

1997-2002 : Hépatite C, traiter plus ou traiter mieux ?

Pour Hépatites Actualité, le Dr Anne Gervais souligne les avancées du texte de la conférence de consensus sur le traitement de l'hépatite C. Elle pointe aussi ce qui reste à faire. Une première analyse " à chaud ".

Il pouvait sembler insolite de réunir une conférence de consensus pour élaborer des recommandations thérapeutiques pour l'hépatite C puisqu'il n'existe qu'un seul type de traitement. Pourtant, sur presque toutes les questions abordées au cours des débats des séances publiques des 27 et 28 février derniers, les experts, à la tribune ou dans la salle, ont pu mettre en avant des arguments différents, voire contradictoires. Ils ont ainsi apporté la preuve, s'il en était besoin, que la cause était loin d'être entendue. On a par conséquent assisté à un véritable débat, et il faut s'en féliciter. C'est ainsi, par exemple, que les hépatologues ont pris position pour la ponction biopsie hépatique (PBH), alors que tous les autres praticiens y étaient plutôt opposés. Le jury a cependant réussi à dépasser cette controverse - et quelques autres - pour élaborer des recommandations qui traduisent des changements dans la prise en charge des malades infectés par le VHC. Malheureusement, ces recommandations ne permettent pas d'ouvrir des perspectives dans certaines situations encore dans l'impasse thérapeutique.

Un changement réel de mentalité

La participation des associations de malades, tant à la conférence de consensus qu'aux travaux du jury, relève, en 2002, de la normalité. En hépatologie aussi la " *démocratie sanitaire* " est en marche ! Il suffit pour s'en convaincre de souligner l'importance de la place que le jury a accordée aux motivations du malade et de son entourage pour la mise en oeuvre du traitement, intégrant la probabilité de réponse (surtout pour les patients infectés par les génotypes 2 et 3, meilleurs répondeurs). Jusqu'ici, seule la gravité des lésions hépatiques constituait un motif de traitement.

La notion d'éducation du patient, clairement exprimée dans les recommandations, constitue en soi une avancée. Élémentaire ? sans doute... Et pourtant, la formulation des recommandations qui avaient été faites lors de la première conférence de consensus en 1997 n'était pas aussi claire. C'est en réalité la conjonction de trois avancées majeures qui a permis d'aboutir. Il y a eu d'abord, et avant tout, les progrès réalisés dans le domaine du traitement : il n'y a donc pas de raison d'en limiter

l'accès et il est efficace. Efficace ne veut cependant pas dire optimal, et il faut rappeler que le traitement est souvent médiocrement toléré. Voilà deux raisons essentielles pour expliquer que la qualité du dialogue entre médecin et malade est primordiale, que ce soit pour mettre en œuvre le traitement ou le poursuivre. Autre progrès significatif, la prise de conscience des malades, des médecins et plus encore des médias de l'ampleur de l'infection par le VHC. La diffusion des résultats les plus récents incitent des " *candidats au traitement* " à en accepter les bénéfices... et les contraintes, un succès de la politique de dépistage et d'information.

Le troisième et dernier grand pas en avant est social. La loi sur les droits des malades adoptée définitivement le 19 février dernier fait du patient un partenaire dans le processus décisionnel qui doit aboutir à la mise en place d'un traitement qui le concerne au premier chef. Ce qui va sans dire va mieux en le disant.

Le progrès thérapeutique a permis d'élaborer des stratégies novatrices pour certains sous-groupes de malades. Il ne s'agit plus alors de soigner une " *maladie du foie* " en se débarrassant d'un virus mais, pour les malades ayant une hépatite minime et/ou ceux ayant une infection de génotype 2 ou 3, de traiter une infection virale. Cette stratégie implique un assouplissement des conditions de prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale, qui requiert à ce jour une PBH (ponction biopsie hépatique) et exclut les hépatites minimes des schémas de traitement. Or les nouvelles recommandations permettent à un patient atteint d'une infection à génotype 2 ou 3 ou d'une hépatite minime d'être traité sans PBH. A l'assurance maladie de suivre...

De nouvelles stratégies...

Quant aux malades ayant une fibrose extensive, la finalité du traitement est de stabiliser leur hépatopathie par un " *traitement d'entretien* ", avec un traitement prolongé par interféron.

Ces changements stratégiques, dans les cas les plus bénins (hépatites minimes) ou les plus graves (fibroses extensives), doivent être considérés avec prudence. Le seul traitement disponible est une association de molécules antivirales qui a entraîné jusqu'à 25 % d'arrêts (cohorte Ribaviric, ANRS), une association dont la morbidité - voire la mortalité par acidose lactique chez des malades co-infectés VIH-VHC - reste lourde. Les médecins devront prendre en compte les paramètres personnels de chaque malade avant de leur proposer ce traitement qui met en jeu leur qualité de vie. Ils devront, très clairement, apporter au malade qui désire être traité toute l'information nécessaire à une prise de décision partagée.

Le poids du traitement est d'ailleurs tel que le rapport bénéfice-risque n'est pas toujours évident, en particulier dans les maladies peu évoluées, celles dont on ne connaît pas l'histoire naturelle, c'est-à-dire le potentiel évolutif. N'est-ce pas finalement un constat d'échec - un échec dans l'identification des facteurs prédictifs d'évolution vers la cirrhose - que de traiter des maladies peu évoluées ? Et ne peut-on pas également parler d'échec lorsque l'on propose un traitement d'entretien, et non de guérison ?

La conférence de consensus consacre la bithérapie interféron pégylé-ribavirine comme traitement de référence. C'est l'aspect le plus pratique de ses recommandations. Les posologies sont celles qui ont été publiées dans la littérature. Et elle est bien maigre cette littérature ! Aucune étude de dose de l'interféron pégylé alpha-2b en association avec le ribavirine ne permet de préférer 1,5 µg/kg/semaine à 1 µg/kg/semaine, comme le souligne le texte du jury. Aucune publication ne permet de conclure que l'interféron pégylé est plus efficace que l'interféron " classique " chez les personnes infectées par le génotype 2 et 3, même si l'intérêt d'une seule injection hebdomadaire est évident. Puisque le jury émet deux recommandations de schémas thérapeutiques (car rien ne permet de préférer l'interféron alpha-2b de Schering-Plough à alpha-2a de Roche), il est incompréhensible qu'il n'ait pas laissé la possibilité d'un troisième schéma, parfaitement validé (interféron classique à 3 millions d'unités trois fois par semaine associé à la ribavirine), tout au moins pour les patients infectés par les génotypes 2 et 3.

Les débats lors de la conférence ont en tous les cas eu le mérite de mettre en lumière certaines lacunes ou imprécisions lors des essais thérapeutiques : absence d'étude de posologie " minimale efficace " des traitements, données incomplètes pour les analyses intermédiaires dans les publications et traitement anormalement prolongé pour les génotypes 2 et 3. On peut espérer que des essais cliniques actuels, conduits en France par l'ANRS de façon indépendante des laboratoires producteurs des molécules antivirales, sortiront, dans les prochaines années, des schémas thérapeutiques établis plus solidement.

... et de nouveaux schémas thérapeutiques

Il n'en reste pas moins vrai que les progrès enregistrés ne vont pas à la même vitesse pour tous les malades. Des questions demeurent en suspend. Il faut, par exemple, s'interroger sur les traitements à proposer aux non-répondeurs et aux " rechuteurs " à une bithérapie, parmi lesquels on compte, malheureusement, la majorité des patients infectés par un génotype 1 ou co-infectés par le VIH. On ne peut sûrement pas reprocher au jury de ne pas répondre là où la science médicale elle-même est dans l'impasse... ce qui n'a d'ailleurs rien d'étonnant, puisqu'il n'y a qu'un traitement et que, de plus, il

n'est pas exempt d'effets indésirables.

Le jury de la conférence de consensus s'oriente vers plus de traitement : il dit - et justifie - qu'il faut traiter les patients atteints d'hépatite minime ou de fibrose extensive, les patients sevrés ou non dans les cas de toxicomanie ou d'alcoolodépendance. Dans la balance " bénéfice-risque ", la nouvelle bithérapie permet d'accroître le bénéfice.

Le rapport bénéfice-risque en question

On peut comprendre la position du jury : plus de traitement d'accord, mais pas de faux espoirs, car les risques sont toujours présents, peut-être même accrus chez les patients co-infectés, et il demeure des sous-groupes de malades (génotypes 1, 4, 5 et 6) pour lesquels le bénéfice reste infime. Attention aussi au " plus " en attendant le " mieux " ! Les nouvelles molécules qui feront définitivement basculer le virus de l'hépatite C dans le domaine de l'infectiologie se feront encore attendre. Le temps où le virus sera éradiqué et où les lésions hépatiques ne pourront même pas se constituer est à venir. En effet, pour ne traiter que les malades risquant une maladie grave, il faudra comprendre et maîtriser les mécanismes évolutifs de l'hépatite C, et ce n'est (peut-être) pas pour demain. On est cependant en droit d'espérer que, dans cinq ans, se tiennent une nouvelle conférence de consensus, preuve évidente que les problèmes d'aujourd'hui auront trouvé (au moins) des débuts de solution et que surtout les traitements auront progressé. Pourquoi ne pas envisager une alternative aux " a " et " b " de l'interféron alpha-2 associé à la ribavirine ?

Dr Anne Gervais,
hépatologue et infectiologue
(Assistance Publique-Hôpitaux de Paris).

le Journal de la Démocratie sanitaire n° 144-145 © avril/mai 2002