC : 0,27 [0,08-0,90] ;  $p = 0,03$



# La guérison du VHC réduit la mortalité hépatique des co-infectés

Chez les patients VIH :

l'infection VHC chronique est associée à une augmentation de mortalité de 50%



Number at risk	0	2	4	6	8	10
without HCV markers	1597	1316	1079	848	560	192
Cleared	91	77	56	38	23	9
Chronic	337	267	215	138	73	2





# Patients co-infectés répondeurs nuls

## Fibrose $\geq$ F3

Risques évolutifs très importants: décompensation CHC, transplantation, décès..

- Traitements Peg + Riba + IP:
- peu efficaces
  - Mal tolérés (CUPiC)
  - Pouvant être dangereux (Boce pré transplant)

Peu de certitudes quant à des alternatives thérapeutiques rapides (ATU 2013 ?)

- Place des essais thérapeutiques ou des traitements dans le cadre de cohortes
- Malades compensés : tentative de trithérapie prudente , au sein d'équipes expérimentées (en lien avec une équipe de transplantation) et utilisation des règles d'arrêt précocement si non réponse
- Malades décompensés ou en attente de greffe : tentative de traitement à discuter au cas par cas au sein de l'équipe de transplantation



# Conclusions : retraitement des malades en échec

- L'histoire naturelle de la co-infection pousse à élargir les indications thérapeutiques au delà des recommandations de l'AFEF
- Stratégie encouragée par les bons résultats virologiques observés chez les co-infectés naïfs et par une tolérance équivalente à celle des mono-infectés
- Rapport bénéfice risque difficile à évaluer en particulier chez les cirrhotiques
- Peu de données sur l'efficacité des futurs antiviraux et sur leur date de mise à disposition : attention à l'arrivée imminente.... 3 ans plus tard
- ***Placer tout malade co-infecté non répondeur dans la perspective d'un retraitement :***
  - Préparer le traitement
  - En évaluer les risques et rester prudent...
  - Savoir être opportuniste : essais thérapeutiques, ATU....
  - Dans l'état actuel des connaissances
    - Pas de phase PIB systématique pour retraiter les NR
    - Durée de traitement de 48 semaines

# Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC en vue de la rédaction d'une position d'experts

*Journées Scientifiques en Infectiologie  
Jeudi 29 novembre 2012, Paris*

