

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse
www.catie.ca/fr/traitementsida

Table des matières

I VIRUS DE L'HÉPATITE C

- | | |
|--|----|
| A. À propos de quelques termes : RVS ₁₂ contre RVS ₂₄ | 1 |
| B. La RVS est liée à une survie prolongée et à d'autres bienfaits | 2 |
| C. Enjeux liés aux nouvelles thérapies contre le VHC | 4 |
| D. Siméprévir + sofosbuvir : expériences en clinique | 6 |
| E. Holkira Pak est approuvé au Canada pour le génotype 1 | 9 |
| F. Holkira Pak : résultats contre le génotype 1a en l'absence de lésions hépatiques graves | 10 |
| G. Holkira Pak : résultats contre le génotype 1a en présence de lésions hépatiques graves | 11 |
| H. Holkira Pak : efficacité chez les personnes souffrant de dysfonction rénale | 12 |
| I. Holkira Pak : efficacité chez les greffés du foie | 13 |

II VIH ET TRANSPLANTATION

- | | |
|--|----|
| A. Le VIH et la transplantation du foie en Colombie-Britannique | 14 |
|--|----|

I VIRUS DE L'HÉPATITE C

A. À propos de quelques termes : RVS₁₂ contre RVS₂₄

Après qu'une personne a terminé un traitement efficace contre le virus de l'hépatite C (VHC), il s'écoule une période où sa charge virale en VHC reste indétectable dans le sang. Si cette période d'indétectabilité dure 12 semaines consécutives, on parle de réponse virologique soutenue (qui s'écrit RVS₁₂). D'ordinaire, cette période dure encore 12 semaines, ce qui fait un total de 24 semaines consécutives d'indétectabilité depuis la cessation du traitement (qui s'écrit RVS₂₄). Généralement, une personne est considérée comme guérie lorsqu'elle obtient une RVS₂₄.

Essais cliniques

Au cours d'une bonne partie de la dernière décennie, la RVS₂₄ était considérée comme le principal résultat (ou point d'aboutissement) des essais cliniques conçus pour guérir les participants du VHC, surtout lorsque le traitement comportait seulement du peg-interféron et de la ribavirine. Cependant, lors des essais cliniques récents sur les nouvelles combinaisons puissantes associant uniquement des médicaments anti-VHC oraux, les agences de réglementation ont avisé les sociétés pharmaceutiques que la RVS₁₂ était suffisante pour déterminer si les traitements agissaient bien et pour justifier le lancement d'essais de phase II ou III sur les médicaments en question. Ce changement est attribuable au fait que, dans la vaste majorité des cas où les nouveaux régimes oraux puissants sont utilisés, la RVS₁₂ se maintient et devient la RVS₂₄. Ce changement de cap aide les compagnies

produit par



La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

pharmaceutiques à accélérer la mise au point des thérapies anti-VHC. La surveillance des participants continue pour s'assurer qu'ils obtiennent une RVS₂₄, mais les compagnies peuvent prendre plus rapidement la décision de poursuivre ou non le développement d'un médicament.

En clinique

Dans le cadre des soins qu'ils donnent régulièrement aux personnes atteintes de l'infection au VHC, les médecins et infirmiers continuent d'évaluer la RVS₁₂ et la RVS₂₄ afin de s'assurer que leurs patients ont vraiment guéri. Or, pour de nombreux médecins qui ont participé aux essais cliniques sur les nouveaux régimes oraux de médicaments anti-VHC, les patients sont généralement considérés comme guéris s'ils obtiennent une RVS₁₂.

Pour en savoir plus sur la distinction entre la RVS₁₂ et la RVS₂₄, consultez « Le rôle changeant de la RVS₁₂ dans les essais cliniques sur les médicaments anti-VHC » dans *TraitementSida* 198.

B. La RVS est liée à une survie prolongée et à d'autres bienfaits

Après qu'une personne a été exposée au virus de l'hépatite C (VHC), le virus entre dans son sang et se dirige vers le foie, où il infecte les cellules de cet organe vital. Les cellules hépatiques endommagées par l'infection au VHC libèrent des signaux chimiques qui alertent le système immunitaire de la présence du virus envahissant. Le système immunitaire se mobilise aussitôt et tente de contenir le VHC, mais le virus s'implante dans le foie et donne lieu à un état d'infection chronique.

Inébranlable face à ce revers, le système immunitaire poursuit ses efforts pour débarrasser le foie des cellules infectées par le VHC. Or ces tentatives continues de la part du système immunitaire causent de l'inflammation. La lutte entre le système immunitaire et le VHC dure de nombreuses années. Au fil du temps, les cellules saines du foie sont remplacées par du tissu cicatriciel inutile dans le cadre d'un processus appelé fibrose.

À la longue, à mesure que la fibrose atteint tous les coins du foie, l'organe devient de plus en plus dysfonctionnel et des complications surviennent, y compris les suivantes :

- saignements internes
- augmentation du volume de l'abdomen (et parfois des jambes) à cause de l'accumulation de liquide
- dysfonction rénale
- infections bactériennes
- fatigue
- problèmes de cognition et de mémoire

L'infection au VHC accroît également le risque de cancer du foie.

Le dépistage du VHC est important pour toutes ces raisons. Il faut que les personnes atteintes soient rapidement dirigées vers un centre de soins afin que leur santé hépatique soit évaluée et qu'elles discutent de leurs options de traitement avec des médecins et infirmiers.

À propos des termes

Comme l'étude dont nous parlons plus loin s'est déroulée avant l'arrivée des régimes anti-VHC puissants intégralement oraux, le terme RVS désigne la réponse au traitement 24 semaines après la fin de la thérapie, que l'on écrit comme ceci : RVS₂₄. Puisque les chercheurs tiennent surtout à souligner que c'est l'objectif d'atteindre une RVS qui est important, nous utilisons ici cette abréviation au lieu des termes plus précis mentionnés ailleurs dans ce numéro de *TraitementSida* (c'est-à-dire RVS₁₂ ou RVS₂₄).

Explorer les essais cliniques

Des spécialistes chevronnés qui étudient le foie et le tractus gastro-intestinal ont mené des recherches afin d'explorer les nombreux bienfaits du traitement du VHC et de la guérison (RVS₂₄). Ils ont recueilli des données de santé auprès de participants atteints de graves lésions hépatiques liées au VHC et de participants n'ayant pas de telles lésions. Tous les participants avaient la mono-infection au VHC (c'est-à-dire qu'ils n'avaient aucune autre co-infection), et l'ampleur de la fibrose a été confirmée par une biopsie du foie.

La majeure partie des données utilisées dans cette analyse a été recueillie auprès de participants qui avaient commencé une thérapie à base d'interféron entre 1990 et 2003. Des données additionnelles se rapportant spécifiquement à la survie ont été recueillies jusqu'en octobre 2011. Les participants figurant dans cette analyse étaient suivis dans cinq cliniques importantes des pays suivants :

- Pays-Bas
- Canada
- Allemagne
- Suisse

Un total de 535 participants ont été suivis pendant une période allant de six à 11 ans.

Le profil moyen des participants au début de l'étude était le suivant :

- 70 % d'hommes et 30 % de femmes
- âge : 48 ans
- 192 (36 %) avaient obtenu une RVS₂₄ (dorénavant écrite RVS dans cet article)

Résultats

Parmi les participants qui avaient obtenu une RVS, un faible nombre (13) sont morts au cours de la période de l'étude. Sur une période de suivi moyenne de 10 ans, les chercheurs ont constaté que 91 % des participants qui avaient obtenu une RVS étaient toujours en vie.

En revanche, près de 100 participants qui n'avaient pas obtenu de RVS sont morts. Sur une période de suivi moyenne de 10 ans, 74 % des participants qui n'avaient pas obtenu de RVS étaient toujours en vie.

Comparaisons

Il n'y avait pas de différence significative entre le taux de survie à 10 ans des participants ayant obtenu une RVS, soit 91 %, et le taux de survie des Néerlandais du même âge et du même sexe n'ayant pas le VHC au cours de la même période. Ainsi, même en présence de graves lésions hépatiques, l'obtention d'une RVS peut donner lieu à un taux de survie largement semblable à celui des personnes n'ayant pas le VHC.

Comme nous l'avons déjà mentionné, 100 décès se sont produits parmi les personnes n'ayant pas

obtenu de RVS après le traitement, ce qui se traduit en un taux de survie de 74 %. Ce taux de survie est significativement plus faible que celui des Néerlandais moyens du même âge et du même sexe n'ayant pas le VHC au cours de la même période.

Autres bienfaits

Selon les chercheurs, les personnes qui ont obtenu une RVS étaient plus susceptibles de connaître les bienfaits suivants :

- réduction de l'inflammation du foie
- un certain degré de guérison caractérisé par la formation de tissu hépatique sain
- risque réduit de dysfonction hépatique
- risque réduit de cancer du foie

De plus, grâce à la réussite du traitement (obtention d'une RVS), les patients connaîtraient aussi les bienfaits suivants :

- risque réduit de diabète
- risque réduit de lésions rénales graves
- risque réduit de crise cardiaque

Selon les chercheurs, bien que l'obtention d'une RVS soit une possibilité grâce au traitement pour les personnes atteintes de graves lésions hépatiques (cirrhose), ces personnes courent encore le risque de présenter subséquemment un cancer du foie. Cependant, le risque en question est plus faible que chez les personnes dont le traitement du VHC ne donne pas lieu à une RVS.

Points à retenir

La présente étude multinationale est fondée sur l'évaluation rétrospective de dossiers médicaux. Il est possible qu'une telle étude rétrospective comporte des facteurs non mesurés qui ont faussé par inadvertance l'interprétation des données. Il reste que les chercheurs se sont concentrés sur quelques facteurs simples et la survie, et leurs conclusions sont raisonnables et ont du sens.

Même si les données portant sur des personnes n'ayant pas le VHC provenaient uniquement des Pays-Bas, les estimations des taux de survie de ce groupe se ressemblent largement dans tous les pays à revenu élevé, y compris le Canada.

Vers l'avenir

Au cours des prochaines années, à mesure que d'autres régimes puissants sans interféron seront homologués et subventionnés par les autorités régionales, il sera nécessaire d'effectuer des analyses semblables des nouveaux régimes. Les analyses en question devraient également examiner les résultats à long terme obtenus auprès des personnes co-infectées par le VHC et le VIH.

RÉFÉRENCE :

van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, et al. Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *JAMA*. 2014 Nov 12;312(18):1927-8.

C. Enjeux liés aux nouvelles thérapies contre le VHC

Depuis la majeure partie de la dernière décennie au Canada et dans d'autres pays à revenu élevé, la pierre angulaire du traitement de l'hépatite C est la combinaison des deux médicaments suivants :

- une version à longue durée d'action de l'interféron-alpha appelée peg-interféron
- ribavirine

Le peg-interféron agit en activant des gènes cellulaires de sorte qu'ils produisent de nombreuses substances antivirales. En général, le virus de l'hépatite C (VHC) a de la difficulté à contrer l'action de ces gènes. C'est pour cette raison que le peg-interféron constituait jusqu'à très récemment la colonne vertébrale du traitement de l'hépatite C.

La ribavirine est un analogue nucléosidique qui agit contre une large gamme de virus, du moins lors d'expériences de laboratoire sur des cellules. La façon précise dont la ribavirine agit contre les cellules infectées par le VHC n'est pas claire.

Une nouvelle catégorie fait ses débuts : les AAD

Comme nous l'avons déjà mentionné, le traitement du VHC reposait historiquement sur des médicaments qui agissaient indirectement contre le virus. En 2011, cependant, les premiers antiviraux

à action directe (AAD) pour le VHC sont arrivés sur le marché :

- bocéprévir
- télaprévir

Ces deux médicaments appartiennent à une classe appelée inhibiteurs de la protéase. Les patients prenaient le bocéprévir et le télaprévir par voie orale, mais il fallait les utiliser en combinaison avec l'interféron et la ribavirine. De plus, les régimes comportant l'un ou l'autre de ces AAD n'étaient généralement efficaces que contre une seule souche du VHC, soit le génotype 1. Les deux régimes étaient associés à des effets secondaires, le traitement devait durer longtemps et les taux d'efficacité n'étaient pas très élevés. Si les patients réussissaient à suivre le traitement jusqu'au bout, les taux de guérison allaient de 60 % à 75 %.

Heureusement, d'autres AAD qui peuvent être utilisés sans interféron continuent d'être approuvés de nos jours. De plus, les thérapies fondées sur les nouveaux AAD sont généralement de plus courte durée (12 à 24 semaines) que les régimes utilisés il y a plusieurs années.

Dans ce numéro de *TraitementSida*, nous nous intéressons surtout à des combinaisons de médicaments particulières, dont les suivantes :

- sofosbuvir (Sovaldi) avec ribavirine et/ou peg-interféron
- siméprévir (Galexos, Olysio) avec sofosbuvir
- Holkira Pak (surnommé le régime « 3D ») fabriqué par AbbVie

Dans le prochain numéro de *TraitementSida* (numéro 208), nous présenterons des informations détaillées sur une autre nouvelle thérapie très prometteuse contre le VHC appelée Harvoni (sofosbuvir + lédirasvir) qui est fabriquée par la compagnie Gilead Sciences.

Accès retardé

Au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, la plupart des gens n'ont pas les moyens de payer le coût élevé des traitements et des soins contre les maladies catastrophiques comme le VIH, le VHC et le cancer. En réponse à cette situation, les autorités régionales de la santé ont établi des listes de médicaments assurés qui sont subventionnés par l'état.