

La prise en charge des co-infectés VIH-hépatites virales : les co-infectés, peu traités, pas traités, mal traités ?

L'action coordonnée 24 (AC 24) de l'ANRS, constituée de spécialistes des hépatites, a tenu une journée d'animation sur la prise en charge de la cirrhose des patients co-infectés par le VIH et une ou plusieurs hépatites virales (C, B, D). Elle a souligné la nécessité d'une prise en charge partagée.

Cette journée (1) impulsée par Marc Bourlière (2), président de l'AC 24, a démontré une fois de plus la difficulté de la prise en charge des patients co-infectés. Ces malades n'appartiennent ni à la communauté de l'infectiologie, ni à celle de l'hépatologie mais aux deux à la fois, comme l'a souligné Jean-François Delfraissy, directeur de l'ANRS. Les hépatologues étaient plus nombreux que les infectiologues à cette journée, alors que ce sont les infectiologues qui prennent le plus souvent en charge les deux pathologies chez les co-infectés, et pas toujours de façon optimale pour les hépatites dans les cas difficiles. Nous sommes à l'ère de l'hyperspécialisation de la médecine. Les médecins sont cloisonnés par leur spécialité. Leur niveau de connaissances est énorme et, qui plus est, en constante évolution. Seul un surhomme pourrait tout connaître dans ces deux domaines. Le problème des co-infections grandit mais ne se résout pas. L'ANRS a pris en charge les hépatites, en plus du VIH et il faut maintenant connecter les infectiologues aux hépatologues. La connexion entre ces deux spécialistes est le malade lui-même. La co-infection VIH-VHC est beaucoup plus que la simple somme de deux infections virales, du fait de l'intrication et de la potentialisation des pathologies induites par ces deux virus. Une stratégie globale de prise en charge des co-infectés en partenariat multi-disciplinaire s'impose et serait plus efficace qu'une gestion distincte et parallèle des deux infections. Le temps de la prise en charge partagée est arrivé, mais elle n'est pas encore beaucoup mise en pratique.

Des chiffres à faire peur

Selon des chiffres publiés par l'Institut de veille sanitaire (InVS) en janvier 2005, 24,3 % des 150 000 patients VIH (dépistés) que compte la France seraient porteurs du virus de l'hépatite C (VHC) et 7 % du virus de l'hépatite B (VHB). Le taux d'infection chronique serait de 25 % pour les co-infectés VIH/VHB (taux inférieur à 5 % chez les mono-infectés VHB) et il serait de 95 % chez les co-infectés VIH/VHC (80 % chez les mono-infectés VHC). L'infection par le VIH favorise la progression des hépatites vers la cirrhose. Sur les 15 000 décès annuels par cirrhose, plus de 5 000 sont dus aux hépatites, le reste étant lié à l'alcool.

Les hépatites, par leur morbidité (cirrhose, cancer) sont maintenant la première cause de mortalité chez les co-infectés. Environ 500 décès par an sont dus aux complications des cirrhoses virales chez les co-infectés. Il ne suffit pas de dépister les hépatites B, C, D, il faut les évaluer, les traiter et vacciner contre l'hépatite B et donc indirectement contre l'hépatite D.

L'évaluation de la fibrose facilitée

Pour déterminer ces stades de fibrose, la ponction biopsie hépatique (PBH) est restée longtemps le seul examen disponible. Elle n'est pas très appréciée des patients qui la redoutent ou qui acceptent d'en faire une, mais pas quarante. Dans les enquêtes « un jour donné », l'évaluation de la fibrose n'avait été réalisée que chez 50 % des co-infectés seulement. Les PBH répétées ont toujours été un frein à l'acceptation et à l'inclusion dans les protocoles de recherche. Les tests non invasifs de fibrose, sanguins (Fibrotest®, Fibromètre®) ou par élastométrie (Fibroscan®) commencent à changer ce dogme et sont de plus en plus utilisés. Ils sont plus délicats à interpréter pour les co-infectés (car certains médicaments anti-VIH « brouillent » les paramètres), mais ils facilitent l'accès au traitement tout de même lorsque les patients peuvent en bénéficier (tous les hôpitaux ne possèdent pas de Fibroscan® et le Fibrotest® est payant). L'ANRS commence à les utiliser (en critères secondaires) dans certains de ses protocoles et cohortes. Ces méthodes non invasives sont en cours de validation pour les co-infectés. L'évaluation de la fibrose n'est plus obligatoire pour faire le traitement et certains traitements se font « à l'aveugle », sans stade précis de fibrose, avec juste les données biochimiques et les charges virales du VHC, surtout pour les génotypes 2 et 3.

Comme un cheval fou

Chez les co-infectés, la fibrose peut galoper comme un cheval fou, sans symptômes apparents, alors que médecins et patients attendent tranquillement des molécules moins lourdes (les mythiques anti-protéases anti-VHC et au temps de l'interféron, on attendait le Peg). La vitesse de progression de la fibrose est multipliée par 2 ou 3 chez les co-infectés, voire plus selon les facteurs de risques (l'âge qui augmente, la consommation d'alcool, l'insulino-résistance, la stéatose hépatique, la toxicité hépatique de certains médicaments anti-VIH et surtout une infection à VIH mal contrôlée, avec des CD4 inférieurs à 200). Les experts conseillent de traiter l'hépatite au stade F2, à un stade de fibrose modérée, car le délai entre le stade F3 et le stade F4 (cirrhose) passe très vite, beaucoup plus vite que le délai entre le stade F1 et F2. Parfois, le temps de se rendre compte qu'il y a bel et bien stade F3, plus le temps de prendre la décision de se traiter et de se préparer au traitement, et la cirrhose est déjà là ! A ce stade de cirrhose, le traitement est plus difficile à supporter, marche moins bien, les allergies respiratoires à la ribavirine sont plus nombreuses (donc on doit baisser les doses), les risques de décompensation de la cirrhose sont multipliés par 11 par rapport aux mono-infectés et les doses des molécules anti-VIH doivent être adaptées. La conférence de consensus sur le traitement des co-infectés (3) a permis d'identifier une donnée primordiale : la dose de ribavirine est l'élément clé du succès du traitement anti-VHC et elle doit rester élevée le plus possible, surtout pour les génotypes 1 et 4, plus difficiles à traiter. L'absence de cirrhose est un des facteurs prédictifs de réponse virologique prolongée au traitement et il est primordial de traiter les hépatites avant que la cirrhose ne soit installée.

Traiter les toxicomanes

Les personnes les plus difficiles à traiter sont les toxicomanes actifs ou débutant un traitement de substitution de l'héroïne et qui ne sont pas toujours suivis dans les centres spécialisés de soins pour toxicomanes (CSST). Dans les CSST, tout est mis en œuvre pour évaluer un maximum de données en quelques rendez-vous groupés, surtout si un hépatologue se déplace et vient consulter au CSST, ce qui se fait dans quelques centres. Le toxicomane peut ainsi voir un médecin pour le traitement de substitution, faire les dépistages VIH, VHC, VHB/D, voir un psychologue ou psychiatre pour évaluer un futur traitement ou ses contre-indications et la dépendance à l'alcool, un médiateur de santé qui informe le patient, un(e) assistant(e) social(e) en cas de précarité, un hépatologue dans le meilleur des cas. La prise en charge multidisciplinaire et simultanée permet une fidélisation, une évolution vers le traitement et réduit beaucoup la déperdition des patients. Des études ont montré que l'observance ainsi encadrée est bonne et le taux de rémission est le même, surtout si le traitement de substitution est suivi et stable. Les CSST doivent être valorisés et se doter de consultations d'hépatologie car l'hôpital n'est pas du tout adapté aux toxicomanes. Ce sont les médecins qui doivent s'adapter à ces patients et non l'inverse.

Les subtilités de la non-réponse

Après 12 semaines de traitement anti-VHC, la réponse au traitement est évaluée. Une charge virale (CV) de l'ARN du virus est refaite et comparée à celle d'avant traitement. Si la CV n'a pas baissé d'au moins 2 log (à la semaine 12), on considère que c'est une non réponse virologique et d'après ce critère, le traitement est arrêté, ainsi que si la CV est toujours positive à la semaine 24. Ça, c'est la théorie. En pratique, les hépatologues ont un discours et des applications plus nuancées car les non-répondeurs sont souvent des répondeurs partiels, avec une réponse biochimique (baisse des transaminases) et l'arrêt, la modification ou la poursuite du traitement se décident alors au cas par cas selon les lésions du foie, le score de fibrose, la décroissance de la CV, des transaminases, le génotype, les doses effectivement prises, le fait que ce soit un premier traitement ou non, avec ses doses et la réponse initiale, la tolérance du traitement par le patient et sa motivation. Certains patients sont des répondeurs lents encore, positifs à la 12e semaine mais négativant à la semaine 24 et pour qui il est peut-être nécessaire ou bénéfique d'envisager un traitement plus long de 72 semaines, ou un traitement « renforcé », avec deux piqûres de Peg par semaine. Il faut parfois passer d'un traitement à visée éradicatrice à un traitement d'entretien pour limiter la fibrose ou rentrer dans un essai évaluant des molécules anti-fibrosantes (4). Les subtilités de la réponse virologique sont infinies (non répondeurs, mauvais répondeurs, répondeurs lents, partiels) et il est très difficile pour un non expert de différencier un vrai non répondeur d'un faux non répondeur...

Doses baissées par amitié

Quand l'infectiologue met en place un traitement, que les effets indésirables sont bien pris en charge et que le traitement marche, rien à dire à part bravo, surtout s'il pense à dépister régulièrement le carcinome hépatocellulaire qui peut survenir après le traitement. Mais ce n'est pas toujours le cas ! On voit 20 % de cirrhoses chez les co-infectés, et c'est souvent à ce stade que les hépatologues « au bout de la chaîne » récupèrent les patients co-infectés, bien « mûrs », au bord de la transplantation.

A peine la moitié des co-infectés se voit proposer un traitement, et pas toujours de façon convaincue, ni donc convaincante. Apparemment, les infectiologues rechignent à proposer biopsies et traitements car ils ne sont pas valorisants, ne marchent pas à chaque coup et peut-être ont-ils peur que le patient lui en veuille ? Un patient qu'il suit souvent depuis des années (5, 10, 20 ans), à qui il essaie de trouver le traitement VIH le plus adapté possible,

pour lui simplifier la vie. Mais le traitement de l'hépatite C n'est pas très adaptable. Ce traitement lourd est difficile à mener jusqu'au bout, avec la fatigue intense qui s'accroît, la tension psychique qui empêche de se concentrer et le moral qui chute autant que les globules. Les doses sont baissées « par amitié », les traitements arrêtés par compassion et après un premier « échec », il est rare qu'il lui propose un nouveau traitement. Pourtant, un second traitement, avec des molécules plus efficaces, une correction de l'anémie et donc de la fatigue par les facteurs de croissance sanguins (qu'il faut oser prescrire, hors AMM et savoir doser) permettant de garder des doses élevées de ribavirine, pourrait alors balayer le virus.

Tiercé gagnant des co-infectés

Las de voir les infectiologues « mépriser » ou sous estimer en tout cas les hépatites par rapport au VIH, certains patients consultent d'eux-mêmes un hépatologue, voire décident de se faire suivre par eux, en général avec un VIH « pépère », répondant bien à un traitement bien pris. Car les hépatologues ne sont pas les meilleurs non plus pour jongler avec les mutations manichéennes du VIH, les antirétroviraux et leur cortège d'effets indésirables, leurs interactions et leur dosage, surtout au stade cirrhotique. Ils n'ont pas l'expérience (ni « l'intuition » qui en découle) des infectiologues pour le VIH, mais ils les possèdent pour les hépatites.

Les patients co-infectés ont besoin de cette hyperspécialisation des deux fronts, VIH et hépatites, que ces deux médecins et un psychologue évaluent ensemble leurs dossiers (staff) ou mieux encore que soient créées des consultations communes pour eux, comme le fait déjà le service des maladies infectieuses de l'hôpital Delafontaine (Saint-Denis, (5)). Le VIH et le VHC sont traités par des bi ou trithérapies. La prise en charge doit être faite par des bi ou tri-thérapeutes (en incluant un psychologue) pour partir ou repartir avec un maximum de chances de succès avec ces traitements. Les consultations communes sont à coup sûr un facteur prédictif de réponse virologique prolongée et de soutien interactif pour les patients, une source d'enrichissement et de formation pour les médecins et le tiercé gagnant de la co-infection.

Marianne L'Hénaff