

Paris, le 3 juillet 2006

DOSSIER DE PRESSE

Coinfections hépatites et VIH

Optimiser la prise en charge médicale des patients coinfectés

Un peu plus d'un an après la première conférence de consensus européenne sur les coinfections par les virus des hépatites B et C et le virus du sida¹, l'ANRS organise une journée d'échanges et d'information sur ces coinfections dans le cadre du 12^{ème} symposium international sur les hépatites virales et les maladies du foie (ISVHLD) qui se tient à Paris du 1^{er} au 5 juillet 2006. Cette journée permettra d'actualiser les nouvelles connaissances acquises sur cette situation médicale spécifique et d'engager des réflexions sur les grands enjeux de sa prise en charge, notamment sur le plan thérapeutique.

La coinfection par les virus des hépatites (VHB et VHC) et le virus du sida (VIH), qui concerne de 30 000 à 40 000 patients en France, présente un certain nombre de spécificités :

- Il est maintenant acquis que le VIH joue un rôle délétère sur l'évolution des hépatites virales chroniques qui progressent généralement de façon plus rapide et plus sévère chez les patients coinfectés.
- La réponse aux traitements anti-hépatite C chez les patients coinfectés par le VIH est généralement moins bonne.

¹ Y. Benhamou and D. Salmon. *Proceedings of the 1st European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Co-infected Patients. Journal of Hepatology 2006 (44) Supplement 1: S1-S152.*

- Les stratégies thérapeutiques chez les patients coinfectés sont complexes. Ainsi, un certain nombre de médicaments actifs contre le VHB le sont aussi contre le VIH, l'inverse n'étant pas vrai. Le traitement de l'hépatite B chronique ne peut dès lors s'envisager sans tenir compte des antirétroviraux utilisés contre le VIH. Il existe par ailleurs des risques d'interactions entre les traitements de l'hépatite C et ceux de l'infection par le VIH.
- Le traitement simultané de l'infection par le VIH et le virus de l'hépatite C expose les patients au cumul d'effets indésirables, avec des conséquences possiblement importantes pour l'adhérence aux traitements.

« La coinfection constitue une situation à risque pour les patients, explique ainsi le Pr Jean-Michel Molina (Hôpital Saint-Louis, Paris), président de l'Action Coordonnée 5 de l'ANRS². Il est dès lors important de mettre en exergue auprès des cliniciens des différentes disciplines concernées ainsi que des patients les particularités de cette situation médicale, de souligner les difficultés de sa prise en charge et de mettre l'accent sur les progrès thérapeutiques obtenus ces dernières années même s'ils ne sont pas encore optimaux. »

La journée consacrée aux coinfections sera ainsi l'occasion de faire le point sur :

- L'épidémiologie des coinfections
- Les traitements de l'hépatite B
- Les traitements de l'hépatite C
- Les tests non invasifs de la fibrose
- La transplantation hépatique.

« Cette journée sera également l'occasion de souligner les obstacles à la prise en charge des patients coinfectés, explique de son côté le Pr Marc Bourlière (Fondation Hôpital Saint-Joseph, Marseille), qui préside l'Action Coordonnée 24 de l'ANRS³. A l'heure actuelle, la proportion de patients coinfectés qui ne bénéficient pas d'un suivi approprié, voire qui échappent à toute filière de soin est encore trop importante. » La précarité sociale est en effet fréquente chez les patients coinfectés. Parvenir à établir un véritable parcours de soins pour ces patients nécessite l'intervention coordonnée de différentes disciplines médicales et sociales.

« Cette transdisciplinarité est à l'image de l'investissement de l'ANRS sur les hépatites virales, ajoute le Pr Jean-François Delfraissy, directeur de l'agence. Cette journée s'inscrit dans notre volonté d'impliquer tous les acteurs de la recherche et de la santé publique face au problème des coinfections qui constitue l'une des grandes priorités de l'ANRS. »

² *L'AC5 coordonne les essais thérapeutiques de l'ANRS dans l'infection par le VIH.*

³ *L'AC 24 coordonne les essais thérapeutiques de l'ANRS sur les hépatites virales.*

Coinfection hépatites virales et VIH : la situation actuelle et les enjeux de la recherche :

• La prévalence des coinfections en France

A l'heure actuelle, de 30 000 à 40 000 personnes sont coinfectées par l'un ou les deux virus des hépatites virales B et C ainsi que par le VIH.

Environ 25 % des patients infectés par le VIH sont également atteints d'une hépatite C chronique. La prévalence de l'infection par le VHC parmi la population infectée par le VIH est très variable selon les modes de transmission du VIH : elle est ainsi inférieure à 10 % parmi les homosexuels masculins et d'au moins 90 % chez les usagers de drogues injectables.

Environ 7 % des patients infectés par le VIH sont également porteurs de l'antigène HBs, témoin d'une hépatite B chronique. C'est parmi les homosexuels masculins et les toxicomanes que les plus fortes prévalences sont observées.

Du fait de l'amélioration du pronostic de l'infection par le VIH obtenue grâce aux traitements antirétroviraux actuels, la morbidité et la mortalité associées aux hépatites virales chez les patients coinfectés sont en augmentation importante. Ainsi, les maladies hépatiques sont à l'heure actuelle la principale cause de décès chez ces patients.

Dans l'enquête Mortalité 2000, une maladie hépatique était responsable de près d'un tiers des décès survenus chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC.

Les connaissances sur la prévalence des coinfections restent incomplètes. Il est nécessaire d'améliorer les données épidémiologiques sur la prévalence et l'incidence de la cirrhose, notamment chez les personnes coinfectées par le VIH et le VHB ainsi qu'au sein des populations marginalisées (usagers de drogues, personnes incarcérées...). De même, l'incidence des complications de la cirrhose chez les patients coinfectés nécessite d'être précisée afin d'optimiser la prévention et la prise en charge de ces complications.

• Les obstacles aux traitements

Si le traitement de l'hépatite B peut être considéré comme relativement « léger » pour les patients et pouvant aisément s'intégrer aux traitements de l'infection par le VIH, il s'agit cependant d'un traitement indéfini dans le temps, avec les difficultés d'adhérence afférentes. Comme pour l'infection par le VIH, l'éradication du VHB ne peut être obtenue à l'heure actuelle. De plus, autre similitude avec le VIH, le VHB acquiert des résistances aux médicaments.

Concernant l'hépatite C, les principaux obstacles sont les effets indésirables des traitements qui amoindrissent fréquemment, et parfois de façon considérable, la qualité de vie des patients.

Enfin, la précarité sociale de nombreuses personnes coinfectées joue un rôle négatif vis-à-vis de l'accès aux soins et du suivi médical. Cela explique notamment que la proportion de patients coinfectés dépistés et pris en charge soit encore relativement faible aujourd'hui.

- *La prise en charge de l'hépatite B chronique chez les patients coinfectés*

Si plusieurs médicaments actifs sur le VHB sont désormais disponibles, ceux-ci ne permettent pas d'obtenir une éradication du virus, donc une guérison. Cependant, grâce aux traitements actuels, il est possible d'obtenir un contrôle de la réplication virale chez une grande majorité de patients. On observe ainsi une diminution du risque d'évolution de la maladie vers la cirrhose et le carcinome hépatique.

Le traitement de l'hépatite B se heurte toutefois au problème de la résistance qui nécessite à terme un changement de médicament. L'accès aux nouvelles molécules en cours de développement devrait contribuer au maintien d'un traitement efficace en cas de résistance.

Les stratégies thérapeutiques chez les patients coinfectés VIH/VHB sont rendues complexes du fait que plusieurs médicaments actifs sur le VHB le sont également sur le VIH. Le choix du traitement doit donc tenir compte de la prise en charge de l'infection par le VIH, selon les objectifs recherchés. Par exemple, lorsqu'un patient ne nécessite pas d'antirétroviraux pour le VIH, le traitement de l'hépatite B doit reposer sur un médicament non actif sur le VIH (afin de ne pas induire de résistance pour ce dernier). A l'inverse, chez un patient nécessitant à la fois un traitement pour le VIH et le VHB, la combinaison d'antirétroviraux retenus pour le VIH doit impérativement inclure une molécule active sur le VHB.

De fait, les stratégies thérapeutiques chez les patients coinfectés par le VIH et le VHB ne sont pas à l'heure actuelle totalement codifiées ni validées. Elles reposent essentiellement sur les données acquises au cours d'études réalisées chez les patients mono-infectés. De nouveaux essais thérapeutiques avec des bi ou des trithérapies anti-VHB associées éventuellement à des stratégies d'allègement sont donc nécessaires pour préciser la place des différents médicaments anti-VHB et leur utilisation optimale.

- *La prise en charge de l'hépatite C chronique chez les patients coinfectés*

L'utilisation de l'association Interféron-pégylé plus ribavirine pour le traitement de l'hépatite C chronique a été validée chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC, notamment par l'essai ANRS HC 02 Ribavic. Le taux de réponse observé avec cette combinaison chez les patients coinfectés est cependant plus faible en comparaison aux résultats obtenus chez les patients mono-infectés.

Comme en cas de mono-infection, la réponse au traitement chez les coinfectés dépend du génotype du VHC. Elle est moins bonne avec les génotypes 1 et 4. Des données récentes tendent à montrer que l'administration de doses plus élevées des deux médicaments se

traduit par une efficacité accrue chez les patients porteurs de ces génotypes. Au prix cependant d'une moins bonne tolérance.

La gestion des effets indésirables du traitement anti-hépatite C, en particulier chez les patients coinfectés, est une question centrale de la prise en charge de l'hépatite C chronique. Ces effets indésirables sont dominés par le syndrome grippal, la fatigue, les troubles digestifs et les troubles de l'humeur. Chez les patients recevant également des antirétroviraux pour l'infection par le VIH, il existe des risques d'interactions entre les deux types de traitements. L'hépatotoxicité des antirétroviraux est ainsi plus fréquente et plus importante.

La correction de l'anémie et de la neutropénie, qui sont fréquentes, la prescription d'antidépresseurs, notamment en cas d'épisodes dépressifs antérieurs au traitement de l'hépatite C, figurent parmi les mesures à mieux diffuser auprès des cliniciens.

Compte tenu des retentissements du traitement de l'hépatite C chronique sur la vie quotidienne des patients, la prise en charge doit tenir compte de l'environnement de ceux-ci, notamment sur le plan familial et social.

Les études cliniques doivent se poursuivre pour améliorer la tolérance et l'observance de ce traitement, notamment dans le contexte de la coinfection avec le VIH.

Une autre grande question de la prise en charge des patients coinfectés par le VIH et le VHC est l'attitude thérapeutique à adopter en cas de non-réponse à un premier traitement anti-VHC ou en cas de rechute. A l'heure actuelle, les données disponibles étant parcellaires, il n'existe pas de consensus sur la stratégie thérapeutique à proposer à ces patients. Des essais sont en cours visant à évaluer de nouvelles approches : utilisation de nouvelles molécules (antiprotéases, inhibiteurs de la polymérase), administration d'un traitement anti-fibrosant (visant à prévenir ou retarder l'évolution de la fibrose), notamment. La bonne réalisation de ces essais et l'accès aux molécules en cours de développement constituent une priorité de recherche.

- *La place des tests non invasifs de fibrose*

L'évaluation de l'atteinte hépatique est un préalable à l'instauration d'un traitement contre les hépatites virales B et C. Cette évaluation repose habituellement sur la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique (PBH). Compte tenu du caractère invasif de cette intervention, différentes techniques alternatives d'évaluation de la fibrose ont été développées ces dernières années : tests biochimiques, élastométrie. Il est indispensable de procéder à une comparaison rigoureuse de toutes ces techniques, de leurs intérêts et limites respectifs. En sachant que leur évaluation, par des organismes indépendants, est toujours en cours pour les plus récentes. Il apparaît d'ores et déjà qu'aucun de ces tests ne pourra être retenu comme

technique de référence et que le recours à plusieurs d'entre eux sera sans doute nécessaire pour affiner les performances diagnostiques.

Par ailleurs, il est nécessaire d'améliorer l'accès à l'évaluation de l'atteinte hépatique. En 2004, seulement 58% des patients coinfecteds VIH/VHC et 35 % de ceux coinfecteds par le VIH/VHB ont bénéficié d'une telle évaluation. Compte tenu de la progression plus rapide de la fibrose chez les patients coinfecteds, la surveillance régulière et rapprochée de l'atteinte hépatique est indispensable, surtout en l'absence de traitement du VHC ou du VHB.

• *La place de la transplantation*

C'est en France, dans plusieurs centres hospitaliers et notamment à l'hôpital Paul Brousse à Paris, qu'existe le plus grand nombre de patients coinfecteds par le VIH et le VHC ayant bénéficié d'une transplantation hépatique. L'expérience de cette équipe, conjuguée à celle de quelques autres centres répartis dans le monde, a permis de montrer la faisabilité de cette transplantation chez ces patients depuis l'avènement des multithérapies antirétrovirales (essai ANRS HC 08 Thevic).

Ce type d'intervention se heurte à deux principaux problèmes qui ne sont pas encore bien maîtrisés :

- La récurrence de la réplication du VHC sur le greffon, qui peut être extrêmement sévère ;
- La toxicité hépatique et parfois pancréatique des antirétroviraux administrés en post-greffe qui expose les patients à des risques d'effets indésirables importants.

En revanche, la transplantation hépatique chez les patients co-infecteds par le VIH et le VHB ne pose pas de problème spécifique, la réplication du VHB pouvant être aisément contrôlée en post-greffe.

L'ANRS ET LA RECHERCHE SUR LES HEPATITES VIRALES

- 16 % du budget de l'agence en 2006
- **Depuis 1999 :**
 - 146 projets de recherche financés
 - 23 études physiopathologiques
 - 20 essais thérapeutiques (mono-infection et co-infection avec le VIH)
 - 69 bourses
 - 17 Moniteurs d'Etudes Cliniques

Les essais de l'ANRS en cours chez les patients coinfectés :

Coinfection VHC/VIH

- ANRS HC 09 Secoia

Etude pilote évaluant l'interleukine-2 (IL-2) associée à la bithérapie Peg-interféron + ribavirine en traitement de première intention pour l'hépatite C chez 75 patients coinfectés VIH/VHC. Les inclusions sont en cours.

- ANRS HC 12 Fibrostop

Essai contrôlé et randomisé, évaluant un traitement par Peg-interféron versus un simple suivi chez 150 patients coinfectés VIH/VHC non répondeurs et présentant une fibrose F2. L'objectif est de déterminer si, dans cette situation, le Peg-interféron présente une activité suspensive sur l'évolution de la fibrose. Les inclusions sont en cours.

Coinfection VHB/VIH

- ANRS HB 01 EMVIPEG

Essai évaluant chez des patients sous bithérapie d'antiviraux (ténofovir et emtricitabine) depuis six mois la poursuite de cette bithérapie associée au Peg-interféron. L'objectif est de déterminer si cette stratégie thérapeutique permet d'améliorer le taux de séroconversion Hbe, marqueur d'une amélioration de la réponse immunitaire des patients. Cet essai est réalisé chez 55 patients, les inclusions sont en cours.

- ANRS HB 03

Essai de stratégie vaccinale randomisé multicentrique de phase III comparant l'immunogénicité et la tolérance de trois schémas de vaccination contre le virus de l'hépatite B chez des patients infectés par le VIH ayant des lymphocytes T CD4 supérieurs à 200/mm³.

Les essais de l'ANRS réalisés chez les patients coinfectés VIH/VHC

- ANRS HC 01 Corist

Essai pilote ayant évalué les interactions entre la ribavirine et la stavudine chez des patients coinfectés VIH/VHC et naïfs de traitement pour le VHC. Les résultats obtenus conduisent à conclure que la co-prescription de la ribavirine et de la stavudine n'a pas d'influence sur la charge virale VIH.

- ANRS HC 02 Ribavic

Essai contrôlé et randomisé ayant évalué chez 454 patients coinfectés VIH/VHC la bithérapie Peg-interféron plus ribavirine versus la bithérapie interféron plus ribavirine en traitement de première intention de l'hépatite C. Cet essai conclut à une meilleure efficacité de l'association

Peg-interféron plus ribavirine. Cet essai est terminé, une cohorte (ANRS CO 07 Ribavic) a été constituée pour suivre les patients de l'essai sur le long terme.

- ANRS HC 08 Thevic

Etude pilote, prospective et monocentrique évaluant la faisabilité de la transplantation hépatique chez 15 patients coïnfectés par le VHC et le VIH. Les patients sont en cours de suivi. L'évaluation est prévue en comparant la survie attendue en l'absence de transplantation et la survie réelle après transplantation.