

# Le traitement de l'hépatite C chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH

Dominique Salmon  
Hôpital Cochin, Paris

Congrès de la Société Tunisienne de Pathologie  
Infectieuse, Tunis, Avril 2014

# Sommaire

Contexte récent de la co-infection

Essais disponibles dans la coinfection

Qui traiter ?

Gestion des interactions médicamenteuses

# Epidémiologie de l'hépatite C en Tunisie

|                      | Séroprévalence<br>AC anti VHC |
|----------------------|-------------------------------|
| Population générale  | 0.4-0.7%                      |
| Donneurs de sang     | 0.14-0.57%                    |
| <b>PVVIH</b>         | <b>26.4-39.7%</b>             |
| Travailleurs du sexe | 3%                            |
| Homosexuels          | 1.1%                          |
| Usagers de drogues   | 29.1%                         |

Parmi les patients VIH+ en Tunisie, 78% ont été contaminés par toxicomanie.

Le génotype 1 b est le plus prévalent.

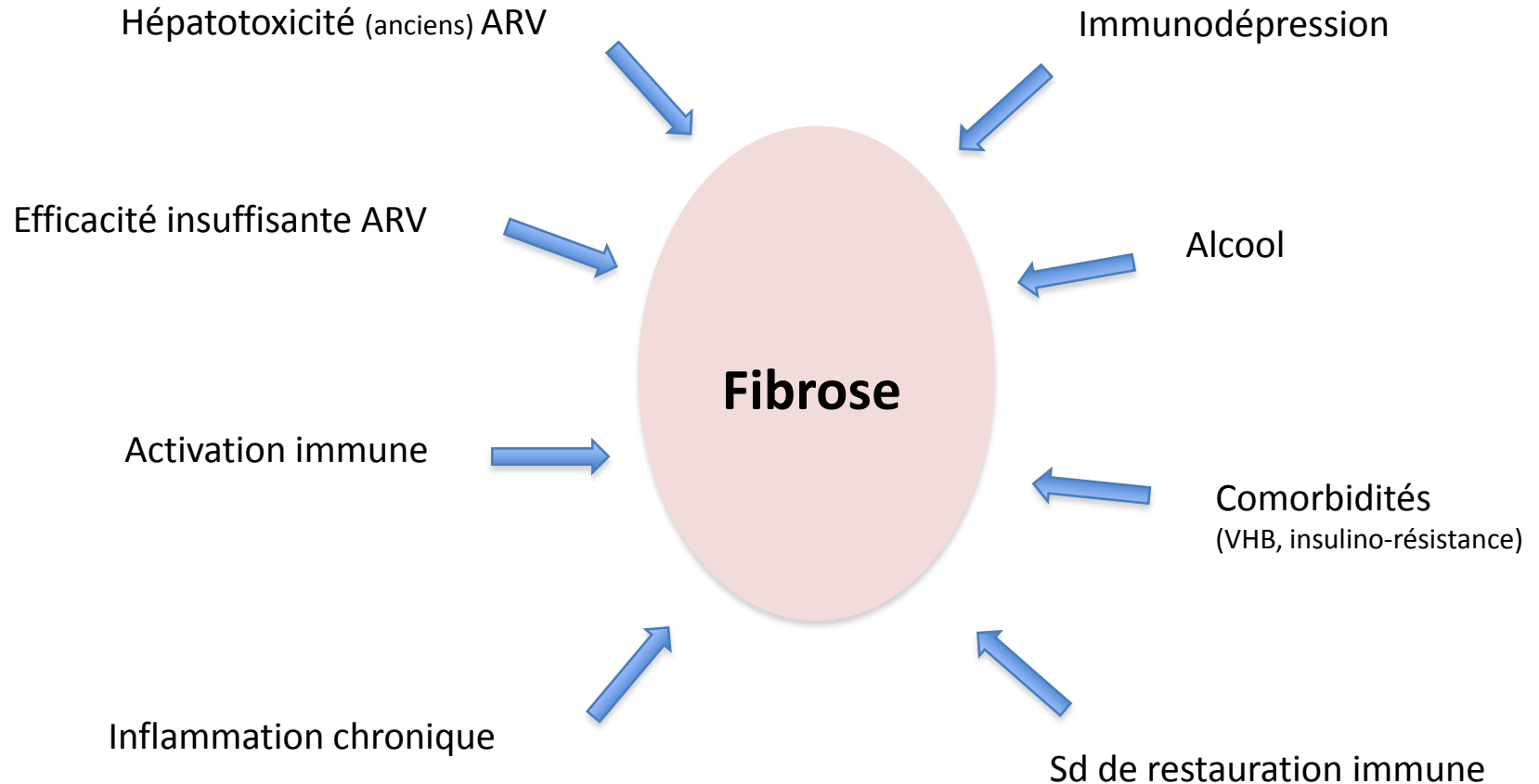
# Tendances évolutives de la coinfection VIH VHC en France

- Diminution de la prévalence globale du VHC (23-> 19%)
  - Notamment chez les patients ex-usagers de drogues (55-60%)
    - Infection ancienne, G1, longue exposition aux ARV
  - Mais augmentation chez les homosexuels (13%)
    - Infection récente, G4, bon contrôle immunovirologique
- Majorité de génotypes 1 (60%), diminution du G3, augmentation du G4 (20%).

# Une évolution rapide vers la fibrose hépatique

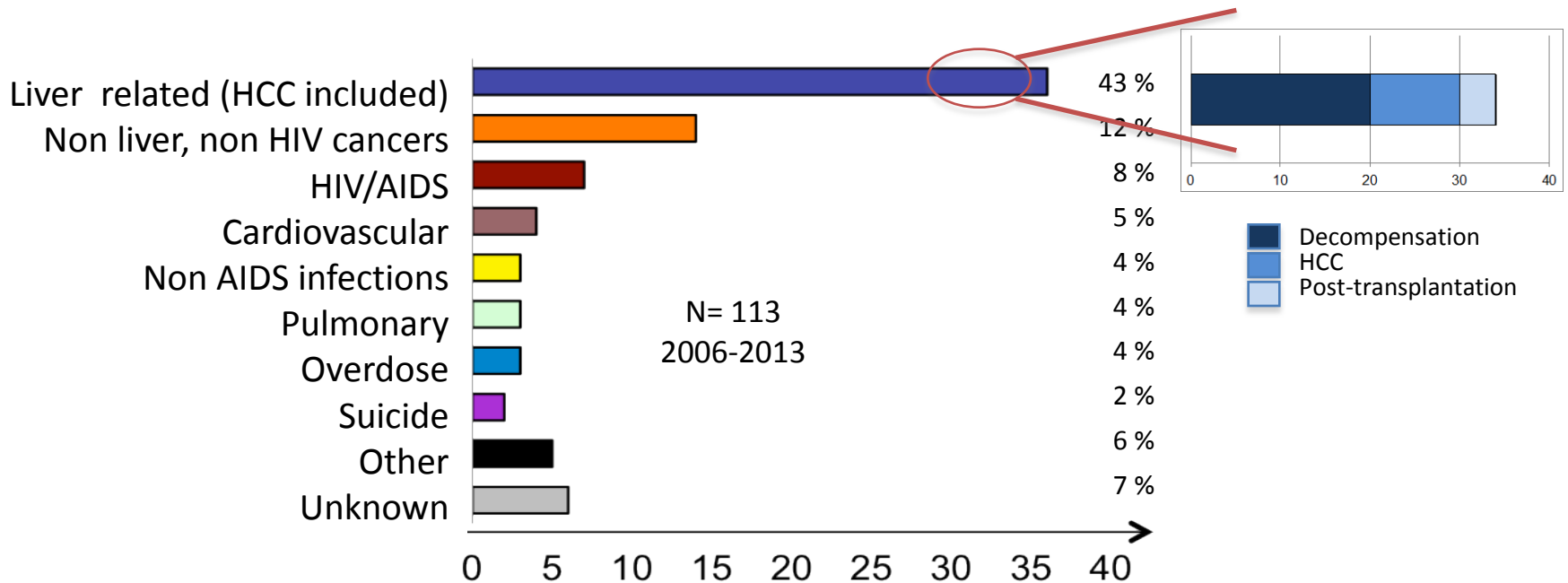
43% des patients stade F3-F4

Risque de cirrhose : 2-5 x fois > mono-infectés, délai plus court



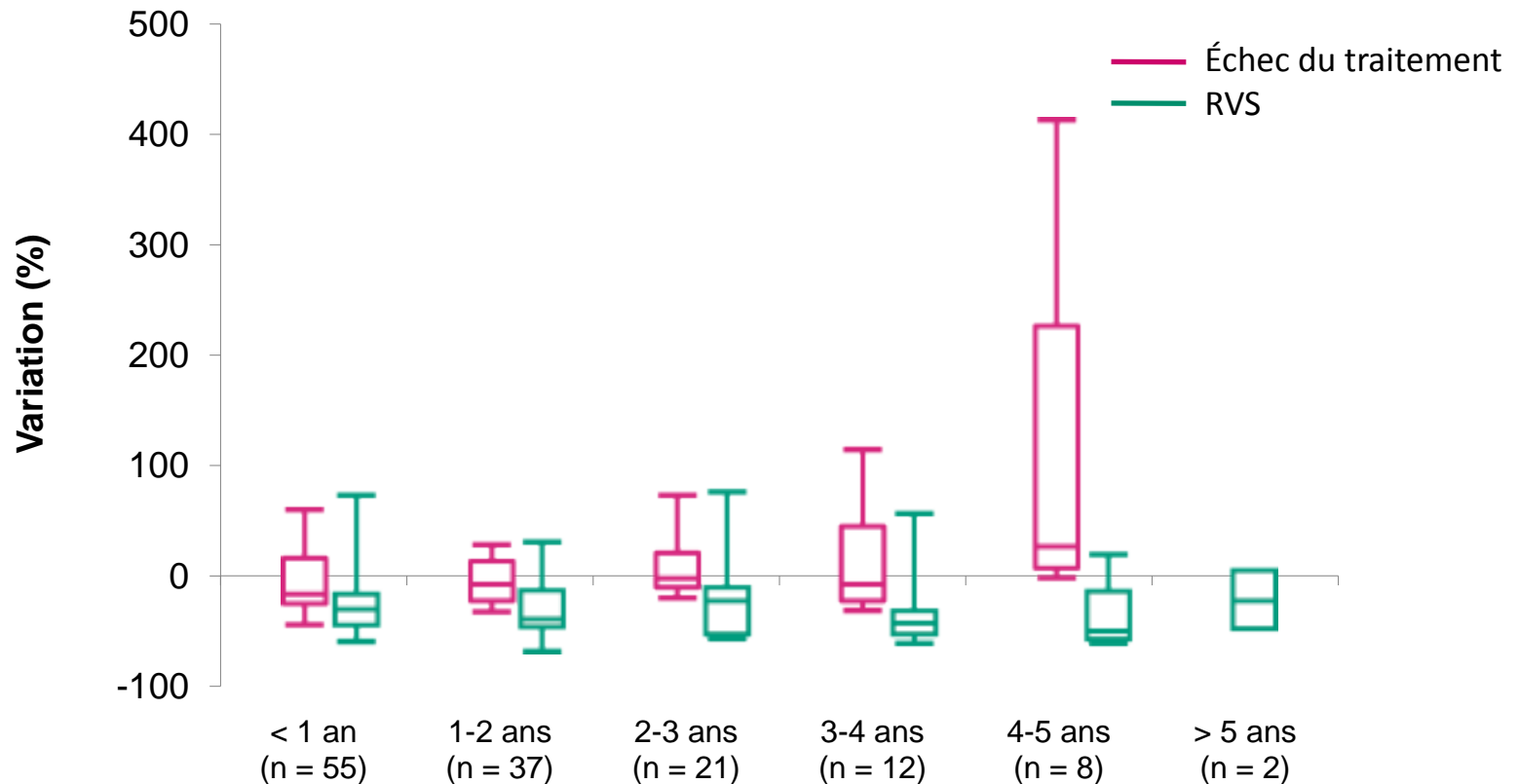
# La mortalité hépatique reste la principale cause de décès : 43%

- Population VIH : 3<sup>ème</sup> cause de décès
- Population VIH/VHC : 1<sup>ère</sup> cause



# La fibrose hépatique régresse chez les co-infectés répondeurs au traitement anti-VHC

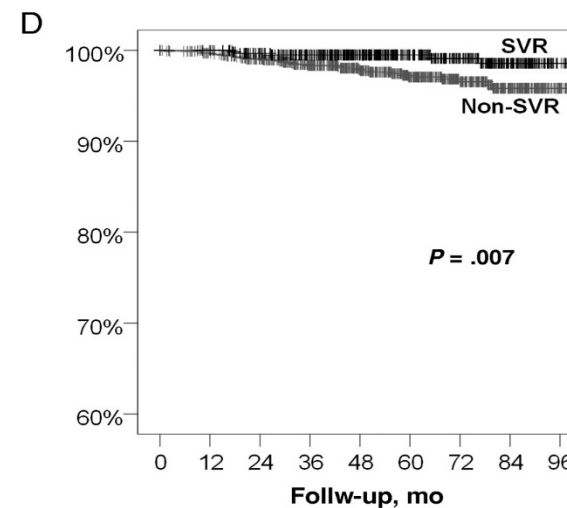
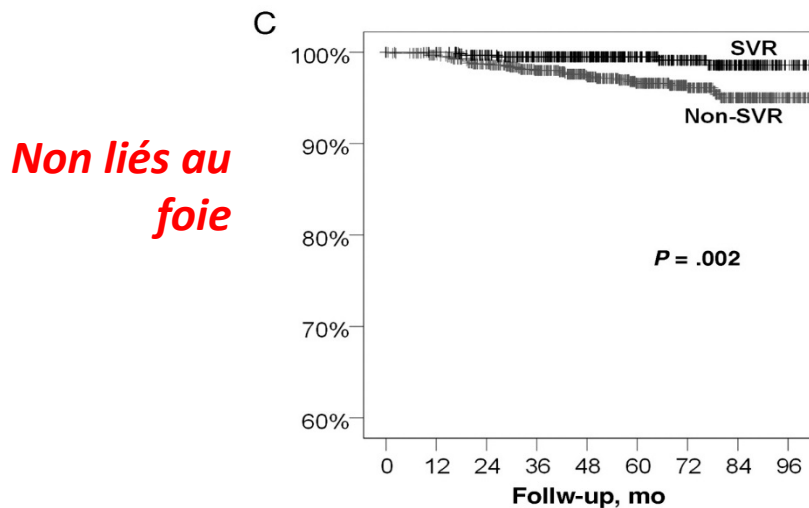
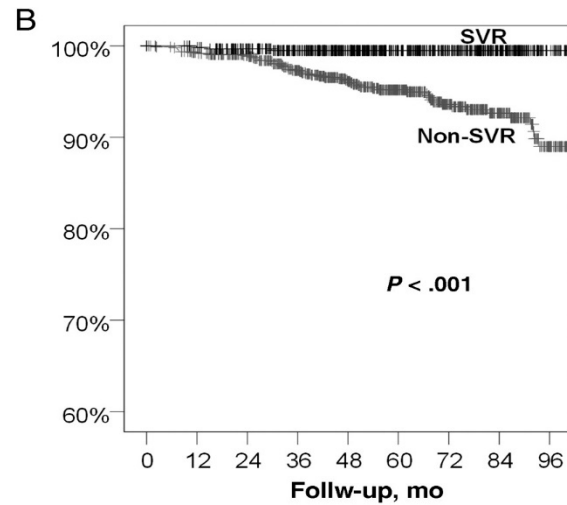
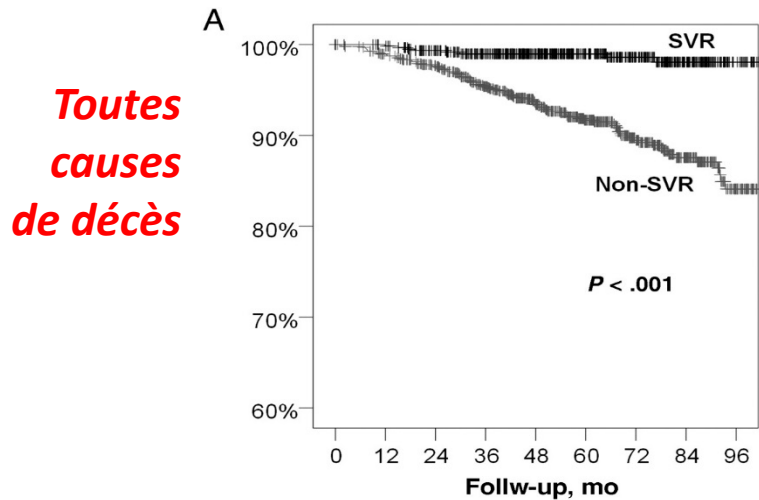
Variation post-traitement des valeurs d'élastométrie en comparaison aux valeurs pré-traitement



160 patients, traités, au moins un fibroscan avant et après traitement

# Le risque de mortalité quelqu'en soit la cause diminue chez les patients guéris du VHC

➤ 1599 patients traités par Peg/RBV, suivis 5 ans. RVS : 39%



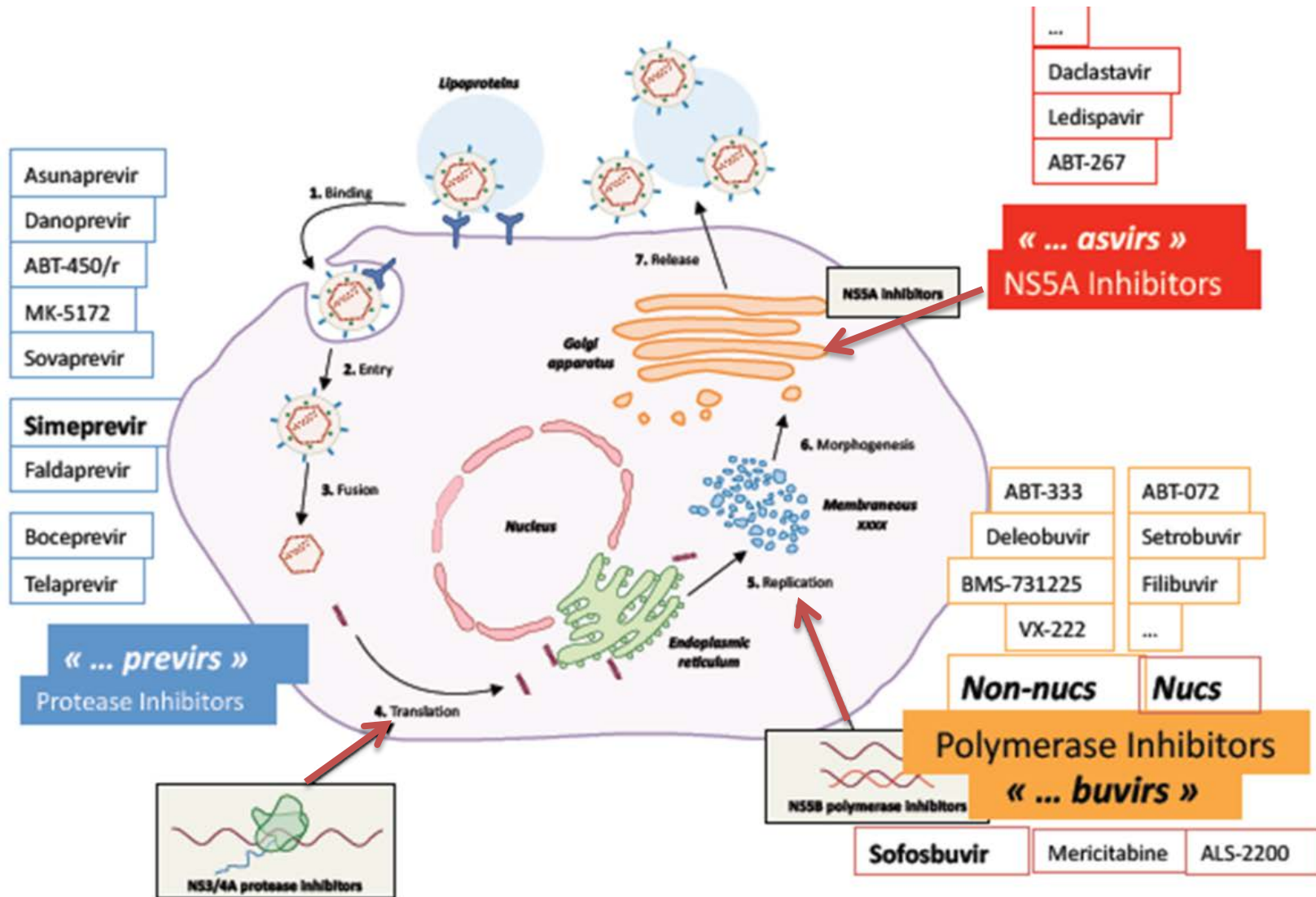


# Efficacité du traitement de l'hépatite C dans la coinfection

## Taux de réponses virologiques soutenues sous PegIFN + RBV 800 mg/j et coinfection VIH/VHC

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

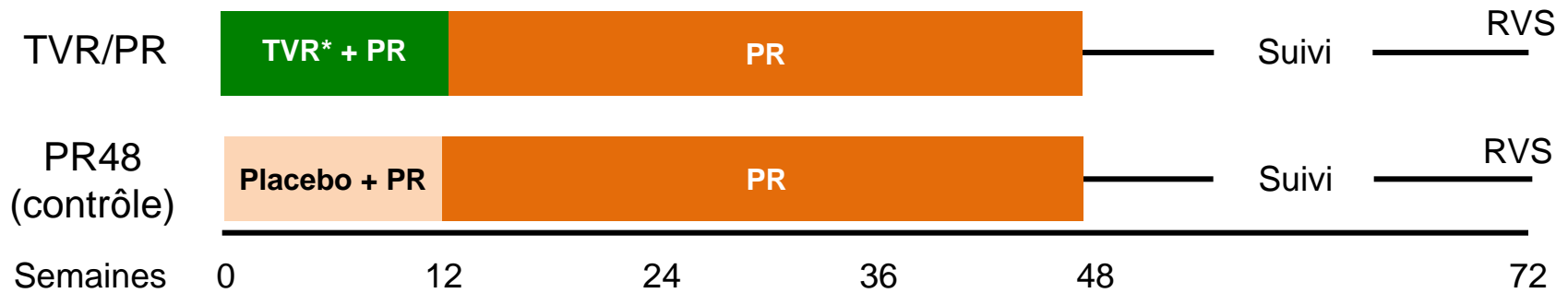
# Nouvelles molécules anti VHC : 3 nouvelles cibles



**I**nhibiteurs de  
protéase de 1ere  
génération

# Télaprévir (TVR) + Peg-IFN+ RBV chez les patients coinfectés VIH/VHC, G1

Patients naïfs d'ARV ou recevant des ARV (TDF/FTC/EFV ou TDF/FTC ou 3TC + ATV/r) avec CV VIH < 50 c/ml (n=47)

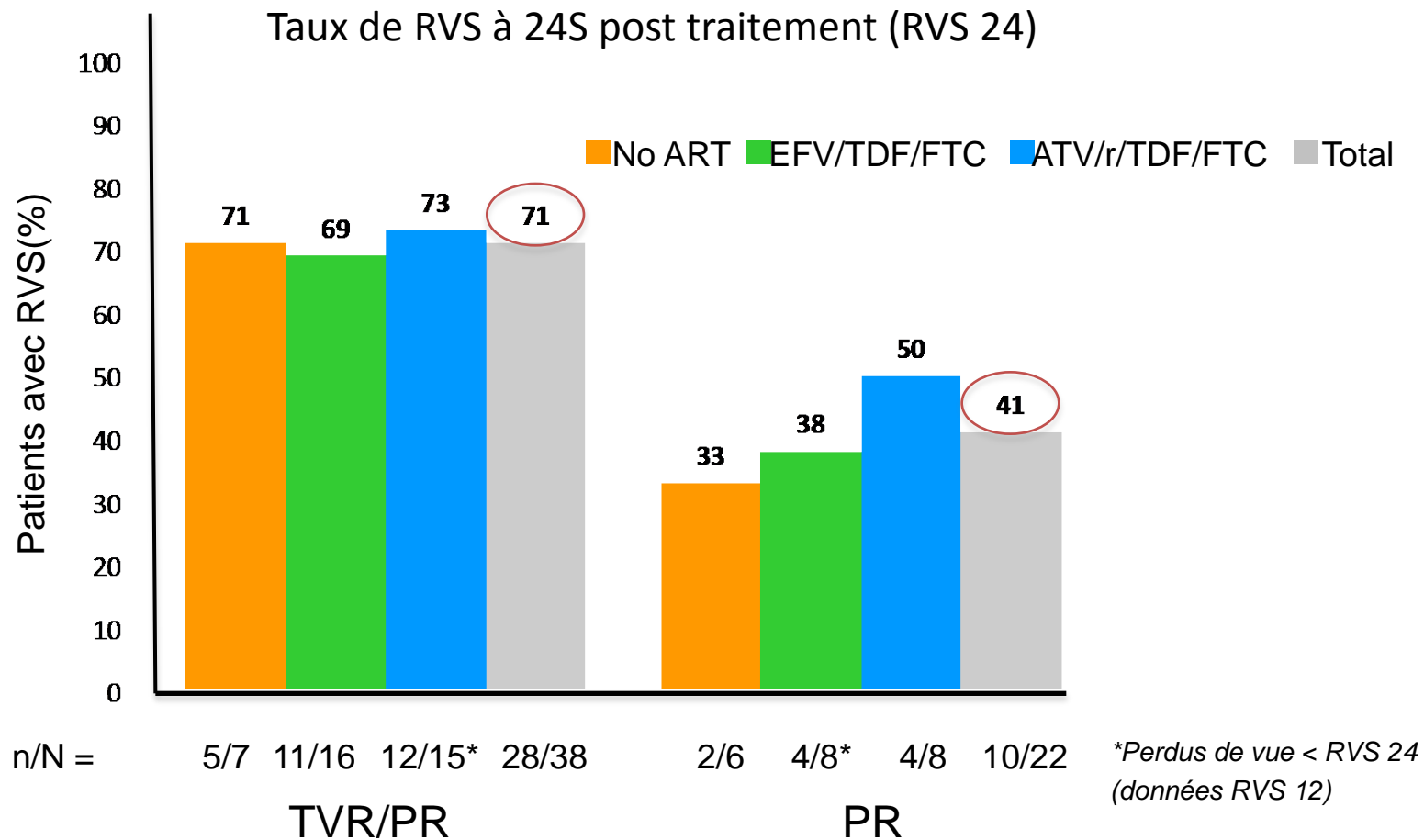


\* Dose de 750 mg/8 h (augmentée à 1 125 mg/8 h pour les patients recevant EFV)

71% génotype 1a  
5% F4

# Télaprévir (TVR) + Peg-IFN+ RBV chez les patients coinfectés VIH/VHC, G1

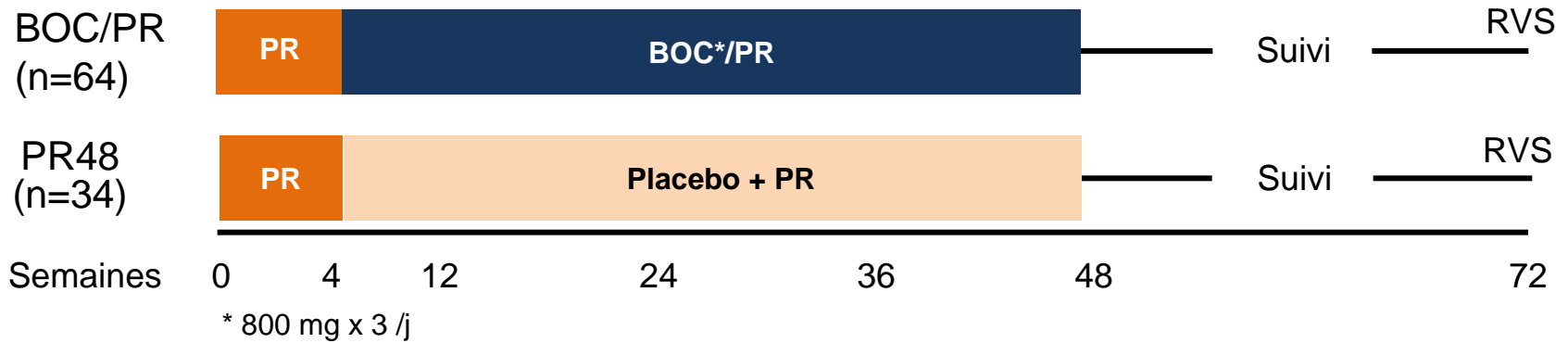
Malades naïfs



Taux RVS 12 = Taux de RVS 24 4

# Bocéprévir (BOC), Peg-IFNa-2b+RBVchez les patients coinfectés VIH/VHC, G1

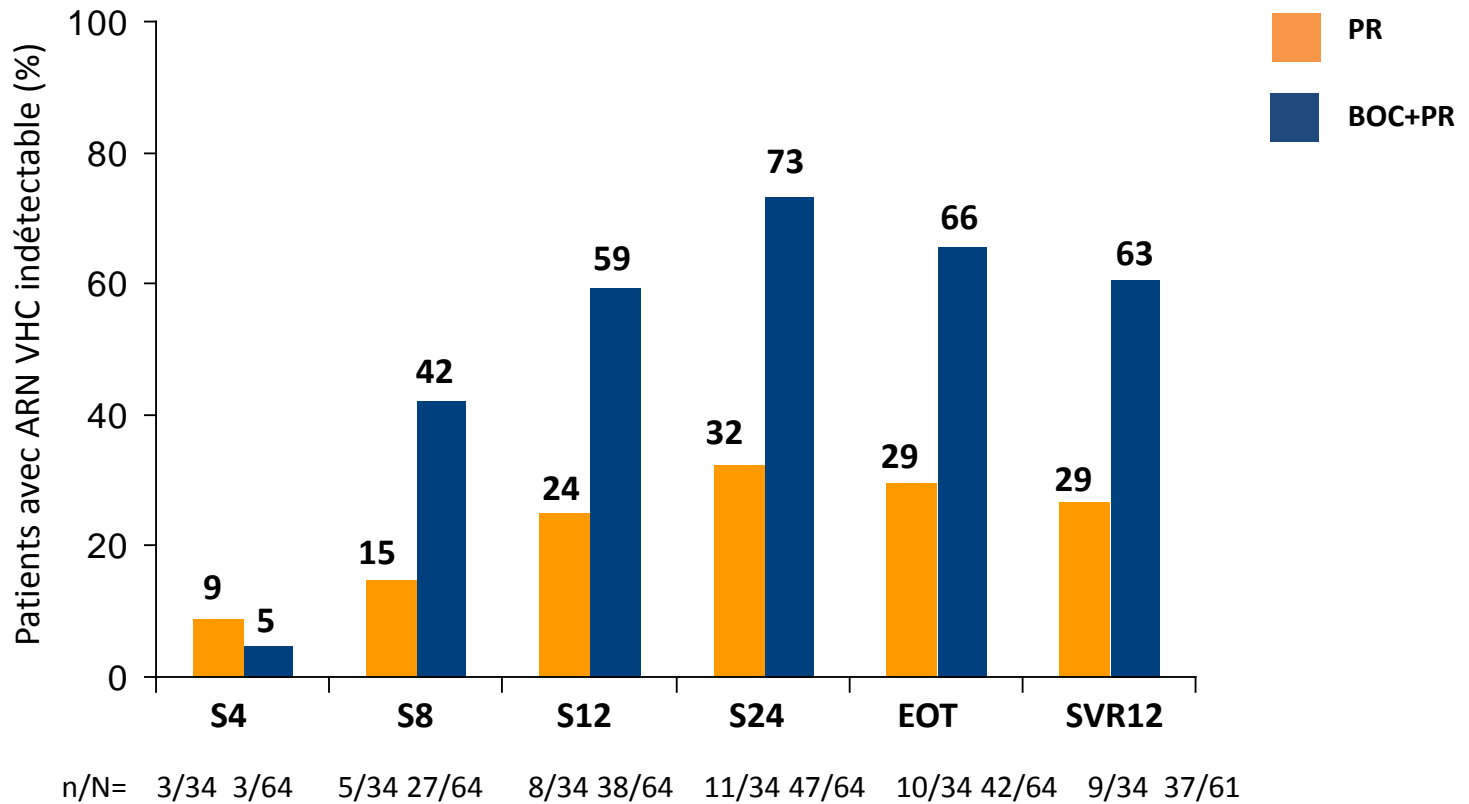
Patients recevant des ARV (sauf INNTI, AZT, d4T, ddl) avec CD4 > 200/mm<sup>3</sup> et CV VIH < 50 c/ml



65% génotype 1a  
5% F4

Malades naïfs

# Bocéprévir (BOC), Peg-IFNa-2b+RBV chez les patients coinfectés VIH/VHC, G1

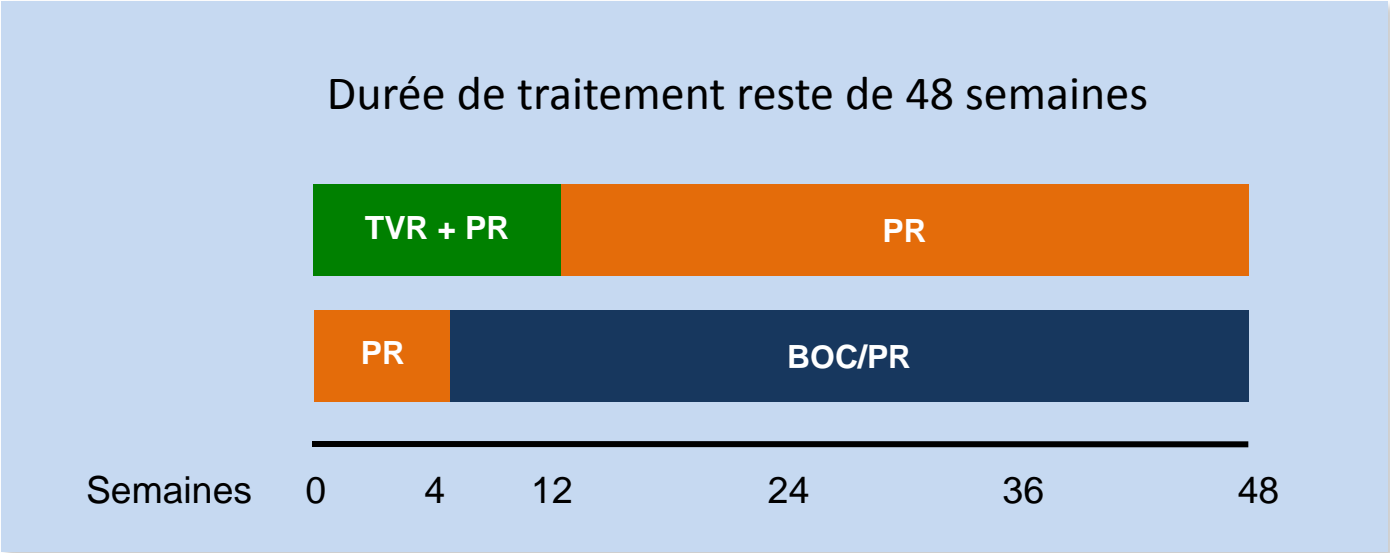


Taux RVS 12 : 61%



# Pas de raccourcissement de la durée du traitement, G1

Absence d'étude publiée chez le co-infecté VIH-VHC  
Cinétique de décroissance ARN VHC retardée comparée au mono-infecté



# Place de la bithérapie Peg-IFN + Ribavirine chez le patient coinfecté

Mono-infectés VHC

Génotype IL28B CC  
Fibrose < F3

RVS ≈ 80%



Bithérapie envisageable

A poursuivre si obtention RVR

Durée 24 sem. si ARN VHC J0 < 600 000 UI/ml

## *Pour les co-infectés VIH-VHC*

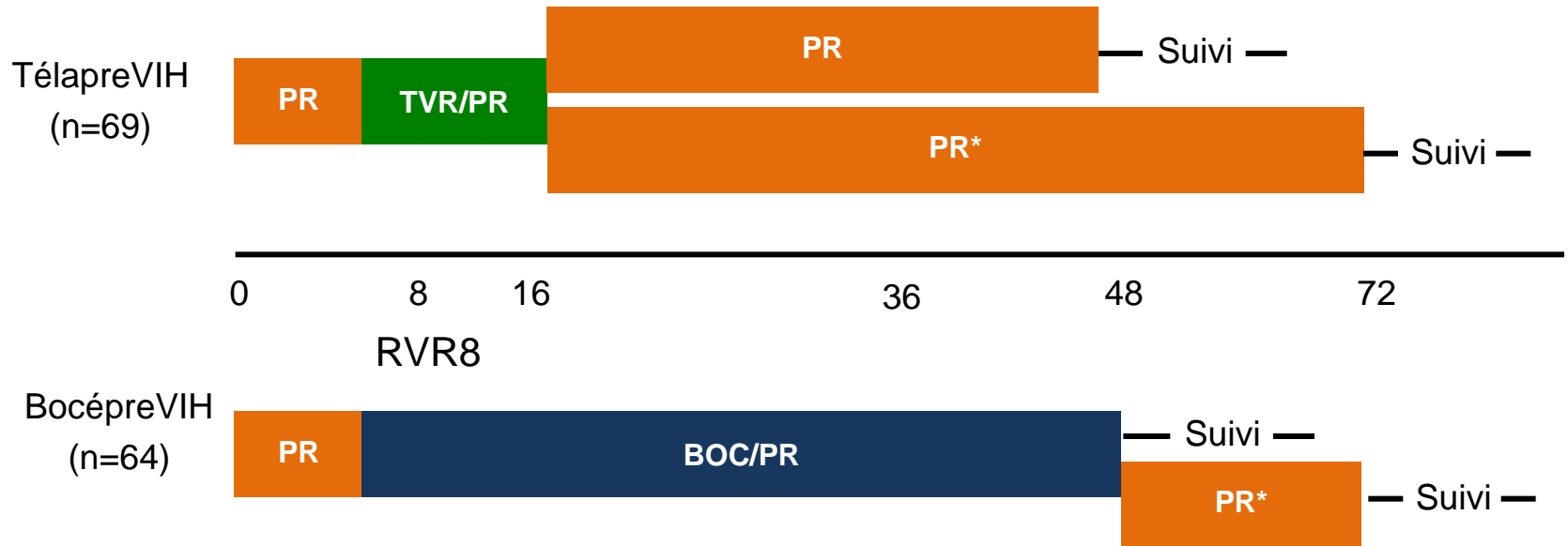
Indications **bithérapie** de **48 semaines** si :

- **G2, 3, 4**
- **G1 seulement si**
  - Fibrose ≤ F2
  - ARN VHC J0 < 600 000 UI/ml
  - Génotype CC de l'IL28B
  - Obtention RVR

**Trithérapie** dans les autres cas

# Essais ANRS TélapreVIH et BocépreVIH

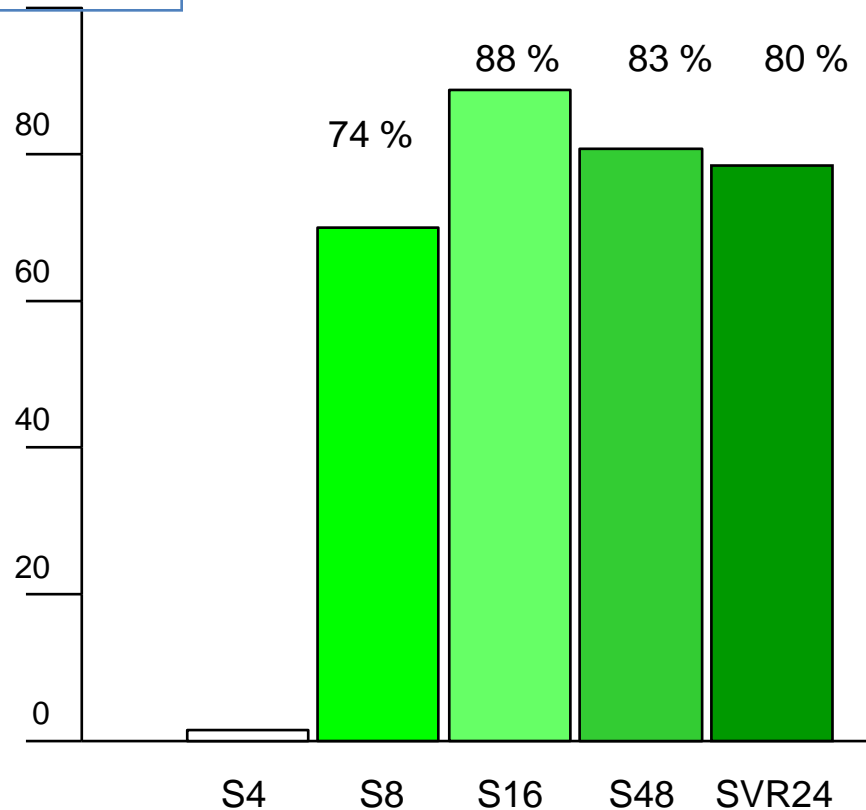
- Patients en échec de traitement antérieur
- CD4 > 200/mm<sup>3</sup> et > 15% et CV < 50 c/ml depuis ≥ 6 mois
- Absence de cirrhose décompensée, ou avec réponse nulle



# Essai ANRS Telaprevir (n=69)

Malades en échec de traitement

70% génotype 1a  
39% F3-F4  
30% répondeurs nuls



**SVR : 80%**

Pas influence

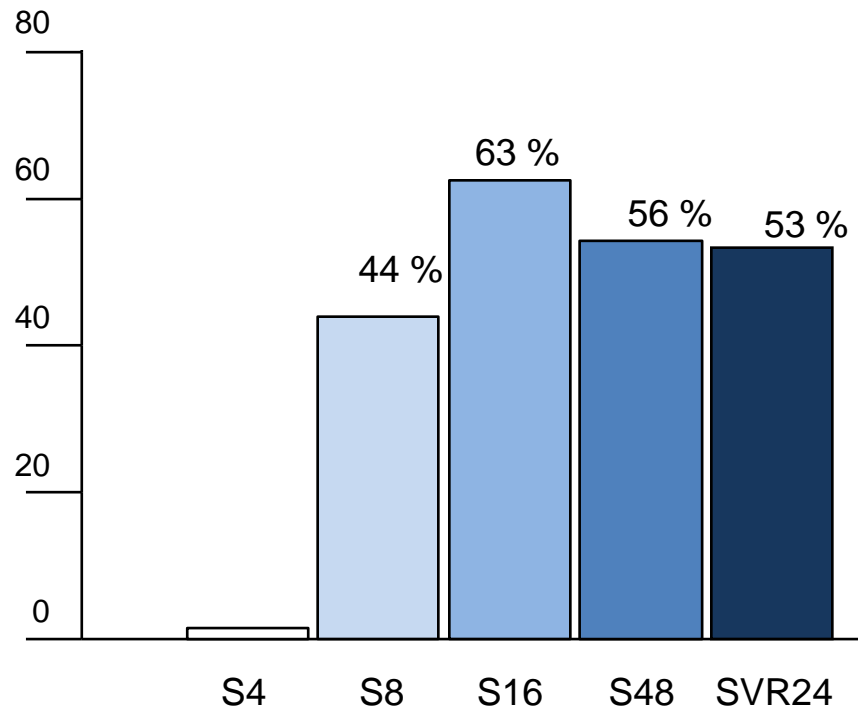
- ARV
- Fibrose
- réponse antérieure

Pas échappement VIH

# Essais ANRS BocépreVIH (n=64)

78% génotype 1a  
39% F3-F4  
33% répondeurs nuls

**SVR : 53%**



Pas influence de la fibrose  
Influence

- réponse antérieure
- ARV

# Essai Télaprévir : effets secondaires les plus fréquents

Malades en échec de traitement

|                                  | TVR+P/R       |
|----------------------------------|---------------|
| <b>Effets indésirables gde 4</b> |               |
| Hématologiques                   | 11 (16%)      |
| Psychiatriques                   | 11 (16%)      |
| Cutanés                          | 1 (1,4%)      |
| Infections                       | 2 (3%)        |
| <b>Décès</b>                     | <b>2 (3%)</b> |
| Hémorragie cérébrale             | 1             |
| Hémorragie digestive             | 1             |

|                          | TVR+P/R           |
|--------------------------|-------------------|
| Anémie gde 4 (<6,5 g/dl) | 4 (6%)            |
| EPO                      | 45 (65%)          |
| Transfusion              | 16 (23%)          |
| Leucopénie gde 4         | 3 (4%)            |
| Thrombopénie gde 4       | 1 (1.4%)          |
| <b>Arrêt prématuré</b>   | <b>18 (25,5%)</b> |
| Pour échec               | 4 (5,4%)          |
| Pour toxicité            | 14 (20%)          |

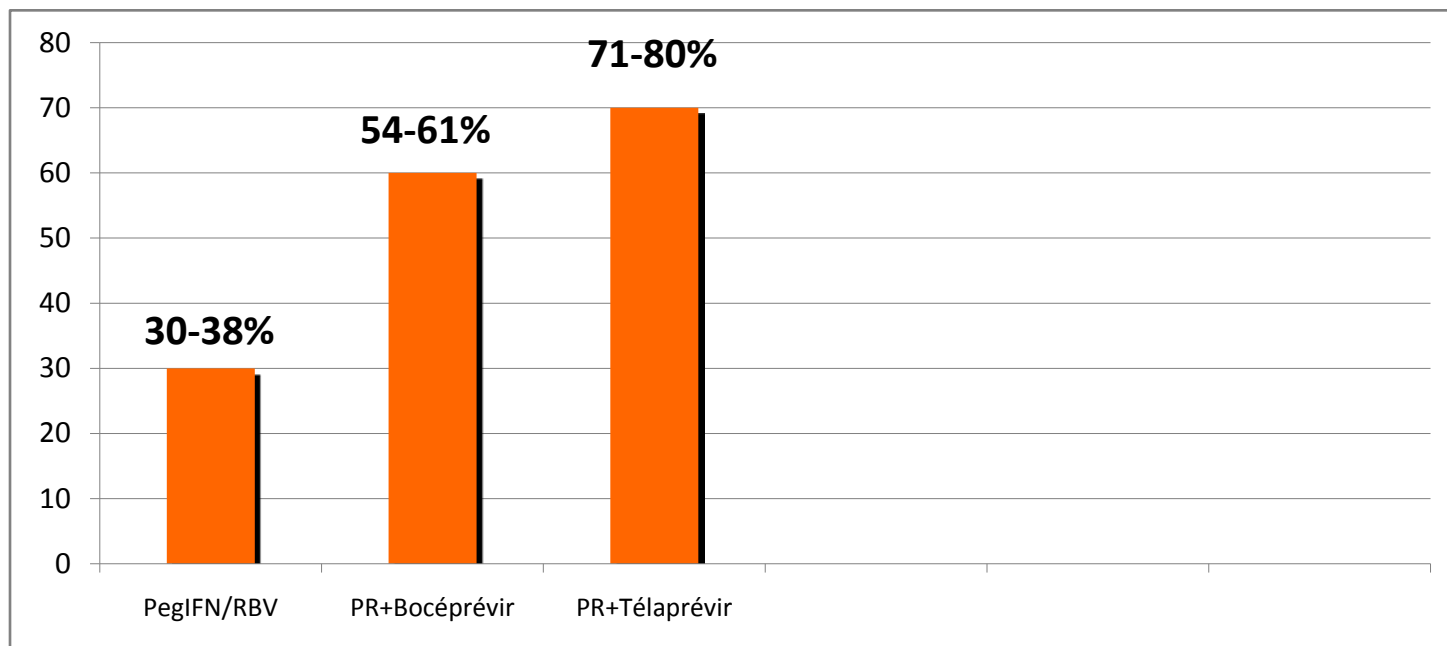
# Essai Bocéprévir : effets secondaires les plus fréquents

|                                  | BOC+P/R   |
|----------------------------------|-----------|
| <b>Effets indésirables gde 4</b> | <b>30</b> |
| Hématologiques                   | 8         |
| Anémie gde 4 (<6,5 g/dl)         | 3         |
| <i>EPO</i>                       | 38 (59%)  |
| <i>Transfusion</i>               | 8 (12,5%) |
| Leucopénie gde 4                 | 4         |
| Thrombopénie gde 4               | 1         |
| Infection                        | 6         |
| Psychiatriques                   | 1         |
| Pancréatite                      | 1         |
| Autre                            | 14        |

|                          | BOC+P/R         |
|--------------------------|-----------------|
| <b>Arrêts prématurés</b> | <b>25 (39%)</b> |
| Pour échec               | 9 (14%)         |
| Pour EI                  | 6 (9%)          |
| Décision du patient      | 8 (13%)         |

|  | BOC+P/R   |
|--|-----------|
| <b>Souches virales isolées à l'arrêt</b> | <b>13</b> |
| Mutations de résistance au BOC           | 7 (54%)   |

# Taux de RVS chez les patients coinfectés



## Sources

- a : *Apricot*
- b : *Sulkowsky, Poizot-Martin, Croi 2014*
- c : *Sulkowsky Cotte, Croi2014*



**A**utres  
trithérapies avec  
interféron

# Siméprévir

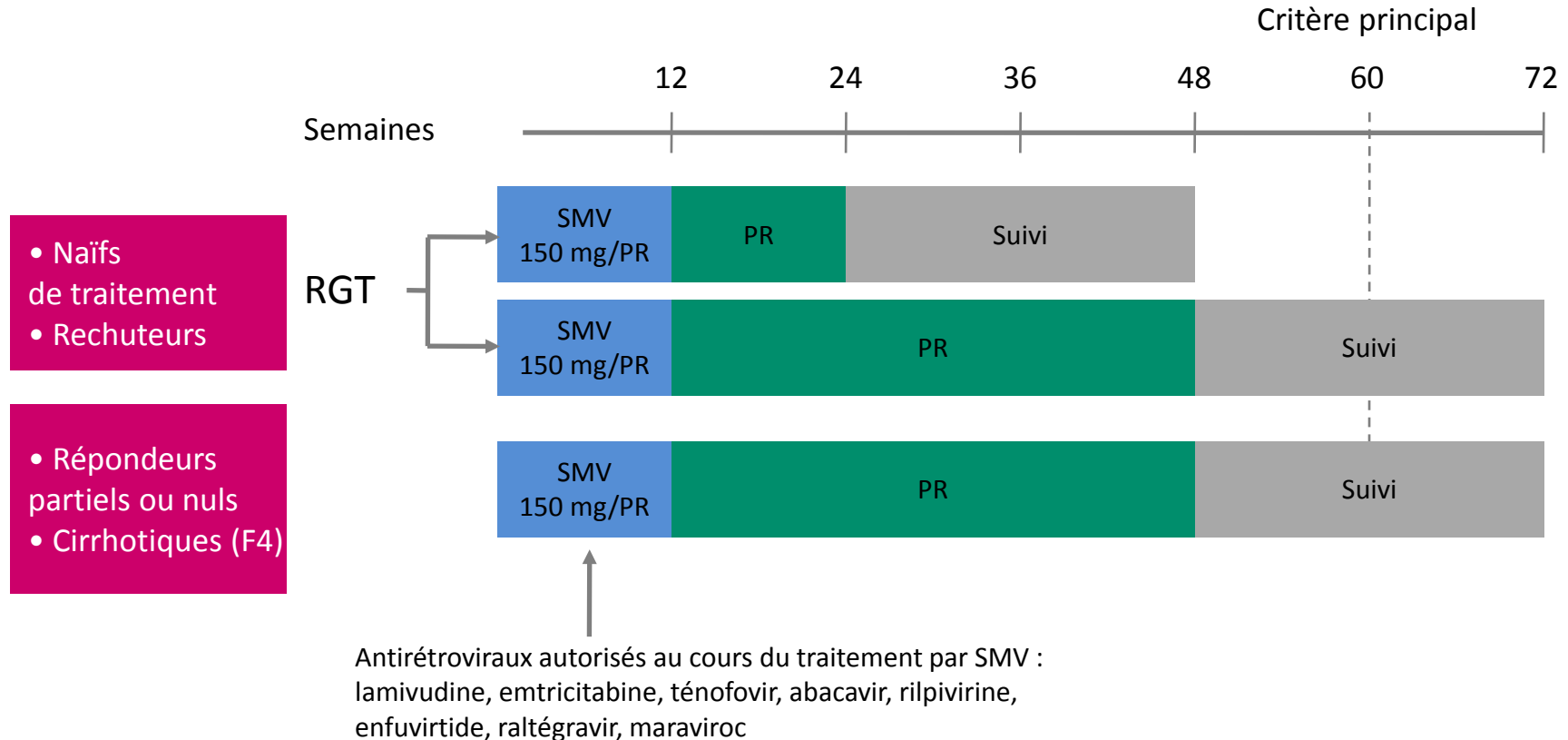
IP de 2eme génération

Une prise par jour

Pas d'anémie

Interactions avec les IP du VIH

# Siméprévir + PEG-IFN/RBV chez les co-infectés VIH-VHC génotype 1



- Critère principal : RVS12, sécurité et tolérance
- Critères secondaires : réponse virologique, traitement guidé par la réponse (TGR) avec durée de 24 semaines, échec sous traitement, échappement virologique

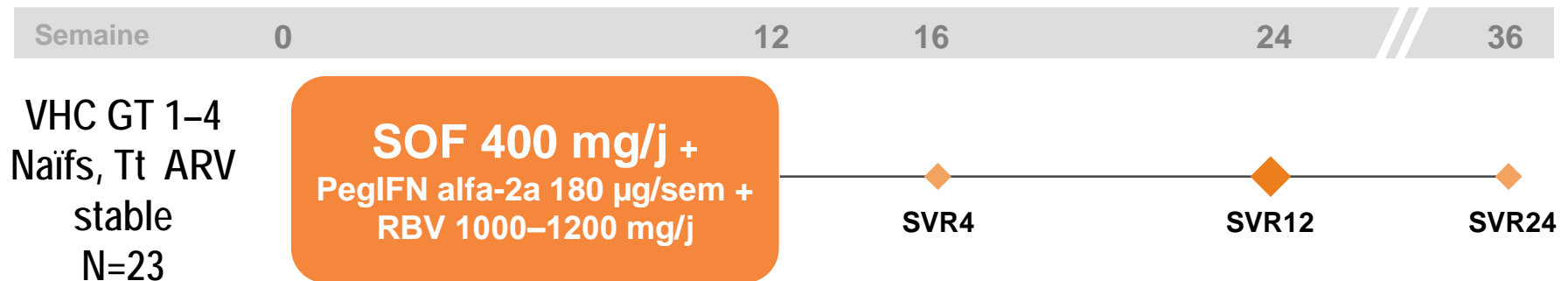
# Siméprévir + PEG-IFN/RBV chez les co-infectés VIH-VHC génotype 1

- RVS12 globale : 74 %
- Comparable entre VIH- et VIH+
- 89 % des patients naïfs et rechuteurs sans cirrhose ont pu raccourcir la durée du traitement à 24 semaines, avec un taux de RVS12 de 87 %
- Profil de tolérance similaire à celui des patients mono-infectés (peu d'anémie)

Sofosbuvir

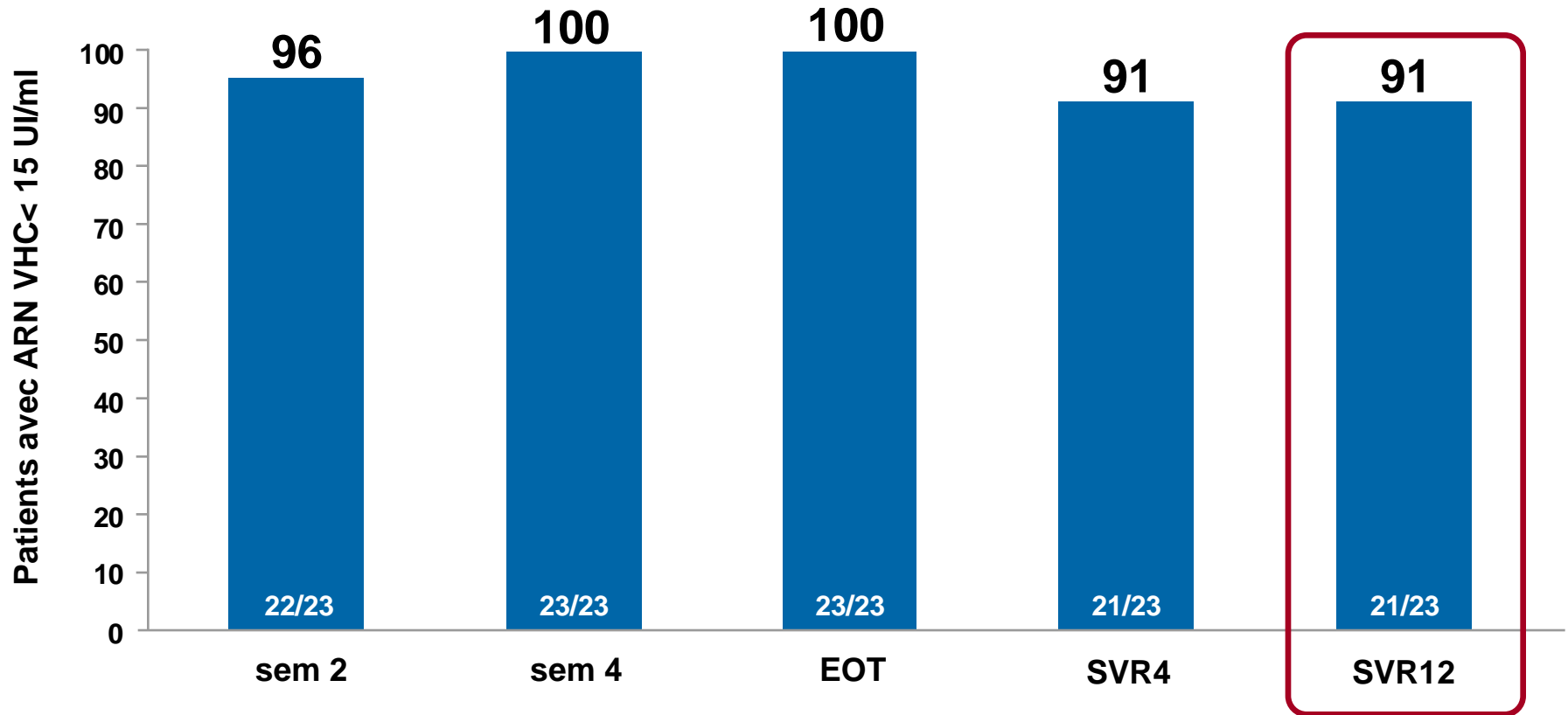
# Sofosbuvir + PEG-IFN/RBV chez les co-infectés VIH-VHC génotype 1-4

- Traitement en ouvert de 12 semaines



# Sofosbuvir + PEG-IFN/RBV

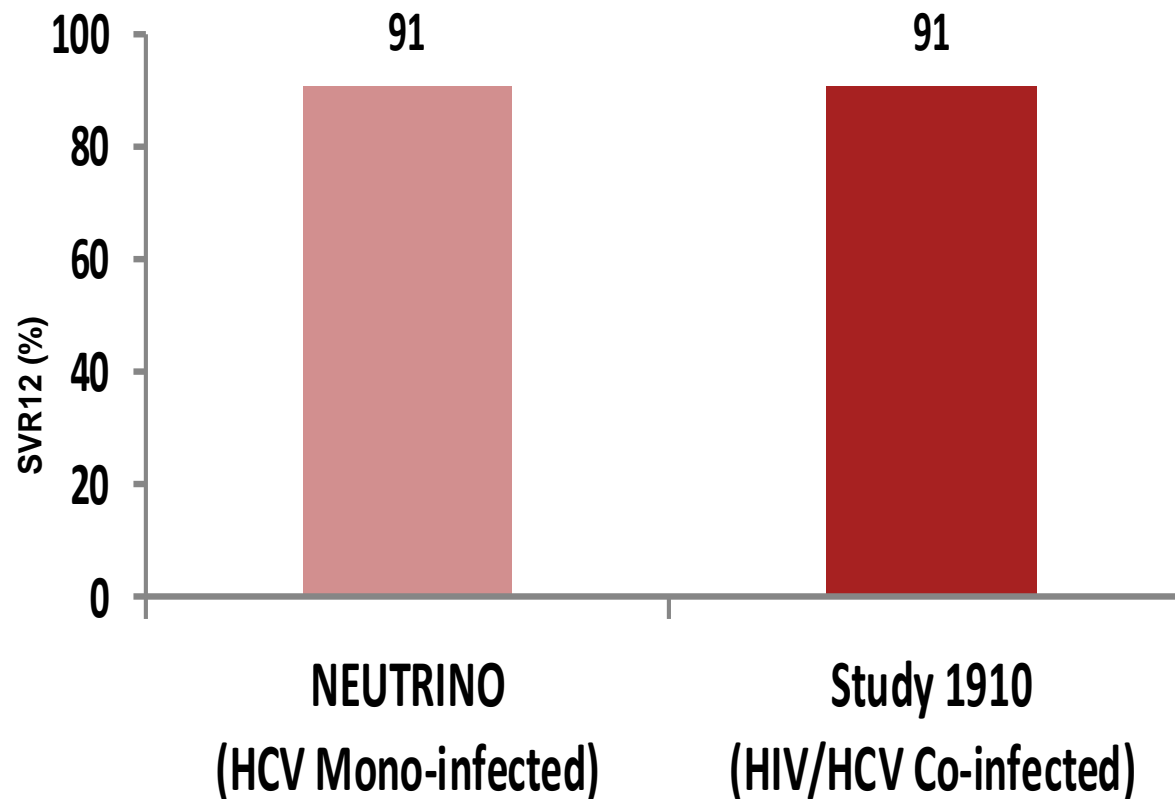
## chez les co-infectés VIH-VHC génotype 1-4



- ◆ Aucun échappement VIH ou VHC sous traitement
- ◆ 1 rechute VHC
- ◆ 2 arrêts pour EI

# Taux de réponse similaire chez les patients coinfectés VIH/VHC et mono-infectés VHC

Durée courte de SOF + PegIFN + RBV x 12 semaines



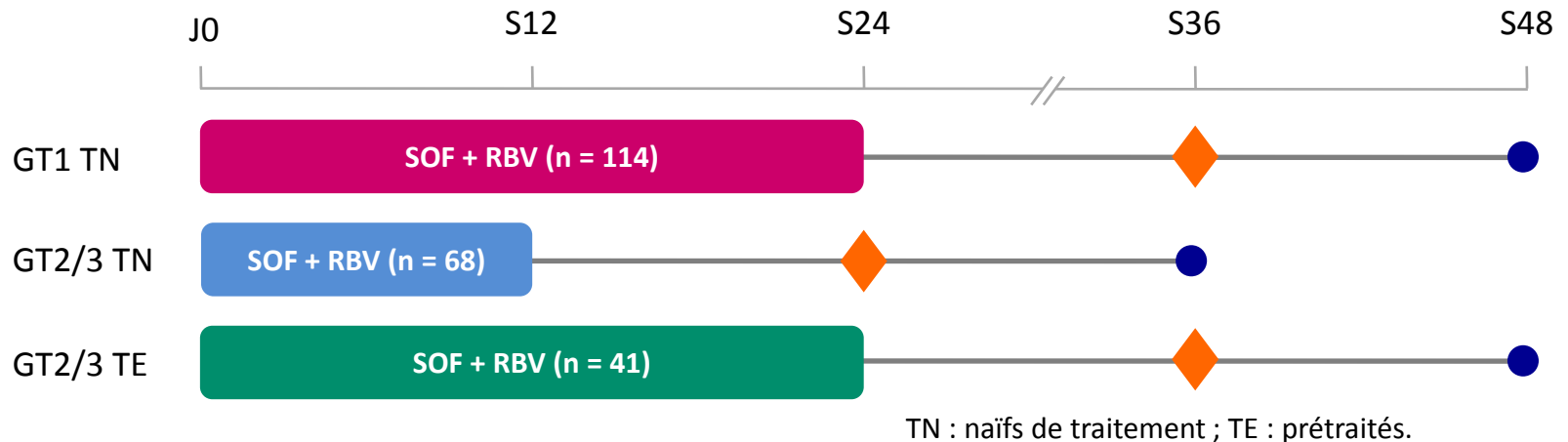


# Traitement sans interféron

Sofosbuvir +  
Ribavrine

# Étude PHOTON-1 : sofosbuvir + ribavirine chez des co-infectés naïfs ou prétraités (1)

- Critère principal : RVS12

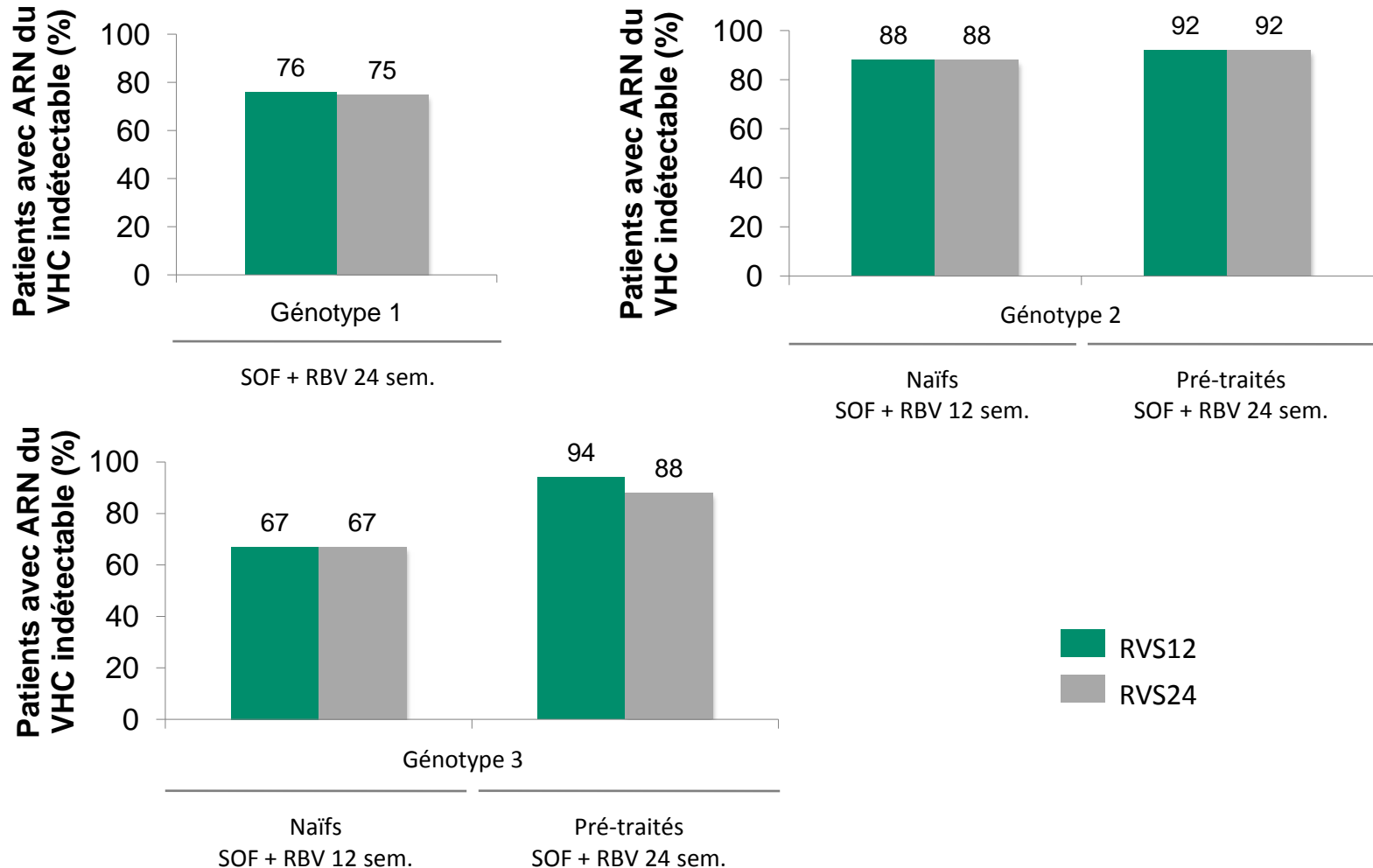


◆ RVS12  
● RVS24

|                           | Naïfs de traitement |                | Pré-traités    |
|---------------------------|---------------------|----------------|----------------|
|                           | GT1 (n = 114)       | GT2/3 (n = 68) | GT2/3 (n = 41) |
| Âge moyen, ans (extrêmes) | 48 (25-70)          | 49 (24-71)     | 54 (34-68)     |
| Hommes, n (%)             | 93 (82 %)           | 55 (81 %)      | 37 (90 %)      |
| Génotype 1a, n (%)        | 90 (79)             | NA             | NA             |
| Génotype 2, n (%)         | NA                  | 26 (38)        | 24 (59)        |
| Génotype 3, n (%)         | NA                  | 42 (62)        | 17 (41)        |

# Étude PHOTON-1 : sofosbuvir + ribavirine chez des co-infectés naïfs ou prétraités (2)

## Réponse virologique



# MK-5172 + MK-8742 ± RBV chez les co-infectés VIH/VHC génotype 1, naïfs : C-WORTHY

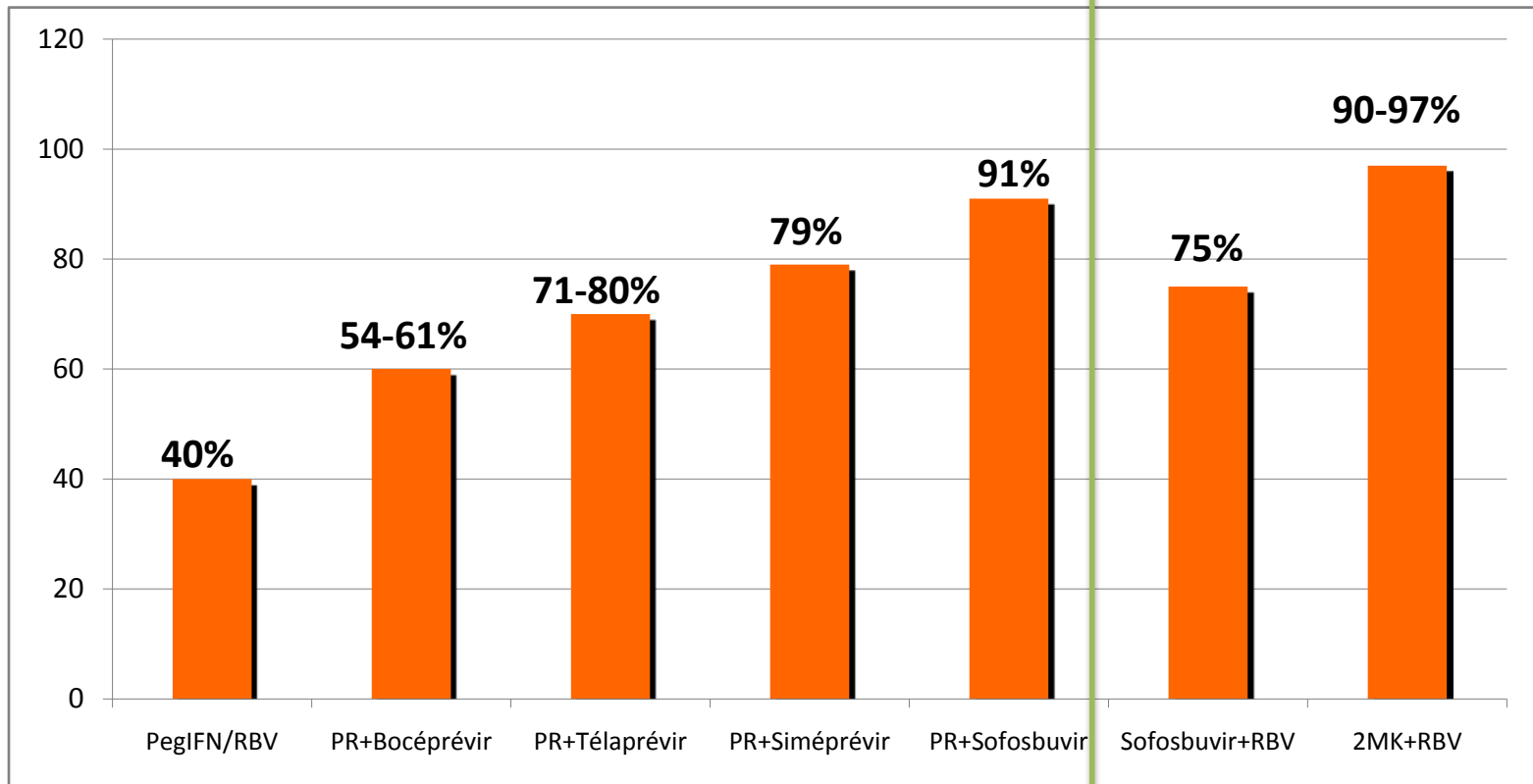
- MK-5172 : inhibiteur de protéase VHC (100 mg qd)
- MK-8742 : inhibiteur NS5A VHC (20 ou 50 mg qd)
- Traitement 12 semaines chez des patients non cirrhotiques : 65 mono-infectés et 59 co-infectés VIH sous RAL + 2 INTI

| Schéma de traitement | 5172 + 8742 + RBV                                       | 5172 + 8742 | 5172 + 8742 + RBV | 5172 + 8742 |
|----------------------|---|-------------|-------------------|-------------|
| Population           | VHC   | VHC         | VHC/VIH           | VHC/VIH     |
|                      | <b>RVS4 4 sem après l'arrêt (ARN VHC &lt; 25 UI/ml)</b> |             |                   |             |
| RVS4                 | 94 %  | 98%         | 97 %              | 90 %        |

- EI les plus fréquents : fatigue et céphalées, pas d'arrêt pour EI

# Synthèse des données disponibles

# Taux de RVS chez les patients coinfectés :



## Sources

- a : *Apricot*
- b : *Sulkowsky 2013, Poizot-Martin, Croi 2014*
- c : *Sulkowsky 2013; Cotte, Croin 2014*
- d *Dieterich, Cori 2014*
- e *Rodriguez Torres, ID Week 2013*
- f *Naggie S et al, Croi 2014*
- g ; *Sulkowsky, Hezode EASL 2014*

# Interactions entre médicaments du VHC et antirétroviraux

| ARV    | Bocéprévir  | Télaprévir  |
|--------|---|---|
| INTI   | TDF, FTC, 3TC, ABC : pas adaptation                     |   |
| INNTI  | ETV : doser à S2  | EFV : ↗ de 50% dose de TVR<br>ETV, RPV : pas adaptation |
| IP     | Lopinavir: déconseillé<br>ATV, DRV : doser à S2         |   |
| II     | RAL : pas adaptation                                    |   |
| Autres | Maraviroc : pas étude<br>T20 : pas interaction attendue |   |





# Interactions entre médicaments du VHC et antirétroviraux

|                     | <b>Simeprevir</b>            | <b>Faldaprevir</b>              | <b>Sofosbuvir</b>         | <b>Daclatasvir</b>     |
|---------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------------|------------------------|
|                     | Inhibiteur NS3/4A<br>Janssen | Inhibiteur NS3/4A<br>Boehringer | Inhibiteur NS5B<br>Gilead | Inhibiteur NS5A<br>BMS |
| <b>Posologie(s)</b> | 150 mg qd                    | 120-240 mg qd                   | 400 mg qd                 | 30-60 mg qd            |
| <b>ATV/r</b>        | <b>NON</b>                   | 120 mg qd                       | 400 mg qd                 | 30 mg qd               |
| <b>DRV/r</b>        | <b>NON</b>                   | 120 mg qd                       | 400 mg qd                 | ?                      |
| <b>EFV</b>          | <b>NON</b>                   | 240 mg qd                       | 400 mg qd                 | 90 mg qd               |
| <b>RPV</b>          | 150 mg qd                    | ?                               | 400 mg qd                 | ?                      |
| <b>ETR</b>          | ?                            | ?                               | ?                         | ?                      |
| <b>RAL</b>          | 150 mg qd                    | 120 mg qd                       | 400 mg qd                 | ?                      |



## Conclusion : Qui traiter? Chez qui attendre ?

|       | <b>Génotype 1</b><br><b>Rechuteur/ Répondeur</b><br><b>partiel</b> | <b>Génotype 1</b><br><b>Répondeur nul</b> |
|-------|--|---|
| F0-F1 | Attendre   | Attendre                                  |
| F2    | Indication<br>Pas d'urgence  | Attendre                                  |
| F3    | Traiter  | Attendre                                  |
| F4    | Traiter  | Traiter                                   |

# Conclusion

- Nouvelles combinaisons anti VHC sans interféron : aussi efficaces sur la mono infection sur la coinfection
- Problème spécifique des interactions avec les ARV
  - Adapter le traitement anti rétroviral au traitement de l'hépatite C
- Le traitement de l'hépatite C est au mieux décidé dans le cadre d'une RCP
- Compte-tenu des difficultés d'accès aux nouvelles molécules (coût+++)
  - la bithérapie garde une place importante: G2,3,4 et G1 ayant des critères de prédictifs de bonne réponse (fibrose < F2, ARN VHC < 600.000 UI/ml, IL28b CC)
  - Trithérapie : G1 en échec ou ayant des facteurs de mauvais réponse
  - Combinaison sans IFN => Cirrhose en échec ou avec intolérance à l'IFN