

Dans sa précédente livraison, *Transcriptases* relatait les dernières informations scientifiques recueillies à la CROI sur la transmission materno-fœtale et sur les infections masculines à papillomavirus ; voici aujourd'hui la seconde partie du compte rendu de cette 11^e conférence nord-américaine, composée d'un bilan des informations sur les coinfections VIH/virus des hépatites et de l'actualité de l'interleukine-2 (page 11).

Quand les coinfections s'invitent à la CROI

Gilles Pialoux
Hôpital Tenon (Paris)

Pour la première fois cette année la coinfection VIH/VHC, mais aussi VIH/VHB, a occupé une part importante des communications orales et des posters à la CROI 2004 avec, comme point d'orgue de cette première présence importante de la thématique, la confrontation des trois grands essais thérapeutiques menés dans le cadre de la coinfection VIH/VHC : APRICOT, RIBAVIC et ACTG A5071.

Données épidémiologiques

En ce qui concerne l'épidémiologie, la cohorte EuroSIDA¹ confirme l'importance de la coinfection VIH-VHC avec 34 % (1 685/4 957 patients) de coinfection par le VHC et 9 % (530/5 883 patients) de coinfection VHB. Il existe une importante augmentation de la coinfection par le VHC dans l'Europe de l'Est et du Sud, liée notamment aux pratiques d'usage de drogue. La plus importante cohorte européenne confirme qu'il n'y a pas de hausse du risque de progression de l'infection à VIH en termes de décès ou de progression vers le sida qui soit associée à la coinfection VHC. Par contre, dans cette étude, il existe une progression plus importante vers le sida en cas de coinfection par le virus de l'hépatite B. Cette étude ne montre par ailleurs aucune influence du VHC ou du VHB sur la réponse thérapeutique contre le VIH.

1 Dominique Salmon² a, pour sa part, montré

les dernières données de l'enquête Mortalité 2000 sur 822 patients infectés par le VIH et décédés durant l'année 2000, dont le statut pour le VHB et le VHC était renseigné. La maladie hépatique est responsable de 31 % des décès pour les patients coinfectés par le VHC ; de 22 % des décès pour les patients coinfectés par le VHB et de 44 % pour les patients infectés à la fois par le VIH, le virus de l'hépatite C et le virus de l'hépatite B.

Cette étude montre une proportion plus importante du buveur excessif d'alcool chez les patients décédés de maladie hépatique (59 %) que chez les autres (24 % ; $p < 0,0001$) et une proportion plus importante d'hépatocarcinome chez les patients coinfectés par le VHB que chez les patients coinfectés par le VHC (50 % versus 10 % ; $p < 0,05$).

Un peu de physiopathologie...

Dans les éléments physiopathologiques marquants, l'apparition de la stéatose comme cofacteur... des coinfections est un phénomène émergent. KM Marks³ a établi dans une analyse rétrospective de patients coinfectés VIH-VHC la présence d'une stéatose hépatique dans 52 % des cas. Ces données confirment d'autre part qu'une stéatose associée est un facteur de sévérité de la fibrose.

En analyse multivariée, il n'y a pas eu de corrél-

1 - Rockstroh J, Konopnicki D, Soriano V et al. « Hepatitis B and hepatitis C in the EuroSIDA cohort: prevalence and effect on mortality, AIDS progression and response to HAART » 11th CROI, San Francisco 2004, abstract 799

2 - Salmon D, Lewden C, Heripret L et al. « HIV Patients co-infected with both HCV and HBV are at higher risk of death from liver disease than patients co-infected with HCV or HBV alone » 11th CROI, San Francisco 2004, abstract 798

3 - Marks KM, Petrovic LM, Talal AH et al. « Hepatic steatosis and associated histological findings in HIV/HCV co-infected patients » 11th CROI, San Francisco 2004, abstract 812

4 - Piketty C, Pellegrin I, Katlama C et al. « Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in hepatitis B virus in HIV-co-infected patients: the TECOVIR study » 11th CROI, San Francisco 2004, abstract 834

5 - Snow A, Harris J, Borroto-Esoda K et al. « Emtricitabine therapy for hepatitis infection in HIV+ patients co-infected with hepatitis B virus: efficacy and genotypic findings in antiretroviral treatment-naïve patients » 11th CROI, San Francisco 2004, abstract 836

6 - Chung R, Andersen J, Volberding P et al. « A randomized, controlled trial of PEG-interferon-alfa-2a plus ribavirin vs interferon-alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-co-infected persons: follow-up results of ACTG A5071 » 11th CROI, San Francisco 2004, abstract 110

7 - Torriani FJ, Rockstroh J, Rodriguez-Torres M et al. « Final results of APRICOT: a randomized, partially blinded, international trial evaluating Peginterferon-alfa-2a + Ribavirin vs Interferon-alfa-2a + Ribavirin in the treatment of HCV in HIV/HCV co-infection » 11th CROI, San Francisco 2004, abstract 112

8 - Perronne C, Carrat F, Bani-Sadr F et al. « Final results of ANRS HC02-RIBAVIC: a randomized controlled trial of Pegylated-Interferon-alfa-2b plus Ribavirin vs Interferon-alfa-2b plus Ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients » 11th CROI, San Francisco 2004, abstract 117LB

lation établie avec la lipodystrophie, les CD4, l'ARN du VIH, l'ARN du VHC, l'utilisation de certains antirétroviraux. Par contre, il existe une corrélation entre la survenue d'une stéatose et l'âge, le BMI et l'absence de sida maladie. L'effectif est probablement insuffisant pour faire sortir d'autres facteurs suspectés.

Traitement de la coinfection VIH/VHB

La coinfection VIH/VHB a été l'objet de plusieurs présentations ayant trait aux molécules actives sur le VHB et sur le VIH. Ce fut le cas de la communication de Christophe Piketty⁴ qui rapportait une étude rétrospective de l'efficacité du ténofovir sur des patients coinfectés par le VIH et par le VHB (N = 118). La réduction médiane de la charge virale VHB est de -3,94 log, avec une différence significative pour les patients ayant un antigène HBe positif (-4,39 log) par rapport à ceux ayant un antigène HBe négatif (-2,53 log).

Pour ce qui est de l'emtricitabine (FTC), Harris⁵ a analysé les trois études « agrégées » concernant le FTC et correspondant au bout du compte à 39 patients naïfs de traitement anti-VHB à l'inclusion: la décroissance médiane de l'ADN VHB est de -2,7 log à S48; il ne semble pas exister de différence significative entre la réponse observée chez les patients VIH/VHB par rapport à ceux VHB seuls.

APRICOT, RIBAVIC et ACTG A5071

En ce qui concerne le traitement de la coinfection VIH-VHC, la CROI 2004 a été l'objet d'une confrontation entre les trois grands essais

menés chez les coinfectés: l'essai américain ACTG A5071, l'essai mené par ROCHE, APRICOT, et l'essai mené par l'ANRS, RIBAVIC. Ces trois essais sont des essais prospectifs, randomisés avec des gros effectifs mais différent dans certains critères d'inclusion des populations étudiées ainsi que sur certains éléments du « design ».

▮ L'essai ACTG A5071 a été mené par comparaison de 67 patients traités par un traitement avec interféron classique contre 66 patients avec le PEG interféron, les deux étant associés à la ribavirine⁶. Les résultats (voir tableau 1), il s'agit de patients naïfs de tout traitement anti-VHC pour majorité (60 %) avec un génotype I et 16 % de ces patients avaient une cirrhose à l'inclusion. Le taux d'arrêt prématuré (12 %) dans les deux groupes et le taux de réponses virologiques soutenu, tous génotypes confondus, est de 27 % dans le groupe PEG + ribavirine *versus* 12 % dans le groupe interféron + ribavirine.

▮ L'essai APRICOT comportait un bras PEG interféron seul et a été mené sur un groupe plus important de patients (N = 868), la réponse virologique à S72 en intention de traiter (voir tableau 2) est de 40 % dans le bras PEG interféron + ribavirine, de 20 % dans le bras PEG interféron seul et de 12 % dans le bras interféron classique + ribavirine⁷. Ce traitement n'a pas d'impact sur la charge virale VIH et sur les CD4 en pourcentage.

▮ L'essai ANRS RIBAVIC⁸ a été mené en France sur deux groupes de 205 et 207 patients, la réponse virologique à S72 en intention de traiter est de 19 % dans le bras interféron classique + ribavirine et de 27 % dans le bras PEG interféron + ribavirine.

Tableau 1. Les trois essais PEG-IFN α + ribavirine

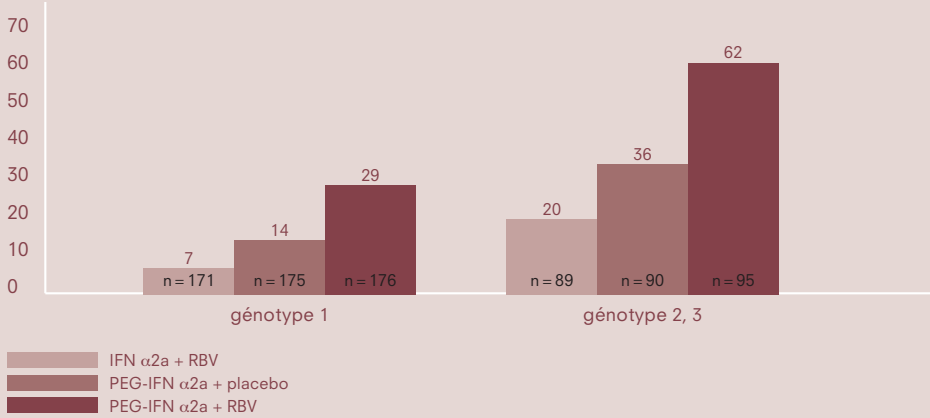
	ACTG A 5071	RIBAVIC ANRS	APRICOT
origine géographique	USA	France	19 pays
nombre de patients	133	412	868
RVP* (S72) globale	27 %	27 %	40 %
RVP* (S72) génotype 1	14 %	16 %	29 %
RVP* (S72) génotype non 1	73 %	43 %	62 %
RVP* (S72) per protocole	NA	36 %	52 %

* RVP: réponse virologique prolongée avec le bras PEG-IFN α à S72 (en intention de traiter)

Tableau 2. L'essai APRICOT

réponse virologique à S72 selon le génotype : analyse en ITT

% d'ARN VHC < 50 UI/ml



F. Torriani, CROI 2004, abstract 112

▮ Une synthèse de ces trois essais permet de relever un certain nombre de lignes de force sur les traitements de la coinfection VIH-VHC :

- l'objectif est commun à ces trois essais par rapport à une coinfection qui reste fréquente (entre 27 % et 34 % des patients VIH+ sont aussi coinfectés par le VHC) ;

- les trois essais se rapportent à des populations différentes, notamment en termes de pourcentage de cirrhose à l'inclusion, mais cette différence n'explique pas les différences de résultats virologiques obtenues ;

- les trois essais ont un « design » différent, utilisent deux PEG interféron alpha différents (alpha 2a et alpha 2b) et de firmes différentes. Ces résultats sont de fait difficilement comparables mais on obtient une réponse virologique soutenue en intention de traiter entre 27 % et 40% en ce qui concerne l'essai APRICOT. Cette réponse virologique soutenue à S72 est évidemment moindre pour les virus de génotype 1 (entre 14 % et 29 %) ;

- la bithérapie PEG interféron + ribavirine est supérieure au traitement classique + ribavirine dans les trois essais. Les données préliminaires de ces essais montrent que l'évaluation de la charge virale VHC à la 12^e semaine est prédictive de la réponse virologique comme celle observée chez le mono-infecté.

▮ Il existe par ailleurs des éléments de recul par rapport au traitement de la mono-infection VHC :

- il semble exister plus d'arrêts de traitement chez les patients coinfectés - jusqu'à 35 % ;

- dans ses essais et dans les données actuellement disponibles, il n'y a pas de corrélation entre la réponse virologique soutenue et l'évaluation de la fibrose (essai RIBAVIC), le plus souvent les arrêts de traitement sont motivés par une efficacité virologique plus que par un effet secondaire ;

- on sait peu de choses des données selon le sexe, le traitement antirétroviral, le mode de contamination, etc.

Questions en suspens

Enfin, des questions restent en suspens quant à la prise en charge thérapeutique des patients coinfectés par le VIH et le VHC : les moindres résultats correspondent-ils à l'importance qualitative de l'immunodépression, qui n'est pas appréciée dans ses essais ? Est-ce que les interactions pharmacologiques entre les dérivés nucléosidiques et la ribavirine sont un facteur de mauvaise réponse ? Est-ce que la qualité de l'observance et, plus globalement, de la qualité de vie sont suffisamment évaluées dans ses essais et ne modifient pas la réponse thérapeutique ? Est-ce que la modification des doses pour intolérance est un élément de mauvaise réponse ? Les réponses à certaines de ces questions pourraient apparaître lors de la prochaine conférence internationale de Bangkok. - Gilles Pialoux

Point d'orgue de cette thématique, la confrontation des trois grands essais thérapeutiques menés dans le cadre de la coinfection VIH/VHC : APRICOT, RIBAVIC et ACTG A5071.