

JOURNÉE DE RÉFLEXION CO-INFECTION VIH-HÉPATITES

23 avril 2004

En France, 30 et 35 % des personnes séropositives au VIH sont co-infectées par les virus des hépatites B, Delta et/ou C. Les complications hépatiques sont une des premières causes de décès des personnes atteintes par le VIH. Ce constat est en partie imputable à une thérapeutique insuffisamment efficace, mal tolérée, et à une prise en charge souvent inadaptée. Le dépistage, crucial pour connaître une éventuelle co-infection et offrir au patient des soins adaptés à la complexité de sa situation, doit être encouragé.

La co-infection par le VIH et les virus des hépatites mérite une prise en charge globale, prenant en compte les aspects thérapeutiques, sociaux et psychologiques, ainsi que la qualité de vie et les consommations (alcool, drogues) des personnes. Aujourd'hui, les patients sont encore souvent seuls face à des problèmes et des précarités multiples.

- Dans le cas de la co-infection VIH/VHC, les effets indésirables, la toxicité cumulée des traitements, peuvent conduire la personne en difficulté à des ruptures thérapeutiques menant à l'échec. Par ailleurs, l'efficacité du traitement anti-VHC, dépendante du génotype viral, reste pour l'instant trop limitée chez les personnes co-infectées.
- Le traitement de l'hépatite B vise à stabiliser la maladie, l'éradication du VHB étant exceptionnelle. Faute de données, la stratégie thérapeutique anti-VHB optimale n'est à ce jour pas établie.
- En 2004, l'unique traitement proposé contre l'hépatite Delta repose sur des doses massives d'interféron alpha, à prendre pendant une durée indéterminée.

Malgré l'urgence et l'insuffisance des traitements disponibles, les co-infections sont encore trop négligées par la recherche, que celle-ci soit publique ou privée. Les échecs thérapeutiques demeurent une préoccupation majeure.

Ce colloque entendait défendre les besoins des personnes co-infectées en termes de diagnostic, de prise en charge globale et de recherche. Il a accueilli 220 participants associatifs, scientifiques, médicaux, politiques et industriels. Philippe Chossegros, Dominique Costagliola, Stéphanie Dominguez, Gilles Mignot, Christian Perronne et Stanislas Pol en comptaient le comité scientifique.

Sommaire

I — Introduction à la prise en charge des co-infections

Témoignages p. 3
Dominique Blanc, TRT-5 / CHV

Les recommandations de prise en charge de la co-infection p. 5
Gilles Pialoux, Hôpital Tenon (Paris)

II — Quand un traitement est nécessaire, comment optimiser la prise en charge ?

Effets indésirables et qualité de vie p. 10
Maxime Journiac, TRT-5, CHV et Eugène Rayess, Actions Traitements, TRT-5

Prise en charge psychologique et accompagnement p. 13
Jean-Philippe Lang, Hôpital Civil (Strasbourg)

Consommation de drogues et d'alcool : quel impact, quelle prise en charge ? p. 16
Pascal Mélin (St Dizier)

III — Table ronde - Comment coordonner les soins de la co-infection ? p. 19

Dominique Salmon, Hôpital Cochin (Paris)
Anne Gervais, Hôpital Beaujon (Clichy)
Elisabeth Avril, Centre Marmottan (Paris)
Denis Méchali, Hôpital Delafontaine (St Denis)

IV — Que faire en cas d'échec du traitement de l'hépatite B ou C ?

Quelles recommandations de prise en charge en cas d'échec ?
- Les stratégies de prise en charge en cas d'échec (VHB et VHC) p. 22
Isabelle Roza-Hézode, CHI (Créteil)
- La transplantation hépatique chez le co-infecté p. 25
Daniel Vittecoq, Hôpital Paul Brousse (Villejuif)

V — La recherche et les politiques publiques en matière de co-infection : problématiques et enjeux

L'état de la recherche publique sur la co-infection p. 28
Michel Kazatchkine, directeur de l'ANRS (Paris)

Les médicaments en cours de développement p. 31
Marc Bourlière, ANRS, président de l'AC24

Le rôle de l'Agence européenne du médicament p. 36
Nathalie Morgensztein, AFSSAPS-EMEA

Les politiques publiques en matière de co-infection p. 39
William Dab, Directeur Général de la Santé

VI — Conclusion p. 42 *Bruno Spire, TRT-5*



INTRODUCTION À LA PRISE EN CHARGE DES CO-INFECTIONS

Modérateurs :
Dominique Costagliola, INSERM, ANRS (Paris)
Maxime Journiac, SIS, CHV, TRT-5

Témoignages

Dominique Blanc, AIDES, TRT-5, CHV

Les témoignages qui suivent sont des paroles authentiques de personnes co-infectées par le VIH et les virus des hépatites. Elles ont été recueillies au cours d'entretiens individuels, lors d'ateliers thérapeutiques menés par les associations, dans le cadre de groupes de parole ou de permanences hospitalières.
Nous remercions toutes ces personnes qui ont accepté de parler de leur vécu, passé ou actuel, dans le but d'améliorer le futur des personnes co-infectées. Les prénoms ont été modifiés afin de respecter l'anonymat des personnes citées.

Cécile. Elle me dit : « J'ai su pour le VIH en 1986, et pendant des années j'ai nié ma maladie. Ensuite je suis tombée si malade... En 1996, j'étais prête à mourir. » Quand elle dit « prête à mourir »... elle allait mourir cliniquement, mais elle veut dire que dans sa tête, elle était préparée à ça.
« Mais les médicaments m'ont sauvé la vie. Seulement, à 40 ans, j'étais comme une enfant qui découvre tout et j'ai dû réapprendre à vivre. Il a été très dur de trouver un équilibre. J'ai su pour le VHC en 1993, ça ne m'a jamais préoccupée : de toute façon, j'allais mourir du sida. Mais maintenant, je suis fatiguée. Avec un virus en plus, c'est inquiétant : on ne sait pas si c'est le VIH, le VHC, le traitement anti-VIH... J'ai beaucoup d'effets secondaires, j'ai vraiment bataillé pour les accepter, je ne pourrais pas en supporter un de plus. Et puis là, maintenant, je reconstruis ma vie, les relations avec les autres sans les produits, je ne veux pas tout gâcher avec un nouveau traitement. J'y repenserai, mais plus tard. »

Maintenant, c'est Claire qui parle. Claire dit : « Moi, j'ai su pour le VIH et pour l'hépatite en même temps, en 1988. Pendant 13 ans, je me suis située dans l'hygiène de vie, la phytothérapie, j'ai cru que ça, ça allait m'aider. Mais en 2001, j'ai eu vraiment peur : je perdais la vue, l'audition, je ne pouvais plus marcher. Alors j'ai commencé une trithérapie. Seulement je n'arrivais pas à m'adapter au traitement, je le prenais très mal. Heureusement l'équipe soignante m'a reprise en charge, le médecin a su m'écouter et finalement j'ai eu envie de bien prendre, malgré tout, mes médicaments. En 2002, j'ai fait une dépression, j'étais hypersensible, des crises d'angoisse, la peur de mourir seule, d'être toujours seule. En maison de repos, j'ai

pris contact avec « Ligne de vie », ça m'a permis de tenir le coup. Après j'ai suivi le programme des « Narcotiques anonymes », ça n'a pas marché tout de suite, il a fallu que je prenne des antidépresseurs. Et puis c'est allé mieux, même si je reste très fatiguée. D'après mon bilan hépatique, cette grosse fatigue est liée à mon foie : en fait, j'ai une cirrhose. On a tout misé sur le VIH et finalement, cette fatigue permanente, ces douleurs, c'était peut-être le VHC qu'on avait mis de côté parce que ce n'était pas la priorité. Mais je ne veux pas commencer un autre traitement, surtout pas l'interféron (IFN). En tout cas pas avant un an. Il a été trop difficile de sortir de la dépression, je ne pourrais pas supporter d'y replonger. Pour l'instant, je prends des plantes. Je me laisse 6 mois et après on verra. Vivre avec deux virus, c'est un combat de tous les jours. »

Alain. Alain, dès la première fois, dit : « J'ai accepté les deux virus. Mais pas les effets secondaires. J'ai le traitement anti-VIH, bon, ça va. Mais j'ai peur de l'IFN, je suis trop sensible. Si j'ai trois sourires dans la journée, je suis heureux ; sinon, je rentre chez moi et je pleure. Et pourtant, je suis prêt à me sacrifier pour me débarrasser de mon hépatite C ». Deux mois après, nouvelle rencontre : « Je me suis décidé, j'ai fait la biopsie. Il paraît que le résultat, c'est pas mal mais de toute façon je me suis préparé au traitement parce que ce qui m'incite c'est la guérison ». Enfin, encore un mois après : « J'ai parlé à mon médecin, il a peur de me donner l'IFN. Il dit que mon foie n'est pas mal, que mon virus est dur à traiter et que de toute façon, il ne sait pas si je vais supporter le traitement. Et alors moi, je ne sais plus où j'en suis maintenant : je m'étais préparé au traitement et puis quoi ? »

Léa. Léa dit : « *Quand j'ai appris pour le VHC, c'était encore le gros truc en plus. Faut s'habituer, faut traiter, j'ai subi la biopsie, ça m'a fait beaucoup souffrir. Et pourtant, je suis prête à débuter le traitement parce que franchement, de toutes les manières, sans traitement, je me sens déjà sous traitement. Parce que certains jours, il n'y a que la fatigue, l'envie de rien. Quand on a deux virus, on ne sait jamais d'où ça vient quand ça ne va pas. Mais l'espérance de guérir, c'est pour ça que je suis prête. Seulement, après toutes ces années de galère, j'ai recommencé à bosser. Je suis commerciale. Je sais bien qu'avec un traitement VHC, je ne pourrai pas gérer les deux. Et bien c'est dur comme choix.* »

Abdou dit : « *J'ai de la chance, je suis bien avec mon traitement VIH. Ça a pris du temps pour trouver le bon, mais maintenant je gère. Je gère moi, je gère la maladie, je gère le traitement. Seulement, je sais que c'est fragile. Je ne supporterais pas de devoir changer de traitement VIH à cause du traitement VHC ou de mal le supporter. Ça, ça me fait trop peur.* »

Valérie-Anne. Elle explique : « *J'ai mis deux ans à me décider. Soi-disant mon virus était facile à traiter. Alors je me suis bien préparée pour ce traitement. Je pensais vraiment que j'allais réussir, je me suis investie. J'ai commencé, ça s'est tout de suite mal passé. Mon compagnon ne m'aidait pas, il me critiquait tout le temps : « Exécutable et parano » qu'il disait ! Malgré ça, ce n'est pas lui qui m'a arrêtée, mais c'est mon médecin, un mois après le début du traitement. J'avais presque plus de globules blancs, j'étais fatiguée, j'étais stressée, je ne supportais personne, même pas ma fille. Et même quand j'ai arrêté le traitement, même quand j'ai été hospitalisée, et sous cachets, ça n'allait pas.* »

Un mois et demi après sa sortie de l'hôpital : « *Je prends sur moi, ça va mieux, c'est pas encore ça.* »

Elle demande : « *Il y a combien de couples qui se séparent à cause de l'IFN ?* »

Jean-Jacques. Il dit : « *Ma femme est partie, elle avait peur, elle ne me reconnaissait pas, elle disait que j'étais devenu violent. Moi pourtant, je trouve qu'elle exagère. Seulement, comme on avait un bébé, elle a pris peur pour la petite aussi. Maintenant, j'ai fini le traitement, je ne sais plus où j'en suis. Tous les jours je me dis : « c'est pour ça que je me suis soigné ? »* »

Les témoignages précédents révèlent des besoins criants qui nous amènent à formuler un certain nombre de revendications.

Le dépistage des hépatites chez les personnes séropositives au VIH

L'incitation au dépistage et le dépistage sont indispensables pour que les personnes connaissent l'état de leur foie, mais également pour que le traitement anti-VIH soit choisi en fonction de sa tolérance hépatique. L'annonce d'une séropositivité VHC doit être accompagnée, la personne doit être informée loyalement et le plus tôt possible. La gravité de l'hépatite ne doit pas être minimisée même si le VIH demeure l'urgence. Le fait de vivre avec deux virus ne doit pas non plus conduire à une angoisse démesurée.

La préparation au traitement anti-VHC

La préparation à l'initiation du traitement anti-VHC ne peut se faire que si la personne connaît non seulement les molécules et les modalités de traitement, mais aussi les effets indésirables auxquels elle va être exposée, les chances de succès et l'importance de l'observance.

Nous l'avons vu, Léa est placée devant un cruel dilemme : doit-elle continuer à travailler, alors qu'elle vient de se réinsérer ? Ou doit-elle traiter son hépatite C ? Elle est déjà sous traitement anti-VIH, elle sait très bien qu'elle ne pourra pas tout supporter en même temps.

L'aménagement du temps de travail, que ce soit à temps partiel ou en mi-temps thérapeutique, est une nécessité. Sa mise en oeuvre doit impliquer les médecins du travail.

La préparation de la personne au traitement ne passe pas seulement par la connaissance du traitement et de ses conséquences, mais implique également que la personne sache quand elle peut le commencer. Avant le début du traitement, la personne doit aménager sa vie personnelle : peut-elle se débarrasser de certaines contraintes ? Car on ne peut pas tout faire quand on est sous traitement. Sur qui peut-elle compter ? Quels sont les proches à qui elle peut parler ? Y a-t-il des associations, des numéros de téléphone qu'elle peut appeler quand rien ne va ? Tous ces éléments contribueront à construire la vie avec le traitement.

La préparation de l'entourage nous paraît également indispensable. Trop souvent, les proches ne savent pas à quoi s'attendre. Prenez l'exemple de Valérie-Anne, l'exemple de Jean-Jacques : leurs partenaires sont partis, ou leurs partenaires ne les ont pas compris, parce qu'eux-mêmes étaient complètement démunis face à ce qui leur arrivait.

Alain quant à lui, se retrouve face à un seul médecin, qui prend à la fois en charge sa maladie VIH et sa maladie hépatique. Ce médecin maîtrise certainement la question du VIH, mais se révèle désemparé devant l'éventuelle instauration d'un traitement anti-VHC, y compris sur le plan psychologique. Les médecins qui prennent en charge des personnes co-infectées doivent donc être formés au VHC et pouvoir travailler au sein d'une équipe pluridisciplinaire avec les hépatologues, les psychologues, les infirmières, etc.

L'accompagnement du patient

Le patient doit être accompagné avant, pendant et après le traitement.

Le soutien pendant le traitement implique la reconnaissance des effets indésirables par l'équipe soignante. Cette reconnaissance est fondamentale car les effets indésirables sont le premier facteur de non observance du traitement.

Ensuite, il convient de gérer les effets indésirables :

- cliniques, en s'attachant, notamment, à voir ce que l'on peut faire contre la fatigue ;
- biologiques : qu'en est-il des facteurs de croissance des globules rouges et de ceux des globules blancs ?
- psychologiques : connaît-on vraiment les mécanismes

d'action de l'IFN sur le système nerveux central ? Si les mécanismes physiopathologiques étaient identifiés, ne pourrait-on pas envisager des antidotes à la place des anti-dépresseurs ?

Il convient d'optimiser le traitement anti-VIH chez les personnes co-infectées afin de diminuer la toxicité hépatique, les risques liés à l'instauration d'un traitement anti-VHC et d'éventuelles interactions. Après le traitement, la majorité des patients n'est quasiment plus suivie médicalement. Or les effets indésirables ne disparaissent pas du jour au lendemain. Rappelez-vous Valérie-Anne qui commence à peine à émerger un mois et demi après la fin du traitement. Sans compter l'angoisse qui pèse sur les personnes durant les 6 mois qui suivent le terme du traitement ; ces 6 mois qu'il faut attendre pour savoir si le traitement a vraiment marché.

L'avenir

Il est indispensable de renforcer les études comparatives évaluant le bénéfice de l'IFN sur la fibrose hépatique afin, d'une part de véritablement démontrer ce bénéfice, et d'autre part de pouvoir dire aux personnes que le traitement n'a pas été inutile et a produit un effet positif sur la fibrose ou sur l'évolution de la fibrose.

De façon urgente, il faut développer de nouveaux traitements efficaces contre le VHC. Même si nous en reconnaissons les bénéfices, nous ne pouvons pas rester indéfiniment dans le « tout-IFN ». Pour la plupart des personnes, les effets indésirables de ce produit limitent en effet grandement les chances de succès contre le virus. □

Les co-infections VIH/VHC et VIH/VHB : quelle prise en charge post-CROI 2004 ?

Gilles Pialoux, Hôpital Tenon (Paris)

Après une présentation des données concernant les co-infections VIH-hépatites virales issues de la 11^{ème} Conférence sur les Rétrovirus et les Infections Opportunistes (CROI, San Francisco, 8-11 février 2004), l'auteur, sur la requête du TRT-5 et du CHV, formule ses principales recommandations pour le dépistage, le suivi et le traitement des personnes co-infectées.

CROI 2004 : réalité épidémiologique

Tandis qu'en France, les co-infections VIH/VHC et les co-infections VIH/VHB concernent respectivement 28 % et 10 % des personnes atteintes par le VIH, ces proportions atteignent 34 % et 9 % dans la cohorte EuroSida. L'Europe du Sud et l'Europe de l'Est se distinguent par des taux de prévalence du VHC particulièrement élevés (44,9 %/47,7 %), essentiellement liés à l'usage de drogues.

Les données issues de cette cohorte apportent également des éléments – qui peuvent être discutés – sur l'influence conjointe du VHC et du VHB sur l'histoire naturelle de l'infection :

- ainsi, il n'y aurait pas de risque augmenté de progression de l'infection à VIH associé à la co-infection VHC ;
- la progression vers le sida serait plus importante pour la co-infection VHB, mais ces données sont discutées ;
- il ne serait pas observé d'influence du VHC ou du VHB sur la réponse thérapeutique anti-VIH.

(Source : J. Rockstoh et al., CROI 2004, abstract 799)

Nous observons actuellement un pic de morbidité et de mortalité liées aux hépatites chez les patients séropositifs au VIH. L'enquête mortalité 2000, qui incluait 822 patients infectés par le VIH décédés en 2000, a montré que le VHC, le VHB

et les tri-infections (VIH/VHC/VHB) étaient une des premières causes de mortalité chez les patients VIH + (source : D. Salmon, CROI 2004, abstract 798, voir graphique page suivante).

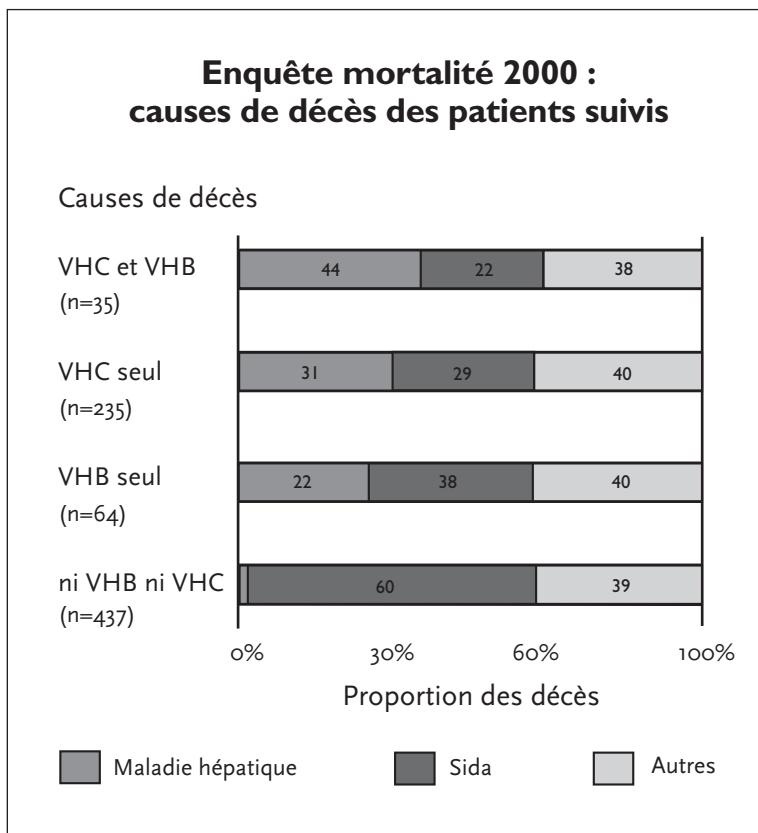
La proportion de « buveurs excessifs d'alcool » est aussi plus importante chez les patients décédés de maladie hépatique, ce qui démontre qu'un important travail de prévention et d'information reste à mener.

La proportion plus élevée d'hépatocarcinomes est également plus élevée chez les patients co-infectés VIH/VHB (50 %, contre 10 % chez les co-infectés VIH/VHC ; p < 0,05).

CROI 2004 : actualités physiopathologiques

La stéatose comme co-facteur de fibrose dans les co-infections

D'après les résultats d'une étude rétrospective présentée à la CROI (K. M. Marks, CROI 2004, abstract 812), qui incluait seulement 48 patients (38 % de femmes ; 44 % de noirs, 29 % d'hispaniques, 27 % de blancs, âge moyen : 43 ans ; diagnostic HIV depuis 9 ans en moyenne, index de masse corporelle moyen : 25,9 ; 17 % de diabétiques), 52 % des patients co-infectés VIH/VHC montrent une stéatose hépatique, c'est à dire un dépôt de graisse dans le foie, qui



augmente le risque de progression vers la fibrose.

Plusieurs facteurs contribuent à l'existence de ces dépôts graisseux : les virus des hépatites, la consommation d'alcool, mais aussi probablement les lipodystrophies, les anomalies métaboliques et certains antirétroviraux (analogues nucléosidiques, antiprotéases).

CROI 2004 : actualités thérapeutiques de la co-infection VIH/VHC

La CROI 2004 a permis de confronter les résultats des trois grands essais thérapeutiques menés dans la co-infection VIH/VHC.

1^{er} essai : Essai ACTG 5071 (Etats-Unis) (R. Chung, CROI 2004, abstract 110)

Cet essai de phase II, prospectif, randomisé, contrôlé, ouvert, comportait relativement peu de patients (n = 133). Il proposait d'étudier l'efficacité chez le patient co-infecté VIH/VHC des bithérapies peg-interféron alpha 2a (PEG-IFN) (Pegasys) + ribavirine (RBV) versus interféron alpha 2a (IFN) + RBV (durée du traitement : 48 semaines).

La particularité de cet essai est la posologie progressivement croissante de RBV (de 600 à 1000 mg par jour avec une augmentation de 200 mg toutes les 4 semaines), censée avoir un impact favorable sur la tolérance (ce qui s'est vérifié).

Caractéristiques liées au VHC des patients inclus :

- score de Knodell médian de fibrose : 2 (fibrose modérée).

9 à 10 % des patients présentaient un score de Knodell 5 ou 6 (score de fibrose maximal).

- Génotype 1 : 78 %.
- médiane charge virale VHC (ARN VHC) : $6,2 \log_{10} \text{ UI/ml}$.
- les cirrhoses décompensées étaient exclues.

Caractéristiques liées au VIH

- médiane CD4 : $450/\text{mm}^3$.
- charge virale VIH (ARN VIH) < 50 copies/ml : 60 %.
- traitement anti-VIH : 86 %.

Le principal critère de succès thérapeutique était la réponse virologique prolongée (RVP), c'est-à-dire l'obtention d'une charge virale indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement.

Les résultats (cf. tableau page 7) montrent la supériorité de l'association PEG-IFN/RBV : 27 % de RVP sont obtenues avec cette bithérapie, contre seulement 12 % avec l'association IFN/RBV. Seulement 12 % d'arrêts prématués sont à déplorer dans les deux bras. Chez 35 % des non-répondeurs virologiques, une amélioration histologique du foie a été observée à l'issue du traitement, sur ponctions biopsies hépatiques (PBH) comparatives.

2^{ème} essai : Apricot, mené par Roche (F. Torriani, CROI 2004, abstract 112)

Essai international multicentrique prospectif, Apricot incluait plus de 800 patients randomisés en trois bras prenant pendant 48 semaines l'un des traitements suivants :

- 1) PEG-IFN alpha 2a (Pegasys) ($180 \mu\text{g} \times 1/\text{sem.}$) + placebo de RBV (en aveugle) ;
- ou 2) PEG-IFN alpha 2a ($180 \mu\text{g} \times 1/\text{sem.}$) + RBV (800 mg/j) (pas de posologie progressive de RBV) ;
- ou 3) IFN alpha 2a ($3 \text{ MUI} \times 3/\text{sem.}$) + RBV (800 mg/j).

Caractéristiques liées au VHC des patients inclus :

- naïfs de traitement.
- moyenne ARN VHC : $6,0 \log_{10} \text{ UI/ml}$ (bras 1 : $6,3 \log$; bras 2 : $5,6 \log$; bras 3 : $5,2 \log$).
- génotype 1 : 60 % ; génotype 4 : 7 %.
- cirrhose : 16 % (cirrhoses décompensées exclues).
- transaminases anormales : 100 %.

Caractéristiques liées au VIH des patients inclus :

- moyenne CD4 : $530/\text{mm}^3$. Seuls 6 % des patients avaient moins de 200 CD4.
- ARN VIH < 50 copies/ml : 60 %.
- traitement anti-VIH : 84 %.

L'objectif du traitement est de comparer les proportions de RVP des différents bras, 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Résultats d'ACTG 5071 : taux de RVP

Réponse virologique (ITT*) (ARN-VHC indétectable)	IFN α 2a +	PEG-IFN α 2a +	p
	RBV (n=67)	RBV (n=66)	
S24			
génotype 1	10 (15 %)	29 (44 %)	<0,001
non-1	4/52 (7 %)	17/51 (33 %)	0,001
S48			
génotype 1	6/15 (40 %)	12/15 (80 %)	NS
non-1	8 (12 %)	27 (41 %)	<0,001
6 mois après arrêt du traitement			
génotype 1	3/52 (6 %)	15/51 (29 %)**	NS
non-1	5/15 (33 %)	12/15 (80 %)**	0,03
Arrêts prématurés			
	8 (12 %)	18 (27 %)	0,03
	3/52 (6 %)	7/51 (14 %)**	NS
	5/15 (33 %)	11/15 (73 %)**	0,07
	8 (12 %)	8 (12 %)	

* En intention de traitement

** génotype 1 versus non-1 ; p < 0,001

Résultats, en intention de traitement, à la 72^{ème} semaine
L'association PEG-IFN/RBV mène à 40 % de RVP ; une proportion qui n'atteint que 20 % dans le bras PEG-IFN/placebo, et 12 % dans le bras IFN/RBV. Les différences entre les bras sont hautement significatives.

Lorsqu'on observe ces résultats en fonction des génotypes, on constate que, parmi les génotypes bons répondeurs, la bithérapie PEG-IFN/RBV permet d'obtenir 62 % de RVP, contre seulement 29 % chez les génotypes mauvais répondeurs.

dans les deux bras RBV ; 16 % dans le bras sans RBV). 12 % des patients sous PEG-IFN ont développé des neutropénies sévères contre seulement 1 % avec l'IFN. Des facteurs hématopoïétiques, efficaces contre l'anémie et la neutropénie, étaient disponibles. 12 décès, probablement liés au traitement, sont intervenus durant l'essai.

Concernant l'infection à VIH : la valeur médiane du taux de CD4 a baissé de 140 cellules/mm³ pendant le traitement, mais le pourcentage de CD4 et le rapport CD4/CD8 sont demeurés stables. [A noter, selon les résultats complémentaires présentés à la conférence de Bangkok (abstract MoPeB3329), le taux de CD4 n'a pas d'influence pour l'obtention d'une RVP. Mais, dans cet essai, peu de patients avaient moins de 200 CD4, ndlr] Les patients qui avaient une charge virale détectable à l'entrée dans l'essai ont vu leur charge baisser de 0,9 log durant l'essai, avant de retourner à sa valeur initiale après arrêt du traitement.

Résultats d'Apricot : taux de RVP

	IFN/ RBV	PEG-IFN (Pegasys)/ placebo	PEG-IFN (Pegasys)/RBV
Tous génotypes confondus	12 %	20 %	40 %
Génotype 1	7 %	14 %	29 %
Génotype 2/3	20 %	36 %	62 %

Les arrêts prématurés de traitement (de 25 à 38 % selon les bras, plus importants dans le bras IFN) sont dus à une mauvaise tolérance biologique, psychologique ou physique (15 % des patients ont arrêté pour effets indésirables) ou à une insuffisante efficacité virologique mesurée au 3^{ème} mois de traitement.

Des effets indésirables imputables au traitement anti-VHC ont été rapportés chez plus de 20 % des patients : fatigue (40 % des patients du bras PEG-IFN/RBV contre 36 % du bras IFN), fièvre (41 % contre 32 %), céphalées (35 % et 34 %), myalgies (32 % contre 27 %), nausées (22 % contre 19 %), insomnie (19 % contre 23 %), dépression (20 %

3^{ème} essai : Ribavic, promu par l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS) (C. Perronne, CROI 2004, abstract 117LB)

Essai multicentrique, prospectif, randomisé, Ribavic permettait la comparaison entre deux bras incluant chacun 205 patients co-infectés VIH/VHC :

- l'un recevant pendant 48 semaines le traitement PEG-IFN alpha 2b (1,5 µg/kg/sem) (ViraferonPeg) + RBV (800 mg/j) ;
- l'autre prenant pendant la même durée la bithérapie IFN alpha 2b (3 MUI x 3/sem) + RBV (800 mg/j).

Caractéristiques liées au VHC des patients inclus :

- naïfs de traitement.
 - ancienneté de la contamination : 16 ans.
 - ARN VHC : 5,9 log₁₀ UI/mL.
 - génotype 1/4 : 58 %.
 - F3 : 24 % ; F4 : 16 %.
 - transaminases normales : 17 %. Ces 17 % sont la preuve que le fait d'avoir des transaminases normales n'est pas incompatible avec le fait d'avoir une sévère maladie du foie.
- Donc : ne pas se fier aux transaminases !

Caractéristiques liées au VIH :

- CD4 : 514/mm³.
- ARN VIH ≤ 400 copies/mL : 66 %.
- traitement anti-VIH : 82 %.

Les résultats en intention de traitement à 72 semaines obtenus dans Ribavic sont, comme dans Apricot, inférieurs à ceux observés chez les mono-infectés.

Résultats de Ribavic : taux de RVP		
	IFN / RBV	PEG-IFN (PegIntron) / RBV
Tous génotypes confondus	19 %	27 %
Génotype 1/4	5 %	15 %
Génotype 2/3	40 %	43 %

42 % des patients (86 dans le bras IFN, 81 dans le bras PEG-IFN) ont arrêté prématûrement le traitement. Des effets indésirables sévères ont été observés chez 31 % des patients.

On retrouve dans Ribavic les mêmes effets indésirables que dans Apricot. La prescription de facteurs hématopoïétiques n'était pas autorisée dans le cadre de Ribavic.

Synthèse et commentaires sur ces trois essais

Bien que ces essais aient le même objectif, ils sont difficilement comparables.

- Trois essais, deux PEG-IFN différents : il est évidemment impossible, sur la base de ces essais, de recommander un produit par rapport à l'autre.
- Ces essais n'aboutissent certes pas aux mêmes pourcentages de RVP, mais montrent le même recul par rapport aux résultats obtenus chez les mono-infectés et le même plus faible score de réussite chez les génotypes 1/4.
- Des résultats de ces trois essais, nous pouvons déduire que la bithérapie PEG-IFN/RBV est supérieure au traitement IFN/RBV.
- Comme chez les mono-infectés, la charge virale au 3^{ème} mois de traitement est prédictive des chances de présenter une RVP chez les co-infectés : le patient doit savoir qu'il pourra faire le point à ce moment-là avec son médecin.

Il convient également de noter les éléments de « recul » par rapport au traitement de la mono-infection à VHC :

- plus d'arrêts de traitement sont à déplorer (pour intolérance, mais aussi pour inefficacité virologique) ;
- le traitement fait preuve d'une moindre efficacité virologique sur les génotypes 1, qui conservent toutefois des possibilités notables de guérison : 29 % de RVP dans Apricot.

Quelques recommandations

1) sur la prévention et le dépistage

- Pas d'initiation de traitement anti-VIH sans sérologies VHC, VHB renseignées, éventuellement avec PCR VHC quantitative (existence de faux négatifs en sérologie) et ADN-VHB.

- Outre le rendu du résultat, une sérologie négative nécessite une information personnalisée sur les risques de transmission (usages de drogues, surinfection delta si VHB +, sexualité, VHA, etc.), une politique vaccinale individuelle et de proximité (VHA, VHB) et, selon les cas, des mesures de réduction des risques.

Attention aussi aux personnes terminant le traitement : la plupart des personnes qui ont une RVP et qui redeviennent VHC + quelques mois ou années plus tard sont des personnes qui se recontaminent ! Les médecins doivent aussi faire de la prévention !

- Dépister une co-infection, c'est aussi informer sur les modalités évolutives, les symptômes, les modalités de prise en charge conjointe, les techniques d'évaluation hépatique (PBH, tests sériques) ou virale, les co-facteurs (alcool, drogues, autres facteurs de stéatose, etc.).

2) sur l'évaluation de la maladie hépatique

- Avant toute initiation de traitement anti-VIH, il faut disposer d'une évaluation histologique du foie (PBH ou marqueurs sériques) chez les personnes co-infectées.

- L'absence de PBH n'est pas nécessairement un obstacle à l'initiation d'un traitement (souhait de la personne, femme désirant un enfant, VHC génotype 2/3, manifestations extra-hépatiques telle que la fatigue, etc.) ; la PBH est cependant souvent nécessaire.

- En cas de facteur de risque hépatique associé, le suivi des fonctions hépatiques doit être rapproché mais pas seulement en début de traitement anti-VIH. On sait par exemple que les inhibiteurs non nucléosidiques peuvent avoir une toxicité hépatique tardive.

- Sous traitement anti-VHC ou même sans traitement anti-VHC, il faut savoir refaire soit un Fibrotest, soit un autre test sérique, ou même une PBH si nécessaire.

3) sur le traitement du VIH

On ne traite pas de la même façon les personnes co-infectées VIH/VHC, ayant des maladies sévères du foie, que les personnes mono-infectées par le VIH.

Nous ne disposons pas de données suffisantes pour faire des recommandations très précises sur les molécules et doses à prescrire chez les co-infectés, mais nous savons cependant que certaines molécules, certains protocoles thérapeutiques (ritonavir à hautes doses, ddI/d4T, inhibiteurs non nucléosidiques...) peuvent être plus hépatotoxiques que d'autres. Les dosages pharmacologiques sont essentiels pour le suivi ; il faut les utiliser de manière très régulière car, dans la maladie hépatique sévère, une brusque insuffisance du foie peut mener à d'importants surdosages.

Les patients présentant une maladie hépatique avancée doivent bénéficier d'un schéma thérapeutique antirétroviral adapté, reposant par exemple sur l'association de 2 ou 3 analogues nucléosidiques (données non validées) ou utilisant les antiprotéases à meilleur profil hépatique.

4) sur le traitement du VHC

• Avant toute initiation d'un traitement anti-VHC (ou anti-VHB), il est impératif d'évaluer l'impact des examens, des traitements et de la maladie sur la qualité de vie de la personne. Il faut se projeter avec elle dans l'année qui vient, anticiper ce que le traitement va changer.

• Ribavic, Apricot, ACTG 5071 : ces trois essais ont montré que les résultats du traitement chez les co-infectés étaient moins bons que chez les mono-infectés. Cela ne doit pas, pour autant, se traduire par des réticences à proposer le traitement aux co-infectés, déjà moins bien pris en charge, notamment s'ils ont des pratiques addictives ou présentent des $CD4 \leq 200/\text{mm}^3$.

• Il ne faut pas faire attendre des patients aujourd'hui en leur disant que de nouveaux traitements seront disponibles demain : les antiprotéases du VHC ne seront pas sur le marché de sitôt.

• Au 3^{ème} mois de traitement, la probabilité de guérison peut être évaluée par la mesure de la charge virale VHC. A cette occasion, une discussion soignant-soigné conditionne la suite de la prise en charge. L'amélioration de l'histologie doit être si possible évaluée.

• Si le traitement marche à 3 mois, on conseille son maintien. S'il ne marche pas, mais s'il est bien toléré, sa poursuite est discutée en fonction d'une éventuelle amélioration histologique. L'objectif est alors d'obtenir une régression de la fibrose.

• Il est aujourd'hui impossible de faire des recommandations générales sur le traitement de l'hépatite chronique B chez les co-infectés VIH/VHB. Les stratégies doivent être individualisées, et reposent partiellement sur des traitements aussi prescrits pour le VIH. L'objectif du traitement de l'hépatite B n'est pas l'éradication, mais « seulement » le contrôle de la réPLICATION virale. □



QUAND UN TRAITEMENT EST NÉCESSAIRE, COMMENT OPTIMISER LA PRISE EN CHARGE?

Modérateurs :

Stéphanie Dominguez, Hôpital Pitié Salpêtrière (Paris)

Cynthia Benkhoucha, AIDES, CHV

Effets indésirables et qualité de vie

Eugène Rayess, Actions Traitements, TRT-5

Mal codifiée, la prise en charge des personnes co-infectées VIH/VHB permet au mieux la maîtrise de la réPLICATION des deux virus.

En guise de préambule, rappelons qu'une vaccination préventive anti-hépatite B existe. Par ailleurs, 90 % des personnes infectées par le VHB guérissent spontanément ; seules 10 % développent une infection chronique.

Enfin, on estime qu'environ 20 à 30 % des patients présentant une co-infection chronique VIH/VHB risquent de développer des complications hépatiques (fibrose, cirrhose, cancer du foie, hémorragies digestives, encéphalopathie).

Stratégies thérapeutiques

Outre la surveillance hépatique qui doit être mise en œuvre chez tous les patients co-infectés, il convient également de veiller au bon choix du traitement anti-VIH : certains anti-rétroviraux sont en effet toxiques pour le foie (accumulation d'analogues nucléosidiques pouvant entraîner une toxicité mitochondriale néfaste pour le foie). Si possible, il est recommandé de privilégier un traitement par antiprotéases, ces médicaments ayant moins d'effets délétères sur le foie. L'arrêt du traitement anti-VIH peut être problématique chez les patients co-infectés VIH/VHB, car plusieurs traitements anti-VIH sont aussi prescrits pour leur efficacité anti-VHB (lamivudine et ténofovir).

Tous les patients co-infectés VIH/VHB n'ont pas systématiquement besoin d'un traitement anti-VHB, généralement contraignant, long et coûteux. Les médicaments anti-VHB actuellement disponibles sont l'interféron (IFN) ou le peg-interféron (PEG-IFN), la lamivudine, l'adéfovir et l'emtricitabine. L'efficacité du traitement anti-VHB est limitée ; en effet, la lamivudine ne permet pas une suppression définitive de la réPLICATION du VHB et l'IFN, qui peut être utilisé seul dans certaines indications, n'arrête cette réPLICATION que dans un tiers des cas. Les traitements anti-VHB actuels sont donc au mieux virostatiques, et doivent, de ce fait, être administrés pendant une très longue durée.

Comme nous venons de le voir, la prise en charge des co-infections VIH/VHB est actuellement mal codifiée et il existe une réelle nécessité de rechercher des associations médi-

camenteuses efficaces. Des essais évaluant l'efficacité de l'association adéfovir/ PEG-IFN sont en cours.

Qualité de vie et effets indésirables

Chez les personnes co-infectées VIH/VHB, la toxicité hépatique des médicaments anti-VIH est particulièrement importante à souligner.

Avoir une hépatite chronique B en plus d'une infection à VIH peut entraîner une fatigue supplémentaire.

De plus, le traitement par PEG-IFN peut encore augmenter l'intensité et/ou la fréquence des effets indésirables (fatigue, nausées, amaigrissement, anémie, neutropénie, syndrome pseudogrippal, dépression, irritabilité, etc.).

Par ailleurs, la restauration immunitaire liée aux traitements anti-VIH peut entraîner une réactivation de l'infection à VHB ; on parle alors d'« orage immunitaire ».

Comment améliorer cette qualité de vie ?

Il n'a jamais été mené d'étude pour répondre à cette question, mais l'expérience des patients montre qu'un aménagement du temps de travail et une prise en charge médicale et psycho-sociale sont très souvent nécessaires.

Pas d'amalgame

L'infection à VHC et l'infection à VHB sont deux maladies bien distinctes :

- le contrôle à long terme de la charge virale sans traitement reste hypothétique dans le cas d'une hépatite B chronique, contrairement à ce qui peut être obtenu dans l'hépatite C ;
- on parle de guérison dans l'hépatite C mais pas dans l'hépatite B. Au mieux peut-on obtenir un contrôle de la charge virale. La prise en charge de la co-infection VIH/VHB est encore bien mal définie à ce jour. Les avancées dans la prise en charge de la co-infection VIH/VHC pourraient permettre d'explorer de nouvelles pistes pour la co-infection VIH/VHB. □

Effets indésirables et qualité de vie des personnes traitées pour une hépatite chronique C

Maxime Journiac, Sida Info Service, TRT-5, CHV

Contraintes des injections et effets indésirables grèvent la qualité de vie des personnes traitées pour une hépatite C et rendent difficile le maintien d'une activité professionnelle à plein temps. Pour autant, ces difficultés ne sont pas une fatalité et pourraient être soulagées par une meilleure prise en compte de la part des soignants et des pouvoirs publics.

Connaître les contraintes du traitement et les effets indésirables

Le traitement anti-VHC comprend une injection de peg-interféron (PEG-IFN) une fois par semaine et une prise quotidienne de ribavirine (RBV) par voie orale.

En général, ce sont les injections de PEG-IFN qui posent problème. Il semble essentiel d'offrir le choix des modalités d'administration au patient : soit la piqûre est effectuée par une infirmière, soit le patient a recours à l'auto-injection. Dans ce dernier cas, il convient de lui proposer des séances d'éducation thérapeutique.

A l'heure actuelle, il existe deux versions de PEG-IFN :

- Viraferon-Peg (PEG-IFN alpha 2b, Schering Plough) : le premier arrivé sur le marché. Il se présente sous la forme d'un stylo et la posologie est déterminée en fonction du poids. Nous constatons que ce PEG-IFN est assez difficile à manipuler pour les patients, mais aussi parfois pour les médecins ! Il faut notamment veiller à ne pas retirer l'aiguille trop vite, sous peine de voir le produit tomber par terre. Ces difficultés sont stressantes pour les patients. Nous avons soulevé ce problème auprès de Schering Plough, qui l'a toujours nié, en accusant un manque de formation qui pourrait être pallié par des ateliers pratiques. Nous demeurons sceptiques ;
- Pegasys (PEG-IFN alpha 2a, Roche) : ce médicament est commercialisé en France depuis un an. Il se présente sous la forme d'une seringue pré-remplie, sensiblement plus facile d'utilisation que le stylo de Viraferon. Le Pegasys a cependant l'inconvénient de ne pas être dosable en fonction du poids du patient. Bien que le laboratoire juge une telle adaptation des posologies superflue, nous observons que les personnes de faible poids – de moins de 60 kg – connaissent de sévères problèmes de tolérance, notamment des neutropénies extrêmement importantes. Roche s'est engagé à commercialiser une nouvelle seringue à 90 µg, en plus des formes à 180 µg et 135 µg existantes. Nous attendons donc cette avancée nécessaire.

Outre les injections, les patients doivent également gérer le problème de la récupération des seringues. Certains laboratoires fournissent des récupérateurs, mais de manière générale, il est excessivement difficile d'avoir accès à ces objets pourtant indispensables. Et même les pharmaciens

ne veulent pas récupérer les seringues usagées. Voilà un problème de santé publique gênant et stressant pour les malades, qui mérite d'urgence une clarification.

Autre cause de stress liée au traitement, apparue récemment : le coût élevé des médicaments. Dans cette période où l'on nous parle sans arrêt de « trou de la Sécu », il n'est plus rare de voir une personne malade, mal dans son traitement et qui peine à l'utiliser correctement, isolée bien que bénéficiant d'un suivi pointu à l'hôpital, développer une forme de stress étrange lié au coût des traitements qu'elle prend. 1500 à 2000 Euros par mois, pour une bithérapie PEG-IFN/RBV... Avec une RBV qui, bien que découverte dans les années 60, correspond quand même à 40 % de ce prix (soit 900 Euros) : c'est vraiment exagéré. Les laboratoires doivent cesser cette politique d'escalade des prix.

Abordons désormais les effets indésirables proprement dits, et débutons par ceux auxquels les médecins s'intéressent le plus : les effets indésirables biologiques.

- La baisse des globules blancs, ou neutropénie, est observée essentiellement avec le PEG-IFN. Des facteurs de croissance (Neupogen, utilisé dans le cadre des chimiothérapies anticancéreuses) peuvent permettre de corriger cette baisse. Hélas, le Neupogen est particulièrement difficile d'accès ; le protocole d'administration est mal codifié, et les coûts sont prohibitifs. En conséquence, la prescription de facteurs de croissance dépend de la bonne volonté du médecin, du pharmacien et du directeur de l'hôpital, ce qui n'est pas admissible. La prise de facteurs pourrait aider de nombreux patients à maintenir des posologies de PEG-IFN et de RBV ; un maintien qui participe grandement à la réussite du traitement anti-VHC.

- La RBV entraîne une baisse des globules rouges (anémie). De même que pour les neutropénies, des facteurs de croissance – l'érythropoïétine – sont disponibles. Mais pour les malades, c'est la croix et la bannière pour y avoir accès.

- Au cours du traitement anti-VHC d'une personne co-infectée, il faut également surveiller l'apparition éventuelle d'une toxicité mitochondriale accrue, qui peut se manifester par des douleurs musculaires. Sont aussi observées des aggravations des lipoatrophies, des pancréatites, des stéatoses hépatiques qui peuvent impliquer un changement de traitement.

Les effets indésirables généraux des traitements anti-VHC sont fréquents et nombreux :

- la fatigue : un vrai problème, tant elle est prononcée, qui doit appeler des solutions : arrêts de travail, mi-temps thérapeutiques, accès aux maisons de repos... ;
- le syndrome pseudo-grippal ;
- les pertes de poids, d'appétit, l'altération du goût, les troubles gastro-intestinaux ;
- l'essoufflement, qui est souvent lié à l'anémie. Dans certains cas, un examen cardio ou pneumologique est opportun ;
- la baisse de la libido ;
- la toux sèche, imputable à la RBV, la sudation excessive, les chutes de cheveux.

Les effets indésirables psychiatriques du traitement ont déjà été évoqués :

- la dépression ;
- les troubles du sommeil : on dort beaucoup ou au contraire plus du tout ;
- l'irritabilité, l'anxiété, la baisse des capacités de concentration intellectuelle, la confusion, les pertes de mémoire.

Sont aussi notés des effets dermatologiques et des anomalies de sécrétion :

- les irritations au point d'injection ;
- la sécheresse et les démangeaisons de la peau (penser au savon à Ph neutre, surgras liquide, crèmes...) ;
- la sécheresse de la bouche, le syndrome sec (les yeux qui brûlent).

Et aussi :

- une congestion des sinus ;
- des problèmes pneumologiques, cardiaques ;
- des acouphènes (perceptions anormales de sons), très invalidants et généralement liés à la baisse de la tension artérielle.

Préparation au traitement anti-VHC : une condition *sine qua non* de sa réussite

La préparation au traitement anti-VHC est primordiale et toujours possible : dans l'infection à VHC, sauf exception, il n'y a jamais urgence à traiter.

Dans nos permanences téléphoniques ou hospitalières, nous recueillons trop souvent les témoignages de personnes à qui l'on propose un traitement, mais qui ne comprennent pas pourquoi. Il est indispensable d'expliquer au malade le pourquoi du comment du traitement, afin de lui permettre, dans la mesure de ses moyens, de devenir acteur de la décision de traiter. Il faut s'assurer que la personne ait bien compris ce à quoi elle s'engage, quelles pourront être les conséquences du traitement sur sa vie de tous les jours, pourquoi il est important qu'elle anticipe un aménagement de sa vie avec le traitement.

Le moment du traitement doit être choisi en concertation avec le malade, en tenant compte de ses conditions et de ses projets de vie.

Pour une attention accrue lors de la mise en place et du suivi du traitement

Je ne reviendrai pas sur l'optimisation du traitement anti-VIH qu'il est parfois intéressant de modifier avant l'initiation ou pendant le traitement anti-VHC, afin de minimiser les dommages au niveau du foie et les effets indésirables. Lors de la mise en place du traitement et de son suivi, de nombreux examens doivent être pratiqués.

Des bilans biologiques doivent être réalisés avant le traitement, tous les mois au début du traitement, puis tous les 2 mois, lorsque le malade est stabilisé.

• Un électrocardiogramme doit être effectué avant l'initiation du traitement.

• Alors que cela est recommandé, les fonds d'œil ne sont pas toujours réalisés de façon régulière. Ces examens sont pourtant nécessaires, en raison du risque majoré d'infections oculaires lors du traitement par PEG-IFN.

• La mesure de l'activité de la glande thyroïdienne, recommandée avant le traitement et tous les 3 mois au cours du suivi, n'est pas toujours effectuée. Nous connaissons des personnes – généralement des femmes –, qui ont débuté un traitement anti-VHC sans que ces examens soient réalisés, et dont la fonction thyroïdienne a été complètement désorganisée par le traitement. Elles sont désormais contraintes de prendre un traitement hormonal à vie.

• Il est crucial d'expliquer aux personnes la signification de la charge virale VHC à 3 mois. En effet, on sait désormais qu'entre 11 et 12 semaines de traitement, la baisse de la virémie est fortement corrélée avec la probabilité d'observer une réponse virologique soutenue à la fin du traitement : si une diminution d'au moins 2 log n'a pas été obtenue à 3 mois, les chances de succès du traitement sont minimes. Le patient peut alors décider de changer de stratégie, soit d'arrêter, soit de continuer avec des posologies de médicaments plus basses mais mieux tolérées, afin de bénéficier de l'éventuelle activité anti-fibrosante du PEG-IFN et de la RBV.

Il est indispensable de proposer un « bilan » psychologique et social à la personne avant l'initiation du traitement. Celle-ci doit savoir à qui s'adresser, comment bénéficier d'un aménagement de son temps de travail, quel type d'aide rechercher et quelle(s) démarche(s) adopter en fonction de sa situation.

Tout au long du traitement, il faut penser à proposer au patient une aide psychologique et sociale car il y a des hauts, des bas, des moments où les résultats ne sont pas exactement ceux que l'on attendait ; on a parfois l'impression que l'on pourra gérer, mais finalement ça ne va pas. Après le traitement, on vous dit presque « au revoir et merci ». Pourtant, c'est une période extrêmement angoissante, difficile à gérer ; chez les co-infectés, le taux de rechute dans les 6 à 18 mois qui suivent la fin du traitement est beaucoup plus important que chez les mono-infectés. Par ailleurs, les effets indésirables perdurent même quand on ne prend plus de médicament anti-VHC. Dans l'idéal, le suivi des patients devrait donc être maintenu pendant deux ans après la fin du traitement.

Conclusion

L'amélioration de la qualité de vie des personnes traitées pour une hépatite C passe par une bonne préparation au traitement, un accompagnement médical et psycho-social avant, pendant et après le traitement, une gestion des effets indésirables pendant et après le traitement, une prise en charge conjointe des difficultés connexes (addictions, difficultés sociales...), un accès aux appartements thérapeutiques si nécessaire et surtout, une bonne coordination des soins. A l'heure actuelle, il me semble important pour les pouvoirs publics et les soignants de bien comprendre les difficultés liées au traitement des hépatites afin de mettre

en œuvre les mesures qui s'imposent (gestion des effets indésirables, aménagement de la vie avec le traitement) ; leur rôle est aussi de promouvoir le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, de nouvelles molécules plus efficaces et moins toxiques.

Je souhaite terminer cette intervention par un message d'espérance et de combat : le chemin vers la guérison, ou du moins vers le contrôle de l'infection par le VHC, est certes long et difficile, mais il n'en est pas moins réalisable. Plus que jamais, il est aujourd'hui nécessaire de dire la vérité aux personnes atteintes d'hépatite C, et de ne pas se satisfaire de ce qui existe. □

Nécessité d'une prise en charge spécialisée des troubles affectifs chez les patients séropositifs à l'hépatite C

Jean-Philippe Lang, Hôpital Civil (Strasbourg)

Cette intervention vise à vous convaincre de la nécessité de la prise en charge psychiatrique des personnes atteintes d'hépatite chronique C, particulièrement exposées aux troubles affectifs. En cas de co-infection par le VIH, cette nécessité est encore accentuée.

Le plan national de lutte contre le VHC 2002-2005 établi par le Ministère de la Santé comporte trois lignes directrices : il faut « *multiplier et élargir les indications thérapeutiques* », « *favoriser l'observance et l'accès aux soins* » et « *limiter les ruptures thérapeutiques* ». Or, dans l'hépatite chronique C, les troubles psychiatriques sont :

- la première cause de non initiation d'un traitement antiviral. Selon la conférence de consensus⁽¹⁾, les malades mentaux ne peuvent être traités contre le VHC que de manière exceptionnelle. Les patients toxicomanes ont un accès aux soins extrêmement difficile, car nous ignorons si l'initiation d'un traitement anti-VHC doit être conditionnée au sevrage. Enfin, on nous dit que les patients dépressifs ne doivent pas être traités par la bithérapie anti-VHC, car ce sont des personnes fragiles qui ne supportent pas ce traitement ;
- la première cause de mauvaise observance ;
- la première cause de rupture thérapeutique.

La psychiatrie a donc à voir avec l'hépatite C et, a fortiori, avec les co-infections VIH-hépatites.

Psychodynamie

La simple connaissance d'une séropositivité VHC a des conséquences psychologiques démontrées et un retentissement sur la qualité de vie indéniable. Elle entraîne une soudaine intimité avec la mort qui devient un événement effectif touchant à notre réel. Cette situation réveille des angoisses de mort, d'abandon,

de transformation corporelle, de douleurs insupportables ; elle oblige à faire les deuils d'un corps sain, d'un idéal de soi, de projets de vie... Et je demande à quiconque de vivre tous les jours sans savoir ce qu'il va faire demain, en mettant de côté ses projets d'enfants, de vie, de travail, etc. Lorsqu'on n'a plus de quoi attacher nos amarres, on dérive. Cette séropositivité, c'est une vie avec un processus interne silencieux non maîtrisable, qui est asymptomatique, mais nous « bouffe » de l'intérieur.

Cette situation place la personne dans l'incapacité d'anticiper son avenir. Afin de ne pas souffrir, elle va désinvestir tous les objets extérieurs auxquels elle pourrait s'attacher, se recentrer sur elle-même et s'observer, favorisant l'émergence de troubles anxieux et de plaintes somatiques. Parce qu'elle sait qu'elle va souffrir, la personne se place dans une situation d'anesthésie globale. Seulement, lorsqu'on s'anesthésie de la souffrance, on s'anesthésie également du plaisir. Et sans plaisir, on déprime. La personne fait face à des sentiments de perte de maîtrise totale, de passivité et d'isolement qui font le nid de la dépression et des troubles affectifs.

Vous ajoutez à cela un traitement à prendre tous les jours, et la personne devient malade ; car le traitement la rend malade et l'identifie comme malade.

Cerise sur le gâteau : les médecins insistent sur l'importance de l'observance, mettent indirectement l'accent sur la force, la faiblesse, la culpabilité de la personne face à son traitement. Seulement lorsqu'une personne déprime, il ne sert à rien d'insister sur la force et la faiblesse.

Accompagner avant, pendant, après

Il faut aider les gens à reprendre la maîtrise des événements. Cela passe par une bonne connaissance de la maladie, des traitements, des effets indésirables et d'un réseau de professionnels : si la personne a un problème dermatologique, quel dermatologue va-t-elle consulter ? En cas de besoin, quel psychiatre va-t-elle voir ? Etc.

Il n'y a pas d'urgence à traiter l'hépatite C d'une personne co-infectée ; en revanche, il y a urgence à mettre en place une prise en charge globale, précoce, cohérente, dans laquelle le patient se sente rassuré et puisse débuter lorsqu'il le souhaite son traitement.

Il faut également agir sur le sentiment de passivité, c'est-à-dire impliquer la personne dans la gestion de son traitement, l'aider à devenir adhérente aux soins.

Afin de limiter la dépendance et l'isolement, il faut parler des « bénéfices secondaires » qui correspondent à la question : « *à quoi cette maladie et ce traitement peuvent-ils bien m'être utiles ?* » Ce n'est pas péjoratif, au contraire c'est primordial. Alors parlons-en : « *Voulez-vous un arrêt de travail, un mi-temps ? Comment ça se passe en famille, dans votre couple ? Est-ce que vous voulez venir me voir avec eux ?* » Etc.

Enfin, il faut anticiper. Pour la prise en charge psychiatrique par exemple : après 3 mois de traitement anti-VHC, en étant anxieux et dépressif, il est extrêmement difficile d'aller voir un psychiatre que l'on n'a jamais vu avant. Il est donc plus simple d'aller rencontrer un psychiatre avant de débuter un traitement anti-VHC. Le patient aura moins de réticences à le voir par la suite, s'il en ressent le besoin.

Troubles psychiatriques et VHC

Un patient atteint d'hépatite chronique C sur deux va souffrir d'un trouble affectif justifiant la prescription d'un psychotrope, i.e. d'un symptôme invalidant requérant une intervention spécialisée. Dans le cadre de l'hépatite C, les troubles psychiatriques sont :

- plus douloureux que les douleurs physiques ;
- fluctuants et imprévisibles. D'une piqûre d'interféron (IFN) à l'autre, l'effet sera différent. Il est donc difficile d'organiser sa vie, de prévoir ce que l'on pourra faire un jour donné ;
- individuels, sans facteurs de risque identifiés. Ce n'est pas parce qu'une personne a des antécédents de dépression qu'elle va faire une dépression sous IFN. Ce n'est pas parce que « *tout va bien* » qu'un patient ne fera pas une mélancolie carabinée. Dans 80 % des cas, il s'agit de troubles affectifs anxieux, dépressifs, ou maniaques. A noter, plus rarement, des troubles délirants et des troubles cognitifs isolés peuvent être observés.

Quand surviennent les troubles affectifs ?

Les troubles affectifs ne surviennent pas uniquement au cours du 1^{er} trimestre de traitement ; ils peuvent aussi être observés après 4-5 mois ou bien après l'arrêt du traitement.

Ceci souligne la nécessité d'un suivi régulier, incluant une très bonne éducation du patient qui doit être capable de détecter les symptômes « sentinelles », mais aussi la nécessité d'une préparation à l'initiation comme à la fin du traitement.

Clinique des troubles anxieux et dépressifs / Éléments de diagnostic

La personne est fatiguée et dans l'incapacité de se reposer, n'arrive pas à dormir. Elle est nerveuse, irritable, impulsif, un peu triste mais ce n'est pas le plus visible. Il s'agit d'une asthénie anxieuse. Parfois la plainte est essentiellement somatique : « *j'ai mal, je n'arrive pas à dormir, je n'ai pas faim, etc.* » Il faut toujours chercher la dépression derrière une plainte somatique, une nervosité, une fatigue, même si les troubles rappellent des effets indésirables du traitement. Des questions permettent d'orienter le diagnostic vers la dépression :

- 1) Comment dormez-vous ? (mal)
- 2) Parvenez-vous à trouver du repos ? (non)
- 3) Etes-vous nerveux au point d'avoir changé de caractère ? Etes-vous plus irritable, intolérant, impulsif ? (oui)
- 4) Parvenez-vous à vous détendre et à trouver du plaisir ? (non)
- 5) Pleurez-vous facilement ? (oui)
- 6) Etes-vous triste, vous sentez-vous inutile, incapable ? (oui)
- 7) Pensez-vous pouvoir guérir, êtes-vous dans l'indécision (« *je ne sais plus* ») ? (oui)...

Si les réponses sont inquiétantes et si cette situation dure depuis plus de 10 jours, le patient présente un syndrome dépressif.

Etiopathogénie

• Les troubles affectifs observés chez les personnes atteintes d'hépatite C peuvent être réactionnels, i.e. secondaires à un « événement » quelconque. Attention, une personne peut déprimer quand elle apprend que son hépatite n'a pas guéri, mais également lorsqu'elle apprend qu'elle a guéri. La prévalence des dépressions paradoxales – survenant typiquement chez des personnes pour qui « *tout va bien* », qui ont bien supporté le traitement mais font une dépression carabinée dans les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement – est de 10 % !

Ceci démontre bien la nécessité d'un suivi après le traitement, et pas seulement pour les gens qui ne guérissent pas. Rappelons à ce sujet, qu'aucun traitement n'est « *inefficace* » ! Dire à une personne qui vient de prendre un traitement pendant un an que « *son traitement est inefficace* », c'est-à-dire qu'il n'a servi à rien, est ravageur et inexact : il est important de souligner que le traitement n'a pas été inutile et qu'il marche quand même, sur la fibrose, sur son évolution, ou autre.

• Ces troubles affectifs peuvent également être des effets indésirables des traitements et de la maladie. Ainsi, l'impact de la présence du VHC au niveau du système nerveux central et son mode d'action direct, ou indirect (par les problèmes thyroïdiens, d'asthénie, etc.), est de plus en plus discuté. Quant à la tolérance du traitement par IFN, nous savons qu'elle peut être améliorée. Il est d'usage de dire que le traitement en une injection par semaine est plus « *confortable* » que le traitement en trois injections. Peut-être en ce qui concerne le nombre de gestes, mais les patients me disent qu'il y a peu de différence ;

certains trouvent même l'IFN retard (peg-interféron) plus pénible parce qu' « *il est là tout le temps* ». Avec l'ancienne version, ils avaient quand même 24 h de répit...

Quand proposer une prise en charge spécialisée des troubles affectifs ?

Dans les situations suivantes, il convient de proposer une telle prise en charge :

- quand le patient juge que son état est insatisfaisant et ingérable au quotidien ;
- quand l'entourage se plaint de l'état du patient et lorsque quelque chose est avéré : la personne est ultrasensible, peine à s'occuper de ses enfants... ;
- quand le patient se sent en danger. Vous êtes déjà alors dans une zone de gravité. Il ne faut pas attendre ;
- quand un patient fait part du souhait et/ou commence à penser à arrêter le traitement. Dans ce cas, il ne faut pas attendre non plus ;
- évidemment, quand la personne a des idées de suicide, l'intervention doit être immédiate. Les réponses à deux questions peuvent être très indicatives du danger : « *Vous sentez-vous dans la capacité de vous suicider ?* » « *Est-ce que quelque chose vous retient encore à l'existence ?* » Lorsqu'une personne est complètement anesthésiée, elle n'a même plus de sentiment d'amour pour les gens qu'elle aime. Elle a la sensation d'être un poids, rien ne la retient à la vie.

Comment traiter ?

En premier lieu, il convient d'apprendre aux patients à gérer leur traitement ; il faut leur faire confiance, pour qu'ils reprennent la maîtrise des choses.

On peut, si besoin, leur donner les moyens de gérer les deux urgences les plus fréquentes - l'anxiété et le manque de sommeil – par la prescription de tranquillisants (dose minimum) et d'un hypnotique (dose minimum). Lorsque je vois des patients anxieux, fatigués, je leur conseille de prendre ces médicaments, de dormir, et je leur fixe un nouveau rendez-vous 48 h plus tard, pour les voir calmes et reposés. Cette stratégie leur permet de reprendre la main sur leur situation.

Lorsqu'un traitement antidépresseur semble indiqué, il faut tenir compte des interactions avec les autres traitements, du profil neurobiologique et de la clinique du patient. La consultation des références médicales opposables est utile. Je ne vois à ce jour aucune raison pour privilégier un antidépresseur par rapport aux autres ; il n'existe aucune étude solide sur les effets des antidépresseurs dans le cadre d'un traitement par IFN, seulement des expériences cliniques éparses. Il faut insister sur le fait que la durée minimale d'un traitement anti-dépresseur est d'un an.

Conclusion

La prise en charge psychiatrique précoce, avant la mise en place d'un traitement antiviral, des personnes atteintes d'hépatite C, et a fortiori des personnes co-infectées

VIH/VHC, est une nécessité absolue qui peut éviter un recours tardif, en urgence, au psychiatre.

Les co-infections VIH/VHC concernent souvent des personnes toxicomanes. Gardons-nous des préjugés, il n'est pas besoin d'être toxicomane pour connaître une situation psychologique difficile et tous les toxicomanes ne sont pas sujets à des dépressions. De même, bon nombre de patients stoppent leur consommation de drogues du jour au lendemain, dès la première injection d'IFN et tiennent pendant un an. Mais, si durant cette année-là, aucune prise en charge psychiatrique n'est proposée ou mise en place, il y a de quoi s'inquiéter quant à la mise en œuvre du concept de « prise en charge globale ». □

Note

(1) Conférence de consensus : « Traitement de l'hépatite C », février 2002. Accessible sur <http://www.anaes.fr>

Les questions de l'auditoire

« De l'injonction thérapeutique aux psychiatres »

Michel Bonjour (SOS Hépatites) : *Il est difficile de trouver des psychiatres dans certaines régions. En plus, il est fréquent de rencontrer des psychiatres qui ne connaissent pas l'hépatite C ou qui expriment clairement leur souhait de ne pas suivre ces malades...*

J.-P. Lang : *Personnellement, je ne comprends pas comment un psychiatre s'occupant de toxicomanie peut ne pas s'intéresser à l'hépatite C et au VIH. Quand je vois le bénéfice que cela peut avoir sur les prises en charge... c'est incompréhensible. Donc les psychiatres, ils sont sans doute craintifs – il n'y a pas de fumée sans feu –, mais tous les postes de praticien hospitalier et de chef de service dans les hôpitaux universitaires sont pourvus jusqu'à nouvel ordre. Il faut donc attribuer un psychiatre référent à chaque pôle de référence et l'obliger à s'intéresser à l'hépatite C. De l'injonction thérapeutique aux psychiatres !*

« Mais les idées de meurtre... »

Dominique Blanc (AIDES, TRT-5, CHV) : *On parle toujours de la dépression sous IFN, des idées de suicide... mais la violence, les idées de meurtre, elles sont là chez toutes les personnes qu'on voit ! Et la désinhibition sociale ? Tout ce qui fait qu'on arrive à vivre en société, ces petits compromis dont on a l'habitude... et que brusquement, on ne sait plus faire ? Est-ce que c'est de la dépression ?*

J.-P. Lang : *Je vous ai dit qu'il s'agissait le plus souvent d'une dépression anxiante et agitée. Bien qu'il soit cassé et fatigué, le patient est impulsif et a une tendance à l'agressivité et au passage à l'acte. Par ailleurs, il ne faut pas minimiser la dépression : en 2020, ce sera la maladie qui coûtera le plus cher et aura le retentissement le plus important devant les maladies cardiovasculaires et cancéreuses. La dépression est un trouble psychiatrique grave.*

Consommation de drogues et d'alcool : quel impact, quelle prise en charge ?

Pascal Mélin, Centre hospitalier de Saint Dizier, Point bleu, Centre de soins pour personnes en grande précarité, Centre de cure ambulatoire en alcoologie de Saint Dizier, SOS Hépatites

En cas de consommation de drogues et/ou d'alcool, l'alliance thérapeutique avec le patient est à privilégier sur le « contrat de soins ». Une prise en charge mixte alcool-hépatite C permet d'obtenir des abstinences supérieures à celles de patients alcooliques uniquement traités pour leur alcool, et aboutit à des résultats virologiques comparables aux données de la littérature.

Les données du problème

En France, la prévalence du VHC est estimée à 1,26 %, ce qui représente 780 000 personnes. La population française compterait par ailleurs 5 millions de buveurs excessifs⁽¹⁾ et 1 million d'alcoolodépendants. La prévalence de l'hépatite C chez les gens en difficulté avec l'alcool étant évaluée à 3-4 %, 240 000 usagers d'alcool seraient infectés par le VHC, dont certains co-infectés VHC/VIH. Pour trouver ces 240 000 personnes, il est urgent de renforcer le recours au dépistage. On recense en France 40 000 patients co-infectés VIH/VHC ; 30 à 40 % de ces patients sont en précirrhose (F3) ou en cirrhose (F4). Selon les données récemment publiées⁽²⁾, ces personnes ont un usage d'alcool plus important qu'une population standard. L'alcool accélère la progression de la fibrose et diminue l'efficacité du traitement anti-VHC.

Lorsqu'on parle de co-infection, il n'est donc pas possible de mettre de côté les patients alcooliques et les questions relatives à la consommation d'alcool.

Les conférences de consensus

Que disent les conférences de consensus sur le traitement de l'hépatite C des patients alcooliques ?

- France, 1997 : pas de traitement anti-VHC chez l'alcoolique.
- France, 2002 : il est possible de traiter un patient alcoolique, mais seulement après l'obtention de la plus grande modération possible. Pour avoir les meilleures chances de réponse au traitement, il est fortement conseillé d'imposer au moins 6 mois d'abstinence avant initiation du traitement ; une position qui équivaut à faire un chantage à l'abstinence pour l'accès aux soins.
- Etats-Unis, 2002 : on ne traite qu'après 6 mois d'abstinence, avec une grande vigilance.

Etude prospective sur 5 ans

À Saint-Dizier, nous disposons d'un service de médecine comprenant 4 lits d'alcoologie. Notre étude porte sur 713 malades hospitalisés (dont 75,2 % d'hommes). 97,2 %

d'entre eux ont été dépistés pour le VHC ; 26 hommes et 8 femmes ont présenté des tests positifs.

Le mode de contamination de ces personnes était majoritairement (75 %) l'usage de drogues (21 hommes, 5 femmes) ; 3 personnes ont été contaminées par transfusion, 1 personne par rapport sexuel, 1 autre à la suite d'un tatouage. L'âge moyen au moment de la contamination était de 23 ans.

La durée de la consommation d'alcool atteignait plus de 10 ans dans 60 % des cas. 14 patients buvaient plus de 200 g d'alcool par jour (3-4 litres de vin) ; 3 seulement avaient une consommation de moins de 80 g par jour (moins d'1 litre).

Parmi ces 34 patients, 1 personne était co-infectée VIH/VHC, 1 autre VHC/VHB et 6 étaient non virémiques, soit un taux de guérison spontanée équivalent à celui indiqué dans la littérature.

18 patients présentaient un virus de génotype 1, 8 un génotype 2 ou 3 et 2 un génotype 4. Une majorité (22/28) avait une charge virale forte, supérieure à 2 millions de copies. 78 % des patients avaient des hépatites moyennes ou sévères (F2 à F4) : les personnes en difficulté avec l'alcool ont donc le plus souvent une hépatite sévère.

Voyons le devenir de ces patients au terme de 6 ans de suivi : nous déplorons 4 décès dont 1 par cancer et 3 suicides (1 sous traitement). 17 patients ont été traités pour leur hépatite C. 12 ont obtenu une réponse virologique prolongée, ce qui équivaut à 70 % de réussite, la proportion observée dans une population « standard ». 1 personne n'a pas répondu au traitement, 2 ont fait des rechutes, 1 personne a abandonné le traitement.

Alliance thérapeutique avec le patient

À Saint-Dizier, nous nous efforçons de faire une alliance thérapeutique avec le patient, plutôt que de conclure un « contrat de soins ».

Exiger 6 mois de sevrage avant d'initier un traitement anti-VHC est une erreur. Le 6^{ème} mois d'abstinence, c'est la « sortie de la lune de miel », le moment où les personnes commencent à s'épuiser dans leur abstinence.

Si elles débutent un traitement par interféron (IFN) à cette période, elles décompensent toutes.

Rerepsons plutôt cette prise en charge : si, très tôt dans le parcours du patient, vous lui proposez une prise en charge mixte alcool-hépatites, après quelques mois, vous pourrez lui dire : « *Vous êtes abstinent et en plus vous êtes non virémique. Peut-on persister encore quelques mois dans l'abstinence pour continuer votre traitement contre l'hépatite C ?* ». Nous avons traité ainsi des patients non abstinents. Ils se sont sentis encouragés dans leur traitement et ont naturellement fait des efforts pour diminuer leur consommation d'alcool.

Dans le cadre de cette prise en charge mixte, nous disposons d'au moins 1 an (la durée du traitement de l'hépatite C) pour traiter la question de l'alcool, remonter à la source du problème, mettre en place une vraie prise en charge psychiatrique, etc.

En procédant de cette façon, nous obtenons des abstinences supérieures à celles d'une population d'alcooliques standards pris en charge pour leur alcool : 3-4 ans après la fin du traitement anti-VHC, la plupart de nos patients sont toujours abstinents.

Les opiacés contre l'alcool « défoncé »

Sur les 25 patients que nous avons suivis, 14 avaient été toxicomanes puis alcooliques (substitution alcoolique) ; 11 avaient été alcooliques, puis toxicomanes et étaient revenus à l'alcool. Dans le premier groupe de 14 patients, le score moyen de fibrose était de 2,7 ; dans le second, il était « seulement » de 1,5.

Comment expliquer cette différence ? Elle nous semble due à la « façon de boire » : initialement toxicomane, le premier groupe garde un alcool « défoncé » et fait régulièrement des hépatites alcooliques aigues. En revanche, le second groupe a une consommation d'alcool plus régulière. Or, il est prouvé qu'une consommation régulière d'alcool entraîne le développement de mécanismes anti-fibrosants qui permettent au foie de mieux « encaisser » les poussées d'alcoolisme.

Parmi les patients alcooliques que nous ne parvenons pas à sevrer, certains sont des ex-toxicomanes, qui ont dérégulé un mécanisme cérébral impliquant les opiacés. La réintroduction d'opiacés chez ces patients pourrait peut-être les sortir de cette fausse substitution qu'est l'alcool. Nous sommes quelques médecins à utiliser les opiacés pour « rattraper », avec succès, certains patients en cirrhose ou en précirrhose (prescription hors des indications de l'Autorisation de Mise sur le Marché).

Recommandations chez le patient co-infecté ayant un problème d'alcool

Dans un tel cas, il convient en premier lieu d'évaluer la fibrose. Si le patient a une hépatite minime (Fo/F1), une consommation d'alcool modérée est possible (moins de

3 verres/jour), mais il faut probablement traiter l'hépatite C. Par ailleurs, une consommation d'alcool aussi petite soit-elle n'est pas anodine et peut induire une polynévrite, augmenter le risque de pancréatite sous traitement anti-VIH, etc.

Chez les patients ayant un score de fibrose F2, la consommation d'alcool doit être nulle ou exceptionnelle. Il faut donc mettre en place une éducation sur la question de l'alcool et un traitement de l'hépatite C.

Chez les patients en F3/F4, une consommation nulle d'alcool et de drogues hépatotoxiques est à préconiser. Chez ces patients, l'utilisation d'antiviraux dosables dans le sang permet de pallier une accumulation toxique de médicaments en adaptant les posologies.

La stratégie de traitement des patients co-infectés doit bien sûr comprendre une préparation psychologique au traitement, une préparation à la gestion des effets indésirables, en plus d'une préparation à la gestion des substances psychotropes.

La co-infection et la toxicomanie

Dans près de 50 % des cas, les toxicomanes co-infectés ont une hépatite minime. Les drogues seraient-elles donc hépato-protectrices ?

En fait, les patients toxicomanes sont généralement dépistés « précocément » dans leur maladie hépatique. Cependant, après 2010, nous verrons des toxicomanes avec des cirrhoses et nous serons alors massivement confrontés au problème des transplantations.

Quels sont les effets sur le foie des différents produits :

- le cannabis : son action sur le foie, controversée, a une nouvelle fois été discutée à l'EASL 2004⁽³⁾. Des équipes ont montré qu'*in vitro*, le cannabis pourrait avoir un effet anti-fibrosant ;
- l'héroïne aurait probablement une action neutre sur le foie ;
- la cocaïne, l'ecstasy, les benzodiazépines et l'alcool sont clairement hépatotoxiques.

Les données présentées à l'EASL 2004

La fibrose d'un patient toxicomane évoluerait-elle plus rapidement que celle d'un patient non toxicomane ?

Une équipe bulgare a comparé l'évolution histologique (par biopsie hépatique) de 60 patients toxicomanes actifs avec celle de 60 patients ex-toxicomanes⁽⁴⁾. Les patients, tous atteints d'hépatite chronique C, avaient été appariés sur leurs consommations d'alcool, leurs âges, etc.

L'indice de progression de fibrose était de + 0,08/an chez les ex-toxicomanes (ce qui est très lent), contre + 0,5/ an chez les usagers actifs. Selon cette étude, le toxicomane actif progresserait 8 fois plus vite vers la cirrhose que le patient ayant cessé toute consommation. L'usage de drogues serait donc un facteur fibrosant.

Néanmoins, les chercheurs n'ont pas pris en compte de nombreux cofacteurs pouvant influer sur l'évolution hépatique : la dénutrition, les conditions de vie des

toxicomanes actifs et les problèmes liés aux « produits de coupe », éventuellement hépatotoxiques.

Les données que nous avons recueillies à Saint-Dizier (non présentées à l'EASL 2004)

Nous avons suivi durant 6 ans 33 patients VHC+ (non co-infectés) non traités, ayant pratiqué une biopsie à 2 reprises (75 % d'hommes, 45 % de génotype 1, âge moyen au moment de la contamination = 22 ans).

Lors de la première biopsie hépatique, l'âge moyen de ces patients était de 30 ans. 70 % des patients présentaient une hépatite minime, 30 % une hépatite modérée à sévère.

Leur consommation moyenne était de 135 g d'alcool par jour. 62 % de ces patients étaient suivis dans notre programme de substitution.

Aujourd'hui, le problème n'est pas tant de savoir si les patients en substitution consomment occasionnellement des drogues que de régler leur problème d'alcool. La plupart des intervenants en toxicomanie ne considèrent pas suffisamment la question de l'alcool, simplement parce que l'alcool est légal. Pourtant, c'est un des produits les plus hépatotoxiques qui soient.

Lors de la seconde biopsie, pratiquée en moyenne 3 ans et demi après la première, les proportions étaient inversées : nous avions 2/3 d'hépatites modérées à sévères et 45 % des patients avaient progressé d'au moins un point de fibrose entre les deux biopsies. La progression moyenne entre les deux biopsies était de 0,563 point, soit un peu moins que les chiffres présentés par l'équipe bulgare à l'EASL ; mais nos patients étaient substitués et non usagers actifs de drogues.

En moyenne, les patients qui avaient une hépatite minime lors de la première biopsie ont davantage progressé en score de fibrose que les patients qui avaient une hépatite modérée ou sévère (sans traitement anti-VHC). Pourquoi une telle différence ?

Avec du recul, nous pensons que les patients ayant des hépatites minimes n'ont pas reçu d'information en rapport avec leur consommation d'alcool lors de leur première biopsie : nous les avons « laissés boire », en nous « félicitant » de l'arrêt de l'usage de drogues. Résultat : leur fibrose a progressé.

En revanche, nous avons été particulièrement vigilants sur l'éducation par rapport à l'alcool des patients en F2/F3. Résultat : leur fibrose a moins progressé.

La progression de la fibrose observée aujourd'hui chez les usagers de drogues résulte d'une mauvaise prise en charge du problème de l'alcool.

Conclusion

Les facteurs de progression de la fibrose hépatique sont l'alcool, les médicaments, les problèmes nutritionnels et la précarité. Plus une personne est en situation de précarité, plus sa fibrose risque de progresser.

Les usagers de drogues sont les cirrhotiques et les transplantés de demain. Il faut donc se poser les

questions de leur prise en charge aujourd'hui.

Les résultats préliminaires de l'étude PONTS⁽⁵⁾ ont montré que l'expérience, le savoir-faire du centre de soins est déterminante pour la réussite du traitement des patients héroïnomanes substitués. En vérité, la prise en charge de l'hépatite C dans des programmes de substitution, par des équipes entraînées et multidisciplinaires, permet d'obtenir 70 % d'éradication virale.

Il faut aujourd'hui se débarrasser des freins qui nuisent à la prise en charge des usagers, et en particulier des usagers co-infectés. □

Notes

(1) Selon les définitions de l'Organisation Mondiale de la Santé, un buveur excessif est un homme qui boit au moins 3 verres d'alcool par jour ou une femme qui boit au moins 2 verres d'alcool par jour.

(2) cf. données de l'étude APRICOT, p. 6.

(3) 39^{ème} Congrès annuel de l'EASL (European Association for the Study of the Liver), Berlin, 14-18 avril 2004.

(4) « The impact of intravenous drug abuse on liver histology and fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C », I. Ivanova and others, abstract 484, 39th EASL, 14-18 avril, 2004, Berlin.

(5) PONTS : Premier observatoire national du traitement de l'hépatite C chez les toxicomanes substitués. Présentation au 6^{ème} Colloque international toxicomanies, hépatites, sida, THS 6, 7-11 octobre 2003, Aix-en-Provence.

Les questions de l'auditoire

Dominique Blanc (AIDES, TRT-5, CHV) : Je voudrais dire à Pascal Mélin que je suis enchantée de la façon dont il a osé dire un certain nombre de choses.

Dans les associations, nous voyons bien que la substitution ultime de n'importe quel produit, c'est l'alcool. La personne buvait peut-être déjà avant, en polytoxicomanie, mais là, sa consommation devient exclusive, massive, et pose un problème majeur d'hépatotoxicité. Et comme l'alcool, c'est socialement acceptable, on s'en occupe moins...

Il faut aussi arrêter avec ces relents maléfiques autour de la morphine et des opiacés. De fait, les études montrent que ces drogues ne sont pas très toxiques pour le foie. Si vous parvenez à faire entendre qu'elles peuvent peut-être, à doses modérées bien sûr, permettre d'équilibrer des personnes alcooliques à qui l'on prescrit un tas de produits, ce sera fantastique. Parce que jusqu'à présent, nous ne sommes pas face à des réticences sur ce point, mais face à des montagnes.



TABLE RONDE : COMMENT COORDONNER LES SOINS DE LA CO-INFECTION ?

Modérateurs :
Marianne L'Hénaff, AIDES, CHV, TRT-5
Stéphane Pasquay, Act Up-Paris, CHV

Dominique Salmon, Hôpital Cochin (Paris), infectiologue
Anne Gervais, Hôpital Beaujon (Clichy), hépatologue
Elisabeth Avril, Centre Marmottan (Paris), prise en charge des usagers de drogues
Denis Méchali, Hôpital Delafontaine (Saint Denis), réseaux de santé

Il ne suffit pas de décréter qu'une prise en charge globale des personnes atteintes de co-infections est nécessaire ; encore faut-il savoir comment celle-ci peut se mettre en place et fonctionner sans prendre le patient au piège. La coordination des soins est un élément-clef pour l'efficacité d'une prise en charge globale, adaptée et cohérente. Autour de la table, Dominique Salmon, Anne Gervais, Denis Méchali et Elisabeth Avril partagent leurs approches avec le public.

Dominique Salmon (service de maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Cochin, Paris)

Il est important que les patients co-infectés puissent être suivis conjointement par un médecin qui connaît bien le VIH et un médecin maîtrisant les questions hépatiques. Certains cliniciens peuvent assumer ces deux suivis mais le plus souvent, la consultation d'un hépatologue est nécessaire. Ce dernier a en effet une autre approche, en particulier sur l'histologie, la stéatose, etc. ; il peut souligner des aspects que nous, infectiologues, ne prenons pas suffisamment en compte. Sa consultation est utile aussi bien lorsqu'il est question d'initier un traitement anti-VHC qu'en cas d'échec de traitement ou de cirrhose.

Pour ne pas perdre d'informations et ne pas multiplier les examens, il faudrait disposer d'un dossier minimum commun à l'hépatologue et au référent VIH. Comme cela se pratique à la Pitié-Salpêtrière, il est également envisageable et éventuellement pertinent d'instaurer des comités de discussion des cas difficiles, qui réuniraient tous les spécialistes nécessaires.

En ce qui concerne les aspects psychosociaux, nous avons beaucoup insisté aujourd'hui sur la nécessité d'une meilleure information des patients et du soutien. L'information, l'accompagnement, mais aussi tenter d'évaluer avec le patient la réduction possible de la consommation d'alcool,

l'adhésion au traitement, la gestion des effets indésirables, la prise en charge psy... Tout cela est très important et nécessite effectivement une équipe multidisciplinaire, dédiée et/ou stable. Car si on adresse un malade régulièrement au psychiatre et que ce malade voit systématiquement un psychiatre différent - ce qui arrive souvent -, cela ne peut pas marcher. Afin de mettre en place cette prise en charge globale, il faut donc redéployer des moyens qui avaient été initialement octroyés pour le VIH. Enfin, les associations proposent des permanences hospitalières vraiment bénéfiques, car ces personnes ont le vécu de la maladie, des traitements et peuvent très justement informer les patients.

Anne Gervais (service d'hépato-gastro-entérologie, Hôpital Beaujon, Clichy et service de maladies infectieuses, Hôpital Bichat, Paris)

A Beaujon, pour les personnes co-infectées, nous pratiquons généralement une consultation mensuelle alternée entre l'infectiologue et l'hépatologue. Si le patient a un problème d'addiction, il faudra ajouter un suivi très étroit (tous les 15 jours) avec l'addictologue. Nous incitons également nos patients à conserver une relation avec un généraliste, car il est utile de pouvoir consulter un médecin près de chez soi.

L'instauration d'un traitement anti-VHC par bithérapie occasionne principalement deux problèmes :

- les troubles psychiatriques : chez nous, c'est la psychologue qui accompagne les patients mais peu importe, là où des psychiatres sont disponibles, nous les utilisons. L'important, au total, est de prendre en charge le patient ;
- les problèmes d'anomalies hématologiques que nous, infectiologues ou hépatologues, savons généralement gérer seuls. Mais cela implique une surveillance très étroite.

Quel est l'acteur à mettre au centre d'une prise en charge globale ? Et bien, pourquoi pas le téléphone ? Il faut que le patient ait une relation de confiance telle avec son médecin qu'il l'appelle quand il veut. Dans ces conditions, celui qui coordonne la prise en charge est à mon avis le médecin le plus proche du patient, et peu importe qu'il soit infectiologue, généraliste, hépatologue ou autre. Cette personne servira de relais avec les autres intervenants de la prise en charge et avec le patient.

Dans la salle : Marek Korzec (Actions Traitements, TRT-5, CHV)

Je suis enchanté d'entendre Anne Gervais parler du téléphone ; le téléphone est une grande ressource, le groupe de parole aussi et les psychiatres... J'aurais tendance à être excessif et extrêmement provocateur, mais quand le « co-infecté » va au 7^{ème} étage voir l'infectiologue qui le reçoit un quart d'heure, en téléphonant 5 minutes, en pianotant sur l'ordinateur 5 minutes, en remplissant son ordonnance pendant 5 minutes et qu'il doit ensuite rencontrer l'hépatologue qui se trouve à l'étage au-dessous, qui fait à peu près la même chose en manquant singulièrement de psychologie, d'implication, effectivement, ensuite, où va le « co-infecté » ? Chez le psychiatre.

Ne pourrait-on pas avoir tout cela au sein d'une même consultation grâce à un travail effectivement en réseau ? Il me semble que le travail en réseau consiste à offrir une gamme de soins intelligibles et une gamme de recours, impliquant les services de téléphonie sociale et les services d'auto support, au patient.

Elisabeth Avril (Centre Marmottan, Paris)

La consultation que nous avons mise en place à Marmottan en 1995 est une expérience originale dans la prise en charge des patients co-infectés en difficulté avec les drogues et l'alcool. Initialement créée pour des problèmes de médecine générale, elle s'est progressivement spécialisée dans la prise en charge des personnes VIH+. Parmi les 600 personnes que nous recevons par an, 70 % sont touchées par l'hépatite C et 25 % par le VIH ; certaines sont bien sûr co-infectées. Ces personnes n'ont souvent jamais été suivies, ou ont connu des difficultés pour venir aux rendez-vous, pour s'accommoder des relations qu'elles devaient entretenir... La consultation de Marmottan est sans rendez-vous, anonyme, gratuite, l'accueil est inconditionnel.

Nous recevons des toxicomanes actifs ou des anciens usagers ; nous n'avons pas de position de principe sur qui il faut

traiter ou non, en fonction de ses consommations. L'année dernière, nous suivions 20 personnes sous bithérapie anti-VHC. Nous n'avons pas vraiment de problème d'observance ou de compliance avec les personnes qui viennent au centre.

A Marmottan, la précarité est le problème majeur de la prise en charge. Commencer un traitement anti-VIH ou une bithérapie anti-VHC chez des personnes qui sont dans une situation sociale et/ou légale extrêmement difficile... Les moyens ne sont pas là. Bien que nous nous bagarriions à longueur d'année pour défendre nos actions, nous avons vraiment du mal à nous faire entendre.

Parfois, nous avons la chance de décrocher un hébergement dans une structure spécialisée ou une année en appartement thérapeutique. Mais, un an, c'est une durée généralement trop courte pour qu'une personne malade et en situation difficile se sorte d'affaire. Et dans les lieux spécialisés, il est fréquent que la personne, considérée comme « trop chiante », soit priée de partir au bout de 3 mois. Dans ces conditions, je ne vois pas comment nous pouvons décentement soigner ces personnes.

Dans la salle : Andrée Châtain (coordination aide à domicile, département de la Loire)

Je voulais rappeler qu'il existe une circulaire de 1996 octroyant à chaque département des services d'aide à domicile pour permettre l'accompagnement de personnes en appartement thérapeutique. Il faudrait se battre pour que ces dispositifs utiles perdurent. Donc n'hésitez pas à faire appel à ces services dans chaque département. De mon côté, j'essaie de former les aides à domicile à l'accompagnement de personnes suivant un traitement anti-VHC ou anti-VIH.

Denis Méchali (Hôpital Delafontaine, Saint Denis)

La formation des docteurs favorise le dogmatisme et rend peu disponible pour le travail pluri professionnel, médical mais aussi psycho-social, hospitalier, en lien avec les soignants de ville ou les associations. Donc, adopter une attitude d'ouverture et de respect demande un surcroît d'engagement, d'évolution personnelle de la part des professionnels de santé. Après, c'est une affaire d'outils, d'opportunités, qui vont aboutir à la mise en place d'un réseau cohérent...

Le réseau VIH à Saint Denis avait la particularité d'impliquer un groupe de militants très investis, tant au niveau du service hospitalier que je dirige depuis 14 ans maintenant, que des médecins généralistes, soignants de ville, et des centres de prise en charge des usagers de drogue. Ce réseau a été capable d'évoluer d'une problématique thématique – le VIH, l'hépatite C et la toxicomanie – vers une problématique plus large. Il s'est peu à peu amplifié et doté d'une maison de santé, sa participation communautaire s'est renforcée. En 1999, le réseau a malheureusement « explosé ». Il devait être financé par une dotation de type FAQS (aide à la qualité des soins en ville), mais on nous a reproché de ne pas avoir assez de généralistes et d'être, justement, trop

flous dans la définition des soins pris en charge. Cela a donné un important coup d'arrêt à notre initiative.

Une des réussites de ce réseau a été « l'appriboisement » de l'hépatologue local, qui avait très peur de mettre des ex-toxicomanes sous interféron. Grâce à l'aide de la psychologue du réseau, très investie, cette hépatologue a découvert que des ex-toxicomanes étaient certes souvent des gens en souffrance, mais aussi des personnes extraordinairement volontaires. Elle a aussi découvert qu'en travaillant ensemble, en regroupant toute la prise en charge VIH – hépatite C, soutien psychologique, soutien infirmier à l'observance – dans un même lieu (l'hôpital de jour de maladies infectieuses), nous avions les moyens de faire en sorte que les choses se passent bien, de l'acceptation de la biopsie hépatique au suivi au long cours des traitements anti-VHC et anti-VIH.

J'ajouterais concernant la prise en charge globale : à Delafontaine, pour une file active de 800 personnes, dont 60 % de migrants, nous n'avons pas d'assistante sociale depuis deux ans. J'ai beau m'époumoner au niveau de la Ddass, de l'hôpital, je me heurte aux classiques renvois de balles... Alors bien sûr, lorsqu'on est déterminé, les obstacles suscitent des « stratégies d'adaptation » (en l'occurrence, faire appel aux travailleurs sociaux associatifs ou de secteur), mais cela se fait évidemment au détriment d'autres actions et reste rageant, pénalisant, chronophage et parfois décourageant.

Marianne L'Hénaff (AIDES, TRT-5, CHV)

Je suis suivie par un médecin VIH et un hépatologue de ville, tous deux attachés aux hôpitaux. La coordination se fait un peu comme dans un réseau, et ça se passe, pour moi, bien mieux qu'à l'hôpital : pas de dossier perdu, pas de bilans multiples, les médecins communiquent régulièrement. Pour que cela soit possible, il faut effectivement que les généralistes soient formés et qu'on leur donne envie de se former et d'entrer dans ces réseaux...

Je voulais aussi défendre la place des associations dans une prise en charge globale et soucieuse de la personne. Il n'existe pas encore beaucoup de consultations d'observation pour l'hépatite C, mais nous, associations, proposons depuis longtemps des groupes d'auto support qui attirent beaucoup de monde... Les gens nous le disent après : « *Sans ce groupe, j'aurais peut-être eu beaucoup plus de mal à tenir jusqu'à la fin du traitement* ».

Dans la salle : Anne Velin, médecin généraliste, membre du réseau Paris Rive-gauche

Je suis heureuse de ce qui vient d'être dit, mais consternée de l'absence totale de la médecine libérale dans ce débat durant une période de crise de la santé en France. Nous sommes très peu à nous occuper de sida ou de toxicomanies, à avoir été ou à être encore attachés dans les hôpitaux, à travailler en partenariat avec des médecins hospitaliers. Parmi les médecins libéraux ayant une expérience de réseau, beaucoup ont vieilli et nous avons peu recruté ; nous sommes aujourd'hui face à une pénurie de médecins...

Nous sommes également un peu las de sentir la médecine hospitalière aussi loin de la médecine de ville.

Dominique Salmon

Je suis d'accord avec vous, Mme Velin. Je ne faisais pas du tout d'opposition entre l'hôpital et la médecine de ville dans mon intervention, au contraire. Toutefois, il y a eu un mouvement spontané à partir de 1996-97, lorsque les traitements anti-VIH sont devenus compliqués : les patients sont revenus à l'hôpital.

Dans la salle : Maxime Journiac (SIS, TRT-5, CHV)

L'implication des libéraux est en effet un énorme challenge, puisque l'hôpital s'épuise et puisqu'il n'y a plus de libéraux dans les réseaux qui acceptent de suivre des personnes atteintes de co-infection sans appliquer des tarifs prohibitifs. De nombreuses réflexions ont lieu en ce moment au sein du ministère concernant la réforme de l'Assurance maladie, hôpital 2007, la réforme des CISIH ; un comité national stratégique sur les hépatites, qui comprend un groupe de travail sur l'implication des médecins libéraux, vient également d'être mis en place. Pour faire avancer les choses, il faut se mêler des débats en cours. □



QUE FAIRE EN CAS D'ÉCHEC DU TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B OU C ?

Modérateurs :

Stéphanie Dominguez, Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)

Jacky Duboulez, Act Up-Paris, CHV

Quelles recommandations de prise en charge en cas d'échec ? Les stratégies de prise en charge (VHB et VHC)

Isabelle Rosa-Hézode, CHI (Créteil)

Malgré des progrès notables durant ces dernières années, les traitements des hépatites chroniques B et C demeurent d'efficacité limitée. Quelles sont les stratégies thérapeutiques pour les patients confrontés à l'échec des traitements dans un contexte aggravé par la co-infection par le VIH ?

Hépatite chronique C

Il est clairement établi chez les malades co-infectés par le VIH et le VHC n'ayant jamais été traités pour le VHC que :

- le traitement de référence de l'hépatite chronique C est l'association interféron pégylé (PEG-IFN)/ribavirine (RBV) ;
- avec ce traitement, le taux de guérison – i.e. de réponses virologiques prolongées (RVP) – est de 20 à 40 % selon les études (taux global, tous génotypes confondus), pour une durée de traitement de 48 semaines.

Le principal facteur influençant la RVP est le génotype viral : chez les patients dont les virus sont de génotype 2 ou 3, les taux de RVP peuvent aller de 40 à 60 %.

Le problème majeur du traitement de l'hépatite chronique C est sa toxicité : les effets indésirables sont en effet à l'origine d'un arrêt du traitement chez 30 % des malades.

Des précédentes considérations, nous pouvons déduire que plus de la moitié des malades co-infectés sont non répondeurs au traitement contre le VHC.

Hépatite chronique B

Dans le cas de l'hépatite chronique B, le traitement vise à prendre en charge la maladie hépatique et non à éradiquer le virus, puisque l'éradication complète du VHB est extrêmement rare.

Le traitement contre le VHB est beaucoup moins bien codifié que le traitement anti-VHC ; la stratégie dépend en grande partie du stade de l'infection à VIH du malade :

- si le malade présente une infection à VIH ne nécessitant

pas de traitement antirétroviral, et qu'il montre des lésions hépatiques modérées à sévères, on débutera un traitement à base d'adéfovir ;

- si le malade reçoit un traitement par HAART pour l'infection à VIH, l'existence d'une hépatite B sera prise en compte dans la détermination du traitement antirétroviral. Celui-ci comprendra de la lamivudine ou du ténofovir en première intention. Malheureusement, des résistances du VHB à la lamivudine peuvent survenir. En cas de non réponse au traitement contre le VHB, la maladie peut progresser jusqu'à la cirrhose.

Afin de proposer des solutions thérapeutiques aux patients en échec à la lamivudine, à l'adéfovir ou au ténofovir, nous devrons à l'avenir évaluer l'efficacité des molécules à notre disposition, notamment le PEG-IFN, qui a montré des résultats très positifs chez des personnes mono-infectées VHB (aucune donnée chez les co-infectés VIH/VHB n'est disponible). Les utilisations de la telbivudine et de l'emtricitabine dans l'hépatite chronique B sont probablement aussi à développer. Enfin, je pense qu'il faudra envisager demain le traitement de l'hépatite B chez les personnes co-infectées comme on le fait chez les mono-infectés, c'est-à-dire avec des traitements combinés ou alternés, comprenant interférons et analogues nucléosidiques.

Le traitement suspensif dans l'hépatite chronique C

Dans le cadre de l'hépatite C :

- Le traitement curatif a pour objectif d'aboutir à l'éradication du virus, ce qui va permettre d'arrêter la progression de

la maladie, de diminuer la fibrose, donc de prévenir la cirrhose et surtout d'améliorer la qualité de vie du malade, une fois guéri.

• En cas d'échec de ce traitement curatif, on peut envisager un traitement suspensif dont le but n'est pas d'éradiquer le virus mais de stabiliser la fibrose. En stabilisant cette fibrose, on espère prévenir la cirrhose, ses complications, et améliorer la survie des malades.

Chez les malades mono-infectés VHC et non répondeurs au traitement de référence, plusieurs éléments laissent penser que le PEG-IFN en monothérapie diminuerait la vitesse de progression de la fibrose et donc permettrait de ralentir l'évolution vers la cirrhose.

Par ailleurs, il semblerait que le PEG-IFN réduise également les risques de survenue de complications de la cirrhose, telles que la décompensation hépatique ou le cancer du foie. Ainsi, lors de la conférence de consensus de 2002⁽¹⁾, il a été recommandé de traiter par monothérapie de PEG-IFN tout malade infecté par le VHC ayant une fibrose sévère pouvant progresser vers la cirrhose (cette recommandation est hors des indications de l'AMM).

Qu'en est-il en cas de co-infection VHC/VIH ?

Tout d'abord, il est nécessaire d'évaluer la balance bénéfices/risques d'un traitement prolongé par PEG-IFN et de vérifier l'efficacité de ce traitement sur la fibrose. Ensuite, il convient de gérer les interactions médicamenteuses du PEG-IFN administré au long cours, avec les autres médicaments pris par le patient. Enfin, l'évaluation de l'impact de ce traitement sur la qualité de vie des malades est indispensable. Dans ce cadre, la dose et la durée de traitement optimales restent à définir.

Un protocole ANRS, FIBROSTOP, qui a débuté depuis un an, vise précisément à répondre à ces questions. FIBROSTOP s'adresse à des malades co-infectés VIH/VHC n'ayant pas répondu à un traitement par PEG-IFN/RBV d'une durée d'au moins 3 mois. Les malades inclus dans cette étude seront suivis pendant 2 ans et recevront :

- soit du PEG-IFN alpha2a ;
- soit aucun traitement contre le VHC.

L'efficacité du traitement par PEG-IFN sera évaluée en fonction de l'évolution de la fibrose (comparaison avant et après traitement dans les deux bras de patients). Il est prévu d'inclure 150 malades dans cette étude.

Facteurs de progression vers la cirrhose

Le VIH

La double infection par le VIH et le VHC accélère généralement la progression vers la cirrhose : ainsi, on estime qu'une personne co-infectée peut constituer une cirrhose en 6 à 17 ans, contre 15 à 30 ans chez les personnes uniquement atteintes par le VHC. Le risque relatif de développer une cirrhose est donc deux fois plus élevé en cas de co-infection ; le risque de présenter une insuffisance hépatique est également six fois plus important.

Une étude, dont les résultats ont été présentés à l'EASL 2004⁽²⁾, évaluait la progression de la fibrose en fonction de la charge virale VIH : lorsque la charge virale VIH est indétectable ou inférieure à 400 copies/mL, le taux de progression de fibrose des personnes co-infectées VIH/VHC est identique à celui des malades n'ayant que l'hépatite C. En somme, lorsque la réplication du VIH est bien contrôlée, la situation du patient est similaire à celle d'une personne uniquement atteinte d'hépatite chronique C. Ces résultats encourageants montrent que le contrôle de la réplication du VIH est indispensable afin de diminuer la progression de l'hépatite C.

Les consommations d'alcool, de tabac et autres

La consommation d'alcool est le principal facteur aggravant des maladies hépatiques. En plus d'accroître la fibrose, l'alcool augmente également la charge virale du virus. L'alcool est délétère à partir de 3 verres par jour chez l'homme, à partir de 2 verres par jour chez la femme. À partir de 15 cigarettes par jour, il semblerait que la consommation de tabac ait un rôle nocif sur l'évolution de l'hépatite C. Ces données, observées chez des personnes mono-infectées par le VHC, peuvent être étendues aux personnes co-infectées VIH/VHC.

D'après l'étude menée par une équipe de Créteil et portant sur les récepteurs aux cannabioïdes (CB1) présents dans le foie⁽³⁾, la consommation de cannabis activerait la vitesse de progression de la fibrose.

Restitons toutefois les choses : tandis que la toxicité de l'alcool sur le foie est clairement établie, celles du tabac et du cannabis n'en sont encore qu'à l'état d'hypothèses. La priorité pour les patients est donc de réduire ou de cesser la consommation d'alcool.

Que faire lorsque la cirrhose est constituée ?

En premier lieu, j'insisterai sur la nécessité d'un suivi conjoint du malade par un infectiologue, un hépatologue et probablement, un médecin généraliste, l'objectif étant d'avoir une surveillance semestrielle la plus stricte possible pour dépister le plus précocement possible toute complication de la cirrhose (cancer du foie, hypertension portale, insuffisance hépato-cellulaire).

Le dépistage du cancer du foie implique la réalisation d'une échographie du foie tous les 6 mois, couplée au dosage de l'alpha-foetoprotéine dans le sang. Des études en cours visent à évaluer la pertinence d'un dépistage plus fréquent, effectué tous les 3 mois.

Dépisté précocement, une tumeur de taille modérée (≤ 3 cm) peut parfois être traitée localement, par radiofréquences (une sonde placée directement dans la tumeur la détruit par effet thermique) ou alcoolisation (de l'alcool absolu, injecté par une aiguille piquée dans le nodule, détruit les cellules tumorales).

Il semblerait que ces deux techniques donnent les mêmes résultats en termes de survie et de récidive tumorale que la chirurgie ; cette dernière demeure cependant le traitement de référence du cancer du foie.

A noter : pour le VHB, le dépistage par échographie du cancer du foie s'effectue dès qu'il y a une hépatite chronique, puisque nous savons qu'un cancer du foie peut survenir en l'absence de cirrhose.

La principale manifestation clinique de l'hypertension portale est liée à l'apparition de varices oesophagiennes induisant un risque d'hémorragie interne. La prévention de la rupture de ces varices repose sur la prise « à vie » de bêtabloquants (propranolol, Avlocardyl). Lorsqu'un patient ne tolère pas le propranolol ou en cas d'échec de ce traitement, il est possible de proposer un traitement endoscopique qui consiste à ligaturer les varices en plusieurs séances et à les éradiquer progressivement.

Pour le dépistage des varices oesophagiennes, la réalisation d'une fibroscopie gastrique tous les 3 ans est recommandée ; pour le suivi de ces varices, une fibroscopie peut être effectuée tous les ans.

L'insuffisance hépato-cellulaire correspond au stade avancé de la cirrhose. Le tableau clinique comprend une baisse des facteurs de coagulation, un ictère, une ascite puis, à un stade encore plus avancé, une encéphalopathie, caractérisée dans un premier temps par une inversion du rythme veille-sommeil, qui peut conduire au coma hépatique. L'insuffisance hépato-cellulaire est le stade le plus grave de la maladie ; le risque d'infections ou d'hémorragies est particulièrement accru. L'unique solution thérapeutique est la transplantation hépatique.

Conclusion

Il est urgent de valider l'efficacité du traitement anti-fibrosant par PEG-IFN au long cours dans l'hépatite chronique C, chez les mono-infectés comme chez les co-infectés. A terme, le développement de nouvelles molécules, efficaces contre le VHC et le VHB, est absolument indispensable. En attendant, nous pouvons tenter de limiter les facteurs favorisant la progression vers la cirrhose. En cas de cirrhose constituée, les dépistages des complications sont primordiaux. Enfin, en cas de cirrhose compliquée sévère, la transplantation hépatique peut être envisagée. □

Notes

- (1) « Traitement de l'hépatite C », février 2002.
- (2) Abstract 91, Bräu N and others, 39th EASL (European Association for the Study of the Liver). April 14-18, 2004, Berlin.
- (3) Abstract 68, Hezode C and others, 39th EASL (European Association for the Study of the Liver). April 14-18, 2004, Berlin.

Les questions de l'auditoire

Ablation, embolisation ou alcoolisation ?

Un homme dans la salle : *Je suis ici en tant que malade. J'ai les 3 virus : VIH, VHC, VHB depuis 1986. Aujourd'hui, après un an de traitement, mon foie est passé de A3F4 à AoF4. Il y a un mois, j'ai fait une échographie et on a détecté un carcinome de 2 cm, facile d'accès. Pour traiter ce carcinome, plusieurs solutions s'offrent à moi : au départ on m'a parlé d'ablation, ensuite d'embolisation, puis d'alcoolisation. C'est très difficile d'avoir des informations à l'hôpital. Je voudrais savoir si toutes les méthodes de destruction des carcinomes sont éprouvées et connaître celle qui me convient. Je n'ai encore jamais vu d'hépatologue de toute ma vie ; je suis suivi par une virologue qui fait office d'hépatologue.*

I. Rosa-Hézode : *Pour l'instant, le traitement de référence demeure l'ablation, qui se passe en général très bien, surtout si la lésion est facile d'accès. L'embolisation n'est généralement pas réalisée en première intention. L'alcoolisation ou la radiofréquence sont des techniques en plein développement qui permettent la destruction locale de la lésion et sont indiquées pour des tumeurs dont la taille est inférieure à 3 cm. Des études chez des personnes mono-infectées (il n'y a pas de raison que ce soit différent pour les co-infectés) ont montré que l'alcoolisation donnait les mêmes résultats sur la destruction tumorale que la chirurgie. Il est également probable que la radiofréquence soit aussi efficace que la chirurgie sur des tumeurs localisées. Quand il s'agit de petites tumeurs faciles d'accès, bien limitées, je pense qu'un traitement local peut être envisagé.*

Quelles recommandations de prise en charge en cas d'échec ? La transplantation hépatique est-elle possible chez les patients co-infectés par le VIH et VHC

Daniel Vittecoq, Hôpital Paul Brousse (Villejuif)

« La transplantation hépatique est-elle possible chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC ? » Le choix de ce titre est volontairement provocateur. Il entend souligner le peu de recul dont nous disposons concernant les transplantations hépatiques des personnes co-infectées par le VIH et les virus des hépatites C ou B.

Situation de besoin

Les besoins en foies, et plus largement en viscères, pour transplantation sont en constante augmentation. En revanche, la mortalité par accident sur la voie publique – grande pourvoyeuse de viscères – est en constante diminution et les campagnes d'information sur le don ne semblent guère avoir d'impact positif.

Compte tenu des limites actuelles de la thérapeutique anti-VHC, l'inadéquation entre les besoins et la disponibilité des organes est une problématique croissante dans le cadre de l'hépatite C.

La transplantation hépatique chez les patients VIH +

La question de la transplantation hépatique chez les patients VIH+ n'est pas nouvelle. A l'hôpital Paul Brousse, de 1985 à 1987, des transplantations ont été effectuées chez des patients VIH+ présentant, non pas une hépatite C puisque le VHC n'était pas connu à l'époque, mais des cirrhoses alcooliques ou différentes maladies hépatiques. La proportion de décès en post-transplantation était importante. De cette expérience et de quelques autres, la conférence de consensus de 1993 devait déduire que :

- l'existence d'un sida est une contre-indication absolue à la transplantation hépatique ;
- la présence d'une sérologie VIH en l'absence de sida est une contre-indication relative à la transplantation hépatique à étudier au cas par cas.

Puis il y eût, de 1995 à 2000, l'expérience du King's College⁽¹⁾ : 5 transplantations de patients VIH+ furent réalisées, 3 décès furent observés. Le pronostic après transplantation demeurait sombre.

C'est à partir de 1998 que le Centre Hépato Biliaire et l'Unité des Maladies infectieuses de l'Hôpital Paul Brousse, sous l'impulsion du Pr Henri Bismuth, ont décidé de reprendre la réflexion générale sur la transplantation des personnes infectées par le VIH. Tous les points posant difficulté dans ce contexte ont été réévalués avec méthode et obstination :

impact du déficit immunitaire du candidat transplanté, de la réplication VIH, des interactions médicamenteuses, de la toxicité des antirétroviraux sur le greffon ou encore risque de rechute de l'hépatite C...

Entre décembre 1999 et novembre 2002, neuf patients ont été transplantés à Paul Brousse. Ces 9 transplantations ont permis une évaluation pragmatique, qui a abouti à l'élaboration du protocole THEVIC, soutenu par l'ANRS.

Les indications de la transplantation

Aujourd'hui, les indications de la transplantation sont :

- une cirrhose clinique décompensée : ascite décompensée, ou surtout infectée, encéphalopathie, hémorragies par rupture de varices oesophagiennes, hépatocarcinome. On ne transplante pas un patient présentant « seulement » une cirrhose histologique (A4/F4), car nous savons que ces patients peuvent être stabilisés pendant de nombreuses années, voire de façon définitive, grâce à une bonne hygiène de vie (arrêt de l'alcoolisation) et grâce, particulièrement, à un contrôle durable de la réplication du VIH ;
- une insuffisance hépatique se manifestant par une fonction hépatique très perturbée. Rappelons que celle-ci est surtout appréciée par le taux de prothrombine et de facteur V ou le dosage de l'albumine et non par le seul dosage des transaminases qui n'est pas un reflet de la fonction hépatique.

Entrent dans le protocole THEVIC, les patients :

- n'ayant pas d'antécédents d'infections opportunistes majeures ;
- dont la charge virale est indétectable (inférieure à 400 copies/mL) ;
- dont le taux de CD 4 est supérieur à 150/mm³. Auparavant, le seuil était fixé à 200.

Pour chaque patient candidat à la transplantation, il est effectué une évaluation très rigoureuse des ressources potentielles en antirétroviraux, afin de ne pas se retrouver, après la transplantation, dans une situation de sauvetage thérapeutique.

Les différents types de transplantations

Trois types de transplantations sont possibles :

- la transplantation à donneur cadavérique (essentiellement issu des accidents de la voie publique) ;
- la transplantation domino : on transplante le foie d'une personne souffrant d'amylose. L'amylose est une pathologie qui se caractérise par l'hyperproduction hépatique d'une substance amyloïde entraînant des complications viscérales, rénales et neurologiques. Quand le patient est à un stade très grave de la maladie, il faut effectuer une transplantation pour retirer le foie malade et en greffer un nouveau. Ce foie malade peut être utilisé pour une transplantation dans le cadre d'un programme approuvé par l'Etablissement Français des Greffes ;
- enfin, l'avenir de la transplantation hépatique – je précise bien hépatique car ce n'est pas possible pour la greffe cardiaque –, c'est la greffe à partir d'un donneur vivant. Une personne, le conjoint [depuis le récent vote de la Loi de Bioéthique, ndlr] ou un membre de la famille, peut donner la moitié de son foie, si les examens préalables confirment cette possibilité (absence de maladie sous jacente, taille, anatomie et fonction du foie acceptables). En effet, le foie est un organe qui se régénère très facilement et en l'espace de 2 ou 3 semaines, la fonction hépatique du donneur est complètement restituée. Attention toutefois, ce type de transplantation n'est pas dénué de risque de mortalité pour le donneur.

Le conditionnement de la transplantation correspond à un traitement par immunosupresseurs (tacrolimus, cyclosporine, en association avec des corticoïdes). Dans THEVIC, tous les patients reçoivent la même prévention des infections opportunistes (Bactrim, Triflucan, anti-CMV).

Le délai d'attente après l'inscription sur la liste nationale est très long – de 6 mois à 1 an en général – et fonction des groupes sanguins des patients. Cette période d'attente est particulièrement difficile à vivre.

A ce jour, nous avons pratiqué un total de 24 transplantations: 3 pour des hépatites B, les 21 autres pour des hépatites C, 1 intervention était une transplantation foie-rein. Sur ces 24 transplantations, 3 décès sont à déplorer.

Réflexion sur la transplantation hépatique des patients VIH+

Depuis que nous avons repris cette réflexion en 1998, nous avons acquis des éléments de réponse aux nombreuses questions que nous nous posons.

1) Existe-t-il un risque d'accélération de la maladie VIH sous immunosupresseurs ?

Aucun de nos patients transplantés – qui prenaient certes des prophylaxies – n'a développé d'infection opportuniste majeure. Une diminution du taux de CD4 est observée juste après l'intervention, mais la récupération est rapide. Avec le recul dont nous disposons actuellement, et qui demeure insuffisant je vous le concède, il n'y a pas d'aggravation du déficit immunitaire lié à la transplantation.

2) Existe-t-il un risque de récidive virale grave sur le greffon ?

Cette question, qui me paraissait la plus simple initialement, est peut-être celle qui me semble aujourd'hui la plus compliquée. Tout d'abord, rappelons qu'il existe une différence radicale entre l'hépatite B et l'hépatite C, car les traitements sont beaucoup plus actifs sur l'hépatite B, et que l'utilisation des immunoglobulines anti-hépatite B permet d'effectuer une immunothérapie passive en post-transplantation. Pour les 3 patients atteints d'hépatite B que nous avons transplantés - dont une transplantation foie/rein –, la situation était presque strictement identique à celle de sujets VIH négatifs. Pour l'hépatite C, le problème est différent : tous les patients que nous avons transplantés étaient infectés par des virus de mauvais génotypes et en échec de traitement antérieur par peg-interféron (PEG-IFN)/ribavirine (RBV).

Deux exemples

- Chez la première patiente que nous avons transplantée (décembre 99), la charge virale VHC (génotype 1) n'a subi aucune modification et est restée élevée après l'intervention. Au bout d'un an, un traitement PEG-IFN/RBV est introduit et entraîne une baisse de l'ARN VHC plasmatique. Les transaminases retrouvent un niveau satisfaisant. Aujourd'hui, cette patiente se porte bien.
- L'histoire d'un patient transplanté en 2001 est moins réjouissante : en post-transplantation, la baisse des transaminases est immédiate, mais la charge virale VHC (génotype 1) ne bouge pas. Une remontée des transaminases nous amène à reprendre tardivement une bithérapie anti-VHC. Ce patient décède 2 ans après la transplantation.

3) Les interactions entre immunosupresseurs et antiprotéases

La prise concomitante d'antiprotéases et d'immunosupresseurs augmente significativement la durée d'élimination des immunosupresseurs (métabolisme par le même cytochrome hépatique). Chez les personnes traitées par antiprotéases, des adaptations de la posologie des immunosupresseurs sont donc nécessaires.

Deux exemples

- Un patient sous Rétrovir (zidovudine), Videx (didanosine), Epivir (lamivudine) : il est équilibré avec 0,5 mg de tacrolimus par jour, ce qui correspond à la dose habituelle pour un sujet transplanté. Nous décidons d'introduire une antiprotéase, le Viracept (nelfinavir) : la posologie de tacrolimus sera ramenée à 0,5 mg par semaine.
- Un patient sous Zerit (stavudine), Epivir (lamivudine), Sustiva (efavirenz) : il est équilibré avec 4 mg par jour de tacrolimus. A la suite d'un échappement virologique, il change de traitement pour Zerit, Epivir, Kaletra (lopinavir/r). La posologie de tacrolimus devient 0,5 mg tous les 10 jours. Il connaît une aggravation de sa situation hépatique et décide de faire une pause thérapeutique ; la posologie de tacrolimus

revient à 3 mg/j. Lorsqu'on réintroduit le Kaletra, la posologie de tacrolimus repasse à 0,5 mg tous les 10 jours.

Cet exercice d'adaptation de la posologie d'immunosupresseur en fonction du traitement antirétroviral est un exercice qui demande de la discipline de la part du patient et une grande cohérence entre les équipes médicales.

En cas de mauvais ajustement, et de surdosage en tacrolimus, le risque est lié à la toxicité rénale du produit (insuffisance rénale). En cas de sous dosage, le risque majeur est d'observer un rejet de la greffe. La marge thérapeutique des immunosupresseurs est donc très étroite. La compliance et l'éducation du patient sont absolument nécessaires. Il convient également d'éviter l'association de médicaments qui vont accentuer la confusion.

4) L'accumulation des médicaments et leur toxicité

Les traitements par analogues nucléosidiques (antirétroviraux et RBV) conduisent à terme à une déplétion en ADN mitochondrial, qui peut se traduire au niveau hépatique par une stéatose microvésiculaire, une cholestase diffuse ou focale. Les combinaisons d'antirétroviraux vont donc jouer un rôle dans l'hépatotoxicité post-greffe.

La Viramune (névirapine) étant connue pour entraîner des réactions immuno-allergiques, son utilisation chez les transplantés suscite toujours un peu d'inquiétude. Mais la patiente la plus anciennement transplantée est sous Viramune, et supporte bien son traitement.

Les antiprotéases montrent une hépatotoxicité qui augmente avec la durée du traitement.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'interféron (IFN) spécifie que ce traitement est contre-indiqué chez les patients transplantés. Mais nous savons qu'il peut quand même être utilisé chez ces patients ; des études ont récemment montré le bénéfice de l'IFN en post-transplantation. Toutefois, des complications importantes peuvent survenir, notamment des ductopénies qui vont assombrir le pronostic du patient et mettre en jeu la survie du greffon.

5) Comment prévenir et prendre en compte les risques potentiels pour l'équipe soignante ?

La transplantation est un acte chirurgical qui dure de 12 à 16 heures et génère beaucoup de fatigue pour les soignants. Des risques d'accident existent.

Pour l'anecdote, les deux premières transplantations chez des patients VIH+ ont été réalisées par des chirurgiens ayant pris un traitement préventif, ce qui ne se fait plus aujourd'hui.

Les personnels, dûment informés, acceptent de prendre un risque ; en cas de besoin, un traitement préventif adapté au profil de résistances du patient est disponible au bloc opératoire.

6) Quel est le moment optimal pour un geste qui n'est pas encore optimal ?

Traiter « tôt » les patients dans un contexte de pénurie de greffons n'est pas chose facile ; traiter tard n'est clairement pas satisfaisant.

Le vrai problème réside peut-être dans les ressources thérapeutiques dont dispose le patient transplanté, souvent de génotype 1. En post-transplantation, il faudrait que celui-ci puisse encore avoir recours à des armes thérapeutiques efficaces contre le VHC.

Donc, les transplantations hépatiques sont-elles possibles chez les personnes co-infectées VIH/VHC ? Oui, mais cela demeure un geste excessivement lourd, qui ne peut être banalisé. Enfin, la sélection des meilleurs « candidats », face au manque de greffons, est à ce jour particulièrement difficile. □

Note

(1) A. Prachalias, Transplantation, 2001 ; 72 : 1684.

Les questions de l'auditoire

Maxime Journiac (Sida Info Service, TRT-5, CHV) : *On dit souvent que les co-infectés arrivent à la greffe à un stade trop tardif. Je sais que vous avez une consultation de bilan préimplantatoire... Quel message peut-on donner par rapport à cette consultation ? Peut-on y aller « en prévision » ?*

Daniel Vittecoq : *Je le recommanderais effectivement, si le patient présente une maladie hépatique avancée histologiquement mais surtout si la cirrhose est déjà diagnostiquée. Pour se faire, dans un premier temps, le patient doit prendre rendez-vous avec le Centre Hépatobiliaire. Ainsi, un dossier sera ouvert qui pourra servir de référence s'il s'avère qu'il n'y a pas d'indication à la transplantation. Cela permet de prendre ses repères, et d'être moins pris au dépourvu, d'avoir avancé dans la démarche quand une indication de greffe sera posée. Cette démarche n'est pas originale. Elle est celle de tout candidat à la transplantation.*



LA RECHERCHE ET LES POLITIQUES PUBLIQUES EN MATIÈRE DE CO-INFECTIONS : PROBLÉMATIQUES ET ENJEUX

Modérateurs :
Gilles Mignot, La Revue Prescrire
Emmanuel Trénado, AIDES, TRT-5

L'état de la recherche publique sur la co-infection

Michel Kazatchkine, directeur de l'ANRS (Paris)

Environ 10 % et 30 % des personnes infectées par le VIH en Europe occidentale sont respectivement touchées par le VHB et le VHC. A l'ère des multithérapies antirétrovirales, la morbidité et la mortalité liées à la co-infection VIH-hépatites virales augmentent paradoxalement, faisant des co-infections un des défis thérapeutiques majeurs des années à venir pour la recherche clinique.

L'ANRS est un groupement d'intérêt public (GIP) regroupant les ministères de la Santé, de la Recherche, des Affaires Étrangères, l'Inserm, le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), l'Institut Pasteur et l'Institut pour la Recherche et le Développement (IRD). L'ANRS finance et anime la recherche sur le sida dans toutes les disciplines : du biologique « dur » aux sciences sociales, en passant par la recherche opérationnelle dans les pays en développement. Depuis janvier 2000, dans le cadre du plan national de lutte contre l'hépatite C proposé par Bernard Kouchner, l'animation et le financement de la recherche clinique, thérapeutique et en santé publique dans le domaine de l'hépatite C relèvent également de l'ANRS.

En janvier 2004, l'ANRS a vu ses missions étendues à l'animation et au financement de la recherche sur toutes les hépatites virales.

Les projets actuellement financés par l'ANRS dans le champ des co-infections VIH/VHC/VHB concernent la recherche clinique, les sciences de l'homme et de la société et, à un moindre degré, la recherche dans les pays en développement. Pour l'instant, nous n'avons pas de recherche fondamentale. En 2003, nous avons consacré à ces recherches un budget de 1,3 millions Euros, soit près de 40 % du budget alloué à la recherche sur les hépatites cette même année.

Recherche clinique

Les services de recherche clinique sur les co-infections VIH-hépatites virales de l'ANRS comprennent :

- un groupe de travail multidisciplinaire (cliniciens, biologistes,

épidémiologistes), créé en 2002, en grande partie à l'initiative de Dominique Salmon, et animé par elle-même ;

- des essais thérapeutiques, promus dans le cadre de l'action coordonnée 5 (AC 5), ou menés sous l'égide de l'AC 24 ;
- des cohortes de patients.

Le groupe de travail a pour objectifs de déterminer des champs de recherche jugés prioritaires dans le domaine des co-infections pour les soumettre à l'ANRS, ainsi que de susciter des projets de recherche clinique et d'essais thérapeutiques, secondairement évalués par l'AC 5 ou l'AC 24.

En 2002, les champs de recherches jugés prioritaires étaient :

- des essais thérapeutiques chez les co-infectés VIH/VHC ayant pour objet la maladie VHC (améliorer la tolérance de la bithérapie peg-interféron (PEG-IFN)/ribavirine (RBV) ; déterminer les facteurs prédictifs de la réponse au traitement ; améliorer l'efficacité des traitements pour le génotype 1) ;
- des essais thérapeutiques contre le VHB (évaluer l'adéfovir, le ténofovir et le PEG-IFN ; améliorer l'efficacité de la vaccination VHB sous multithérapie antirétrovirale chez les mono-infectés VIH ; en tester le pouvoir immunogène chez les co-infectés) ;
- l'étude de la résistance du VHB aux antiviraux (sous l'égide de l'AC 11) ;
- la pharmacologie des antirétroviraux au cours de la cirrhose, chez les patients en insuffisance hépatique ;
- l'évaluation de la toxicité hépatique des antirétroviraux et ses facteurs prédictifs ;
- des études de cohorte de patients co-infectés VIH/VHC ou VIH/VHB ;
- la transplantation hépatique chez les co-infectés.

1) Les protocoles thérapeutiques

Je tiens à rappeler que la co-infection VIH/VHB ou VIH/VHC n'est pas un critère de non inclusion dans les protocoles de l'ANRS. Cependant, le traitement par lamivudine est un critère de non inclusion dans les essais d'interruptions thérapeutiques de traitement.

ANRS HC_01 – CORIST (mené sous l'égide de l'AC 5)

Etude pilote chez les patients co-infectés VIH/VHC de l'interaction RBV/d4T. Comparaison de la charge virale VIH à 3 mois de patients suivant un traitement interféron (IFN)/RBV et de patients ne prenant pas de traitement anti-VHC.

Investigateur principal : Dominique Salmon.

Etat d'avancement : essai terminé depuis février 2001. Cet essai a montré que la ribavirine ne modifie pas l'efficacité de la d4T. En outre, cet essai a permis de démontrer qu'il n'existe aucun impact à court terme de l'association IFN/RBV sur la charge virale du VIH.

Actuellement, 17 essais sont en cours d'inclusion ou de mise en place sous l'égide de l'AC 24, dont 6 chez les patients co-infectés.

ANRS HC_02 – RIBAVIC

Etude visant à évaluer l'activité thérapeutique du PEG-IFN versus celle de l'IFN, en association avec la RBV, chez des patients atteints d'une hépatite C non traitée et co-infectés par le VIH.

Investigateur principal : Christian Perronne.

Etat d'avancement : essai terminé (416 patients inclus sur 500). Les résultats, présentés lors de la dernière Conférence sur les Rétrovirus et les Infections Opportunistes (CROI 2004), montrent la supériorité en terme d'efficacité de la bithérapie PEG-IFN/RBV sur la bithérapie IFN/RBV. La tolérance des traitements était équivalente dans les deux bras.

ANRS HC_08 - THEVIC

Etude de la transplantation hépatique chez les patients co-infectés par les virus de l'hépatite C et le VIH.

Investigateur principal : Didier Samuel.

Etat d'avancement : inclusions en cours (11 patients inclus sur 15).

ANRS HC_09 - SECOIIA

Essai comparatif randomisé de l'addition d'interleukine-2 dans le traitement de l'hépatite C chronique chez des patients co-infectés VIH/VHC non répondeurs à une bithérapie PEG-IFN/RBV.

Investigateur principal : Laurence Weiss.

Etat d'avancement : inclusions en cours (26 patients inclus sur 150).

ANRS HC_12 – FIBROSTOP

Essai évaluant l'efficacité d'un traitement prolongé par PEG-IFN alpha 2a chez les patients co-infectés VIH/VHC, en échec d'un traitement par bithérapie sur une hépatite C chronique active.

Investigateur principal : Jean-Marc Chapplain.

Etat d'avancement : inclusions en cours (6 patients inclus / 150).

ANRS HC_11 – HEPIMUR

Essai de phase I multicentrique de tolérance en escalade de dose de murabutide (peptide utilisé en guise d'immunostimulant non spécifique pour induire des réponses immunitaires) associé au PEG-IFN et à la RBV chez des patients co-infectés VIH/VHC après échec d'un premier traitement par IFN et RBV. Investigateur principal : Xavier de la Tribonnière.

Etat d'avancement : aucun patient inclus. Essai en attente de murabutide.

2) Les cohortes de patients

Cohorte HC EP 10-RIBAVIC

Suivi à long terme de 500 patients inclus dans le protocole RIBAVIC.

Investigateur principal : Firouzé Bani-Sadr.

Objectifs principaux : évaluer le bénéfice clinique d'une bithérapie anti-VHC sur la morbidité et la mortalité liées à l'hépatite chronique C, la morbidité et la mortalité liées à l'infection VIH (informations sur le pronostic et les facteurs évolutifs de la co-infection).

HépaVIH

Collaboration intercohorte (Aquitaine, Copana, Manif 2000, Primo, Séroco-hémoco, VIH2) prospective multicentrique incluant des patients co-infectés VIH/VHC et suivis dans 4 centres cliniques (1200 patients).

Coordinateurs : François Dabis et Dominique Salmon.

Les objectifs d'HépaVIH sont de :

- préciser l'histoire naturelle de la co-infection VIH/VHC (morbidité, mortalité et déterminants) ;
- comprendre l'interaction entre les virus VIH et VHC et les traitements à court, moyen et long terme ;
- étudier l'évolution des hépatites sous traitement et la tolérance clinique et biologique des traitements sur un grand nombre de patients.

Cohorte VIH/VHB

Facteurs prédictifs de l'évolution fibrosante des hépatites B chroniques actives chez les patients co-infectés VIH/VHB. Investigateur principal : Karine Lacombe.

Dans cette cohorte, promue par l'Institut de médecine et d'épidémiologie africaine et qui inclut 360 patients, l'ANRS soutient une sous étude virologique sur l'« impact de la variabilité génétique du virus de l'hépatite B et de son évolution sur l'histoire naturelle de l'hépatite B et la réponse au traitement antiviral chez les patients co-infectés VIH/VHB », dirigée par Fabien Zoulim.

Sciences de l'homme et de la société

VESPA

Enquête sur les conditions de vie des personnes infectées par le VIH et co-infectées par le VIH et les virus des hépatites suivies à l'hôpital.

Etat d'avancement : inclusions terminées (3000 personnes dans 100 centres hospitaliers de France métropolitaine), résultats en cours d'analyse.

VESPA apportera des informations sur le recours aux soins, l'activité professionnelle, la vie affective et sociale, les problèmes liés à la parentalité et permettra de mieux comprendre l'évolution des situations sociales et la chronologie des ruptures de vie depuis l'annonce de la séropositivité.

COQUELICOT

Enquête à grande échelle sur les fréquences et les déterminants des pratiques à risque de transmission virale VIH et VHC chez les usagers de drogues en France

Etat d'avancement : début en septembre 2004.

L'enquête devrait inclure 1500 usagers de drogues (injection ou snif au moins une fois dans la vie dont la moitié ayant pratiqué l'injection dans les 6 derniers mois), à Bordeaux, Lille, Marseille, Paris et Strasbourg. Elle comportera plusieurs volets d'épidémiologie comportementale (profil socio-démographique, pratiques à risque, statuts sérologiques déclarés, accès aux soins et à la prévention, perception et connaissance sur les modes de transmission, la prévention et la prise en charge), de séro-épidémiologie (mesure de la prévalence du VIH, VHB et VHC et estimation de l'incidence du VIH et du VHC à partir d'un auto-prélèvement de sang au doigt sur buvard), et de socio-anthropologie (observations ethnographiques et entretiens auprès d'une quarantaine de personnes sur les déterminants psychosociaux de la prise de risque).

Recherche dans les pays en développement

Etude ANRS 1262 à Yaoundé (Cameroun) sur la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite C

Objectifs :

- déterminer la prévalence de l'infection à VHC et des différents génotypes du VHC chez les femmes enceintes VIH+ et VIH - ;
- mieux connaître la prévalence des co-infections VHC/VIH au sein de cette population ;
- déterminer le taux de transmission verticale du VHC. □

Les questions de l'auditoire

Quel budget pour 2005 ?

Emmanuel Trénado (AIDES, TRT-5) : *L'ANRS a depuis peu de nouvelles missions. Pensez-vous sincèrement pouvoir les mener à bien avec les moyens dont vous disposez ?*

Michel Kazatchkine : *En 2003, les subventions reçues par l'ANRS ont diminué ; des coupes budgétaires nous ont contraints à repousser le financement de projets de 2003 à 2004 et, pour rétablir l'équilibre, j'ai dû annuler un appel d'offres VIH en 2004.*

Comme il s'agit d'une nouvelle mission, nous avons tenté de préserver au maximum l'effort consacré aux hépatites. J'avais fait une demande d'augmentation de subventions de l'ordre de 2,5 millions Euros aux tutelles pour 2004 au titre des nouvelles missions ; nous avons reçu 1,2 million Euros, ce qui n'est pas si mal. Cependant, on m'a bien fait comprendre que cette subvention était ponctuelle. A l'heure actuelle, nous sommes donc en pleine discussion concernant le projet de loi de finances pour 2005 ; notre demande reste la même (2,5 millions Euros), mais je ne sais absolument pas ce que nous aurons.

La « quadrature du cercle »

Maxime Journiac (Sida Info Service, TRT-5, CHV) : *Nous nous étonnons de la lenteur de recrutement des essais ANRS dans les hépatites. Qu'est-ce qui se passe ?*

M. Kazatchkine : *J'ai envie de vous retourner la question car nous sommes tous dans le même bateau. Il me semble que la culture des essais thérapeutiques, très liée au traitement VIH, n'intègre pas à la même vitesse le monde des hépatites. Je ne sais pas dans quelle mesure les patients co-infectés ne donnent pas la priorité au VIH. Quelle est votre analyse ?*

Dominique Blanc (AIDES, TRT-5, CHV) : *Soit par nécessité, soit pour des raisons psychologiques, le VIH a longtemps été considéré comme la priorité. Lorsque des personnes se retrouvent à un stade de fibrose inquiétant, beaucoup d'entre elles ne parviennent pas à aborder le traitement anti-VHC de manière sereine et ont besoin d'accompagnement. Or, on sait bien que les personnes qui entrent dans les essais cliniques sont généralement ultra-motivées... J'ai l'impression que nous sommes face à une sorte de quadrature du cercle, entre les protocoles que l'on souhaite mettre en place, et la capacité des personnes à accepter un traitement, et donc à entrer dans un essai clinique...*

Les médicaments en cours de développement dans les hépatites chroniques C et B

Marc Bourlière, président de l'Action Coordonnée 24 « Essais thérapeutiques dans les hépatites virales B et C » de l'ANRS, Hôpital Saint-Joseph (Marseille)

Les limites des traitements actuels pour la prise en charge des hépatites chroniques B et C impliquent le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces et bien tolérées.

Hépatite B

Nous pouvons distinguer 3 grands axes de développement des molécules dans l'hépatite B :

- les analogues nucléosidiques (lamivudine) et nucléotidiques (fovirs), qui agissent sur la transcriptase inverse et l'ADN polymérase ;
- les immunomodulateurs, essentiellement représentés par l'interféron (IFN), qui agissent sur la pénétration du virus dans la cellule ;
- la vaccinothérapie, qui vise à empêcher la diffusion des virus de cellule en cellule.

Les futurs traitements de l'hépatite B reposent

- sur les molécules déjà commercialisées utilisées en association, l'objectif étant d'éviter la survenue des mutations de résistance fréquentes avec ces médicaments (associations d'analogues nucléosidiques et nucléotidiques entre eux ; association d'IFN et de ses analogues) ;
- sur de nouvelles molécules (nouveaux analogues nucléosidiques, nucléotidiques, premiers analogues guanosidiques, etc.).

Molécules en développement dans l'hépatite B

La telbivudine (LdT)

Comme la lamivudine (LAM), la telbivudine est un analogue nucléosidique de la transcriptase inverse.

Les résultats à 1 an d'une étude multicentrique incluant 104 patients atteints d'hépatite chronique B⁽²⁾ ont montré que la LdT entraîne une meilleure suppression virale que la LAM ; la LdT inhibe la réplication du VHB plus rapidement que la LAM. En revanche, en terme de séroconversion anti-HBe, la différence entre les bras LAM et LdT n'est pas significative.

Actuellement, la LdT est en dernière phase d'étude clinique. Si sa bonne tolérance se confirme, cette molécule pourrait rapidement intégrer l'arsenal thérapeutique anti-VHB.

L'entécavir

L'entécavir est un analogue nucléosidique qui devrait prochainement obtenir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne et être commercialisé en France.

Les résultats d'une étude de phase II randomisée, de 48 semaines, menée chez 181 patients résistants (87 %) ou

non répondeurs à la LAM, ont validé l'efficacité de l'entécavir dans ces situations⁽³⁾. Avec l'adéfovir et le ténofovir, l'entécavir peut donc être considéré comme une alternative thérapeutique supplémentaire pour les patients ayant des virus B résistants à la LAM.

Les analogues guanosidiques : LB 80380

Administrés pendant 14 jours dans le cadre d'une étude de phase I, ces médicaments ont entraîné une chute de la charge virale très impressionnante.

Avec la molécule LB 80380, au terme de 4 semaines de traitement (étude randomisée, en escalade de doses – 30 à 240 mg/j –, incluant 28 patients)⁽⁴⁾, il a été observé une diminution moyenne de la charge virale de 3 à 4 log, ce qui correspond à peu près aux résultats obtenus avec la LAM au bout... d'un an de traitement.

Si la tolérance de cette molécule s'avère satisfaisante, les patients disposeront avec le LB 80380 d'un médicament beaucoup plus puissant que les médicaments actuellement disponibles.

IDN-6556, inhibiteur de caspase

La découverte de l'efficacité de cette molécule dans l'hépatite B est fortuite. Cet inhibiteur d'apoptose a été initialement testé dans l'hépatite C, avant d'être évalué chez les patients atteints d'hépatite B.

Dans le cadre d'une étude préliminaire présentée au meeting de l'European Association for the Study of the Liver (EASL)⁽⁵⁾, l'IDN-6556 a induit chez 4 des 7 patients traités pendant 14 jours un arrêt complet de la réplication virale. Les inhibiteurs de caspase constituent une voie de recherche intéressante, mais il convient d'être prudent quant à leur futur développement : en effet, la sélectivité de leur action sur les cellules infectées n'est pas avérée. Si ces produits présentaient une action毒ique sur d'autres cellules que les cellules infectées par le virus (ce qui est plausible compte tenu de leur mécanisme d'action), leur développement serait compromis.

Hépatite C

Les futurs traitements de l'hépatite C seront probablement à utiliser en association avec les traitements déjà commercialisés. Ils risquent en effet de poser, comme les traitements existants, des problèmes relatifs à l'apparition de résistances virales.

Les molécules en développement appartiennent à quatre catégories :

- les molécules de la famille des interférons (IFN) ;
- Les molécules dites « ribavirine-like », analogues de la ribavirine (RBV) ;
- Les immunomodulateurs (hors IFN) ;
- Les inhibiteurs spécifiques.

Les nouveaux interférons

L'interféron alpha consensus (alfacon)

L'IFN alpha consensus est un mélange de plusieurs types d'IFN alpha qui possède une activité antivirale plus forte que les IFN alpha 2a ou alpha 2b utilisés seuls. Ce mélange est utilisé en administration quotidienne à doses fortes.

Dans le cadre d'une étude présentée en 2003 au meeting de l'*American Association for the study of Liver Diseases* (AASLD)⁽⁶⁾, menée chez des patients naïfs de traitement ou non répondeurs de génotype 1, cet IFN alpha consensus a montré une efficacité anti-VHC impressionnante. Deux schémas posologiques ont été évalués :

- posologie 1 : 18 µg/j d'IFN consensus pendant 4 semaines ; puis 9 µg/j d'IFN consensus pendant 8 semaines ; enfin 9 µg/j d'IFN consensus pendant 36 semaines, en association avec de la RBV à 1-1,2 g/j ;
- posologie 2 : 27 µg/j d'IFN consensus pendant 4 semaines ; puis 18 µg/j d'IFN consensus pendant 8 semaines ; enfin 18 µg/j pendant 36 semaines, en association avec de la RBV à 1-1,2 g/j.

A l'issue des 48 semaines de traitement, les patients étaient suivis pendant 24 semaines supplémentaires. Voici les résultats obtenus :

Taux de réponse virologique prolongée à (48+24) semaines	Patients naïfs de génotype 1	Patients non répondeurs (Génotype 1-4 : 93% Cirrhose : 29%)
Posologie 1	58 %	37 %
Posologie 2	64 %	43 %

Une équipe nord-américaine⁽⁷⁾ a évalué l'association de l'IFN consensus (15 µg/j) avec l'IFN gamma (Actimune) (50 µg x 3 par semaine) chez une dizaine de patients non répondeurs au traitement par bithérapie peg-interféron (PEG-IFN)/RBV. A la 8^{ème} semaine, 65 % des patients ont présenté une suppression virale complète. Des résultats très intéressants.

Un protocole ANRS évaluant l'association PEG-IFN/RBV/gammaIFN va démarrer dans les mois qui viennent.

L'interféron alpha 2b en fusion avec l'albumine (Albuféron)

L'Albuféron correspond à une molécule d'IFN alpha 2b en association avec une molécule d'albumine. Cette fusion augmente la durée d'action du produit (demi-vie : 142 heures), ce qui permet d'envisager une administration mensuelle ou tous les 15 jours.

Les résultats d'études de phase I/II incluant 91 patients

non répondeurs à la bithérapie IFN/RBV ou PEG-IFN/RBV (génotype 1 : 97 %), recevant des doses variables d'Albuféron, ont été présentés au meeting de l'EASL⁽⁸⁾. Une diminution de 0,5 log de la charge virale a été observée chez 55 % des patients traités par de faibles doses d'Albuféron (à partir de 120 µg en 1 injection ou 2 injections à J1 et J14), et une diminution de près d'1 log chez 79 % des patients traités par de plus fortes doses (de 400 à 600 µg en 1 injection ou 2 injections à J1 et J14). Pour l'instant, les données de tolérance concernant l'Albuféron semblent satisfaisantes.

Les molécules « ribavirine-like », analogues de la ribavirine : lévovirine, viramidine

L'objectif à l'origine du développement de ces « RBV-like » est de trouver, parmi les molécules structurellement proches de la RBV, des composés d'efficacité similaire à la RBV, mais n'ayant pas ses effets indésirables (anémie).

La viramidine

La viramidine est pour l'instant l'unique molécule « RBV-like » ayant fait l'objet d'études cliniques. Une étude contrôlée, randomisée, présentée au meeting de l'EASL⁽⁹⁾ incluait 180 patients stratifiés selon les génotypes, et répartis en 4 bras :

- 1^{er} groupe de patients (47 patients) : traitement par PEG-IFN alpha 2a (180 µg/sem) et viramidine à 400 mg x 2/j ;
- 2^{ème} bras (43 patients) : PEG-IFN alpha 2a (180 µg/sem) et viramidine à 600 mg x 2/j ;
- 3^{ème} bras (45 patients) : PEG-IFN alpha 2a (180 µg/sem) et viramidine à 800 mg x 2/j ;
- 4^{ème} bras (45 patients) : PEG-IFN alpha 2a et RBV à 1000-1200 mg/j.

La durée de traitement était fixée à 24 semaines pour les patients de génotype 2, 3, à 48 semaines pour les génotypes 1, 4, 5 et 6. A la 24^{ème} semaine de traitement, les bras viramidine montraient des taux de réponses virologiques (baisse de l'ARN d'au moins 2 log) identiques (83 %) au bras RBV. A la 12^{ème} semaine, la réponse virologique précoce est similaire dans les bras RBV et viramidine 600 mg x 2/j. A cette même dose de viramidine, aucune anémie inférieure à 10 g d'hémoglobine /dL n'a été observée.

Des études de phase III devraient prochainement être initiées afin de valider la viramidine – à la dose de 600 mg x 2/j – comme alternative à la RBV.

Un nouvel inhibiteur de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) : le VX497 ou merimepodib

L'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) est une enzyme essentielle à la prolifération des lymphocytes.

Le merimepodib a montré des résultats impressionnantes dans une étude randomisée versus placebo incluant un petit nombre de patients de génotype 1, non répondeurs à la bithérapie PEG-IFN/RBV⁽¹⁰⁾. Parmi les 7 patients traités par la triple association PEG-IFN/RBV/VX497 à doses fortes de 50 mg x 2/j

par voie orale, 6 présentaient une éradication complète de la réplication virale à la 24^{ème} semaine de traitement.

Les immunomodulateurs (hors IFNs)

Jusqu'à présent, une seule molécule de cette catégorie semble montrer des résultats corrects en termes d'efficacité et de tolérance : la thymosine alpha 1.

La thymosine alpha 1 a été évaluée dans le cadre d'une étude pilote préliminaire, incluant des patients non répondeurs à la bithérapie standard⁽¹¹⁾. Ainsi, 23 patients ont reçu pendant au moins 12 semaines une trithérapie comprenant du PEG-IFN alpha 2a 180 µg/sem, de la RBV 800 à 1000 mg/j et de la thymosine alpha 1 à 1,6 mg x 2/sem. A la 12^{ème} semaine, 60 % (14/23) de ces patients présentaient une réponse virologique précoce (baisse ≥ 2 log de la charge virale) et 47,8 % (11/23) avaient une négativation complète de leur charge virale.

Par ailleurs, la thymosine alpha 1 paraît bien tolérée aux doses testées.

Les inhibiteurs spécifiques

Ces inhibiteurs peuvent être classés en 4 groupes selon leur cible :

- les molécules qui vont agir sur le site ribosomal assurant la traduction de l'ARNm du virus en protéines virales ;
- les inhibiteurs de protéase (antiprotéases) ;
- les antihélicases⁽¹²⁾ ;
- les inhibiteurs de polymérase (antipolymérases).

ISIS 14803

ISIS 14803 inhibe la synthèse d'ARN et des protéines du VHC par un mécanisme antisens. Dans une étude de phase II⁽¹³⁾ menée chez des patients non répondeurs à l'IFN (génotype 1 : 95 %), une administration de 2 h par voie intraveineuse d'ISIS 14803 a conduit, au terme de 12 semaines, à une diminution relativement importante de la charge virale.

Cependant, cette molécule est responsable d'effets indésirables très pénibles (des fatigues prononcées chez plus de 80 % des patients, céphalées, fièvre, glomérulonéphrites, cryoglobulinémies, cytolyses sévères).

BILN 2061

Le BILN 2061 est la première antiprotéase anti-VHC ; elle est dirigée à la fois contre les régions NS3, NS4 et NS5 de la protéase. Cette molécule a été testée uniquement dans le cadre d'études comportant une administration de produit sur 48 h. Chez les patients de génotype 1, les résultats sont absolument impressionnantes : on observe en 24 h une chute de 2 log de la charge virale chez tous les patients, de 3 log chez plus de 75 % des patients, que ces derniers aient une fibrose minime, sévère ou une cirrhose.

En revanche, chez les patients de génotype 2 et 3, la réponse au traitement est beaucoup moins bonne : moins de la moitié de ces patients voient leur charge virale baisser de 2 log⁽¹⁴⁾.

L'obstacle au développement du BILN 2061 pourrait venir de sa toxicité : au cours des études de toxicologie, il a en effet été décelé des lésions cardiaques chez plusieurs singes

après 4 semaines de traitement par BILN 2061 à des doses supérieures ou égales à 500 mg/kg/j.

Toutefois, aucune anomalie cardiaque n'a été notée chez les patients ayant reçu le traitement pendant 2 jours à des doses de 0,7 à 14 mg/kg/j.

Des études précliniques sont actuellement en cours pour tenter d'évaluer les marges de sécurité d'utilisation du BILN 2061 ; après quelques hésitations, le développement de cette molécule pourrait reprendre.

Le NM283, une anti-polymérase

Le NM283 est une anti-polymérase qui a démontré une bonne activité anti-VHC sur les modèles d'étude in vitro, ainsi que chez les chimpanzés.

D'après les résultats des études toxicologiques, le NM283 aurait une tolérance correcte. Cette molécule dispose d'une bonne biodisponibilité par voie orale, elle pourrait donc aisément être administrée per os 1 fois par jour.

Le produit a été évalué dans le cadre d'une étude de phase I/II multicentrique, contrôlée, en double aveugle, chez 60 patients atteints d'hépatite C chronique ayant une charge virale ≥ 5 log, présentant des virus de génotype 1, naïfs ou non répondeurs (86 %). Ces patients ont reçu différentes doses de NM283 - 50, 100, 200, 400, 800 mg/j par voie orale - pendant 15 jours (12 patients par groupe).

Les résultats ont été présentés au meeting de l'EASL⁽¹⁵⁾ ; chez tous les patients ayant reçu des doses fortes comprises entre 400 et 800 mg/j, une diminution de 1 log de la charge virale est observée, avec des effets indésirables modérés à type de nausées (18 patients) ou de vomissements (3 patients sur 60), précoces et qui ne durent pas (ces effets s'estompent après les 2 premiers jours de traitement).

Inhibiteurs de caspase

Les caspases sont des protéines intracellulaires impliquées notamment dans les processus d'apoptose. L'IDN-6556 a été évalué dans le cadre d'une étude de phase I/II multicentrique, contrôlée en double aveugle, incluant 80 patients atteints d'hépatite C, naïfs (n = 14) ou non répondeurs à la bithérapie par IFN/RBV (n = 66).

Les résultats de cette étude montrent que l'IDN-6556, aux différentes doses, entraîne une amélioration des transaminases hépatiques mais n'a aucune efficacité antivirale.

Les inhibiteurs de caspase ne peuvent donc être considérés comme de nouveaux anti-VHC, mais pourraient peut-être s'avérer intéressants dans des situations particulières (cf. Hépatite B).

Nouveaux traitements anti-VHC : données in vitro

Les molécules présentées ci-dessous ont uniquement été testées in vitro, le plus souvent dans le système réplicon. Le réplicon est une unité de réplication formée par une molécule d'ADN pouvant se répliquer de façon autonome dans une cellule. La mise au point de ce modèle permet un screening rapide des molécules in vitro.

- Dans le réplicon, l'équipe de Christian Trépo a identifié des

dérivés de RBV paraissant actifs, ainsi que de nouveaux IFN alpha (IFN alpha GEA 007,1) démontrant une efficacité bien supérieure aux IFN alpha 2a et 2b⁽¹⁶⁾.

- Le BC 2125 et le BC 2329 sont des dérivés pyrimidiques et pyridiniques, inhibiteurs de la polymérase du VHC. Dans le réplicon, ils ont montré une excellente efficacité. Disposant d'une bonne biodisponibilité orale, ces molécules sont sur le point d'entrer en phase I⁽¹⁷⁾.
- Le VX950 est une 2^{ème} antiprotéase sur le point d'entrer en phase clinique. Dans le réplicon, le VX950 est aussi efficace que le BILN 2061 et beaucoup plus efficace que l'IFN. Lorsqu'on introduit ce produit dans le réplicon pendant 14 jours, on parvient à inhiber complètement la réPLICATION virale. En outre, à l'arrêt du traitement, il n'y a pas de reprise de la réPLICATION virale⁽¹⁸⁾.

Le problème de ces antiprotéases, que ce soit le BILN 2061 ou le VX950, est le risque de développement de résistances virales. Dès l'étape du réplicon, des zones de résistances à ces molécules ont été mises en évidence. Même s'il n'a pas été identifié de résistances croisées entre le BILN 2061 et le VX950 dans le réplicon, de rares mutations pourraient être communes aux 2 molécules⁽¹⁹⁾.

- Des ARN interférents semblent également efficaces *in vitro*⁽²⁰⁾. Les ARN interférents sont des fragments d'ARN de quelques paires de bases qui, en se fixant à l'ARNm de manière très spécifique, empêche leur traduction en protéines virales.
- Enfin, l'antiprotéase (anti-NS3) développée par Schering – la SCH 6 – a démontré son efficacité *in vitro* dans le réplicon. Elle est actuellement évaluée en phase I à Montpellier chez des patients de génotype 1 non répondeurs⁽²¹⁾.

Quoi de neuf en terme de vaccin thérapeutique dans l'hépatite C chronique ?

A l'EASL et à l'AASLD, une équipe a présenté des résultats obtenus chez 26 patients de génotype 1 avec des vaccins thérapeutiques dirigés contre la protéine E1 du VHC⁽²²⁾. Ces vaccins n'ont pas montré d'efficacité antivirale ; en revanche, ils ont permis une amélioration significative des lésions hépatiques.

Une voie intéressante pourrait consister en l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine E2 et dotés d'action antivirale. Selon les résultats obtenus par une équipe australienne, cette stratégie est efficace : ces anticorps monoclonaux diminuent et inhibent la réPLICATION virale chez plus de 50 % des patients⁽²³⁾. Cette stratégie thérapeutique pourrait se révéler particulièrement intéressante en cas de récidive virale C après transplantation hépatique.

En conclusion, la revue précédente démontre, si besoin était, que de nombreux espoirs existent pour le traitement des hépatites chroniques. Les molécules que je vous ai présentées ne seront cependant pas disponibles en pratique clinique avant un délai allant de 3 à 8 ans... Si tout se passe bien ! Car seul 1 % des molécules de phase I parviennent un jour en phase IV d'étude clinique. □

Notes

- (1) Tous les essais cliniques évoqués ont été menés chez des personnes mono-infectées par le VHB ou le VHC.
- (2) S. H. Han, EASL 2004, abstract 42.
- (3) R. G. Gish, EASL 2004, abstract 428.
- (4) M. F. Yuen, EASL 2004, abstract 450.
- (5) E. R. Schiff, EASL 2004, abstract 66.
- (6) S. Kaiser et al., AASLD 2003.
- (7) C. Leevy et al., Digestive Disease Week, May 15-20, 2004, New Orleans.
- (8) V. Balan, EASL 2004, abstract 456.
- (9) R. Gish, EASL 2004, abstract 475.
- (10) P. Marcellin et al., HEP DART 2003, December 14-18, 2003, Kauai, Hawaii.
- (11) J-L. Poo et al., Hepatology 2003 ; 38 : 322A.
- (12) L'hélicase est une enzyme présente dans le noyau de la cellule et qui intervient dans la réPLICATION.
- (13) S-C. Gordon et al., Hepatology 2003 ; 38 : 306A.
- (14) H. Hinrichsen et al., Hepatology 2002 ; 35 : 379A. Y. Benhamou et al., Hepatology 2002 ; 36 : 304A. H. Wedermeier et al., Hepatology 2003 ; 39 : 297A. M. Reiser et al., Hepatology 2003 ; 38 : 221A.
- (15) E. Godofsky, EASL 2004, abstract 96.
- (16) V. Escuret, EASL 2004, abstract 29.
- (17) S. Dagan, EASL 2004, abstract 63.
- (18) K. Lin, EASL 2004, abstract 30.
- (19) C. Lin, EASL 2004, abstract 59.
- (20) R. Prabhu et al., Hepatology 2003 ; 38 : 220A.
- (21) K. Abid et al., Hepatology 2003 ; 38 : 220A.
- (22) F. Nevens et al., Hepatology 2003 ; 38 : 1289-1296.
- (23) S. Dagan et al., Hepatology 2003 ; 38 : 302A.

Médicaments anti-VHC en phase clinique de développement

Compound	Description	Company	Status
Interferon alfa	Oral IFN alfa	Amarillo	Phase II
Multiferon	Purified multisubtype human IFN alfa	Viragen	Phase II
Omega interferon	IFN omega	BioMedicines	Phase II
Actimmune	IFN gamma	InterMune	Phase II
Albuferon	Fusion protein IFN alfa-albumin	Human Genome Sci.	Phase I
Peg-alfacon	Pegylated consensus IFN alfa	InterMune	Phase I
Transfersome containing IFN alfa	Transfersome containing IFN alfa	IDEA	Phase I
Viramidine	Ribavirin prodrug	Ribapharm	Phase II
Levovirin	L-isomer of ribavirin	Ribapharm/Roche	Phase I
Merimepodib (VX-497)	IMPDH inhibitor	Vertex	Phase II
ANA-245	Oral IFN-like molecule	Anadys	Phase I
Maxamine	Histamine immune modulator	Maxim	Phase II
Macrokine	Chloride matrix immune modulator	Dimethaid	Phase II
Zadaxin	Thymosin alfa immune modulator	SciClone	Phase III
ISIS-14803	Anti-IRES antisense oligobucleotide	Isis	Phase II
NM-283	Nucleosidic RdRp inhibitor	Idenix	Phase I/II
JTK-003	Nonnucleosidic RdRp inhibitor	Akros	Phase II
JTK-109	Nonnucleosidic RdRp inhibitor	Akros	Phase I
HCV-371	RdRp inhibitor	ViroPharma/Wyeth	Phase I
BILN-2061	Protease inhibitor	Boehringer-Ingelheim	Phase II
UT-231-B	iminosugar p7 inhibitor	United Therapeutics	Phase II
Civacir	Pooled HClg	Nabi	Phase III
HepeX-C (XTL-002)	Anti-HCV antibody	XTL	Phase II
HCV vaccine	Structural HCV protein vaccine	Chiron/CSL	Phase I
HCV E1 vaccine	Recombinant E1 protein vaccine	Innogenetics	Phase II
HCV vaccine	Vaccine with 5 T-cell epitope peptides	Intercell	Phase II

L'Agence Européenne du Médicament : quel rôle dans le développement et la pharmacovigilance des médicaments de la co-infection VIH-hépatites virales ?

Nathalie Morgensztein, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, European Medicines Agency

Cet exposé vise à présenter les initiatives prises par l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency, EMEA) pour inciter le développement des médicaments anti-VIH et anti-hépatites virales chez les patients co-infectés. Il rappelle également les mesures de pharmacovigilance développées par l'EMEA sur la question spécifique des co-infections. Deux aspects seront abordés sous l'angle de la tolérance et de l'efficacité :

- l'utilisation des antirétroviraux chez les patients co-infectés VIH-hépatites ;**
- l'utilisation des anti-hépatites dans cette même population.**

Utilisation des antirétroviraux chez les patients co-infectés VIH-hépatites

Plan d'action du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'EMEA

En novembre 2001, au sein du CSP, le groupe *ad hoc* d'experts de l'infection à VIH a débuté un travail sur la problématique de la co-infection.

En janvier 2002, le CSP a demandé à tous les laboratoires commercialisant des antirétroviraux de fournir des données pharmacocinétiques (utilisation chez les insuffisants hépatiques) et de tolérance (utilisation chez les co-infectés et chez les insuffisants hépatiques) concernant leurs produits.

En juillet 2002, le CSP disposait d'une première analyse des données fournies par les laboratoires.

A partir de cette analyse, le CSP a pu développer plusieurs approches visant à optimiser l'information des prescripteurs et des patients sur la co-infection, et à inciter le développement de médicaments anti-VIH et anti-hépatites chez les patients co-infectés.

- En mai 2003, il a été demandé aux laboratoires de proposer un programme d'études rétrospectives et prospectives sur la tolérance des antirétroviraux chez les patients co-infectés VIH-hépatites.

- En novembre 2003, le CSP a adopté une information concernant l'insuffisance hépatique et la co-infection devant figurer dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice des antirétroviraux. Cette information a été implantée dans l'ensemble des documents en janvier 2004.

Premier type d'action : information sur l'insuffisance hépatique et la co-infection dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice des antirétroviraux

L'analyse des données de tolérance fournies par les laboratoires comportait plusieurs limites :

- pour les données issues des essais cliniques : les patients co-infectés étant généralement exclus des essais cliniques, les données de tolérance dont disposait le CSP étaient donc très limitées. Finalement, les données fournies étaient majoritairement des données collectées *a posteriori* sur la base de l'histoire clinique du patient ;
- pour les données issues de la pharmacovigilance post-commercialisation : un écueil à l'analyse était l'imputabilité, difficile à établir en raison de l'existence de nombreux facteurs de confusion (médicaments co-administrés, pathologies sous-jacentes, etc.). Il était donc nécessaire de faire des « comparaisons historiques » (avec bi, trithérapie...).

Au terme de cette analyse, l'existence d'une toxicité accrue des antirétroviraux chez les patients co-infectés a été suggérée. Cependant, il a été difficile de déterminer une fenêtre à risque d'événements toxiques ; en effet, le délai de survenue de ces événements était, d'après les données fournies, de quelques jours à plusieurs années.

Information des prescripteurs

Voici l'information adoptée en novembre 2003 par le CSP et introduite dans l'ensemble des RCP des antirétroviraux : « La tolérance et l'efficacité de XXXXX n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des événements

indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé. »

Information des patients

Voici l'information placée dans la notice d'information destinée aux patients :

« Veuillez informer votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie.

Les patients ayant une hépatite chronique B ou C et traités par des médicaments antirétroviraux sont plus à risque de développer des effets indésirables hépatiques sévères potentiellement fatals, et peuvent par conséquent nécessiter des tests sanguins afin de contrôler leur fonction hépatique. »

Deuxième type d'action : un programme d'études rétrospectives et prospectives sur la tolérance des antirétroviraux

Le CSP a d'abord incité les laboratoires à coopérer entre eux. Cette coopération s'est formalisée en juillet 2003 dans l'*Oversight Committee for the Evaluation of Metabolic Complications of HAART*, qui regroupait initialement, autour de la problématique des lipodystrophies, des représentants de laboratoires, d'associations de patients, des membres de l'EMEA, et a évolué pour se centrer secondairement sur la co-infection.

Au sein de ce comité, un sous-groupe s'est formé – *The Hepatitis/ Liver Toxicity Working Group* –, et s'est aidé d'un panel d'experts.

Le comité a transmis au CSP un document exposant ses propositions. Ce rapport de synthèse vient juste d'être discuté au sein du CSP. Seules ses grandes lignes peuvent être évoquées à ce stade :

- la question de la définition : il existe une nécessité de définir l'hépatotoxicité et l'insuffisance hépatique dans le cadre des essais. De même, il convient de préciser les critères d'inclusion (inclure des patients co-infectés oui, mais à quel stade de la maladie hépatique ?) et de standardiser ces critères. En bref, il y a une nécessité de standardisation afin d'analyser les essais de manière plus globale ;
- les effets de l'utilisation des multithérapies hautement actives (HAART) chez les patients co-infectés : est-ce bénéfique ou délétère ? De par leur hépatotoxicité, les HAART ont été considérées comme présentant des effets potentiellement délétères sur la maladie hépatique des patients co-infectés. Cependant, cette notion tend à être remise en cause par les données récentes de la littérature qui suggèrent un effet bénéfique des HAART sur l'évolution de la maladie hépatique

et la survie des patients co-infectés. Des problèmes méthodologiques sont toutefois rencontrés dans l'analyse : on veut connaître la toxicité d'un antirétroviral mais les patients prennent des multithérapies. Quel est donc le comparateur le plus adapté ?

Troisième type d'action du CSP : modification des critères d'enregistrement des antirétroviraux

Une discussion au sein du CSP en novembre 2002 a abouti à la modification des critères d'enregistrement des antirétroviraux. Adoptées en septembre 2003, les recommandations révisées *Safety and efficacy in patients co-infected with hepatitis C and B should be studied* insistent sur le besoin de disposer de données d'efficacité et de tolérance chez les patients co-infectés.

Désormais, ces données étant explicitement souhaitées, il est recommandé d'inclure des personnes co-infectées dans les essais ou de faire des analyses de cohorte chez ces patients. Les modifications des critères d'enregistrement comprenaient également la précision de nécessaires analyses de pharmacocinétique et de tolérance chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique, ainsi que la nécessité de mener un programme détaillé d'études des interactions avec tous les médicaments pouvant être co-administrés.

Nous ne recueillons pas encore le fruit de cette modification des critères d'enregistrement. En effet, depuis septembre 2003, des antirétroviraux ont été enregistrés sur la base d'études dont le design avait été établi avant l'adoption des guidelines... L'impact de la révision des recommandations ne devrait donc intervenir que plus tardivement.

Rappelons cependant que les prévalences des co-infections VHB et VHC chez les patients VIH sont respectivement d'environ 10 % et de 30 % en Europe. Cela signifie que, dans des essais incluant une centaine de patients, le sous-groupe des co-infectés représentera une proportion très limitée ; les analyses seront difficiles. Ne pourront être détectées que des différences importantes en termes d'efficacité ou de tolérance.

Utilisation des anti-hépatites chez les patients co-infectés

Hépatite B

A ce jour, nous disposons de deux antiviraux indiqués dans le traitement de l'hépatite B, l'adéfovir et la lamivudine. Ces deux antiviraux ont été initialement développés dans le traitement de l'infection à VIH.

Alors que la lamivudine est indiquée dans les deux types d'infections (VIH et VHB), le développement de l'adéfovir en tant qu'anti-VIH, à la dose de 60 mg/j, a été arrêté en raison d'une néphrotoxicité rédhibitoire. Ce produit a ensuite été développé en tant qu'anti-VHB, à plus faible dose (10 mg/j). Le développement de l'adéfovir chez les patients co-infectés s'est fait plus tardivement que chez les mono-infectés VHB.

Une étude évaluant l'efficacité de l'adéfovir chez des patients co-infectés VIH/VHB a bien été menée, mais elle était de portée limitée (environ 30 patients). L'utilisation de l'adéfovir chez les patients co-infectés VHB/VIH peut exposer au risque de sélection de souches de VIH résistantes à l'adéfovir avec une résistance croisée éventuelle à d'autres antirétroviraux (notamment au ténofovir). Ceci est donc à surveiller.

Par ailleurs, le ténofovir est actuellement développé spécifiquement chez les patients co-infectés VIH/VHB, alors que son efficacité anti-VHB n'a pas été explorée chez les patients mono-infectés VHB. Ceci pose la question du niveau de démonstration considéré comme suffisant pour postuler de l'efficacité anti-hépatite du ténofovir chez le patient co-infecté.

Enfin, on peut noter que l'emtricitabine, récemment enregistré dans le traitement de l'infection à VIH, va être développé plus largement chez les mono-infectés VHB et les co-infectés.

En février 2004, il a été envisagé d'élaborer des critères d'enregistrement – qui n'existent pas pour l'instant – pour les anti-hépatites B. La problématique de la co-infection VIH/VHB devrait être abordée de façon particulière dans ces recommandations.

Hépatite C

La tolérance du traitement peg-interféron (PEG-IFN)/ribavirine (RBV) est un problème majeur de la prise en charge de l'hépatite chronique C. Chez les patients co-infectés VIH/VHC, cette question est encore plus cruciale.

Lors d'une discussion avec les associations de patients, il a été souligné que, contrairement à l'information sur les anti-VIH, l'information sur les anti-hépatites était dénuée de mise en garde sur la problématique de la co-infection. Il a donc été décidé de mentionner dans les RCP des anti-hépatites C le risque de toxicité accrue en cas d'utilisation de ces médicaments chez les patients co-infectés : « Les patients atteints d'hépatite chronique C, co-infectés par le VIH et recevant une thérapie anti-virale HAART, peuvent présenter un risque augmenté d'effets indésirables sévères (ex : acidose lactique, neuropathie périphérique, pancréatite, décompensation hépatique. Chez des patients VIH/VHC présentant une cirrhose, l'association de ribavirine plus (PEG) interféron à un traitement antirétroviral HAART doit être réalisée avec précaution. »

Il est nécessaire de proposer des recommandations pour la prise en charge des éventuels troubles psychiatriques liés au traitement par PEG-IFN/RBV. J'ignore si nous allons arriver à une prescription prophylactique d'anti-dépresseurs comme cela a été évoqué lors de la conférence de consensus nationale de février 2002, mais il faut un réel engagement des laboratoires dans la prise en charge du profil de tolérance des traitements.

Enfin, il convient de rappeler que l'efficacité des anti-hépatites a été validée sur la base de critères histologiques. Or, la prise en compte de ces critères dans la mise sous traitement

des patients est discutée. Ils ont d'ailleurs été retirés des critères d'indication de traitement suite à la conférence de consensus nationale de février 2002. En théorie, les patients pourraient être traités sur la base d'un génotype viral. Cependant une utilisation large de l'association RBV/PEG-IFN semble difficilement compatible avec son profil de tolérance. Ce sujet est en cours de discussion au niveau européen.

Conclusion

Les patients co-infectés doivent être inclus dans les essais d'antirétroviraux et d'anti-hépatites : tel est le message de l'Europe et de la France.

Il est nécessaire de prévoir une harmonisation des définitions pour une standardisation du recueil des données. Les problématiques VIH et hépatites sont liées ; cela doit être pris en compte pour mener des études d'interactions chez l'insuffisant hépatique, et pour évaluer l'efficacité et la tolérance des médicaments anti-VIH et des médicaments anti-hépatites chez le patient co-infecté et chez le patient insuffisant hépatique.

L'Europe peut inciter les industriels par la définition de critères d'enregistrement, par des avis scientifiques et la mise en exergue de problématiques qui émergent au cours de l'évaluation des médicaments. □

Les questions de l'auditoire

Monitoring plasmatique

Dominique Blanc (AIDES, TRT-5, CHV) : *Les agences envisagent-elles d'inscrire dans les critères d'enregistrement des médicaments la réalisation systématique de dosages pharmacologiques chez les personnes co-infectées ou ayant une fragilité particulière ?*

Nathalie Morgensztein : *C'est un sujet compliqué en pratique. On peut souligner, d'une part que les laboratoires sont généralement très réticents à l'idée de promouvoir le monitoring plasmatique ; d'autre part, les avis même des Etats européens ne sont pas harmonisés en la matière, compte tenu, probablement, des disparités en terme de pratique en routine de ces dosages. Cependant, les laboratoires sont incités par l'EMEA à faire le bilan des données recueillies chez les patients insuffisants hépatiques. Par ailleurs, pour certains médicaments sur lesquels nous disposons de données limitées ou non concluantes comme l'abacavir, nous avons promu le monitoring plasmatique en l'inscrivant dans le RCP.*

A cela s'ajoute une autre problématique : les paramètres pharmacocinétiques des antirétroviraux ont jusqu'à présent été principalement déterminés à partir de données issues de volontaires sains. Or, ces données ne sont pas toujours extrapolables aux patients infectés par le VIH. C'est pourquoi il est désormais demandé aux laboratoires de collecter des données cinétiques chez les patients infectés par le VIH en plus des volontaires sains. Ceci devrait permettre un meilleur suivi plasmatique des patients en pratique clinique.

Discours de William Dab, Directeur Général de la Santé

Mesdames et Messieurs,

Au nom de Philippe Douste-Blazy, Ministre de la Santé et de la Protection sociale, j'ai l'honneur de clore cette journée. Je suis très honoré de pouvoir saluer le travail conjoint de deux mouvements associatifs, le TRT-5 et le CHV. Vous alliez la démarche critique, la démarche médicale et la démarche scientifique.

La démarche critique n'est pas toujours facile à accepter ni pour les médecins, ni pour l'administration. Mais en l'espèce, ceci est rendu acceptable car nous savons qu'en exprimant les besoins des personnes malades, vous gardez un souci de rigueur qui rend le dialogue riche et stimulant.

Vous avez raison de vouloir faire réfléchir l'ensemble des partenaires sur les enjeux humains, médicaux et de santé publique que posent les personnes co-infectées.

Vous soulignez dans les documents préparatoires à cette journée les principaux problèmes qui font perdre des chances aux personnes co-infectées :

- retard au diagnostic faute d'un dépistage suffisamment organisé,
- prise en charge insuffisamment globale avec des difficultés d'articulation entre les aspects médicaux, sociaux, psychologiques,
- complexité de la prise en charge alliant des traitements médicamenteux complexes, des problèmes de suivi et d'accès à de la haute technologie,
- recherche insuffisante excluant des patients co-infectés des essais au risque de les discriminer, pour des raisons méthodologiques parfois difficiles à comprendre.

Je voudrais vous dire que la Direction Générale de la Santé (DGS) est également confrontée à ce type de difficultés dans d'autres pathologies comme les cancers, les maladies mentales ou systémiques. Vous illustrez donc l'ensemble des défis auxquels le système de soin et le système de santé publique doivent faire face aujourd'hui ; et ces défis sont liés au fait que nous avons un système qui a été pensé pour des interventions ponctuelles, alors que peu d'outils thérapeutiques étaient efficaces, au lendemain de la Libération. Ce modèle de pratiques n'a pas fondamentalement changé en dépit de l'évolution des pathologies et des outils thérapeutiques et c'est cela qui pose problème aujourd'hui. Les pathologies ont évolué, elles concernent des

pathologies chroniques évolutives souvent non guérissables avec un fort impact sur la qualité de vie des malades et de leur entourage. Mais en même temps, ont été développés de nombreux outils puissants, divers, complexes et coûteux pour le diagnostic, le pronostic, la thérapeutique. Bien sûr, un travail spécifique est justifié pour résoudre au mieux les problèmes des malades co-infectés, mais des progrès durables ne pourront être obtenus que par une évolution profonde et pérenne du fonctionnement du système de santé. Le projet de loi relatif à la politique de santé publique comporte des outils dont la mise en œuvre devrait permettre une meilleure adaptation des réponses aux besoins des patients :

- premier point : ce projet de loi⁽¹⁾ pose un principe fondamental qui n'est écrit nulle part dans le Code de la Santé Publique à l'heure actuelle : la politique de santé publique relève de la responsabilité de l'Etat et l'Etat doit en être le garant. Cela veut dire que nous pourrons organiser un fonctionnement entre les différents ministères concernés (interministériel), fonctionnement parfois difficile jusqu'à présent ;
- deuxième point : nous allons entrer dans une logique qui sera une logique de résultats et non plus seulement une logique de moyens. Cela veut dire que nous sistématiserons la définition d'indicateurs, d'objectifs et que nous les suivrons pour nous permettre d'apprécier les chemins qu'il nous reste à parcourir et aussi d'évaluer les progrès accomplis ;
- troisième point : nous voulons faire du programme l'outil de travail en santé publique. Depuis 1996, au niveau régional comme au niveau national, nous nous sommes approprié la méthode d'élaboration et de mise en œuvre des programmes comme outils de santé publique. Désormais, le programme va devenir la méthode de travail unique dans ce domaine ;
- quatrième point : nous avons conscience que concevoir une politique c'est bien, mais qu'en pratique, les grands enjeux sont dans sa mise en œuvre. Cette mise en œuvre doit se faire au plus près du terrain et nous avons choisi de faire de la région l'unité d'intervention en santé publique. La région ne sera pas seulement une unité de déclinaison d'instructions nationales, mais sera dotée d'une véritable capacité d'autonomie et d'initiative ;
- enfin, ce projet de loi organise les conditions d'un partenariat, car si l'Etat devient le garant de la santé publique, il ne doit pas en avoir le monopole ; il doit en être le chef d'orchestre, le coordinateur, le partenaire financier. Les professionnels de santé, leurs unions, l'assurance

maladie, ses unions, les collectivités locales, les associations sont les partenaires de toute politique de santé publique. Avec les groupements régionaux de santé publique, nous offrirons dans chaque région une maison de la santé publique, qui sera le guichet de financement unique des actions, mais aussi l'échelon d'organisation des actions de terrain.

Je suis prêt à engager avec vous, et en étroit partenariat avec nos collègues de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins (DHOS), une démarche de programmation sur la thématique dont vous avez parlé aujourd'hui, parce que je suis persuadé que cette démarche pourra aider à améliorer la situation, mais aussi qu'elle nous servira de modèle transposable à d'autres pathologies. Alors cela veut dire quoi ? Cela veut dire formaliser un certain nombre de modalités de travail, certaines qui existent, d'autres qui peuvent être développées. Organiser les connaissances et l'expertise, c'est le point de départ de toute action. J'ai installé récemment le comité stratégique du programme national des hépatites virales ; voilà un lieu important que nous voulons faire vivre activement. Des conférences de consensus sont également organisées, à titre d'exemple celle qui aura lieu en juin sur les stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes et les opiacés discutera de la place des traitements de substitution. De même, l'énorme travail du Pr Delfraissy et de son équipe tient compte de la problématique dont vous avez discuté aujourd'hui.

Organiser la prévention, c'est un de nos points faibles. Non pas que nous ne sachions pas quoi faire, mais il n'y a pas suffisamment de présence organisée sur le terrain. Il nous faut systématiser l'éducation sanitaire et l'éducation thérapeutique des patients, organiser le dépistage. Mais organiser le dépistage ne signifie pas seulement rendre des tests accessibles, c'est également organiser la démarche de qualité et de suivi chez les patients dont le test est positif. Je n'ai pas encore achevé d'examiner le dossier du Fibrotest, mais je trouve qu'on dispose d'un outil qui certes n'est pas encore complètement validé, mais dont on peut se poser la question de savoir s'il ne vaut pas mieux que le refus de la ponction biopsie hépatique (PBH). Toutefois, si nous nous engageons sur ce dossier, nous allons avoir un problème juridique de caractérisation d'un résultat donné par un logiciel. C'est une problématique extraordinairement moderne que nous aurons à affronter à de multiples reprises et pour de nombreuses pathologies dans les années qui viennent, et je suis décidé à examiner cette question en étroite relation avec l'AFSSAPS.

Relancer la vaccination contre l'hépatite B est une des actions à engager. La réunion de consensus de septembre

2003 devrait nous permettre de la mettre en oeuvre avec un bon niveau de confiance quant au niveau de sécurité de ce vaccin. Et j'aurai à présenter au ministre dans les jours qui viennent un programme de relance de cette vaccination⁽²⁾. En dépit du dévouement, de la compétence et de la mobilisation de la communauté médicale, je pense que nous restons faibles également en matière d'organisation de la prise en charge. Qu'est-ce que je veux dire par là ? Je pense qu'il y a un vrai manque aujourd'hui dans l'accompagnement personnalisé du parcours de soin des patients. Nous voyons bien qu'il faut articuler et coordonner l'intervention de nombreux professionnels de niveau de spécialisation divers : du médecin généraliste jusqu'à l'hépatologue, le psychiatre, l'addictologue, l'infectiologue... Il y a des outils institutionnels à articuler les uns avec les autres, des outils hospitaliers, des outils ambulatoires, et d'autres outils comme les appartements thérapeutiques. Bien entendu, la DHOS est active dans ce domaine mais force est de constater que trop souvent les patients sont un peu laissés à eux-mêmes face à un parcours de soin d'une grande complexité. Ce constat avait déjà été évoqué au cours de la mission d'orientation qui avait servi à préparer le plan cancer.

Ce plan cancer prévoit que d'ici 5 ans, après l'annonce du diagnostic de cancer, un suivi personnalisé des patients cancéreux sera organisé. Je pense que le problème dont vous avez parlé aujourd'hui est un deuxième très bon candidat pour nous permettre de mettre au point ce nouveau service susceptible, je pense, d'améliorer considérablement la qualité de vie et l'efficacité des traitements que nous pouvons proposer aux patients. Ceci devra impliquer une articulation soigneusement discutée avec les associations et également tenir compte d'un certain nombre de situations spéciales, je pense notamment aux malades incarcérés. Ceci doit se développer en articulation étroite avec la recherche clinique et fondamentale.

Enfin, et sur ce point je suis prêt à faire un effort de développement méthodologique rapidement, il nous faudrait définir des indicateurs de suivi et le système d'information nous permettant de les renseigner. Il y a des témoignages, ils sont précieux, mais nous n'avons pas suffisamment la vision populationnelle des problèmes à résoudre. Pour cela, nous avons besoin de capteurs d'information spécifiques de ce problème.

Un programme, c'est un effort d'explicitation, de coordination, d'évaluation, de concertation, pour permettre d'obtenir, grâce à une meilleure organisation, en concertation avec vous, les experts, les sociétés savantes, une meilleure performance des outils que nous avons à notre disposition. Voilà pourquoi je crois qu'en complément de

l'action générale de la lutte contre le sida que mène la DGS, une démarche de programmation appliquée au problème de la co-infection peut permettre d'améliorer la cohérence des services offerts aux malades et nous permettre de progresser de façon générale.

Vous êtes emblématiques des défis complexes que nous avons à affronter aujourd'hui face à de nouvelles situations pathologiques. Cela ne vous consolera pas que le Directeur Général de la Santé vous dise une chose pareille mais cela vous permettra peut-être d'être convaincus de ma détermination à ce que les réponses à ce genre de problème ne soient pas juste des réponses circonstancielles. C'est bien un mouvement structurel qu'il nous faut initier ; le fait d'avoir des associations aussi puissantes et aussi responsables comme partenaires nous incite à engager cette démarche expérimentale avec vous.

Au nom de Philippe Douste-Blazy, je voulais vous remercier de tous vos efforts, remercier tous ceux qui ont travaillé pour organiser cette journée et vous souhaiter une bonne soirée. □

Notes

(1) Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

(2) Compte tenu du changement de ministre depuis la réunion, la décision de relance n'est pas arbitrée actuellement.

Les questions de l'auditoire

« L'inventaire des besoins au niveau populationnel »

Une femme dans la salle, animatrice de prévention dans la rue : *Je pense que nous sommes plusieurs ici à être confrontés à des populations co-infectées SDF, étrangères, et sans accès aux soins. Nous en avons tous croisé des milliers ces dernières années. Outre le fait que c'est un vrai problème de trouver un toit pour la nuit, nous n'arrivons pas à orienter correctement ces gens vers un suivi médical. En plus, les problématiques se cumulent, ce qui mène à des situations impossibles : par exemple, un tiers des gens que nous voyons ont des pathologies « psychiques ». J'aurais aimé savoir si, pour des problèmes de ce genre, des collaborations plus étendues avec le SAMU social ou d'autres organismes pouvaient éventuellement être envisagées.*

William Dab : *Nous rencontrons cette difficulté de façon générale pour le VIH et j'ai demandé qu'un effort soit fait pour cibler les actions de lutte contre le VIH au sein de populations précaires et chez les populations migrantes. Il en est de même pour les populations co-infectées.*

Je ne veux pas être trop langue de bois, mais voyez, si on vous laisse seuls à résoudre ces situations au cas par cas, comme c'est le cas actuellement, sans en avoir la vision populationnelle, c'est-à-dire sans avoir une estimation précise des effectifs qui, au plan régional, méritent une telle prise en charge, vous perdez une énergie et un temps considérable à trouver et « bricoler » – ce n'est pas péjoratif dans mon esprit – des solutions pour chacun des cas. En programmant ces actions au niveau régional, je pense qu'on peut améliorer et mutualiser ces efforts et que ce qui est fait pour résoudre un cas peut aussi servir comme modèle de solution à d'autres cas. C'est cela une démarche de programmation. Évidemment, si on vous donnait beaucoup d'argent et de personnel, cela vous aiderait, mais faisons l'inventaire des besoins au niveau populationnel et là vous serez beaucoup plus à l'aise pour résoudre ce problème. Il nous faut pouvoir fonder nos demandes sur une espérance de résultats que nous serons en mesure de documenter.



CONCLUSION

Bruno Spire, AIDES, TRT-5

Être co-infecté, avoir des séropositivités multiples, signifie plus de consultations, plus de traitements et d'effets indésirables. Cela engendre encore plus d'angoisse et de stigmatisation. Virus multiples est synonyme de problématiques multiples.

La co-infection est l'exemple type des pathologies nécessitant une prise en charge globale, multidisciplinaire. Cette prise en charge implique bien sûr des infectiologues et des hépatologues, mais va bien au-delà : nous, patients, avons besoin de pharmacologues, pour ajuster les doses de nos traitements antirétroviraux et anti-hépatites, d'addictologues et de spécialistes de l'alcool, car nos histoires personnelles peuvent être marquées par des problèmes d'addiction. Nous avons besoin de psychiatres motivés et compétents, non pas pour nous contre-indiquer le traitement anti-VHC, mais pour nous aider à gérer les effets indésirables de l'interféron. Nous avons besoin d'une prise en charge sociale car, sans ressources ou sans hébergement, le soin est difficile, voire impossible.

Plus qu'une addition de compétences, plus, même, qu'un simple travail en réseau, c'est d'une véritable coordination des prises en charge dont nous avons besoin.

La co-infection met en exergue le besoin urgent d'éducation thérapeutique et de soutien des patients. L'éducation doit faciliter le dépistage, préparer au traitement, soutenir le patient au cours du traitement mais aussi après, durant la période anxiogène qui suit la fin du traitement.

Nous, patients, avons également besoin qu'un effort de recherche, conséquent et pérenne, soit mené dans le domaine des co-infections. Une recherche pragmatique visant à optimiser l'utilisation des molécules à notre disposition est indispensable. Le monitoring plasmatique, le choix du traitement antirétroviral, doivent nous permettre de mieux gérer les effets indésirables et la progression de la fibrose. Des protocoles doivent aider à mieux prendre en charge la dépression et les troubles associés. L'intérêt des facteurs hématopoïétiques, permettant de pallier la toxicité sanguine des traitements, doit être évalué.

Une recherche innovante, visant à la mise au point de nouveaux traitements anti-hépatites, plus efficaces et mieux tolérés, est, de la même façon, absolument nécessaire. Nous demandons aux firmes, dont le marché est la force motrice, de prendre en considération les besoins des personnes co-infectées comme ceux des personnes mono-infectées. Il serait en effet intolérable que les personnes co-infectées n'aient que les miettes des futures avancées. □

Coordonnées des intervenants

Elisabeth AVRIL

Bus méthadone – Médecins du Monde
62, rue Marcadet 75018 Paris
Tél : 01 44 92 15 15 - Fax : 01 44 92 99 99
bus.methadone@medecinsdumonde.net
Hôpital Marmottan
17-19, rue d'Armaillé 75017 Paris
Tél : 01 45 74 00 04 - Fax : 01 56 68 70 38
infos@hopital-marmottan.fr

Dominique BLANC

AIDES Délégation RAM
26/28, rue Jean de Bernardy 13001 Marseille
Tél : 04 91 14 05 25 – Fax : 04 91 14 05 16
therapeutique@aidesdrpac.org

Marc BOURLIERE

Service d'hépato-gastroentérologie
Fondation Hôpital Saint-Joseph
26 boulevard de Louvain 13285 Marseille Cedex 08
Tél : 04 91 80 69 18
mbourliere@hopital-saint-joseph.fr

Philippe CHOSSEGROS

Coordination Nationale des Réseaux de Santé
Centre Hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite Cedex
Tél : 06 09 78 68 38 - Fax : 04 78 86 57 19
p.chossegros@wanadoo.fr

Dominique COSTAGLIOLA

INSERM EMI 0214
56, boulevard Vincent Auriol BP 335
75625 Paris Cedex 13
Tél : 01 42 16 42 82 – Fax : 01 42 16 42 61
dominique.costagliola@ccde.chups.jussieu.fr

William DAB

Direction générale de la santé
8, avenue de Ségur 75007 Paris
Tél : 01 40 56 40 40 – Fax : 01 40 56 46 26
william.dab@sante.gouv.fr

Stéphanie DOMINGUEZ

Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital de la Salpêtrière
47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 PARIS Cedex 13
Tél : 01 42 16 01 03
stephanie.dominguez@psl.ap-hop-paris.fr

Anne GERVAIS

Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Bichat Claude-Bernard
46, rue Henri-Huchard 75018 Paris
Tél : 01 40 25 78 03 – Fax : 01 40 25 88 60
anne.gervais@bch.ap-hop-paris.fr

Maxime JOURNIAC

Sida Info Service
190, boulevard de Charonne 75020 Paris
Tél : 01 44 93 16 44 – Fax : 01 44 93 16 00
journiac@free.fr

Michel KAZATCHKINE

Agence Nationale de Recherches sur le Sida (ANRS)
101, rue de Tolbiac 75013 Paris
Tél : 01 53 94 60 23 – Fax : 01 53 94 60 01
michel.kazatchkine@anrs.fr

Jean-Philippe LANG

Secteur 11 – Centre Hospitalier Erstein
13, route de Krasst 67152 Erstein Cedex
Tél : 03 90 64 21 16 – Fax : 03 90 64 21 45
jphlang@ch-erstein.fr

Denis MECHALI

Service de maladies infectieuses et tropicales
Centre Hospitalier Général (hôpital Delafontaine)
2, rue Docteur Delafontaine 93200 Saint Denis
Tél : 01 42 35 61 83 - Fax : 01 42 35 62 37
hsd-smit@ch-sdenis.fr

Pascal MELIN

SOS HEPATITES Fédération
BP 88 – 52103 Saint Dizier Cedex
Tél : 03 25 06 12 12 - Fax : 03 25 06 99 54
pascal.melin@wanadoo.fr

Gilles MIGNOT

La Revue Prescrire
83, boulevard Voltaire 75558 Paris Cedex 11
Tél : 04 92 03 85 03
Mignotlrp@aol.com

Nathalie MORGENSZTEJN

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
143, boulevard Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex
Tél : 01 55 87 34 17 - Fax : 01 55 87 34 02
nathalie.morgensztein@afssaps.sante.fr

Christian PERRONNE

Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Raymond-Poincaré
104, boulevard Raymond-Poincaré 92380 Garches
Tél : 01 47 10 77 55 – c.perronne@rpc.ap-hop-paris.fr

Gilles PIALOUX

Service des maladies infectieuses et tropicales – Hôpital Tenon
4, rue de la Chine 75970 Paris Cedex 20
Tél : 01 56 01 74 17 – Fax : 01 56 01 74 18
gilles.pialoux@tnn.ap-hop-paris.fr

Stanislas POL

Service d'hépatologie – Hôpital Necker – Enfants malades
149, rue de Sèvres 75743 Paris Cedex 15
Tél : 01 44 49 44 37 – stanislas.pol@nck.ap-hop-paris.fr

Eugène RAYESS

Actions Traitements
190, boulevard de Charonne 75020 Paris
Tél : 01 43 67 66 00 – Fax : 01 43 67 37 00
redaction@actions-traitements.org

Isabelle ROSA-HEZODE

Service d'hépato-gastroentérologie et de médecine interne
Centre Hospitalier Intercommunal
40, avenue de Verdun 94010 Créteil
Tél : 01 45 17 54 80 – Fax : 01 45 17 54 76
isabelle.rosa@chcreteil.fr

Dominique SALMON

Hôpital Cochin – Service de médecine interne
27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75679 Paris Cedex 14
Tél : 01 58 41 23 00 – Fax : 01 43 26 88 92
dominique.salmon@cch.ap-hop-paris.fr

Bruno SPIRE

AIDES Délégation RAM
26/28, rue Jean de Bernardy 13001 Marseille
Tél : 04 91 14 05 25 – Fax : 04 91 14 05 16
spire@trt-5.org

Daniel VITTECOQ

Service des maladies infectieuses et tropicales
Hôpital Paul Brousse
12-14, avenue Paul Vaillant Couturier 94804 Villejuif Cedex
Tél : 01 45 59 38 70 – Fax : 01 45 59 36 16
daniel.vitoccoq@pbr.ap-hop-paris.fr

LE CHV
Collectif interassociatif Hépatites Virales

Actions Traitements

190, bd de Charonne 75020 Paris
Tél : 01 43 67 66 00 — Fax : 01 43 67 37 00
Marek Korzec

Act Up-Paris

BP 287, 75525 Paris cedex 11
Tél : 01 48 06 13 89 — Fax : 01 48 06 16 74
Jacky Duboulez / Stéphane Pasquay

AIDES

Tour Essor, 14 rue Scandicci 93508 Pantin cedex
Tél : 01 41 83 46 46 — Fax : 01 41 83 46 19
Cynthia Benkhoucha / Dominique Blanc / Gino Luigi Flora
Marianne L'Hénaff / Denis Olivier

Arcat

94-102, rue de Buzenval 75020 Paris
Tél : 01 44 93 29 29 — Fax : 01 44 93 29 30
Miguel De Melo

Association Française des Hémophiles

6, rue Alexandre Cabanel 75739 Paris cedex 15
Tél : 01 45 67 77 67 — Fax : 01 45 67 85 44
Céline Alvaro / Edmond-Luc Henry

Nova Dona

104, rue Didot 75014 Paris
Tél : 01 43 95 81 75 — Fax : 01 43 95 81 76
Christian Huchet

Sida Info Service / Hépatites Info Service

190, bd de Charonne 75020 Paris
Tél : 01 44 93 16 44 — Fax : 01 44 93 16 00
Maxime Journiac

Transhépate

6, rue de l'Aubrac 75012 Paris
Tél / Fax : 01 40 19 07 60
Jean Acciaro / Alain Marraud

Coordination :

Maxime Journiac
CHV, c/o Sida Info Service / Hépatites Info Service
190, bd de Charonne 75020 Paris
Tél : 01 44 93 16 44 — Fax : 01 44 93 16 00
journiac@free.fr

Vous pouvez écrire à chaque membre du TRT-5 à l'adresse suivante : nom@trt-5.org

Coordination :

Elise Bourgeois-Fisson / Corinne Taéron
TRT-5
Tour Essor, 14 rue Scandicci 93508 Pantin cedex
Tél : 01 41 83 46 11 — Fax : 01 41 83 46 19

Nous tenons à remercier pour leur soutien :

Véronique Collard, Gaëlle Krikorian, Spyros Hadjipetrou, la Direction Générale de la Santé, Sidaction, l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol Meyer Squibb, Glaxo-SmithKline, Merck Sharp & Dohme-Chibret, Produits Roche, Vertex.

LE TRT-5
Groupe interassociatif
Traitements & Recherche Thérapeutique

Actions Traitements

190, bd de Charonne 75020 Paris
Tél : 01 43 67 66 00 — Fax : 01 43 67 37 00
Marek Korzek / Eugène Rayess / Frank Rodenbourg

Act Up-Paris

BP 287, 75525 Paris cedex 11
Tél : 01 48 06 13 89 — Fax : 01 48 06 16 74
Hugues Fischer / Guy Molinier / Fabrice Pilorgé

AIDES

Tour Essor, 14 rue Scandicci 93508 Pantin cedex
Tél : 01 41 83 46 46 — Fax : 01 41 83 46 19
Dominique Blanc / Marianne L'Hénaff / Fabrice Métayer
Bruno Spire / Dominique Thierry / Emmanuel Trenado

Arcat

94-102, rue de Buzenval 75020 Paris
Tél : 01 44 93 29 29 — Fax : 01 44 93 29 30
Miguel-Ange Garzo / Corinne Taéron

Dessine Moi Un Mouton

35 rue de la Lune 75002 Paris
Tél : 01 40 28 01 01 — Fax : 01 40 28 01 10
Georges Point

Nova Dona

104, rue Didot 75014 Paris
Tél : 01 43 95 81 75 — Fax : 01 43 95 81 76
Christian Huchet

Sida Info Service

190 bd de Charonne 75020 Paris
Tél : 01 44 93 16 44 — Fax : 01 44 93 16 00
Maxime Journiac

SolEnSi

33 rue de la Villette 75019 Paris
Tél : 01 44 52 78 78 — Fax : 01 42 38 91 63
Françoise Thuret