

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse  
[www.catie.ca/fr/traitementsida](http://www.catie.ca/fr/traitementsida)

## Table des matières

### I VIRUS DE L'HÉPATITE C

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

### II VIH ET TRANSPLANTATION

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

### I VIRUS DE L'HÉPATITE C

#### A. À propos de quelques termes : RVS<sub>12</sub> contre RVS<sub>24</sub>

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 RVS<sub>12</sub>). 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 RVS<sub>24</sub>). Généralement, une personne est considérée comme guérie lorsqu'elle obtient une RVS<sub>24</sub>.

#### Essais cliniques

Au cours d'une bonne partie de la dernière décennie, la RVS<sub>24</sub> 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 RVS<sub>12</sub> 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 RVS<sub>12</sub> se maintient et devient la RVS<sub>24</sub>. 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](http://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 RVS<sub>24</sub>, 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 RVS<sub>12</sub> et la RVS<sub>24</sub> 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 RVS<sub>12</sub>.

Pour en savoir plus sur la distinction entre la RVS<sub>12</sub> et la RVS<sub>24</sub>, consultez « Le rôle changeant de la RVS<sub>12</sub> 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 : RVS<sub>24</sub>. 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 RVS<sub>12</sub> ou RVS<sub>24</sub>).

### 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 (RVS<sub>24</sub>). 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 RVS<sub>24</sub> (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 subséquentement 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.

En attendant qu'un médicament soit ajouté à la liste de médicaments assurés, la majorité des patients ne peuvent y avoir accès, bien que certaines compagnies pharmaceutiques créent des programmes d'accès compassionnel très limité à l'intention des personnes ayant le VHC. Certains autres patients ont accès à ces médicaments en vertu d'un régime d'assurance maladie privé.

Les administrateurs des listes de médicaments assurés négocient le coût des médicaments avec les compagnies pharmaceutiques. Les échanges entre les deux parties prennent du temps. Les nouveaux AAD coûteront cher, et il n'est pas clair quand ils seront ajoutés à toutes les listes de médicaments assurés.

En raison du coût élevé des nouveaux régimes, l'accès aux nouveaux AAD pourrait être retardé ou rationné. Les autorités ont le droit d'imposer des restrictions qui empêchent certaines personnes d'obtenir des médicaments figurant sur la liste de produits assurés. Par exemple, il est possible que certaines listes de médicaments imposent des conditions d'accès; celles-ci pourraient inclure le stade des lésions hépatiques, de sorte que seuls les patients les plus en santé (qui connaissent généralement les meilleurs taux de guérison) ou les plus malades (dont le besoin de médicaments est le plus pressant) ont accès au traitement. En revanche, si les négociations vont bien pour les gestionnaires des listes de médicaments, il est possible que l'usage des nouvelles thérapies anti-VHC soit sujet à peu de restrictions, voire aucune.

### Essais cliniques et réalité

Les nouveaux régimes oraux d'AAD mis au point par les compagnies AbbVie et Gilead obtiennent généralement des taux de réussite très élevés, soit de 95 % à 100 % selon les sous-populations évaluées, du moins dans les essais cliniques. Toutefois, dans le monde réel en dehors des essais cliniques, les médecins s'attendent à la possibilité que les médicaments agissent moins bien contre de nombreuses affections médicales. Cela peut se produire parce que, de façon générale, les patients inscrits aux essais cliniques sont rigoureusement sélectionnés et ne reflètent pas toujours la diversité des manifestations de la maladie dans le vrai monde. En général, les essais cliniques n'inscrivent pas les patients les plus malades et les plus difficiles à traiter.

### Répétition du traitement

Le coût du traitement initial par les AAD est relativement abordable. Mais que se passe-t-il lorsque le nouveau régime ne guérit pas le patient? Étant donné la puissance des nouveaux AAD, on pourrait arguer que les cas d'échec ne devraient pas être nombreux, particulièrement parmi les patients qui n'ont jamais été traités auparavant. Cependant, si un cas d'échec thérapeutique devait se produire, l'état serait-il prêt à payer une deuxième thérapie fondée sur un AAD aussi dispendieux? Les compagnies d'assurances seraient-elles prêtes à payer un deuxième traitement si le régime initial d'AAD échouait? Rappelons que des cas de réinfection pourraient se produire si des personnes traitées avec succès étaient exposées de nouveau au VHC; comment l'état réglerait-il ce problème face au coût élevé de la thérapie? Voilà seulement quelques-uns des enjeux qui pourraient causer des controverses à cette époque d'austérité imposée.

### Coût et accès

Les enjeux liés au rationnement constituent une raison suffisante pour motiver les personnes atteintes du VHC et les organismes qui leur viennent en aide à surveiller les actions des listes de médicaments assurés afin de comprendre comment les autorités prennent les décisions qui ont un impact sur la santé et la survie de la population.

### Vers l'avenir

Même si de nouveaux régimes puissants continuent d'être homologués par les agences de réglementation, nous ne savons pas avec certitude quels médicaments seront ajoutés aux listes de médicaments au début de 2015, et il reste beaucoup de travail à faire.

### RÉFÉRENCES :

1. Pollack A. AbbVie deal heralds changed landscape for hepatitis drugs. 22 December 2014. New York Times. Available at: <http://tinyurl.com/ppesz7h> [registration or subscription may be required].
2. Jerzyk E. Rhode Island Medicaid limits supply of hepatitis C drug due to cost. The Brown Daily Herald. 4 December 2014. Available at: <http://tinyurl.com/o7xxtse>
3. Langreth R. More medicine goes off limits in drug-price showdown. Bloomberg News. 25 November 2014. Available at: <http://www.bloomberg.com/news/articles/2014-11-25/more-medicine-goes-off-limits-in-drug-price-showdown>

4. John M and Hirschler B. France pegs Gilead hepatitis C drug at "lowest price in Europe." Reuters. 20 November 2014. Available at: <http://tinyurl.com/oj4n4gw>

5. Pierson B. Gilead sued over "exorbitant" hepatitis C drug prices. Reuters. 10 December 2014. Available at: <http://tinyurl.com/l43koty>

#### D. Siméprévir + sofosbuvir : expériences en clinique

Des chercheurs chevronnés se spécialisant dans le virus de l'hépatite C (VHC) du Canada, d'Allemagne, de Nouvelle-Zélande et des États-Unis ont formé un groupe de recherche sous le nom de HCV Target. Target a pour objectif de mener des études par observation sur les nouvelles thérapies pour le VHC. Les données sont tirées des dossiers médicaux de cliniques VHC situées dans les pays participants et saisies dans une base de données partagée.

Target a inscrit 2 330 participants dont la plupart (96 %) ont décidé de collaborer avec leur médecin pour commencer une thérapie contre le VHC. Parmi les participants qui ont accepté de suivre la thérapie, 93 % ont déjà commencé à prendre des médicaments.

Les participants ont été répartis pour suivre les régimes suivants :

- sofosbuvir + peg-interféron + ribavirine : 338 personnes
- sofosbuvir + ribavirine : 667 personnes
- sofosbuvir + siméprévir : 784 personnes
- sofosbuvir + siméprévir + ribavirine : 228 personnes

Les participants avaient le profil moyen suivant avant de commencer à prendre les médicaments :

- 64 % d'hommes, 36 % de femmes
- âge : 58 ans; 19 % avaient plus de 65 ans
- aucun traitement antérieur : 48 %
- parmi les personnes déjà traitées, 18 % avaient déjà essayé un régime fondé sur un inhibiteur de la protéase comme le bocéprévir ou le télaprévir
- présence de cirrhose : 48 %
- présence d'un cancer du foie : 10 %
- greffe de foie : 11 %
- co-infection au VIH : 2 %

La plupart des participants avaient l'une des souches suivantes, ou génotypes, du VHC : génotype 1, 2 ou 3.

Target est une collaboration qui se poursuit, et tous les résultats ne sont pas encore disponibles, donc nous en présentons ici les résultats préliminaires. Comme les chiffres suivants sont arrondis, il est possible que la somme des pourcentages ne soit pas 100.

Sofosbuvir + peg-interféron + ribavirine pour le génotype 1

Les participants ont généralement bien répondu à cette thérapie. Quatre semaines après la fin du traitement, les résultats étaient les suivants :

- 85 % avaient toujours une charge virale indétectable en VHC dans le sang (on dit qu'ils ont obtenu une RVS<sub>4</sub>)
- 13 % ont bénéficié d'une suppression initiale du VHC, mais le virus est redevenu détectable

Parmi les autres participants, le régime n'a jamais réussi à supprimer le VHC, et un participant a arrêté de fréquenter la clinique.

Une autre manière d'examiner la réponse au traitement consiste à évaluer les résultats en fonction de l'ampleur des lésions hépatiques préexistantes. Quatre semaines après la cessation du traitement, les charges virales en VHC étaient indétectables (RVS<sub>4</sub>) dans les proportions suivantes :

- absence de lésions hépatiques graves (absence de cirrhose) : 90 % des participants avaient une charge virale indétectable en VHC
- présence de cirrhose : 70 % avaient une charge virale indétectable en VHC

Sofosbuvir + ribavirine pour le génotype 2

Les résultats étaient les suivants quatre semaines après la fin du traitement :

- 90 % avaient toujours une charge virale indétectable en VHC (RVS<sub>4</sub>)
- 8 % ont bénéficié d'une suppression initiale du VHC mais leur charge virale est maintenant détectable

Chez la majorité des autres participants, le régime n'a pas été suffisamment puissant. Deux participants additionnels ont arrêté de fréquenter leur clinique.

Les résultats des tests de la charge virale étaient les suivants selon que les participants avaient la cirrhose ou pas :

- absence de cirrhose : 91 % avaient une charge virale supprimée
- cirrhose : 88 % avaient une charge virale supprimée

Sofosbuvir + siméprévir avec ou sans ribavirine pour le génotype 1

Les résultats étaient les suivants quatre semaines après la fin du traitement :

- 89 % avaient toujours une charge virale indétectable en VHC (RVS<sub>4</sub>)
- 9 % ont bénéficié d'une suppression initiale du VHC mais la charge virale est subséquemment devenue détectable

La répartition des charges virales supprimées était la suivante selon que les participants avaient la cirrhose ou pas :

- absence de cirrhose : 92 % avaient une charge virale indétectable
- présence de cirrhose : 87 % avaient une charge virale indétectable

Parmi les participants qui avaient la cirrhose et des symptômes de graves lésions hépatiques, 75 % avaient une charge virale indétectable quatre semaines après la cessation de la thérapie (RVS<sub>4</sub>).

La répartition des charges virales indétectables selon le génotype du VHC était la suivante :

- génotype 1a : 86 %
- génotype 1b : 95 %

Siméprévir + sofosbuvir avec ou sans ribavirine pour le génotype 1 après l'échec thérapeutique antérieur d'un régime à base d'inhibiteur de la protéase

Après la cessation du traitement, les résultats étaient les suivants :

- 81 % avaient une charge virale supprimée (RVS<sub>4</sub>)
- 19 % des participants ont rechuté et leur charge virale était détectable

Les participants ont connu les résultats suivants selon qu'ils avaient la cirrhose ou pas :

- absence de cirrhose : 85 % ont obtenu une RVS<sub>4</sub>
- cirrhose : 79 % ont obtenu une RVS<sub>4</sub>

Les analyses portent à croire que l'ajout de la ribavirine au régime siméprévir + sofosbuvir a donné des bienfaits marginaux, sans égard aux caractéristiques et aux facteurs suivants :

- ampleur des lésions hépatiques
- symptômes des lésions hépatiques
- génotype
- traitement antérieur (ou pas)
- échec thérapeutique antérieur d'une triple association

Nos lecteurs devraient considérer ces résultats de l'étude Target comme préliminaires en attendant que les résultats à propos de la RVS<sub>12</sub> soient publiés.

#### À surveiller

Plus tard en 2015, les résultats d'une étude d'envergure appelée Optimist seront publiés. Les chercheurs responsables de cette étude ont étudié la combinaison siméprévir + sofosbuvir.

#### Lien entre la RVS<sub>4</sub> et la RVS<sub>12</sub> dans l'étude Target

Le nombre de participants sur lesquels l'équipe Target dispose de données suffisantes à propos de la RVS<sub>12</sub> est limité. Or, chose peu surprenante, les chercheurs savent clairement que les personnes qui n'ont pas obtenu de RVS<sub>4</sub> n'ont pas non plus obtenu de RVS<sub>12</sub>.

Plus intéressante encore est la proportion de participants qui ont obtenu une RVS<sub>4</sub> et dont la suppression de la charge virale s'est maintenue jusqu'à la 12<sup>e</sup> semaine suivant la fin de la thérapie (RVS<sub>12</sub>). Note aux lecteurs : jusqu'à présent, l'équipe Target n'a fourni que des données très limitées en ce qui concerne la RVS<sub>12</sub> et les trois régimes suivants :

Siméprévir + sofosbuvir avec ou sans ribavirine pour le génotype 1

- 97 % (143) des participants qui avaient obtenu une RVS<sub>4</sub> ont également obtenu une RVS<sub>12</sub>

Sofosbuvir + peg-interféron + ribavirine pour le génotype 1

- 94 % (51) des participants qui avaient obtenu une RVS<sub>4</sub> ont également obtenu une RVS<sub>12</sub>

Sofosbuvir + ribavirine pour le génotype 2

- 98 % (57) des participants qui avaient obtenu une RVS<sub>4</sub> ont également obtenu une RVS<sub>12</sub>

Ces analyses portent à croire que la RVS<sub>4</sub> est un résultat provisoire important et semble être un excellent prédicteur de l'obtention d'une RVS<sub>12</sub>. Par conséquent, il est probable que l'on s'intéressera davantage à la RVS<sub>4</sub> à l'avenir, autant dans les essais cliniques que dans les contextes de pratique clinique.

### Effets secondaires et complications

Le terme effets indésirables désigne les symptômes, les résultats de laboratoire anormaux et les complications qui se produisent pendant un essai clinique. Ce terme englobe les événements suivants, entre autres :

- effets secondaires liés aux médicaments
- complications potentiellement attribuables à la maladie étudiée (par exemple, un effet de l'infection chronique au VHC) qui n'ont peut-être rien à voir avec les médicaments évalués
- accidents (pas nécessairement liés aux médicaments à l'étude)

Dans l'étude Target, les participants recevant du peg-interféron étaient plus susceptibles de signaler les symptômes d'une maladie pseudogrippale, ainsi que la dépression, de la difficulté à s'endormir, des éruptions cutanées et la fatigue. Notons que les symptômes de ce genre se produisent couramment sous l'effet du peg-interféron.

En général, le régime qui a provoqué le moins d'effets secondaires était la combinaison siméprévir + sofosbuvir.

Les autres régimes ont été associés aux effets secondaires suivants dans les proportions indiquées :

Siméprévir + sofosbuvir

- fatigue : 25 %
- nausée : 12 %
- difficulté à s'endormir : 9 %
- démangeaisons de la peau : 8 %
- irritabilité : 3 %

- dépression : 2 %
- anémie : 1 %

Siméprévir + sofosbuvir + ribavirine

- fatigue : 38 %
- anémie : 30 %
- difficulté à s'endormir : 18 %
- nausée : 17 %
- démangeaisons de la peau : 14 %
- irritabilité : 8 %
- dépression : 7 %

Sofosbuvir + peg-interféron + ribavirine

- fatigue : 42 %
- anémie : 28 %
- nausée : 22 %
- difficulté à s'endormir : 16 %
- irritabilité : 16 %
- dépression : 10 %
- démangeaisons de la peau : 9 %

Sofosbuvir + ribavirine

- fatigue : 38 %
- anémie : 21 %
- nausée : 17 %
- difficulté à s'endormir : 14 %
- dépression : 11 %
- démangeaisons de la peau : 8 %
- irritabilité : 7 %

Des effets indésirables graves se sont produits dans les proportions suivantes selon le régime :

- siméprévir + sofosbuvir : 5 % des participants
- siméprévir + sofosbuvir + ribavirine : 8 % des participants
- sofosbuvir + peg-interféron + ribavirine : 3 % des participants
- sofosbuvir + ribavirine : 8 % des participants

Un total de 12 patients sont morts, dont neuf personnes atteintes de cirrhose. Voici les causes de décès selon le régime de traitement :

- siméprévir + sofosbuvir : un cas chaque d'AVC, d'insuffisance rénale, de pneumonie et de choc; deux cas d'insuffisance hépatique
- siméprévir + sofosbuvir + ribavirine : un décès de cause inconnue et un suicide
- sofosbuvir + peg-interféron + ribavirine : un cas d'infection bactérienne grave évoluant en septicémie (empoisonnement du sang)



- sofosbuvir + ribavirine : un cas d'insuffisance organique multiple et deux cas de crise cardiaque

### Points clés

Selon les données provisoires provenant de l'étude Target :

- Tous les régimes étaient généralement efficaces.
- Les taux d'échec thérapeutique étaient faibles.
- Les taux d'abandon du traitement étaient faibles.
- Les régimes oraux causaient moins d'effets secondaires que les régimes comportant de l'interféron.
- Le régime siméprévir + sofosbuvir causait le moins d'effets secondaires parce qu'il n'incluait pas d'interféron ou de ribavirine.

### RÉFÉRENCE :

Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: Real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. Program and abstracts of The Liver Meeting, 7-11 November 2014, Boston, Ma. Abstract 45.

## E. Holkira Pak est approuvé au Canada pour le génotype 1

Holkira Pak est le nom de marque d'une combinaison de médicaments de la compagnie Abbvie qui est homologuée au Canada et aux États-Unis pour le traitement du génotype 1 du virus de l'hépatite C (VHC). Holkira Pak contient les médicaments suivants :

- paritaprévir (anciennement l'ABT-450) : 150 mg
- ritonavir : 100 mg
- ombitasvir (anciennement l'ABT-267) : 25 mg
- dasabuvir (anciennement l'ABT-333) : 250 mg

Le paritaprévir, le ritonavir et l'ombitasvir sont combinés en un seul comprimé. Les patients prennent deux comprimés une seule fois par jour, le matin.

Le dasabuvir se prend sous forme de pilule distincte, une fois le matin et une fois le soir.

On devrait prendre tous les médicaments d'Holkira Pak avec de la nourriture.

Les médicaments paritaprévir, ombitasvir et dasabuvir agissent contre les cellules infectées par le VHC de trois façons différentes.

Le ritonavir est l'autre médicament figurant dans Holkira Pak; il n'agit pas contre le VHC. Le ritonavir est utilisé pour augmenter le taux de paritaprévir dans le sang afin qu'il soit possible de le prendre une seule fois par jour.

Dans certains cas, AbbVie recommande aussi l'utilisation de la ribavirine, un agent antiviral à large spectre d'action. Les combinaisons recommandées par AbbVie sont les suivantes :

- génotype 1a sans cirrhose : Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines
- génotype 1b sans cirrhose : Holkira Pak pendant 12 semaines
- génotype 1a ou 1b avec cirrhose : Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines
- génotype 1a et 1b ou génotype 1 avec sous-type inconnu : Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines
- génotype 1a avec cirrhose et une mauvaise réponse antérieure à la combinaison interféron + ribavirine : Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines

### Union européenne et États-Unis

Les médicaments d'Abbvie sont également homologués aux États-Unis sous le nom de Viekira Pak. Dans l'Union européenne, les médicaments sont homologués et seront vendus sous les noms de Viekirax (paritaprévir + ritonavir + ombitasvir) et Exviera (dasabuvir).

### Accès en vertu des listes de médicaments assurés

Lorsqu'un médicament est approuvé au Canada, il peut s'écouler entre six et 12 mois avant que son inscription sur les listes de médicaments assurés soit approuvée (listes de médicaments subventionnés par les fonds publics). Les provinces et territoires canadiens et de nombreux régimes d'assurance maladie publics et privés ont une liste de médicaments assurés. AbbVie compte entamer des négociations avec les provinces et

territoires canadiens à propos de l'inclusion éventuelle d'Holkira Pak sur leurs listes de médicaments assurés.

Dans ce numéro

Dans TraitementSida 207, nous présentons des données de recherche provenant d'essais cliniques ayant démontré la puissance et l'innocuité d'Holkira Pak.

---

## F. Holkira Pak : résultats contre le génotype 1a en l'absence de lésions hépatiques graves

Près de 3 000 personnes infectées par le génotype 1 du virus de l'hépatite C (VHC) ont reçu Holkira Pak lors des essais cliniques. Parmi les participants atteints du sous-type de cette souche appelé génotype 1b, les taux de guérison (RVS<sub>12</sub>) étaient relativement élevés, soit environ 99 %. De façon générale, le génotype 1b répond bien aux nouveaux médicaments anti-VHC puissants tels que Holkira Pak et le Harvoni. L'expérience acquise avec le bocéprévir et le télaprévir laisse croire que le génotype 1a est plus difficile à traiter. Nous nous concentrons maintenant sur les résultats d'essais cliniques menés auprès de participants atteints du génotype 1a qui ont été traités par Holkira Pak, avec ou sans ribavirine. Les résultats en question sont très prometteurs, surtout en ce qui concerne les personnes ayant reçu de la ribavirine.

### Accent sur le 1a

Aux fins de quatre essais de phase III (dont les noms de code sont Sapphire-1, Sapphire-2, Pearl-4 et Turquoise-2), des chercheurs ont recruté 1 058 participants atteints du génotype 1a dont l'expérience antérieure du traitement était la suivante :

- aucune exposition antérieure au traitement anti-VHC : 70 % (744 personnes)
- traitement anti-VHC antérieur : 30 % (314 personnes)

Le quart des participants porteurs du génotype 1a présentaient de graves lésions hépatiques (cirrhose).

---

## Résultats : génotype 1a sans cirrhose

Les résultats globaux après 12 semaines de traitement étaient les suivants :

- Holkira Pak : 90 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine : 96 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

Les participants qui n'avaient jamais été exposés au traitement antérieurement ont connu les résultats suivants :

- Holkira Pak : 90 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine : 96 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

Les chercheurs ont réparti les participants déjà traités en trois groupes selon leur réponse antérieure à la combinaison peg-interféron + ribavirine :

- rechute : suppression initiale du VHC sous l'effet du traitement, mais la charge virale est redevenue détectable après la fin du traitement
- réponse partielle : déclin significatif de la charge virale sous l'effet du traitement, mais sans qu'elle devienne indétectable
- réponse nulle : aucun déclin significatif de la charge virale sous l'effet du traitement

Ces trois groupes ont répondu comme suit au traitement associant les antiviraux à action directe (AAD) de la compagnie AbbVie :

- rechute antérieure : 94 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- réponse partielle antérieure : 100 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- réponse nulle antérieure : 95 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

## Risque d'échec virologique

Selon les chercheurs, le risque d'échec virologique avec Holkira Pak parmi les participants porteurs du génotype 1a était associé aux facteurs suivants :

- obésité
- non-utilisation de l'antiviral à large spectre d'action ribavirine

## Effets secondaires et complications

Les effets secondaires et les complications graves ou très graves étaient plutôt rares et se sont produits dans les proportions suivantes :

- Holkira Pak seul : 2 %
- Holkira Pak + ribavirine : 5 %

Quelques personnes ont éprouvé des effets secondaires suffisamment embêtants pour les pousser à quitter prématurément l'étude, comme suit :

- Holkira Pak seul : 2 personnes
- Holkira Pak + ribavirine : 3 personnes

La ribavirine provoque souvent une réduction temporaire du nombre de globules rouges. Dans 7 % des cas où la ribavirine était utilisée, les médecins ont dû en réduire la dose afin de minimiser ce problème.

## RÉFÉRENCE :

Everson GT, Dusheiko G, Coakley E, et al. Integrated efficacy analysis of four phase 3 studies in HCV genotype 1a-infected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin. Program and abstracts of The Liver Meeting, 7-11 November 2014, Boston, MA. Abstract 83.

## G. Holkira Pak : résultats contre le génotype 1a en présence de lésions hépatiques graves

Les chercheurs d'AbbVie ont analysé les données recueillies auprès de participants traités par les régimes suivants :

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 142 participants
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 121 participants

## Résultats

Les résultats globaux étaient les suivants :

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 89 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 95 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

Voici les résultats obtenus auprès de différents sous-groupes de participants :

### Aucun traitement antérieur

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 92 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 95 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

Les chercheurs ont réparti les participants déjà traités en trois groupes selon leur réponse antérieure au traitement :

- rechute : suppression initiale du VHC sous l'effet du traitement, mais la charge virale est redevenue détectable après la fin du traitement
- réponse partielle : déclin significatif de la charge virale sous l'effet du traitement, mais sans qu'elle devienne indétectable
- réponse nulle : aucun déclin significatif de la charge virale sous l'effet du traitement

Ces trois groupes ont répondu comme suit au traitement associant les AAD d'AbbVie et la ribavirine :

### Rechute

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 93 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 100 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

### Réponse partielle

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 100 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 100 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

### Réponse nulle

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 80 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 93 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

## Complications et effets secondaires

En général, Holkira Pak était bien toléré pendant les essais cliniques, et les effets secondaires étaient habituellement légers.

Les effets secondaires courants d'Holkira Pak sans ribavirine incluait les suivants :

- fatigue
- maux de tête

Parmi les participants recevant la combinaison d'Holkira Pak et de ribavirine, les effets secondaires courants étaient les suivants :

- fatigue
- maux de tête
- nausée
- démangeaisons de la peau
- difficulté à s'endormir

Des effets indésirables graves se sont produits dans les proportions suivantes :

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 9 % des participants
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 9 % des participants

Des effets indésirables très graves se sont produits dans les proportions suivantes :

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 7 % des participants
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 4 % des participants

Malheureusement, nous ne pouvons fournir de détails au sujet des effets indésirables graves ou très graves.

Les participants ont eu besoin de faire réduire leur dose de ribavirine dans les proportions suivantes :

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 7 % des participants
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 7 % des participants

#### RÉFÉRENCES :

1. Everson GT, Dusheiko G, Coakley E, et al. Integrated efficacy analysis of four phase 3 studies in HCV genotype 1a-infected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin. Program and abstracts of The Liver Meeting, 7-11 November 2014, Boston, MA. Abstract 83.
2. AbbVie. Holkira PAK: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir film-coated tablets (12.5/75/50 mg) and dasabuvir (as dasabuvir sodium monohydrate) film-coated tablets (250 mg). Product Monograph. 22 December, 2014.

## H. Holkira Pak : efficacité chez les personnes souffrant de dysfonction rénale

Les personnes vivant avec l'infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC) sont également sujettes à la dysfonction rénale et aux lésions rénales. Historiquement, les personnes atteintes du VHC qui souffraient de dysfonction rénale ne répondaient pas bien au traitement associant le peg-interféron et la ribavirine.

Avant d'éprouver Holkira Pak chez des personnes ayant le VHC et souffrant de dysfonction rénale, AbbVie a mené une étude pour évaluer l'innocuité des deux régimes suivants chez des personnes n'ayant pas le VHC :

- Holkira Pak (parfois surnommé le régime 3D)
- un prétendu régime 2D consistant en paritaprevir, ritonavir et ombitasvir

Les participants ont reçu l'un des deux régimes ci-dessus pendant sept jours consécutifs.

Les chercheurs ont recruté 24 participants dont le degré de fonction ou de dysfonction rénale a été qualifié comme suit :

- fonction rénale normale : 6 personnes
- légère dysfonction rénale : 6 personnes
- dysfonction rénale modérée : 6 personnes
- dysfonction rénale grave : 6 personnes

Les participants, dont 21 hommes et trois femmes, étaient dans la soixantaine.

Les techniciens ont effectué de nombreuses analyses de laboratoire sur les échantillons de sang et d'urine prélevés au cours de l'étude.

#### Résultats

En général, les concentrations des antiviraux à action directe (AAD) étaient de 20 % à 50 % plus élevées dans les échantillons de sang des participants souffrant de dysfonction rénale, comparativement aux participants ayant une fonction rénale normale. De plus, les concentrations de ritonavir étaient de 42 % à 114 % plus élevées dans le sang des personnes aux prises avec une dysfonction rénale. Malgré ce constat, l'équipe a affirmé que ces différences n'avaient pas de « pertinence clinique ».

Aucun problème d'innocuité nouveau ou inattendu n'a émergé, et aucun effet secondaire n'a été jugé grave.

Un participant s'est plaint de nausées, de douleurs musculaires et de vomissements d'intensité modérée. Un autre a eu des nausées et/ou des vomissements graves. Un troisième participant a souffert de diarrhées légères.

AbbVie prévoit poursuivre des études sur ses médicaments auprès de personnes atteintes à la fois de l'infection chronique au VHC et de dysfonction rénale.

#### RÉFÉRENCE :

Khatri A, Dutta S, Marbury TC, et al. The pharmacokinetics and safety of the direct acting antiviral regimen of ABT-450/r, ombitasvir with/without dasabuvir in subjects with mild, moderate and severe renal impairment compared to subjects with normal renal function. Program and abstracts of The Liver Meeting, 7-11 November 2014, Boston, MA. Abstract 238.

### I. Holkira Pak : efficacité chez les greffés du foie

Dans les cas où l'infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC) cause de graves lésions hépatiques, il arrive que les médecins dirigent leurs patients vers un centre de transplantation. Cependant, dans les cas où les patients reçoivent une greffe de foie sain, le VHC réapparaît généralement à la suite de la transplantation. De plus, le foie transplanté risque d'être endommagé à cause de la récurrence du VHC.

Des chercheurs mènent actuellement un essai clinique de phase II portant le nom de Coral-1. Ils sont en train d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la combinaison Holkira Pak + ribavirine chez des participants infectés par le VHC qui ont reçu une greffe de foie. Jusqu'à présent, l'équipe a recruté 34 participants et leur a prescrit la combinaison Holkira Pak + ribavirine. Les participants sont censés prendre ces médicaments pendant 24 semaines. Après cette période, ils seront suivis pendant 48 semaines additionnelles.

AbbVie recommande que les immunosuppresseurs suivants (médicaments administrés aux receveurs de greffes) soient donnés dans les doses indiquées aux personnes recevant Holkira Pak :

- tacrolimus (Prograf) : 0,5 mg une fois par jour ou 0,2 mg tous les deux jours
- cyclosporine (Neoral, Sandimmune) : 1/5 de la dose quotidienne utilisée avant le début du traitement par Holkira Pak

Le profil moyen des participants recrutés jusqu'à présent est le suivant :

- 80 % d'hommes, 20 % de femmes
- âge : 60 ans
- période écoulée depuis la transplantation : au moins trois ans
- sous-types du VHC : 85 % avaient le génotype 1a et les autres, le génotype 1b
- charge virale en VHC : 4 millions UI/ml
- présence de lésions hépatiques légères à modérées chez la majorité des participants
- élévation générale des taux d'enzymes hépatiques dans le sang

#### Résultats

Trente-trois participants sur 34 (97 %) ont obtenu une RVS<sub>12</sub>, et la même proportion a connu une RVS<sub>24</sub>.

Chez un participant, la charge virale en VHC a été supprimée pendant le traitement, mais a augmenté de nouveau trois jours après la cessation du traitement. Des analyses de sang ont révélé que le VHC de ce participant était résistant à plusieurs des médicaments faisant partie d'Holkira Pak au cours de l'étude.

#### Complications et effets secondaires

Les effets secondaires courants incluaient les suivants :

- fatigue : 50 %
- maux de tête : 44 %
- anémie : 29 %
- diarrhées : 27 %
- difficulté à s'endormir : 27 %
- nausées : 24 %

Seuls deux participants ont éprouvé des complications ou des effets secondaires graves :

- Un participant avait une faible tension artérielle et des battements de cœur rapides associés à l'usage du médicament tamsulosine (Flomax, utilisé pour le traitement de l'hypertrophie de la prostate).
- Un autre participant a éprouvé de la douleur à cause de l'accumulation de liquide dans ses jambes. Ce participant avait le diabète et avait déjà connu des problèmes de douleur et d'accumulation de liquide avant de commencer à prendre Holkira Pak.

De façon générale, les résultats de laboratoire anormaux étaient peu communs.

Deux participants ont présenté un taux très élevé du produit de déchets bilirubine dans le sang. Cependant, ce problème ne s'est produit qu'une seule fois puis s'est résorbé sans qu'une intervention soit nécessaire.

### Anémie

La ribavirine peut causer une anémie temporaire. La plupart des participants (55 %) souffraient d'anémie légère ou modérée. Une seule personne a présenté une anémie que l'équipe de recherche a qualifiée de grave.

Cinq participants souffrant d'anémie ont reçu le stimulant de la moelle osseuse EPO (érythropoïétine). Ce médicament stimule la moelle osseuse de sorte qu'elle produise davantage de globules rouges.

Aucun participant n'est mort.

Aucun participant n'a éprouvé de problème immunologique lié à son foie greffé pendant qu'il recevait Holkira Pak + ribavirine. Les concentrations des médicaments immunosuppresseurs n'étaient pas très différentes avant et après l'exposition à Holkira Pak.

Le taux élevé de guérison de l'infection au VHC et l'absence de complications immunologiques sont des résultats remarquables, car historiquement, cette population était difficile à traiter.

### Vers l'avenir

AbbVie prolonge son étude afin d'y inscrire des personnes aux prises avec des lésions hépatiques plus graves. Les chercheurs comptent évaluer l'efficacité d'Holkira Pak avec ou sans ribavirine chez les futurs participants.

### RÉFÉRENCE :

Mantry P, Kwo PY, Coakley E, et al. High sustained virologic response rates in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection receiving ABT-450/r/ombitasvir+dasabuvir plus ribavirin. Program and abstracts of The Liver Meeting, 7-11 November 2014, Boston, MA. Abstract 198.

## II VIH ET TRANSPLANTATION

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

Grâce à la grande accessibilité de la thérapie antirétrovirale (couramment appelée TAR) au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, les chercheurs s'attendent de plus en plus à ce que certains jeunes adultes qui contractent aujourd'hui le VIH vivent jusqu'à l'âge de 80 ans ou plus, pourvu qu'ils soient rapidement diagnostiqués et qu'ils commencent le traitement peu de temps après.

Certaines personnes vivant avec l'infection au VIH subissent des dommages au foie à cause de la coinfection au virus de l'hépatite B et/ou C. Dans certains cas où les lésions hépatiques sont graves, une greffe de foie peut s'avérer nécessaire.

Des médecins à Vancouver, en Colombie-Britannique, ont réalisé un nombre limité de greffes de foie chez des personnes atteintes du VIH. Jusqu'à présent, les quatre patients ayant reçu une greffe de foie se sont tous remis de la chirurgie et se portent bien.

### De nombreuses étapes

La transplantation d'organes consiste en de nombreux processus et procédures complexes. Ces derniers vont du dépistage et de l'interaction avec une équipe multidisciplinaire (y compris un psychologue et un travailleur social pour évaluer si le patient est un candidat à la transplantation)

à la surveillance post-transplantation, en passant par le counseling pendant la chirurgie et les soins. Après la chirurgie, il faut traiter les infections et surveiller rigoureusement l'usage à long terme des médicaments immunosuppresseurs, en plus d'ajuster les doses de ces derniers au besoin. Toutes ces nombreuses étapes peuvent nécessiter des soins médicaux fréquents.

### Changement dans l'évaluation de l'admissibilité à la transplantation

Jusqu'à relativement récemment, malgré le besoin médical évident de greffes d'organes, on entamait rarement les procédures ci-dessus au profit de personnes vivant le VIH à cause de plusieurs préoccupations, y compris l'espérance de vie courte des patients et la peur que l'équipe de transplantation soit infectée par le VIH pendant la chirurgie ou par une piqûre d'aiguille. Toutefois, grâce à l'éducation et aux pressions exercées par les patients, les spécialistes des maladies infectieuses et les planificateurs de politiques, les personnes séropositives sont maintenant admissibles à la transplantation d'organes en Colombie-Britannique, en Ontario et ailleurs. De plus, les préoccupations concernant la sécurité de l'équipe de transplantation en Colombie-Britannique se sont envolées après la première chirurgie pratiquée sur une personne co-infectée parce que l'équipe a déployé les précautions universelles contre l'infection par le VIH et que personne n'a été infecté par inadvertance.

### Expérience de Vancouver

Des médecins de Vancouver, y compris des spécialistes des maladies infectieuses et des chirurgiens transplantologues, ont passé en revue les dossiers médicaux de 28 personnes séropositives dont les médecins les avaient dirigées vers le programme de transplantation de la Colombie-Britannique afin d'être évaluées en vue d'une éventuelle greffe de foie.

Après avoir été dirigés par leur médecin, les candidats à la transplantation ont été interrogés et conseillés par le travailleur social et le psychologue de l'équipe de transplantation. D'autres membres de l'équipe ont également fait connaissance avec le patient, dont les infirmiers et les chirurgiens.

Une fois que le candidat à la transplantation a passé une évaluation favorable, son nom est ajouté à une liste d'attente. Les personnes séropositives (tout comme les personnes séronégatives) doivent être favorablement évaluées et répondre aux critères généraux suivants pour être admissibles à la transplantation :

- aucune infection active (comme celles susceptibles de mettre la vie en danger)
- aucun cancer
- aucune consommation active de drogues/alcool
- les personnes séropositives doivent suivre une TAR et être suivies par un spécialiste du VIH
- la charge virale en VIH doit être sous la limite de détection (on dit couramment « indétectable »)
- les personnes séropositives doivent avoir au moins 150 cellules CD4+/mm<sup>3</sup>

### Les patients

Dans l'ensemble, 28 patients séropositifs ont été dirigés vers le programme de transplantation. Ils avaient en moyenne 47 ans; 74 % étaient des hommes et 25 % des femmes.

La majorité des patients évalués venaient de la Colombie-Britannique, mais les médecins ont affirmé que « quelques patients venaient d'autres provinces canadiennes et un patient venait des États-Unis ». Tous les patients souffraient d'insuffisance hépatique chronique.

De nombreux patients avaient les affections médicales co-existantes suivantes :

- anxiété et/ou dépression
- troubles de saignement héréditaires

Les causes courantes de l'insuffisance hépatique incluaient l'infection par un virus de l'hépatite.

Sur 28 patients envoyés en consultation, 23 sont retournés au programme de transplantation pour se faire évaluer. Sur ce nombre, cinq ont été choisis comme candidats à la transplantation. Les cinq patients en question présentaient les complications et/ou co-infections suivantes avant la transplantation :

- lésions hépatiques graves causées par le système immunitaire qui s'attaquait au foie (hépatite auto-immune)
- endommagement du foie causé par l'accumulation excessive de dépôts de graisse dans l'organe
- virus de l'hépatite B et infections delta
- virus de l'hépatite B

Un patient est mort pendant qu'il se trouvait sur la liste d'attente (ce patient venait d'une autre province).

L'équipe de transplantation n'a pas placé la vaste majorité des 23 patients évalués sur la liste d'attente parce qu'elle jugeait que leur insuffisance hépatique était « stable ».

### Histoire de quatre patients

Le patient 1 a reçu une greffe de foie à l'âge de 59 ans à cause d'une hépatite auto-immune. Selon les médecins, son état demeure médicalement stable plus de six ans après la transplantation. Et son infection au VIH est bien maîtrisée. Pour assurer l'immunosuppression initiale du patient (nécessaire à la suite d'une greffe d'organe), les médecins lui ont prescrit les médicaments suivants :

- tacrolimus (Prograf)
- mycophénolate mofétil (CellCept)
- doses graduellement croissantes de corticostéroïdes

Le patient a subi des dommages rénaux pendant qu'il recevait le tacrolimus, mais il s'en est remis depuis et utilise maintenant le CellCept. Son foie greffé est en bonne santé.

Le patient 2 a reçu une greffe de foie à l'âge de 55 ans à cause de la stéatose hépatique (accumulation de graisse dans le foie). Trois ans après la transplantation, son VIH est bien maîtrisé grâce aux trois médicaments suivants :

- formulation à doses fixes d'abacavir et de 3TC (Kivexa)
- raltégravir (Isentress)

Ce patient a reçu les trois mêmes immunosuppresseurs que le patient 1. Aucune interaction ne s'est produite entre les immunosuppresseurs et son traitement anti-VIH. Et son nouveau foie est en bonne santé.

Le patient 3 a reçu une greffe de foie à l'âge de 49 ans à cause de la co-infection au VHC. Lui aussi a reçu le même trio d'immunosuppresseurs que les autres patients. Cependant, trois mois après la transplantation, l'infection au VHC est revenue. Par conséquent, les médecins ont effectué des tests de sang additionnel, et le patient a subi une biopsie du foie.

Deux ans après la transplantation, le taux du produit de déchets bilirubine dans son sang était élevé, mais ses taux sanguins d'enzymes hépatiques (indice d'inflammation dans le foie) avaient baissé.

Deux ans et trois mois après sa greffe de foie, le patient a soudainement éprouvé une accumulation de liquide dans son abdomen, ce qui laissait soupçonner la présence continue de lésions hépatiques et d'inflammation. Les médecins prévoient le traiter à l'avenir avec un régime de médicaments anti-VHC sans interféron.

Le patient 4 était co-infecté par le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite delta. De plus, il avait un cancer du foie. Tout de suite après la transplantation, il a éprouvé de graves complications, y compris des saignements et des lésions rénales. Par conséquent, il a fallu qu'il soit hospitalisé et qu'il suive un programme de réadaptation prolongé. Son état de santé global est maintenant stable, cependant, et les tests n'ont pas détecté de virus de l'hépatite dans ses échantillons de sang.

### Facteurs favorisant le succès

Selon les médecins de Vancouver, la réussite générale et la survie des patients étaient principalement attribuables à la présence des professionnels suivants au sein de l'équipe de transplantation :

- chirurgiens transplantologues
- spécialistes des transplantations
- spécialistes du VIH
- psychologue
- travailleur social

Les auteurs ont fait la déclaration suivante :

« Les patients ont été sélectionnés pour la transplantation en fonction de [la présence d'une insuffisance hépatique qui s'aggravait sérieusement]. Nous n'avons aucun préjugé à l'égard des personnes infectées par le VIH; en fait, nous avons agi comme leurs défenseurs. »



---

Les médecins ont ajouté que « ... nos trois patients greffés sont les receveurs de greffes séropositifs qui ont survécu le plus longtemps au Canada et furent le deuxième, le troisième et le quatrième patient infecté par le VIH à faire l'objet d'une transplantation du foie dans ce pays ».

Les médecins ont trouvé qu'il était difficile de soigner et de traiter les patients co-infectés. Ils soulignent néanmoins que certains patients ont clairement une bonne santé à long terme à la suite de la transplantation.

### Renforcer le succès

Les médecins de Vancouver ont bon espoir que leur expérience positive et réussie encouragera les médecins d'autres régions du Canada, afin que la transplantation d'organes soit à la portée de davantage de personnes vivant avec le VIH.

### RÉFÉRENCE :

Tan-Tam C, Liao P, Montaner JS, et al. HIV and liver transplantation: The British Columbia experience, 2004 to 2013. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*. 2014 May;25(3):159-62.

---

### Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

### La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca).

### Crédits

Auteur	Sean Hosein
Révision	RonniLyn Pustil
Traduction	Alain Boutillier

© CATIE, vol. 27, n° 2  
février 2015

ISSN 1181-7194 (imprimé)  
ISSN 1927-8926 (en ligne)  
Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE  
ATI-60226F  
(also available in English, ATI-60226E)

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

### Que fait CATIE?

CATIE est la source d'information à jour et impartiale sur le VIH et l'hépatite C au Canada. Notre but est de partager les connaissances, les ressources et l'expertise avec les personnes vivant avec le VIH ou l'hépatite C, les communautés à risque, les fournisseurs de soins de santé et les organismes communautaires afin de diminuer la transmission des virus et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis plus de 20 ans, CATIE travaille à fournir de l'information qui permet aux personnes de faire des choix avisés concernant leur santé et aide les fournisseurs de soins de santé et autres organismes de première ligne à répondre aux besoins de leurs clients.

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet ([www.catie.ca](http://www.catie.ca)), de ressources électroniques et imprimées, de webinaires et d'autre apprentissage en ligne, d'une bibliothèque nationale de référence, de conférences régionales, d'abonnements à des bulletins électroniques et d'une ligne de renseignements sans frais confidentielle.

### Les publications de CATIE

#### TraitementSida

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à TraitementSida et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne ou contactez CATIE à 1.800.263.1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

#### Nouvelles CATIE

Nouvelles concises de CATIE sur le VIH et l'hépatite C.

#### Actualités infohépatiteC

Bulletin électronique de CATIE qui paraît toutes les deux semaines et met l'accent sur de l'information importante en matière de prévention, traitement et épidémiologie de l'hépatite C.

#### Un guide pratique du traitement antirétroviral

Cet ouvrage présente les dernières connaissances en matière de traitement, ainsi qu'une description du virus et du système immunitaire, des stades de l'infection au VIH, des tests utilisés pour évaluer l'état de santé et des médicaments anti-VIH.

#### Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

#### Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques écrits par et pour des personnes vivant avec le VIH.

#### Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des thérapies complémentaires, des vitamines et des plantes médicinales, entres autres.

#### Communiquez avec nous

Par courrier : [info@catie.ca](mailto:info@catie.ca)  
Via le Web : [www.catie.ca](http://www.catie.ca)  
Par téléphone : 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : [www.facebook.com/CATIEInfo](https://www.facebook.com/CATIEInfo)

[www.twitter.com/CATIEInfo](https://www.twitter.com/CATIEInfo)

par la poste :  
555, rue Richmond Ouest,  
bureau 505, boîte 1104  
Toronto (Ontario) M5V 3B1  
Canada