

Co-infection VIH-VHC

- Informations apportées par les essais pivots
- Optimisation du TTT antiviral C à la lumière des résultats thérapeutiques de la mono-infection

Informations apportées par les essais pivots

- La bithérapie pégylée est supérieure à la bithérapie standard en terme de RVS (27-44 % vs 12-21 %), en particulier pour G1
- Les principaux facteurs prédictifs d'une RVS sont G2-3 et utilisation du PEG-IFN
- La réponse virologique précoce à S12, voire à S4, est prédictive de la RVS

Informations apportées par les essais pivots

- La RVS est associée à une amélioration histologique : réduction de l'activité nécrotico-inflammatoire, stabilisation ou amélioration de la fibrose
- Chez les patients non répondeurs, le bénéfice histologique du TTT antiviral C n'est pas démontré

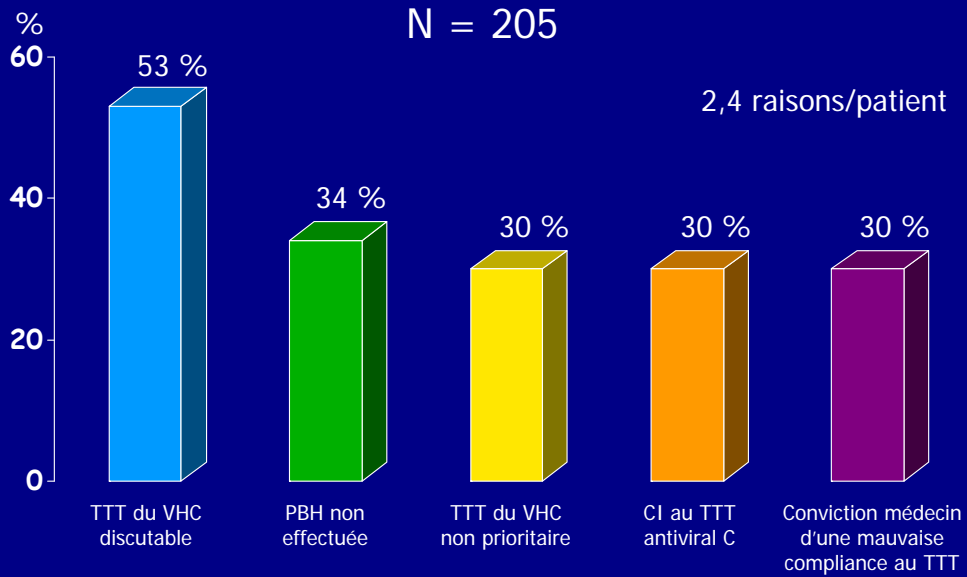
Informations apportées par les essais pivots

- Le risque de cytopathie mitochondriale apparaît principalement en cas d'utilisation concomitante d'une bithérapie incluant la ribavirine et le d4T et surtout la ddl
- Le pourcentage d'arrêts de traitement est 2 x plus important que dans la population mono-infectée

Comment optimiser le TTT antiviral C ?

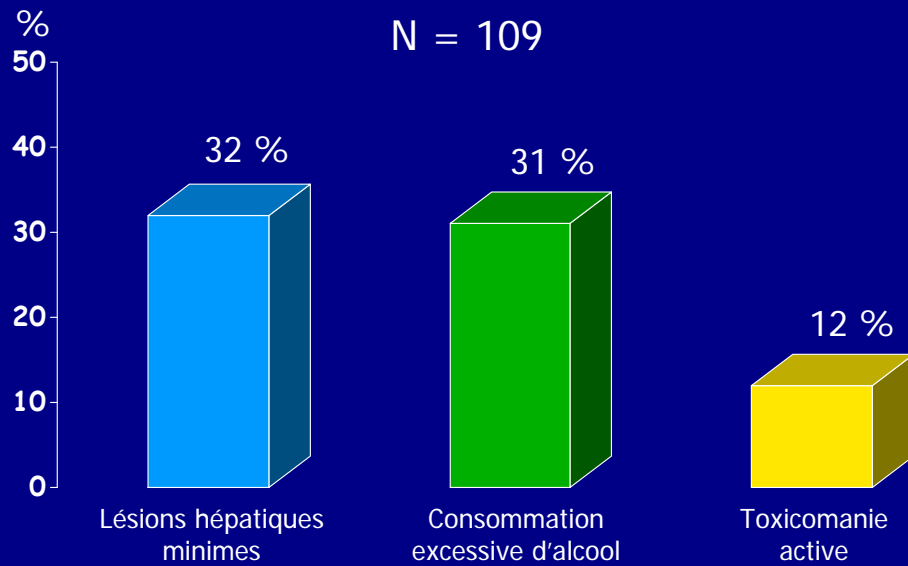
- Lever les freins au TTT antiviral C
- Traiter le plus tôt possible
- Traiter aux bonnes doses et aux bonnes durées
- Prendre en charge les facteurs associés à la non réponse
- Favoriser l'adhérence au TTT antiviral C
- Prévenir et traiter les effets secondaires

Principaux motifs du non TTT antiviral C



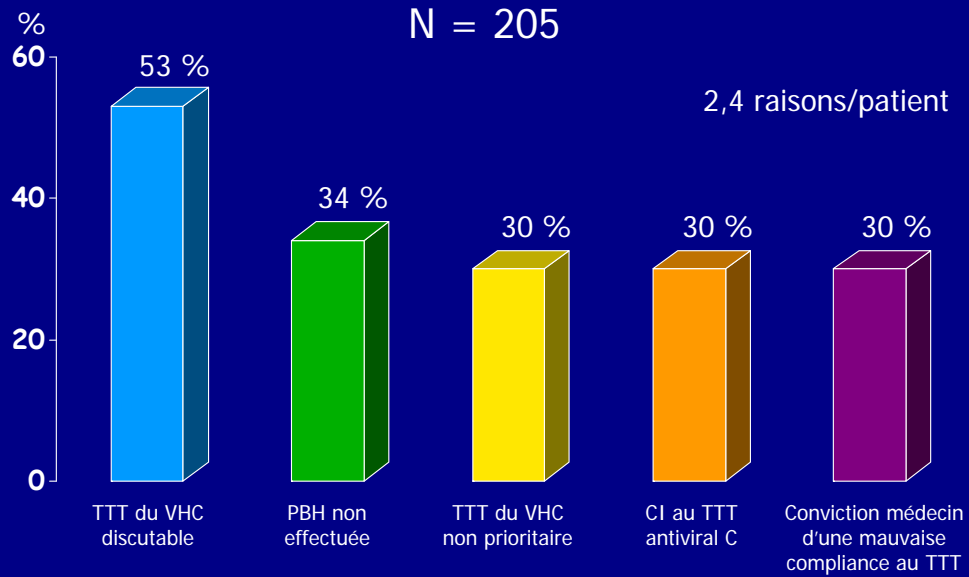
Cacoub P et al. J Virol Hepat 2006; 13: 678-82

Motifs d'un TTT antiviral C discutable



Cacoub P et al. J Virol Hepat 2006; 13: 678-82

Principaux motifs du non TTT antiviral C



Cacoub P et al. J Virol Hepat 2006; 13: 678-82

Nécessité d'évaluer les lésions hépatiques

- ~~Transaminases~~
- Biopsie hépatique
- Marqueurs non invasifs de fibrose

Scores biochimiques de fibrose

- Performance diagnostique inférieure dans co-infection / mono-infection
- Facteurs de confusion

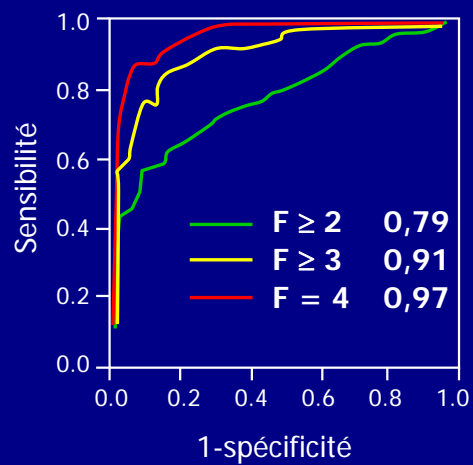
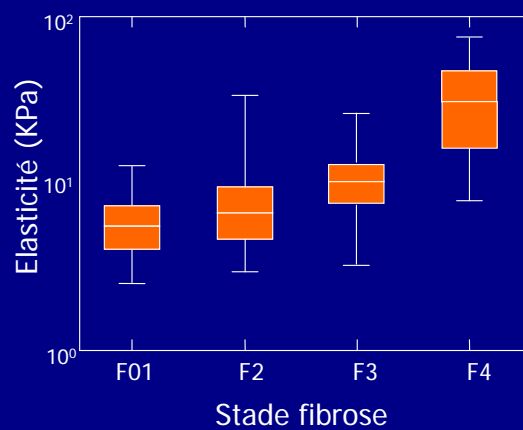
Scores biochimiques de fibrose

Co-infection

	AUROC			Patients bien classés
	F \geq 2	\geq F3	F4	
Fibromètre	0,70	0,78	0,84	71 %
Hépatoscore	0,69	0,76	0,83	68 %
Fibrotest	0,64	0,72	0,81	62 %

Cacoub P et al. J Virol Hepat 2008; 48: 765-73

Valeur diagnostique du Fibroscan® dans mono-infection



Ziol M et al. Hepatology 2005; 41: 48-54

Valeur diagnostique du Fibroscan® dans mono-infection

Valeurs	Ziol et al ¹			Castera et al ²		
	F ≥ 2	F ≥ 3	F = 4	F ≥ 2	F ≥ 3	F = 4
Valeur optimale	8,8	9,6	14,6	7,1	9,5	12,5
Sensibilité	0,56	0,86	0,86	0,67	0,73	0,87
Spécificité	0,91	0,85	0,96	0,89	0,91	0,91
Valeur prédictive positive	0,88	0,71	0,78	0,95	0,87	0,77
Valeur prédictive négative	0,56	0,93	0,97	0,48	0,81	0,95

¹ *Hepatology* 2005; 41: 48-54

² *Gastroenterology* 2005;128: 343-50

Elastométrie dans co-infection

	N	AUROC	
		F \geq 2	F4 (cirrhose)
De Ledinghen (1)	72	0,72	0,97
Vergara (2)	123	0,83	0,94

(1) *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 175-9

(2) *Clin Infect Dis* 2007; 45: 969-74

Performance diagnostique de l'élastométrie dans co-infection

	Seuil	VPP	VPN
$F \geq 2$	7,2 kPa	88 %	75 %
$F = 4$	14,6 kPa	86 %	94 %

Vergara S et al. Clin Infect Dis 2007; 45: 969-74

Comment interpréter un Fibroscan® ?

Nom			
Prénom			
Code			
Date de naissance			
Opérateur	VL		
Date	13/02/06 09:57		
Durée de l'examen	00:07:00 ←		
Elasticité (KPa)			
10.5			
IQR (KPa)	EC (KPa)		
4.1	17.3		
TdR			
73% ←			
		(01) E = 17.3 KPA (12) E = 9.8 KPA (02) E = 13.5 KPA (13) E = 10.4 KPA (03) E = 10.2 KPA (14) E = 7.7 KPA (04) E = 12.8 KPA (15) E = 6.1 KPA (05) E = 9.8 KPA (16) E = 12.2 KPA (06) E = 14.8 KPA (07) E = 9.3 KPA (08) E = 10.7 KPA (09) E = 8.5 KPA (10) E = 18.0 KPA (11) E = 18.0 KPA	
			F3 ?
		Test n° 1 Valide 16 Invalide 6 ←	

Le Fibroscan(R) est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié.
 Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides, de leur dispersion (IQR), et du taux de réussite.

Comment optimiser le TTT antiviral C ?

- Lever les freins au TTT antiviral C
- Traiter le plus tôt possible
- Traiter aux bonnes doses et aux bonnes durées
- Prendre en charge les facteurs associés à la non réponse
- Favoriser l'adhérence au TTT antiviral C
- Prévenir et traiter les effets secondaires

Traiter le plus tôt possible

- l'infection virale C
 - quel que soit le stade évolutif de la maladie (de l'hépatite aiguë à la cirrhose)
 - quel que soit le degré de fibrose en cas d'hépatite chronique
- mais également l'infection VIH, plusieurs études ayant montré une association entre une progression plus rapide de la fibrose et un délai plus prolongé avant la mise sous TTT antiviral

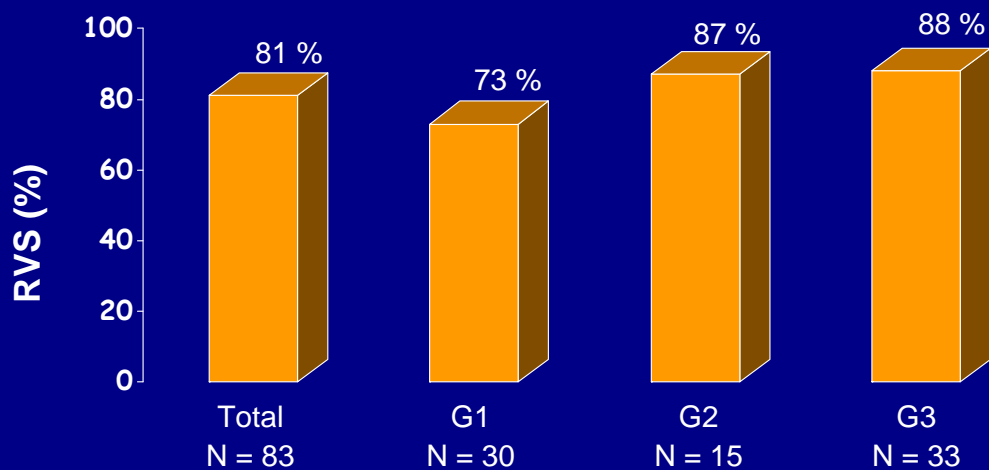
Indications du traitement antiviral C

- Mono-infection : score Métavir \geq A2 F1 ou \geq A1 F2
- Co-infection
 - Conférence Consensus 2005 : traitement peut être différé si F0-1 à la biopsie, quel que soit le génotype
 - Consensus actuel pour traiter quel que soit le degré de fibrose

Bithérapie pégylée dans la vraie vie

Etude HEPATYS N = 2101 Mono-infection

Patients FO



Bourlière M et al. AASLD Boston 2007, # 285 modifié

Traiter le plus tôt possible

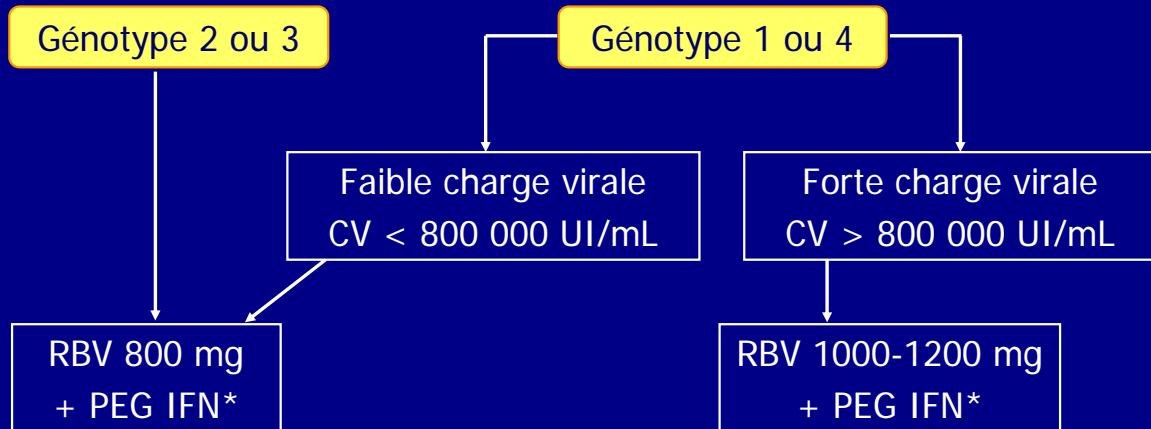
- l'infection virale C
 - quel que soit le stade évolutif de la maladie (de l'hépatite aiguë à la cirrhose)
 - quel que soit le degré de fibrose en cas d'hépatite chronique
- mais également l'infection VIH, plusieurs études ayant montré une association entre une progression plus rapide de la fibrose et un délai plus prolongé avant la mise sous TTT antiviral

Comment optimiser le TTT antiviral C ?

- Lever les freins au TTT antiviral C
- Traiter le plus tôt possible
- Traiter aux bonnes doses et aux bonnes durées
- Prendre en charge les facteurs associés à la non réponse
- Favoriser l'adhérence au TTT antiviral C
- Prévenir et traiter les effets secondaires

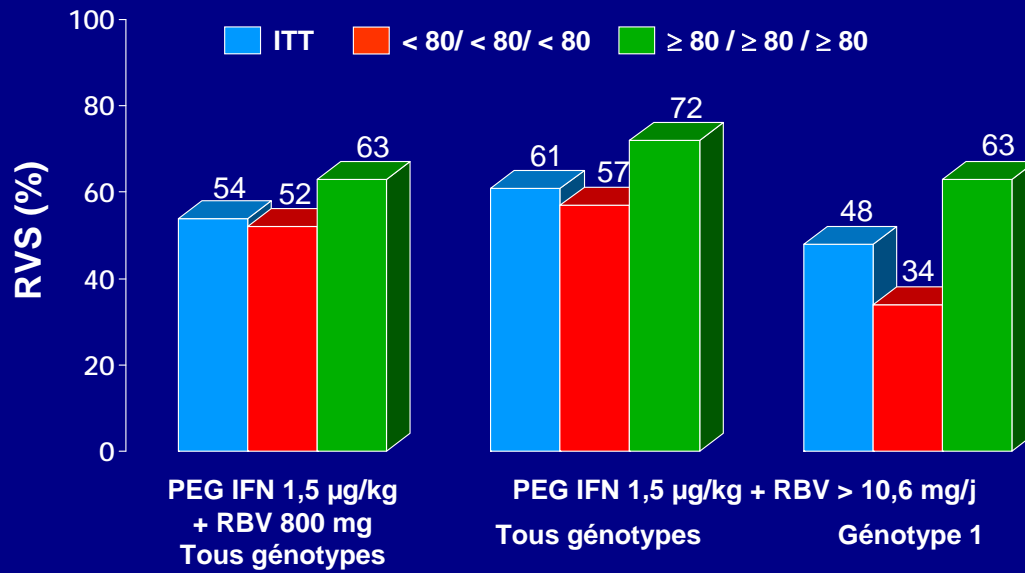
Adaptation doses RBV au génotype

Conférence de consensus de la co-infection
(Paris, mars 2005)



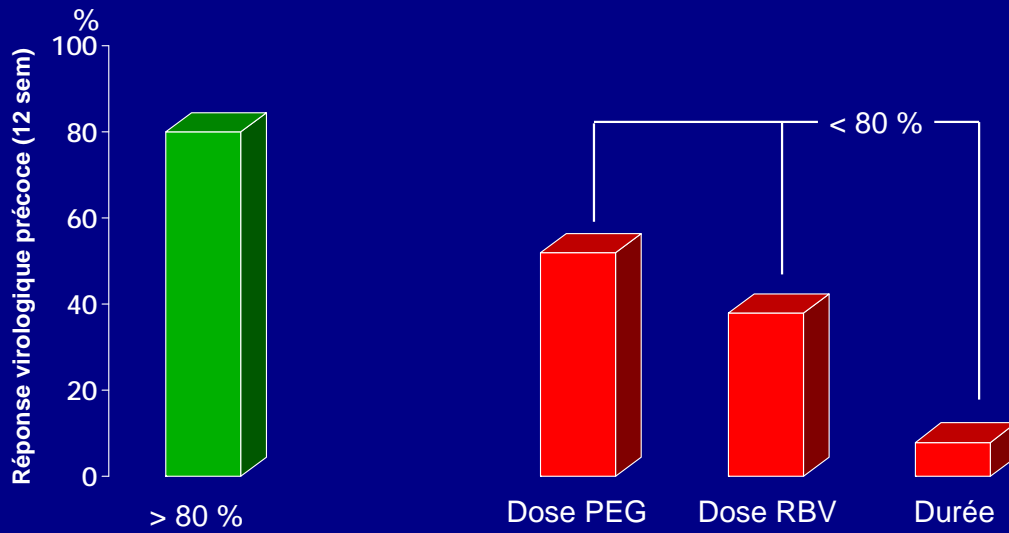
*48 sem si réduction > 2 log à S12 et PCR négative à S24

Règle des 80/80/80 - Mono-infection



Mc Hutchison JG et al. Gastroenterology 2002; 123: 1061-9

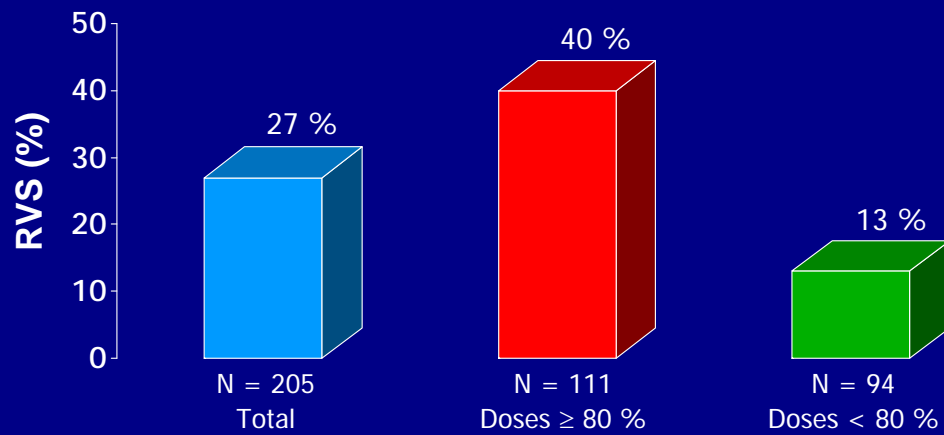
Règle des 80/80/80 - Mono-infection



Davis GL et al. Hepatology 2003; 38: 645-52

Règle des 80/80/80 - Co-infection

Etude RIBAVIC - PEG-IFN alpha 2b 1,5 µg/kg/sem + RBV 800 mg/j



Carrat F et al. JAMA 2004; 292: 2839-48

Adaptation doses RBV au poids dans mono-infection

Essai WIN-R (N = 4913) avec PEG-IFN α 2b 1,5 μ g/kg - Analyse en ITT

G 1

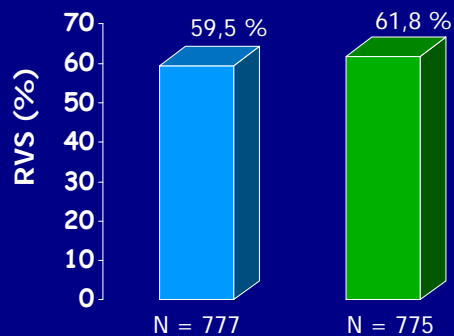
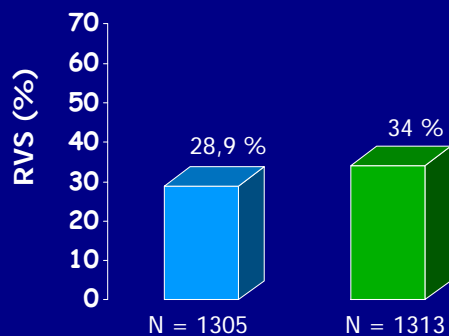
Durée 48 sem

G 2/3

Durée 24 ou 48 sem

p = 0,005

NS



RBV 800 mg
RBV 800-1400 mg en fonction du poids

Jacobson IM et al. Hepatology 2007; 46: 971-81

La dose de RBV est un facteur associé indépendant à la RVR dans la co-infection

- Etude observationnelle, N = 337
- IFN-PEG (alpha 2a ou 2b) + RBV > 10,6 mg/kg
- RVR observée chez 25 % des patients

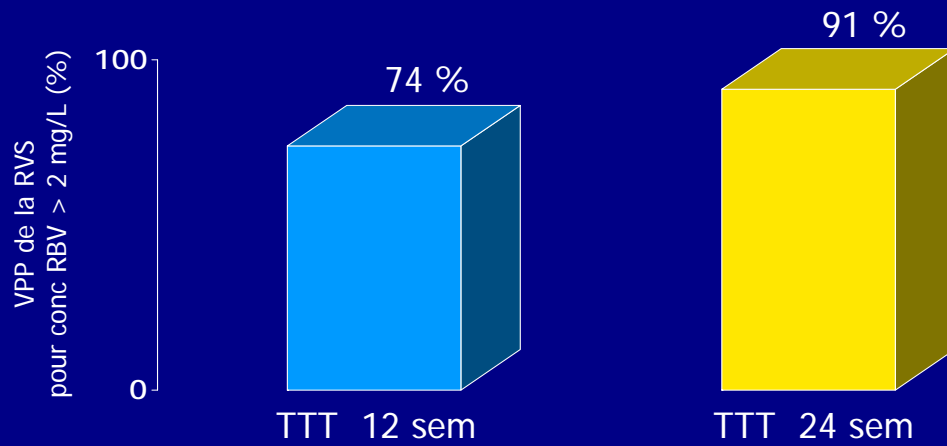
	OR ajusté	IC 95 %	p
Génotypes 2-3	6,11	3,32-11,3	< 0,0001
ARN-VHC basal < 500 000 UI/mL	2,77	1,54-4,96	< 0,001
Dose RBV mg/kg	1,22	1,06-1,41	0,006
Age	0,94	0,89-0,99	0,013

Bruno R et al. EASL Milan 2008, # 773

Intérêt du dosage plasmatique de la RBV à S4

Mono-infection G 2/3

Etude NORDYNAMIC N = 355



Christensen PB et al. EASL Milan 2008, # 10

Intérêt de l'étude pharmacocinétique précoce de la RBV

Mono-infection VHC, G 1, N = 24

PEG-IFN α 2a 180 μ g/sem + RBV 1000-1200 mg/j

Patients avec RVR	AUC _{0-4 h} à J0	RVS
N		N
8	> 1755 μ g/h/L	8
4	< 1755 μ g/h/L	0

Loustaud-Ratti V et al. Hepatology 2008; 47: 1453-61

Adaptation de la durée du TTT antiviral C dans la mono-infection

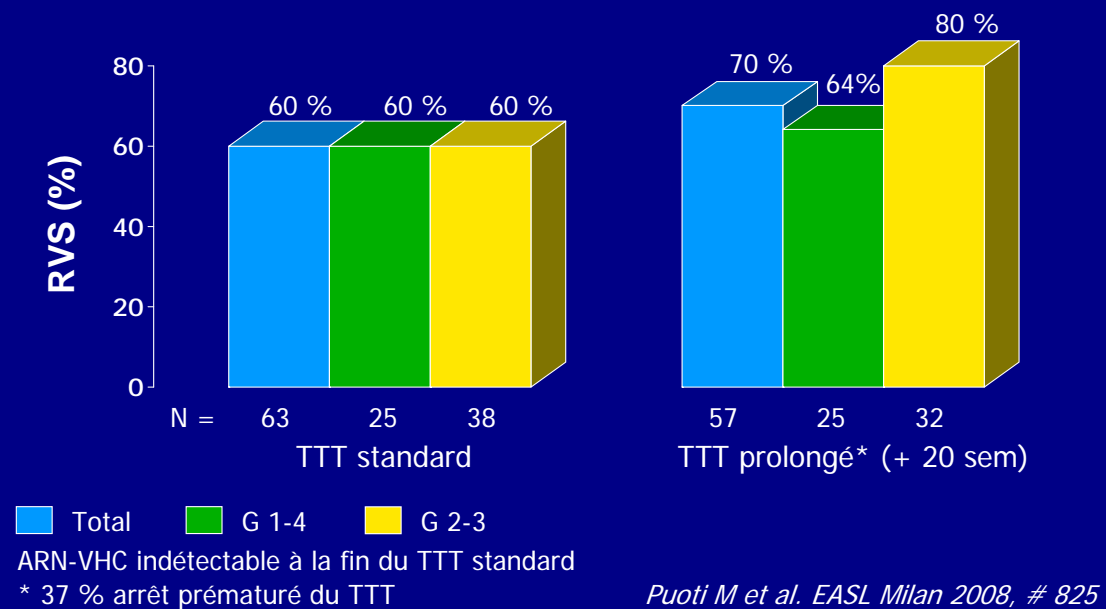
- en fonction des facteurs prédictifs de réponse et de la cinétique virale précoce
- réduction de la durée du TTT
 - génotype 1 : 24 sem au lieu de 48 sem
 - si charge virale initiale basse
 - fibrose modérée
 - ARN-VHC indétectable à S4
 - mauvaise tolérance au TTT
 - génotypes 2 et 3 : 12-16 sem au lieu de 24 sem
 - si âge jeune
 - ARN-VHC indétectable à S4
 - fibrose modérée
 - mauvaise tolérance au TTT

Adaptation de la durée du TTT antiviral C dans la mono-infection

■ prolongation de la durée du TTT

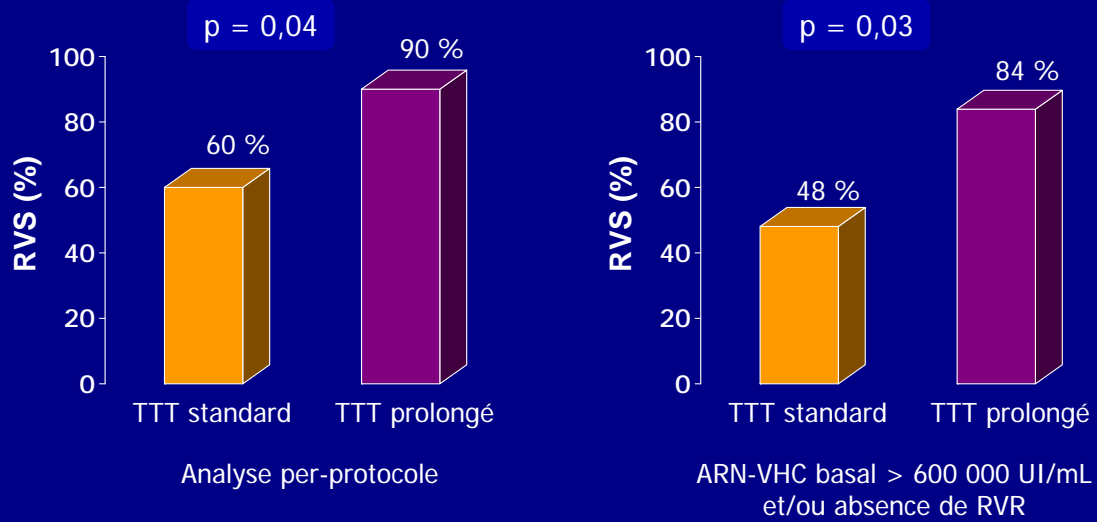
- génotype 3 : 48 sem au lieu de 24 sem
 - si | charge virale initiale élevée
 - | ARN-VHC détectable à S4
 - | bonne tolérance au TTT
- génotype 1 : 72 sem au lieu de 48 sem
 - si | réponse virologique lente
 - | bonne tolérance au TTT

Prolongation de la durée du TTT antiviral C dans la co-infection



Prolongation de la durée du TTT antiviral C dans la co-infection

Génotypes 2 et 3



Puoti M et al. EASL Milan 2008, # 825

Comment optimiser le TTT antiviral C ?

- Lever les freins au TTT anti-VHC
- Traiter le plus tôt possible
- Traiter aux bonnes doses et aux bonnes durées
- Prendre en charge les facteurs associés à la non réponse
- Favoriser l'adhérence au TTT antiviral C
- Prévenir et traiter les effets secondaires

Alcool

■ Dans mono-infection

- Recommandation : consommation d'alcool < 10 g/j, voire arrêt de la consommation si fibrose sévère ou cirrhose (Conf. Consensus 2002)
- Diminution accès au TTT antiviral
- Cause d'interruption de TTT

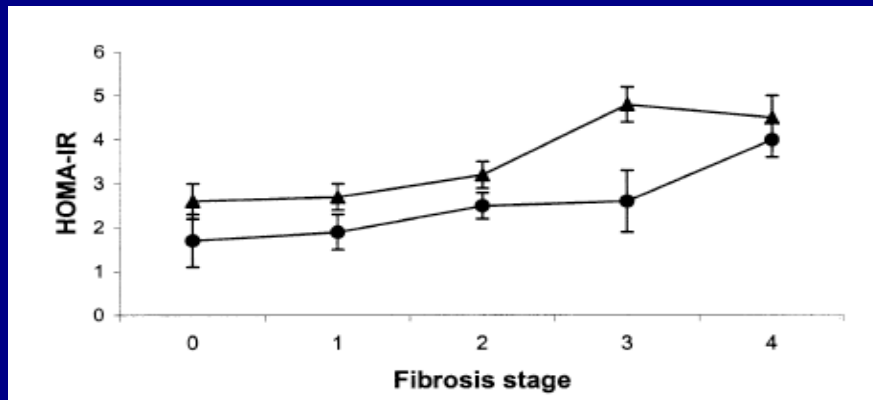
■ Dans co-infection

- arrêter ou réduire alcool < 50 g/j pendant le TTT (Conf. Consensus 2005)

Insulinorésistance

- $\text{HOMA} = \text{glycémie (mmol/L)} \times \text{insulinémie (UI/L)} / 22,5$
- Insulinorésistance si $\text{HOMA} > 3$
- Dans mono-infection

Fibrose et insulino-résistance

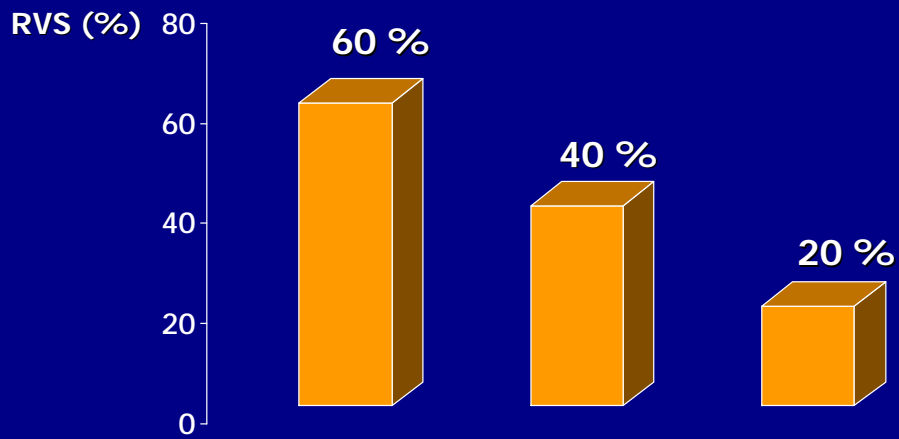


Genotype 1

Genotype 3

Hui CK et al. Gastroenterology 2004; 33: 601-16

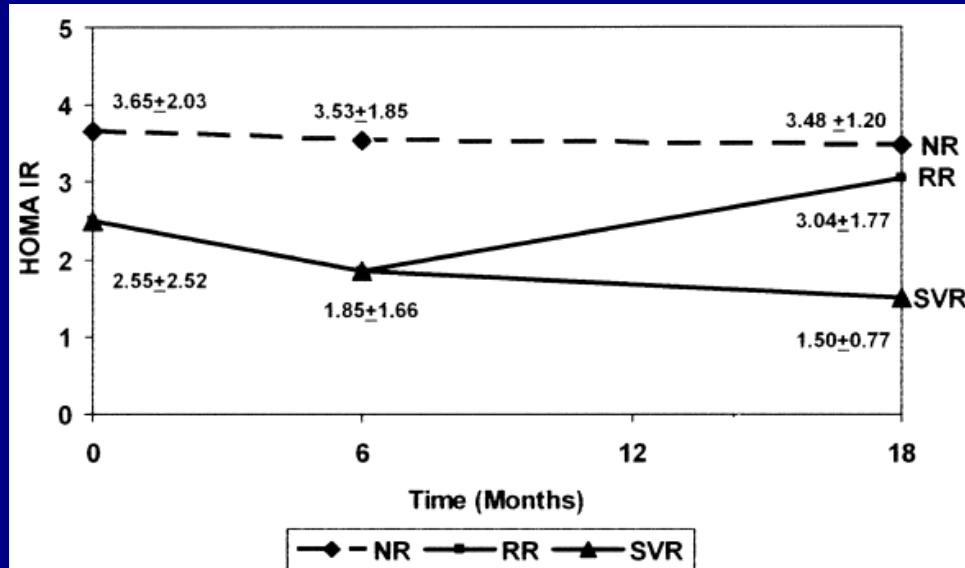
RVS en fonction du degré d'insulinorésistance



N=113 ; génotype 1

*Romero-Gomez M et al,
Gastroenterology 2005; 128: 636-41*

Evolution de l'insulinorésistance en fonction de la réponse à la bithérapie pégylée



Romero-Gomez M et al, *Gastroenterology* 2005; 128: 636-41

Insulinorésistance dans co-infection

- Prévalence : 27-32 %
- Facteurs associés à IR :
 - F \geq 3
 - IMC
- Facteurs associés à RVS :
 - âge jeune
 - G 2/3
 - F \geq 2
 - Absence d'IR

*Ryan P et al # 753, Cacoub P et al # 775
EASL, Milan, avril 2008*

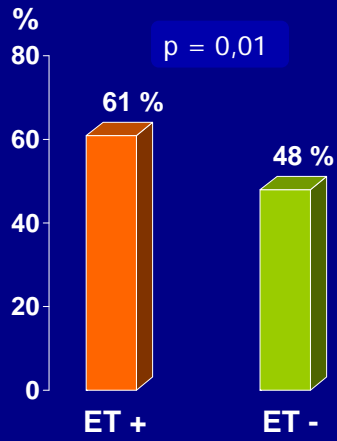
Comment optimiser le TTT antiviral C ?

- Lever les freins au TTT antiviral C
- Traiter le plus tôt possible
- Traiter aux bonnes doses et aux bonnes durées
- Prendre en charge les facteurs associés à la non réponse
- Favoriser l'adhérence au TTT antiviral C
- Prévenir et traiter les effets secondaires

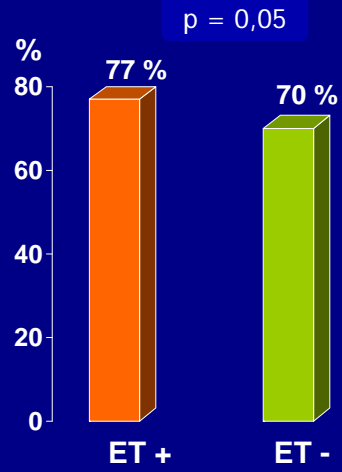
Education thérapeutique

CHEOBS N = 674 Mono-infection (G2 et 3)

Observance



RVS



Cacoub P et al. EASL Milan 2008, # 776

Comment optimiser le TTT antiviral C ?

- Lever les freins au TTT antiviral C
- Traiter le plus tôt possible
- Traiter aux bonnes doses et aux bonnes durées
- Prendre en charge les facteurs associés à la non réponse
- Favoriser l'adhérence au TTT antiviral C
- Prévenir et traiter les effets secondaires

Prévenir et traiter les effets secondaires

- Toxicité mitochondriale
- Anémie
- Amaigrissement
- Troubles psychiatriques

Toxicité mitochondriale

- dans la mono-infection quasiment jamais observée
- dans co-infection : majoration de la toxicité mitochondriale des INTI, notamment de la didanosine, en association avec la ribavirine
 - pancréatite aiguë
 - acidose lactique
 - décompensation de la cirrhose

Anémie

- secondaire à une hémolyse due à la ribavirine et à une myélosuppression due à l'IFN
- risque d'anémie sévère (Hb < 10 g/dL) x 2 dans co-infection / mono-infection (20 % vs 10 %)
- survient dans les 2/3 cas avant le 3^e mois de TTT

Anémie

- risque x 3 en cas de TTT antirétroviral incluant la zidovudine
- TTT par érythropoïétine
 - maintien (ou moindre réduction) de doses efficaces de TTT antiviral C
 - amélioration de la QdV
 - coût – efficace pour tous les génotypes

Amaigrissement

- fréquence x 2 dans co-infection / mono-infection
- dans co-infection secondaire au TTT antiviral, mais aussi à la lipoatrophie liée aux INTI (stavudine)

Pôle de référence
Alsace
Hépatite C

1995

CISIH
COREVIH

1986

Réseau
Maternité et
addictions

2004

Réseau des
microstructures
(RMS)

2003

Psychiatre
addictologue référent

1998

Psychiatre addictologue référent transversal

2004

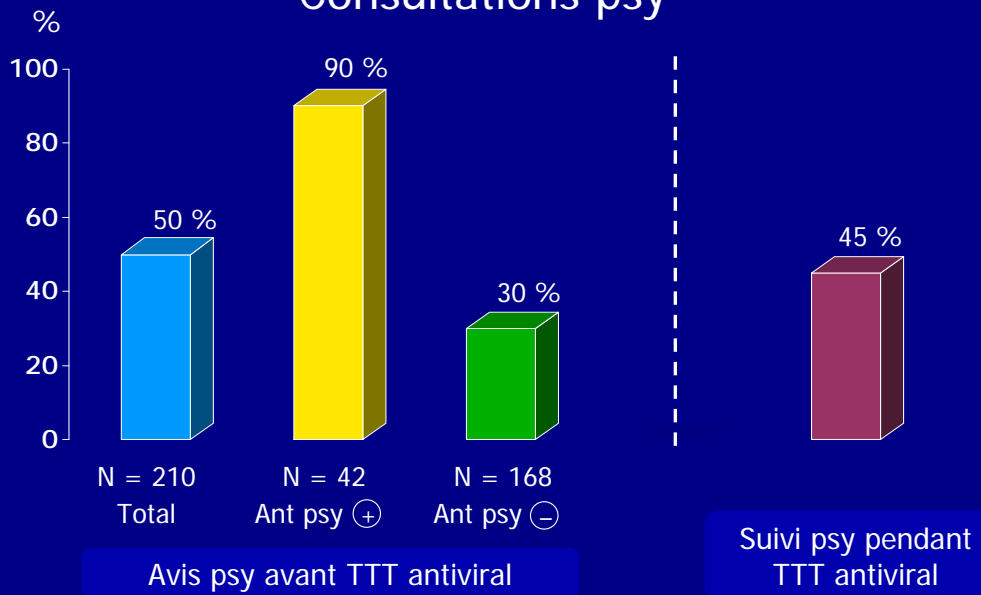
Pôle de référence

Principes de la prise en charge psy

- Consultations psy/hépatologie
 - même lieu
 - même secrétariat
 - même dossier médical
- Hospitalisations : assurées dans le même service psy, y compris urgences

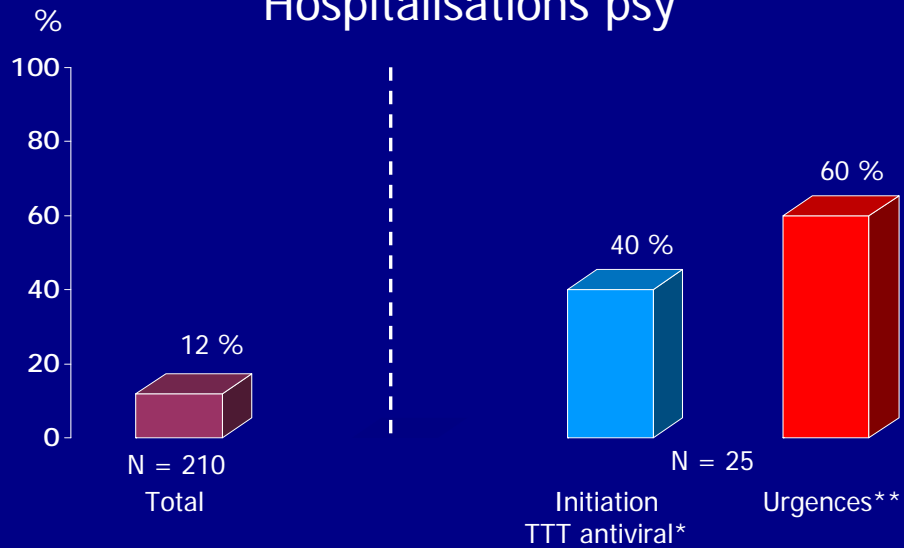
Pôle de référence

Consultations psy



Pôle de référence

Hospitalisations psy

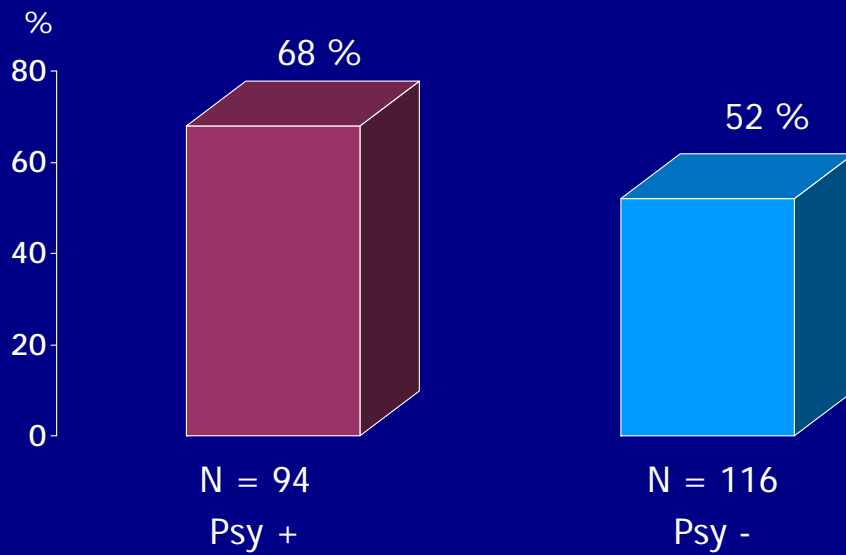


* après sevrage alcool ou TTT de substitution

** troubles psychiatriques aigus ou rechute alcool

Pôle de référence

Réponse virologique soutenue



Conclusion

- Prédiction non invasive de la cirrhose
- Prédiction de plus en plus précoce de la RVS
- Prise en charge des facteurs associés à la non réponse et des effets secondaires du TTT