
LES CO-INFECTIONS VIH-VHC. EPIDEMIOLOGIE, INTERFERENCES

*Patrice CACOUB
La Pitié Salpêtrière, Paris*

Avant l'introduction des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART), la majorité des patients infectés par le VIH décédaient de complications du SIDA. A partir des années 1995-1996, l'apparition des HAART a profondément modifié les données épidémiologiques, le SIDA n'étant plus la cause principale du décès de ces patients. En revanche, les hépatopathies chroniques, en particulier celles liées à une infection par le VHC, sont devenues une cause majeure de mortalité et de morbidité chez les patients co-infectés VIH-VHC. La bithérapie associant Peg-Interféron Alpha et Ribavirine est devenu le gold standard thérapeutique chez les patients mono-infectés par le VHC. Le traitement des patients co-infectés VIH-VHC représente un véritable challenge pour les équipes médicales et les résultats de plusieurs grands essais prospectifs contrôlés récemment rapportés permettent d'éclairer d'un jour nouveau cette prise en charge thérapeutique, mettant en valeur l'efficacité de la bithérapie Peg-Interféron Alpha et Ribavirine dans ce groupe de patients.

Epidémiologie

La prévalence de l'infection par le VHC chez les patients infectés par le VIH est d'environ 30 %, et peut même aller jusqu'à 90 % chez les hémophiles et les usagers de drogues intraveineuses. De nombreuses études épidémiologiques, en Europe et aux USA, ont bien démontré que les hépatopathies chroniques terminales liées au VHC sont progressivement devenues une cause majeure de morbidité et mortalité chez les patients co-infectés VIH-VHC. Ainsi dans une étude collaborative française, menée sous l'égide du GERMIVIC, à partir d'une cohorte d'environ 25000 patients infectés par le VIH, la mortalité liée à une défaillance hépatique terminale était de 1,4 % en 1995, 6,6 % en 1997, 14,2 % en 2001 et 12,6 % en 2003. Parallèlement, la prévalence des hépatocarcinomes était passée de 4,7 à 25 %. Des données comparables ont été rapportées aux Etats-Unis ou en Espagne, la défaillance hépatique terminale étant responsable de 20 à 40 % des décès chez les patients co-infectés.

La gravité de l'infection VHC chez les patients infectés par le VIH est en grande partie liée à une vitesse de progression de la fibrose hépatique beaucoup plus importante que les patients mono-infectés VHC, le délai de survenue moyen de lésions de fibrose sévère ou de cirrhose étant de 15 ans versus 30 ans.

Nouvelles données thérapeutiques

Les résultats de 4 essais thérapeutiques prospectifs randomisés chez les patients co-infectés ont été récemment rapportés (ACTG, APRICOT, RIBAVIC et LAGUNO). Ces essais ont principalement comparé l'intérêt d'une bithérapie standard associant Interféron Alpha 3 millions x 3 unités par semaine + Ribavirine 800 à 1200 mg/jour à une bithérapie pégylée associant Peg-Interféron une injection par semaine + Ribavirine 800 à 1200 mg/jour, pour une durée de 48 semaines.

Ces différents essais semblent difficilement comparables en face à face, notamment pour des raisons méthodologiques :

- Critères d'inclusion des patients différents amenant à un profil patient différent : pourcentage d'usagers de drogues intraveineuses, d'infection par un génotype 1, de lésions hépatiques sévères (METAVIR F3-F4),
- Type et dose de Peg-Interféron (Alpha2A ou Alpha 2B), et possibilité ou non d'ajuster les posologies de Peg-Interféron.
- Dose de Ribavirine utilisée (800 à 1200 mg/jour),
- Durée de la bithérapie qui, dans certains cas, était limitée à 24 semaines chez les patients infectés par un génotype 2-3 et ayant une faible charge virale.
- Utilisation, permise ou non, de facteurs de croissance hématopoïétique pour permettre une meilleure tolérance hématologique.
- Essai entrant dans le cadre d'une démarche d'enregistrement du médicament et donc sponsorisé par l'industrie pharmaceutique, ou essai de

type institutionnel incluant des patients se rapprochant beaucoup plus de ceux vus dans « la vie réelle ».

Malgré ces remarques, plusieurs informations ont été apportées par ces différents essais thérapeutiques chez les patients co-infectés VIH-VHC :

- Une nette supériorité de la bithérapie Peg-Interféron + Ribavirine sur Interféron standard + Ribavirine, significative dans tous les essais lorsque l'analyse est faite globalement sans tenir compte du génotype VHC, les chiffres allant de 27 à 44 % versus 12 à 21 %.
- Cette différence reste hautement significative dans le sous-groupe des patients co-infectés par un VHC de génotype 1 (qui est de loin le plus prévalent chez les patients co-infectés VIH-VHC puisque représentant 65 à 75 % des infections). En revanche, la significativité paraît beaucoup moins nette, voire totalement absente, lorsque l'infection est par un VHC de génotype 2-3.
- Identification de facteurs prédictifs de réponse virologique prolongée : infection par un génotype 2-3, utilisation de Peg-Interféron, âge inférieur à 40 ans, non utilisation d'inhibiteur de protéase.
- Un risque de cytopathie mitochondriale en cas d'utilisation, en même temps que la bithérapie anti-VHC incluant la Ribavirine, de d4T ou ddi avec comme conséquence pratique le retrait de ces molécules en cas d'initiation d'une bithérapie anti-VHC.
- Un pourcentage d'arrêts de traitement important, bien que très variable en fonction des essais, entre 12 et 39 %, sans différence significative entre les groupes Peg-Interféron + Ribavirine versus Interféron standard + Ribavirine.
- La très bonne valeur prédictive négative de la réponse virologique précoce à 12 semaines (virémie négative ou baisse de la charge virale d'au moins 2 log) comme chez les patients mono infectés VHC : 98 à 99 % des patients n'ayant pas obtenu ce critère n'auront pas de réponse virologique prolongée et ne justifieront donc pas du maintien d'une bithérapie pégylée

après le 3^{ème} mois de traitement. Il pourra alors se discuter une monothérapie par Peg-Interféron à visée anti-fibrosante en cas de lésions histologiques hépatiques sévères, l'objectif n'étant plus alors une « guérison virologique du VHC ».

Conclusions

Malgré les limites précitées, les différents essais thérapeutiques dans le cadre de la co-infection VIH-VHC sont encourageants puisqu'ils permettent, chez 27 à 44 % des patients qui tolèrent une bithérapie par Peg-Interféron + Ribavirine d'obtenir une réponse virologique prolongée.

Etant donné la fréquence et la gravité de l'infection VHC chez les patients VIH, et le fait que de nouvelles molécules anti-VHC ne seront pas disponibles avant plusieurs années dans le cadre du soin, les efforts à court et moyen termes devront porter vers une optimisation de cette bithérapie Peg-Interféron + Ribavirine pour améliorer la tolérance et donc l'efficacité dans cette population de patients.

Bibliographie

1. Martin-Carbonero L, Soriano V, Valencia ME, Lopez M, Gonzalez-Lahoz J. Impact of chronic viral hepatitis on hospital admission and mortality in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001, 17 : 1467-1471.
2. Soriano V, Garcia-Samaniego J, Valencia E, Rodriguez-Rosado R, Munoz F, Gonzalez-Lahoz J. Impact of chronic liver disease due hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 1999, 15 : 1-4.
3. Bica I, McGovern B, Dhar L, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2001, 32 : 492-497.
4. Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E, Perronne C, Veyssier P, Raguin G. Mortality among HIV-infected patients with cirrhosis or hepatocellular

carcinoma due to hepatitis virus C in french departments of Internal Medicine/Infectious Diseases in 1995 and 1997. Clin Infect Dis 2001, 32 : 1207-1214.

5. Jaggy C, von Overbeck J, Ledergerber B, et al. Mortality in the Swiss HIV cohort study (SHCS) and the Swiss general population. Lancet 2003, 362 : 877-878.
6. Rosenthal E, Poirée M, Pradier C, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). AIDS 2003, 17: 1803-1809.
7. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2003, 36: 363-367.
8. Chung R, Andersen J, Volberding P, et al. PEG-interferon-alfa-2a plus ribavirin versus interferon-alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-co-infected persons. N Engl J Med 2004; 351: 451-9
9. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, et al. Peginterferon-alfa-2a plus ribavirin versus interferon-alfa-2a plus ribavirin in HIV-infected patients. N Engl J Med 2004; 351: 438-50
10. 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. In : 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, February 2004 [abstract 117LB].
11. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon-alfa-2b plus ribavirin versus interferon-alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV-HCV co-infected patients. AIDS 2004; 18: F27-F36
12. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV coinfection. AIDS. 2004;18:1-12.