

Co-infection VIH-VHC: Aspects médicaux et sociaux

Mathieu Jean, inf.
Clinique médicale l'Actuel

Centre St-Pierre
le 12 mars 2014

Déclaration de conflits d'intérêt

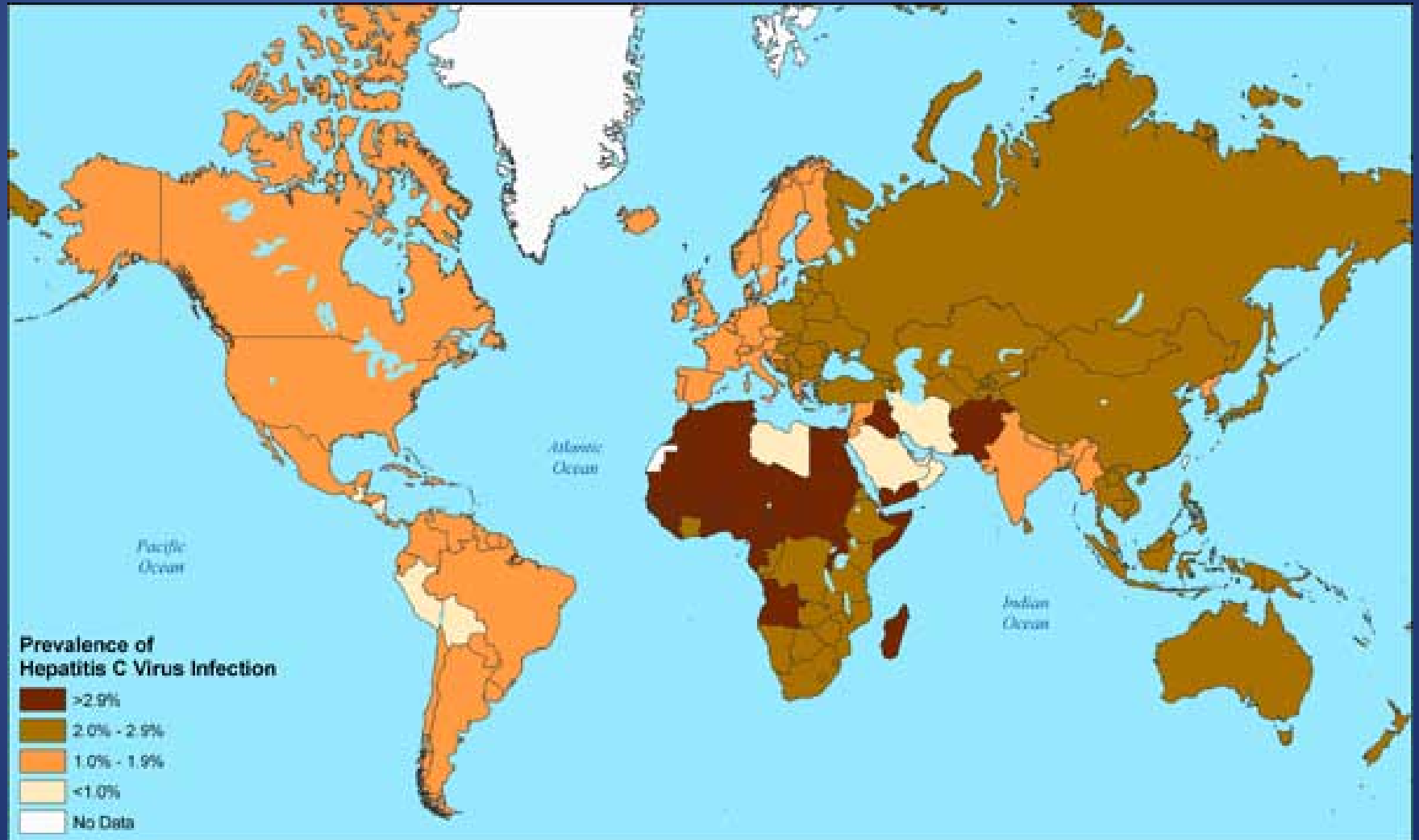
- BMS
- Abbvie
- Janssen
- Merck
- Vertex

ÉPIDÉMIE MONDIALE

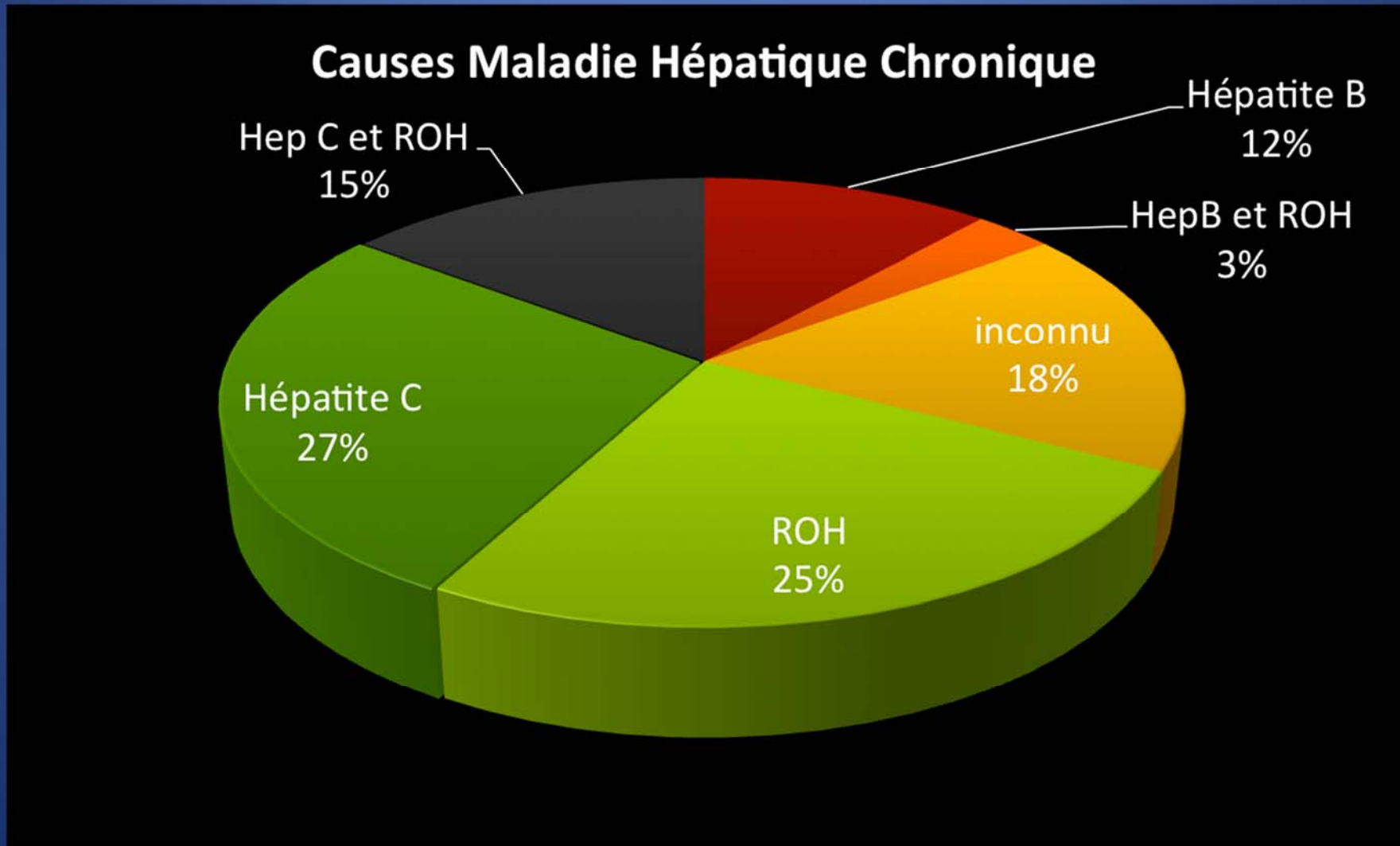
Hépatite c

3% population mondiale

170 millions personnes infectées



Principales causes chronicité Hépatique



HÉPATITE C

- Canada
 - Estimation à 250 000 cas
 - Prévalence de 5000 cas /an
 - Co-infection c VIH 13 000
 - 25 % des VIH au Canada sont infectés

Québec

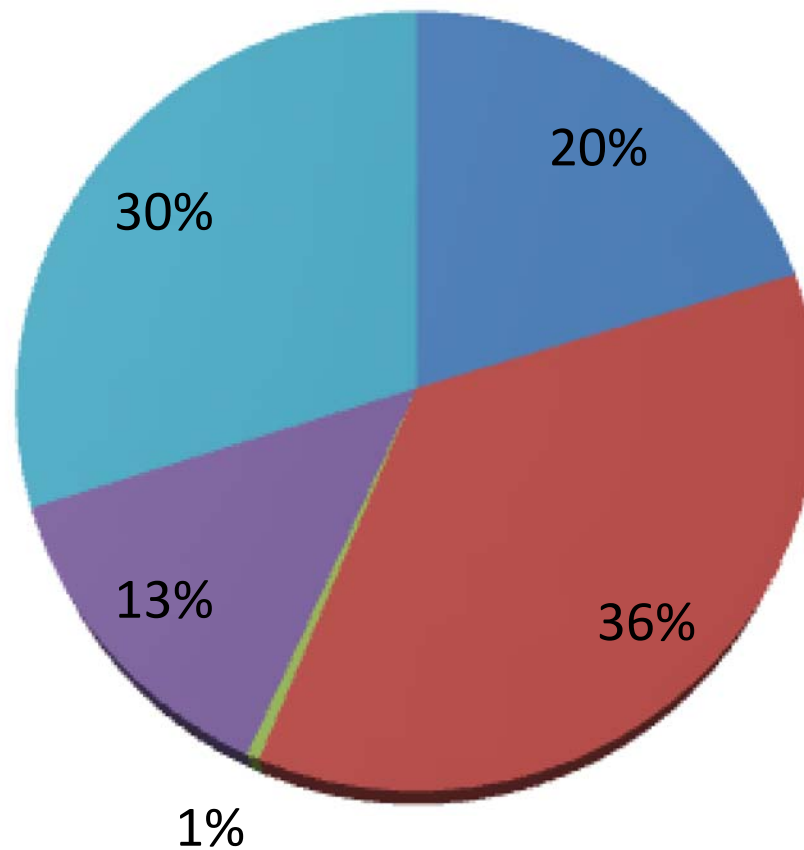
- 1 749 nouveaux cas en 2009
- Diminution de moitié depuis 2000
- UDI 62%
- Population carcérale
- 45 % proviennent de Montréal
- Suivi de L'Abitibi/Laurentides et Outaouais
- Co-infection autour de 12 %



HÉPATITE C au Canada

250 000 cas

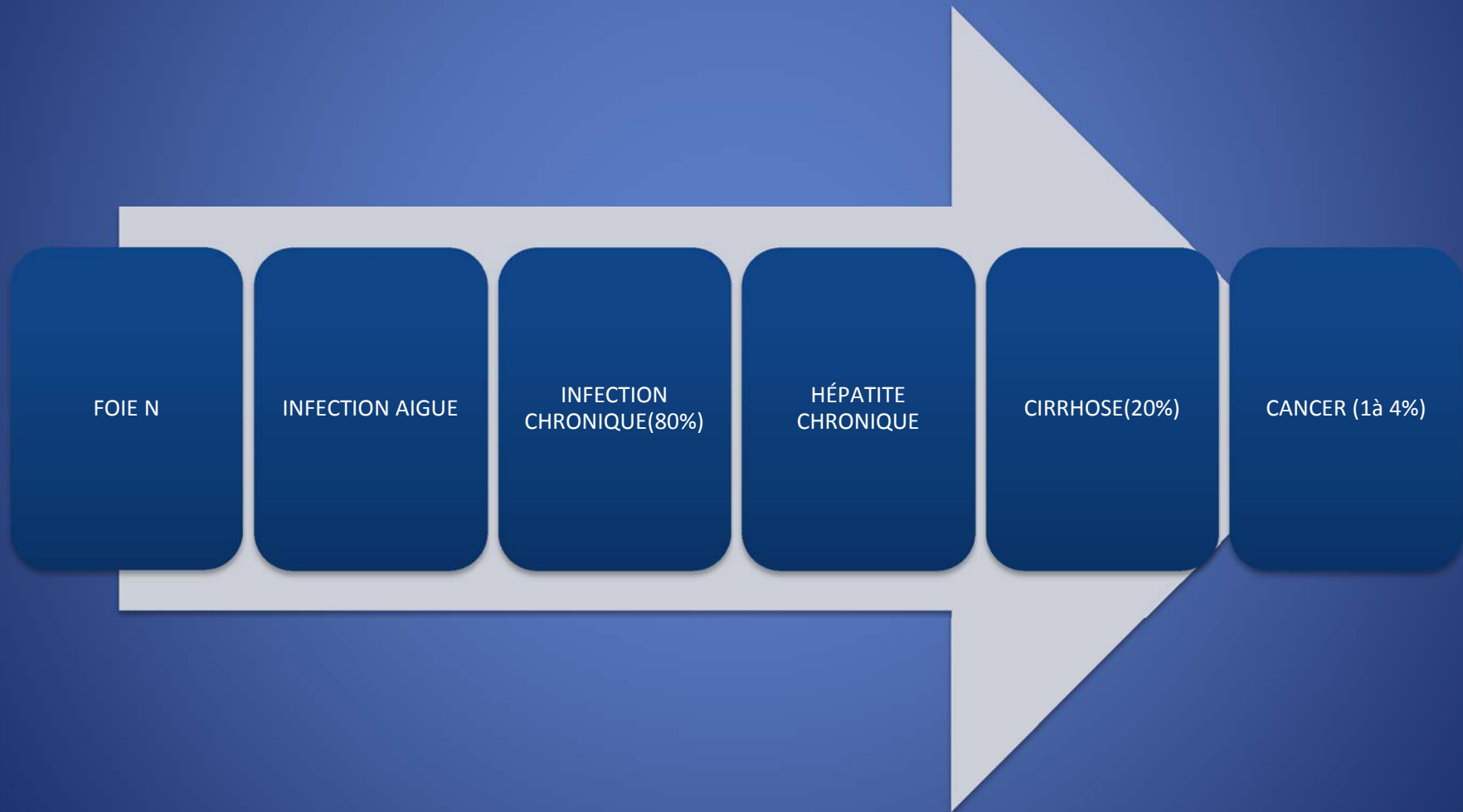
■ UDI ■ EX-UDI ■ HÉMOPHILES ■ TRANSFUSÉS ■ AUTRES



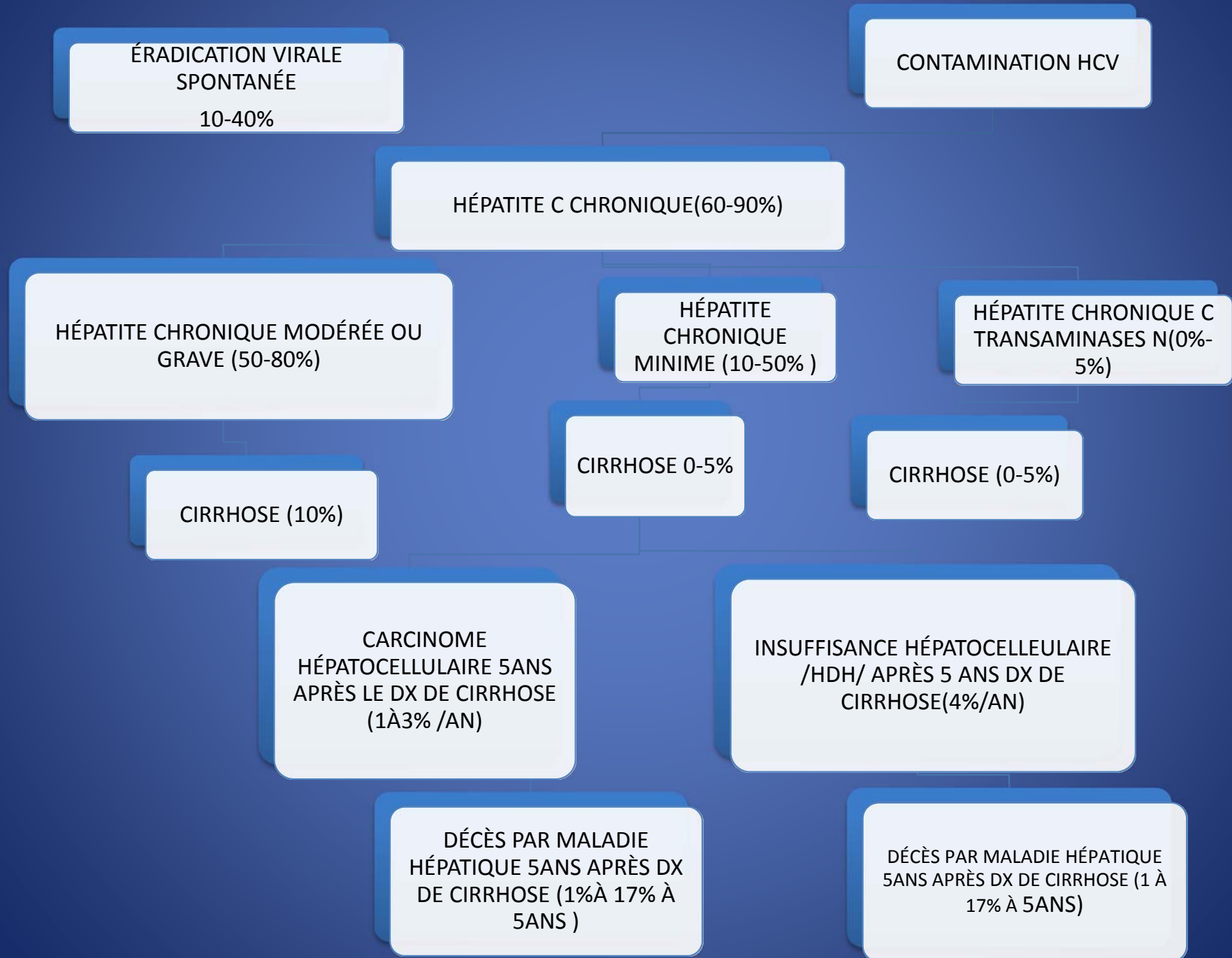
Symptômes

- Le plus souvent asymptomatique
- Après quelques années:
 - Grande fatigue
 - Nausées/vomissements
 - Crampes abdominales
 - Perte de poids
 - Ictère
 - Augmentation des enzymes hépatiques
 - Anémie sévère

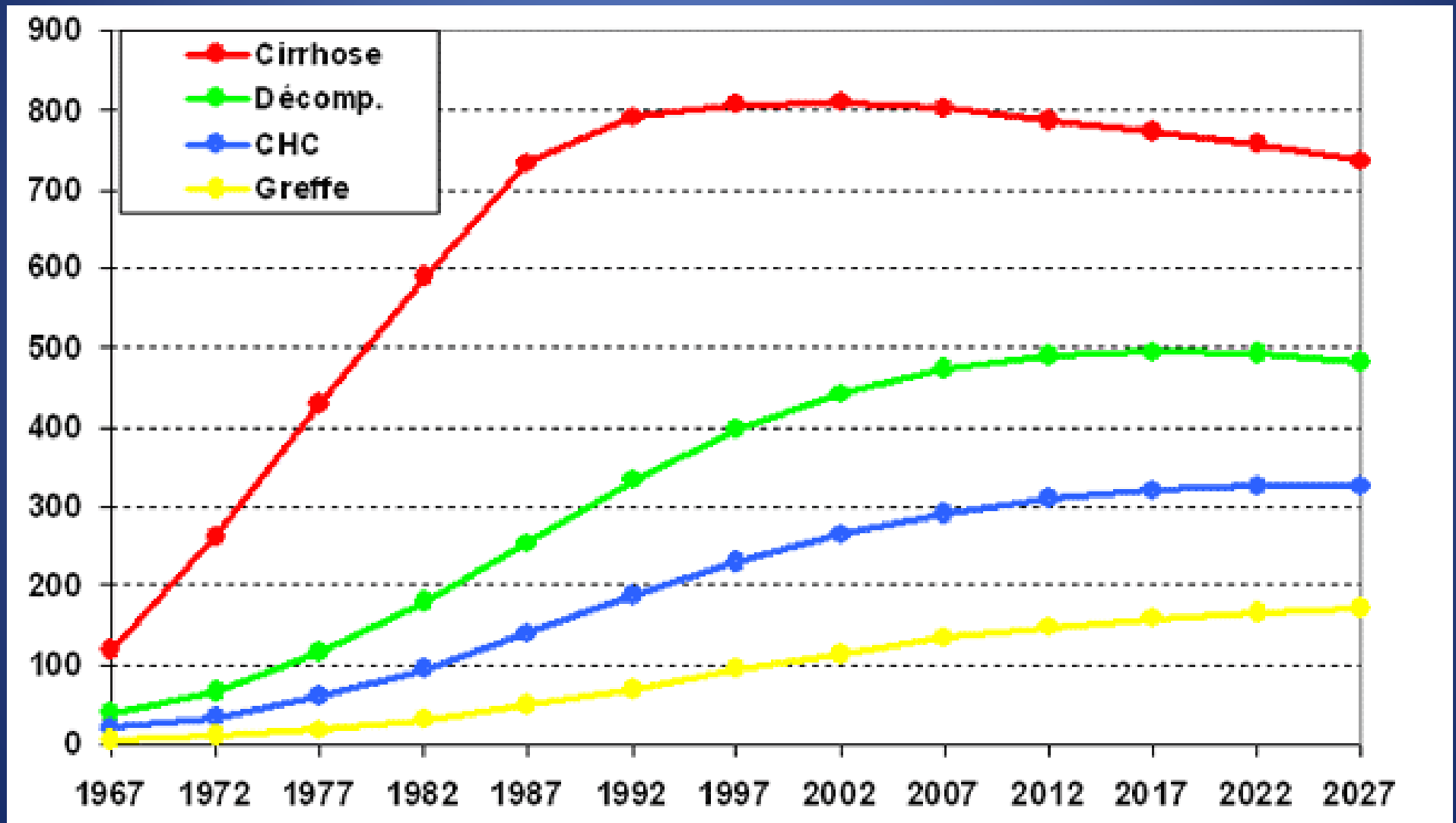
L'ÉVOLUTION



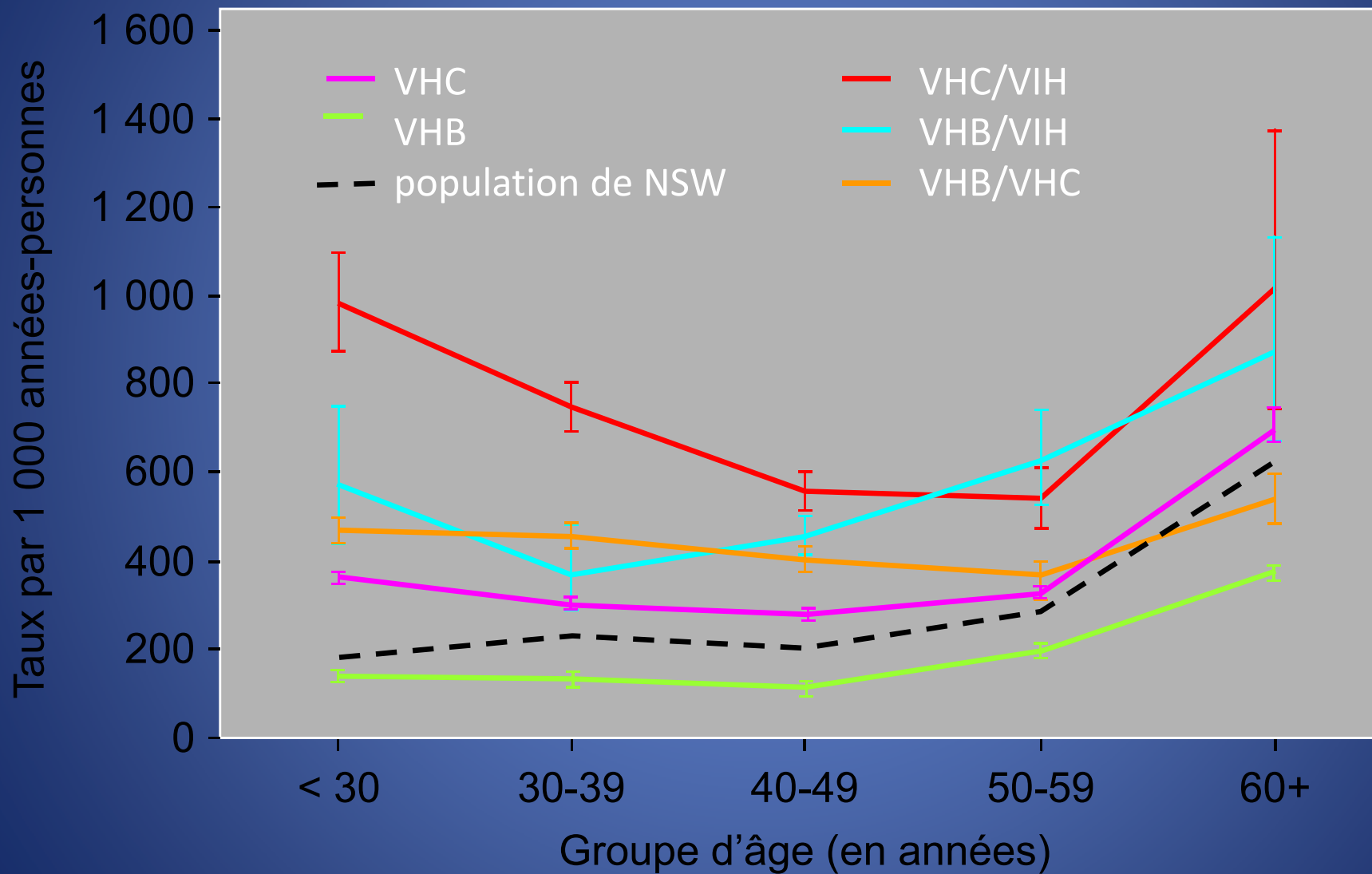
HISTOIRE NATURELLE



INCIDENCE estimée des séquelles de HCV au Canada (1967-2027)



Hospitalisations en raison de l'hépatite C par groupe d'âge



HÉPATITE C CHRONIQUE

Lignes directrices canadiennes

- Tout patientt atteint d'hépatite C chronique devrait avoir une évaluation pour déterminer si il peut bénéficier d'un traitement
- La décision repose sur un risque – bénéfice en considérant
 - La progression de la maladie
 - La probabilité d'une réponse favorable au traitement
 - Les risques des effets secondaires
 - Les comorbidités associées

LA CO-INFECTION

- Plusieurs études démontrent progression rapide vers la cirrhose
 - Évolution vers la cirrhose de 6.9 ans vs 23.2 ans mono-infectés
 - 2 à 6 x plus élevé
 - 1/3 des pts
- Décompensation hépatique
- Risque de mortalité par maladie hépatique
 - 3 % VS 21%
- Carcinome hépatocellulaire
 - 8% chez non-infectés par VIH VS 57% infectés VIH
 - HCC = 2^e cause de mortalité malgré tx HAART
- Rôle de la HAART pour ralentir la progression de la maladie hépatique
 - Restaure la fct immunitaire

Pol S, Fontaine H, Carnot F, Zylberberg H, Berthelot P, Bréchet C, et al.

Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C: a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. J Hepatol. 1998;29:12-9. [127] Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, et al.

Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. J Hepatol 1997;26:1-5.

LA CO-INFECTIION

- QUI TRAITER OU NE PAS TRAITER
- Débat....
- Patient est-il prêt....
 - Santé mentale/psychosocial
 - Évaluation psychiatrique au besoin
 - Consommation ...TOLÉRABLE ...
 - Logement
 - ROH

HÉPATITE C

- ÉVALUATION
- Histoire médicale du patient
 - ATCDS psychiatriques
 - Maladies chroniques (IR/MCAS/DM)
 - Profil de consommation (drogues et ROH)
- Profil psychosocial
- Laboratoires
 - Génotype
 - TSH/B-HCG
- Évaluation fibrose
 - Fibroscan
 - Écho abdominale
- ARN qualitatif (+/-) ARN quantitatif (C.V.) et génotype:
 - Essentiel pour débuter traitement
 - 7 génotypes différents, soit de 1 à 7
 - 2 sous-types: a ou b (sous-type a plus difficile à traiter que le b)
- Contraception
 - Risque tératogénique c ribavirine
 - Contraception
 - Homme et femme x 6 mois après TX

LE FIBROSCAN



DISPONIBLE À LA CLINIQUE L'ACTUEL

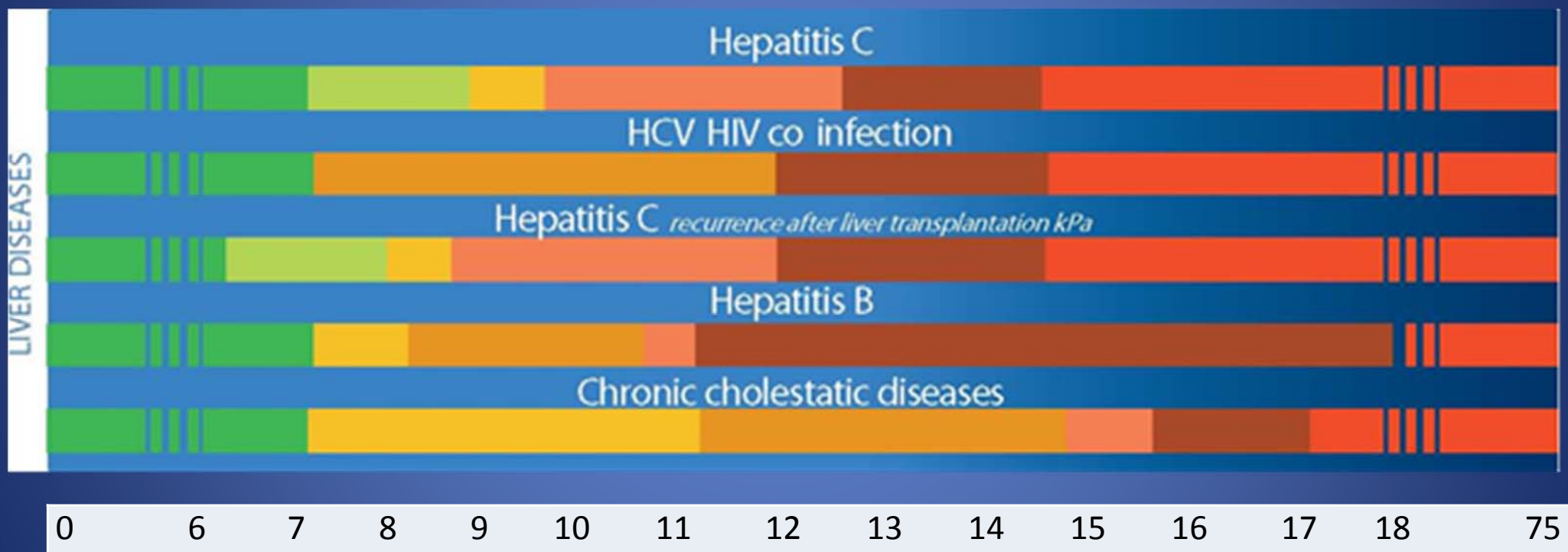
Qu'est-ce que le fibroscan

- Outil diagnostique rapide, indolore, fiable et non-invasif;
- Mesure l'élasticité du foie;
- Quantifie le niveau de fibrose hépatique;
- Explore un plus grand volume du foie (presque 100 fois plus que la biopsie)
- Évite, dans la plupart des cas, la biopsie hépatique;
- Aide à la prise de décision thérapeutique;
- Permet de suivre l'évolution de la maladie.

5 endroits au Québec

- Hôpital Maisonneuve-Rosemont (patients externes acceptés)
- Hôpital St-Luc (liste d'attente d'environ 1 an)
- CUSM Hôpital Royal-Victoria
- Clinique médicale l'Actuel (gratuit avec preuve de gratuité de soins de santé sinon 25\$)
- CHUL

Échelle de corrélation de fibrose et d'élasticité selon la maladie

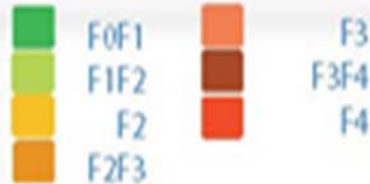


Seuils établis:

$F \geq 2 \rightarrow 8.7 \text{ Kpa}$

$F \geq 3 \rightarrow 9.6 \text{ Kpa}$

$F = 4 \rightarrow 14.5 \text{ KPa}$



Transient elastography (FibroScan): V. de Lédinghen, J. Vergniol, Gastroentérologie Clin Bio (2008) 32, 58-67

CONTRE-INDICATIONS TRAITEMENT par Peg-Interféron

Contre-indications absolues	grossesse
Fortes Contre-indications mais pas absolues	Abus d'Alcool Décompensation hépatique Greffe d'organe solide sauf hépatique Coronaropathie/MPOC sévère
Contre-indications relatives	Dépression majeure Psychose majeure Maladie auto-immune Insuffisance rénale (y compris dialyse)
Conditions qui ne sont plus de CI	Enzymes hépatiques normales Méthadone programme Âgé de + 65ans Prise d'alcool Neutropénie/ anémie/Thrombocytopenie

Facteurs prédictifs de faible réponse au traitement

- Fibrose avancée (> F2)
- Charge virale élevée ; 800 000 UI/ml
- ICM élevé
- Âge avancé ; > 50ans
- Origine afro-africaine (gène..Interleukine..)
- Immunosuppression
- Co-infection VIH et ou VHB

NOS CO-INFECTÉS

CONTRE

- ARV amène hépatotoxicité et interactions médicamenteuses
- Stéatose hépatique c IP
- Certaines contre indications RX c HCV tx (multi - expérimentés)
- Immunossuppression
- Réponse moins bonne
- RAMQ couverture
- Études rare chez nos co-infectés
- Traitement plus long....

POUR

- Diminue progression hépatique
- Droit au traitement...
- Motivation
- Amélioration de la fibrose
- Facteurs de bonne réponse
 - IL28
 - GENO 2-3
 - FO-F1

Le Tx VIH chez co-infecté

- Il est suggéré d'initier traitement ARV pour les pts co-infectés
- Débuter ARV avant tx HCV si $cd4 < 500$
- Le choix ARV dépend choix
 - Cirrhose présence
 - Traitement HCV
- NDLR: Aucun produit naturel n'est recommandé

CO-INFECTION

ce que l'on doit savoir avant tx

- Éviter AZT car risque anémie c Riba/ et novo
RX BOC/TVR
- Éviter DDI/D4t dans tx HCV
 - Hépatotoxicité /HTP non cirrhotique rapporté
- Tipranavir et nevirapine CI chez les cirrhotiques
- Abacavir choix accepté mais dose riba selon poids (éviter dose riba < 800mg)

Tx bithérapie classique chez co-infecté

- G1 PEG-IFN + RIBA X 48 SEM SVR 30-35%
- G2/3 PEG-IFN + RIBA X 48 SEM SVR 60-70%
- G4PEG-IFN+RIBA X48SEM SVR 30%
- Éviter de baisser dose de ribavirine
- Suivi Cd4 Q 3 mois
- Ajout ATB prophylaxique si CD4 <200
- Les nouveaux traitements Geno 1

Trithérapie en VIH et VHC

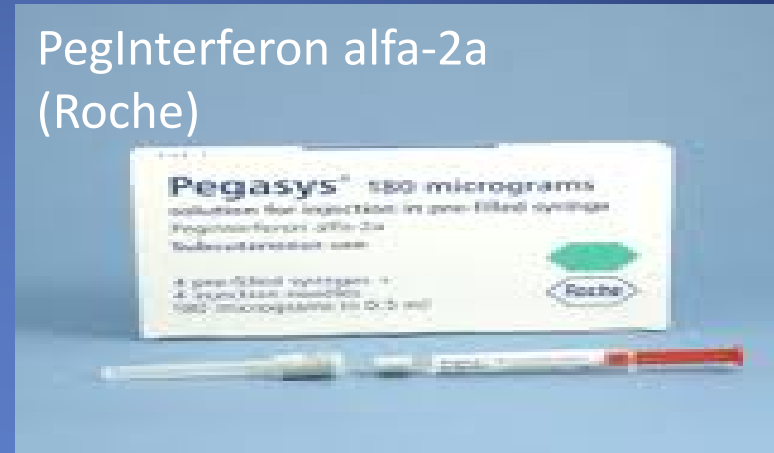
- En 2011, arrivée de la trithérapie pour le Tx contre VHC, ce qui amène également le concept TAR, soit Thérapie Alignée sur la Réponse
- 2 nouvelles molécules: Telaprevir et Boceprevir (Direct Antiviral Agent)
- Paysage est complètement changé

Traitements efficaces

Victrelis ou Victrelis Triple
(Merck)



PegInterferon alfa-2a
(Roche)



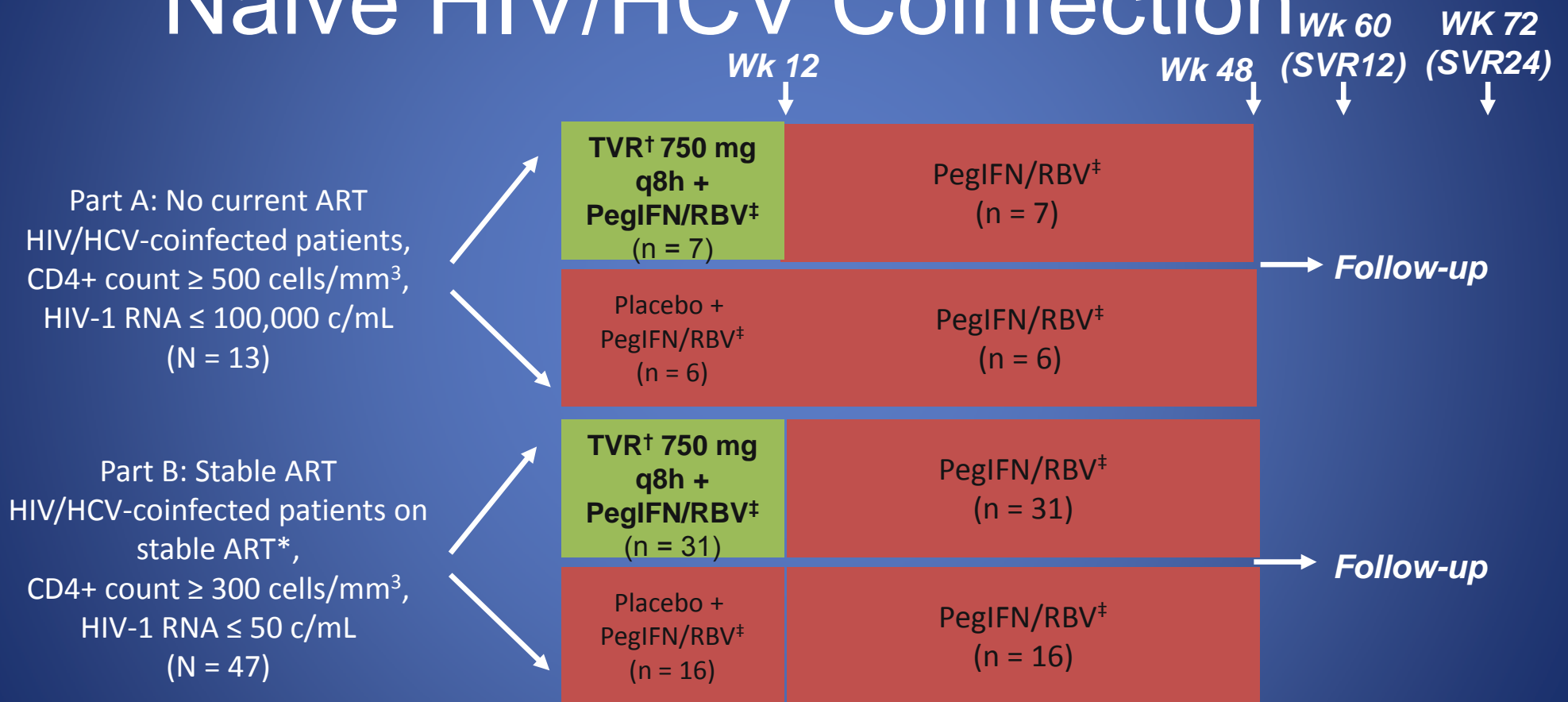
Incivek (Vertex)



PegInterferon alfa-2b
(Merck)



Study 110: Telaprevir + PegIFN/RBV in G1 HCV Therapy— Naive HIV/HCV Coinfection



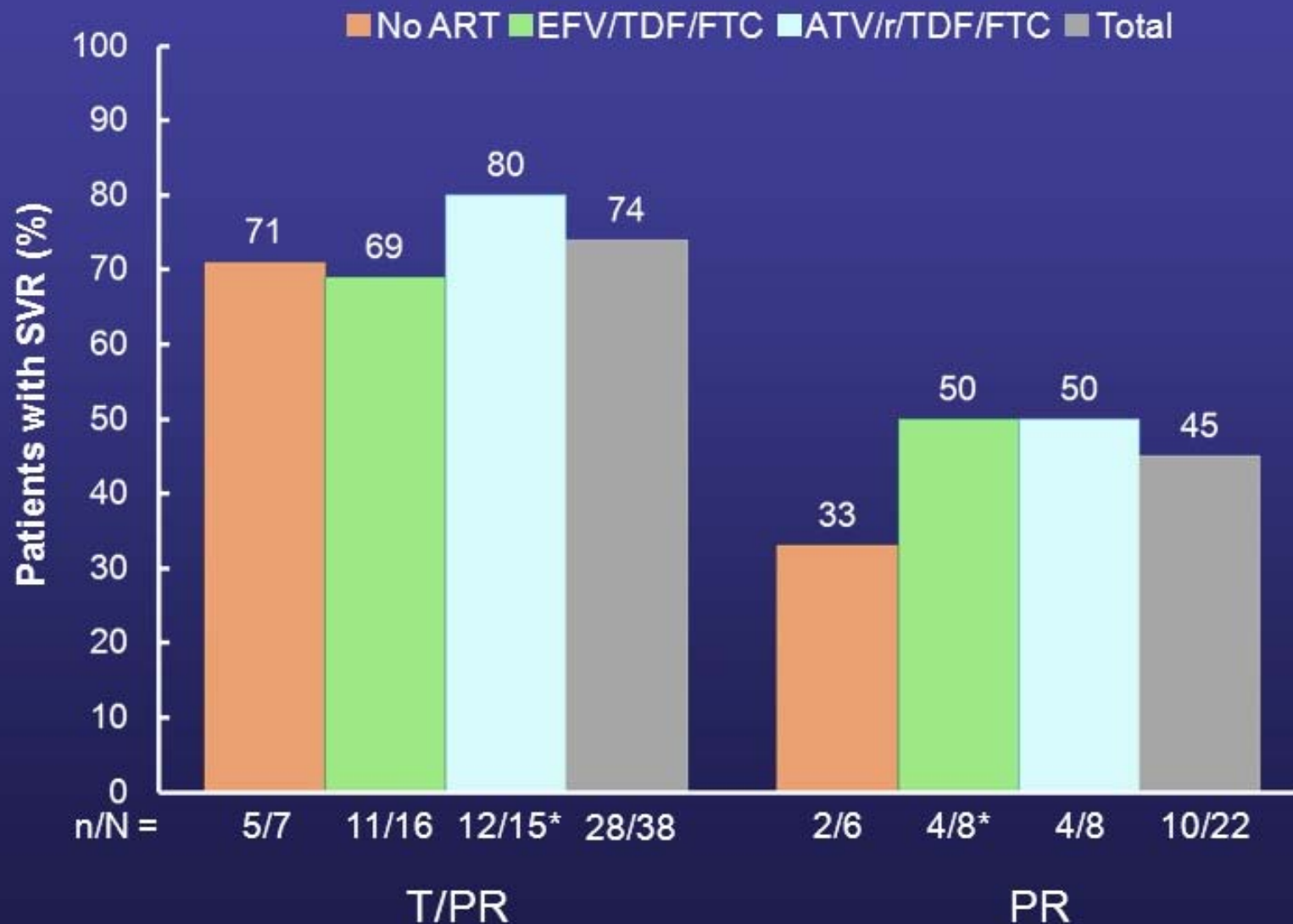
*Either EFV/TDF/FTC or ATV/RTV + TDF + (FTC or 3TC).

[†]TVR dose increased to 1125 mg q8h with EFV.

[‡]PegIFN 180 μ g/wk; RBV 800 mg/day or weight based in France and Germany (1000 mg/day if weight < 75 kg; 1200 mg/day if weight ≥ 75 kg). No response-guided therapy.

Dieterich DT, et al. CROI 2012. Abstract 46.

SVR at Post-treatment Week 24 (SVR24)

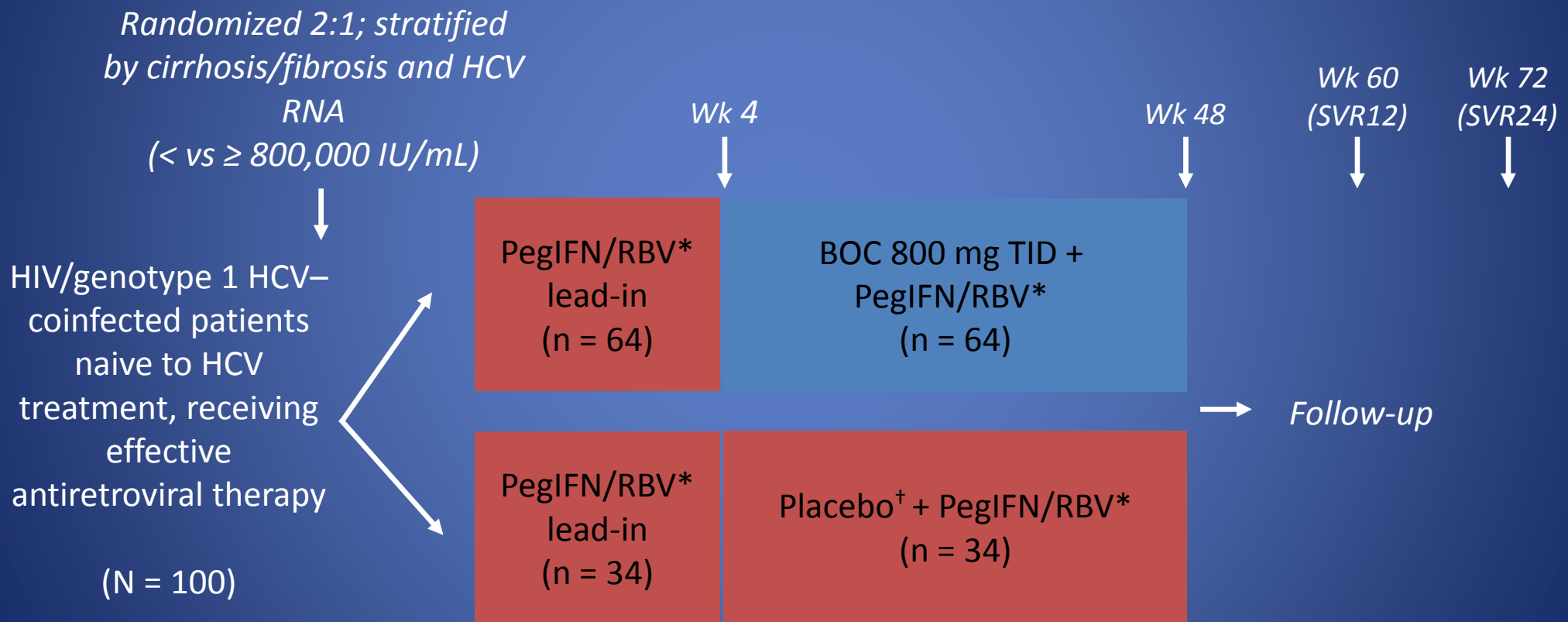


*Prior to Week 24 visit, 1 patient in this cohort was lost to follow up. SVR24 was imputed based on SVR12 for this patient.

Les effets secondaires du TVR + P/R vs P/R seul chez HIV/HCV Co-infection

- Prurit, céphalée, nausées, rash, fièvre, dépression plus fréquente pts TVR
- Plus de risque de rash léger à modéré observé dans le groupe TVRG (34%) vs placebo (23%)
 - Pas de rash sévère dans les 2 bras
- Plus d'anomalies a/n hémoglobine de grade 3 (29% vs 23%),
- Usage de «erythropoietine-stimulating agents »(8% vs 5%)
- Transfusions sanguines (11% vs 5%) c TVR vs placebo,

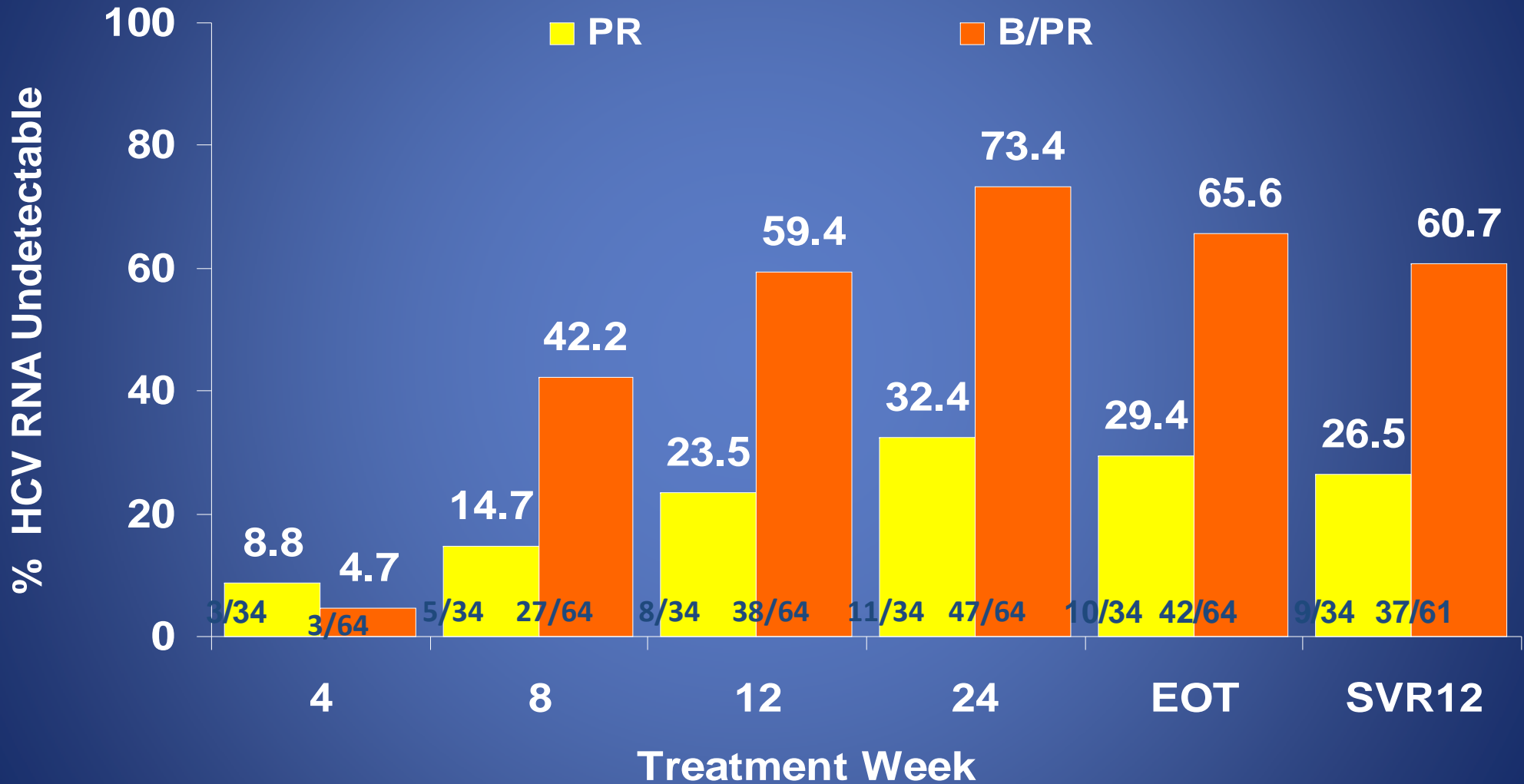
Boceprevir + PegIFN/RBV in G1 HCV Therapy–Naive HIV/HCV Coinfection



*PegIFN 1.5 μ g/kg/wk; RBV 600-1400 mg/day, according to weight, in divided twice-daily dose.

[†]Patients in placebo arm with HCV RNA \geq lower limit of quantification at Wk 24 eligible to receive open-label BOC plus pegIFN/RBV.

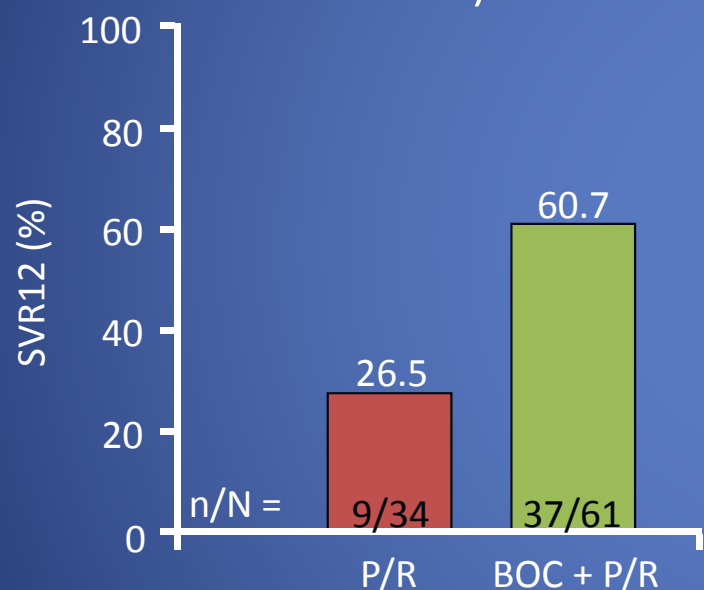
Virologic Response Over Time†



† Three patients undetectable at FW4 have not yet reached FW12 and were not included in SVR12 analysis.

Higher SVR12 Rates With BOC + P/R vs P/R Alone in HIV/HCV Coinfection

- Interim data reported (3 pts in BOC arm had not reached SVR12)



- HIV-1 RNA breakthrough observed in 7 pts
 - BOC plus P/R: n = 3 (all receiving boosted PIs)
 - Placebo plus P/R: n = 4

SVR12 by ARV Regimen, %	BOC + PegIFN/RBV (n = 61)	PegIFN/RBV (n = 34)
ATV/RTV	67	62
LPV/RTV	67	0
DRV/RTV	67	0
Other RTV-boosted PI*	57	0
Raltegravir	43	33
Other†	0	0

*SQV, FPV, TPV.

†MVC, EFV.

Les effets secondaires BOC + P/R vs P/R seul chez HIV/HCV Coinfection

- Les effets secondaires identiques:
 - Anémie, pyrexie, asthénie, diarrhée, dysgueusie, N/V, neutropénie plus fréquente bras BOCE
 - Cas d'anémie et neutropénie grade léger à modérée
- Plus de patients dans bras BOC vs placebo ont cessé étude à cause toxicité
 - BOC plus pegIFN/RBV: 20%
 - Placebo plus pegIFN/RBV: 9%

LA CO-INFECTIION..DONC

- MEILLEURE RÉPONSE 60 À 70 % chez naïf HCV et F0-F1
- Chez non cirrhotiques ..50-60%
- ARV SUGGÉRÉS
 - BOC → isentress
 - TVR → reyataz, isentress, sustiva (ajusté dose à 1125 mg TID)
 - Possibilité de garder TX idem chez les multi-expimentés.....
- TRAITEMENT RESTE DE 48SEMAINES
- Règles de futilité tx à cesser si
 - BOC= CV >100un à 12^e ou 24^e sem CV +
 - Téla =CV >1000 un à 4^e ou 12^e sem ou si ARN + 24^e sem
- SI ON TRAITE CIRRHOSE...

LA CO-INFECTION

les nouveaux traitements

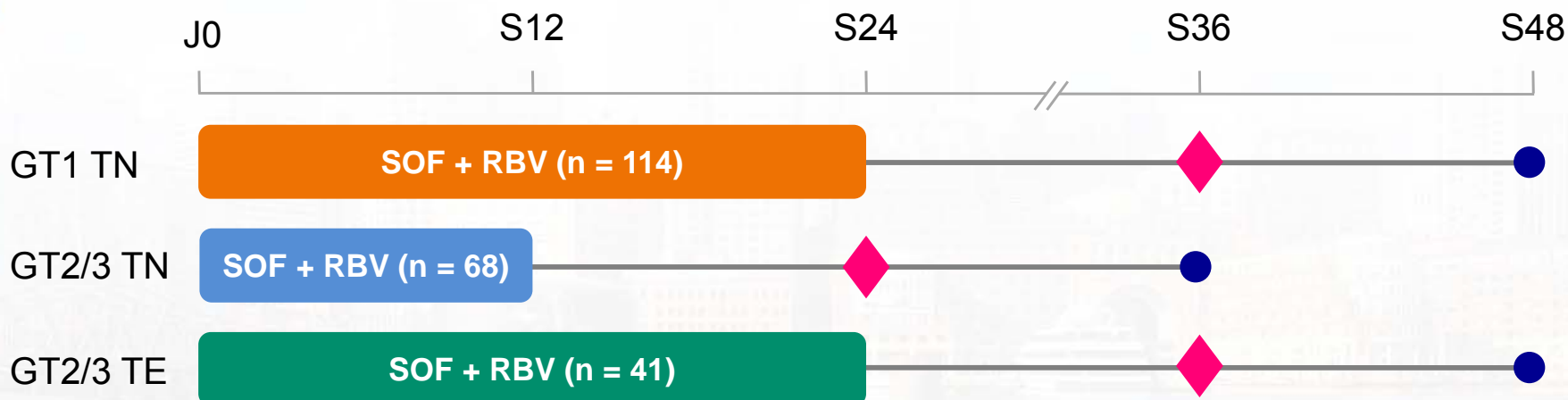
- Manque d'études chez nos co-infectés....
- L'évaluation des études pharmaco-cinétiques
- Le coût...le gouvernement va-t-il payer pour tous....
 - L'approbation de nos co-infectés
- Va t-on traiter les plus cirrhotiques
- Le traitement encore c PegInterféron..
- On en a pour 1-2 ans ..pour se faire dire..tu n'y a pas droit...
- Chez les génotypes 2-3...réponse actuelle est bonne avec PEG/RIBA

Et en janvier 2014...

- Santé Canada approuve 2 nouvelles molécules:
 - Simeprevir (combiné à P/R)
 - Sofosbuvir (combiné à la Riba seule)
- Pour l'instant, seul le Sofosbuvir a reçu l'indication pour le Tx chez co-infectés.

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

- Critère principal : RVS12

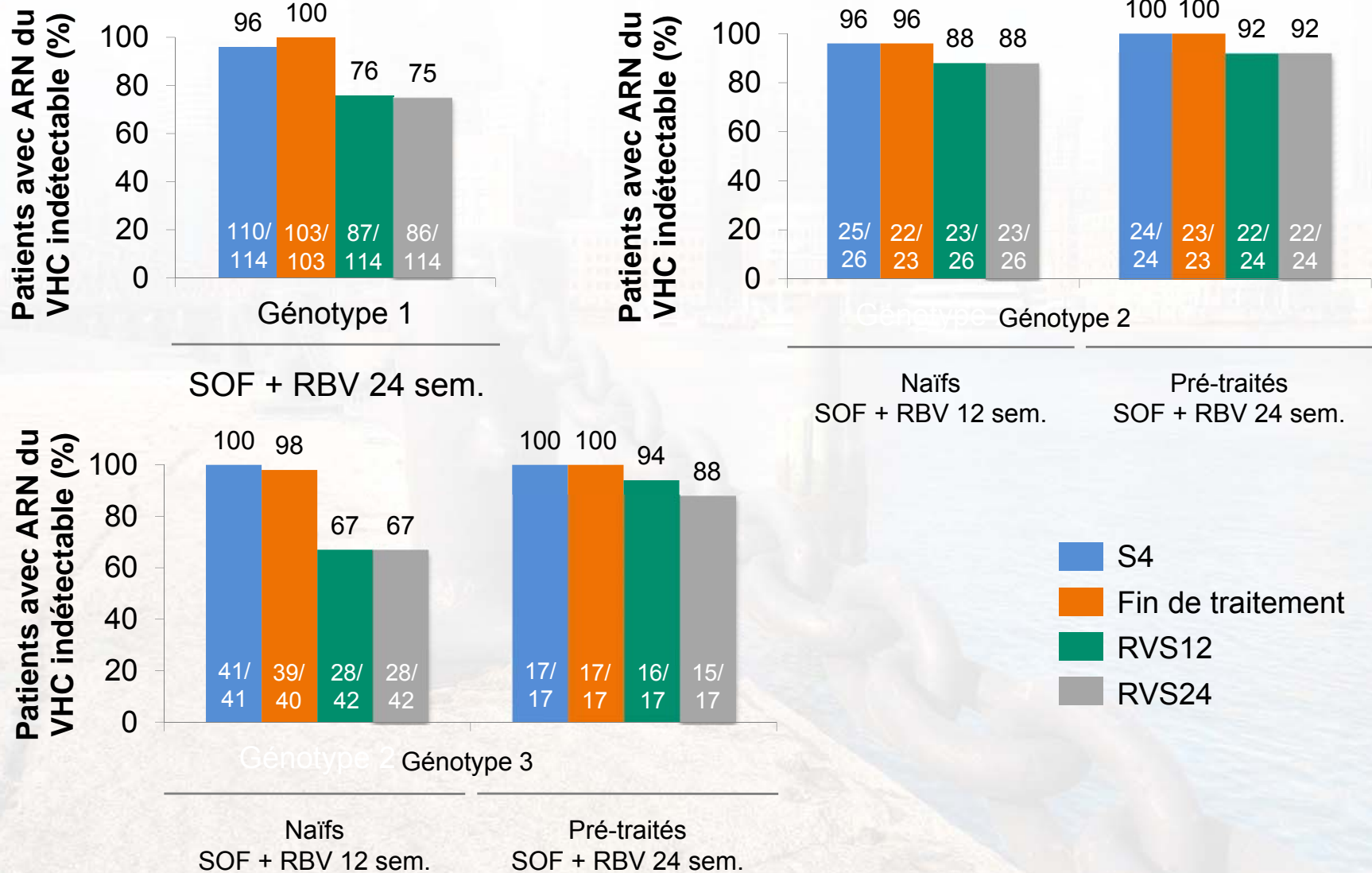


◆ SVR12
● SVR24

	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)
IL28B CC, n (%)	30 (27)	25 (37)	20 (49)
ARN du VHC, moyenne, log ₁₀ IU/ml (extrêmes)	6,6 (1,4-7,7)	6,3 (5,0-7,4)	6,5 (4,5-7,5)

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

Réponse virologique



Étude PHOTON-1 : sofosbuvir + ribavirine chez co-infectés naïfs et prétraités (3)

Conclusions :

- Échec thérapeutique principalement lié à une mauvaise compliance. Aucun variant de résistance S282T isolé
- Pas d'interaction avec les antirétroviraux et charge VIH stable – diminution des CD4 en valeur absolue (RBV)
- Bonne tolérance clinique - Profil de tolérance biologique :

N (%)	SOF + RBV	
	24 semaines (n = 155)	12 semaines (n = 68)
Tous grades ≥ 3	33 (21)	8 (12)
Hyperbilirubinémie (indirect) de grade ≥ 3	28 (18)	4 (6)
Sous atazanavir	26 (17)	4 (6)
Sans atazanavir	2 (1)	0
Élévation de la lipase de grade ≥ 3	3 (2)	0
Hémoglobine		
< 10 mg/dl	27 (17)	7 (10)
< 8,5 mg/ml	2 (1)	1 (1)

→ **Bonne efficacité thérapeutique comparable à celle observée chez les mono-infectés**

Hépatite c aigue chez les patients VIH

- VHC aigue pendant la 1^{ère} année de l'infection
- Guérison spontanée possible ($\pm 30\%$)
- Le plus souvent asymptomatique
- Dépistage doit être régulier pour être en mesure d'identifier la durée d'infection
- Certains médecins vont plutôt observer durant cette période et ne traiterons pas

Si Tx

- Peg interféron et ribavirine selon poids est recommandé. (Grade A, Level II)
- Durée de traitement selon la réponse à la 4^e semaine (RVR) sans tenir compte du génotypage
 - Pts CV négative à semaine 4 = traitement de 24^e sem
 - Pts avec CV détectable à semaine 4 = traitement de 48^e sem
 - Pts non-RVR et pas de diminution de 2 logs¹⁰ à la sem 12: traitement est arrêté

Enjeux du pt co-infecté

- Stabilité, logement social
- Installer un cadre
- Suivi
- Recouvrer sa santé
- Initier tx vs non, adapté à son quotidien
- Gestion des effets secondaires
- Financier
- Impact sur le couple
- Itss, vaccination, comorbidités
- Comprendre et adopter comportements sécuritaires pour lui et autres

- Avoir accès à des ressources adaptées
- Social et Économique pr la population car utilisent bcp services, encore plus si cirrhose etc...donc encore plus si vih aussi, peut occasionner une augmentation de l'absentéisme au travail r/a sx de la maladie, tx dispendieux
- Tant mieux si pas de tr. Santé mentale...
- Problématique supplémentaire si habite en région

Stratégies?

- Il existe diverses stratégies pour aider le pt à gérer les effets secondaires R/A Tx:
 - Dysgueusie
 - Anémie
 - Perte d'appétit
 - Prurit
- Sur le plan personnel: l'écoute, l'empathie, la flexibilité, support moral, accompagnement et beaucoup, mais beaucoup de tolérance et de compréhension

- Ne jamais oublier que ces gens vivent une expérience difficile, subissent beaucoup de stigmatisation et de rejet
- Qu'un tx contre le VHC apporte beaucoup de changements voire de bouleversements dans leur vie
- Qu'il équivaut à une chimioTx
- Qu'une fois le Tx terminé, les effets secondaires peuvent perdurer pendant plusieurs mois

Mais surtout...

- En définitive, la meilleure stratégie à adopter sera de faire la promotion du sécurisexe, d'une consommation de drogues sans partage et d'un dépistage régulier chez les populations à risque.

Merci!