
Note interdisciplinaire de synthèse

Réseau doctoral en santé publique

Risque résiduel de décès et d'évènements morbides après guérison de l'hépatite C chez les personnes vivant avec le VIH : viser les inégalités.

Maria-Bernarda Requena

École doctorale Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique : épidémiologie et science de l'information (ED 393), Sorbonne Université

INSERM UMRS 1136 – IPLESP

Octobre 2023

Résumé

Malgré la guérison de près de 95% des personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) grâce aux antiviraux à action directe (AAD) depuis 2014, l'espérance de vie de ces personnes ne revient pas toujours à celle de la population non infectée. Les comorbidités et les facteurs de risque socio-comportementaux persistent. De plus, peu d'études ont examiné la mortalité des personnes guéries du VHC par AAD vivant aussi avec le VIH (PVVIH).

L'objectif de cette thèse a été de comprendre comment les facteurs de risque individuels, socio-comportementaux et la temporalité dans l'accès aux traitements AAD exercent une influence sur la mortalité des PVVIH guéries du VHC par AAD dans des pays du Nord. Ces informations pourraient aider à la prise de décision pour la mise en place d'interventions ciblées pour cette population.

Cette note s'est orientée plus spécifiquement vers la compréhension des inégalités en santé comme le fil rouge derrière le risque résiduel de décès chez les PVVIH malgré une guérison du VHC dans une approche interdisciplinaire impliquant les sciences économiques, l'épidémiologie et les sciences sociales.

I. Introduction

Près de 29 000 décès sont attribués à l'hépatite C chaque année ¹. Les antiviraux à action directe (AAD) développés dans les années 2010 sont arrivés comme une révolution thérapeutique en permettant la guérison de près de 95% des personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) après un traitement de 12 semaines en moyenne, alors que peu d'options thérapeutiques efficaces existaient auparavant. Avec ces résultats prometteurs, L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a appelé à l'élimination du VHC comme menace de santé publique pour 2030 en ayant comme un de ses objectifs la réduction de la mortalité à un taux de 2 pour 100,000 personnes ².

Cependant, plusieurs défis persistent : chez les personnes mono-infectées par le VHC cette guérison ne s'accompagne pas toujours d'un retour à une espérance de vie égale à celle de la population n'ayant jamais été infectée par le VHC du fait de la présence de comorbidités et de facteurs de risque socio-comportementaux et qu'un risque résiduel de décès en raison de ces facteurs peut persister malgré la guérison.

Peu de recherches se sont intéressées à la mortalité des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) guéries du VHC par AAD ³.

Nous décrivons par la suite les inégalités de santé qui sont potentiellement à l'origine de certains des facteurs associés à la mortalité des personnes ayant une coinfection VIH/VHC à l'ère des AAD : l'accès différencié aux traitements AAD et la vulnérabilité de certains groupes selon leur mode de transmission, par injection ou sexuel : notamment, les usagers de drogues injectables (UDI) et les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH).

a. Inégalités de santé et risque de décès chez les PVVIH avec une coinfection par le VHC

i. Accès au traitement par AAD

Les brevets comme actifs

Le développement du premier traitement qui ne nécessitait pas l'administration d'interféron par voie injectable, le sofosbuvir, a révolutionné le champ thérapeutique de l'hépatite C en donnant la possibilité de guérison à une majorité des patients, sans les nombreux effets secondaires des anciens traitements.

Cependant, la mise sur le marché de ce médicament et des molécules développées à partir de celui-ci ont suscité une levée de boucliers à cause du coût du traitement, le plus cher jamais commercialisé.

Ce coût était issu en partie de la transformation du brevet pharmaceutique du sofosbuvir en un produit financier par le biais de la création d'actifs ⁴. Cette transformation est illustrée par une déclaration de Raymond Schinazi, un des fondateurs de Pharmasset, société qui développa le sofosbuvir et fut vendue à Gilead pour 11 milliards de dollars : "La philosophie est très simple. Les bons médicaments sauvent des vies et l'un de leurs principaux effets secondaires est qu'ils peuvent aussi vous rendre riche" ⁵.

Cette vision de produit pharmaceutique comme produit financier a aussi conduit à la stratégie mise en place par Gilead après cet achat. L'idée a été de maximiser les bénéfices en fixant le prix initial du traitement par sofosbuvir en \$94 500, un « prix par guérison » calculé en divisant le coût total anticipé par le nombre total de guérisons (basé sur le prix de la première génération de traitements antiviraux directs, telaprevir et boceprevir), au lieu de diviser le coût total anticipé par le nombre de traitements prescrits (« prix par régime »). Comme toutes les personnes traitées ne sont pas forcément guéries, le calcul choisi par Gilead a conduit à des prix plus importants. Ce prix a été aussi fixé en anticipation, pour garantir un prix « de base » élevé des futurs régimes développés par la même entreprise (Harvoni). Le prix final était le double du prix initialement envisagé par Pharmasset.

Cette stratégie a mené vers l'imposition de restrictions dans la délivrance du sofosbuvir car le budget nécessaire au financement de ce médicament menaçait l'équilibre financier des agences de santé dans la plupart des gouvernements, même dans les pays du Nord. Tant qu'il n'y a pas eu de molécule concurrente, les négociations avec Gilead n'ont pas pu aboutir à une baisse des prix ⁶.

Les restrictions dans l'accès au traitement AAD

La nécessité de faire des choix dans l'accès au traitement a conduit aux gouvernements à restreindre l'accès au traitement AAD à certaines populations, en fonction de critères cliniques ou comportementaux. Au Canada et en France, à partir de la mise sur le marché en 2014, l'accès a été réservé à des personnes ayant une fibrose hépatique avancée ou une infection par VIH ^{7,8}. En Suisse et aux Pays-Bas, la fibrose hépatique avancée a été le seul critère d'accès à partir d'avril et novembre 2014, respectivement ⁹. En Espagne, les personnes avec une fibrose avancée et les personnes à haut risque de transmission ont eu accès au traitement depuis janvier 2015.

Ces restrictions ont été levées dans les pays cités en 2016 et 2017, au fur et à mesure que les prix des traitements diminuaient grâce à la levée des brevets qui ont conduit à la production de médicaments génériques et à des négociations avec le laboratoire pharmaceutique.

Conséquences sur la mortalité des PVVIH et VHC

Ces restrictions n'ont pas été déterminées par des critères scientifiques ; des modélisations sur la survie des personnes vivant avec le VIH et le VHC ont conclu que ces restrictions conduisaient à une mortalité plus importante par rapport à une distribution aléatoire des traitements pour cette même proportion de patients ¹⁰.

ii. Populations clé

Certaines populations sont affectées de manière disproportionnée par l'hépatite C et le VIH : notamment, les HSH, les UDI, les travailleur(se)s du sexe, les détenus, les personnes transgenres, les migrants et les populations indigènes ¹¹ ; les UDI étant un des groupes les plus affectés¹².

Les facteurs associés à ce phénomène sont :

- i. Des facteurs sociaux : la stigmatisation sociale qui répond à la théorie de l'attribution -certaines études qualitatives montrent que les usagers de drogues par exemple sont tenus pour responsables de leur addiction- ¹³ ; la criminalisation ^{14,15} ; la précarité du logement et un difficile accès au système de soins de santé qui dépend du statut socioéconomique et de l'emploi ¹⁶.
- ii. Des comportements liés à la santé : le partage de seringues pour les personnes UDI et des comportements sexuels à risque comme la non-utilisation du préservatif et/ou de tests pour infections sexuellement transmissibles. Ces facteurs sont influencés par les facteurs sociaux ¹¹.

Dans le cas des personnes UDI, certaines interventions permettent d'améliorer la prise en charge des infections par le VIH et le VHC. Il s'agit notamment de politiques de réduction des risques comme les programmes d'échanges de seringues et le traitement opioïde de substitution qui réduisent la transmission du VHC et du VIH ^{12,17}.

Conséquences sur la mortalité

De nombreuses études dans l'ère pre-AAD ont montré que les infections par VIH et VHC étaient associées à la mortalité chez la population UDI ¹⁸⁻²¹. L'hypothèse d'un risque de décès qui se rapprocherait de la population générale dans l'ère des AAD pour le VHC et de la thérapie antirétrovirale combinée (cART) pour le VIH était donc envisageable chez les personnes ayant été guéries de l'hépatite C et avec une infection par VIH sous contrôle virologique.

Cependant, un bon nombre des facteurs liés à une exposition plus forte au VHC et au VIH chez les personnes UDI sont aussi potentiellement des facteurs de risque de décès ; notamment, les pratiques liées à l'injection, qui augmentent le risque de

morbidity et mortalité par infection cutanée et endocardite (Larney et al., 2017) et plus récemment par overdose, avec la crise des opioïdes qui sévit en Amérique du Nord et dans d'autres régions ²².

II. Apports de notre travail

a. Objectifs

Les recherches comparant la mortalité des individus co-infectés par le VIH et le VHC à ceux avec une mono-infection par le VIH ont évalué le risque sur une courte période après la guérison, sans trouver de surrisque de mortalité chez les individus co-infectés³. Notre première étude a eu comme objectif de comparer la mortalité toutes causes des PVVIH guéries d'une hépatite C par des AAD à celle des personnes avec une mono-infection par le VIH dans les périodes de 0-12 et 12-60 mois de suivi après la guérison.

Comme décrit auparavant, la mortalité des personnes co-infectées par le VIH/VHC pourrait être liée à une plus grande vulnérabilité sanitaire, avec un accès aux traitements AAD différencié selon les pays. Par conséquent, notre deuxième objectif a été d'étudier l'évolution de la mortalité toutes causes en fonction de la période d'accès aux traitements AAD selon différents groupes de transmission du VIH et du VHC.

En raison de divers facteurs socio-comportementaux, les UDI ont une mortalité plus élevée par rapport à la population générale. D'autre part, le mode de transmission majoritaire chez les personnes co-infectées par le VIH/VHC est l'usage de drogues injectables. Ainsi, notre troisième objectif a été d'étudier les facteurs associés à la mortalité toutes causes chez les personnes co-infectées par le VIH/VHC guéries du VHC par AAD, avec un focus sur les personnes UDI.

III. Méthodes

Pour répondre à notre premier objectif, la première partie du projet a comparé la mortalité, toutes causes confondues, chez les PVVIH sous contrôle virologique du VIH (< 200 copies/mL) guéries du VHC par AAD à la mortalité, toutes causes confondues, chez les personnes ayant une monoinfection par le VIH sous contrôle virologique de la cohorte nationale hospitalière ANRS-CO4 FHDH.

Les PVVIH de guéries du VHC avec une charge virale VIH contrôlée et ayant initié un AAD entre 09/2013 et 09/2020 ont été incluses. Un appariement à un maximum de 10 personnes ayant une mono-infection VIH avec une charge virale VIH contrôlée (suivis à la date de guérison du VHC) a été fait sur l'âge (± 5 ans), le sexe, le mode de transmission du VIH (HSH, UDI, ou autre), le statut SIDA et l'IMC (± 1). Des modèles de régression de Poisson avec une estimation robuste de la variance ont été utilisés pour comparer la mortalité dans les deux groupes, en tenant compte des facteurs d'appariement, de l'année de la première sérologie VIH et du nadir des CD4.

Pour répondre aux deuxième et troisième objectifs, la deuxième partie du projet a utilisé les données de l'International Collaboration on Hepatitis C Elimination in HIV Cohorts (InCHEHC).

Nous avons comparé d'abord les changements de mortalité avant/après la disponibilité des AAD dans trois groupes selon leur mode de transmission VIH/VHC : UDI, HSH et tous les autres modes de transmission (hétérosexuel ; nosocomial ; transfusion ; hémophilie ; périnatal). Nous avons inclus les participants de InCHEHC ayant une coinfection VIH/VHC suivis entre 2010 et 2019 au Canada, en France, aux Pays-Bas, en Espagne et en Suisse. Le risque de mortalité toutes causes confondues a été comparé dans les trois groupes à l'aide de modèles à risques proportionnels de Cox, ajustés pour le sexe, l'âge, la fibrose avancée/cirrhose et la période avant/après la disponibilité des AAD. Nous avons défini la fibrose avancée/cirrhose à partir d'une mesure de fibroscan supérieure à 9.5 ou un score de fibrose-4 supérieur à 3.25.

Puis nous avons évalué chez les participants à InCHEHC, les facteurs de risque de mortalité des personnes vivant avec le VIH qui ont été guéries du virus de l'hépatite C grâce aux AAD. Les critères d'inclusion étaient la co-infection VIH/VHC guérie par AAD et le suivi entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2019. Les variables incluses dans l'analyse ont été le mode de transmission VIH/VHC, le pays, la fibrose avancée/cirrhose, l'âge et l'indice de masse corporelle. D'autres variables potentiellement associées, comme le niveau d'éducation, le logement, le tabac, l'alcool, la fréquence d'injection et la disponibilité d'un traitement opioïde de substitution chez les UDI n'ont pas pu être incluses en raison d'un grand nombre de données manquantes.

IV. Résultats

Pour notre premier objectif, nous avons inclus 4 382 PVVIH guéries du VHC par AAD entre 2013 et 2020 et 37 305 PVVIH mono-infectées par le VIH. Nous avons observé un risque de décès toutes causes plus élevé chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC guéris par AAD par rapport aux patients mono-infectés par le VIH, et ce malgré la guérison, la suppression du VIH et après contrôle sur le nadir CD4 et sur d'autres variables (Rapport des taux d'incidences, incidence rate ratio IRR : 1.9, IC95% 1.4–2.7). Nous avons aussi constaté que ce risque est plus élevé après 12 mois de suivi (IRR : 2.4 IC95% 1.6–3.5) ²³.

Pour notre deuxième objectif, nous avons inclus 11 029 participants de la cohorte InCHEHC ayant une co-infection VIH/VHC de cinq pays (Canada, France, Pays-Bas, Espagne, Suisse) et nous avons montré que la mortalité chez les hommes ayant eu une transmission sexuelle du VIH/VHC (HSH) a diminué dans la période après l'accès au traitement par AAD par rapport à la période pre-AAD. Au contraire, chez les personnes ayant eu comme mode de transmission du VIH ou du VHC l'usage de drogues injectables (UDI), cette mortalité a augmenté au Canada et s'est maintenue après l'accès aux AAD dans les autres pays. Ces résultats peuvent être expliqués par une autre analyse faite par le groupe de travail InCHEHC, qui a déterminé que l'accès aux AAD était associé à une plus faible probabilité d'initier le traitement chez les UDI, contrairement aux HSH, notamment quand cet accès était limité par des critères d'accès ²⁴. De plus, dans nos analyses, contrairement aux femmes ayant d'autres modes de transmission, les femmes UDI avaient un risque de mortalité plus élevé que les hommes qui ne s'injectaient pas de drogues et que les hommes qui n'étaient pas des HSH (Hazard-Ratio ajusté (aHR) [95%CI]=1,3[1,0-1,6]).

Pour répondre à notre troisième objectif, nous avons fait une analyse uniquement chez les personnes ayant une co-infection VIH/VHC guéries du VHC par AAD, et nous avons pu confirmer l'hypothèse d'un surrisque de décès chez les personnes UDI par rapport aux HSH (aHR [95%CI]=2,90[1,52-5,54]), malgré la guérison du VHC et en contrôlant pour des variables associées au VIH. Un indice de masse corporelle <18.5, était aussi associé au décès. D'autres travaux ont pu trouver cette même association, qui pourrait être liée à des facteurs de risque sociaux et une plus grande précarité²⁵.

V. Discussion et perspectives

Les recherches présentées pour ce travail avaient comme objectif de mesurer le risque de décès chez les PVVIH guéries par AAD par rapport à une population jamais infectée par le VHC et d'en comprendre les causes. Nous avons ainsi pu montrer que la mortalité des PVVIH guéries par AAD d'une hépatite C était plus élevée que celle de personnes ayant une monoinfection VIH et que cette mortalité était probablement liée à des facteurs de risque présents chez certaines populations clés, comme l'accès tardif aux soins et être ou avoir été usager de drogues injectables.

Des approches économiques, sociologiques et épidémiologiques ont été nécessaires pour orienter ce travail. Il en ressort que les inégalités dans l'accès aux soins, reflétées par la précarité de certaines populations clés comme celle des UDI, ont un impact sur la mortalité des PVVIH vivant avec le VIH/VHC. Des études complémentaires sont nécessaires chez les personnes UDI, afin d'atteindre un risque de décès comparable à celui de la population générale. Il serait en effet intéressant de mêler recherche interventionnelle, sciences participatives et sciences sociales pour faire intervenir les personnes issues des populations UDI dans la prise de décisions, avec l'intégration de mesures de réduction de risques qui tiennent compte des différents modes de consommation de drogues. Ces recherches mèneront vers une meilleure compréhension de l'accès de cette population aux AAD et à la cascade de soins en général, nécessaire pour permettre aux acteurs de cibler les besoins des populations clés afin d'atteindre les objectifs d'élimination du VHC et du VIH fixés par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Références bibliographiques

1. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact: web annex 1: key data at a glance. (World Health Organization, 2021).
2. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177> (2016).
3. Chalouni, M. et al. Impact of hepatitis C cure on risk of mortality and morbidity in people with HIV after antiretroviral therapy initiation. *AIDS* **37**, 1573–1581 (2023).
4. Bourgeron, T. & Geiger, S. (De-)assetizing pharmaceutical patents: Patent contestations behind a blockbuster drug. *Economy and Society* **51**, 23–45 (2022).
5. Berkrot, B., Gershberg, M. & Grenon, A. Gilead could have had Pharmasset cheap: founder. *Reuters* (2011).
6. Hatch, O. G. The Price of Sovaldi and its Impact on the US Health Care System. (2015).
7. Pol, S. et al. Impact of extending direct antiviral agents (DAA) availability in France: an observational cohort study (2015-2019) of data from French administrative healthcare databases (SNDS). *Lancet Reg Health Eur* **13**, 100281 (2022).
8. Saeed, S. et al. Eliminating Structural Barriers: The Impact of Unrestricted Access on Hepatitis C Treatment Uptake Among People Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* **71**, 363–371 (2020).
9. Fehr, J., Moradpour, D., Rauch, A. & Müllhaupt, B. Treatment of Chronic Hepatitis C - September 2016 Update SASL-SSI Expert Opinion Statement. (2016).

10. Breskin, A. et al. The effects of hepatitis C treatment eligibility criteria on all-cause mortality among people with HIV. *Clin. Infect. Dis.* (2019) doi:10.1093/cid/ciz008.
11. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. (World Health Organization, 2022).
12. Palmateer, N. et al. Interventions to prevent HIV and Hepatitis C among people who inject drugs: Latest evidence of effectiveness from a systematic review (2011 to 2020). *International Journal of Drug Policy* **109**, 103872 (2022).
13. Livingston, J. D., Milne, T., Fang, M. L. & Amari, E. The effectiveness of interventions for reducing stigma related to substance use disorders: a systematic review: Reducing substance use-related stigma. *Addiction* **107**, 39–50 (2012).
14. Bonn, M. et al. Addressing the Syndemic of HIV, Hepatitis C, Overdose, and COVID-19 Among People Who Use Drugs: The Potential Roles for Decriminalization and Safe Supply. *J. Stud. Alcohol Drugs* **81**, 556–560 (2020).
15. Hall, W. et al. Compulsory detention, forced detoxification and enforced labour are not ethically acceptable or effective ways to treat addiction. *Addiction* **107**, 1891–1893 (2012).
16. Harris, M. & Rhodes, T. Hepatitis C treatment access and uptake for people who inject drugs: a review mapping the role of social factors. *Harm Reduct J* **10**, 7 (2013).
17. Platt, L. et al. Needle syringe programmes and opioid substitution therapy for preventing hepatitis C transmission in people who inject drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2017**, (2017).

18. Di Martino, V. et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* **34**, 1193–1199 (2001).
19. Klein, M. B. et al. Mortality in HIV–hepatitis C co-infected patients in Canada compared to the general Canadian population (2003–2013). *AIDS* **28**, 1957–1965 (2014).
20. May, M. T. et al. Injection drug use and Hepatitis C as risk factors for mortality in HIV-infected individuals: the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr* **69**, 348–354 (2015).
21. Uusküla, A., Feelemyer, J. & Des Jarlais, D. C. HIV treatment, antiretroviral adherence and AIDS mortality in people who inject drugs: a scoping review. *European Journal of Public Health* **33**, 381–388 (2023).
22. Friedman, J. & Shover, C. L. Charting the fourth wave: Geographic, temporal, race/ethnicity and demographic trends in polysubstance fentanyl overdose deaths in the United States, 2010–2021. *Addiction* **n/a**,.
23. Requena, M.-B. et al. Mortality in HCV-cured versus HCV-uninfected people with HIV: a matched analysis in the ANRS CO4 FHDH cohort. *AIDS* (2023) doi:10.1097/QAD.0000000000003569.
24. Isfordink, C. J. et al. Reasons for not commencing direct-acting antiviral treatment despite unrestricted access for individuals with HIV and hepatitis C virus: a multinational, prospective cohort study. *The Lancet Public Health* **8**, e294–e304 (2023).
25. Janjua, N. Z. et al. Impact of direct-acting antivirals for HCV on mortality in a large population-based cohort study. *Journal of Hepatology* S0168827821004013 (2021) doi:10.1016/j.jhep.2021.05.028.

