

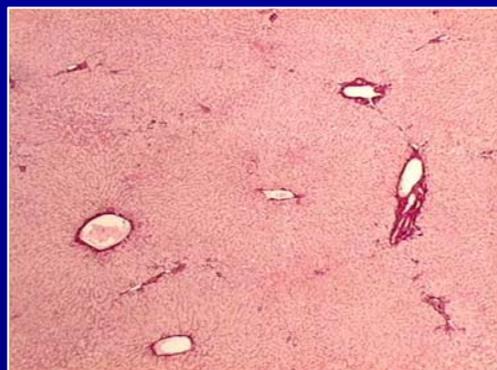
# Traitement de l'hépatite C chez le patient co-infecté VIH VHC

Dominique Salmon, MD, PhD  
Infectiologie, Hôpital Cochin,  
Université Paris Descartes  
Paris, France

15/12/2008

# Histoire naturelle de la cirrhose

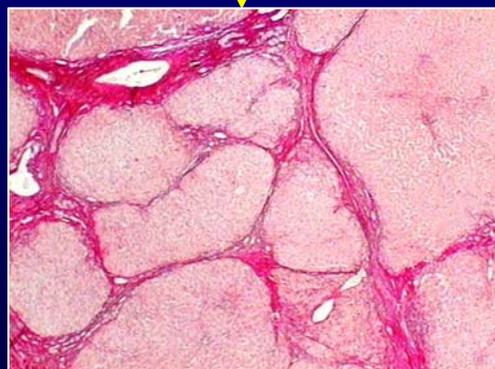
foie normal



hép. chronique

Anticipation du traitement antiviral:  
Plus d'efficacité  
Moins d'effets secondaires

cirrhose



TH

**Décompensation**  
Ascite  
Hémorragie digestive

carcinome  
hépatocellulaire

TH

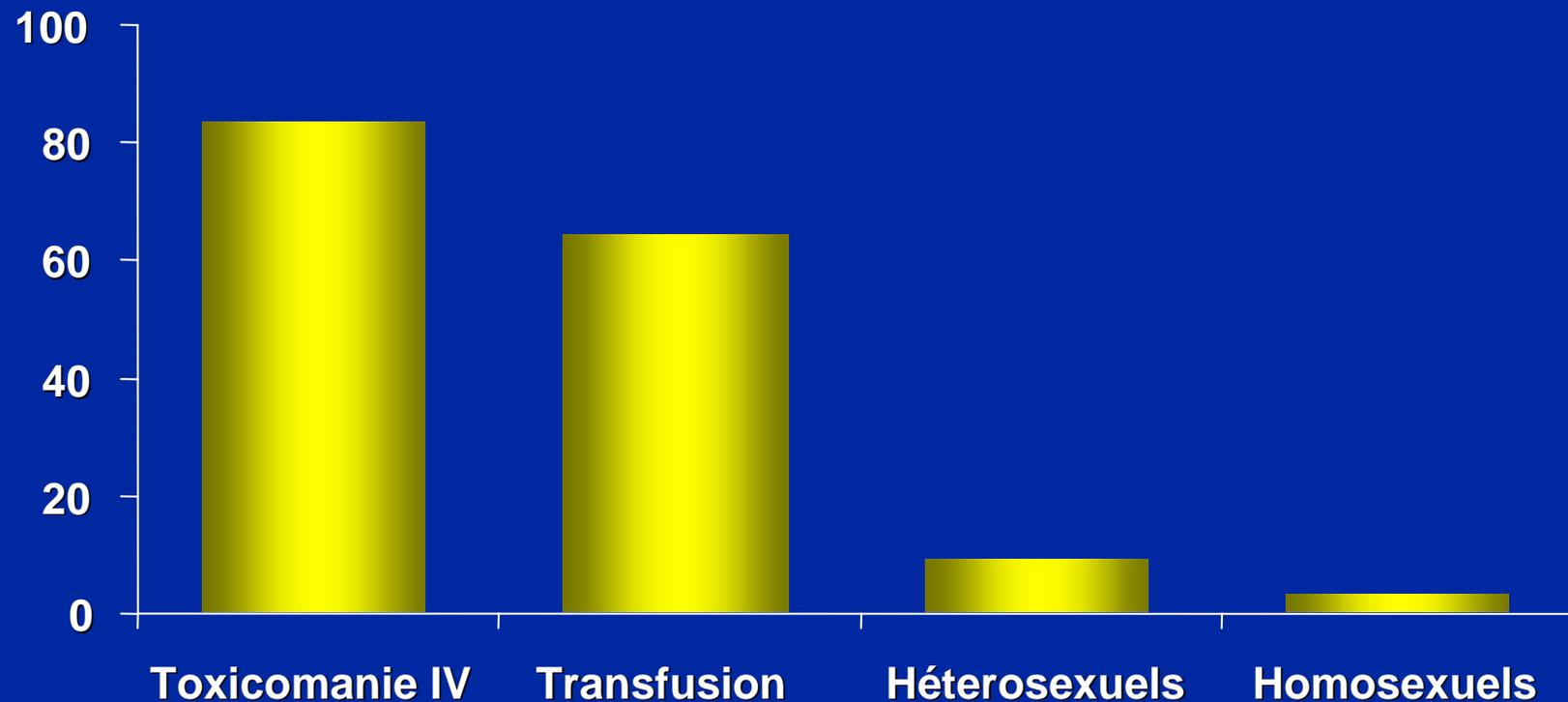
décès

# Traitement de l'hépatite C chez le patient co-infecté VIH/VHC

- Diagnostiquer
- Evaluer la maladie hépatique
- Poser l'indication thérapeutique
- Traiter l'hépatite C
- Optimiser l'efficacité
- Adapter les antirétroviraux

# Prévalence de l'hépatite C au cours de l'infection VIH en France : 24,3%

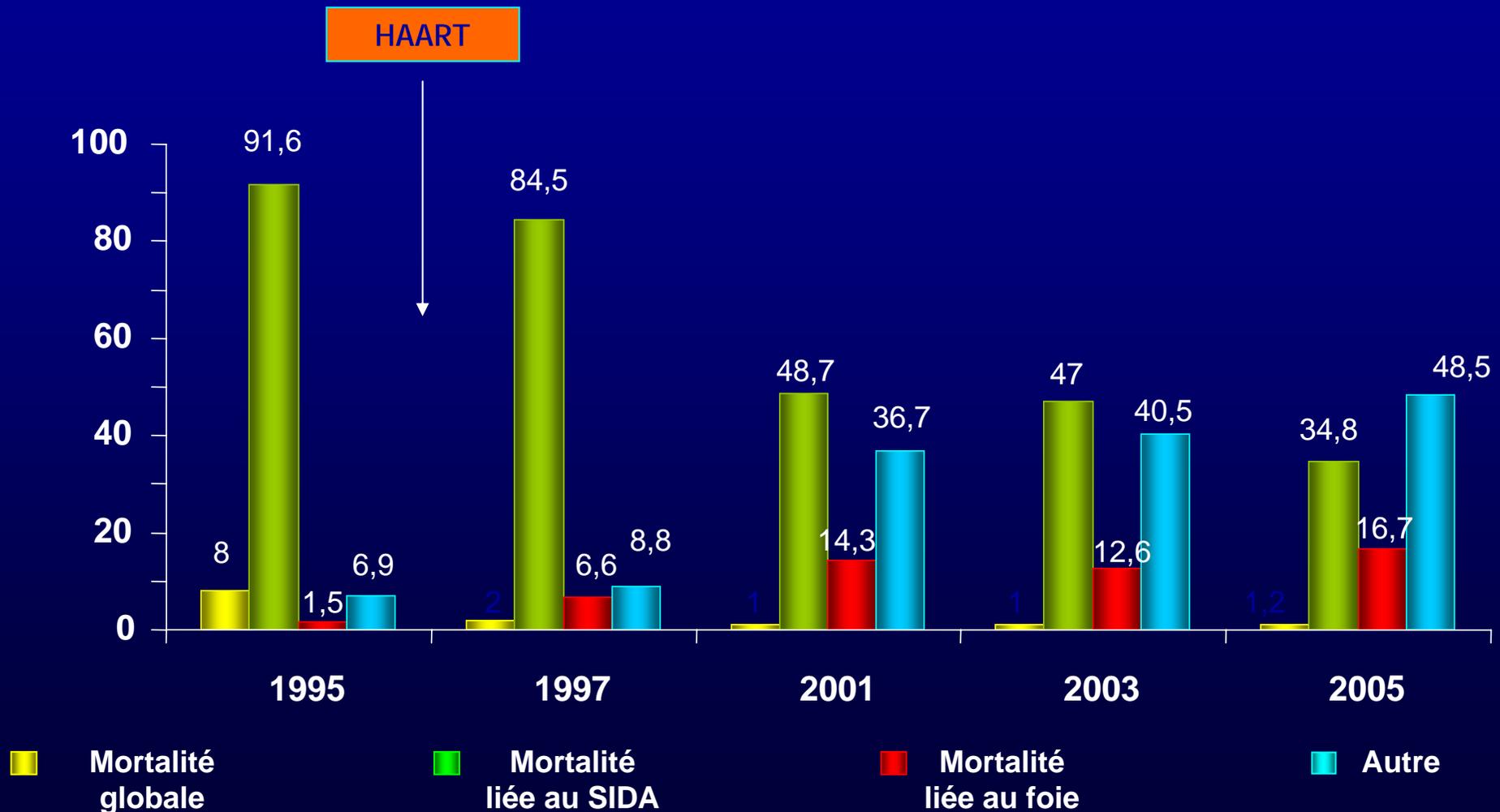
## Prévalence selon le facteur de risque



# La mortalité liée au foie augmente

## Mortavic 2005

24 000 patients in 2005, 19.4 % coinfectés VHC, 313 décès



# Traitement de l'hépatite C chez le patient co-infecté VIH/VHC

- Diagnostiquer
- Evaluer la maladie hépatique
- Poser l'indication thérapeutique
- Traiter l'hépatite C
- Optimiser l'efficacité
- Adapter les antirétroviraux

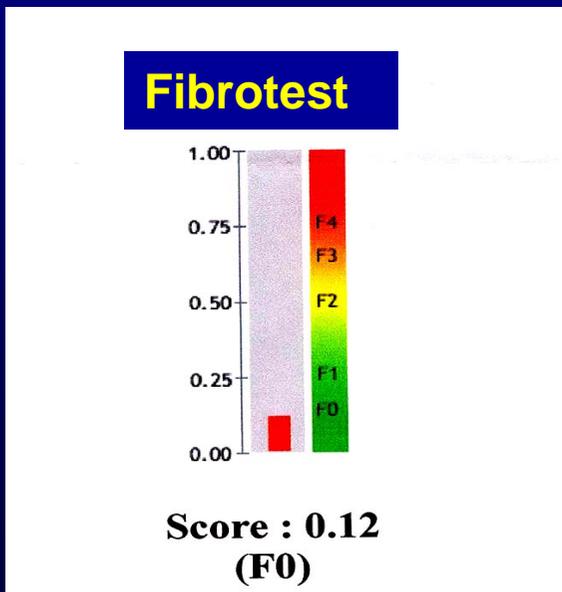
# Evaluation préthérapeutique de la maladie hépatique

- Génotype VHC
- Charge virale VHC
- Degré de fibrose

# Evaluer la fibrose



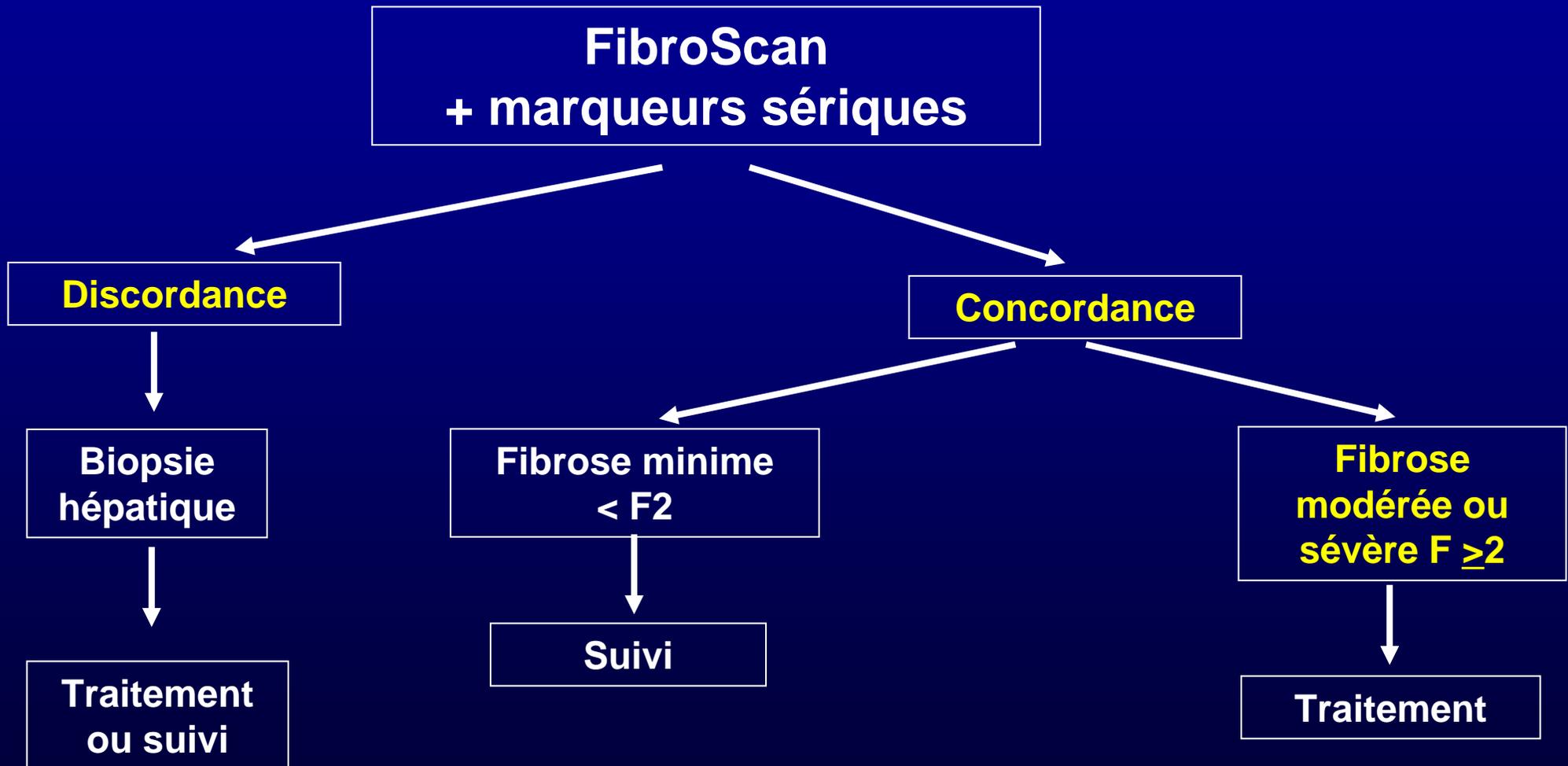
**Biopsie  
hépatique**



**Fibroscan**



# Tests non invasifs de fibrose chez le mono infecté VHC

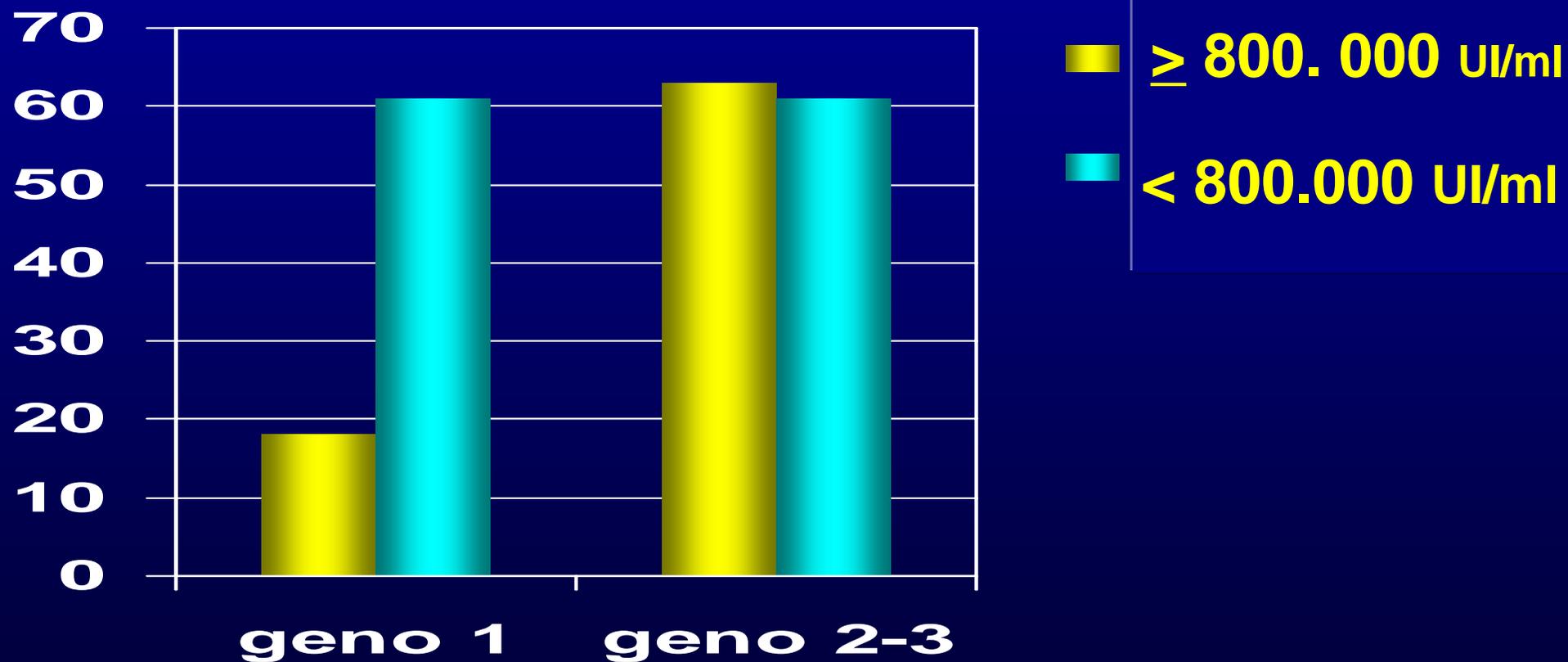


# La biopsie hépatique reste utile

Pour :	Non indispensable
<ul style="list-style-type: none"><li>☛ Génotype 1 et charge virale élevée (<math>\geq 800.000</math> UI/ml)</li><li>☛ Recherche de co morbidités<ul style="list-style-type: none"><li>- Coinfection VHB ou delta</li><li>- Hépatotoxicité des médicaments</li><li>- Alcool</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>☛ Génotypes 2 et 3</li><li>☛ Génotype 1 et charge virale basse (<math>&lt; 800.000</math> UI/ml)</li></ul>

# Impact du génotype et de la charge virale VHC sur la RVS

% pts ayant une RVS APRICOT



# Traitement de l'hépatite C chez le patient co-infecté VIH/VHC

- Diagnostiquer
- Evaluer la maladie hépatique
- Poser l'indication thérapeutique
- Adapter les antirétroviraux
- Traiter l'hépatite C
- Améliorer l'efficacité

# RVS sous PegIFN + RBV 800 mg/jau cours de la coinfection VIH/VHC

	APRICOT	ACTG 5071	RIBAVIC	LAGUNO
Gobale	40%	27%	27%	44%
Génotype 2-3	62%	44%	47%	53%
Génotype 1	29%	17% (1 and 4)	14%	38% (1 and 4)

# Indications thérapeutiques selon le génotype

G1/4

G2/3

Manifestations  
extrahépatiques  
Hépatite aigue  
quelque soit le génotype

ARN VHC  
< 800.000 UI/ml

ARN VHC  
≥ 800.000 UI/ml

F0/F1

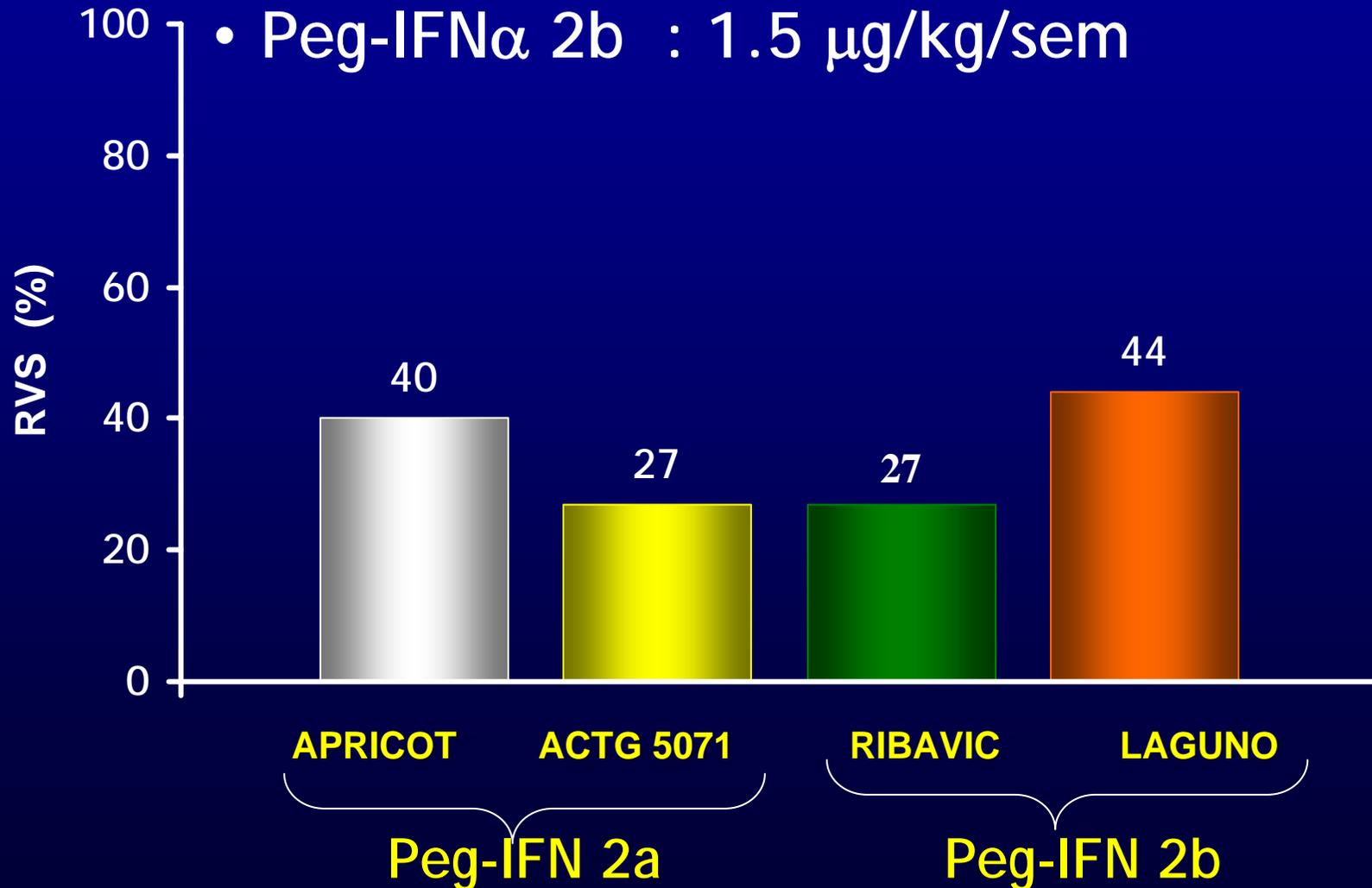
≥ F2

Surveillance

Traitement recommandé par PEG-IFN + Ribavirine

# Doses de Peg-IFN $\alpha$

- Peg-IFN $\alpha$  2a : 180  $\mu$ g/sem
- Peg-IFN $\alpha$  2b : 1.5  $\mu$ g/kg/sem



# Dose de Ribavirine

Génotype 2 or 3



Ribavirine 800 mg/j

Génotype 1 or 4



Ribavirine 1000-1200 mg /j

# Traitement de l'hépatite C chez le patient co-infecté VIH/VHC

- Diagnostiquer
- Evaluer la maladie hépatique
- Poser l'indication thérapeutique
- Traiter l'hépatite C
- Optimiser le taux de réponse
- Adapter les antirétroviraux

# Comment optimiser le taux de réponse ?

- Utiliser les règles de prédictibilité
- Augmenter la durée de traitement
- Minimiser les effets secondaires
- Adapter le traitement anti rétroviral
- Augmenter les doses de ribavirine

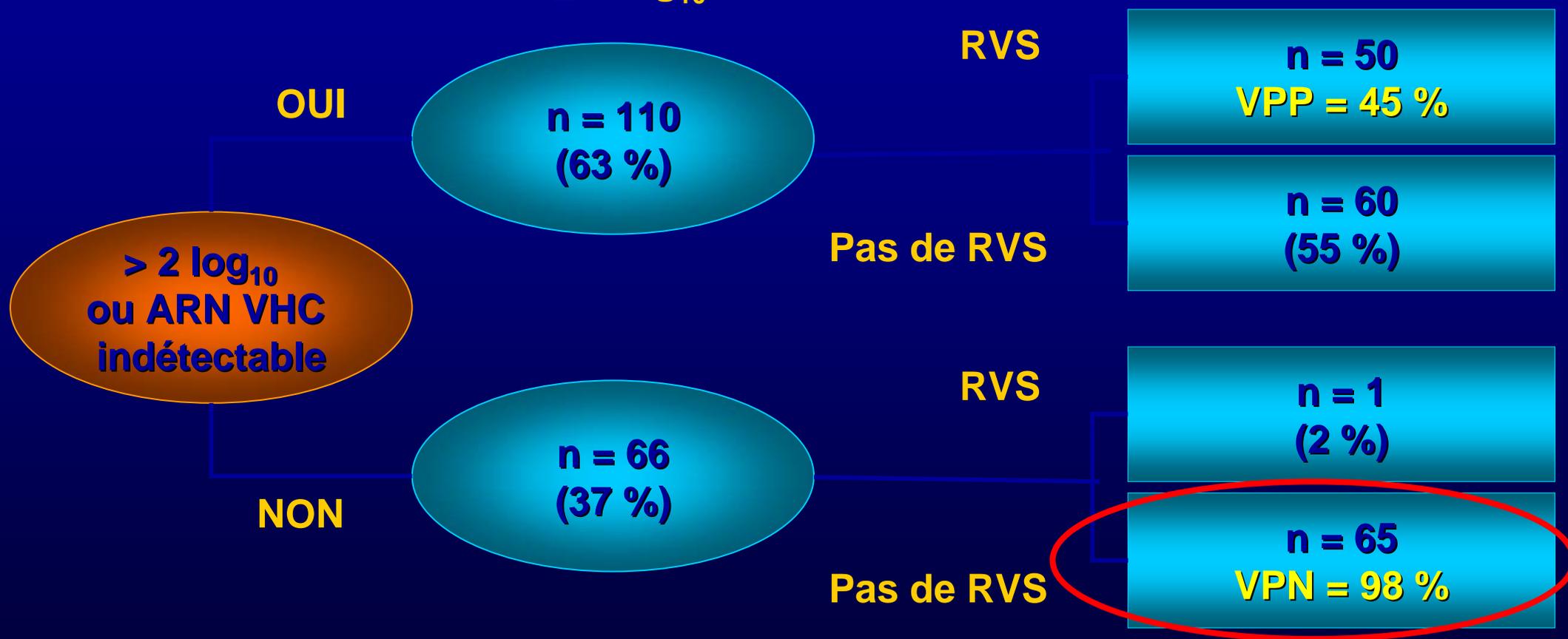


Chance d'éradication virale passe de 39% à > 50%

# Prédire la RVS en fonction de la réponse à S12

génotype 1 (n = 176)

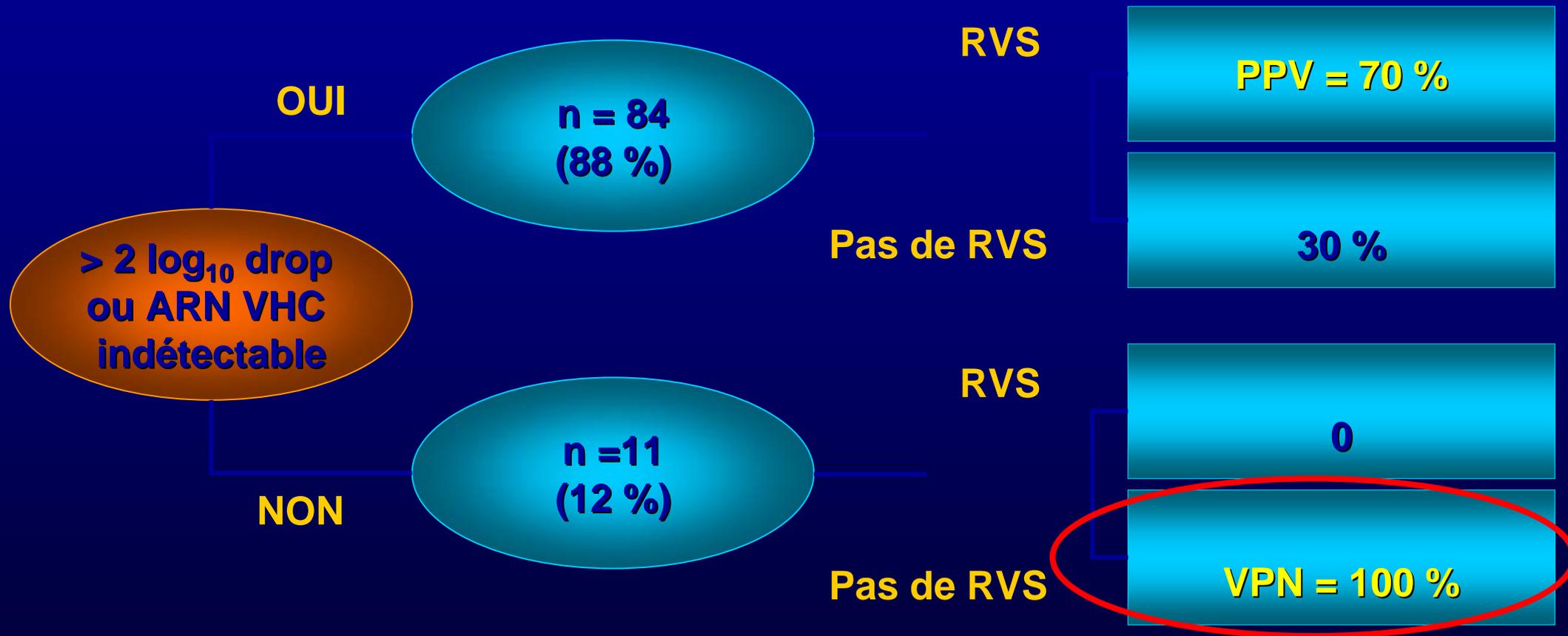
Diminution  $\geq 2 \log_{10}$  ou ARN VHC indétectable



# Prédire la RVS en fonction de la réponse à S12

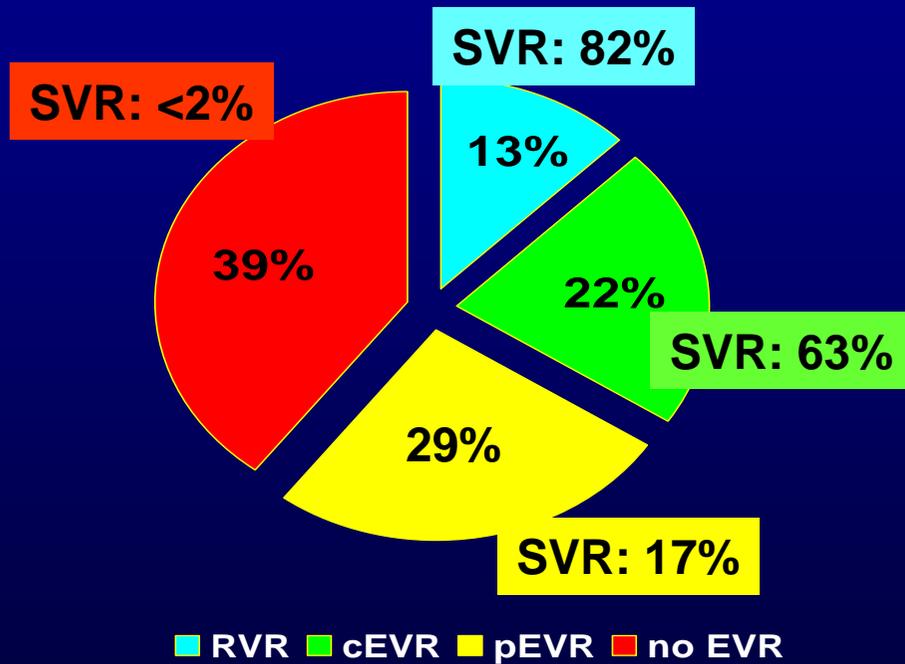
génotype 2,3 (n = 95)

Diminution  $\geq 2 \log_{10}$  ou ARN VHC indétectable

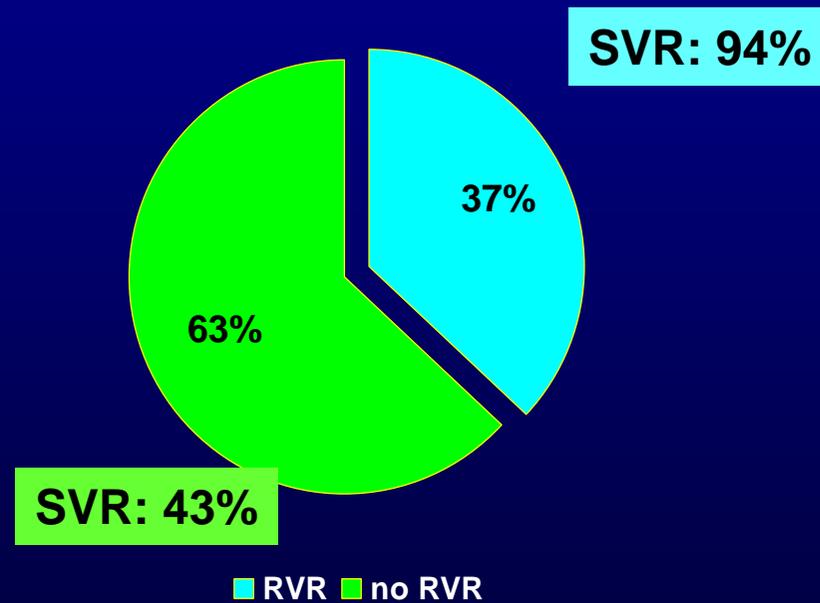


# Prédictibilité de RVS en fonction de la réponse à S4 - Etude Apricot

Génotype 1 (n=176)

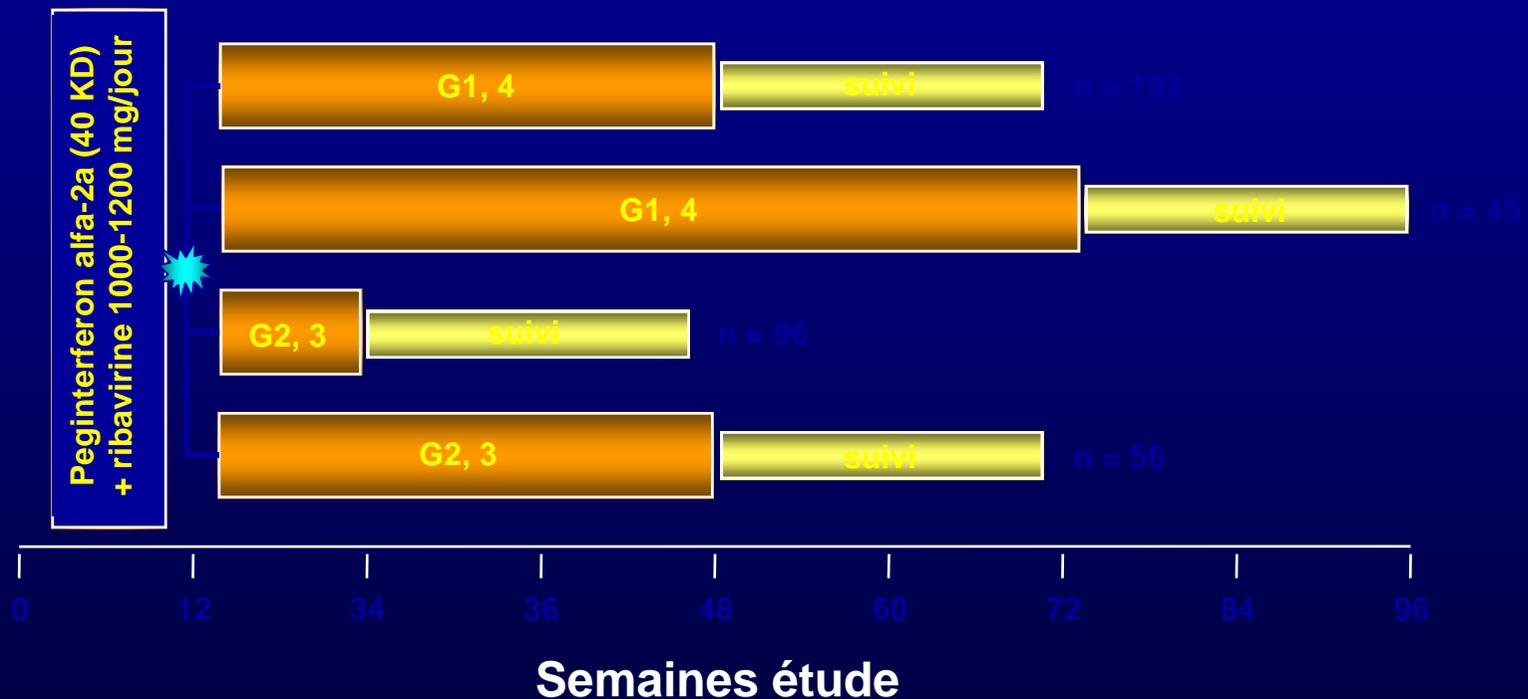


Génotype 2/3 (n=95)



# Traitement optimisé de l'infection par le VHC chez le patient infecté par le VIH : étude PRESCO

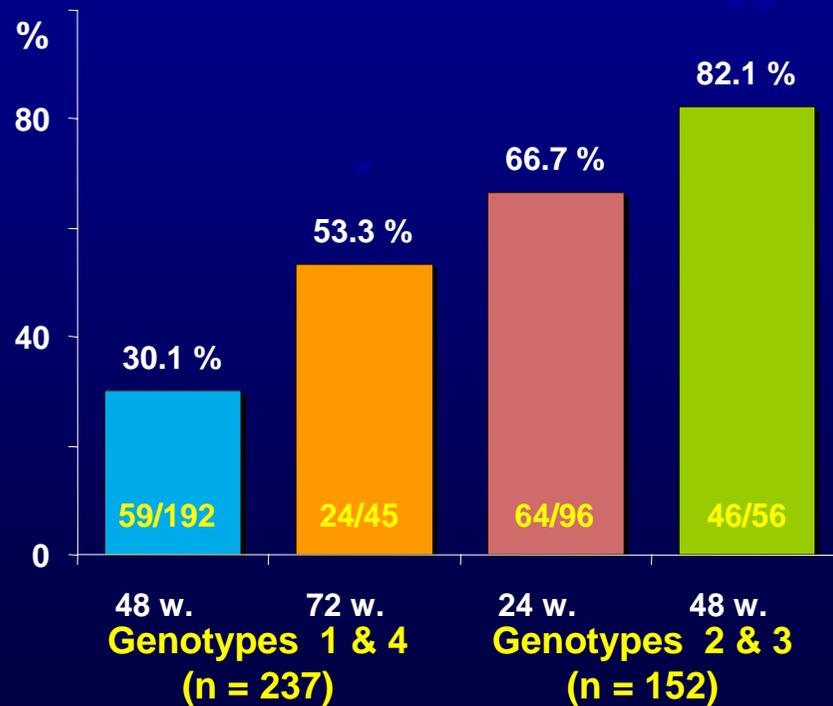
- Étude comparative prospective multicentrique



Seuls les patients ayant une réponse virologique précoce (chute  $> 2 \log_{10}$  de l'ARN VHC à S12) continuent le traitement

# Traitement optimisé de l'infection par le VHC chez le patient infecté par le VIH : étude PRESCO - SVR

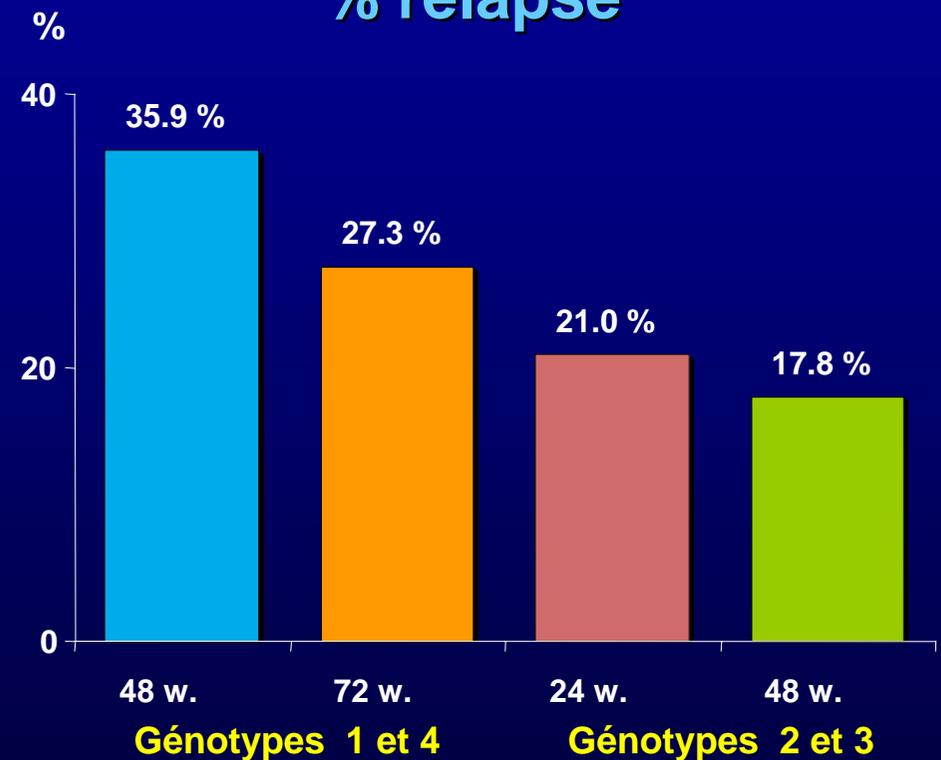
## % SVR



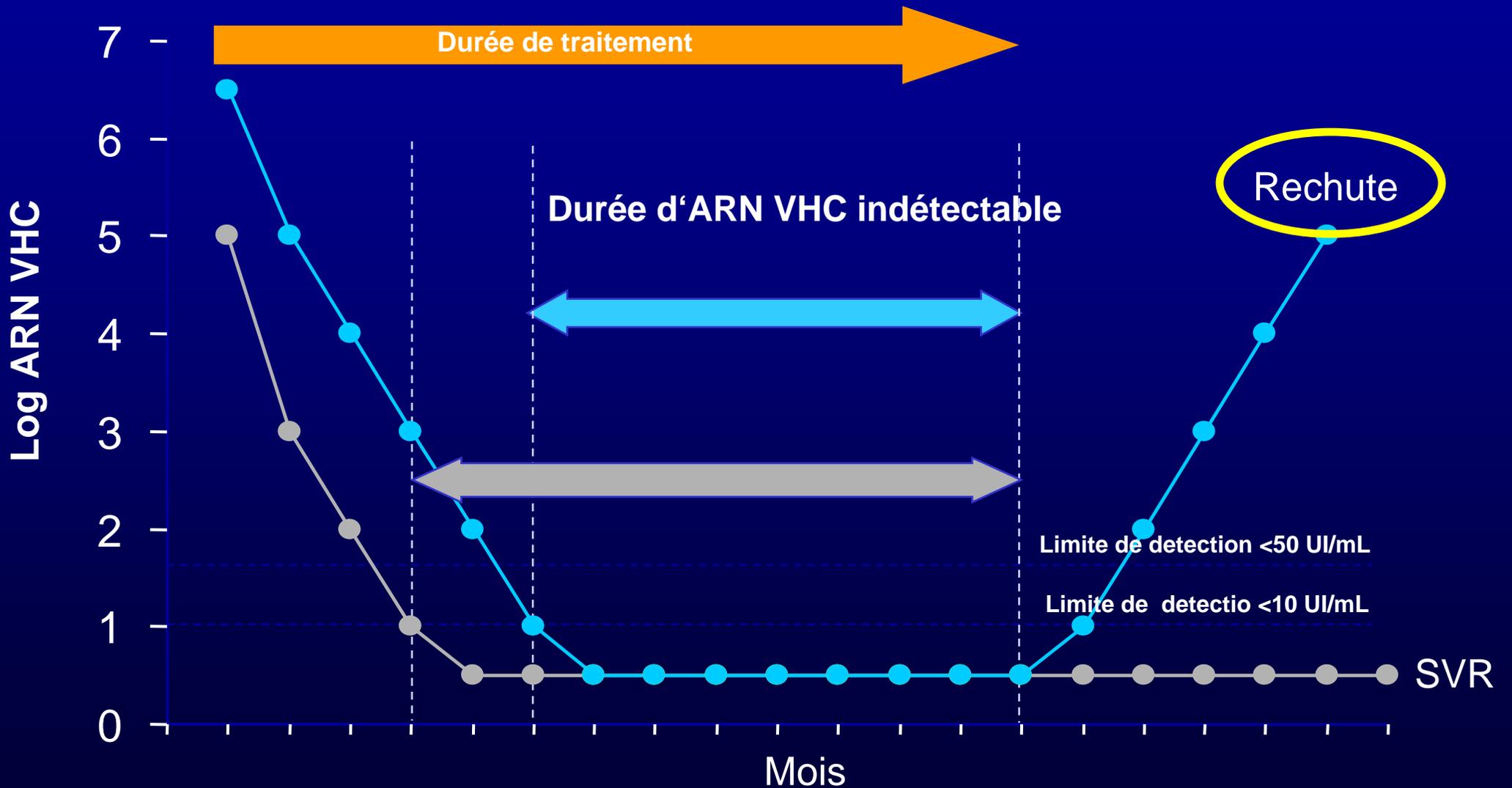
\* p = 0.004

\*\* p = 0.04 versus short treatment

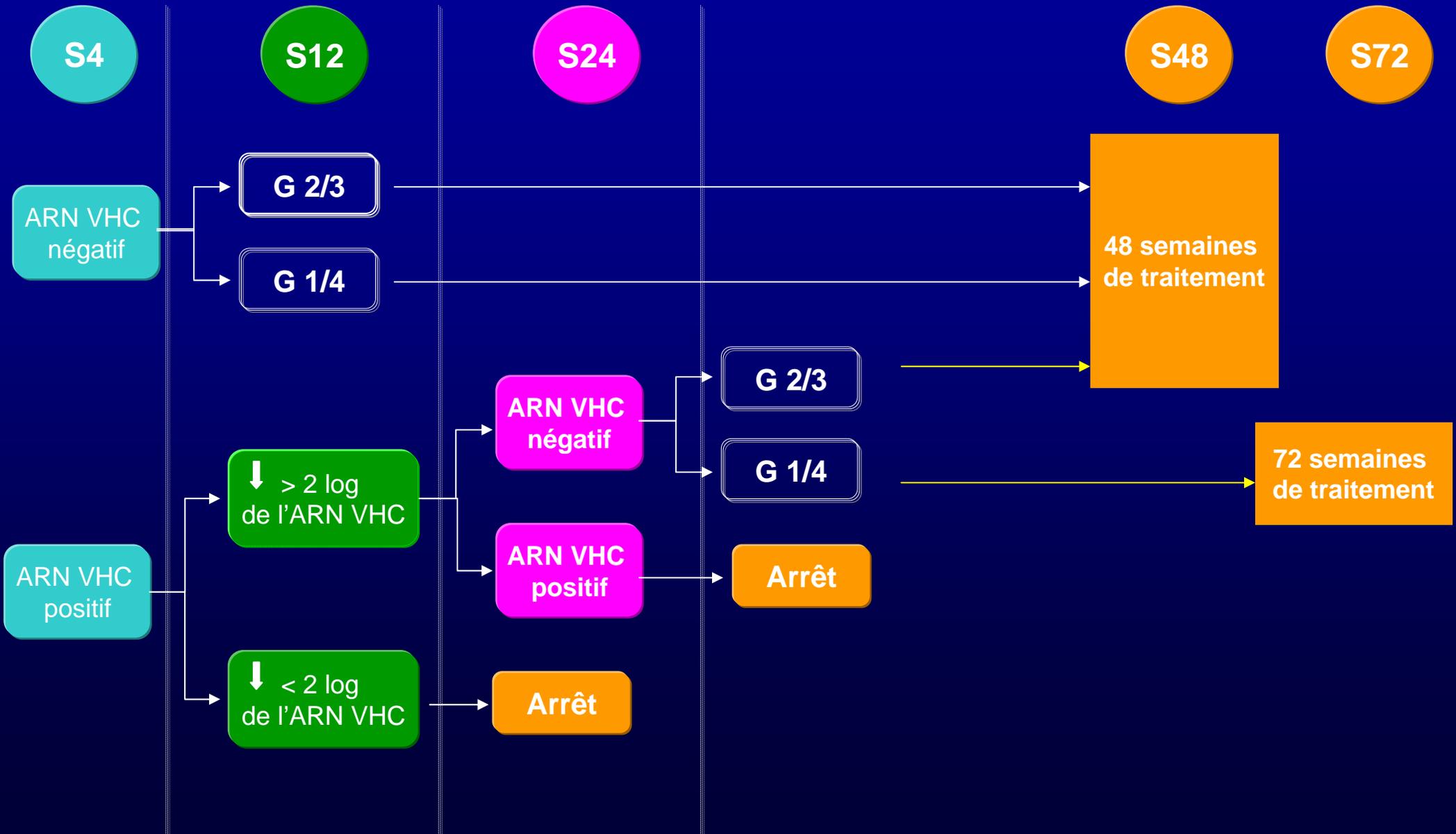
## % relapse



# Allonger la durée d'indélectabilité sous traitement



# Durée optimale du traitement de l'hépatite C chez les patients co-infectés



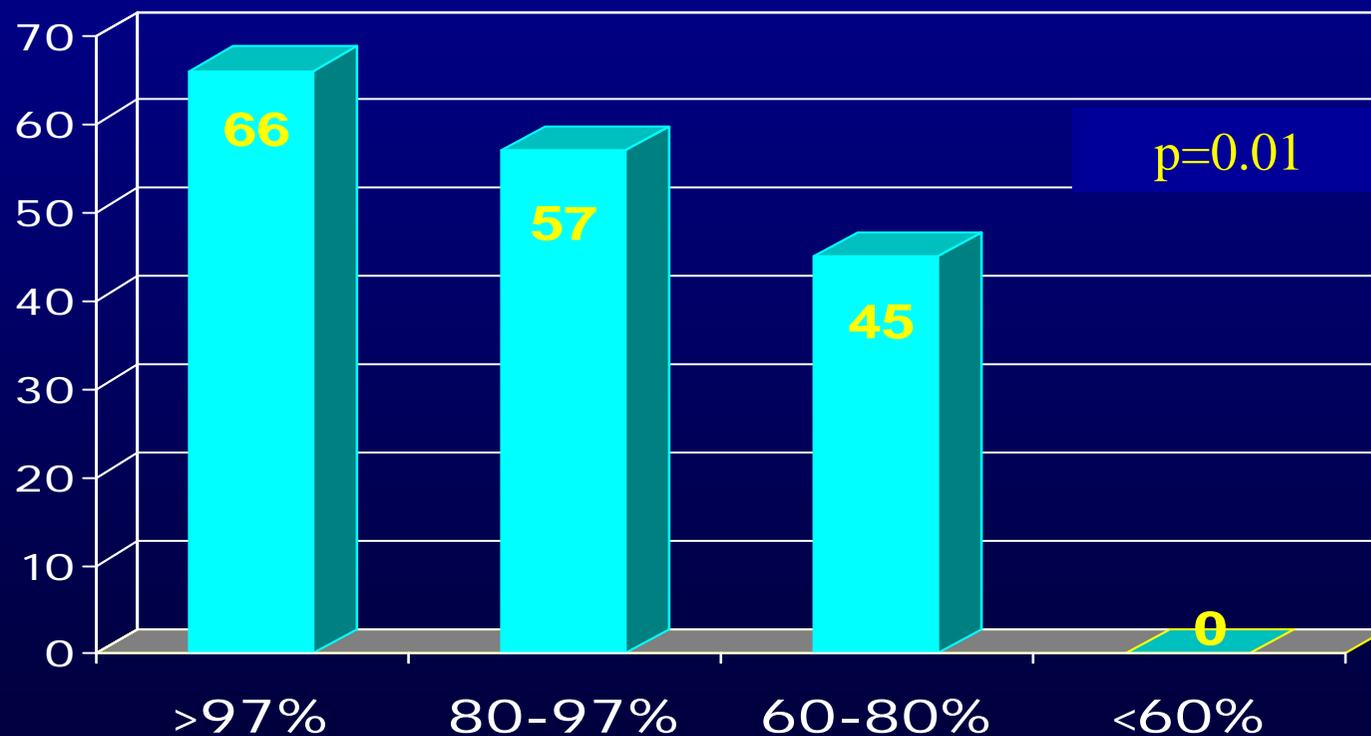
# Minimiser les effets secondaires

Syndrôme pseudo-grippal	paracétamol
Dépression	Prévenir et traiter précocément
Anémie <i>Hb &lt; 8 g/dl : 3.8%</i>	Éviter AZT EPO
Toxicité mitochondriale (1-3%) décompensation hépatique	Proscrire la ddl (d4t) : RR X 2.3
Hyper or hypothyroïdisme	bétabloquants lévothyroxine

**Maintenir > 95% de la dose surtout les 12 premières semaines**

# Impact de l'adhérence sur la RVS de La combinaison PegIFN $\alpha$ 2a /ribavirine

La RVS dépend des doses de RBV doses au cours des 12 premières sem

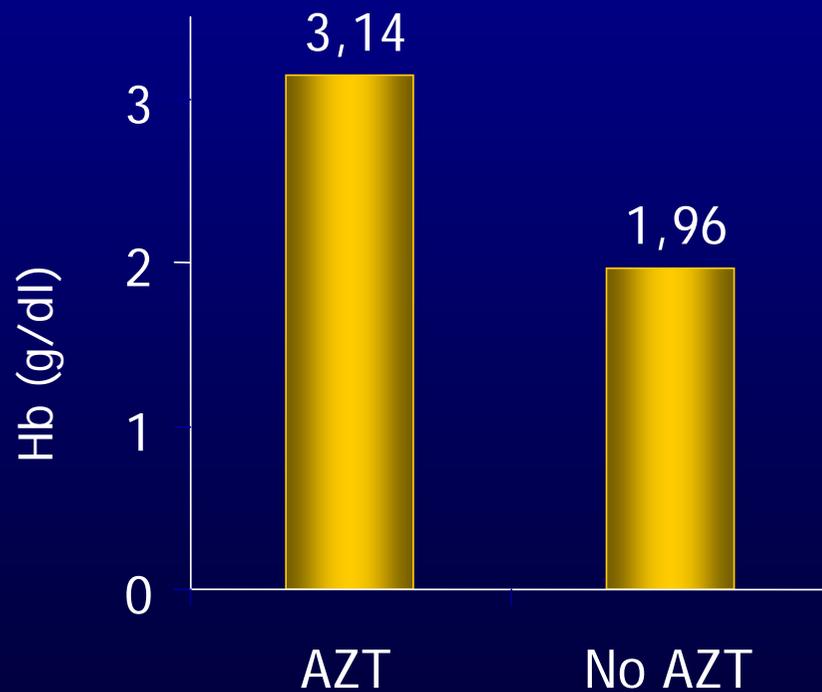


# Utilisation des antirétroviraux au cours du traitement de l'hépatite C

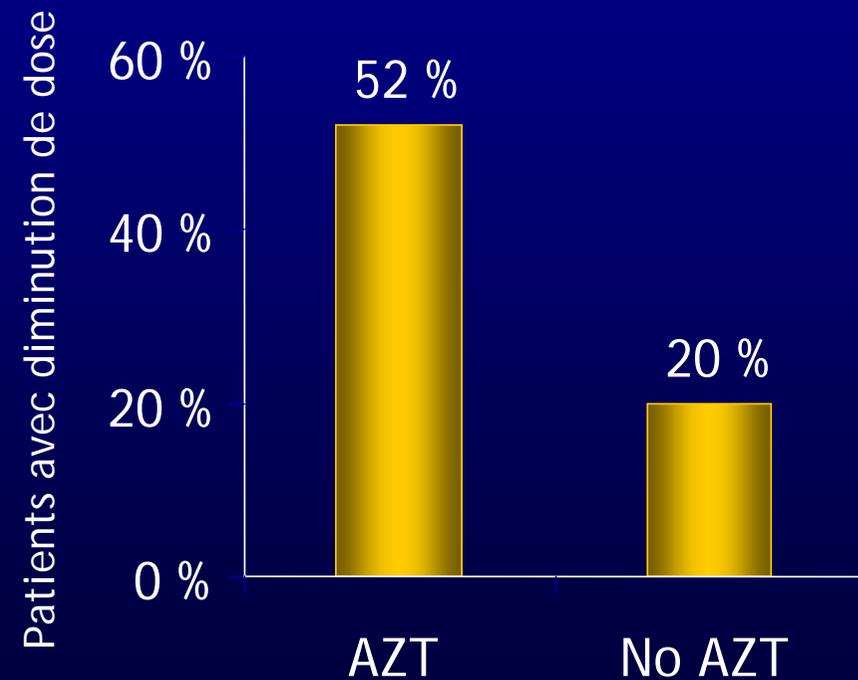
- **ddl** : contre-indiqué
- **AZT** : à éviter
- **d4T** : contre-indiqué en association au ddl
- **Abacavir** : à éviter si dose basse de ribavirine

# AZT: impact sur l'anémie et la dose de ribavirine reçue

## Baisse de l'Hb à S4



## Baisse de la dose de RBV dose à S4



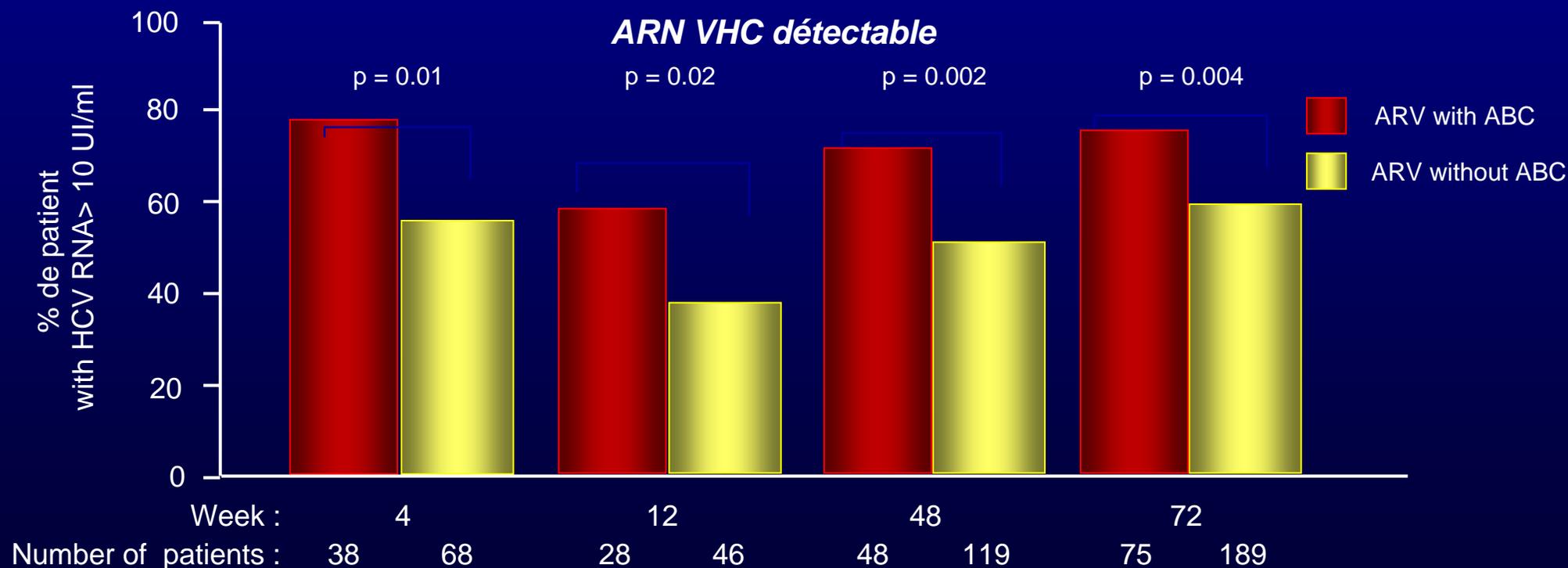
# RIBAVIC - Toxicité mitochondriale (pancréatite -hyperlactatémie)

ddl	d4T	% pts avec toxicité mitochondriale
Yes	Yes	24 %
Yes	No	7 %
No	Yes	0 %
Non	No	2 %

Analyse multivariée : odds-ratio pour la ddl = 23 [IC 95 % : 5-105]

# Impact négatif de l'abacavir sur la SVR

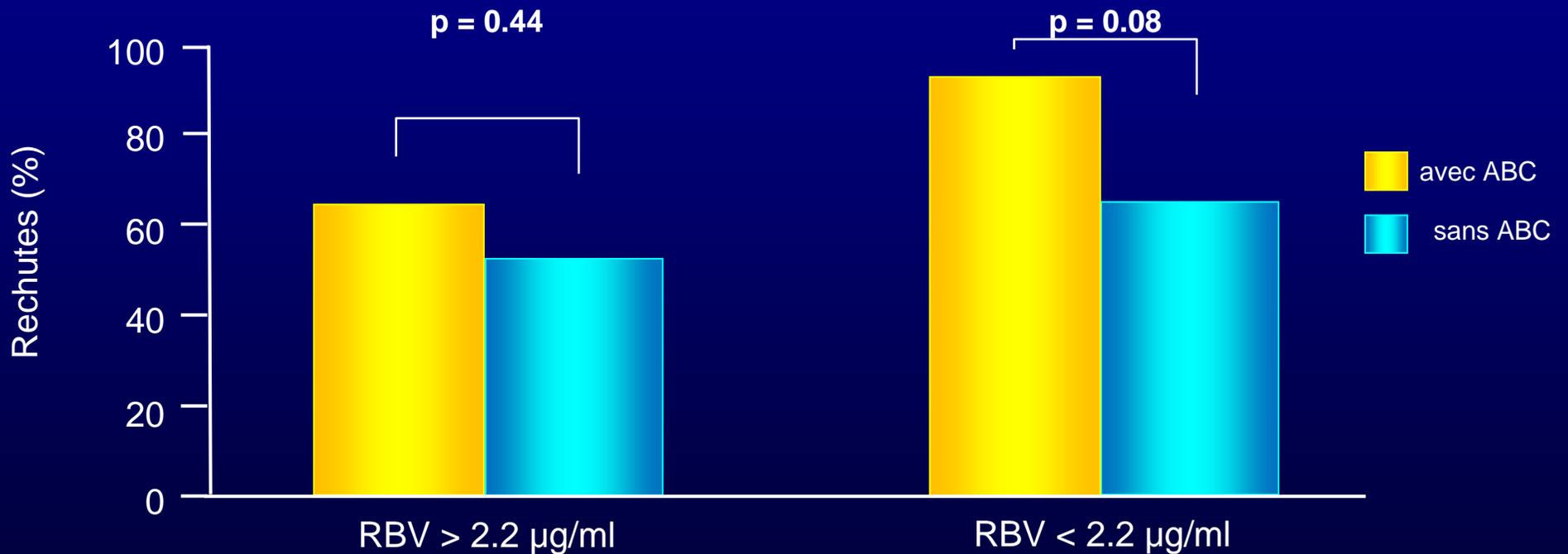
- Etude rétrospective multicentrique
- 426 patients traités par PEG-IFN (2a or 2b) + RBV (selon le poids)
- Dosage de ribavirine à S4 et S12
- Analyse multivariée des non réponses: ARN VHC, génotype, **abacavir**, dosage de RBV à S4



# Impact négatif de l'abacavir sur la SVR

- L'impact négatif de la RBV sur la SVR est significatif si la concentration de ribavirine est  $< 2.2 \mu\text{g/ml}$ , suggérant une interaction pharmacocinétique entre ribavirine et abacavir

## Rechutes selon la prise d'abacavir et la concentration de ribavirine



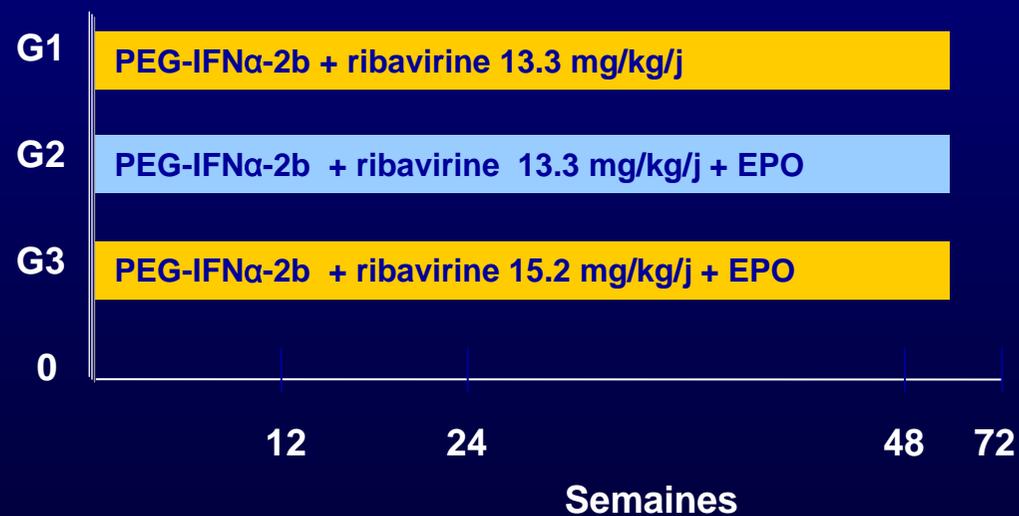
Nombre de patients

55

27

# Effet de la dose de ribavirine

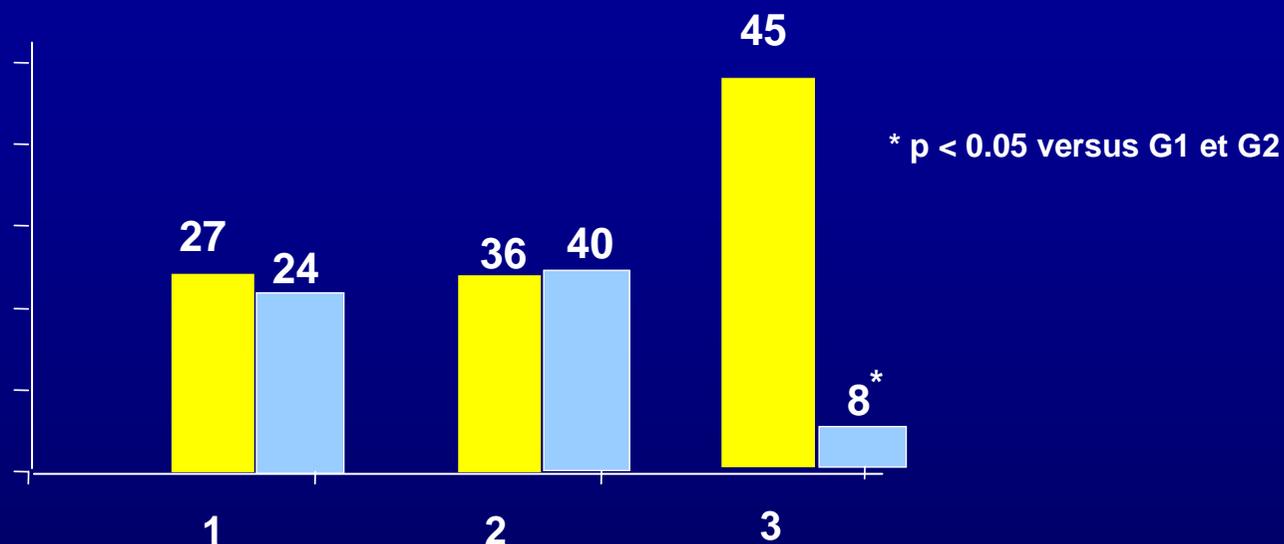
- Etude randomisée prospective : IFN-PEGa2b + ribavirine + EPO
- n = 146
- Naifs, génotype 1



# Effet de la dose de ribavirine

■ % SVR

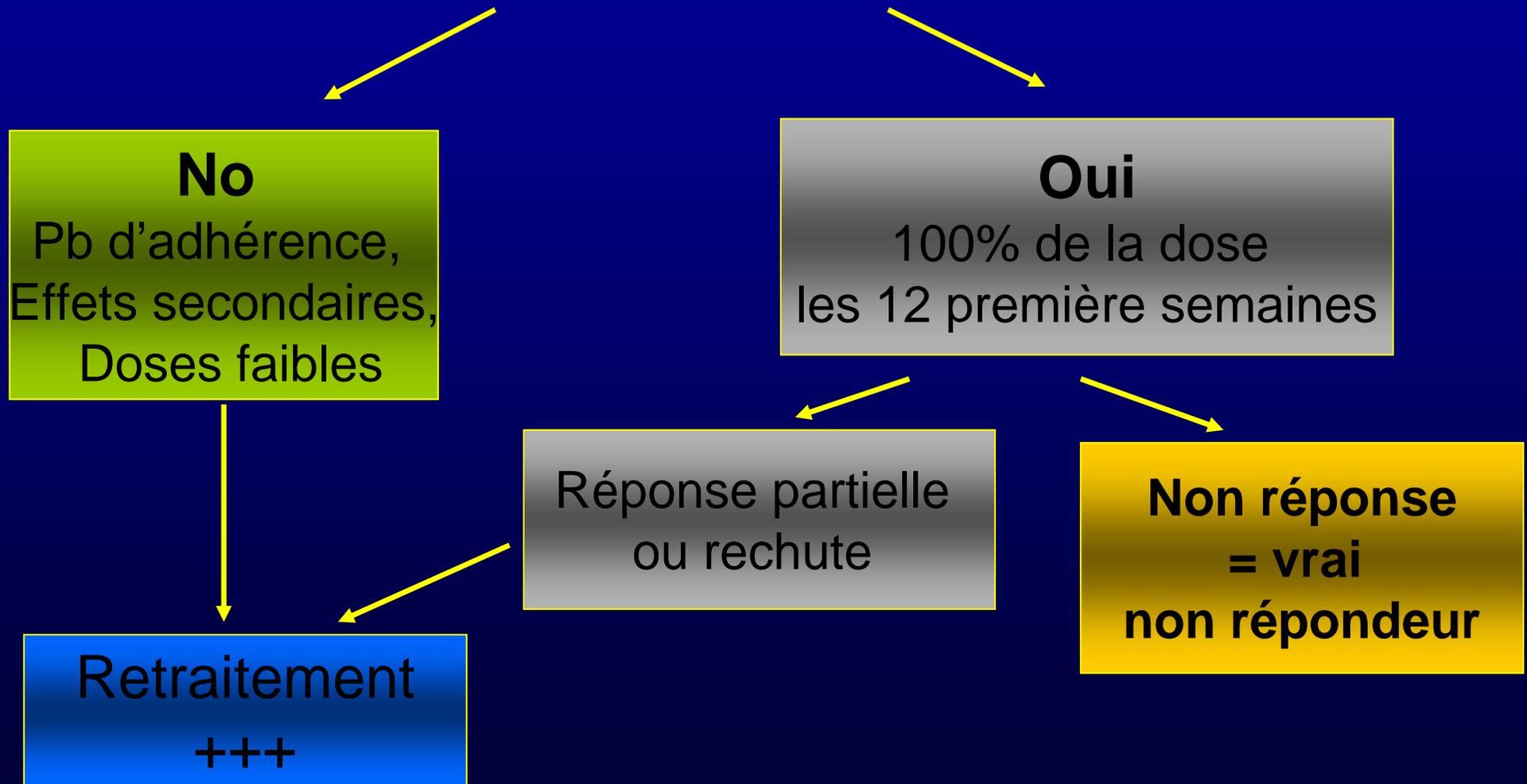
■ % Relapse



	(1)	(2)	(3)
SVR	27 %	24 %	45 % *
Diminution Hb	4.1	3.6	3.8
Dose moy RBV	1027	1088	1227
Réduction dose (%)	36	13	27

# Prise en charge des non répondeurs

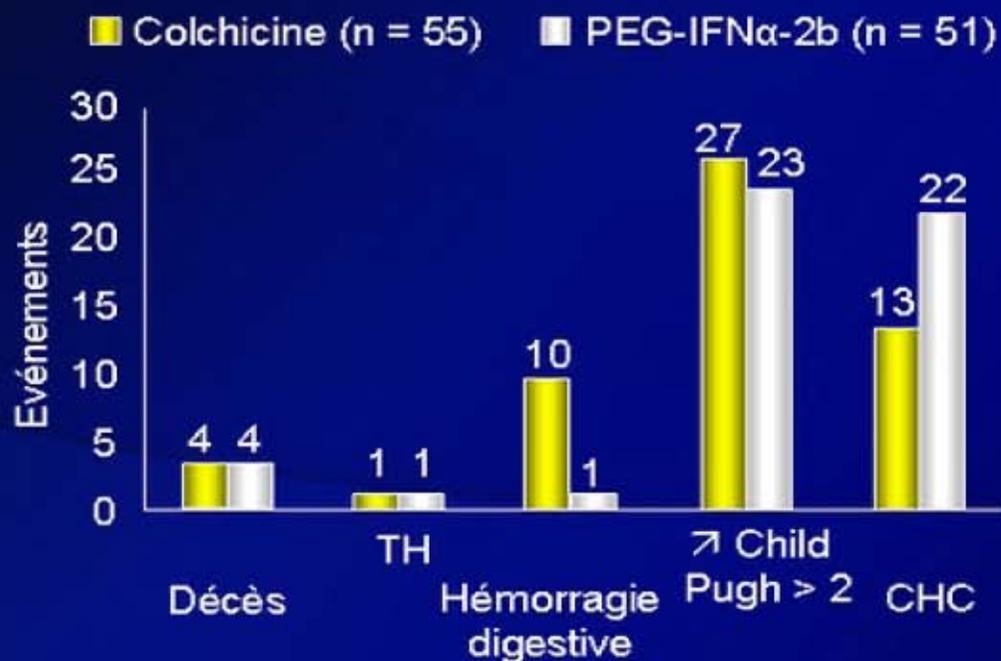
Le traitement a-t-il-été adéquat ?



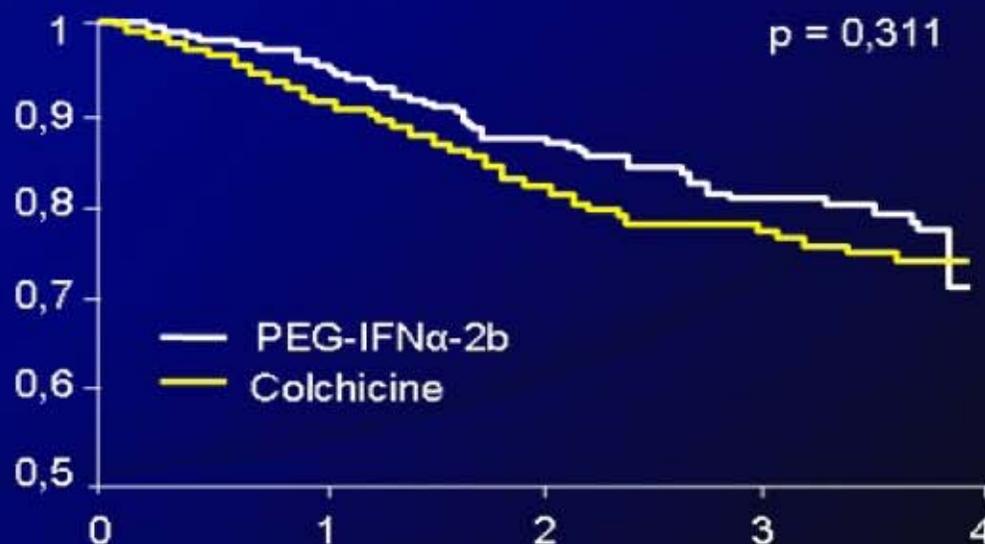
## COPILOT - Résultats finaux (1)

- 600 patients VHC non-répondeurs, fibrose avancée ( $F \geq 3$ ) ou cirrhose CP  $< 7$
- Etude randomisée contrôlée évaluant le PEG-IFN $\alpha$ -2b (0,5  $\mu$ g/kg/sem.) versus colchicine 0,6 mg x 2/j. Evaluation à 4 ans

### Critères de jugement primaires, en ITT



### Survie sans événements, ITT



# Conclusion (1)

- L'hépatite C peut être éradiquée chez 50% des patients VIH+
  - Dépister
  - Evaluer l'impact hépatique de l'hépatite C
  - Traiter plus tôt que dans la mono-infection VHC
- Optimiser l'efficacité du premier traitement antiviral et des suivants
  - Prise en charge des effets secondaires
  - Adapter les ARV
  - Augmenter les doses de RBV pour les génotypes 1 et 4 (13-15 mg/kg/j)

## Conclusion (2)

- La durée de traitement est fonction de la RVR et EVR :
  - RVR à S4 : 48 semaines
  - EVR à S12 : 48 semaines si G2ou3, 72 semaines si G1 ou 4
  - Pas d'EVR à S12 : stop
- Lutter contre les co-morbidités qui aggravent la fibrose : alcool, syndrome métabolique, déficit immunitaire
- Surveillance accrue des cirrhotiques