

Co-infections VIH/hépatites

Eric Rosenthal

*Service de Médecine Interne
Hôpital Archet, CHU de Nice, FRANCE
Rosenthal.e@chu-nice.fr*



Conflits d'intérêt

Orateur : GSK, BMS, Tibotec/Janssen Cilag, Gilead, Roche, MSD, Abbvie

Membre de groupes de travail : BMS, Gilead, MSD, Abbvie, GSK

3 points en 30 minutes ...

- ◆ Vaccinations anti-VHA et VHB
- ◆ Hépatites virales C aiguës
- ◆ Hépatites virales C chroniques

Recommandations vaccinales VHA et VHB chez les PVVIH

- **Vacciner les patients anti-VHA -**
 - Co-infection VHB, VHC et hépatopathies chroniques
 - Risque d'exposition (HSH, UDI), voyage en zone d'endémie
- **Vacciner tous les patients anti-VHB -**
 - Vaccin double dose (40 µg) et schéma renforcé (M0, M1, M2, M6)
 - Patients non-répondeurs
 - Intégrer le ténofovir aux ARV à titre de prévention
 - Sérologie annuelle
 - Ac anti-HBc + isolés: injection de rappel et le cas échéant vaccination complète

http://www.santegouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf



Marqueurs sérologiques VHA et VHB et facteurs associés à la vaccination chez les PVVIH

Cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, n = 1175 VIH/VHC

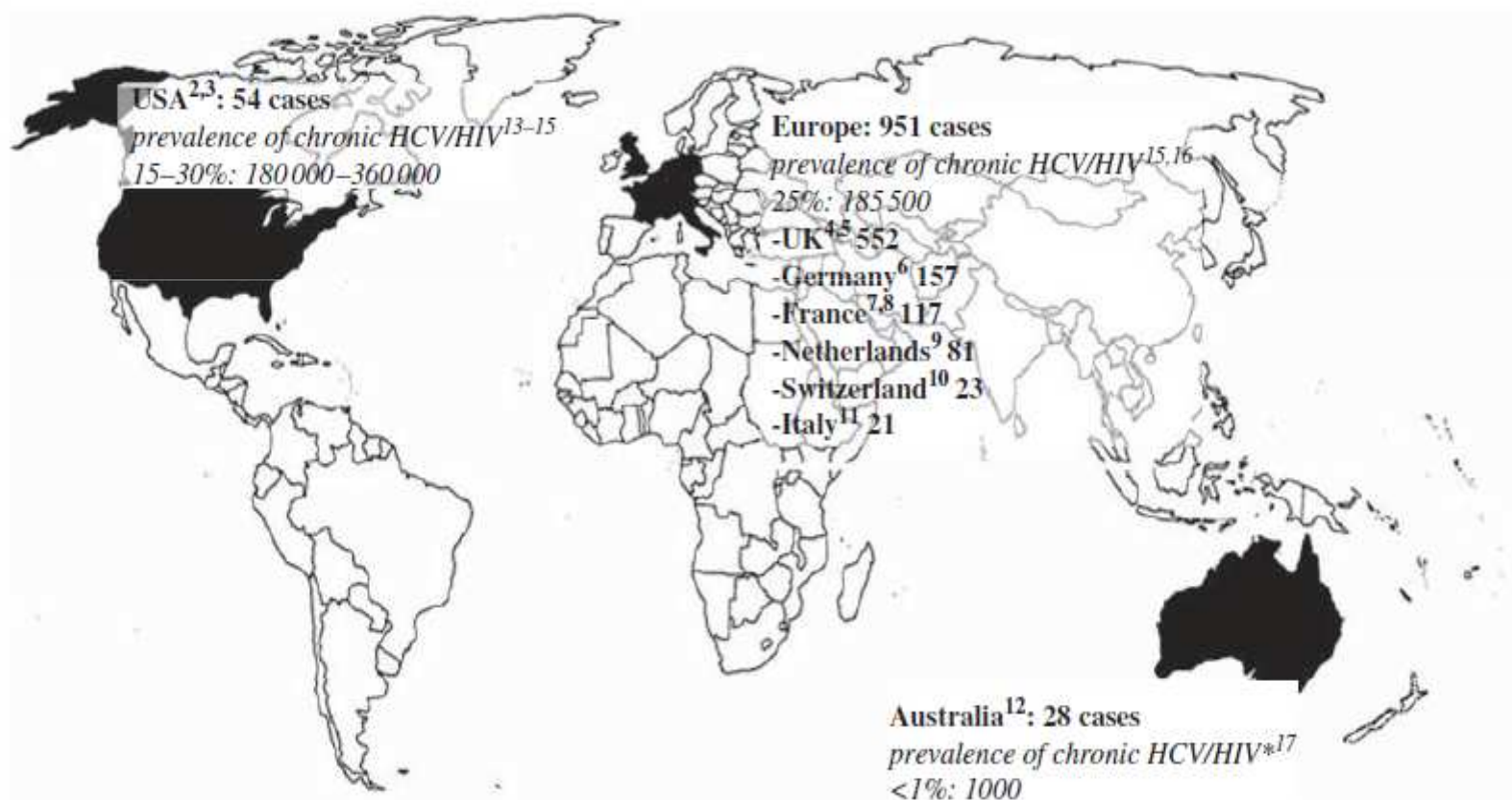
	VHA	VHB
Dépistés	31%	90%
Non immuns	48%	25%
Vaccinés	6%	11%

- Facteur pour vaccination VHA :
 - haut niveau d'éducation (OR 3.6, 95% CI 1.03–12.4; p = 0,045)
- Facteurs pour vaccination VHB :
 - haut niveau d'éducation (OR 2.5, 95% CI 1.3–4.5; p = 0.003)
 - genre masculin (OR 2.0, 95% CI 1.1–3.8; p = 0.02)
 - nadir CD4 élevé (OR 1.05, 95%, CI 1.009–1.103; p = 0.018)
 - absence de cirrhose (OR 2.7, 95% CI 1.2–6.4; p = 0.02)

En bref ...

- ◆ Vaccinations anti-VHA et VHB
- ◆ Hépatites virales C aiguës
- ◆ Hépatites virales C chroniques

Hépatites aiguës C chez les homosexuels masculins VIH+



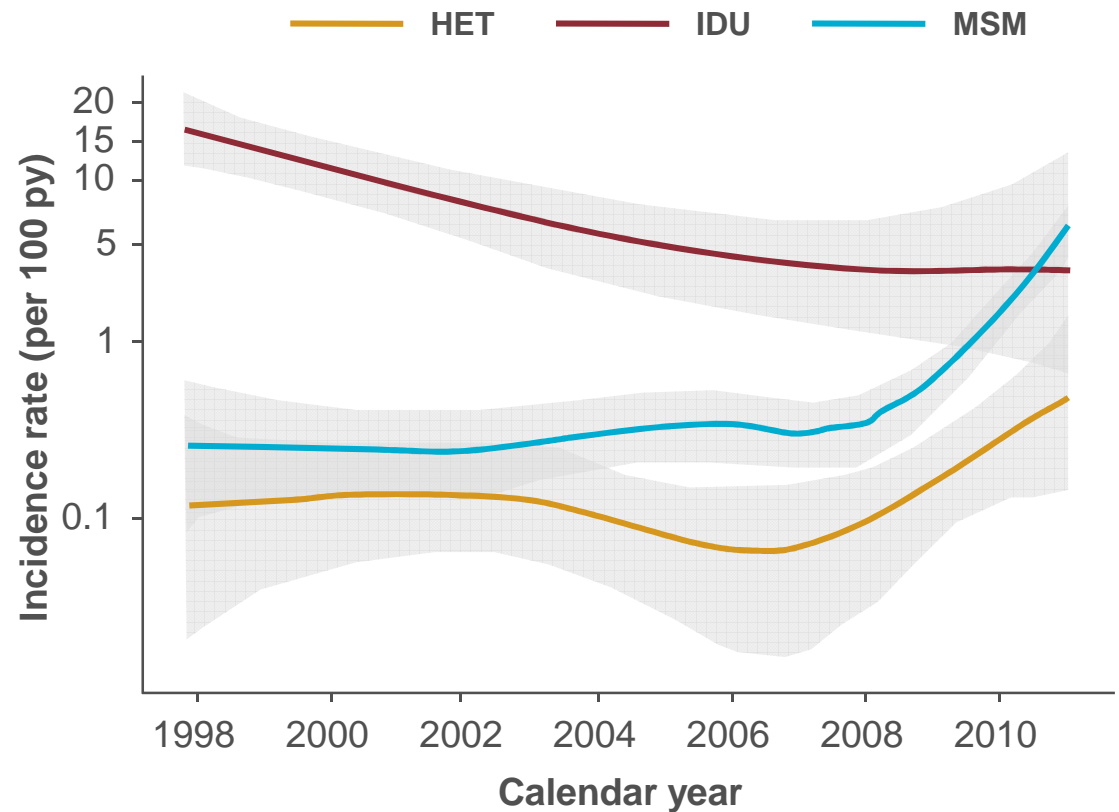
Evolution de l'incidence de l'infection VHC chez les PVVIH

- HCV incidence in MSM:
 - Reached 4.1 cases per 100 PY in 2011 (18-fold increase since 1998)
- HCV incidence in IDU:
 - Decreased from 13.9 to 2.2 cases per 100 PY
- HCV incidence in heterosexuals
 - Remained <1 per 100 PY throughout the study period

Predictors of HCV seroconversion in MSM:

- History of unsafe anal sex
- Past syphilis
- Chronic hepatitis B

Swiss HIV Cohort Study: HCV yearly incidence rate by transmission group*



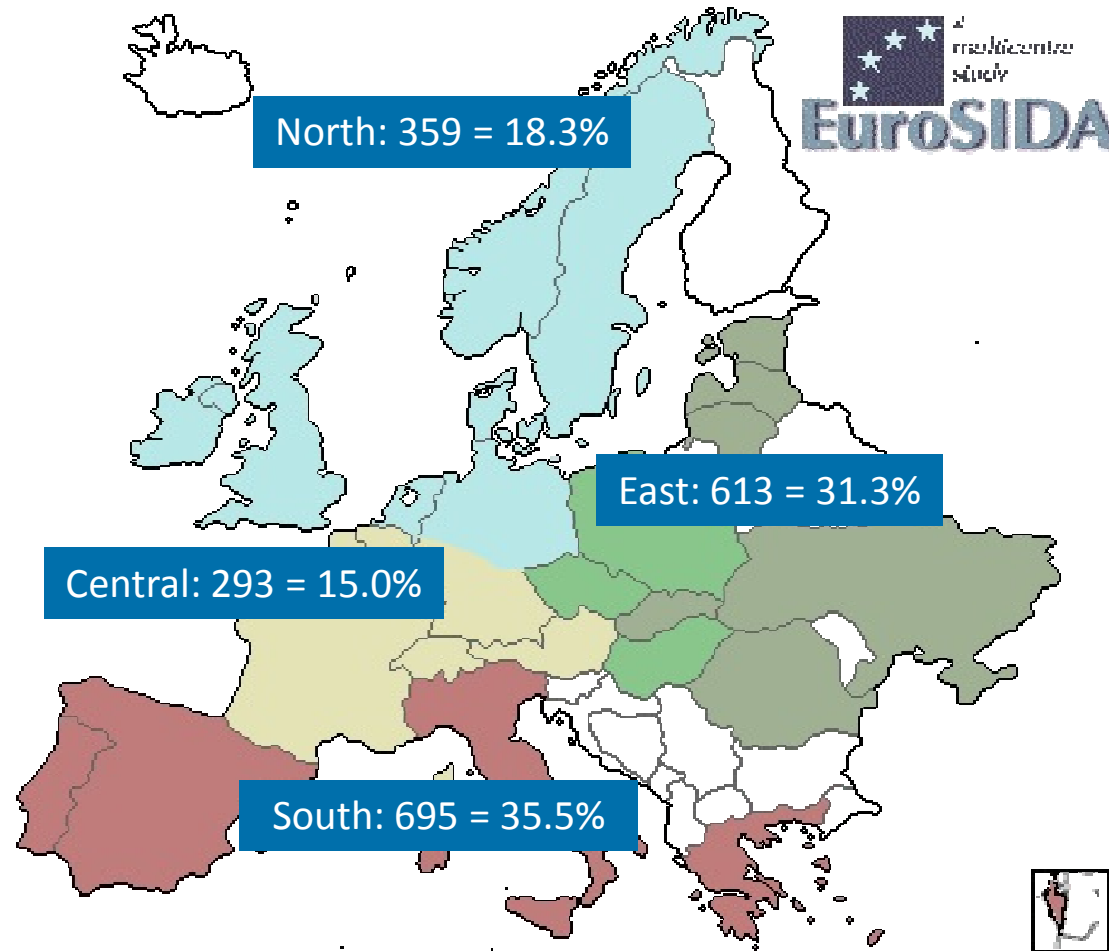
Shaded: 95% confidence intervals

Et en détail ...

- ◆ Vaccinations anti-VHA et VHB
- ◆ Hépatites virales C aiguës
- ◆ **Hépatites virales C chroniques**

Aspects épidémiologiques des co-infections VIH/VHC

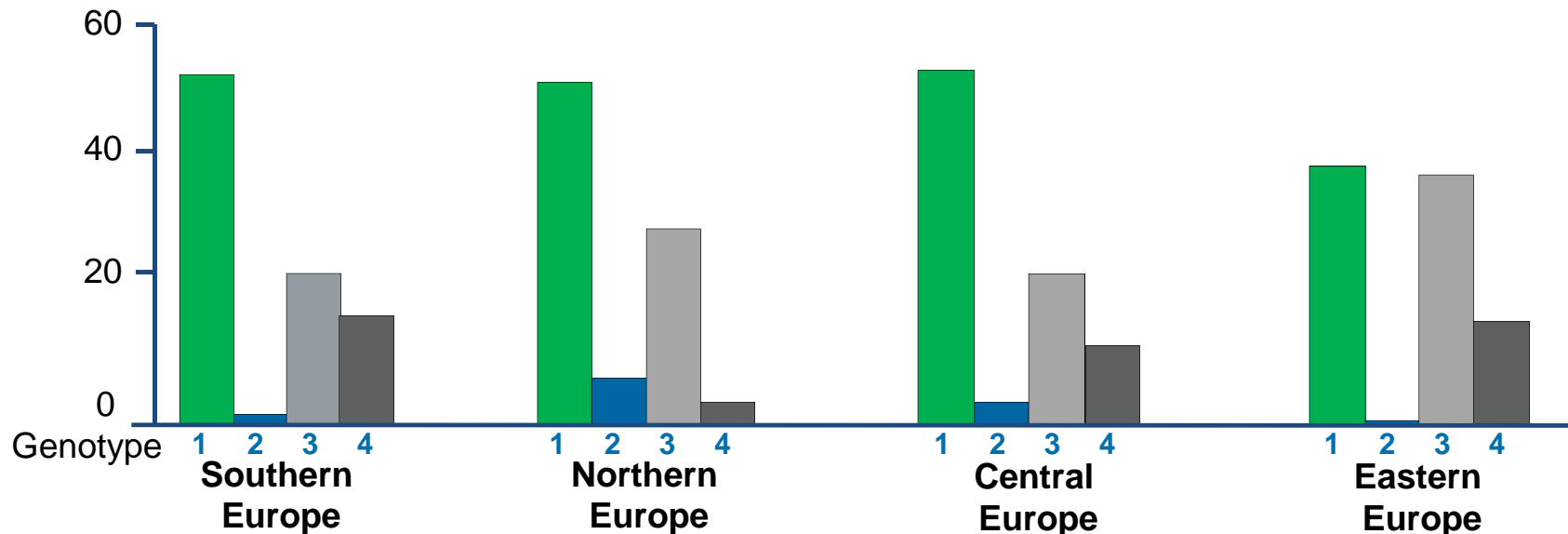
Prévalence des anti-VHC chez les PVVIH



Distribution génotypique du VHC chez les PVVIH

- Prevalence of HCV seropositivity in EuroSIDA is 33%¹
- Of 1940 HCV Ab positive patients, 77% were serum HCV RNA-positive (95% CI: 75–79)²

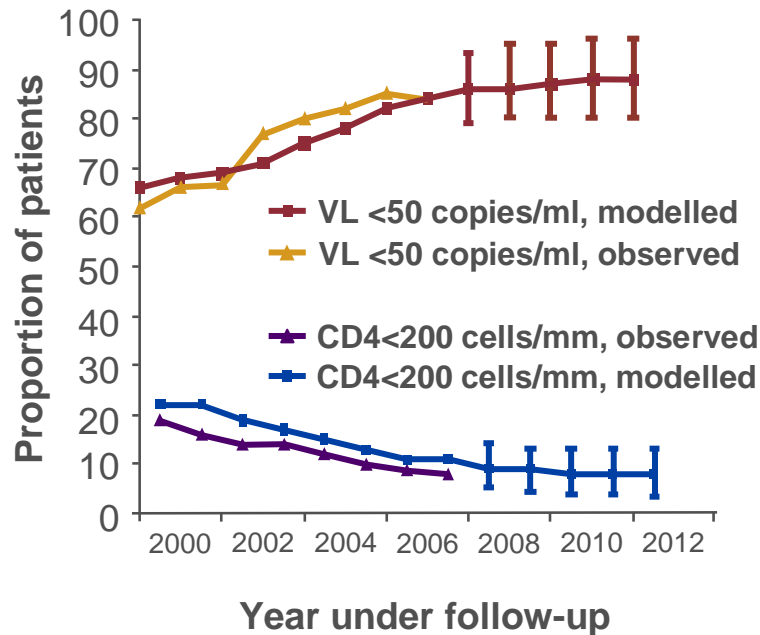
Distribution of HCV by genotype (1–4) in European regions²



1. Rockstroh J, et al. *J Infect Dis* 2005; **192**:99–1002;
2. Soriano V, et al. *J Infect Dis* 2008; **198**:1337–1344.

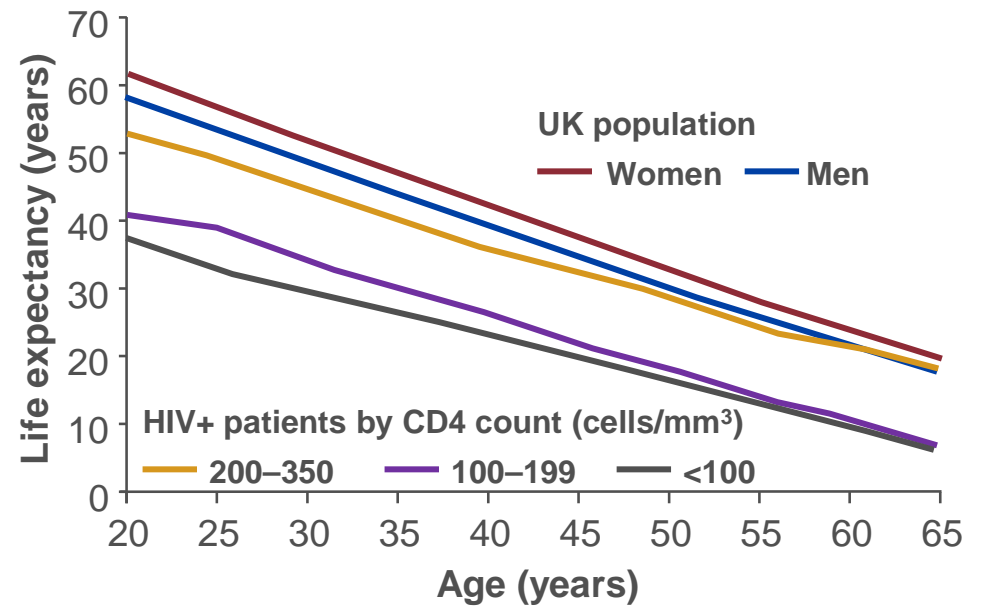
Evolution de l'espérance de vie des PVVIH débutant un traitement

UK CHIC: Observed^a and projected proportion of patients with a current CD4 count < 200 cells/mm³ and proportion of patients on ART with HIV-1 RNA <50 copies/mL in the UK¹



Based on the UK CHIC study, standardized to risk-group status in the Survey of Prevalent HIV Infections Diagnosed (SOPHID) study. Error bars illustrate uncertainty bounds.

UK CHIC: Life expectancy from age 20 to 65 of people starting cART (2000–2008)^b by CD4 count at cART initiation, compared with UK population (2000–2006)²

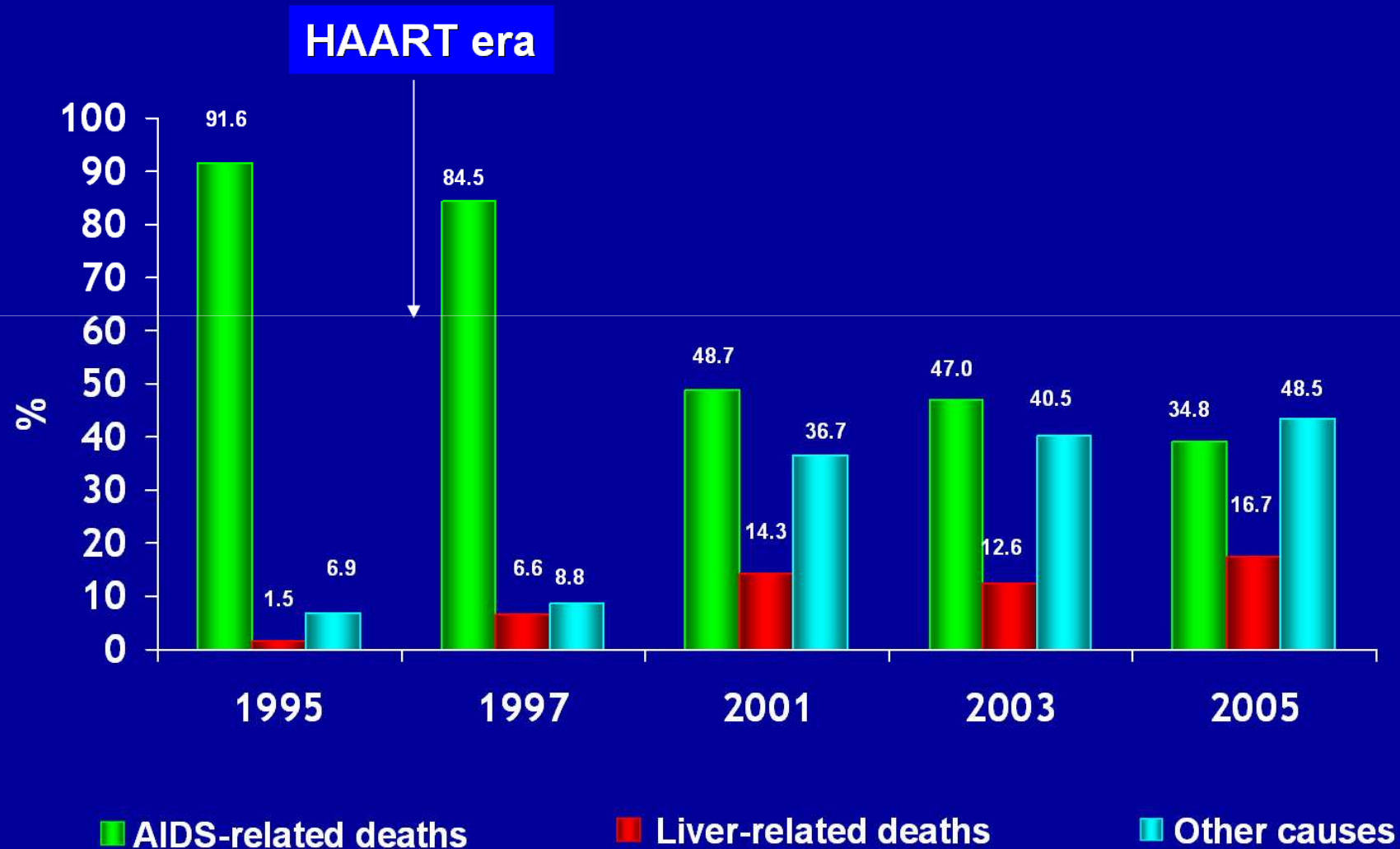


N = 9,657 HIV-infected patients with CD4 count recorded at baseline.

1. Adapted from Bansi L, et al. HIV Med 2010;11:432-438;
 2. Adapted from May M, et al. BMJ. 2011;343:d6016 doi: 10.1136/bmj.d6016.

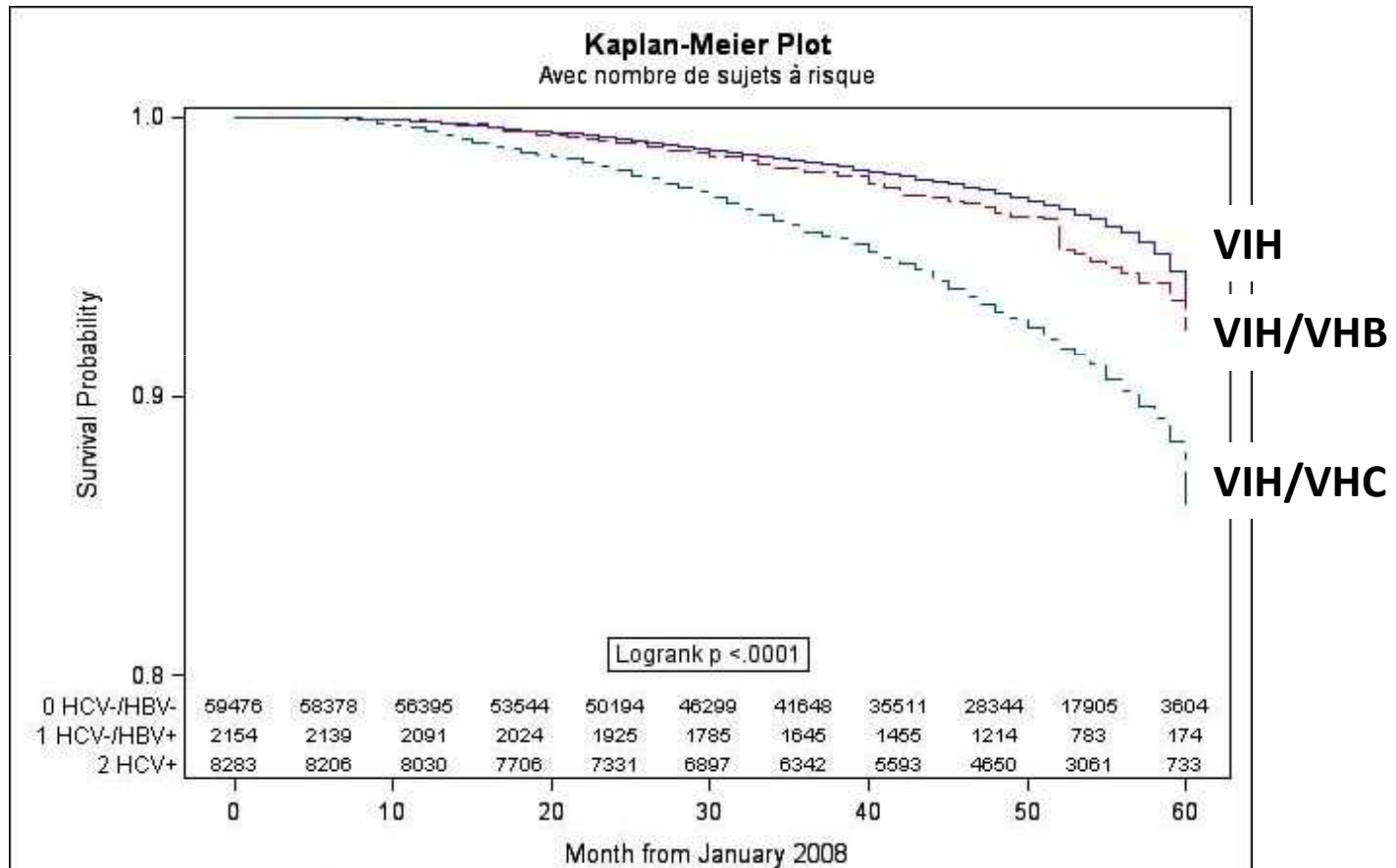


Liver-related mortality in HIV-infected adults in France (1995-2005)



Mortalité chez les PVVIH

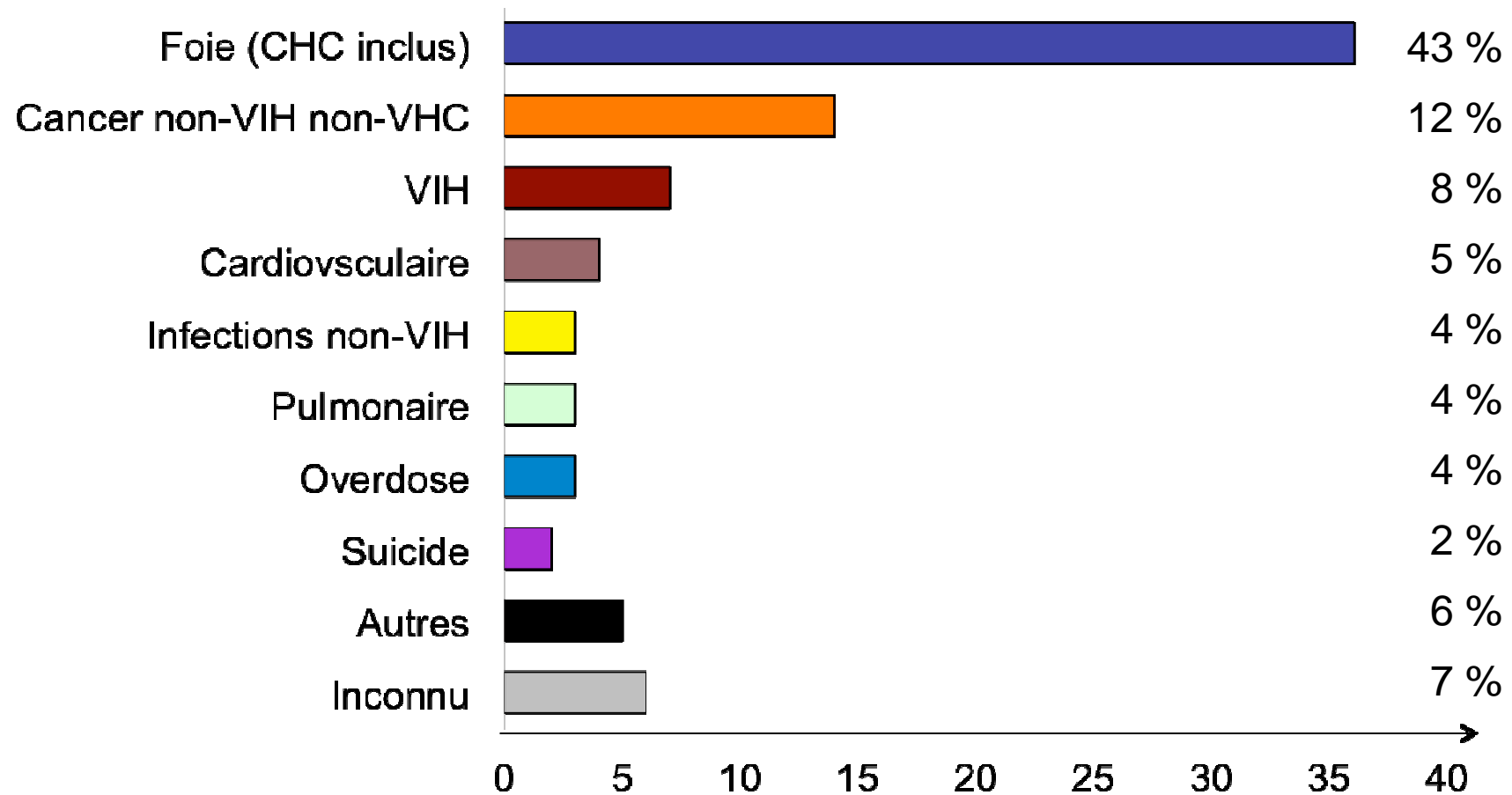
Mortalité de 69.913 adultes français vivant avec le VIH



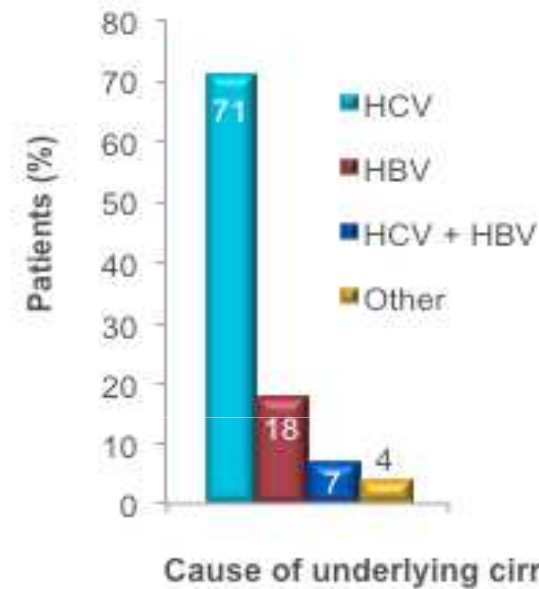
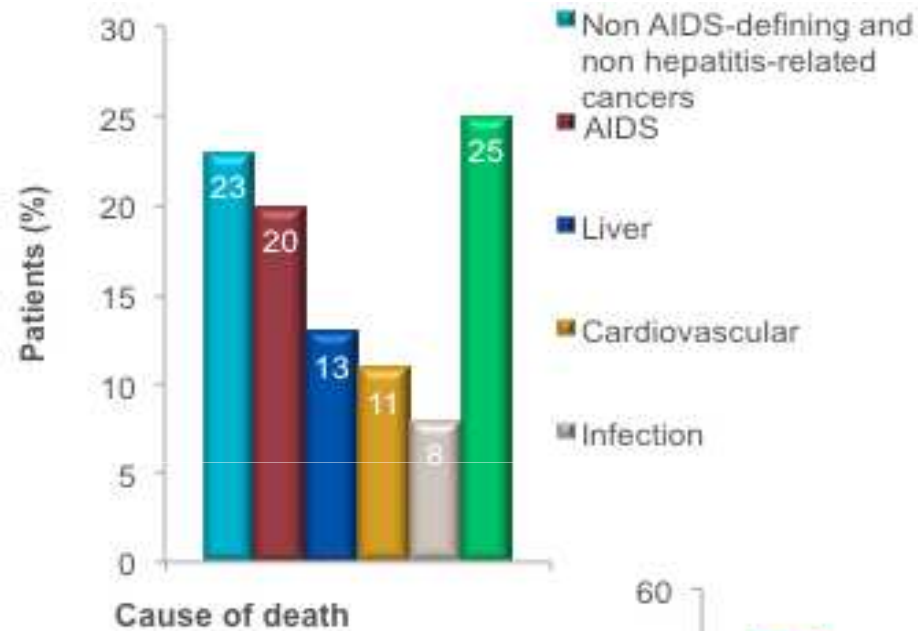
Ajusté sur âge, sexe, alcoolisme, cirrhose décompensée, SIDA

Causes de décès chez les adultes co-infectés VIH/VHC

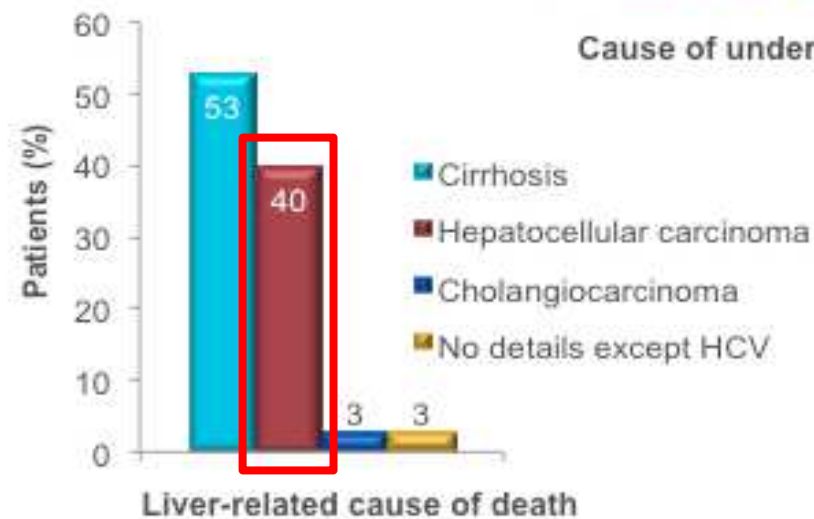
Cohorte ANRS CO13 HEPAVIH (Juin 2012)



Causes de décès chez les PVVIH (Mortavic 2010)



Number of documented deaths = 230



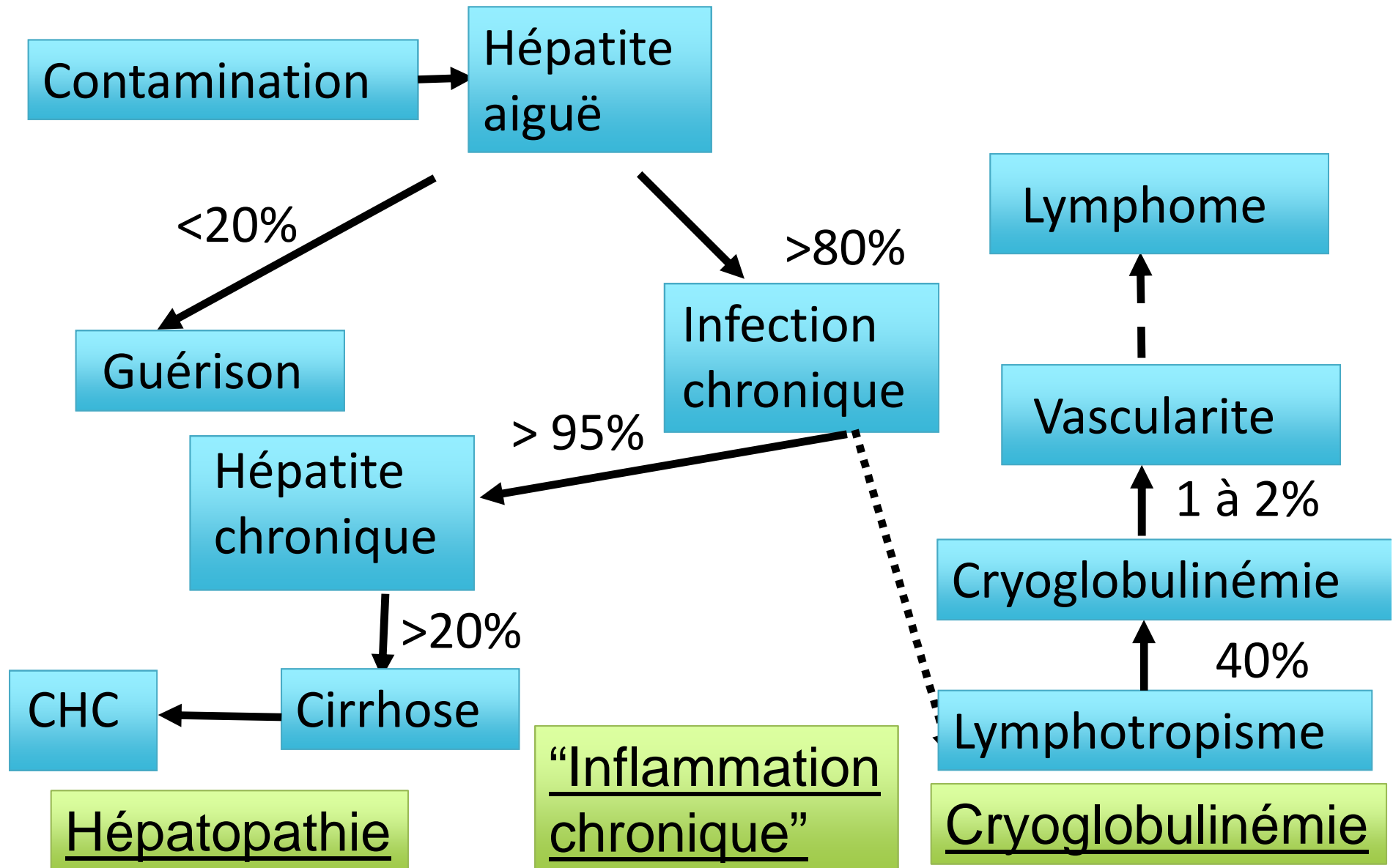
Carcinome hépato-cellulaire (CHC)

Les patients VIH/VHC ont des CHC plus avancés que les patients VHC

Calendrier de dépistage carcinologique d'une PVVIH

	Profil patient	Périodicité
Carcinome Hépato Cellulaire: Echographie hépatique associée à un dosage de l'alpha-foetoprotéine	- Cirrhose	Tous les 3 à 6 mois
	- VHB non contrôlé et > 50 ans - VHB non contrôlé et sujet originaire d'Asie ou Afrique subsaharienne - ATCD familial de carcinome hépatocellulaire	Tous les 6 mois

Histoire naturelle de l'infection virale C

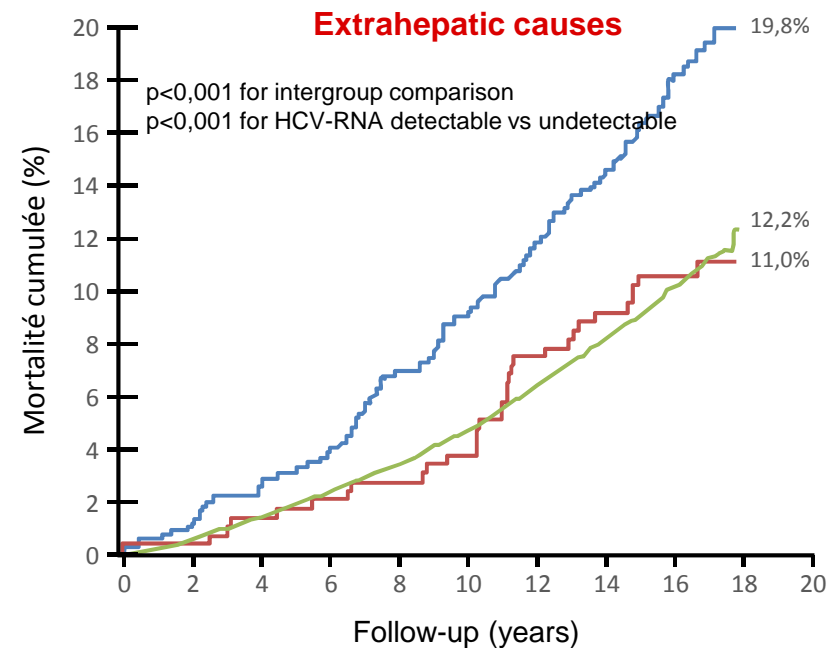
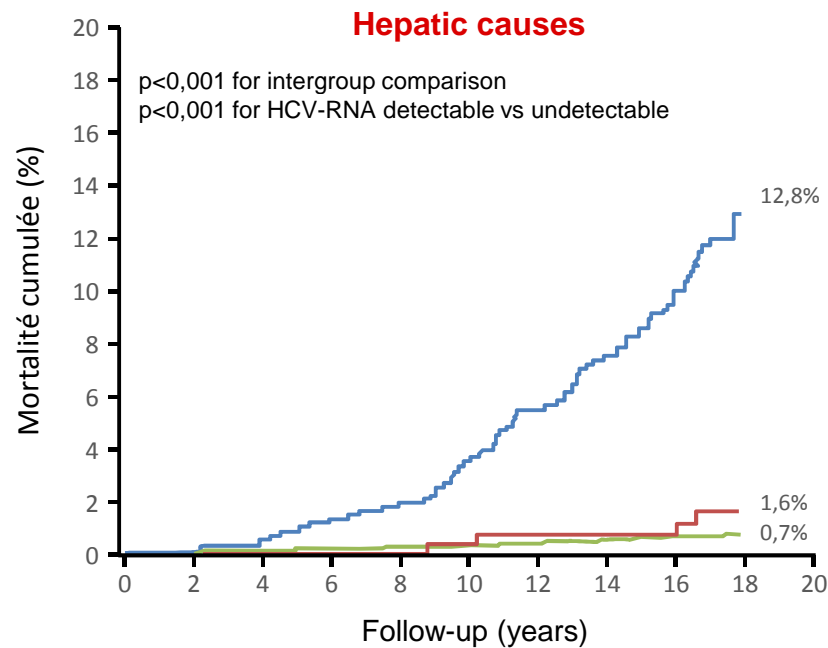


HCV infection and global mortality risk

The REVEAL HCV Cohort Study

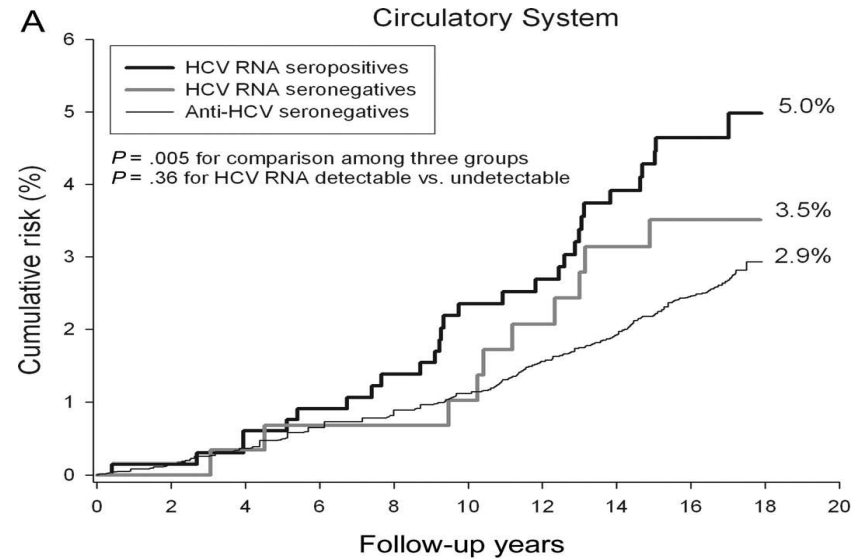
- 23 820 adults, Taiwan
- 1095 anti-HCV positive ; 69.4% HCV-RNA detectable

— Anti-HCV Ab positive, HCV-RNA detectable
— Anti-HCV Ab positive, HCV-RNA undetectable
— Anti-HCV Ab negative

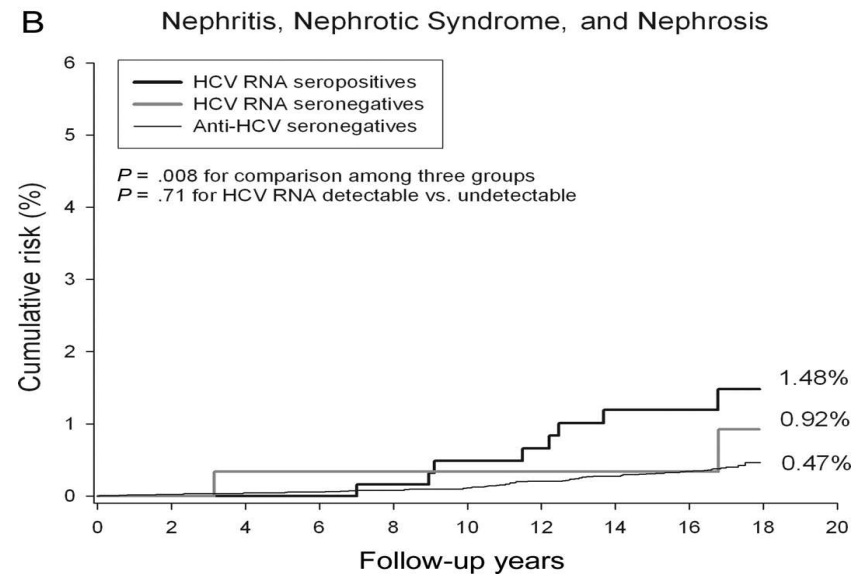


HCV infection and mortality risk from circulatory and renal diseases

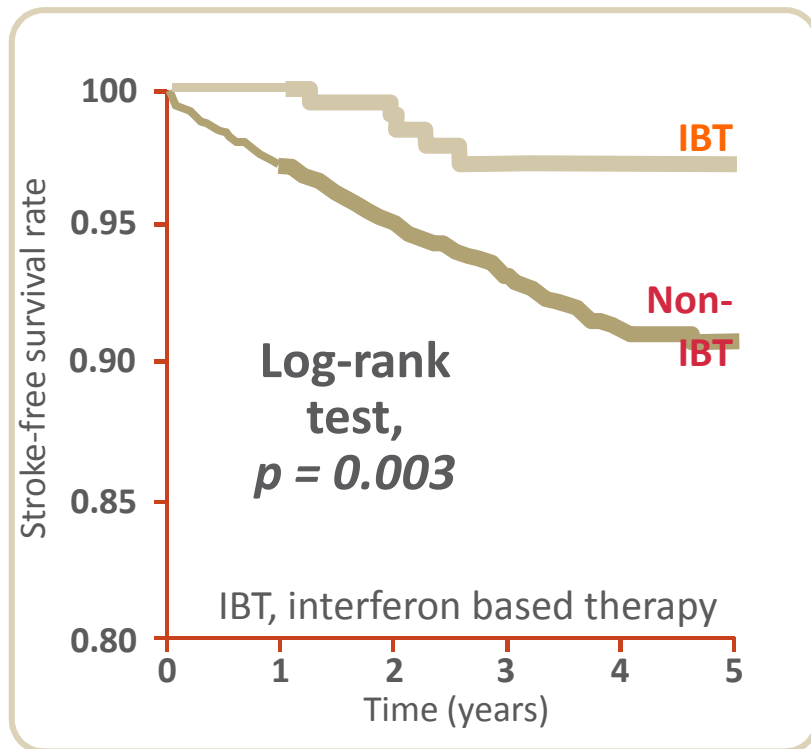
Circulatory diseases (A)



Nephritis, nephrotic syndrome, and nephrosis (B)



Interferon-based therapy and stroke-free survival in HCV patients



	Hazard ratio	95% confidence interval	P-value*
IBT	0.28	0.12 - 0.69	0.005
Non IBT	1		
IBT †	0.38	0.16 - 0.93	0.033
Non IBT	1		
IBT ‡	0.39	0.16 - 0.95	0.039
Non IBT	1		

† Adjusted for age, sex, hyperlipidaemia, DM, IHD, hypertension, alcohol-related illness, COPD, aspirin use, clopidogrel use, warfarin use, dipyridamole use, ticlopidine use, statin use, ACE inhibitors use and influenza vaccination.

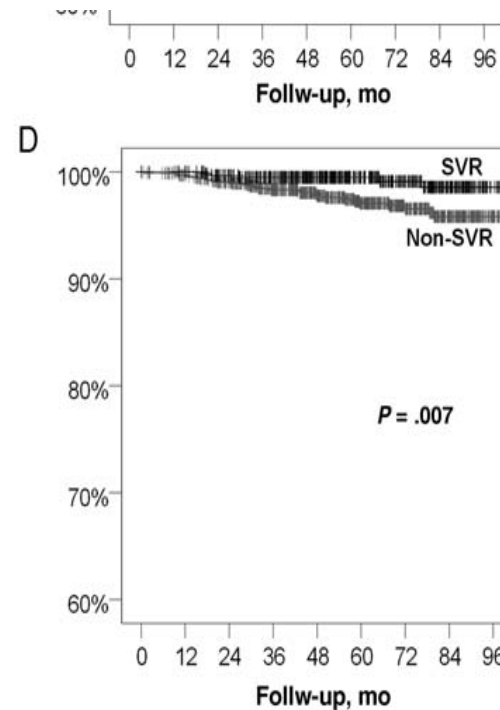
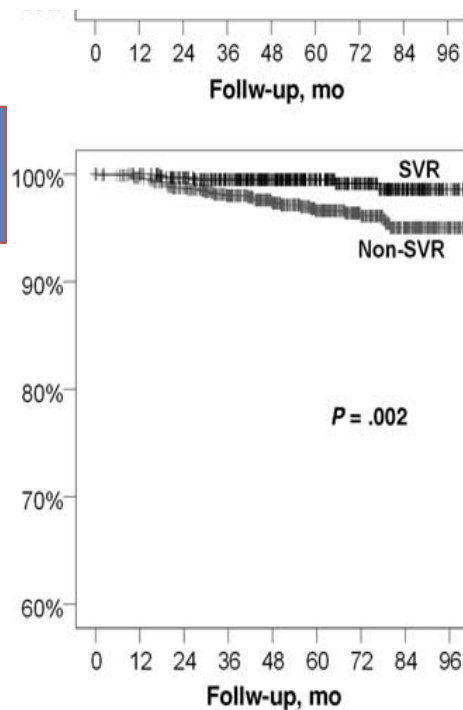
‡ Adjusted for age, DM, aspirin use and ACE inhibitors use.

Bénéfices associés à la RVS chez les patients co-infectés VIH/VHC

T
d

alité
tique

Mortalité
extra-hépatique



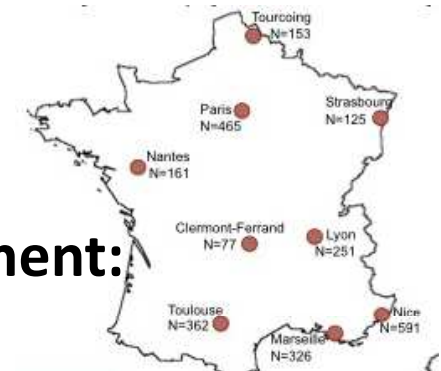
Mortalité
extra-hépatique
et non-VIH

Prise en charge thérapeutique des patients Co-infectés VIH/VHC en France

- 17 776 PVVIH venus au moins une fois en 2012 dans 10 centres .

Sérologie VHC +:
N= 2511

- Guérison spontanée: n= 475 (19%)



ARN VHC+ initial:
N= 2036 (81%)

- Guérison après traitement:
n= 644 (25%)

ARN VHC + au
31/12/2012*:
N= 1342 (54%)

* Statut inconnu: n= 50

- 703 pts naïfs (52%)
- 493 pts en échec de TRT (37%)
- 132 en cours de traitement (10%)
- Recontamination: n= 14

ARN VHC + :
Génotype 1: 61%
Génotype 4: 24%
Génotype 3: 14%
Génotype 2: 2%

1283 (63%) patients ont reçu au moins un traitement !

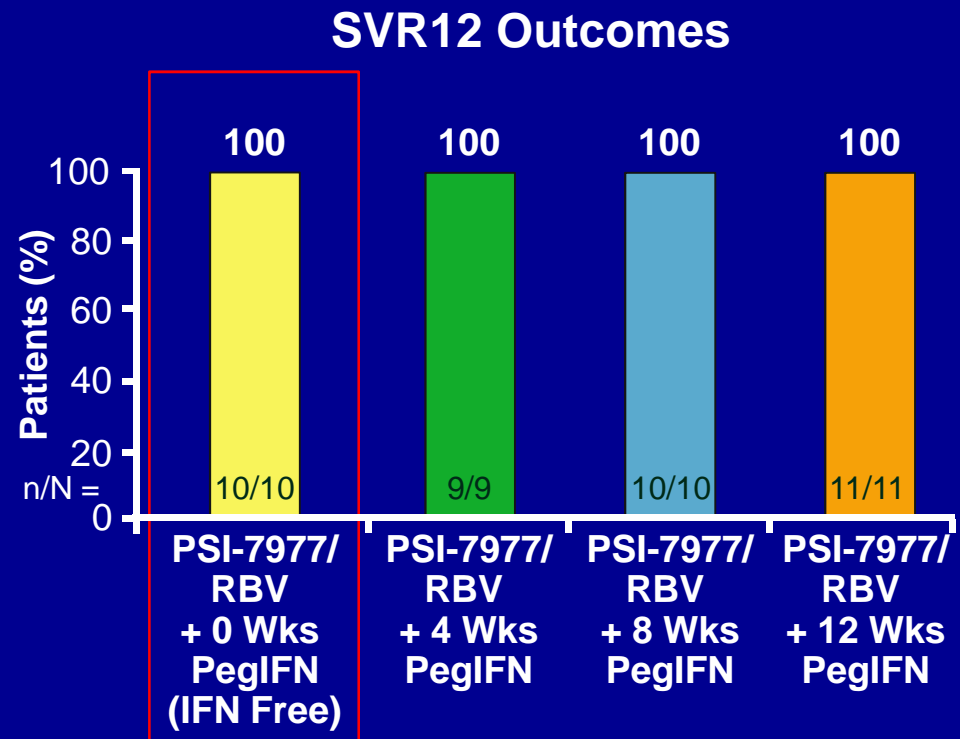
Les nouveaux traitements anti-VHC

2011 : la bombe sofosbuvir

Electron, Proton, Neutrino, Atomic, Fission, Fusion ...

ELECTRON: PSI-7977 ± RBV ± PegIFN in Genotype 2/3 Treatment-Naive Patients

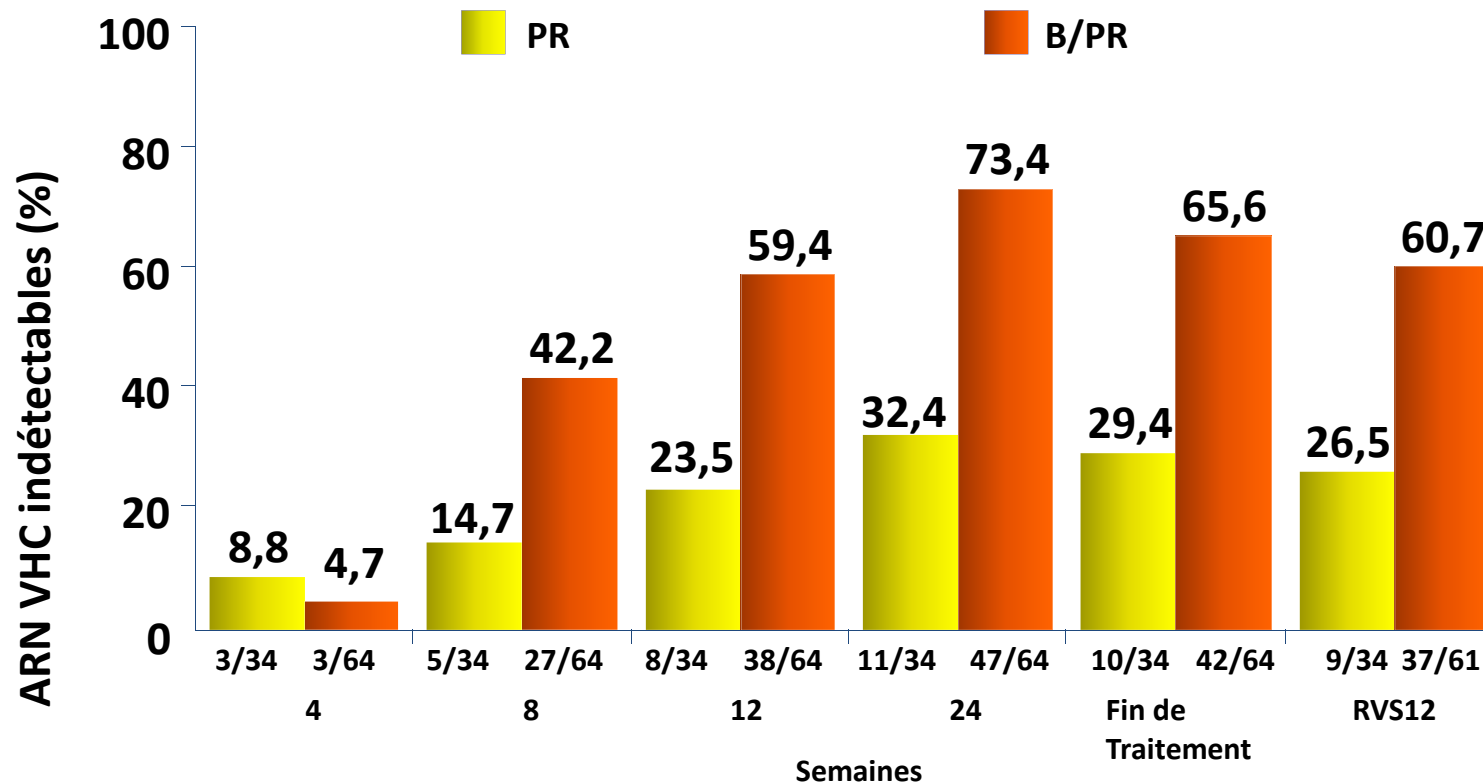
- Nucleotide analogue PSI-7977 400 mg QD + RBV for 12 wks
 - PegIFN included for 0, 4, 8, or 12 wks
- All patients in all arms had undetectable HCV RNA by Wk 4
- 100% SVR12 in all RBV-containing arms
 - SVR24 in 100% of patients with evaluable data (n = 20)
- PSI-7977 monotherapy (RBV free) arm added; 60% SVR4



◆ Traitements AVEC interféron

◆ Traitements SANS interféron

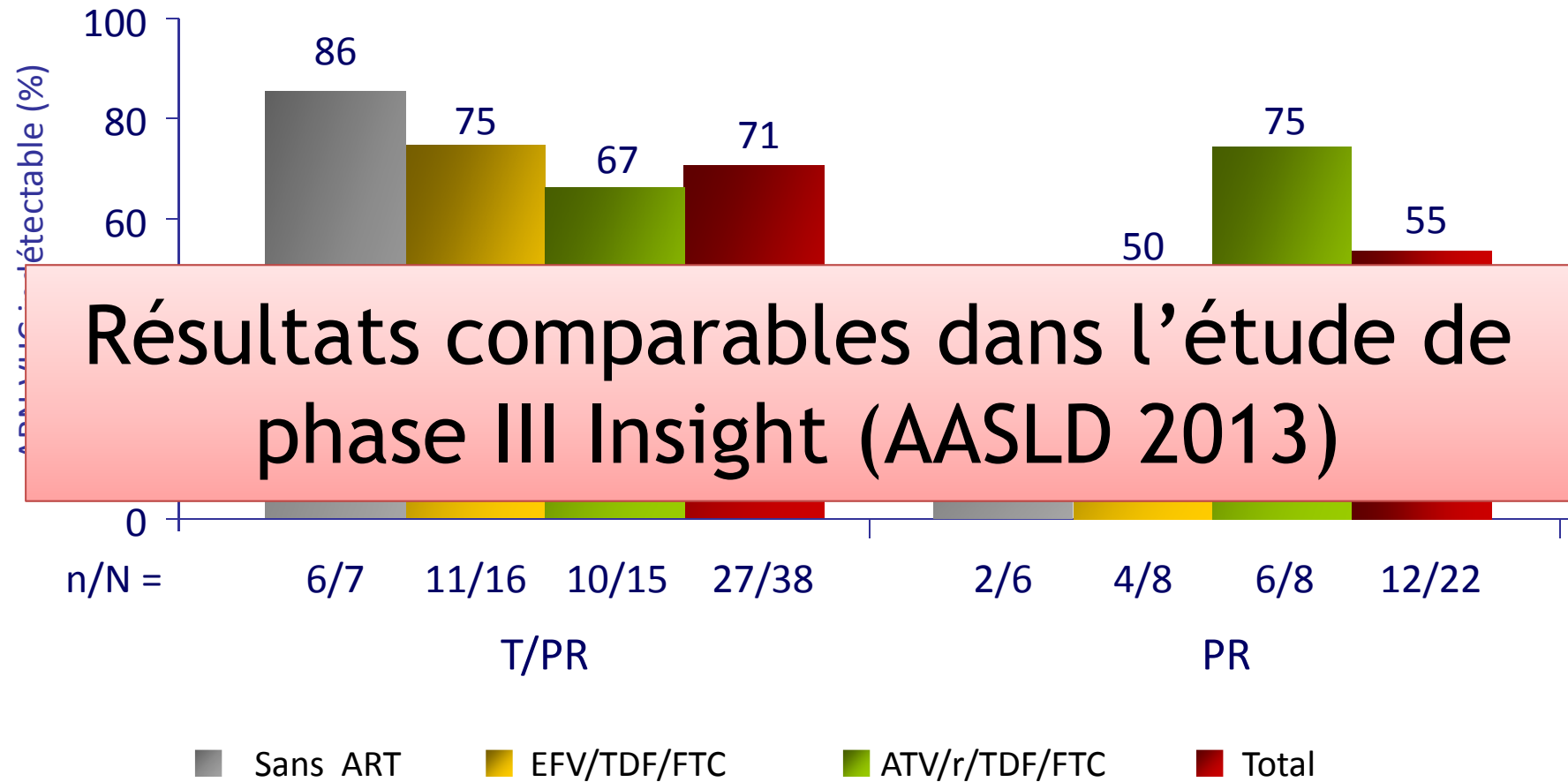
Efficacité de la trithérapie BOC + PR chez les co-infectés naïfs VIH/VHC



➔ La trithérapie par Boceprevir guérit 61 % des co-infectés naïfs de traitement anti-VHC

Telaprevir et co-infection: naïfs G1

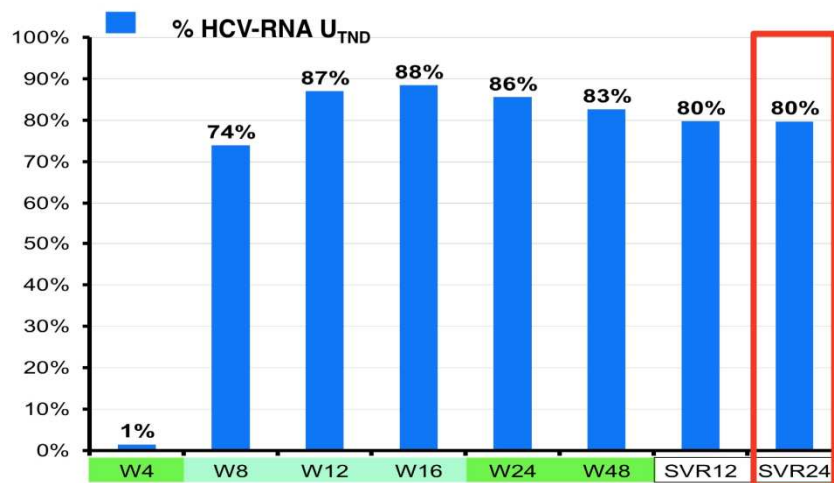
Résultats virologiques S24



Telaprevir, boceprevir et co-infection VIH : patients prétraités

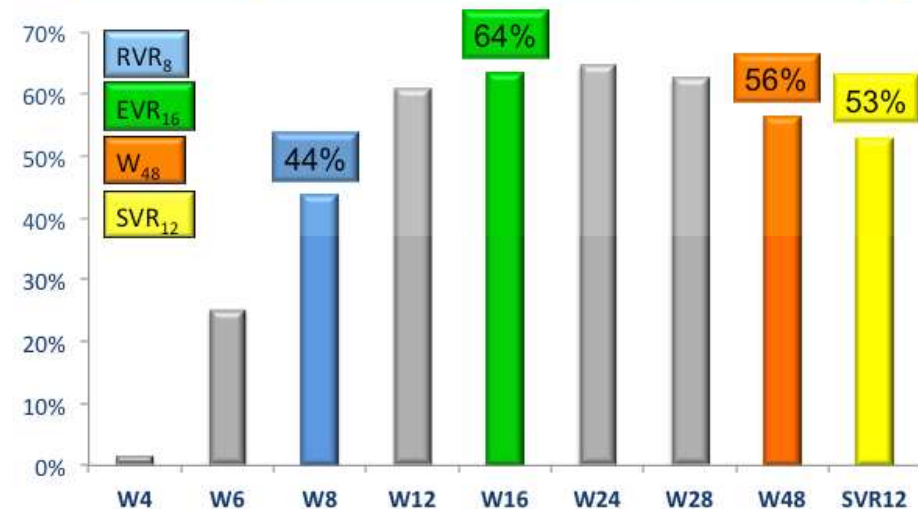
Telaprevir, ANRS HC26

Virological response (ITT, n=69)



Boceprevir, ANRS HC27

Virological Response (ITT n=64)



La co-infection VIH ne doit plus être considérée comme un facteur de mauvaise réponse au traitement !

Trithérapies anti-VHC avec IP chez 41 patients co-infectés VIH/VHC traités hors essai thérapeutique (1)

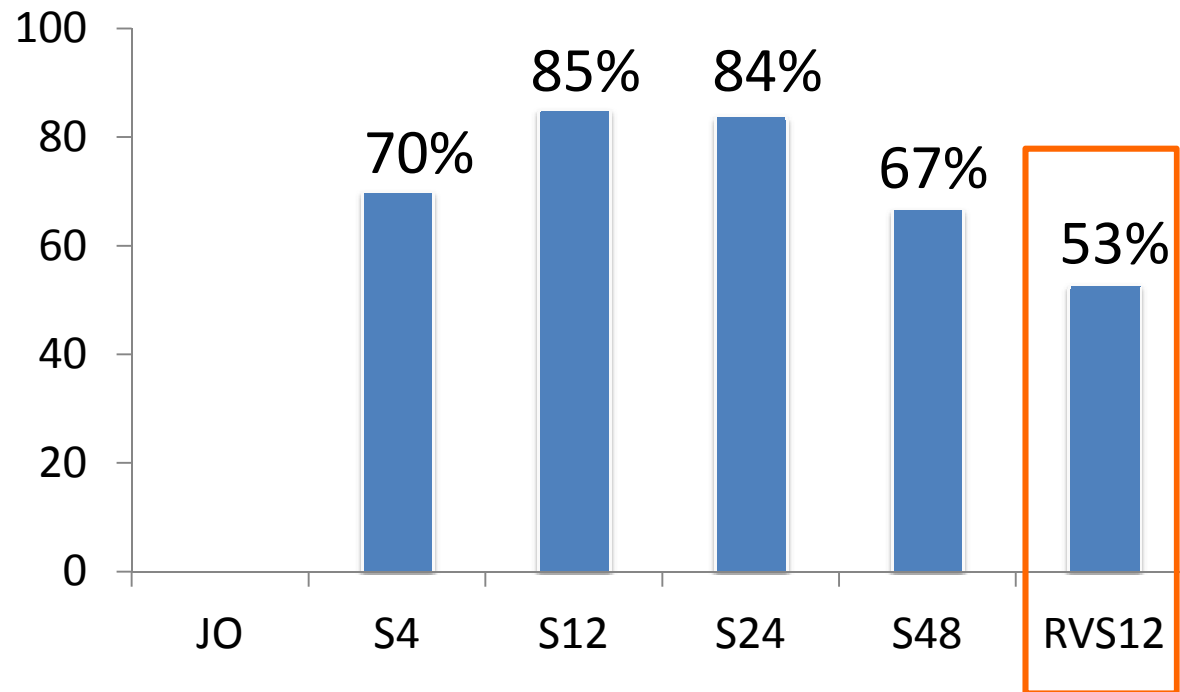
Patients avec un ARN VHC < 12 UI/ml

G1a 78%

Prétraités 66%

Non répondeurs 34%

F4 42%



Trithérapies anti-VHC avec IP chez 41 patients co-infectés VIH/VHC traités hors essai thérapeutique (2)

Arrêts prématurés du traitement

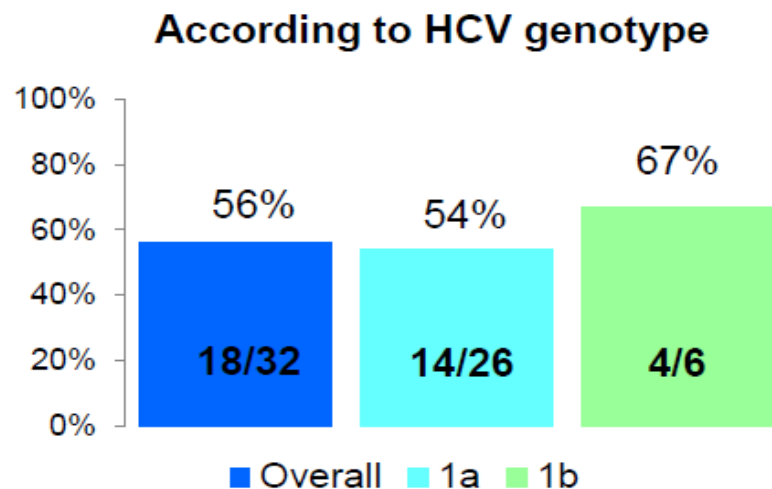
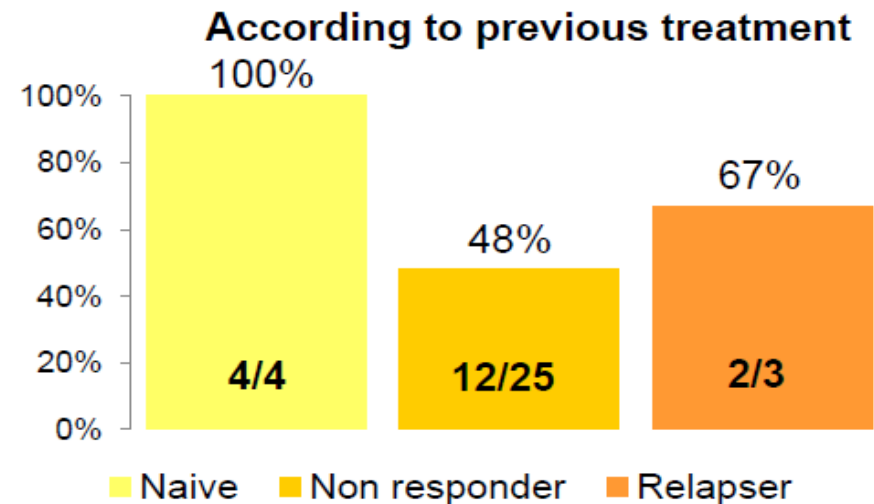
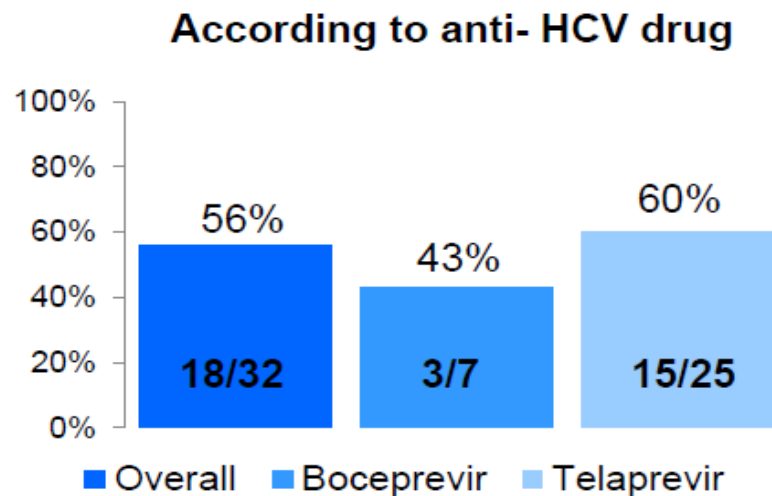
13 patients (32%): échec virologique 5/41, décision du patient 3/41, effets indésirables 5/41

Principaux effets indésirables et adaptations de traitement

Rash	10 (25%)
Anémie	36 (90%)
Anémie sévère (Hb <9 g/dl ou baisse >3 g/dl)	34 (85%)
Réduction posologique de ribavirine	22 (55%)
Utilisation d'EPO	22 (55%)
Transfusion	2 (5%)

Boceprévir et Télaprévir chez les patients cirrhotiques dans la cohorte ANRS CO13 Hepavir

Réponse virologique soutenue (RVS12)



- SVR12 was achieved in 18 patients among the 32 with available data at this point: 3/7 with BOC and 15/25 with TPV. Among them, 3 have early stopped the treatment after 40 weeks because of adverse events.
- Patients with SVR12 were more often HCV genotype 1b and more often naïve of anti-HCV treatment.

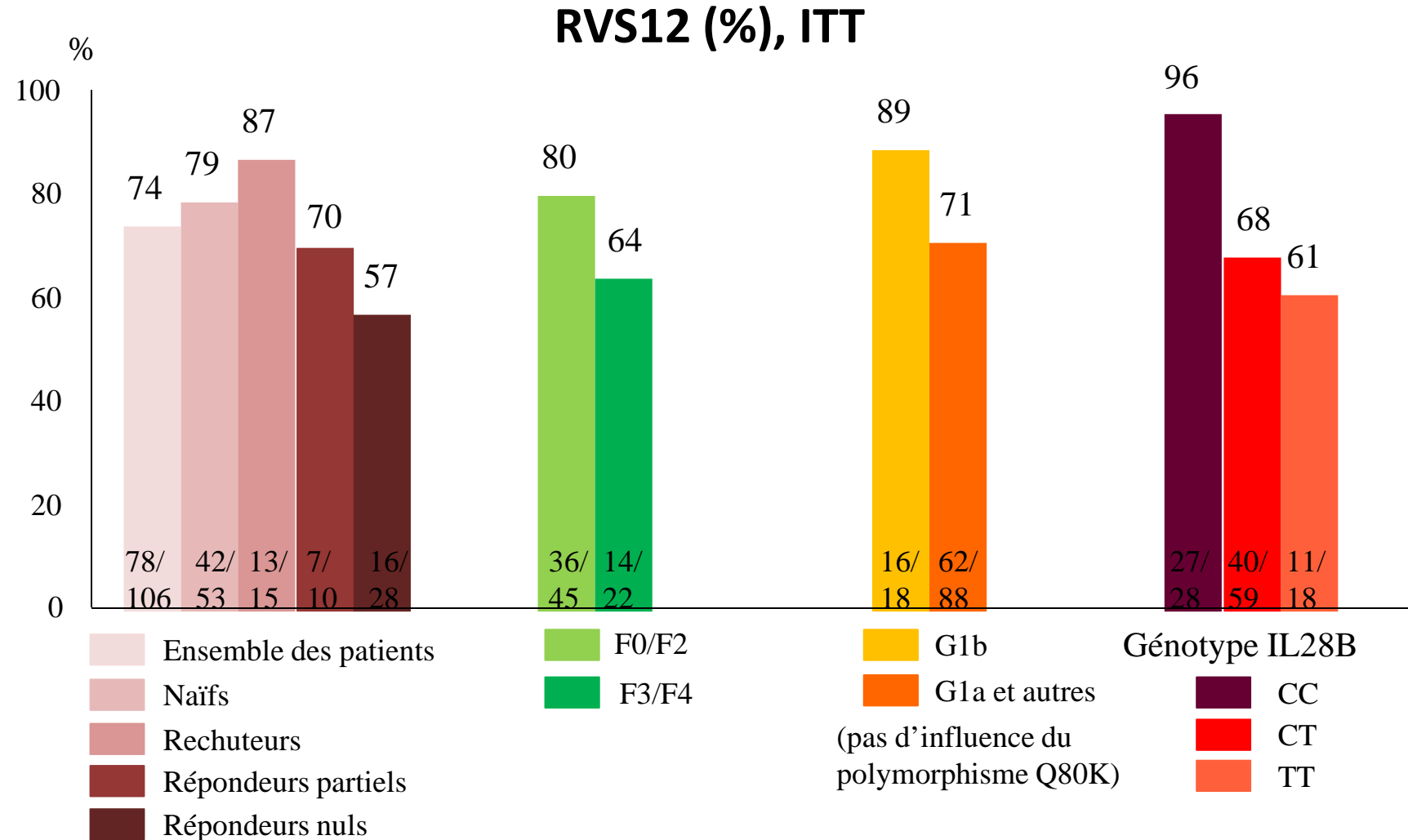
Boceprévir et Télaprévir chez les patients cirrhotiques dans la cohorte ANRS CO13 Hepavir

Arrêts prématurés et tolérance

	Overall (n=36)	Boceprevir (n=8)	Telaprevir (n=28)
Early discontinuation of treatment	14 (39)	4 (50)	10 (36)
Reasons of Discontinuation			
Virological failure	7 (50)	3 (75)	4 (40)
Relapse	3 (21)	0 (0)	3 (30)
Adverse events	4 (29)	1 (25)	3 (30)
Rash	12 (38)	0 (0)	12 (48)
Severe anemia	17 (63)	2 (29)	15 (75)
EPO use	21 (70)	5 (63)	16 (73)
Blood transfusion	6 (20)	1 (13)	5 (23)
Ribavirin dose reduction during treatment	11 (31)	4 (50)	7 (25)
Deaths*	2 (6)	0 (0)	2 (7)

* Deaths due to decompensated cirrhosis for one, and unknown cause for the other. Both deaths occurred after premature stop of triple therapy (stop for virological failure).

Siméprévir + PEG-IFN/RBV chez les co-infectés VHC/VIH : essai C212



Critères CUPIC : contre indications à l'interféron

Sur risque d'Elis avec Peg-IFN/RBV+ TPV ou BOC

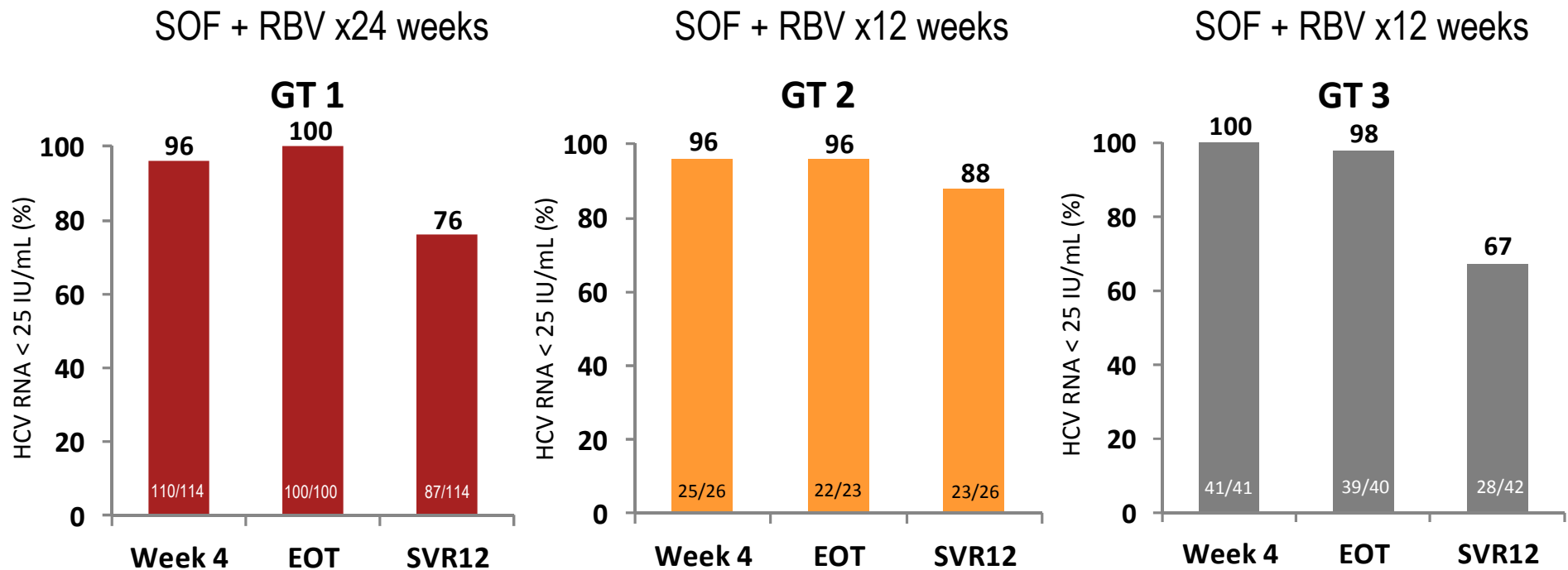
Facteurs	Plaquettes > 100.000/mm ³	Plaquettes ≤ 100.000/mm ³
Albuminémie ≥ 35 g/l	3,4% (10/298)	4,3% (3/69)
Albuminémie < 35 g/l	7,1% (2/28)	44,1% (15/34)

Paramètres	OR	IC 95%	p
Plaquettes < 100 000/mm ³	3,11	1,30-7,41	0,0105
Albumine < 35 g/L	6,33	2,66-15,07	0,0001

◆ Traitements AVEC interféron

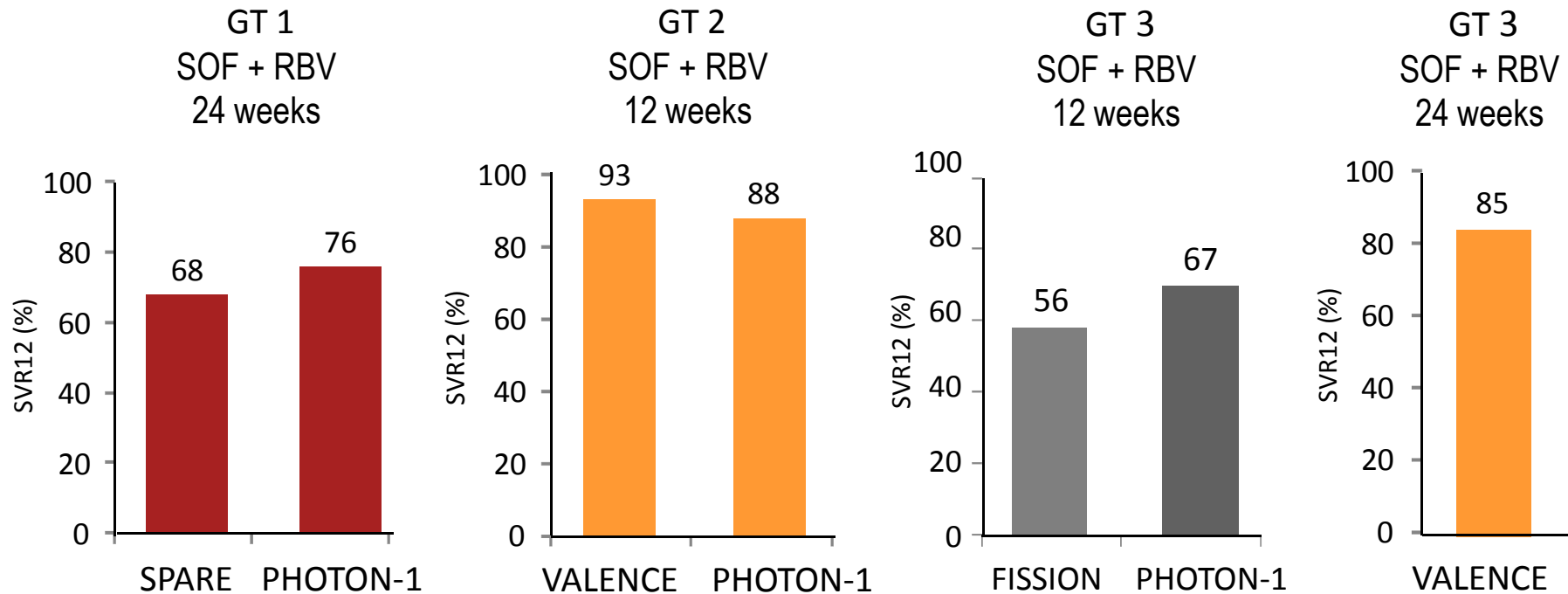
◆ Traitements SANS interféron

SOF + RBV chez les patients co-infectés VIH/VHC (Photon 1)



- ◆ No HCV resistance (S282T) was observed in virologic failures via deep sequencing
- ◆ Two patients had HCV breakthrough; both had documented non-adherence to SOF
- ◆ Two patients had transient HIV breakthrough; both had documented non-adherence to ART

SOF + RBV: comparaison mono-infectés VHC vs co-infectés VIH/VHC



Osinusi A, et al. *JAMA*. 2013;310(8):804-811.

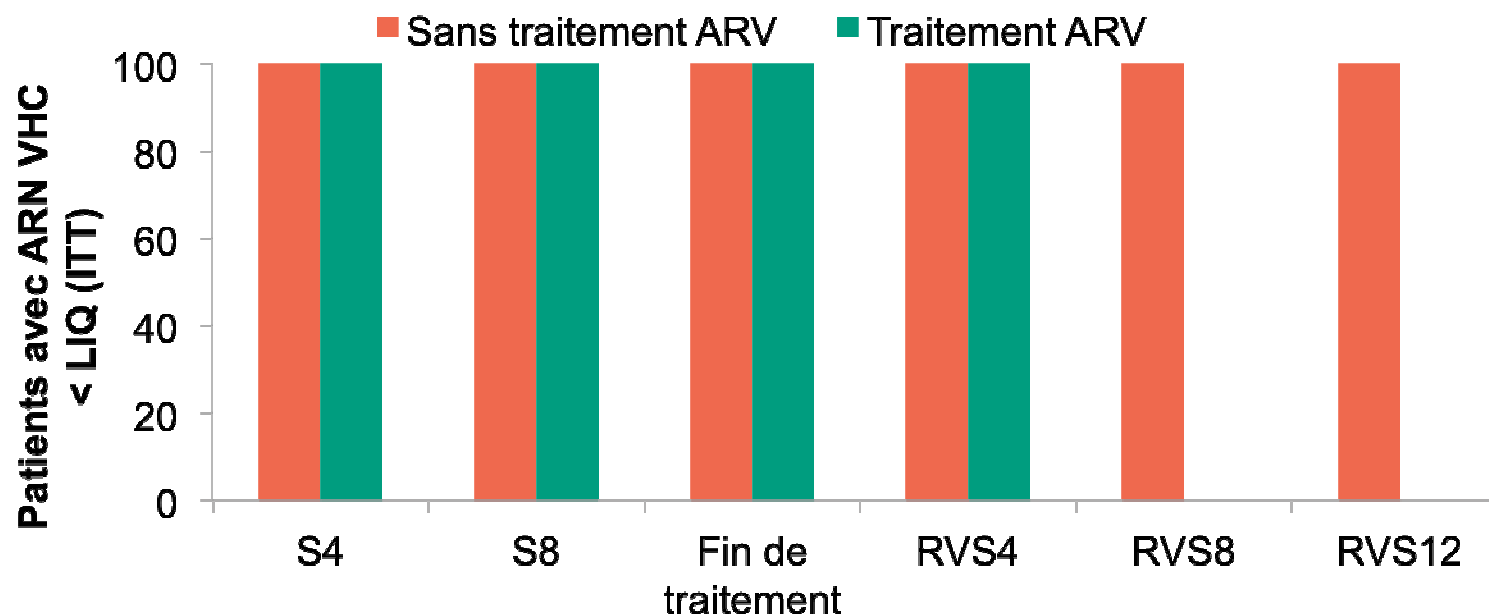
SulkowskiMS, et al. AASLD 2013. #212.

ZeuzemS, et al. AASLD 2013#1085.

LawitzE, et al. *N Engl J Med*. 2013 May 16;368(20):1878-87.

Ledipasvir/sofosbuvir à dose fixe chez les patients co-infectés VIH/VHC G 1

Réponses virologiques soutenues

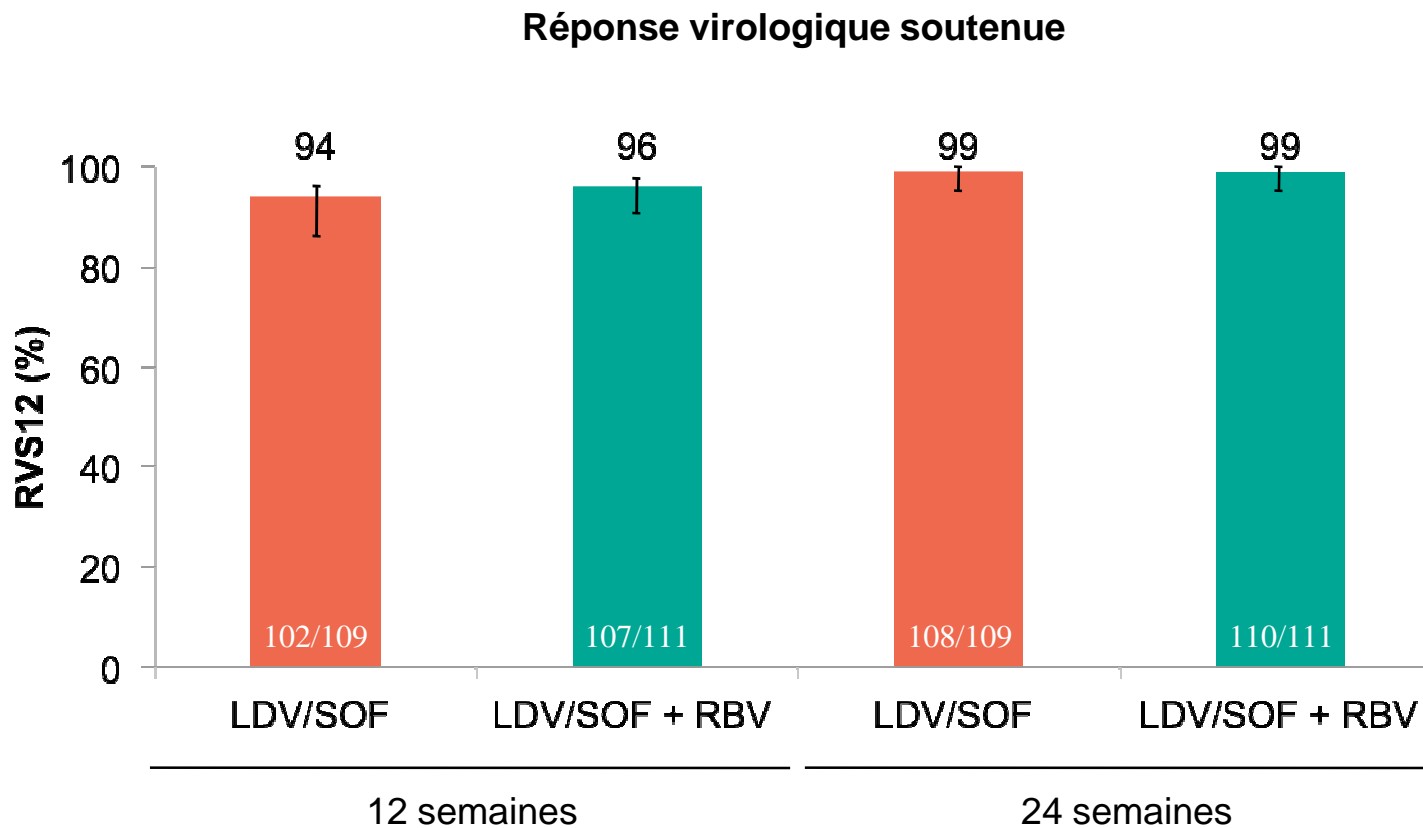


ARV-	13/13	13/13	13/13	12/12	10/10	10/10
ARV+	37/37	37/37	30/30	22/22		

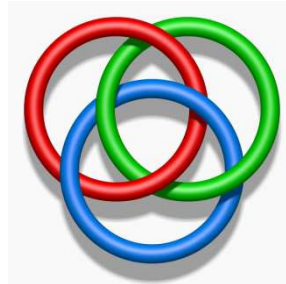
LIQ : limite inférieure de quantification.

Ledipasvir/sofosbuvir à dose fixe chez les patients VHC G1 pré-traités (ION-2)

- Etude de phase III: 440 patients VHC G1 en échec (F4 20%), y compris aux inhibiteurs de protéase du VHC



ANRS HC31 SOFTRIH



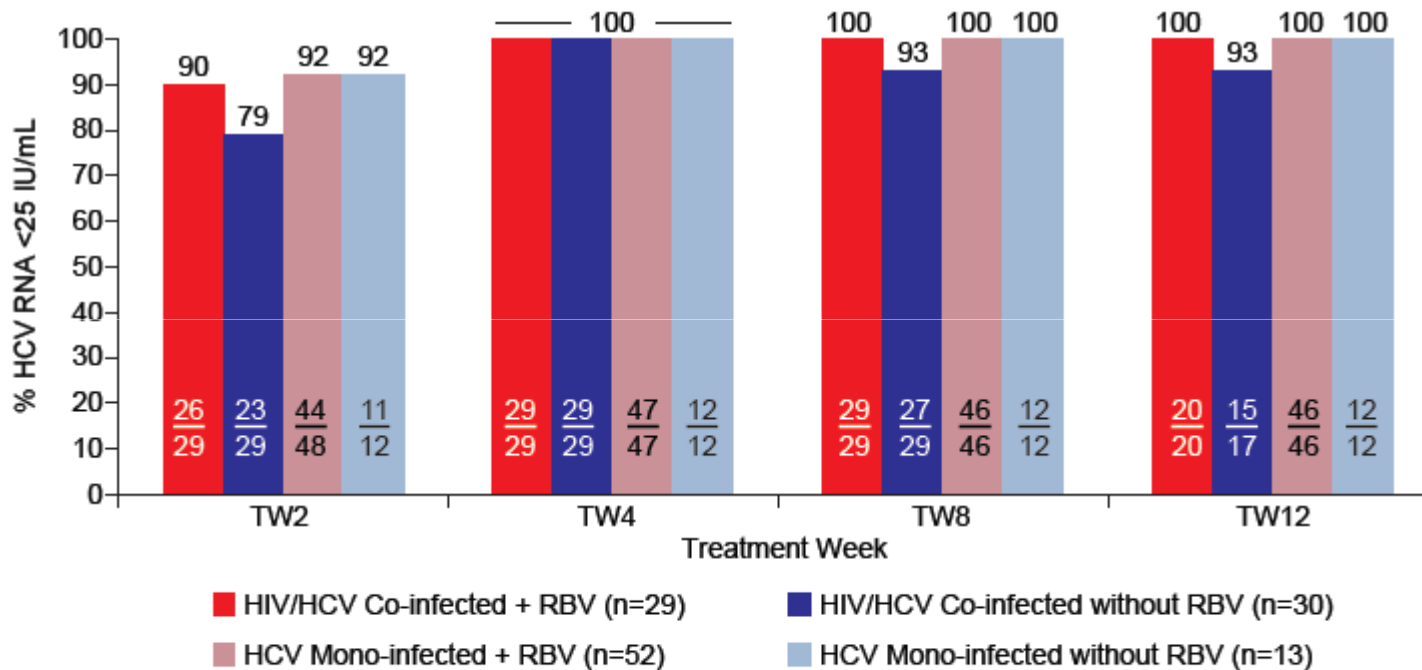
Pilot study to assess efficacy and safety of Sofosbuvir/Ledipasvir (GS-5885) fixed-dose combination in treatment-experienced subjects with HCV genotype 1 infection and HIV co-infection

Coordinating investigator : Pr Eric Rosenthal
Service de Médecine interne, Hôpital Archet 1, Nice

Center for methodology and management : Pr Eric Bellissant
Service de pharmacologie clinique – CIC Inserm 0203 Hôpital de Pontchaillou, Rennes

MK-5172 + MK-8742 ± RBV chez les patients mono et co-infectés VIH/VHC G 1 (C-Worthy)

Virologic Responses (per-protocol population)



- Patients excluded from the per protocol population
 - Mono-infected: 7 patients excluded
 - 4 patients received wrong RBV dose; all achieved SVR12
 - 3 patients discontinued early (Day 3, 22, 35) they are included in analysis up to time of discontinuation
 - Co-infected: 1 patient excluded
 - lost to follow-up after TW4

Adapted from: Mark Sulkowsky et al CROI 2014 #654LB

Recommandations thérapeutiques

VIRAL HEPATITIS

Use of first-generation HCV protease inhibitors in patients coinfectd by HIV and HCV genotype 1*

Dominique Salmon-Ceron^{1,2}, Cédric Arvieux³, Marc Bourlière⁴, Patrice Cacoub^{5,6}, Philippe Halfon⁷,
Karine Lacombe^{5,8}, Georges-Philippe Pageaux^{9,10}, Gilles Pialoux^{5,11}, Lionel Piroth^{12,13}, Isabelle Poizot-Martin¹⁴,
Eric Rosenthal^{15,16} and Stanislas Pol^{17,18}

*Position statement of the French Society of Infectious Diseases (SPIIF), the French Association for the Study of the Liver (AFEF), the French AIDS Society (SFLS) and the French Society of Internal medicine (SNFMI).

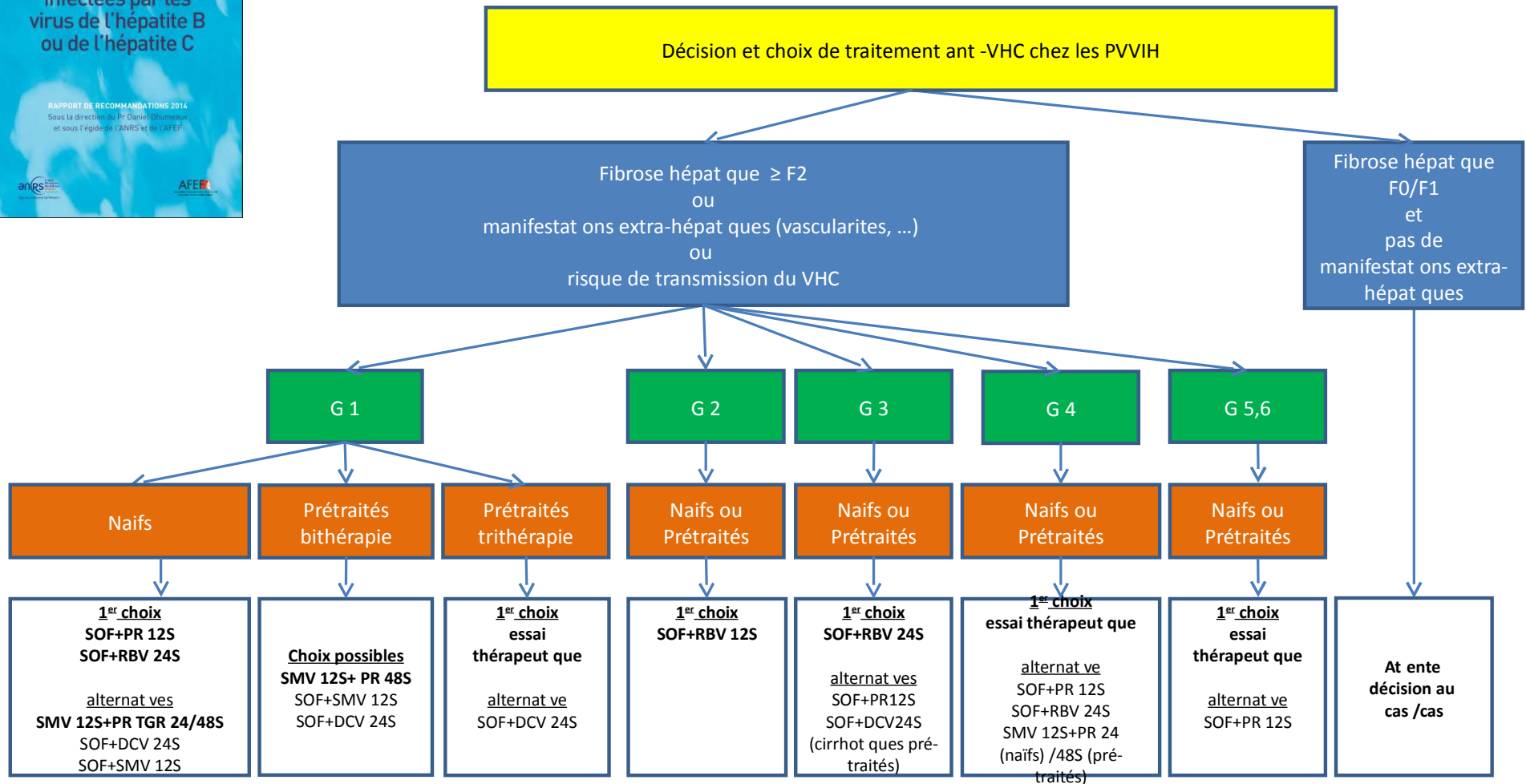
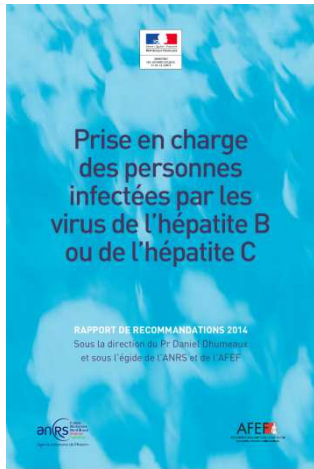


Génotype 1a

	AASLD	EASL	Allemagne	AFEF
Naïfs Recommandé <i>alternative</i>	SOF+ PR 12s <i>SIM 12S+PR 24s</i> SOF+ SIM 12s <i>SOF+R 24s</i>	SOF+ PR 12s SOF+DCV 12 s ±R(cirrh) SOF+ SIM 12 s ±R(cirrh) <i>SIM 12S+PR 24s Q80K-</i> <i>SOF+R 24s</i>	SOF+ PR 12s 24 s si facteurs neg	SOF+ PR 12s SOF+DCV 12 s SOF+ SIM 12 s
Rechuteurs Recommandé <i>alternative</i>	SOF+ PR 12s <i>SIM 12S+PR 24s</i> SOF+ SIM 12s <i>SOF+R 24s</i>	SOF+ PR 12s SOF+DCV 24 s ±R(cirrh) SOF+ SIM 12 s ±R(cirrh) <i>SIM 12S+PR 24s Q80K-</i> <i>SOF+R 24s</i>	SOF+ PR 12s SOF+DCV 12s SOF+ SIM 12s	SOF+ PR 12s SOF+DCV 12s SOF+ SIM 12s
Non répondeurs	SOF+SIM 12s <i>SOF+PR 12s</i> <i>SIM12s+PR 24s</i>	SOF+ PR 12s ou plus? SOF+DCV 24 s ±R SOF+ SIM 12 s ±R	SOF+ PR 12s SOF+DCV 12s SOF+ SIM 12s	SOF+DCV 12s SOF+ SIM 12s

Co-infection VIH/VHC

- **AASLD:** Indications for HCV treatment in HCV/HIV co-infected persons are identical to those in patients with HCV mono-infection. **The same treatment regimens can be used in HIV-co-infected patients** as in patients without HIV infection, as the virological results of therapy are identical
- **EASL:** Indications for HCV treatment in HCV/HIV co-infected persons are identical to those in patients with HCV mono-infection **(A1)**. **The same treatment regimens can be used in HIV-co-infected patients** as in patients without HIV infection, as the virological results of therapy are identical **(A1)**
- **Allemagne:** Data with SOF + PegIFN + RBV x 12 weeks are limited, and based on the Photon 1 study **(SOF+R)**, there is no reason why SVR rates should not be similar to SVR rates in mono-infected HCV patients
- **AFEF:** **Les mêmes schémas thérapeutiques que ceux proposés chez les malades mono-infectés par le VHC peuvent être utilisés.** Une attention toute particulière doit être portée aux interactions médicamenteuses



S = semaines

DCV = daclatasvir; PR = Interféron pégylé+ribavirine; RBV = ribavirine; SMV = simeprevir; SOF = sofosbuvir

TGR = traitement guidé par la réponse (si ARN VHC < 25 UI/ml à S4 traitement 24S, sinon 48S)

Pour les pat ents cirrhot ques, le nombre de pat ents traités dans les essais est souvent faible et doit inciter à traiter ces pat ents dans le cadre d'essais ou de cohortes observat onnelles lorsque cela est possible

France

COMMENT TRAITER ?

Sofobuvir est recommandé pour tous les génotypes

SOF + RIBA 24 semaines non recommandé chez les G1

Aucune spécificité pour les Patients co-infectés VIH/VHC

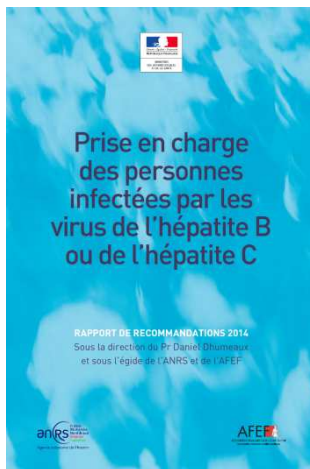


Tableau 2. Schémas thérapeutiques recommandés (mai 2014) en fonction des différents génotypes et tenant compte des antiviraux actuellement disponibles en France chez les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose [114]¹.

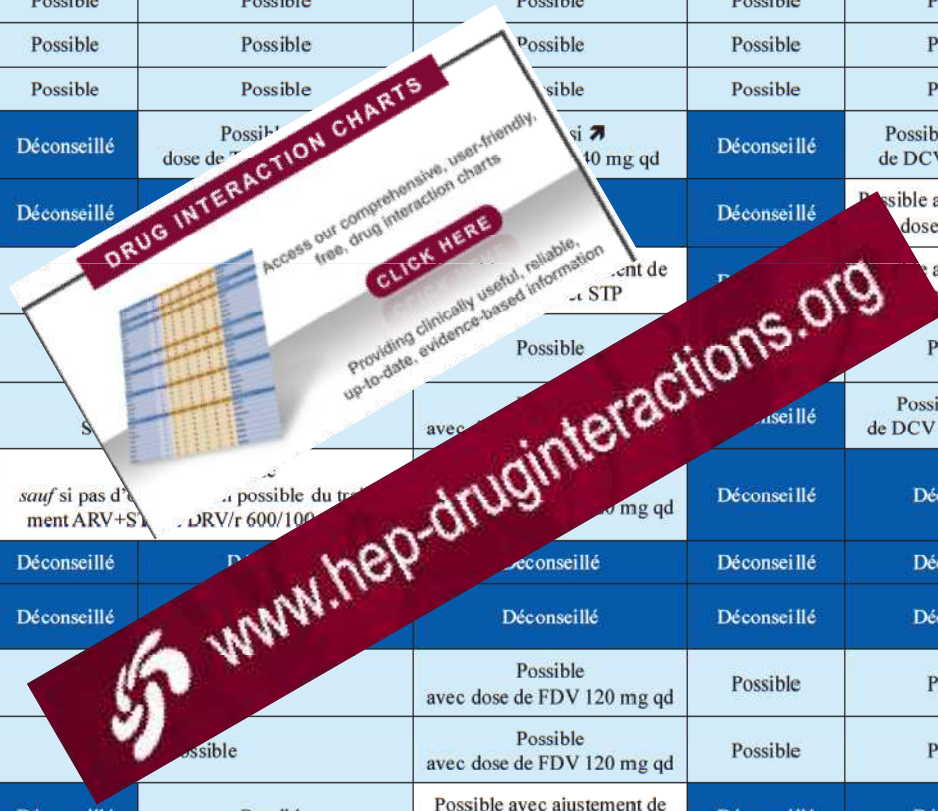
Combinaisons	Durée du traitement
Génotype 1	
Sofosbuvir+interféron pégylé+ribavirine	12 semaines
Sofosbuvir+siméprévir (génotype 1b uniquement)	12 semaines
Sofosbuvir+daclatasvir	12 semaines
Génotype 2	
Sofosbuvir+ribavirine	12 semaines
Génotype 3	
Sofosbuvir+interféron pégylé+ribavirine	12 semaines
Sofosbuvir+ribavirine	24 semaines
Sofosbuvir+daclatasvir	24 semaines
Génotype 4	
Siméprévir+interféron pégylé+ribavirine	12 semaines
Sofosbuvir+ribavirine	24 semaines
Sofosbuvir+interféron pégylé+ribavirine, puis interféron pégylé+ribavirine	12 semaines/12 semaines
Génotypes 5-6	
Sofosbuvir+interféron pégylé+ ribavirine ²	12 semaines

¹Ces recommandations concernent les patients naïfs. Des schémas différents peuvent être proposés chez les patients en échec de traitement antérieur [114] (*cf.supra*).

²Cette recommandation ne repose que sur l'étude d'un très petit nombre de patients (*cf.supra*).

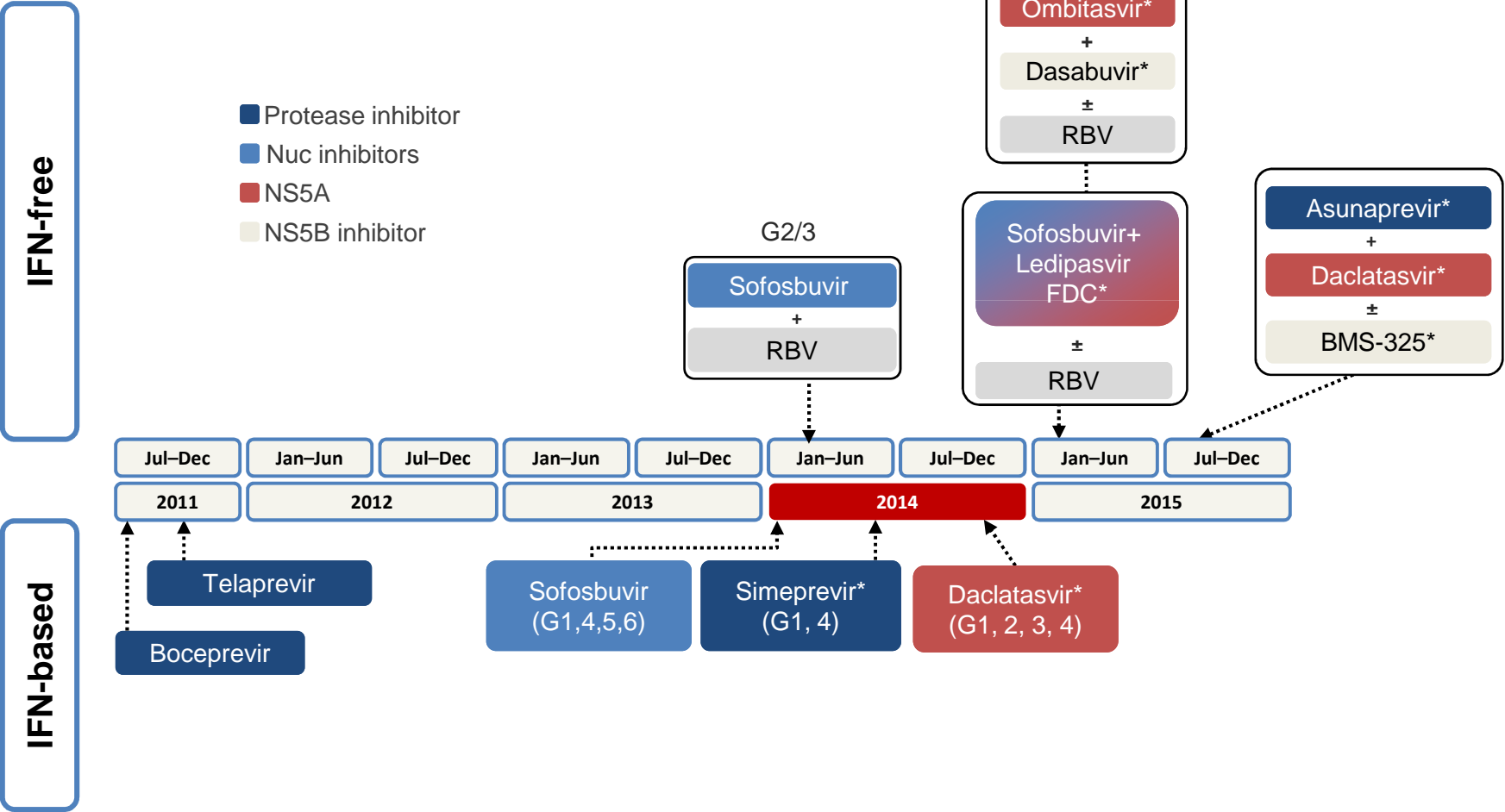
Interactions médicamenteuses

Effet sur anti-VHC		Ribavirine (RBV)	Bocéprévir (BOC)	Télaprévir (TVR)	Faldaprévir (FDV)	Siméprévir (SMV)	Daclatasvir (DCV)	Sofosbuvir (SOF)
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)	Zidovudine (ZDV)	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé
	Didanosine (ddI)	Déconseillé	Déconseillé si RBV associée	Déconseillé si RBV associée	Déconseillé si RBV associée	Déconseillé si RBV associée	Déconseillé si RBV associée	Déconseillé si RBV associée
	Ténofovir (TDF)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Emtricitabine (FTC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Lamivudine (3TC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
	Abacavir (ABC)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
Inhibiteurs non nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INNTI)	Efavirenz (EFV)	Possible	Déconseillé	Possible si dose de TVR 250 mg qd	Possible si dose de FDV 40 mg qd	Déconseillé	Possible si dose de DCV à 90 mg qd	Possible
	Névirapine (NVP)	Possible	Déconseillé	Possible	Possible	Déconseillé	Possible avec ajustement dose DCV et STP	Possible
	Etravirine (ETR)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible avec ajustement dose DCV et STP	Possible
	Rilpivirine (RPV)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
Inhibiteurs de la protéase du VIH (IP)	Atazanavir/r (ATV/r)	Possible	Possible	Possible	Possible	Déconseillé	Possible si dose de DCV à 30 mg qd	Possible
	Darunavir/r (DRV/r)	Possible	Possible	Possible	Possible	Déconseillé	Déconseillé	Possible
	Lopinavir/r (LPV/r)	Possible	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Possible
	Fosampnénavir/r (FPV/r)	Possible	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Déconseillé	Possible
Inhibiteurs de l'intégrase	Raltégravir (RAL)	Possible	Possible	Possible	Possible avec dose de FDV 120 mg qd	Possible	Possible	Possible
	Dolutégravir (DTG)	Possible	Possible	Possible	Possible avec dose de FDV 120 mg qd	Possible	Possible	Possible
	Elvitégravir/Cobicistat (EVG/c)	Possible	Déconseillé	Possible	Possible avec ajustement de dose FDV et STP	Déconseillé	Déconseillé	Possible
Inhibiteurs d'entrée/fusion	Maraviroc (MVC)	Possible	Possible avec dose de MVC 150 mg bid + STP de MVC	Possible avec dose de MVC 150 mg bid + STP de MVC	Possible avec dose de MVC 150 mg bid + STP de MVC	Possible	Possible	Possible
	Enfuvirtide (T20)	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible



Le Futur en 2015

European approvals

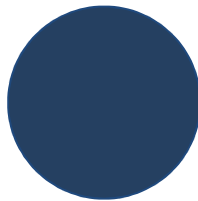


Nuc: nucleotide polymerase inhibitor; NS5A: hepatitis C virus non-structural protein 5a protease inhibitor
 *Not yet approved in Europe

Les aspects économiques

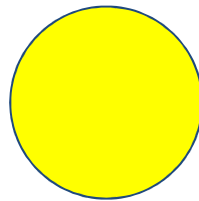
AMM européennes en 2014

JANVIER



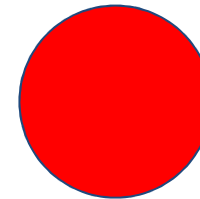
SOFOSBUVIR
19 000 €/mois

MAI



SIMEPREVIR
11 600 €/mois

SEPTEMBRE



DACLASTAVIR
11 800 €/mois

Jean-François Delfraissy, directeur de l'Agence de recherche ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites), soulève la question du « juste prix » de traitements révolutionnaires mais coûteux

Eradiquer l'hépatite C, mais à quel prix ?

| TRIBUNE |

En France, 200 000 personnes seraient touchées par le virus de l'hépatite C (VHC), dont 70 000 ignoreraient qu'elles sont affectées. Si la prévalence et les nouveaux cas d'infection sont plus élevés dans certaines populations (usagers de drogues injectables, personnes tatouées, détenus...), la population générale est également concernée en raison de pratiques anciennes d'injections, de tatouages ou le recours passé à des produits de santé contaminés. Certains évoquent une « épidémie silencieuse », je parlerais plutôt de bombe à retardement, le virus sejourne plusieurs années dans l'organisme avant de déclencher potentiellement cirrhose, cancer du foie... 3 000 personnes en décèderaient chaque année.

Ces données soulèvent la question cruciale du dépistage. Les recommandations émises dans le tout récent rapport sur les hépatites élaboré sous l'égide de l'ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites) et de l'AFEF (Association française pour l'étude du foie) par le professeur Daniel Dhumeaux pourraient changer la donne si elles étaient suivies par les pouvoirs publics : dépistage des sujets exposés au risque d'infection mais également des hommes âgés de 18 à 60 ans ainsi que des femmes enceintes à la première consultation prénatale (« Science & Médecine » du 21 mai).

Le paysage de l'hépatite C est en train de changer de manière spectaculaire avec l'arrivée de nouveaux traitements – les antiviraux à action directe (AAD) –, qui nous donnent le moyen d'éradiquer le VHC. La plupart de ces nouvelles molécules ont fait l'objet d'essais cliniques sur un nombre limité de patients (phases 2 et 3).

Les résultats montrent chez 90 % des patients la disparition définitive du virus avec des combinaisons n'utilisant plus l'interféron, donc avec une tolérance accrue et des effets indésirables moindres. De plus, la durée nécessaire de traitement est raccourcie à douze semaines. Il est même probable qu'une durée inférieure pourrait suffire et l'ANRS entend mener des études afin de le préciser.

Il n'est donc pas abusif de parler de révolution thérapeutique. Cependant, pour l'instant, nous ne disposons que de données sur l'efficacité virologique, c'est-à-dire la capacité de ces nouveaux médicaments à débarrasser l'organisme du virus. Les AAD pourront-ils également faire régresser la fibrose hépatique et diminueront-ils de façon significative le risque de survenue d'un cancer du foie ?

Il est trop tôt pour le dire et l'ANRS investit beau-

coup dans la constitution de la cohorte Hépathér, qui inclura à terme 25 000 participants. Notre objectif est d'étudier dans les conditions de la vie réelle l'impact des AAD.

Quelques compagnies pharmaceutiques possèdent dans leur portefeuille un ou plusieurs de ces nouveaux AAD, ce qui leur permettra de proposer des combinaisons couvrant les différentes sous-familles (génotypes) du VHC. Elles apparaissent donc comme maîtres du jeu pour les deux ou trois années à venir. Ces entreprises sont engagées dans une rude compétition pour imposer leurs molécules. Celles qui viennent d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché ou qui sont prescrites dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) sont proposées à un prix considérable. Leur coût définitif n'est pas encore fixé, mais dans le cadre de son ATU, une

« La fixation du prix de ces nouveaux traitements contre l'hépatite C relève d'une solide évaluation technique et surtout d'une décision politique »

de ces molécules coûte environ 50 000 euros pour un traitement complet. Son association à un deuxième AAD pourrait porter le total à 80 000 euros. Qu'est-ce qui justifie un tel montant ?

Dans le prix d'un médicament entrent en ligne de compte les coûts de recherche et développement (mais ceux-ci sont évalués de 8 % à 12 % du budget des laboratoires pharmaceutiques), les coûts de fabrication et de commercialisation. Une étude publiée en avril a calculé que, dans les quinze années à venir, la production de masse des combinaisons de deux ou trois AAD ferait tomber le coût de fabrication pour les industriels dans une fourchette allant de 100 à 250 dollars (75 à 185 euros). En revanche, contrairement aux traitements de l'infection par le VIH qui sont prescrits à vie, les AAD ne sont pris que pendant une durée limitée. Le retour sur investissement n'est donc pas le même pour les industriels. Si nous acceptons des prix bas dans les pays du Nord, expliquent-ils en substance, il ne pourra y avoir de prix différenciés (moins élevés) dans ceux du Sud. Le la-

boratoire pharmaceutique américain Gilead a ainsi entrepris de vendre, et cela doit être souligné, le sofosbuvir en Égypte, pays très affecté par l'hépatite C, à 1 000 dollars (735 euros) le traitement.

Ces éléments sont-ils suffisants pour expliquer le coût phénoménal que vont représenter ces nouveaux traitements pour notre système de santé et devons-nous l'accepter ? Dans son rapport, le professeur Dhumeaux propose que la prescription des AAD soit réservée dans un premier temps aux patients ayant un stade avancé de fibrose hépatique (à partir du stade F2). En pratique, un tiers des personnes vivant avec le VHC répondent à cette indication. Cela représente environ 60 000 individus à traiter au cours des dix-huit à vingt-quatre mois à venir, soit une dépense de 4,8 milliards d'euros au prix actuel en ATU. Rappelons que le projet de loi de financement de la Sécurité sociale prévoit de réduire le déficit de la branche maladie de 6,2 milliards d'euros en 2014...

Ce que nous avons rêvé d'avoir pour le VIH, nous l'avons à portée de main avec le VHC : un médicament hautement efficace qui est en passe d'éradiquer un virus. Tous les malades chez qui le traitement est justifié doivent être traités. Le prix qui sera accordé aux AAD devrait donc être déterminé en fonction de cette nécessité. Un prix exorbitant placerait les pays riches, comme la France, dans la situation des pays du Sud, qui ne pouvaient assumer le coût des traitements contre le VIH avant que la concurrence des génériques ne fasse baisser considérablement leur prix.

S'il faut un juste prix pour les médicaments, nous devons également en tant que médecins balayer devant notre porte. Il faut accompagner le « juste prix » de la « juste prescription », celle qui respecte les recommandations dans un cadre d'évaluations régulières des pratiques. Une réflexion sur une nouvelle coordination des soins incluant les réseaux experts, les médecins spécialistes de ville et les associations de malades doit également être rapidement engagée.

La fixation du prix de ces nouveaux traitements contre l'hépatite C relève d'une solide évaluation technique et surtout d'une décision politique. Le ministère français de la santé doit porter le message du « juste prix » au niveau européen pour le faire partager au sein de l'Union. Le dimanche 25 mai a vu la montée des eurosceptiques dans notre pays, et ailleurs. Que ce combat pour l'égalité à la santé soit un exemple concret qui prouve à ceux qui en doutent que l'Europe n'est pas une construction inutile... ■

Jean-François Delfraissy est directeur de l'Agence de recherche ANRS (France Recherche Nord & Sud Sida-HIV Hépatites).

Le supplément « Science & médecine » publie chaque semaine une tribune libre ouverte au monde de la recherche. Si vous souhaitez soumettre un texte, prière de l'adresser à sciences@lemonde.fr

Messages personnels ...

- ◆ La vaccination contre le VHA et le VHB doit être renforcée
- ◆ L'impact du VHC sur la morbi/mortalité est significatif. Les progrès thérapeutiques sont majeurs et le VIH n'est plus une limite à la guérison
- ◆ Les principaux défis : le dépistage et l'accès au traitement pour le plus grand nombre