

Première conférence de consensus européenne

Les recommandations en cas de coïnfection

En matière d'hépatites, l'événement de l'année sera certainement la conférence de consensus européenne sur le traitement des hépatites B et C chroniques chez les patients coïnfectés par le VIH, à la condition toutefois qu'elle apporte quelque chose aux malades. Pour le comprendre, tentons de suivre la démarche des congressistes réunis à Paris les 1er et 2 mars derniers.

Dans le droit, le code de déontologie médicale fixe les règles de la pratique médicale. Ce droit prévoit notamment que tout médecin est libre de ses décisions quant à l'art et la manière de soigner au mieux son patient mais qu'il est tout de même censé respecter les bonnes pratiques surtout s'il ne veut pas s'exposer à d'éventuelles poursuites au cas où son malade en viendrait à lui reprocher les conséquences de ses actes. Mais comment sont créées les recommandations qui constituent ces bonnes pratiques ? Il existe divers procédés. Le plus réglementaire est certainement celui qui consiste, pour un organisme public dont c'est la mission, à édicter des règles. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) est, en France, le rédacteur de ce type de recommandations. Elles sont émises par un groupe de travail interne réuni sur une problématique précise à partir de l'analyse de la littérature et des preuves expérimentales. La deuxième solution est celle qui a été adoptée dans le cas du sida en France. L'autorité publique désigne un groupe d'experts chargé d'établir des recommandations. Cette solution a l'avantage d'être souple, donc de s'adapter à des cas dans lesquels les connaissances évoluent rapidement. Mais elle ne peut pas prétendre faire autant autorité puisqu'il s'agit d'un avis donné par un groupe limité. En revanche, c'est peut-être la solution qui sera la plus à même de favoriser l'audace et l'innovation.

Une conférence de consensus

Le troisième cas ne souffre pas de limites de territorialité : c'est la conférence de consensus. A l'initiative du corps médical et de ses sociétés savantes, elle édicte des règles dans le temps limité d'une conférence. Pour ce faire, un jury pluridisciplinaire est composé de manière à émettre un avis reconnu par tous. Un certain nombre d'experts lui soumettent l'état des connaissances sur le sujet à traiter et ce, devant tous les participants qui s'inscrivent. Il y a questionnement, discussion et débat sur les thèmes abordés par les experts. Ensuite le jury s'isole pour rédiger des recommandations en tentant de dégager ce qui fait consensus entre tous. Cela donne la limite du procédé. Le consensus peut facilement devenir un plus petit dénominateur commun qui risque d'afficher faiblesse et frilosité sur des questions qui demanderaient du courage et de l'affirmation. Mais c'est aussi le procédé qui permet l'expression la plus large, des spécialistes aux personnes de terrain, ce qui garantit une certaine autorité à ces recommandations. Mais le procédé souffre aussi de la lourdeur de l'organisation et du coût qui sont nécessaires à son bon déroulement. C'est néanmoins à cet exercice que se sont livrés les participants à cette première conférence européenne de consensus sur la coïnfection VIH et hépatites B et C.

L'hépatite B

Le VHB, virus hépatique B, qui appartient à la famille des Hepadnaviridae est un Hepadnavirus. Son hôte naturel est l'espèce humaine. Il comporte sept génotypes connus appelés A, B, C, D, E, F et G. Ils se répartissent de manière très disparate sur l'ensemble de la planète.

Le virus de l'hépatite B est constitué d'une enveloppe renfermant une capsid qui abrite son patrimoine génétique sous forme d'un brin d'ADN. Celui-ci est aussi accompagné de protéines dont la DNA-polymérase. Lorsqu'il infecte une cellule, la capsid du VHB transporte l'ADN jusqu'au noyau où il va se reconstituer en un génome actif appelé cccDNA aux côtés des chromosomes cellulaires. Dès lors, la machinerie de la cellule va recopier cet ADN en ARN comme elle le fait pour ses propres fonctions. L'ARN ainsi produit va permettre de fabriquer de nouvelles capsides à l'intérieur desquelles la DNA-polymérase achèvera la tâche en produisant un ADN par copie de l'ARN, formant ainsi un virus complet.

Des trois virus étudiés ici, le VHB est celui qui se transmet le plus facilement. On estime qu'environ le tiers de la population mondiale a été en contact avec lui et 5 % ont une hépatite chronique. Il se transmet par voie sanguine, notamment par les usagers de drogue par voie intraveineuse mais aussi par des soins médicaux pratiqués sans les précautions nécessaires. L'autre voie de transmission usuelle du VHB est la voie sexuelle. Il est donc considéré comme une infection sexuellement transmissible. Cela explique que les porteurs du VIH soient fréquemment coïnfectés. Par ailleurs, on a vu récemment émerger l'existence d'une incidence plus forte chez les homosexuels masculins en Europe occidentale qui constituent aujourd'hui le groupe le plus atteint. Enfin, la transmission se fait aussi de la mère à l'enfant.

Les défenses immunitaires que la personne conta-minée développe contre le VHB vont essentiellement détruire les cellules du foie infectées. Chez une partie des malades, cela suffit à contrôler, voire à arrêter l'infection. Dans le cas contraire, le foie se détériore sous l'effet de trop nombreuses cicatrises. C'est la fibrose qui, poussée à l'extrême, devient une cirrhose puis peut évoluer en un cancer du foie. Mais les coïnfectés présentent un risque supplémentaire du fait de la faiblesse de leur immunité. De ce fait, ils risquent de développer plus souvent une infection chronique qui aboutit aussi plus rapidement à une cirrhose. A ce stade, les coïnfectés ont un pronostic vital plus sûrement et plus rapidement engagé. Enfin, les personnes qui ont eu un jour une hépatite B résolue sans intervention médicale pourraient présenter, lorsqu'elles sont contaminées par le VIH, un risque jusque-là négligé de voir cette infection évoluer.

La principale difficulté pour lutter contre le VHB est la présence du cccDNA dans le noyau de la cellule infectée, là où l'on ne peut le déloger et qui fait de l'hépatite B une infection considérée comme inguérissable. En cela, elle ressemble un peu à l'infection à VIH de même que les moyens de la combattre puisque les principaux traitements utilisés que sont les inhibiteurs de la DNA-polymérase, sont des analogues nucléosidiques/nucléotidiques tout comme les inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH. Rien d'étonnant donc à ce que les mêmes produits soient utilisés, lamivudine et ténofovir notamment. Mais d'autres pistes expérimentales sont envisagées comme de bloquer l'entrée des virus dans la cellule ou d'inhiber la transcription de l'ADN. L'autre solution thérapeutique consiste à activer l'immunité naturelle par un traitement d'interféron afin d'accélérer la destruction de cellules infectées. Dans la pratique, l'usage de molécules actives contre les deux virus amène à un jonglage thérapeutique délicat afin de ne pas développer de résistances aussi bien d'un virus que de l'autre.

Enfin, il est important de rappeler qu'il existe un vaccin prophylactique contre le VHB qui, bien que son usage soit parfois controversé, est particulièrement recommandé chez les enfants et les personnes à risque accru, notamment celles infectées par le VIH.

L'hépatite C

Le VHC appartient à la famille des Flaviviridae. Il est du genre Hepacivirus et son hôte naturel est l'espèce humaine. On en recense six génotypes numérotés de 1 à 6. Les génotypes dominants en Europe sont les 1, 2 et 3.

Il s'agit d'un virus dont le génome est constitué d'ARN. Celui-ci est enfermé dans une capsidie entourée de la membrane extérieure qui comporte des protéines capables d'assurer la reconnaissance et l'entrée du virus dans les cellules du foie. Son cycle de reproduction est assez simple. Lorsqu'il infecte une cellule, il y réplique son ARN grâce à l'une de ses protéines propres, l'ARN-polymérase. Les copies ainsi réalisées sont introduites dans la machinerie cellulaire et se mettent à produire de nouvelles particules virales. Celles-ci sont ensuite transportées à l'extérieur par des vésicules de transport. Les cellules infectées par le VHC vont produire de nouveaux virus qui étendront l'infection. Elles sont aussi la cible du système immunitaire qui les détruit causant une fibrose du foie pouvant évoluer en cirrhose puis en cancer. Les coïnfectés ont un pronostic nettement plus défavorable puisque la progression vers une cirrhose qui est de quarante à soixante-dix ans chez les mono infectés, est chez eux de trente ans. Ils sont très majoritairement des usagers de drogue par voie intraveineuse. Mais il ne faut pas négliger la transmission du VHC par voie sexuelle ainsi que de la mère à l'enfant dont le risque est aggravé par la présence du VIH. Les traitements de l'hépatite C sont actuellement destinés à stimuler l'immunité afin de réduire le réservoir de cellules infectées. L'association interféron pégylé et ribavirine a montré une efficacité telle qu'elle est capable de réduire de moitié la mortalité chez les personnes traitées. Mais ce traitement n'est pas aussi efficace chez tous les malades. Il est nettement plus efficace sur les génotypes 2 et 3 que contre les génotypes 1. C'est pourquoi de nouveaux traitements sont à

l'étude comme les inhibiteurs de protéase ou de la RNA-polymérase et de nouvelles cibles sont envisagées. Mais, contrairement à l'hépatite B, l'on parle ici de possible guérison.

La question du traitement des deux maladies VIH et VHC est délicate. D'un côté, la restauration de l'immunité peut être bénéfique à l'évolution de l'hépatite mais de l'autre, le traitement de l'hépatite C permet d'éviter les complications dues à la forte toxicité hépatique des traitements VIH. Mais la principale difficulté rencontrée dans le traitement de l'hépatite C reste la dégradation de la qualité de vie des malades principalement due aux effets dépressifs de l'interféron.

Quel suivi pour les coïnfectés ?

Parmi les outils de suivi, la biopsie hépatique reste le standard. Mais compte tenu du caractère invasif de cette technique, elle est souvent évitée ou retardée. C'est pourquoi, des alternatives sont en cours d'évaluation. Il s'agit de techniques non invasives basées sur des analyses biologiques ou sur des mesures par ultrasons qui ne sont pas suffisamment validées. Enfin, la trop forte dégradation du foie peut amener le malade à nécessiter une transplantation. Ce qui n'était presque pas imaginable chez des personnes coïnfectées devient un acte de mieux en mieux maîtrisé avec des taux de réussite qui plaident largement en faveur de cette solution thérapeutique.

Un accès aux soins équitable

Deux interventions des associations de malades sont venues apporter une note différente dans ce concert de science. Mauro Guarinieri, activiste italien et membre du European Aids Treatment Group (EATG), a rappelé que les usagers de drogue qui constituent la principale population touchée par les hépatites et la coïnfection ont trop longtemps été exclus du système de santé et considérés comme incapables de rester observants. Trop souvent, leur accès au traitement est retardé. C'est pourquoi, un accès aux soins équitable doit être la règle quel que soit le mode de transmission. Mais il rappelle aussi l'importance qu'il y a à développer les politiques de réduction des risques, d'accès aux programmes de substitution ainsi que de réduction des discriminations. Dominique Blanc, au nom du Collectif hépatites virales (CHV) et du TRT-5 (groupe interassociatif Traitement et Recherche Thérapeutique) a relevé que le programme de la conférence n'abordait pas le sujet de la qualité de vie des personnes. Elle insiste sur la nécessité de prendre en compte les situations psychosociales les plus diverses et de fournir à tous une égale qualité de soins y compris un accès aux transplantations du foie quand cela est nécessaire. Elle rappelle l'importance d'informer les patients des risques et bénéfices des techniques proposées, des effets indésirables qui peuvent survenir ainsi que du besoin d'un accompagnement adapté pour améliorer l'observance des traitements. Elle a conclu sur l'impérieux besoin de recherche nécessaire afin de disposer de meilleurs traitements, d'alternatives non invasives à la biopsie et d'un vaccin contre le VHC.

Coïnfection aux VIH et VHC : recommandations

Après ces deux jours de conférence, le jury s'est réuni pour formaliser ses recommandations. Après délibération, il a présenté ses propositions aux médecins et aux activistes présents ainsi qu'à la presse. Le Pr Nathan Clumeck (CHU Saint-Pierre, Bruxelles), coprésident du jury de la conférence, a ouvert la présentation en abordant la coïnfection VIH et VHC. La principale recommandation est de proposer le traitement de l'hépatite C par l'interféron pégylé associé à la ribavirine au plus grand nombre de patients. Il est nécessaire d'augmenter considérablement le nombre de personnes traitées afin de réduire le réservoir de transmission et ce, en visant les personnes les plus concernées. Chez les usagers de drogue injectables, il faut mettre en place des dispositifs de conseil pour leur permettre d'arrêter la drogue et leur offrir des produits de substitution sans exclure les usagers qui ne seraient pas sevrés. Pour autant, le traitement ne doit pas être systématique car il nécessite une observance rigoureuse. C'est pourquoi un encadrement médical, psychologique et social de ces patients est nécessaire. Il précise qu'un effort doit également être fait en direction des populations précarisées, des personnes incarcérées, des alcooliques et des personnes dépressives. Il recommande de pratiquer des dépistages en vue de la vaccination contre les hépatites A et B ainsi que de renforcer la prévention de la transmission sexuelle par l'usage de préservatifs.

Le traitement réduisant les risques de chronicité de la maladie, il est nécessaire d'y avoir recours lorsque l'infection n'est pas contrôlée naturellement, c'est-à-dire lorsque la charge virale VHC est persistante. Le traitement contre le VHC est prioritaire si l'immunité est suffisante, c'est-à-dire lorsque le compte de lymphocytes CD4 est supérieur à 500. Dans le cas contraire, c'est-à-dire en dessous de 200 CD4, c'est le traitement de l'infection à VIH qui prime. La durée de 48 semaines

de traitement peut être réduite pour les génotypes 2 et 3. Son efficacité doit être contrôlée dans tous les cas à douze semaines afin d'évaluer l'intérêt de poursuivre. De même, la dose de ribavirine associée doit être modulée en fonction des génotypes. La poursuite de faibles doses d'interféron en cas d'échec thérapeutique devra être évaluée. Mais compte tenu du succès relatif actuellement obtenu avec ces traitements, le jury recommande la mise en place d'études évaluant les nouvelles molécules chez les coïnfectés.

Il conclut qu'il n'est pas nécessaire d'avoir recours systématiquement à une biopsie hépatique pour commencer un traitement chez les personnes coïnfectées ayant un génotype 2 ou 3. Dans le cas d'un génotype 1, il estime que la biopsie peut constituer un argument capable de convaincre les patients de se faire traiter. Les alternatives non invasives à la biopsie chez les personnes coïnfectées devront être évaluées. Enfin, la recommandation du jury concernant les effets indésirables précise que tout doit être mis en œuvre afin de les combattre par des mesures d'accompagnement ainsi que des traitements adaptés.

Les recommandations pour le VIH et le VHB

Rodolphe Thiébaud, de l'université de Bordeaux, a ensuite pris la parole pour présenter les propositions du jury concernant la coïnfection VIH et VHB. En guise d'introduction, il a précisé que le manque de données sur la situation de la coïnfection avait rendu les délibérations plus difficiles et les propositions moins consensuelles.

Il est important tout d'abord de dépister le VHB chez tous les séropositifs et de proposer systématiquement la vaccination sauf si l'immunité n'est pas suffisante. Dans ce dernier cas, l'utilisation du traitement antirétroviral peut permettre de restaurer une immunité permettant la vaccination. Des conseils de prévention devront être dispensés selon les modes de transmission sexuelle, sanguine et par la salive. Une aide psychologique et sociale doit être apportée si nécessaire afin d'interrompre la consommation d'alcool. La biopsie est considérée comme le standard pour évaluer l'évolution de la fibrose mais l'évaluation de techniques non invasives est nécessaire. Le traitement recommandé dépend de la situation de l'infection à VIH. Pour les personnes ne nécessitant pas de traitement antirétroviral, le jury recommande l'usage de l'interféron plutôt que des antiviraux dont l'emploi risquerait de provoquer le développement de résistances du VIH. Dans les cas de contre-indication, il faut envisager de démarrer le traitement antirétroviral plus tôt. Dans ce cas ou lorsque le traitement VIH est nécessaire, ils devront se faire avec des produits efficaces contre les deux virus.

Les recommandations finales de cette conférence seront publiées dans *The Journal of Hepatology* (1). Elles devraient prendre en compte les remarques faites au cours de cette présentation, notamment celles présentées par les associations et les activistes.

Hugues Fischer

(1) *The Journal of Hepatology*, volume 42, issue 5, mai 2005 :

www.sciencedirect.com/science/journal/01688278