

RéPI 88

COINFECTION

VIH-VHC RÉALITÉS ET PERSPECTIVES

4 octobre 2012

Le VIH accélère l'évolution de l'hépatite C ; si bien que la co-infection est aujourd'hui la première cause de décès parmi les séropositifEs au VIH. Le traitement de référence de l'hépatite C, interféron plus ribavirine évolue avec la mise sur le marché de deux nouvelles molécules : bocéprévir et télaprévir.

Le traitement avec interféron est particulièrement difficile à vivre et contraint certaines personnes à l'arrêter. À cela s'ajoute une efficacité relative des traitements disponibles mais les pipelines sont pleins de molécules en essais. Certaines sont prometteuses et donnent l'espoir de pouvoir supprimer l'interféron. Avec l'arrivée du bocéprévir et du télaprévir, où en est le traitement de l'hépatite C quand on est co- infecté au VIH, naïf de traitement ou après un échec ? Où en est la recherche ? Quelle information pour les prescripteurs et les malades ? Que voit-on du côté des interactions entre les traitements des deux virus ? Quel sera l'avenir des traitements pour les co-infectéEs ?

Sans faire de la RéPI une consultation, affutez dès maintenant vos questions ! Celles-ci serviront à lancer la table-ronde.

InvitéEs

Alice Meier, militante d'Act Up-Paris

P^r Dominique Salmon Céron, investigatrice de la cohorte Hepaviv

D^r Emmanuel Mortier, Hôpital de jour Louis Mourier

CO-INFECTION VIH-VHC

RÉALITÉS ET PERSPECTIVES

Présentation, Jonas Le Bail

Bonsoir, bienvenue à la 88^e Réunion publique d'information d'Act Up-Paris sur la co-infection. Nous accueillons ce soir Dominique Salmon Ceron, investigatrice de la cohorte HEPAVIH et Emmanuel Mortier de l'hôpital de jour Louis-Mourier. L'ordre des interventions est le suivant : Dominique Salmon puis Emmanuel Mortier puis à nouveau Dominique Salmon Ceron. Pour information, des publications qui sont mises à votre disposition à l'entrée de l'amphithéâtre sont gratuites, vous pouvez vous servir. Il y également quelques tracts à disposition si certains d'entre vous veulent les diffuser pour la manifestation du 6 octobre. Je passe la parole à Dominique Salmon Ceron :

Dominique Salmon-Ceron

Merci beaucoup pour l'invitation. Bonsoir à tous. Cette réunion se veut vraiment interactive : N'hésitez pas à poser des questions. Je pense que vous avez choisi cette thématique pour cette réunion parce qu'il y a de nouvelles molécules contre l'hépatite C. En effet, on se pose tous des questions : Quelle est la place de ces molécules ? Est-ce qu'il faut être traité tout de suite et avoir l'interféron ou est-ce qu'il faut attendre ces nouvelles molécules et éviter l'interféron ? On va essayer de débattre autour de ça et de voir quelle est la situation particulière des personnes co-infectées, là-dedans.

On va vous proposer 3 interventions successives :

- Une sur les nouveaux traitements / les molécules en développement
- Une sur l'accompagnement des patients au cours du traitement hépatite C
- Une sur la cohorte HEPAVIH

Vous avez souhaité que je vous parle de la cohorte HEPAVIH. Avec l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida), je coordonne avec le Professeur Dabis de Bordeaux, une cohorte nationale de patients qui sont à la fois co-infectés par le VIH et le VHC (d'ailleurs peut-être certains dans la salle participent à cette cohorte et je les en remercie). C'est une cohorte de suivi qui a débuté en 2006, nous commençons à avoir un suivi assez intéressant des patients et à avoir des résultats intéressants sur toute l'histoire naturelle de l'infection.

Rappel : histoire de l'infection naturelle par l'hépatite C

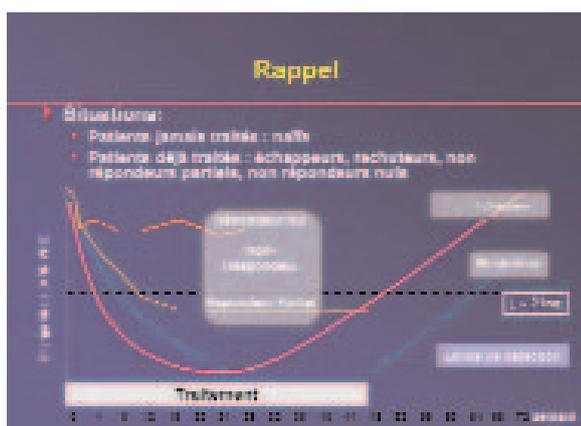
Avant de passer aux 3 parties, je vous rappelle rapidement l'histoire de l'infection naturelle par l'hépatite C.

Après une infection aiguë, à peu près 30% des sujets vont guérir spontanément, mais la plupart vont évoluer vers ce qu'on appelle une infection chronique. Le foie est un organe qui tolère tout : tous les aliments passent par le foie, si le foie se mettait à faire des réactions immunitaires à chaque fois qu'il voyait quelque chose d'étranger, on aurait des maladies très graves. Lorsque ça évolue par la chronicité, ça donne des lésions régulières qui évoluent progressivement vers une cirrhose donc une fibrose du foie ; c'est un foie qui devient un peu comme de la semelle, qui n'est plus capable d'assurer ses fonctions et chez les patients cirrhotiques c'est à partir de ce stade-là que l'on a des risques de décompensation hépatique, des risques de cancer du foie. Chez une personne qui a une cirrhose, on a à peu près 2 à 5% qui évoluent vers une décompensation hépatique ou une cirrhose ou un cancer du foie. A ce stade-là, le

dernier stade, le traitement c'est la transplantation, si on peut. Il faut vraiment essayer d'éviter ce stade. Au stade de cirrhose, si on traite, c'est encore possible. On sait maintenant qu'il y a des gens qui régressent, qui reviennent vers une forme non cirrhotique.

Le virus de l'hépatite C n'est pas uniforme : il existe plusieurs génotypes. Cela va de 1 à 6, et même dans le génotype 1, il y a 1a 1b, on sait maintenant que pour les autres génotypes il y en a aussi plusieurs. Ces génotypes n'ont pas tous la même sensibilité au traitement, si les personnes sont de génotype 2 par exemple, le traitement par interféron + ribavirine marche très bien, le 3 c'est pas mal non plus, par contre le 1 ou le 4 c'est beaucoup moins bien. En Europe, Europe du nord, on a surtout du 1, 1a ou 1b, il y a aussi du 3, il y a beaucoup moins de 2 ; par contre en Afrique, notamment en Afrique centrale, en Egypte, il y a beaucoup de 4. C'est très important de connaître le génotype quand on décrit cette maladie : Vous allez voir que pour le traitement cela a une incidence.

Jusqu'à présent le traitement, c'était interféron pégylé + ribavirine pendant 48 semaines. Pour parler de guérison, il faut avoir une charge virale indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement. Après 6 mois d'indéteçtabilité, les risques de rechute sont très faibles. Tout le monde ne répond pas au traitement, nous avons différents types de réponses, des personnes qui sont indéteçtables sous traitement et le virus repart après : on appelle cela des rechuteurs. On a des personnes également qui ne se négativent jamais sous traitement : on appelle ces personnes des non-répondeurs, soit des répondeurs nuls, soit des répondeurs partiels.

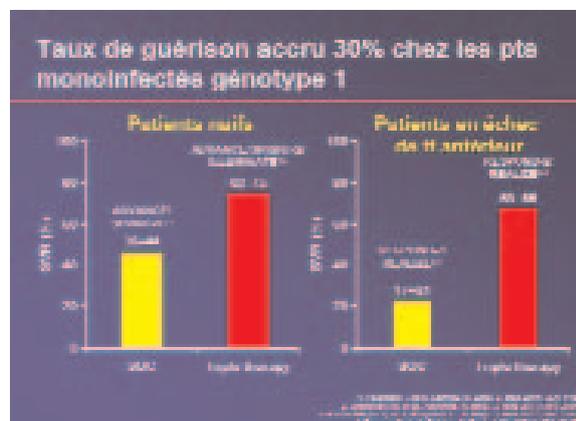


Les traitements ne marchent pas de la même façon si on a été rechuteur ou non-répondeur.

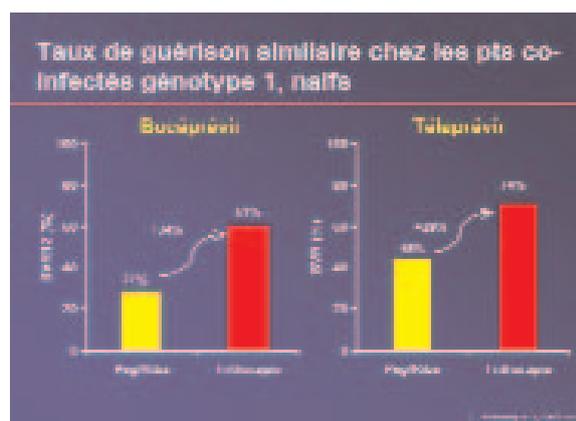
Jusqu'à présent le traitement c'était peg-interféron + ribavirine, chez les patients mono-infectés le traitement pouvait aller de 6 mois à 12 mois et chez les patients co-infectés la règle, était de traiter pendant 12 mois. Avec ce traitement de 12 mois, on a une chance de succès de 40, 45%.

I. Nouveaux traitements, les molécules en développement

Depuis l'an dernier est arrivée une nouvelle classe de traitement, ce sont les inhibiteurs de protéase du VHC, de deux types : l'un qui est le bocéprévir et l'autre qui est le télaprévir. Ils ont été mis sur le marché après des essais qui ont été faits majoritairement dans la mono-infection VHC, mais finalement on a pu les prescrire aussi aux patients co-infectés. La mise sur ce le marché a été ouverte aux hépatites C chronique sans exclure les patients co-infectés. Ces inhibiteurs de protéase agissent quasiment exclusivement sur le génotype 1. Quelle est l'efficacité de ces inhibiteurs de protéase ? le message que vous pouvez retenir c'est que ça augmente à peu près de 30% le taux de guérison, que l'on appelle aussi taux de réponse virologique soutenu. Chez des patients naïfs (c'est-à-dire des patients qui n'ont jamais été traités contre l'hépatite C), avant on avait 38 à 44% de succès et l'on passe à 63-75% selon les essais. Chez les patients qui sont en échec du traitement antérieur (patients non-répondeurs, rechuteurs, échappeurs), le re-traitement (peg-interféron + ribavirine) marche beaucoup moins bien (20% des patients qu'on arrivait à guérir) et là avec ces nouveaux traitements, on passe à environ 60%. C'est vraiment un gros progrès.



On a aussi des résultats chez les patients co-infectés :



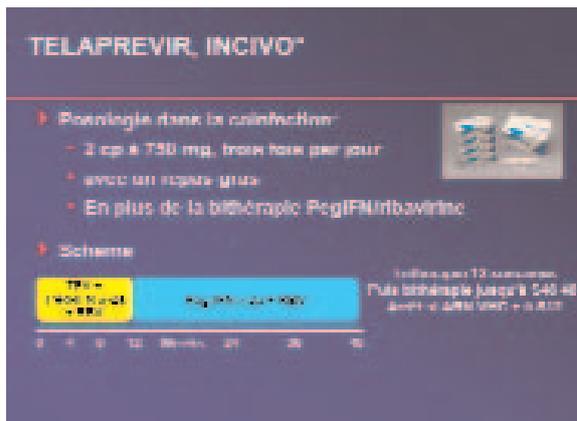
4

Ces résultats sont très encourageants, en effet vous savez que les résultats sont souvent moins bons chez les patients co-infectés parce que chez eux, les défenses immunitaires de l'organisme sont plus faibles : on a moins d'interféron intrinsèque donc il y a un taux de réponse moins fort. Mais là, chez les patients co-infectés naïfs, on a le même apport, de l'ordre de 30%, par exemple avec le bocéprévir on passe de 27% à 61% et avec le télaprévir 45% à 74% ; c'est le même gain à peu près pour les deux, de 30%.

Par contre, là, je vous ai parlé des patients naïfs, mais chez les personnes co-infectées il y a beaucoup de patients qui ont déjà été traités, qui ont déjà reçu de l'interféron (soit n'a pas marché, soit ils n'ont pas bien supporté) ; on n'a pas encore les réponses pour les patients en échec de traitement. Plusieurs essais sont en cours notamment avec l'ANRS, ça va être très important d'avoir ces résultats.

En pratique : télaprévir / bocéprévir

- Le télaprévir (Inicivo®, Janssen).



C'est assez lourd. On est loin des comprimés en une fois par jour (que l'on connaît maintenant pour le VIH). Là, il faut prendre 2 comprimés, 3 fois par jour. Il faut prendre ces comprimés avec un repas et en plus du traitement peg-interféron et ribavirine, ce n'est pas une monothérapie.

Voilà le schéma : trithérapie pendant les 12 premières semaines (3 premiers mois) et ensuite on continue le peg-interféron et ribavirine jusqu'à 48 semaines. Avec ce traitement-là, on a une réponse virologique très rapide et si à 12 semaines le virus reste détectable, en sachant que dans ce cas les chances de succès sont extrêmement faibles, on arrête le traitement. Quelqu'un qui commence n'est pas embarqué pour 48 semaines sans savoir si ça va marcher ou non. A 12 semaines on vous donne pas mal d'informations.

- Le bocéprévir (Victrelis®, MSD)



Le nombre de comprimés est plus important : 4 comprimés, 3 fois par jour, en plus de la bithérapie peg-interféron et ribavirine. Ce n'est pas sûr que le schéma reste tel qu'il est : le laboratoire a développé le produit avec une première petite phase de 4 semaines où l'on est traité avec peg-interféron pour faire baisser la charge virale et, seulement après ces 4 semaines, on ajoute le bocéprévir. Puis, jusqu'à la fin des 48 semaines, on est traité en trithérapie avec bocéprévir, peg-interféron et ribavirine. C'est un traitement vraiment lourd mais qui permet quand même à 7 chances sur 10 de guérir.

Dans la cohorte HEPAVIH, je vous en parlerai tout à l'heure, les cliniciens ont constaté que majoritairement les co-infectés ont privilégié le télaprévir, c'est-à-dire un traitement fort et court plutôt que le traitement long avec le bocéprévir. Le bocéprévir a aussi ses avantages : moins d'allergies, peut-être un peu mieux toléré. Certains hépatologues préfèrent prescrire le bocéprévir pour ces raisons-là.

Emmanuel Mortier reviendra sur les effets secondaires. Ces molécules ont des inconvénients : d'une part les effets indésirables, d'autre part ce sont des inhibiteurs de protéase qui sont métabolisés par le foie, par les mêmes cytochromes qui métabolisent les antirétroviraux, il y a donc des interactions. Avec ces interactions, soit le taux d'inhibiteurs de protéase baisse, soit le taux d'inhibiteurs de protéase du VIH augmente. On ne peut pas prendre n'importe quel traitement antirétroviral.

Il y a également des problèmes de résistance : ce sont des produits qu'on ne peut pas utiliser en monothérapie. Ce n'est pas efficace sur les génotypes non-1, peut-être un tout petit peu sur le génotype 4 mais si vous avez un génotype 3 ou 2, mieux vaut attendre. Ce n'est pas très efficace chez les personnes qui sont non-répondeurs totaux, pour les répondeurs nuls, ça ne marche pas bien.

Les effets indésirables de ces molécules s'ajoutent à ceux de l'interféron. Le télaprévir donne des rashs quelques fois très graves, des anémies et

une sensation de prurit anal. Le bocéprévir donne des anémies très importantes, beaucoup de gens doivent être transfusés, avoir de l'EPO (érythropoïétine). Ça donne aussi des dysgueusies. Ce sont des traitements qui secouent beaucoup, souvent il faut être hospitalisé ou en arrêt de travail pendant ces traitements.

Une personne dans la salle :

Vous pouvez expliquer ce que veut dire dysgueusie ?

Dominique Salmon Ceron :

Ça veut dire que dire que soit on a pas de goût, soit le goût est perturbé. On n'a pas de prurit dans la bouche mais il y a un changement complet du goût.

Une personne dans la salle :

Et rash ?

Dominique Salmon Ceron :

On est rouge, c'est une éruption qui gratte. Le plus souvent ce n'est pas trop grave. Il faut tout de suite consulter et si ce n'est pas trop grave, le médecin vous proposera de mettre des corticoïdes sur la peau. Il est très important de consulter très vite, ça peut devenir très grave et provoquer des décollements cutanés.

Interactions des nouvelles molécules avec les autres médicaments :

Il y a 3 catégories pour ces antiviraux.

- Ceux que l'on peut associer avec ces molécules
- Ceux que l'on ne peut pas du tout associer
- Ceux pour lesquels on se sait pas trop

Il y a beaucoup de médicaments que l'on ne peut pas du tout associer avec ces molécules.

On peut associer le tenofovir (Viread®), l'efavirenz (Sustiva®), en augmentant un peu les doses, l'etravirine (Intelence®), l'atazanavir (Reyataz®), le raltegravir (Isentress®), Atripla®.

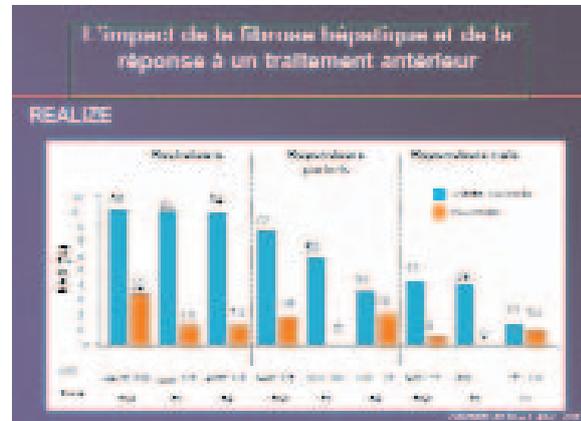
Souvent, en début de traitement, on va être obligé de changer le traitement antiviral antérieur, ce n'est pas facile pour le patient de devoir changer pendant quelques mois de traitement puis revenir après à un autre traitement.

Les mutations :

Quand on a commencé à utiliser les anti-protéases en monothérapie, on s'est aperçu qu'en 15 jours, tous les patients devenaient résistants. On a été assez inquiets et en suivant les patients résistants on s'est aperçus, à l'inverse du VIH, qu'au fur et à mesure des mois les résistances disparaissaient. C'est dû au fait que le virus de l'hépatite C ne s'intègre pas aux chromosomes humains, il ne reste pas dans les cellules. Au bout d'un moment les résistances sont éliminées et les souches majoritaires redeviennent sensibles. Ça nous donne deux leçons : ne jamais donner ces médicaments en monothérapie ; au cas où vous êtes traités et que vous devenez résistants, ce

n'est pas trop grave au sens où l'on pourra utiliser une autre molécule après.

Impact de la fibrose hépatique et de la réponse à un traitement antérieur :



Dans certaines populations, ces médicaments ne marchent pas bien. Sur cette diapo, les colonnes correspondent au taux de guérison.

- Chez les patients rechuteurs (ceux dont la charge virale VHC se négative sous traitement mais qui a l'arrêt du traitement se repositivise) : chez eux, la trithérapie marche très bien, avec 85% de succès. Avec une fibrose légère, ou une cirrhose : ça marche très bien.

- Chez les patients répondeurs nuls (interféron + ribavirine, ça n'a jamais marché), la trithérapie marche beaucoup moins bien et si vous avez la malchance d'être répondeur nul avec une cirrhose, la trithérapie ne marche pas bien.

- Entre les deux, pour les répondeurs partiels. Pour nous, il faut traiter les patients cirrhotiques pour qu'ils évitent de faire une décompensation ou un cancer du foie, à condition qu'ils n'aient pas été répondeurs nuls avant.

Pourquoi est-ce que l'on ne traite pas tout le monde ?

Certains présents dans la salle ont peut-être une co-infection et votre médecin ne vous a pas donné de traitement : soit vous n'avez pas le génotype 1, soit vous avez été répondeur nul, soit vous avez fait une allergie et on ne peut pas vous prescrire le télaprévir, soit vous avez un traitement antirétroviral qui ne colle pas avec l'antiprotéase. Au cas où l'on ne peut pas avoir ces trithérapies tout de suite, on pourrait dire que ce n'est pas trop grave parce qu'on n'est dans un champs qui est extrêmement évolutif, il y a plusieurs dizaines de molécules qui sont en développement.

Molécules en développement :

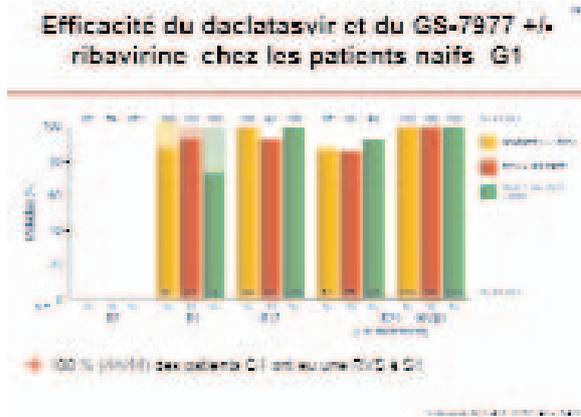
Pour le moment les molécules qui ont l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) : interféron et ribavirine, bocéprévir et télaprévir.

Beaucoup de molécules sont en phase 3, il y a également des molécules en phase plus précoce, des molécules encore testées chez l'animal. Ce

6

sont différentes familles de molécules : Inhibiteurs de protéase, inhibiteurs de polymérase, inhibiteurs non-nucléosidiques de la polymérase, inhibiteurs de NS5A (encore une autre cible sur le virus C).

Ce que l'on espère c'est avoir bientôt une efficacité pour tous les patients.



Vous voyez ici l'association de deux médicaments : un inhibiteur de polymérase, le GS-7977 et un inhibiteur du NS5A, le daclatasvir ; sans interféron et sans ribavirine. L'an dernier à l'EASL (= congrès -European Association for the Study of the Liver), on nous a montré des résultats, 4 semaines après la fin de ce traitement qui a duré 24 semaines (au lieu de durer 48 semaines). On aurait avec cette association de médicaments 100% des patients avec une réponse virologique. On n'est pas sûr que ça touchera tous les patients, là, ces résultats concernent des patients naïfs. Ce que l'on espère c'est la fin de l'interféron : utiliser des médicaments en bithérapie sans interféron.

Pour nuancer : là, je vous parlais de patients naïfs, de génotype 1, il ne s'agit pas de non-répondeurs nuls, avec des cirrhoses. Chez ces patients-là, ce sera plus dur.

La molécule GS-7977 du laboratoire Gilead, vous en avez sûrement entendu parler, elle a été rachetée avec des prix qui ont énormément monté pendant le congrès EASL : à la fin de celui-ci elle a été achetée à 11 milliards de dollars.

D'autres résultats ont été présentés à l'ICAAC (= conférence -Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy-). Pour la première fois, on a testé cette molécule dans la co-infection :

30 patients co-infectés, naïfs de traitement VHC, sous traitement antirétroviral VIH, avec des CD4 supérieur à 200, de génotype 1, 2, 3, 4. Ces patients ont reçu 7 jours de cette molécule, le sofosbuvir (GS-7977) et ensuite un suivi de sécurité. Ce qu'on voit : en 7 jours une baisse de charge virale très importante. On a à peu près 50% des patients qui en 7 jours sont devenus indétectables.

Avec ce produit marchent différents traitements : des patients avaient du Prezista®, Sustiva®,

atazanavir, raltegravir. Cela marche à peu près pareil quels que soient les traitements antirétroviraux. Si on compare la cinétique, c'est-à-dire la baisse de charge virale chez les co-infectés et les mono-infectés, on voit qu'il n'y a pas de différence, ça veut dire un produit qui marcherait indépendamment du fait d'avoir le VIH. En ce moment, il y a des essais de phase 3, en association avec la ribavirine, sans interféron, pendant 12 ou 24 semaines. Pour avoir les résultats d'efficacité il faut encore attendre 2, 3 ans, on est qu'au début, mais c'est quand même très encourageant, on est sur la bonne voie.

Critères de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour les inhibiteurs de protéase :

En pratique :

- Respect des critères de l'AMM :
- Traitement de l'hépatite C chronique, de génotype 1, en association avec l'interféron + ribavirine, chez le patient atteint de maladie hépatique compensée, non préalablement traité ou en échec, à un précédent traitement :
- Traitement à proposer si fibrose sévère (> F2, F3, F4)
- Pour les autres patients (G0-G1, autres génotypes), privilégier les inclusions dans les essais ou attendre les traitements sans interféron

Le libellé de l'AMM c'est : traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en association avec peg-interféron + ribavirine, chez le patient atteint de maladie hépatique compensée, non traité ou en échec. Ça peut donc être tous les patients VHC avec une co-infection VIH ou VHB ou autre. Il est à proposer avec prédilection aux patients qui ont une fibrose sévère (F3, F4, >F2). Je pense que les patients F0, F1 (à moins qu'ils souhaitent être traités) peuvent attendre parce que dans 2, 3 ans on aura mieux à proposer. Il faut vraiment privilégier les protocoles, par exemple un protocole que l'ANRS va lancer pour les patients génotype 1, non-répondeur, ces patients pour lesquels on n'a pas grand chose à proposer. Dans le cadre de protocole, va débiter un traitement avec de nouvelles molécules, avec l'asunaprevir, daclatasvir, ribavirine et interféron pégylé. Participer à ces recherches, ça peut d'une part être bénéfique pour le patient, d'autre part apporter à la science.

ANRS HC30 QUADRIH

Etude pilote évaluant l'efficacité et la tolérance d'une

Quadrithérapie par

Asunaprevir, Daclatasvir, Ribavirine et Interféron pégylé

chez des patients co-infectés VIH-VHC de génotype 1 ou 4, ayant présenté une réponse nulle à un traitement antérieur par interféron adjuvé et

Pour conclure sur cette première partie : On a eu beaucoup d'espoir avec l'efficacité de ces inhibiteurs de protéase de 1ère génération, ça augmente de 30% le taux de guérison chez les patients naïfs et non répondeur. On est efficace seulement sur le génotype 1, peu efficace dans la cirrhose et chez les répondeurs nuls. On a des effets secondaires assez sévères, on ne peut pas donner ces traitements à tout le monde, mais l'avenir sans interféron est proche, en bithérapie. Merci. Je m'arrête là. Emmanuel Mortier va reprendre certains points.

Emmanuel Mortier

Bonsoir, je voulais d'abord dire que je n'ai pas de conflit d'intérêt avec les laboratoires. On nous a demandé de dire ça au début.

Je travaille à l'hôpital universitaire de Colombe, à l'ouest de Paris. Nous suivons une file de patients séropositifs dont environ 200 sont co-infectés VHC, il y a aussi un service pédiatrique qui suit les enfants nés de mère séropositive, les enfants séropositifs et une maternité très engagée dans le suivi des femmes séropositives.

II. L'accompagnement des patients au cours du traitement hépatite C

Ma partie sera beaucoup moins médicale, mais essaiera de vous convaincre ou de convaincre vos proches pour savoir si c'est plutôt bien de traiter maintenant ou pas. Je vais essayer d'avoir des arguments qui expliquent pourquoi parfois les patients sont hésitants ou pourquoi parfois, leurs médecins sont hésitants. Avant de commencer je voulais vous signaler qu'il y a un livre qui est sorti l'année dernière qui s'appelle *Le combat*, livre anonyme, témoignage d'une femme qui a été traitée pendant 1 an pour son hépatite C. C'est un témoignage de sa prise en charge avec cette traversée du tunnel et en même temps, pour elle, la guérison au bout. Je pense que c'est un très bon témoignage en particulier si vous devez accompagner des personnes qui sont traitées pour l'hépatite C parce que l'accompagnement est majeur dans la prise en charge de l'hépatite C.

Le discours médical a beaucoup changé sur l'hépatite C, en particulier chez les patients co-infectés. On a souvent mis l'hépatite C en second plan et c'est un message qui a été entendu par les patients : Pendant 10 ans ils ont entendu que leur hépatite C, ce n'était pas le problème. Maintenant notre discours médical a beaucoup changé, je pense que pour certaines personnes c'est assez difficile à entendre. Il y a eu aussi les réticences autour de la ponction biopsie hépatique, c'était presque obligatoire à un moment pour pouvoir être traité contre l'hépatite C. Cela a été pour beaucoup

de patients, égal à un refus de traitement : parce que la peur de la ponction, parce qu'un voisin ou un copain aura dit que la ponction était douloureuse. On a le sentiment que les personnes co-infectées qu'on suit sont extrêmement influencées par l'avis des proches ; c'est comme si autour de la prise en charge de l'hépatite C, il y a une conviction, qu'il n'y a pas autour du VIH. Beaucoup de patients refusaient la ponction ou faisaient tout pour qu'elle ne se fasse pas, par peur de la ponction ou par crainte aussi peut-être des traitements. C'était un traitement et une guérison dans 40% des cas, en connaissant les effets indésirables du traitement, c'était des difficultés dans la prise en charge, aussi bien pour le patient que pour le médecin. Depuis, 5-7 ans, notre discours a beaucoup changé, la ponction biopsie hépatique n'est plus une obligation. Les tests ont changé. On fait d'autres tests :

- Le fibrotest® : à partir d'une prise de sang, on calcule à partir de paramètres des activités de fibrose. L'avantage c'est que c'est une prise de sang, l'inconvénient c'est qu'il peut être influencé par des médicaments, par le fait de prendre de l'alcool etc. C'est un bon test mais à la fois il peut se tromper.

- Le fibroscan® : c'est une échographie avec un appareil qui mesure directement le degré de durcissement du foie et qui témoigne de l'étape de fibrose.

La fibrose est l'étape avant la cirrhose. La cirrhose du foie, c'est ce qui peut être responsable de complications immédiates comme le cancer du foie.

- On parle aussi d'un autre test qui s'appelle l'ILb26 qui est un critère génétique et qui peut indiquer la bonne réponse à un traitement.

Les discours ont donc changé de "l'hépatite C c'est pas grave" à l'hépatite C est la troisième cause de mortalité chez les patients co-infectés. Le discours change beaucoup aussi avec les nouvelles molécules arrivées et à venir.

Avec un discours médical qui change, on a souvent des patients qui ne sont pas prêts à prendre un traitement, avec des arguments qui sont parfois tout à fait légitimes tels que par exemple : "ma copine n'a pas du tout supporté l'interféron". Comme je vous l'ai dit, pour un patient, l'avis d'une personne qui a mal supporté un traitement est beaucoup plus important qu'un discours scientifique. Prendre un traitement avec de l'interféron, c'est assez compliqué, il y a beaucoup d'effets indésirables, si quelqu'un est par exemple dans une dynamique de travail c'est normal de pouvoir se dire : pourquoi prendre un traitement maintenant et devoir être en arrêt de travail si je peux attendre et ne pas prendre de traitement ? On connaît aussi les troubles dépressifs liés à l'interféron et comment il peut aggraver des dépressions, fatiguer, faire perdre du poids. Certaines personnes ne sont pas prêtes pour un traitement qui peut éventuellement aggraver leur

anxiété, leur dépression. D'autres arguments tout à fait audibles sont : "ce virus je l'ai attrapé en même temps que le VIH en 86-87, ça fait 25 ans que je l'ai, vous me faites des échographies tout va bien, est-ce que vraiment vous avez besoin de me donner un traitement que je vais devoir prendre pendant 6 mois / 12 mois, qui va être difficile à prendre, avec des effets indésirables ?" Il y a aussi le cas des personnes qui ont déjà pris un traitement, qui ont eu un échec ou qui sont répondeur partiel ou total, qui n'ont que le souvenir que des mauvais effets. C'est pas la charge virale qui a baissé dont on se souvient c'est d'avoir perdu des kilos ou d'être resté complètement cloîtré chez soi parce qu'on avait trop mal dans les muscles. Pour reprendre un traitement avec une molécule, qui nous a fait du mal, qu'on a mal supportée, il faut être convaincu du bénéfice du traitement pour pouvoir s'obliger à souffrir.

Le médecin n'est pas toujours prêt lui aussi. Nous avons des difficultés pour les personnes qui ont des troubles psychiatriques, pas seulement la dépression, des patients qui sont schizophrènes, qui ont des psychoses et donc la mise en route d'un traitement nécessite la prise en charge très encadrée par le psychiatre, l'infirmière qui ira à domicile, la famille, l'entourage. C'est très lourd à mettre en place et je pense que cela a été un frein pour des médecins face à des patients qui avaient plein de pathologies, de leur imposer un traitement même si ils pouvaient avoir des effets bénéfiques sur leur hépatite.

Il y a aussi tout un discours qui est : je continue à boire, je continue à m'injecter donc je ne suis pas prêt pour prendre un traitement qu'il va falloir prendre régulièrement. On sait que l'alcool est le facteur le plus néfaste dans l'hépatite C, c'est un co-facteur de gravité dans l'hépatite C. Le médecin est plus préoccupé par comment on peut éviter d'aggraver la maladie du foie tout en essayant d'aider dans la diminution de l'alcool. Tout patient co-infecté a un long parcours qui parfois rend la prise en charge difficile : problème social, psychologique. Le médecin avant, avait tendance à mettre le traitement de côté, d'autant qu'il ne marchait que dans 40% des cas et qu'il comporte beaucoup d'effets indésirables. Ça a changé, de nouveaux traitements arrivent, on est désormais plus dans une dynamique de : on peut guérir l'hépatite C et on a de nouvelles perspectives de traitement concernant les génotypes. Que croire dans tous ce qu'on dit ? Qui traiter ? Quand traiter ? Une des données qui est présente dans la pochette qui nous a été remise, c'est l'hépatite C est la troisième cause de mortalité chez les patients séropositifs, ce qui fait 230-250 décès sur 1100 dans l'année, c'est beaucoup et en même temps il y a 100 000 personnes séropositives, donc ça ne se voit pas. Pour l'hôpital Louis Mourier nous avons eu 8 décès l'année dernière sur 1000 patients suivis, dont 2 sont décédés de leur

hépatite C. 2 sur 1000, ça ne se voit pas, c'est pas comme en 94 quand il y avait beaucoup de malades partout. Ça reste important parmi les causes de mortalité, presque 1/4 mais ça reste peu lisible et par conséquent les patients ne sont pas forcément sensibilisés. On sait que quand on a une infection par le VIH, associée, le risque de décès est beaucoup plus rapide que pour une personne qui n'a pas cette co-infection. Le fait d'être co-infecté est un facteur d'aggravation importante, lorsqu'on a une cirrhose qui est décompensée. A contrario, le traitement peut faire régresser une partie des cirrhoses, c'est pour ça que l'urgence est de définir les personnes qui vont pouvoir bénéficier des molécules que l'on a aujourd'hui et qui ne pourront pas attendre les 2 ou 3 ans qui vont être nécessaires pour que les études en phase 2 ou en début de phase 3 nous donne des résultats qui nous permettent d'avoir les molécules. Le message est dans tout ce qu'a dit D. Salmon avant : Quelles sont les chances de bien répondre au traitement quand on a plus ou moins bien répondu avant ? mais aussi, peut-on attendre ou ne peut-on pas attendre ? C'est l'état du foie qui nous permet de prendre cette décision.

Crainte / nouveaux traitements

Si c'était facile à prendre, tout le monde le prendrait puisque la trithérapie a 30% de mieux que la bithérapie. Il y a toujours la grosse crainte de l'interféron qui donne 1 fois sur 4 une anémie. Si on rajoute du bocéprévir, on passe à 50% d'anémie, avec nécessité de transfusion ou d'érythropoïétine (EPO). Un des gros effets indésirables est donc l'anémie qui provoque de la fatigue, une baisse des globules blancs parfois des plaquettes. L'interféron est un frein pour prendre la trithérapie actuelle. Le nombre de comprimés, on en a parlé, avec les 2 molécules c'est soit 6 de plus, soit 12 de plus, ce qui est beaucoup. Certains effets indésirables sont propres à l'une ou l'autre molécule, par exemple, le bocéprévir c'est surtout une toxicité hématologique (les globules blancs, les globules rouges, les plaquettes). Le bocéprévir est meilleur en termes de gestion des effets indésirables comme l'anémie, par contre le télaprévir ne donne pas cette anémie mais donne une toxicité cutanée avec des éruptions parfois très sévères, qu'on contrôle moins bien si l'on est pas vigilants au début. Il y a donc à la fois des effets propres à chacune des molécules qui fait qu'on choisit plus l'une ou l'autre, plus qu'un problème d'efficacité. En effet il n'y a pas eu de comparaison entre elles, il n'y a pas eu d'étude qui a comparé une trithérapie avec le bocéprévir versus une trithérapie avec le télaprévir. Les critères pour les études de l'une et l'autre molécule ne sont pas les mêmes, pour certaines il y avait le droit de recevoir de l'érythropoïétine (EPO), d'autres n'avaient pas le droit, pour le télaprévir donc il y a eu aussi des anémies. On ne peut pas comparer ces études

entre elles en terme d'efficacité mais en terme d'effets indésirables, de la durée la prise, du nombre de comprimés etc.

En résumé pour les génotypes, pour les 2,3,4, on ne change pas de traitement, on ne peut pas utiliser les deux nouvelles molécules disponibles. On reste pour ces génotypes avec une injection par semaine de peg-interféron et des comprimés de ribavirine tous les jours. Pour le génotype 1, c'est là où les nouvelles molécules ont leur autorisation d'utilisation, pour les patients qui n'ont jamais eu de traitement on gagne 30% de plus de succès par rapport au traitement peg-interféron et ribavirine. Quand les patients ont eu antérieurement ce traitement mais n'étaient pas guéris, à ce moment-là on a un taux de réponse qui est un peu moindre.

La fibrose se définit par 4 critères qui vont de F0 (= pas de fibrose) à F4 (=cirrhose). A F0, on fait qu'une surveillance, parfois on peut traiter des personnes qui sont très demandeuses mais généralement si c'est une hépatite qui dure depuis longtemps et qu'on a pas de fibrose, on pense que le virus ne sera pas responsable d'atteinte du foie. A partir d'une fibrose de niveau 1, c'est là que les indications de traitement sont posées : elles nécessitent une motivation des soignants, des patients et d'évaluer d'autres critères tels que : une personne qui a une hépatite C depuis 25 ans et qui aujourd'hui est à un stade de fibrose F1, on laisse penser que sa maladie est peu fibrosante dans le temps, en revanche quelqu'un qui aurait une hépatite C depuis peu de temps et qui évoluerait assez vite de F0 à F1 avec beaucoup d'activité, d'inflammation, ce serait plutôt dans ce cas une indication pour traiter. Actuellement les indications, c'est à partir du stade 2 de fibrose. Le traitement est aussi efficace selon les stades de la fibrose.

De nouvelles molécules arrivent, c'est pour ça que les 2 laboratoires nous harcèlent dans les services pour nous vendre leurs molécules car ils savent qu'elles vont être vite supplantées par d'autres. Ces labos ont beaucoup investi et avaient estimé qu'il y aurait beaucoup plus de patients traités avec du télaprévir et du bocéprévir et, comme le savez chaque traitement rapporte au laboratoire. De nouvelles molécules arrivent avec peut-être des schémas sans peg-interféron, je pense donc que les deux labos qui commercialisent le bocéprévir et le télaprévir ne se sentent pas très bien... d'où le nombre de congrès, de soirées et de symposium sur l'intérêt de traiter aujourd'hui.

Tout le monde ne peut pas attendre les traitements sans interféron qui arriveront sans doute d'ici 2 à 3 ans. Quelqu'un aujourd'hui qui a une cirrhose, une maladie hépatique qui évolue de façon rapide ne peut pas attendre ce délai malheureusement.

L'intérêt aussi avec ces nouvelles molécules sera de pouvoir traiter d'autres génotypes.

En conclusion, aujourd'hui il faut une motivation

forte pour prendre un traitement, une motivation du patient et de son équipe soignante parce que la mise en place d'un traitement, c'est un suivi hebdomadaire, un suivi avec des prises de sang, des effets indésirables, un suivi lourd. C'est un suivi qui vaut le coup pour des patients aujourd'hui qui ont une forme active de leur maladie ou qui ont une cirrhose parce qu'ils ne peuvent pas attendre ces 2 ou 3 ans. Il faut aussi être très bien entouré si on commence ce traitement, être assez bien dans sa tête car on sait que ça déprime et fatigue. Traiter des patients aujourd'hui c'est ceux qui ne peuvent pas attendre, la question c'est peut-on attendre quand on a une co-infection, les nouvelles molécules ? Et ça, ça dépend beaucoup des paramètres des fibroscans®, des fibrotests®, de l'échographie, de l'évolutivité de l'hépatite C. Voilà pour la partie -suivi au quotidien-

Questions :

Hélène : J'ai une question d'abord de prévention : Est-ce qu'il y a une prévention à l'hépatite C ? Pendant très longtemps dans les milieux sida, les gens me disaient il n'y a pas de transmission sexuelle de l'hépatite C. Je m'étonnais que ce virus ne soit pas contaminant aussi par voie sexuelle. C'est ma première question.

Ma deuxième question : Est-ce que le préservatif a une efficacité contre la transmission de l'hépatite C ? Ma troisième question : Je suis trans, j'ai le VIH, on sait déjà que les prises d'oestrogènes ont une action sur le foie, qu'en est-il des femmes trans qui prennent un traitement d'oestrogène et qui se retrouvent face à tous ces problèmes dont nous parlons ce soir ?

Emmanuel Mortier : Concernant la transmission sexuelle, elle est bien connue, en particulier par pénétration anale. Chez les homosexuels masculins il y a des épidémies d'hépatite C régulières, ça maintenant il faut que ce soit bien clair, ce n'est plus seulement les transfusions et les usagers de drogues par voie intraveineuse ou qui sniffent qui sont contaminés par l'hépatite C. Il y a une transmission de l'hépatite C dans la population homosexuelle masculine, par transmission sanguine. Dans un couple homme-femme, sérodifférents pour l'hépatite C, dans les relations vaginales, il n'y a pas de transmission. La transmission est liée au micro traumatismes des relations avec pénétrations anales. Il n'y a pas de traitement post-exposition comme pour le VIH, on ne peut pas dire, j'ai eu une relation sexuelle avec une personne qui a eu l'hépatite C, je vais aux urgences pour prendre un traitement avec peg-interféron + ribavirine. Pour les femmes enceintes, la transmission de l'hépatite C à leur enfant existe, mais c'est beaucoup moindre que dans le cadre du VIH. Il n'y a pas de traitement particulier non plus

lors de la grossesse pour diminuer le risque, en sachant qu'il est très faible.

Pour les préservatifs : Oui, les préservatifs empêchent aussi la transmission de l'hépatite C. C'est un bon moyen de prévention, comme pour les autres IST.

Concernant votre question sur les oestrogènes : Vous avez raison, les oestrogènes sont métabolisés par le foie, mais je ne sais pas quel est le fond de votre question.

Hélène : Est-ce que le traitement doit être différent pour une personne qui suit un traitement d'oestrogènes ? Est-ce que la personne doit diminuer son traitement d'oestrogènes ?

Dominique Salmon Ceron : Vous savez, il a plus de 150 médicaments qui interfèrent avec ces nouveaux traitements. On ne peut pas tous les connaître par cœur, c'est pour cela que les médecins doivent à chaque fois, pour prescrire ces médicaments, regarder vos ordonnances et les interactions. Pour les oestrogènes, je ne sais pas, il faut vérifier.

Pour compléter la réponse d'Emmanuel Mortier, le virus de l'hépatite C est dans le sang, il n'est quasiment pas dans le sperme et dans les sécrétions vaginales. Quand il y a un couple qui a des relations sexuelles hétérosexuelles vaginales, il n'y a pas de problème. Aujourd'hui nous avons une épidémie très sévère dans Paris avec des primo infections hépatite C quasiment toutes les semaines dans le milieu homosexuel masculin parce qu'il y a des rapports multiples sans préservatif, traumatisant (avec de petits saignements) : c'est une transmission par le sang parce qu'il y a de petits saignements au niveau de l'anus. Ce n'est pas du tout raisonnable d'avoir ce genre de rapports multiples sans préservatif. Oui le préservatif prévient. J'ai même des patients qui ont fait plusieurs hépatites C. Quand on voit la lourdeur des traitements... je vois des cas de 12 mois de traitement, génotype 1 avec au bout une guérison et 6 mois après on recommence avec cette fois un génotype 4.

Intervention dans la salle : Depuis 3 ans est venu le slam. Le slam c'est l'intraveineuse de méphédron. Je ne vais pas dire qu'il n'y a jamais de cas d'hépatite C sexuellement transmissibles mais pour moi la majorité des infections pour moi sont liées au slam. Prendre des drogues je veux bien, il y a un mois j'ai pris de la méphédron dans le nez, j'ai pris un quart de ligne en deux prises, on a fait un bon plan cul mais quand on slam quand on se pique, on est plus dans le cadre du sexe, je ne suis plus d'accord avec ça : il est temps de faire le ménage et de virer le slam parce qu'on est plus dans le cadre du sexe mais bien de contaminations volontaires : j'ai vu des gens échanger des seringues. Quand on prend de la méphédron, on

s'en fout de tout, on finit par se dire que c'est meilleur que le cul et je trouve ça dommage.

Jonas : Je voudrais faire un commentaire sur l'épidémie de VHC chez les gays, elle a été constatée avant l'arrivée du slam.

Dominique Salmon Ceron : Je remercie Monsieur pour son témoignage. Il est vrai qu'on se pose des questions dans le milieu médical, peut-être qu'on ne se rend pas assez compte qu'il y a des échanges de seringues. Il faut regarder cet aspect-là aussi. Dans les facteurs de risques de l'acquisition d'une hépatite C, ce qui ressort vraiment c'est le nombre de rapports anaux, peut-être qu'on n'a pas assez exploré cet aspect injection et échanges de seringues. Il faudrait aussi regarder cela et faire de la prévention.

La même personne dans la salle : Quand on slam on n'est plus dans le sexe. Que Aides arrête de considérer le slam comme une pratique sexuelle. Je peux vous assurer que quand on slam on ne baise plus.

Dominique Salmon Ceron : Le message est passé. Des questions sur le traitement ?

Sibylla : Plusieurs questions : - Sur les molécules en phase 3 que vous décrivez, en disant qu'elles seraient accessibles d'ici 3 ans... Quand on dit accessibles d'ici 3 ans, on pense plutôt à des données recueillies sur les personnes mono-infectées. Est-ce que pour les personnes co-infectées il y aura suffisamment de données ?

- Vous dites qu'il y a besoin de beaucoup d'accompagnement avec les prescriptions de ces nouvelles molécules, un accompagnement par le médecin, certes, mais d'autres accompagnements sont-ils proposés compte tenu de la lourdeur de ces traitements, de leurs conséquences en terme de dépression etc ? Quel accompagnement autre que le médecin est disponible ? Et est-ce que les médecins sont suffisamment formés selon vous, pour l'accompagnement ?

Emmanuel Mortier : - Sur la première question sur la disponibilité des molécules, on l'a vu ça a été fait pour le télaprévir et le bocéprévir, l'ANRS a mis en place dès la disponibilité des molécules des études. On aura la possibilité de les utiliser dans une étude pour vérifier les interactions avec les antirétroviraux.

- En ce qui concerne l'accompagnement, on déclenche souvent des soins infirmiers pour que quelqu'un passe à domicile (Les soins infirmiers à domicile (SIAD)). Des patients se retrouvent parfois très seuls. Il y a aussi les psychologues, les psychiatres des hôpitaux de jour, les infirmières qui font de l'éducation thérapeutique. C'est aussi important d'avoir des amis et de la famille dans

cette prise en charge parce qu'il y a des phases de découragement. En début de traitement, on voit les patients très souvent.

Dominique Salmon Ceron : - Sur l'accompagnement pour l'hépatite C, je pense que l'accompagnement est insuffisant. Dans le VIH, on commence à de faire l'éducation thérapeutique et d'avantage d'accompagnement. Je suis frappée par exemple, à Cochin, il y a un groupe de parole tous les mois qui se réunit, qui est normalement pour les patients VIH et co-infectés et tous les mois on voit arriver des patients hépatite C mono-infectés. Ils ne savent pas où aller ces patients-là. Il n'y a pas de groupe de parole d'accompagnement des patients soit avant le traitement pour leur expliquer tout ce dont on est en train de discuter aujourd'hui (accepter un traitement, attendre ?) et aussi pendant le traitement. C'est vraiment quelque chose qui manque et nos collègues hépatologues je crois qu'ils vont mettre en place ces choses-là mais c'est lent. Dans le milieu VIH on a mis du temps et là pour le VHC, ils s'y mettent seulement maintenant.

- Sur les traitements, je voulais vous dire que l'on est dans un tourbillon, ça va beaucoup plus vite que dans le VIH, par exemple cette molécule de Gilead, les essais de phase 3 sont déjà en cours, il faut encore le temps d'inclusion disons 1 an, le temps de suivre les patients encore 6 mois, le temps d'avoir les résultats, encore 6 mois. Si sur le parcours de ces molécules il n'y a pas d'effet secondaire, il faut aussi se méfier, parfois la molécule marche très bien et puis peut déclencher par exemple une pancréatite et là dans ce cas d'un coup, on arrête la molécule ; mais si les essais qui sont en cours se déroulent comme prévu, ce ne sera pas un développement d'abord chez le mono puis chez le co-infecté : d'ici 3 ans je crois qu'on aura des choses commercialisées.

Une femme dans la salle : Et qu'en est-il pour un vaccin hépatite C ?

Dominique Salmon Ceron : Beaucoup de recherches sont faites. C'est compliqué parce que l'on n'a pas de modèle de culture. L'hépatite C est un virus très difficilement cultivable ça rend difficile de faire de l'immunologie. On sait aussi que c'est un virus qui est immuno-supresseur, donc il entraîne peu de réponses immunitaires satisfaisantes. La recherche sur le vaccin ce sera une piste pour les personnes qui vivent dans un milieu à risques ou les pays qui n'auront pas d'argent pour se payer le traitement. C'est pas encore du tout à l'ordre du jour le vaccin, je verrai ça plutôt dans une quinzaine d'années.

Homme dans la salle : Bonjour, je travaille pour l'association Aides, j'aurais deux questions à poser :

- Concernant le VIH, on a globalisé les tests de dépistage rapide par TROD (tests rapides d'orientation diagnostique). Pourrait-on envisager la même chose pour le VHC ?

- Le traitement est très lourd, très lourd financièrement aussi. Est-ce que, comme pour le VIH, on peut dire que ces traitements vont d'abord toucher des pays privilégiés et que les pays du tiers monde vont être complètement exclus de l'accès à ces traitements ?

Emmanuel Mortier : Sur le dépistage rapide, c'est ce qui est utilisé à peu près partout en Afrique, pour les TROD, je n'ai pas encore vu cela pour le VHC, je pense que c'est parce que l'on est moins dans le domaine de l'urgence du diagnostic. Il pourrait y avoir des TROD pour l'hépatite C. Ce qu'il faut voir, c'est si intéressant pour le laboratoire de développer ça....

Pour le tiers monde je suis d'accord avec vous j'ai passé 3 et 2 ans en Afrique, aujourd'hui l'hépatite C c'est pas leur priorité. Il y a quelques capitales où il y a de l'interféron et c'est tout, ce sont les riches qui peuvent l'avoir parce que c'est très cher. Oui il y aura non-accessibilité à ces traitements en Afrique, il y a pourtant des séroprévalences bien connues, des contaminations sanguines plus importantes. L'accès aux traitements comme je vous le dis est quasi nul, si les molécules sont chères, elles ne sont pas accessibles.

Dominique Salmon Ceron : C'est pour cela que c'est quand même très encourageant de voir qu'il y a un développement de molécule sans interféron, parce que les injections une fois par semaine, dans ces contextes, c'est ingérable. Les prix sont chers là, mais vont certainement baisser, il y aura une compétition entre ces molécules, ça ne va pas rester à ce prix-là.

Emmanuel Mortier : S'il y a concurrence, les prix vont baisser.

Dominique Salmon Ceron : Imaginez-vous en Egypte par exemple, la séroprévalence dépasse 10%, c'est très élevé. On ne peut pas imaginer qu'une personne sur 10 aura accès à l'interféron + ribavirine. Le jour où l'on aura une bithérapie ou une monothérapie orale peut être que l'accès sera possible.

Homme dans la salle : Pour rebondir sur ce que vous venez de dire, effectivement on a vu sur ce que vous nous avez montré que sur la carte du monde, le génotype 4 était beaucoup plus répandu, par exemple en Egypte, cela intéresse sûrement moins les laboratoires pour enclencher les recherches sur le génotype 4, puisque ce sont des gens qui auront moins les moyens d'y accéder. On sait que dans le milieu homosexuel le génotype 4 existe également.

Dominique Salmon Ceron : Je ne pense pas qu'il aura un développement pour le génotype 4 spécifiquement. Mais les prochaines molécules seront pan-génotypiques donc on peut quand même avoir de l'espoir. Il y a eu une phase difficile pour les génotypes 4 avec des fibroses sévères parce qu'ils ne pouvaient pas avoir accès aux inhibiteurs de protéase anti-VHC ; là on a dépassé ce stade, on va avoir des molécules qui vont agir sur tous.

Hélène : Je vais encore vous poser deux questions sur un sujet très impopulaire dans le milieu du sida : c'est le sujet des changements de souche, on sait que plus ou moins au départ il y avait 2 souches et que mélanger les souches n'était pas une bonne chose. Est-ce que vous avez des difficultés de traitement quand vous avez à faire face à une personne surinfectée, à une personne qui a mélangé les souches ?

La deuxième question, c'est une histoire que m'a racontée un camarade qui pratiquait le sexe à risques, qui avait attrapé une hépatite, qui avait subi un traitement lourd pour son hépatite et qui a recommencé ses pratiques à risques, qui a attrapé une deuxième hépatite et son médecin était tellement furieux, il lui a envoyé son dossier au visage. J'avoue que je peux comprendre un peu le médecin et visiblement c'est ça qui a fait bouger notre camarade et il s'est remis en question. Sur VIH et VHC combien de fois de suite on peut faire un traitement sur une personne qui s'infecte, qui s'en sort, qui se réinfecte ? Au bout de combien de temps, ça ne va plus être possible de soigner la personne ? Je sais bien que vous ne pouvez pas me répondre précisément là-dessus parce que ça dépend de chaque individu...

Dominique Salmon Ceron : C'est vrai qu'il y a de temps en temps des personnes qui s'infectent avec plusieurs souches. Les virologues avaient avant des tests moins précis mais maintenant ils nous le disent par exemple s'il y a le 1 et le 2 en même temps, ça change rien du point de vue de l'efficacité du traitement, c'est très rare d'être infecté par deux souches. Le VHC c'est très différent du VIH : Pour le VIH il y a plein de "quasi-espèces", il évolue énormément, il y a des mélanges de souches et maintenant les souches a-b-c ça devient des formes recombinantes. Le virus C, c'est différent, ça reste les génotypes 1a, 1b, 2, 3 etc, on a moins de formes recombinantes, ça a l'air moins complexe. Sur votre deuxième question : Je le comprends le collègue médecin ! J'ai réagi comme ça aussi la fois où le patient est revenu 6 mois après avec une nouvelle infection.

Hélène : C'était vous alors ?!

Dominique Salmon Ceron : C'est peut-être moi... Il faut discuter, je me rends compte que lorsqu'on accompagne les gens dans le traitement

quelques fois, ça les fait se remettre en question. Accompagner pour l'hépatite C, parfois même ça incite à se faire traiter pour le VIH, ou à être plus vigilants. On peut retraiter et a priori et peut se faire réinfecter au moins 6 fois (il y a 6 virus différents) vous voyez, mais bon heureusement pour le moment on a jamais vu ça.

Emmanuel Mortier : Dans le traitement, on peut aussi parfois traiter la primo infection VHC. On a vu que dans l'évolution naturelle dans 30% des cas, on guérit soi-même de l'hépatite C. Mais je me souviens par exemple d'une jeune femme qui a fait deux primo-infections, le taux de succès de traitement en primo-infection est assez bon (9 patients sur 10 traités avec succès) Et cela avec une bithérapie, ça reste des traitements assez lourds, peut-être un peu moins long que la durée habituelle, peut-être qu'on fait à tort puisqu'une fois sur 3 on peut guérir de façon naturelle.

Jonas : A la conférence de Washington, on a eu les résultats de SPRING 2 sur le daclatasvir qui ont été notamment remarqués pour le taux de femmes incluses dans l'essai, un taux de 15%. C'est très peu, ça veut dire qu'il n'y a pas de données fiables sur les femmes. Sur les essais télaprevir et boceprevir, il y a eu un frein au recrutement de ces essais puisque l'ANRS demandait à ce qu'il y ait des biopsies hépatiques, pourtant ça se pratique beaucoup moins. Des gens qui auraient pu rentrer dans ces essais n'y sont du coup pas rentrés.

J'ai maintenant une question qui va faire transition avec l'intervention à venir, c'est sur la comparaison télaprevir et bocéprévir qui n'a pas été faite en phase d'essai, notamment parce les essais se font par rapport au traitement de référence, peg-interféron + ribavirine. Je voulais savoir si grâce à la cohorte HEPAVIH, qui donc a intégré ces nouvelles molécules, on pourrait espérer avoir des données comparatives malgré le décalage et malgré le fait qu'il y ait beaucoup plus de personnes avec télaprevir que bocéprévir ?

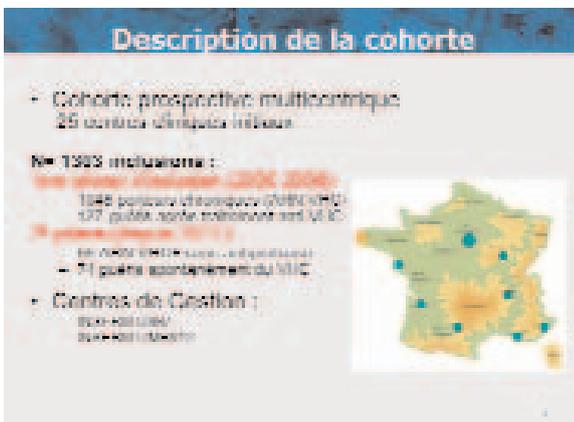
Dominique Salmon Ceron : Malheureusement on n'aura pas de données comparatives, pour que ce soit vraiment comparatif, il faut que les deux groupes soient pareils. Il faut qu'il y ait un tirage au sort, là probablement le bocéprévir on va le donner à des gens qui ne sont pas allergiques par exemple ou qui ne sont pas trop réticents à prendre 12 comprimés par jour... Les gens ne seront pas comparatifs entre ceux qui reçoivent télaprevir et bocéprévir. On pourra juste décrire. On peut vous faire part de nos impressions cependant : on a l'impression que le télaprevir marche un peu plus vite mais la tolérance est plus difficile, le bocéprévir marche peut-être un peu moins vite mais est peut-être un peu mieux toléré, à part l'anémie, mais l'anémie c'est gérable. Le télaprevir secoue vraiment : prurit anal, fatigue, anémie.

III. Présentation de la cohorte HEPAVIH

Dominique Salmon Ceron

Je vous remercie de m'inviter à vous présenter la cohorte HEPAVIH. N'hésitez pas à poser des questions. Certaines notions peuvent être compliquées.

Cette cohorte a été mise en place en janvier 2006, il s'agit d'une cohorte multicentrique avec des centres un peu partout en France (25), à Brest, à Lille, Paris, Marseille, Nice, Bordeaux, Toulouse, Lyon, Dijon, Nantes : en tout 25 centres en France. Il y a eu deux phases d'inclusion, une première phase entre 2006 et 2008, l'objectif était d'inclure 1100 à 1200 personnes. 1848 personnes ont été incluses, soit porteur du VHC chronique soit qui avaient guéri après traitement. En 2011 quand les inhibiteurs de protéase anti VHC sont arrivés, l'ANRS a décidé de faire une cohorte de patients sous inhibiteurs de protéase. Elle s'est tournée vers les hépatologues pour inclure les patients mono-infectés et vers nous la cohorte HEPAVIH en nous demandant si nous pouvions inclure des patients sous inhibiteur de protéase pour qu'on puisse avoir une vision de la tolérance, de l'efficacité, de la qualité de vie, des choses que les essais thérapeutiques ne peuvent pas déceler. On a commencé à inclure des patients sous inhibiteur de protéase, depuis 2011 pas beaucoup, 66 patients.



On a aussi inclus des patients qui guérissent spontanément du VHC, en effet à l'ANRS il y a beaucoup d'étude génétiques qui essaient de voir pourquoi certains guérissent et d'autres pas et pour cela il faut avoir de l'ADN. On compare les personnes qui guérissent spontanément aux autres qui sont chroniquement infectées. Les personnes viennent une fois par an s'ils n'ont pas de cirrhose, ils ont un examen clinique, un questionnaire de qualité de vie à remplir, une prise de sang. Chez ceux qui ont une cirrhose le suivi est calé au suivi qui est conseillé pour la cirrhose, c'est-à-dire tous les 6 mois. Ils ont une échographie, un fibroscan®, des fibroscopies

gastriques s'ils ont des varices oesophagiennes etc, en résumé ce qu'il faut pour dépister les complications.

Il y a eu beaucoup de questions, au départ sur l'évaluation des tests non invasifs de fibrose. La cohorte a permis de montrer que maintenant on pouvait utiliser le fibroscan® sans problème. Le fibrotest® c'est beaucoup moins bien chez les co-infectés parce que c'est basé que des tests sanguins et souvent, avec tous les traitements antirétroviraux, notamment le Reyataz®, ça fausse les tests sanguins. Nous avons eu beaucoup de questions autour de l'histoire naturelle de l'infection VHC et la comparaison avec le VIH : quelle est l'incidence des événements, des décès ? Quels sont les co-facteurs qui font qu'on va évoluer ? Est-ce que l'alcool est important ? Quel est l'impact des traitements ? Beaucoup de questions également autour de la qualité de vie et du traitement.

Caractéristiques de la cohorte

1ère phase

Caractéristique	Nombre (%)
Sexe masculin	129 (70%)
Sexe féminin	55 (30%)
Mode de contamination VHC (chronique)	100%
Mode de contamination VHC (guéris)	100%
Traitement HAART	72%
CHC (charge virale)	100%
CHC (charge virale)	100%
Genotype VHC (1/2/3/4/5/6)	56% / 46% / 18% / 22% / 0%
Cirrhose	25%
Patients traités contre VHC à l'inclusion	12%
Patients guéris du VHC à l'inclusion	11%

ANRS HEPAVIH - ANRS InterCo 2010

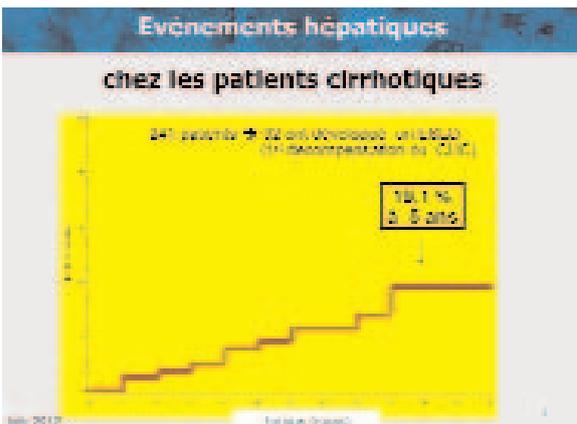
Vous voyez que la première phase est la description des patients, on a 70% d'hommes, 30% de femmes. 60% des personnes se sont contaminées par toxicomanie, 72% étaient sous traitement antirétroviral, il n'y a que 69% de charge virale indétectable. Chez les co-infectés il y a moins de charge virale indétectable. Chez les patients VIH tout venant, on a 85% des personnes qui ont une charge virale indétectable. Il y a des études en cours pour voir pourquoi.

Vous voyez que dans les génotypes, il y a beaucoup de génotype 1 : 56%. Probablement que les personnes de génotype 2 sont déjà guéris, ont déjà été traités dans le milieu co-infecté. 25% des patients ont une cirrhose. Des patients guéris à l'inclusion, c'est 11% seulement.

Je présente d'abord les événements hépatiques et les décès. Dans cette cohorte, il y a avait 241 patients cirrhotiques.

Si on regarde le risque de survenues d'une décompensation ou d'un carcinome hépatocellulaire : il est très important. A 5 ans, il y a 20% des patients qui ont décompensé. Ce n'est

pas beaucoup plus que chez les mono-infectés. C'est quand même un chiffre qui est vraiment important. Quels sont les événements ? Ce sont des cancers du foie : hépatocarcinome ou un autre cancer très proche. Dans 52% des cas, le risque est de faire un cancer. Les autres formes sont des décompensations hépatiques, soit de l'eau dans le ventre (ascite), très peu d'hémorragie digestive (parce qu'on les dépiste très bien, on fait des ligatures de varice donc très peu d'encéphalopathie).



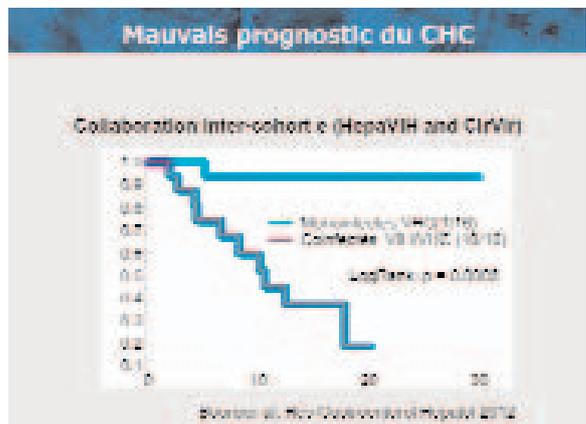
Evénements hépatiques

Evénements	n
Hépatocarcinome	27
Cholangiocarcinome	1
Ascite (et/ou œdème hépatopulmonaire)	31
Hémorragie digestive	1
Encéphalopathie	1

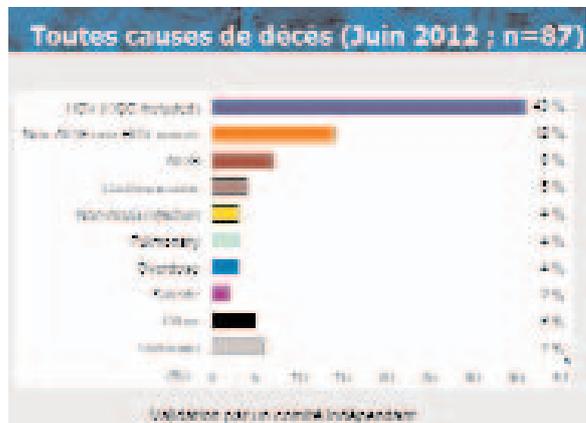
52% cancers
48% décompensations hépatiques

On a regardé quels étaient les facteurs liés à la survenue d'événements. Le fibroscan® est capable de séparer les patients qui vont évoluer vers une complication ou un décès, des autres. Quand on a un fibroscan® inférieur à 10, il n'y a quasiment aucun événement. A partir de 10, on a une probabilité d'événements beaucoup plus importante. Cela ne veut pas dire que lorsque l'on a au-dessus de 10 on fait forcément un événement, mais la probabilité est plus haute. On a ensuite regardé si le fait d'avoir été traité quand on avait une cirrhose était bénéfique, pouvait prévenir la survenue d'événement. Parmi les patients cirrhotiques (241), il y en a 33% qui ont eu une SVR (Réponse Virologique Soutenue) après traitement, qui ont été guéris après traitement. Vous voyez une différence très importante : Les patients cirrhotiques qui ont guéri après traitement, ils ont une probabilité d'événement qui est faible (elle ne s'annule pas, mais elle est faible), ceux qui ont été traités mais qui n'ont pas guéri, c'est

intermédiaire, et ceux qui n'ont pas été traités c'est beaucoup plus élevé. Par conséquent dans ce cas, si on a une forme grave, une cirrhose, il ne faut pas hésiter à se traiter même si on doit ingurgiter 12 pilules : je pense que ça vaut le coup, ne pas attendre 3 ans, de prendre sa chance ; parce que une fois que l'on est guéri, on gagne vraiment sur le risque de complications et la survie.



Il y a eu également pas mal d'études sur CHC (carcinome hépatocellulaire), c'est le cancer du foie, on a comparé les cohortes de patients mono-infectés avec les cohortes de patients co-infectés. Quand on arrive à ce stade de cancer du foie, la survie est très faible. Presque toutes les personnes sont décédées au bout de 20 mois. Je crois que c'est dû au fait que les infectiologues ne connaissaient pas bien le cancer du foie, n'envoyaient pas tout de suite leurs patients à la transplantation. Côté transplantateurs, ils se disent, "ce patient est infecté par le VIH, ça va être difficile". Les données que je vous montre ont été publiées en 2012 mais datent de 2010, je crois que désormais ça évolue un peu. Les infectiologues connaissent mieux les risques, ils vont tout de suite envoyer leur patient chez l'hépatologue. Il y a une différence très importante de survie, il faut trouver le moyen d'éviter d'arriver à ce stade de cancer du foie.



En ce qui concerne les décès dans cette cohorte, 87 patients, sont décédés. Si on prend toute la population VIH, les décès de maladie hépatique viennent en 3ème. Chez les co-infectés, la première cause de décès c'est l'hépatite C, puis

les cancers, ni dûs au sida ni dûs à l'hépatite C, et en troisième c'est le sida, des causes cardiovasculaires, des causes pulmonaires. On aurait pu se dire que chez les co-infectés, qu'il y avait beaucoup de problèmes psychiatriques (overdoses, suicide), en fait non ce n'est pas plus fréquent que chez patients VIH tout venant. Pour beaucoup de patients, on ne connaît pas la cause du décès, ils sont décédés à la maison : ce sont peut-être des causes cardiovasculaires ou éventuellement des suicides.

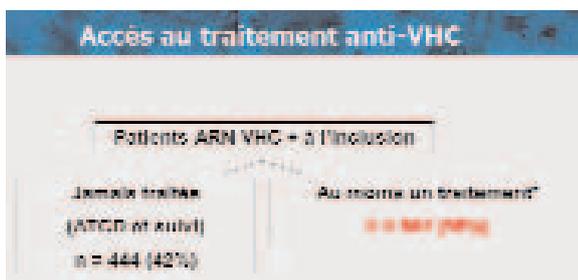
Chez les patients co-infectés, si on additionne les décès par cancer du foie, les décès dûs à d'autres



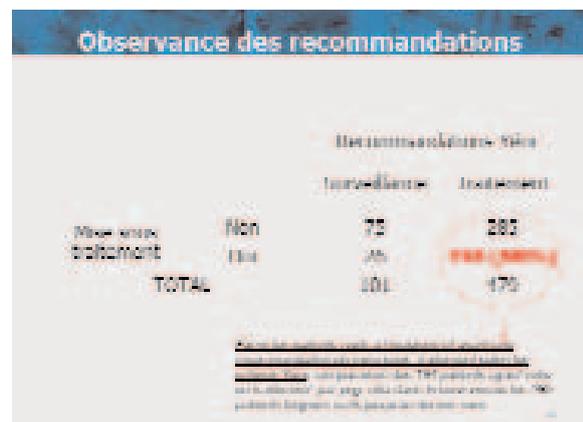
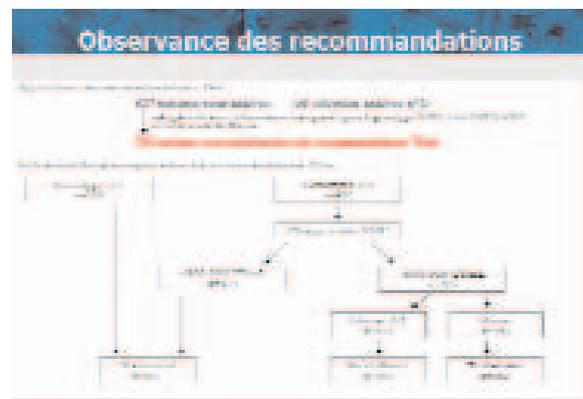
cancers (ni dûs au foie, ni dû au VIH), et les cancers liés au VIH (comme le kaposi), le cancer devient la principale cause de décès.

On a observé 10 cancers du foie. Il y a beaucoup d'autres cancers qui surviennent : bronchopulmonaire, cavum, digestif, pancréas, autres ou lymphomes. On ne fait pas trop attention à ces cancers chez les co-infectés. On s'est aperçu que les co-infectés avaient beaucoup d'addictions : fument beaucoup, consomment de l'alcool. Il faut faire attention : en même temps que l'on traite les hépatites, il faut être vigilant sur les autres facteurs de risques. Attention à ne pas tout mettre sur le dos de l'hépatite C.

Si on regarde les causes de cancer, par exemple le tabac va agir sur les cancers, sur les causes cardiovasculaires, pulmonaires. L'alcool augmente le risque de cirrhose. On a fait aussi des analyses sur l'insuline, la résistance à l'insuline, il faut aussi dans cette population de patients utiliser des traitements qui ne donnent pas d'insulino-résistance, des molécules sont à privilégier par rapport à d'autres.



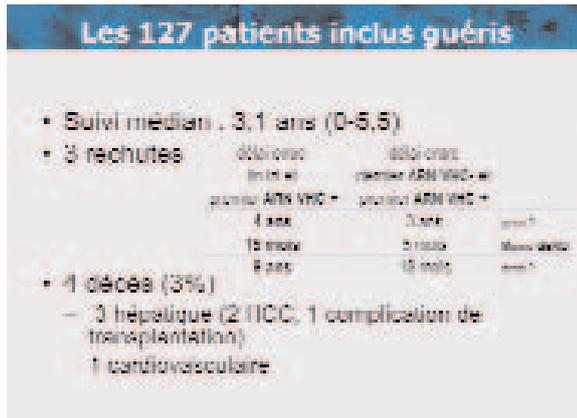
En ce qui concerne le traitement : je vais vous donner quelques notions du traitement en dehors des essais. Si on regarde tous les patients qui étaient chroniquement infectés à l'inclusion, on se rend compte que dans la cohorte, à peu près 58% des patients ont reçu un traitement. Cela peut paraître bien, mais ça veut aussi dire que 40% des patients, à ce jour, n'ont pas reçu de traitement. On a essayé de voir pourquoi ces patients ne recevaient pas de traitement, alors que les recommandations en ce moment, c'est de traiter toutes les personnes qui ont un génotype 2, 3 ; les génotypes 1 et 4, si la charge virale C est basse on traite, si elle est haute on traite ceux qui ont une fibrose assez sévère. On ne traite pas les patients à surveiller qui sont F0, F1, avec des charges virales élevées parce qu'on sait que ils ne vont pas évoluer très vite et en plus le traitement ne marcherait pas bien.



On a donc regardé ces patients qui auraient une recommandation à être traités : Sur 479 patients, 68% ont été traités. 32% des patients qui auraient une recommandation à être traités ne l'ont pas été. On a comparé ces patients qui ont une recommandation et qui n'ont pas été traités à ceux qui ont une recommandation et qui ont été traités :

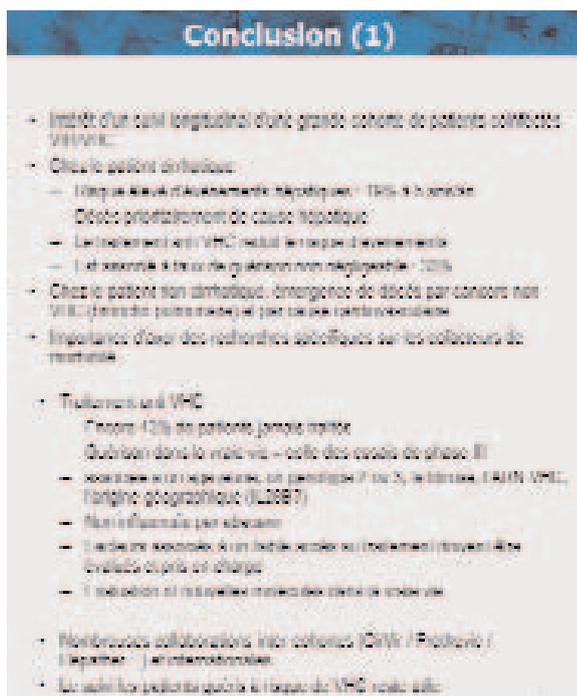
pas regarder (leur analyses se font alors dans l'essai). On a suivi ces patients à semaine 4, 8, 12, 16. A un mois de traitement, il y a 57% des patients qui ont une charge virale indétectable.

On a également regardé l'anémie à la semaine 4, il y a un pourcentage assez important (8/27 patients), 30% qui correspondent aux anémies sévères. Il y a un seul patient qui a arrêté la trithérapie pour cause de rash cutané. Les autres ont eu pas mal d'effets secondaires. Ces effets peuvent être aussi dûs au peg-interféron et à la ribavirine, au traitement antirétroviral.



La dernière diapositive vous montre les patients guéris. Parmi eux, il y en a 3 qui ont fait des rechutes. Cela montre que les patients guéris sont aussi quand même à surveiller. Il y a 3 patients guéris qui ont également fait des complications hépatiques, c'est plus rare, mais j'insiste sur le fait que lorsqu'on a une cirrhose, il faut vraiment continuer à être suivi régulièrement.

Conclusion



Vous voyez qu'il est intéressant de suivre de façon longitudinale une cohorte de patients, cela nous donne par exemple des précisions sur le risque d'événements, ça montre l'efficacité du traitement anti-VHC pour prévenir ces événements, ça montre des taux de guérison non négligeables. On a vu également une émergence de décès liée aux cancers, que beaucoup de patients n'ont jamais été traités etc

Cette cohorte s'élargit désormais à beaucoup de collaborations, on peut comparer avec les données de mono-infectés et aussi participer à des collaborations internationales, la cohorte HEPAVIH est le bras co-infecté de cohortes européennes ou internationales.

Tout cela se fait à toute une équipe mais tout d'abord grâce aux patients, merci beaucoup à eux, il y eu 5 ans de suivi, on a redemandé de signer pour encore 5 ans, presque tout le monde a accepté. C'est aussi beaucoup de travail dans les centres participants, avec toute une équipe à Bordeaux qui analyse les données. Le financement est assuré par l'ANRS avec des co-financements de firmes pharmaceutiques qui passent en général pour cela par l'ANRS.

Questions

Dans la salle : Concernant la molécule de Gilead 7977, connaît-t-on les effets secondaires ?

Dominique Salmon Ceron : Ils n'ont pas signalé d'effets secondaires importants. Cela ne veut pas dire que ça n'existe pas. Il n'y a pas d'effets secondaires qui secouent comme ceux de l'interféron. Il faut cependant se méfier, il n'y a pas encore beaucoup de sujets.

Gordon : Est-ce que vous pourriez-nous en dire un peu plus sur les facteurs génétiques ?

Dominique Salmon Ceron : Des gènes font qu'on se défend mieux contre l'hépatite C, et qu'on guérit mieux, sous traitement. Parmi ces gènes, il y en a un en particulier qui fait sécréter de l'interféron. Ce gène a un polymorphisme, il n'est pas le même chez tout le monde. Chez certaines personnes, cela a pour conséquence qu'on a beaucoup de sécrétions d'interféron, chez d'autres moyennement, chez d'autres peu. Si vous avez le gène IL28Bcc (avec le plus de sécrétions), vous allez mieux guérir avec le traitement interféron + ribavirine. La plupart des personnes sont intermédiaires pour cette sécrétion. L'IL28B est important avec l'interféron, peut-être que cela aura

moins d'impact avec la trithérapie, et quand on aura plus du tout l'interféron, ce sera encore moins utile. C'est le premier gène qui a été mis en évidence, les généticiens cherchent désormais d'autres gènes, en dehors de celui qui secrète de l'interféron.

Dans la salle : Je voulais faire une remarque. Je suis infirmière, je fais partie d'un service à domicile qui n'est pas un SIAD (Soins Infirmiers à Domicile), c'est un service d'accompagnement médico-social pour adultes handicapés (SAMSAH). Nous sommes plus ou moins spécialisés sur le VIH. Nous sommes une structure en lien avec médecins, psychologues, assistantes sociales. C'était pour préciser, par rapport à ce qui a été dit tout à l'heure, il existe d'autres services d'accompagnement à domicile.

Dominique Salmon Ceron : Et sur l'hépatite C spécifiquement ?

La même personne : Nous suivons effectivement quelques patients co-infectés.

Gordon : Pourriez-vous nous parler de l'essai avec l'alisporivir qui a été arrêté ?

Dominique Salmon Ceron : Oui effectivement. Ce n'était pas un inhibiteur de protéase, c'était un autre mode d'action qui agissait en intracellulaire sur la cyclophilin. Je ne sais pas s'il y en a d'autres en développement dans cette catégorie. Cela montre qu'il faut être très prudent quand on dit qu'une molécule va marcher, va être développée. Pour ce médicament, le laboratoire était certain qu'il allait développer ce médicament, ils avaient prévu un grand symposium à L'EASL. 15 jours, 3 semaines avant le congrès, il y a eu plusieurs cas de pancréatites qui ont été déclarés, la FDA a alors décidé que ce médicament ne serait pas commercialisé. Dans toutes les molécules dont on parle, elles ne seront certainement pas toutes commercialisées, pour des raisons comme celles-ci qui peuvent apparaître et puis parce que certains labos reculeront si c'est trop concurrentiel. On reste quand même optimiste, dans tous ce champ de médicaments, certains pourront permettre de se débarrasser de l'interféron.

Dans la salle : L'hépatite C il y a quelques temps on en parlait pas du tout, il n'y avait pas de réunions, d'information, de prévention (...inaudible...)

Dominique Salmon Ceron : Les traitements sont assez récents pour l'hépatite C. Et puis avant, on se préoccupait surtout du VIH.

Hélène : On nous traite de tradi-préventionnistes

les gens qui prônent le préservatif, il vaut mieux être tradi-préventionniste que de partir dans de drôles d'aventures et se retrouver avec le sida, une IST ou hépatite par-dessus le sida qu'on a déjà.

Dominique Salmon Ceron : Moi je ne suis pas contre les tradi-préventionnistes...

Jonas : Dans les pochettes, il y a des questionnaires d'évaluation, vous pouvez les remplir et nous les laisser en sortant. Le compte-rendu de cette réunion sera disponible dans la rubrique RéPI du site d'Act Up-Paris et diffusé à la prochaine RéPI.

Je vous remercie, je remercie les intervenants, bonne fin de soirée.