



Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

CROI 2018

COMORBIDITES

Pr Dominique Salmon

Hotel Dieu, Paris

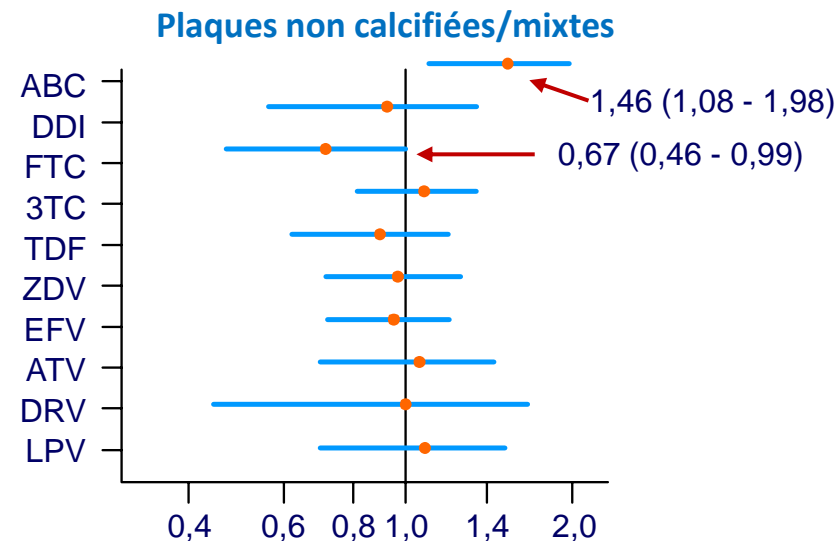
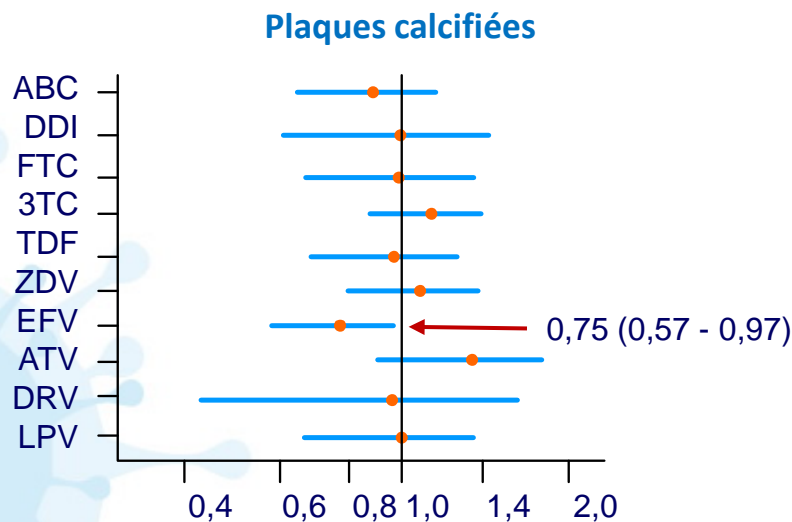
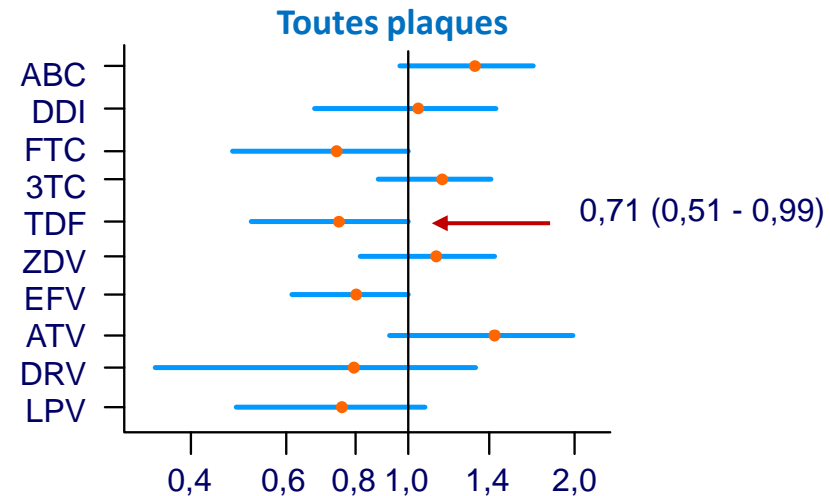
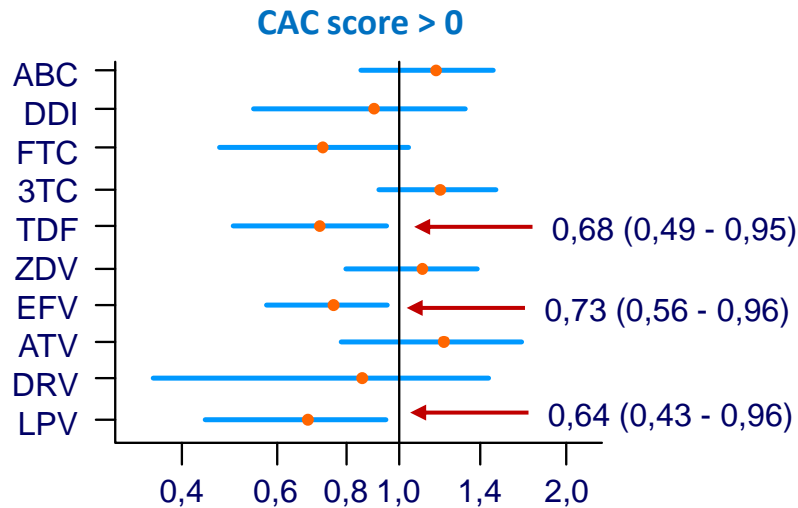
Du 4 au 7 mars 2018 - Boston, Etats-Unis

Atteinte coronarienne infra-clinique et exposition aux ARV (Swiss HIV Cohort Study) (1)

- Scanner cardiaque (mesure CAC score) et coroscanner
- 403 patients VIH \geq 45 ans, sans ATCD coronarien, traités depuis 10,8 ans
- Résultats
 - **CAC-Score > 0 : 46,7 %**
 - **Plaque coronarienne : 53,1 %**
 - **Plaque calcifiée : 37,5 %**
 - **Plaque non-calcifiée/mixte : 37,2 %**

Atteinte coronarienne infra-clinique et exposition aux ARV (Swiss HIV Cohort Study) (2)

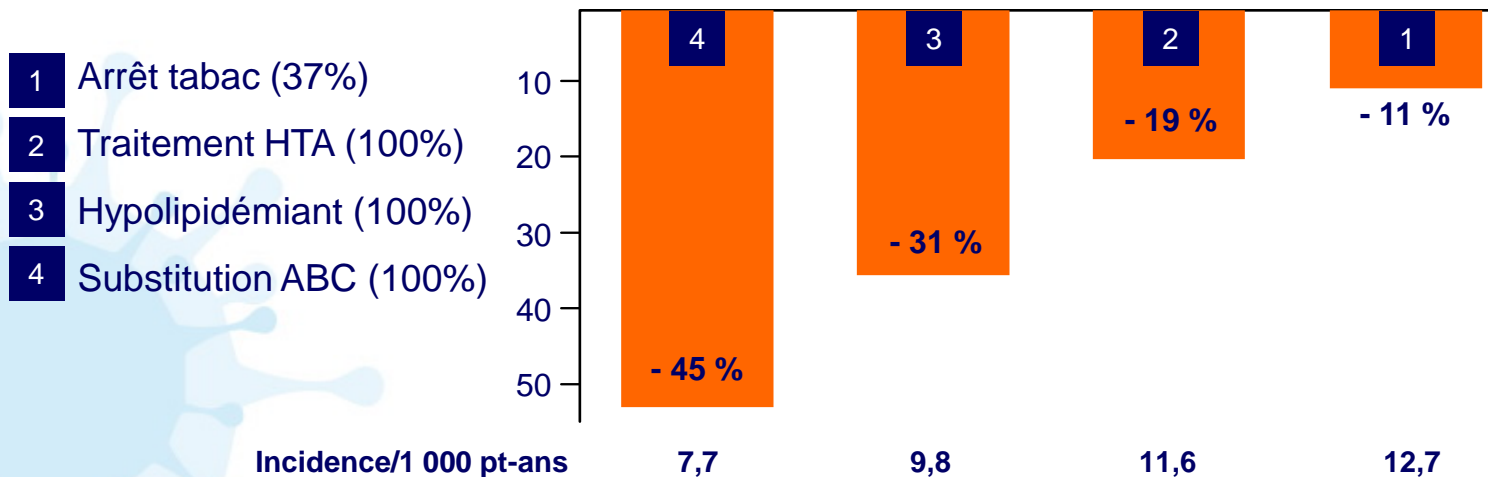
ORa (IC 95 %) pour exposition cumulée (/ 5 ans)



Réduction du risque d'IDM chez les patients VIH : comparaison de différentes stratégies

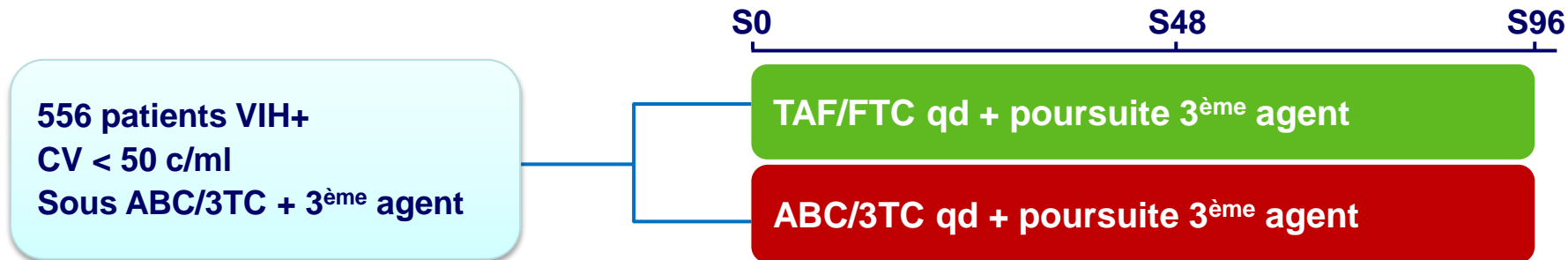
- Modélisation de l'impact de différentes interventions sur la réduction de l'incidence d'IDM à 10 ans :
- Hypothèses basées sur les données de la littérature, chez un patient :
 - homme VIH+, 50 ans, sous ABC, fumeur, avec HTA et hypercholestérolémie

Réduction de l'incidence d'IDM selon l'intervention
(incidence à 10 ans sans intervention : 14/1 000 patient-ans)

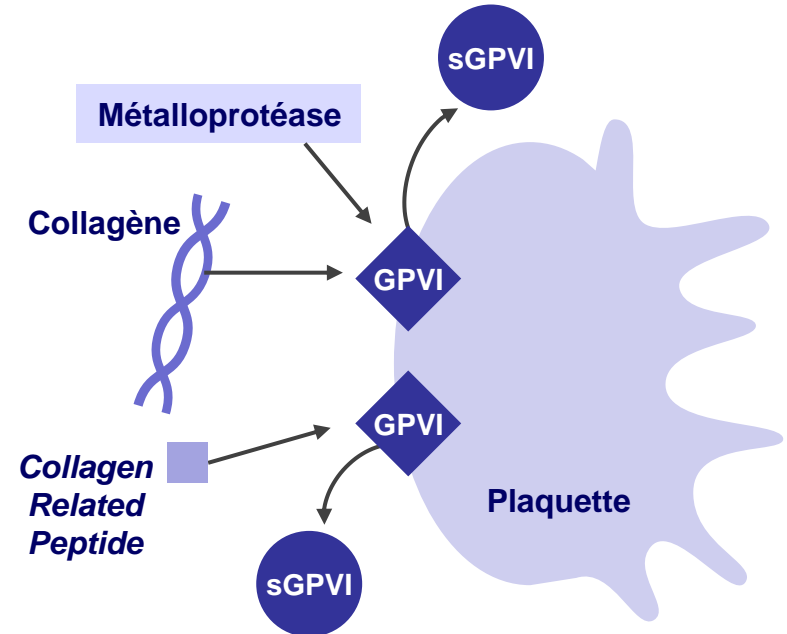


Effets sur les plaquettes du switch de ABC/3TC vers TAF/FTC (1)

- Etudes plaquettaires à partir de l'essai randomisé en double aveugle GS-US-311-1717 (*Winston A, Lancet HIV 2018*)



- Hypothèse ?**
- Hyperréactivité plaquettaire sous ABC avec trouble de l'interaction plaquette-collagène via la GPVI, contribuer à un risque augmenté d'agrégation plaquettaire et de thrombose



Effets indésirables centraux de dolutégravir

- Sur 861 patients ayant débuté le DTG, 155 (18 %) ont présenté une dépression et 55 (6,4 %) un autre désordre psychiatrique
- **Raisons d'arrêt de DTG** (n = 54 patients)
 - céphalées (13 %)
 - dépression (18,5 %)
 - anxiété/nervosité (25,9 %)
 - problèmes de concentration (27,8 %)
 - paresthésie (33,3 %)
 - vertiges (51,9 %)
 - insomnie (74,1 %)

Facteurs de risque de survenue d'EI neuropsychiatriques entraînant l'arrêt du DTG

	HRa	IC 95 %	p
Femme vs homme	2,31	1,12 - 4,74	0,03
Age > 60 ans vs plus jeune	2,14	1,10 - 4,18	0,025
Dépression vs absence	1,00	0,54 - 1,88	0,952
Autre désordre psychiatrique vs absence	0,93	0,29 - 3,00	0,896

Pas de lien avec la concentration de dolutégravir

Switch TDF vers TAF chez des patients avec DMO basse : intérêt de l'ajout d'un bisphosphonate ?

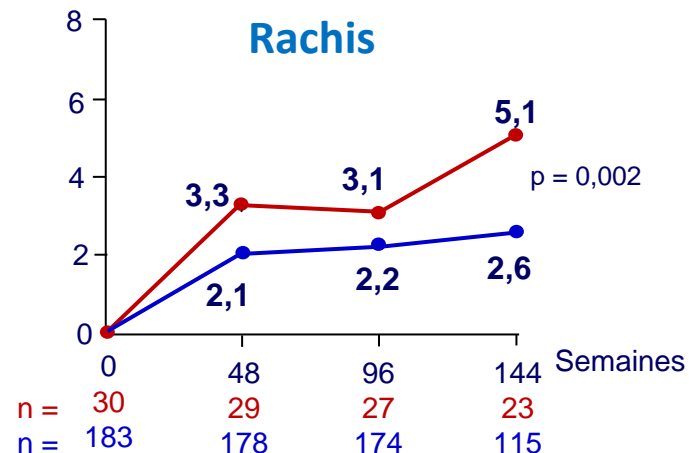
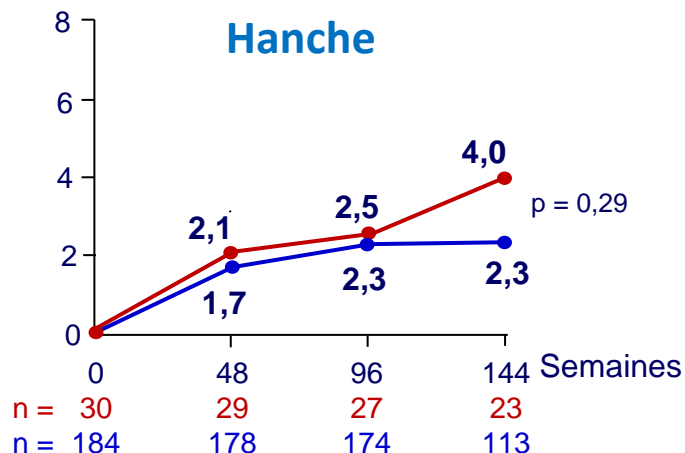
- 214 patients avec ostéopénie ont changé le ténofovir pour le TAF
- Suivis sur 3 ans
- 30 patients ont reçu un bisphosphonate (BP)
- Suivi de la densité minérale osseuse après switch de TDF vers TAF

Caractéristiques initiales (J0 du switch TDF vers TAF)

	Patients avec bisphosphonate (n = 30)	Patients sans bisphosphonate (n = 184)
Age, médiane	50 ans	45 ans
Sexe féminin	33 %	12 %
Ostéoporose (T-score \leq -2,5)	47 %	31 %

Switch TDF vers TAF chez des patients avec DMO basse : intérêt de l'ajout d'un bisphosphonate ? (2)

Évolution médiane de la DMO (%)



- **T-score** : évolution plus favorable sous biphosphonate au niveau du rachis (BP vs non BP) :
 - T-score hanche : + 0,26 vs + 0,24 (p = 0,58)
 - T-score rachis : + 0,43 vs + 0,25 (p = 0,01)
- **Limites** : faible effectif des patients sous BP, non randomisation, durée variable d'exposition à BP, différence de prise de Ca/Vit D
- **Conclusion** : effet additif du BP seulement observé au niveau du rachis

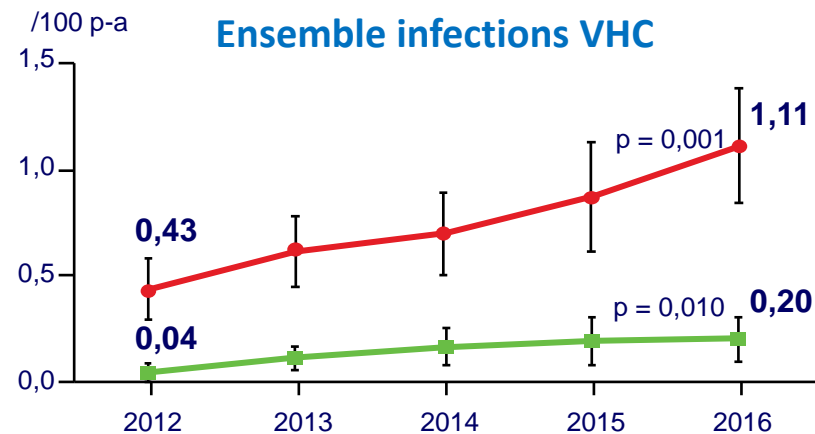
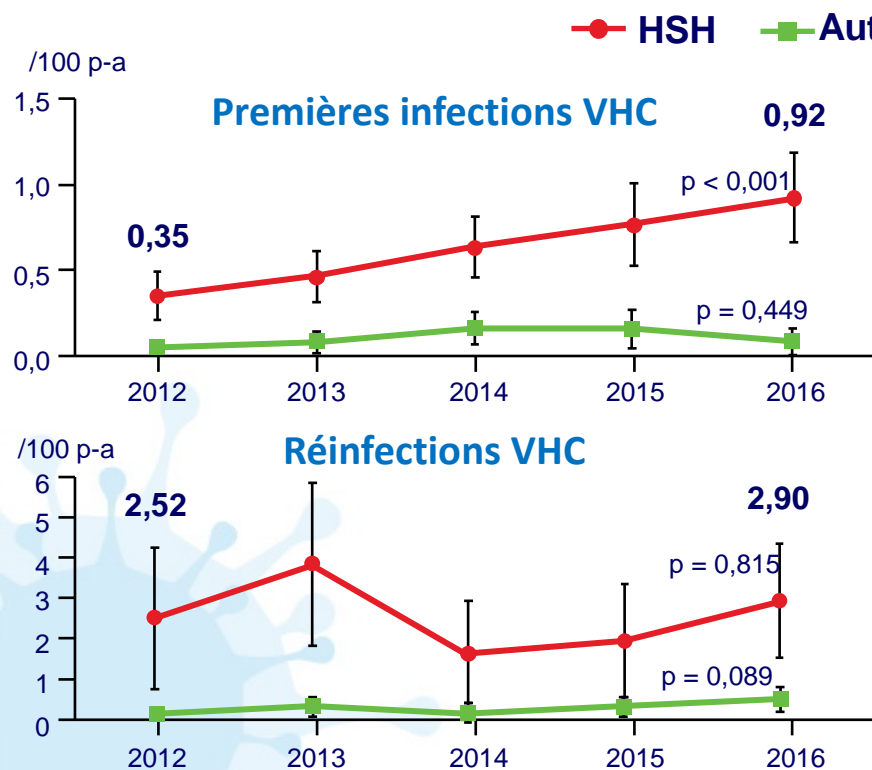
Comorbidités

Co-infection VHB ou VHC



L'incidence de l'infection VHC chez les HSH VIH continue d'augmenter

- Cohorte française Nadis (Dat'AIDS), patients porteurs du VIH, avec suivi VHC régulier entre 2012 et 2016
- 21.519 patients sans hépatite C
- 3.406 patients avec infection VHC guérie

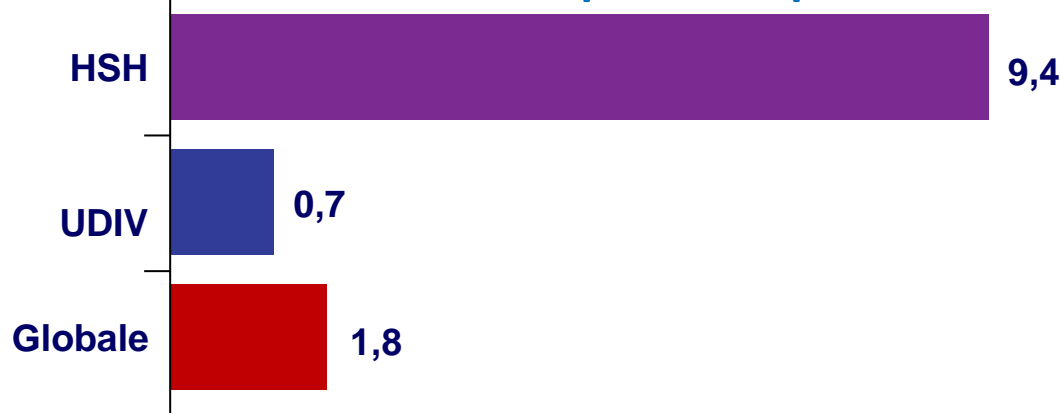


- **Conclusion :** ↗ régulière de l'incidence de l'infection VHC chez HSH VIH ; incidence ré-infection > primo-infection : poursuite pratiques à risque après guérison VHC nécessitant interventions comportementales

Incidence de la réinfection VHC chez les HSH à l'ère des antiviraux directs (2)

- Etude prospective en Allemagne (9 centres)
- Patients VHC + et guéris post traitement anti-VHC actif à partir de 2014
- **Définition de la réinfection** : ARN-VHC détectable après l'obtention d'une guérison
- **Population** : 2 074 patients VHC+ (mono et co-infectés VIH) ayant obtenu une guérison
Survenue de 41 réinfections. Délai moyen : 18 mois

Incidence de réinfection VHC pour 100 patient-années



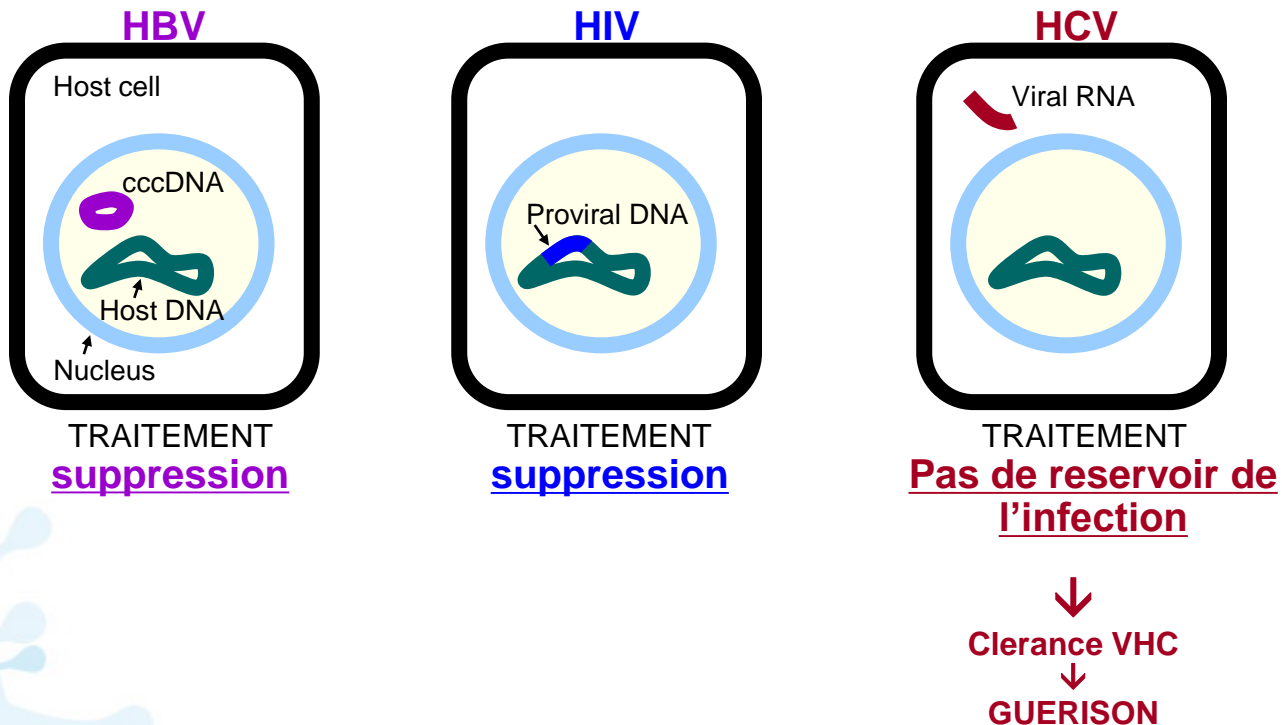
- **Conclusion** : les HSH VIH sont à haut risque de réinfection par le VHC. L'incidence de la réinfection chez les HSH VIH n'a pas diminué, voire a augmenté, par rapport à l'ère du traitement à base d'IFN et ribavirine

Comparaison de l'infection VHC chez les HSH VIH et les HSH utilisateurs de PrEP

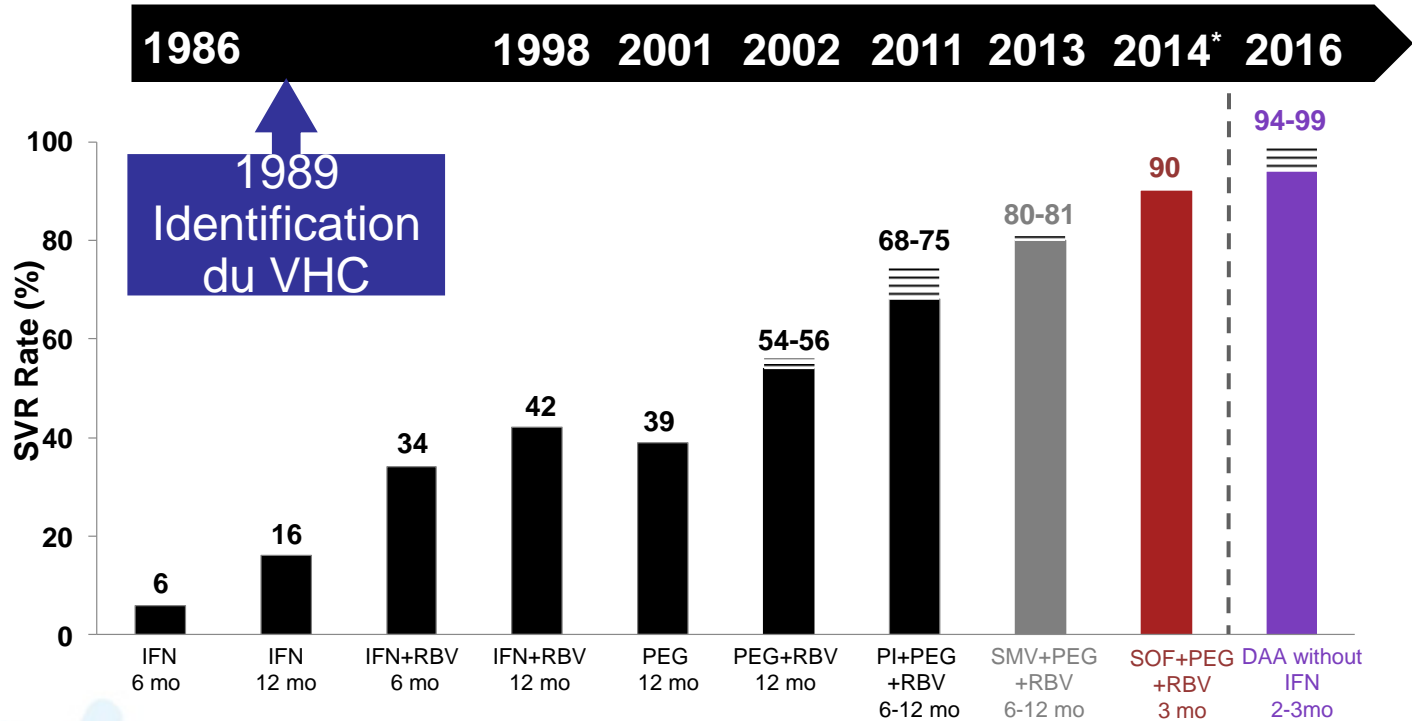
- Cohorte Nadis (Dat'AIDS)
- **10 537 HSH VIH**
 - 98,4% sous ARV, CV < 50 c/ml : 89,7 %
 - Ac VHC+ : 6,4 %
 - Parmi VHC nég en 2016 : 42 infections VHC aiguë
 - Parmi VHC guéris en 2016 : 15 réinfections
 - **Au total** : incidence VHC aiguë chez les HSH VIH en 2016 = **1,23/100 patient-années**
- **930 HSH sous PrEP**
 - Suivi VHC chez 916 personnes entre janvier 2016 et mai 2017
 - 10 VHC aiguë et 2 réinfections
 - **Au total** : incidence VHC aiguë chez les HSH sous PrEP en 2016 = **1,24/100 patient-années**
- **Conclusion** : l'incidence toutes les infections VHC aiguës est similaire entre les HSH VIH et ceux sous PrEP. Ceci suggère des pratiques à risque similaires dans les 2 populations

A l'inverse d'autres infections chroniques, le VHC peut être éradiqué

- Le virus C reste dans la cytoplasme alors que le VIH et le VHB sont intégrés dans le noyau



Taux de guérison avec les antiviraux directs contre le VHC



*Year of data presentation at EASL 2014 and publication in *NEJM*
 Adapted from Strader LB, et al. *Hepatology* 2004; 39: 1171. INCIVEK [PI]. Cambridge, MA: Vertex Pharmaceuticals; 2013.
 VICTRELIS [PI]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co; 2014. Jacobson I, et al. EASL 2013. Amsterdam. The Netherlands.
 Poster #1425. Manns M, et al. EASL 2013. Amsterdam. The Netherlands. Oral #1413. Lawitz E, et al. APASL 2013.
 Singapore. Oral #LB-02; Afdhal N, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 1889-98; Kowdley K, et al. *N Engl J Med* 2014; 370: 1879-88.



...de la CROI 2018

Médicaments anti VHC ayant l'AMM en Europe

2014

Sofosbuvir
Pangenotypic

Daclatasvir
Gen 1, 2, 3, 4

2015

**Sofosbuvir/
Ledipasvir**
Gen 1, 4, 5, 6

**Ombitasvir/
Paritaprevir/r**
Gen 1, 4

Dasabuvir
Gen 1

2016

**Sofosbuvir/
Velpatasvir**
Pangenotypic

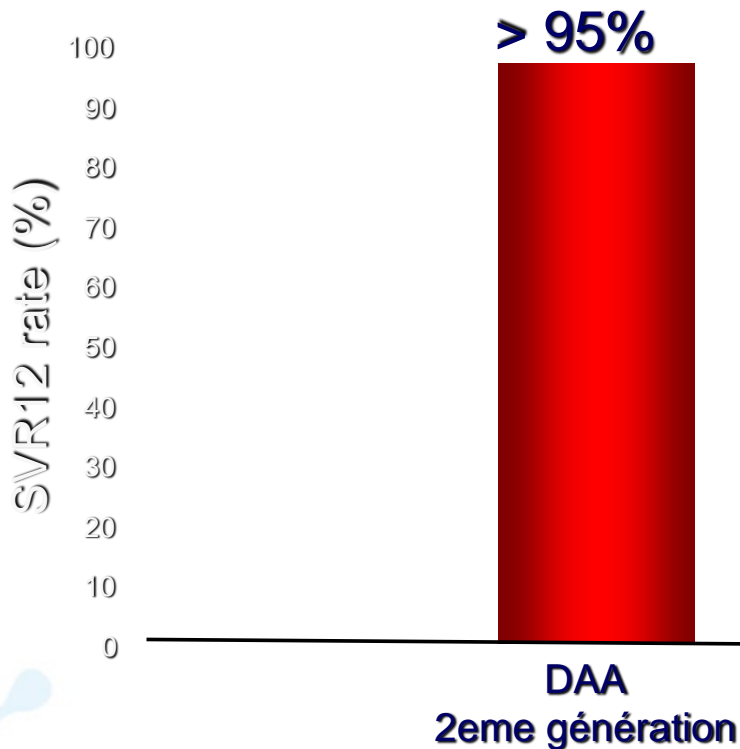
**Grazoprevir
Elbasvir**
Gen 1, 4

2017

**Glecaprevir/
Pibrentasvir**
Pangenotypic

**Sofosbuvir/
Velpatasvir/
Voxilaprevir**
Pangenotypic

Taux de guérison avec les anti VHC de 2^e génération

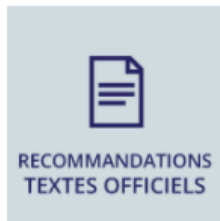


- Pangéotypique
- Y compris sur le génotype 3
- Durée de 8 à 12 semaines
- Sans ribavirine, ni interféron
- Au moins deux possibilités en cas de souches résistantes (RASs)
 - SOF/VEL/VOXI
 - G/P/SOF/RBV

Nouvelles recommandations AFEF 2018

ACCES UNIVERSEL & TRAITEMENTS SIMPLIFIES

Pour être recommandé en 2018, un traitement doit avoir les caractéristiques suivantes :



AVRIL 2018

- **Pangénotypique**
- **Une prise par jour**
- **Sans RBV**
- **Durée de traitement 8-12 semaines**
- **Peu d'interactions médicamenteuses**



Recommandations Européennes de traitement de l'hépatite C

Génotype	Régimes pangénotypiques			Régimes spécifiques de génotypes		
	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	3D
Genotype 1a	Yes	Yes	No*	Yes ^a	Yes ^b	No
Genotype 1b	Yes	Yes	No*	Yes	Yes	Yes
Genotype 2	Yes	Yes	No*	No	No	No
Genotype 3	Yes ^c	Yes	Yes ^d	No	No	No
Genotype 4	Yes	Yes	No*	Yes ^a	Yes ^e	No
Genotype 5	Yes	Yes	No*	Yes ^a	No	No
Genotype 6	Yes	Yes	No*	Yes ^a	No	No

*Triple combination therapy efficacious but not useful due to the efficacy of double combination regimens.

^aTreatment-naïve patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis.

^bTreatment-naïve and treatment-experienced patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis with an HCV RNA level $\leq 800,000$ IU/mL (5.9 Log₁₀ IU/mL).

^cTreatment-naïve and treatment-experienced patients without cirrhosis.

^dTreatment-naïve and treatment-experienced patients with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis.

^eTreatment-naïve patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis with an HCV RNA level $\leq 800,000$ IU/mL (5.9 Log₁₀ IU/mL)

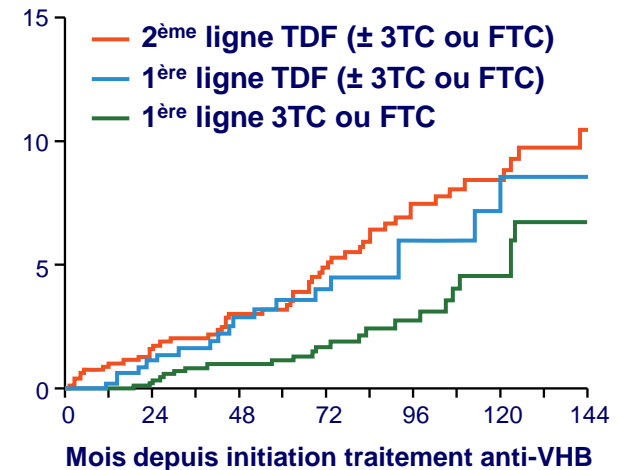
Conclusion

- **Nouvelle perspective : élimination du VHC dans le monde**
- **Traitements très puissants et simplifiés**
- **Dans l'infection par le VIH, l'accès au traitement a été rapide**
- **Les points bloquants en dehors du VIH et dans le monde**
 - Dépistage +++
 - Accès au spécialiste => Circuit simplifié
 - Accès à des génériques peu coûteux

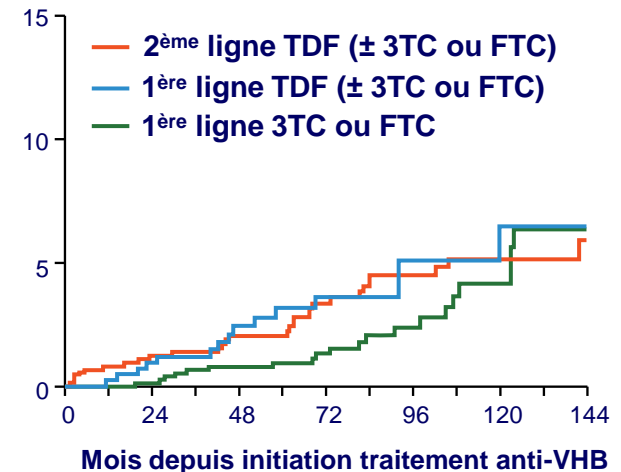
La perte de l'Ag HBs chez les patients VIH-VHB est rare: plus fréquente sous TDF

- Etude rétrospective, cohorte Dat'AIDS
- 1 419 patients VIH, co-infectés VHB (Ag HBs+) débutant un traitement ARV actif sur VHB
- **Négativation Ag HBs : 0,7/100 patient-années**
- **Séroconversion Ac HBs+ : 0,5/100 patient-années**
- Analyse multivariée : perte Ag HBs associée à
 - Origine africaine : OR = 2,32
 - Nadir CD4 élevé (/100/mm³) : OR = 1,08
 - Introduction rapide, après le diagnostic d'un traitement anti-VHB : OR = 0,95
 - **Traitement avec TDF : OR = 3**
 - Durée traitement anti-VHB (/mois) : OR = 1,08

Délai perte Ag HBs (Kaplan-Meier)



Délai séroconversion Ac HBs+





...de la CROI 2018

Merci de votre attention !

