

VIH & HÉPATITE B

Mauvais compagnonnage

Si l'hépatite B chronique reste, au niveau mondial, un problème de santé majeur, la mise à disposition depuis quelques années d'antiviraux efficaces sur les deux virus à la fois (VIH et VHB) a changé les perspectives pour les personnes atteintes par les deux infections. Mais tous les problèmes ne sont pas solutionnés pour autant chez toutes les personnes atteintes. Faisons une petite revue des évolutions les plus récentes.



L'hépatite B chronique, définie par la détection d'un antigène⁽¹⁾ de surface du virus (Ag HBs) pendant au moins six mois, comporte un risque élevé à long terme de cirrhose et de cancer du foie. Elle est fréquente dans les deux principaux groupes à risque de VIH sur le territoire français : les hommes et les femmes originaires d'Afrique subsaharienne, qui sont contaminés en général à la naissance ou pendant la petite enfance, et les gays/bisexuels masculins, dont la contamination est d'origine sexuelle.

Les personnes déjà contaminées par le VIH ont un risque nettement plus élevé de progresser vers l'hépatite B chronique au lieu de "guérir" spontanément, si elles sont en contact avec le virus (environ 23 % des cas au lieu de 7 % chez les séronégatifs). D'autres éléments différencient l'évolution de l'hé-

patite B chronique chez les séropositifs au VIH : une charge virale du VHB souvent plus élevée, des transaminases⁽²⁾ plus basses, et un risque de réactivation qui dépend vraisemblablement de la chute immunitaire (et peut être au moins partiellement renversé grâce au traitement antirétroviral).

Le phénomène le plus important est cependant la dégradation plus rapide de l'état du foie et, par voie de conséquence, un risque de mortalité par atteinte hépatique (cirrhose et cancer) très nettement plus élevé que celui des personnes mono-infectées par le VHB.

L'urgence du traitement

Comme dans les cas de mono-infections, mais avec un degré de nécessité plus clair encore, le traite-

ment de l'hépatite B chronique doit être envisagé avec des indications précises et larges à la fois.

L'objectif à long terme est évidemment de diminuer l'évolution de la fibrose hépatique et donc le risque de cirrhose et / ou de cancer du foie. Mais on se fixe aussi des objectifs à plus court terme, qui sont facilement identifiables et prédicteurs de l'évolution à long terme :

- 1) suppression de la réplication virale du VHB,
- 2) séroconversion antigène - anticorps HBe chez les personnes porteuses d'un virus VHB "sauvage", avec antigène e,
- 3) réduction de l'inflammation du tissu hépatique,
- 4) normalisation des transaminases.

Dans la plupart des cas, l'arrêt prolongé de la réplication virale conduit à stopper la progression de la fibrose, diminue le risque qu'elle évolue vers ses conséquences les plus graves, et normalise les transaminases. Idéalement, le traitement devrait mener également à la disparition de l'antigène HBs et à l'apparition de son anticorps. Mais cet objectif n'est que rarement atteint (sans doute moins encore en cas de co-infection) : très exceptionnellement en cas de traitement prolongé pendant plusieurs années par inhibiteurs nucléosidiques, un peu plus fréquemment en utilisant le peg-interféron, qui connaît actuellement un regain d'intérêt dans la prise en charge de l'hépatite B.

L'actualité de la co-infection, au niveau thérapeutique, suit inévitablement celle de l'infection à VIH elle-même. Les recommandations actuelles de traitement du VIH vont dans le sens d'un traitement plus précoce, bien que seule l'analyse de données rétrospectives (cohortes, non randomisées⁽³⁾) soutienne actuellement cette approche. Mais dans le cas de pathologies associées à l'infection à VIH (hépatite virale, atteinte cardio-vasculaire, atteinte rénale), l'intérêt d'un traitement précoce du VIH, sans attendre que les CD4 descendent en dessous de 500/mm³, n'est guère contesté.

Ces dernières années, on ne se posait plus guère de questions, dès lors qu'un traitement antirétroviral était indiqué. Le tenofovir (Viread®) avait obtenu son indication dans le traitement de l'hépatite B, où son efficacité est remarquable et très stable, pratiquement sans apparition de résistance virale, même après plusieurs années de traitement en monothérapie (ceci en cas de mono-infection VHB). Dans le traitement du VIH, c'est l'une des molécules les plus utilisées, principalement en association avec l'emtricitabine (Truvada®), autre molécule efficace contre le VHB. On utilisait donc cette combinaison

thérapeutique avec la quasi-assurance d'être efficace sur les deux virus à la fois.

Quand un traitement contre le VIH n'est pas encore indiqué, traiter l'hépatite B devient plus complexe, car il s'agit de trouver une solution qui soit efficace contre le VHB sans impacter l'effet d'un traitement contre le VIH administré par la suite. Le peg-interféron est une possibilité, les autres nucléosidiques ayant une indication dans l'hépatite B chronique (entécavir et telbivudine) étant soupçonnés de pouvoir induire des mutations de résistance au VIH, même si l'impact ultérieur de celles-ci sur le traitement du VIH reste inconnu (il est vraisemblable qu'il soit mineur, étant donné la diversité des molécules antirétrovirales maintenant disponibles).

Cependant, la question de la tolérance rénale du tenofovir peut être problématique. Elle nécessite un suivi régulier et quelquefois un ajustement des doses ou un arrêt du traitement. Les conséquences à long terme d'une altération de la fonction rénale sont encore mal connues. Les patients d'origine africaine, en particulier, sont davantage à risque d'hypertension artérielle et d'atteinte rénale liée au VIH, et rajouter un risque potentiel lié au tenofovir peut poser question dans cette population. On peut donc se trouver, dans certains cas, confronté à des situations difficiles, et cela d'autant plus qu'un traitement de plusieurs années par la lamivudine (pour l'infection à VIH) peut avoir induit une résistance du VHB à cette molécule. Les molécules de cette famille (lamivudine, emtricitabine, telbivudine) ont





vraisemblablement toute cette hypothèse à long terme de résistance virale du VHB apparaissant au bout de quelques années.

D'où l'intérêt renouvelé pour le peg-interféron, son efficacité, quoique modeste, étant maintenant mieux cernée et prédictible, dans une certaine mesure, grâce à des marqueurs biologiques dont l'intérêt se confirme.

On dispose de peu d'études d'efficacité contre le VHB et de tolérance pour les personnes co-infectées par les deux virus. Elles concernent essentiellement les inhibiteurs nucléosidiques et quasiment pas l'interféron.

Plusieurs présentations cette année à la CROI⁽⁴⁾ analysent les effets du tenofovir dans cette indication. Pour les patients porteurs d'un virus VHB avec un antigène HBe (virus "sauvage"), la perte de cet antigène est un bénéfice attendu du traitement. L'efficacité du tenofovir sur la perte de l'antigène HBe est voisine de ce que l'on observe chez les mono-infectés.

En France, on dispose d'une importante cohorte de 158 patients co-infectés, suivis dans trois hôpitaux parisiens et à Lyon. 101 d'entre eux étaient porteurs de l'antigène e et ont été suivis en cours de traitement par tenofovir grâce à un nouveau marqueur, l'index antigénique HBe. Ce marqueur apparaît comme un bon prédicteur de la perte de l'antigène e, meilleur que l'évolution sous traitement de la charge virale du VHB.

Un autre marqueur, la quantification de l'antigène de surface HBs, plus accessible, a déjà fait la preuve de son caractère prédictif de succès thérapeutique chez les personnes mono-infectées traitées par peg-interféron. Il permet de prévoir la séroconversion antigène - anticorps de surface, considérée

comme le but ultime du traitement, qui témoigne de la "guérison" de l'hépatite B chronique. L'intérêt d'un traitement par peg-interféron est sa durée limitée (48 semaines en principe) et la durabilité de l'efficacité, une fois obtenue.

Chez les co-infectés traités par tenofovir également, le taux d'antigène HBs, au début du traitement et au cours de celui-ci, est utile pour prédire la perte de l'antigène HBe dans les années suivantes, comme cela a été démontré dans le suivi de la même cohorte française. Chez ces 158 patients, une baisse progressive et lente de l'antigène HBs a été observée au cours des trois ans et demi du suivi. La disparition de l'antigène Hbs a été rare (5 cas), celle de l'antigène e plus fréquente (19 cas sur les 101 qui en étaient porteurs).

Une précédente étude de la même équipe avait laissé entrevoir une diminution du score de fibrose hépatique (Fibromètre[®]) chez les patients co-infectés ayant un score élevé de fibrose au départ (F3/F4) traités par tenofovir pendant une médiane⁽⁵⁾ de 29 mois.

Au total, on dispose maintenant de molécules efficaces dans la prise en charge de l'hépatite B chronique chez les co-infectés par les deux virus. Cependant les études cliniques restent trop rares, comme si cette population n'intéressait pas beaucoup les laboratoires. L'intérêt du tenofovir est important, mais dans certains cas, sa tolérance rénale risque d'être problématique, et il serait utile de disposer dès que possible de données sur d'autres stratégies thérapeutiques : peg-interféron en utilisant les nouveaux marqueurs d'efficacité virologique, entécavir associé à un traitement antirétroviral sans tenofovir, par exemple.

PAR ODILE VERGNOUX

medical@actions-traitements.org

GLOSSAIRE

(1) Antigène :

Substance d'origine biologique ou synthétique qui dans l'organisme provoque une réaction immunitaire et induit la production d'un anticorps spécifique.

(2) Transaminases :

Enzymes actives au niveau hépatique. Il en existe deux: ASAT et ALAT.

(3) Randomisé :

la randomisation est une méthode de répartition fondée sur le hasard, qui permet d'introduire un élément aléatoire dans une étude.

(4) CROI :

Conférence on Rétrovirus and Opportunistic Infections, congrès annuel scientifique américain sur le VIH et ses traitements.

(5) Médiane :

Valeur statistique qui reflète le milieu de toutes les valeurs recueillies (autant de valeurs se situent en dessous qu'en dessus de la médiane).