

AASLD 2016 :

Quelles avancées pour les malades ?



Maladies du foie : le grand Pari(s) de SOS Hépatites.

Michel DOFFOEL

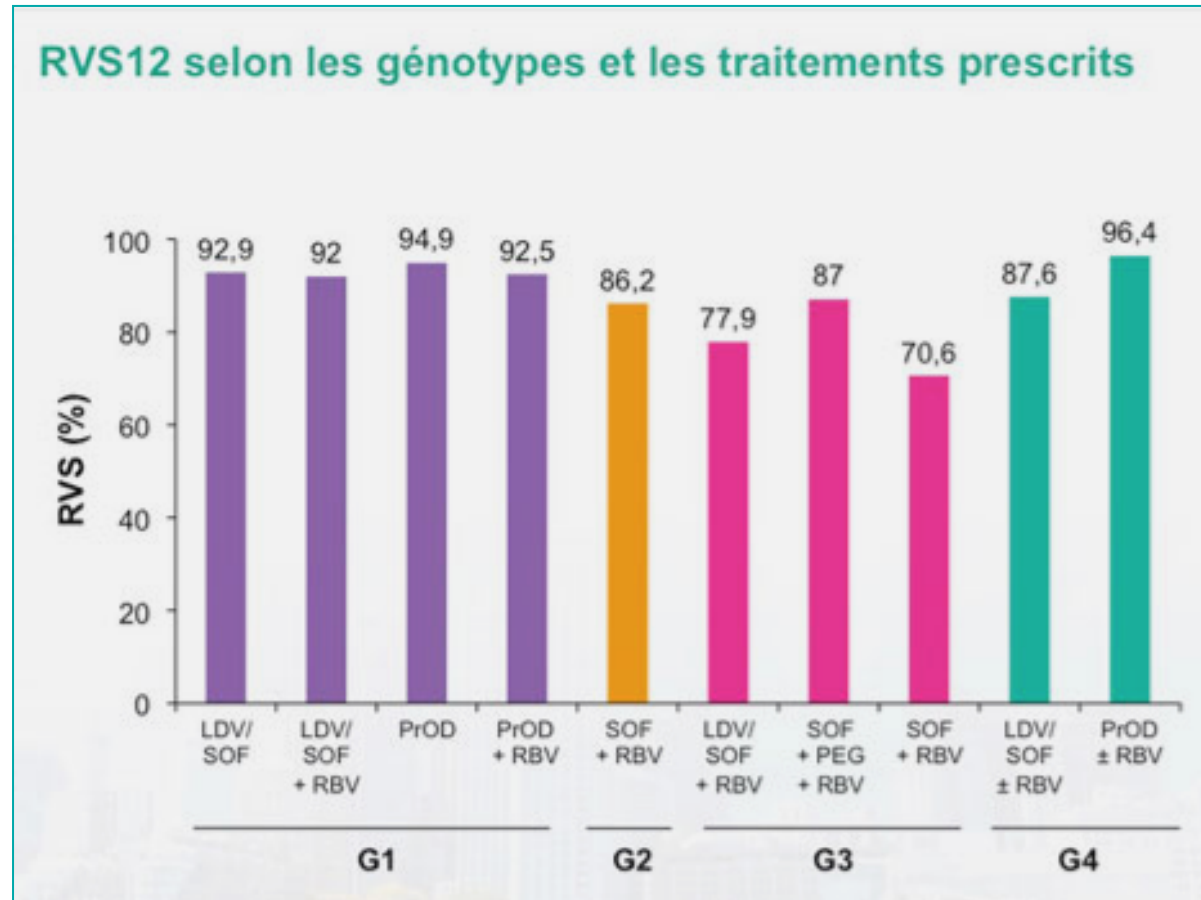
Service Expert de Lutte contre le Hépatites Virales d'Alsace (SELHVA)



Étude en "vraie vie" : efficacité de sofosbuvir (SOF), lédipasvir (LDV)/SOF ou paritaprévir/ritonavir/ ombitasvir + dasabuvir (PrOD)

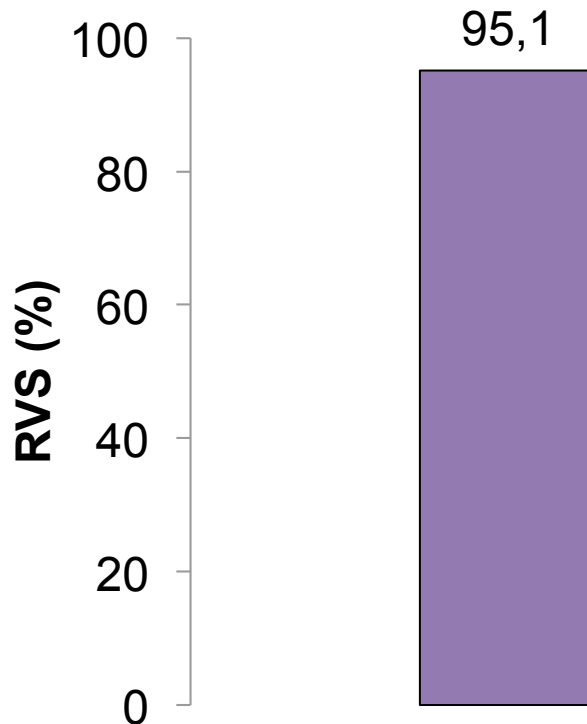
- Etude chez les vétérans américains (N = 17 847)
entre janvier 2014 et juin 2015 (18 mois)
- SOF N = 2986, LDV/SOF N = 11 327 ou
PROD N = 3174

Étude en "vraie vie" : efficacité de sofosbuvir (SOF), lédipasvir (LDV)/SOF ou paritaprévir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir (PrOD)



Étude en "vraie vie" : efficacité de sofosbuvir (SOF), lédipasvir (LDV)/SOF ou paritaprévir/ritonavir/ ombitasvir + dasabuvir (PrOD)

RVS 12 avec LDV/SOF
chez patients éligibles* (N = 1975)



8 semaines de traitement

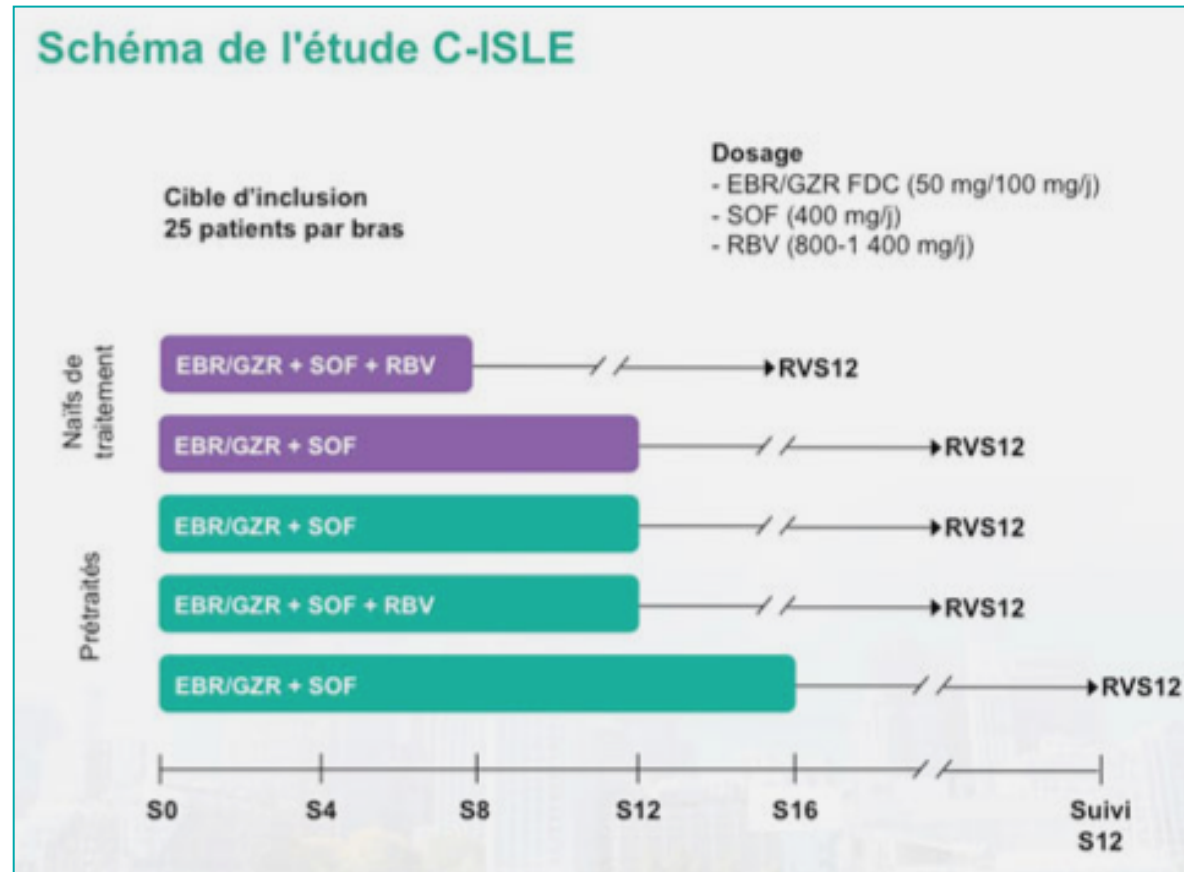
*naïfs, non cirrhotiques,
ARN-VHC < 6 MUI/mL

Ionannou GN et al., AASLD 2016, Abst. 21, actualisé

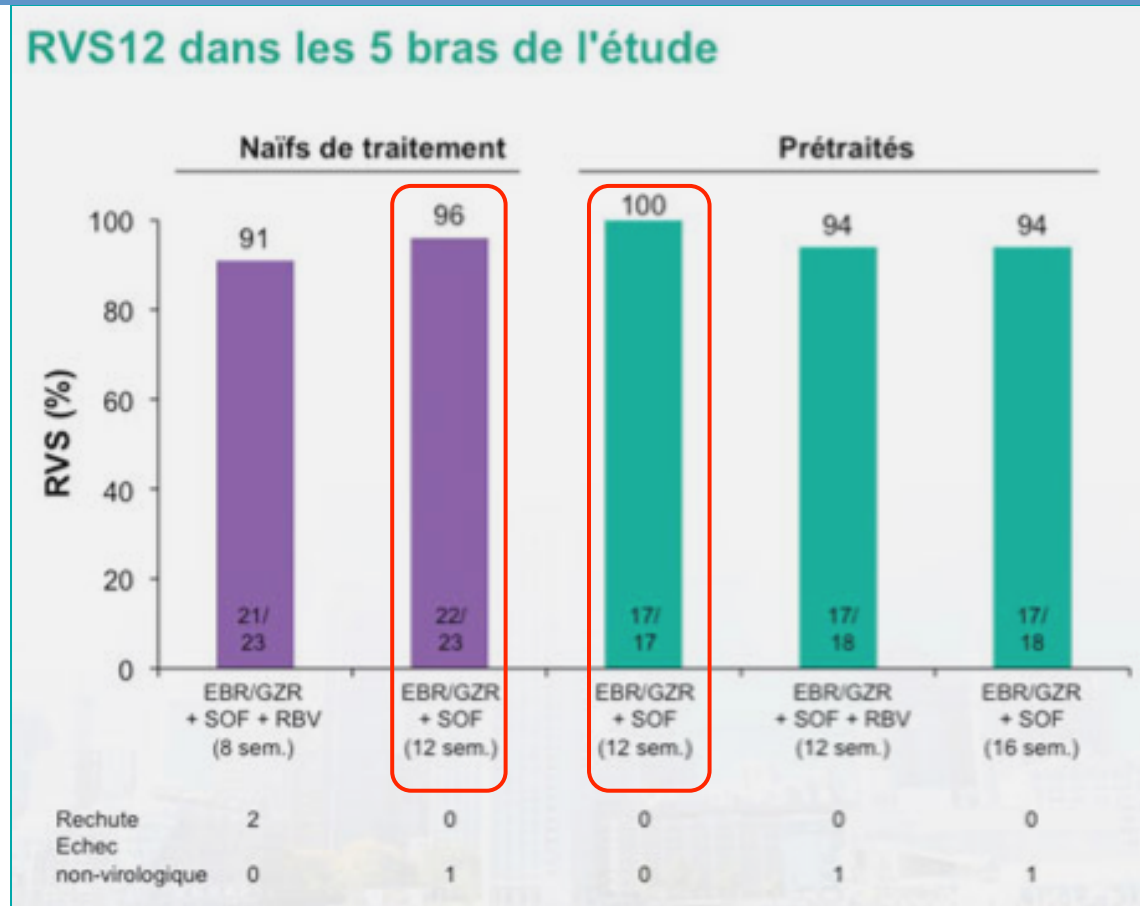
C-ISLE : association elbasvir (EBR)/gazoprevir (GZR) + sofosbuvir (SOF) chez les G3 cirrhotiques naïfs ou prétraités

- Evaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'association EBR/GZR + SOF sur une durée de 8 à 16 sem. chez 100 patients G3 avec cirrhose compensée, confirmée par PBH (16 %) ou FibroScan (84 %).
- 5 bras de traitement

C-ISLE : association elbasvir (EBR)/gazoprevir (GZR) + sofosbuvir (SOF) chez les G3 cirrhotiques naïfs ou prétraités



C-ISLE : association elbasvir (EBR)/gazoprevir (GZR) + sofosbuvir (SOF) chez les G3 cirrhotiques naïfs ou prétraités

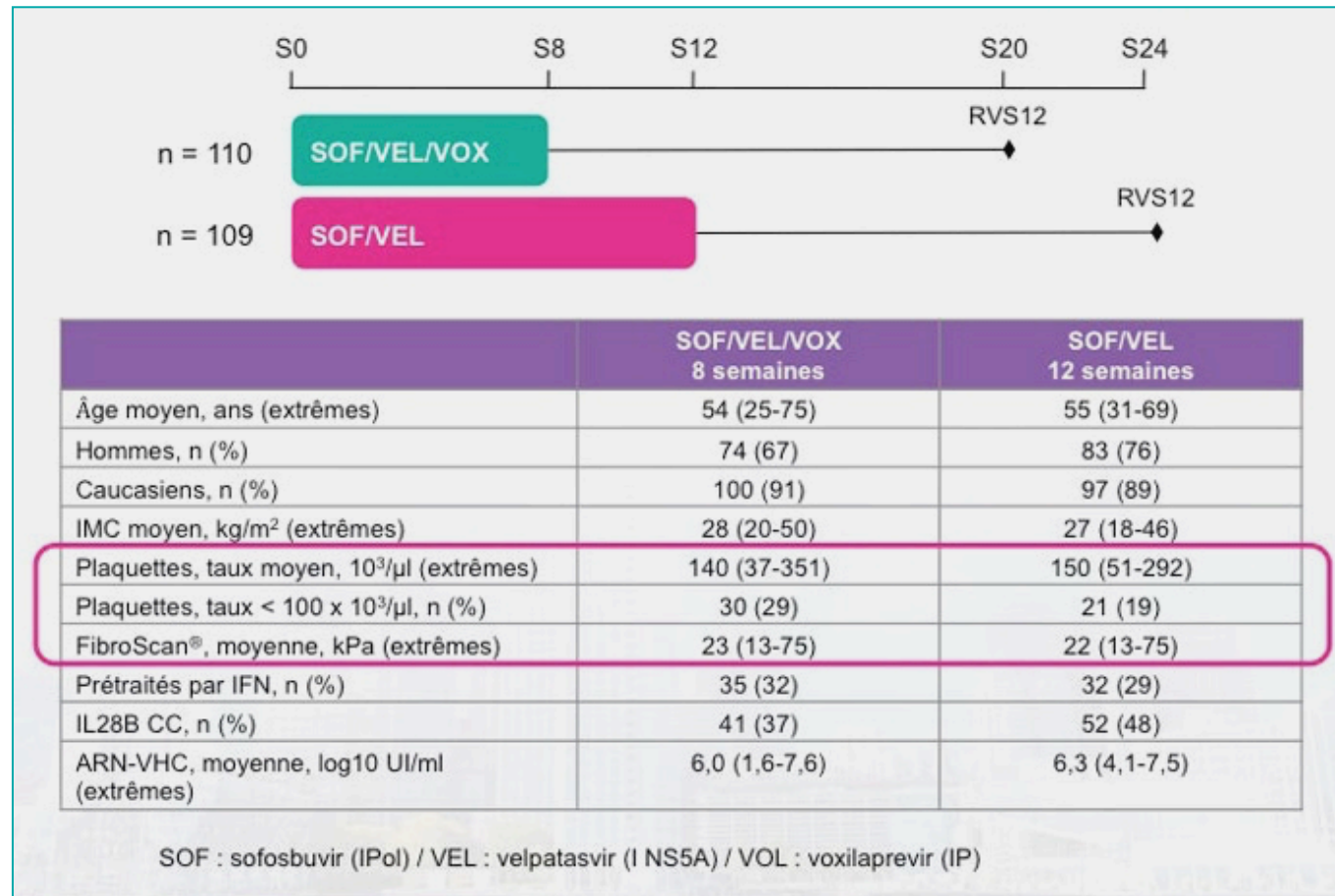


C-ISLE : association elbasvir (EBR)/gazoprevir (GZR) + sofosbuvir (SOF) chez les G3 cirrhotiques naïfs ou prétraités

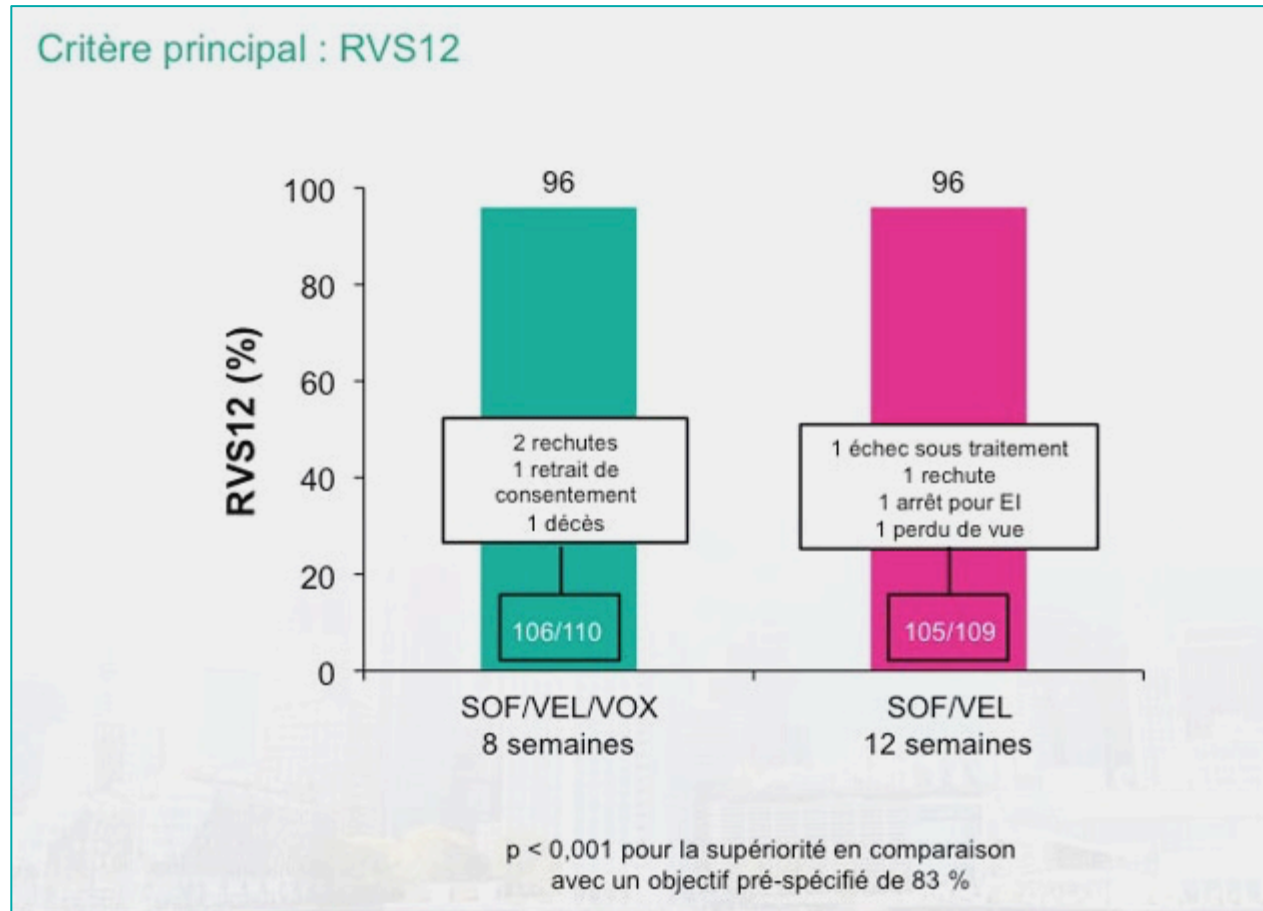
Tolérance :

- Globalement bonne
- Quelques cas de cellulite (dont 1 ayant entraîné l'arrêt du traitement)
- Anémie < 10 g/dl chez 3 patients sous RBV

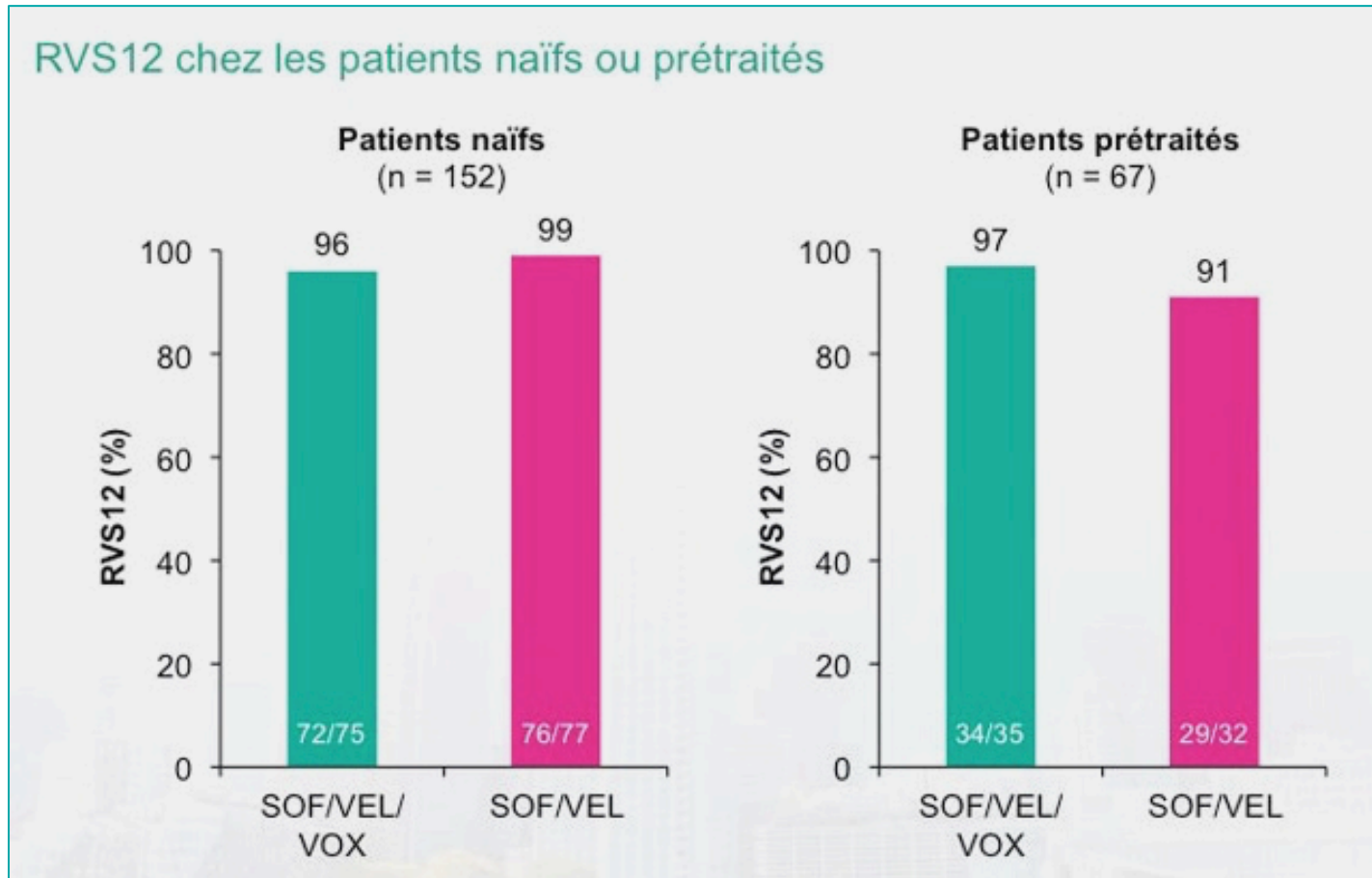
Étude POLARIS-3 : SOF/VEL/VOX 8 semaines ou SOF/VEL 12 semaines chez les patients G3 cirrhotiques (1)



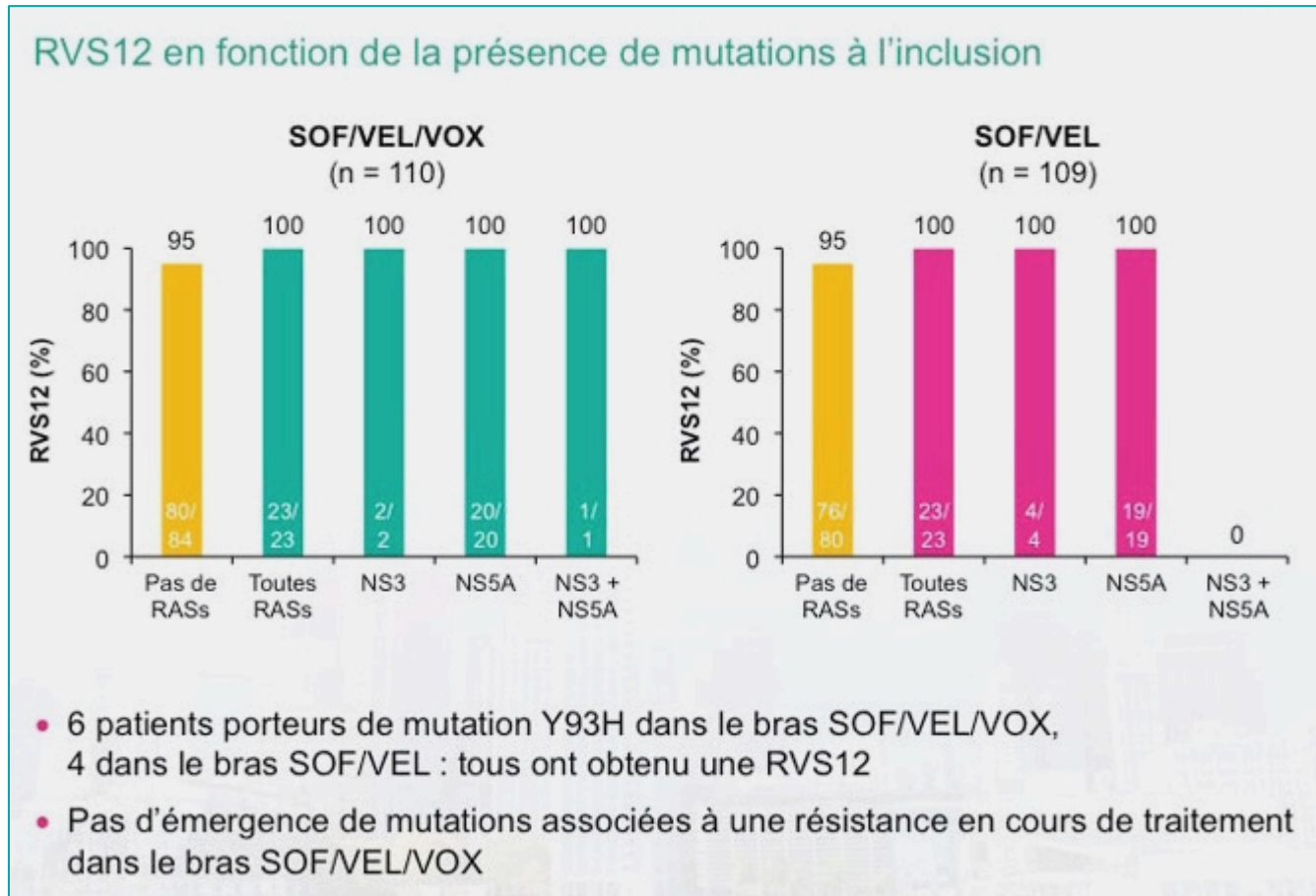
Étude POLARIS-3 : SOF/VEL/VOX 8 semaines ou SOF/VEL 12 semaines chez les patients G3 cirrhotiques (2)



Étude POLARIS-3 : SOF/VEL/VOX 8 semaines ou SOF/VEL 12 semaines chez les patients G3 cirrhotiques (3)



Étude POLARIS-3 : SOF/VEL/VOX 8 semaines ou SOF/VEL 12 semaines chez les patients G3 cirrhotiques (4)



Étude POLARIS-3 : SOF/VEL/VOX 8 semaines ou SOF/VEL 12 semaines chez les patients G3 cirrhotiques (5)

Tolérance

Patients, n (%)	SOF/VEL/VOX 8 semaines	SOF/VEL 12 semaines
Effets indésirables		
EI (tous)	83 (75)	81 (74)
EI GradeS 3-4	3 (3)	4 (4)
EI sérieux	2 (2)	3 (3)
EI sérieux en rapport avec le traitement	0	0
Arrêt de traitement pour EI	0	1 (< 1)
Décès	1 (< 1)	0
Anomalies biologiques		
Grade 3-4	14 (13)	9 (8)

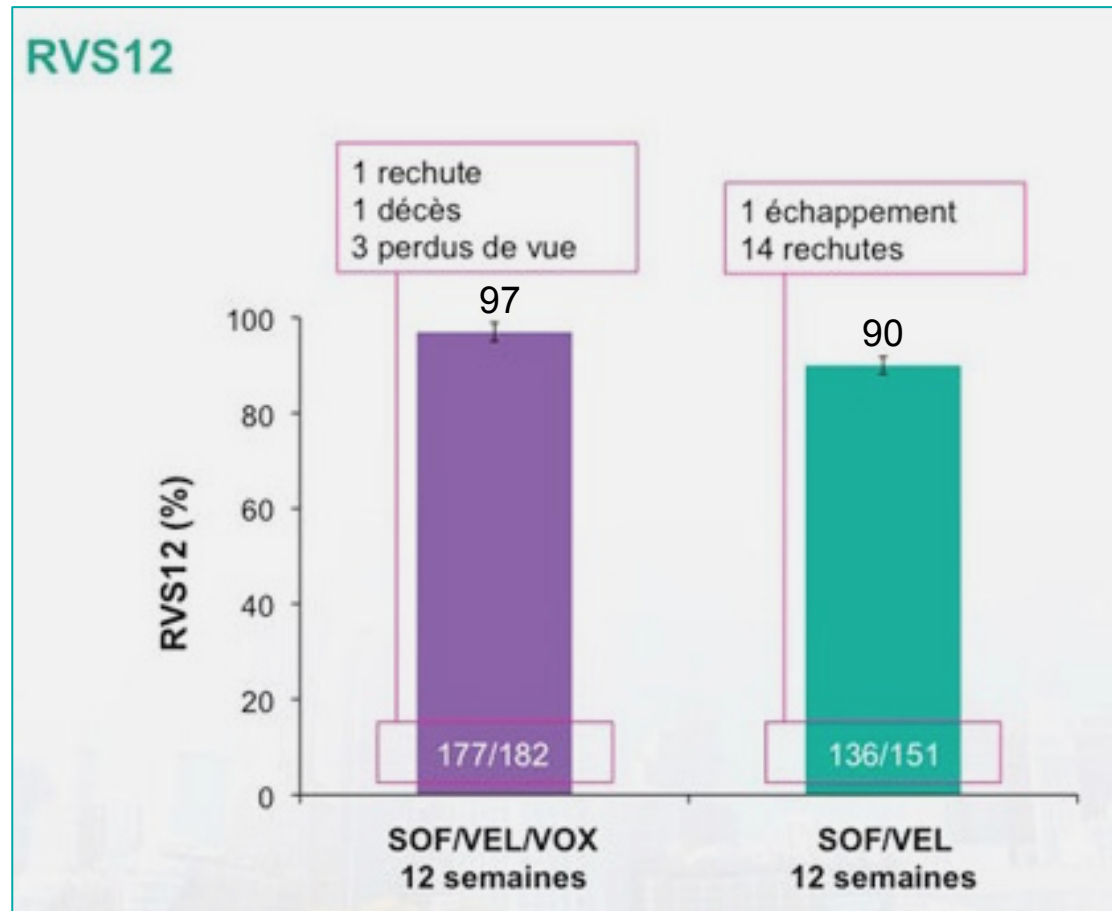
1 patient décédé à J78 post traitement pour HTA (non lié au traitement de l'étude)

- 96 % de RVS12 dans les bras SOF/VEL/VOX 8 semaines et SOF/VEL 12 semaines
- Pas d'impact délétère des mutations de résistance (y compris Y93H) sur la réponse au traitement dans les bras SOF/VEL/VOX et SOF/VEL
- Bon profil de tolérance pour les 2 bras de l'étude

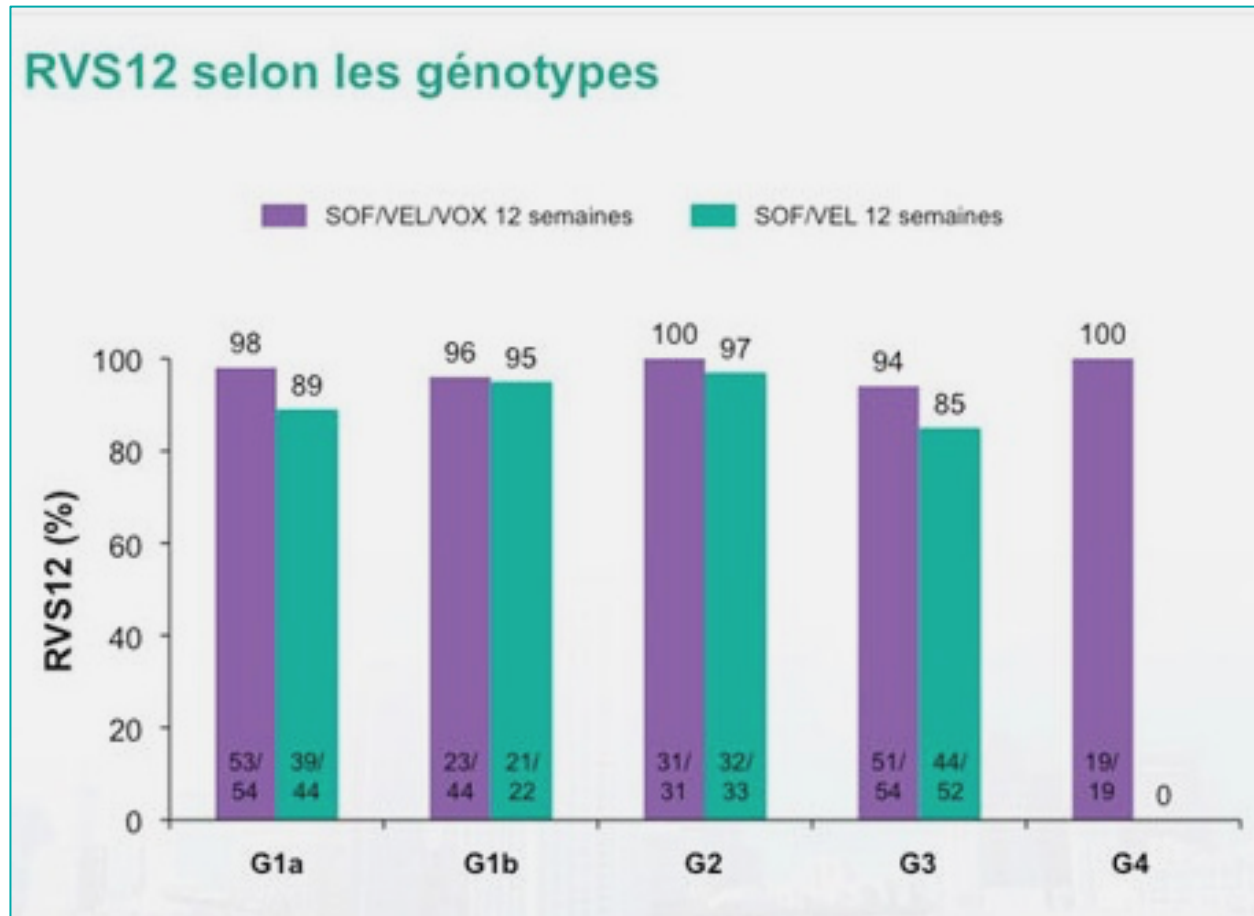
Etude POLARIS-4 : SOF/VEL/VOX ou SOF/VEL dans les G1-6 en échec d'AAD

- Etude phase III, 333 patients en échec d'AAD, n'ayant jamais reçu d'anti-NS 5 A
- Schémas thérapeutiques antérieurs les plus courants : SOF + RBV ± PEG IFN, SOF + simeprevir

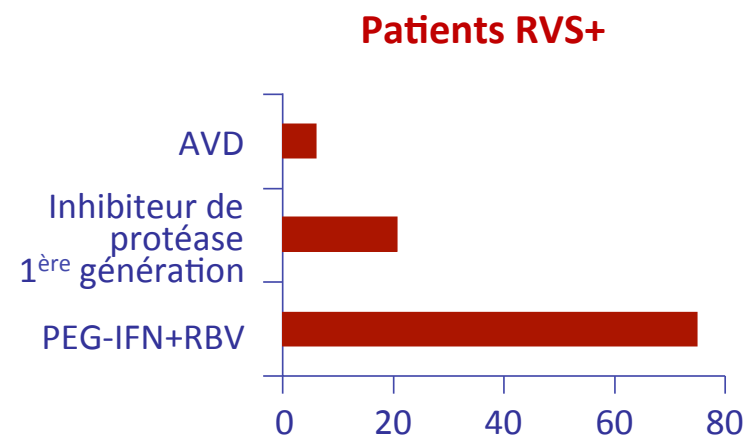
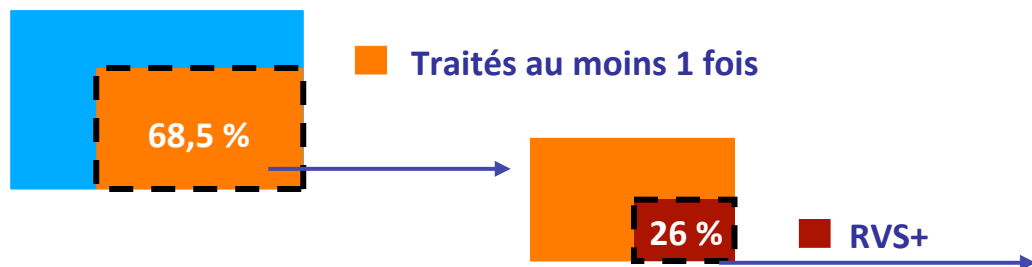
Etude POLARIS-4 : SOF/VEL/VOX ou SOF/VEL dans les G1-6 en échec d'AAD



Etude POLARIS-4 : SOF/VEL/VOX ou SOF/VEL dans les G1-6 en échec d'AAD



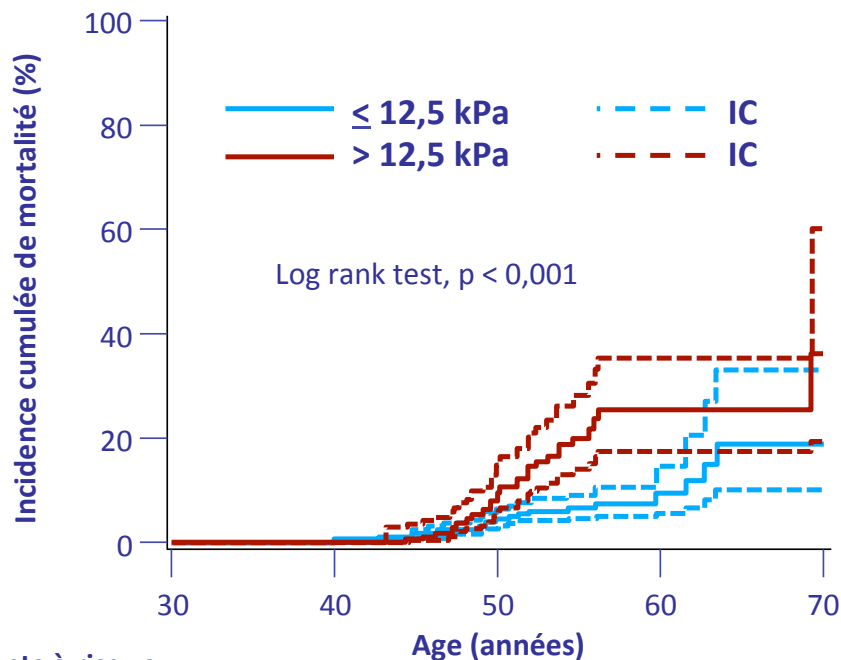
- Cohorte prospective française ANRS CO13 – HepaVIH
- Patients co-infectés VIH-VHC (date de censure 1^{er} octobre 2015)
- Patients avec au moins une mesure valide d'élasticité par FibroScan[®] (LSM)
- PCR-VHC+ au moment du 1^{er} FibroScan[®]
- Au moins une visite de suivi avant la date de censure



- Variables dépendantes du temps : LSM (seuil 12,5 kPa), CD4, VIH, RVS
- Variables à l'inclusion : sexe, alcool, usage de drogue, désordres métaboliques, stade SIDA, mode de contamination VIH, génotype VHC, AgHBs
- Modèle de COX avec entrée différée (abscisse = âge)

- 1 062 patients avec suivi médian 4,9 ans (3,2-6,1)
- 76 décès : 26 liés au foie ; 10 VIH ; 29 ni foie ni VIH ; 11 indéterminés

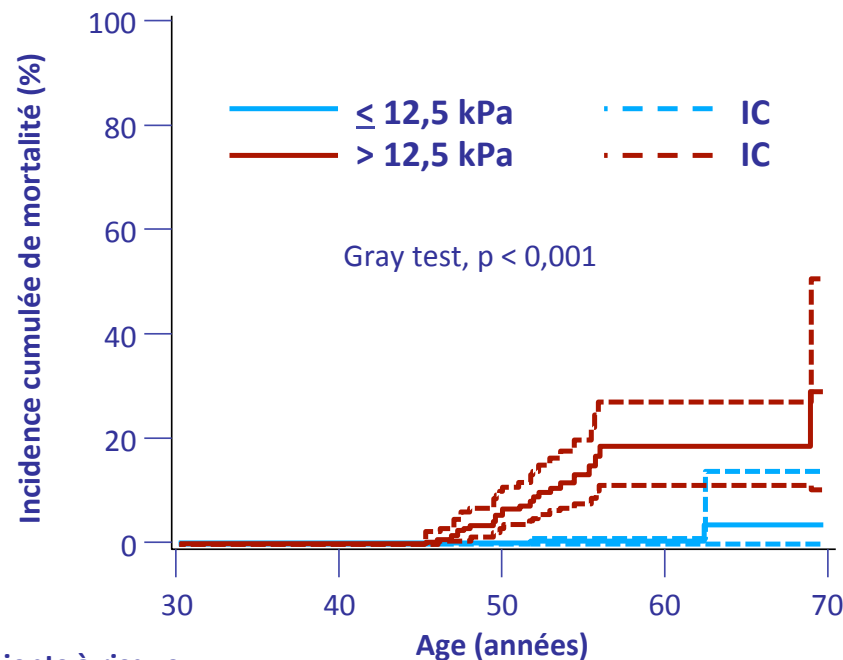
Mortalité toute cause



Patients à risque

$\leq 12,5$ kPa	828	785	431	45	3
$> 12,5$ kPa	231	231	139	23	5

Mortalité liée au foie



Patients à risque

$\leq 12,5$ kPa	828	788	431	46	5
$> 12,5$ kPa	231	231	139	24	6

Facteurs associés à la mortalité toute cause (analyse multivariée)

	HR ajusté (IC 95 %)	p
LSM (t) > 12,5 kPa	3,35 (2,06-5,45)	< 0,001
SVR (t) (ref. non traités)		
traités et RVS-	3,53 (1,23-5,47)	0,002
traités et RVS+	0,75 (0,17-3,81)	
Tabac (ref. jamais)		
consommation passée	5,69 (1,56-20,78)	0,015
consommation actuelle	3,22 (0,93-11,09)	
Antécédent de traitement par IFN + RBV	0,53 (0,32-0,90)	0,017

(t) : variable dépendante du temps

Facteurs associés à la mortalité hépatique (analyse multivariée)

	HR ajusté (IC 95 %)	p
LSM > 12,5 kPa	20,60 (5,99-70,78)	< 0,001
Désordres métaboliques*	3,91 (1,12-13,66)	0,033
Antécédent de traitement par IFN+RBV	0,31 (0,12-0,85)	0,022
CD4 (/50 c/mm ³)	0,90 (0,82-1,00)	0,065

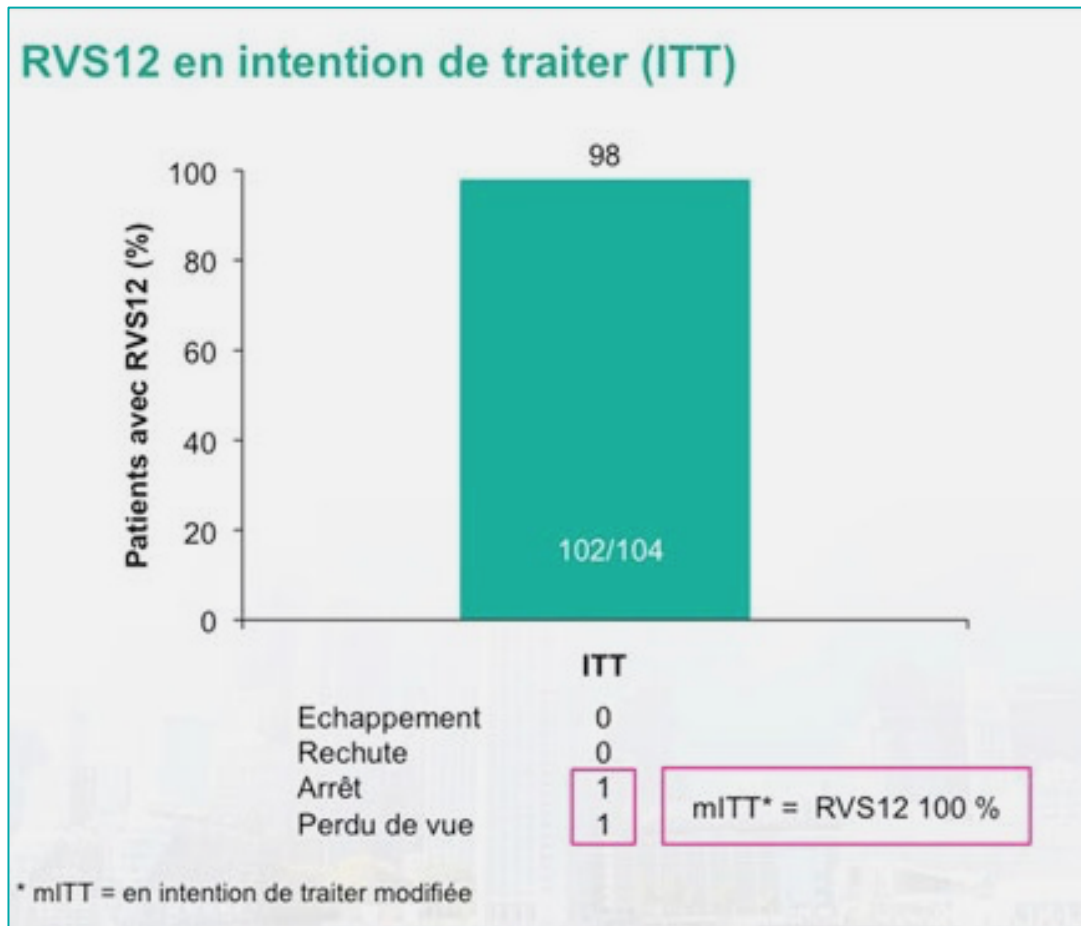
* Diabète, insulino-résistance, syndrome métabolique, lipodystrophie

- Ajustée sur âge, sexe, alcool
- Pas d'ajustement sur SVR → pas de décès hépatique chez patients RVS+
- ➔ Nécessité d'une surveillance chez les patients ayant eu une élasticité > 12,5 kPa à un moment donné du suivi même en cas de guérison du VHC
- ➔ Rôle délétère du tabac (mortalité toute cause) et des désordres métaboliques (mortalité hépatique)

Glecaprevir (GLE)/pibrentasvir (PIB) chez les insuffisants rénaux G1-6 (étude Expédition-IV)

- Combinaison pangénotypique sans élimination rénale significative
- 104 patients avec DFG < 30 mL/mn/1,73 m²
- 42 % pré-traités (IFN ou SOF)
- 19 % avec cirrhose compensée

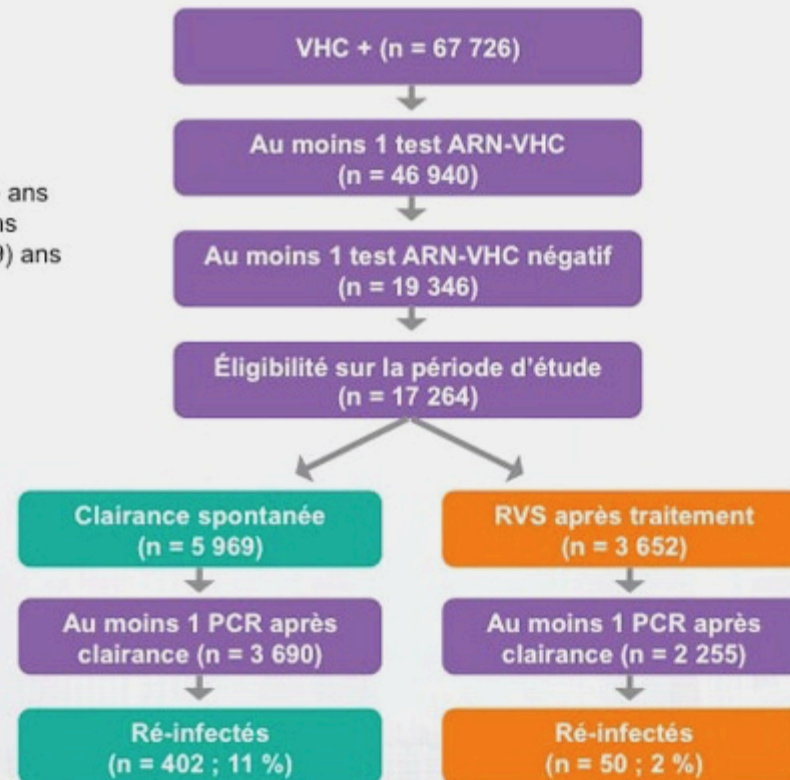
Glecaprevir (GLE)/pibrentasvir (PIB) chez les insuffisants rénaux G1-6 (étude Expédition-IV)



Cohorte BC-HTC : ré-infection par le VHC (1)

Sélection des participants à l'étude

Temps de suivi médian :
Cohorte totale : 5,4 (IQR : 2,9-8,7) ans
Ré-infectés : 3,0 (IQR : 1,5-5,4) ans
Non ré-infectés : 5,7 (IQR : 3,1-8,9) ans



Cohorte BC-HTC : ré-infection par le VHC (2)

Taux de ré-infection et facteurs associés : totalité de la population et UDI

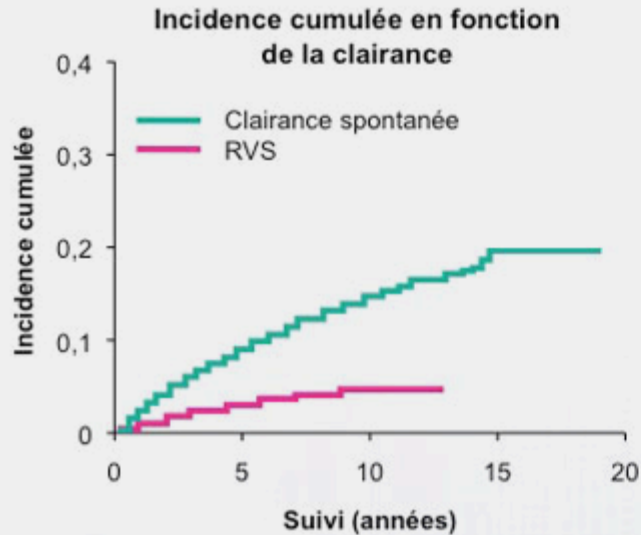
Caractéristiques	Analyse principale	Analyse de sensibilité*
Total échantillon	5 915	10 408
Ré-infections, n (%)	452 (7,6)	1 231 (11,8)
Incidence ré-infections (IC₉₅)/100 personnes-année		
Tous	1,27 (1,15-1,39)	2,42 (2,29-2,56)
Clairance spontanée	1,59 (1,44-1,76)	2,88 (2,71-3,05)
RVS	0,48 (0,36-0,63)	1,00 (0,83-1,18)
UDI	1,77 (1,57-1,98)	3,34 (3,12-3,56)
Facteurs associés à la ré-infection, HRs (IC₉₅)		
Femmes	0,57 (0,47-0,7)	0,77 (0,68-0,86)
Clairance spontanée	2,71 (2,0-3,68)	2,62 (2,16-3,17)
Co-infecté VIH	2,25 (1,78-2,85)	2,03 (1,74-2,38)
UDI	1,53 (1,21-1,92)	1,72 (1,49-1,98)
Impact du TSO sur la ré-infection par le VHC chez les UDI, HRa (IC₉₅)	0,73 (0,54-0,98)	0,80 (0,69-0,94)

* En n'utilisant qu'une seule PCR-VHC négative comme critère de clearance

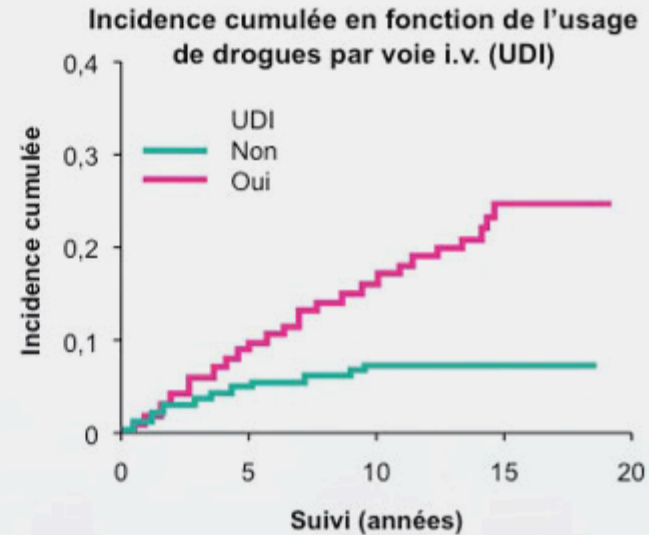
- **Les taux de ré-infection par le VHC sont plus élevés en cas de clairance spontanée et chez les UDI**
- **Les traitements de substitutions (TSO) et les interventions de santé mentale diminuent le risque de ré-infection**

Cohorte BC-HTC : ré-infection par le VHC (3)

Incidence cumulée de ré-infection en fonction du type de clairance et de l'usage de drogues par voie i.v. (UDI)



Temps	Clairance spontanée	RVS
5 ans	9 % (8-10)	3 % (2-4)
10 ans	14 % (13-16)	4 % (3-5)
15 ans	19 % (16-22)	–

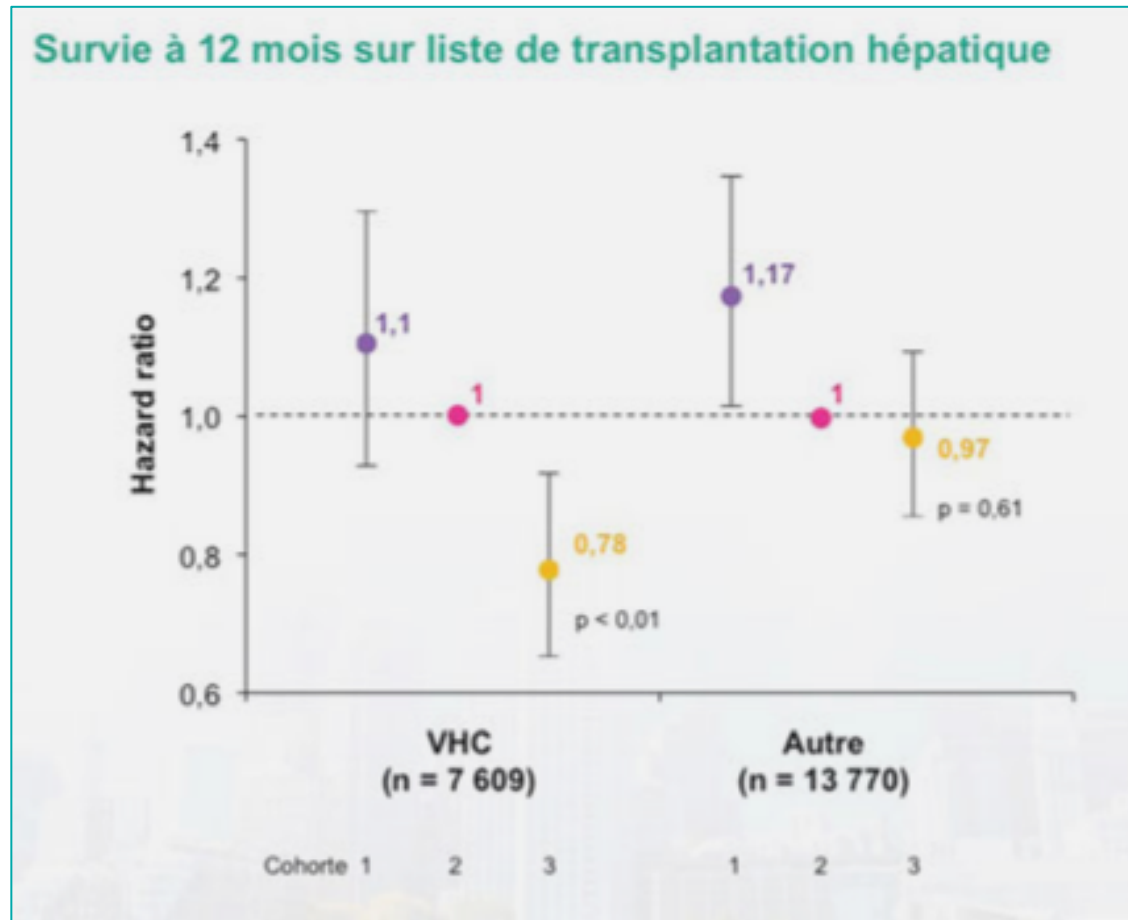


Temps	UDI	Non UDI
5 ans	9 % (8-10)	5 % (4-6)
10 ans	16 % (14-18)	7 % (6-8)
15 ans	24 % (19-30)	7 % (6-8)

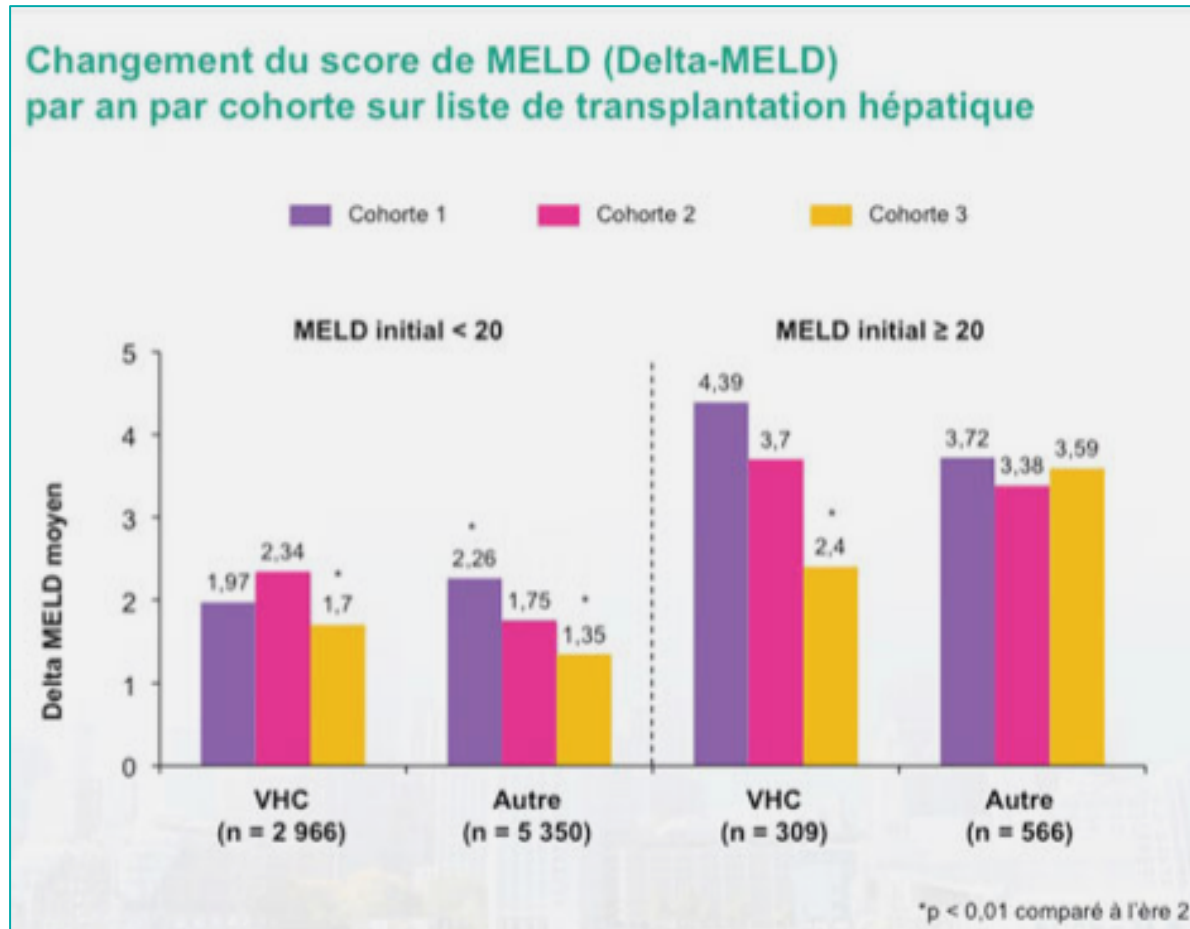
Diminution de la mortalité sur liste de TH chez les patients VHC+ à l'ère des AAD

- 3 cohortes de candidats à la TH avec cirrhose décompensée VHC + ou VHC -
- Cohorte 1 : patients inscrits sur la liste au 1^{er} janvier 2004 (N = 6002)
- Cohorte 2 : patients inscrits au 1^{er} janvier 2009 (N = 6935)
- Cohorte 3 : patients inscrits au 1^{er} janvier 2014 (N = 8779), date à laquelle les AAD étaient disponibles

Diminution de la mortalité sur liste de TH chez les patients VHC+ à l'ère des AAD



Diminution de la mortalité sur liste de TH chez les patients VHC+ à l'ère des AAD



Réactivation virale B durant ou après traitement du VHC par AAD (1)

- Banque de données de la FDA, novembre 2013 - octobre 2016
- 29 cas recensés
- 16 H et 13 F, âge médian 58 ans
- Génotype connu pour 11 patients, G1 pour 60 %
- Antigène HBs + 13 patients
 - 4 patients
- Faible réplication virale chez 9 patients

Réactivation virale B durant ou après traitement du VHC par AAD (2)

- Délai moyen de réactivation : 53 jours (4-8 semaines)
- Insuffisance hépatique grave chez 3 patients (2 DC, 1 TH)
- Hospitalisation pour 6 patients
- Classe d'AAD ne semblant pas en cause

Réactivation du VHC chez les patients atteints de cancer

- Etude prospective observationnelle menée au MD Anderson Cancer chez 100 patients ayant un cancer (solide pour la moitié) et infectés par le VHC
- Réactivation VHC : augmentation de l'ARN-VHC $\geq 1 \log 10$ UI/mL par rapport à la valeur à l'inclusion et « flare » (augmentation des ALAT ≥ 3 N ou > 170 UI/mL)
- Réactivation virale chez 23 patients (cancer hémato-logique chez 78 % d'entre eux)

Réactivation du VHC chez les patients atteints de cancer

Facteurs prédictifs de réactivation virale C chez les patients traités par chimiothérapie en analyse multivariée

Facteurs	OR	IC ₉₅	p
Dose stéroïdes élevée (> 600 mg) [oui vs non]	5,72	1,68-19,43	0,005
Rituximab (oui vs non)	11,69	2,74-49,89	0,001
Analogues de la purine (oui vs non)	5,71	1,02-31,88	0,04
ARN VHC à l'inclusion (> 6 log ₁₀ UI/ml vs < 6 log ₁₀ UI/ml)	0,12	0,03-0,43	0,001

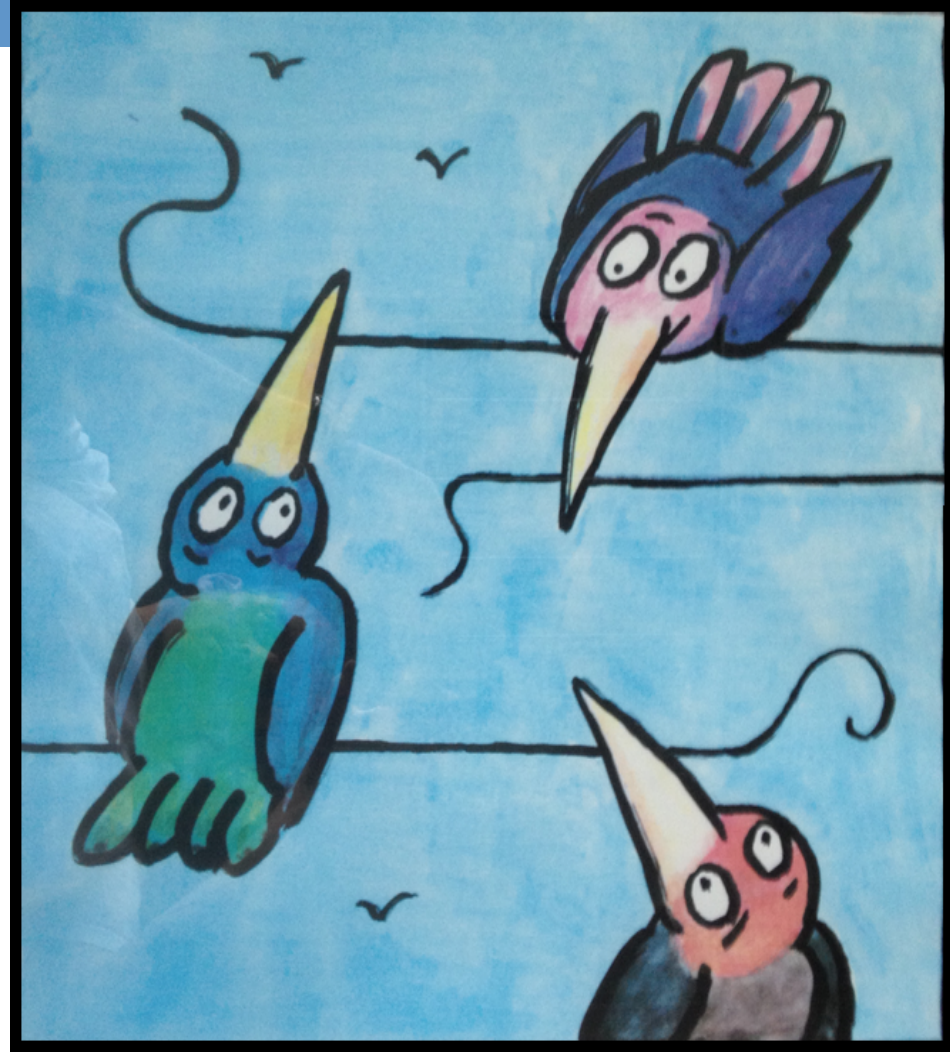
NASH et risque de CHC : résultats d'une méta-analyse

- 19 études, 168 571 patients inclus dont 86 % avec cirrhose
- Prévalence du CHC : 12,4 % pour l'ensemble de la cohorte
- Chez patients non cirrhotiques: probabilité significativement plus élevée de développer un CHC dans NASH/autres étiologies (OR = 2,61)
- Chez patients ayant une NASH, pas de différence significative pour le risque de CHC entre les cirrhotiques et les non cirrhotiques (OR = 1,43)

Remerciements à l'équipe du SELHVA

- Frédéric CHAFFRAIX, Coordonnateur administratif
- Jean-Philippe LANG, Psychiatre Addictologue
- Florence ERNWEIN, IDE ETP
- Fiorant DI NINO, Chargé de recherche
- Sylvie METZGER, Attachée de Recherche Clinique
- Pauline SIMO-NOUMBISSIE, ARC Hépather

Remerciements à l'équipe du SELHVA



T-Vignone 73