

5 avril 2012

Prise en charge des co-infections VIH-VHB et VIH-VHC

Dr Karine Lacombe
SMIT, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, France.
UPMC, Paris VI
Inserm UMR-S707



Sommaire

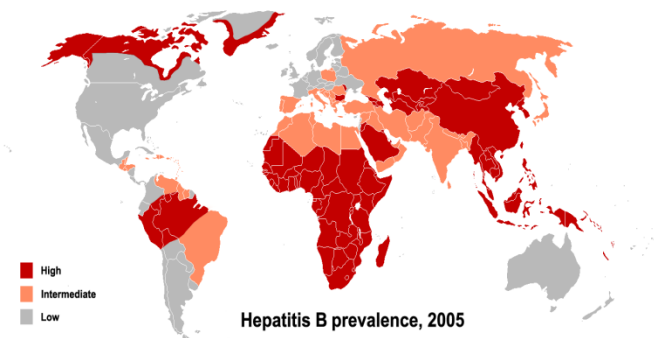
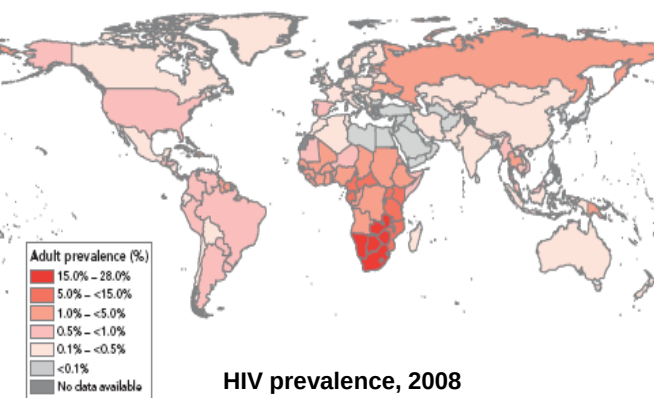
- Tendances récentes en épidémiologie
- Pourquoi traiter tôt ?
- Outils de diagnostic et de suivi
- Avancées thérapeutiques
- Nouveaux challenges



Tendances récentes en épidémiologie

Epidémiologie du VHB

■ Prévalence globale



■ Mêmes voies de transmission:

→ 90% des patients VIH+ porteurs de marqueurs VHB (Ac antiHBc) + 5-15% avec infection chronique (AgHBs+)¹

→ VIH (33M) + VHB (400M) = 2-4M VIH-VHB²

■ Voies de transmission et âge à la transmission différent selon l'origine géographique et influencent l'histoire naturelle du VHB:

■ Zones à faible endémicité VHB (<2%)

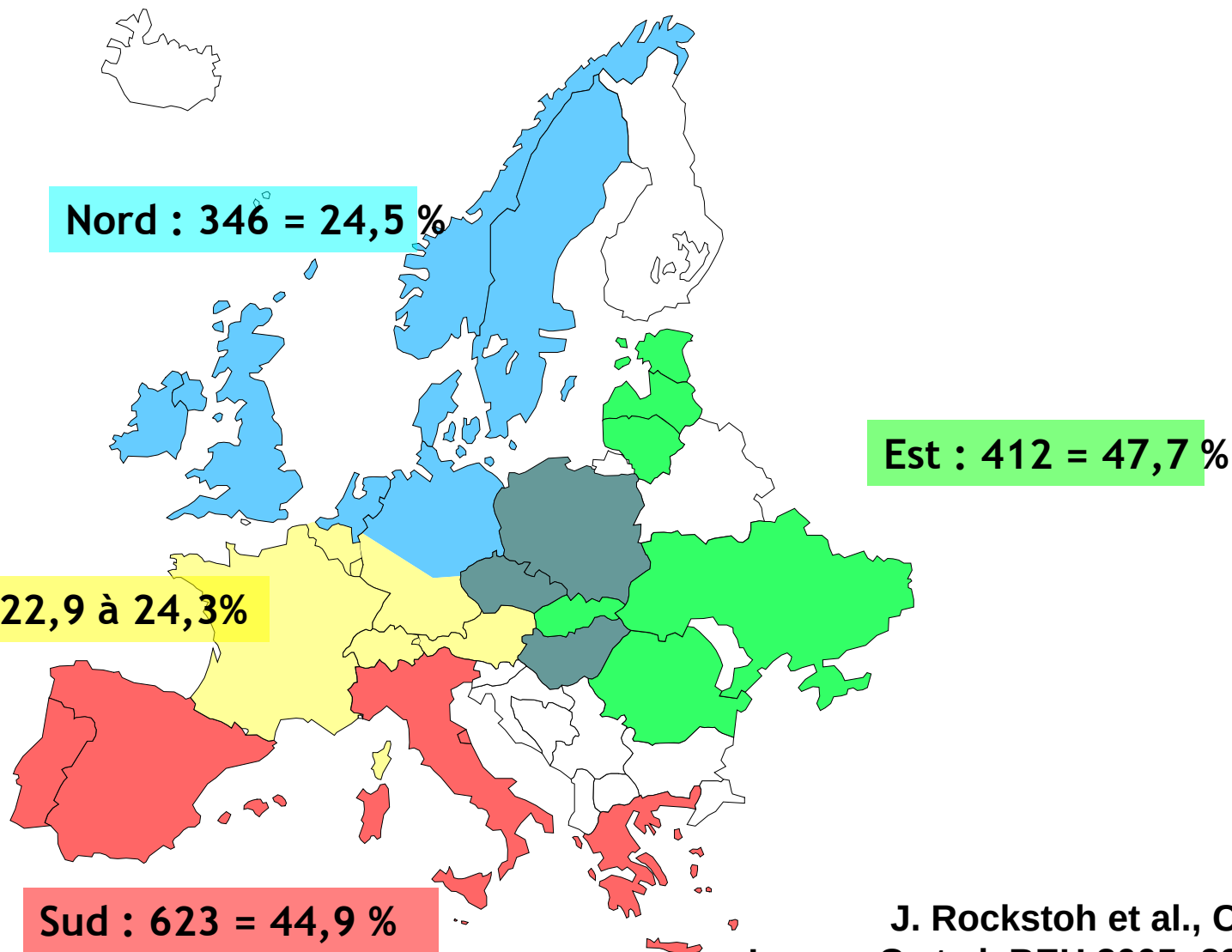
- Europe, Amérique du Nord
- IDU, sexe
- P(VIH-VHB) = 5 – 10%

■ Zones à forte endémicité VHB (>8%)

- Afrique, Asie
- périnatal, jeune âge (injections, scarification)
- P(VIH-VHB) = 15%

¹Alter M. J Hepatol 2006. ²WHO Report, 2008.

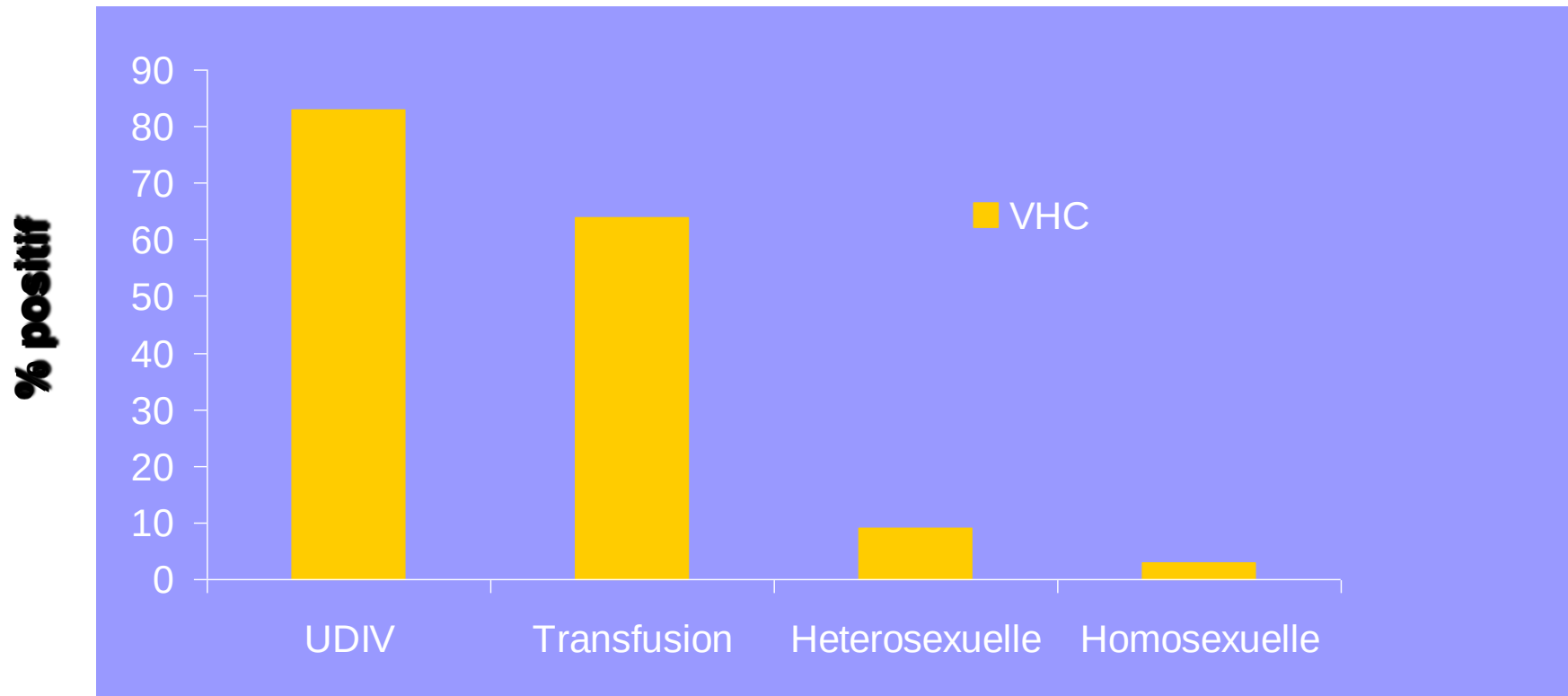
Epidémiologie du VHC en Europe



J. Rockstoh et al., CROI 2004
Larsen C et al. BEH 2005; 23: 109-112

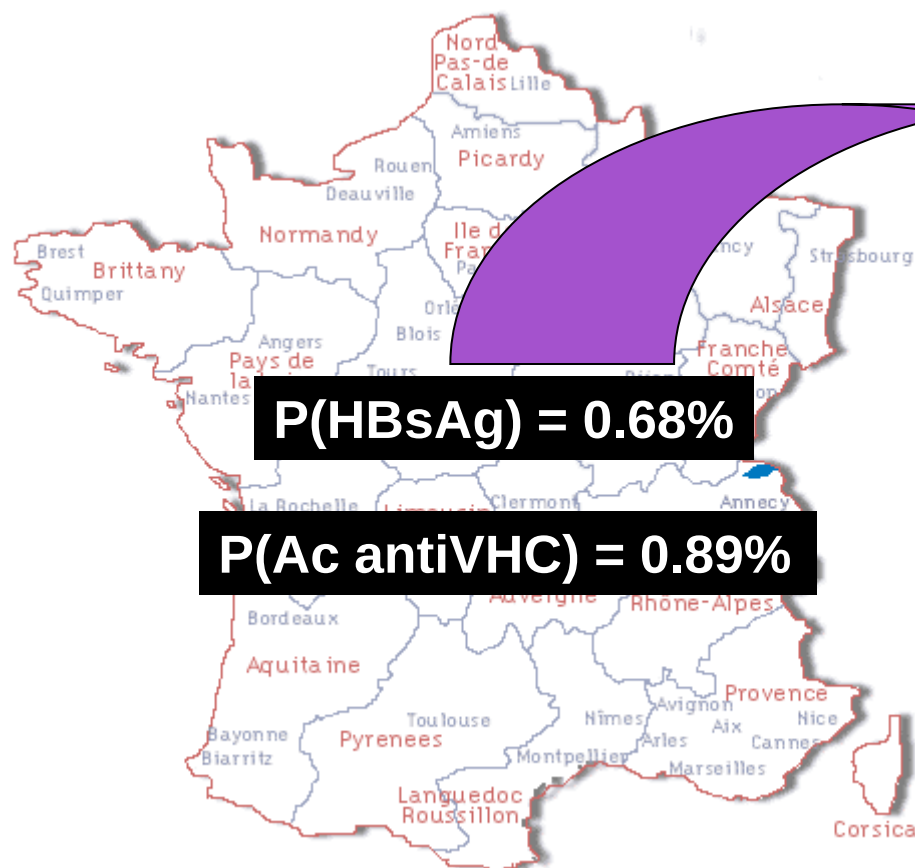
Prevalence du VHC

Selon le facteur de risque



Salmon-Céron D et al, Med Mal Infect 2003 ; Denis F et al, Pathol Biol 1997 ; Sherman et al, CID 2002 ; Kellerman JID 2003

Prévalence des co-infections VIH-VHB / VIH-VHC en France



Patients VIH+

P(HBsAg) = 7%
Avec ADN-VHB + = 48.5%

P(AcantiVHC) = 24,3%
Avec ARN-VHC + = 72%



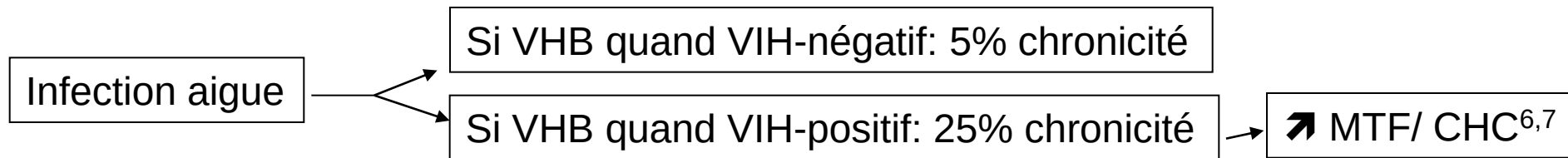
Pourquoi traiter tôt ?

Morbi-mortalité hépatique

■ Impact sur la morbi-mortalité



- Cohorte Européenne : 12 382 patients vivant en Europe → 36% d'excès de risque ³
- Cohorte MACS, sur-risque de décès toute cause si VHB v. VHC = 2.17 [1.0 – 4.6] ⁴
- Cohorte de Militaires NHS: sur-risque décès / Sida si VHB après VIH + = 1,80 [1,20-2,69] ⁵



- Risque accru d'hépatotoxocité / co-infections à l'instauration des ARVs⁷

¹Palella FJ, JAIDS 2006. ²Joshi, Lancet 2011. ³Nikolopoulos G, CID 2009. ⁴Oluwasen, CROI 2011. ⁵C.hun R, JID 2012 ⁶Thio CL, Lancet 2002. ⁷Salmon-Ceron D, J Hepatol 2009. ⁸Sulkowski MS, et al. JAMA 2000.

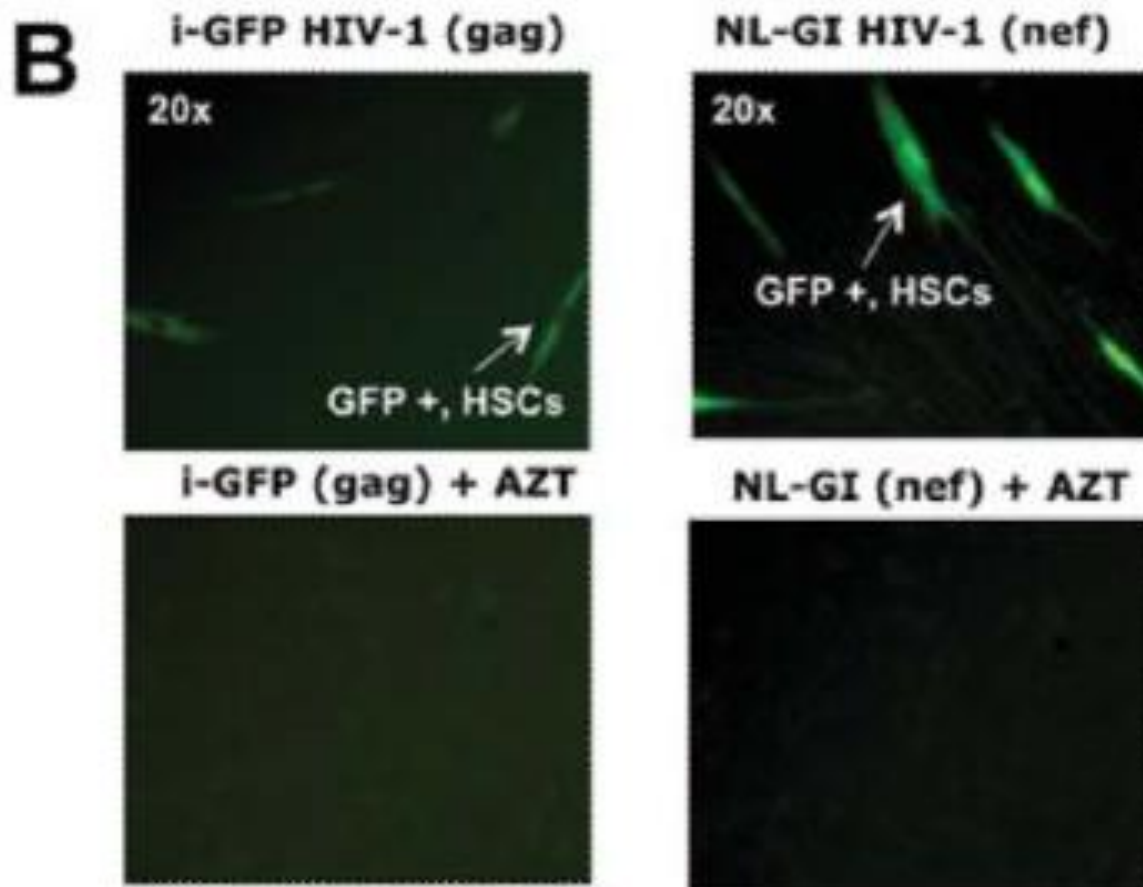
Impact du VIH et des ARVs: effet profibrogénique du VIH (1)

- **Tropisme VIH pour les HSC et les hépatocytes**
 - Effet cytopathique direct du VIH sur le tissu hépatique par fixation aux co-récepteurs CCR5 et CXCR4 exprimés à la surface des hépatocytes et des HSC, et déclenchement de l'apoptose cellulaire¹
 - Infection des HSC par les récepteurs CCR5 et promotion de la différenciation myofibroblastique, conduisant à l'accélération du processus fibrosant²

¹Babu CK, PLoS One 2009. ²Tuyama A. Hepatology 2010

**Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Infects Human Hepatic
Stellate Cells and Promotes Collagen I and Monocyte
Chemoattractant Protein-1 Expression: Implications for the
Pathogenesis of HIV/Hepatitis C Virus–Induced Liver Fibrosis**

Ana C. Tuyama^{*}, Feng Hong^{*}, Yedidya Saiman, Chuansheng Wang, Derya Ozkok, Arevik
Mosoian, Ping Chen, Benjamin K. Chen, Mary E. Klotman, and Meena B. Bansal
Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY



Impact du VIH et des ARVs: effet profibrogénique du VIH (2)

■ Altération de la réponse immune innée et adaptative (VHB)

- Réponse immune suboptimale dans le contexte du VIH (↘ fréquence de séroconversion HBs and HBe)
 - Dégradation de la réponse T CD8+ anti-VHB → évolution chronique³
- Origine multifactorielle:
 - Modification de l'expression des TLRs (pathogen-recognition receptors) par le VIH¹ et le VHB² → cascade de signalisation pro-inflammatoire → ↗ fibrose

Impact du VIH et des ARVs (3) : restauration immune et réactivation VHB

- Fréquents épisodes de cytolyse ($>2N$: 13.4/100py¹)
- 2 étiologies les plus fréquentes:
 - Restauration immune VHB: sous ARVs, avec une production de chimiokines, dont CXCL-10, facteur « profibrogénique »²
 - Réactivation VHB lors d'arrêts inopinés de traitement anti-VHB ou d'émergence de mutants au traitement (risque accru d'insuffisance hépatique aigue)³

¹Chauvel O, Antivir Ther 2007. ²Roe B, JID 2007. ³Bellini C, HIV Medicine 2009.

Impact du VIH et des ARVs (4) : hépatotoxicité et syndrome métabolique

- **Autres étiologies fréquentes de cytolyse hépatique:** agissant comme co-facteurs++
- **Hepatotoxicité^{1,2}:** toxicité mitochondriale (NRTIs), hypersensibilité idiosyncrasique (NVP, ABC), altération du métabolisme (TPV, RTV)
- **NASH^{3,4}:** lipodystrophie, insulino-résistance avec dyslipidémie induite par les ARVs = co-facteurs majeurs de progression de la fibrose
- **? Rôle direct du VIH** par l'inhibition de PPAR γ (facteur de transcription majeur impliqué dans le métabolisme des lipides, la sensibilité à l'insuline, le processus inflammatoire et la fibrogenèse⁵

¹Vogel M, Curr Opin HIV AIDS 2007. ²Sulkowski M, JID 2008. ³Lemoine M, AIDS 2006. ⁴Ingiliz P, Hepatol 2009.

⁵Shrivastav S, Mol Endocrinol 2008.

Rôle des co-infections hépatiques

■ Co-infections multiples

- Modes de contamination communs VIH, VHB, VHC et VHD
 - 29.9% VIH-VHB-VHC dans EuroSIDA¹
 - 7.8% of VIH-VHB-VHD et VIH-VHB-VHC-VHD dans Cohorte VIH-VHB Paris-Lyon²
- ↗ répliquations VHC et VHD sans effet des traitements sur le VHD³
- ↗ progression de la fibrose et risque majeur de MTF^{4,5}

1Konopnicki D, AIDS 2005. 2Lacombe K, AIDS 2005. 3Boyd A, J Viral Hepat 2009. 4Lacombe K, AIDS 2007.

5Sheng WH, CID 2007.



Démarche diagnostique et de suivi

Diagnostic et suivi (1)

■ Fréquence du screening périodique

- Au moment du diagnostic VIH puis tous les ans / 3 ans (+ si IST)¹
- Tester pour VHD (si VHB) et VHA (voire VHE ?!)
- Si sérologie VHA et VHB négatives, vacciner +++

■ Si anticorps antiHBc isolés

- Rechercher l'hépatite B occulte, voire la co-infection VHC^{3,4}
- Quantifier la charge virale VHB et / ou VHC

Diagnostic et suivi (2)

■ Évaluation initiale

- **Clinique:** examen clinique et recherche de comorbidités (syndrome métabolique, alcool, drogues, hépatites virales multiples)
- **Biologique:** tests bio standards, autres causes d'hépatites chroniques : sérologies des hépatites virales (VHC, VHB, VHD, VHA, VHE?)
- **Virologique:** quantification virale appropriée
- **Évaluation de la fibrose hépatique:**
 - **Biopsie hépatique:** encore important¹
 - **Tests biochimiques:** intéressants
 - **Elastométrie:** oui mais pas seule dans la co-infection VIH-VHC, peu évaluée dans la co-infection VIH-VHB. Attention aux conditions de lecture.

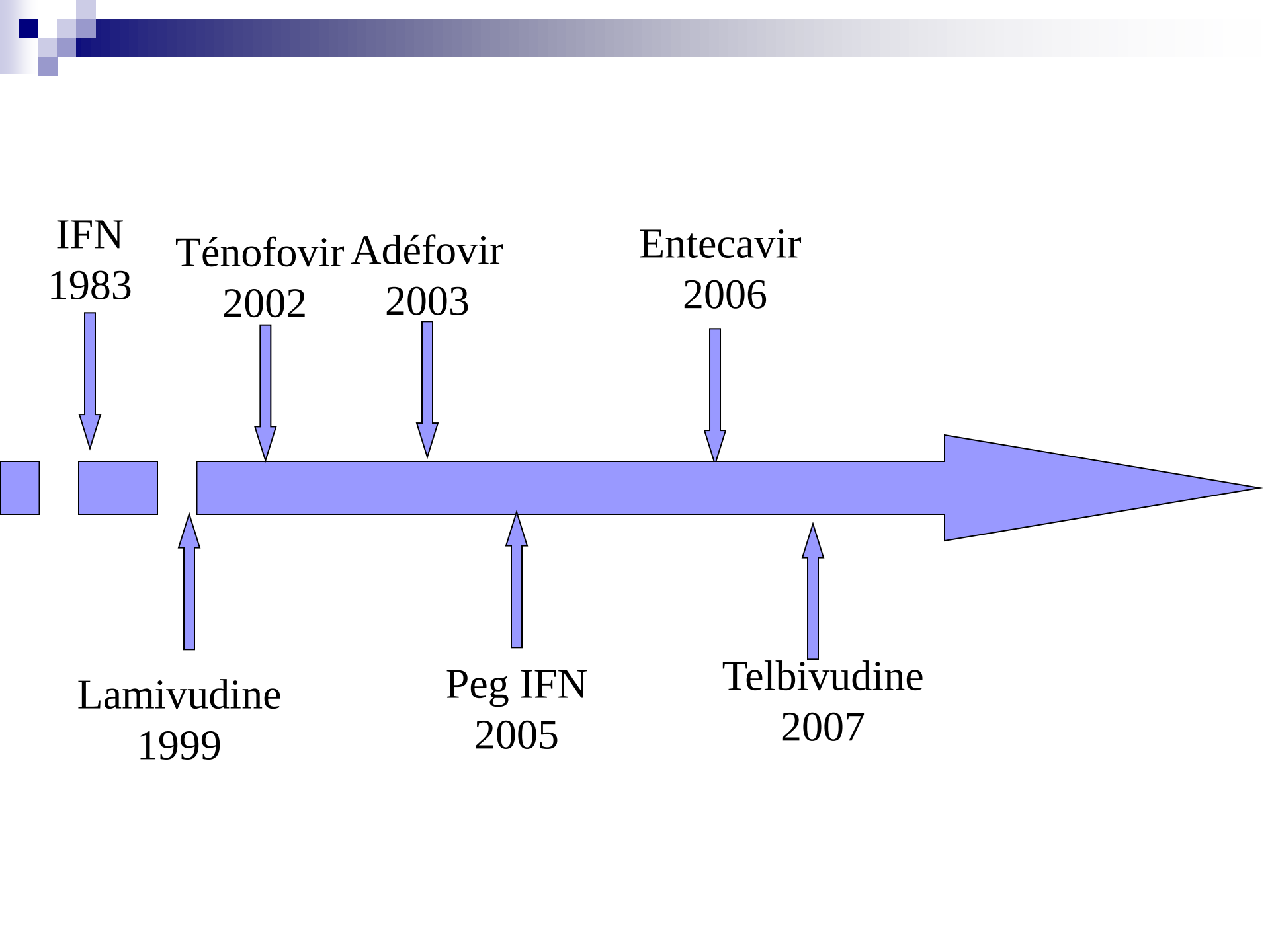
¹Don CR, Hepatol 2009.

Diagnostic et suivi (3)

- **Suivi et prévention des maladies terminales du foie¹:**
 - Examen + doppler US + α FP
 - Cirrhose: tous les 3 mois ?
 - Pré-cirrhotique: tous les 6 mois
 - Autres: tous les ans
- **Si suspicion de nodules hépatiques**
 - Doppler US / Sonoview / TDM / IRM²



Avancées thérapeutiques: co-infection VIH-VHB



IFN
1983

Ténofovir
2002

Adéfovir
2003

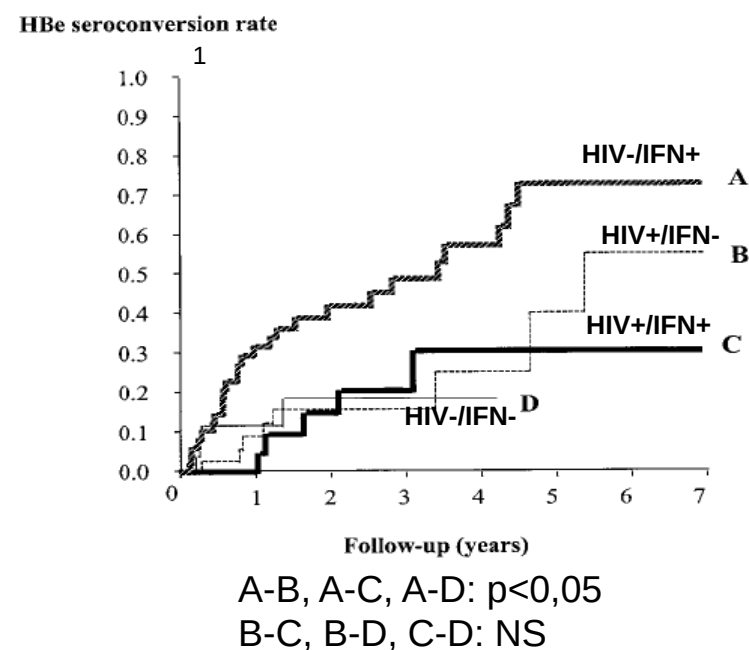
Entecavir
2006

Lamivudine
1999

Peg IFN
2005

Telbivudine
2007

« Take home message » #1: IFN et PegIFN

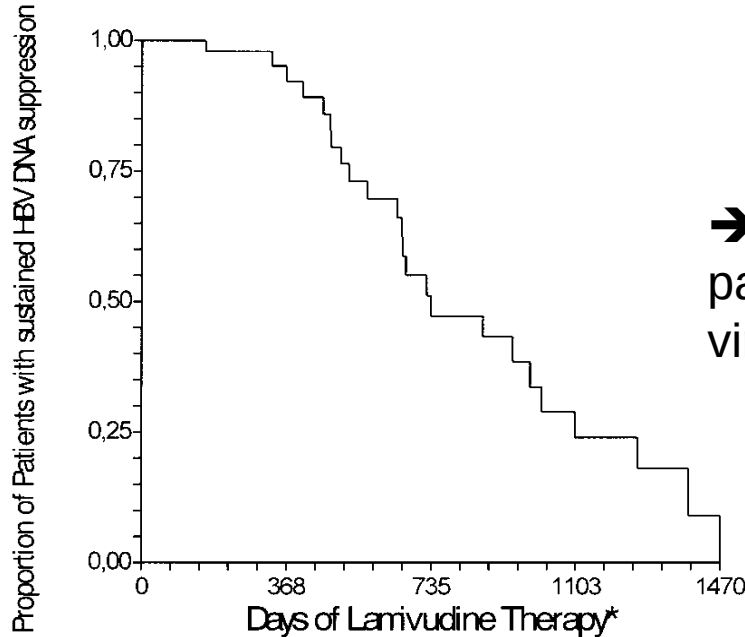


- Peg-IFN + ADV²: 17 patients traités ADV + PegIFN α 2a pour 48s (pilote)
 - ➔ pas de séroconversion HBe or HBs
 - ➔ 100% rechute réplcation à la fin du traitement
 - ➔ effet sur ALAT/ASAT pendant le traitement seulement
- PegIFN + TDF³ : 10 patients traités par TDF seul ou PegIFN α 2a seul pendant 24s, puis ajout TDF (essai randomisé)
 - ➔ Pas de différence dans les taux de séroconversion ou niveau HBV-DNA à S48

➔ Y a-t-il encore une place pour le PegIFN dans le contexte VIH-VHB?

¹Di Martino V, Gastroenterol 2002. ²Ingiliz M, Antivir Ther 2008. ³Johnson M, HIV Clin Trials 2007.

« Take home message » #2: Lamivudine



➔ > 90% des patients VIH-VHB traités par Lamivudine = échappement virologique à 4 ans

Number of patients
under observation

57

32

13

6

3

CEPENDANT : 3TC efficace en prévention des réactivations VHB si Ac antiHBc isolés en cas de traitement immunosupresseur + PTME-VHB en situation précaire

¹Benhamou Y, Hepatol 1999.

«Take home message» #3: Adéfovir

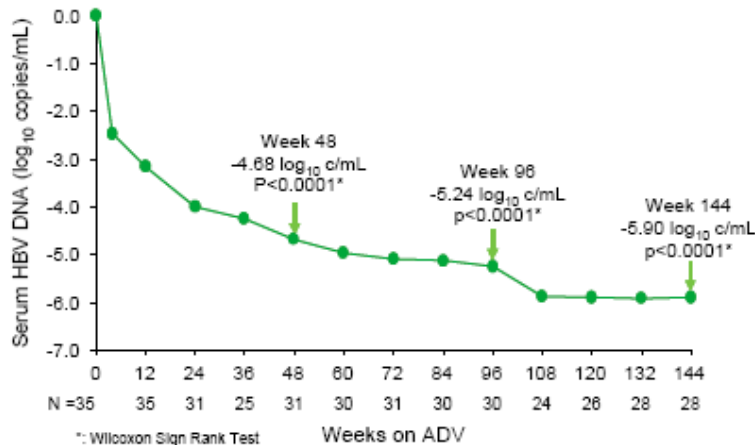


Fig. 1. Median change from baseline in serum HBV DNA. [This figure¹

HBV DNA (< 2.6 log ₁₀ copies/ml)	8/35
HBeAg negative	3/33*
HBe seroconversion	2/33*

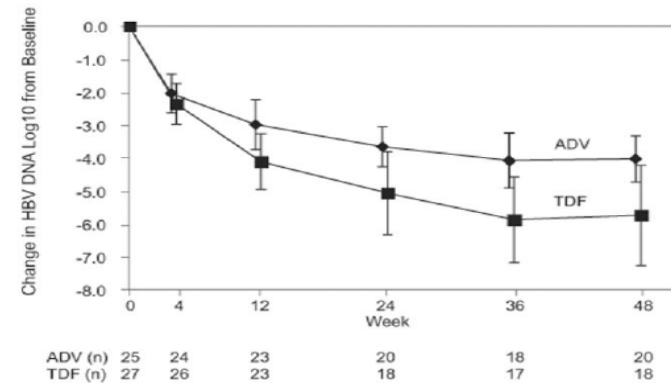
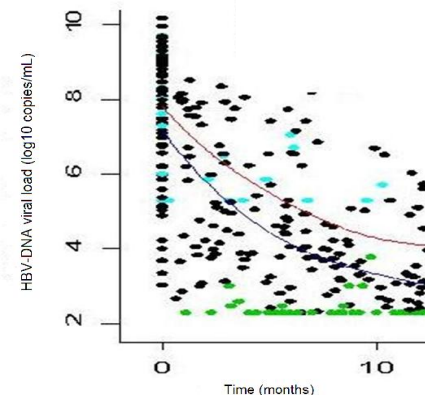


Fig. 1. Change in HBV DNA log₁₀ levels from baseline over 48 weeks by treatment arm (mean and 99% CI error bars). The ADV and TDF arms were very similar over the first several sampling points, but there was a greater decrease in HBV DNA in the TDF arm over time.

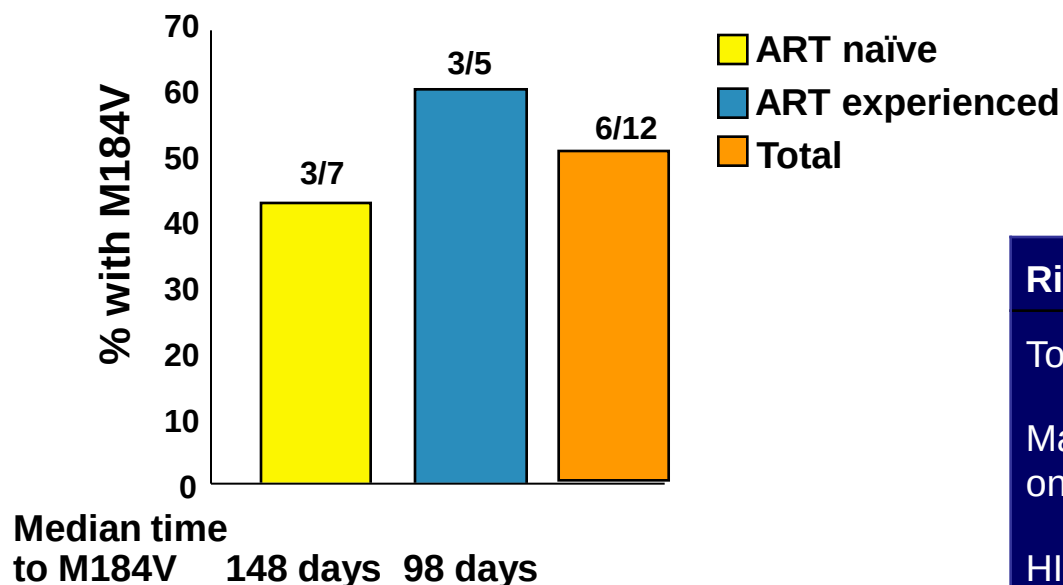


TDF, n=56
ADV, n=29
➔ Sélection de souches ADV-R⁴

¹Benhamou Y, J Hepatol 2006. ²Peters M, Hepatol 2006. ³Lacombe K, et al. Antivir Ther 2008. ⁴Lacombe K, et al. AIDS 2006

«Take home message» #4: Entécavir

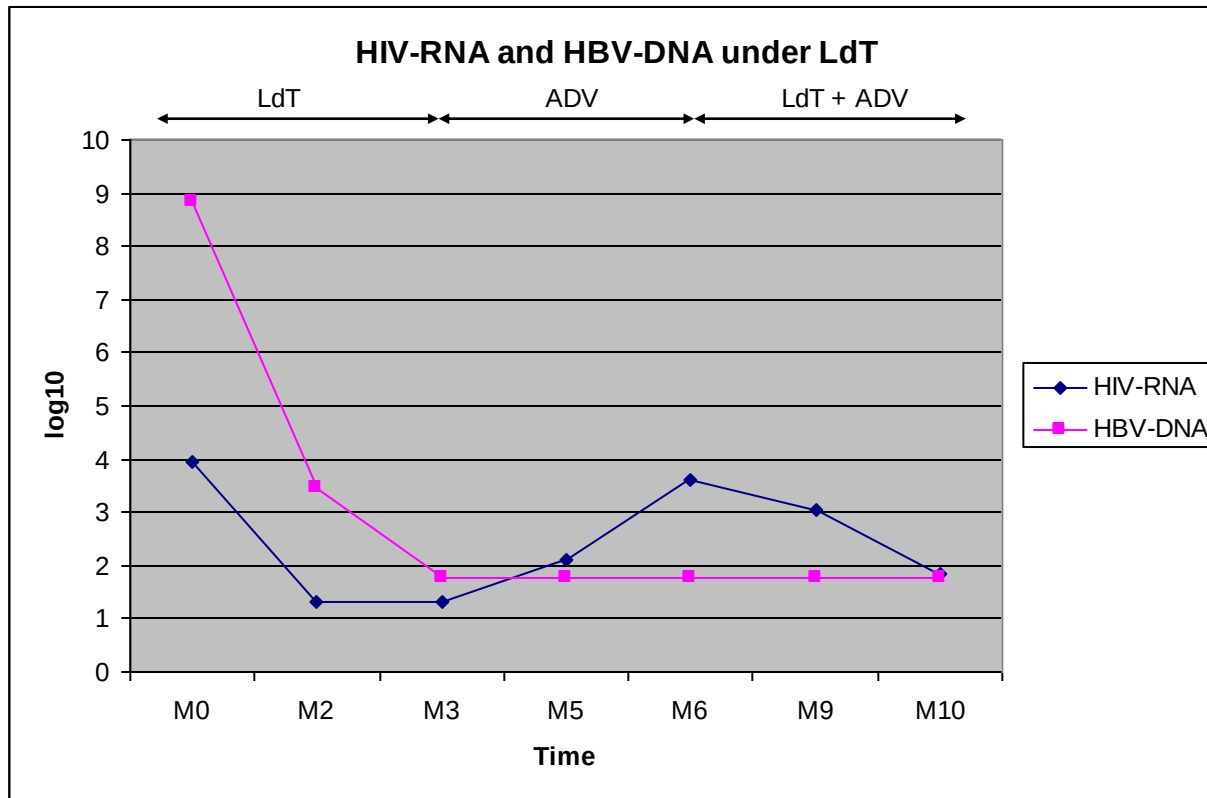
Selection of M184V following ETV tx^{1,2}



Univariate analysis for selection of M184V

Risk factor	p value
Total duration on ETV	0.05
Magnitude of HBV-DNA reduction on ETV	0.04
HIV-RNA pre-ETV therapy	0.87
HBV-DNA pre-ETV therapy	0.69
Nadir CD4+ count	0.20

«Take home message» #5: Telbivudine

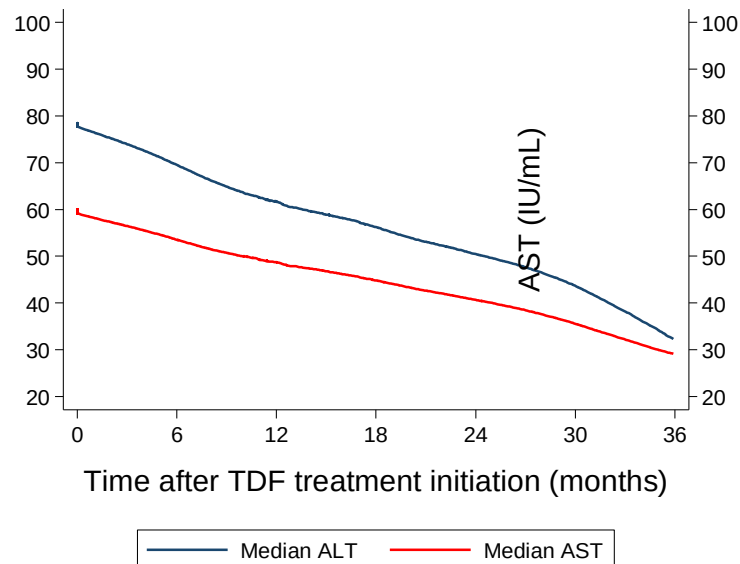
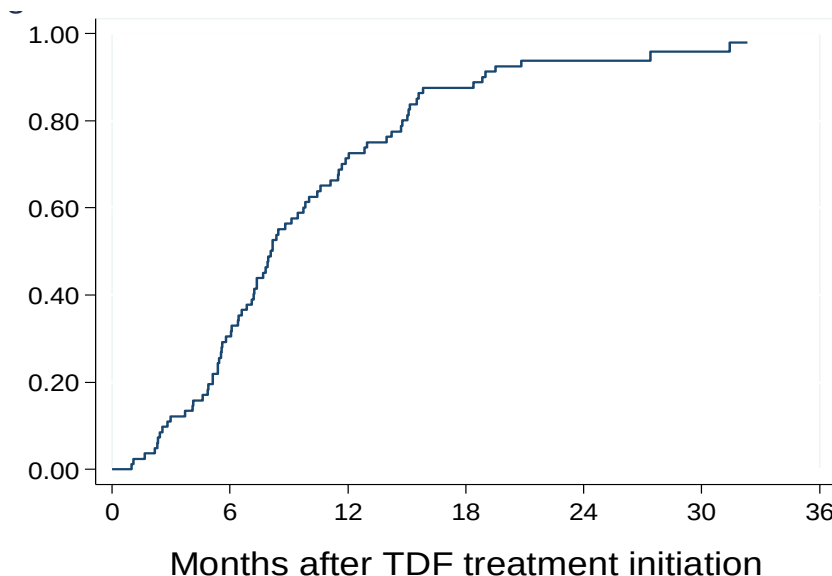


➔ Baisse modérée de la répllication du VIH sous LdT sans acquisition de résistance VIH chez ce patient

«Take home message» #6: Tenofovir

Très bonne efficacité virologique du TDF

- 165 patients (63% AgHBe+) suivis pendant 36 mois
- Temps médian pour atteindre HBV-DNA < 2000UI/mL = 8.1 mois
- temps médian pour atteindre ALAT<32UI = 29.9 mois



Contrôle virologique persistant sous TDF

- 102 patients (61% AgHBs +) suivis pendant 60 mois

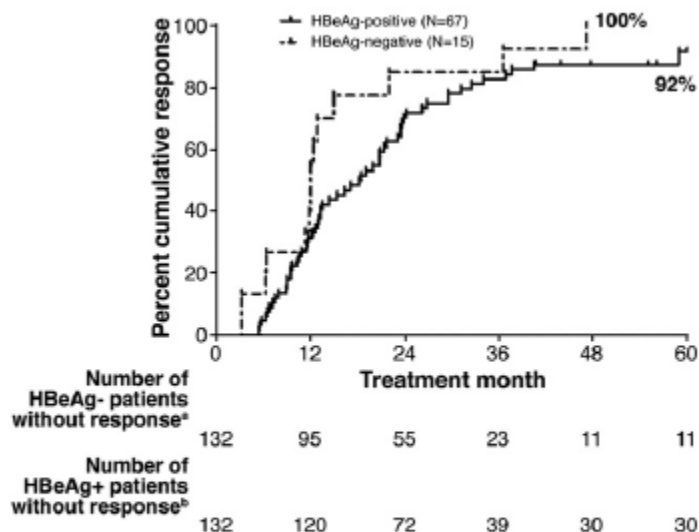


Figure 1. Kaplan-Meier curve for the cumulative probabilities of achieving virologic response, defined as HBV-DNA levels less than 20 IU/mL, for HBeAg-positive (n = 67) and HBeAg-negative (n = 15) HIV/HBV with patients with detectable HBV DNA at baseline (n = 82).

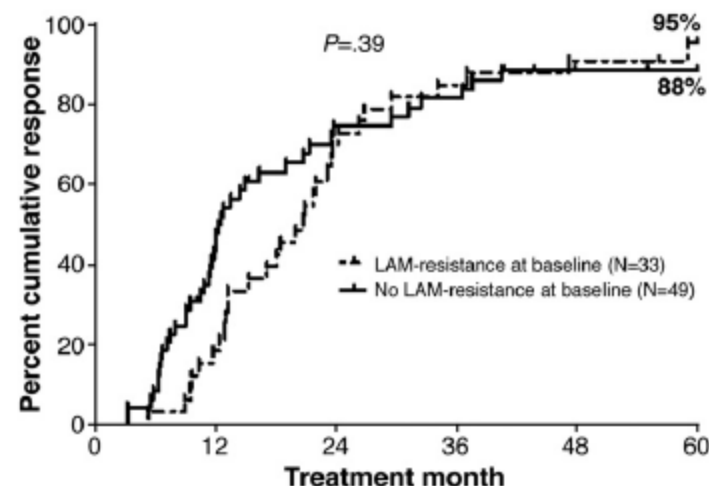


Figure 2. Kaplan-Meier curve for the cumulative probabilities of achieving virologic response, defined as HBV-DNA levels less than 20 IU/mL, for HIV/HBV patients with detectable HBV DNA at baseline (n = 82) with lamivudine-resistant (n = 33) or no lamivudine-resistant mutations (n = 49) at the initiation of TDF.

Impact histologique du TDF: amélioration significative de la fibrose

Figure 2: 36-month evolution of Fibrometre® score during TDF treatment

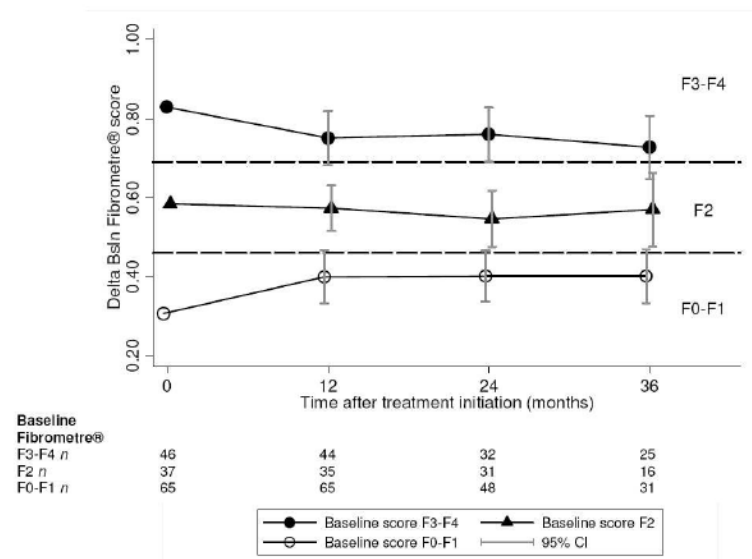
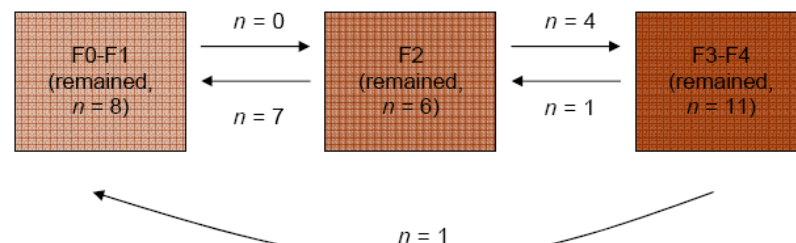
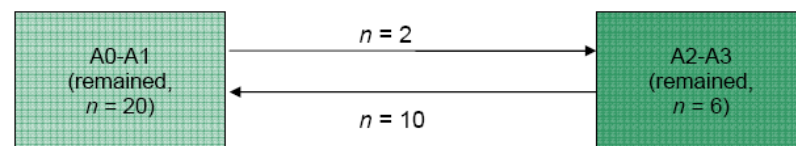


Figure 3: Transitions of Metavir fibrosis and activity score scored by liver biopsy during treatment with TDF

3a- Fibrosis score

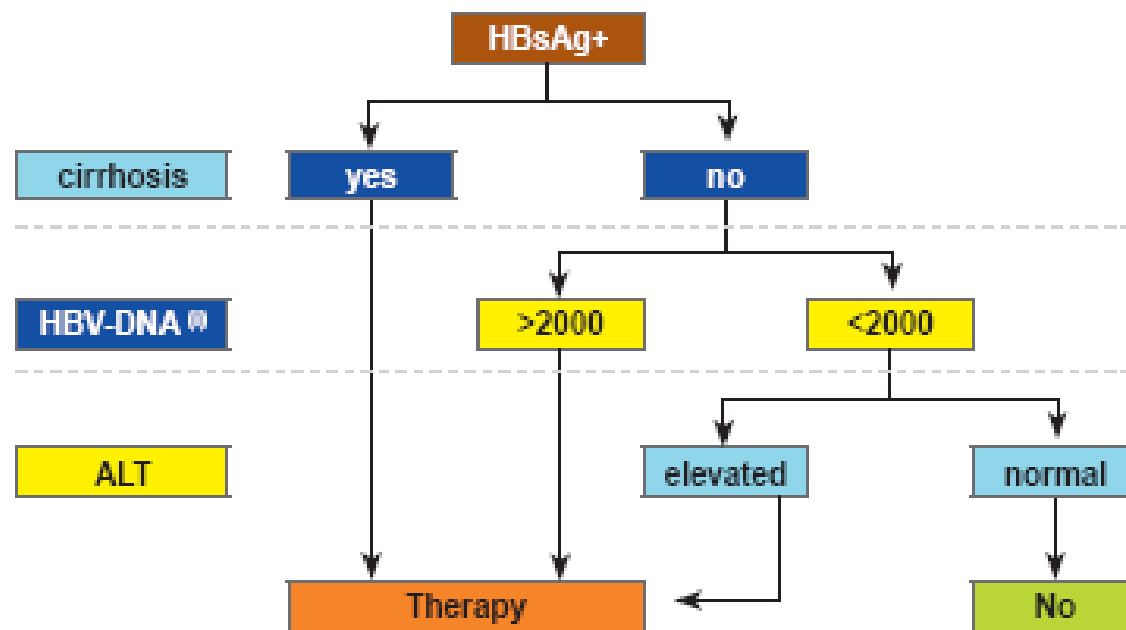


3b- Activity score



Recommandations de traitement (1)

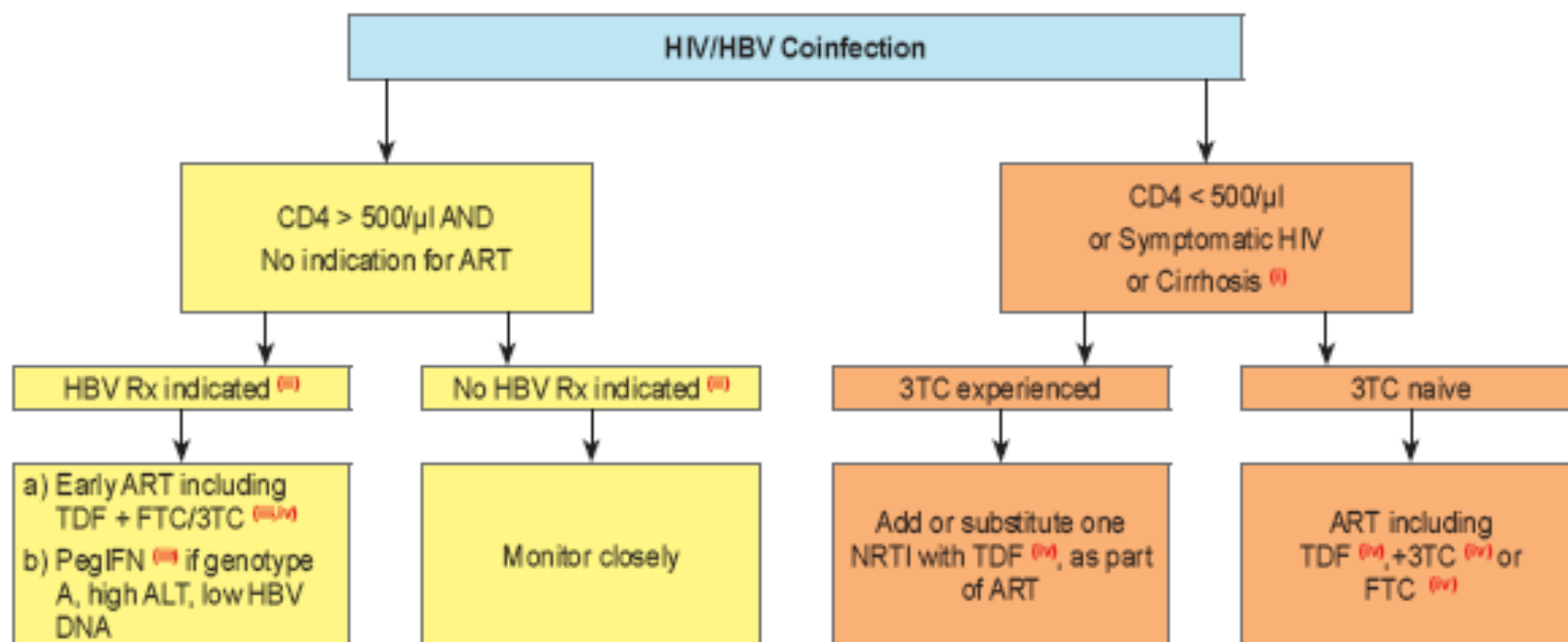
Assessment of treatment indication for HBV infection in HIV-positive individuals



Note: In patients with significant liver fibrosis (F2-F3), anti-HBV treatment might be considered even when serum HBV-DNA is below 2000 IU/mL and liver enzymes are not elevated.

Recommandations de traitement (2)

Treatment of chronic HBV infection in HIV-positive individuals



Challenges dans l'utilisation du TDF

▪ Tolérance moyen – long terme :

- peu de données, données à court terme (3 ans) rassurantes^{1,2}
- mais données chez le patient VIH+ à 8 ans montrant un risque d'insuffisance rénale, d'ostéoporose et d'ostéomalacie non négligeable.
- recos EACS 2011 :
 - Faire bilan rénal complet avant d'attribuer la tubulopathie éventuelle au TDF
 - Adapter le TDF à la clairance rénale

▪ Réponse virologique sub-optimale :

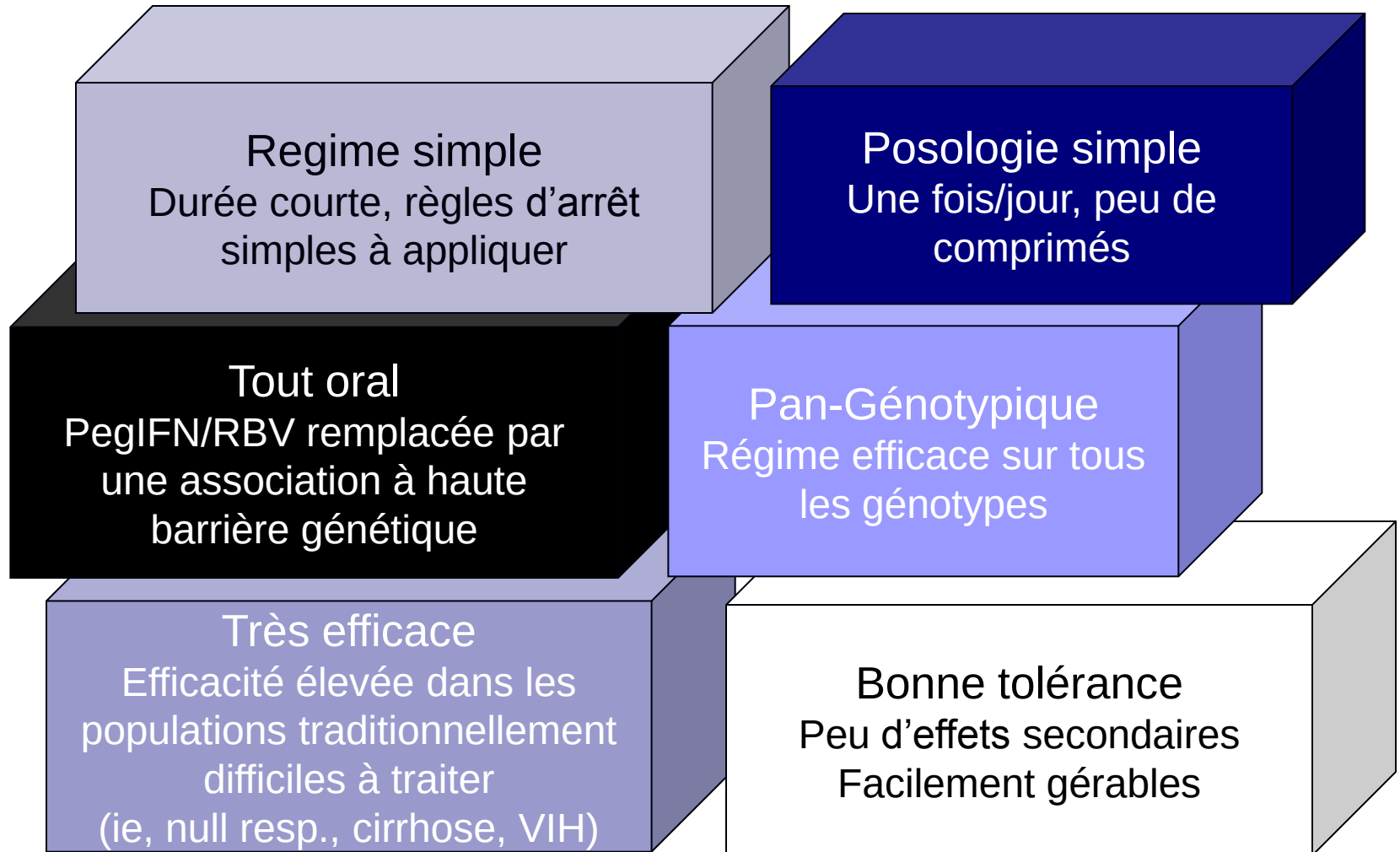
- Réponse initiale mais absence de contrôle total de la réplication virale
- Raisons ? Multifactoriels = virus, réponse immune de l'hôte
- de façon sûre, pas de résistance au TDF peut-être baisse de sensibilité, au moins in vitro, si mutation A194T ?)
- Solutions ? Ajout d'entécavir parfois efficace³

¹Lacombe, EASL 2008. ²Van Bommel, EASL 2008. ³Ratcliffe, AIDS 2011

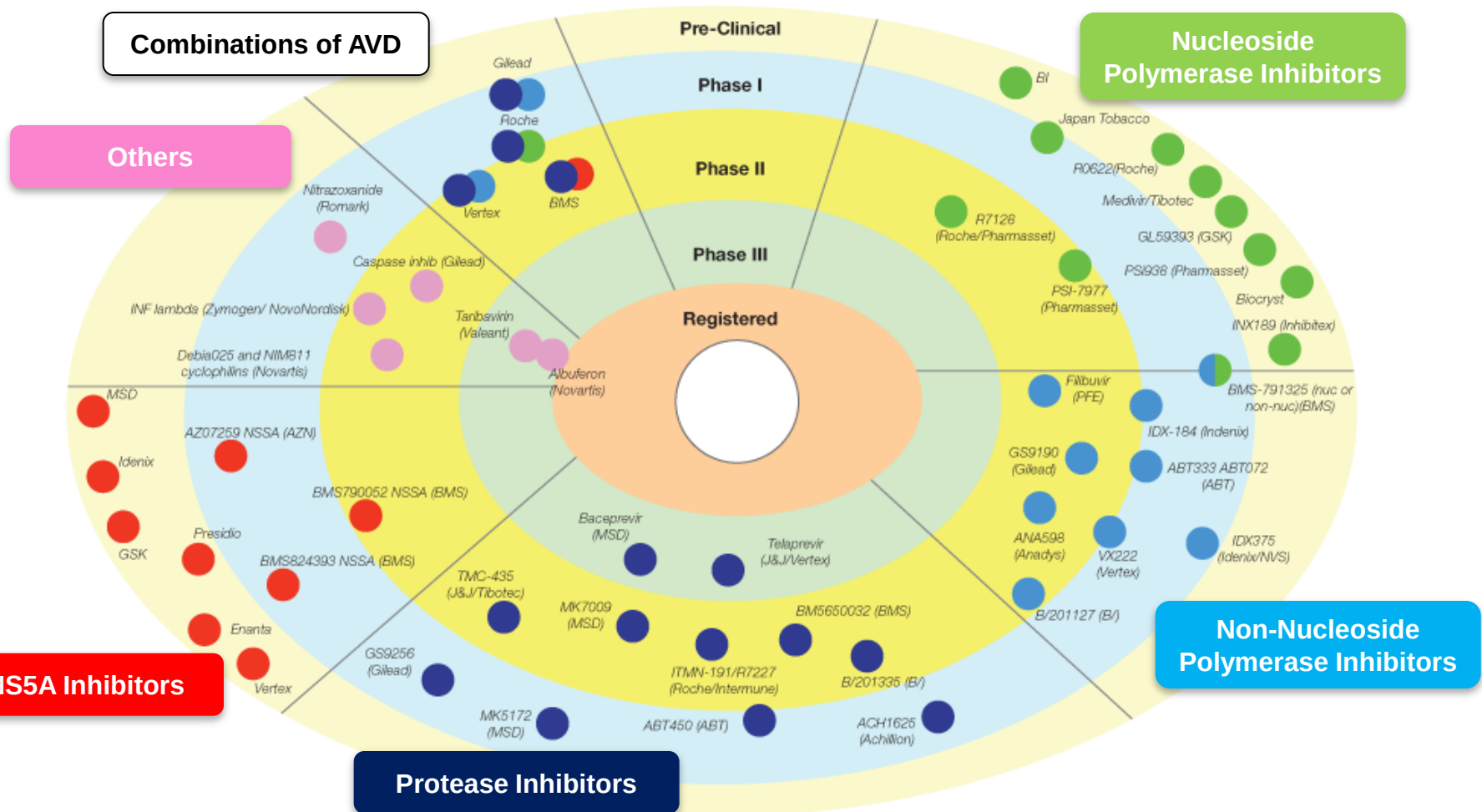


Avancées thérapeutiques: co-infection VIH-VHC

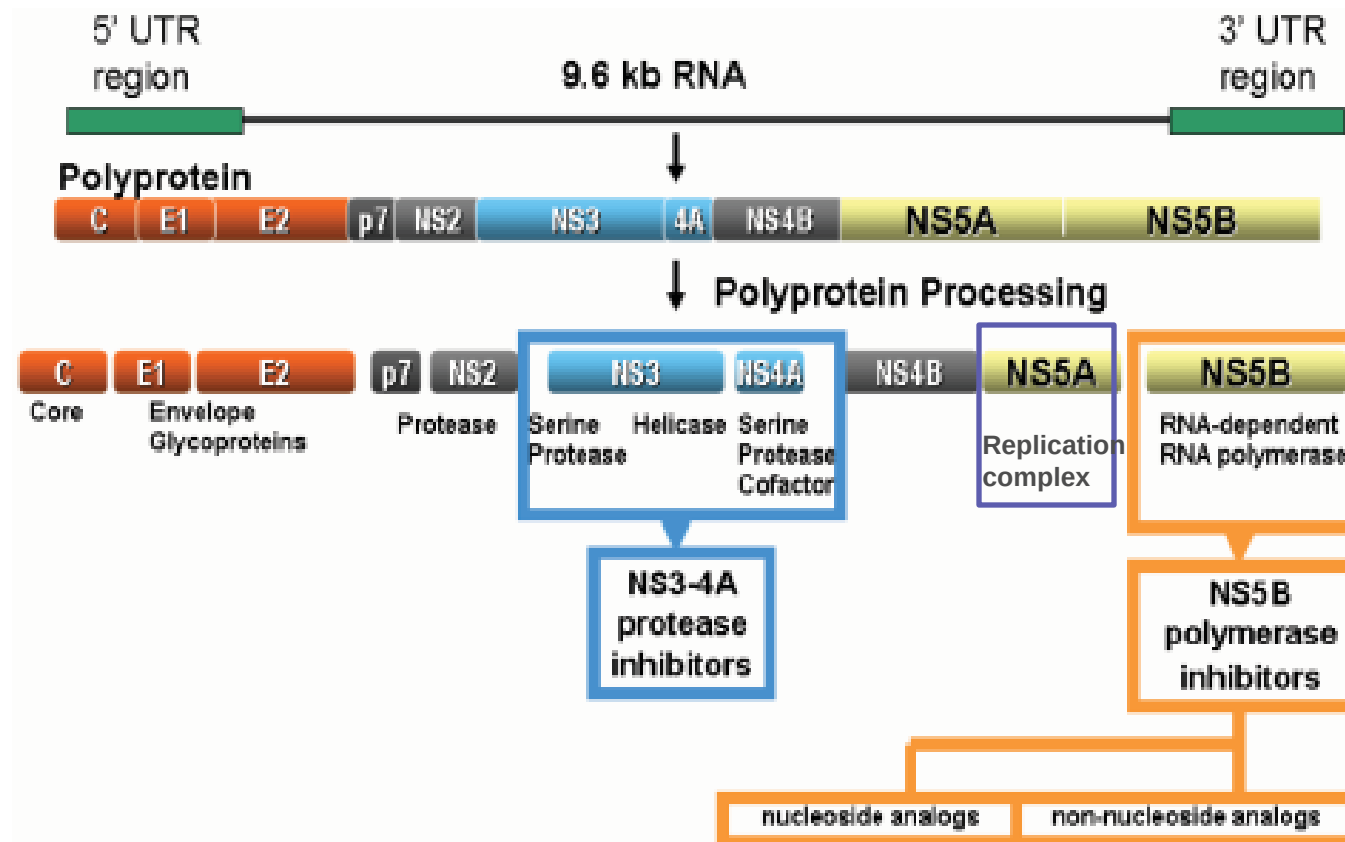
Éléments clé des nouvelles associations antiVHC avec DAAs



Nouvelles molécules en développement



Les inhibiteurs spécifiques du VHC STAT-C / DAAs (ARD)

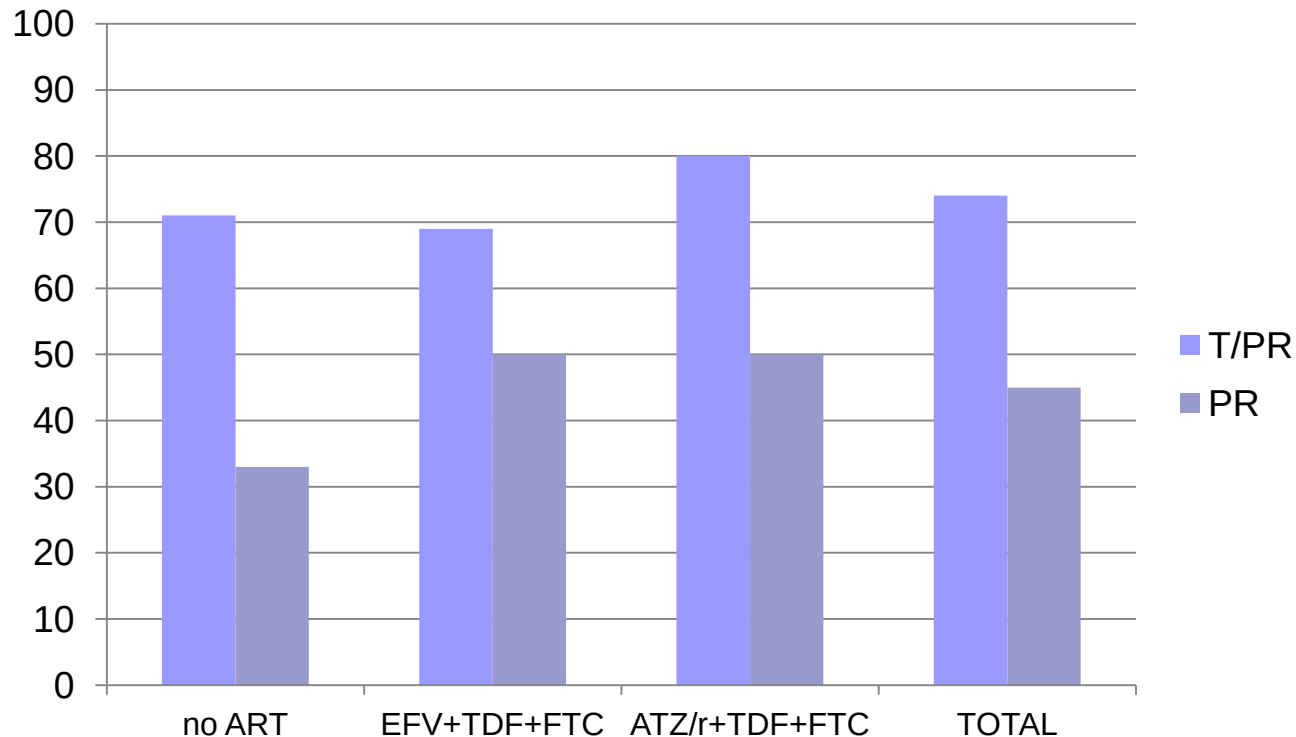


Principales caractéristiques

NS3/4A Protease Inhibitors	NS5B Polymerase Inhibitors		NS5A Inhibitors	Cyclophilin A Inhibitors
	Nucleos(t)ide Analogue	Non- nucleos(t)ide		
▪ Bonne efficacité ▪ Faible barrière génétique ▪ Macrocyclique ou linéaire ▪ Couvre un seul génotype (G1), sauf MK 5172, TMC435 ▪ AMM: BOC, TVR ▪ Phase III: BI 201335, TMC435	▪ Mimiquent les substrats naturels de la polymerase ▪ Incorporation dans la chaîne ARN et entraîne l'arrêt de la lecture ▪ Pan-génotypique ▪ Haute barrière génétique ▪ Phase III: PSI-7977	▪ Se lient aux sites allostériques des enzymes, entraînant des changements conformationnels ▪ Résistance plus fréquente qu'avec les NUCs ▪ Couvre un seul génotype (G1) ▪ Plusieurs agents en phase II	▪ NS5A a un rôle dans l'assemblage du complexe de réplication ▪ Mécanisme d'inhibition en cours d'exploration ▪ Pan-génotypique ▪ Phase III: Daclatasvir (BMS-790052)	▪ Inhibe la régulation de l'assemblage des particules virales ▪ Interagit avec NS2, NS5A, NS5B ▪ Pan-génotypique ▪ Phase III: Alisporivir (Debio)

Données IP-HCV chez les co-infectés (1)

De Dieterich, et al. CROI 2012: SVR12 avec Telaprevir



Données IP-HCV chez les co-infectés (2)

Sulkowski, et al. CROI 2012: SVR12 avec Boceprevir

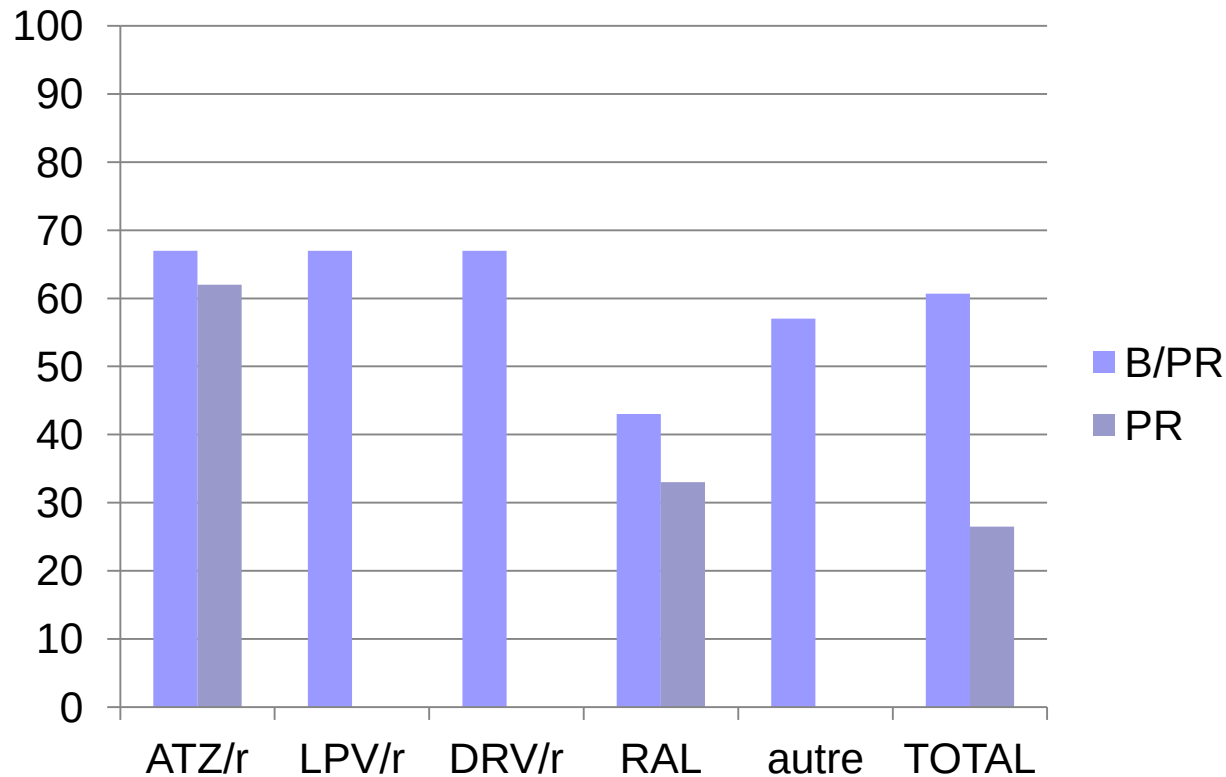


Table 3 Drug interaction data between hepatitis C virus protease inhibitors and antiretroviral drugs

HCV PI	ARD	PI AUC	PI C _{min}	ARD AUC	ARD C _{min}	Recommendation for combined use
Boceprevir 800 mg Q8 h	Tenofovir 300 mg QD	↑ 8%	NA	↑ 5%	?	Can be combined
Boceprevir 800 mg Q8 h	Efavirenz 600 mg QD	↓ 19%	↓ 44%	↑ 20%	?	Not recommended
Boceprevir 800 mg Q8 h	Ritonavir 100 mg QD	↓ 19%	NA	?	?	Can be combined
Boceprevir 800 mg Q8 h	Lopinavir/r	↓ 45%	Not reported	↓ 34–44%	↓ 43%	Not recommended
Boceprevir 800 mg Q8 h	Darunavir/r	↓ 32%	Not reported	↓ 34–44%	↓ 59%	Not recommended
Boceprevir 800 mg Q8 h	Atazanavir/r	↔	Not reported	↓ 34–44%	↓ 49%	Not recommended
Telaprevir 750 mg Q8 h	Tenofovir 300 mg QD	↔	↔	↑ 30%	↑ 41%	Can be combined
Telaprevir 750 mg Q8 h	Lopinavir/r	↓ 54%	↓ 52%	↔	↑ 14%	Not recommended
Telaprevir 750 mg Q8 h	Darunavir/r	↓ 35%	↓ 32%	↓ 40%	↓ 42%	Not recommended
Telaprevir 750 mg Q8 h	Atazanavir/r	↓ 20%	↓ 15%	↑ 17	↑ 85%	Can be combined
Telaprevir 750 mg Q8 h	Raltegravir	↑ 7%	↑ 14%	↑ 31%	↑ 78%	Can be combined
Telaprevir 1125 mg q8 h	Efavirenz + tenofovir	↓ 18%	↓ 25%	↓ 18%	↓ 10%	Dose adjustment of telaprevir

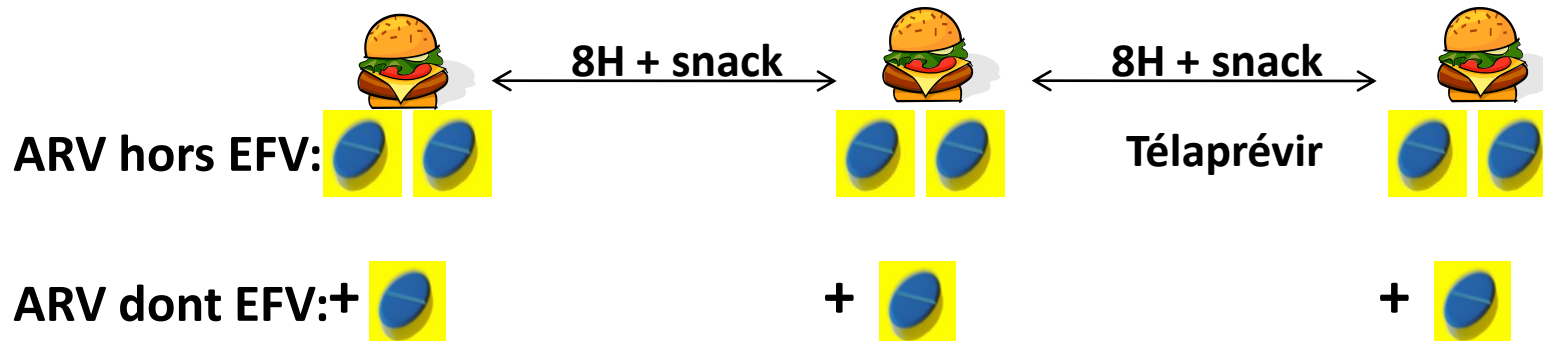
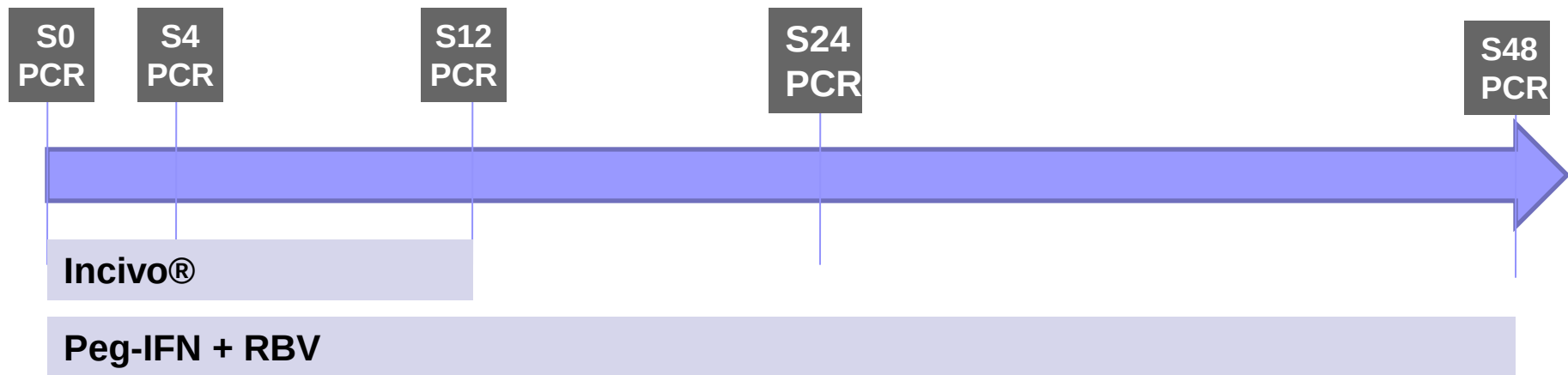
Adapted from Van Heeswijk 2011, Kasserra 2011, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2012/02/WC500122880.pdf.

ARD, antiretroviral drug; AUC, area under curve; C_{min}, minimum plasma concentration; HCV, hepatitis C virus; NA, non-applicable; PI, protease inhibitor; Q8 h, administered every 8 h; QD, administered every 12 h.

Warning FDA / EMEA en février 2012 → prescription des IPs /r = faire très attention avec le BOC

TELAPREVIR (cp à 375mg): INCIVO®

PATIENTS NAIFS ET PRETRAITES



Incivo® : indications et modalités de prise

INDICATIONS

- hépatite C chronique Génotype 1
- patients naïfs ou prétraités, quelle que soit la cause de l'échec
- quel que soit le niveau de fibrose

REGLES D'ARRET :

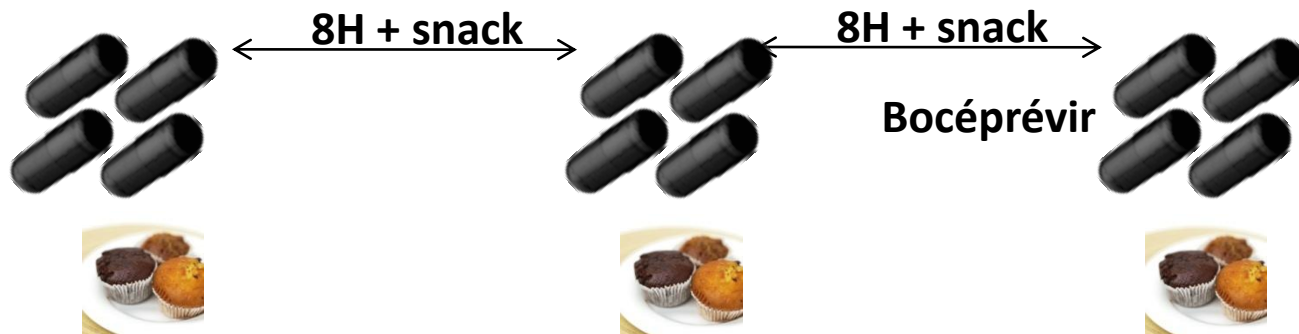
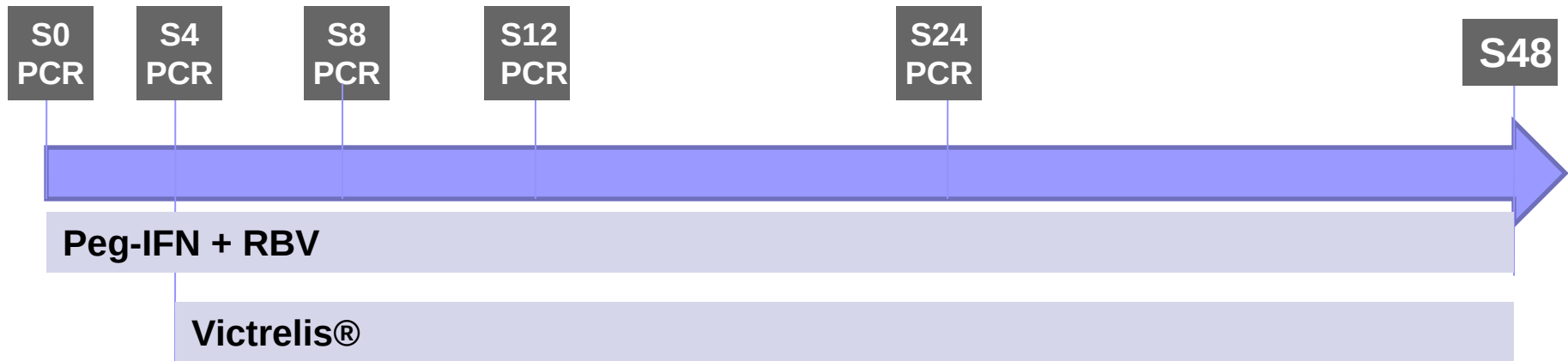
- si ARN-VHC > 1000UI/mL à S4 et/ou S12 → arrêt de la trithérapie
- si ARN-VHC > seuil à S24 → arrêt de la trithérapie

ARV AUTORISES:

- NRTI : TDF, ABC, FTC, 3TC
- NNRTI : EFV, rilpivirine à venir
- IP : ATZ/r
- AI : RAL
- maraviroc

BOCEPREVIR (cp à 200mg): VICTRELIS®

PATIENTS NAIFS ET PRETRAITES



Victrelis® : indications et modalités de prise

INDICATIONS

- hépatite C chronique Génotype 1
- patients naïfs ou prétraités
- quel que soit le niveau de fibrose

REGLES D'ARRET :

- si ARN-VHC > 100UI/mL à S12 ➔ arrêt de la trithérapie
- Si ARN-VHC détectable à S24 > arrêt de la trithérapie

ARV AUTORISES:

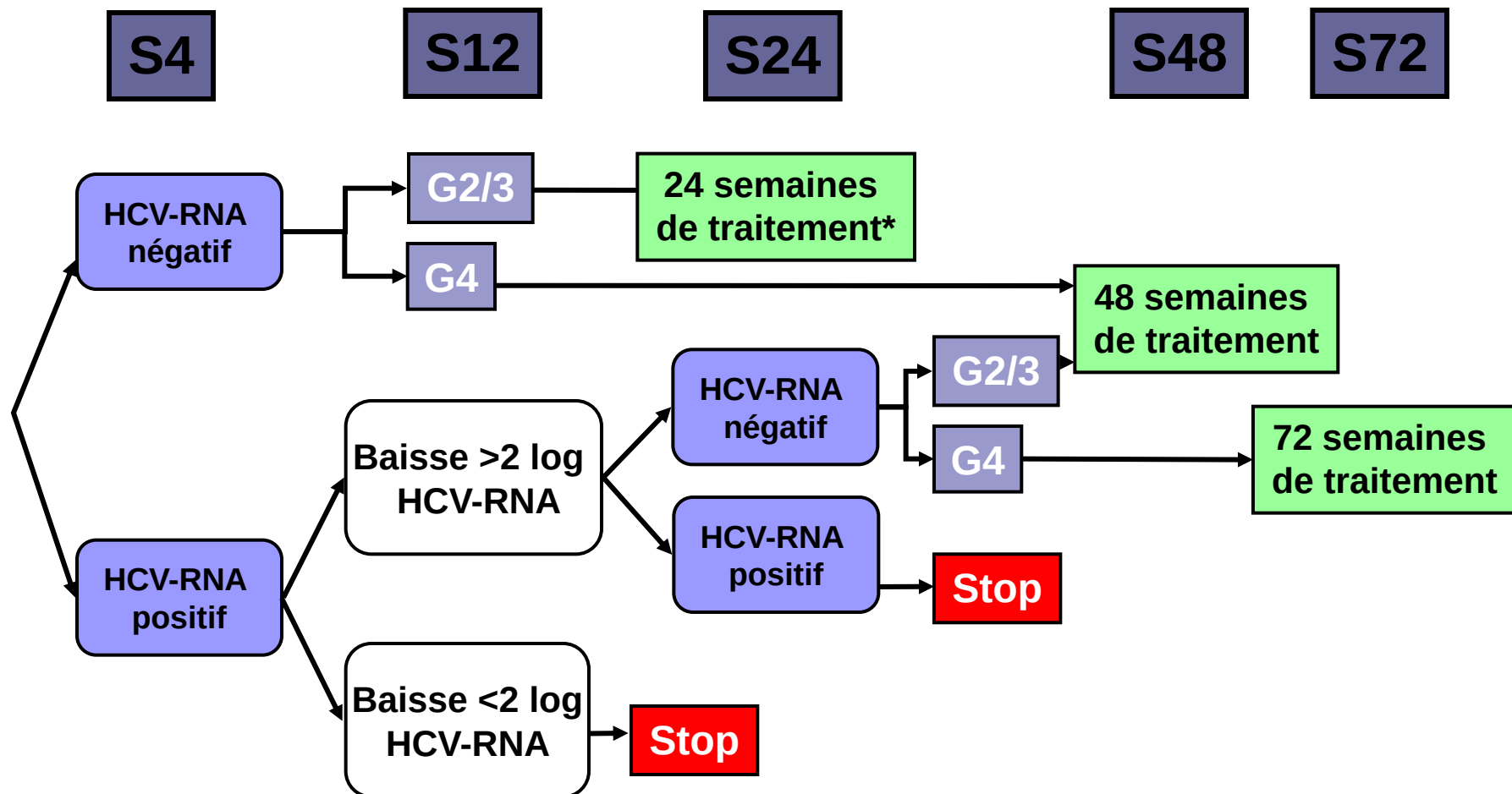
- NRTI : TDF, FTC, 3TC
- NNRTI : EFV ?
- AI : RAL

Recommandations de traitement pour les G1 co-infectés VIH

	naïve	relapser	nonresponder
F0F1	Individual decision	Individual decision/triple therapy	defer
F2F3	Triple therapy	Triple therapy	defer*
F4	Triple therapy	Triple therapy	Triple therapy

***monitor fibrosis stage annually, preferably with two established methods. Treat with triple therapy, if rapid progression.**

VIH-VHC: Recommandations de traitement pour géno autres que G1



EACS guidelines 2011

*chez les patients avec charge virale initiale faible et fibrose peu évoluée



Nouveaux challenges

Co-infection VIH-hépatites:

Accès à la transplantation / thérapeutiques innovantes

- CHC = “a harbinger of an emerging problem for persons living with hepatic co-infection in regions with access to potent ARV regimen” dixit M. Sulkowski (J Hepatol 2009)
- Très bon pronostic si VHB : 100% de survie à 3 ans¹ , moins bon pour le VHC (55% à 3 ans)
- Besoin +++ d'évaluer les traitements innovants (sorafénib – interactions ARV ?, probablement non, sauf NFV - RAL) quand TH impossible²

Co-infection VIH-hépatites:

Challenges pour les pays à ressources limitées

- **Accès au screening VHB-VHC** → fait partie des recommandations OMS, mais en pratique peu fait (coût ?)
- **Accès à la vaccination (VHB)** → coût du vaccin et efficacité faible car immunodépression souvent profonde
- **Accès aux traitements**
 - **VHB** → TDF recommandé (OMS 2008) mais pas accessible en 1^{ère} ligne dans de nombreux pays
 - **VHC** → illusoire hors essais... mais mise en route d'un plaidoyer
- **Accès à la PTME-hépatites**
 - **VHB** → Ig anti VHB trop chère, évaluation TDF + 3TC ++ (3TC efficace)
- **Accès au traitement maladies terminales du foie** → impossible = prévention +++



Merci !