



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

Modérateurs :
Stéphanie Dominguez, Hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris)
Jacky Dubouclez, 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 devons 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 répllication 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 répllication 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 cannabinoïdes (CB1) présents dans le foie⁽³⁾, la consommation de cannabis activerait la vitesse de progression de la fibrose.

Resituons 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 récurrence 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 œsophagiennes induisant un risque d'hémorragie interne. La prévention de la rupture de ces varices repose sur la prise « à vie » de bêta-bloquants (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 œsophagiennes, 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.