



14^e forum national de SOS hépatites

L'événement
des soignants,
des patients
et des
thérapies

Les
hépatites
entre deux
fleuves

p.2 : Allocutions d'ouverture

Conférences

p.7 : La place des examens de biologie moléculaire dans le suivi des hépatites

p.15 : L'homéopathie et le foie

p.20 : La Maison du patient : un accompagnement personnalisé des malades avant, pendant et après le traitement

Ateliers

p.22 : Échappement, rechute, non-réponse... : les résistances au virus de l'hépatite B

p.34 : Échappement, rechute, non-réponse... : les résistances au virus de l'hépatite C

p.47 : La prise en charge en ville des patients atteints d'un cancer du foie

p.58 : L'éducation thérapeutique du patient à l'aube des nouvelles molécules

p.68 : Le dépistage de la fibrose dans les CAARUD et CSAPA : l'expérience de Gaïa en Île-de-France

p.77 : L'usage de drogues par injection : comment se passent les premières fois ?

Conférences

p.86 : Les nouvelles perspectives présentées à l'AASLD

p.91 : Les appartements de coordination thérapeutique : l'accompagnement des hépatants

p.96 : Les tests rapides d'orientation diagnostic (TROD) dans les hépatites

p.103 : Faut-il ou non traiter les enfants porteurs d'hépatite B et C ?

p.109 : La prise en charge des patients face aux thérapies combinées

p.113 : Clôture

p.114 : Glossaire

p.115 : Sigles

Allocutions d'ouverture



Jean-Louis TOURAINE,
Professeur de médecine et député de la
3^e circonscription du Rhône

Madame la Ministre, Monsieur le directeur de la Santé publique à l'ARS Rhône-Alpes, Monsieur le Président de SOS Hépatites, mes chers confrères, chers amis, c'est un honneur et un très grand plaisir d'accueillir à Lyon et Villeurbanne le 14^e Forum national de SOS Hépatites. Au nom de Gérard COLLOMB, le Sénateur-maire de Lyon et Président de la Communauté urbaine, et en mon nom propre,

je vous souhaite la bienvenue et je forme des vœux pour une réunion de travail très efficace, intéressante et constructive durant ces deux jours.

Ces deux journées se situent, en effet, à un moment clé de la prise en charge des patients avec hépatite. La mise en place de traitements par anti-protéase et divers autres progrès thérapeutiques représentent pour l'hépatite C un scénario comparable à ce que nous avons connu avec l'infection à VIH en 1995. Les trithérapies incluant des anti-protéases offrent des perspectives de guérison. Certes, le coût pharmaceutique est élevé, mais le bénéfice sanitaire pour les patients et pour la santé publique est important. Cela suppose aussi bien sûr, de façon conjointe, des efforts additionnels. Les pôles de référence, qui ont malencontreusement été rabotés, doivent être dotés de moyens suffisants, plus importants que l'année précédente. Il importe de prévoir des dotations supplémentaires à leur intention. Les centres experts vont devoir faire face à une activité accrue pour les traitements d'un nombre augmenté de patients, pour l'éducation thérapeutique, le dépistage et la correction des effets secondaires, et pour le dépistage des porteurs de virus.

Concernant l'hépatite C, il n'y a guère plus de 57% des porteurs qui sont actuellement dépistés dans le pays, et il faut tendre vers les 100%. C'est par leur dépistage et leur traitement que ce fléau sera peu à peu vaincu. Espérons que ce sera rapidement, et donc avec les moyens adaptés. Il y a 230 000 porteurs du virus de l'hépatite C, et naturellement il importe de doter les associations et les organisations qui prennent en charge ces patients des moyens adaptés à cette large population.

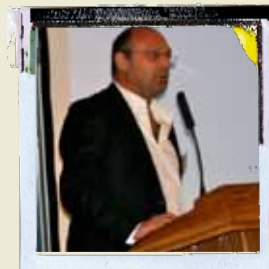
Le nombre de porteurs du virus de l'hépatite B est encore plus élevé puisqu'on l'estime à environ 280 ou 300 000, mais seulement 45% d'entre eux sont dépistés. Là encore, un effort de dépistage et de traitement doit être développé. Le traitement est relativement plus simple, puisqu'il s'agit souvent de monothérapie, mais il est nécessaire d'accroître les moyens.

Au total, cela représente plus de 500 000 Français porteurs du virus de l'hépatite C ou de l'hépatite B. Il faudrait très rapidement sortir de la case des maladies rares de telles pathologies qui, au contraire, doivent être dans le champ des maladies fréquentes, importantes, exigeantes et urgentes à prendre en charge. Pour l'une et l'autre de ces prises en charge, il faut des moyens thérapeutiques, médicaux, sociaux, et un accompagnement des malades, ce qui suppose des subventions suffisantes pour les associations car l'enjeu humain est important. C'est ainsi que reculera ce fléau. Je rappelle que plus de 4 000 décès par an surviennent par cirrhose ou cancer du foie liés à l'hépatite C et l'hépatite B, sachant qu'il y a des cofacteurs aggravants tels que l'alcool ou le VIH. Enfin, une bonne nouvelle récente, c'est le remboursement du vaccin contre l'hépatite A. Chacun dans nos zones de responsabilité, nous devons avoir conscience de l'enjeu aujourd'hui.

Je terminerai en félicitant votre organisation qui, depuis le début, a réalisé un travail extraordinaire et qui mérite des encouragements dans la poursuite de ce travail dans des conditions remarquables dans notre pays, mais également remarquable dans son ouverture internationale, en particulier en direction de l'Afrique francophone. Je veux également rappeler le rôle important au niveau national des Professeurs Christian TREPO et Fabien ZOULIM qui se sont occupés de ces questions et ont travaillé en coopération avec chacun d'entre vous. Enfin, permettez-moi de souhaiter à tous ceux venant d'autres villes, qui visitent notre agglomération, de saisir l'occasion de ces deux journées de travail pour disposer d'un peu de temps libre et goûter à la culture de notre ville, aux quartiers historiques du vieux Lyon, sans oublier la gastronomie. ■

Pascal MELIN, Médecin Président de SOS Hépatites

Merci de votre présence, de cet anniversaire, de la reconnaissance que cela représente pour SOS Hépatites et pour la lutte que nous avons engagée depuis quinze ans. Au-delà de la satisfaction de vous recevoir, je voudrais rapporter cette parole qui est si souvent condamnée et pas



Directeur de la publication : Pascal Melin
Coordination : Johann Volant
Abonnements : Véronique Deret contact@soshepatites.org
Maquette et infographie : Damien Roudeau
Impression :
Edité par Fédération SOS hépatites : 190, bd de Charonne
75020 Paris - Tél. 01 43 67 26 40 - Fax : 01 43 67 26 84
www.soshepatites.org - direction@soshepatites.org
Dépôt légal à parution. Les textes publiés n'engagent que leurs seuls auteurs. Ce numéro a été réalisé avec le soutien des laboratoires Bristol-Myers Squibb, Gilead, Roche, Merck Sharp and Dohme / MSD.
Tirage : 2000 exemplaires.

libre. Le premier point que je souhaite aborder concerne le peu de cas accordé aux hépatites virales dans notre société. Cette maladie silencieuse, comme nous l'appelons, très insidieuse. Le seul virus de l'hépatite C aurait tué en France depuis sa découverte en 1989 plus que le VIH, soit plus de 50 000 morts, et pourtant aucun plan n'a été à la mesure de ces enjeux. Et surtout la maladie reste, au plan sociétal, absente de toute représentation intellectuelle.

C'est, in fine, un grand préjudice que nous subissons. A titre d'exemple de l'effet négatif de cette absence dans les consciences, Madame la Ministre, je citerai le récent projet visant à ne plus rembourser les bons de transport, à l'exception des malades du cancer. Nous comprenons les difficultés financières que connaît notre économie, notre pays. Pourtant, malgré toutes ces conditions économiques désastreuses, notre pays sait reconnaître la pénibilité du traitement du cancer à juste titre. Mais qui a conscience de la pénibilité du traitement de l'hépatite C, à l'exception des malades eux-mêmes, bien sûr ? Un traitement responsable, dans 30% des cas, de dépression sévère, de troubles de l'humeur, de troubles de la relation familiale, sociétale. Ce traitement ne nécessiterait-il pas une prise en charge des bons de transport, au moins pendant la durée de traitement ? Madame le Ministre, nous comptons sur vous pour réparer cette injustice.

Puisque nous évoquons ces traitements, abordons aussi l'accompagnement des toutes nouvelles anti-protéases qui viennent d'obtenir leur autorisation de mise sur le marché. Ces traitements sont une chance supplémentaire de guérison pour les malades. La prescription de ces nouveaux traitements multiplie par trois le temps de consultation médicale et l'investissement nécessaire des professionnels. Pour autant, aucun service d'hépatologie ne s'est vu accorder des moyens pour faire face à ce fléau. Madame la Ministre, nous avons besoin de votre voix et de votre engagement pour corriger cette incohérence. Par ailleurs, plus que jamais dans cette circonstance, nous avons besoin d'éducation thérapeutique pour les malades. On sait qu'elle fait gagner vingt points de succès thérapeutique, c'est-à-dire autant que ces nouvelles molécules. Si ces moyens ne sont pas mis en œuvre, nous organiserons alors un formidable gâchis humain et financier. Ce seront des échecs thérapeutiques dont nous porterons la responsabilité collective, mais surtout nous aurons à gaspiller des traitements fort coûteux rendus inutiles car mal accompagnés et qui nécessiteront par la suite de retraiter les malades. Des malades insuffisamment accompagnés ne sortiront pas gagnants de cette opération et les finances publiques non plus.

Madame la Ministre, nous ne demandons pas les moyens importants qui ont pu être accordés pour d'autres pathologies dans des temps plus anciens, mais pour autant pouvons-nous être reconnus à juste titre et attendre un engagement de l'Etat en la matière ? C'est le moment d'aborder la question de la régionalisation des systèmes de santé qui a déjà été citée auparavant. Nous ne pouvons pas dire dans les hépatites que la régionalisation se solde par un bénéfice. Le plan national ne connaît pratiquement aucune déclinaison régionale. Sur les dix-sept actions du plan national de lutte contre les hépatites virales ayant vocation à être déclinées en région, seules quelques-unes sont parfois déclinées et encore partiellement. Les crédits régionaux non fléchés n'amènent aucune programmation et aucune réflexion de santé publique de fond relative aux hépatites n'est généralement menée.

Les moyens attribués à la prévention des hépatites le sont encore et toujours à ceux qui, depuis quinze ans, n'ont pas su tarir les nouvelles contaminations des hépatites virales comme ils ont su le faire pour le VIH. Preuve que jamais les stratégies

proposées n'ont été adaptées aux hépatites virales. Ce n'est pas essentiellement de salles de consommation dont il s'agit – nous connaissons les résistances du gouvernement – mais c'est surtout d'information des usagers, de responsabilisation sur les hépatites dont il est question, de leur accompagnement vers le soin et le dépistage. La stratégie des centres de soins ou d'accueil est trop souvent uniquement tournée vers l'usage de produits ou la transmission du VIH, trop rarement vers la prise en charge des hépatites virales. Nous attendons encore. Combien de centres de prévention des addictions, de structures dites d'accueil, nécessitent un accompagnement spécifique de ces transmissions, ou encore un accompagnement des malades. On peinera à en trouver, Madame la Ministre. L'argent accordé à la lutte contre le Sida, les hépatites et les IST, va à la prévention du VIH sans aucun doute, mais nous doutons qu'il aille à la lutte contre les hépatites virales. Alors comment en serait-il autrement puisque les rares associations de malades des hépatites ne jouissent pratiquement d'aucun soutien en région pour porter les spécificités de ces pathologies.

Nous pourrions imaginer une solution économique pour susciter des initiatives. Imaginons une structure d'expertise et d'appui à la prise en compte des hépatites virales dans les centres de soins et d'accompagnement. Cela serait assurément moins coûteux que les sommes allouées sans contrôle à des organismes qui n'ont pas fait la démonstration de leur com-



pétence. Là aussi, nous nous portons volontaires pour être à la tête d'une telle réflexion.

Madame la Ministre, en 2002, le gouvernement a su remonter des crédits régionaux pour sanctuariser des fonds attribués pour le VIH-sida. Nous ne demandons pas à proprement parler la même chose, mais au moins que des moyens nationaux soient centralisés pour impulser et contrôler la politique de lutte contre les hépatites virales qui échappent, dans la plupart des ARS, à toute priorisation. Sachez, Madame la Ministre, que SOS Hépatites se porterait volontaire pour animer un tel projet avec l'Association française pour l'étude du foie et la Fédération nationale des Pôles de référence et réseaux. J'évoquais plus haut l'absence de représentation sociale des hépatites et le dépistage des maladies du foie. J'évoquais la grande inefficacité globale, car il y a des structures d'excellence en termes d'innovation, des structures intervenant dans le champ des toxicomanes, en matière de prévention des hépatites virales.

Les hépatites virales ont besoin d'être rendues tangibles pour les publics qui en sont victimes. Les tests rapides d'orientation diagnostique, les TROD, viennent de recevoir un avis favorable de l'Afssaps. Des tests similaires existent pour le VHB, mais ils n'ont pas encore reçus la norme CE à notre connaissance. Nous avons besoin de ces tests pour faciliter la prise de conscience, de même que nous pouvons envisager que le FibroScan[®] devienne un outil de prévention au même titre que les TROD.

Madame la Ministre, nous avons récemment écrit pour

4 | Allocutions d'ouverture

vous demander de participer au groupe de travail relatif à la diffusion de ces tests rapides. Pouvez-vous nous dire quelle suite vous réservez à cette demande ? Par ailleurs, relativement au test rapide du VHB, nous avons besoin du soutien du Ministère de la Santé afin que les tests puissent être rapidement sur le marché au même titre que le VHC et le VIH. Des études sont promises pour 2012, nous les attendons avec impatience.

Parlons un peu de la vaccination. Tous ces tests permettront de proposer une vaccination aux publics précaires lors de la première rencontre. Ne pas s'en saisir signifierait un rendez-vous manqué, mais cela implique en amont une réflexion sur les programmes de prévention à lancer auprès des publics précaires. Cette révolution doit être préparée maintenant. Madame la Ministre, nous souhaitons être associés à ces travaux. Enfin, toujours concernant ces questions de dépistage, nous pensons que nous gagnerions à faire une compilation entre les FibroScan®, les TROD et surtout la parole des patients. Nous nous félicitons de cette innovation thérapeutique et financière avec la reconnaissance au Journal officiel hier de la vaccination contre l'hépatite A. Nous savons quel traumatisme a été le scandale de la vaccination en France tant pour la grippe H1N1 que pour l'hépatite B. Notre pays est le plus mauvais vaccinateur d'Europe, mais au-delà de cette vieille histoire, il y a des effets collatéraux. Une épidémie qui risque de resurgir chez les jeunes. Pourtant, avec ce virus parmi les plus contaminants de tous sur la planète qu'est l'hépatite B, nous avons un vaccin qui n'est remboursé qu'à 65%. Il faudrait peut-être aller jusqu'à des remboursements à 100%.

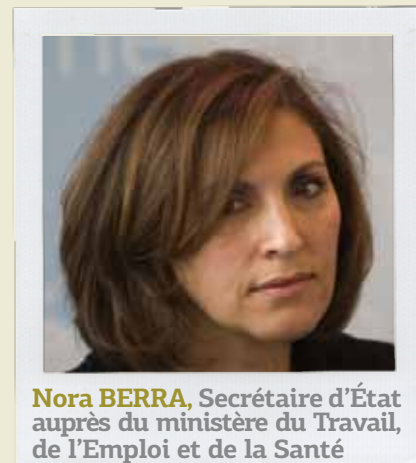
Pour conclure, Madame la Ministre,



après avoir évoqué cette question de vaccin contre l'hépatite B, je voudrais porter témoignage de ce que vivent les malades de l'hépatite B en Afrique. A cet égard, je voudrais remercier les deux représentants d'associations de malades des hépatites du Togo et du Cameroun qui sont avec nous aujourd'hui et nous honorent de leur présence. Ils viennent au titre du réseau francophone d'associations de lutte contre les hépatites virales que nous mettons en place. En Afrique, la prévalence de l'hépatite B chronique est de 8%. Les traitements de ces hépatites sont disponibles, mais pour les malades de l'hépatite B, ils le sont surtout pour les malades atteints du Sida et seulement pour eux. En effet, vous le savez, certaines des molécules actives sur le VIH Sida soignent aussi l'hépatite B. Mais alors que grâce au Fonds mondial de lutte contre le VIH-sida, le paludisme, la tuberculose, voient leurs traitements rendus accessibles et gratuits comme pour le VIH, les mêmes traitements sont hors de portée pour les malades atteints d'hépatite. Pire, certains gouvernements ne souhaitent pas les acheter pour ne pas être accusés par le Fonds mondial de les détourner. C'est en tout cas ce que nous ont affirmé certains représentants de gouvernements africains lors de la conférence francophone panafricaine de Dakar le 28 juillet dernier, réunis pour la première journée mondiale de lutte contre les hépatites virales labellisées par l'OMS.

Madame la Ministre, nous pensons que la France a le devoir de porter parole pour que les malades de l'hépatite B aient d'autres chances d'être soignés en Afrique qu'en étant contaminés par le Sida. L'OMS a, l'année dernière, élevé les hépatites au rang d'une priorité mondiale de santé publique. La France a soutenu cette résolution, mais cette déclaration n'est aujourd'hui que de simples mots. Nous caressons l'espoir que la France portera les hépatites virales au Fonds mondial et qu'elle portera aussi auprès des pays francophones l'accès au traitement des hépatites virales qui est un besoin pour les populations pour que cesse cette odieuse discrimination dont souffrent les malades de l'hépatite B. Et nous craignons qu'une telle horreur ne porte les peuples à la révolte.

Madame la Ministre, nous avons besoin de votre voix pour nous faire entendre et lutter contre les discriminations. Merci. ■



Nora BERRA, Secrétaire d'État auprès du ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé

Monsieur le Président de la Fédération SOS Hépatites, cher Pascal MELIN, Monsieur le Sous-Préfet, Monsieur le Vice-président de la Fédération SOS Hépatites, Monsieur Michel BONJOUR, je voulais vous remercier d'être en même temps le Vice-président du comité de suivi du Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012. Monsieur le représentant du Directeur général de l'ARS, Monsieur Raphaël GLABI, Monsieur l'adjoint au maire de Lyon, Mesdames et Messieurs, j'en profite pour saluer le Professeur Christian TREPO. Chers amis, il était important pour moi d'être présente à vos côtés aujourd'hui à l'occasion de ce 14e Forum national de SOS Hépatites. J'en profite pour vous dire que je suis très fière que ce forum ait lieu à Lyon, ici dans ma ville. Je suis heureuse de venir ainsi à la rencontre bien sûr des professionnels, mais surtout des patients et des soignants. Votre présence ici est l'illustration d'une nécessaire mobilisation pour mieux informer, mieux sensibiliser sur les risques que représentent les hépatites, sur les possibilités de mieux les prévenir et de mieux les soigner.

Chacun doit savoir que les hépatites B et C représentent un problème de santé publique majeur. En France, plus d'un demi-million de personnes sont porteuses de ces virus. Chaque année, on déplore 2 500 nouveaux cas d'hépatite B, et entre 2 700 et 4 400 nouveaux cas d'hépatite C. Nous savons que les infections peuvent entraîner des complications graves, parfois chroniques, parfois mortelles ; 4 000 décès sont attribuables aux hépatites B et C. 93 000 personnes sont traitées en affection de longue durée pour une hépatite. Et ce sont les chiffres de 2009. On voit qu'à travers ces chiffres, les hépatites virales

représentent donc un enjeu de santé publique majeur, même si leur importance demeure encore sous-évaluée par de nombreux acteurs. C'est pourquoi la lutte contre ces infections est une priorité des pouvoirs publics, et en particulier au sein de mon action ministérielle. La mise en œuvre du plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012 en est la traduction.

La reconnaissance par l'OMS de l'importance que représentent les hépatites virales au niveau mondial s'est concrétisée par l'inscription de ce thème comme une nouvelle priorité, au même titre que le VIH, le paludisme ou la tuberculose, en donnant naissance à une journée mondiale de lutte contre les hépatites virales que nous avons souhaité faire coïncider avec notre propre journée nationale. J'étais présente le 25 mai dernier à vos côtés à l'occasion de cette journée.

Je souhaite rappeler que le partenariat du Ministère de la Santé avec l'Association SOS Hépatites Fédération existe depuis de nombreuses années et se concrétise par une subvention pluriannuelle dans le cadre du plan de lutte contre les hépatites. Cet engagement de l'État à vos côtés a pour but de soutenir l'animation et la coordination de votre réseau, notamment à travers ce forum national annuel, de contribuer à la formation des acteurs de terrain, de renforcer la représentation des usagers au niveau des institutions nationales, enfin d'améliorer l'information et l'accompagnement des personnes concernées par les hépatites virales. Sur ce dernier point, je me félicite que le Vice-président de la Fédération SOS Hépatites, Monsieur BONJOUR soit également un des pilotes de ce comité de suivi au plan national. Cela témoigne d'une volonté commune d'accroître la visibilité et la représentation des patients atteints par les hépatites virales B et C. Pour permettre une prise en charge personnalisée et adaptée des patients, il est en effet nécessaire de coordonner les acteurs professionnels, patients, et de développer la collaboration interprofessionnelle. En ce sens, la loi HPST représente une opportunité pour engager ce travail transversal entre le champ de la santé, le champ médico-social, et les associations, pour permettre aux patients de gagner en autonomie dans la gestion de leur maladie, grâce notamment à l'éducation thérapeutique, thème d'une de vos interventions au cours de cette journée.

L'occasion m'est donnée aujourd'hui de revenir sur deux mesures importantes dont j'avais parlé en mai dernier, à l'occasion de la journée mondiale, et de vous faire part des avancées réalisées. Deux nouvelles molécules pour traiter et guérir les patients atteints d'une hépatite virale C, et en particulier le génotype 1, ont été mises à disposition en ATU depuis le début de cette année, puis par une autorisation de mise sur le marché obtenue cet été. L'arrivée du Boceprevir le 18 juillet et du Telaprevir le 20 septembre dernier, en améliorant significativement les taux de réponse et de guérison des patients atteints d'hépatite C,

tionnel de dépistage. Ces dispositifs sont conformes aux objectifs du plan national de lutte contre les hépatites, qui envisage de créer les conditions pour un recours accru au dépistage des populations à risque, en particulier les personnes exclues du système de soin. C'est un axe majeur du plan. Je sais que vous les attendez avec impatience. Et je partage votre conviction que ce sont des outils extrêmement intéressants, et même incontournables. Mais pour permettre d'inscrire ces tests dans un arrêté définissant les conditions de leur utilisation, il est nécessaire d'évaluer leurs performances et de définir les stratégies d'uti-



nous imposent d'anticiper l'afflux d'un grand nombre de patients à prendre en charge sur deux à trois années, nombre qui pourrait être trois à quatre fois plus important que d'habitude. C'est la raison pour laquelle les agences régionales de santé ont été mises en alerte dès la mi-octobre pour permettre aux structures de soins d'être en capacité d'accueillir les patients pouvant bénéficier de ces nouvelles molécules. Une attention particulière leur a été demandée également sur les programmes d'éducation thérapeutique. J'ai donné cette instruction aux ARS pour une harmonisation de la réponse sanitaire vis-à-vis de cette affluence de patients.

La deuxième avancée est l'arrivée des tests rapides d'orientation diagnostique pour le VHC sur le marché européen en 2011, qui va nous permettre enfin de toucher les personnes échappant actuellement au dispositif tradi-

lisation. L'Afssaps évalue actuellement la performance de ces tests TROD VHC en collaboration avec le Centre national de référence Hépatites. Les premiers résultats concernent uniquement les performances de ces tests en laboratoire sur sérum et plasma. Il manque encore des résultats des études de performance sur sang total, et comme vous le savez, le sang total représente les modalités pratiques dans la vraie vie.

Ces études sont aujourd'hui engagées par la Direction Générale de la Santé et l'Afssaps avec le Centre national de référence. Sur cette base, la Haute Autorité de Santé devra définir la stratégie d'utilisation optimale de ces tests. Les résultats de l'ensemble de ces travaux sont attendus pour le deuxième semestre 2012. Il nous faut donc ces étapes préalables pour pouvoir généraliser l'utilisation de ces tests.

Avant de conclure, quelques mots

sur les vaccinations. Ce sujet me tient à cœur pour avoir travaillé de près avec Christian Trépo sur cette question. La vaccination est un sujet transversal à de nombreuses infections. On a vu l'émergence de nombreux cas de rougeole dans notre pays, qui est devenu l'exportateur de la rougeole ; on a vu la baisse de la couverture vaccinale au sujet de la grippe.

L'hépatite B est un sujet lui aussi et c'est pourquoi j'ai voulu travailler avec les médecins. La porte d'entrée de l'approche vaccinale est avant tout le médecin traitant, et je voulais que ceux-ci se mobilisent davantage. J'ai donc réuni les organisations professionnelles avant l'été, les médecins généralistes qui se sentent très impliqués sur les questions de prévention. Ce groupe de travail évolue et va faire des propositions. L'enjeu était de rendre plus clairs, plus lisibles, plus compréhensibles les schémas vaccinaux ; sachant qu'ils ne peuvent être respectés s'ils sont compliqués, difficiles à comprendre.

Ce travail s'adresse non seulement aux professionnels, mais également aux patients eux-mêmes qui sont d'ailleurs les premiers acteurs de leur santé. Nous devons tous être responsables de notre santé et à même de vérifier nos schémas vaccinaux. Ce groupe de travail va pouvoir faire avancer cette question de la vaccination au sens large, et la question de l'hépatite sera, bien sûr, au cœur de ces propositions.

Je me réjouis qu'une dynamique forte soit à l'œuvre pour endiguer les épidémies d'hépatites. Vous incarnez cette dynamique, vous en êtes en partie les acteurs. C'est votre engagement de tous les jours que je tenais à saluer aujourd'hui, avant de vous souhaiter de fructueux travaux. Je vous remercie.



Christian TREPO
Médecin à l'hôpital de la Croix-Rousse à Lyon

Nous avons pu entendre que les différentes actions que vous avez menées sont bien perçues. Il est fait allusion à un message en direction des ARS. Comme l'a rappelé Jean-Louis Touraine, 2010 était l'année horribilis en termes de soutien et de raboutage jusqu'à l'os. Ce raboutage des plans médico-sociaux a fortement concerné l'hépatite qui était moins visible,

et c'est bien ce dont nous souffrons le plus. C'est la raison pour laquelle SOS Hépatites est si important. Ce raboutage doit donc cesser. D'autre part, il est totalement inadapté au plan de la chronologie. Je pense que tous ces documents doivent être relayés dans la presse et j'espère que ton discours sera repris par les médias ; sachant que dans notre société, il faut des relais médiatiques.

Nous avons entendu les représentants politiques, qui sont importants au niveau de la région mais aussi au niveau national, puisque la Secrétaire d'État est d'origine lyonnaise. Tout ce qui va être dit durant ces journées doit être accompagné. Nous connaissons ton engagement, nous savons que tu es un homme d'action. A Lyon, en tout cas, nous essaierons d'œuvrer dans cette direction que ce soit intrarégion, mais également en mettant l'accent sur la solidarité avec les pays du Sud.

Pascal MELIN

Ce n'est pas mon engagement, mais celui de tous les militants et bénévoles de SOS Hépatites. ■



Bulletin d'abonnement et de soutien à

Découpez ou recopiez lisiblement ce bulletin, remplissez-le et envoyez-le au tarif d'affranchissement en vigueur à :
Fédération SOS Hépatites - 190, boulevard de Charonne - 75020 PARIS

- Adhésion annuelle : 17 €** (valable pour un an à la date de réception de votre bulletin).
- Abonnement annuel au magazine : 20 €** (4 numéros).
- Adhésion + abonnement annuel : 30 €** (valable pour un an à la date de réception de votre bulletin, avec 4 numéros).
- Don :** € (66% du montant sont déductibles des impôts).

Je joins un chèque de € à l'ordre de SOS hépatites.

La place des examens de biologie moléculaire dans le suivi des hépatites

Michel BONJOUR Vice-Président SOS Hépatites Fédération

Le docteur Stéphane Chevaliez est virologue dans l'équipe du Professeur Jean-Michel Pawlotsky à Henri Mondor à Créteil. Il va nous parler des tests de biologie moléculaire, qui nous concernent particulièrement.



Stéphane CHEVALIEZ Médecin à l'hôpital Henri-Mondor à Créteil

Je vais vous parler de l'importance de la biologie moléculaire dans la prise en charge des hépatites virales, qu'il s'agisse du virus de l'hépatite B ou du virus de l'hépatite C. J'évoquerai les outils moléculaires à la disposition du clinicien, à la fois pour détecter et quantifier les génomes viraux avec les techniques de PCR en temps réel ; l'intérêt de la détermination du génotype, essentiellement pour la prise en charge de l'hépatite C et moins pour le B. Je dirai quelques mots sur les recommandations de l'utilisation des tests de biologie moléculaire pour l'hépatite chronique B, des patients sous traitement, qu'ils soient sous interféron pégylé ou analogues nucléosidiques/nucléotidiques. Quelques mots sur les recommandations dans le management de l'hépatite chronique C, avec un traitement de plus en plus adapté à la réponse virologique. Enfin, quelques mots sur le développement récent d'une biologie moléculaire délocalisée auprès du patient avec les papiers buvards, support permettant de déposer du sang total que l'on a prélevé au bout du doigt.

En ce qui concerne les options thérapeutiques pour la prise en charge de l'hépatite chronique B, cinq analogues de nucléoside et ou de nucléotide sont disponibles : les molécules utilisées en première intention à l'heure actuelle sont l'Entecavir et le Tenofovir. Ces deux molécules sont utilisées en première ligne chez une grande majorité de patients. Et une petite minorité de patients peut être traitée par l'interféron pégylé alpha-2a (Pegasys®).

Quels sont les critères d'évaluation thérapeutique des patients atteints d'hépatite chronique B quel que soit

leur statut HBe ? Les sociétés savantes recommandent une perte de l'AgHBs, avec apparition ou non des anticorps anti-HBs (on parle de séroconversion "s"). C'est l'objectif thérapeutique idéal, qui est rarement atteint. Chez les malades AgHBe-positif, l'objectif thérapeutique satisfaisant est une séroconversion HBe avec apparition des anticorps anti-HBe. Chez les malades AgHBe-positif, qui n'ont pas séroconverti, ou chez les malades AgHBe-négatif, l'objectif thérapeutique souhaitable est l'indélectabilité de l'ADN viral, avec une technique de biologie moléculaire sensible, c'est-à-dire avec un seuil de détection aux environs de 10 à 20 unités internationales par ml ; sachant que désormais, on parle en unité internationale par ml pour le VHC et le VHB.

Le délai d'obtention de cet ADN indélectable (ou négatif) varie selon la molécule utilisée. En effet, les sociétés savantes préconisent un ADN du VHB indélectable 24 semaines après le début du traitement avec des molécules modérément puissantes ou avec une faible barrière génétique, comme la Lamivudine ou la Telbivudine qui ne sont pas des molécules de première intention ; 48 semaines après le début du traitement, avec des analogues puissants comme le Tenofovir ou avec des molécules qui ont une activité antivirale modérée, mais une émergence retardée à la résistance, c'est le cas de l'Adefovir. Et jusqu'à 96 semaines après le début du traitement pour des analogues puissants avec une barrière élevée à la résistance, c'est le cas de l'Entecavir. En effet, deux études récentes ont montré que dès lors que l'on a une décroissance continue de l'ADN viral, on peut attendre la 96^{ème} semaine avant d'adapter éventuellement le traitement des patients sous Entecavir.

En ce qui concerne le virus de l'hépatite C, les options thérapeutiques viennent de changer depuis cette année avec l'arrivée des deux anti-protéases, qui ont été approuvées par la FDA et l'Agence Européenne du Médicament, le Telaprevir et le Boceprevir, molécules utilisables en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine uniquement pour les patients infectés par un VHC de génotype 1. Pour les autres génotypes (génotypes non 1) et probablement une petite proportion de patients infectés par un

"Trois types d'outils moléculaires peuvent être utilisés dans le suivi des hépatites virales"

Pour le virus de l'hépatite C, le critère d'évaluation thérapeutique est la réponse virologique soutenue. Il s'agit là encore d'une définition basée sur un critère virologique. La réponse virologique soutenue est définie par un ARN indétectable ou négatif 24 semaines après l'arrêt du traitement, toujours à l'aide d'une technique de biologie moléculaire sensible avec un seuil de détection aux alentours de 10 à 15 UI/mL, idéalement une technique de PCR en temps réel.

Trois types d'outils moléculaires peuvent être utilisés dans le suivi des hépatites virales. D'une part, des méthodes moléculaires permettant de détecter et de quantifier les acides nucléiques, l'ADN du virus de l'hépatite B ou l'ARN du virus de l'hépatite C, afin de savoir si le virus est présent et si oui en quelle quantité. D'autre part, des tests moléculaires qui permettent la détermination du génotype, ce qui a une importance capitale pour la prise en charge de l'hépatite C. Enfin, des tests moléculaires permettant la détection de la résistance, dont l'intérêt réside essentiellement pour le virus de l'hépatite B.

A propos de l'intérêt de la quantification des acides nucléiques, une méta-analyse de 26 études prospectives montrent qu'en réduisant drastiquement la charge virale, on améliore l'index histologique, que ce soit pour le virus de l'hépatite B C, en comparant différentes populations de patients : patients guéris versus non guéris. En termes de décompensation, d'incidence de cancer primitif du foie ou de mort associée à une maladie de foie, on constate une différence entre les patients qui ont guéri sous traitement et ceux qui n'ont pas guéri, montrant l'importance de diminuer drastiquement la répllication virale grâce à des antiviraux puissants.

Pourquoi les techniques de PCR en temps réel équipent-elles tous les laboratoires de biologie ? Parce qu'elles ont de très nombreux

avantages sur le plan analytique qui ont, bien sûr, des traductions sur le plan clinique. Premièrement, elles permettent une diminution du risque de contamination puisque l'on travaille en tube « fermé ». Il y a pas ou peu d'intervention humaine. On diminue donc le risque de contamination entre les tubes de patients différents. Deuxièmement, elles permettent une amélioration de la sensibilité, c'est-à-dire qu'on est capable de détecter de très faibles quantités de virus. Troisièmement, elles permettent une augmentation de l'intervalle de quantification linéaire, c'est-à-dire qu'en plus de savoir s'il y a du virus ou non, on est capable de dire en quelle quantité il est présent, même si il est présent en grande quantité, sans avoir besoin de réaliser des dilutions. On diminue ainsi le risque d'erreur sur la valeur de la charge virale. Quatrièmement, elles permettent une amélioration de la précision et de la reproductibilité puisque l'on fait appel maintenant à des méthodes automatisées. Enfin, on a une augmentation du débit à travers l'automatisation. En théorie, le laboratoire est capable de rendre le soir une charge virale prélevée le matin.

Un exemple des intervalles de quantification, c'est-à-dire le domaine sur lequel le test est capable de quantifier avec précision la valeur de la charge virale. Pour le virus de l'hépatite B, trois méthodes de PCR en temps réel sont actuellement utilisées dans les laboratoires de diagnostic ; deux essentiellement, la troisième étant en cours de développement par Qiagen. Il s'agit de la technique développée par Roche COBAS®AmpliPrep / C COBAS®TaqMan, à l'aide d'une plateforme entièrement automatisée ; et la technique développée par Abbott sur la plate-forme 2000m. On constate que ces techniques de PCR en temps réel ont un domaine de quantification nettement supérieur aux anciennes techniques, qu'il s'agisse des techniques de PCR conventionnelles dites en point final ou des techniques des ADN branchés, méthodes basées sur l'amplification du signal.

Dans le cadre du Centre national de référence des hépatites virales, nous avons évalué la deuxième génération de la trousse Cobas développée par Roche, qui permet de quantifier l'ADN du virus de l'hépatite B dans le sérum ou dans le plasma, par comparaison

à une méthode que nous considérons comme le "gold standard", à savoir la technique de bDNA. On a une bonne corrélation entre les charges virales déterminées par la technique des ADN branchés (bDNA) et les charges virales déterminées par la version 2 de la technique de PCR en temps réel de Roche, et ce quel que soit le génotype. Une cinquantaine de patients avaient été inclus dans cette étude.

Pour le virus de l'hépatite C, c'est un peu plus compliqué car les performances des trouses actuellement sur le marché ne sont pas toutes équivalentes. La trousse développée par Roche du moins dans sa version 1 montrait des défauts de quantification de certains génotypes du VHC, en particulier les génotypes 2 et 4 (respectivement 15 % et 3 % des souches dans notre étude), voire une absence de quantification de certaines souches virales de patients infectés par un génotype 4. La technique commercialisée par Abbott avec la RealTime™ HCV montrait des performances analytiques satisfaisantes et ce quel que soit le génotype. Il faut savoir que la version 1 de Roche va être remplacée à la fin de l'année 2011 par une version 2 qui semble avoir amélioré en particulier vis-à-vis des souches de génotype 4. D'autres petits concurrents arrivent rapidement sur le marché, comme Qiagen et Siemens, qui vont voir le jour dans les prochains mois.

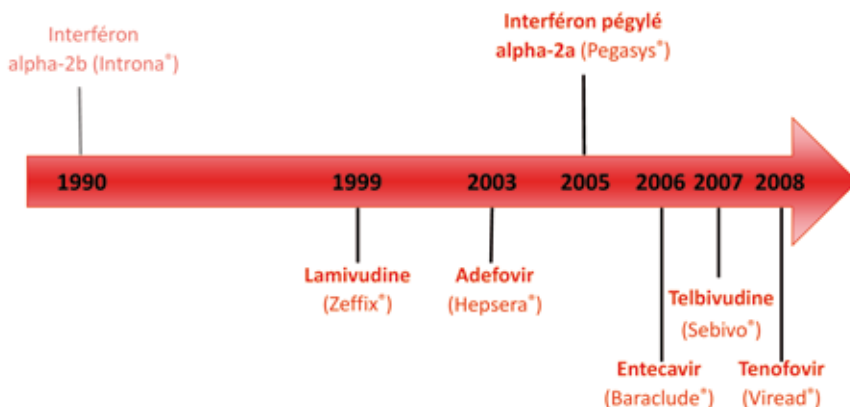
Là encore, comme pour le virus B, l'intervalle de quantification est étendu, en tout cas très nettement supérieur aux anciennes techniques utilisées. Néanmoins, on constate de légères différences entre les techniques de PCR en temps réel, en particulier en ce qui concerne la limite de détection qui est différente de la limite de quantification. La version 2 commercialisée par Roche aura la même limite de détection et de quantification, qui sera de 15 UI/mL ; ce qui va considérablement faciliter l'interprétation des résultats et éviter de re-tester systématiquement les prélèvements pour lesquels on avait un signal détecté mais non quantifié.

Lorsque l'on étudie l'éventuelle corrélation des valeurs de charges virales déterminées par la version 1 Cobas de Roche et la bDNA, on peut constater une dispersion des valeurs relativement importante et on remarque certains patients infectés par un VHC de génotype 2 et de génotype 4 étaient majoritairement

sous-quantifiés, environ 15 % de génotype 2 et 30 % de génotype 4 dans cette étude. Cette sous-quantification pouvait atteindre 1 Log, sous quantification expliquée par la présence de mutations nucléotidiques au niveau de la région 5' non-codante du génome viral zone d'hybridation des amorces et de la sonde. Ce qui fait qu'il n'y avait pas une bonne complémentarité entre les acides nucléiques de la sonde et des amorces et les acides nucléiques de la souche du patient.

Nous avons également procédé à l'évaluation des performances de la technique de PCR en temps réel commercialisée par Abbott. En utilisant toujours la méthode de référence des ADN branchés, on constate une bonne corrélation des valeurs de charges virales et ce quel que soit le génotype viral.

Options Thérapeutiques pour le Traitement de l'Hépatite Chronique B



Quelles sont les applications et les avantages de la PCR en temps réel ? Elle remplace les techniques qualitatives de détection. Elle quantifie l'ensemble des charges virales observées en pratique clinique, i.e. les fortes charges virales avant le traitement et les faibles charges virales au cours du traitement. Elle permet de surveiller efficacement les cinétiques virales afin d'évaluer l'efficacité virologique du traitement.

En pratique, les quantifications de l'ARN du VHC ou de l'ADN du VHB doivent être réalisées avec une technique de PCR en temps réel. Les résultats sont obligatoirement, pour le B et le C, exprimés en UI/mL, avec une limite de détection égale à la limite de quantification de l'ordre de 10 à 20 UI/mL. Pour un patient donné, le monitoring de la charge virale doit être réalisé avec la même technique de PCR en temps réel.

La détermination du génotype a une importance pour la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C. Ce qui n'est pas le cas pour la prise en charge thérapeutique du B, même si certaines études ont démontré que les génotypes A répondaient mieux à l'interféron pégylé que les génotypes B, C et D. Aucune différence n'a été constatée en fonction des génotypes en ce qui concerne la réponse virologique de patients sous analogues de nucléotide ou de nucléoside. Néanmoins, la valeur prédictive individuelle du génotype viral sur la réponse au traitement par l'interféron pégylé est faible, donc il n'y a pas d'indication à la détermination systématique du génotype dans la prise en charge de l'hépatite chronique B.

Pour le VHC, c'est totalement différent puisque le génotype viral conditionne l'approche thérapeutique dans la mesure où les génotypes 1 peuvent bénéficier d'une trithérapie incluant l'interféron pégylé, la ribavirine et un inhibiteur de protéase, soit le Boceprevir, soit le Telaprevir. Et les autres génotypes, ainsi qu'une petite proportion de génotypes 1 continuent à bénéficier de la bithérapie pégylée.

De nombreuses méthodes moléculaires sont disponibles dans les laboratoires pour déterminer le génotype, la principale étant l'analyse de la séquence après séquençage direct, technique généralement mise au point dans la plupart des laboratoires car c'est une technique peu coûteuse à partir du moment où l'on dispose d'une plate-forme de séquençage. Il existe également des techniques commerciales bien standardisées, dont le principal inconvénient est leur prix. On peut citer les techniques d'hybridations inverses sur bandelettes, où les profils obtenus sont spécifiques de chaque génotype de VHC. La version 2 permet une meilleure discrimination entre les souches de génotype 1a et 1b et les souches de génotype 6c à 6l. Car dans la version 2, il y a des sondes oligonucléotidiques qui ciblent une région supplémentaire du génome viral.

En résumé, la détermination du génotype (sous-type) pour la prise en charge thérapeutique du C doit être réalisée avec une technique de biologie moléculaire, qui ne cible pas simplement une région du génome viral, mais au moins deux, dont la région 5' non codante qui est très bien conservée. Pour la détermination du génotype VHB, aucun intérêt à ce jour de la détermination du génotype pour la prise en charge thérapeutique.

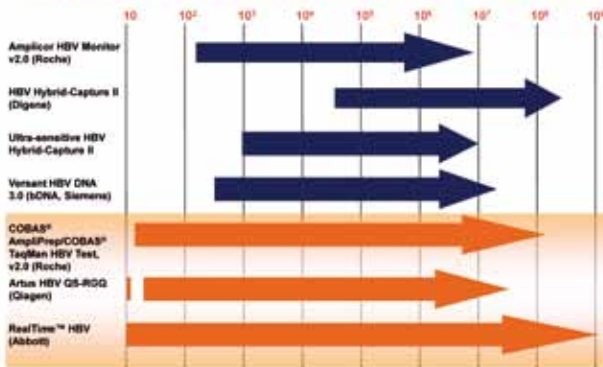
Quelques mots sur les tests de biologie moléculaire permettant de déterminer le profil de résistance génotypique. La résistance chez un patient observant se traduit par une ré-ascension progressive de la charge virale. On parle d'échappement virologique défini par l'augmentation d'au moins un Log de la charge virale par rapport au nadir ou une charge virale qui redevient détectable chez un patient l'ayant négative sous traitement. A ce moment là, la mutation de résistance est déjà présente. En général, la ré-ascension de la charge virale précède de quelques semaines à quelques mois l'échappement biochimique caractérisé par la ré-ascension de l'activité sérique des transaminases.

Quand modifier le traitement ? Au moment de l'augmentation de la charge virale (>1 Log) confirmée sur un second prélèvement sauf en cas d'augmentation concomitante des transaminases. Il est donc important de surveiller régulièrement la charge virale. En tout cas, il est nécessaire de modifier le traitement avant l'augmentation de l'activité sérique des transaminases. De nombreuses méthodes de biologie moléculaire sont disponibles. Il s'agit globalement de méthodes commerciales relativement bien standardisées, comme la méthode d'hybridation inverse INNO-LiPA qui peut détecter jusqu'à 5 à 10 % de la population virale, donc des populations relativement

minoritaires, mais qui est peu utilisée en France de par son coût très élevé. La plupart des gens utilisent des méthodes "maison" mises au point dans les laboratoires dès lors qu'ils disposent d'une plate-forme de séquençage. Ces méthodes consistent à déterminer la séquence majoritaire de la population virale au moment de l'échappement virologique. Il existe d'autres techniques réservées aux laboratoires de recherche, que sont par exemple les techniques de séquençage haut débit capables de détecter des quantités très infimes de variant minoritaire, de l'ordre de 0,1 % à 0,5 %.

Place des examens de biologie moléculaire dans le suivi des hépatites

Intervalles de Quantification (ADN du VHB)



Pour le VHB, trois méthodes commerciales existent. Deux méthodes basées sur du séquençage permettant, pour certaines, de déterminer le génotype et de connaître les substitutions au niveau du gène codant pour les glycoprotéines d'enveloppe. Une technique commercialisée par Abbott de séquençage direct permettant de connaître les mutations responsables de la résistance. Et la technique d'hybridation inverse qui est relativement sensible, puisqu'elle détecte 5 à 10 % de la population résistante, mais peu utilisée de par son coût.

Quelles sont les indications des tests de résistance génotypique ? Pour le VHB, c'est relativement bien codifié. Les patients ayant une réponse virologique partielle - définition de la réponse virologique partielle en fonction des molécules. Les patients ayant un échappement virologique avec une augmentation de la charge virale confirmée sur un 2^{ème} prélèvement réalisé à un mois d'intervalle. Des patients avant la mise sous traitement ? A ma connaissance, il a été peu ou pas décrit dans la littérature de

transmission de souches résistantes en primo-infection contrairement aux infections par le VIH.

Pour le VHC aucune recommandation à ce jour : chez les patients ayant un échappement virologique ? Non, puisque la plupart abritent des populations résistantes au moment de l'échappement. Et avant la mise sous traitement ? Pas d'indication. Pour le VHC, avec les deux inhibiteurs sélectifs de protéase, Boceprevir et Telaprevir, il n'y a aucune indication à réaliser des génotypages de résistance.

L'ensemble de ces tests moléculaires ont un intérêt. Par exemple, la détection du génome viral permet de diminuer la fenêtre sérologique, période pendant laquelle les anticorps sont absents. Dans le cadre du VHB, la fenêtre sérologique est de l'ordre de 20 jours lorsqu'on détecte l'ADN du virus de l'hépatite B, alors qu'elle est en moyenne de 40 jours avec une sérologie standard détectant l'AgHBs. Pour le VHC, la fenêtre sérologique est inférieure à une semaine lorsqu'on détecte l'ARN du virus de l'hépatite C avec une méthode PCR en temps réel sensible, et aux alentours de 70 jours lorsqu'on détecte les anticorps anti-VHC avec une technique ELISA de troisième génération.

Quelle est la place des outils moléculaires dans la prise en charge des hépatites chroniques B et C ? Les tests moléculaires permettent de poser une éventuelle indication de traitement, d'optimiser le schéma thérapeutique, et surtout d'étudier la réponse virologique au traitement en favorisant un traitement à la carte.

Quelques mots sur le management de l'hépatite B et de l'hépatite C. Pour les patients traités par interféron pégylé, il est nécessaire de suivre régulièrement la décroissance de la charge virale avec une technique de biologie moléculaire, idéalement de PCR en temps réel (seuil de détection et de quantification identique, 10 à 20 UI/mL), avant le traitement pour avoir une valeur de référence, puis à la semaine 12, puis périodiquement toutes les 12 à 24 semaines.

Quel est l'intérêt de la quantification de l'AgHBs ? Il semblerait qu'il y en ait un pour les

patients sous Interféron pégylé : la quantification l'AgHBs avant la mise sous traitement et 12 semaines après le début du traitement seraient un bon facteur pronostique de non-réponse : excellentes valeurs prédictives négatives ont été identifiées quelles que soient les études, ce qui permet d'identifier précocement les patients non répondeurs à un traitement par interféron pégylé.

La quantification de l'AgHBe n'a pas d'intérêt pour l'instant chez les patients AgHBe-positif, puisqu'il n'y a pas de tests standardisés commerciaux. Lorsqu'on regarde les cinétiques de l'AgHBe des patients sous interféron pégylé, pendant les 12 premières semaines après le début du traitement, on constate d'excellentes valeurs prédictives négatives supérieures à 90 % en moyenne. La quantification et la comparaison par rapport au titre avant la mise sous traitement est un très bon marqueur de non réponse précoce à l'interféron pégylé.

En ce qui concerne les patients sous analogue de nucléotide ou de nucléoside, qui représentent plus de 80 % des patients traités pour leur hépatite chronique B, la quantification de la charge virale régulière avant la mise sous traitement, puis à la semaine 12, et périodiquement toutes les 12 à 24 semaines, toujours avec une technique de PCR en temps réel est recommandée. On peut éventuellement déterminer le profil de résistance génotypique chez les patients observants pour lesquels il y a un échappement, c'est-à-dire une ré-ascension de la charge virale confirmée par une même technique dans le même laboratoire sur deux prélèvements distants d'au moins 1 mois. Détermination du profil de résistance à l'aide d'une méthode de séquençage à haut débit ? Pour l'instant, la réponse est non, puisque ces méthodes sont beaucoup trop onéreuses, et surtout parce qu'il n'y a pas de logiciel permettant d'analyser la quantité d'informations générées par ces nouvelles techniques.

La quantification de l'AgHBs ou de l'AgHBe ? Il n'y a pas d'intérêt de quantifier ces marqueurs chez les patients sous analogue de nucléoside ou de nucléotide. Néanmoins, on manque d'études pour répondre catégoriquement à cette question.

Concernant le management de l'hépatite chronique C, on s'oriente de plus en plus vers un traitement à la carte en fonction des cinétiques

de décroissance de l'ARN viral en cours de traitement. Différents types de réponse ont été codifiés par différentes sociétés savantes, en fonction de la diminution de l'ARN viral en cours de traitement. On a les répondeurs rapides, c'est-à-dire capables de négativer l'ARN viral à la semaine 4 ; les super répondeurs qui seraient capables de négativer l'ARN viral à la semaine 1 ou à la semaine 2. Et par opposition, des patients qui répondent un peu plus lentement, comme les répondeurs virologiques précoces qui, en plus d'être 2 logs à la semaine 12, sont négatifs à la semaine 12 ; et les répondeurs lents qui, malgré une baisse de 2 logs à la semaine 12 sont toujours positifs. En fonction de ces différentes cinétiques ou de ces courbes de décroissance virale, le clinicien est capable d'adapter, d'optimiser le schéma thérapeutique et la durée du traitement.

Avec l'arrivée des nouveaux inhibiteurs, Boceprevir et Telaprevir, pour les patients de génotype 1, de nouvelles notions sont apparues avec la réponse virologique rapide étendue (eRVR). Pour le Boceprevir, il s'agit d'un ARN indétectable à la semaine 8, qui doit encore être indétectable à la semaine 24, et pour le Telaprevir, il s'agit d'un ARN indétectable à la semaine 4 qui doit être encore indétectable à la semaine 12. Lorsqu'on regarde le monitoring virologique des patients traités pour leur hépatite chronique C, qu'ils soient de génotype 1 sous trithérapie, ou de génotype non 1, voici les temps où les charges virales ou les charges virales doivent être mesurées. Avant le traitement et à la semaine 4 après le début du traitement, que le patient soit sous interféron pégylé ou sous antiprotéase plus interféron pégylé et ribavirine. A la semaine 8 pour les patients bénéficiant d'une trithérapie avec le Boceprevir, soit 4 semaines après le début de la trithérapie. A la semaine 12, que les patients soient sous Telaprevir plus interféron pégylé plus ribavirine ou sous Boceprevir plus interféron pégylé ou bithérapie pégylée ; et à la semaine 24. Ces données sont issues des différents essais de phase 3 et des recommandations des différentes agences européennes et américaines.

Pour les patients naïfs infectés par un génotype 2 ou 3, là où il y avait auparavant une durée fixe de 24 semaines de traitement avec une dose de 800 mg de ribavirine, on a un traitement adapté à la réponse virologique en cours de traitement, avec des durées qui peuvent être plus courtes pour les patients qui répondent rapidement, des durées standard de 24 semaines, et des durées un peu plus longues pour les patients qui répondent plus lentement, jusqu'à 48 semaines de traitement.

Pour les patients infectés par un génotype 4 et pour une faible proportion de nos patients infectés par un génotype 1 qui pourraient bénéficier de la bithérapie standard, un traitement raccourci par rapport aux 48 semaines ; 24 semaines de traitement éventuellement chez les patients qui répondent rapidement, c'est-à-dire négatifs à la semaine 4 en plus d'avoir une faible charge virale pré-thérapeutique inférieure à 400 000 UI/mL ; et chez les patients qui répondent un peu plus lentement, un allongement de la durée de traitement de 48 à 72 semaines, avec un bénéfice en termes de guérison et de réponse virologique soutenue.

Pour les patients naïfs infectés par un génotype 1 qui bénéficieraient de la trithérapie incluant le Boceprevir, le Telaprevir plus l'interféron pégylé et ribavirine, les schémas thérapeutiques sont un peu compliqués. Pour le Boceprevir, une phase initiale de bithérapie (PIB) de 4 semaines, puis addition du Boceprevir. On constate là encore que la durée de traitement est adaptée en fonction des réponses virologiques obtenues en cours de traitement

aux semaines 8 et 24, c'est-à-dire que les patients négatifs à la semaine 8 et à la semaine 24 ont une durée totale de traitement de 28 semaines, soit 24 semaines de trithérapie et 4 semaines de bithérapie ; et les patients positifs à la semaine 8 et négatifs à la semaine 24 bénéficient d'un allongement de la durée de traitement jusqu'à 48 semaines. Il s'agit des patients naïfs en l'absence de cirrhose.

Chez les patients naïfs cirrhotiques ou qui présentent une faible réponse à l'interféron après 4 semaines de bithérapie pégylée, la durée de traitement n'est pas adaptée à la réponse virologique, elle est de 48 semaines comprenant 44 semaines de trithérapie par Boceprevir, après la PIB de 4 semaines.

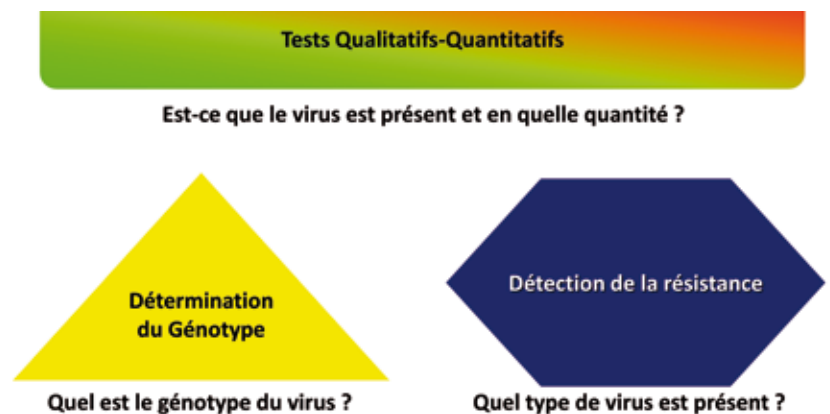
Les règles d'arrêt émanent des autorités. Elles diffèrent pour le Boceprevir et le Telaprevir. Pour le Boceprevir, les trois médicaments doivent être arrêtés si l'ARN est supérieur à 2 Logs, c'est-à-dire 100 UI/mL à la semaine 12 ; et les trois molécules doivent être arrêtées si l'ARN est détectable, confirmé à la semaine 24.

Pour le Telaprevir chez les patients naïfs, là encore une adaptation de la durée de traitement en fonction des réponses virologiques obtenues en cours de traitement. Il n'y a pas de phase d'initiation par la bithérapie pégylée, on commence d'emblée par les trois molécules pendant 12 semaines, Telaprevir plus interféron pégylé plus ribavirine ; et une phase de consolidation par la bithérapie pégylée dont la durée varie en fonction de la réponse virologique, soit une durée courte de 24 semaines chez les patients négatifs à la semaine 4 et toujours négatifs à la semaine 12, et un allongement jusqu'à la semaine 48 par la bithérapie pégylée pour les patients positifs à la semaine 4.

Pour les patients cirrhotiques, naïfs de tout traitement, il n'y a pas d'adaptation de la durée du traitement en fonction de la réponse virologique puisqu'ils sont tous traités après 12 semaines de trithérapie suivies d'une phase de consolidation de 36 semaines par la bithérapie pégylée.

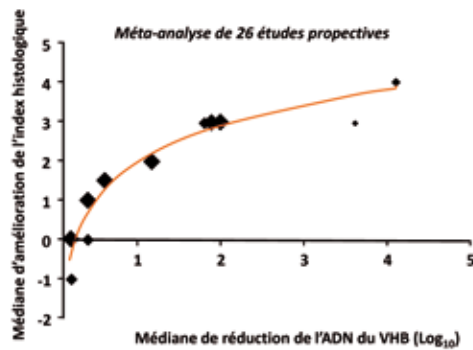
En ce qui concerne les règles d'arrêt, les trois médicaments, Telaprevir, interféron pégylé, ribavirine, sont stoppées si l'ARN est supérieur à 3 Logs à la semaine 4 et à la semaine 12, et l'interféron pégylé et ribavirine sont arrêtés si l'ARN est confirmé détectable à la semaine 24, puisque le Telaprevir a été arrêté à la semaine 12.

Chez les patients non répondeurs infectés par un génotype 1, voici les schémas thérapeutiques avec le Boceprevir. Une PIB de 4 semaines, puis addition du Boceprevir. D'après les recommandations de l'Agence Européenne du Médicament, on n'a pas d'adaptation de la durée du traitement en fonction des réponses virologiques, contrairement aux recommandations de la FDA américaine. On part d'emblée pour 48 semaines



Place des examens de biologie moléculaire dans le suivi des hépatites

Amélioration Histologique après Contrôle de la Réplication Virale



Honnorio-Marin et al, Hepatology 2003, 37: 1309-1319.

de traitement, 36 semaines de trithérapie suivies de 12 semaines de bithérapie.

Pour les patients répondeurs nuls, après la PIB de 4 semaines, on part pour 44 semaines de trithérapie.

Pour le Telaprevir chez les patients répondeurs qui rechutent, toujours après une phase de trithérapie de 12 semaines, la durée de traitement est adaptée en fonction de la réponse virologique à la semaine 4 et à la semaine 24 ; 12 semaines de traitement chez les patients négatifs à 4 et 12 semaines, et allongement jusqu'à la semaine 48 pour les patients détectables à la semaine 4. Et pour les répondeurs partiels et les répondeurs nuls, on part pour une durée de traitement de 48 semaines après une trithérapie de 12 semaines.

Quelques mots sur les alternatives au prélèvement veineux avec l'exemple des buvards à travers le développement progressif des techniques de biologie moléculaire standardisées à partir de ces nouveaux supports qui permettent de recueillir du sang total capillaire prélevé au bout du doigt. Mais également le développement des POCTs ou "point-of-care tests" qui correspondent à la biologie est délocalisée auprès du patient, qu'il s'agisse des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) qui permettent la détection des antigènes ou des anticorps, ou les méthodes permettant de réaliser des examens de biologie moléculaires au lit du malade. Même si cela fait peur aux biologistes, ces techniques sont en plein essor pour les hépatites virales.

Deux types de tests peuvent être effectués auprès du patient. Les tests dits rapides qui permettent d'apporter une réponse en 20 à 30 minutes et de détecter, par exemple, les anticorps anti-VHC dans le sang total capillaire ou dans la salive, ou de détecter l'AgHBs à partir de de la salive. Et des tests non immunologiques qui permettent de détecter et éventuellement de quantifier les acides nucléiques. Ces alternatives diagnostiques pourraient permettre d'accroître le dépistage de masse et également de favoriser les examens de biologie moléculaire à travers les buvards dans les pays qui ne disposent pas de plateformes de biologie moléculaire parce que trop coûteuse.

En effet, le buvard a de nombreux avantages. De faibles volumes sont nécessaires puisque quelques gouttes de sang suffisent. Une stabilité de la matrice biologique, une fois que le sang a bien séché, et a été mis dans un sachet en présence d'un dessiccateur, il peut rester à température

ambiante et être transporté. Une facilité de recueil et d'acheminement des prélèvements est ainsi possible. Et il est possible de réaliser de nombreuses analyses biologiques telles que la détection d'anticorps, d'antigènes, la quantification des génomes viraux et éventuellement des dosages de médicaments.

Les inconvénients sont une plus faible sensibilité du fait que l'on travaille sur un petit volume de sang total, les hématies venant perturber tout cela. Pour l'instant, on a une absence de standard permettant d'évaluer la qualité de la procédure utilisée, mais les industriels (Abbott et Roche) sont en train de développer des trousses avec des marquages CE pour détecter et quantifier l'ARN du VHC et l'ADN du VHB à partir de sang total déposé sur buvard. Il est nécessaire de stocker les buvards à une température de -20 °C voire -80°C après 4 à 6 jours.

Il y a peu d'éléments dans la littérature sur la détection et la quantification de l'ADN du virus de l'hépatite B sur les buvards, mais c'est totalement faisable, et il existe une excellente corrélation entre la charge virale déterminée à partir d'un prélèvement sanguin au pli du coude centrifugé et quelques gouttes de sang total capillaire déposée sur le buvard.

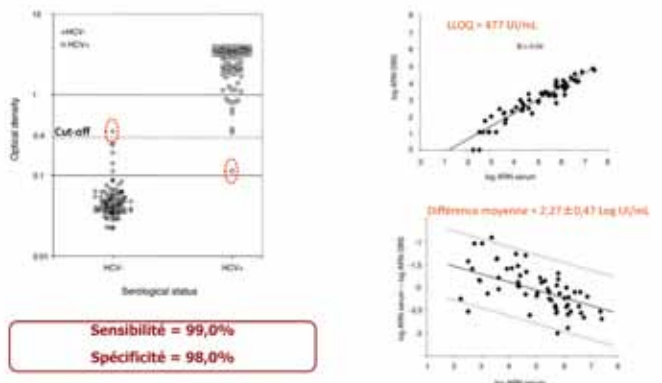
Une publication très récente pour l'hépatite C dans Hepatology de l'équipe de Montpellier qui a travaillé sur ce sujet a montré qu'hormis la capacité de détecter des anticorps anti-VHC par des techniques ELISA de troisième génération en redéfinissant la valeur à partir de laquelle on rend positif ou négatif, on est également capable de détecter et de quantifier très précisément la charge virale du patient, avec une excellente corrélation entre la charge virale plasmatique et celle déterminée à partir du buvard.

Dans cette étude, 62 patients ont été inclus, la charge virale de 60 patients a été mesurée. La plus petite valeur quantifiable et était d'environ 500 UI/mL. A l'hôpital Henri Mondor, nous sommes capables de détecter et de quantifier précisément aux alentours de 1 000 UI/mL, soit 3 Log, et en dessous, nous avons plus de difficulté. La corrélation avec les charges plasmatiques est excellente.

L'utilisation des TROD est également en plein essor dans le champ des hépatites virales. La salive pourrait être une matrice prometteuse pour la détection des anticorps anti-VHC ou l'antigène HBs du VHB. Et le papier buvard pourrait être une alternative pour le diagnostic de l'infection B ou C, permettant la quantification de l'ADN ou de l'ARN viral sous réserve d'une standardisation et de l'automatisation des techniques de biologie moléculaire qui font un peu défaut à l'heure actuelle. ■

Place des examens de biologie moléculaire dans le suivi des hépatites

Diagnostic de l'Infection VHC



Michel BONJOUR : Une étude réalisée par un médecin de l'Institut Pasteur l'an dernier faisait état d'un génotype sous-jacent, par exemple un génotype 3 et un génotype 1 derrière.

Stéphane CHEVALIEZ : Des co-infectés à multi génotypes peuvent exister dans certaines populations, surtout chez les utilisateurs de drogues intraveineuses. On peut par exemple détecter un génotype 2, population majoritaire ; on initie un traitement avec l'optique d'un traitement court car génotype 2. Le patient ne répond pas, on refait un génotypage, et on met en évidence un génotype 1. En fait, le 2 était majoritaire au départ, la traitement antiviral l'a éliminé, et le 1 qui était minoritaire est devenu majoritaire.

De la salle : Je voudrais savoir pourquoi, dans tous les protocoles, on nous dit qu'on est guéri à trois mois post-traitement avec les trithérapies, alors que là, vous nous annoncez six mois.

Stéphane CHEVALIEZ : Normalement, la guérison c'est-à-dire la réponse virologique soutenue est définie par un ARN négatif 24 semaines après l'arrêt du traitement. Quelques études de suivi ont montré qu'un ARN négatif à 12 semaines après l'arrêt du traitement interféron pégylé et ribavirine était aussi prédictif d'une guérison que la mesure à 24 semaines, mais pas avec les trithérapies. Il y aurait une aussi bonne valeur prédictive trois mois versus six mois après l'arrêt du traitement.

De la salle : Vous évoquez une recherche d'ARN à un mois de traitement de Telaprevir, à 8 semaines de traitement de Boceprevir. Or, il me semblait que dans CUPIC il était préconisé de bien faire une recherche d'ARN à 15 jours de façon à vérifier s'il n'y avait pas des échappements.

Stéphane CHEVALIEZ : CUPIC est une cohorte observationnelle de l'ANRS où des prélèvements supplémentaires ont été réalisés pour évaluer les cinétiques virales dans les premières semaines suivant l'instauration du traitement.

De la salle : Et on s'est rendu compte qu'il y avait des échappements qu'on pouvait ignorer s'il n'y avait pas cette multiplicité des recherches ARN.

Stéphane CHEVALIEZ : Les recommandations du monitoring émanent de l'Agence Européenne du Médicament et la FDA aux États-Unis et vont proba-

blement évoluer en fonction de l'utilisation en pratique clinique de ces molécules.

De la salle : Il semble qu'en France, la pratique clinique soit différente.

Stéphane CHEVALIEZ : Tout à fait. Sachant que CUPIC, ce n'est pas tout à fait la même population car il s'agit de patients cirrhotiques non répondeurs à un premier traitement.

Folly ANYOVI Ingénieur biologiste au Togo : Je viens du Togo. Dans votre développement, vous n'avez pas parlé des transaminases et de l'AgHBe. Au Togo, pour traiter les hépatites B, on ne se base que sur les marqueurs de l'hépatite B, c'est-à-dire l'anticorps anti-HBc, mais on ne fait pas la PCR ni ELISA pour détecter les génotypes. Ces patients, après deux ou trois, ne vont-ils pas faire de la résistance à l'échappement.

Stéphane CHEVALIEZ : La valeur intrinsèque de la charge virale est un paramètre important pour la prise en charge thérapeutique, en tout cas d'après les recommandations des sociétés savantes, avec des valeurs pour la prise en charge qui varient selon les sociétés savantes, certaines prenant en compte le statut HBe. A l'hôpital Henri Mondor, par exemple, on ne fait pas de génotype du virus de l'hépatite B pour orienter la mise sous traitement par interféron pégylé. Cela a dû arriver une fois chez un jeune patient qui avait une faible charge virale et dont nous avons voulu savoir s'il était génotype A pour déterminer s'il avait plus de chance de répondre à l'interféron pégylé.

Folly ANYOVI : Dans cinq ou dix ans, lorsqu'on aura l'accès au traitement, que deviendront ces patients ?

Stéphane CHEVALIEZ : De quelle molécule disposez-vous à l'heure actuelle ?

Folly ANYOVI : Nous travaillons avec le laboratoire Roche, mais c'est très cher pour un Togolais qui vit avec moins d'un dollar par jour. Les gens utilisent des potions pour se faire traiter. Que pouvons-nous dire à ces malades ? Au sein de SOS Hépatites Togo, nous avons près de 300 patients atteints de l'hépatite B, certains vivent avec le virus depuis plus de dix ans, mais n'ont pas accès au traitement, ni à la biologie.

Stéphane CHEVALIEZ : Le buvard pourrait avoir un intérêt pour débiter un éventuel partenariat et pour que vous ayez accès à la biologie moléculaire pour

avoir des valeurs de charge virale afin de traiter les patients les plus graves.

Michel BONJOUR : On pourrait envoyer en France par la poste des buvards prélevés au Togo.

Stéphane CHEVALIEZ : Tout à fait, dans des sachets individuels avec desiccateur. Cela se fait énormément pour le VIH. A partir du moment où il y aura des techniques de biologie moléculaire un peu standardisées, ce sera facile de le faire pour les hépatites ; sachant qu'à l'heure actuelle les résultats sont extrêmement variables d'un laboratoire à l'autre. Dès lors qu'un patient togolais est suivi toujours dans le même laboratoire français par la même technique, c'est envisageable.

De la salle : Concernant le Telaprevir et le Boceprevir, vous avez parlé de la durée du traitement, mais combien y a-t-il de prises par jour et combien de médicaments par jour ?

Stéphane CHEVALIEZ : Il y a trois prises quotidiennes avec, pour chaque prise, trois comprimés pour le Boceprevir et deux comprimés pour le Telaprevir, ce qui représente un nombre considérable de comprimés par jour, plus la ribavirine.

Christian TREPO : Tu as évoqué le non répondeur, le répondeur lent, le répondeur partiel, et tu as introduit l'idée de répondeur très rapide. Pourrais-tu revenir sur ces définitions.

Stéphane CHEVALIEZ : Le non répondeur est un patient dont la charge virale ne diminue pas d'au moins 2 log au à la douzième semaine par rapport à la valeur pré-thérapeutique ; le répondeur partiel est celui dont la charge virale diminue de 2 log à la semaine 12 mais qui est toujours détectable ; le répondeur rapide est celui dont la charge virale diminue de 2 logs et qui est négatif très tôt, c'est-à-dire à la semaine 4. Le super répondeur est celui qui serait négatif à la semaine 1, à la semaine 2. Pour l'instant, il n'y a pas de recommandation quant à la détermination de la charge virale à la semaine 1 et à la semaine 2, mais un certain nombre d'équipes le font. En règle générale, cela montre que plus on est négatif précocement, et plus on a de chance de guérir avec un traitement standard, voire avec un traitement plus court.

Pascal MELIN : Merci pour cette présentation didactique. Nous nous battons depuis dix ans à SOS sur le fait que

lorsque les traitements ne sont pas efficaces, on dit que c'est le malade qui est non répondeur, et lorsque le traitement est efficace, on dit qu'il est répondeur virologique soutenu, que c'est le virus qui a répondu au traitement. On reste toujours dans cette ambiguïté.

Comment peut-on déculpabiliser le patient ? Certains patients sont obsédés par l'optimisation. Quand on leur dit que leur premier traitement n'a pas marché, qu'ils doivent perdre 20 kg, arrêter de fumer, ne pas être stressé, ils vont appliquer toutes ces recommandations à la lettre, mettre leur réveil pour prendre le traitement toutes les huit heures. Ils ne comprennent pas car ils ont fait tout ce qu'on leur a dit de faire. Comment faire passer un message clair sur la part qui relève du virus et la part qui relève du patient, et comment solliciter les virologues pour qu'ils nous aident à améliorer les messages ?

Stéphane CHEVALIEZ : Je ne sais pas si les virologues vont vous être d'une grande aide, mais on peut imaginer qu'en déterminant des charges virales plus précoces, on peut voir ce qui relève de la part du virus, ce qui peut conforter le patient dans l'envie de poursuivre. Alors qu'une charge virale qui n'a pas diminué, ou qui a diminué à quinze jours, le virus n'est pas très sensible et il y a peu de chance que le patient réponde. Mais on est toujours dans des schémas thérapeutiques où il y a de l'interféron pégylé, de la ribavirine, et les mécanismes de non réponse à



la ribavirine ou à l'interféron ne sont pas très bien connus. Avec l'évolution des schémas thérapeutiques, sans interféron, voire sans ribavirine, je pense que les facteurs d'hôte seront peut-être un peu moins importants. La différence entre bon et mauvais génotype de l'IL-28B, qui est un facteur de l'hôte jouant un rôle dans la réponse à la bithérapie pégylée, s'écrase avec les trithérapies, incluant le Boceprevir et la Telaprevir.

Pascal MELIN : Pour les patients qui auraient été guéris d'une hépatite C spontanément ou après traitement, ou pour les patients qui seraient négatifs et qui auraient encore des prises de risque, doit-on maintenir l'idée des sérologies régulières de dépistage, avec le problème de la fenêtre sérologique, ou dans un rapport coût/efficacité, ne doit-on pas aller directement au PCR pour savoir si, oui ou non, il y a du virus ?

Stéphane CHEVALIEZ : J'ai envie de répondre oui, sauf que le coût n'est pas le même. Il vaut mieux tester d'emblée la pré-

sence ou l'absence d'ARN viral chez un patient qui présente des facteurs de risque d'exposition que de passer par la case sérologie et éventuellement demander une PCR dans un second temps. Le coût d'une charge virale est d'environ 50 €.

Christian TREPO : Pour le C, tu as dit que le génotype 4 était mal vu par la trousse Roche. Sur des génotypes un peu inhabituels du B, nous avons l'impression que le F n'est pas bien titré par les trousse classiques.

Stéphane CHEVALIEZ : Je n'ai pas d'expérience pour le F car nous n'en avons quasiment pas. Mais c'est possible. Le problème du génotype 4 avec la trousse Roche va probablement être levé avec l'arrivée de la seconde génération sur le marché. Une publication récente montre que les génotypes 4 sont très bien quantifiés avec la deuxième génération de la trousse Roche.

Michel BONJOUR : Lors de la Journée nationale 2010, vous aviez parlé des TROD et je sais que vous êtes en train de réaliser une importante étude à ce sujet. Pouvez-vous nous en dire quelques mots ?

Stéphane CHEVALIEZ : Nous avons une pression importante pour faire une étude indépendante des firmes afin de voir si ces nouveaux systèmes de diagnostic sont aussi performants

ou offrent des performances au moins équivalentes aux trousse de 3ème génération utilisées pour la détection des anticorps anti-VHC. Le problème étant que ces TROD doivent être sensibles et spécifiques, mais dans des matrices biologiques un peu particulières que sont la salive. La question étant de savoir si la salive est une bonne matrice biologique pour détecter les anticorps anti-VHC.

Le fait d'avoir un résultat négatif, par exemple, avec le système Ora-Quick®, qui est le seul système permettant la détection d'anticorps anti-VHC dans la salive, est-il dû à un défaut de sensibilité du test, ou la salive est-elle une mauvaise matrice biologique pour détecter les anticorps ? Nous allons essayer de répondre à cette question. En fait, sur le même malade, on va faire deux ou trois tests rapides, et on va prélever de la salive pour savoir s'il y a des

immunoglobulines, et donc des anticorps anti-VHC. Cette étude va probablement se mettre en place début 2012 sur environ 600 patients.

De la salle : Historiquement, on avait vu par rapport aux salivettes que mâcher un coton n'était pas simple et le plus souvent mis en échec. Je voudrais comprendre pourquoi on s'accroche autant au prélèvement salivaire alors qu'il est si simple de piquer le bout du doigt des gens et de prélever une goutte de sang. Ce que le corps médical ne veut pas entendre, c'est le fait que cela ramène à l'ambiguïté sur la salive. On a passé quinze ans à faire admettre qu'il n'y avait pas de contamination par la salive, et là, on nous dit que grâce à la salive, on va voir si on a du virus dans notre corps ou non. Il faut que nous ayons votre appui pour revenir aux tests sanguins.

Stéphane CHEVALIEZ : On va tester la salive, mais on va aussi tester le sang total capillaire prélevé au bout du doigt. ■

L'homéopathie et le foie



Danièle DESCLERC-DULAC
Présidente de SOS Hépatites
Centre Val-de-Loire

J'ai le plaisir de vous présenter le Docteur Marie-France Bordet. Je me souviens que lors du forum en 2004 qui s'est tenu à Montpellier, elle nous avait déjà parlé de l'homéopathie. A l'époque, j'étais en plein traitement, je ne fréquentais pas particulièrement les médecins car je les voyais dans d'autres instances, et lorsque j'ai eu mon hépatite, j'avais un hépatologue et un médecin homéopathe. Le Docteur Bordet a été médecin libéral pendant vingt-cinq ans, elle est médecin homéopathe et assure depuis treize ans une consultation auprès des Professeurs Trépo et Zoulim. L'homéopathie est importante dans notre pathologie du foie par rapport aux effets secondaires, et cette homéopathe travaille en lien très étroit avec les hépatologues. Chacun d'entre nous pourra puiser dans sa présentation un plus par rapport à sa pathologie. Après un traitement allopathique de l'hépatite, on a souvent besoin d'avoir recours aussi à l'homéopathe.



Marie-France BORDET
Médecin, directeur médical
de Boiron

Je tiens à remercier les organisateurs de m'avoir invitée à cette journée, le Professeur Trépo car s'il n'avait pas créé cette consultation d'homéopathie à l'Hôtel Dieu, je ne serais pas là avec vous, et c'est grâce à son initiative que l'homéopathie a pu entrer à l'hôpital pour prendre en charge des patients dans le cadre des hépatites. On me demande toujours à quoi sert l'homéopathie, ce que je fais à l'hôpital. Je vois des maladies. Je suis dans un service très actif où l'on soigne beaucoup de gens. Il y a également une partie importante d'essais cliniques, que je suis avec attention. Cette consultation d'homéopathie existe depuis longtemps. J'y suis depuis treize ans, et c'est maintenant le Professeur Zoulim qui reprend cette



consultation. La transition se fait sans problème. Je ne suis pas le seul médecin homéopathe à consulter. Nous sommes trois médecins homéopathes qui assurons des vacations dans ce service d'hépatologie.

Je vais surtout parler de l'hépatite C car dans le recrutement de la consultation, je dois voir 98,5% d'hépatites C. Les traitements allopathiques dispensés dans le cadre des hépatites sont relativement standardisés, bien planifiés, avec différentes molécules instaurées en début de traitement pour une durée précise, avec un suivi particulier. Le suivi permet à la fois d'adapter le traitement, et il permet au patient de savoir où il se situe dans la maladie et dans son traitement. Les patients savent que la tolérance est très variable au niveau de ces traitements, souvent assez difficiles à supporter. Qu'il s'agisse de l'interféron, de la ribavirine, plus les nouvelles molécules dont

on va faire l'expérience. Et les effets indésirables sont très souvent le motif de recours à la consultation homéo. C'est aussi une façon d'apporter une pierre à l'édifice car si on arrive à limiter les effets indésirables, cela permet au patient d'être plus facilement observant, et d'arriver au bout de son traitement classique, et donc d'augmenter ses chances de guérison.

L'objectif du traitement homéopathe est d'accompagner le patient dans toutes les phases de sa maladie, depuis l'annonce du diagnostic jusqu'à la fin du traitement. A l'issue du traitement, certains patients nous sautent au cou, ravis d'être arrivés au bout, mais d'autres ne sont pas aussi enthousiastes. Il est donc important d'être

présent dès le départ. Je crois que nos confrères hépatologues hospitaliers l'ont parfaitement compris car ils envoient très souvent des patients en début de traitement, voire avant le début du traitement. Pour nous, médecins homéopathes, il s'agit surtout d'essayer de voir comment fonctionne le patient avant même qu'il ait démarré un traitement.

A côté de cela, nous n'allons pas soigner que des effets indésirables. Les patients qui ont une hépatite ont souvent d'autres problèmes. Ils ont parfois des pathologies aiguës, ils arrivent un jour avec une pharyngite, un gros rhume, avec des pathologies même bénignes et ils sont ennuyés de prendre des médicaments, ils veulent épargner leur foie, voire des pathologies sévères, comme un cancer. L'homéopathie leur offre une solution intéressante parce qu'elle permet aussi de prendre en charge des pathologies intercurrentes qui n'ont

rien à voir avec leur hépatite. Certaines femmes ont des problèmes liés à la ménopause. C'est donc une vision générale de la vie du patient en dehors de son problème strictement hépatique.

Une consultation d'homéopathie est-elle très différente d'une autre consultation ? Je ne crois pas. C'est aussi de la médecine. On va peut-être rechercher des caractéristiques particulières, poser des questions un peu ciblées au patient. Je veux avant tout savoir qui est ce patient, comment il fonctionne, quelle est son histoire, comment il vit sa maladie, comment il réagit. C'est ce qui va m'amener à faire un interrogatoire un peu particulier, un peu ciblé. N'importe quel médecin pourrait faire cet interrogatoire. Les informations que je vais recueillir vont me servir à déterminer le ou les médicaments qui vont convenir à ce patient. Pour donner de l'interféron ou de la ribavirine, on va s'attacher beaucoup plus au profil virologique du patient, à sa maladie, alors que dans ma démarche homéopathique, je vais m'attacher beaucoup plus aux caractéristiques de mon patient.

Le patient arrive quelquefois quand il est déjà sous traitement, et les pistes sont un peu brouillées parce que je ne sais plus s'il réagit de cette façon parce que c'est sa réaction première, primitive en tant qu'individu, ou si les symptômes qu'il me décrit sont induits par le traitement. Je connais les symptômes induits par le traitement car j'ai vu défiler de nombreux patients depuis dix ans et j'arrive à reconnaître certains effets indésirables parfaitement caractéristiques du traitement que le patient reçoit. Mais j'ai quand même toujours besoin de retrouver comment c'était avant. Les effets indésirables ne sont pas les mêmes chez tout le monde. Certains vont faire des hypothyroïdies, d'autres des hyperthyroïdies, etc. L'intensité des effets indésirables est variable, elle est supportée différemment, selon les individus. Ce sont donc les caractéristiques personnelles du patient que j'essaie de rechercher.

Notre confrère disait tout à l'heure qu'il y a des réponders hyper rapides, des réponders lents. Pourtant ces personnes ont quelquefois le même virus, le même traitement. C'est bien la preuve que nous avons chacun nos propres façons de fonctionner. Cela dépend de notre histoire personnelle. On arrive au monde avec notre hérédité, on traîne déjà quelques bagages. Ensuite, on se refait une autre valise avec notre vécu, nos expériences, nos actions,

nos maladies, et on est finalement un voyageur avec deux bagages.

Pour les patients qui se soignent et qui ont déjà une pathologie hépatique, l'homéopathie est certainement une solution thérapeutique intéressante. Car ce sont des médicaments qui, aux quantités infinitésimales auxquelles on les utilise, n'ont pas de toxicité directe, n'ont pas d'interaction médicamenteuse majeure, et qui offrent une sécurité d'emploi extraordinaire. Actuellement, avec toutes les histoires qui ont défrayé la chronique, nous avons de plus en plus de patients qui ont besoin d'une certaine sécurité d'emploi du médicament, et je suis tout à fait à l'aise, en tant que médecin, quand je prescris des médicaments homéopathiques car je sais que je ne vais pas altérer le capital santé de mes patients. C'est très sécurisant pour un médecin.

Dans les médicaments homéopathiques, il existe ce que l'on appelle des spécialisés qui correspondent à une pathologie particulière, et qui s'adressent au plus grand nombre. Quand on fait un travail de médecin homéopathe un peu méticuleux, on va essayer de rechercher l'expression individuelle de chacun. C'est ce que Monsieur Trépo appelle faire du sur-mesure. J'ai choisi un ou deux exemples. D'une part, l'annonce de la maladie. Chacun a sa façon de voir les choses.

Il y a ceux qui me disent : « *C'est vieux cette histoire, c'était dans une autre vie, ça tombe dans ma vie, qu'est-ce que ça vient faire maintenant ?* ». Ils se posent un certain nombre de questions. Cela va avoir un impact sur le plan thérapeutique, sur le pronostic de cette maladie, sur plusieurs mois voire plusieurs années. Certains sont furieux contre eux-mêmes, contre la médecine, contre le monde entier. Ils me disent être à cran. D'autres éclatent en sanglots, sont terrorisés, ou se sentent très coupables d'avoir fait des bêtises dans leur jeunesse, etc. Il y a ceux qui se demandent comment ils ont « attrapé cette maladie », qui en veulent aux médecins. Et il y a ceux qui sont dans le déni total. Chacun a donc sa façon de réagir. Je n'ai pas réponse à tout en homéopathie, certainement pas, mais je vais quand peut-être aider ces personnes en fonction de leurs réactions. Et j'ai un certain nombre de médicaments qui correspondent à cela.

Quelques petits exemples pour illustrer. Certains me diront : « *Avant, j'ignorais totalement mon foie et depuis que j'ai appris ça, je n'arrête pas d'avoir mal au ventre, mal partout, je ne vais pas*

"Il y a des solutions en première intention en homéopathie qui sont très efficaces..."

bien ». Un médicament homéopathique, qui s'appelle Colocynthis que l'on donne sur des manifestations spasmodiques. J'utilise largement ce médicament à la Croix-Rousse, et les patients apprennent à l'utiliser quand ils ont des manifestations spasmodiques. Ils le prennent en granules, en 9 CH par exemple, cinq granules à la demande. Cela leur évite de prendre d'autres médicaments pour leurs douleurs.

D'autres patients me disent : « Depuis que j'ai appris ma maladie, je pleure pour un rien. Une sorte d'hypérémotivité s'est installée ». L'impression d'une sensibilité exacerbée brutalement. Parfois, ils ont l'impression de ne plus pouvoir respirer, d'avoir la gorge serrée. Dans ce cas, je leur prescris de l'Ignatia, largement utilisé en homéopathie, qui va leur permettre de beaucoup moins somatiser.

D'autres vont totalement s'isoler. Ils ne sont pas forcément dans une phase dépressive, et on ne va pas les mettre sous antidépresseur, mais l'annonce de leur maladie va entraîner la peur, la crainte de la contamination. Du coup, ils restreignent leur vie sociale. Natrum muriaticum est un médicament qui peut les aider à sortir de cet espèce d'état de tristesse dans lequel ils sont en train de s'enfermer.

Et il y a ceux qui ne pensent qu'à ce qui va leur arriver. « *Combien vais-je avoir de prises de sang d'après vous ? Combien d'effets secondaires le traitement va-t-il entraîner ? Il paraît que c'est difficile, est-ce que vous croyez que... ?* ». D'emblée, ils sont dans la projection de tout ce qui va leur tomber sur la tête. Pour les personnes qui ont ce trac d'anticipation, un médicament homéopathique est très utile, qui s'appelle Gelsemium. C'est un médicament utilisé par ceux qui ont le trac avant un examen, par exemple.

Nous avons donc une palette extraordinaire au niveau des médicaments homéopathiques qui vont régulièrement cibler au plus juste pour apporter une solution au patient. Ces médi-

caments n'étant pas toxiques, cela lui permet de connaître ou de reconnaître le médicament qu'il peut utiliser lui-même à la demande et qu'il n'est pas obligé systématiquement de demander au pharmacien ou qui ne l'oblige pas à aller voir son médecin pour des choses qui lui paraissent parfois mineures, mais qui le gênent cruellement. J'entends souvent en consultation : « Je ne peux pas dire ça à mon généraliste, il va dire que ce n'est pas important par rapport à mon hépatite ». Si, c'est important, parce que c'est lui qui le vit et qui le ressent ainsi.

Il existe d'autres médicaments, comme *Arsenicum album*, qui convient tout à fait au patient qui met son réveil pour prendre son médicament toutes les huit heures. Ce médicament peut les aider à être moins angoissés. Nous avons aussi *Aconit*, médicament que j'utilise largement à la Croix-Rousse. Certains patients ont des douleurs thoraciques très fortes et ont l'impression qu'ils vont mourir, ils finissent par aller aux urgences où on leur donne des benzodiazépines, mais ce n'est pas la solution. Il y a des solutions en première intention en homéopathie qui sont très efficaces, en particulier *Aconit* qui correspond à ces espèces de crises d'angoisse. *Staphysagria* est aussi un médicament qui correspond à une sorte d'irritabilité, de frustration, avec quelquefois une somatisation au niveau urinaire. Ces personnes, surtout des femmes, n'ont jamais fait d'infection urinaire et, à l'entrée dans cette maladie, se mettent à avoir des infections urinaires à répétition sans raison.

Un autre exemple. Au cours des traitements, on voit souvent des problèmes cutanés, avec des lésions de type eczématisé, voire de véritables psoriasis très marqués. Pour cela, nous disposons d'un certain nombre de réponses en homéopathie. Ce qui est important pour moi, c'est de rechercher comment le patient fonctionnait auparavant. Si un patient me dit qu'il a fait de l'eczéma étant enfant, qu'il a eu de l'urticaire, qu'il fait régulièrement des allergies cutanées, la voie préférentielle de l'effet indésirable est toute trouvée. Il va exprimer beaucoup de choses au niveau de la peau. Je fais donc un interrogatoire un peu précis pour voir comment le patient fonctionne. J'ai toute une galerie de portraits dans ma tête au niveau des patients que je vois à la consultation, et je sais qu'avec un traitement interféron et ribavirine, certains vont se gratter, et je me trompe rarement.

Je connais le point faible. Nous avons des solutions intéressantes pour ces personnes. J'ai eu des cas assez extraordinaires, notamment une patiente hyper scientifique, prof de faculté, qui ne croyait absolument pas à l'homéopathie. On a parlé de sa maladie, de ses symptômes, et elle a fini par me dire qu'elle se grattait au sang. Elle était couverte de plaques rouges de la tête au pied. Ma collègue hépatologue envisageait même de suspendre le traitement du fait des problèmes cutanés de cette patiente. Elle est finalement repartie avec son ordonnance de granules, pas convaincue du tout. C'était vraiment la dernière chance pour elle. Apparemment, le traitement homéopathique lui a apporté une amélioration. Je l'ai donc revue quinze jours après. Elle me dit qu'elle va mieux, mais que ce peut être aussi l'effet placebo. Je lui propose une fenêtre thérapeutique, ce qu'évidemment elle a fait, pour voir. Elle s'est de nouveau grattée à mort, elle a donc repris les granules, et c'est maintenant une patiente qui prend des médicaments homéopathiques pour d'autres choses. C'est-à-dire qu'elle a eu besoin de son auto-démonstration pour voir l'efficacité.

Il est donc essentiel de savoir comment fonctionnent les gens, je ne cherche jamais à les convaincre, ils font ce

qu'ils veulent, ils prennent, ils voient, c'est leur vie, leur corps, leur maladie.

Parmi les autres médicaments homéopathiques, on retrouve *Arsenicum iodatum*, ou encore *Antimonium crudum* que j'ai donné il y a quelque temps à un patient qui s'était retrouvé avec des fissures énormes au niveau des mains, c'est-à-dire des lésions psoriasiformes, avec une fissuration. Il ne pouvait plus faire grand-chose car cela le faisait saigner. Il avait mis un topique gras, puis des corticoïdes, ce qui ne résolvait pas le problème. Grâce à *Antimonium crudum*, il y a eu pratiquement cicatrisation de toutes les fissures. *Sulfur* est un médicament qui correspond à tous ceux qui ont une hérédité particulière, dont l'histoire médicale est émaillée de problèmes « de gratte ». Ils ont toujours une raison de se gratter. Ceux-là ont eu de l'eczéma, souvent eu de l'urticaire, des poux à l'école, la gale en colo, des piqûres de moustique. Sur le plan de la peau, ce sont vraiment des cibles et on les voit faire très souvent des problèmes cutanés quand ils sont sous traitement.

Je pense que choisir de se faire soigner par homéopathie, c'est aussi comprendre la signification des symptômes. Je leur apprends à gérer des tas de problèmes avec des médicaments qui ne vont pas leur donner d'effets indésirables ou toxiques et je considère qu'en première intention, il peut y avoir un grand nombre de solutions qui vont améliorer leur qualité de vie. Et je pense que prendre des médicaments homéopathiques, c'est aussi une façon de respecter, d'épargner sa santé. A partir du moment où ces patients ont déjà un traitement lourd, on va faire le maximum pour traiter de façon « écologique » d'autres manifestations.

L'homéopathie est une démarche thérapeutique qui s'inscrit soit en complémentarité, c'est-à-dire que je ne traite pas des hépatites avec simplement de l'homéopathie, je fais partie d'un service où il y a des hépatologues hyper compétents et pointus qui prescrivent des traitements et je suis là pour accompagner ces traitements, travailler en collaboration avec mes confrères. Et quelquefois je donne ces médicaments homéopathiques en alternative à d'autres choses. J'ai des patients qui prenaient auparavant, dans des syndromes pseudo-grippaux, six cp de paracétamol par jour, et qui prennent maintenant des médicaments homéopathiques qui leur apportent le même bénéfice.

Deux notions sont toujours présentes à mon esprit chaque fois que je prescris un traitement homéopathique, que ce soit à l'hôpital ou ailleurs. Il ne faut surtout pas de perte de chance pour le patient. Si, de temps à autre, je considère qu'il faut passer à un antidépresseur parce que le patient ne va pas bien, je ne m'accrocherai pas à mon médicament homéopathique. C'est avant tout un problème éthique, et il faut que ce soit inscrit dans notre esprit en permanence. Et il faut toujours essayer d'évaluer le rapport bénéfices/risques pour le patient.

Si dans des situations très fréquentes, on peut lui proposer un médicament homéopathique au lieu d'un médicament allopathique, en ayant le même bénéfice mais en diminuant largement le risque, il ne faut pas hésiter. Je vous remercie. ■

"Je pense que choisir de se faire soigner par homéopathie, c'est aussi comprendre la signification des symptômes."



De la salle : Vous n'avez pas dit à quoi était destiné le *Nux vomica*.

Marie-France BORDET : *Nux vomica* est utilisé pour beaucoup de choses. On l'utilise à la fois pour des troubles digestifs, mais très souvent pour une irritabilité majorée dans les bithérapies en particulier. Les personnes ne sont pas du tout déprimées sous interféron ribavirine, mais elles nous disent avoir l'impression de devenir agressives. Il est aussi souvent utilisé pour des insomnies du milieu de nuit, certains patients développant des troubles du sommeil sous traitement.

De la salle : Vous proposez ces traitements homéopathiques en complémentarité ou en alternative. Je voulais savoir quelle était la prise en charge par la sécurité sociale du coût de ces traitements.

Marie-France BORDET : Je fais des ordonnances très courtes. Généralement, je prescris deux ou trois médicaments sur la zone de prise en charge à 100%. Je me disais qu'un médecin contrôleur me ferait peut-être un jour une remarque et me demanderait pourquoi l'homéopathie dans cette zone. Personne ne m'a jamais rien dit et j'avais de toute façon ma réponse. Cela fait partie de la prise en charge globale de l'hépatite, et ces médicaments sont parfai-

tement justifiés dans cette zone de l'ordonnancier. Les médicaments homéopathiques dans la vie courante, en dehors des ALD, sont remboursés maintenant à 30%. Si la prescription est de cinq granules par jour, les tubes en contiennent environ quatre-vingts, et un tube coûte 1,82 €. C'est un prix dérisoire par rapport à d'autres molécules, mais nous n'avons pas non plus le même objectif thérapeutique.

De la salle : Quand vous l'inscrivez dans le 100%, c'est donc totalement pris en charge. Je suis surpris que vous n'ayez pas mentionné les prix relativement bas dans les avantages du traitement.

Marie-France BORDET : C'est un bénéfice secondaire pour moi. Je voulais mettre beaucoup plus en avant l'intérêt thérapeutique que l'intérêt économique du traitement. Mais c'est malgré tout un aspect non négligeable.

De la salle : Y a-t-il d'autres structures hospitalières qui proposent ce type de consultation ?

Marie-France BORDET : En ce qui concerne l'homéopathie, tout est de travers depuis la fac de médecine où l'on n'apprend pas l'homéopathie, et généralement le professeur de thérapeutique la mentionne en précisant que c'est nul. Apprendre l'homéopathie part d'une démarche personnelle. En sortant de la fac de médecine, on ne sait rien en homéo et pourtant toutes les pharmacies mentionnent l'homéopathie.

Il y a donc un véritable hiatus. A partir de là, il faut un esprit éclairé, qui pose de vraies questions, qui décide enfin un jour de mettre en place une consultation dans un hôpital. Nous avons eu cette chance à l'Hôtel Dieu. Il y a la même chose à Orléans, mais ces personnes avaient également travaillé en collaboration avec Monsieur Trépo. Il faut une volonté au départ. La plupart du temps, nos collègues ne savent pas ce qu'est l'homéopathie, ils ne trouvent pas les médicaments dans le Vidal. Ils ont l'impression que c'est un monde à part.

Ce que j'ai trouvé extraordinaire à la Croix-Rousse, et bien avant à l'Hôtel Dieu, c'est que la consultation d'homéopathie était banalisée, c'est une consultation comme une autre, intégrée dans la prise en charge des patients, pour essayer de rendre le plus de services possibles aux patients.

De la salle : Si on n'est pas traité à la Croix-Rousse peut-on quand même prendre un rendez-vous dans votre service ?

Marie-France BORDET : Bien sûr. Il y a eu des périodes difficiles, où nous n'arrivions plus à tout faire, car nous sommes trois médecins avec une vacation. Le délai d'attente est variable.

Danièle DESCLERC-DULAC : Actuellement, dans le cadre d'une expérience que je suis, on intègre l'homéopathie dans l'éducation thérapeutique du patient, et l'ARS a intégré cette dimension, notamment en lien avec les associations de patients. Il faut essayer de le développer.

De la salle : La fabrication des médicaments homéopathiques se fait à partir de ce que l'on appelle des souches, qui sont les substances de base, qui peuvent être végétales, animales ou minérales. Je n'ai pas parlé de *Phosphorus* à base de phosphore, d'*Arsenicum album* à base d'arsenic, *Colocynthis* est une plante, *Kalium bichromicum* est fabriqué à partir d'un minéral, etc. Il n'existe pas une source unique d'approvisionnement. Je travaille dans un service de recherche de



Boiron, mais je ne suis ni à la production, ni au marketing. Il faut savoir que les médicaments sont inscrits à la pharmacopée européenne, que les normes sont très strictes en termes de mode de préparation et que la traçabilité est parfaite au niveau de l'élaboration du médicament homéopathique. Et les règles de bonnes pratiques de fabrication sont, bien sûr, appliquées.

Michel BONJOUR : Quand je vois le

travail que vous réalisez depuis treize ans, ne serait-il pas intéressant de faire une étude sur les résultats probants ? J'imagine que les malades sont ravis d'être soulagés d'effets secondaires, donc ne faudrait-il pas de temps en temps sortir un poster, faire une publication ? Et cela est-il possible ?

Christian TREPO : C'est possible et c'est souhaitable. Nous avons déjà communiqué le plus souvent de façon interactive et orale, mais nous devrions nous obliger à écrire, et c'est parce que nous avons tous un peu la tête dans le guidon. Il n'y a pas de chaire d'homéopathie, et nos amis homéopathes ont trois vies. Ils sont excellents.

Le problème réside dans la qualité du praticien, qui est plus spécifique puisqu'il y a une perception de l'individu en homéopathie. Et il faut aussi être médecin. Les homéopathes sont des médecins, et si vous avez un très bon médecin qui est de plus bon homéopathe, vous avez le meilleur des deux.

De la salle : Pour des personnes en échec thérapeutique ou à qui le traitement ne convient pas, peut-il y avoir un relais en homéopathie ?

Marie-France BORDET : C'est difficile, car nous ne l'avons pas vraiment évalué. Nous sommes trois médecins avec des vacations, et il a été très difficile de faire une évaluation objective sur une cohorte. Cela aurait été intéressant de voir comment pouvaient évoluer ces patients traités par homéopathie. Nous n'avons pas les ressources pour le faire. S'il y avait 150 consultations d'homéopathie en France dans le même cadre, ce serait beaucoup plus facile. En revanche, nous continuons à accompagner ces patients. Quant à affirmer que nous arrivons à améliorer les choses, je ne peux pas vous répondre précisément sur ce point.

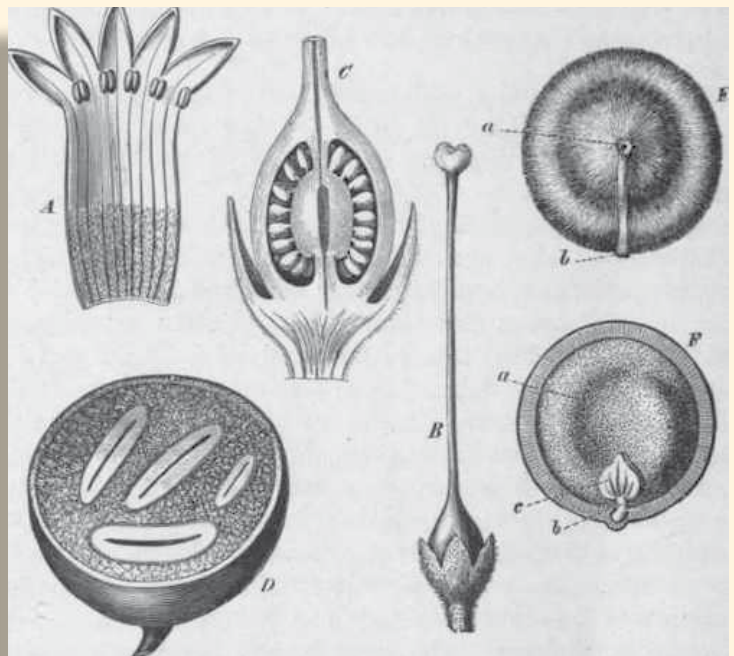
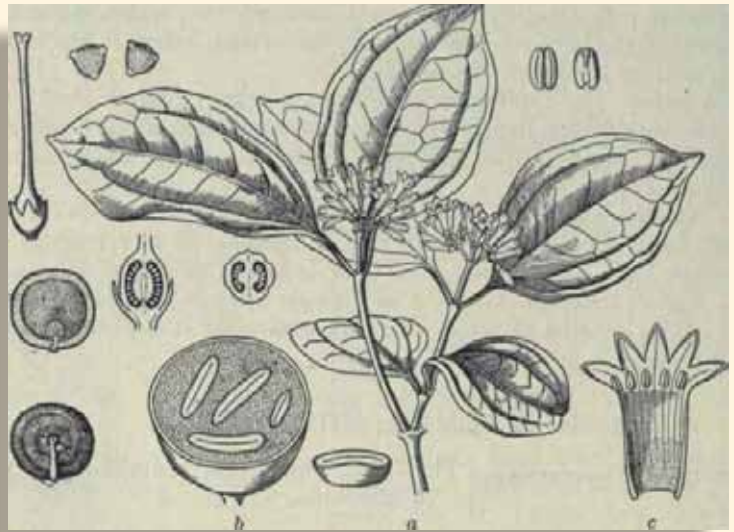
Christian TREPO : On est dans la complémentarité. Nous ne sommes du tout dans le concept d'une médecine alternative, mais dans celui de l'intégration. Nous sommes tous ensemble pour un objectif, qui est d'améliorer le patient, point barre.

Danièle DESCLERC-DULAC : Y a-t-il de l'homéopathie en Afrique francophone ?

Marie-France BORDET : Déjà dans une ville comme Lyon, notre consultation d'homéopathie c'est Astérix et le village gaulois. Au sein de la médecine, nous sommes très petits, nous avons très peu d'effectifs. Heureusement que cette consultation existe, mais elle est quasiment unique. Bien évidemment, il n'en existe pas encore en Afrique.

En revanche, il y a la volonté d'utiliser l'homéopathie. Il y a quelques années, j'ai réalisé une étude avec une maternité à Cotonou, au Bénin, où nous avons utilisé un médicament homéopathique chez des femmes enceintes qui souffraient de paludisme. Elles reçoivent de la quinine pour leur paludisme, mais ne sont pas observantes du fait d'un grand nombre d'effets indésirables, ce qui pose des problèmes à la fois pour elles, pour le fœtus et par rapport aux résistances qui se mettent en place.

L'objectif de notre étude était d'essayer de diminuer les effets indésirables, et nous avons fait une étude observationnelle avec deux groupes de patients qui nous a fourni des résultats intéressants. Il y a donc des volontés dans certaines structures, des gens se forment en homéopathie. Peut-être certains médecins utilisent-ils l'homéopathie ici ou là, mais je ne suis pas au courant de ces initiatives. En tout cas, ce pourrait être intéressant, ne serait-ce que pour aider les patients dans différentes situations de prise en charge. ■



sos hépatites
Fédération

Écoute, soutien, information,
prévention et documentation...

à votre écoute
du lundi au vendredi
de 10 h à 13 h
et de 14 h à 18 h.

▶ N°Vert 0 800 004 372

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

20 | La Maison du patient : un accompagnement avant, pendant et après le traitement



Véronique DERET
Chargée d'écoute à
SOS Hépatites Fédération

Les Lyonnais ont de la chance car ils ont non seulement des super médecins, des homéopathes, mais également une super structure, « La maison du patient », ouverte à tous les malades porteurs d'une hépatite. Ils peuvent y trouver une écoute, des conseils, des renseignements, rencontrer une infirmière d'éducation thérapeutique ou un psychologue. C'est aussi un lieu d'échange et de formation pour les professionnels de santé. La coordinatrice, Madame Anne Degraix et sa collègue Madame Faillebin vont vous présenter cette « Maison du patient »



Anne DEGRAIX Coordinatrice,
"La Maison du patient"

Je suis coordinatrice de « La maison du patient ». Depuis ce matin, on parle de prise en charge du malade porteur d'hépatite virale. « La Maison du patient » est une alternative, un mode complémentaire à cette fameuse prise en charge. Elle est née en février 2007 suite à un certain nombre de travaux collaboratifs avec des professionnels,

des associations de malades et des institutions. A l'issue de ces travaux collaboratifs est né un premier réseau hospitalier, le réseau Ville-Hôpital Hépatite 69, dont Monsieur Trépo était président, et le Docteur François Bailly était un des initiateurs de ce projet. Malheureusement, ce réseau était uniquement destiné à des malades pris en charge à l'hôpital. En 2007, nous avons donc créé le réseau AVHEC, qui signifie Association Ville Hôpital Hépatite C. Ce réseau de santé est financé par l'Agence Régionale de Santé dans le cadre de la Dotation Régionale pour le Développement des Réseaux qui s'est ensuite transformée en FISQV.

riser leur implication ; l'autre tourné vers les malades pour faciliter l'accès aux soins et proposer une prise en charge personnalisée.

Nous sommes donc financés par l'ARS qui est le décideur de notre projet. Nous avons également un partenariat avec la ville de Lyon, qui nous fournit ses outils logistiques et de communication ; avec les Hospices Civils de Lyon, deux d'entre nous ayant l'honneur et l'avantage d'être mises à disposition des Hospices Civils de Lyon pour travailler au sein de la structure. Nous avons également des partenaires au travers des actions que nous menons, à savoir l'ADES, le



Ce réseau a pour mission de prendre en charge des personnes porteuses d'hépatites virales dans le département du Rhône. Pour ce faire, quatre axes de travail ont été définis. Un travail autour du dépistage. Nous travaillons avec les centres de dépistage anonymes et gratuits pour favoriser le dépistage. Il a créé « La maison du patient », lieu dédié aux personnes porteuses d'hépatite virale. Il travaille également avec toutes les structures travaillant avec les usagers dans la réduction des risques et la prise en charge de la toxicomanie, les CAARUD, les CSAPA. Enfin, le réseau fait le lien entre la ville et l'hôpital.

Les objectifs du réseau sont d'améliorer la prise en charge. Initialement, il était destiné aux personnes porteuses de l'hépatite C, et il s'est élargi à celles porteuses de l'hépatite B. Les malades sont pris en charge du dépistage de la maladie jusqu'à la guérison. Avec deux versants d'actions : l'un tourné vers les professionnels pour les tenir informés et favo-

riétés du Rhône, le MAS Pause Diabolo, l'Institution Aria.

« La maison du patient » est donc une structure dédiée aux personnes porteuses d'hépatite virale. Il s'agit d'une structure de soutien et d'accompagnement pour les malades avec des consultations d'éducation thérapeutique assurées par deux infirmières ; des consultations de soutien psychologique assurées par deux psychologues vacataires ; et la présence mensuelle de SOS Hépatites qui assure une permanence au sein de la structure. « La maison du patient » est aussi tournée vers les professionnels de santé – médecins, infirmières, biologistes, pharmaciens – en offrant des temps de formation. Et c'est un lieu ressource pour ces professionnels, le but étant de maintenir le lien entre les professionnels de ville hospitaliers et « La maison du patient » pour que le malade aille jusqu'au bout de son traitement. La structure est donc composée de deux infirmières à mi-temps, deux psychologues, l'association SOS Hépatites, moi-même qui suis coordinatrice à temps plein, et une assistante à mi-temps.

« La maison du patient » accueille toute personne porteuse d'une hépatite. Ce peut être aussi sa famille. Nous sommes installés dans un appartement au premier étage d'un immeuble sans ascenseur, ce qui reste un problème pour les personnes non valides. L'origine du premier contact est, dans 99% des cas, le médecin spécialiste à qui on a déjà présenté la structure. En second lieu, le médecin généraliste, ainsi que des structures impliquées dans la prise en charge des personnes porteuses d'hépatite, notamment les centres de réduction des risques, les CAARUD ou les structures d'appartements thérapeutiques. Assez fréquemment, ce sont les patients eux-mêmes qui nous contactent, ayant eu l'information soit au travers de la consultation avec le spécialiste, soit par notre site Internet.

Françoise FAILLEBIN Infirmière, La Maison du patient

Je vais vous parler de ce que nous faisons en tant qu'infirmière en éducation thérapeutique, ma collègue et moi-même. Quand « La maison du patient » a été ouverte, s'est posée la question de savoir ce que venaient chercher les malades. Quand ils sont diagnostiqués, ils sont un peu perdus, et nous avons donc créé une consultation appelée « post-annonce » pour permettre aux patients d'avoir des réponses aux questions qu'ils se posent après l'annonce du diagnostic. Nous leur apportons de l'écoute, des informations adaptées par rapport au mode de contamination, à l'évolution de la maladie, à la prise en charge en tant que telle. C'est un élément important d'autant plus que nous avons constaté qu'entre le moment du diagnostic et la prise en charge médicale, les délais sont parfois assez longs, laissant la place à la peur et à l'anxiété. Le patient va évoquer la mort, le cancer, l'engagement du pronostic vital, des mots très forts. Nous essayons de dédramatiser, de rassurer le patient.

Nous avons mis en place des consultations d'éducation thérapeutique, qui démarrent avant la mise en route du traitement, au moment où le médecin va commencer à évoquer la perspective d'un traitement, et qui vont se poursuivre au-delà du traitement, jusqu'à l'attente de la guérison, six mois après l'arrêt du traitement, voire au-delà pour certains. Les objectifs de ces consultations sont une personnalisation de la prise en charge, qui va être adaptée aux besoins du patient là où il en est, en fonction de son cadre de vie, de son environnement.

Nous avons différents modes de consultation. Le patient prend rendez-vous, vient nous voir, c'est une consultation de visu, où s'établit une relation de confiance, un dialogue entre deux personnes. Certaines consultations vont se faire par téléphone soit parce que la personne est éloignée, qu'elle ne peut pas se déplacer, soit parce qu'elle est fatiguée par son hépatite ou parce que les effets secondaires du traitement l'empêchent de se déplacer. Nous nous faisons un devoir de toujours répondre à tout appel téléphonique, et si nous sommes en consultation avec un autre patient, nos collègues prennent le relais, nous avons un répondeur lorsque la structure est fermée. Comme le veut l'éducation thérapeutique proprement dite, nous allons faire un bilan éducatif partagé avec le patient, en identifiant ses besoins et ce que la structure va pouvoir lui apporter. Les objectifs étant l'information, l'aide et le soutien. Et ce pour permettre au patient d'acquérir des compétences nécessaires pour gérer le traitement en maintenant une certaine qualité de vie. Pour nous, c'est le traitement qui vient s'insérer dans la vie du patient et non pas la vie du patient qui doit s'adapter au traitement. Il s'agit donc de faire en sorte que le patient

soit un peu le maître et d'essayer de voir quels sont les arguments pour faire entendre au médecin que ce n'est pas le moment de démarrer un traitement.

Le soutien psychologique est nécessaire. Il peut intervenir au moment de la mise sous traitement, qui peut révéler des fragilités psychologiques, psychiques importantes. Les psychologues travaillent avec la personne pour lui permettre de dépasser ses troubles. La prise en charge proposée, ce sont des consultations de soutien, ponctuelles pour certains, prolongées pour d'autres. Depuis quelque temps, nous proposons un atelier d'écriture à nos patients qui, par le biais de l'écriture, vont arriver à verbaliser et commencer un travail psychique en groupe. Le reste se fait en consultation individuelle. Et nous avons les permanences de SOS Hépatites qui va faciliter le lien et les projets avec d'autres associations. L'association lyonnaise a beaucoup travaillé avec les usagers de drogue, avec les soignants, et propose des permanences mensuelles avec un lieu de rencontre pour les patients au sein de notre structure, et un lien d'information. Le patient est vraiment au centre de la prise en charge. Tous les spécialistes et professionnels de santé vont graviter autour du patient qui pourra, à travers notre structure, utiliser tout ce qui lui est offert. Nous sommes les facilitateurs des liens possibles entre les différents partenaires de santé.

Anne DEGRAIX : En 2010, nous avons suivi 150 malades, dont 82 nouveaux malades, et 137 sous traitement. En termes d'activité de consultation, cela représente 281 consultations d'éducation thérapeutique en vis-à-vis et 447 consultations téléphoniques de soutien. Les psychologues ont eu 248 consultations, chacun effectuant une vacation une fois par semaine. SOS Hépatites a assuré 10 permanences au sein de notre structure.

Nous accueillons en moyenne chaque année entre 75 et 85 nouveaux malades ; sachant que la prise en charge oscille entre six mois et dix-huit mois. Nous avons donc en permanence un « stock » de malades de l'année précédente qui n'ont pas terminé leur traitement.

Notre structure présente toutefois quelques limites. Nous accueillons aujourd'hui toute personne porteuse d'une hépatite virale, la difficulté étant que nous n'avons pas d'interprète ; sachant qu'un nombre croissant de personnes venant des pays de l'Est ou d'Afrique et ne parlant pas forcément le français sont contaminées par une hépatite et auraient besoin de nos services. D'autre part, même si l'ARS et les décrets rendent l'éducation thérapeutique très à la mode, elle reste à développer, notamment dans le monde médical.

Elle présente toutefois des points forts. En 2009, nous avons fait un questionnaire de satisfaction auprès des malades et nous avons pu évaluer l'accessibilité de la structure, l'accompagnement et notre rôle d'interface entre médecins généralistes et spécialistes. D'autre part, étant en dehors de l'hôpital, nous touchons de plus en plus de personnes, sachant qu'à Lyon, en dehors des Hospices de Lyon, d'autres structures prennent en charge les porteurs d'hépatite.

Je vous remercie. ■

"Pour nous,
c'est le traitement
qui vient s'insérer dans
la vie du patient, et non
pas la vie du patient
qui doit s'adapter au
traitement."

22 | Atelier Échappement, rechute, non-réponse... : l'hépatite B



Philippe MERLE
Médecin à l'hôpital de la Croix-Rousse à Lyon

Je suis médecin et je travaille dans le service d'hépatologie de transplantation de la Croix-Rousse. Je dirige également une équipe de recherche sur le cancer du foie et l'implication des hépatites virales dans le cancer du foie.

Je vais vous parler de l'hépatite B et surtout des hépatites B difficiles à traiter, c'est-à-dire des patients qui ne répondent pas, qui ne répondent que partiellement, ou qui répondent dans un premier temps et échappent ensuite au traitement. Nous savons que ces patients posent un problème, parce que si le traitement n'est pas efficace, l'histoire naturelle de leur maladie sera égale à une histoire naturelle de la maladie non traitée. Nous allons donc commencer par parler de ce qu'est l'hépatite B et donner des éléments d'informations concernant son histoire naturelle.



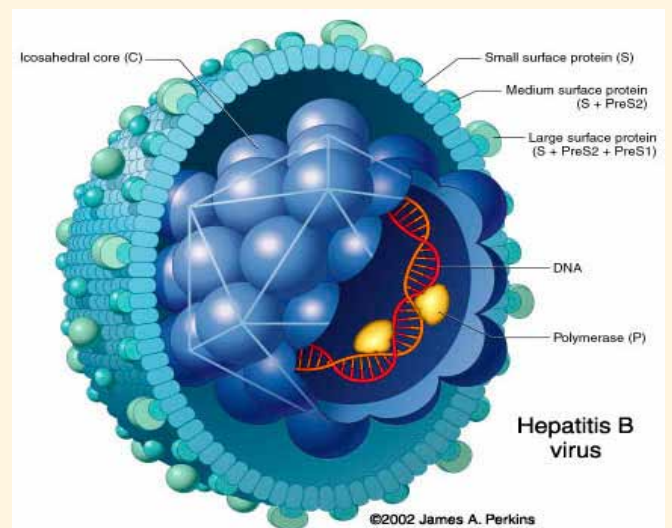
Voici la carte du monde avec les zones d'infection par le virus B. Ce ne sont pas les gens qui ont été en contact avec le virus, mais des gens qui sont infectés chroniquement par le virus de l'hépatite B. Les zones à forte prévalence concernent surtout l'Asie du Sud-est, l'Afrique subsaharienne, une partie de l'Amérique du Sud et l'Alaska. Ces zones concentrent énormément d'hépatites B. Les zones les plus faibles concernent surtout l'Amérique du Nord, ainsi que l'Europe du Nord et de l'Ouest. Si l'on se rapportait à une carte sur l'incidence du cancer du foie dans le monde, elle serait quasiment superposable à cette carte-là, ce qui signifie qu'à l'échelon mondial, la première cause de cancer du foie et de mortalité est le virus de l'hépatite B. Ce dernier est responsable d'environ 53 % de tous les cancers du foie dans le monde. À l'échelon français, cela ne représente que 15 % des cancers du foie, car la France est une zone de faible incidence pour l'hépatite B.

Qu'est-ce que l'hépatite B ? Il s'agit d'une maladie virale, d'un virus qui a une enveloppe lipidique, qui a des protéines de surface qui vont permettre au virus de s'accrocher à la cellule qu'il va parasiter et infecter. Ce virus présente un code génétique. Il s'agit d'un ADN, d'un minichromosome. Le virus a un chromosome comme l'homme a des chromo-

somes. Néanmoins, le virus de l'hépatite B a un chromosome circulaire alors que les hommes ont des chromosomes plutôt linéaires.

Il existe différents modes d'infection : par voie sexuelle (cf. Sida), par voie materno-foetale (lors de la délivrance) ou par voie sanguine. L'infection peut également intervenir durant l'enfance, l'adolescence ou le début de la vie adulte. Cela peut notamment être lors de rapports sexuels non protégés ou lors d'une transfusion si les dons ne sont pas contrôlés, ce qui n'est plus du tout le cas en France, mais dans des pays pour lesquels on n'est pas sûr du contrôle des dons du sang. Ce peut-être également chez les toxicomanes qui peuvent, par une seringue ou par les ustensiles qu'ils utilisent, transmettre le virus de l'hépatite B. Au départ, le virus passe dans le sang et se colle grâce à ses protéines de surface sur les cellules cibles. Seules les cellules de l'organisme possédant le récepteur au virus pourront intégrer le virus. Les autres ne pourront pas l'intégrer.

Quelles cellules de l'organisme possèdent ce fameux récepteur ? Les cellules du foie. Il existe peut-être quelques autres types cellulaires, mais peu importants. Il faut retenir qu'il n'y a, a priori, que les hépatocytes (les cellules du foie) qui sont capables de fixer ce virus. Dès lors que le virus est fixé, il pénètre dans la cellule. Dès lors, l'enveloppe et la coque protéique sont digérées et le minichromosome entre dans le noyau de la cellule. Tout un tas de réactions chimiques et enzymatiques se fait dans ce noyau cellulaire, ce qui va permettre au virus de se répliquer. Lorsque l'on parle de la réplication du virus, cela veut dire que le virus se multiplie, il se duplique en X copies. Il va ensuite se reconstituer et va intervenir la libération de multiples particules virales dans le sang. Ainsi, à partir d'une particule infectieuse, des dizaines de particules circuleront dans le sang. Le virus lui-même ne fait rien du tout à la cellule, il ne tue pas la cellule, mais lorsque l'organisme va reconnaître la cellule infectée, c'est-à-dire en cas de réponse immunitaire, les globules blancs vont attaquer la cellule infectée pour éliminer le virus et vont détruire les hépatocytes infectés. La réaction inflammatoire, l'hépatite - hépatite, cela veut dire inflammation du foie - n'est présente que si l'on a une réaction immunitaire qui se produit contre nos hépatocytes infectés. Imaginons que l'on vous fasse une chimiothérapie



©2002 James A. Perkins

anticancéreuse qui déplete les globules blancs, il n'y aura plus de réaction immunitaire et il n'y aura donc pas d'hépatite. Il n'y a pas d'hépatite s'il n'y a pas de réaction immunitaire. Le virus sera présent, il se multipliera, mais il ne se passera rien. Donc, si l'on pouvait, à la limite, à l'extrême, bloquer complètement l'immunité des patients porteurs de l'hépatite chronique, ils n'auraient aucune lésion au niveau du foie, parce qu'ils produisent eux-mêmes les lésions en voulant lutter contre le virus. Par contre, lorsque ce virus se multiplie, de petits bouts de virus vont se fragmenter et se coller sur les chromosomes ce qui peut être dangereux pour le cancer du foie, car cela va complètement dérégler nos chromosomes et peut favoriser l'apparition, 10, 20, 30 ans plus tard, d'un cancer du foie.

On est infecté par voie parentérale ou bien par voie sexuelle. Lorsque l'on est infecté après la naissance, on guérit spontanément dans 90 % des cas. Une fois sur mille, on peut mourir d'hépatite fulminante, c'est-à-dire que tout le foie est détruit et la seule façon de ne pas mourir consiste en une transplantation en urgence, une greffe, il n'y a que cela. Sinon, on guérit dans 90-95 % des cas, mais dans 5 à 10 % des cas, l'organisme n'aura pas été capable de se débarrasser du virus. Dès lors que le virus persiste plus de six mois, nous sommes en présence d'une hépatite chronique. C'est-à-dire que si à six mois le virus n'est pas éradiqué, il ne sera plus éradiqué spontanément et le patient entrera dans une phase d'hépatite chronique. Par contre, si l'on est infecté à la naissance, si la mère transmet le virus à l'enfant – comme cela se voit beaucoup en Asie du Sud-est ou en Afrique subsaharienne – vous savez qu'à la naissance, les enfants ont une certaine tolérance immunitaire, parce que le thymus n'est pas encore complètement mature. Dans ce cas, le taux de guérison spontanée n'est pas de 90 %, mais de 10 % et le risque de passage à la chronicité n'est pas de 10 %, mais de 90 %. Les risques sont complètement inversés. C'est pour cela qu'il existe des politiques importantes visant à expliquer aux mères infectées par le virus B qu'il est nécessaire de sérovacciner les enfants à la naissance. C'est extrêmement important. Maintenant, on est même amenés à traiter les



mères pendant la grossesse si le virus est très concentré dans le sang pour réduire la charge virale.

Lors d'une phase d'hépatite chronique, il existe plusieurs cas de figure. Dans le premier cas de figure, le virus est présent dans la cellule hépatique, mais il dort et ne se multiplie pas. On parle alors de portage asymptomatique. Dans le deuxième cas de figure, le virus est présent, il se multiplie, mais la réaction immunitaire n'est néanmoins pas enclenchée contre le foie. Il ne se passe donc rien et on parle alors de tolérance immunitaire. Si l'on fait une biopsie du foie et que l'on regarde au microscope, il n'y a rien, le foie est normal. Le troisième cas de figure est que le virus est présent, il se multiplie et il y a une réaction immunitaire qui va tenter d'éliminer les cellules infectées par le virus. Dans ce cas, on constate une grosse inflammation au niveau du foie et on parle d'hépatite chronique active (HCA). Cette hépatite chronique active est caractérisée par une inflammation prolongée, chronique, c'est comme une brûlure et il va y avoir un phénomène de cicatrisation et de fibrose, c'est-à-dire que de la fibrose va se déposer dans le foie. Cette fibrose peut être très importante, c'est-à-dire qu'elle va entourer des zones de tissu hépatique saines. Cette fibrose importante et des modifications de la réparation architecturale du foie qui fait suite à cette phase d'inflammation chronique entraînent ce que l'on appelle la cirrhose du foie. Le foie devient dur. Il peut parfois être hypertrophié, atrophié, ou alors certaines zones peuvent être atrophiées et d'autres hypertrophiées. Peu importe, c'est la cirrhose du foie.

Dès lors que l'on a une cirrhose du foie, quelle qu'en soit la cause (hépatite B, hépatite C, alcool, hémochromatose), le patient est dans un état précancéreux. Dès lors que le patient présente cela, un compte à rebours est déclenché et il risque de déclarer tôt ou tard un cancer du foie, ce que l'on appelle le CHC, le carcinome hépatocellulaire.

Chaque année qui se passe au stade de cirrhose, un patient porteur d'une cirrhose virale B a entre 3 et 5 % de risque de développer un cancer. Cela veut dire qu'en cumulatif, au bout de dix ans d'évolution, il a entre 30 et 50 % d'avoir un cancer du foie. On sait parfaitement que si tous les patients cirrhotiques vivaient jusqu'à l'âge de 150 ans, par exemple, ils déclareraient tous un cancer tôt ou tard. Dès lors que l'on a une cirrhose, le cancer est quasiment programmé. Bien sûr, des facteurs vont accélérer le processus : une consommation excessive d'alcool, une coinfection par le virus de l'hépatite C, ou encore le foie gras. On sait que les patients qui présentent du diabète, un surpoids, de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie, font du foie gras qui est un processus qui accélère clairement le cancer. Chez ces patients cirrhotiques, qu'elle qu'en soit la cause, et notamment en cas d'hépatite B, il est important de traiter tous les cofacteurs : prêter attention à ce que l'on mange, ne pas manger trop sucré, parce que le sucre peut se transformer en graisses dans le foie et cela peut accélérer le processus, ne pas boire d'alcool. S'il n'y a pas de cirrhose, il faut en consommer très modérément. Il faut faire attention à tous ces cofacteurs. ■



De la salle : Qu'est-ce que le HCA ?

Philippe MERLE : Il s'agit de l'hépatite chronique active. Dans la plupart des hépatopathies chroniques, il y a des cirrhoses et il faut passer par la case cirrhose pour faire un cancer du foie, sauf avec le virus B. Avec le virus B et avec le foie gras, ce que l'on appelle la NASH, on passe du stade d'hépatite chronique sans cirrhose directement au cancer alors que pour l'hépatite C, par exemple, c'est rarissime. Pour l'alcool, c'est rarissime, on passe toujours par la case cirrhose. Pour l'hépatite B, pas forcément. Certains patients qui sont considérés comme porteurs asymptomatiques ou qui sont considérés comme en tolérance immunitaire vont développer un cancer. Chez d'autres patients qui sont infectés depuis la naissance et qui sont considérés comme tolérants immunitaires, il n'y a pas d'inflammation au niveau du foie et à 20, 30 ans, ils consultent, car leur foie présente une grosse boule et un cancer s'est déjà développé. Pourquoi ? Parce que le virus s'intègre dans les chromosomes alors que le virus C ne s'intègre pas dans les chromosomes, ce n'est pas pareil. En cas d'hépatite alcoolique, il n'y a pas d'intégration chromosomique. Là, le virus s'intègre dans les chromosomes et va déréguler le programme de la cellule.

Janine ALAMERCERY : J'ai eu le cas d'un enfant atteint de l'hépatite B qui a dû être transplanté à l'âge de 8 ans. Pourquoi ? Est-ce parce que son système immunitaire ne réagissait pas ?

Philippe MERLE : Chez l'enfant, il y a deux types de cancers du foie : l'hépatocarcinome et l'hépatoblastome. Dans le cas d'un hépatoblastome, des tumeurs du foie sont créées à partir des cellules fœtales. Elles restent présentes au stade adulte et

se cancérisent dans le foie en post-natal. Pour traiter l'hépatoblastome, on a recours à la chimiothérapie afin de mettre en rémission complète la tumeur, puis on réalise une transplantation hépatique. Pour l'hépatocarcinome, on ne peut pas faire de schéma thérapeutique, mais pour l'enfant, il est vrai que l'on peut être amené à le faire parce que pour ce dernier les indications sont bien sûr beaucoup plus larges que pour l'adulte. En France, l'hépatocarcinome est rare chez les enfants, mais il est beaucoup plus fréquent en Asie du Sud-est et notamment à Taïwan.

Janine ALAMERCERY : Il s'agissait en l'occurrence d'un enfant adopté d'origine asiatique. Il vivait en France et a été transplanté à l'âge de 8 ans.

Philippe MERLE : Ce sont souvent des patients asiatiques, parce qu'ils sont infectés depuis la naissance et sont porteurs du virus depuis longtemps. Étant donné qu'il y a une intégration virale, la cancérisation peut se produire à n'importe quel moment alors que dans les cas d'une cirrhose alcoolique, cela se produit jusqu'à 50 ans après le début de la maladie.

De la salle : Peut-on avoir directement un cancer du foie en ayant également une hépatite B inactive ?

Philippe MERLE : Le plus gros risque est la cirrhose. Néanmoins, même dans le cas d'une hépatite B, il existe tout de même un sur-risque – bien qu'il soit inférieur au risque que l'on a en cas de cirrhose – par rapport à la population générale de développer un cancer du foie sans passer par la phase de cirrhose. Nous avons des données et nous savons que la charge virale donc, la quantité de virus que vous avez dans le sang, est corrélée au risque de développer un cancer du foie. Plus on a du virus, plus on a un risque à long terme de développer un cancer du foie. D'où l'intérêt de traiter les patients de plus en plus tôt. D'un point de vue médico-économique, si l'on traite tous les patients qui sont porteurs

inactifs ou qui présentent une tolérance immunitaire, cela ne sera pas viable. C'est pour cela qu'à l'heure actuelle, si l'on suit les recommandations internationales, on ne traite que les patients présentant une hépatite chronique active, une inflammation évoluant vers la cirrhose. Les patients qui présentent une tolérance immunitaire et qui n'ont pas d'inflammation au foie ne sont pas traités. Maintenant, je suis en consultation des patients d'origine africaine ou asiatique infectés depuis la naissance par le virus B, qui ont 25-30 ans, qui ont une charge virale au plafond, qui sont à plus de 10⁹ copies – soit 8 millions, ce qui est énorme. Bien que cela soit en dehors des recommandations, je traite ces patients de même que certains de mes collègues afin de baisser au maximum leur charge virale. Le problème ce n'est pas maintenant, mais pour plus tard, dans 10, 15 ou 20 ans.

Janine ALAMERCERY : C'est nouveau cela, on ne le faisait pas avant.

Philippe MERLE : Avant, on ne le faisait pas, mais il est vrai que maintenant nous avons des médicaments puissants, très bien tolérés et qui sont à des prix relativement raisonnables par rapport aux médicaments anticancéreux. Si on sélectionne bien les patients, je pense que l'on sera de plus en plus amené à le faire. À l'heure actuelle, un protocole tente de démontrer que l'on a raison. Ce protocole est mené à l'échelon international. Il permet de traiter les patients présentant une tolérance immunitaire afin de vérifier si cela a ou non un impact sur le cancer du foie à long terme. Normalement oui, mais pour l'instant notre attitude est purement spéculative. Je ne peux donc pas vous apporter de preuve scientifique vous démontrant que j'ai raison.

Les risques de résistance peuvent apparaître à n'importe quelle étape : à une étape très précoce comme à une étape très tardive. Nous allons voir quels médicaments peuvent être administrés et en quoi cela peut parfois poser problème.

Le problème est que le virus de l'hépatite B est un virus qui se multiplie. Il s'agit d'ADN ; le virus est relativement instable et est capable de varier. C'est-à-dire que les enzymes qui servent à dupliquer l'ADN, le chromosome du virus, peuvent parfois commettre des erreurs. Par conséquent, il n'y a pas un virus de l'hépatite B, mais différentes souches virales. Cela donne une soupe hétérogène et ensuite, cela sera quelque peu darwinien, c'est-à-dire que les souches les plus résistantes à l'environnement vont persister et les plus sensibles disparaîtront. Au fil du temps, en fonction

"Le problème ce n'est pas maintenant, mais plus tard, dans 10, 15 ou 20 ans..."

de la pression immunitaire et en fonction de la pression des médicaments que l'on va apporter, le virus s'adaptera ou non. Si l'on prescrit un médicament très puissant, il ne pourra pas s'adapter et va mourir. Au contraire, si l'on prescrit un médicament moyennement puissant, il pourra s'adapter au médicament et former uniquement des souches résistantes. On observe des mutations dans différentes zones de l'ADN du virus B, notamment dans la zone P. Ce sont les gènes P qui codent pour la polymérase, c'est-à-dire l'enzyme qui va permettre au virus de se multiplier. La plupart des médicaments antiviraux dont on dispose agissent sur la polymérase. Le premier médicament très puissant que nous avons eu s'appelle la Lamivudine. Le virus peut muter sur cette zone-là et devenir résistant à la Lamivudine. Là, c'est un gène qui code pour les protéines de surface, c'est-à-dire celles qui vont permettre au virus de se coller sur les hépatocytes. Que fait-on lorsque l'on vaccine un patient ?

On lui injecte les protéines de surface. Dès lors que le virus pénètre dans son organisme, les anticorps se collent sur le virus. Le virus est bloqué et ne peut pas entrer dans les hépatocytes. Le virus est éliminé et on ne contracte donc pas la maladie. La vaccination fonctionne de la sorte. Si jamais les protéines sont mutées, les anticorps ne vont servir à rien et ne pourront pas protéger l'individu contre l'infection virale. Il s'agit donc d'un deuxième type de résistance. Il peut également y avoir une mutation au niveau du gène que l'on appelle le gène du corps. On va parler de virus sauvage appelé antigène HBE positif. Vous pourrez constater que les virus mutants pré-corps présentent des mutations dans ces zones-là. Dès lors qu'il y a des mutations dans ces zones-là, ces virus deviennent beaucoup plus virulents, beaucoup plus agressifs. Ils vont accélérer l'histoire naturelle de la maladie ainsi que la progression vers la cirrhose et le cancer du foie. On peut également avoir des mutations ponctuelles, que l'on peut observer dans le gène X ou dans d'autres gènes, qui, elles, vont conférer au virus beaucoup plus de propriétés oncogéniques, c'est-à-dire que le virus sera beaucoup plus tumorigène. Certains mutants vont davantage être à l'origine du cancer que d'autres.

Il existe une variabilité du virus B – c'est un mot très important. Il s'agit d'une soupe hétérogène. Ce n'est pas un clone, mais une soupe hétérogène. Cela est dû à un taux d'erreur de la transcriptase inverse qui permet au virus de se multiplier. Cette soupe peut être sous une pression de sélection darwinienne de la réponse immunitaire de l'hôte, des traitements éventuels que l'on va apporter avec la possibilité de voir apparaître des variantes d'échappement aux médicaments. Nous verrons qu'il existe des conséquences au niveau thérapeutique ainsi qu'au niveau du diagnostic, parce que les marqueurs sérologiques présents ne seront pas les mêmes en fonction du type de virus dont le foie de l'individu sera porteur.

Les virus B sont classés en différents génotypes (jusqu'à F) et ceux-ci sont répartis dans le monde en fonction des différentes zones géographiques. En Afrique, on trouve beaucoup de A et de E, beaucoup de F en Australie, beaucoup de G en Amérique du Nord ainsi que des G et A en Europe du Nord. Il existe donc un polymorphisme conséquent du virus de l'hépatite.

Quels seront les buts du traitement ? Il s'agit de réduire l'infectiosité, car il est en effet important de contaminer le moins de personnes possible. Ensuite, il faut induire une rémission de la maladie du foie, de l'hépatopathie. Il faut absolument que le patient n'aille pas jusqu'au niveau de la cirrhose ou de l'insuffisance hépatique c'est-à-dire jusqu'à la transplantation ou qu'il n'aille pas jusqu'au stade du cancer du foie. Cela constitue le but ultime. Lorsqu'on peut – ce qui est beaucoup plus difficile – il s'agit d'éradiquer l'infection virale. On sait parfaitement endormir le virus, mais par contre, l'éradiquer complètement est beaucoup plus dur.

Pourquoi ? Parce que le virus s'intègre, parce qu'il faut une sorte de minichromosome que l'on appelle le cccDNA, qui est comme une spore bactérienne qui reste inerte pendant un certain temps et qui peut se réveiller à tout moment tant que du virus B dort en permanence dans le foie, par exemple, dans le cas d'une chimiothérapie. Certains patients sont porteurs d'une hépatite B que l'on croit guérie. Or, s'ils reçoivent une chimiothérapie pour une leucémie ou pour un cancer du sein, juste après la chimiothérapie, lors du rebond immunitaire ils font une grande poussée hépatique, une jaunisse et cela peut parfois très mal se passer.

De la salle : Vous dites qu'ils luttent en permanence, que c'est une soupe de souches. Comment peut-on arriver à mettre en œuvre un vaccin ?

Philippe MERLE : Si les zones du virus qui sont importantes pour la vaccination mutent très peu. Il y a un récepteur cellulaire. La protéine de surface du virus va se coller sur le récepteur. Dès lors qu'il est collé, il entre dans la cellule. Si l'antigène varie de trop, il ne sera plus reconnu par le récepteur cellulaire. Il ne peut donc pas énormément varier. Il a donc un certain degré de variabilité, mais globalement, concernant la glycoprotéine virale qui va se coller sur le récepteur cellulaire, cette zone-là n'est pas hautement variable. Certaines zones sont beaucoup plus variables que d'autres. Tout le génome du virus n'est pas variable de façon égale en fonction de la zone.

Les objectifs virologiques que l'on va se fixer consistent à endormir le virus afin qu'il ne se multiplie plus, à bloquer la réplication virale et donc, à supprimer de l'ADN viral dans le sang. Dès lors que l'on ne peut plus détecter de virus dans le sang, cela veut dire qu'il ne se multiplie plus. Cela est un premier objectif. Le deuxième objectif concerne les patients qui présentent des souches sauvages, un virus normal non muté, et qui sécrètent de l'antigène HBE. Cela veut dire que le virus se multiplie. Lorsque l'on arrive à bloquer la réplication virale, on va enclencher une réponse immunitaire contre le virus. Lorsque cette réaction immunitaire apparaît, le virus va perdre l'anti HBE et on va voir apparaître des anticorps anti HBE. Dès lors qu'un patient passe en statut anti HBE, un verrou immunitaire va maintenir de façon durable la suppression de la réplication du virus. Après, cela peut durer toute la vie et puis, parfois, on peut voir apparaître des mutants qui vont échapper, que l'on appelle des mutants pré-corps, qui vont être capables de se réactiver en outrepassant cette réaction immunitaire. Ils vont donc être capables de se multiplier sans sécréter l'anti HBE et ce sont ceux que l'on va appeler les mutants pré-corps qui sont anti HBE négatifs. Le but ultime consiste à se débarrasser du virus. Si l'on s'en débarrasse, on voit disparaître l'antigène HBS. Nous verrons que cela est beaucoup plus difficile.

Pour obtenir de tels résultats avec les médicaments, il va falloir avoir une puissance antivirale suffisante et il ne faut pas que des résistances apparaissent. Ces deux conditions sont très importantes.

La vaccination est efficace dans plus de 90 % des cas. L'efficacité de la vaccination n'atteint pas 100 %, car il peut arriver que l'immunité de certains patients ne soit pas activée par le vaccin.

" Il s'agit de réduire l'infectiosité, car il est important de contaminer le moins de personnes possible "

Il n'y a pas d'effet secondaire significatif. Concernant la sclérose en plaques, des études ont démontré que le vaccin contre l'hépatite B n'empêche pas de déclarer une sclérose en plaques et que des personnes ont développé une sclérose en plaques alors qu'elles n'ont jamais été vaccinées. Sur la base de milliers de patients, on a comparé ceux qui ont été vaccinés et ceux qui ne l'ont jamais été. Il n'y pas de plus de scléroses en plaques chez les patients qui avaient été vaccinés en regard de ceux qui ne l'avaient jamais été. À l'heure actuelle, il n'existe donc pas de risque démontré de développer une sclérose en plaques suite à une vaccination contre l'hépatite B.

De la salle : Y a-t-il un risque médical chez une personne qui se ferait vacciner et qui serait porteuse d'une hépatite B sans en avoir connaissance ?

Philippe MERLE : Il n'existe théoriquement pas de risque. Le seul risque serait que le vaccin active légèrement l'immunité, ce qui se traduirait par une petite poussée inflammatoire au niveau hépatique. Étant donné que l'immunité va générer l'inflammation et non pas le virus lui-même, si vous sollicitez quelque peu l'immunité, vous pouvez un peu augmenter les transaminases. Il s'agit du seul risque et il n'en existe aucun autre.

De la salle : Mais s'agira-t-il uniquement d'un effet soufflet après la vaccination ou cette inflammation se maintiendra-t-elle ?

Philippe MERLE : Chez un patient porteur d'une hépatite chronique non cirrhotique, il n'a aucun risque ou vraiment de manière anecdotique. Par contre, concernant un patient atteint d'une cirrhose décompensée... Vous savez qu'un tiers du foie fonctionne et que les deux tiers se reposent...

De la salle : À ce stade-là, la personne sait qu'elle a une hépatite B.

Philippe MERLE : Pas forcément, car cela peut s'avérer complètement asymptomatique. Certains patients sont porteurs de cirrhoses virales B, mais ne le savent pas. Au départ, la cirrhose est compensée. Le foie est dur et fibreux, mais il assure complètement ses fonctions. On sait qu'au moins deux tiers du foie doivent être détruits pour entraîner une insuffisance hépatique. Certains patients ont juste un tiers de leur foie qui fonctionne à flux tendu. Si on détériore un tout petit peu plus de parenchyme hépa-

tique parce que l'on déclenche une poussée inflammatoire, peut-être par vaccination, on peut le décompenser.

De la salle : J'ai deux cas de figure à l'esprit. Une personne m'a contactée, car elle s'était fait vacciner et quelques années plus tard, elle s'est rendu compte qu'elle était porteuse d'une hépatite B. J'imagine donc qu'elle était porteuse de l'hépatite B avant de se faire vacciner. Cela est le premier cas. Ensuite, une dame était porteuse d'une hépatite B inactive et le savait. Dans le cadre d'une reconversion dans le médical, pour participer à un stage elle a dû être vaccinée.

Philippe MERLE : Le vaccin est inutile si l'on est déjà porteur d'une hépatite B.

De la salle : Nous sommes bien d'accord, mais pour participer à un stage, elle avait besoin de prouver qu'elle avait suivi le processus de vaccination. Elle n'en était pas au stade où on lui demandait de produire des anticorps.

Philippe MERLE : Théoriquement, elle doit consulter le médecin du travail et si elle prouve qu'elle est déjà porteuse d'une hépatite B, il ne faut pas la vacciner. Cela ne fonctionnera pas.

De la salle : Si elle avait compris qu'elle avait l'hépatite B, elle n'aurait pas été prise à son stage.

Philippe MERLE : Après, il est vrai qu'il y a des catégories professionnelles pour lesquelles il ne faut pas être porteur d'hépatite B (chirurgien, infirmier), car si l'on administre des soins basiques, on peut transmettre l'hépatite B aux patients. Il ne faut pas prendre ce risque. Habituellement, on consulte le médecin du travail. Si la charge virale est faible, elle doit être surveillée, mais on peut exercer son travail sans aucun risque. Si le virus augmente dans le sang et s'il dépasse 10 000 copies par litre, il ne faut pas exposer les patients.

De la salle : J'ai à plusieurs reprises entendu des médecins du travail dire que pour rejoindre une école d'infirmiers, il fallait fournir la preuve que l'on a été vacciné. Ils disent qu'ils ferment les yeux, qu'ils ne veulent pas savoir, mais qu'il faut produire la preuve que les trois injections ont été réalisées. Le médecin établit un certificat prouvant qu'il a réalisé trois injections et on découvrira peut-être plus tard que vous êtes porteur de l'antigène HBS. Cela est quand même malhonnête.

Philippe MERLE : Ce n'est pas sérieux.

De la salle : Certaines écoles demandent de fournir le taux d'anticorps après vaccination. D'autres demandent le taux d'anticorps et s'il n'y a pas d'anticorps, même si la personne n'est pas porteuse d'hépatite chronique, mais qu'elle rentre dans le petit pourcentage ne présentant pas de réaction au vaccin, elle n'a pas sa place. Je connais une personne qui n'avait pas d'anticorps au bout de six injections. On ne lui pas octroyé sa place d'aide-soignante dans un centre de réadaptation.

Philippe MERLE : Ce n'est pas bien. J'ai pour patients des aides-soignantes, des infirmières ou encore des internes en chirurgie porteurs de l'hépatite B. Je les ai traités, j'ai négativé le virus et après, ils ont pu exercer leur métier.

De la salle : D'où le manque d'informations au niveau des médecins du travail, je pense.

Philippe MERLE : Il ne faut pas hésiter à se référer à un centre d'hépatologie spécialisé.

Il faut inviter les patients à consulter un hépatologue dans un centre d'hépatologie connu, réputé afin qu'un certificat soit établi. Il faut le dire au patient, il faut qu'il fasse cette démarche.

Vous savez qu'en 1994, l'OMS a systématiquement incité les gens à se faire vacciner sans que cela ne soit obligatoire. Puis, il y a eu ces problèmes en France, ce qui fait que tout le monde n'est pas vacciné. Le but d'éradiquer la maladie au niveau de la planète n'a jamais été atteint parce que l'ensemble de la population n'a pas été vacciné. À l'époque le vaccin contre l'hépatite B était systématiquement proposé aux enfants dans le primaire. Suite



aux histoires de la sclérose en plaques, Kouchner a retiré cette proposition de vaccination systématique des enfants et les journalistes ont affirmé que Kouchner retirait le vaccin de l'hépatite B. Ceci a généré une sorte d'effet médiatique, ce qui fait que la vaccination n'est désormais plus proposée à titre systématique, ce qui est dommage. Mes enfants et moi-même sommes vaccinés. Il s'agit de faire une injection à J0 et de recommencer au bout d'un mois, puis à six mois. Il existe des schémas renforcés. Ce sont des patients que l'on a déjà vaccinés et pour lesquels cela n'a pas fonctionné. On peut refaire un essai. On fait quatre injections : à J0, à un mois, à deux mois et à douze mois. Se présente également le cas des nouveau-nés si la mère est infectée. Maintenant le dépistage anti-HBS est obligatoire chez les femmes enceintes ; il se pratique à six mois de grossesse.

De la salle : Est-il obligatoire ou fortement conseillé ?

Philippe MERLE : Je crois qu'il est fortement conseillé.

De la salle : Depuis 1992, tu ne dois pas pouvoir percevoir tes allocations de maternité si tu n'as pas fourni la preuve de ton dépistage anti-HBS.

Philippe MERLE : On n'est pas obligé de le faire.

De la salle : C'est le gynécologue qui se retrouve le bras armé de la Sécurité sociale.

Philippe MERLE : Si la mère est infectée, on fait des immunoglobulines à l'enfant à la naissance, c'est-à-dire qu'on lui transfère des anticorps qui vont bloquer le virus tout de suite afin d'empêcher qu'il ne se fixe sur le foie. Puis, on le vaccine à un mois, à deux mois et à douze mois. Si la mère présente une charge virale très forte durant sa grossesse, elle est traitée au troisième trimestre. On lui prescrit des médicaments antiviraux pour baisser la charge virale, pour réduire encore plus le risque de transmission du virus de la mère à l'enfant.

Janine ALAMERCERY : En Afrique, le vaccin existe, mais il n'y a pas les IgHBs. À ce moment-là, quel est le taux de protection ?

Philippe MERLE : Cela coûte très cher. Le taux de protection est faible dans le sens où au-delà de la délivrance, le vaccin n'aura pas eu le temps d'agir. Parfois, l'infection peut être périnatale, intervenir au cours de l'allaitement ou par contact de l'entourage. Dans ce cas, le vaccin sera efficace. Si les mamans ont une bonne protection périnatale, il faut les immunoglobulines, il faut les anticorps. Il est vrai que cela coûte très cher. Nous avons des patients transplantés hépatiques pour l'hépatite B et pour ne pas que le virus se remette sur le greffon, on leur fait régulièrement des perfusions d'anticorps et il est vrai que c'est un budget.

De la salle : La stratégie - comme on le fait en Afrique - de dire que la mère pourrait prendre un traitement en fin de grossesse, c'est-à-dire uniquement le vaccin et couvrir le bébé avec un traitement pédiatrique pendant quelques mois le temps que le vaccin le protège est-ce délirant ?

Philippe MERLE : Ce n'est pas du tout délirant. Le Zeffix qui ne coûte pas très cher peut-être prescrit. Il y a beaucoup de résistance, mais au bout d'un an de traitement donc, ce n'est pas le problème. On va le traiter pendant quelques mois. Il est donc envisageable de traiter la mère et l'enfant, mais cela n'a pour l'instant jamais été mis en œuvre, car cela est onéreux et nécessite des volontés politiques. C'est concevable.

De la salle : Il y a la question de l'accès aux immunoglobulines qui coûtent cher. Par ailleurs, la chaîne du froid doit être respectée. Par ailleurs, il est dit qu'en Afrique, on ne peut pas protéger les accouchements. D'autres stratégies sans les immunoglobulines pourraient être imaginées pour que les enfants ne soient plus contaminés.

Philippe MERLE : Cela produirait-il un résultat satisfaisant ? On n'en est pas sûrs. Il faut le démontrer, parce que le virus pénètre quand même dans la cellule, il a le temps de faire son petit chromosome et puis après, on bloque sa multiplication, mais le virus est là.

De la salle : Nous avons en tout cas un sujet de recherche pour



l'ANRS, par exemple, en Afrique.

Philippe MERLE : Pour l'Afrique, dans le cadre d'un éventuel programme ANRS, il y aurait certainement des choses à faire qui pourraient réellement rendre service à la population.

Pour en revenir à votre question de tout à l'heure, les véritables mutants... Parce que quand le vaccin ne fonctionne pas, cela ne signifie pas que le virus a muté, ce peut être tout simplement votre immunité qui ne répond pas à ce type de vaccin. Les virus qui ont une mutation au niveau de leur protéine d'enveloppe qui leur permet de s'accrocher à l'hépatocyte et qui font que le vaccin ne fonctionne pas, représentent moins de 5 % des cas.

De la salle : Développe-t-on les anticorps dès la première injection ou les trois injections sont-elles réellement nécessaires ?

Philippe MERLE : Ils vont monter dès la première injection et ils vont retomber. Si l'on fait les trois injections, cela monte, cela tombe, et finalement cela tient. Trois injections sont donc nécessaires.

De la salle : Des conjoints de porteurs d'hépatite B qui sont à la première ou à la deuxième injection demandent s'ils ont déjà développé des anticorps.

"Suite aux histoires de la sclérose en plaques, Kouchner a retiré cette proposition de vaccination systématique"

Philippe MERLE : Souvent, les conjoints des patients infectés sont super-immunisés, parce qu'au départ, ils ne savent pas, ils ont des rapports sexuels non protégés. Ils ont donc des vaccins naturels et ils ont souvent des taux d'anticorps très élevés.

De la salle : Mon fils a été vacciné trois fois, c'est comme si on lui donnait de l'eau bénite.

Philippe MERLE : Cela arrive dans environ 10 % des cas. Les vaccins de nouvelle génération qui vont arriver sur le marché vont apporter d'autres antigènes. Au niveau de l'antigène viral, il existe plusieurs protéines que l'on appelle les protéines pré-S1, pré-S2, S et en principe on met du S. Il y en a qui apportent également les autres protéines de la grande protéine d'enveloppe. Certains font également ce que l'on appelle de la DNA vaccination, c'est-à-dire qu'ils apportent un petit bout de chromosome qui va coder pour le gène viral et qui va être exprimé par les cellules humaines. La production de cette petite protéine qui va stimuler en permanence l'immunité va permettre de produire des anticorps naturels de cette façon. Peut-être que ces vaccins seront plus efficaces que ceux que l'on a à l'heure actuelle, mais pour l'instant, nous ne savons pas.

Janine ALAMERCERY : Ils arriveraient d'ici combien de temps ?

Philippe MERLE : Pour l'instant, à ma connaissance, ce n'est pas proche de la commercialisation.

De la salle : Lorsque vous vaccinez quelqu'un, vérifiez-vous ensuite qu'il a produit des anticorps ?

Philippe MERLE : En termes de politique de masse, non, parce que cela coûterait trop cher. Par exemple, lorsque vous consultez votre médecin, il ne vérifie pas avant de vous vacciner si vous êtes porteur ou non de l'hépatite B.

De la salle : Ou si vous l'avez eue naturellement.

Philippe MERLE : C'est cela, il ne le fait pas. Ceci est dommage, parce que si le patient l'a déjà eue, il est inutile de le vacciner. En outre, s'il l'a déjà eue et qu'il est encore infecté, c'est également inutile, car le vaccin ne sera à rien. Pour autant, si l'on procédait à des vérifications à chaque fois, cela coûterait trop cher.

De la salle : Les gens se sentent protégés et ils contaminent tout le monde. Si quelqu'un est porteur de la maladie, il ne le saura jamais puisqu'il est vacciné.

Philippe MERLE : S'agissant des personnes surexposées au risque, c'est-à-dire celles dont le conjoint est atteint par l'hépatite B, ou celles qui sont d'anciennes toxicomanes, il faut tout de même contrôler s'il n'existe pas de facteur de risque évident. Par contre, il est nécessaire de contrôler les professionnels de santé qui exposent potentiellement leurs patients. Il faut être sûr que le vaccin a été fait et qu'il y a un taux d'anticorps suffisant. On considère que les anticorps anti-HBs sont protecteurs à partir de 30 unités par litre. Certains disent 10, mais 30 est plus sûr.

De la salle : Et en dessous, faut-il vacciner de nouveau ?

Philippe MERLE : S'agissant des personnes qui ont eu des anticorps anti-HBs, au cours du temps, ce taux a tendance à dégringoler. Des études ont été réalisées à ce sujet et on sait que si ces



personnes sont de nouveau infectées par le virus B, elles vont déclarer une hépatite B. Aucune n'a développé une hépatite B grave et aucune n'a déclaré une hépatite B chronique. Il y a donc tout de même une mémoire immunitaire dès lors que l'on en a fait au moins une fois.

De la salle : Il n'est donc pas utile de les vacciner de nouveau.

Philippe MERLE : Sauf s'ils sont surexposés. Des patients qui sont insuffisants rénaux ou en hémodialyse vont vraiment être surexposés au risque et il est donc préférable de les vacciner de nouveau. Cela dépend du contexte. Dans le monde médical, si on peut, on vaccine de nouveau. Cela dépend du contexte.

De la salle : Je trouve que ce que vous disiez là sur la différence entre la masse et l'individu est particulièrement pertinent. Dans les pays latins, on a oublié que la vaccination n'était pas une protection individuelle, mais une protection collective bien que le bénéfice soit bien entendu individuel. Les pays nordiques sont bien conscients qu'il s'agit de protéger la masse, mais qu'il existe des personnes pour lesquelles cela ne fonctionnera pas à l'échelon individuel. En France ou en Italie, on veut une vaccination pour se protéger soi-même. Or, ce n'est pas une science à l'échelon individuel, mais une politique de masse. C'est cela que l'on essaie de faire entendre au gouvernement. C'était le problème de l'hépatite B du temps de Kouchner, c'est-à-dire que l'on ne peut pas interdire une politique de masse avec des cas individuels.

Philippe MERLE : Tout à fait. On sait très bien que pour éradiquer une maladie, il n'est pas utile de vacciner tout le monde en termes de politique de masse. C'est-à-dire que si vous vaccinez 90-95 % de la population, cela suffit et la maladie va s'éradiquer toute seule. Nous en sommes loin, surtout en France. Je peux vous dire que le vaccin a pâti de l'histoire Kouchner.

Janine ALAMERCERY : Avec l'hexavalent, cela repart un peu, puisque l'on nous annonce 40 % des nourrissons.

Philippe MERLE : Tout à fait. Il faut vacciner. Il est vrai que certains médecins ont peur du vaccin, parce que s'il se passe quoi que ce soit... Néanmoins, dans les cas de sclérose en plaques qui ont été rapportés à l'époque et qui ont été attribués au vaccin contre l'hépatite B, aucun des cas ne concernait des enfants ou des nourrissons, mais toujours des adultes.

De la salle : L'incitation chez les nourrissons n'est pas très ancienne.

Philippe MERLE : Non, les soi-disant poussées de scléroses en plaques apparaissaient quelques mois après la vaccination et pas 20 ans après.

De la salle : Si cela arrive trois ans après, on ne peut vraiment pas parler d'un lien de causalité.

Philippe MERLE : Ce sont vraiment des gens qui ont fait des poussées de scléroses en plaques. Dans les suites, c'est dans les quelques mois qui ont suivi une injection vaccinale. Il est clair que si un patient présente une sclérose en plaques, s'il a des antécédents neurologiques qui ressemblent à une éventuelle poussée de sclérose en plaques ou s'il y a des scléroses en plaques dans sa famille, par principe de précaution, on ne le vaccinera pas.

De la salle : On est dans de l'irrationnel. Totalement. Mais l'irrationnel et les virus, c'est...

Philippe MERLE : Vu la campagne de dénigrement qui a été faite... Lors d'une émission sur Canal +, Axel Kahn avait lui-même dénigré le vaccin. Vous êtes médecin. Imaginez que votre patient soit terrorisé par rapport au risque d'avoir une éventuelle sclérose en plaques et que vous le persuadiez quand même de se faire vacciner contre l'hépatite B. S'il déclare une sclérose en plaques six mois après la vaccination, il n'y a peut-être aucun lien, mais que faites-vous s'il fait une poussée ? Il va vous assigner en justice.

De la salle : On est dans de l'irrationnel. Totalement. Mais l'irrationnel et les virus, c'est...

Philippe MERLE : Oui, mais la campagne publicitaire a été faite autour du vaccin contre l'hépatite B.

De la salle : Et puis comme ce n'est pas un vaccin légal obligatoire, le médecin est tout seul, il n'y a pas de solidarité nationale qui fonctionne. Il se retrouve tout seul avec son avocat.

Philippe MERLE : Exactement. Dans les traitements, on traite les hépatites B chroniques, qui durent depuis plus de six mois et les hépatites B actives, c'est-à-dire accompagnées d'une inflammation. Je ne vais pas parler des tolérants immunitaires, de l'intérêt sur le cancer au long cours, ce n'est pas le problème d'aujourd'hui. Les patients qui ont une inflammation dans le foie, qui ont des transaminases élevées et qui sont porteurs d'un virus qui se multiplie, on considère que c'est significatif...

Janine ALAMERCERY : Où met-on le cut-off ? Au-dessus de 10 000, au-dessus de 100 000 ?

Philippe MERLE : On mesure la concentration du virus dans le sang et on dose l'ADN du virus, son chromosome. Le

cut-off permettant de dire que l'on traite ou que l'on ne traite pas intervient à 10 000 copies. Si on transfère en unités, ce sont 2 000 unités internationales sachant que si le patient est à 1 980 et qu'il y a des transaminases élevées, on va le traiter. Ce sont ces patients qui sont les plus à risque. On dit que ce sont les seuls patients à risque, mais je dirais que ce sont les patients qui présentent le plus grand risque de développer des complications.

Les traitements. En 1994, j'étais interne dans le service de Monsieur Trépo et à l'époque, on prescrivait de l'Interféron. Il y avait également la Vidarabine, un vieux médicament qui donnait des encéphalopathies et des cérébellites. Les gens tremblaient, ne pouvaient plus marcher, c'était terrible.

De la salle : En 1989, ils commentaient...

Philippe MERLE : Tout à fait. Ils prenaient des corticoïdes et après de l'Interféron et de la Vidarabine. J'ai connu cela et cela s'est vite arrêté. Ensuite, entre l'Interféron et le 3TC/Lamivudine, à la fin des années 90, on a testé le Famciclovir et d'autres médicaments que l'on prescrit pour le cytomégalovirus. Cela fonctionnait un petit peu, mais globalement, cela ne marchait pas bien. On contrôlait mal les choses et les patients mouraient dans les services d'hépatites chroniques cirrhotiques en phase terminale. Ils faisaient une



insuffisance hépatique majeure, ils étaient tout jaune, ils avaient le ventre gonflé, ils faisaient des œdèmes cérébraux, des hémorragies et ils mouraient. La vraie révolution est le 3TC, la Lamivudine, qui est arrivé en 1998. Il s'agit d'un médicament très puissant, mais le problème est qu'il existe pléthore de résistances, car le virus s'habitue immédiatement au médicament et échappe la plupart du temps.

En 2003 sont arrivés l'Adéfovir et l'Hepsera. L'Hepsera était concluant, parce qu'il y a beaucoup moins de résistance. Par conséquent, les patients qui étaient résistants à la Lamivudine, se voyaient prescrire de l'Hepsera. Mais le problème est que l'effet de l'Hepsera n'est pas violent et que des virus résistent. De façon primaire, cela

ne fonctionnait pas.

En 2006, nous sommes arrivés à l'Entécavir, c'est-à-dire au Baraclude. Il s'agit d'un médicament très puissant, plus cher que les autres, mais qui est très bien toléré et engendre très peu de résistances. Il est donc parfait. Le deuxième médicament que je mettrais sur le même plan que l'Entécavir qui est arrivé un tout petit peu après, est le Ténofovir, sachant que ce médicament-là était déjà efficace sur les patients infectés par le virus du Sida, mais on n'avait pas l'AMM pour le virus B. L'AMM pour le virus B a été octroyée en 2008, mais nous l'utilisons déjà auparavant au niveau des CHU. Nous pouvions nous permettre de l'utiliser hors AMM, car nous savions qu'il



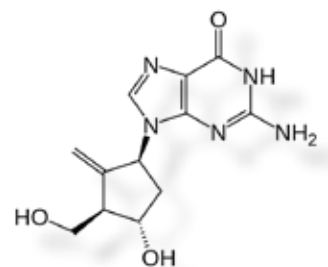
était efficace pour le Sida et pour l'hépatite B. Nous l'utilisons donc dans ce cadre-là. L'Entécavir et le Ténofovir sont deux médicaments majeurs concernant le traitement de l'hépatite B.

Les médicaments dont nous disposons actuellement sont la Lamivudine, l'Entécavir, la telbivudine – mais nous ne l'utilisons pas beaucoup en France – l'Adéfovir, le Ténofovir et l'Interféron. Comparons l'Interféron aux autres médicaments que sont les analogues. Vous savez que les analogues sont très bien tolérés. L'Interféron s'administre sous la forme de piqûres et est parfois mal toléré. Il fatigue, il déprime. Des gens se suicident, des gens divorcent, des gens passent par la fenêtre. Cela peut être très mal supporté au niveau psychologique.

Janine ALAMERCERY : C'est bien de l'entendre, parce que l'on longtemps dit que l'Interféron n'avait pas d'effet sur l'hépatite B.

Philippe MERLE : Il est vrai qu'il est mieux toléré que pour l'hépatite C.

Janine ALAMERCERY : C'est mieux, mais il y a quand même des effets secondaires.



Philippe MERLE : Proposer un traitement d'un an par Interféron à un patient de 25 ans très actif au niveau professionnel n'est pas évident. L'intérêt de l'Interféron est qu'il n'y a pas de résistance particulière. Cela fonctionne ou pas, mais il n'y pas de résistance acquise. Le problème avec les analogues est que le traitement dure des années et que l'on peut avoir des résistances.

L'Interféron est ce que l'on donnait avant fin des années 80 ou au début des années 90, trois fois par semaine par voie sous-cutanée à de fortes doses. Pour l'hépatite C, il s'agissait de 3 millions d'unités et dans le cas d'une hépatite B, on pouvait monter jusqu'à 5 ou 10 millions d'unités trois fois par semaine. À cette dose-là, on arrivait à négativer l'ADN viral dans environ 40 % des cas, on enclenchait un verrou immunitaire dans 33 % des cas, et une guérison complète donc une perte du virus et une perte d'anti-HBS apparaissait dans 8 % des cas. Il faut néanmoins avoir à l'esprit que ces chiffres concernaient des patients bien sélectionnés, c'est-à-dire des patients non-cirrhotiques, des patients qui avaient des transaminases un petit peu élevées, mais pas trop, des patients qui n'avaient pas trop de virus et qui étaient relativement jeunes. Il s'agissait de patients hypersélectionnés.

Ce n'est pas la vraie vie. On avait des résultats relativement bons concernant ces patients hypersélectionnés qui représentent une petite partie de la population de l'ensemble des patients infectés. C'était des patients qui étaient anti-HBE positif donc, les souches sauvages classiques. Chez les patients qui étaient mutants pré-corps, on avait des résultats un petit peu moins bons. Le virus disparaissait dans 28 % des cas et on guérissait dans 2,5 % des cas.

À la fin des années 90 est apparu l'Interféron Pégylé qui permettait une bonne décroissance de la charge virale. On parle en logs, soit 4,5, c'est-à-dire moins 10 000 fois. On parle des taux d'enclenchement du verrou immunitaire, d'une séroconversion HBE dans 30 % des cas comme avec l'Interféron classique. Ceci concerne les virus sauvages. Avec les virus pré-corps, on baisse la charge virale initiale de 4 logs, soit environ 10 000 fois, et on enclenche un verrou immunitaire dans 20 à 25 % des cas. Avec l'Interféron, si les patients sont hypersélectionnés, on peut avoir des résultats. Néanmoins, c'était globalement décevant dans la vraie vie. En outre, chez le patient cirrhotique, étant donné que l'Interféron bloque le virus et active l'immunité, on risquait de déclencher une poussée inflammatoire transitoire au niveau du foie qui pouvait décompenser le patient. Un patient présentant un foie un peu limite pouvait donc être poussé en décompensation hépatique. Il fallait donc être extrêmement pru-

dent avec l'Interféron.

À la fin des années 90 est arrivée la Lamivudine. Il s'agit d'un médicament que l'on prend par voie orale une fois par jour et qui n'engendre quasiment pas d'effet secondaire. La charge virale décroissait de 100 %. Il y avait donc très peu de résistance primaire et cela se maintenait dans le temps. Ensuite, des résistances apparaissaient. L'enclenchement du verrou immunitaire se produisait dans 20 à 25 % des cas comme avec l'Interféron, mais néanmoins, la négativation de la charge virale était beaucoup plus efficace. Prenons le cas d'un patient présentant des transaminases, c'est-à-dire une inflammation et beaucoup de virus. On traite le patient par Lamivudine. Tout décroît, le virus s'endort, l'inflammation disparaît, et à un moment donné le virus remonte, il redéclenche l'immunité et le patient refait une poussée d'hépatite. La maladie reprend donc son histoire naturelle. Cela est un problème majeur avec la Lamivudine.

Au début des années 2000 est apparu l'Adéfovir. Nous constatons que cela fait décroître la charge virale de façon moins spectaculaire que la Lamivudine, mais il y a néanmoins beaucoup moins de résistance et cela décroît de façon tout à fait significative la charge virale. Si on regarde en termes de perte de l'antigène HBE, nous obtenons une baisse de 24 % comme la Lamivudine. Par contre, la négativation de l'ADN viral n'est pas souvent obtenue. On baisse la charge virale, mais on obtient une négativation de la charge virale que dans 21 % des cas. Malgré des taux bas, ce n'est donc pas un antiviral très puissant.

Parmi une cohorte de patients qui étaient coinfectés par le VIH et le VHB, on a montré



que chez les patients qui étaient prétraités par la Lamivudine et qui sont devenus résistants, lorsque l'on ajoute de l'Adéfovir, ces patients conservent une sensibilité à l'Adéfovir. L'Adéfovir pouvait donc être administré aux patients résistants à la Lamivudine. Cela fonctionnait.

L'Entécavir est arrivé en 2006 sous la forme d'un comprimé par jour très bien toléré. Si le traitement est suffisamment prolongé – au moins durant un an – on obtient 100 % de négativation du virus dans le sang

et l'antigène HBE atteint 55 %. Ce n'est donc plus 20 à 25 %, mais 55 %, ce qui est quand même mieux. C'est anti-E et non l'anti-S. Nous voyons que la probabilité de négativation de la charge virale se cumule avec le temps. Plus l'on traite longtemps, plus l'on a de chances de négativer.

De la salle : Pourquoi arrive-t-on à 40 ?

Philippe MERLE : Ce sont 40 sur 46, puisque l'on perd de vue certains patients qui refusent de poursuivre le protocole. Dans un protocole de patients, on considère que l'on en perd un sur cinq.

Le Ténofovir, qui avait été validé pour le Sida, a été ensuite officiellement appliqué à l'hépatite B à partir de 2008. Une étude a comparé deux groupes de patients porteurs d'une hépatite B chronique. En bleu, les patients traités par Ténofovir et nous voyons la probabilité de négativation de l'ADN viral. Au bout d'un an de traitement, on arrive là. Ces 80 %, c'était en intention de traiter. Cela veut dire que l'on a initialement un groupe de patients et sur 100 patients, on ne va peut-être en traiter que 80, parce que 20 vont arrêter pour des raisons diverses. Quand on dit « en intention de traiter », sur les 100 que l'on avait initialement, 80 ont répondu complètement. Si on est en per protocole, c'est-à-dire si l'on considère que les patients qui ont effectivement reçu le traitement, on était à 100 % de réponse. Les résultats sont donc en intention de traiter. Si on se met en per protocole, on aura 100 % de réponse, c'est-à-dire que tous les patients répondent au Ténofovir. L'autre groupe avait été traité par l'Adéfovir. À un an, la probabilité de négativer complètement le virus était à peine 20 %. Du Ténofovir leur a donc été administré. Ceux qui prenaient du Ténofovir ont poursuivi ce traitement et ceux prenaient de l'Adéfovir se sont vus administrer du Ténofovir et ont retrouvé le profil des patients qui prenaient du Ténofovir depuis le début. Ceci représente la séroconversion E avec le Ténofovir. Pour la négativation anti-HBE, on est à une trentaine de pourcents et pour la négativation anti-HBS. On est à 3 % à 48 semaines et à 5 % à 64 semaines. On voit bien que ce sont des médicaments qui sont puissants, qui bloquent la réplication des virus, mais en termes de guérison virologique, ce n'est pas très puissant.

Là, ce sont des patients anti-E, des mutants pré-corps. Une même étude a été menée avec de l'Adéfovir et du Ténofovir. Là, on change pour le Ténofovir parce que l'Adéfovir n'est pas suffisamment efficace et on retrouve le profil initial du patient sous Ténofovir. On a essayé de démontrer

qu'en cycle Interféron, c'est beaucoup moins efficace si le patient est cirrhotique. Là, on montre que si l'on traite chez un patient cirrhotique ou pas, c'est exactement pareil. Cela fonctionne aussi bien chez le cirrhotique que chez le patient non-cirrhotique.

Comment définit-on l'évolution virologique sous traitement ? Il y a des définitions. Qu'est-ce que la réponse ? Avec une technique adaptée, actuellement, nous faisons de la PCR temps réel. Cette technique permet de quantifier de façon très sensible le petit chromosome viral dans le sang. C'est cet ADN qui devient indétectable après 48 semaines de traitement. Cela, c'est la réponse. Quand on parle de réponse partielle, on a une baisse de l'ADN du virus B de plus d'un log, c'est-à-dire de moins d'un facteur 10 au bout de trois mois, mais qui reste néanmoins détectable au bout de 48 semaines. Il y a donc encore un signal. Ensuite, on peut parler de non-réponse primaire, c'est-à-dire que l'on traite le patient et d'emblée, cela ne fonctionne pas bien.

C'est-à-dire que l'on baisse de moins de 10 fois après trois mois de traitement. Cela signifie que cela ne fonctionne pas. Dans le rebond virologique, initialement le traitement marche, mais à un moment le virus va remonter d'au moins d'un facteur 10 par rapport au point le plus bas. La résistance génotypique, ce sont des patients chez lesquels vont être détectées dans le sang des souches virales qui portent des mutations. Ces mutations sont connues pour conférer une résistance à un médicament antiviral. Cela ne veut pas dire qu'il y a une résistance effective, mais qu'il faut faire attention, car des souches sont détectables et sont potentiellement résistantes aux médicaments.

Ensuite, il y a la résistante génotypique où il y a une réelle résistance aux médicaments. Le rebond virologique avec résistance génotypique signifie que l'on va détecter dans le sang ces fameux virus mutants avec la mutation que l'on sait comme conférant une résistance aux médicaments et avec une charge virale qui remonte en même temps. En termes de sémiologie, lorsque l'on traite un patient par la Lamivudine par exemple, les transaminases sont normales au départ puisque le traitement fonctionne. L'ADN du virus est donc indétectable. Ensuite, les transaminases sont normales et la charge virale a bien chuté, mais elle reste encore un peu détectable, mais stable dans le temps. Le premier signe que l'on va avoir est que l'on va voir apparaître des souches dans le sang qui ont un génotype résistant.

On voit apparaître les mutations, mais la mutation est normale, il ne se passe rien. Lors d'une première étape, on voit apparaître des mutations dans le sang. Si l'on attend quelques mois, la charge virale va augmenter, mais les transaminases seront encore normales. Il n'y aura pas encore d'inflammation au niveau du foie et le patient sera parfaitement asymptomatique. Si l'on attend quelques mois supplémentaires, les transaminases vont augmenter, parce que la charge virale augmente. Puis, l'inflammation atteint le foie et le patient fait une poussée d'hépatite qui peut être complètement asymptomatique comme elle peut être symptomatique, c'est-à-dire qu'il y a quelques symptômes, le patient est un peu fatigué, il a les urines un peu foncées. Parfois, il peut être carrément symptomatique, il peut avoir une poussée d'hépatite grave et avoir réellement une décompensation qui peut être icterique (jaunisse), ascitique (le ventre qui gonfle) ou encéphalopathique (le patient est perdu, complètement désorienté). Au niveau chronologique, la première chose que l'on détecte est la résistance génotypique dans le sang. Cela est important pour la prise en charge thérapeutique.

Nous avons parlé de non-réponse primaire, de réponse partielle, de non-réponse secondaire. Le virus peut muter, il peut résister aux médicaments, mais le patient peut ne pas prendre ses médicaments. En effet, certains patients qui quelque peu laxistes et ne sont pas gênés par le fait de prendre le médicament une fois sur

deux ou quand ils y pensent. Cela n'est pas bon, car chaque fois que le patient ne prend pas son médicament, il ouvre une porte permettant au virus de s'engouffrer et de générer une répllication à bas bruit pouvant être la source d'apparition de mutations.

C'est pour cela que dans la prise en charge du patient, l'aspect scientifique et l'aspect relationnel sont très importants. Il faut bien faire comprendre au patient qu'il y a un risque de résistance important et que la meilleure chose qu'il a à faire pour ne pas que cela arrive est de prendre son médicament régulièrement, c'est-à-dire tous les jours, à peu près à la même heure. Il ne faut pas non plus être psychorigide, mais si le patient le prend plutôt le matin, il faut qu'il le prenne tout le temps le matin et s'il le prend plutôt le soir, il faut qu'il le prenne tout le temps le soir à peu près à la même heure. Cela est extrêmement important. Si l'on extrapole aux femmes qui prennent la pilule, c'est à peu près pareil. Surtout qu'il s'agit d'un médicament qui est bien toléré.

De la salle : Au départ, c'était à jeun... quand on allait à la pharmacie, on nous le précisait

Philippe MERLE : Tout à fait.

De la salle : Le Ténofovir, est-ce également en comprimés ?

Philippe MERLE : En effet.

De la salle : Vous parliez d'effets secondaires. N'y a-t-il aucun effet secondaire ?

Philippe MERLE : Si, il y a tout de même des effets secondaires. En consultant le Vidal, vous verrez qu'il y a toute une liste d'effets secondaires, mais après, il y a ce qui est marqué et ce que l'on voit réellement en consultation. Sous Lamivudine, Adéfovir et Ténofovir, on peut parfois observer des problèmes rénaux, surtout chez des patients infectés par le VIH. On le voit beaucoup moins chez les patients infectés par le virus B, parce que les doses sont moindres. Les problèmes rénaux que l'on peut rencontrer, ce sont premièrement des tubulopathies, c'est-à-dire que les gens peuvent perdre certaines protéines de même que du phosphore dans les urines, parce que ce n'est pas réabsorbé par le rein. Et puis, cela peut également mener à l'insuffisance rénale dans les cas extrêmes. J'ai traité de nombreuses hépatites B et je l'ai vu une seule fois chez un patient.

Cela été réversible après l'arrêt du médicament et après avoir changé pour un médicament qui n'est pas néphrotoxique. Lorsque l'on a ce problème de tubulopathie rénale, des problèmes osseux secondaires peuvent apparaître.

Il peut s'agir d'ostéoporose ou d'ostéomalacies secondaires, c'est-à-dire que comme le calcium ne peut pas être retenu, on perd la masse protéique et calcique osseuse et on peut faire des syndromes fracturaires multiples. Le deuxième effet secondaire que l'on peut constater avec la Lamivudine est la pancréatite. Cela arrive, mais cela s'est plutôt vu chez les patients atteints du VIH et traités à des doses plus fortes. Dans le cas de l'hépatite B, on fait des prises de sang systématiques et on voit les amylases et les lipases (enzymes spécifiquement pancréatiques) augmenter un petit peu. Pour autant, je n'ai jamais vu de pancréatite clinique patente. Avec l'Entécavir, on peut également constater quelques céphalées. Je fais beaucoup de cancérologie et, globalement, par rapport à la tolérance des anticancéreux, cela est sans commune mesure.



De la salle : Est-on obligé de diminuer le traitement ?

Philippe MERLE : Si un patient est insuffisant rénal, il faut mesurer la clairance de la créatinine et adapter la posologie de certains de ses médicaments en fonction de la clairance.

De la salle : Par rapport à une résistance ?

Philippe MERLE : Non, parce que le rein élimine beaucoup moins vite le médicament. On va donc calculer la dose de médicaments à donner pour que la concentration sanguine reste la même. Ainsi, le patient sera exposé de la même façon à la même concentration de médicament. Il est parfois difficile d'ajuster, parce que la fonction rénale peut varier au cours du temps et il est vrai que parfois le patient peut être quelque peu surdosé ou sous-dosé et cela peut favoriser par ce biais certaines résistances.

De la salle : Vous faites une surveillance biologique dans ce cadre-là ?

Philippe MERLE : On surveille la phosphorémie qui est le taux de phosphore dans le sang ainsi que la phosphaturie présente dans les urines. Ce qui n'est pas bon, c'est quand on est en hypophosphorémie et en hyperphosphaturie, c'est-à-dire que les tubules rénaux ne fonctionnent pas correctement. On contrôle également la clairance de la créatinine qui est un témoin de la fonction rénale.

Également sous Lamivudine, on peut voir des leucopénies, cela peut être toxique pour la moelle osseuse et peut faire baisser les globules rouges, les globules blancs, ainsi que les plaquettes. C'est rarissime, mais cela peut arriver. Dans les essais cliniques, lorsque l'on teste un médicament, on doit répertorier tous les effets présentés par le patient qui sont parfois liés aux médicaments, c'est vrai, mais qui ne sont parfois pas liés du tout. Si dans votre essai clinique les médecins décrivent que chez les patients traités dans l'essai clinique, dans 30 % des cas de céphalées ont été rapportés, dans le Vidal il y aura ensuite marqué qu'il existe une chance sur trois d'avoir des céphalées alors que peut-être que les céphalées observées au cours de l'essai clinique étaient complètement indépendantes du médicament.

Le mécanisme des résistances aux antiviraux. Là, c'est votre soupe initiale hétérogène. Les virus roses sont les virus sensibles. Ceux-là sont des variants naturels et ceux-ci sont des variants résistants. Au départ, on a un ou deux variants résistants, mais dans la masse, on ne les voit pas. Si l'on donne un médicament pour lequel ce variant va conférer des résistances, on va tuer la population rose. Tout va bien se passer au départ, le virus chute. Puis, tout doucement, la population bleue va émerger. Plus on oubliera de prendre le médicament, plus cette phase de réascension se produira rapidement. Voilà un petit peu la cartographie des mutations. Cela est le gène de la polymérase, c'est le petit bout de chromosome viral qui code pour l'enzyme permettant la réplication du virus. On sait que certaines mutations vont spécifiquement conférer des résistances à la Lamivudine, à l'Adéfovir et à l'Entécavir. À l'heure actuelle, vous verrez qu'il n'y a pas de résistance connue pour le Ténofovir. Voilà le risque de résistance après un an, deux ans, trois ans, quatre ans ou cinq ans de traitement. Cela n'est pas tout à fait actualisé. Pour la Lamivudine, on compte à peu près 15 % de résistance par an. Au bout de cinq ans, il existe plus de 65 % de risque que le patient devienne résistant si la Lamivudine est administrée en monothérapie. Avec l'Adéfovir moins, on est à peu près à 45 au bout de cinq ans de traitement. L'Entécavir présente quelques pourcents de résistance. Quant au Ténofovir à cinq ans, il y a 0 % de résistance. Cela ne veut pas dire que l'on sera à 0 % à dix ans, mais pour l'instant, à cinq ans, on est à 0.

Il faut protéger ces deux médicaments-là. Ils sont excellents, c'est-à-dire qu'il ne faut pas mettre les patients dans des conditions favorisant l'émergence de résistances. Imaginez que vous donniez ce fameux Ténofovir à l'ensemble de la population mondiale et qu'il soit pris n'importe comment, il est clair que des résistances apparaîtront tôt ou tard. Après, ne vont exister que des souches résistantes. Il ne faut donc surtout pas faire n'importe quoi. C'est comme pour les antibiotiques.

De la salle : La Lamivudine, encore 35 % d'efficacité à cinq ans, il existe plein de maladies pour lesquelles on signerait tout de suite. Parce que tout le monde critique la Lamivudine, mais pour les cancers du poumon, 35 % à cinq ans, ce ne serait pas négligeable.

Philippe MERLE : Je ne critique pas du tout. J'étais chef de clinique à la fin des années 90 quand j'en prescrivais. Je suis encore des patients sous Lamivudine, ils vont très bien. Ils ont une charge virale indétectable donc, je leur laisse. Cela ne coûte pas cher et c'est bien toléré. On verra bien.



Ceux-là sont des patients en échec sous Lamivudine. Si on leur rajoute de l'Adéfovir, le risque d'apparition de mutations et de résistances à l'Adéfovir au cours du temps s'élève à 20 % à quatre ans. Si par contre, on ajoute l'Adéfovir à la Lamivudine, il n'y a pas de résistance. Il vaut donc mieux ajouter le deuxième médicament et ne pas arrêter le médicament pour lequel on est résistant. En effet, le médicament pour lequel on est résistant, l'est pour une partie de la population virale, mais est encore actif sur une partie qui, elle, est sensible. Il ne faut donc pas l'enlever.

Il faut le laisser pour laisser une pression et on rajoute une deuxième pression.

Ensuite, s'agissant de l'Entécavir, chez les patients qui étaient naïfs de la Lamivudine, à cinq ans le risque de résistance à l'Entécavir était de 4 %. Si, par contre, on prend des patients qui ont pris de la Lamivudine en monothérapie et qu'ils sont devenus résistants, il ne faut pas arrêter la Lamivudine et leur prescrire de l'Entécavir sous prétexte que le risque de résistance est de plus de 50 %.

Ce ne sont pas de bons candidats, parce qu'il y a des mutations croisées chez ces virus qui confèrent à la fois une mutation pour la Lamivudine et une susceptibilité de résistance à l'Entécavir. Chez les patients qui sont Lamivudine résistants, l'Entécavir, ce n'est pas forcément une bonne idée. Actuellement, en Asie, le problème est que le Ténofovir n'est pas encore sur le marché. C'est un problème de licence entre Gilead et une société à laquelle cette licence a été revendue en Asie.

Le médicament, pour des problèmes commerciaux que je ne connais pas bien, n'est pas encore commercialisé en Asie. Ainsi, de l'Adéfovir a été prescrit chez les Asiatiques qui étaient sous Lamivudine et qui sont devenus résistants. Cela fonc-



tionne ou pas. Vous avez noté que l'Adéfovir n'est pas extrêmement puissant. Si on met ces patients sous Entécavir, on a un risque majeur d'avoir des résistances. Un certain nombre de mes collègues travaillent en Corée du Sud et prient très fort pour disposer rapidement du Ténofovir. Le Ténofovir plus l'emtricitabine, n'a reçu d'AMM que pour le Sida, mais on l'utilise quand même pour l'hépatite B.

Il existe donc des barrières génétiques de résistance aux antiviraux et des mutations qui vont être spécifiquement associées à des résistants par rapport à des médicaments bien précis.

Comment adapter le traitement ? Parmi les médicaments dont on dispose actuellement, certaines mutations confèrent la résistance. S'agissant de l'Entécavir, très peu de mutations confèrent une résistance. Pour l'instant, aucune mutation n'est connue pour le Ténofovir alors qu'il en existe énormément pour la Lamivudine et la Telbivudine.

Parlons des traitements séquentiels. Fait-on un traitement séquentiel ou ajoute-t-on le deuxième médicament ? Vous avez cette population hétérogène de base : les bleus, les verts. On donne le médicament A qui ne va être actif que sur la population bleue. La population verte échappe et on repart d'une population hétérogène. On arrête le médicament A et on passe au médicament B.

Le médicament va tuer la population bleue et la population verte, mais comme il y avait une soupe hétérogène importante au départ, la probabilité d'avoir une mutation qui apparaisse et qui confère une résistance au médicament B est la même que celle que l'on avait au départ là. On repart donc à zéro à chaque fois. Si d'emblée, on avait mis le A plus le B, on aurait détruit le bleu, le vert et le rouge n'aurait pas eu le temps d'apparaître. Pour le Sida, c'est exactement pareil, sachant que pour ce dernier, c'est encore plus important étant donné que le virus commet encore plus d'erreurs. Il est encore plus instable donc, le problème est encore plus accru pour le virus du Sida.

De la salle : Pourquoi a-t-on eu autant de mal ? Cela fait six ans que l'on a demandé pour la première fois. Où en sont les combinaisons thérapeutiques à deux molécules ? Quand on entendait les virologues nous expliquer ce qui s'était passé pour le VIH, on disait : « On pourrait valider plus vite les combinaisons ». Pourquoi cela n'a pas pris dans le monde hépatologique et pourquoi ne s'est-on pas servi de l'expérience du VIH ?

Philippe MERLE : L'apparition des



mutations est beaucoup plus longue. Le VIH, ce n'est quand même pas très rapide. C'est beaucoup plus long, c'est souvent en termes d'années. La Lamivudine, cela va très vite, mais les autres c'est en termes d'années. Il y a également un problème de coût. Et puis, actuellement il y a aussi le fait qu'avec le Ténofovir, on arrive à tout contrôler, mais il ne faut pas le mettre en danger, parce que si, in fine, on arrive tous au Ténofovir, un mutant apparaîtra forcément tôt ou tard. Il en va de même pour le staphylocoque doré. Lorsque j'étais interne, il existait pas de résistance à la Vancomycine.

C'était un traitement miracle. On a utilisé la Vancomycine à large échelle, et maintenant il y a des résistances à la Vancomycine. Le médicament qui est le summum, il faut bien le protéger.

Un patient qui est sous Lamivudine, on le traite, cela fonctionne, on ne touche rien. On ne change pas une équipe qui gagne. Si jamais il devient résistant, est-ce que l'on va arrêter la Lamivudine et prescrire de l'Entécavir à la place ? Vous avez vu que ce n'est pas une très bonne idée, parce que le risque d'avoir une mutation qui confère une résistance à cinq ans, s'élève à 40-45 %. Le mieux consiste à ajouter de l'Adéfovir ou du Ténofovir. Si l'on change, on ne le fait pas pour une monothérapie, mais pour une bithérapie avec le Truvada.

L'Adéfovir entraîne parfois des non-réponses primaires. Si c'est le cas, on utilise une autre molécule. On repart à zéro. Si, par contre, le patient a été traité, que cela ne fonctionne assez correctement, mais qu'il devient résistant, on ajoute un deuxième médicament ou on passe à une bithérapie.

S'il existe une résistance à l'Entécavir, on ne va surtout pas donner de la Lamivudine, parce qu'il y aura une résistance croisée. On ajoute de l'Adéfovir et du Ténofovir ou alors on change pour une bithérapie. Certains font maintenant des bithérapies avec les deux médicaments qui sont les plus puissants à l'heure actuelle : l'Entécavir et le Ténofovir. On n'a pas beaucoup de résultats. Cela a été pré-

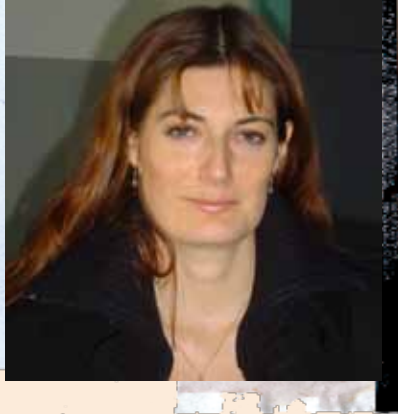
senté au Congrès européen de 2009. Chez les patients résistants à tout, la bithérapie donne d'excellents résultats. Nous les utilisons parfois pour des patients qui ont des cancers du foie qui sont opérables, qui sont guérissables, mais il faut opérer assez rapidement. Le problème est que l'on ne peut pas opérer les patients tant que le foie est enflammé. Il faut donc réduire très rapidement la charge virale pour que l'inflammation disparaisse rapidement. Si l'on veut un effet très rapide, on fait souvent d'emblée une bithérapie Zeffix/Ténofovir ou Ténofovir/Entécavir et en un mois le patient présente une charge virale nulle, les transaminases sont normales, l'inflammation a disparu et il est opérable. Tant que le patient a des transaminases élevées, il n'est pas opéré. Sinon, il est clair qu'il meurt sur la table.



Quelles sont les conséquences cliniques ? Je vous l'ai dit, il ne faut pas que le patient soit atteint d'une cirrhose. S'il n'y a pas de cirrhose, le risque de complications est quand même relativement faible. Le deuxième point est que plus la charge virale est élevée et de façon prolongée, plus il y a un risque de développer tôt ou tard un cancer du foie tôt. Il est donc bien de pouvoir contrôler cette charge virale et de la rendre indétectable. Certains de mes patients sont de jeunes Asiatiques ou de jeunes Africains en tolérance immunitaire. Je les traite, bien que j'outrepasse les recommandations. Ce qui est important, c'est que plus la réplication est élevée, plus il y a un risque d'erreur et plus on verra apparaître des mutants résistants. Plus la réplication est basse et contrôlée, voire nulle, moins il existe de risque d'avoir des mutants résistants.

En conclusion, la virosuppression doit être durable et il faut surveiller régulièrement la charge virale. Cela est recommandé. Maintenant, dans les centres experts, on surveille la charge virale ainsi que l'apparition de variants génotypiques. C'est-à-dire que l'on a des virus présentant une mutation qui ne fait pas encore parler d'elle, mais que l'on peut détecter. Le but est d'éviter l'échappement virologique.

Sylvie LARRAT
Médecin à
l'hôpital
Michalon
à Grenoble



Nous allons parler des nouveaux traitements de l'hépatite C. Suite aux questions qui ont été posées par rapport à cet exposé, nous allons commencer par revoir les différents profils de réponse avec ce que l'on met sous les termes : répondeur virologique rapide, répondeur virologique lent, réponse soutenue, etc. Ensuite, nous parlerons des nouveaux traitements et des possibilités d'émergence de résistance, sachant que nous sommes au tout début de ces nouveaux traitements. J'ai des pistes sur ce que l'on sait actuellement, mais il reste encore pléthore d'inconnues sur le sujet. Nous pourrions en discuter ultérieurement.

Cela est une diapositive d'introduction sur des données que vous connaissez tous : le nombre très important de porteurs chroniques de l'hépatite C est une cause majoritaire de cancer du foie et est responsable de plus de 30 % des transplantations hépatiques. Aujourd'hui, le traitement qui était la référence jusqu'à il y a encore six mois était la bithérapie Interféron Pégylé/Ribavirine avec des taux de réponse que vous connaissez qui sont quand même légèrement inférieurs à 50 % pour les virus de génotype 1 et qui étaient déjà quand même assez bons pour les virus de génotypes 2 et 3 puisque l'on était entre 70 et 80 % de réponse en fonction des études.

Les différents profils de réponse virologiques. C'est un petit peu compliqué. Les éléments de base sont toujours les mêmes et sont importants comme la réponse virologique soutenue. Ensuite, des terminologies ont quelque peu varié en fonction des études.

Les profils de non-réponse au traitement. Qu'est-ce ? Il existe plusieurs

types de non-réponse.

Il y a d'abord ce que l'on appelle la réponse « nulle ». Il s'agit de patients qui ont été traités en bithérapie Interféron Pégylé/Ribavirine et pour lesquels la charge virale n'a pas chuté de deux logs après trois mois de traitement. Donc, le fameux point à S12. En général, ce sont des patients pour lesquels le traitement a été arrêté à S12 pour inefficacité virologique, avec une charge virale qui n'avait pas assez chuté.

Le deuxième profil de mauvaise réponse est-ce que l'on appelle la réponse partielle, c'est-à-dire qu'à trois mois de traitement, la charge virale est descendue en dessous du seuil des deux logs, mais est encore positive. Une fois que la charge virale a passé ce seuil, elle ne bouge quasiment plus, c'est-à-dire que lorsque l'on arrive à six mois de traitement, 24 semaines, la charge virale est toujours positive. La réponse partielle est : le patient a chuté de deux logs à trois mois de traitement, mais à six mois de traitement il a toujours une charge virale détectable. On a continué le traitement au bout de trois mois puisqu'il avait chuté de deux logs, mais on l'a arrêté à six mois, puisque la charge virale était encore détectable.

Le troisième profil correspond au patient qui a bien répondu, qui a négativé sa charge virale plus ou moins rapidement, qui est négatif à six mois, mais qui, alors qu'il est encore sous traitement, va repositiver sa charge virale.

Ce profil est assez rare, mais existe quand même. C'est ce que l'on appelle un échappement. L'échappement correspond à une remontée de la charge virale sous traitement. Et puis, ce qui est malheureusement plus fréquent, ce sont des patients qui ont négativé sous traitement plus ou moins rapidement. Ils sont négatifs à six mois et à l'arrêt du traitement. Vous savez que l'on a une phase de six mois après l'arrêt du traitement pendant laquelle on continue à suivre la charge virale. Ce sont des patients qui vont avoir une charge virale qui va se repositiver dans les six mois suivants l'arrêt du traitement. Ce sont des rechuteurs.

Donc, dans les profils de non-réponse, il existe toute une gradation : la plus mauvaise non-réponse, la réponse « nulle », la réponse partielle, l'échappement et la rechute.

DÉBAT

De la salle : Une rechute peut-elle avoir lieu après six mois d'arrêt de traitement ?

Sylvie LARRAT : Cela reste exceptionnel. Avec la bithérapie, la majorité des rechutes a lieu dans les six mois qui suivent l'arrêt du traitement. Il peut y en avoir dans l'année qui suit. Il en a même été décrit – je n'en ai jamais vu – dans la deuxième année après l'arrêt du traitement. Cela reste des cas très rares, mais cela peut encore arriver. À Grenoble, nous suivons les patients jusqu'à deux ans au moins après l'arrêt du traitement. Au-delà de deux ans, nous estimons que cela ne peut plus arriver.

Passons aux profils de réponse au traitement, c'est-à-dire aux patients qui vont arriver à éliminer le virus sous traitement. On distingue plusieurs profils de réponse en fonction de la rapidité de la réponse virologique. On sait que plus le virus diminue rapidement dans le sang du patient, meilleur est le pronostic d'arriver à l'éliminer de façon définitive derrière. Ce sont des terminologies qui permettent de décrire la rapidité de disparition du virus dans le sang.

La disparition la plus rapide est ce que l'on appelle la RVR : rapid virological response. Il s'agit d'un patient qui a une charge virale négative dès le premier mois de traitement. Dans ce cas, on parle des patients qui répondent, la charge virale va donc rester négative sur tout le reste du traitement. Il y a ensuite l'EVR : early virological response. Cela veut dire que le patient a baissé de deux logs à trois mois de traitement. Il est ensuite possible de distinguer deux types d'EVR : l'EVR classique et la cEVR, c'est-à-dire la complète early virological response et cela signifie que le patient est négatif à 12 semaines. La early virological response, cela signifie qu'il a diminué de deux logs. Lorsque le patient a diminué de deux logs et qu'il n'est pas négatif à S12, mais à S24, c'est aussi là que l'on parle de réponse lente. Le patient répond puisqu'il finit par négativer, mais vous voyez que par rapport à un patient qui a négativé à S4, sa charge virale est beaucoup plus lente à diminuer. C'est là que l'on parle de réponse virologique lente.

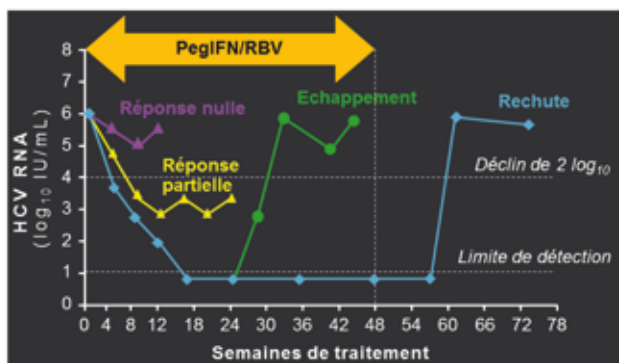
Nous retrouvons deux terminologies dans les études cliniques. La réponse en fin de traitement (ETR, end of treatment response) veut dire que le patient a un ARN négatif à la fin du traitement. Après, ce patient qui est ARN négatif à la fin du traitement, peut rechuter ou cette négativité peut se poursuivre. Quand elle se poursuit à six mois, c'est ce que l'on appelle en fran-

çais la RVS et en anglais la SVR (sustained virological response). Cela signifie que l'ARN viral est toujours négatif six mois après l'arrêt du traitement. C'est le critère que vous allez retrouver dans toutes les études cliniques. Ce que l'on utilise pour évaluer l'efficacité d'un médicament aujourd'hui, le critère principal de toutes les études cliniques, qu'elles soient avec la bithérapie, la trithérapie, est toujours cette fameuse réponse six mois après l'arrêt du traitement. Cela élimine environ 95 % des patients qui auront fait des rechutes. Il reste quelques rechutes exceptionnelles, mais cela reste vraiment de l'événement exceptionnel.

ce sont quatre mois d'Interféron Pégylé/Ribavirine. C'est ce que l'on appelle la phase de lead-in. Cette phase de lead-in correspond à quatre premières semaines de traitement par bithérapie et peut fournir des indications importantes sur l'évolution du traitement ultérieur. On peut donc simplement regarder l'évolution de la charge virale sur cette phase de lead-in.

Avez-vous des questions ? Il s'agit de terminologie pure servant à classer les patients dans les études cliniques.

Profils de non réponse au traitement VHC



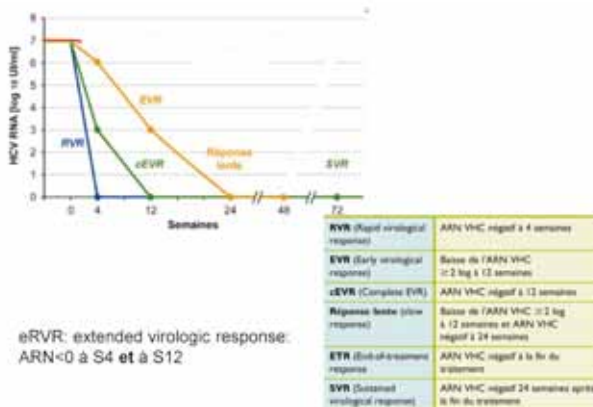
Avec la trithérapie est apparue une petite nuance supplémentaire : l'eRVR, extended rapid virological response. Vous avez vu que la RVR correspondait à la négativation à quatre semaines. La eRVR signifie que le patient est négatif à quatre semaines et qu'il est toujours négatif à douze semaines. Ce sont des terminologies qui sont apparues avec les trithérapies puisque ce sont des critères de raccourcissement de traitement sous trithérapie.

De la salle : Selon la molécule, on ne commence la trithérapie qu'à partir de S4.

Sylvie LARRAT : Pour le Bocéprévir qui débute effectivement par un mois de bithérapie, c'est S8. Il est vrai que là, j'ai essentiellement centré sur la bithérapie pour passer à la trithérapie ensuite.

La réponse virologique soutenue donc, vraiment le critère le plus important qui permet de dire que l'on a éliminé le virus chez un patient, est cet ARN indétectable six mois après l'arrêt du traitement. Il s'agit vraiment du point le plus important. Ensuite, tout ce qui permet de définir la rapidité de la réponse. La rapid virological response (RVR), ARN indétectable à la semaine 4 donc, à un mois de traitement. L'EVR est la baisse de deux logs à S12. Quand on n'obtient pas l'EVR c'est là que l'on arrête le traitement au bout de trois mois. La cEVR, c'est lorsque c'est négatif à S12. La réponse « nulle » est l'inverse de l'EVR, c'est lorsque l'on n'a pas la baisse de deux logs à S12. La réponse partielle est la baisse de deux logs à S12, mais l'absence de négativité à S24. L'échappement correspond à une remontée de la charge virale alors que le virus était devenu indétectable. Les extended rapid virological response qui sont effectivement un peu différentes en fonction de la molécule, c'est toujours le S4 de trithérapie que l'on prend en compte. Avec le Bocéprévir, on commence le traitement par un mois de bithérapie classique. Un mois de trithérapie correspond à S8 au niveau du traitement. La réponse virologique rapide est donc à S8, mais à S4 de trithérapie. La première phase de traitement avec le Bocéprévir,

Profils de réponse au traitement VHC



De la salle : Qu'est-ce qui fait que l'on va commencer par une bithérapie pendant quatre semaines pour le bocéprévir et que pour le télaprévir on attaque directement la trithérapie ?

Sylvie LARRAT : Nous allons en reparler, parce que je vais vous montrer les schémas de traitement en trithérapie. C'est simplement un choix du fabricant.

Le rationnel de départ était de se dire : quand on utilise une antiprotéase VHC, on risque de favoriser des mutations de résistance sur le VHC. Une seule molécule agit directement sur le virus et on risque de faire apparaître des mutations de résistance. Pour éviter ces mutations de résistance, il faut faire baisser le taux de virus au maximum avant de mettre cette molécule. On prescrit quatre semaines de traitement Interféron Pégylé/Ribavirine pour faire baisser la charge virale le plus possible et après on ajoute l'antiprotéase avec un risque de résistance diminuée parce que la charge virale est déjà plus basse. Cela est la théorie. Or, il y a la théorie et ensuite, les études cliniques ne montrent pas toujours la même chose. Finalement, il n'a pas été démontré que les patients qui avaient cette phase de bithérapie au départ faisaient moins de résistance que ceux qui ne l'avaient pas. Après, je pense pour des raisons d'études cliniques qui avaient été menées de telle ou telle façon, Schering Plough, maintenant MSD, qui a développé le Bocéprévir, a décidé de garder le schéma thérapeutique puisque toutes ces études cliniques avaient été réalisées sur celui-ci tandis que le Télaprévir a fait une étude pour démontrer qu'il n'y avait pas d'intérêt avec un bras, avec cette phase de bithérapie versus un autre bras qui ne l'avait pas. Ils n'ont pas montré de supériorité justement en termes de nombre de mutations de résistance et donc, l'ont abandonné et n'ont pas choisi de le mettre dans leur schéma thérapeutique de l'AMM.

Avec le Télaprévir, on part en trithérapie. Les diapositives suivantes traitent de la trithérapie. De façon un peu schématique, vous savez que le traitement qui était le traitement de référence

jusqu'à il y a peu de temps était l'Interféron Pégylé/Ribavirine. Ce sont des molécules dont on ne sait pas exactement le mode d'action. Il a été remarqué que cela fonctionnait, mais personne n'est capable de dire comment ce fonctionne précisément. Il existe en effet de nombreuses hypothèses. L'Interféron est une molécule fabriquée par le système immunitaire et on pense qu'avec l'Interféron Pégylé on stimule le système immunitaire des patients atteints. La Ribavirine, on ne sait pas du tout comment cela fonctionne. La seule certitude est que le virus de l'hépatite C, est un virus extrêmement variable. Vous connaissez tous le HIV et le fait qu'il développe énormément de mutations de résistance au traitement. Avec l'hépatite C, nous sommes en présence d'un virus similaire de ce point de vue, c'est-à-dire qu'il s'agit d'un virus qui va développer des mutations de résistance aussi rapidement que le VIH en développe. Si l'Interféron Pégylé et la Ribavirine avaient été des molécules agissant directement sur le virus, le virus aurait déjà développé des mutations de résistance. Or, il y a eu énormément d'études sur le sujet et avec la bithérapie Interféron Pégylé/Ribavirine, il n'a jamais été observé de mutation de résistance. Cela signifie que ces molécules n'agissent pas directement sur le virus. Elles agissent contre le virus en stimulant le système immunitaire ou par des mécanismes autres que l'on ne maîtrise pas bien, mais n'ont pas une action directe contre le virus. À l'inverse de nouveaux traitements, qui ont commencé à être commercialisés cet été et dont le nombre va croître dans les années qui viennent, sont des antiviraux directs. Ce sont des molécules qui sont issues de la recherche. On a synthétisé les différentes protéines du virus de l'hépatite C qui étaient importantes dans son cycle de réplication. La première d'entre elles est la protéase. Elle a été modélisée et on a ensuite cherché une molécule chimique qui allait pouvoir se mettre au niveau du site actif de la protéine pour la bloquer le virus. Ce sont donc vraiment des molécules qui ont été développées pour bloquer des protéines du virus. Qui dit ce type de mécanismes sur un virus qui est capable de beaucoup évoluer, dit inévitablement mutations de résistance.

Cela était une diapositive de l'AASLD 2010 avec l'ensemble des molécules en développement. Nous, nous allons aujourd'hui nous focaliser sur les inhibiteurs de la protéase puisque ce sont ceux qui commencent à être utilisés. Vous le savez, beaucoup d'autres sont en développement : les inhibiteurs de NS5A, des inhibiteurs de polymérase nucléosidiques et non nucléosidiques qui sont en phases d'études cliniques et vont arriver dans les prochaines années pour traiter les patients. Il est toujours important de garder cela à l'esprit, car nous allons voir qu'il existe un certain nombre de problèmes avec les inhibiteurs de la protéase. Ce n'est pas la fin du monde pour quelqu'un qui aura arrêté un

traitement – cela dépend du stade de fibrose – sous inhibiteur de la protéase ou qui aura développé des mutations sous inhibiteur de la protéase puisqu'il y a toutes ces autres classes thérapeutiques qui sont quand même en train d'arriver. Il y a donc vraiment au niveau de l'hépatite C une nouvelle aire thérapeutique qui commence. Jusqu'à maintenant, il existait très peu de possibilités. Actuellement, le champ est vraiment en train de s'accroître.

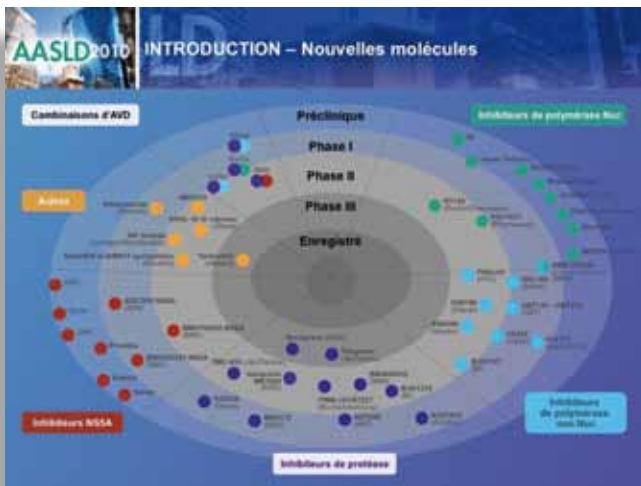
Comme ce sont des protéines virales différentes, il y a peu de risques de croisement. Un virus se réplique et lorsqu'il se réplique, notamment les virus ARN comme l'hépatite C, les enzymes répliquant l'ARN commettent beaucoup d'erreurs, ce qui génère pléthore de virus. Parmi tous ces virus présentant des erreurs, certains présentent des erreurs trop graves pour que le virus puisse continuer à se répliquer. Ces virus vont disparaître. Pour d'autres virus, les erreurs qui ont été générées sont bénéfiques.

Deux systèmes peuvent faire que les erreurs peuvent être bénéfiques pour le virus : les erreurs lui permettant de résister par rapport au système immunitaire et les erreurs lui permettant de persister malgré le traitement. Une molécule va venir se mettre dans le site actif de la protéase et toutes les mutations qui vont bloquer l'entrée du site actif, bloquer la fixation de la molécule sur la protéine, ce vont être des mutations qui vont conférer un avantage au virus chez un patient qui prend des antiprotéases. Ces mutations qui auront proliféré seront des mutations de la protéase. Il est a priori très peu vraisemblable qu'un patient sous antiprotéases développe des mutations de sa polymérase qui est une autre cible thérapeutique. Sous réserve du contraire, parce que nous ne savons pas encore tout, un patient qui aura développé des mutations aux antiprotéases pourra être traité sans que cela ne soit péjoratif par des antipolymérases ou des anti-NS5A. Il pourra même peut-être être re-traité par des antiprotéases, parce que pour l'instant, nous ne savons pas tout à ce sujet.

Qu'est-ce que la protéase ? Le génome du virus de l'hépatite C correspond à une grande molécule d'ARN qui va être traduite en une grande protéine. Cette grande protéine est composée de plein de petites protéines. Pour que ces petites protéines puissent être efficaces, il va falloir les couper. La protéase est un ciseau qui va couper les petites protéines et leur permettre d'être efficaces. Lorsque vous bloquez ce ciseau en mettant quelque chose dedans, cela ne pourra plus agir et toutes ces protéines vont rester fixées entre elles et ne pourront plus avoir leur rôle. Le virus ne pourra donc plus se répliquer et avoir un cycle normal. C'est de cette manière qu'agissent les inhibiteurs de la protéase.

Il existe deux grandes familles chimiques d'inhibiteurs de la protéase qui ont des structures chimiques proches. Les deux qui sont actuellement commercialisés sont le Télaprévir et le Bocéprévir. On les appelle des linéaires, car ils ont une structure chimique assez étirée. Ils ont une façon particulière de se lier de catalytiques. Il existe une autre classe d'antiprotéases : les inhibiteurs macrocycliques. Ce sont des structures chimiques qui forment des cycles. C'est pour cela que l'on parle de macrocycliques qui sont structurellement différentes des autres. Les mutations que le virus va développer pour résister à ces molécules-là ne le rendront pas forcément résistant à ces molécules qui n'ont pas la même structure chimique.

Il va falloir moduler la résistance aux antiprotéases, car le virus ne va pas forcément être résistant à toutes les antiprotéases, mais aux antiprotéases de la structure chimique administrée au patient. En fonction du lieu où vont se situer les mutations de résistance, soit elles bloquent l'entrée du site actif et dans ce cas-là, elles vont entraîner une résistance aux deux classes, soit elles sont vraiment plus internes, plus particulières au site de liaison de chacune des molécules et elles n'entraîneront pas forcément ce que l'on appelle une résistance croisée entre les deux classes.



Qu'apportent les inhibiteurs de la protéase en termes de bénéfice clinique ? J'ai essayé de vous faire de petits graphes des grandes études chez les patients naïfs et chez les patients en échec en le rapportant à la population témoin, c'est-à-dire la population toujours traitée par Interféron Pégylé/Ribavirine. Dans une étude de phase 3 du Télecprévir, on augmente de 30 % la réponse virologique soutenue, c'est-à-dire l'ARN négatif six mois après l'arrêt du traitement chez les patients qui ont été traités par trithérapie avec le Télecprévir par rapport à ceux qui ont été traités en bithérapie donc, chez des patients qui n'avaient jamais été traités auparavant. Avec l'autre molécule, le Bocéprévir, nous sommes sur un chiffre quasiment similaire, 28 %. En gros, il faut retenir que ces deux nouvelles molécules vont augmenter de 30 % le nombre de patients qui n'avaient jamais été traités et qui vont pouvoir être guéris, ce qui est un pas en avant très important.

On était à un peu moins de 50 % chez les génotypes 1 et on va passer à 70-75 % de réponse, c'est-à-dire des taux quasiment identiques aux génotypes 2 et 3. Là où c'est quand même intéressant, mais un petit peu moins, c'est pour les patients qui avaient déjà eu une première bithérapie qui n'avait pas fonctionné et que l'on va retraiter avec ces molécules-là. Cela va vraiment dépendre de leur profil de réponse au premier traitement. Les patients qui n'avaient pas du tout répondu au premier traitement, c'est-à-dire les répondeurs nuls ou ceux qui n'avaient jamais négativé leur charge virale sous traitement, ceux qui avaient donc une mauvaise réponse au premier traitement, en fonction de la molécule, on va réussir à en guérir quand même 30 % de plus. Cela est à peu près la même chose sur les deux molécules. 30 % de plus, mais il reste un certain nombre de patients que l'on n'arrive pas à traiter. Par contre, chez les patients qui avaient négativé et qui ont repositivé leur charge virale derrière, on retrouve des taux de réponse très importants. On a vraiment de très bonnes chances d'arriver à guérir ces patients avec ces nouvelles thérapies.

De la salle : Il s'agit là de patients non coinfectés.

Sylvie LARRAT : Ce sont les études cliniques sur des patients très sélectionnés, non coinfectés.

De la salle : Génotype 1.

Sylvie LARRAT : Oui, cela est effectivement très important et j'ai omis de le préciser. Concernant ces antiprotéases, toutes

les études de développement ont été faites sur le génotype 1. Lorsque je vous dis que l'on a synthétisé la protéine pour trouver la molécule qui allait dedans, on a synthétisé une protéine de génotype 1.

Elles ont donc été désignées pour être spécifiques du génotype 1. Après, des tests ont été réalisés afin de vérifier si cela fonctionnait sur d'autres génotypes. Pour l'instant, cela reste vraiment réservé au traitement de génotype 1. Pourquoi cela a-t-il été fait de la sorte ? Parce que ce sont essentiellement des patients infectés par des virus de génotype 1 qui avaient des problèmes de réponse avec l'Interféron Pégylé/Ribavirine. C'est loin de résoudre tous les problèmes.

De la salle : Quel que soit le sous-type ?

Sylvie LARRAT : Quel que soit le sous-type à quelques réserves près, parce qu'en fonction du sous-type, certaines mutations de résistance vont davantage se développer chez les patients porteurs d'un virus 1a que chez les patients porteurs d'un virus 1b.

De la salle : Dans cette catégorie, considérez-vous comme rechuteurs les réponses lentes ?

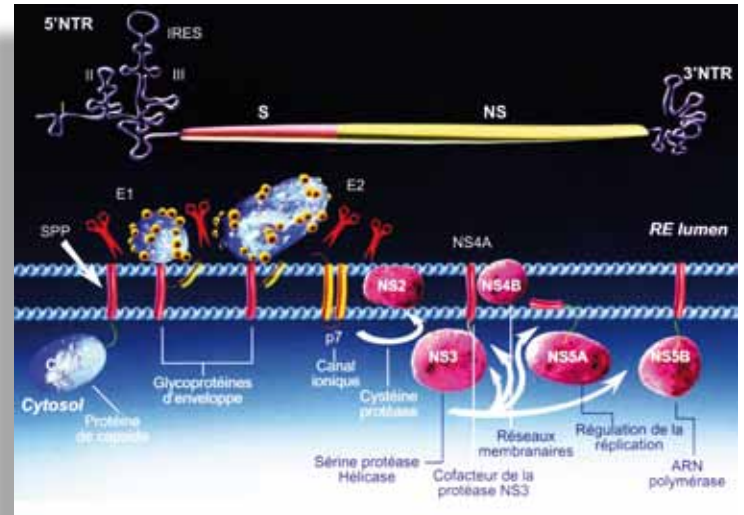
Sylvie LARRAT : Les réponses lentes sont de vrais répondeurs, ce sont des gens qui vont répondre lentement, mais qui vont répondre quand même.

De la salle : S'ils rechutent, ce sont des répondeurs lents et des rechuteurs.

Sylvie LARRAT : Les répondeurs lents et les rechuteurs sont dans la deuxième catégorie rechuteurs. Les rechuteurs sont toujours ceux qui auront négativé lors d'un premier traitement et qui ont repositivé derrière. Toux ceux qui n'ont pas négativé lors d'un premier traitement, j'ai sérié les résultats pour les mettre dans la catégorie « non-répondeurs ».

De la salle : Les rechuteurs arrivent à partir du sixième mois.

Sylvie LARRAT : Non, dans la ca-



tégorie des rechuteurs, j'ai sérié ceux qui rechutaient après l'arrêt du traitement, ce qui est la vraie définition de rechuteurs, et ceux qui repositivaient alors qu'ils étaient encore sous traitement. Il est assez rare que des patients repositivent sous traitement, mais cela existe.

De la salle : On peut être indétectable par exemple jusqu'à six mois et le virus revient. Comment l'expliquez-vous ?

Sylvie LARRAT : Ce sont des choses que nous ne maîtrisons pas bien. Le virus, nous le mesurons au niveau du sang et si le virus est resté relativement cantonné dans des recoins du foie et qu'il y passe à peu de reprises – parce qu'il y a des endroits du foie où ce qui est présent dans les hépatocytes passe tout de suite dans le sang, mais il y a des endroits du foie où le passage dans le sang est plus lent ou assez rare – il va mettre longtemps à repasser dans le sang et c'est là que l'on a des rechutes six mois après l'arrêt du traitement.

De la salle : Même pendant le traitement ?

Sylvie LARRAT : Oui. Pendant le traitement, cela peut être simplement le fait que l'on a suffisamment diminué la charge virale pour ne plus l'avoir au niveau périphérique, mais si l'on faisait une biopsie hépatique chez tous ces patients qui sont négatifs et qui rechutent derrière on en détecterait sûrement. Ce sont des gens qui n'ont pas réussi à éliminer complètement le virus.

De la salle : D'accord. Il réapparaît donc pendant le traitement.

Sylvie LARRAT : Oui.

De la salle : Nous parlons des patients qui ont un génotype 1, mais les patients qui ont un génotype 4 vu que là, il y a quand même pas mal d'échecs ou parfois des situations de fibrose à un stade avancé, finalement, quand pourrait-on imaginer que les patients porteurs d'un génotype 4 pourront accéder à ce type de traitement ?

Sylvie LARRAT : À Grenoble, nous avons commencé à titre compassionnel à traiter des patients très graves avec ces molécules-là. Cela dit, il n'existe aucun rationnel scientifique puisque les études qui ont été menées avec les génotypes 4 n'ont pas montré de meilleure efficacité que la bithérapie Interféron Pégylé/Ribavirine.

De la salle : Vous traitez des génotypes 4.

Sylvie LARRAT : Oui. À ma connaissance, sur pas beaucoup de patients. On part d'un rationnel scientifique assez mince. Si l'on ne fait rien pour ces patients et si l'on attend les nouvelles molécules qui ne seront pas commercialisées avant deux ans, les patients risquent de décéder entre temps. Nous essayons.

De la salle : Combien de patients soignez-vous ?

Sylvie LARRAT : Environ 750 patients sont vus pour l'hépatite C à Grenoble. Personnellement, je ne vois pas concrètement les patients, je travaille au laboratoire de virologie. Nous travaillons en étroite collaboration avec les cliniciens. Je procède au suivi de charges virales et aux recherches de résistance par rapport au suivi du traitement.

Passons au fameux point dont nous avons précédemment commencé à débattre : les schémas de traitement avec les trithérapies. C'est actuellement extrêmement compliqué. Étant donné que les fabricants ne se sont pas du tout harmonisés sur les schémas de prise, vous avez par conséquent des schémas complètement différents en fonction du Bocéprévir et du Téléprévir. S'agissant du Bocéprévir, vous constatez qu'il existe quatre schémas thérapeutiques différents en fonction du patient.

Le Bocéprévir a obtenu son AMM au début du mois d'août chez les patients naïfs et chez les patients en échec à un premier traitement. Que va-t-il se passer chez un patient naïf ? On va commencer par cette fameuse phase de lead-in c'est-à-dire un mois d'Interféron Pégylé/Ribavirine en bithérapie. Ensuite, on va ajouter, en plus de l'Interféron Pégylé/Ribavirine, le Bocéprévir. On va faire des mesures de charge vi-

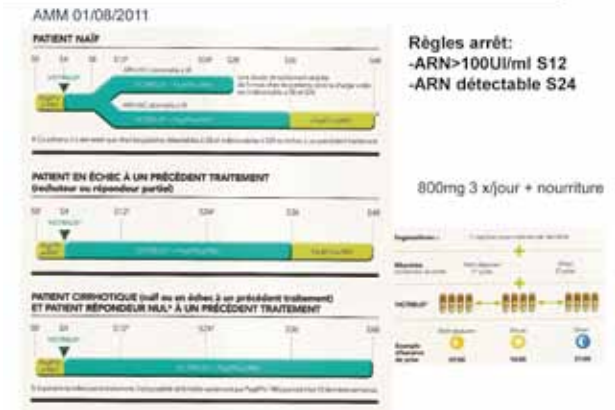
rale à S8, à S12 et à S24.

Si le patient est indétectable à S8 – c'est-à-dire à S4 de trithérapie – et à S12 – soit à S8 de trithérapie – on pourra à ce moment-là administrer un traitement raccourci. Parmi les patients que nous avons commencé à traiter au CHU de Grenoble, nous n'avons encore jamais fait de traitement raccourci, parce que nous avons pour l'instant essentiellement des patients qui étaient en échec à un premier traitement. Mes

collègues cliniciens sont prudents concernant la prescription de traitement à durée raccourci. Un patient naïf qui n'aura pas négativé à S8 et à S12 va se voir administrer un traitement en trithérapie jusqu'à S36 et il terminera entre S36 et S48 par de la bithérapie. Il s'agit du schéma choisi par MSD. Chez les patients en échec à un précédent traitement, rechuteurs ou répondeurs partiels, c'est-à-dire des patients qui ont quand même connu une baisse de la charge virale sous traitement, on commence toujours par cette fameuse phase de bithérapie, on entame la trithérapie au bout d'un mois et à S36 on arrête la trithérapie et on termine en bithérapie, mais on va systématiquement chez tout le monde jusqu'à S48 quelle que soit l'évolution de la charge virale entre temps. Chez les patients qui ont une maladie hépatique évoluée (les patients cirrhotiques, les patients qui ont eu une très mauvaise réponse au premier traitement), on fait cette première phase de bithérapie et de la trithérapie jusqu'à S48. Au fur et à mesure, il y a une intensification du traitement mesurée par rapport au risque de maladie hépatique du patient.

Quelles sont les règles d'arrêt ? Ces traitements ont de nombreux effets indésirables et il y a donc de nombreux arrêts pour effets indésirables. Il existe ensuite des règles d'arrêt pour inefficacité virologique. La décision se prend au bout de trois mois de traitement. Les règles ne sont pas les mêmes en fonction des deux molécules. Pour le Bocéprévir, la décision d'arrêt de traitement intervient lorsque l'ARN est supérieur à 100 unités par millilitre à trois mois de traitement ou quand il est détectable à six mois de traitement. À ce moment-là, on considère que les chances de réponse au traitement sont nulles et on arrête le traitement. Le schéma de prise est très lourd, parce qu'il s'agit de quatre gélules à prendre trois fois par jour. Le sché-

Schéma de prise du bocéprévir (Victrelis)



ma proposé par le fabricant est le suivant : 7 heures, 14 heures et 21 heures avec de la nourriture à chaque prise, sachant que ce sont des molécules dont un des effets indésirables très fréquents est l'apparition de troubles de l'appétit et des nausées. Il est donc assez difficile pour les patients de le prendre à ces horaires contraints et systématiquement avec de la nourriture. Il s'agit pour l'instant d'un obstacle à ces premiers traitements qui seront résolus avec les nouvelles antiprotéases qui arrivent, mais c'est actuellement un schéma de prise compliqué, qui vient s'ajouter à l'Interféron Pégylé/Ribavirine

De la salle : Il n'y a qu'éventuellement lors la prise du matin que l'on peut coupler à la Ribavirine.

Sylvie LARRAT : C'est effectivement découplé. La prise du matin et du soir peuvent être couplées avec la Ribavirine.

La deuxième molécule, le Téléprévir, a obtenu son AMM à la fin du mois de septembre. Le schéma est un tout petit peu plus simple. Ainsi, la première phase de bithérapie n'existe pas. Les patients qui n'avaient jamais eu de traitement et ceux qui étaient rechuteurs, c'est-à-dire qui avaient négativé dans un premier traitement et qui repositivaient derrière ont été groupés. Ce sont les patients qui répondent le mieux et finalement ils répondent quasiment aussi bien que des patients qui n'ont jamais été traités. Chez ces patients-là, il existe deux schémas possibles. De toute façon, le Téléprévir correspond toujours à des traitements de seulement trois mois. On commence par une trithérapie Téléprévir/Interféron Pégylé/Ribavirine pendant trois mois quel que soit le schéma thérapeutique. Ensuite, si la charge virale est indétectable à S4 et à S12, on a un traitement réduit de six mois. Si, par contre,

elle est détectable à S4 ou à S12, on a un traitement complet de 48 semaines. Chez les patients qui présentent le moins de chances d'arriver à répondre au traitement, c'est-à-dire ceux qui ont déjà mal répondu à un premier traitement et ceux qui en sont déjà au stade de la cirrhose, on commence par ces trois mois de trithérapie et on va de toute façon jusqu'à 48 semaines. Là aussi, c'est assez lourd en termes de prise, parce que ce sont deux comprimés toutes les huit heures avec de la nourriture. On a des problématiques similaires entre les deux molécules. Les règles d'arrêt ne sont pas les mêmes pour des raisons d'études cliniques. Il n'y a pas de rationnel scientifique derrière, mais les études cliniques ayant été faites de la sorte, c'est comme cela que les fabricants ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché. Les règles d'arrêt pour le Télaprévir correspondent à un ARN supérieur à 1 000 unités par millilitre à la quatrième semaine ou à la douzième semaine de traitement et à un ARN détectable à six mois de traitement ou à S36. Il s'agit des règles d'arrêt officielles.

De la salle : Par rapport au Bocéprévir, on a quatre semaines de bithérapie avant, sachant que chez certaines personnes la bithérapie n'a pas fait effet, que les patients ont fait un rejet. N'est-il pas possible de démarrer directement ?

Sylvie LARRAT : Dans ce cas, vous sortiriez du cadre de l'AMM. L'AMM a été défini de la sorte. Nous pouvons effectivement nous poser la question, car cela s'avère réellement embêtant pour les gens qui n'ont pas répondu sous Interféron Pégylé/Ribavirine. Cela se comprend bien instinctivement. Quelqu'un chez qui l'Interféron Pégylé et la Ribavirine ne sont pas efficaces va quasiment se retrouver en monothérapie d'antiprotéases. Cela est ennuyeux, parce qu'une monothérapie d'une molécule directement antivirale correspond à la résistance. Il y a beaucoup de choses que l'on ne comprend pas avec l'hépatite C.

Des essais cliniques avaient montré que des patients qui n'avaient pas du tout répondu à un premier traitement, quand on les retraitait, on arrivait quand même à avoir des taux de réponse de l'ordre de entre 5 et 10 %. Ce n'était pas assez important pour que l'on puisse dire que l'on allait retraiter tout le monde, parce que cela était beaucoup trop lourd par rapport au bénéfice clinique escompté. Il y avait tout de même des patients pour lesquels on n'arrivait pas bien à expliquer pourquoi cela n'avait pas fonctionné une fois et pourquoi cela fonctionnait l'autre fois. En remettant cette phase de bithérapie, on essaie tout de même de récupérer ces 5 à 10 %. Il est vrai que le rationnel de la première phase ne se justifie pas forcément et dans quelques années, nous allons aboutir à une harmonisation. Ainsi, il s'agira des mêmes schémas de prise pour les deux et la première phase sera supprimée.

Schéma de prise du télaprévir (Incivo)



De la salle : Oui, on le fait sur le Télaprévir et pas sur le Bocéprévir.

Sylvie LARRAT : Il n'existe aucune raison scientifique derrière. Au début, l'idée était intéressante. Ils ont montré que cela ne fonctionnait pas forcément. Il faut tout de même savoir que les fabricants sont contraints et ne peuvent pas mettre sur le marché une molécule avec un schéma thérapeutique qu'ils n'ont pas testé dans leurs essais cliniques. Par conséquent, ils se basent sur le schéma des essais cliniques et ils le transposent dans l'AMM quitte à ce que cela soit beaucoup plus compliqué pour les patients et pour les médecins. C'est moins leur problématique.

S'agissant du Bocéprévir, tant que vous êtes à moins de deux heures de la prise suivante, vous devez prendre le deuxième comprimé. Cela ne veut pas pour autant dire que vous avez un délai de cinq heures pour prendre chaque comprimé. C'est vraiment là que nous entrons dans des choses que nous ne connaissons pas du tout. La pharmacocinétique du médicament chute au bout de 7 à 8 heures. C'est-à-dire que si vous décalez complètement les prises, vous allez vous retrouver à des moments où vous allez avoir trop de médicaments avec les risques d'effets indésirables. Vous allez prendre deux prises trop proches et il existe donc un risque d'effet indésirable majoré. Vous aurez ensuite des moments de creux, parce que vous aurez oublié un comprimé et vous allez avoir des concentrations de médicaments qui ne seront pas suffisantes et apparaîtra un risque de résistance.

De la salle : Quelle que soit la molécule. Il faut donc quand même respecter les 8 heures.

Sylvie LARRAT : Ce sont vraiment des choses que nous ne savons pas, parce que si cela se trouve – je ne devrais pas vous le dire aujourd'hui – on pourrait sauter la prise d'un comprimé sans que cela n'ait aucune incidence. Aucune étude n'a prouvé qu'il y a un impact lorsqu'un comprimé n'est pas pris. Il s'agit de théorie pure, c'est-à-dire que l'on a une concentration sanguine qui a été calculée pour être stable en étant administrée toutes les 7 ou 8 heures en fonction de la molécule. Là, vous allez faire des pics. Il a par contre été très clairement démontré pour le VIH que les patients qui avaient des concentrations, qui faisaient des pics, faisaient beaucoup plus de mutations de résistance. Là, nous sommes sur un autre virus, sur d'autres molécules et on peut ne pas directement transposer les résultats. Il existe théoriquement un risque et c'est pour cette raison qu'aujourd'hui je serais tentée de dire qu'il faut essayer dans la mesure du possible de respecter au maximum, même si l'on sait que cela est vraiment très contraignant, les schémas qui ont été fixés. Tant que l'on ne sait pas, dans le doute, il est plus prudent de respecter la prescription. Après, peut-être que d'ici 5 ou 6 ans des études montreront qu'en prenant 80 % de la dose, on est quand même efficace, auquel cas, cela passera.

Je vais essayer de vous expliquer les mécanismes qui sous-tendent la résistance pour que vous compreniez comment elle survient et comment elle peut éventuellement disparaître, sachant que je serai bien incapable de vous donner beaucoup de données sur l'impact clinique des résistances étant donné qu'il en existe très peu.

Si l'on compare le virus de l'hépatite C à celui de l'hépatite B ou au HIV, l'hépatite C est un virus qui se réplique beaucoup, c'est-à-dire que de nombreux nouveaux virions sont fabriqués quotidiennement. Les hépatocytes sont des cellules présentant un taux de renouvellement assez important. Par conséquent, nous allons avoir une genèse importante de nouveaux virus. Statistiquement, parmi le nombre de virus qui auront été fabriqués par jour, il y aura un pourcentage d'erreur qui sera quand même assez

important. En cas d'erreur délétère, le virus va mourir. S'il s'agit d'une erreur permettant au virus de résister à une pression thérapeutique ou immunitaire, il va proliférer. La grosse différence par rapport au HIV et à l'hépatite B est que dans le cas du HIV ou de l'hépatite B, apparaissent ce que l'on appelle des formes réservoirs du virus. Le HIV s'intègre dans l'ADN humain. Il s'agit d'un virus ARN rétrotranscrit en ADN qui s'intègre dans l'ADN humain. C'est une forme de réservoir que l'on n'atteint pas avec les traitements. Lorsqu'un patient HIV positif fait une mutation de résistance, cette mutation va être archivée dans ce réservoir-là et même si on ne la détecte plus, si on retraits le patient avec la même molécule, le virus va proliférer tout de suite avec cette mutation archivée et la mutation va rejaillir immédiatement. Concernant l'hépatite B, nous avons le même style de mécanisme, avec ce que l'on appelle le cccDNA. Il s'agit d'ADN viral très compacté que l'on retrouve au niveau du noyau des hépatocytes. C'est au niveau de cet ADN viral que sont archivées les mutations de résistance. Dans ces deux virus, nous avons des formes d'archivage, c'est-à-dire que lorsque le virus va développer une mutation de résistance, celle-ci va être stockée quelque part dans l'organisme et le jour où l'on réutilisera la même molécule ou une molécule présentant une résistance croisée, la mutation réapparaîtra immédiatement. Pour l'hépatite C, aucun réservoir n'a pour l'instant été mis en évidence. L'application clinique la plus évidente à cela est que l'hépatite C, par rapport à l'hépatite B et au HIV, peut être traitée même si ce n'est pas dans tous les cas. On arrive à éliminer le virus alors que dans le cadre d'une hépatite B ou d'un HIV, on ne parvient pas à éradiquer le virus avec les traitements actuels. On arrive à contrôler l'infection, mais vous savez bien qu'un patient traité pour un HIV ou pour une hépatite B recevra des traitements à vie, car si les traitements sont interrompus, le virus repart. Dans le cadre d'une hépatite C, lorsque vous avez réussi à obtenir une négativation qui se maintient six mois ou deux ans après l'arrêt du traitement, le virus a disparu a priori jusqu'à ce que l'on prouve le contraire. On ne connaît pas de réservoir aujourd'hui. Par conséquent, si un patient développe une mutation de résistance, étant donné qu'il n'existe pas de forme d'archivage, si cette mutation disparaît des formes circulantes, nous ne savons pas si elle dispose d'un moyen de rejaillir derrière ou non. C'est pour cela que nous ne connaissons pas l'impact clinique des mutations de résistance.

Le virus se réplique beaucoup et commet de nombreuses d'erreurs. Vous n'avez donc pas un virus de l'hépatite C, mais une soupe de virus de l'hépatite C. Il s'agit de pléthores de virus qui

ont de petites différences tout au long du génome. C'est ce que l'on appelle la distribution quasi espèce. Dans cette soupe, vous avez une souche qui est en général le virus qui se réplique le plus rapidement, qui est le plus adapté au système immunitaire du patient et qui est la souche qui prolifère, qui est la plus importante pour un patient donné. En fonction de leur système immunitaire, deux patients infectés par le même virus ne vont pas sélectionner la même souche. C'est cette souche qui se multiplie le plus. Après, dans toutes les souches qui l'entourent, il existe statistiquement des souches qui, à la base, présentent des mutations qui peuvent être des mutations de résistance, c'est-à-dire qui peuvent gêner l'entrée des molécules dans la protéase. Cela a été démontré par Stéphane Chevaliez qui vous a présenté ce matin les tests virologiques. Une étude a été réalisée chez 18 patients. Chez ceux-ci, on retrouve systématiquement des mutations pouvant être impliquées dans la résistance aux antiprotéases la plupart à des taux très faibles. Ce sont des patients qui n'ont pas eu de traitement. Certains en ont reçu après, mais c'était avant tout traitement par antiprotéase. Cela signifie que chaque patient porteur de l'hépatite C est déjà potentiellement porteur de virus résistants. Après, lorsque l'on va ajouter une pression thérapeutique, le virus majoritaire du patient qui était le virus sensible va être attaqué par le traitement et va diminuer, mais le virus qui avait la mutation de résistance et qui était à l'état minoritaire au départ va se retrouver avec un avantage sélectif et va proliférer.

Il existe un faible pourcentage de patients porteurs de ces populations mutées non pas à l'état extrêmement minoritaire, mais à l'état majoritaire. C'est-à-dire que c'est la population qui se réplique naturellement et elle est naturellement mutée contre les antiprotéases. Il avait été démontré en 2008 qu'il existe des mutations pas très graves, parce que même si l'on traite les patients avec des antiprotéases, la charge virale diminue quand même jusqu'à disparaître. Et puis, il existe une mutation en 155 qui est quand même une des mutations décrites comme étant l'une des plus graves avec l'antiprotéase. Quand les patients l'ont en population majoritaire, c'est-à-dire que c'est vraiment leur souche qui se réplique le plus dès le départ, le traitement ne fonctionne pas. Mais cela représente un pourcentage très faible de la population.

Cela est un schéma expliquant les mutations de résistance. Au départ, vous avez majoritairement une souche sauvage (wild type) qui n'a pas de mutations de résistance. Lorsque vous mettez une antiprotéase, cette souche va diminuer jusqu'à normalement disparaître puisqu'elle est sensible au traitement. Mais vous avez chez des patients des souches présentant des mutations de résistance minoritaires au démarrage, mais qui vont être sélectionnées par la pression thérapeutique et qui vont donc émerger quand vous allez administrer une antiprotéase. Les premières études cliniques ont traité des patients 14 jours en monothérapie antiprotéase. Parmi les patients traités, sur 7 patients, 6 ont développé des mutations de résistance en 14 jours. Si vous traitez en monothérapie, les premières monothérapies qu'il y a eu avec le VIH, c'était avec l'AZT. Avec l'AZT, 95 % des patients présentaient des résistances en une semaine de traitement. Quel est le but de conserver une trithérapie ? Vous avez cette souche sauvage majoritaire sur laquelle l'antiprotéase va avoir un effet et vous avez cette souche minoritaire qui n'avait pas forcément été traitée lors du premier traitement et qui va être traitée par l'Interféron Pégylé/Ribavirine. Vous allez avoir un effet sur la souche sauvage principale avec votre antiprotéase et vous allez éviter l'émergence du mutant de résistance avec l'Interféron Pégylé/Ribavirine. D'où l'intérêt d'être en trithérapie et non en monothérapie. L'Interféron Pégylé/Ribavirine sert essentiellement à traiter les souches résistances et non la souche sauvage de départ. Le problème est quand vous n'avez pas d'effet de l'Interféron Pégylé/Ribavirine. Chez les gens qui n'ont

Phénomène d'apparition des résistances



Diapo JM Pawlowsky, A

pas du tout baissé sous Interféron Pégylé/Ribavirine, on peut quasiment considérer que cela n'a pas du tout fonctionné chez eux. Dans ce cas-là, on se retrouve quasiment en monothérapie antiprotéase avec un risque de mutation de résistance très important. C'est pour cela que les patients chez lesquels on retrouve le plus de mutations de résistance sont des patients que l'on appelle répondeurs nuls à un premier traitement, c'est-à-dire que leur charge virale n'avait pas du tout été modifiée lors d'un premier traitement.

De la salle : Sont-ce eux qui acceptent d'entrer dans une étude et ne prendre que la monothérapie avec le risque de résistance derrière ?

Sylvie LARRAT : Non, l'étude monothérapie concernait des patients naïfs qui n'avaient jamais été traités.

De la salle : Arrive-t-on à avoir des personnes qui acceptent ? Cela m'interroge.

Sylvie LARRAT : Le problème des répondeurs nuls est qu'aujourd'hui, quelqu'un qui a une réponse sans baisse de charge virale à un premier traitement, je ne lui conseillerai pas de se faire traiter avec des antiprotéases, parce que le risque de mutation est énorme. Par contre, si ce patient est déjà F4 cirrhotique, sachant que les autres molécules n'arrivent que dans trois ou quatre ans, le pourcentage de réponse dans cette population-là est de 10 à 15 %. Entre 10 à 15 % ou rien du tout... C'est un peu le choix du pire et du moins bon, mais ce sont quand même des patients que nous suivons vraiment de façon extrêmement attentive au sein du laboratoire de virologie, parce que nous savons que c'est chez eux qu'il existe le risque le plus important de mutation de résistance.

De la salle : S'il est F3, parce que là, vous allez au F4 ?

Sylvie LARRAT : S'il est F3, c'est à la relation patient/médecin de décider, parce que s'il est F3, s'il est jeune et s'il n'a pas d'autre comorbidité, cela vaut quand même certainement le coup d'attendre d'autres molécules. Par contre, s'il est F3 et qu'il y a d'autres cofacteurs, de la stéatose, de l'alcool, un autre virus ou un âge assez important, il vaut mieux essayer de traiter. Très clairement, les patients qui ne répondent pas sous Interféron Pégylé/Ribavirine ne sont pas les meilleurs candidats pour un traitement. Il vaudra mieux attendre chez ces patients-là – des essais sont en cours – l'association de plusieurs

antiviraux. Par exemple, une antiprotéase et un antipolymérase, parce que là, on s'affranchira entre guillemets de l'effet Interféron Pégylé/Ribavirine.

De la salle : Qui arrivera dans combien de temps sur le marché ?

Sylvie LARRAT : Je n'ai malheureusement pas de données plus précises. Cela dépendra certainement aussi des résultats des essais en cours

Je pense que l'on ne peut raisonnablement pas attendre quelque chose avant deux ans. Après, par contre, je n'ai pas vraiment de visibilité. Je ne pense pas que ce soit dans dix ans non plus. Ce sont quand même des choses qui sont en train d'être testées, des essais de phase 3 sont réalisés en ce moment. C'est donc quand même vraiment la phase juste avant la mise sur le marché. Par conséquent, je suis peut-être d'un optimisme délirant, mais j'espère vraiment que ce seront des molécules auxquelles nous aurons accès dans trois-quatre ans. C'est pour cela qu'un patient qui présente un cas vraiment très grave, on ne peut pas se permettre de trop attendre l'arrivée d'autres molécules. Après, le cas du F3, je pense que c'est vraiment à discuter et puis, ce sont des traitements sont lourds donc, il faut vraiment que le patient soit motivé. Cela joue beaucoup. Même si l'indication médicale peut paraître assez évidente, si le patient n'est pas prêt, le traitement risque d'être difficile. Là, nous n'avons pas parlé des effets indésirables, mais uniquement des schémas de prise. L'objectif de cette présentation ne consiste pas à parler des effets indésirables, mais ils sont quand même difficiles.

De la salle : Moi, j'ai une F3 et une cirrhose, j'ai déjà reçu le traitement Interféron/Ribavirine à quatre reprises. Mais on m'a bien dit que dans une dizaine d'années, si je ne faisais rien, je risquais des complications. Quelles complications ? Que dois-je faire ? Tout en sachant que le traitement est très dur, que je risque de me gratter énormément entre autres.

Sylvie LARRAT : Lors des premiers traitements, votre charge virale avait-elle diminué un peu ou pas du tout ?

De la salle : Très peu. On avait arrêté le traitement au bout de quatre mois.

Sylvie LARRAT : Parce que c'est vraiment cela qu'il faut regarder. Même s'il y a un petit effet, c'est bon, parce qu'un petit effet peut suffire. C'est quand il n'y a pas d'effet du tout. Il y a quand même

des patients qui ne baissent de moins de 0,5 log. Au-delà, si vous avez déjà perdu ne serait-ce qu'un log, cela vaut le coup de réessayer. Avec la puissance de l'antiprotéase derrière, la conjugaison des deux fait quand même que l'on arrive à obtenir des résultats. Ce qui est vraiment inquiétant, c'est quand il n'y a pas du tout d'effet de l'Interféron/Ribavirine.

De la salle : Avant de reprendre un traitement, il faut que le médecin fasse systématiquement une demande de mesure de charge virale.

Sylvie LARRAT : Votre charge virale après le dernier traitement est connue. Maintenant, la prochaine mesure importante est celle du prochain JO de traitement. Mais si votre médecin vous décidez de ne pas débiter un autre traitement, ce n'est pas la peine de faire une charge virale.

De la salle : Si on entame un autre traitement...

Sylvie LARRAT : Un autre traitement, c'est la charge virale de départ. Ce que l'on appelle le JO, c'est le point de départ par rapport auquel tout le reste est calculé.

De la salle : Certains médecins sont quelque peu réticents du fait que cela coûte plus cher de faire les transaminases, les gammas...

Sylvie LARRAT : Maintenant, en tant que virologues, on nous demande de restreindre énormément, c'est-à-dire de « contrôler » les prescriptions des cliniciens. Par exemple, le cas de la PCR VHC inutile, c'est un patient chez qui le premier traitement n'a pas fonctionné donc, on a fait une charge virale qui a montré qu'elle n'avait pas fonctionné. Après, pendant deux ou trois ans, il décide de ne pas être traité. Ce n'est donc pas la peine de lui faire une charge virale tous les ans. En plus, elle ne bouge quasiment pas et cela ne sert à rien. Ce n'est pas cela qui va faire prendre la décision thérapeutique. Par contre, à partir du moment où l'on décide de le remettre sous traitement, il faut forcément faire un point à JO, c'est-à-dire avant de prendre les premiers comprimés. C'est la référence qui va permettre de voir de combien vous diminuez sous traitement. Même après sous traitement, il faut en faire régulièrement. Vous avez vu tous les points de suivi. Je vais même vous dire qu'il faudrait en faire un peu plus pour monitorer la résistance. Autant il y a des moments où je pense que des charges virales sont faites pour rien, autant il ne faut pas lésiner sur

Préexistence des variants viraux résistants

Patient	génomotype (1234)	Sub-typage	NS5A	NS5B	NS5A	NS5B	V36 A/M	T54 A/S	V55A	Q80 R/K	R155 K/T/Q	A156 S/T/N	O168 A/N/T/H	I170 A/T
Pt-1	CT	1a					-	90.0%	-	-	0.1%	0.4%	0.1%	0.5%
Pt-2	CT	1a					-	-	-	-	0.1%	1.1%	-	0.2%
Pt-3	CT	1b					-	-	-	-	0.5%	0.5%	-	0.2%
Pt-4	TT	1b					-	29.4%	-	-	-	1.3%	-	0.1%
Pt-5	CT	1a					-	-	-	-	0.1%	2.9%	0.1%	-
Pt-6	CT	1b					-	4.2%	-	-	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
Pt-7	CT	1a					-	11.1%	-	0.7%	-	0.3%	-	0.3%
Pt-8	CT	1a					-	-	-	-	0.1%	0.5%	0.1%	-
Pt-9	CC	1a					-	-	-	-	0.6%	1.8%	-	-
Pt-10	CC	1a					-	-	-	-	0.6%	-	-	0.1%
Pt-11	TT	1a					-	100.0%	0.1%	6.0%	3.2%	0.1%	0.3%	0.3%
Pt-12	CT	1b					-	-	-	-	0.2%	0.2%	-	0.1%
Pt-13	CT	1b					-	-	-	-	0.2%	0.2%	-	0.8%
Pt-14	TT	1b					-	-	-	-	0.1%	0.2%	-	0.1%
Pt-15	CT	1b					-	-	-	-	0.4%	0.2%	0.1%	0.1%
Pt-16	CT	1a					-	-	1.3%	0.5%	7.8%	0.2%	0.1%	0.1%
Pt-17	CT	1a					-	47.4%	-	-	0.1%	0.4%	0.1%	0.1%
Pt-18	CT	1b					-	20.0%	-	-	0.1%	0.4%	0.1%	0.1%

RVS: réponse virologique soutenue; RR: réponse-rechute; NR: non réponse

*SNP rs12973860

(Chevaliez S., et al. EASL 2011)

les charges virales lorsqu'un patient est sous traitement, parce que c'est vraiment ce que vont permettre de voir apparaître les mutations de résistance. Il faut être assez drastique sur ce sujet.

Tout à l'heure, nous parlions des deux types de molécules qui existaient : le Téléprévir et le Bocéprévir qui sont des linéaires. Il en existe d'autres qui sont des macrocycliques. Cela est l'ensemble des résistances qui sont connues aujourd'hui et qui peuvent arriver sur la protéase. Vous voyez que toutes celles-là qui concernent vraiment l'intérieur du site actif et la liaison aux cofacteurs, ne croisent pas. C'est-à-dire que si vous en développez sous Téléprévir ou sous Bocéprévir, vous ne serez pas forcément résistants aux autres antiprotéases qui vont bientôt arriver, les macrocycliques. Ce n'est donc pas une résistance à toutes les antiprotéases. Par contre, ces mutations qui sont les plus péjoratives (155, 156), elles croisent pour toutes les antiprotéases, parce que ce sont vraiment des mutations qui vont fermer l'entrée du site actif. Les molécules, quelle que soit leur structure chimique, ne pourront plus rentrer. En fonction de la mutation que le patient développe, d'autres molécules pourront agir ou non. Le côté vert, orange, rouge montre le niveau de résistance. Les résistances en vert font que le virus a un faible niveau de résistance, c'est-à-dire qu'un virus qui a ces mutations-là, peut quand même éventuellement être éliminé par le traitement. Il est moins sensible qu'un virus qui n'a pas ces mutations-là, mais il reste quand même un petit peu sensible au traitement. Plus on va vers le rouge, plus le virus est hermétique au traitement. Vous pouvez administrer tous les traitements en augmentant tous les doses que vous voulez, cela ne fera rien du tout. Il y a quand même une gradation dans les mutations de résistance. Toutes n'ont pas exactement les mêmes conséquences.

Toutes les mutations de résistance ne

surviennent pas à la même fréquence. Certaines sont plus fréquentes que d'autres et c'est là que l'on voit apparaître une différence entre les patients qui ont un virus de génotype 1a et les patients qui ont un virus de génotype 1b. Les patients qui ont un virus de génotype 1a vont développer davantage de mutations de résistance que les patients qui ont un virus de génotype 1b. Pourquoi ? C'est ce que l'on appelle la barrière génétique. Les virus 1a ont une barrière génétique différente des virus 1b parce que dans la séquence du virus au départ n'a pas les mêmes bases. La protéase est une zone du virus très variable. Entre un virus 1a et un virus 1b, il y a déjà sur la structure de départ du virus des différences importantes dans l'ARN du virus. Les mutations qui vont survenir vont être plus faciles chez le 1a, parce que sa structure de départ est plus proche des virus mutés. Typiquement, normalement chez un virus 1a vous avez en position 36 le codon GTG et en 1b, vous avez GTT. Pour qu'il y ait une mutation, il faut que cela se transforme en ATG. Vous constatez que pour le virus 1a, il suffit de changer cette première base de G en A et le virus est muté. Tandis que pour le virus 1b, deux mutations sont nécessaires pour que le virus soit muté. Ce sera donc plus difficile d'y parvenir. Après, c'est la même chose dans le tableau en fonction des différentes autres mutations. Pour coder un acide aminé, trois bases d'ADN ou d'ARN sont requises. Sur ces trois bases qui donnent normalement de la valine, pour que cela donne de la méthionine, c'est-à-dire un autre acide aminé, l'acide aminé muté, c'est-à-dire ce qui va vraiment modifier la conformation de la protéine, il suffit qu'il y ait un seul changement pour le 1a et deux changements pour le 1b. C'est le même cas pour pas mal d'autres mutations. À chaque fois, cela va demander davantage de mutations au virus pour pouvoir devenir résistant quand il est un B que quand il est un A, plus d'efforts. Une discrimination est

déjà bien ressortie dans les études cliniques et elle risque de se vérifier dans la vraie vie.

Il est très difficile d'avoir des données, parce que ce n'était pas du tout les objectifs prioritaires dans les études cliniques ; la recherche des mutations n'étant pas leur principal problème. L'étude Sprint 1 a porté sur 595 patients naïfs, c'est-à-dire qui n'avaient jamais eu de traitement au Bocéprévir. Comme nous l'avons vu précédemment, ce traitement génère environ 70 % de réponses et 30 % d'échec. Ces 30 % d'échec s'expliquent par 12 % d'arrêt de traitement pour effets indésirables ou parce que le patient a été perdu de vue, et par le fait que 18 % de patients ont développé des résistances. Vous voyez que parmi les 30 % de patients qui ne répondent pas au traitement, il s'agit quand même majoritairement de patients qui ont fait des mutations de résistance, mais aussi des patients qui ont arrêté le traitement, ce qui est une proportion non négligeable. Parmi les patients qui ont fait des résistances, 109 patients sur les 595 ont développé des résistances. Cela a abouti à 107 échecs. À partir du moment où vous avez une résistance, vous avez 98 % de chance qu'il y ait un échec, c'est-à-dire que la charge virale va arrêter de baisser, voire remonter. Ce n'est pas du 100 %, c'est-à-dire qu'il peut y avoir une résistance, mais cela fonctionne. C'est ce que je vous ai montré tout à l'heure, en fonction des résistances, quand elles sont vertes, cela peut tout de même fonctionner, mais le pourcentage est assez faible. Qui dit résistance, dit un fort risque d'échec virologique.

Nous avons vu que les mutations de résistance préexistent au début et qu'elles vont être sélectionnées par le traitement. Le virus qui était présent en quantité assez faible et qui était muté va augmenter et générer la nouvelle souche majoritaire. Ce que l'on se demande et que personne ne sait vraiment, c'est à quelle vitesse cela disparaît. Pourquoi cela disparaît ? La souche de départ qui était sensible est la souche qui se réplique le plus vite, qui se réplique le mieux. Pourquoi la souche mutante n'est-elle pas celle qui se réplique le mieux ? Parce qu'en général, quand elles ont des mutations, les souches virales, notamment au niveau de la protéase qui est quand même une enzyme très importante pour le cycle de réplication du virus, cela va donner des virus qui se répliquent moins bien, moins vite. Lorsqu'il n'y a pas de pression thérapeutique – c'est pour cela qu'ils sont en quantité très faible – ces virus ne sont pas ceux qui vont profiter le plus, qui vont le plus se multiplier. Par contre, à partir du moment où l'on met une pression thérapeutique qui va tuer les autres virus qui eux se

multiplie justement bien, ce virus-là, même s'il ne se répliquait pas très vite, va petit à petit prendre l'ensemble de l'espace. Mais quand vous allez enlever la pression thérapeutique, arrêter le médicament chez le patient, à ce moment-là, les virus qui avaient ces mutations de résistance, mais qui se répliquaient moins vite, vont reperdre leur place par rapport au virus sauvage qui, lui, va réapparaître. Les virus qui se répliquent plus vite vont donc revenir. Le virus qui n'était pas muté va redevenir la souche principale et le virus muté va redescendre. Ce sont des phénomènes assez connus en virologie et que l'on voit aussi pour l'hépatite B et le HIV. C'est un peu ce qui est représenté dans ce schéma. Cela était une diapositive qui a été réalisée à partir des premiers essais de traitement où l'on traitait des patients qui n'avaient jamais reçu d'autre traitement avec du Télaprévir pendant 14 jours en monothérapie. Au départ, le patient présentait une souche majoritairement sauvage et on ne voyait quasiment pas de virus muté. Ils étaient présents en population tellement faible qu'on ne les voyait pas. Pour les voir, il faut vraiment utiliser des techniques qui ne sont pas les techniques que l'on utilise dans les laboratoires classiques. Ce sont des techniques de recherche assez poussées.

Après 14 jours de traitement, chez ce patient-là, vous aviez majoritairement la mutation 155 qui est une mutation assez grave et plein d'autres petites mutations. Vous voyez que la souche sauvage a vraiment été réduite à la portion congrue de l'ensemble de la population virale. Lorsque vous arrêtez le traitement, la charge virale remonte. Cela signifie que les virus se multiplient de nouveau, mais il n'y a plus de pression thérapeutique. Le virus sauvage qui était quand même celui qui avait la meilleure capacité à se répliquer va reprendre le dessus. Une dizaine de jours après l'arrêt du traitement, vous voyez qu'il a regagné de l'espace parmi les autres virus. Les virus mutés commencent à rediminuer, notamment celui qui a une mutation très grave, le 155. Mutation très grave qui ne permet vraiment plus du tout aux médicaments de rentrer, mais par contre, en termes de répllication virale, comme justement il bloque l'entrée du site actif, il gêne tout de même beaucoup la protéase pour réaliser son rôle de ciseau. Par conséquent, ce ne sont pas des virus très efficaces, ce sont des virus qui peuvent un peu couper, mais pas très bien. Dès que les autres prennent le dessus, ceux-ci commencent à disparaître. Trois à sept mois après l'arrêt du traitement, vous voyez que la souche sauvage a complètement repris le dessus, la même souche initiale que le patient avait ici, et persistent dans de petites quantités des virus mutants. Comme nous avons vu qu'ils préexistaient déjà ici à des quantités faibles, là, nous les retrouvons peut-être en des quantités plus importantes, mais qui de toute façon vont diminuer au fur et à mesure du temps. La question est : si je retraite mon patient avec la même molécule, vais-je tout de même avoir une baisse et le même schéma va-t-il se reproduire ou le mutant va-t-il réapparaître immédiatement comme on le voit dans le cas du HIV ? Au niveau du HIV, vous avez un patient qui est résistant à l'AZT. Si vous lui prescrivez de nouveau de l'AZT, deux jours après, son virus résistant ressort et se remultiplie. Pour l'instant, pour l'hépatite C, nous ne savons pas. Puisque ces virus-là disparaissent et puisqu'il n'y a pas d'archivage comme dans le HIV ou l'hépatite B, nous ne savons pas du tout si ces mutants vont réapparaître lors d'un autre traitement. Nous sommes vraiment face à une interrogation.

De la salle : Sait-on comment la souche sauvage reprend le dessus ?

Sylvie LARRAT : Si l'on reste sur la protéase, la souche sauvage a une protéase qui est complètement efficace. Elle va donc très bien couper ces protéines et va se répliquer beaucoup plus que la souche qui a une mutation en 155. En 155, il existe une

mutation qui est à l'entrée du site actif. Effectivement, cela gêne l'entrée de la molécule thérapeutique, mais cela gêne la fonction de ciseau de la protéase et le virus devient moins efficace. Lorsqu'il commence à y avoir une compétition entre les virus puisque vous avez enlevé le médicament, c'est la souche qui va le mieux couper sa polyprotéine qui va proliférer.

Les cinétiques de disparition. Des études ont montré avec du séquençage classique, c'est-à-dire que l'on ne va pas rechercher des populations très faibles, qu'en fonction des molécules, deux ans après l'arrêt du traitement et des mutations, la T54S avait disparu dans 62 % des cas, la 155 avait disparu dans 71 % des cas et la V36M dans 91 %, avec des taux à peu près similaires pour le Téma-prévir. On n'est pas sur du 100 %, ce qui veut dire que chez certains patients elle persiste quand même à des quantités non négligeables et même chez ceux qui ont ne le voit plus parce que l'on utilise des techniques qui ne sont pas ultrasensibles. Si l'on utilisait des techniques ultrasensibles comme l'a fait Stéphane Chevaliez dans les premières études que je vous ai montrées, on les détecterait. De toute façon, ces virus sont présents. Vont-ils réapparaître plus rapidement ? Sont-ils péjoratifs pour un autre traitement ? Aujourd'hui, nous ne savons pas.

Nous avons vu qu'entre les deux classes linéaires et macrocycliques de protéases, des résistances croisaient et d'autres pas. Qu'est-ce que cela signifie ? Admettons que vous ayez été traité avec du Téma-prévir et que vous ayez développé une mutation R155K. Six mois plus tard, elle est encore détectable avec une technique classique. Si l'on veut vous retraiter avec un macrocyclique, il est vraisemblable que cela ne fonctionnera pas. Par contre, si vous consultez quatre ans plus tard et que l'on ne voit plus par séquençage la mutation que vous aviez développée lors d'un premier traitement et que l'on veut vous traiter avec un macrocyclique, cela va-t-il vous empêcher de répondre au macrocyclique ou non ? Aujourd'hui, je suis incapable de vous le dire. Autant il est évident que tant qu'on la détecte, cela gêne, mais lorsque l'on ne la détectera plus, cela va-t-il gêner ou pas ? Je ne sais pas. Nous manquons pour l'instant de recul pour dire cela. Par contre, si vous êtes traité par du Téma-prévir et que vous développez une mutation V36M, l'année prochaine sort un macrocyclique, on veut vous traiter avec, allons-y, il n'y a pas de raison. La seule raison pourrait être que si vous avez développé cette mutation-là, cela veut dire que chez vous l'Interféron Pégylé/Ribavirine ne fonctionne pas très bien et du coup, vous avez un risque certainement plus important qu'un autre patient de faire une mutation de résistance, mais qui ne sera pas due à votre mutation initiale, qui sera due au fait que vous n'avez pas très bien répondu à l'Interféron Pégylé/Ribavirine.

Une petite note d'optimisme. Concernant les autres classes d'antiviraux, anti-NS5A ou anti-NS5B, vous voyez que cela ne croise pas du tout. Si on ne sait pas ce qu'il en est, que vous avez développé une NS5A, qu'on ne la voit plus, mais que l'on ne sait pas trop et que de toute façon on vous traite avec un anti-NS5A ou un ait NS5B, là, il n'y a théoriquement aucune raison que cela ne fonctionne pas. La seule raison pour laquelle cela pourrait ne pas fonctionner est toujours la même : l'inefficacité de l'Interféron Pégylé/Ribavirine tant que l'on est en trithérapie, tant que l'on n'a pas ajouté deux antiviraux directs.

"Lorsqu'il commence à y avoir une compétition entre les virus (...) c'est la souche qui va le mieux couper sa polyprotéine qui va proliférer"

Lorsque l'on parle de stratégie pour diminuer le risque de résistance, c'est un peu du théorique, c'est un peu ce que nous disions précédemment pour les prises. Dans le doute, comme nous ne savons pas, mieux vaut être rigoureux. La première stratégie consiste à appliquer les règles d'arrêt. Nous l'avons vu, les règles d'arrêt correspondent à l'inefficacité virologique, c'est-à-dire la charge virale qui reste en général détectable à S4 et à S12. En les appliquant, on va éviter le développement de ces mutations très délétères comme les 155 et les 156. Cela dépend un peu des patients. Il ne faut jamais prescrire d'antiprotéase en monothérapie. Si vous développez un effet indésirable grave, par exemple, une neutropénie grave sous Interféron Pégylé/Ribavirine, le médecin peut décider d'arrêter l'Interféron Pégylé. Dans ce cas-là, il faut tout arrêter. Il faut rester en trithérapie et il ne pas passer en bithérapie et jamais en monothérapie. Si l'on arrête l'Interféron Pégylé/Ribavirine, il faut arrêter l'antiprotéase. La monothérapie antiprotéase est à éviter au maximum. Il s'agit d'éviter de prendre un médicament, de l'arrêter parce qu'il provoque des effets indésirables et de le reprendre dans un délai très court. Par contre, en HIV, nous avons constaté que cela engendrait des catastrophes. Comme on est sur des virus qui se répliquent à peu près de la même façon, on peut quand même supposer que cela pourrait être très délétère.

Concernant l'importance de l'adhérence du patient au traitement, nous manquons très clairement de données, mais intuitivement, on comprend bien que si l'on n'a pas une concentration efficace de protéases tout au long du traitement, on va se retrouver à favoriser l'émergence de virus résistants. L'adhérence du patient au traitement est très importante vu la difficulté des traitements. Il est donc vraiment important d'insister sur toutes les prises régulières aux horaires les plus fixes possible. Aujourd'hui, il n'existe pas de preuve scientifique pour dire que l'on peut changer de molécule en fonction des mutations de résistance, surtout avec les deux molécules dont on dispose actuellement sur le marché qui sont complètement similaires en termes de structure chimique. Si vous avez développé des mutations au Bocéprévir, il y a des chances que vous les développiez au Télaprévir et inversement.

Une des mes dernières diapositives vise à souligner l'importance du suivi virologique. Là, il s'agit de l'exemple d'un patient de Fabien Zoulim qui exerce à Lyon. Un de ses patients présentait une charge virale quelque peu supérieure à 106 unités internationales, qui a très bien baissé au départ sous trithérapie et puis, après une semaine de traitement, on a vu sa charge virale remonter. Pourquoi avait-il choisi cet exemple ? Parce que dans les recommandations des fabricants, il faut faire une charge virale à J0 et à S4. Si vous faites cela chez ce patient, vous constatez que sa charge virale à J0 et à S4 a baissé. Il ne répond pas très bien, mais il a baissé donc, on

continue le traitement. Or, si vous avez fait une charge virale à S2 et qu'elle a baissé, vous refaites la suivante à S4 et vous constatez qu'elle remonte entre S2 et S4. Ce profil de descente et de remontée est typique de l'apparition d'une mutation de résistance. Il existe deux raisons à ce genre de profil. Premièrement, le patient qui a arrêté de prendre ses médicaments. Il s'agit de la première chose à dire au médecin. Deuxièmement, la mutation de résistance. Cela fait vraiment typiquement ce genre de profil-là. D'où l'importance d'un suivi rapproché des charges virales, voire plus que ce qui est préconisé dans l'autorisation de mise sur le marché, parce que, que va-t-il se passer pour ce patient-là ? Si vous êtes à S4, vous allez devoir attendre S12, soit le prochain point de monitoring, pour voir que cela ne va pas fonctionner et vous allez arrêter. Cela veut dire que pendant trois mois les mutations de résistance auront eu le temps de se développer, de prendre l'ensemble de l'espace de répllication. Je vous ai dit qu'une mutation de résistance va conférer un inconvénient en termes réplcatifs au virus. Il va être un peu moins efficace, mais si on laisse la pression thérapeutique, ce virus résistant va développer d'autres mutations qui vont lui permettre de compenser son manque d'efficacité. Vous allez vous retrouver avec un virus qui non seulement est résistant au traitement, mais qui en plus va peut-être être réplcatif donc, encore plus grave puisqu'il va pouvoir persister beaucoup plus longtemps derrière. Il est donc sûr que dès qu'il y a une mutation de résistance, il faut arrêter le traitement. Pour pouvoir les dépister au plus tôt, il faut faire des charges virales régulièrement.

De la salle : Lorsque vous dites « régulièrement » c'est tous les combien ?

Sylvie LARRAT : En France, les sociétés savantes recommandent deux semaines de traitement : à J0, S2 et S4, parce que c'est vraiment au tout début que l'on a ce risque maximum. Donc, J0, S2, S4 et S12.

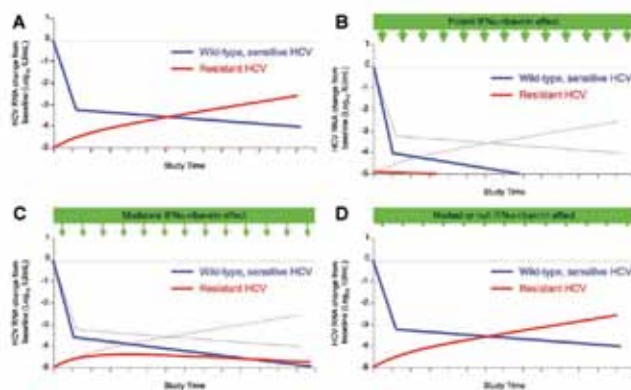
De la salle : Ne le faites-vous pas entre les deux ?

Sylvie LARRAT : Non.

De la salle : Pendant le traitement la charge virale initiale est très importante. Plus elle est importante, moins le taux de réussite est important. Par contre, avec la trithérapie, le taux de réussite par rapport à l'importance de la charge virale a-t-il une importance ou pas ?

Sylvie LARRAT : Ce n'est pas linéaire par rapport à la charge virale. C'est-à-dire que des patients qui ont des charges virales basses, inférieures à 800 000, cela reste la même chose qu'en bithérapie, ils ont plus de chances d'arriver à éliminer le virus. Après, ce n'est pas directement croissant. Entre un patient qui aura une charge virale à 8 logs et un autre qui aura une charge virale à 6 logs, c'est-à-dire deux charges virales élevées, ce n'est pas forcément celui qui aura la charge virale la plus élevée qui aura le plus de mal à répondre. La seule chose que l'on peut dire est que ce sont des patients qui partent avec des charges virales plus basses qui ont plus de chances d'arriver à répondre au traitement. Dans cette optique, des patients qui n'avaient jamais eu traitement ont commencé à être traités par bithérapie avant l'AMM pour ces molécules-là. Ces patients n'ont pas complètement répondu à la bithérapie, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas négativé leur ARN viral, mais ils ont tout de même baissé leur charge virale. Dans ce cas-là, quand on a vu qu'ils arrivaient à S12 sans avoir négativé et qu'ils répondaient donc aux règles d'arrêt de la bithérapie, cela a été une question de timing, cela a correspondu au moment où on a eu l'AMM pour ces molécules-là. Pour certains patients, on a enchaîné directement la trithérapie sur la charge virale

Phénomène d'apparition des résistances



qui avait déjà baissé en bithérapie. Souvent, ces patients-là négativent en une ou deux semaines, parce qu'ils partent d'une charge virale vraiment faible. Quand on parle de charges virales très faibles, c'est bien. Par contre, entre 105 et 108, il n'y pas de données, mais instinctivement, je ne pense pas que cela change vraiment les choses.

En conclusion, dans les études cliniques, avec les antiprotéases, il n'y pas encore eu d'études dans la vraie vie comme cela a pu être le cas pour l'Interféron Pégylé/ Ribavirine. Nous risquons d'avoir quelques surprises, parce que les patients des études cliniques sont très sélectionnés, ils ne présentent pas de coinfection et ne consomment en général pas d'alcool. Ce ne sont pas forcément les patients que nous rencontrons au quotidien. Nous allons peut-être avoir quelques surprises. Dans les études cliniques, chez les patients qui n'avaient jamais été traités et chez ceux qui avaient négativé lors d'un premier traitement, on a à peu près 30 % d'échec de ces trithérapies.

Chez les patients qui ont été non-répondeurs à un premier traitement, on a environ 60 % d'échec de ces trithérapies. J'aurais pu présenter cela dans l'autre sens, mais nous parlions de résistance et d'échec. Il est important de savoir que l'échec d'un traitement en trithérapie – pour l'instant nous avons à peu près trois ans de recul concernant les premiers patients qui n'ont pas répondu à la trithérapie – n'entraîne pas d'aggravation de la maladie hépatique. C'est tout de même important à savoir. Si vous acceptez un traitement par trithérapie et que vous ne répondez pas, cela peut peut-être poser des problèmes au niveau des résistances – nous n'en sommes pas sûrs –, mais en tout cas, cela n'aggravera pas la maladie hépatique. La disparation des mutants de résistance est le gros point d'interrogation.

Des études sont en cours et il s'agit vraiment d'un point sur lequel de nombreux scientifiques travaillent, mais je ne pense pas pouvoir vous donner de réponse à ce sujet aujourd'hui. Des études cliniques sur la résistance sont absolument nécessaires ; certaines ont déjà débuté. J'appartiens à un groupe à l'ANRS, l'AC33, qui est un groupe de monitoring des résistances virologiques présidé par le Pr. Jean-Michel Pawlotski avec lequel Stéphane Chevaliez travaille. Nous faisons un observatoire des mutations de résistances qui sont observées chez les différents patients traités. Dans le cadre de ce groupe, nous avons commencé par mettre en œuvre un contrôle de qualité, c'est-à-dire aider tous les laboratoires à développer la technique permettant de rechercher les mutations de résistance qui est une technique vraiment très compliquée du fait de la variabilité du virus.

C'est beaucoup plus difficile que de faire un génotypage VHC. C'est par conséquent une technique qui n'est vraiment pas simple. La deuxième étape va consister à recueillir des résultats obtenus dans les différents laboratoires concernant les mutations apparues chez les patients et la façon dont cela a impacté leur suivi thérapeutique. Nous en sommes au tout début. Certains virologues pensent que cela ne sert à rien de rechercher les mutations de résistance. Aujourd'hui, à titre individuel, si l'on vous trouve une mutation de résistance, vous serez bien content, vous avez votre mutation de résistance, mais vous ne saurez pas du tout quel impact cela peut avoir derrière ou pas.

Mais dans le doute, comme on ne sait pas, mon opinion est qu'il vaut mieux faire la recherche de résistance. On sait que vous avez telle résistance au traitement et dans 4-5 ans, lorsque l'on connaîtra l'impact, vous pourrez dire : « J'avais telle mutation à l'issue de ce traitement ». Si on ne vous fait pas la recherche de mutation de résistance aujourd'hui, elle va disparaître et si trois ou quatre ans plus tard on se réveille en disant : « Vous avez eu un premier traitement, vous n'aviez pas répondu, on ne sait pas exactement à cause de cela » et qu'à ce moment-là on sait que les patients qui ont développé telle ou telle mutation ne peuvent pas être retraités, on ne saura pas dans quel cas vous êtes.

Je pense vraiment qu'il faut au moins stocker du prélèvement chez des patients qui sont en échec au traitement pour pouvoir ultérieurement le faire. Idéalement, dans le but de faire ce fameux observatoire dont je vous ai parlé à l'ANRS, il faut stocker du prélèvement et faire l'analyse aujourd'hui. Comme cela, on a l'ensemble des mutations de résistance et après, le jour où il y aura d'autres possibilités, on pourra dire : « Madame Untel a développé telle mutation de résistance, ce qui permet de la retraiter avec telle molécule et qui ne permet pas de la traiter avec telle autre ». Si on attend trop, on ne saura plus.

De la salle : Certaines personnes ont reçu 3, 4 ou 5 traitements et sont finalement toujours non répondeuses. Il est donc complètement ridicule de s'acharner si on ne connaît pas les résistances.

Sylvie LARRAT : Dans les traitements qui existaient auparavant, comme il n'y avait pas de mutation de résistance, que l'on ne connaissait pas le mécanisme exact et que l'on ne connaissait pas les mécanismes d'échec, on était vraiment dans le flou. Maintenant, on ne connaît pas tout, mais on sait qu'il y a quand même qu'environ 50 % des échecs sont dus à de la

résistance. Il faut donc archiver ce résultat. Cela permet déjà de vous dire : « Monsieur Untel, vous n'avez pas répondu, parce que vous avez développé une mutation de résistance ». Le patient sait donc pourquoi il n'a pas répondu.

De la salle : Le patient peut-il exiger cela maintenant ?

Sylvie LARRAT : Je n'en sais rien. Pour l'instant ce n'est pas remboursé par la sécurité sociale. Vous pouvez au moins le suggérer à votre médecin. Pour votre futur thérapeutique, je pense que c'est important, parce que si on vous reprend trois ans après, vous n'aurez plus la mutation et on ne saura jamais.

De la salle : Il faut faire un prélèvement dès l'arrêt du traitement ?

Sylvie LARRAT : Oui, après, vous aurez la souche sauvage majoritaire. Ce qu'il faut savoir, c'est que cela ne nécessite pas un prélèvement supplémentaire. On peut tout à fait le faire sur votre dernier prélèvement de charge virale.

De la salle : Ils nous font systématiquement signer des feuilles afin de prélever du sang qu'ils conservent.

Sylvie LARRAT : Au niveau des laboratoires, nous avons une obligation légale de conserver les prélèvements de charge virale un an. Avant, nous les conservions plus longtemps, parce que nous pensions que c'était important pour les patients. Maintenant, il y a des problèmes budgétaires que vous connaissez tous qui font que nous ne pouvons pas les garder plus longtemps. Nous n'avons plus de congélateurs. Le virus de l'hépatite C est un virus qui se dégrade vite, il faut le conserver à moins 80 degrés, ce qui nécessite du matériel. Nous conservons les prélèvements durant un an. Dans l'année, vous pouvez faire une réclamation sur votre charge virale en disant que vous voulez ajouter une recherche de mutation de résistance, mais ce n'est pas possible au-delà. C'est pour cela que je pense vraiment qu'il faut la faire quand vous terminez le traitement.

"Au niveau des laboratoires, nous avons une obligation légale de conserver les prélèvements de charge virale un an." →

De la salle : Finalement, il faut le faire dans l'année.

Sylvie LARRAT : Oui. Comme cela, c'est stocké et archivé. Même si le médecin affirme que cela ne changera rien pour le moment, cela peut tout de même être intéressant pour le futur.

De la salle : Quel est votre avis sur un éventuel traitement sur les greffés porteurs d'hépatite C ?

Sylvie LARRAT : Cela commence à être fait. L'ANRS mène une étude visant à traiter les patients transplantés hépatiques avec les trithérapies. Je pense que c'est très intéressant. Après, il y a un problème avec l'immunosuppression. On ne peut pas le faire en immédiate post-transplantation, mais si on arrive à le refaire au moment où le virus recontamine le foie, on est quand même en général en présence de virus qui ne sont pas encore complètement implantés dans l'organisme du patient et là, je pense qu'il y a un vrai intérêt à traiter.

Une étude de l'ANRS est actuellement en cours sur ce sujet. On s'affranchit peut-être un petit peu de la réponse antérieure à l'Interféron Pégylé/Ribavirine. Cela devient très intéressant. Par contre, vu la lourdeur des effets indésirables, c'est un traitement qui sera encore plus difficile à supporter pour le patient. À Grenoble, nous avons quelques patients. Ils dosent la ciclosporine au milligramme près. Nous suivons les patients de très près, et nous pouvons même les hospitaliser afin de les suivre de très près. Ce sont des traitements très difficiles à gérer, mais je pense qu'il y a un vrai espoir.

De la salle : Il faut intégrer psychologiquement le fait de repartir dans des traitements lourds.

Sylvie LARRAT : Il y a cela et la ciclosporine qui joue sur le rein et donc, sur l'élimination des traitements. Cela signifie que les médicaments que vous allez avoir risquent d'être légèrement surdosés et il risque d'y avoir davantage d'effets indésirables. C'est encore plus lourd que pour un patient lambda qui n'a pas de traitement immunosuppresseur. Par contre, effectivement, l'espoir derrière est quand même important, parce que l'on peut peut-être enfin avoir une possibilité d'éradication virale. Il y a vraiment une importance de la volonté et de la motivation du patient aussi, parce qu'il est sûr qu'il faut être prêt à supporter des effets indésirables assez lourds.

Il faut voir cela en regard. Lorsque l'on est transplanté, le foie est systématiquement réinfecté par le virus. Après, sur le

nouveau foie, on va constater une évolution similaire à celle que l'on avait eue sur le premier foie, mais beaucoup plus rapide.

De la salle : Lorsque les produits sont éliminés par le rein, cela signifie-t-il que pour un greffé foie et rein, on ne peut pas mettre ce traitement en route ?

Sylvie LARRAT : Aujourd'hui, les études ne concernent que les transplantés uniques de foie. Si cela fonctionne bien sur ces patients-là, ils pourront passer chez les transplantés foie et rein. De toute façon, la ciclosporine peut être dosée et c'est vraiment une adaptation en fonction du dosage qu'il faut faire. Ce n'est pas forcément plus compliqué chez un greffé rénal. Il faut juste vraiment adapter à la dose de ciclosporine.

De la salle : Peut-on considérer que l'on est vraiment guéri au bout de deux ans ou au bout de six mois ?

Sylvie LARRAT : C'est là qu'il existe une nuance. Votre question est très intéressante, parce que ce que l'on a dit tout à l'heure concernant la bithérapie, que plus de 95 % des patients qui étaient négatifs à six mois le restaient et que les quelques rechutes intervenaient dans les deux ans. S'agissant de la trithérapie, nous sommes à trois ans de recul et je ne peux donc pas m'engager personnellement. Au niveau des premières études, il n'y a eu que deux cas de récurrence tardive au-delà des six mois sur l'ensemble des patients, soit environ 10 000 patients, qui ont été décrits en Allemagne par Monsieur Zeuzem.

De la salle : Qu'en est-il au niveau de la bithérapie ?

Sylvie LARRAT : Cela arrive. À Grenoble, qui est un petit centre, nous avons vu plusieurs patients. Avec le recul que j'ai, cela fait à peu près dix ans, j'ai déjà vu trois patients qui ont fait des rechutes entre six mois et un an. Par contre, je n'en ai jamais vu entre un et deux ans. En trithérapie, on reste sur des choses que l'on ne connaît pas. Je ne m'avancerai pas à vous dire : « Au bout de six mois, vous êtes débarrassé et vous êtes sur ». Il y a de très fortes chances, mais ce n'est pas du 100 %.

De la salle : J'ai eu un patient en bithérapie.

Sylvie LARRAT : C'est toujours un petit peu la difficulté au-delà de deux ans. Nous avons eu un patient qui avait une toxicomanie active et il s'agissait d'un cas

de recontamination. Il est toujours un petit peu difficile de faire la part des choses. Après, cela devient de la recherche, bien que cela ne change rien pour le patient. Il faut regarder l'identité des deux souches. À partir du moment où il y a des différences, il s'agit d'une recontamination.

De la salle : Vous parliez de rechute qui s'explique par le fait qu'il peut rester dans le foie des endroits où se nicherait un reste de virus résistant. Sont-ils plus facilement résistants sur des foies abîmés ? L'état de fibrose du foie a-t-il une incidence ?

Sylvie LARRAT : Je ne sais pas. Théoriquement parlant, je pense qu'effectivement un foie cirrhotique, c'est-à-dire où les hépatocytes sont vraiment complètement englobés dans des fibres de collagène, favoriserait effectivement la rétention, le camouflage. Un foie cirrhotique, c'est d'ailleurs tout le problème du symptôme de la cirrhose, c'est que les facteurs de coagulation, l'albumine, etc., qui normalement passent dans le sang à partir du foie ne passent plus correctement. Je pense que dans le cas d'une cirrhose vraiment constituée, on peut avoir plus de phénomènes de trapping que sur un foie vraiment sain. Je n'ai pas le souvenir d'études qui montrent cela.

De la salle : Au niveau de la PCR, on sait que la sensibilité s'améliore de plus en plus. Pensez-vous que l'on pourra un jour arriver à un seuil de zéro ?

Sylvie LARRAT : Je pense que l'on est limité par le fait que l'on est dans le sang. Vous comprenez bien que l'on ne peut pas faire des biopsies hépatiques aussi souvent que l'on fait des prises de sang. Là nous sommes à des seuils de sensibilité à 12 ou 15 unités en fonction des techniques. Si l'on gagne 4 ou 5 unités, cela sera bien, mais cela n'aura pas révolutionné les choses.

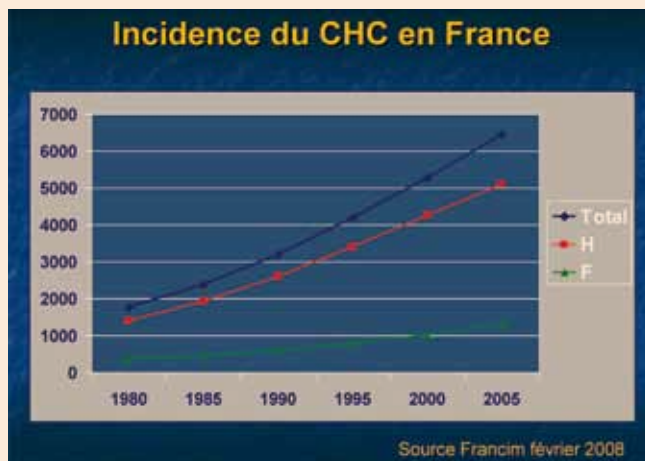
De la salle : Une étude a été faite aux États-Unis en 2004. On a réussi à aller jusqu'à moins de 10 unités internationales et on s'est rendu compte que le virus s'était camouflé.

Sylvie LARRAT : Plus on descend, plus on a des chances d'arriver à attraper un virus qui se promène dans la circulation sanguine. Cela avait été également montré par une équipe de Strasbourg avec une technique TMA qui permettait de descendre à six unités versus l'ancienne qui n'était pas en temps réel à 50 unités. Là, on avait vu des différences. Maintenant, on est déjà à 12 ou 15. Quand on descend à 6, on doit peut-être rattraper un patient ou deux, mais ce n'est pas une révolution. ■

Atelier *La prise en charge en ville des patients atteints d'un cancer du foie*

Dominique BOYER Infirmière à La Maison du patient

L'atelier de cet après-midi porte sur la prise en charge, en ville, des patients atteints d'un cancer du foie. Je suis Dominique Boyer, infirmière qui a travaillé pendant trente ans en hépato-gastroentérologie et qui, actuellement, fait de l'éducation thérapeutique pour les personnes atteintes d'hépatite C. Ici, je serai modératrice avec ma collègue Anne-Christine qui, elle, est infirmière à Roubaix, coordinatrice en cancérologie. Thierry Fontanges est médecin hépato-gastroentérologue à Bourgoin-Jaillieu au centre des maladies de l'appareil digestif ; le docteur Sylvain Beorchia est hépato-gastroentérologue à la clinique de la Sauvegarde.



Thierry FONTANGES Médecin au Centre des maladies de l'appareil digestif Endo-Nord Isère Bourgoin-Jaillieu

Bonjour à tous. Sylvain et moi-même avons une activité libérale. Personnellement, j'ai une activité mixte et nous sommes issus de la même maison, l'Hôtel Dieu et l'école du professeur Trépo depuis plus de trente ans à laquelle nous sommes restés fidèles.

Nous allons vous parler un peu de la prise en charge du cancer du foie en ville non seulement, parce que ce sujet nous a été proposé, mais aussi parce que c'est un sujet pour des médecins comme nous qui vieillissent, qui concerne une population qui vieillit. Nous suivons cette même population dont certains patients avaient une hépatite chronique ou une autre pathologie hépatique non virale quelle qu'en soit l'origine, et avec le temps, certains d'entre eux ont évolué vers une fibrose avancée, une cirrhose et malheureusement un cancer du foie. Je crois qu'il est très important de bien évoquer les deux situations qui sont très différentes, celle de patients chez qui on découvre un cancer du foie à l'occasion de symptômes (baisse de l'état général, hépatalgie, hématurie), et celle pour lesquels on découvre un cancer du foie au cours d'une surveillance systématique, programmée, de leur foie en échographie ou en autre technique d'imagerie, puisqu'ils sont porteurs d'une cirrhose et qu'ils sont par définition à risque de faire un cancer du foie.

La première situation n'a connu aucune modification depuis trente ans au moins, depuis que nous avons commencé notre activité. La maladie est souvent très évoluée, parce que c'est une maladie sournoise, elle est asymptomatique le plus souvent. Le patient peut avoir une énorme lésion, mais qui est complètement indolore. Comme il n'y a aucun symptôme, la maladie est découverte à un stade extrêmement tardif. Dans ces cas-là, nous ferons plutôt des soins de confort, nous poserons des traitements symptomatiques si besoin, et nous regarderons s'il n'y a pas une hypertension portale, recherche de varices œsophagiennes par une gastroscopie pour éventuellement prévenir une hémorragie digestive.

Pour la deuxième situation, avec l'expérience, je dirais que la sagesse doit l'emporter et nous devons faire des soins de confort, aucun bénéfice de traitement n'est validé. Bien entendu, le patient ou son environnement peuvent demander des avis complémentaires et participer à des protocoles thérapeutiques, qu'il s'agisse d'une radiothérapie conformationnelle ou de protocoles de la fédération française de cancérologie digestive à un stade très évolué de cancers au-dessus de toute possibilité thérapeutique satisfaisante.

Maintenant, lors d'un suivi systématique, il s'agit quand même d'une situation plus satisfaisante pour tout le monde, parce que la lésion est moins évoluée et là, il est important de dire qu'il y a deux maladies, c'est ce qui distingue le foie des autres organes. Quand vous avez un cancer de l'intestin, vous avez le cancer, mais l'intestin est le même chez tous les gens ; tandis que le cancer du foie survient sur un foie dont l'atteinte hépatique est variable : il peut s'agir d'une atteinte même pratiquement précirrotique, parce qu'on voit des cancers à des stades de précirrhose.

Et à l'inverse, il y a des formes de cancer découvertes tout de même sur une cirrhose avancée, même au stade de détection. Le projet thérapeutique va totalement dépendre de ces deux problématiques, premièrement : quel est l'état du foie sous-jacent, deuxièmement : comment se comporte ce cancer ? Y a-t-il une seule lésion ? Y a-t-il plusieurs lésions ? Ces lésions sont-elles situées dans un seul lobe du foie ou dans les deux lobes ?

Ce schéma paraît un peu compliqué, mais c'est quelque chose qui est connu de tous, c'est la classification BLCL qui

Epidémiologie

90 % sur cirrhose

60% lié à l'alcool

15% lié au virus C

5% lié au virus B

Place des NASH fibrosantes ?

Pronostic:

survie spontanée à 3 ans: 8 à 25%

avec tt précoce à 5 ans: 50 à 70%

correspond à la prise en charge du cancer en fonction du stade. Vous pouvez constater sur la partie gauche de la diapositive, lorsqu'un patient est en très bon état général, et la classification CHILd qui est la classification de cirrhose, comme là, avec une petite lésion, bien évidemment, le pronostic, dans ces cas-là, est bon, voire très bon. Inversement à droite, il y a le cas du patient à un stade très évolué, puisqu'il s'agit d'une cirrhose très évoluée avec une forte atteinte de l'état général et dans ces cas-là, nous revenons sur le début, c'est-à-dire les patients que l'on découvrirait à un stade très évolué, symptomatique. Entre les deux, il y a toutes les possibilités, donc, nous n'allons pas regarder cet algorithme en détail. Nous allons simplement voir l'importance de la classification de la cirrhose, l'importance de l'état général du patient, et troisièmement, l'importance de l'atteinte hépatique cancéreuse, c'est-à-dire combien de lésions y a-t-il ? Une à trois ou s'il y en a trois, la plus grosse est inférieure à 3 cm, c'est ce que l'on appelle les critères de Milan, ou encore le foie multinodulaire et l'invasion de la veine porte, le foie qui grignote les organes avoisinants... En fonction de cela, nous allons éventuellement, de la résection à la transplantation lorsque nous avons un bon pronostic, un bon état général. Inversement, le docteur Beorchia nous parlera des patients qui sont dans des situations intermédiaires non transplantables, mais dont les lésions sont limitées et que nous pouvons espérer guérir du cancer sans cependant guérir de la cirrhose et accompagnés des soins palliatifs et avant les soins palliatifs, l'utilisation de chimiothérapie pour prolonger la durée de vie avec une qualité de vie correcte. Dans tous les cas, il s'agit quand même de la qualité de vie du patient à des stades de maladie très évoluée.

Que faut-il faire en cas d'un nodule hépatique dans le cadre d'une surveillance d'un patient cirrhotique ? Sur cet algorithme, les lésions sont encore plus petites. Nous avons vu tout à l'heure 2 cm, là, elles sont de taille inférieure à 1 cm. J'évoque cela parce que des études ont interrogé sur l'intérêt de surveiller les patients tous les 3 mois plutôt que tous les 6 mois, car si nous découvrons des lésions plus petites, nous avons encore plus de chances de guérir le patient... Mais cette pratique ne serait pas plus intéressante, parce que quand il y a des lésions inférieures à 1 cm, on arrive à trouver des tas d'autres lésions, notamment des nodules de régénération qui ne sont pas cancéreux et on risque d'avoir une certaine morbidité en traitant des patients pour rien, en les prélevant pour rien, en détruisant des lésions pour rien donc, ce ne serait pas raisonnable. Nous préférons continuer à surveiller les patients tous les 6 mois.

Décision thérapeutique

Tumeur	Malade	Foie
Extension	Etat général	Fibrose
Localisation	Comorbidités	Fonction hépatique
		HTP

90 % des cas : cirrhose sous jacente

Lorsque la lésion est supérieure à 1 cm, il est très important d'utiliser l'imagerie avec de bons radiologues, dans de bonnes conditions. La ponction de la masse n'est pas obligatoire si deux critères de radiologie sont en faveur d'une lésion cancéreuse. La meilleure preuve, c'est l'hyper vascularisation, autant artérielle, que ce soit quand on fait une IRM ou quand on fait un scanner, l'échographie va montrer qu'il y a une lésion suspecte, surtout si le foie est cirrhotique et, surtout si 6 mois avant, il n'y avait rien... Deuxième élément, il faut faire un scanner ou une IRM et c'est cet examen qui va vous aider. Et dans ces cas-là, nous pouvons nous aider éventuellement du dosage d'alpha-fœtoprotéine, mais l'alpha-fœtoprotéine, quand il y a une lésion toute petite, est rarement très élevée. C'est tout de même l'imagerie qui permettra de savoir et ensuite, nous prendrons en charge la lésion en fonction de l'aspect si nous avons une confirmation d'une lésion néoplasique.

Nous avons fait en 2009 une étude que nous avons appelée EPICAF, étude épidémiologique du cancer du foie, étude nationale avec seulement des libéraux et simple-

Classification de CHILd-PUGH

	1 POINT	2 POINTS	3 POINTS
Encephalopathie	ABS	CONFUSION	COMA
Ascite	ABS	MODEREE	ABONDANT
Albuminémie g/l	>35	28 à 35	<28
Taux de Quick	>50%	40 à 50%	< 40%
Billrubinémie $\mu\text{mol/l}$	< 35	35 à 50	> 50

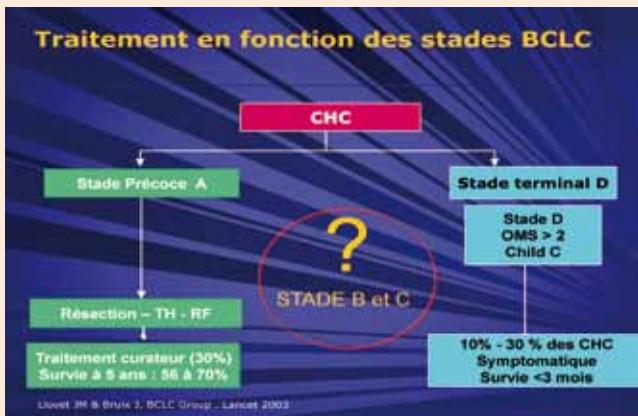
CHILd A : 5 à 6 points; CHILd B : 7 à 9 points; CHILd C : 10 à 15 points

ment pour apporter 102 cas de patients dont 82 hommes. Cette étude est intéressante, car nous retrouvons la même chose que dans les cohortes des hospitaliers avec des âges extrêmes, 44 à 82 ans, l'âge moyen quand même chez la femme était de 70 ans donc, plus élevé que chez l'homme et avec, si nous regardons la population générale, 50 % de nos patients qui avaient un IMC entre 25 et 30. Et plus de 14 % avaient un IMC de plus de 30.

L'alcool semblait être responsable de cette maladie une fois sur deux, 20 % pour le virus C, 20 % quasiment pour le métabolisme. Ces résultats se retrouvent un petit peu partout donc, nous avons pu constater que nous avons exactement le même recrutement qu'en CHU avec du virus B rare, d'autres pathologies plus rares et des coinfections virus C+alcool...

Une fois sur deux, la maladie était connue. Dans 46 % des cas, elle a été découverte au moment du diagnostic. Une fois sur deux, il s'agit du cas où nous arrivons tardivement. Foie cirrhotique, 94 %. Nous savons qu'un cancer peut revenir sur un foie non cirrhotique dans 5 à 10 % des cas.

La maladie néoplasique, c'est intéressant, nous venons de voir un petit peu l'état du foie. Maintenant, foie victime d'une seule lésion, 67 %... Supérieur à une lésion, 45 % et 51 % des patients rentraient dans les critères de Milan, c'est-à-dire au maximum 3 lésions dont la plus grosse est inférieure à 3 cm. 14 % subissent une thrombose porte, ce



Technique

Injection intra-artérielle d'anti-mitotiques (cisplatine, doxorubicine) sous forme d'une émulsion,

Occlusion artérielle par des particules synthétiques (Gelfoam, Ivalon...) ou naturelles (caillots sanguins) résorbables.

Si le vecteur utilisé est le lipiodol: chimioembolisation lipiodolée (CEL).

qui bloque un peu les traitements.

Critère diagnostic : seulement un patient sur deux avait besoin d'une ponction de foie. Les critères radiologiques étaient présents une fois sur deux avec une alpha-fœtoprotéine qui était aussi élevé une fois sur deux.

Cette étude a été présentée en 2009 donc, elle traite de patients de 2008, il y a quand même 12 % qui n'ont pas répondu, mais 81 % des patients étaient présentés en RCP, ce qui est maintenant une histoire naturelle, encore que nous devons demander, pour un patient âgé (le plus âgé avait 82 ans), qui a un foie complètement truffé de lésions avec une thrombose porte, s'il est vraiment utile d'en discuter en RCP ? Là, il s'agit plutôt d'un problème d'ordre médico-légal qu'autre chose. L'abstention thérapeutique : 11 %. Nous appliquons un traitement conservateur plus de 7 fois sur 10 tout de même. Et nous avons recours à la chirurgie dans 20 % des cas.

Le traitement conservateur, c'est la radiologie, c'est-à-dire chémo-embolisation et radiofréquence à peu près aux mêmes proportions, mais le docteur Beorchia vous parlera un petit peu de l'indication de ces deux techniques et l'indication de Sorafénib, pourtant, il y a déjà trois ans, était quand même déjà à près de 20 %, ce qui est assez élevé.

Résection très, très faible, ce qui va avec les données, nous opé-

rons peu ces malades : traitement combiné, radiothérapie, traitement chémo-embolisation ou éventuellement radiofréquence puis, éventuellement en deuxième, chirurgie d'exérèse, 17 % des cas. Nous posons la question : comment est pris en charge votre patient ? Cela est intéressant pour les libéraux. Ensuite, suivez-vous ces patients ou les confiez-vous à une équipe experte ? Un patient sur deux va rester avec l'hépatogastroentérologue et un patient sur deux ira dans un centre spécialisé et je pense que cela dépend un petit peu de la façon dont travaille le centre hospitalier, s'il a tendance à garder les patients ou à travailler en collaboration avec les libéraux.

En conclusion, le profil type de cancers du foie en France, est l'homme de plus 50 ans qui a un IMC supérieur à 25, qui boit un peu, étiologie mixte, qui a un facteur associé qui peut être la NASH en plus de l'alcool, qui peut être un virus, qui a un foie de cirrhose, mais qui n'était connu qu'une fois sur deux. Et, il est intéressant et rassurant de voir que deux fois sur trois, nous avons l'impression que nous pouvions faire quelque chose quand même. La moitié des patients ont des critères de Milan, mais malheureusement, ce sont des patients qui, par ailleurs ont d'autres maladies, comme des antécédents d'accident vasculaire

cérébral, d'infarctus, d'insuffisance rénale, etc. L'association imagerie plus alpha-fœtoprotéine permet une fois sur deux d'éviter la biopsie et je pense qu'avec des radiologues de plus en plus performants depuis 2009, des techniques de plus en plus performantes, ce chiffre augmente sûrement. Nous devons en être au moins à deux sur trois.

Deuxième conclusion : peu de patients n'ont pas de traitement. Et Sorafénib a été assez souvent utilisé. Les traitements radiologiques dans 50 % des cas sont au premier plan. Cela paraît assez logique. Quand il y a de petites lésions, nous traitons par une radiofréquence seule. Si la lésion est plus importante : chémo-embolisation, éventuellement complétée de radiofréquence et dans des cas un peu extrêmes, quand nous avons un risque de récurrence lésionnelle, nous pourrions discuter de la transplantation, ce qui concernait quand même 17 % des cas dans notre situation.

Comment aborder un patient atteint d'un CHC ? Il faut regarder la taille des lésions, le nombre de lésions, la localisation des lésions, l'image qui impose plusieurs examens.

Nous en avons parlé, il y a une importance des comorbidités extrahépatiques, du contexte social. Personnellement, travaillant dans une zone semi-rurale, je suis indiscutablement confronté régulièrement à des patients où nous aurions peut-être la possibilité d'aller plus loin, mais nous ne le faisons pas, parce que ce sont des gens qui vivent seuls, ceux qui sont alcoolisés n'ont aucun projet de sevrage, n'ont aucune aide des uns ni des autres... Nous essayons de les aider, mais ils ont délibérément le souhait que nous les laissions tranquilles donc, il y a un respect de l'individu qui fait que nous ne nous acharnerons pas sur eux. ■



DÉBAT

De la salle : J'ai eu un nodule cancéreux que l'on m'a enlevé en 2010. Et j'ai des nodules, mais de régénération.

Sylvain BEORCHIA : Très bien. Et vous le vivez bien ?

De la salle : Je ne bois pas d'alcool depuis 25 ans donc, l'alcool n'est pas un problème, mais je fume...

Thierry FONTANGES : Est-ce que vous n'avez pas trop le stress de votre scanner de contrôle ou l'échographie de contrôle ?

De la salle : L'IRM, un peu au départ, mais plus maintenant. Pour l'échographie, j'ai toujours le même radiologue... Je suis suivie à Marseille à l'hôpital Saint-Joseph.

Sylvain BEORCHIA : Cela vous a fait peur...

Thierry FONTANGES : Ce qui est parfois difficile à faire comprendre aux gens et cela est normal, c'est que contrairement à d'autres pathologies, il n'y a jamais d'extrême urgence dans le foie. Lorsque l'on vous découvre quelque chose, il est dur de faire comprendre cela, parce que l'on a envie de tout savoir sur le moment ; mais souvent, il vaut mieux attendre un peu, réfléchir, prendre son temps, compléter l'imagerie plutôt que de se précipiter.

Dominique BOYER : Quelle est la proportion de gens que nous découvrons brutalement au stade de cirrhose cancer par rapport à ceux qui sont en surveillance ? Parce que cela me pose beaucoup la question du dépistage de la cirrhose et de la prévention, comment pouvons-nous prévenir... ?

Thierry FONTANGES : Moitié, moitié. Je ne sais pas si c'est un optimisme, mais j'ai l'impression qu'actuellement c'est moins le cas, je vois plus de lésions nouvelles découvertes dans la surveillance. C'est ce que je disais tout à l'heure, cela rassure un peu là-dessus, mais c'est aussi, parce que nous avons des patients qui vieillissent et que nous surveillons, qui, au bout du compte, arrivent à faire un cancer.

Sylvain BEORCHIA : Moi, ce qui m'a frappé, c'est qu'il y a des gens que l'on surveille comme le lait sur le feu en leur faisant des échographies, et ils n'ont rien. Et au contraire, il y a celui qui en a besoin qui manque son rendez-vous (cela m'est arrivé à deux reprises), il manque la surveillance, il revient un an après et c'est trop tard... Pour-

tant, nous leur disons de revenir, mais ils ne reviennent pas. Il faudrait les reconvoquer, comme pour les polypes... Il faudrait un registre et faire de la reconvoication.

Dominique BOYER : C'est cela. J'allais en venir à cela, c'est un peu comme les polypes où les patients viennent faire une cœlioscopie de façon régulière, un peu comme le dépistage que nous pouvons faire pour le cancer du sein qui est cadré.

Sylvain BEORCHIA : Et je pense que nous ne leur donnons pas finalement un diagnostic gravité surtout quand il y a une cirrhose, parce que c'est toujours un peu ennuyeux de dire qu'il y a une cirrhose, que c'est un état précancéreux...

Thierry FONTANGES : Voilà, moi, je crois que ce mot est important à dire. Je le dis facilement pour bien faire comprendre qu'ils n'ont pas un cancer, mais que c'est précancéreux.

Sylvain BEORCHIA : Et je crois que cela marque les gens alors que nous avons toujours tendance à leur proposer de faire une surveillance semestrielle pour dépister un petit cancer plus facile à traiter.

De la salle : On dit tellement que le foie se régénère...

Thierry FONTANGES : Oui. Et puis, il faut arrêter le fatalisme. Oui, cela devait arriver, mais nous pouvons peut-être faire quelque chose et c'est quand même le but. Moi, il y a des patients que je suis depuis neuf, dix ans, qui ont eu un nodule, puis ils en ont eu un deuxième, puis parfois un troisième... Cela fait dix ans, ils ont 80 ans, ils avaient 70 ans à l'époque et ils vont bien. Et cela est quand même important, mais ce qui est intéressant aussi, c'est la question que nous pourrions nous poser : quand arrêter ce dépistage ?

Sylvain BEORCHIA : Je crois que psychologiquement, c'est comme pour le colon, nous faisons des cœlioscopies à des centaines qui sont en bon état et ils viennent pour cela. Moi, mon plus vieux malade était âgé de 100 ans.

Thierry FONTANGES : Les oncogériatres exagèrent un peu, et nous, nous freinons un peu trop...

Dominique BOYER : Voilà, c'est justement cela, mais si nous restons centrés vraiment sur la personne, il y a des personnes de 70 ans qui sont très bien et par contre, nous avons des gens de 55 ans qui

sont en mauvaise santé... Et nous allons prendre la décision du palliatif.

Thierry FONTANGES : Tout à fait, mais j'ai le souvenir d'une patiente qui avait une cirrhose virale C, qui était une femme obèse, qui avait fait un infarctus et je l'ai suivie pratiquement 20 ans. À un moment donné, elle avait fait un AIT ainsi qu'un petit AVC. Je me suis dit que ce n'était pas raisonnable, qu'il fallait arrêter la surveillance. Elle est morte deux ans après d'un cancer du foie. Nous avons eu l'impression que l'arrêt de surveillance... Elle a été victime d'une forme extrêmement agressive où d'emblée, elle est venue avec des hépatalgies et cela envahissait la veine porte et tout... Comme quoi, nous n'avons pas de règle et c'est pareil en cancérologie digestive colique. Nous voyons des gens pour lesquels je me méfie, parce qu'à une époque, j'arrêtais de surveiller des cancers du côlon qui avaient été opérés ou même des patients non opérés à partir d'un certain âge en disant qu'à 70, 75 ans, ce n'était plus la peine ou parce qu'ils étaient diabétiques, ou hypertendus, ou encore diabétiques et obèses. Mais il n'y a pas de règles, mais le message est quand même d'essayer pour le dépistage de vraiment expliquer au patient qu'il s'agit de sa vie, de sa santé, que c'est lui le responsable et que le médecin ne banalise pas l'histoire de la cirrhose...

De la salle : Alors que nous sommes en porte à faux, parce que nous allons dire que c'est un état précancéreux, un autre médecin, au contraire va être très rassurant donc, c'est un message difficile à faire passer...

Dominique BOYER : Cela m'interpelle en 2011 qu'il y ait encore des gens qui arrivent un jour et qu'on leur annonce en même temps qu'ils ont une cirrhose, un cancer du foie et une hépatite C... N'y a-t-il pas un travail à faire au niveau des médecins généralistes ? Est-ce qu'il y a une possibilité de dépistage, prévention, déjà, peut-être des hépatites, de dépister dans des bilans, des transaminases un peu plus

"Et puis, il faut arrêter le fatalisme. Oui, cela devait arriver, mais nous pouvons peut-être faire quelque chose"

systematiques pour éviter que le même jour, on annonce à une personne qu'elle est atteinte d'un cancer du foie, d'une cirrhose et d'une hépatite virale.

Thierry FONTANGES : Cela est vrai, mais également, chacun ne doit pas se cacher derrière son propre visage et nous voyons des gens de tout bord social qui ont peur de la maladie et ne veulent pas savoir. C'est pour cela que je me méfie de ce genre de remarques, parce qu'il y a des gens qui disent que leur médecin ne leur avait même pas demandé. Mais une fois que vous connaissez le patient, il vous dit : « en fait, mon médecin me l'avait proposé, mais je n'avais pas voulu », etc. Donc, c'est moitié vrai, moitié faux. Il faut effectivement que le message passe, mais c'est quand même au patient de prendre ses responsabilités comme pour le dépistage du cancer du colon et du sein.

Dominique BOYER : Comme il n'y a pas de symptôme ni de douleur...

De la salle : Je trouve quand même que le généraliste ne s'impose pas tellement dans le VHT et tout cela...

Thierry FONTANGES : Parce que vous êtes hyperspécialisée, madame. C'est parce que vous connaissez trop bien.

De la salle : Ils sont moins sensibilisés que vous.

Dominique BOYER : Mais du coup, dans le cadre du dépistage, de la prévention, est-ce que nous ne devrions pas faire, dans le cadre des hépatites virales, un dépistage obligatoire pour tout le monde hépatite C, hépatite B ?

De la salle : Il faut de l'argent pour cela...

Dominique BOYER : Oui, mais il me semble que cela éviterait... Dans sa vie, est-ce que quelqu'un peut dire qu'il n'a pas été à risque ?

Thierry FONTANGES : Notre génération, nous sommes moins à risque que la génération d'avant, sauf dans notre mode de vie ; mais l'important aussi, c'est que chacun prêche pour sa paroisse. Dominique va dire cela, parce qu'elle s'en occupe. Le cardiologue va dire autre chose, parce qu'il s'en occupe. Le gynécologue va encore dire quelque chose de différent. Il faut arriver à pondérer tout cela... Je vais faire l'avocat du diable : vaut-il mieux être dépisté contre l'hépatite C ou fumer un paquet de cigarettes par jour ?

Il y a des gens..., j'ai vu quelqu'un il n'y a pas longtemps qui était antimédicament, elle me disait : « les médicaments, je n'en veux pas, c'est toxique, c'est du poison » et elle était marrante, parce qu'elle était loin d'être sottise et elle me disait : « je suis ambiguë, parce que je fume un paquet par jour ». Je crois qu'en matière de dépistage systématique, quand on voyage un peu, nous sommes quand même assez surpris de toutes les possibilités que nous avons dans notre pays, mais il y a des gens qui ne veulent pas être dépistés. Quand nous le voulons, l'information est assez bien donnée, grâce aux spots à la télévision et à la radio, sur le cancer du côlon, je les trouve super bien faits avec la petite tête de polype, etc. Ceux qui ne sont pas dépistés, c'est qu'ils ne le veulent pas.

Sylvain BEORCHIA : C'est ambigu, parce que souvent, nous faisons des campagnes, effectivement nationales qui ont un impact sur les gens, mais finalement, elles ont un impact sur les gens

qui s'occupent d'eux, mais il y a tous ceux qui se négligent ou qui ne veulent pas savoir. Ceux-là n'iront pas à moins qu'ils aient des symptômes et que les symptômes soient tardifs.

Thierry FONTANGES : Nous voyons bien dans les journées nationales Hépatite qu'il y a un impact assez faible et effectivement, ce sont tout le temps les mêmes personnes qui reviennent, c'est-à-dire ceux qui sont intéressés, mais le badaud, entre guillemets, lui, ne s'arrête pas.

Dominique BOYER : C'est ainsi dans toutes les pathologies. En cancérologie, c'est la même chose. Dans les journées par rapport aux pathologies cardiaques, c'est exactement pareil, une partie de la population va s'y intéresser et, effectivement, on a cette partie de la population qui a des œillères et qui, finalement, se rentre la tête dans le sable et ne veut pas savoir.

Thierry FONTANGES : Bien sûr. Et cela n'est pas du tout en fonction du niveau social. Nous allons passer au point sur le cas clinique.

Sylvain BEORCHIA : Je vais vous raconter l'histoire d'un de mes patients, mais auparavant, je vous ai remis un peu ces chiffres d'incidence qui sont complémentaires de l'exposé de Thierry. Ici, ce sont des statistiques de 2005 et je pense que la courbe augmente vu la prévalence du B et du C et vous le voyez, nous étions déjà à un peu plus de 5 000 cas annuels et nous voyons une nette différence : les femmes sont quand même moins touchées que les hommes. Cela est important à souligner et sachez également qu'il s'agit du cinquième cancer mondial du point de vue de la fréquence donc, cela représente un souci de santé publique.

Nous n'allons pas nous attarder sur l'épidémiologie. Nous retrouvons les chiffres que vous a cités Thierry et il faut retenir que c'est surtout la cirrhose préexistante (à part le B et les NASH fibrosants dont nous reparlerons), c'est-à-dire les états de cirrhose alimentaire, les gens qui ont une surcharge pondérale ou un diabète ; ces gens-là peuvent, comme dans la B, sauter l'étape de la cirrhose et passer directement au cancer qui apparaît sur un foie peu lésé, alors que ce n'est pas le cas du C et surtout de la cirrhose éthylique, puisque vous voyez que cela concerne 60 % des cas. En ce qui concerne le pronostic, la survie spontanée n'est pas très importante, à 3 ans, c'est 8 à 25 % et avec un traitement précoce, à 5 ans, on monte de 50 à 70 %, ce qui est quand même assez honorable compte tenu de la gravité du diagnostic, puisque le malade arrive directement avec un cancer qui s'est greffé sur une cirrhose.

Monsieur Bos, âgé de 56 ans est un homme charmant, je m'étais beaucoup attaché à lui. Je l'ai pris en charge en mars 2005 : il était informaticien divorcé, avec une fille dont il était plus ou moins séparé. Il existait une conjugopathie déjà importante qui l'avait poussé à une toxicomanie à l'héroïne de 18 à 26 ans. Ensuite, il s'est mis à consommer de la bière et naturellement, il fumait beaucoup. Il avait un terrain dépressif. Il ne travaillait plus et il était sous antidépresseur, Dipiperon qui est un neuroleptique, du Seresta et du Noctran.

En outre, on notait une petite hypothyroïdie et une cirrhose qui s'est révélée multifactorielle. Il avait surtout du VHC génotype 3 et du VHB (portage asymptomatique, une charge virale faible inférieure à 2 000 UI/ml. Il m'avait été adressé pour un traitement antiviral et quand j'ai vu qu'il avait déjà une cirrhose, avec des varices oesophagiennes. Il avait trois causes pour expliquer cette maladie hépatique qui était déjà très évoluée, l'albuminémie était à 38 g/l avec un TP à 68 % et qu'il avait déjà une alpha-fetoprotéine (AFP) qui était un peu élevée, ce qui n'a pas grosse valeur dans la cirrhose... Je ne sais pas quels sont les chiffres que Thierry recommande pour affirmer le cancer.

Thierry FONTANGES : Normalement, c'est 250. Mais ce qui est important, c'est que ceux qui ont une alpha-fœtoprotéine toujours élevée ont plus de cancer, autour de 30 à 40, pas de gros chiffres...

Sylvain BEORCHIA : J'ai un malade qui vient de décéder la semaine dernière, en 6 mois, c'était une hémochromatose qui était bien saignée et son AFP était à 9 ng/ml et je l'ai revu six mois après avec une élévation 56 000 ng/ml. Il a fait une forme galopante, brutale, ce qui est quand même assez étonnant chez un malade qui avait 72 ans, qui était bien stabilisé, qui est revenu me voir avec une cirrhose décompensée.

Thierry FONTANGES : Ce que nous savons, c'est que l'alpha-fœtoprotéine a une très grosse valeur prédictive pour la transplantation hépatique. C'est-à-dire que si son taux de doublement est rapide, c'est une contre-indication à la greffe.

Sylvain BEORCHIA : Pour revenir à notre patient, il m'est adressé pour un traitement et la première chose que je fais, c'est que voyant cette maladie hépatique avancée, c'est une IRM et bien m'en a pris, parce que l'échographie ne montrait pas grand-chose et nous trouvons un nodule de 35 mm dans le segment 4. Il y a déjà une petite thrombose portale, c'est-à-dire que la veine qui est juste à côté de la masse est déjà envahie et notre radiologue interventionnel, Docteur Luc Henry lui fait une histologie et nous trouvons un carcinome différencié qui est compatible avec le diagnostic.

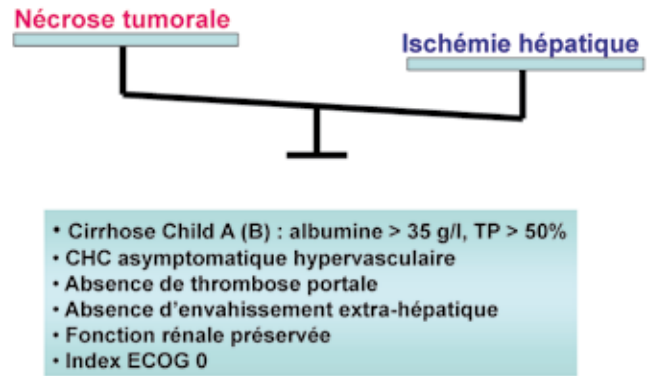
Sur cette diapositive, je vous ai remis les modalités de la décision thérapeutique, nous allons aller assez vite, parce que Thierry

Complications de la CE

- Fièvre, douleurs, vomissements: 15 - 50%
- Sévère : 5 %
- Insuffisance hépatocellulaire (child B-C)
- Abscès hépatique ou ischémie hépatique
- Nécrose biliaire
- extra hépatiques: cholécystite ischémique, Hémorragie digestive, EP, I splénique

en a déjà parlé. Trois aspects doivent être bien pris en ligne de compte : la tumeur, l'extension, localisation, l'état du malade (est-il capable de supporter un traitement agressif ?), les comorbidités, c'est-à-dire a-t-il de la tension, du diabète, un état général défectueux ? Et naturellement, au niveau du foie, il faut savoir si sa fonction hépatique est plus ou moins altérée et s'il y a de la fibrose. Dans 90 % des cas, nous l'avons dit, il s'agit d'une cirrhose sous-jacente et qui, d'emblée, va nous mettre dans des conditions plus difficiles pour le traitement.

Je vais vous parler de deux scores qui sont le score de l'OMS, le CHILD-PUGH et la classification des hépatologues de Barcelone sur laquelle je ne vais pas insister, puisqu'il vous l'a déjà présentée. Cette classification OMS ou OMEG est divisée en quatre stades : le stade 0 (l'activité normale), grade 1, c'est un patient qui a une vie normale, mais il peut travailler légèrement, il se fatigue vite. Le patient atteint au grade 2 ne peut pas travailler, il est au lit moins de 50 % du temps et au grade 3, il passe plus de 50 % de sa journée au lit. Naturellement, le grade 4 est le stade de grabataire. Cela est très important, parce que si vous commencez



à traiter un patient qui est déjà en grade 3 et 4, il est évident que vous allez raccourcir son espérance de vie puisque vous allez lui infliger un traitement lourd qui ne va pas lui apporter de bénéfice.

Thierry FONTANGES : Quelle que soit la maladie, d'ailleurs. Nous appliquons cette classification pour tous les cancers.

Sylvain BEORCHIA : La classification de CHILD-PUGH est une autre classification, basée sur plusieurs critères : l'encéphalopathie, l'ascite (de l'eau dans le ventre), la bilirubinémie, l'albuminémie, le taux de Quick ou le taux de prothrombine. En fonction de ce score clinico-biologique, nous allons attribuer des points, soit un point, deux points ou trois points et en mixant tout cela, nous arrivons à classer les maladies du foie sur le plan clinique et clinico-biologique en CHILD A, B et C. Ici le patient a cinq à six points donc, c'est un patient qui est en bon état hépatique classé Child A. Le CHILD B, c'est 7 à 9 points et nous verrons qu'il s'agit des malades qui nous posent le plus de problèmes, parce qu'ils sont un peu tangents, nous ne savons pas si nous allons les précipiter dans le stade C en les traitant où il y a de 10 à 15 points. La classification BCLC, nous allons vite passer, parce que Thierry en a parlé. Je rappelle simplement le stade précoce A, et le stade terminal où nous ne faisons pas grand-chose, nous faisons un traitement symptomatique et le problème des stades B et C qui est entre les deux, qui correspond à notre malade.

Qu'allons-nous faire chez ce patient ? Allons-nous envisager un traitement curatif ? Il a fait des efforts, il a arrêté de boire depuis un an, il a une cirrhose qui est CHILD A donc, finalement, il peut supporter des traitements un peu plus agressifs... Ou est-ce qu'on nous faisons un traitement palliatif d'emblée, parce que nous trouvons qu'il a des comorbidités et qu'il ne va pas supporter tout cela ?

Les traitements du CHC peuvent être divisés selon deux cadres, les palliatifs et les curatifs... Nous n'aurons pas le temps de vous parler des curatifs, mais nous avons un cas clinique de résection et de transplantation sachant que la résection, ici, fait jeu égal avec la destruction percutanée, ce que nous appelons radiofréquence et que comme il vous l'a montré dans EPICAF, nous faisons peu de résection. Si c'est un petit nodule dans un foie cirrhotique, il faut essayer de transplanter ; dans le cas qui nous concerne, le patient avait du VHC, une détérioration de l'état général, un envahissement veineux donc, nous ne pouvions pas faire de traitement curatif et notamment pas de destruction percutanée. Nous nous demandions lequel nous allions choisir. Dans les traitements palliatifs, il y a la chimio-embolisation et le Sorafénib. Il faut savoir que le traitement curatif concerne 30 % des patients. Peu de patients sont éligibles pour un traitement curatif.

Thierry FONTANGES : En outre, nous parlons de traitements

curatifs du cancer sur une maladie qui peut rechuter... C'est cela le vrai problème. C'est pour cela que les résections sont discutables, à cause du danger, de la peur d'une rechute.

Sylvain BEORCHIA : Traitement palliatif : 70 % des patients avec ces trois armes, la radiothérapie qui est guidée par un scanner en trois dimensions donc, nous essayons d'adapter la radiothérapie aux différentes masses surtout quand il y en a plusieurs. Cette technique est en vogue dans la région lyonnaise alors qu'elle est moins diffusée en France.

Thierry FONTANGES : Les résultats sont confidentiels.

Sylvain BEORCHIA : Voilà, j'ai confié un malade que j'avais mis au Sorafénib, c'était un cancer qui envahissait la veine cave et finalement, on lui a fait de la radiothérapie et il est toujours en vie trois ans après. Il y a donc des indications, je pense que c'est important de proposer une radiothérapie conformationnelle, dans des cas difficiles.

Pour Mr BOS, Le choix thérapeutique était plutôt palliatif : Néanmoins le patient était assez désireux d'une chirurgie, je l'envoie pour une transplantation : le chirurgien me le récuse d'emblée, la destruction percutanée étant contre indiquée chez ce patient, compte tenu de l'envahissement vasculaire. Nous avons fait une première cure de chimio-embolisation en juillet. Je vais vous parler un peu de cette technique... Comment cela se passe-t-il ? En général, c'est une technique que nous employons sur des malades endormis, et les radiologues réalisent une artériographie en ponctionnant l'artère fémorale et opacifiant ensuite, à l'aide d'un cathéter, l'artère hépatique et ses branches. Cela va d'une part nous confirmer le caractère hypervasculaire dont nous a parlé Thierry et surtout faire une cartographie de la région et confirmer s'il n'y a pas de thrombose portale, parce que s'il y a une thrombose portale, c'est une contre-indication. Le radiologue interventionnel va ensuite injecter un antimitotique qui est l'Adriamycine mélangé avec du Lipiodol. Le lipiodol est un produit qui va se fixer dans la tumeur et qui ensuite va pouvoir être visualisé au niveau du scanner et pouvoir suivre l'évolution.

Comment cela va-t-il se passer ? Le radiologue va essayer de mettre son cathéter le plus loin possible en hyper sélectif, parce que finalement, plus il sera près de la tumeur et plus il pourra injecter l'antimitotique près de cette tumeur. Ensuite, il bricole un peu. Il coupe un peu le Spongél

et il fait des petits morceaux et il va injecter ces particules pour pouvoir obstruer les artères nourricières de la tumeur. C'est une technique qui a ses avantages et ses inconvénients, c'est-à-dire qu'elle entraîne une nécrose tumorale. La tumeur va se détruire, se nécroser, mais le danger, c'est l'ischémie hépatique.

C'est une des raisons pour lesquelles il faut faire la balance entre les deux. Mon malade dont je vous ai parlé tout à l'heure, on avait décidé de façon collégiale, bien qu'il soit de stade B, de lui faire une chimio-embolisation, mais il ne l'a pas supportée. Il a fait un syndrome hépatorénal et il est décédé huit jours après. C'est difficile, il y a des cas pour lesquels on hésite, mais il avait une ascite hémorragique, il n'y avait pas d'autres possibilités... En accord avec la famille, nous avons décidé de tenter le tout pour tout. Quelque part, ce sont des indications qui sont quelquefois difficiles à poser. Dans le cas qui nous intéresse ici, Mr BOS était CHILD A, il avait un CHC hypervasculaire, pas de thrombose portale, et une fonction rénale préservée et naturellement, il était en bonne forme avec un OMS à zéro.

Que donne cette chimio-embolisation ? Les résultats sont très controversés, vous voyez que la survie globale est de 16 mois versus 20 mois donc, nous ne gagnons pas tellement bien que ce soit une technique en vogue. Elle a été assez décriée, puis, deux études ont montré qu'elle était assez po-

sitive et la dernière démontre qu'elle n'est finalement pas si bien que cela. Grosso modo, tout le monde en fait un peu, parce qu'elle a l'avantage d'avoir un impact au niveau de l'envahissement vasculaire, ce qui était le cas du patient.

Sur la diapositive suivante, vous voyez qu'il y a des complications. Elles ne sont

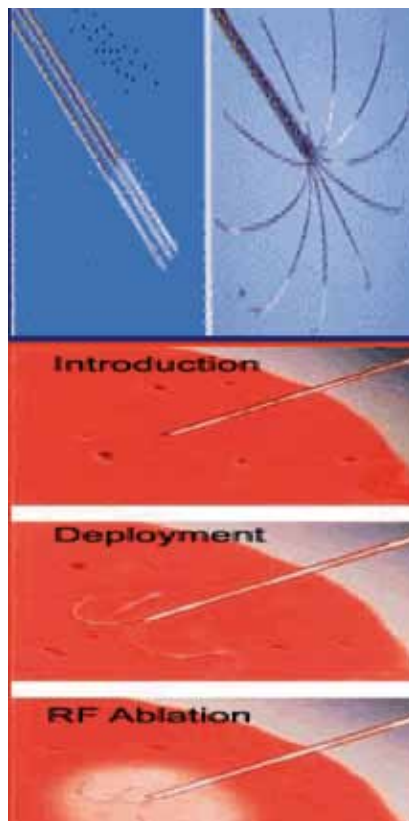
Evolution (1)

- Bonne efficacité contrôlée au scanner
- Reprise alcoolisme traité en milieu spécialisé
- Reprise travail à mi temps en janvier 2006
- Suivi semestriel régulier avec biologie et échographie

pas très importantes, mais comme je vous l'ai dit, elles peuvent être fatales. Généralement, cela donne de la température, les gens ont mal au ventre, ils vomissent dans 15 à 50 % des cas, ils ont une poussée d'insuffisance hépatocellulaire, c'est ce qui est arrivé à mon patient avec une poussée de transaminases et une baisse du TP. Enfin, vous pouvez avoir des complications qui sont, elles, des complications locales dues à d'ischémie hépatique et lorsque c'est trop près de la voie biliaire, cela peut nécroser la voie biliaire. Enfin, il peut y avoir des complications extrahépatiques, mais qui restent assez rares.

Diapositive suivante, voilà le scanner suivi, vous avez la lésion qui est ici. En général, nous faisons un scanner à un mois et vous voyez que la tumeur fixe le Lipiodol et puis, 6 mois après, vous voyez que la lésion est hypodense, c'est-à-dire qu'elle est nécrotique. Il ne faut pas se baser sur le diamètre qui n'a pas diminué ici, mais sur le caractère nécrotique de la lésion et c'est un point important que connaissent bien les radiologues et les médecins. Que donne l'évolution ? Cela paraît bien contrôlé au scanner.

Malheureusement, le patient reprend l'alcoolisme et à ce moment-là, il est pris en charge dans un milieu spécialisé à l'Hôpital de l'Arbresle, et nous arrivons à lui faire reprendre son travail à mi-temps en janvier 2006. Ensuite, il a le fameux suivi semestriel avec biologie, échographie, α fœtoprotéine... Et malgré tout cela, il reprend son alcoolisation avec un syndrome dépressif, des problèmes conjugaux, une fille qui, malheureusement a un accident de voiture et qui devient tétraplégique... C'était très, très difficile pour le suivre, lui remonter le moral et essayer de l'aiguiller



Radiofréquence

vers une surveillance. Cette surveillance, il l'a faite quand même jusqu'en septembre 2008 où là, il y a une reprise évolutive à plus de deux ans. La taille de la tumeur augmente et passe à 50 mm et la α -fetoprotéine grimpe à 256

Là, on se pose la question de savoir ce qu'on fait. Faisons-nous une nouvelle chémo-embolisation ou une radiofréquence ? Finalement, le radiologue fait un examen dont vous avez peut-être entendu parler qui est une échographie avec Sonovue. On injecte un produit pour voir le caractère vasculaire et vous voyez qu'il y a une couronne hyper vasculaire ici et là, il me dit que finalement, si nous optons pour une technique locale, nous aurions un meilleur succès.

Donc, nous lui faisons une radiofréquence et je vais vous parler brièvement de la radiofréquence : c'est une sonde qui est introduite par voie percutanée avec une locale ou sous neuroleptnalgie, c'est encore mieux. Et vous voyez que dans le cathéter, il y a ce dispositif qui est constitué de fines lamelles, qui va se déployer dans la tumeur. Vous introduisez l'aiguille, vous déployez ici comme un harpon et ensuite, on utilise une sonde radiofréquence avec un ordinateur qui va régler l'intensité pour que cela entraîne une nécrose où on veut et pas dans le tissu adjacent. Nous chauffons la lésion et nous entraînons une mort cellulaire. Cette technique est très élégante, elle dure un quart d'heure, 20 minutes et on contrôle à un mois comme pour la ché-

"La survie à 5 ans est intéressante, parce que nous atteignons 50%. La mortalité et la morbidité sont donc faibles."

Evolution (2)

- Reprise alcoolisme et syndrome dépressif avec problèmes familiaux majeurs en 2007
- Absence d'évolutivité sur les scanners et IRM jusqu'en septembre 2008
- Reprise évolutive avec augmentation de la taille (50 mm) du CHC et AFP à 256 ng/ml

mo-embolisation.

Que donne ce traitement en radiofréquence qui peut également être réalisé en peropératoire par les chirurgiens... ? La réponse est complète quand la tumeur est petite, nous arrivons à des chiffres assez impressionnants de 90 %, mais qui, comme toujours, sont rarement atteints pour les tumeurs plus importantes entre 3 et 5 cm. Nous tombons très vite à 50 %. La mortalité et la morbidité sont donc faibles. La survie à 5 ans est intéressante, parce que nous atteignons 50 %, mais elle est tempérée par la récurrence tardive qui survient, c'est-à-dire qu'il reste toujours quelques cellules actives, vivaces qui vont repartir des fois, après les fameux 5 ans.

Les complications sont minimales : vous voyez que comme pour la chémo-embolisation, il peut y avoir un petit retentissement sur l'état général (des nausées, les transaminases), mais les complications graves sont rares, elles sont autour de 1,5 %.

Le suivi de notre malade qui avait cette tumeur qui avait grossi et qui avait été traitée, voilà à 6 mois ce que donne l'imagerie. Nous étions contents et nous avons laissé repartir le patient. L'évolution, malheureusement s'est faite sur le plan cirrhotique, c'est-à-dire que même si nous avions traité son cancer, la cirrhose était toujours là, il reprenait l'alcool et il faisait des décompensations ascitiques qui étaient traitées avec des bêtabloquants qui jouent sur l'hypertension portale et des ponctions répétées sous couvert d'alumine. Donc, nous faisons ce que nous appelons la méthode espagnole. Nous enlevons entre 6 et 10 litres en complétant avec de l'albumine et en passant un flacon tous les trois litres d'ascite évacués. Cela est assez bien supporté. Nous arrivons ainsi à le maintenir. Et nous nous posons la question du Sorafénib quand il sort, parce qu'il est sorti en 2008 mais compte tenu de l'état de l'ascite, c'était une contre indication. Alors, nous avons fait un traitement purement palliatif et j'ai toujours en tête sa dénutrition. C'était un monsieur qui était très grand, très fort et puis, après, il était amaigri avec

un ventre énorme, un ventre de batarcién, et il est décédé en février 2010. Cette observation m'a paru intéressante, parce que d'une part, elle permet de voir que nous avons traité ce patient pendant 5 ans donc, il a eu tout de même 5 ans de survie, et

"Le rationnel du traitement est d'essayer d'augmenter la survie en ralentissant la progression tumorale"

en combinant des techniques qui sont des techniques dites palliatives qui ont été mises en premier, nous avons réussi à lui donner déjà une espérance de vie de trois ans et en combinant à la radiofréquence, finalement, nous sommes arrivés à lui permettre de vivre 5 ans. Il ne faut jamais baisser les bras devant ce type de patients, même si la prise en charge a été très difficile puisqu'il y avait un contexte social, un contexte d'alcoolisation qui ne facilitait pas la prise en charge médicale.

Dominique BOYER : Combien y avait-il de séances de chimio-embolisation ?

Sylvain BEORCHIA : Il n'a fait qu'une séance.

Dominique BOYER : Qu'une seule séance ? Et de même pour la radiofréquence ?

Sylvain BEORCHIA : Voilà, une seule. D'habitude, nous les répétons, mais le radiologue était très content donc, je me suis dit que comme il avait l'air stable... Nous avons un radiologue interventionnel qui ne fait pas de chémo-embolisation successive quand tout va bien.

Dominique BOYER : Mais en fait, il n'est pas mort de cela... Il est mort de sa cirrhose, je pense.

Thierry FONTANGES : C'est cela. Il n'est pas mort de cela, parce qu'effectivement, 5 cm, c'est quand même gros pour de la radiofréquence. Maintenant, nous considérons que la limite est de 4 cm. Mais il n'est pas mort de cela. Il est mort de dénutrition, il est mort de la cirrhose. J'ai l'impression qu'il a repris l'alcool et qu'il s'est dégradé.

Dominique BOYER : Et la radiofréquence, cela peut se faire aussi comme la chémo-embolisation avec plusieurs séances ?

De la salle : Je trouve quand même que le généraliste ne s'implique pas tellement dans le VHT et tout cela...

Sylvain BEORCHIA : Oui, nous pouvons faire des séances répétées.

Radiofréquence

- Réponse complète : $T < 3 \text{ cm} \geq 90\%$
mais si $3 < T \leq 5 \text{ cm} = 50\%$
- Mortalité : 0 – 0,3 %
- Morbidité : 10 – 15 %
- Survie 5 ans : 40 – 50 %

Dominique BOYER : Quel intervalle doit-il y avoir entre les séances ?

Thierry FONTANGES : Il faut regarder le résultat à un mois. Si la texture de la tumeur change. C'est là-dessus que les radiologies se basent. Naturellement, le volume intervient dans un stade ultérieur, c'est-à-dire que si la tumeur augmente au bout de 6 mois, un an, à ce moment-là, on recommence. Tant que cela reste stable et que l'alpha fœtoprotéine diminue, nous sommes plutôt attentistes et nous faisons un peu au coup par coup. Nous pouvons faire de la chimio ainsi que de la radiofréquence et même, si on veut, on peut faire de la trithérapie avec du Sorafénib, mais ce n'est pas validé.

Dominique BOYER : Et une fois que son cancer a été réduit, qu'il a décompensé sa cirrhose, l'idée de la greffe n'était-elle pas possible pour lui à cause de ses antécédents de cancer ou du fait qu'il ait repris l'alcool ?

Sylvain BEORCHIA : Elle était récusée d'emblée, la première fois. Moi, je l'avais envoyé à un chirurgien lyonnais pour une transplantation au départ, parce que c'était une tumeur avec un envahissement vasculaire, mais en plus, cela s'est très mal passé avec le chirurgien, parce qu'il lui a dit : « mon pauvre ami, de toute façon, dans 6 mois, vous ne serez plus là ». Et il y a des choses qui marquent dans la vie et je me rappelle de la deuxième consultation, je le revois après avoir vu le chirurgien, il était complètement effondré et finalement, on l'a tenu en vie quand même 5 ans avec deux thérapeutiques qui n'ont pas été renouvelées en plus donc, cela veut dire que dans ces cancers, dans les stades B et C, il est difficile d'apprécier l'impact d'un traitement. Cela se fait sur plusieurs séries de patients, mais à l'échelon individuel, nous avons parfois d'heureuses surprises même en n'étant pas trop agressifs.

Thierry FONTANGES : Je vais vous présenter un cas différent. Il s'agit d'un patient qui est né en 1942 qui consulte pour des douleurs du flan droit associées à un état général dyspeptique, un bon état général, tabagique sevré, éthyliste encore actif, mais modéré, qui avait été opéré deux ans auparavant d'un anévrisme de l'aorte, hypertendu traité, diabète de type 2 donc, nous nous retrouvons dans le profil des NASH. Il a un foie qui est perçu, une cytolyse, gama GT, hémoglobine glyquée à 6,5 donc, très correcte. Il a des éléments qui font évoquer une cirrhose puisqu'il a des plaquettes à 157 000, le TP étant subnormal à 82 %.

Lésions échographiques dans le foie droit de 8,5 cm et présence d'un autre nodule dans le foie gauche de 4 cm, rate de taille normale, l'alpha foeto a des valeurs qui ne veulent pas dire grand-chose à 41 nano grammes.

Nous sommes dans une situation déjà où il ne faut pas dire tout de suite que le patient est condamné. Il faut vérifier si les deux

lésions sont forcément néoplasiques. Il faut réétudier les lésions. Nous ne sommes qu'en échographie donc, c'est certainement insuffisant. L'alpha foeto est subnormale, nous ne considérerons pas que c'est une valeur assez haute pour dire que c'est néoplasique et il faut faire un bilan complémentaire, à la fois de ces deux lésions, essayer de mieux distinguer leur nature et faire un bilan de l'hépatopathie sur ce patient qui en bon état général.

Pas d'a priori, il faut être exhaustif. Personnellement, quand j'ai un patient comme cela, même si nous avons une idée sur l'étiologie de sa maladie hépatique, je pense qu'il est raisonnable de faire un bilan initial pour savoir justement s'il n'y a pas d'autres facteurs de comorbidité hépatique : qu'en est-il du fer, du virus B, du virus C, voire de l'auto-immunité ? La biopsie en foie sain est-elle utile ? Non, parce qu'il a une lésion des deux côtés donc, cela limite notre champ d'action. Il n'y en aurait eu qu'une, cela aurait pu se discuter pour la technique que nous allons utiliser tandis que là, nous avons d'emblée une lésion dans le foie droit et dans le foie gauche. On part d'emblée pour du palliatif.

Diapositive suivante : les trois techniques qu'on utilise, c'est le scanner avec injection, l'IRM avec injection, nous l'avons vu déjà à deux reprises pour bien voir le côté hyper vasculaire de la lésion et l'échographie de contraste que vous a expliqué Sylvain BEORCHIA avec cet aspect de SonoVue, l'injection de SonoVue.

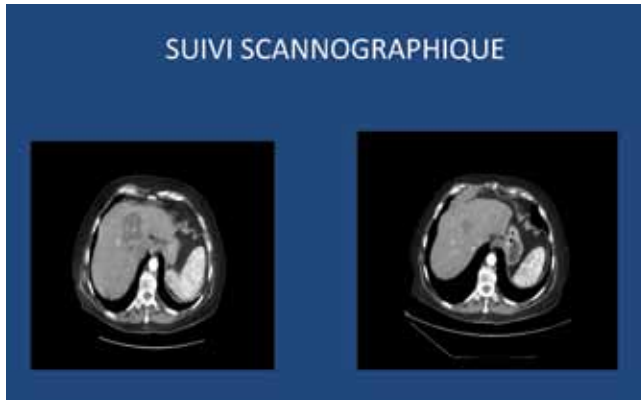
Quelle décision ? La chirurgie d'exérèse est exclue, parce qu'il y a une double localisation. Deuxièmement, le traitement radiologique est exclu... Il a un bon état général donc, nous décidons de traiter par

Complications minimales

- × Nausées, vomissements.
- × Fébricule à 38 °C.
- × Douleurs
- × Brûlures cutanées (érythème et phlyctènes)
- × Augmentation possible des transaminases (de 2 à 4 fois Nle) durant 24 heures.
- × Complications graves rares (>1,5 %)

Sorafénib, parce qu'il y avait une thrombose porte, une thrombose qui n'était pas si partielle que cela donc, cela interdisait la chémo-embolisation et la radiofréquence n'était pas possible sur une lésion qui faisait 83 mm de diamètre. Soit nous ne faisons rien, soit nous envisageons un traitement par Nexavar.

Ce qui est important, c'est un petit message pour le Nexavar. Quand nous mettons en route un traitement par Nexavar, c'est un traitement qui monte sensiblement la tension artérielle donc, il faut bien surveiller la tension et c'est vraiment très net de voir combien les gens ont une augmentation de tension. Il faut se donner un petit peu de temps, vérifier la tension et être exhaustifs en réalisant un bilan complémentaire : gastroscopie à la recherche de signes d'hypertension portale et si on tombe sur des grosses varices oesophagiennes, il ne faut certainement pas mettre en route le traitement par Nexavar, il faut d'abord traiter l'hypertension portale. Puis, nous devons expliquer au patient que ce n'est pas un traitement anodin, c'est un traitement qui n'est pas dénué d'effets indésirables, les plus importants étant les manifestations cutanées à type de brûlure, les diarrhées, les nausées, parce que c'est un médicament antiangiogénique qu'on connaît bien en cancérologie puisqu'on utilise aussi, non pas le Nexavar, mais d'équivalents dans d'autres



cancers et ils donnent des manifestations comme ces antiangiogéniques, cela va donner des lésions cutanées à type de nécroses, de bulles... Syndrome mains-pieds.

Le rationnel du traitement est d'essayer d'augmenter la survie en ralentissant la progression tumorale que nous évaluerons par une imagerie, un dosage d'alpha fœtoprotéines.

Cette diapositive vous montre qu'il n'y a quand même pas une différence considérable, mais je vous rappelle que ce n'est pas un patient très âgé donc, qui ne tente rien n'a rien. C'était un patient volontaire qui était en bon état général, nous allons essayer d'être dans cette tranche d'augmentation de survie avec un traitement au Nexavar. Et vous voyez que la médiane avant progression est quand même plus importante chez les gens qui ont un traitement que chez les gens qui n'ont pas de traitement. Comme pour beaucoup de médicaments, il faut choisir ses patients et cela ne marche pas à tous les coups bien évidemment. Au sein de ces patients, il doit y avoir des patients qui évoluent plus dans un sens et d'autre qui évoluent plus dans un autre sens donc, finalement, nous n'avons pas d'éléments pour savoir quels sont ceux qui évoluent le plus si ce n'est que les formes les plus avancées répondent plutôt mieux que les formes les moins avancées. Je l'observe actuellement chez un patient qui est assez jeune, qui a des métastases osseuses et pulmonaires, synchrones d'un cancer du foie, ce sont des métastases découvertes à ce moment-là, c'est un homme qui a 58 ans sur une hémochromatose plus alcool, il supporte admirablement bien le Nexavar et son traitement semble assez efficace. Je suis content de lui avoir administré.

Sylvain BEORCHIA : Elle était récusée d'emblée, la première fois. Moi, je l'avais envoyé à un chirurgien !

Thierry FONTANGES : C'est cela, il faut savoir l'arrêter si cela ne marche pas, mais si cela marche... Premier critère, c'est intéressant et je l'ai vu récemment à l'AASLD à San Francisco, il y avait un poster là-dessus comme quoi, pour des formes très avancées, cela peut-être plus efficace. Deuxième chose : entre une cirrhose CHILD A, dont vous a parlé Sylvain avec cette classification et B, la tolérance n'est pas plus mauvaise dans le CHILD B. Au début, nous ne gardions le Nexavar que pour les CHILD A. Maintenant, nous faisons une petite extension aux CHILD B en bon état général même avec des lésions évoluées en se donnant un peu de chances, en espérant que cela marchera.

Diapositive suivante, là, c'est la même chose, c'est le temps avant progression.

La suivante montre un peu la même chose, les critères de Barcelone B et C, les diagrammes montrent que nous n'avons pas énormément de différence, mais quand même une augmentation de survie qui peut être intéressante chez les patients qui sont sous des traitements par Nexavar. Il faut être très prudent, parce que

ce sont des médicaments extrêmement coûteux (4000 euros par mois) donc, il faut quand même sélectionner les patients. Nous ne pouvons pas non plus faire de la médecine sans y penser et nous ne pouvons pas non plus penser qu'à cela.

Diapositive suivante : mise en route de traitement, simplement pour vous dire que ce sont des ordonnances d'exception. Le patient, bien sûr, est en ALD, et le Nexavar se prend par deux gélules de 200 mg midi et soir pour une durée de trois mois. Il faut beaucoup surveiller la tension surtout au début du traitement. Surveillance partagée : nous allons faire un petit courrier au médecin traitant en lui expliquant que nous mettons en route un traitement.

Nous demandons au patient d'aller voir son médecin pour surveiller sa tension, pour voir au niveau digestif et au niveau cutané et notre patient a une tolérance satisfaisante même s'il a été nécessaire de renforcer ce traitement hypertenseur. Mais, à S10, deux mois et demi après la mise en route du traitement, il a subi des manifestations cutanées.

Diapositive suivante, vous voyez ces manifestations un peu de nécrose, pas seulement pieds-mains. C'est intéressant, parce que ces antiangiogéniques, on les utilise chez des patients qui sont parfois alcoolo-tabagiques et qui ont déjà une artérite asymptomatique donc, on aggrave cela...

Evolution (3)

- Décompensations ascitiques successives traitées symptomatiquement (avlocardyl, ponctions sous couvert d'albumine)
- Absence d'indication pour le sorafenib
- Dénutrition majeure à partir d'octobre 2010
- Décès le 22 02 2010

Diapositive suivante : que proposez-vous ? Arrêtons-nous le traitement car ces symptômes ont leurs désagréments, sont signes de moindre efficacité et de résistance à la tumeur ? Continuons-nous dans les mêmes conditions ? Modifions-nous la posologie en passant à 400 mg ? Tout cela pour dire qu'il ne faut pas faire preuve de précipitation...

Que va-t-on faire ? Nous sommes à 10 semaines, il paraît nécessaire de savoir si cela sert à quelque chose avant de prendre une décision. Même si le délai est assez court, le temps de faire une échographie, on gagne deux semaines quasiment, vous êtes à trois mois, cela nous convient bien et nous voyons que le patient avait des lésions stables. Alors, il est vrai que nous l'avons connu à un moment donné avec deux lésions. Nous ne savons pas depuis combien de temps elles progressaient, mais force est de constater que trois mois après, cela n'a pas bougé. Dans ces cas-là, on va continuer à demi-dose et on reprendra éventuellement à pleine dose si on le peut. Ce qui est intéressant, c'est que dans certains cas de chimiothérapie, le syndrome pieds-mains est un signe d'efficacité. Ces manifestations secondaires sont

"Ces manifestations secondaires sont des signes de meilleure efficacité du traitement. Cela est bon à dire au patient..."

des signes de meilleure efficacité du traitement. Cela est bon à dire au patient, cela a un petit côté psychologique important.

Reprise évolutive après 7 mois de traitement, il n'a jamais été possible de reprendre pleine dose, parce que dès qu'on reprenait, les symptômes étaient largement aggravés. Dans ces situations, pas d'acharnement. Quand il y a cette reprise évolutive et qu'on ne peut pas augmenter la dose, on arrête et on explique au patient que cela ne sert à rien. On fait un suivi psychologique et on n'envisage pas de traitement.

Vous voyez la lésion, regardez la taille de la tumeur... Je l'ai vu au mois de février 2011 et je l'ai revu hier donc, c'est bon signe...

Sylvain BEORCHIA : Et qu'est-ce que tu as fait ?

De la salle : Pourquoi pour certains, on préfère la radiofréquence et pour d'autres, la chirurgie ?

Sylvain BEORCHIA : Cela dépend aussi de l'état du foie. Si le foie est cirrhotique, l'intervention sera plus difficile et on préférera peut-être la radiofréquence. Si le foie est sain, on ira vers la chirurgie, mais rien n'est tranché, parce que les résultats sont à peu près équivalents entre les deux.

Thierry FONTANGES : À image équivalente, c'est exactement ce que vient de dire le docteur Beorchia, les résultats sont identiques à 5 ans entre chirurgie et radiofréquence. Or, le docteur Beorchia vient de vous montrer comment cela paraissait simple de faire une radiofréquence sur un nodule de 3 cm. Entre cela et une chirurgie qui n'est quand même pas si simple sauf si vous avez un petit nodule à la pointe du lobe gauche, nous pouvons couper là, mais quand vous avez une lésion ici, ce n'est quand même pas la même chose. À résultat équivalent, nous choisissons la simplicité.

Il y a aussi un élément que nous pouvons rajouter pour compléter, c'est que cela dépend aussi de la localisation. Il y a des endroits où il y a des contre-indications à la radiofréquence, lorsque la lésion est trop proche de la capsule du foie, trop près de la vésicule biliaire ou trop près d'un vaisseau, c'est une contre-indication à la radiofréquence, parce que vous risquez une thrombose. J'ai eu une nécrose chronique de l'intestin, du côlon transverse suite à cette technique. Cela s'est bien fini, mais il a quand même fallu faire quelques semaines de soin pour une patiente qui avait une lésion proche du colon.

"Le nombre de gens qu'on récuse pour les transplantations, parce que ce sont de mauvaises indications sociales... ce n'est pas négligeable."

De la salle : On m'avait dit qu'on m'enlèverait la vésicule en même temps, parce que cela ne sert à rien.

Sylvain BEORCHIA : Tant qu'il y était, ce n'est pas grand-chose... Il ne vous resterait que l'utérus et tout va bien... Enfin, il y a un autre point que nous n'avons pas abordé, j'en ai un dans le service actuellement, ce sont les patients qui ont guéri de virus C et qui développent ensuite un cancer... C'est dur, parce qu'on les guérit de leur maladie initiale, mais le foie restant est déjà trop abimé, cirrhotique et ils font le cancer dessus.

Thierry FONTANGES : Je crois qu'il est important aussi de dire que nous qui avons une activité spécialisée, nous ne sommes quand même pas des hyper spécialistes et je pense que nous avons une vision plus globale.

Dominique Boyer nous demandait pourquoi nous ne l'avions pas transplanté, nous voyons le côté hyper spécialisé et je pense qu'il est très important de prendre un peu de recul et que vous travailliez avec un sablier de gens triés, mais qu'au milieu de ces patients, en amont, vous ayez toute une population qui arrive ou qui n'arrive pas au sablier. Le nombre de gens qu'on récuse pour les transplantations, parce que ce sont des mauvaises indications sociales, d'environnement, de mode de vie, etc., ce n'est pas négligeable.

Sylvain BEORCHIA : Oui, mais ne penses-tu pas aussi que cela est lié à la pénurie du greffon ?

Thierry FONTANGES : Si ! En partie... Tu as raison.

Sylvain BEORCHIA : Donc, les gens dont on sent qu'ils ne pourront pas prendre leur traitement après, qu'ils sont isolés, finalement...

Thierry FONTANGES : À l'inverse, cela a un côté positif... Moi, depuis 1994, je crois que je n'ai perdu qu'un patient sur un total d'une vingtaine de greffés d'un cancer ORL, chez une femme qui était éthylobagique...

Sylvain BEORCHIA : Alors, c'était de bonnes indications...

Thierry FONTANGES : Voilà. Je pense que l'indication est d'autant plus triée. Ce n'est pas comme à Lille, où ils présentaient les transplantations d'urgence pour des hépatites alcooliques aiguës. Au bout d'un an, c'était tout beau, mais ensuite, cela se dégrade gravement.

Là, je viens de récupérer un patient qui venait de Paris, qui habite maintenant dans la région et ce patient vient avec sa femme et il me disait que de toute façon, il ne voulait pas vivre et tout et il a été transplanté hépatique en urgence suite à une hépatite fulminante sur suicide. Il a été transplanté en urgence et le type ne le vit pas du tout bien en pensant qu'on a volé sa conscience, sa décision...

Sylvain BEORCHIA : Il est toujours dépressif alors...

Thierry FONTANGES : Oui, franchement et puis, il dit qu'il ne veut pas prendre ses médicaments ni rien... C'est fou...

Sylvain BEORCHIA : Oui, nous ne sommes parfois pas récompensés de tout le mal qu'on se donne... Après, c'est un problème de conscience, on aurait pu en prendre un autre.

Thierry FONTANGES : Non, mais c'est vrai que cela se comprend. Il voulait se suicider, et quelque part, on l'a sorti de cela et en plus par des choses très lourdes quand même... ■

sos hépatites
Fédération

Écoute, soutien, information,
prévention et documentation...

à votre écoute
du lundi au vendredi
de 10 h à 13 h
et de 14 h à 18 h.

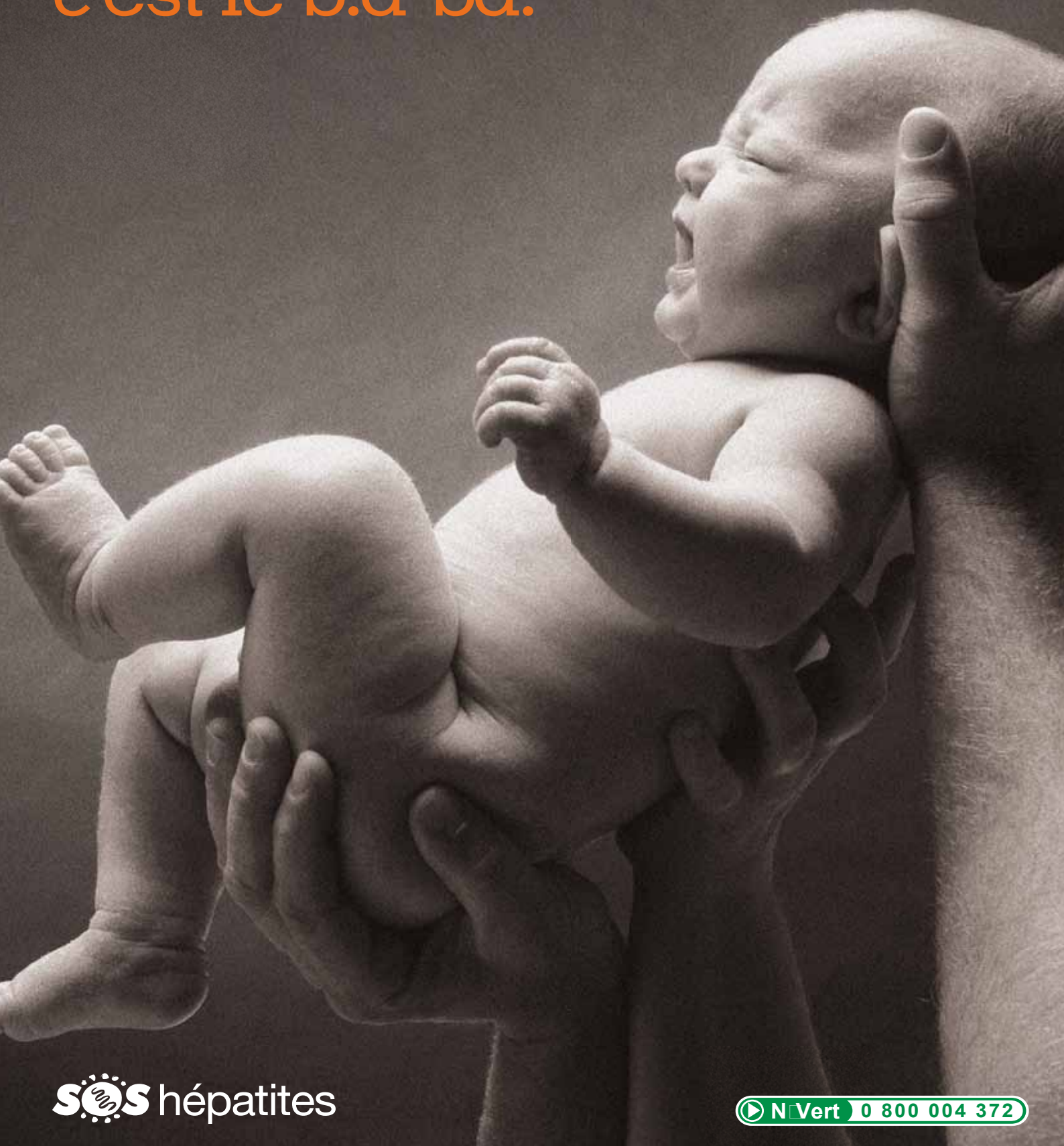
▶ N°Vert 0 800 004 372

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

58 |

Hépatite B

Vacciner bébé,
c'est le b.a-ba.



Contre l'hépatite B,
y'a pas de plan B:
vaccinez-vous !

WONDERFULL - Crédit photo : Gettyimage

60 | Atelier *L'éducation thérapeutique du patient à l'aube des nouvelles molécules avant, pendant et après le traitement*



Michel BONJOUR
Vice-président de SOS Hépatite Fédération

La visée était justement de créer des programmes pour l'arrivée de ces nouvelles molécules. Nous avons travaillé cela sous l'organisation du laboratoire Schering-Plough. Il y avait un groupe d'experts pluridisciplinaires : nous avions une dermatologue, des hépatologues, des malades, des médecins généralistes de CSAPA, des infirmières, des spécialistes du VIH, un psychiatre. Nous avons déjà fait cinq ou six journées de travail. Cela s'adresse aux équipes ou structures qui réfléchissent à la définition ou à l'amélioration de leurs programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP) infecté par une hépatite virale chronique C.

Nombreuses sont les structures de soins qui envisagent de développer aujourd'hui un tel programme : réseau de soins, associations de patients agréées, centres de soins spécialisés dans la prise en charge médicosociale de certains profils de patients, services spécialisés hospitaliers, cabinets libéraux. Et ce développement est rendu possible grâce aux premiers résultats issus de programmes d'éducation pilotes qui ont prouvé leur intérêt en termes d'observance et d'efficacité, renforcé des traitements aussi par un cadre légal. Il y a donc, cette fameuse loi article 84 de la loi HPST déclinée en décrets qui illustrent la façon d'élaborer ces programmes. Ce guide est conçu par un groupe d'experts comprenant des professionnels de santé, des représentants associatifs, afin de répondre à deux enjeux : définir ce programme d'ETP pour qu'il soit à la fois conforme au cahier

des charges de programmes - condition nécessaire à l'obtention d'une autorisation par les ARS (cahier des charges défini par un arrêté d'application de ce fameux article 84 de la loi HPST). Et puis, définir un programme d'ETP adapté à l'éducation des patients atteints de VHC, notamment au moment de l'arrivée de ces nouvelles thérapies combinées à trois molécules anti-VHC pour les patients en situation d'échec d'un premier traitement antiviral.

L'ambition de ce groupe était simple : être le plus pragmatique possible avec des propositions qui permettront aux équipes de définir au mieux leur programme d'ETP dans l'hépatite C. Ce document a pour but de relayer les propositions du comité d'experts et de faciliter la présentation du dossier de demande d'autorisation d'un programme. Il s'appuie dans sa forme sur la structure des dossiers de demande des programmes d'ETP émis par les ARS à la fin de l'année 2010 ainsi que sur des éléments d'analyse du guide d'aide à l'évaluation de la demande d'autorisation de l'ARS qui est édité par la HAS. Avec, il y a une petite fiche d'évaluation, car il serait bien que nous, experts, nous en ayons un retour et vous verrez dedans que pour tous les documents qui sont cités, il y a des liens Internet sur lesquels on peut cliquer pour aller les chercher directement. Ce document doit avant tout, vous permettre de cibler votre réflexion, de réaliser vos propres choix. Le terme « éducation », il est vrai, surprend toujours un peu, renvoie à notre expérience d'écolier ou d'étudiant, ou pour certains au rôle de conseiller médico-social. Pour autant, c'est l'appellation officielle, nous n'avons pas d'autres mots que « éducation thérapeutique du patient ». Cela fait référence à une intervention centrée sur les besoins de chaque patient et c'est lors de la première rencontre avec l'éducateur thérapeutique qu'un bilan des acquis, des besoins et des attentes du patient est réalisé. Ensuite, à partir de ce diagnostic éducatif, un programme personnalisé d'intervention éducative (qui peut être très différent d'un patient à un autre), est proposé puis mis en œuvre.

Dans l'hépatite C, la plupart des programmes d'ETP développent des séances d'éducation individuelle. Cela se fait dans le diabète, dans l'asthme, on fait des séances collectives. Pour l'hépatite, je peux dire qu'avec tous les gens

que j'ai vus passer dans les formations, c'est très difficile d'amener des gens à part peut-être pour l'initiation à l'injection. Ils n'acceptent pas trop les séances collectives. À la fin du programme, un bilan est à nouveau réalisé par l'éducateur thérapeutique, notamment pour consolider les nouveaux acquis.

Comment se présente ce document ? Élaboration de la demande : il y a les données administratives, le programme d'ETP, la coordination, des annexes, etc. C'est aujourd'hui reconnu comme utile, notamment pour améliorer l'observance (la loi HPST). Des textes officiels valident l'importance d'une part, le plan national de lutte contre les hépatites virales 2009-2012. L'éducation thérapeutique du patient doit être entendue comme une prise en charge globale du patient et d'autre part, dans l'axe 2 du plan national, comme une amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques, parce qu'il faut trouver un maximum de références quand vous faites un dossier. Ce n'est pas parce qu'il s'agit de l'hépatite qu'il ne s'agit que de l'hépatite. Il y a des références dans le plan amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques qui est d'ailleurs intitulé « Élargir la médecine de soin à la prévention », en particulier les mesures dans ce plan 4, 5, 6, les décrets d'application de l'article 84 qui ont été publiés en août 2010, etc.

Pour l'arrivée de ces nouvelles thérapies combinées à trois molécules anti-VHC, avec Pascal Mélin qui fait partie de ce groupe, nous avions réfléchi. Il avait proposé de ne pas parler de trithérapie, mais de multi thérapie, c'est beaucoup plus clair. Cela engendre au moins deux nouveaux défis à régler concernant l'observance du traitement (son efficacité optimale) : un premier défi en raison des effets indésirables qui peuvent représenter une cause probable de non-adhérence (si nous sommes obligés de diminuer les doses ou le nombre de prises pour faire diminuer certains effets indésirables, le traitement ne marchera pas). En particulier la classe des antiprotéases entraîne la survenue de nouveaux effets secondaires, notamment cutanés et/ou biologiques (l'anémie pour une molécule un peu plus que l'autre), qui viennent s'ajouter aux effets indésirables de la bithérapie qui était déjà difficile à vivre. Un second défi cette fois,

"L'efficacité de l'ETP est aujourd'hui reconnue pour améliorer l'observance. Les programmes tels qu'ils sont définis ont notamment comme objectif d'améliorer l'observance des traitements."

c'est les conséquences d'une observance insuffisante, parce que ces antiprotéases sont à prendre toutes les huit heures. On peut aller jusqu'à neuf heures, mais il faut vraiment de la rigueur. On ne peut pas faire comme dans la biothérapie, et par exemple faire une injection le jeudi matin si on rate celle du mercredi soir. Là, il faut vraiment une injection toutes les huit heures. L'efficacité de l'ETP est aujourd'hui reconnue pour améliorer l'observance. Les programmes tels qu'ils sont définis ont notamment comme objectif d'améliorer l'observance des traitements. Déjà en pratique, une revue systématique de la littérature a mis en évidence l'efficacité d'intervention dans l'amélioration de l'observance dans le VIH-sida, un résumé des données sur l'impact, ainsi que l'efficacité de programme d'ETP dans l'hépatite, les articles du plan, tous les textes de références en annexe. Le but est d'aider à structurer le programme et de faciliter la présentation de la demande d'autorisation auprès de l'ARS. Avant tout, il est indispensable de constituer une équipe susceptible de réfléchir à la définition du projet. Cette équipe doit si possible comprendre un ou plusieurs référents médicaux, mais en tout cas, il faut un référent médical à la base, deux ou plusieurs infirmières ou autres personnels paramédicaux impliqués dans les animations des séances d'éducation, toute autre personne ressource. Il peut y avoir un psychiatre, un dermatologue, une diététicienne, un pharmacien, un coordinateur d'ETP au niveau de l'hôpital ou une personne référente d'un autre programme d'ETP déjà existant dans l'hôpital ou dans le secteur et si possible un référent associatif. Cela est très important, parce que dans le plan national, nous revendiquons la place des associations dans le soin, dans le réseau et il faut absolument essayer de rentrer là dedans. Nous avons un rôle à jouer directement par la fourniture de documentation, par la réponse que l'on peut donner en dehors des heures d'ouverture des structures. Nous avons des permanences téléphoniques en région. Nous avons à certains endroits des réunions en face à face, des groupes de travail, des choses comme cela donc, il est important que nous fassions partie de ces choses là.

Devenez l'ambassadeur de vos programmes, communiquez sur l'existence de votre projet d'ETP auprès des différents membres de votre structure de soins, auprès des professionnels de santé, structures d'accueil. Il est vraiment important de constituer une équipe dès le départ. Ce chapitre est bâti sur le plan du dossier de demande d'autorisation d'un programme. Il comprend les propositions émises par le groupe d'experts et des extraits du cahier des charges.

Comment cela se présente ? Il y aura des encadrés gris, ce sont des extraits des textes d'application de l'article 84. Les encadrés orange sont des éléments d'analyse mentionnés dans le guide d'aide à l'évaluation d'une demande d'autorisation. Et dans les encadrés verts, se trouvent les propositions des experts que l'on a faites en rapport avec chaque point du dossier et demande d'autorisation. À la fin de chaque partie, il y a des questions qui sont posées pour aider les équipes et les structures à réaliser un diagnostic de situation et identifier les actions envisagées pour optimiser leur propre programme.

Les données administratives et description de l'équipe : il faut présenter l'intitulé du projet, préciser l'information sur les opérateurs officiels, l'objet de la demande (demande d'un programme d'autorisation d'éducation thérapeutique). Là, on signale qu'il est possible dans l'intitulé de ce projet de préciser l'éventuel profil des patients à qui s'adresse le programme. Par exemple, on va avoir un programme spécifique de patients qui doivent démarrer prochainement une thérapie antivirale. Je pense que là, avec les mesures qu'a annoncé Madame la Secrétaire d'État ce matin, il y a des directives qui ont été envoyées à toutes les ARS.

Il y a les autorisations de mise sur le marché qui sont là. Comment ces gens vont venir se faire prescrire ces molécules ? Ils ont reçu une circulaire du ministère disant qu'il faut organiser l'arrivée des patients dans les files actives pour recevoir ces nouvelles molécules. Je pense que là, ce sont des projets qui vont être déposés en disant que c'est spécifiquement à l'arrivée des patients qu'ils peuvent bénéficier de ces molécules. Voilà comment cela se présente : l'auteur de la demande, le siège social, l'adresse, le médecin coordinateur du projet, cela peut être le directeur général de l'hôpital, forme de gestion, établissement public de santé ou association de patients, le lieu d'implantation bien entendu, le service référent pour le suivi de la demande et d'autorisation avec direction, personne référente, le téléphone, l'email.

Ensuite, on a les effectifs et qualification du coordinateur et des personnels intervenant dans le programme, le coordinateur du programme (médecin, adresse professionnelle, fonction) et les éventuelles formations ou expériences en éducation thérapeutique du patient. Ceux qui ont fait des formations seront peut-être un peu plus favorisés. Voilà l'extrait des textes de la loi : les programmes d'éducation mentionnés aux articles sont coordonnés par un médecin, par un autre professionnel de santé, ou par un représentant dûment mandaté d'une association de patients agréée au titre de l'article du Code la santé publique. Si cette association n'a pas sa demande d'agrément, elle ne peut pas mettre en place ce programme. Un programme doit être mis en œuvre par au moins deux professionnels de santé, de professions différentes. Il y a obligatoirement un médecin, un intervenant au moins doit justifier des compétences en ETP, conformément à l'arrêté du 2 août 2010 ou une expérience rapportée par écrit d'au moins deux ans dans un programme d'éducation thérapeutique. Par exemple, Thierry FONTANGES nous a demandé, comme il a travaillé avec nous sur le programme avant, de lui faire un papier disant qu'il est bien impliqué dans l'éducation depuis un certain temps, qu'il a fait telle ou telle action. Il est très important de pouvoir faire valider ce que les gens ont fait. ■

DÉBAT

De la salle : Légalement, le minimum est fixé à 40 heures.

Michel BONJOUR : Il y en a beaucoup qui l'ont fait deux fois donc, cela fait presque 6 jours. On avait fait aussi une formation entretien motivationnel, donc, il est vrai que l'on peut cumuler un certain nombre de choses, mais c'est important quand même.

À SOS Hépatites, nous avons un projet sur lequel j'ai travaillé avec David-Romain BERTHOLON l'année dernière qui commence à être abouti, où l'on veut créer une formation pour une vingtaine d'infirmières et cinq patients experts de trois fois trois jours validés peut-être avec une fac de médecine, etc. Il y a un problème bien complexe de formations éducations thérapeutique dans les hépatites et on espère pouvoir le mettre en place en 2013. Pour le moment, on essaye de trouver de l'argent, parce qu'on a beau avoir un numéro d'agrément, il y a quand même des frais pour les infirmières, ne serait-ce que les déplacements, donc, nous sommes en train de réfléchir à tout cela, mais nous serons à même de proposer peut-être une première validation par trois fois trois jours de formation.

Dans les éléments d'analyse, la coordination assurée par un médecin, un autre professionnel de santé ou par un représentant mandaté par une association, si possible, un binôme médecin coordonnateur, infirmière référente d'éducation thérapeutique, les deux ayant suivi une formation de 40 heures de type DU ou plus en ETP, attestation et programme de formation suivie. Pour ceux ayant une expérience importante en matière d'animation et de coordination de programme d'ETP, fournir une attestation sur l'honneur en annexe de la demande. L'équipe, en plus des coordinateurs, doit faire appel à des professionnels de santé et/ou représentants associatifs d'associations agréées telles que SOS Hépatites, AIDES ou ASUD de différentes fonctions comme par exemple des infirmières, des diététiciens, psychologues, si possible issus de différentes spécialités : psychiatrie, addictologie, hépato-gastroentérologie, diabétologie, dermatologique... Pour les personnels intervenant dans le programme : il faut fournir en annexe pour chaque membre de l'équipe les mêmes informations que celles fournies pour le coordinateur, ainsi que pour les membres de l'équipe ayant des compétences en ETP, la photocopie du ou des documents attestant. Il y a l'extrait des textes, il est recommandé que les formations permettant l'acquisition des compétences requises pour dispenser l'ETP du patient s'appuient sur les contenus et objectifs pédagogiques définis par l'OMS dans ses recommandations : éducation thérapeutique du patient, programme de formation continue pour les professionnels de soin dans le domaine de la prévention des maladies chroniques, recommandations et groupes de travail de l'OMS.

Quinze compétences sont définies par les recommandations de l'OMS pour permettre la conduite des séances ou temps d'éducation thérapeutique individuellement en équipes pluridisciplinaires. Ceux qui ont fait des formations avant, c'était la base de nos formations, compétences relationnelles, compétences pédagogiques et d'animation, compétences méthodologiques et organisationnelles, et compétences biomédicales et de soin. Comme je dis souvent, pour l'éducation thérapeutique du patient, 90 % d'un programme, quelle que soit la pathologie chronique, c'est la même chose. Après, il y a peut-être 10 % qui restent qui sont spécifique par rapport aux traitements, à l'accompagnement par rapport à la pathologie, à la particularité du traitement. Mais il y a la même démarche de diagnostic, les compétences requises, etc., ce domaine psychosocial qui est abordé où on n'est plus seulement sur le soin, mais sur l'environnement total du patient avec la fameuse étoile à cinq branches où on a cinq santés selon la définition de l'OMS. On retrouve cela dans tous les programmes.

Là, on a la circulaire du 8 octobre 2010 relative aux condi-

tions d'autorisations du programme d'ETP. Le dossier de demandes mentionnera le plan de formation des intervenants du programme pour les quatre années à venir. C'est pour cela aussi qu'il faut que l'on se dépêche d'être à la base de cela, de trouver des professionnels, de trouver des personnes qualifiées pour organiser ces formations, parce que ce n'est pas l'état qui va les organiser. Si nous, nous ne nous y mettons pas avec les soignants, il n'y aura rien de fait.

De la salle : Là, a priori, il y a quand même un élément qui est qu'il faut soit avoir déjà un diplôme d'éducation thérapeutique (un DU), soit avoir une formation ou une expérience professionnelle. Mais y a-t-il des passerelles possibles concernant d'autres phases... ?

Michel BONJOUR : Il n'y a pas de validation formelle, comme il peut y avoir la validation des acquis en fac. En fait, la validation se fait à l'appréciation des gens de l'ARS qui ont étudié votre dossier qui vont vous dire si cela marche ou pas. Donc, il y a intérêt à un peu se rapprocher des gens et à les connaître. On m'a demandé de participer à un groupe, sur des appels à projet, par exemple, il y a des gens qui sont permanents et ils font appel des fois à des gens qui ont des connaissances particulières, dont des représentants d'usagers. Je suis allé dans la création de 5 places d'ACT la semaine dernière à l'ARS, on m'a dit qu'il fallait que je vienne, un projet était présenté par la Croix rouge qui était infecte, informe, il n'y avait même pas de représentation de patients dedans, ni rien, et puis, il y avait une association qui fait déjà des choses. C'est là où il faut vraiment rapprocher un maximum de gens pour pouvoir être cohérents si on a tous ces outils-là, s'il y a des gens qui font de l'éducation thérapeutique, même en ramant dans un service depuis des années, il faut que l'on puisse faire reconnaître cela. Mais après, ce sera de l'application. Cela ne se passe vraiment comme quand on veut retourner en fac, faire de la formation continue, où on fait valider ses acquis, cela n'existe pas.

De la salle : Oui, mais cela ne suffit pas. Il faut vraiment que vous ayez au moins validé 40 heures de formation à l'éducation thérapeutique. Cela peut barrer des gens qui n'ont pas de formation en éducation thérapeutique. Effectivement, depuis 1995 où je m'étais mis en place sur un poste d'éducation thérapeutique pour les patients atteints d'hépatite C, je ne suis pas allée faire un DU en éducation thérapeutique. C'est vrai que j'ai participé à d'autres choses, coopération médecins infirmières, mais après, il y a une reconnaissance quand même de compétences sans acquis. Il ne



faut pas se bloquer en se disant qu'on n'a jamais fait cela... Je pense qu'il faut faire valider cela, parce que nous avons déposé des dossiers pour l'ARS en éducation thérapeutique par rapport au protocole au niveau national, mais c'était plus par rapport à de l'expérience et des compétences acquises. C'est pour cela, il ne faut peut-être pas non plus se bloquer en se disant qu'on n'a pas 40 heures d'ETP donc, on ne pourra pas monter ce dossier. Il ne faut pas se décourager. C'est vrai que cela nécessite beaucoup de temps, d'écriture, mais cela vaut le coup quand même et je pense qu'il ne faut pas se bloquer, parce qu'on n'a pas ces compétences-là.

Légalement, si nous sommes dans une équipe où il y a des personnes qui ont le DU d'ETP et que nous travaillons avec elle, etc., dans cette phase de transition, je crois qu'il faut montrer à quel point l'acquis des compétences peut servir pour être dans ce projet d'ETP. Et je crois qu'actuellement, il ne faut pas hésiter à faire cela.

Michel BONJOUR : Absolument. Donc, les éléments d'analyse mentionnés dans ce guide d'aide à l'évaluation : multiprofessionnalité des intervenants, programme mis en œuvre par au moins deux professionnels de santé de profession différente, si le programme n'est pas coordonné par un médecin, l'équipe qui met en œuvre le programme doit en comprendre un. Outre les professionnels de santé, il peut s'agir de patients et/ou d'autres professionnels, travailleur social, éducateur en activité physique adapté.

Compétences ou expériences requises pour dispenser l'ETP, compétences justifiées pour au moins un intervenant, compétences relationnelles, pédagogiques et d'animation biomédicale et de soins. Compétences attestées par une formation d'une durée minimale de 40 heures ou une expérience professionnelle d'au moins deux ans dans un programme d'ETP.

Implication ou participation des professionnels et des patients concernés dans l'élaboration du programme, cela aussi est important.

La note que nous avons faite sur les intervenants, le groupe de travail : avoir une équipe d'animation constituée d'un minimum de deux personnes de fonction, métier différents et dont l'un a au moins suivi une formation d'initiation à l'ETP d'un minimum de 40 heures, attestation et programme de la formation suivie à fournir ou bien, une personne doit disposer d'une expérience d'animation des programmes d'ETP d'au moins deux ans, et cela nécessite une attestation sur l'honneur. Il faut également une liste des formations en région du type

diplôme universitaire ou master 1 et 2 portant sur l'ETP disponible dans la rubrique formation de l'espace thématique éducation du patient du site de l'INPES (vous avez les coordonnées). D'ailleurs, il y a une boîte à outils sur l'ETP qui est quelque chose d'assez fabuleux où il y a beaucoup de choses et il ne faut pas hésiter à aller chercher ces choses-là. Quelques organismes proposent également des formations thématiques sur l'ETP d'au moins 40 heures : l'association SOS Hépatites (nous sommes en train de mettre sur pied cette chose-là), l'IPCEM ou encore l'association française pour le développement de l'éducation thérapeutique, l'AFDET, la société Edusanté ou encore Em-Patient. Les formations d'initiation à l'ETP les plus intéressantes sont celles qui privilégient des mises en situation d'entretien individuel d'éducation plus adaptées à l'ETP des patients atteints d'hépatite C. Elles doivent proposer une appropriation des techniques d'entretien de type écoute active et différentes étapes du parcours éducatif, diagnostic éducatif, négociation d'objectif personnalisé, programmation de plusieurs séances d'éducation, évaluation de la progression du patient. L'équipe d'animation peut être large, faire appel à des professionnels de santé de différentes fonctions et spécialités issus de la prise en charge pluridisciplinaire et du réseau de soins plus ou moins formalisé, notamment les professionnels de soins ambulatoire ainsi qu'à des représentants d'associations agréées de patients, ASUD, SOS Hépatites, AIDES, etc. Il faut joindre en index une description de chaque membre de l'équipe d'éducation thérapeutique. Un référentiel de compétences des intervenants en ETP est en cours d'élaboration par l'INPES.

L'équipe comporte-t-elle un ou plusieurs patients intervenant dans la mise en œuvre du programme ? La structure accueillant le programme concerne des questions administratives. Si le programme concerne plusieurs régions, fournir en annexe pour chaque région l'ensemble des informations.

Nous avons fait une rubrique « vos pistes de réflexion », pour aider à réaliser un état des lieux des actions à envisager pour consolider votre projet d'ETP. Nous aimerions mettre cela à votre épreuve avec la fiche d'évaluation d'après. Votre structure dispose-t-elle d'au moins deux professionnels de santé différents ? Je crois que ce que nous avons essayé de faire, c'est de vous amener à réfléchir à si vous avez tout à votre disposition pour mettre en œuvre le programme. « Votre structure dispose-t-elle d'un médecin volontaire ? En cas de réponse négative, un autre professionnel de santé accepte-t-il ? En cas de réponse positive, un des deux professionnels de santé mettant en œuvre le programme est-il un médecin ? Un représentant

associatif prend-il part à ce programme ? Une collaboration des associations de patients est-elle envisageable ? Si oui, de quelle nature ? Par exemple, animation de séance d'ETP en tant qu'éducateur thérapeutique, patients, experts formés à l'ETP. Animation de séances d'accompagnement, complémentarité avec le programme, participation à la conception ou à l'évaluation du programme, parce qu'il est vrai que même si nous n'intervenons pas directement en tant qu'association sur un programme qui se constitue quelque part, on peut être intéressés. L'avis des patients qui connaissent bien la pathologie (des militants SOS Hépatites entre autres), peut être vraiment bénéfique pour la construction de ce programme donc, il faut y aller. Une personne au moins de l'équipe qui met en œuvre le programme dispose-t-elle d'une formation à l'ETP d'au moins 40 heures ou d'une expérience ? Les personnes qui vont animer les séances disposent-elles de temps dédié pour cela ? Les personnes qui vont animer ces séances ont-elles besoin d'une formation ? Le cas échéant, comment répondre à ce besoin ? Plan de formation, financement, etc. ». Cela permet déjà de se situer, de voir de quoi nous avons besoin en ce moment.

Après, nous avons un document concernant la composition de l'équipe : quels sont les atouts, les points forts de votre structure ? Ce sont des éléments à développer. J'ai été relecteur des premiers programmes qui avaient été déposés à l'HAS sur les hépatites spécialement, il n'y en a pas eu beaucoup au début. Ils les retoquaient sur des éléments, parce que ce n'était qu'administratif, mais il n'y avait pas vraiment d'explication du but de ce que nous voulions faire. Il est important de développer des choses comme cela. Quels sont les points faibles à améliorer ? Quelles sont les actions à envisager à court terme, à moyen terme et à long terme ?

De la salle : Je voudrais revenir sur la formation, parce que je pense qu'il est essentiel que tous les professionnels de santé parlent la même chose, que nous ayons un langage commun, parce que nous sommes des professionnels issus de champs diffé-

"Les formations d'initiation à l'ETP les plus intéressantes sont celles qui privilégient des mises en situation d'entretien individuel des patients atteints d'hépatite C."

rents, que ce soit la diététicienne, le médecin, l'infirmière... Et cela, est vraiment important, parce que nous n'avons pas la même posture. Notre posture en tant qu'infirmières n'est plus la même. Nous sommes éducateurs et du coup, il est vrai que cette posture à prendre est vraiment importante, comme le malade expert va lui aussi avoir une posture différente. C'est pour cela que c'est vraiment important et que cette formation en éducation thérapeutique est là pour permettre d'avoir une acquisition de compétences et qu'elles soient les mêmes, que nous soyons tous sur un pied d'égalité, quel que soit le membre de l'équipe.

Michel BONJOUR : Après, nous mettons à l'épreuve le nom du programme, les modalités d'élaboration : a-t-il été co-construit avec une association ? Cette association participe-t-elle au déroulement du programme ? Pour les programmes dont le coordonnateur est membre d'une association de patients agréés, le programme a-t-il été co-construit avec une équipe médicale ? Cette équipe médicale participera-t-elle au déroulement du programme ? Quels sont les objectifs du programme et la population concernée ? À quels problèmes de santé ce programme s'adresse-t-il ? Au moins à une priorité régionale. Si possible dire quelle est l'estimation du nombre de bénéficiaires potentiels dans le programme. Le programme est-il couplé avec une action d'accompagnement ? Joindre en annexe une description du programme en deux pages maximum en veillant à ce que l'ensemble des éléments de l'encadré et le programme du cahier des charges y figurent. Les extraits de textes d'application concernent (sauf exception en répondant à un besoin particulier explicite) une ou plusieurs des 30 infections de longue durée exonérant du ticket modérateur (nous sommes dans l'ALD6 sur les hépatites ainsi que l'asthme, les maladies rares ou plusieurs problèmes de santé considérés comme prioritaires au niveau régional). Le programme s'appuie sur des données disponibles relatives et son efficacité potentielle. Ces données sont fournies. À un moment donné, j'avais eu deux personnes qui étaient venues dans une formation il y a quelques années, qui étaient d'un hôpital général où il y avait un programme d'éducation un peu transversal qui était assez magnifique, et les filles dans un service de médecine avaient mis en place un programme, et elles faisaient de la cardiologie, du diabète et de l'hépatite. Elles n'avaient pas une grosse file active d'hépatites donc, elles faisaient les trois pathologies et c'était assez admirable donc, c'est possible. C'est sûr que si nous sommes dans un service

d'un CHU d'hépatologie, nous n'allons avoir que de l'hépatite, mais il y a cette possibilité de s'adresser à plusieurs choses.

Les objectifs du programme sont définis de même que les critères de jugement et de son efficacité : critères cliniques y compris qualité de vie, autonomie, critères psychosociaux, recours aux systèmes de soins ou biologiques. La population cible est définie notamment en termes d'âge, de gravité de la maladie et le cas échéant de genres, de critères de vulnérabilité, de particularités géographiques. Le programme décrit une procédure permettant de définir pour chaque patient des objectifs éducatifs partagés et un programme d'éducation thérapeutique personnalisé. Il existe un dossier d'éducation thérapeutique sur support papier ou informatique. Les modalités du programme sont décrites. Le cas échéant, les outils pédagogiques sont décrits. Le programme décrit une procédure permettant l'évaluation de l'atteinte des objectifs fixés en commun avec le patient. Cette évaluation donne lieu à une synthèse écrite dans le dossier. Les sources prévisionnelles de financement sont précisées.

Les éléments d'analyse mentionnés dans le dossier d'aide à l'évaluation (c'est très important) : situation clinique couverte, quels besoins en lien avec les ALD, la description épidémiologie, liens avec les besoins et l'offre au niveau régional. C'est bien de voir son ARS pour avoir les chiffres de sa population, l'incidence, taux de prévalence, le nombre de malades suivis, etc. Le patient et les proches concernés par le programme d'ETP, profil des patients, critères d'inclusion... Le programme s'adresse-t-il aux proches ? Si oui, comment ? Cela aussi est important. Acquisition ou maintien de quelles compétences de sécurité ? De quelles compétences d'adaptation ? Quels critères de jugement d'efficacité ? Si vous connaissez le plan Alzheimer, il y a des choses très intéressantes là-dessus. Par exemple, une personne qui accompagne un malade d'Alzheimer bénéficie d'une évaluation. Il y a vraiment des tas de choses qui sont possibles de faire et quand on sait l'importance que peut avoir l'accompagnant, un malade en traitement, surtout quand il a des difficultés d'ordre psychologique et ainsi de suite, je crois qu'il faut vraiment renforcer cela, il faut vraiment que l'on s'y intéresse.

Les modes d'entrée dans le programme : proposition par un professionnel de santé, accès direct, préciser la place du médecin traitant. Il y a des gens par exemple qui ont un problème d'éducation thérapeutique que pour les malades qui rentrent en traitement. Pour d'autres, je trouve que c'est beaucoup plus juste, cela commence à l'annonce du

diagnostic. La personne qui est dépistée, c'est celui-là qui devrait en priorité venir voir l'infirmière ou l'éducateur thérapeutique. Quel format ? Suivi régulier, approfondi, nombre de séances, durée, fréquence, rythme, séances collectives ou individuelles.

Étapes de la démarche éducative, organisation des séances... Il s'agit sur la description du programme de la partie du dossier la plus délicate car elle doit décrire la population cible, les objectifs et les moyens mis en place dans la gestion du projet. La population potentiellement concernée par un programme d'ETP : a priori, tout patient Hépatite C aurait besoin d'ETP, en particulier ceux démarrant un traitement antiviral, mais je pense que l'on peut aller beaucoup plus loin. Ce programme d'ETP peut s'adresser à un profil de patients donnés, patients ayant échappé à un premier traitement, patients n'ayant pas de domicile personnel... Cela dépend aussi de la nature même. C'est sûr que s'il y a un programme d'ETP, dans un gros CSAPA, par exemple où il y a deux ou trois infirmières, on va s'adresser à une population bien particulière qu'est l'usager de produits psychotroques, etc. Après, cela peut varier.

Le programme d'ETP peut éventuellement s'adresser pour partie aux proches du patient. Je pense que c'est important, même si ce n'est pas mentionné dans l'article 84. L'hépatite C représente la sixième pathologie faisant partie du dispositif. Il peut être utile de décrire votre file active de patients hépatite C, si possible de mettre en regard avec l'épidémiologie de votre secteur ou région. C'est là qu'il faut s'adresser aux ORS, car ils ont des chiffres. Les données disponibles relatives à l'efficacité potentielle du programme : faire figurer vos éventuelles données si le programme d'ETP existe déjà, reprendre en résumé les données issues de la littérature... On met tout cela en annexe.

Exemples d'objectifs généraux : accompagner le patient éventuellement en impliquant sont entourage pour une meilleure autonomie, une meilleure observance, une meilleure qualité de vie, renforcer, optimiser

"Il est essentiel que tous les professionnels de santé parlent de la même chose, que nous ayons un langage commun"

le suivi avant, pendant, après le traitement, facilité l'interaction avec le médecin traitant et les autres intervenants.

Exemples d'objectifs opérationnels : assurer un programme éducatif personnalisé à l'aide de rencontres éducatives, accompagné éventuellement de suivi téléphonique. Les séances individuelles seront préférées, ce qui est un atout pour le suivi éducatif, aussi en raison du confort des patients qui préfèrent souvent la confidentialité et la discrétion face à une pathologie encore vécue de façon discriminante. Des séances collectives peuvent être organisées pour la diététique, la manipulation du dispositif d'injection...

Je me souviens d'avoir vu cela à Lille où il y avait une dizaine de patients qui piquaient des patates pour apprendre l'utilisation au début du stylo, c'était assez génial. Il y avait une bonne ambiance et nous avons piqué pas mal de patates. Tout programme d'ETP doit renforcer ou faciliter l'acquisition de compétences pour le patient dites d'auto soin : connaître les risques liés à l'évolution de la maladie en lien avec les comorbidités de l'hépatite, alcool, surpoids, être alerté et connaître les moyens de soulager les principaux effets indésirables des traitements, apprendre à réaliser son injection, faire appel à un professionnel de santé pour le faire, gérer ses prises quotidiennes de comprimés ou de gélules, identifier et mettre en œuvre les mesures de prévention adaptées aux réalités de chaque personne ou identifier et savoir limiter les risques de transmission, surveiller son poids, avoir une alimentation suffisante, équilibrée. Tout programme doit renforcer ou faciliter l'acquisition de compétences pour le patient dites d'adaptation relationnelle. Quelques exemples dans ce module d'adaptation relationnelle : identifier dans son entourage au moins une personne ressource, essayer de préserver ou de maintenir l'insertion professionnelle, être capable d'appeler un référent médical à bon escient (en cas de problèmes, qui dois-je appeler ?), apprendre à diminuer le stress engendré par la maladie et le traitement.

Et les procédures permettant d'individualiser le programme : réaliser un diagnostic ou bilan éducatif à l'entrée dans le programme, respecter les quatre étapes décrites dans les recommandations HAS/INPES, diagnostic éducatif, proposition d'une intervention éducative personnalisée, réalisation des séances, suivi, évaluation et si besoin, reprise de l'éducation bien entendu.

Il est possible d'instaurer un suivi téléphonique entre les séances d'éducation, en particulier si le patient est isolé. Cela marche bien. C'est très important si quelqu'un ne se sent pas bien à un moment donné et qu'elle ne peut pas voir le patient directement.

De la salle : Et la personne qui va faire l'éducation thérapeutique, qui aura ce poste-là, est vraiment aussi la personne ressource du côté médical qui va faire le lien entre les divers professionnels de santé, que ce soit au niveau des médecins spécialistes s'il y a des effets secondaires comme cutanés ou des choses comme cela... Le patient ne va pas trouver du jour au lendemain un dermatologue qui va pouvoir s'occuper de lui, surtout quand on est dans des régions où il n'y a pas de gros centres, il faut faire appel aux différents professionnels et souvent, c'est un peu compliqué. C'est vrai que nous, en tant que professionnels de santé, on est quand même là pour aider la personne pour qu'elle puisse continuer son traitement sans avoir tous ces aléas qui ne sont pas faciles...

Michel BONJOUR : Quand il y a une infirmière ou quelqu'un d'autre dédiée à cela, j'ai l'expérience d'une dame qui m'appelait tous les mois, parce qu'elle voulait que je lui explique ses résultats de labo... Elle m'expliquait qu'elle n'avait pas réussi à joindre le médecin et dans le service, on l'avait un peu envoyé balader. Donc, je l'ai envoyé voir la fille qui fait de l'éducation à Belfort. Deux heures après, elle était chez le médecin qui lui

faisait une prescription d'EPO.

Il est possible de rencontrer les proches qui peuvent également jouer un rôle pour le soutien du patient dans son quotidien : observance, gestion des effets indésirables pour les patients en traitement qui peuvent aussi alerter l'équipe médicale en cas de survenue de difficultés. Privilégier les séances éducatives qui permettent de développer un programme d'intervention au plus proche des besoins et difficultés spécifiques. Il est souvent difficile d'envisager des séances collectives qui nécessitent des profils de patients homogènes, ayant les mêmes besoins éducatifs en raison en partie des parcours de soin qui sont très diversifiés. En cas de séance d'éducation collective, prévoir un binôme d'animateurs ayant des profils ou professions différentes par exemple, un représentant associatif et une infirmière. Entre les séances d'éducation, il faut décrire la mise en place d'un éventuel sujet individuel par téléphone, planification, durée, objet ou l'existence de répondants téléphoniques où le patient peut vous laisser des demandes de rappels.

Le déroulement et le contenu des séances : si possible disposer d'un lieu dédié, je crois que c'est très important, primordial. Sinon, les malades ne reviennent plus. Différents parcours éducatifs peuvent être envisagés selon qu'ils s'adressent ou non à des patients ayant besoin d'un traitement antiviral. Pour les patients ayant besoin d'un traitement, il est possible de séquencer un parcours éducatif de la façon suivante : avant la consultation de prescription du traitement, il faut réaliser au moins une consultation d'éducation comprenant le diagnostic. Cette première consultation éducative peut être suivie ou non de séances d'éducation selon les besoins, les possibilités d'équipes d'éducation et du patient.

Pour vérifier les connaissances, la motivation du patient, apporter des explications complémentaires à celles données par le prescripteur, préparer le patient aux contraintes de prises, par exemple, choix du jour d'injection, répéter les gestes... Il est vrai que les gens qui n'ont pas l'habitude sur un premier traitement peuvent décider de se piquer le vendredi pour être tranquilles, mais on peut leur conseiller de se piquer le dimanche soir pour profiter par exemple de leurs enfants pendant le week-end. Toutes ces choses-là sont à négocier, à discuter avec le malade. Il faut lui expliquer des choses comme par exemple ne pas commencer un traitement aux vacances de Noël quand on a des enfants. Les gens ne sont pas nécessairement au courant dès le départ et le rôle de l'éducateur va être de dépister cela et de s'organiser avec la personne, et de vérifier qu'elle a bien compris la chose.

"Tout programme d'ETP doit renforcer ou faciliter l'acquisition de compétences pour le patient dites d'auto-soin"



De la salle : C'est aussi de pouvoir démarrer le traitement dans les conditions les plus favorables donc, c'est vrai que s'il y a une situation sociale difficile, il y a peut-être un bilan social à faire avant et essayer d'équilibrer des aides, etc.

Michel BONJOUR : Le problème de cette pathologie, c'est que l'on n'est pas dans l'urgence. Quand on est dans l'urgence, on ne peut plus bénéficier du traitement, on est contre indiqués. Donc, il faut vraiment qu'avec la personne, par rapport à ses besoins, à la façon dont il vit, pouvoir lui permettre d'être vraiment acteur en l'aidant à s'organiser. Ce n'est pas à vous de lui trouver des solutions, mais lui apprendre comment lui, va trouver ses solutions. Il est sûr qu'il ne faut pas mettre en traitement une personne qui est à la rue. Nous allons déjà lui expliquer comment il pourrait faire, l'aiguiller pour trouver une place en LJT par exemple, il y a beaucoup de solutions, et c'est avec le patient qu'il faut les trouver. Ensuite, il pourra commencer le traitement.

De la salle : Je trouve que déjà, en disant que ce n'est pas un traitement qui est fait dans l'urgence, il est capable de comprendre qu'il peut se préparer...

Michel BONJOUR : C'est cela, mais il faut le motiver à ce qu'il prépare la situation lui-même.

De la salle : Il y a des gens qui pensent que c'est urgent, qu'il faut que ce soit fait très vite. Je pense que c'est à nous de leur dire qu'il faut prendre son temps pour le commencer et que si on ne prend pas son temps, si on commence un nouveau travail, cela ne va pas aller...

Michel BONJOUR : Voilà. L'exemple typique, c'est le patient qui est en contrat à durée déterminée et qui dit qu'il va commencer le traitement à la fin du mois, après être passé en contrat à durée indéterminée. Je lui explique qu'il ne faut pas faire cela, parce que s'il se met en arrêt de travail, l'employeur trouvera n'importe quelle justification pour le licencier. Il faut préparer le patient aux contraintes des prises, à la gestion de certains effets indésirables immédiats, par exemple le syndrome pseudo grippal. Il y a beaucoup de patients à qui les médecins ont dit qu'ils pouvaient prendre 3 comprimés de paracétamol espacés de 4 heures, mais le patient, en lisant la notice, va voir qu'il ne faut pas en prendre en cas de maladie grave du foie et il ne le prendra pas. Il faut saisir qu'il ait compris cela. Là, il y a tous les documents des associations qui sont indispensables. Identifier les personnes ressources que le patient pourra solliciter pendant le traitement, par exemple dans le cas d'une jeune maman avec des petits enfants, il faut qu'elle ait quelqu'un qu'elle pourrait appeler en urgence, une voisine, la grand-mère, la sœur au cas où elle ait une poussée de fièvre par exemple. Tout cela doit être préparé et c'est vraiment l'objet de la chose : identifier les personnes ressources, échanger sur les projets du patient pendant son traitement, par exemple, maintenir son activité professionnelle, rencontrer l'entourage, faciliter l'appropriation des différents enjeux du traitement par le patient et son entourage. Pendant le traitement, le nombre de séances sera adapté en fonction des objectifs que l'on a définis avec lui. Les venues du patient à l'hôpital se feront plus fréquentes en début de traitement pour donner des conseils sur les effets secondaires éventuels, accompagner l'observance, aborder avec le patient le vécu de sa maladie et de sa gestion, rencontrer l'entourage, réfléchir à des solutions pratiques pour soulager certaines difficultés. Il y a des patients pour qui, à l'issue du diagnostic, on voit tout de suite qu'il ne faut pas qu'ils se piquent eux-mêmes. Ils avaient droit à une



infirmière et je préférerais qu'une infirmière vienne chez eux, parce qu'on ne sait pas comment cela va se passer.

De la salle : Oui. Même un patient qui est motivé en début de traitement pour se piquer, on lui explique bien qu'il peut revenir sur cette décision et qu'il peut à la fois se piquer, mais aussi faire appel à un professionnel quand il en a besoin ou inversement, ne pas vouloir se piquer, mais apprendre quand même à se piquer pour ne pas se bloquer chez lui, parce que c'est contraignant. L'infirmière ne va pas venir forcément tout le temps à la même heure... Donc, c'est vraiment quelque chose qui est une souplesse pour que cela ne devienne pas une contrainte. C'est vraiment quelque chose qui est essentiel.

De la salle : Et je rajouterais par rapport à l'injection, actuellement, nous avons beaucoup de patients qui sont anciens usagers de drogue intraveineuse et les remettre en situation de faire une injection, c'est important d'en parler et de savoir si cela ne va pas les remettre dans la gestuelle... Lors de la première consultation, je pense que si le patient a un lien relationnel de confiance, nous allons pouvoir aborder facilement le sujet. Je crois qu'il ne faut pas hésiter, parce qu'il n'attend que cela.

Michel BONJOUR : Il y a une autre dimension d'infirmières libérales pour certains malades, c'est qu'elle a un retour sur ce qu'il se passe. Il y en a qui se rendent compte qu'il n'y a rien à manger dans le frigo des patients, donc elles voient qu'il y a un problème, elles peuvent discuter avec le patient et faire un retour avec l'équipe médicale.

Après le traitement, il faut envisager au moins une consultation d'ETP ou plus si besoin. Cette période d'après traitement est très importante, parce qu'il y a une grande déroute. Beaucoup de malades nous l'ont dit. Ils sont vraiment dans le doute : est-ce que dans six mois ils seront réellement guéris ? C'est une période à ne pas manquer. L'après-traitement est le moment où le patient risque de craquer. L'idée est de réaliser un bilan des besoins du patient quelques semaines après la fin du traitement, évaluer les éventuels effets indésirables persistants, en particulier la fatigue et la dépression, parce que si tous les effets indésirables disparaissent, cela met pour certains un peu de temps. Il faut renforcer les comportements de prévention vis-à-vis d'une possible sur ou recontamination. Il faut expliquer, pour les toxicomanes par exemple que ce n'est pas parce qu'ils sont guéris qu'ils ne



peuvent pas à nouveau tomber malades. Ils peuvent même attraper un autre génotype. Il faut également faciliter la réinsertion sociale, accompagner la gestion du stress durant la période d'incertitude du résultat final du traitement, guérison confirmée 6 mois après. Il faut savoir que pour pas mal de gens, faire un traitement, c'est prendre sa santé en main. Cela a une dimension que l'on retrouve dans la justification de l'éducation thérapeutique : rentrer dans le soin, c'est s'intéresser à sa santé et c'est aller beaucoup plus loin que le simple fait de traiter son hépatite.

Les outils pédagogiques qui favorisent l'interaction éducative : le passeport santé hépatite C, le portfolio, les brochures éditées par les associations. D'autres outils permettent d'explorer des représentations de type photo langages, logiciels, vidéos, propres supports. Le dossier éducatif patient, j'utilise dans des formations la première proposition de dossier que nous avons faite en disant aux gens que c'est à eux de s'en emparer, de l'améliorer par rapport à la façon et des conditions dans lesquelles ils travaillent. Le dossier éducatif patient est un dossier commun rempli à chaque séance. Il comprend le recueil du bilan éducatif partagé, le diagnostic éducatif, le suivi des objectifs du patient à fixer à chaque séance, un rappel des données administratives, médicales, sociales. Des outils de liaison sont à prévoir avec le dossier médical du patient et d'autre part avec le médecin traitant et tout autre professionnel de santé identifié par le patient.

Lien éventuel avec d'autres programmes d'accompagnement : le programme d'ETP se réalise en lien avec d'éventuels groupes de parole de patients qu'il est possible de mentionner, autres ac-

tivités d'accueil et de soutien de patients animés par des associations, structures de soins. Par exemple, à Saint-Dizier, les infirmières d'éducation organisaient avec la diététicienne des séances collectives le samedi matin de diététique appropriées particulièrement à l'hépatite et au diabète. C'est un outil que l'on peut utiliser quand on monte son programme. Ce document est vraiment une aide à préparer son programme. Il y a par exemple des fiches de liaison avec l'infirmière libérale, avec le médecin...

De la salle : Nous, nous avons créé une fiche de liaison avec l'infirmière libérale. Quand le patient fait appel à une infirmière, on lui fait parvenir via le patient une fiche de liaison et à l'issue de chaque rendez-vous avec le patient, on envoie un petit courrier au médecin spécialiste et au médecin généraliste pour faire le bilan de la séance et évoquer éventuellement les questions, les problèmes qui se sont posés... Cette fiche se fait systématiquement. Cela fait vraiment partie des choses systématiques dans notre dossier. C'est quand même contraignant, parce que quand on a cinq, six patients dans la journée, il est vrai qu'après, il y a toute cette partie administrative d'écriture, parce qu'on fait une feuille de suivi à chaque séance où on va voir si par rapport aux objectifs fixés lors de la séance précédente, les objectifs ont été atteints, s'il y a de nouveaux objectifs qui ont été fixés... Après, derrière, il y a effectivement toute cette partie de communication et de retranscription au médecin généraliste et au médecin spécialiste, mais c'est vrai aussi que c'est essentiel, parce que le patient est au centre de la prise en charge et qu'il est important que tout le monde soit informé.

Michel BONJOUR : Donc, il y a aussi la possibilité d'utiliser une fiche de liaison différente du courrier médical vers d'autres acteurs de la prise en charge des comorbidités, un réseau VIH pour les cas infectés, réseau d'addiction, psychiatre, nutrition, pharmacien, etc. À la fin du programme d'éducation un récapitulatif du nombre de séances éducatives et téléphoniques et de compétences évaluées renforcées avec le patient est envoyé au médecin traitant et autres professionnels de santé. Si le patient fait appel à une infirmière libérale pour la réalisation d'injections hebdomadaires, il est utile de lui envoyer des éléments d'information également surtout que des fois, il peut arriver qu'une infirmière appelle en disant qu'elle doit aller piquer un patient, mais elle n'a jamais fait ce type d'injection donc, elle veut des conseils. Dans ce cas-là, je lui ai envoyé de la documentation.

De la salle : D'autant plus que dans le traitement, il y a quand même le stylo Viraféron® qui est d'une utilisation particulière et effectivement, les professionnels libéraux n'ont pas l'habitude de s'en servir, parce qu'ils sont habitués à se servir du stylo d'insuline qui n'est pas du tout le même. Du coup, forcément, il y a des couacs et le patient, dans ces cas-là prend peur, cela lui rajoute du stress. Il nous appelle en ne sachant pas s'il a eu l'injection ou pas, parce que cela s'est mal passé... Dans la fiche de liaison, quand il faut utiliser le stylo, je joins une notice avec des explications complémentaires.

De la salle : Je sais que nous utilisons beaucoup le téléphone par rapport aux infirmières qui vont prendre en charge... C'est un petit peu différent au niveau de la prise en charge, parce que c'est moi qui fais la première injection et après, si c'est une infirmière libérale qui prend le relais, je l'appelle pour lui expliquer comment utiliser le stylo. Quelquefois même, il y en a qui font la démarche de passer me voir pour que je leur explique la manipulation.

Michel BONJOUR : Nous pouvons aussi leur demander des stylos factices. Éthique, confidentialité, déontologie : il faut joindre en annexe une copie des documents d'information et de consentement du patient lors de son entrée dans le programme. Décrire succinctement selon quelles modalités la confidentialité des données (y compris informatisées concernant le patient), est assurée et selon quelles modalités son consentement pour entrer dans le programme et son consentement pour la transmission des données le concernant seront recueillis. Le cas échéant, l'exploitation des données donnera-t-elle lieu à une demande d'autorisation auprès de la CNIL ? Joindre en annexe une copie de la charte d'engagement de confidentialité que devront signer les intervenants, une copie de la charte de déontologie qui sera conclue entre les intervenants.

"Rentrer dans le soin, c'est s'intéresser à sa santé et c'est aller beaucoup plus loin que le simple fait de traiter son hépatite"

Là, il y a les extraits des textes, la procédure d'information du patient concernant le programme est décrite. Le consentement du patient est recueilli lors de son entrée dans le programme.

Le patient est informé de la possibilité de sortir du programme à tout moment sans préjudice d'aucune nature. Les procédures permettant de garantir au patient participant au programme que les informations transmises à ses interlocuteurs ne seront pas partagées sans son accord avec d'autres interlocuteurs, y compris au sein du programme et/ou de l'équipe soignante sont décrites.

Les modalités pour le recueil du consentement éclairé sont décrites. La procédure pour le recueil de l'accord, pour le partage de l'information au sein du programme, au sein du parcours, tout est décrit. Le cas échéant, l'autorisation écrite de la CNIL en cas d'exploitation de données à caractère personnel est fournie. La charte d'engagement de confidentialité signée par tous les intervenants est fournie. Au minimum, il faut fournir les principaux éléments : la charte de déontologie où les droits et devoirs entre les intervenants sont décrits. Il faut créer une lettre d'information et consentement éclairée précisant le respect de la confidentialité et les modalités de réalisations du programme, le retour effectué auprès du médecin traité. Cela est abordé la première fois que l'éducateur reçoit le patient, il est très clair d'expliquer qui nous sommes, ce que nous faisons, ce que nous voulons faire avec lui et de lui demander s'il est d'accord. Après, nous mettons cela en place, mais il faut déjà que cela soit clair.

De la salle : Ce qu'il y a de sûr, c'est que l'éducation thérapeutique, c'est le patient qui la décide. Nous n'intégrons pas un patient dans un programme d'éducation thérapeutique s'il n'est pas volontaire. Cela doit avant tout venir de sa démarche propre. Après, derrière, c'est à nous d'encadrer les choses correctement, mais c'est sur la volonté première du patient.

Michel BONJOUR : Nous lui demandons de lister les professionnels de santé qu'il souhaite tenir informés de son parcours dans le programme d'éducation en plus du médecin traitant.

Une évaluation annuelle de l'activité globale et du déroulement du programme est prévue. Une évaluation quadriennale du programme est prévue en termes d'activité, de processus et de résultat sur des critères de jugements définis a priori. Ces rapports sont accessibles aux bénéficiaires du programme. Les éléments d'analyse

mentionnés dans le guide d'aide à l'évaluation d'une demande d'autorisation. L'organisation prévisionnelle d'une autoévaluation annuelle d'activité permet de suivre la mise en œuvre du programme "Activités et déroulement". Les critères d'auto-évaluations, les indicateurs retenus sont indiqués dans le programme. Exemple d'indicateurs d'évaluation d'activité globale : file active, taux de participation, nombre de patients, temps passé par les intervenants, nombre de séances... Indicateurs de suivi de déroulement du programme : taux de patients ayant eu un diagnostic éducatif, ayant eu un programme personnalisé écrit, ayant eu une évaluation individuelle du progrès réalisé à l'issue du programme, taux de transmission du document de synthèse par médecin intervenant, analyse des données de l'auto-évaluation annuelle. Les modalités d'analyse avec l'équipe de l'activité du déroulement du programme sont décrites, modalités de mise à disposition des rapports d'auto-évaluation sont décrites. Organisation prévisionnelle d'une évaluation quadriennale en termes d'activité, de processus et de résultat.

De la salle : La HAS est d'ailleurs en train de peaufiner l'auto-évaluation annuelle... Il va y avoir un référentiel. Il y a tout un groupe qui est en train de travailler là-dessus.

Michel BONJOUR : C'est hyper important quand même d'avoir une évaluation et de tout préciser, parce que pour le renouvellement, nous ne pouvons pas faire d'activité de ce type s'il n'y a pas cela.

De la salle : Il y a le rapport d'activité aussi. Mais c'est vrai que si l'on regarde, ce n'est pas accessible à tous, c'est quand même dense. Il faut faire appel à des gens qui sont experts, si on en a la possibilité. L'auto-évaluation nous permet aussi de nous perfectionner.

Michel BONJOUR : Il y a toutes les annexes. Pour la loi, il y a un lien sur lequel nous pouvons cliquer. Le cahier des charges, le texte de financement... Tous les documents sont là : références pour un dossier vierge de demande, grille d'aide à l'évaluation de la demande d'autorisation, les documents de base sur l'ETP, structuration d'un programme d'éducation, guide méthodologique, définition, finalité, comment la proposer, la réaliser, foire aux questions sur l'ETP du ministère, relationnel sur l'ETP.

Concernant les études, dans le cadre des hépatites, il y a une étude prospective

"Exemple d'indicateurs d'évaluation d'activité globale : file active, taux de participation, nombre de patients, temps passé par les intervenants..."

sur 244 patients naïfs, publiée dans Gastroentérologie Clinique. Il y a une étude qui a été faite par la NGH sur 424 patients. Ces études démontrent l'utilité de l'éducation thérapeutique. L'impact d'un programme d'ETP vient d'être publié en 2011, expérience menée au CHU de Tours... Nous avons les prévalences régionales. Il faut se rapprocher des ORS pour avoir des chiffres un peu plus précis, décès par hépatite par région, plans régionaux de santé, exemples d'annexes d'une demande d'autorisation, les pièces à joindre...

Avez-vous des questions ? Est-ce que cela vous effraie ? Ceux qui veulent ce document pour leur service, pour leur projet, il y a une fiche d'évaluation que vous pourrez remplir pour que l'on sache si ce travail est utile ou pas.

De la salle : Il y a des choses que nous n'avons pas forcément pointées, mais qui peuvent être utiles.

Michel BONJOUR : Si vous voyez qu'il y a un oubli... Là, l'enjeu des multi thérapies, il faut vraiment qu'il y ait de l'éducation thérapeutique, il faut que l'on se batte pour qu'il y ait des programmes un peu partout, pour qu'ils y ait des formations proposées aux patients...

De la salle : Il faut aussi se rapprocher de l'agence régionale de santé pour voir s'ils ont mis en place un comité de pilotage sur l'éducation thérapeutique du patient, parce que cela nous permet d'être en prise directe et de voir ce qu'ils veulent...

Dans les grandes villes ou dans les grands hôpitaux universitaires, il y a, actuellement, beaucoup d'unités transversales d'éducation du patient qui ont été créés, parce que cela fait partie des textes réglementaires ou ce sont des gens qui sont formés et qui connaissent tout ce qui concerne l'éducation thérapeutique

et les montages de dossiers. Effectivement, il faut essayer de s'en rapprocher pour avoir un soutien ne serait-ce qu'en matière de logistique et pour savoir ce qu'il faut écrire dedans.

On nous demande le temps que l'on passe avec les patients, on détaille comment on explique aux patients, etc., mais je trouve dommage que l'on ne nous demande pas de compter le temps que l'on passe à faire tous les papiers administratifs, remplissage de dossiers. Malheureusement, auprès des cadres ou de nos supérieurs, ce temps passé n'est pas valorisé. Tout le travail qu'il y a en plus du temps passé avec le patient, ce ne sont que des heures supplémentaires ou du travail personnel. Je trouve un peu dommage que cela ne soit pas mis dans le programme pour que l'on se rende compte aussi de cela.

Dans l'évaluation et les réflexions, je pense que ce sont des choses qu'il faut pointer. Parce que c'est consommateur de temps.

Il faudrait vraiment pointer combien de comptes rendus, combien de dossiers ont été remplis, combien de diagnostics édu-

que derrière, il y a eu des financements. Je crois que dans la région PACA, il y a eu quelques financements de programmes qui ne sont pas forcément pour les hépatites, mais il y a eu des financements...

Les réseaux diabète ont eu quelques financements diabète.

Pour l'instant, je pense que nous dépendons de la bonne volonté des gens. Quelque chose qui a été pointé, c'est que si quelqu'un a fini son traitement, est guéri, il faut bien continuer l'éducation thérapeutique après la guérison. Cela me paraît important.

Je voulais savoir si dans vos programmes d'éducation thérapeutique, vous intégrez le pharmacien et à quel niveau travaillez-vous ? Il y a un programme qui est en train de se créer sur Bourgoin, peut-être qu'au niveau de la pharmacie, nous allons être intégrés dedans, et c'est vrai que du coup, nous pouvons apporter notre aide dans ce genre de travail, parce que, évidemment, nous avons été formés sur le médicament, nous le connaissons et nous pouvons apporter tout un travail sur les interactions médicamenteuses surtout avec les nouveaux médicaments qui ont beaucoup d'interactions médicamenteuses. En outre, nous pouvons voir le patient tous les mois.

Michel BONJOUR : Comme vous le savez, dans l'hépatite, nous avons obtenu il y a quelques années ce que l'on appelle la double dispensation, c'est-à-dire que l'on peut aller chercher ses médicaments soit à l'officine soit à l'hôpital. Dans le groupe d'experts, il y a une pharmacienne d'hôpital qui est très connue qui a beaucoup travaillé sur les programmes VIH avant et il y a de plus en plus de pharmaciens d'hôpital qui s'y intéressent, parce que quand les malades vont chercher le produit chez eux, c'est eux qui sont à même de commencer à parler de cette relation.

Et dans le cadre surtout de l'addictologie, je sais que par exemple, avec le réseau d'addictologie en Franche-Comté, nous faisons des réunions d'échange de pratiques et les pharmaciens, de plus en plus, nous envoient leurs pharmaciens afin de comprendre les personnes sous traitement de substitution, les personnes sous substitutions qui en plus, ont un traitement de l'hépatite, comment s'adresser à eux, quels conseils leur donner... Si le patient pose des questions sur le traitement, le pharmacien est en première ligne. Il ne va pas aller chez le médecin et le pharmacien devra le renseigner. Si on peut les avoir dans les programmes, ce sont des auxiliaires précieux. Ils font partie de cette éducation.

De la salle : Je dirais même qu'au quotidien, par rapport à la délivrance, par rapport au traitement de substitution, la méthadone, etc., j'ai des patients qui sont traités et qui sont sous méthadone, souvent, il y a des problèmes au niveau de la délivrance sur des nombres de cachets en trop ou en moins et le fait d'avoir un simple contact téléphonique avec le pharmacien, on arrive à régler beaucoup de choses, parce qu'ils ont l'antériorité de la délivrance de ce qui va se passer. Du coup, c'est un lien supplémentaire par rapport à ce suivi qui se passe en ambulatoire sur des gens qui ont souvent des difficultés, parce qu'ils sont en précarité. Je fais aussi le lien avec les pharmacies de ville, c'est hyper important.

Michel BONJOUR : C'est important, par exemple, il y a quelque temps, on avait une quasi-impossibilité au niveau des déchets de soins d'avoir des solutions et le règlement a changé, le pharmacien est tenu de fournir et de récupérer le container. On a tous eu le cas d'un malade qui nous appelait pour dire qu'il n'arrive pas à ouvrir le container qu'on leur a donné pour le vider dans la poubelle. ■



catifs ont été faits. Toutes ces choses-là sont chronophages et sont importantes...

De plus en plus d'ARS acceptent qu'on le mette dans le temps pour chaque patient. Il faut proratiser en quelque sorte le temps moyen de remplissage, d'évaluation, parce que les ARS l'entendent maintenant, parce qu'ils savent qu'il n'y a pas d'autres moyens. Il n'y a pas de temps payé en plus pour cela, et c'est très chronophage.

Il faut être prudent. L'isoler n'est pas forcément une bonne idée selon les ARS, parce que les ARS estiment que cela prend trop de temps, par rapport à ce qu'ils payent et comme ils sont dans la nouvelle vision de l'excellence, il demandent de faire en sorte que cette partie-là demande moins de temps, parce qu'ils ne veulent pas autant financer la partie administrative.

N'importe comment, dans le plan de financement des programmes d'éducation thérapeutique, il avait été dit que quel que soit le nombre de séances, le financement serait le même. C'était entre 250 et 300 euros en fonction des ARS par patient quel que soit le nombre de séances. Il y avait un minimum de quatre ou cinq séances, mais si vous en passez 15 avec le patient, vous aurez la même somme. Effectivement, ils ne rajoutent rien, mais par contre, si vous en faites moins, ils vous en enlèvent. Pour l'instant, ce n'est parce qu'il y a eu autorisation de programme

70 | Atelier *Le dépistage de la fibrose dans les CAA* *l'expérience de Gaïa en Île-de-France*



Élisabeth AVRIL
Médecin généraliste, Directrice
de l'association Gaïa à Paris

Je suis médecin généraliste et directrice de l'association Gaïa-Paris qui est une association fondée fin 2006 pour reprendre les projets de Médecins du monde à Paris. Nous gérons les anciens projets de Médecins du monde, notamment, le premier programme d'échange de seringues de France. Maintenant, c'est devenu un CAARUD, un Centre d'accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues et le bus méthadone qui est devenu un CSAPA, un centre de soins. Nous sommes situés à Paris. Nous avons un lieu fixe qui est avenue Parmentier, toujours dans les locaux de Médecins du monde où nous recevons du public (CSAPA, CAARUD), et deux antennes mobiles, une pour le bus méthadone (que nous appelons maintenant CSAPA bus, parce que nous n'avons pas que la méthadone) et un autre bus pour le CAARUD.

Nous sommes une équipe de 23 personnes. Nous sommes à peu près 17 équivalents temps plein et le CSAPA est ouvert 7 jours sur 7. Cela nous demande quand même pas mal de disponibilités et il est ouvert aussi le week-end grâce à des bénévoles puisque nous avons des bénévoles du temps de Médecins du monde que nous avons gardés à Gaïa et nous avons recruté d'autres bénévoles.

Le FibroScan® est un outil de mobilisation et d'accès aux soins. Ce qui nous a attirés vers cet outil là, c'était le fait que ce soit un examen rapide qui prend 10 à 15 minutes, qui est indolore, non invasif, qui ressemble un peu à une échographie du foie et puis, qui apporte

des résultats immédiats qui permettent aux usagers de visualiser la maladie entre guillemets. Cela permet aux soignants d'orienter les usagers vers des examens plus approfondis. Par rapport à l'historique du projet, nous sommes vraiment une équipe de terrain qui a travaillé depuis le départ dans la réduction des risques donc, nous partons toujours des observations de terrain pour essayer de trouver des réponses pragmatiques, là, en particulier au problème des hépatites. Depuis la fin des années 1990, nous avons fait le constat d'une forte prévalence des hépatites B et C chez les usagers de drogue. À la fin des années 2000, nous avons vu de plus en plus de cas de cirrhoses, et de décès. Malheureusement parmi les personnes que nous rencontrons, il y a une méconnaissance quasi totale des usagers de l'histoire naturelle de la maladie. Ils ont beaucoup entendu parler de l'hépatite C, mais ils n'ont pas vraiment de connaissances en termes d'évolution de la maladie sur ce que c'est qu'une fibrose. Nous savons également que sur ces dix dernières années, les usagers sont passés de consommateurs d'héroïne fin des années 1980-1990 à polyconsommateurs de drogues avec une forte alcoolisation chez les usagers même les plus jeunes, des gens qui déclarent des consommations d'alcool vraiment massives qui vont de 100, 200 g d'alcool par jour.

Et au niveau des professionnels, nous avons constaté une faible mobilisation en général. Évidemment, il y a des gens qui sont plus ou moins au courant et plus ou moins mobilisés, mais c'est vrai que globalement, les professionnels n'étaient pas très mobilisés sur cette question et avaient peu de connaissances des hépatites. Partant de ce constat, déjà, au début des années 2000, quand nous étions Médecins du monde, nous avons souhaité améliorer le dépistage. Nous avons essayé plusieurs pistes, nous avons fait du dépistage hépatite C par salivette, des journées de sensibilisation et il est vrai que nous arrivions toujours au constat que beaucoup d'usagers avaient été dépistés pour l'hépatite C, mais que peu savaient quoi faire de ce dépistage. Ils ne passaient pas de l'annonce d'une sérologie positive à un diagnostic sur leur état de santé. Ces observations que nous avons faites sont renforcées par les études scientifiques, surtout

l'enquête Coquelicot. Sur 2004, la prévalence du VHC parmi les usagers de drogues était de 60 %, et 11 % pour le VIH. Un tiers des usagers pensaient être négatifs pour l'hépatite C, alors qu'ils sont en réalité positifs (cela est aussi une donnée importante à connaître). Les usagers connaissent les principaux modes de transmission comme le sang. Par contre, 42 % n'avaient pas trop de connaissances sur les risques de transmission par le petit matériel, c'est-à-dire quand les gens font une injection intraveineuse, ils utilisent effectivement leur propre seringue et aiguille sur lesquelles nous avons bien insisté pendant les années Sida, mais ils réutilisent ce matériel et partagent d'autres matériels comme des cotons, l'eau, des filtres, des garrots, même l'hygiène de base sur les mains, nous voyons souvent des gens qui ont du sang sur les mains. Donc, comme nous savons que l'hépatite C est manipulable, cela peut aussi poser question. Les cotons, les filtres, le récipient qui peut être un fond de canette, une cuillère peuvent aussi être sources de contamination... Nous distribuons des cups stériles (stericups), des filtres, des garrots, de l'eau stérile en même temps que nous distribuons des seringues, mais sur ce matériel, il y avait quand même une méconnaissance.

En 2008, nous avons organisé des ateliers d'éducation aux risques liés à l'injection avec les usagers. Nous avons fait des petites expériences avec eux, en utilisant du bleu de méthylène pour figurer l'hépatite C. Et ainsi, ils voyaient qu'une goutte de bleu de méthylène se retrouvait un peu partout sur le coton, dans l'eau, dans le filtre... Ils pouvaient alors se rendre compte que malgré qu'ils pensaient faire bien dans leur préparation, quand quelqu'un était contaminé, cette personne pouvait contaminer le mélange qui était partagé... Nous avons essayé quand même de mobiliser les gens, mais c'est vrai que cela a eu peu de succès, parce que c'était assez limité. Nous touchions peu d'usagers donc, nous avons pensé à Gaïa à faire un projet FibroScan® avec d'autres associations. Nous avons parlé avec SOS Hépatites de l'idée d'acheter un Fibroscan®, il est vrai que c'était un appareil qui coûtait très cher donc, nous ne voyions pas très bien comment faire pour l'acheter. Nous avons d'abord commencé par faire une session d'essai à Gaïa en se faisant prêter l'appareil en

2007 auprès de 56 patients. Nous avons fait deux sessions d'essais : une au début de l'année et une à la fin de l'année. Nous avons vu le succès, toujours en étant pragmatiques, c'est-à-dire : est-ce que les usagers viennent ? Ils venaient, ils faisaient l'examen, ils étaient contents. Nous avons pu mettre en place des projets de soins avec certains d'entre eux qui étaient difficilement atteignables avant. Nous avons pu reparler d'alcool, certains ont demandé à faire des sevrages alcool, d'autres à faire des examens sur leur hépatite, et c'était des gens qui n'étaient pas très mobilisés avant. Forts de ce petit constat, puisque c'était sur 56 personnes, nous avons écrit un projet interassociatif avec deux autres associations parisiennes EGO et Charonne. L'idée était d'acquérir l'appareil, de le partager entre les trois associations et de le mettre à disposition des usagers avec une possibilité de mobiliser les professionnels et les usagers grâce à une médiatrice ou un médiateur de santé pour pouvoir créer du réseau, orienter, accompagner les usagers une fois que le dépistage était fait, parce que faire le dépistage de la fibrose sans rien derrière, ce n'est pas très intéressant.

Cela était gratuit, tant dans les sessions d'essais que dans le projet, puisque nous, dans les CAARUD et les CSAPA, nous avons un accueil anonyme et gratuit. Jamais les gens ne payent ou n'ont à montrer une carte de sécurité sociale. Nous avons pu acquérir l'appareil. Gaïa a acheté l'appareil avec un financement moitié du Conseil régional et moitié d'un laboratoire de l'industrie pharmaceutique, sur un appareil de seconde main donc, nous l'avons payé moins cher que prévu et nous avons commencé le projet en juin 2009. Nous nous sommes mis d'accord sur le fait que l'appareil tournerait tous les deux mois dans chaque association donc, il passe deux mois à EGO, deux mois à Charonne et deux mois à Gaïa et la médiatrice de santé que nous avons embauchée à l'époque était censée faire de la promotion auprès des usagers et également auprès des autres partenaires puisqu'en Ile-de-France, il doit y avoir 71 CSAPA et une vingtaine de CAARUD. Elle devait faire la promotion du FibroScan® aussi auprès des partenaires qui souhaiteraient nous adresser des patients.

L'objectif général était de diminuer la morbidité et la mortalité liées à l'infection par le virus de l'hépatite C donc, nous pensions bien à toutes les conséquences mixtes des cirrhoses, alcool. Les objectifs spécifiques :

- Permettre le diagnostic de fibrose hépatique par le FibroScan®
- Rendre accessible cet examen, aux structures d'Ile-de-France, recevant un public d'usagers de drogues (au départ, nous sommes toujours dans cette population cible)
- Mobiliser et informer les usagers sur l'histoire naturelle de l'infection, son diagnostic, son traitement
- Lever un peu des fantasmes, des tabous par rapport au traitement, par rapport aux biopsies hépatiques ou des choses comme cela
- Mobiliser et former les professionnels des champs de la RDR et de l'addiction à cette problématique de l'hépatite C
- Essayer de développer un parcours de soins à partir de chaque structure, que chaque structure ait des référents hépatologues

Nous n'avons pas une volonté hégémonique de tout prendre en charge donc, l'important, c'était vraiment que les gens puissent se saisir de cette problématique et développer un parcours de soins à partir de l'endroit où ils sont. Le dérou-

lement de l'action se compose de la réalisation de l'examen par un infirmier ou un médecin formé. Le rendu des résultats se fait par un médecin uniquement. Concomitamment, avant, après, nous procédons à une information, orientation, qui peuvent être faites par l'ensemble de l'équipe médecins, infirmiers, éducateurs et médiatrices de santé. L'information sur les hépatites B et C, l'alcool, les interactions avec les autres consommations de substances, les informations sociales, médicales, comment aller voir un hépato et orienter aussi sur des référents. Et puis, il y avait une partie d'éducation pour la santé donc, revenir sur les modes de contamination qui étaient globalement méconnus ou pas si clairs que cela pour les usagers, notamment faire des petits exercices avec le bleu de méthylène, réexpliquer le shoot propre, le shoot à moindre risque, reprendre les différentes séquences de l'injection, comment on injecte..., parce que la question des gens, c'était de dire : « j'ai toujours ma seringue à moi, comment se fait-il que j'ai attrapé l'hépatite C ? ». Il faut détricoter un petit peu l'affaire pour comprendre ce qu'il s'est passé. Il est estimé que les injecteurs de drogues se contaminent dès la première année de leur pratique. Quand nous avons des gens qui ont 40 ans qui ont commencé à injecter à 17 ans, ils portent l'hépatite en général depuis l'âge de 18 ans.

Nous avons fait un questionnaire, car il faut toujours évaluer une action. Cela me semble primordial, mais en France, nous ne savons pas toujours très bien le faire et nous sommes de petites associations à qui on demande un petit peu de tout faire, l'action et le projet, et l'évaluation alors qu'il serait intéressant que des gens extérieurs puissent évaluer, nous aider. Nous avons pu être aidés un petit peu par des collègues. Moi, j'ai fait relire le questionnaire à des gens que je connaissais à l'INSERM. Le questionnaire est en trois parties avec l'idée que la première partie, c'est le moment du dépistage où nous faisons un petit peu le bilan de quelques données sociodémographiques pour ne pas souler les gens, mais savoir s'ils ont un logement, parce que c'est quand même important par rapport au traitement, s'ils ont déjà fait un dépistage, quelles sont leurs pratiques addictives, depuis combien de temps ils injectent, par exemple. La deuxième partie, c'était quand la personne le demandait, après le dépistage, la personne pouvait se représenter, soit pour faire un bilan sanguin, soit pour voir un médecin donc, là, c'était une partie qui était à renseigner par le médecin de la structure. La troisième partie demandait des renseignements sur l'évolution sociale, parce que dans notre petite expérience de 2007, nous nous étions aperçu que le fait de passer le FibroScan® ne débouchait pas forcément sur la démarche de débiter le traitement, mais cela pouvait déboucher sur la démarche de faire refaire leur carte d'identité, se mobiliser un petit peu autour de leur santé et leurs besoins élémentaires. Nous voulions mesurer cela si possible. Les objectifs, c'est toujours de recueillir des données pour une meilleure prise en charge des usagers et surtout identifier les freins à l'accès au traitement, parce que le réservoir de l'hépatite C, maintenant, il est quand même chez les usagers de drogue par voie intraveineuse et aussi les usagers de drogue par d'autres voies de consommation et cela concerne les personnes qui sont le moins traitées.

"Créer du réseau, orienter, accompagner les usagers une fois que le dépistage est réalisé..."

Nous voyons bien dans notre CSAPA, nous mobilisons les gens, nous en parlions, mais à la fin de l'année, nous avons des résultats misérables. Nous arrivions à traiter deux personnes sur une année, ce qui est assez médiocre. Sur les trois associations, nous sommes à 450 examens passés et 450 fiches qui ont été envoyées à un organisme qui saisit les questionnaires, qui les nettoie, qui va faire l'analyse statistique. Cela, c'était en juin 2010 donc, nous avions fait 450 examens et 42 % des questionnaires ont été remplis en totalité (parties 1, 2 et 3). Au bout d'un moment, nous arrêtons et nous remplissons tout le questionnaire même si la personne n'a pas été plus loin, même si elle n'a fait que l'examen de dépistage. Sur ces personnes, 10 % à ce moment-là avaient une cirrhose. 25 % ont une fibrose modérée à sévère. Et 65 % des personnes examinées n'ont pas de fibrose. Cela nous a aussi étonnés, parce que nous ne nous attendions pas à autant de cirrhose chez les usagers que nous rencontrons. Cela nous a permis de montrer ces résultats dans certains colloques et notamment à l'ARS, même si c'est vraiment partiel... Là, c'est sur les sérologies de dépistage, tout ce qui était déclaratif, quasiment tout le monde répond, mais pour ceux qui sont confirmés avec une biologie, le taux est beaucoup plus bas et quand on passe à la réalisation de la PCR qui est quand même l'examen qui va permettre de savoir si l'hépatite est chronique ou pas, là, c'est la misère, parce que cet examen est peu fait. Il est vraiment peu réalisé, pour des raisons diverses et variées, en particulier la couverture maladie qui n'est pas à jour, qui est partielle, le manque de moyens, le fait de ne pas aller aux rendez-vous, il y a plein de raisons qui expliquent cela, mais en tout cas, c'est un examen qui est peu réalisé. Nous restons toujours un peu dans l'inconnu par rapport à la chronicité de l'hépatite. Depuis le début du projet en juin 2009, à Gaïa, nous avons réussi à mettre en place des consultations avec un hépatologue quasiment tous les 15 jours. C'est une consultation le lundi après-midi. Nous avons traité 13 personnes qui sont allées jusqu'au bout du traitement, majoritairement des gens qui étaient porteurs d'une cirrhose. Cela m'a un peu fait penser, quand je travaillais dans la prise en charge des personnes atteintes du VIH dans les années 95, quand les ARV sont arrivés sur le marché, on traitait les gens qui étaient le plus malades, là, ce sont les gens qui ont des cirrhoses qui se sont présentés, qui ont accédé au traitement. En ce moment, il y en a 3 qui sont en traitement et il y a 3-4 personnes qui sont en attente de traitement, en général pour des histoires plutôt sociales : pas d'hébergement, pas de ressources donc, nous attendons... Il y a eu 17 sevrages hospitaliers d'alcool qui ont été concrétisés. Je ne parle pas des demandes, parce qu'il y a eu beaucoup de demandes. Et il y a eu 20 démarches pour couverture maladie. Ce sont des résultats vraiment partiels.

Ce premier projet nous a vraiment intéressés par rapport à la collaboration que nous pouvions avoir entre les patients, le médecin hépatologue, les équipes d'addictologie... À Charonne et à EGO, il y a eu une formation progressive des médecins et des infirmiers qui travaillent auprès des usagers de drogues. Que nous puissions mettre cela en place dans les CSAPA et qu'il y ait un suivi quotidien ou hebdomadaire ou bihebdomadaire, cela nous paraît intéressant, parce que cela permet la prise en charge, le suivi du traitement, puisque les quelques patients que j'ai rencontrés qui étaient suivis à l'hôpital, ils ont un rendez-vous tous les trois mois et dans des populations un peu vulnérables, il est compliqué de suivre un traitement aussi difficile dans ces conditions-là. Cela permet également de suivre un peu l'état psychologique et psychia-

trique des personnes. Nous pensons que cela pourrait améliorer les freins à l'accès au traitement des usagers de drogues. Ce premier projet est toujours en cours. Nous avons toujours ce FibroScan® qui passe 4 mois par an dans chacune des trois associations. Au bout d'un an et demi, nous nous sommes dit que nous voyions vraiment les usagers qui fréquentaient nos structures. Nous sommes des structures où il y a de grosses files actives. Nous, dans notre CAARUD, nous voyons 2200 personnes différentes. Au CSAPA, nous voyons 800 personnes différentes. Avec les autres, nous avons une partie de notre clientèle qui est commune puisque les gens bougent d'une structure à l'autre donc, nous pouvons toucher à peu près 6000 personnes. Mais c'est vrai que sur le reste de l'Ile-de-France, de temps en temps, nous avons des gens du 93, du 92, qui venaient passer l'examen, mais c'était un petit peu compliqué. Nous trouvions alors que le projet avait répondu partiellement à l'histoire de l'accès à l'outil FibroScan®. Le fait que nous ne puissions pas proposer un dépistage facile comme les TROD en même temps que le FibroScan®, ou il fallait faire cela dans un deuxième temps, quand les gens avaient la couverture maladie, ils portaient avec leur ordonnance faire peut-être l'examen dans un laboratoire, quand ils n'avaient pas de couverture maladie, il fallait mettre en place tout un truc compliqué (la PCR restait toujours coûteuse pour la plupart des usagers), on rejoint avec cela la couverture maladie, la remise en cause de l'AME (nous, nous avons beaucoup de migrants donc, c'est vrai que pour eux, cela devient compliqué d'accéder à l'AME), et la question de l'hébergement qui est une question particulièrement critique en Ile-de-France qui rejoint la question de la précarité. À force de discuter de ce projet, j'ai proposé à l'ARS d'étendre l'action au territoire de l'Ile-de-France donc, nous avons écrit fin 2010 un projet qui a été accepté en mars 2011, afin de pouvoir aller, je vous le disais, dans les 71 CSAPA, dont les anciens CCAA et 21 CAARUD en Ile-de-France. Le but était de développer le « aller vers », mettre à disposition des équipes et des usagers, les compétences que nous avons acquises dans ce premier projet entre partenaires. Nous avons pensé à un dispositif mobile, nous, à Gaïa, Médecins du monde, nous avons toujours aimé les bus. Donc, nous voulions avoir une antenne mobile où nous mettrions le FibroScan®. Au départ, j'ai proposé quelque chose d'assez limité pour voir si cela marchait : huit heures par semaine, une journée pleine par semaine, nous allons vers les autres structures avec un médecin, un infirmier et un accueillant qui connaissent l'appareil ainsi que la problématique de l'hépatite C ce qui permet d'interpréter les résultats. Nous avons démarré fin juin 2011 avec ce nouveau projet. Là, nous avons ciblé les CSAPA spécialisés drogues illicites. Il y a eu un débat à l'ARS où ils voulaient aussi que nous allions dans les anciens CCAA. Effectivement, il serait intéressant de travailler avec les CCAA, mais comme là, nous étions plus sur la problématique de l'hépatite C, nous allions vers les populations qui étaient le plus touchées.

Et nous, nous étions CSST, et nous sommes tous devenus des CSAPA. Nous allons dans les départements 75, 91, 92, 93, 94 et 77. Pour l'instant, comme c'est une fois par semaine, soit nous prenons notre bus CAARUD, soit nous louons un petit utilitaire, quand l'endroit où nous allons a une pièce pour nous accueillir. Tous les CAARUD n'ont pas un endroit suffisamment intime pour faire un examen FibroScan® donc, à ce moment-là, nous prenons une antenne mobile. Dans le projet, toujours dans le but de mobiliser, nous avons vraiment demandé aux gens qui étaient intéressés (CSAPA et CAARUD), s'ils voulaient être partenaires, il fallait qu'ils s'en-



gagent, qu'ils signent une convention avec nous pour vraiment mobiliser les professionnels. Soit ils ont un personnel soignant, médecins ou infirmiers, dans ces cas-là, ils peuvent désigner un référent et ce référent va mettre en place un réseau, un circuit de soins. Et, il faut absolument qu'à minima, il y ait un dépistage possible près de la structure et qu'il y ait un référent hépatologue identifié ou pas forcément contacté, mais déjà pressenti. Soit l'établissement partenaire n'a pas de personnel soignant, ce qui arrive dans certains CAARUD. Là, il faut quand même qu'il y ait un référent projet qui s'intéresse à la question et avec l'aide du médiateur de santé, du médecin de Gaïa, et de l'infirmier, ils monteront un circuit de soin : faire un contact avec un CDAG, un laboratoire d'analyse dans le coin, l'hôpital de référence quand nous allons à Lagny, nous allons vraiment assez loin dans le 77, l'hépatologue, le centre de santé, même contacter des médecins généralistes. Voilà les deux cas de figure que nous avons posés aux partenaires et nous avons quand même eu du succès. Cela n'a pas été un frein en tout cas au partenariat. Les conditions : moyens humains d'un suivi social, tous les CSAPA et les CAARUD ont des intervenants qui travaillent dans le social, qu'il y ait un dépistage possible sur le territoire, avoir l'objectif de développer le circuit de soins le plus étoffé possible. Nous signons une convention avec chaque partenaire. Du coup, avec ce projet là, nous avons récupéré un financement pour une médiatrice de santé pour un an. Tout ce financement est pour un an avec évaluation de l'expérience.

Elle est à plein temps, ce qui est très intéressant, parce qu'elle devient la coordinatrice du projet et elle est la correspondante de tous les partenaires pour l'organisation de l'activité, le recueil des données et elle est très impliquée dans la création du réseau et dans l'animation des salles d'attente, des endroits où nous allons. Au départ, il y avait beaucoup d'inquiétudes et d'interrogations des équipes de la région qui se demandaient ce que nous voulions faire, pourquoi nous avons monté ce projet, ils se disaient que nous allions venir voir ce qu'ils faisaient chez eux... Les CAARUD et CSAPA, malheureusement, sont un monde qui est un peu fermé sur lui-même. L'ARS a fait les choses bien, ils ont fait une grande réunion où ils avaient invité tout le monde. Nous avons expliqué tout en long, en large et en travers, nous avons refait une réunion, il y a eu quand même beaucoup d'explications avant la mise en route du projet. L'accueillante est une usagère de drogues que nous avons recrutée vraiment pour ce fait là, parce qu'elle est usagère active, pour qu'elle puisse partager avec ses pairs. La médiatrice et l'accueillante ont fait 17 réunions d'information dans les centres.

Parfois, elles sont allées plusieurs fois dans le même centre, parce qu'il y avait vraiment beaucoup d'explications à donner. Nous sommes à la dixième convention signée. Et nous sommes allés dans 23 structures. Nous avons mis comme condition de signer la convention, mais nous ne sommes pas aussi rigides. Nous avons fini le premier trimestre et chaque trimestre, nous retournons dans ces 23 structures pour revoir certains usagers, en voir

des nouveaux et poursuivre ce travail d'information et de réseau.

De la salle : Est-ce que vous êtes prête à aller dans d'autres départements plus loin ? Là, nous parlons en région. Nous couvrons presque toute la France donc, c'est vrai que c'est très intéressant, mais est-ce que vous êtes prêts à aller plus loin que les départements limitrophes autour de Paris ?

Élisabeth AVRIL : Pour l'instant, nous avons fait une demande, parce que déjà, sur l'Ile-de-France, huit heures par semaine, mes collègues sont très motivées, parce qu'elles ne font pas huit heures, elles en font beaucoup plus. Elles font au moins 10 ou 11 heures tous les mardis, elles partent à 7h du matin, elles reviennent à 20h donc, j'ai signalé à l'ARS que nous allons faire cela, parce que cela nous intéresse, mais nous leur avons demandé s'ils pouvaient payer un petit peu de temps en plus. Et je pense que cela intéresserait les collègues.

De la salle : Cela nous intéresse également. C'est vraiment très bien.

Élisabeth AVRIL : Là, nous avons fait une réunion le 3 octobre dernier pour présenter le travail depuis fin juin donc, nous avons fait 191 examens, dont 109 à Paris. Il est vrai que les structures sont très concentrées sur Paris. Au CSAPA bus, nous avons toujours reçu 25 % de gens de banlieue et de grande banlieue, parce que en Ile-de-France, il est plus simple de venir à Paris que de passer à la banlieue d'à côté. En outre, aller à côté de chez soi se faire soigner, ce n'est pas toujours facile. Les usagers viennent pas mal à Paris. Il y a beaucoup de structures à Paris. 23 structures : 12 CSAPA et 11 CAARUD. Nous avons fait 17 réunions d'information, 10 conventions. Les gens sont assez âgés : sur notre CSAPA, nous avons une moyenne d'âge de 30 ans, ce qui est assez jeune, parce que tous les ans, nous avons une centaine de personnes qui ont moins de 24 ans, mais c'est un peu particulier.

"Comme dans tous les CSAPA, il y a une sous-déclaration du VHC positif"

Et dans les autres CSAPA/CAARUD, la moyenne d'âge est assez élevée • Avec une prédominance d'hommes (81 %). Cela est connu dans les centres d'usagers de drogues, il y a toujours 2/3 d'hommes, 1/3 de femmes.

- 60 % des gens qui sont sous traitement de substitution aux opiacés
- 28 % de SDF, 26 % de précaires. Ce qui correspond en fait, au profil de nos files actives en région parisienne.
- 18 % n'ont aucune couverture sociale, ce qui est peu par rapport à notre CSAPA où ce chiffre atteint plutôt les 30 %.
- 21 % de gens n'ont pas de ressources.
- 10 % des gens avaient à leur disposition un examen VHC biologique écrit. Par contre, comme partout, dans tous les CSAPA, il y a une sous déclaration du VHC positif, comme dans l'enquête Coquelicot où 1/3 des gens se croyaient négatifs alors qu'ils étaient positifs.
- 10-11 % sont atteints du VIH. Dans la région Rhône-Alpes, c'est beaucoup plus, c'est plutôt 14 %. Encore moins d'individus font des examens biologiques pour l'hépatite B. Nous leur posions la question de l'alcool sans la chiffrer, mais c'était trop compliqué, parce que personne ne répondait à cette question-là. Moi, je posais la question en grammes d'alcool, je trouvais cela intéressant, mais ce n'était jamais bien renseigné donc, j'ai arrêté.
- 36 % des gens boivent tous les jours avec des consommations assez importantes. 16 % d'injections actuelles. 39 % d'injections antérieures. Nous, par exemple, dans notre CAARUD, c'est plutôt 60 % d'injecteurs, mais là, il y a des CAARUD de banlieue où il y a beaucoup plus de gens qui ont des problématiques d'alcool que des problématiques d'injection. Sur les données FibroScan®, on peut voir que 9 % sont en stade F3-F4. Cela correspond à peu près au premier projet où il y avait 10 %, supérieur ou égal à 7 kPa. F2-F3, c'est 25 %. Nous avons à peu près les mêmes données que sur le premier projet.

Les points positifs : il est vrai qu'au niveau des usagers, il y a une excellente acceptation. L'ARS nous a financé un FibroScan® mobile pour l'emmener partout, parce que nous avons commencé avec le gros et mes collègues m'ont dit qu'elles avaient trop mal au dos à force de monter des étages avec, etc. C'est un appareil qui pèse quand même très lourd. Nous avons eu récemment le petit mobile qui pèse 6 kg donc, là, notre vie a changé. Et nous le mettons même dans le bus. Gare du Nord où il y a une scène de deal et des usagers, nous nous mettons un petit peu plus loin et nous proposons aux usagers de faire l'examen. La prochaine session aura lieu le 2 décembre et même dans un contexte de rue, de grande proximité, tout se passe bien et les gens sont intéressés et revien-

nent parler de leur pathologie. Ils apprécient de passer l'examen par sa simplicité, sa rapidité, ainsi que le fait d'avoir un entretien avec un médecin qui est extérieur pour parler de leurs problèmes de santé ainsi que de leurs problématiques d'injection. Ils ne rencontrent pas forcément de médecins généralistes donc, tout ce qui est médical se passe dans le centre de soins où ils sont censés soigner leur addiction. C'est intéressant pour eux comme ils nous l'ont dit à plusieurs reprises.

L'intérêt pour les équipes : il y a beaucoup de demandes de formation sur les hépatites. Cela a été une surprise, parce que nous pensions que, étant dans le champ de la réduction de risques, les gens avaient plus de connaissances sur les hépatites. Nous avons déjà fait une formation et nous allons essayer de mettre cela en place, mais c'est un petit peu compliqué. Il y a eu quelques intervenants qui se sont impliqués dans l'animation, parce que comme je vous le disais, la médiatrice de santé vient avec du matériel d'animation et en ce moment, ils sont en train de travailler sur un badge pour rallier un petit peu les usagers à l'histoire du FibroScan® et elle voudrait aussi faire un livre avec les usagers. Elle ne peut pas faire tout cela toute seule et il est vrai qu'il y a des intervenants dans certaines structures qui se sont impliqués dans cette histoire d'animation.

Les équipes soignantes, globalement, sont intéressées aussi par le service rendu, mais c'est un petit peu trop en rapport avec le service rendu justement. Cela a permis, une ouverture et des échanges de pratiques.

Le problème majeur qui est remonté sur le premier trimestre, c'est l'alcool. Que faisons-nous avec l'alcool ? Que faisons-nous avec ces gens qui boivent 30 cannettes de bière par jour ? Que pouvons-nous faire ? Comment pouvons-nous nous y prendre ? Et, comment pouvons-nous faire de la réduction des risques en alcoologie ? Nous savons le faire avec l'injection, nous savons le faire avec les substances, mais nous ne savons pas bien le faire avec l'alcool donc, c'est un champ de travail ouvert. Nous avons pu échanger sur les prises en charge des usagers d'alcool et préparer le passage du FibroScan®, vraiment que les équipes puissent mobiliser les usagers, les informer déjà en amont de notre passage. Il y a eu également beaucoup de questions puisque le médecin vient, fait un entretien avec l'usager, l'examine, fait le FibroScan®, rend le résultat, et après, il y a tout ce qui est en question dans la mise en place du réseau : comment allons-nous reparler du résultat avec l'usager ? Comment allons-nous l'adresser ? Comment allons-nous avancer avec lui dans cette histoire-là ?

Là, nous sommes en plein dedans, puisque c'est un projet qui est assez récent.

Sur les points à améliorer : la logistique, cela prend beaucoup de temps d'aller d'un endroit à l'autre et du coup, une journée semble courte. Nous avons un problème technique pour mettre le FibroScan® dans l'antenne mobile. Il y avait des interférences, mais maintenant, cela fonctionne. Il faut que les structures qui nous accueillent puissent mettre à disposition un local approprié. Sur les supports d'information, nous manquons de flyers, d'affiches donc, cela est aussi un travail que l'animatrice et les équipes voudraient faire avec les usagers.

Et il y a enfin le travail de réseau qu'il faut toujours poursuivre et améliorer, mais il est vrai que nous avons vu des équipes des gros CAARUD de Paris qui n'avaient aucun partenariat, aucun réseau sur CDAG, laboratoires, consultations spécialisées. Le FibroScan® y est passé deux fois, ils ont passé une convention avec un CDAG, ils ont invité des gens à venir les voir, ils sont allés voir l'hôpital donc, je pense que ce sont des points positifs. Nous avons reparlé à l'ARS des rôles du référent puisqu'il y a quand même quelques structures (ce ne sont pas les plus nombreuses heureusement), où nous avons un peu l'impression d'arriver en réparateurs de chaudière. C'est un peu comme si nous arrivions avec notre petite machine et qu'eux, cela les intéressait à peine et ne les concernait pas. L'idée, c'est quand même qu'ils participent à l'action. Enfin, les usagers, eux, participent, mais que les intervenants qui sont dans la structure participent et se mobilisent aussi par rapport à cela. Mais ce ne sont pas les structures les plus nombreuses. Nous avons retravaillé sur le rôle des référents projets : que fait le référent ?

S'il est médical ou non ? S'il n'est pas médical, comment pouvons-nous l'appuyer pour construire le réseau ou l'améliorer. Nous avons pensé aussi à confier la tâche à un hépatologue référent, puisque nous, nous avons un hépatologue qui vient tous les 15 jours, il serait relativement disponible pour recevoir des usagers d'autres structures. Possibilité d'inclure des TROD VHC dans l'action, c'est fait depuis 15 jours, grâce à SOS hépatites qui nous a préconisé des tests. Nous avons fait un petit projet avec le virologue de la Pitié Salpêtrière, en fait, pour tous les tests TROD positifs, nous proposons à l'usager de faire une PCR, de prélever un tube pour la PCR et nous, nous déposons le tube à la Pitié qui s'est engagée à faire une centaine de PCR gratuitement pour essayer de faire avancer un peu cette histoire-là.

Il me semble aussi important de souligner l'implication des équipes éducatives puisque dans certaines structures, ils sont même plus motivés que les médecins, parce que dans les CSAPA, il y a beaucoup de médecins psychiatres qui ne sont pas très très intéressés par le sujet et qui résistent un petit peu. Par contre, les équipes éducatives sont en demande de formations sur les hépatites et sont vraiment partie prenante sur l'animation du projet et puis, échanger sur les pratiques par rapport à l'alcool par exemple ou par rapport à des petits jeux.

Nous avons utilisé aussi un support de prévention qui est fait par l'ANPAA du nord, qui s'appelle LE KOTTABOS nous l'avons loué, nous l'avons emmené dans les différents CSAPA donc, nous pensions faire quelque chose comme cela aussi pour la réduction des risques... Ce sont des idées et en fait, comme nous rencontrons pas mal de gens, nous avons plus d'idées. Après, il faut arriver à concrétiser tout cela. J'avais parlé de la transplantation, c'était pour énerver un petit peu les gens à l'ARS pour qu'ils se mobilisent, parce que c'est vrai qu'il y a certaines structures où les médecins ne sont pas très intéressés sur le sujet. Merci de votre attention.

De la salle : Je voulais demander s'il n'y a pas un gros problème au niveau du monde médical ? En fait, moi, je suis responsable d'un CAARUD. Dans très peu de CAARUD, il y a des médecins. Dans les CSAPA, il y a des médecins : médecins généralistes, médecins psychiatres. Au-dessus d'eux, quelque part, il y a l'ordre des médecins. Ce ne sont pas les directeurs d'établissement qui ont le pouvoir sur les médecins. Même dans leur établissement, c'est quand même plus l'ordre des médecins.

Quand tu parles à un moment donné des 185 000 euros par rapport à la transplantation, cela a un coût. Est-ce que par rapport à ce coût-là, quand il y a eu la création des CAARUD et la création des CSAPA, est-ce qu'il ne pouvait pas y avoir à un moment donné, dans le cadre des mesures nouvelles, le coût d'un FibroScan® ? Nous, par exemple, sur le département où je suis, l'hépatologue qui a un FibroScan® dans le cadre de l'hôpital, dans le cadre du privé, il suit à peu près 65 personnes, c'est une file active que l'on retrouve dans les CSAPA facilement. Que l'on ne me dise pas que cela coûte cher pour les CSAPA alors que cela coûte autant, voire plus dans le cadre hospitalier et médical. Tout ce qu'il y a comme projets dans lesquels nous sommes nous aussi, est-ce que tu ne crois pas qu'à un moment donné, il faut pousser la barre un peu plus haute auprès de l'ARS pour dire qu'il y a certaines obligations ? Si tu prends le coût des traitements de substitution, cela a un coût aussi mais ils ont été mis en place. Même si cela coûte, il peut y avoir le coût des FibroScan® dans le budget des structures.

Élisabeth AVRIL : Oui, d'autant que ce qui coûte le plus cher, c'est la masse salariale.

De la salle : Oui, mais sans changer la masse salariale, parce que tu as dit que les équipes éducatives sont sensibles...

Élisabeth AVRIL : Oui, mais le coût d'un appareil peut être étalé sur plusieurs années, ce n'est pas un coût monstrueux et cela peut se partager. Nous, nous l'avons partagé.

De la salle : Oui, cela s'amortit sur trois ans, il n'y a pas de soucis. C'est comme pour le coût d'un véhicule, il n'y a pas de soucis, mais tu as dit que les équipes éducatives sont sensibles à la thématique des hépatites, sont en demande de formation, etc. Il y a ces freins-là qui sont déjà enlevés. Les médecins sont dans les CSAPA. Nous nécessitons seulement l'utilisation du matériel. Et je pense que ces projets-là permettront dans quelques années que les CSAPA puissent intégrer cet outil là comme une démarche de soins auprès des usagers de dro-

gue, parce que là, c'est de la prestation de service que nous faisons.

Élisabeth AVRIL : Pas dans tous.

De la salle : Pas dans tous, mais par exemple, dans certains CSAPA, on nous demanderait de faire des permanences pour la prestation de service de réduction des risques alors qu'ils ont ces missions-là. Est-ce qu'il ne faut pas à un moment donné continuer les actions, mais mener le combat sur l'obligation via les ARS de la problématique des hépatites dans les CSAPA ?

Élisabeth AVRIL : Ce projet-là est vraiment soutenu par l'ARS Ile-de-France et ils sont quand même très contents que cela secoue un peu le cocotier de pas mal de structures par rapport à l'hépatite et ils l'ont fait vraiment pour cela. Après, cela dépend des ARS, mais je pense que les ARS devraient être convaincues du bien-fondé de ce genre de projets, parce que là, il y a un projet national qui part de Bordeaux. Vous avez dû en entendre parler. L'équipe de Bordeaux va débiter une étude dans les CSAPA.

De la salle : Mais cela va être expérimental encore alors que dans certains milieux hospitaliers, le médecin a eu son FibroScan®. Et cela, ce sont les privés, ils acquièrent cela facilement alors que l'on devrait dire que ce matériel, puisqu'il est utilisé pour 65 personnes, il va être utilisé dans d'autres structures. Il s'agit de faire du lien entre les structures médicosociales et l'hospitalier. Nous mettons bien à disposition du personnel hospitalier dans les structures médicosociales, mettons du matériel hospitalier à disposition des structures médicosociales.

Élisabeth AVRIL : Oui, oui, mais après, c'est une histoire de volonté des gens et de vouloir agir, de sortir un peu de la routine. Je sais qu'à Biarritz, ils partagent aussi un appareil entre des hépatologues privés, l'hôpital et un CSAPA donc, c'est possible. Il y a des endroits où cela se fait.

De la salle : J'ai rencontré dernièrement une des responsables de l'ARS chargée de la prévention en santé publique, qui est arrivée il y a un an sur ce service là, sur cette thématique-là, au niveau régional, qui était sur le problème de la sexualité à risques, VIH, etc., et qui me dit : moi, les hépatites, je ne connais rien. Elle est la personne référente chargée de la prévention en santé publique sur ces thématiques là, mais elle me dit qu'elle ne connaît rien. Si ces personnes-là ne connaissent rien, comment veux-tu qu'ils puissent impulser véritablement sur les CSAPA ? Il faudrait peut-être que ce soit les CSAPA qui poussent les ARS.

Élisabeth AVRIL : C'est ce que nous avons fait. Il faut aller les voir et les revoir... Nous, nous avons un médecin inspecteur à Paris, il ne savait même pas comment s'appelaient la structure. Il n'y connaissait rien. Mais à force de lui prendre la tête, cela a mis quelques années, mais c'est possible, parce qu'ils savent que sur le plan de la santé publique, c'est gagnant.

De la salle : Moi, cela ne m'étonne pas que les décideurs de santé publique ne connaissent pas les hépatites. En revanche, que les CSAPA ou les CAARUD ne prennent pas en compte cette question, cela m'étonne encore aujourd'hui. Et la question que j'avais envie de poser, c'est que du coup, sur les CSAPA et les CAARUD qui travaillent avec Gaïa sur le projet FibroScan®, est-ce que cela a changé leur prise en compte des hépatites depuis que vous êtes venu faire des permanences de mesure de la fibrose ? Est-ce que ces gens-là qui n'étaient pas spécialement sensibilisés, tu les sens aujourd'hui un peu plus sur la question ?

Élisabeth AVRIL : Cela va être évalué dans le projet, mais déjà, comme ce que je disais tout à l'heure, il y a une structure où il n'y avait même pas de dépistage, et ils sont vraiment intéressés, ils nous ont rappelé. Il y a plusieurs structures où nous sentons qu'ils sont un peu mobilisés par rapport à cela, ne serait-ce qu'en demandant des formations, en participant à l'histoire du badge... Là, il y a une structure du 94 qui nous a demandé si nous ne pouvions pas venir intervenir en prison, parce qu'eux, ils interviennent en prison. Cela commence à prendre. Après, il faudra voir au bout d'un an, comme nous allons passer quatre fois dans les structures, ce qu'ils sont devenus : est-ce que les gens ont eu un accès véritable aux soins ? Que s'est-il passé pour eux ? Parce que s'il y a eu une augmentation du nombre de personnes traitées, cela sera lié à l'investissement de l'équipe même si nous n'allons pas tout compter en termes de traitement, je pense qu'au bout d'un an, nous pourrions voir qui a eu réellement accès aux soins.

De la salle : Vous dites que vous avez accueilli un FibroScan® dans votre CAARUD, CSAPA, comment cela se passait-il exactement ? Était-il plutôt au CAARUD, ou plutôt au CSAPA ou aux deux ?

Élisabeth AVRIL : Nous, nous avons un lieu fixe CAARUD et CSAPA. C'est le même endroit donc, quand il est là, il est dans ce lieu. L'appareil fixe est là pour deux mois donc, nous faisons une information sur les antennes mobiles à l'accueil et les gens demandent à faire l'examen. Nous avons suffisamment formé de personnes pour pouvoir faire l'examen. Comme nous fonctionnons sans rendez-vous, il suffit qu'ils soient un peu patients. Des fois, ils n'attendent pas longtemps, mais des fois, oui. Mais ils attendent. Les gens sont assez patients quand ils savent qu'ils vont avoir l'examen. Après, moins souvent, nous l'avons mis dans l'antenne mobile. Comme c'était l'appareil fixe, c'était un peu plus compliqué donc là, nous allons pouvoir mener cela plus facilement avec le mobile. Nous sommes CSAPA, CAARUD, mais nous n'avons pas vraiment de distinction entre les deux. Nous avons une distinction entre les budgets pour l'ARS, mais nous n'avons pas de frontière bien claire entre le CSAPA et le CAARUD. Il s'agit d'une question d'histoire. Pour nous, c'est de la réduction des risques et les TSO, c'est de la réduction des risques. Cela se passe plutôt bien.

De la salle : Je travaille sur un CSAPA et un CAARUD, et je voulais savoir au niveau des TROD, c'est une question que nous nous posons, maintenant, à Marmottan, au niveau de comment vous avez mis cela en place. Et comment pouvons-nous proposer ce projet au niveau de Marmottan ? Est-ce que ce serait pertinent ? C'est une réflexion que j'ai depuis plusieurs jours.

Élisabeth AVRIL : Par rapport au TROD du VHC, puisque nous recevons des usagers de drogue qui sont quand même à 60 % contaminés ou ils ont eu un contact avec l'hépatite C, cela me semble vraiment intéressant comme projet puisque cela peut éviter justement de faire d'abord une sérologie puisque les personnes reviennent pour que tu leur fasses une PCR... À la limite, l'idée que nous avons eue avec le virologue de la Pitié, c'est de faire directement une PCR si le réactif est positif. Nous, ce qui nous freinait beaucoup dans cette histoire de PCR, c'est son coût. Mais à Marmottan (j'ai travaillé 10 ans à Marmottan à la consultation de médecine virale), je sais que nous pouvons prescrire et ensuite, l'examen est pris en charge par l'hôpital donc, c'est royal. Ce serait, il me semble très intéressant, parce que vous voyez des gens

qui vont au laboratoire. À Marmottan, on fait une prescription et les gens vont dans un laboratoire extérieur...

De la salle : Oui, mais je te parle, moi, plutôt de l'accueil où ils viennent chercher la substitution. Cela se passerait là.

Élisabeth AVRIL : Franchement, je ne sais pas. Cela fait longtemps, mais à l'époque où je travaillais à Marmottan, je pense que ce n'est pas une très bonne idée par rapport à la formation des intervenants, mais peut-être qu'ils ont changé depuis 2004 que je n'y travaille plus et qu'ils sont très motivés... C'est un cas particulier, parce qu'à Marmottan, il y a un service de médecine générale et un CSAPA, mais il n'y a pas un CAARUD là-bas... Il est où ?

De la salle : Il y a une partie CAARUD et une partie CSAPA.

Élisabeth AVRIL : Vous pouvez faire des TROD à la médecine générale. Je ne sais pas si cela apporterait plus de le faire à l'accueil. Il faut faire une étude en interne pour voir si les gens qui viennent à l'accueil (puisque ce sont deux entrées différentes), ils ne vont pas à l'autre service. S'ils ne vont pas à l'autre service, il est vrai qu'il peut être intéressant de leur proposer.

De la salle : Non, ils ne vont pas spécialement dans l'autre service.

Élisabeth AVRIL : Dans ces cas-là, cela peut être intéressant. En tout cas, nous, nous en sommes vraiment au début de l'expérience que nous faisons au lieu fixe et surtout dans l'antenne mobile donc, nous avons fait deux sessions, deux après-midi où nous avons proposé le service aux usagers. Et du coup, beaucoup nous ont demandé si nous n'avions pas la même chose, mais pour le VIH. Et comme depuis l'été dernier, nous avons été habilités, nous allons bientôt faire la même chose pour le VIH aussi. J'étais assez surprise, ils m'ont très vite demandé aussi pour le VIH. Et il est vrai que nous ne pouvons pas répondre à toutes les demandes, parce que cela se passe dans un petit bus... Il y a une pièce à l'arrière qui est fermée pour la confidentialité où nous pouvons faire les tests et les prélèvements, mais un par un donc, nous ne pouvons pas répondre à toutes les demandes. En trois heures, nous avons fait huit tests l'autre jour, ce qui n'est pas mal.

De la salle : En Guadeloupe, les prises de drogue sont à 90 % per nasales ou par la fumée. C'est le crack, il n'y a pas d'héroïne.

Élisabeth AVRIL : Mais par rapport au crack, inhalé par la commissure des lèvres, l'enquête Coquelicot de 2004 a montré une prévalence VHC globale de 60 %, nous verrons en 2012 les nouvelles données de 2011, je précise bien que ce sont des données qui datent de 2004, c'était 1500 personnes recrutées dans un échantillonnage assez large, il y avait une prévalence de l'hépatite C de 60 % et dans le sous-groupe des usagers de crack, à Paris, ils fument essentiellement avec des doseurs en verre et maintenant des tubes en pyrex, dans cette sous-population-là, la prévalence du VHC augmentait à 70 %. Il y a une sur contamination des usagers de crack. Et je pense qu'ils font Coquelicot en Guadeloupe...

De la salle : Non, non, je ne sais même pas s'il y a un CAARUD en Guadeloupe et qui plus est, pour faire une parenthèse sur l'ARS, en Guadeloupe, ils ne s'en occupent pas. Les hépatites, c'est le cadet de leur souci, tout est fait pour le VIH. Et je pense que nous, à notre niveau, nous ne pouvons pas faire grand-chose. Il faut simplement bousculer les politiques. Tant que les politiques n'auront pas pris la main... Pour exemple, notre président du conseil général, qui est médecin - qui a lui-même vacciné mes enfants en 1996-1997 -, en 2008



a pondu une note de service à l'adresse des PMI, où il était spécifié que les parents qui voulaient faire vacciner leurs enfants contre l'hépatite B devaient signer une décharge alors que jusque dans les années 1997-1998, le taux de vaccination en Guadeloupe était supérieur à 80 % et, là, nous sommes retombés à moins de 50 %. Il y a un gros souci. Pour rebondir un peu sur la toxicomanie en Guadeloupe, il n'y a pas d'études faites à ce jour à ma connaissance, mais toujours est-il qu'il y a un nombre considérable de gens qui sont contaminés. Il y a une étude qui a été faite en 2005, il y a entre 7 000 et 10 000 personnes qui sont porteuses du virus, que ce soit le B ou C. Au niveau de la toxicomanie, cela doit être encore plus terrible. Je pense que c'est à tout un chacun, notamment SOS hépatite, de faire le nécessaire à ce niveau-là, de faire bouger les choses, parce qu'en étant trop gentil, on n'arrive à rien.

Elisabeth AVRIL : Mais il y a un CAARUD en Guadeloupe. Il serait intéressant de vous rapprocher d'eux. Oui, oui, mais c'est intéressant. Moi, j'ai travaillé en Guadeloupe dans les années 1990, c'est sûr qu'il y a du boulot.

Il est récent, mais au début des années 2000, il y avait un accueil au Carénage et il y avait des gens qui faisaient des choses vraiment chouettes. Je pense qu'il faut vraiment travailler et regrouper les gens qui peuvent être intéressés déjà.

De la salle : Par rapport à l'ARS, il y a différentes parties : il y a la partie prévention, nous allons dire, avec des gens qui sont chargés de la santé publique et prévention, et après, il y a les structures médicosociales et en fait, dans les structures médicosociales qui dépendent des ARS, il y a des référents pour les structures médicosociales, mais ce ne sont pas les mêmes caisses. Ce sont les

caisses addiction, etc..

S'il n'y a pas d'argent pour la prévention ou d'autres choses, cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas d'argent pour les structures médicosociales. Un CAARUD ou un CSAPA, ont les mêmes obligations qu'une maison de retraite, par exemple. Il ne faut pas perdre espoir et s'il n'y a pas de CAARUD, il faut se renseigner et il faut le créer. C'est un projet. Je dis cela, parce qu'en tant que SOS hépatite, moi, j'ai reçu un jour un jeune sur Charleville qui avait passé un temps en Guadeloupe. Il avait fait de l'errance en Guadeloupe et il était revenu en mauvaise santé alors que la Guadeloupe, c'est la France donc, je ne vois pas pourquoi il n'y aurait pas de CAARUD et de CSAPA et pourquoi pas deux CAARUD ou trois CAARUD. Dans certaines villes, il y a plusieurs CAARUD donc, pourquoi pas s'il faut deux CAARUD dans la Guadeloupe.

Elisabeth AVRIL : Il y a deux CSAPA, je crois. Et en Martinique, ils sont peut-être plus structurés, il y a un gros CSAPA à la Martinique et, je crois deux CAARUD.

De la salle : Parce qu'en fait, il y a des associations qui géraient les CSAPA qui n'ont pas voulu aussi gérer les CAARUD, parce que c'était un peu idéologique, etc. Et il faut savoir que l'on a parlé des CSAPA avant les CAARUD, mais les décrets des CAARUD sont apparus avant ceux des CSAPA. Il faut se rapprocher de l'ARS. La demande de dépistage venait de l'utilisateur ou des soignants ?

Elisabeth AVRIL : La demande de dépistage de la fibrose avec le FibroScan® ? Ce sont les usagers. Globalement, ce sont les usagers par le bouche à oreille... Il y a des usagers qui sont adressés par certains CSAPA, parce que par exemple, il y a des CSAPA où il y a des médecins qui

sont très motivés pour cette histoire-là et ils essayent de faire faire un FibroScan® à leurs patients à l'hôpital et le délai est beaucoup trop long donc, ils nous les adressent directement.

De la salle : Oui, parce que dans les hôpitaux, moi, je suis en province, en PACA, mais c'est vrai que le souci que nous avons, c'est que ce ne sont pas les usagers qui prennent l'initiative de se faire dépister donc, comment les dépister ?

Elisabeth AVRIL : Par rapport aux usagers des CAARUD, là, c'est plutôt les usagers, globalement, qui font la demande. Il y a une information. Ce sont les usagers qui ont fait l'affiche avec la médiatrice donc, nous avons tiré pas mal d'exemplaires de cette affiche. Et nous la distribuons dans les différentes structures et ensuite, ce sont les usagers qui font la demande. Soit directement, ils viennent sur notre lieu fixe, soit ils savent que tel jour, nous sommes à la gare du Nord et nous faisons le FibroScan® et ils viennent.

De la salle : Moi, je suis effarée par les consommations d'alcool. Est-ce que vous avez pensé à aller faire des FibroScan® dans les centres d'alcoologie, les centres de cure, de postcure, où il y a énormément de gens cirrhotiques et même des gens infectés par les hépatites ?

Elisabeth AVRIL : Cela a été évoqué au départ, quand nous avons parlé des 71 CSAPA d'Ile-de-France. Moi, j'étais assez partante pour qu'il y ait au moins un CCAA, parce que, avec une journée par semaine, nous ne pouvions pas aller partout donc, nous avons décidé d'aller dans 24 structures par trimestre et les mêmes pour la première année. J'avais émis le souhait qu'il y ait un CCAA, et l'ARS n'a pas validé. Elle a demandé de repousser cela à l'année prochaine.

De la salle : Et quel argument a-t-elle mis en avant pour dire qu'elle ne le souhaitait pas ?

"Le TROD du VHC, les usagers de drogue que nous recevons étant quand même à 60 % contaminés, ou ayant eu un contact avec l'hépatite C, cela me semble vraiment intéressant comme projet"

Elisabeth AVRIL : L'argument, c'était que déjà, je pense qu'elle avait déjà ciblé certains CAARUD et CSAPA qui avaient besoin, à son avis, de développer cela comme priorité et puis, par rapport à l'épidémiologie, en disant que c'était plus les usagers de drogues qui étaient atteints par l'hépatite C, ce qui est vrai même si en alcoologie, il y a d'ex-usagers ou il y a des gens qui ont l'hépatite C pour d'autres modes de contamination.

De la salle : Entre eux, ils se contaminent énormément.

Elisabeth AVRIL : L'idéal, ce serait d'étendre ce projet-là, d'avoir plus de temps et de pouvoir proposer ces compétences-là à plus de centres et même pourquoi pas, hors région de faire une action pour soutenir une action... Si en province par exemple ou dans un département, vous avez envie de mener un projet comme cela, que nous, nous puissions venir une fois en soutien. Je vais me faire gronder par mes collègues, mais moi, cela m'intéresse d'essayer de développer cela si vous avez un projet...

De la salle : SOS hépatites a construit un projet qui ressemble fortement au tien sauf qu'effectivement, nous l'avons élargie aux CCAA et à d'autres structures telles que les CHRS, les CADA, etc., parce que nous, nous voyions justement les maladies du foie. Nous avons déjà conçu un projet de FibroScan® l'année dernière, mais le conseil technique de la DGS nous avait dit non, parce qu'à l'époque, ce n'était pas remboursé. Du coup, nous avons conceptualisé ce projet, mais maintenant il faut rechercher de l'argent. Nous avons conceptualisé un projet qui est exactement comme le tien avec un FibroScan® itinérant, avec des TROD du VHC, mais il va dans différentes structures cibles. Nous espérons fortement que nous trouverons les financements et je trouve que c'est une bonne idée que Gaïa soit dans le comité de pilotage de ce genre de projets si cela peut se concrétiser en province.

Elisabeth AVRIL : Oui, c'est intéressant et puis de l'étendre comme tu dis à d'autres structures, d'autres CSAPA, des CHRS aussi, faire un peu comme des consultations hors-les-murs ou des consultations avancées...

De la salle : Vous parliez de bus méthadone, bus CSAPA et CAARUD donc, vous avez deux bus ?

Elisabeth AVRIL : Il y en a un qui était un bus de la RATP qui était énorme et nous en avons fini avec lui, parce que c'était

très compliqué, il tombait tout le temps en panne donc, depuis deux ans, pour nos deux activités, nous avons deux gros Master, ce ne sont pas des camping-cars, nous achetons la boîte et nous l'aménageons. Le coût est assez important, mais pas tant que cela, parce que nous avons l'habitude, avant, à Médecins du monde, la RATP nous donnait un grand bus pour un euro symbolique (nous avons commencé cela avec le franc, d'ailleurs). Nous le faisons aménager et les aménagements intérieurs sont extrêmement chers, mais nous faisons aménager sur un bus qui ne marchait pas très bien. Donc, là, nous avons investi pour le prix d'un aménagement. Au moins, nous avons des bus qui fonctionnent et qui sont aménagés correctement.

De la salle : Est-ce que vous pouvez nous donner un ordre de prix par exemple du bus ?

Elisabeth AVRIL : De 60 000 à 110 000 euros. Et nous avons eu un bus comme cela, vous savez, cela ressemble aux banques mobiles. Nous avons acheté dans l'Est une ancienne banque mobile avec laquelle nous avons fonctionné très longtemps. C'était marrant, parce que c'était blindé à l'intérieur et nous avons pris ce modèle-là.

De la salle : Nous avons un projet dans le Nord-Pas de-Calais de bus itinérant justement et vous parliez d'interférences tout à l'heure avec le FibroScan® que vous avez résolues apparemment, qu'est-ce que vous aviez comme interférences ?

Elisabeth AVRIL : En fait, il y avait des ondes électrostatiques qui empêchaient l'appareil de fonctionner et c'est Echosens qui a résolu le problème, parce que nous, dans notre véhicule, nous avons un oscillateur, enfin, une espèce de batterie où nous branchons du 220 volts (je ne suis pas la

plus douée pour parler de cela), et quand nous branchions, il y avait des interférences et la machine disait « erreur platine ». Et je pense qu'il y a un truc de logiciel qui a été mis au point par Echosens, parce que là, cela marche. Autrement, avant, nous faisons avec le groupe électrogène, mais les riverains apprécient moyennement le groupe électrogène surtout qu'une fois, nous l'avions branché sous les fenêtres du bureau de la directrice d'un hôpital, et elle a fait un scandale auprès du maire.

De la salle : Le personnel qui utilise le FibroScan®, ce sont des médecins, des infirmières...?

Elisabeth AVRIL : Il y a des médecins, des infirmiers, et un éducateur.

De la salle : À partir du moment où il y a un médecin présent, les infirmières ont le droit de faire les FibroScan®.

Elisabeth AVRIL : Oui. Enfin, nous, le médecin n'est pas toujours présent, c'est-à-dire que les infirmières font l'examen, mais elles ne rendent pas le résultat.

De la salle : Mais enfin, il est préférable de faire le FibroScan® et d'avoir un médecin tout de suite après.

Elisabeth AVRIL : C'est ce que nous essayons de faire, mais parfois, il y a des usagers qui viennent au bureau et ils veulent absolument faire le FibroScan®. Ce sont souvent des gens qui viennent de l'extérieur donc, nous pouvons leur faire le FibroScan® et passer le résultat à leur médecin puisqu'ils ne sont pas suivis dans la structure, mais c'est vrai que je suis d'accord avec vous, nous essayons de faire en sorte qu'il y ait un médecin qui soit là, et qui puisse rendre le résultat, parce que, autrement, c'est un peu frustrant. ■



Examen de la fibrose hépatique avec un fibroskan®

Atelier *L'usage de drogues par injection : comment se passent les premières fois ?*

Anne GUICHARD Chargée
d'expertise scientifique, INPES

Bonjour à tous et merci pour votre invitation. Ma présentation va essayer de répondre à certaines des questions qui me sont parvenues en amont du forum avec une première partie qui va consister à faire un peu le tour de la littérature sur le thème de cette présentation qui porte sur l'entrée dans l'injection, et une deuxième partie qui portera sur les résultats de notre enquête, PrimInject.

Ma présentation va donc aborder une période toute particulière de la trajectoire des usagers de drogues. Nous allons parler des injecteurs, mais surtout de la première injection. Je précise tout de suite que l'enquête que je vais vous présenter ne porte pas sur les injecteurs, n'est pas une enquête de prévalence sur les injecteurs, n'a pas pour objectif de les compter, mais bien d'essayer de comprendre comment on entre dans l'injection aujourd'hui.

Comme éléments de contexte, rappelons que nous traversons une période marquée par une forte prévalence d'hépatite C parmi les usagers de drogues, dont on ne sait pas bien comment elle évolue. Certains pensent que cette épidémie est derrière nous, je resterais plus prudente : les données de la littérature récente, notamment parmi les plus jeunes, ceux que nous connaissons le moins, pourraient même être assez inquiétantes concernant l'hépatite C. Dans l'attente de nouvelles données de prévalence, notamment via l'enquête Coquelicot pour la France, il s'agit d'une épidémie d'autant plus inquiétante que les outils de réduction des risques qui ont été développés pour le VIH, appliqués à cette épidémie et qui ont plutôt bien fonctionné – « une seringue, un shoot » a très bien marché pour le VIH – ne sont pas aussi efficaces pour l'hépatite C, qui est un virus beaucoup plus contagieux et qui implique le partage du matériel de préparation et d'injection.

Il s'agit donc d'une infection plus transmissible, moins connue, moins testée. On observe la poursuite de pratiques à risques parmi les usagers et une faible capacité de ces outils de réduction des risques à atteindre les populations les plus jeunes, ou celles

qui ne sont pas en contact avec les structures. Et ce sont ces populations qui nous préoccupent aujourd'hui.

Dans ce contexte, la prévention de l'hépatite C reste un enjeu majeur de santé publique, qui va nécessiter que l'on renouvèle un peu notre réflexion et notre arsenal d'outils. Les nouvelles pistes de réflexion tournent autour de la façon de réduire ou de limiter la fréquence de l'injection. Réduire la fréquence d'injection, prévenir ou différer son initiation pour qu'elle se déroule dans des contextes moins à risque comptent parmi les pistes les plus discutées aujourd'hui. L'initiation, l'entrée dans l'injection fait l'objet d'une attention particulière, car cette période est aujourd'hui reconnue dans la littérature comme une période très à risque de contamination par l'hépatite C.

Pourquoi ? Qu'est-ce qui fait de ce temps de la trajectoire des usagers un temps si critique face aux risques de contamination ?

Si nous devions résumer, je dirais qu'ils sont jeunes et inexpérimentés pour la plupart. Ils ont donc peu de connaissance des pratiques d'injection et des risques encourus. La première injection est souvent réalisée par un tiers potentiellement contaminé par l'hépatite C. Si on se base sur la prévalence de 60 % de coquelicot, on comprend aisément qu'un usager qui s'initie avec l'aide d'un tiers plus expérimenté, a de fortes chances de tomber sur quelqu'un déjà contaminé. La première injection, c'est aussi souvent un geste, un acte qui a peut-être été pensé de longue date, mais qui tend plutôt à se réaliser au fil des circonstances. La première injection est sou-

- **Une prévalence VHC importante et qui se maintient ?**
- **Des stratégies de RDR moins efficaces pour le VHC**
 - une infection plus transmissible, moins connue, moins testée
 - poursuite des pratiques à risque lors des injections
 - faible capacité à atteindre les plus jeunes (pas en contact avec les structures)
- **La prévention du VHC reste un enjeu de santé publique**
 - nécessite de développer de nouvelles pistes de réflexion et d'action
- **Réduire la fréquence d'injection, prévenir ou différer son initiation comptent parmi les pistes discutées aujourd'hui**
- **L'initiation à l'injection : une période à risques élevés de contamination par le VHC**

Les données épidémiologiques montrent que les contaminations surviendraient tôt dans les trajectoires des usagers par voie intraveineuse, dans les premières années voire dès les toutes premières injections.

Plusieurs études internationales montrent que les jeunes et les nouveaux injecteurs présentent des taux de séroconversion pour le VIH, mais aussi pour l'hépatite C, bien supérieurs aux usagers de drogues plus anciens. Nous savons que l'âge moyen de la première injection tourne autour de 18 ans, ce qui est très jeune.

En France, nous avons des données qui vont dans le même sens. Les données de Coquelicot montrent que sur une prévalence de 60 % d'usagers séropositifs pour l'hépatite C, près de 30 % des usagers de drogue de moins de 30 ans sont infectés par l'hépatite C.

vent un acte non programmé, l'usager n'est pas équipé, n'a pas son matériel sur lui, il est donc souvent amené à le partager.

Technicité du geste mis à part, la période de l'entrée dans l'injection est souvent un temps décrit dans la littérature où le jeune initié se perçoit tout puissant, invulnérable, convaincu d'appartenir à un groupe est épargné par l'hépatite, alors que, rappelons-le, 30 % des moins de 30 ans sont infectés par l'hépatite C dans Coquelicot. Dans la littérature, cette période est parfois qualifiée de « lune de miel », un temps positif de la trajectoire des usagers, d'euphorie presque, lié à la découverte de nouveaux effets puissants, agréables et non problématiques avec cette pratique. Ils ne sont donc pas amenés à rechercher l'aide de professionnels. On ne les trouve

pas dans les structures de soins, ils sont donc la plupart du temps, cachés, au sens de « hors de nos dispositifs de soins ou d'enquêtes ».

Si nous devons résumer cette partie, je dirais que la période d'entrée dans l'injection est une période sensible d'apprentissage. Et, comme tout apprentissage, si on prend de mauvaises habitudes quand on commence, il y a de fortes chances qu'on les maintienne. Autrement dit, la façon dont une personne va être initiée à l'injection va sûrement (en partie du moins) déterminer ses pratiques d'injection et ses comportements à risques ultérieurs.

Maintenant, je vous propose une brève revue de la littérature des interventions menées au niveau international autour de cette question. Et avant d'intervenir, une des premières questions qu'on se pose c'est : « *auprès de qui ?* » Y a-t-il des personnes à risque ? Comment les repérer ? Quelles sont les caractéristiques des personnes susceptibles de passer à l'injection ? La littérature malheureusement (ou pas !) ne nous aide pas beaucoup. On nous dit que les injecteurs ont souvent consommés des produits comme l'héroïne ou la cocaïne précocement, c'est-à-dire avant l'âge de 18 ans.

La dépendance est un facteur également souvent mentionné dans les études. Être polyconsommateur de substances et avoir une fréquence importante de consommations est un facteur de risque de passage à l'injection. Néanmoins, cette relation, comme d'autres, nécessite d'être relativisée. Nous savons en effet que pour un nombre non négligeable d'injecteurs, le produit injecté pour la première fois n'avait jamais été consommé avant, il n'est donc pas ici question d'une situation de dépendance. À l'inverse, nous savons aussi qu'une proportion importante d'usagers dépendants à l'héroïne et consommant par inhalation ne passent jamais à l'injection.

Autre information que l'on trouve dans la littérature ; les femmes seraient moins susceptibles de passer à l'injection que les hommes ; elles seraient en tout cas plus sous influence de leur partenaire. Cela est vrai, mais là encore j'aimerais mettre des bémols à des résultats qu'on tend à généraliser à « toutes les femmes ». Il faut savoir que cette population recouvre des situations très hétérogènes, peu documentées par la littérature. Des études récentes mettent en avant des modes d'organisation très spécifiques parmi les femmes et « entre femmes » concernant cette première injection.

Ensuite, on sait qu'un mode de vie précaire, marginal, la vie à la rue, la pauvreté sont souvent des facteurs de risque de passage à l'injection. La survenue d'événements précoces (abus physiques, sexuels, institutionnalisations forcées, décrochage scolaire, absentéisme...) dans les trajectoires, tôt dans l'adolescence, est plus souvent retrouvée chez les injecteurs que chez les non-injecteurs.

Enfin, j'aimerais mentionner un dernier point que j'aurais pu mettre en rouge. Il s'agit d'un facteur plus environnemental lié aux fluctuations du marché que l'on tend souvent à évacuer ou à reléguer loin derrière les variables individuelles. Deux études de cohortes ont en effet montré que la principale raison avancée par les usagers pour expliquer leur passage à l'injection est leur perception d'un changement sur le marché quant à la qualité du produit, son coût ou sa disponibilité.

De tous les facteurs examinés dans la littérature sur cette question, un seul apparaît vraiment robuste et systématiquement présent tant dans les travaux épidémiolo-

giques que socio-anthropologiques, il s'agit de l'influence des pairs, du réseau social et du milieu, sur les candidats ou les futurs injecteurs. Avoir des amis, des partenaires qui consomment, qui injectent, qui perçoivent positivement l'injection, qui en parlent positivement aurait une influence significative sur le consommateur non-injecteur. Concernant la famille, avoir autour de soi des parents, cousins, cousines, des frères et sœurs qui consomment, qui injectent, peu en fait jouer de deux façons, c'est-à-dire que dans un cercle familial aussi restreint que la famille, cette influence peut s'exercer de deux façons, soit par incitation, soit par dissuasion. Les choses semblent donc plus nuancées quand il s'agit de traiter de l'influence de membres de la famille.

Concernant l'influence du milieu de vie, il est ici question de formes de familiarisation progressive avec les produits comme avec l'injection au contact répété des produits et leur omniprésence dans certaines cités. Si l'influence des pairs semble si importante, c'est qu'il se jouerait aussi une problématique identitaire autour de l'injection, une identité valorisée de l'injecteur dans certaines « cultures » de consommation où l'injecteur bénéficierait d'une certaine aura, d'un statut social « supérieur » pour certains jeunes des cités. L'influence des usagers de drogue par voie intraveineuse peut s'exercer de deux manières : directement en montrant comment faire et où en approvisionnant en produit le jeune initié. Mais aussi de façon plus indirecte – et c'est là que les choses sont les plus intéressantes à regarder – simplement par son comportement. Les travaux socio-anthropologiques montrent en effet qu'il se produirait une sorte de désensibilisation et de normalisation de l'injection au simple contact répété d'usagers de drogue par voie intraveineuse (voir, entendre), et ce même parmi les usagers initialement les plus réticents à l'injection.

L'entrée dans l'injection est ainsi décrite dans la littérature comme un événement qui s'inscrit dans le social et les sociabilités, avec une participation active de l'initié, souvent demandeur d'aide ou de conseil pour cette première injection.

Maintenant, si on s'arrête au point de vue des usagers et qu'on les interroge sur les raisons qui les ont poussés à commencer à s'injecter, ils mettent d'abord en avant la recherche du plaisir, la curiosité ou la quête du « flash ». Ce sont les trois premiers points avancés. Ensuite, eux-mêmes vont mettre en avant l'influence du milieu, des pairs et du partenaire et en tout dernier lieu, le facteur économique lié à la dépendance ou aux fluctuations du marché dont j'ai déjà parlé tout à l'heure.

Pour résumer ce tour de la littérature, d'une part, nous avons peu de données. Les principales sont tirées de la littérature anglo-saxonne. À l'exception de la dimension sociale de l'initiation à l'injection, les résultats des études sur les facteurs liés à l'entrée dans l'injection sont souvent contradictoires, ce qui n'aide pas à penser l'action. Il existe peu de programmes d'intervention sur les transitions vers l'injection, nous savons peu de choses sur ce que c'est que devenir un injecteur régulier. On ne devient pas injecteur du jour au lendemain, cela peut prendre des semaines, des mois, voire des années. Travailler sur l'entrée dans l'injection ou l'initiation à l'injection quand cette pratique ne dépasse pas l'expérimentation pose question. Dans notre enquête par exemple, 10 % des répondants n'ont injecté qu'une seule fois, 10 % l'ont fait dix fois et n'ont jamais recommencé. Ces figures de l'injection, largement mécon-

Une période à risque de contamination

- **Peu de connaissances** des pratiques et des risques
- Souvent **réalisée par un tiers** potentiellement contaminé par le VHC (prévalence VHC 60%)
- Souvent **non programmée**, l'UD n'a pas son propre matériel d'injection avec lui
- **Sentiment « d'invulnérabilité »** :
 - appartenir à un groupe d'usagers « épargné » par le VHC (alors que 28% des jeunes UD sont VHC+)
 - Période euphorique (« lune de miel »)
- **Peu en contact** avec des dispositifs de RDR

nues, nous rappellent qu'il n'y a pas de parcours types dans l'injection, mais des modes d'entrée qui nécessitent de prendre en compte les trajectoires des usagers. L'injection reste, de mon point de vue, un phénomène complexe aux dimensions multiples encore très mal connues.

Attardons-nous maintenant sur la situation en France. De quelles informations disposons-nous ? Il s'agit d'un sujet peu investigué jusqu'à récemment, même très peu pensé. Nous avons très peu de données épidémiologiques. La plupart sont qualitatives et éparses. Les dernières estimations de prévalence concernant l'hépatite C sont déjà anciennes. L'enquête Coquelicot de l'INVS indiquait une prévalence de 60 % parmi les usagers de drogues en général. Le chiffre estimé en 2006 était de 73 % parmi les injecteurs. Depuis, les évolutions s'appuient sur des estimations.

En France, en 2006, l'âge moyen à la première injection en France était d'environ 20 ans tous âges confondus, et de 18 ans parmi les moins de 25 ans. Le dispositif TREND de l'OFDT a mis au jour une évolution des pratiques et des modes de consommation depuis une dizaine d'années, évolution susceptible de renouveler la problématique de l'injection en France. On a observé un accroissement de l'injection de psychostimulants, une diversification des publics injecteurs et des profils des usagers d'héroïne, avec l'apparition de nouveaux groupes, de jeunes usagers en situation extrêmement précaire, dont des situations d'itinérance, ainsi que des usagers ayant une pratique occasionnelle de l'injection. Or, même des passages furtifs dans l'injection peuvent se révéler catastrophiques d'un point de

vue épidémique. Il est aussi question d'usagers injecteurs plus intégrés socialement, peu connus des enquêtes traditionnelles et qui croisent le milieu festif. C'est sur ces groupes que notre attention se focalise.

Des remontées du terrain font état d'une évolution des contextes d'initiation. Il est question d'initiations qualifiées de « sauvages » en milieu festif, dans de très mauvaises conditions hygiéniques, mais aussi de témoignages d'initiations à l'injection qui se réaliseraient de façon beaucoup plus isolées qu'auparavant ou avec des pairs à peine plus expérimentés que les initiés. L'arrivée et la diffusion massive des traitements de substitution en France dans les années 90 s'est aussi accompagnée de nouvelles pratiques, notamment des usages du traitement de substitution directement par l'injection et inversement, des modes d'entrée dans l'injection, directement avec la buprénorphine.

Dans ce contexte d'interrogations et d'hypothèses, il nous a semblé important de tenter de mieux comprendre les circonstances d'entrée dans l'injection aujourd'hui en France. Nous avons donc mis en place une enquête que nous avons appelée Priminject.

Priminject est une étude qui vise à comprendre les circonstances et les pratiques lors des premières injections parmi les jeunes usagers de drogue et à découvrir des profils échappant aux dispositifs d'observation plus classiques. La plupart des dispositifs enquêtent dans les structures de soins ou les structures de première ligne et tendent donc à rejoindre les publics aux consommations –devenues– problématiques. L'idée était donc d'aller à la rencontre de ces jeunes que l'on voit se profiler dans les enquêtes qua-

litatives, qui croisent le milieu festif, qui sont probablement à risques, mais dont on ne sait pas grand-chose. C'est dans cette optique d'atteindre les plus jeunes et les populations dites intégrées que nous avons mis en place une enquête nationale par Internet sur les contextes et les circonstances des premières injections.

Nous nous sommes entourés d'un comité de pilotage diversement représenté : chercheurs, professionnels de santé, représentants des usagers, etc. Nous avons mis en place un questionnaire d'environ 80 questions composé en trois grandes parties. Une première résume les parcours de consommation des produits : « Avez-vous expérimenté des produits ? Lesquels ? À quel âge ? », etc. Le cœur du questionnaire traite évidemment de la première injection : « A quel âge ? Où était-ce ? Quand ? Comment ? Avec qui ? Combien étiez-vous ? Avec quels produits ? Était-ce prévu ? etc. La dernière partie porte sur le risque infectieux, dont le partage de seringues déjà utilisées et le partage du matériel de préparation de l'injection.

Ce questionnaire a été mis en ligne pendant 6 mois. Tous les injecteurs, quelles que soient les substances injectées, les cultures et les pratiques de consommation associées, pouvaient répondre à cette enquête. Un module de question a également été développé pour les usagers non injecteurs pour éclairer les processus de passage de la voie non injectable à la voie injectable. Pour espérer recruter par internet sur un tel sujet, il nous a fallu faire connaître l'enquête auprès des publics potentiellement concernés. Nous avons donc mis en place un dispositif de promotion de l'enquête, qui est passé d'abord par la création de supports de communication ; vous avez peut-être vu passer dans vos structures ce type d'affiches.

"Il est question d'initiations qualifiées de « sauvages » en milieu festif, dans de très mauvaises conditions hygiéniques, mais aussi de témoignages d'initiations à l'injection qui se réaliseraient de façon beaucoup plus isolées qu'auparavant"

Nous avons ensuite mis en place une campagne de bannières Web, d'affiches, de cart-com, d'articles, de communiqués de presse. Que nous avons largement diffusés auprès des structures et professionnels intervenant dans les champs des addictions, de la réduction des risques, du VIH, des hépatites, et auprès des jeunes en général (missions locales par exemple). Nous avons également impliqués les pharmacies impliquées dans les programmes d'échanges de seringues. Il s'agissait d'une démarche un peu nouvelle et certains se sont proposés de glisser une petite carte présentant l'enquête dans les sachets délivrés à l'achat de Stéribox®. Je pourrais passer des heures à vous parler de la méthodologie de l'enquête, mais je propose de répondre à vos questions à la fin de la présentation pour passer au cœur du sujet.

Je vais maintenant vous présenter rapidement la base. Au total, 1 884 personnes sont venues sur le questionnaire. Nous avons retiré tous les questionnaires interrompus avant la deuxième question, c'est-à-dire au moment où on demandait l'âge, probablement des personnes qui se rendaient compte qu'il s'agissait d'un questionnaire alors qu'ils venaient peut-être chercher de l'information. A cette étape, 500 personnes ont été retirées de la base. Ensuite, nous avons recherché tous les doublons, tous les questionnaires qui étaient incohérents, surtout en termes de dates. Ont ensuite été exclues toutes les personnes qui résidaient à l'étranger ou dans les DOM-

TOM considérant que les modes et les pratiques de consommations étaient différentes de la France métropolitaine et donc peu comparables. Nous avons enfin restreint notre base finale aux personnes qui avaient entièrement complété le module sur l'injection. Au total, il nous reste 911 répondants, parmi lesquels 456 ont déjà injecté au moins une fois dans leur vie, 455 n'ont jamais injecté. Ma présentation va porter sur le groupe d'injecteurs uniquement.

La première source de recrutements vient des programmes d'échanges de seringues, associations de réduction des risques, CAARRUD, etc., par lesquels sont venus 35 % des répondants ; viennent ensuite des répondants qui ont surfé sur Internet, qui sont tombés sur les bannières et qui ont cliqué, dont 48 % viennent d'ASUD. La troisième source de recrutement est les centres de soin (CSST, hôpital, hépatologues, médecins, etc.).

Les principales caractéristiques sociodémographiques et les parcours de consommation, sont résumés sur cette diapo qui compare les injecteurs avec les non injecteurs pour mieux situer notre échantillon avec les données de la littérature.

Globalement, les injecteurs ont une moyenne d'âge plus élevée que les non-injecteurs (32 ans versus 28 ans). Ils sont dans une situation socioprofessionnelle plus défavorable, ce qui fait écho à la littérature. Si nous regardons le niveau d'études, 25 % des injecteurs ont le niveau bac et plus, contre 60 % des non-injecteurs. Il en va de même

"L'échantillon fait apparaître des profils différents en fonction de la période d'entrée dans l'injection et du contexte de la RdR"

pour l'insertion professionnelle : 35 % des injecteurs ont un emploi, versus 46 % des non-injecteurs. Concernant l'expérimentation de substances psychoactives, les injecteurs ont expérimenté plus de produits et de façon plus précoce que les non-injecteurs, ce qui est cohérent avec la littérature. Pour exemple, la cocaïne a été expérimentée par 87 % des injecteurs, contre seulement 36 % des non-injecteurs. Ils l'ont expérimentée à 19 ans en moyenne, alors que les non-injecteurs un an plus tard ; l'héroïne est un produit largement expérimentée par les injecteurs, alors qu'elle n'a été expérimentée que par 13 % des non-injecteurs, etc.

S'agissant d'une enquête qui visait à explorer les modes d'entrée dans l'injection et notamment les prises de risques, nous sommes partis de l'hypothèse que s'initier ou commencer l'injection était très différent selon la période ou l'époque sanitaire à laquelle cette initiation se produisait. Nous avons donc décidé de regarder notre échantillon à travers quatre périodes que nous avons découpées sur la base des grandes étapes de mise en place de la politique de réduction des risques. Nous avons donc quatre groupes : un groupe de personnes qui se sont injectées pour la première fois avant 1987, c'est-à-dire avant la mise en vente libre des seringues ; un deuxième groupe rassemble les usagers ayant réalisé leur première injection entre les années 1987 et 1995, c'est-à-dire au moment de la vente libre des seringues, puis de 1996 à 2005, période correspondant à la mise en place des TSO. Enfin, on a souhaité observer les jeunes injecteurs ou les injecteurs récents, à un moment où la politique de réduction des risques était relativement stabilisée. C'est ce groupe qui va maintenant intéresser.

Le groupe d'injecteurs « avant 1987 » représente 16 % de notre échantillon. La moyenne d'âge est de 48 ans. 19 % d'entre eux seulement ont injecté dans les 30 derniers jours. Il s'agit donc majoritairement de personnes qui n'injectent plus, voire qui ne consomment plus.

Éléments de contexte sur l'initiation à l'injection en France

- **Âge moyen à la première injection** (Trend, 2006)
 - 20 ans (tous âges confondus) - 18 ans (moins de 25 ans)
- **Accroissement de l'injection de stimulants**
- **Diversification des profils d'usagers d'héroïne** (Trend, 2008)
 - Jeunes usagers en situation précaire (dont situation d'errance)
 - des usagers ayant une pratique occasionnelle
 - des usagers plus intégrés socialement (milieu festif)
- **Évolution des contextes d'initiation** (Girard et Boscher, 2009; Creyemey, Morales, Delle, CEID, 2009)
 - Initiations « sauvages » en milieu festif (mauvaise hygiène)
 - Initiations solitaires ou avec des pairs à peine plus expérimentés
- **Des usages du traitement de substitution directement par l'injection**
 - Des modes d'entrée dans l'injection avec la buprénorphine (Guichard et Lert, 2004)

5

- **Echantillon fait apparaître des profils différents en fonction de la période d'entrée dans l'injection et du contexte de la RDR**
- **Un groupe « d'injecteurs récents » dont certaines des caractéristiques interpellent**
- **Poursuite des analyses sur les contextes et facteurs associés aux prises de risque au moment de la première injection**

Le second groupe représente 15 % de notre échantillon, avec une moyenne d'âge de 39 ans, parmi lesquels 44 % des répondants ont injecté dans les 30 derniers jours.

Le groupe 1996/2005 représente 35 % de notre échantillon, avec une moyenne d'âge de 28 ans, parmi lesquels 64 % ont injecté dans les 30 derniers jours. Nous commençons donc à avoir un groupe d'injecteur majoritairement actifs.

Le dernier groupe d'utilisateurs s'étant injectés dans la période récente présente une moyenne d'âge de 24 ans ; 73 % d'entre eux se sont injectés dans les 30 derniers jours.

Si nous regardons l'expérimentation de produits avant la première injection, nous voyons que les expérimentations varient en fonction de la période. En ce qui concerne l'héroïne, son expérimentation varie peu au fil du temps. Concernant les stimulants (cocaïne, extase, etc.), nous observons un différentiel entre ceux qui ont fait leur première injection en 1987 et ceux qui se sont injectés plus récemment. Dans ce dernier groupe, on relève des expérimentations plus diversifiées, notamment de psychostimulants mais aussi de médicaments de substitution et autres opiacés. Ici, le Subutex® n'apparaît pas de façon isolée, mais il est dans la courbe jaune et on voit bien que les fréquences d'expérimentation sont plus élevées dans les groupes d'injecteurs récents.

Quand je parle d'augmentation, je tends à faire des abus de langage. Nous sommes bien sur une étude transversale qui doit s'en tenir à l'observation de fréquences et non d'évolutions. Mais au fil des diapos, des tendances se dessinent.

L'âge à la première injection diffère également au fil du temps. Les usagers s'étant injectés avant 1987 présentent une moyenne d'âge à la première injection de 19 ans, contre 22 ans dans le groupe d'injecteurs récents. Concernant le produit injecté la première fois. Avant 1996, l'héroïne est majoritairement utilisée à la première injection, plus de 80 % des répondants.

Après 1996, les répondants sont de plus en plus nombreux à citer d'autres produits, comme la cocaïne, les médicaments opiacés, le Subutex®, à la première injection.

Nous avons également exploré une variable de « délai de passage à injection pour le produit injecté » qui représente le temps écoulé entre la date d'expérimentation du produit injecté et la date de première injection de ce produit. Les usagers qui se sont initiés à l'injection avant 1987 sont près de la moitié à déclarer s'être injectés pour la première fois un produit qu'ils n'avaient jamais consommé auparavant. Parmi les injecteurs récents, ils ne sont que 15 % à s'initier à l'injection avec un produit jamais consommé avant. Dans ce même groupe, 38 % disent avoir consommé le produit injecté pendant plus de deux ans avant de se l'injecter.

Parmi les variables de contexte de la première injection, examinons l'environnement social. Avant 1987, on note que près de 90 % des usagers disent avoir réalisé leur première injection avec l'aide d'une autre personne.

dans une moindre mesure. Sur la période récente, ils sont beaucoup moins nombreux à déclarer partager leur matériel à la première injection. Mais étant donné les proportions d'injection seul, c'est un peu logique.

En guise de discussion, enquêter par Internet auprès des usagers nous semble possible. C'est une méthode de plus en plus utilisée pour atteindre des populations difficiles à enquêter. Il nous a ici été possible d'atteindre des populations d'injecteurs plus jeunes, plus intégrés ou qui se sont rarement injectés. 10 % de notre échantillon ne s'est injecté qu'une seule fois. Un autre 10 % se sont injectés moins de 10 fois. Nous avons aussi pu montrer qu'il était possible de générer un nombre de réponses important auprès d'un public qui n'est pas réputé bien remplir les questionnaires, surtout tout seul.

La confrontation de nos données à la littérature témoigne d'une bonne cohérence interne au sein de notre base de données. Les principales caractéristiques que nous avons relevées dans notre base sont cohérentes avec la littérature d'une part, mais aussi avec l'évolution des usages et des modes de consommation.

- **Comprendre les circonstances et les pratiques de(s) la première(s) injection(s) parmi les jeunes usagers de drogues**
- **Découvrir des profils échappant à des dispositifs d'observation plus « classiques » (intégrés ou pas en contact avec les structures)**

Dans le dernier groupe, 30 % des répondants rapportent s'être injectés tout seul et sans la présence d'un tiers la première fois, 20 % se sont injectés seuls en présence d'une autre personne. Il s'agit d'un résultat inattendu qui va nécessiter de poursuivre nos investigations.

Concernant les prises de risques à la première injection, la bonne nouvelle est que s'agissant de l'utilisation d'une seringue neuve, les fréquences de prise de risques diminuent au fil des générations. Avant 1987, près de 55 % des usagers avaient utilisé une seringue déjà utilisée à leur première injection. Dans la période plus récente – mais cela change presque dès 1987 – ils ne sont plus que 7 % à déclarer avoir utilisé une seringue usagée. Pour ce qui est du partage du matériel, on observe le même phénomène mais

Plus tard, il nous faudra prendre en compte les potentiels biais de sélection dans la participation à l'enquête, notamment dans le groupe des personnes qui se sont injectées avant 1987 et qui a traversé la période épidémique du VIH dans les années 80. Il nous faut y être vigilants. Notre échantillon laisse apparaître des profils différents en fonction de la période d'entrée dans l'injection et du contexte de la réduction des risques. Il semblerait qu'à l'instar d'autres indicateurs, la mise en place de la politique de réduction des risques ait eu aussi un effet bénéfique sur les prises de risques à la première injection. Maintenant, il est nécessaire de mieux caractériser ce groupe d'injecteurs qualifié de « récent » qui regroupe vraisemblablement des profils et des situations très diverses. Je vais m'arrêter ici. Merci pour votre attention. ■

De la salle : Pourquoi avoir sorti les DOM TOM de l'étude ?

Anne GUICHARD : Parce que nous pensons que les modes de consommations sont très différents de ceux de la métropole et donc peu comparables. On nous aurait reproché de les avoir laissés si nous les avions laissés !

De la salle : Vous avez dit qu'il y avait pas mal de personnes errantes (30 % de la population concernée), mais je voudrais savoir comment eux ont eu accès à Internet pour répondre, parce que c'est quand même un nombre de personnes important.

Anne GUICHARD : Cette question a fait l'objet d'une discussion au sein du comité de pilotage. Tout d'abord pour nous à l'Inpes, il était clair que les populations les plus en difficulté n'était pas notre cœur de cible. Il s'agit de populations relativement bien connues, faisant l'objet de multiples enquêtes et pour lesquelles des « réponses » existent en termes de dispositifs même s'ils sont insatisfaisants. Par contre, je considère que les publics les plus jeunes, en début de carrière de consommation restent largement méconnus et inaccessibles via les dispositifs d'observation traditionnels, car leurs usages restent dans la sphère privée, ils ne sont pas –encore– en contact avec les structures de première ligne ou de soins. Dans un contexte de fortes mutations sociales et d'évolution des modes de consommation, il est important d'identifier ces jeunes pour pouvoir leur venir en aide avant que leurs situations ne se dégradent. La méthodologie par internet a été choisie pour tenter d'accéder à ces publics en particulier.

Nous avons donc probablement réussi via internet à rejoindre non pas un nouveau public, mais surtout à accéder à un public qui ne pouvait être atteint par les autres méthodes d'enquête sur le sujet. Il n'est donc pas surprenant que vous ne retrouviez pas dans ce groupe d'injecteurs récents, très hétérogène d'ailleurs, les caractéristiques des publics que vous recevez dans vos structures, mais il s'agit peut-être aussi de vos futurs patients.

Maintenant pour revenir à votre question, je pense que les publics précaires sont bel et bien présents dans notre enquête, notamment dans les générations plus anciennes. Pour les plus jeunes, c'est difficile à dire, mais sachez qu'il y a eu un réel investissement dans les structures pour permettre aux publics les plus en difficulté ou non équipés d'équipement informatique de remplir le questionnaire par la mise à disposition d'ordinateurs branchés à internet ou l'accompagnement au remplissage du questionnaire quand les usagers le souhaitent. Certaines équipes nous ont rapporté avoir utilisé l'enquête comme un outil d'ouverture de dialogue avec les usagers.

De la salle : Vous avez enlevé les DOM TOM, je pense qu'il y a une raison politique.

Anne GUICHARD : Non, non, purement scientifique. Les contextes et les pratiques de consommations ne sont pas comparables.

De la salle : OK. Alors, pourquoi ne pas faire une étude spécifique aux DOM TOM ?

Anne GUICHARD : S'il n'en tenait qu'à moi, nous la ferions demain !

De la salle : Puisque vous me dites que ce ne sont pas les mêmes modes de contamination...

Anne GUICHARD : Non, non, ce n'est pas cela... C'est que les pratiques sont différentes, les produits circulants sont différents et

nous avons fait ce choix aussi parce que nous sommes sur une enquête par Internet et qu'il nous faut être encore plus vigilant sur l'échantillon que nous avons essayé de rendre le plus homogène possible. En outre, les répondants issus des DOM-TOM étaient très peu nombreux, moins de 10.

De la salle : Donc, à quand une étude spécifique aux DOM TOM ?

Anne GUICHARD : Je n'ai pas de réponse. Cela a déjà été très difficile à mettre en place en métropole...

De la salle : Je voudrais aussi vous répondre sur la question : « pourquoi avant 1995, on retrouve plus de consommateurs d'héroïne ? ». Il faut savoir qu'en 1995, il y a eu l'AMM des TSO à commencer par la méthadone donc, c'est sûr que ceux qui sont antérieurs à 1995, utilisaient beaucoup l'héroïne. Aujourd'hui, dans les CSAPA, nous voyons de moins en moins d'injecteurs d'héroïne. Il est vrai que le produit qui est venu remplacer l'héroïne est principalement le Skénan®, qui est un dérivé d'opiacé, qui est énormément utilisé auprès de la jeune population.

Anne GUICHARD : Ce que j'appelle « autres opiacés » dans le document, c'est Skénan®, Moscontin® et Subutex®.

De la salle : Le Subutex® fait toujours partie des produits de substitution. Au départ, c'était le Temgesic® à haute dose et après, la molécule a été modifiée. Dans les hôpitaux, nous avons la Buprénorphine, le Subutex® ne reste qu'en pharmacie. Il est vrai que souvent, les patients se l'injectent.

Nous, dans notre CSAPA, nous avons des patients qui ont tenté d'injecter la méthadone sous forme d'une gélule, parce que maintenant, il y a deux possibilités, il y a le sirop et la gélule donc, il est vrai que quand le patient a envie de consommer, qu'il est dans la recherche du plaisir, quoi que l'on fasse, quoi que l'on dise, de toute façon, il parviendra toujours à s'injecter, soit avec son propre matériel, soit en l'achetant, soit en prenant celui de son copain. Charles Nicolas avait décrit à une époque ce que l'on appelait le craving, c'est-à-dire cette envie impulsive de consommer et cela, quoi que vous fassiez, même si vous mettez l'usager en face de ses risques et essayez de lui faire prendre conscience, cela est inutile, il faut des accompagnements. Et ce sont des accompagnements qu'il faut faire sur de longues périodes, sachant que de toute façon, il faut attendre que la crise passe pour pouvoir rebondir avec le patient.

Je pense qu'au niveau de l'injection, il y a plusieurs facteurs qui rentrent en compte, en fonction du produit, du moment...

Ce n'est pas parce que le copain va s'injecter que lui, obligatoirement va s'injecter. Il est vrai que cela peut les inciter, mais ce n'est pas cela qui va les faire passer de la consommation orale à l'injection.

Je voudrais nuancer un peu ce que vous dites, parce que comme disait Anne tout à l'heure, il ne faut pas non plus effacer l'influence du groupe. Quand Anne dit que le groupe, s'il ne porte pas une vision négative sur l'injection, ce sera beaucoup plus facile de passer à l'acte.

En tant que soignant, mais même si on leur explique les risques, s'ils n'ont pas envie de les entendre, ils ne les entendront pas. Il est vrai que même si les copains les dissuadent, s'ils ont envie, ils le feront. Nous, nous avons eu des patients qui ont été dissuadés par les copains, mais cela ne les a pas empêchés de sauter le pas. Quelqu'un qui a envie de tenter l'expérience, rien ne pourra l'arrêter.

Anne GUICHARD : Je ne suis pas tout à fait d'accord non plus.

De la salle : Ce n'est pas si évident que cela. Quand vous dites

Mode de recrutement

	Effectifs (n=456)	%
En surfant sur Internet	157	34%
dont ASUD	75	48%
PES, association de RDR, CAARUD, autre association d'aide aux UD	161	35%
CSAPA/CSST, hôpital, médecin, etc...	59	13%
En lisant un journal papier	14	3%
Dans une pharmacie	9	2%
Autres	56	12%

inpes

que le message ne passe pas, etc., si on me dit, moi, que les messages de réduction des risques ne passent pas, j'arrête tout de suite mon métier.

Anne GUICHARD : Ce n'est pas exactement ce que j'ai dit, les résultats de notre enquête sont d'ailleurs en la faveur de bénéfices de la politique de réduction des risques dès la première injection. Mais les messages ne sont pas adaptés ou tout simplement accessibles à tous les usagers, en particuliers les plus jeunes, ceux dont les consommations ne sont pas - encore - problématiques, qui ne se perçoivent pas à risque et pensent appartenir à un groupe élargi.

De la salle : Je pense que le facteur environnemental est aussi hyper important. Je ne veux pas prendre du cas par cas, mais je me souviens d'un consommateur qui était dans le deal à un moment donné, il avait eu au moins 17 ans de consommation d'héroïne et après avoir hébergé un homme de la rue pendant quelques mois, il s'est mis à l'injection.

Anne GUICHARD : C'est souvent un concours de circonstances.

De la salle : Pour moi, ce qui est important dans l'enquête, c'est d'avoir voulu apporter un regard sur les premières consommations, parce que, nous avons commencé à évaluer ce que font les CSAPA et les CAARUD. Nous, dans la file active CAARUD, nous n'avons pas de primo injecteur qui vienne en disant : « cela fait un mois que je consomme ». Quand nous regardons la moyenne d'âge que nous avons, nous sommes au dessus encore. Et dans les CSAPA, c'est pareil.

Nous avons des gens qui ont commencé à injecter relativement tôt.

Oui, mais nous aussi. Si on les interroge, certains ont commencé à 16-17 ans, mais ce n'est pas concomitant au moment de leur première injection. Donc, par rapport à l'étude que vous avez pu mener sur la façon de consommer seul, moi, j'ai été un petit peu interpellée par rapport à cela, mais cela est peut-être en rapport à l'errance. Comment avons-nous pu remplir les questionnaires ? Étaient-ils en ligne ?

Anne GUICHARD : Oui

De la salle : Parmi les usagers que nous rencontrons dans le cadre du CAARUD, très peu ont accès à l'informatique.

Anne GUICHARD : Oui, mais vous avez vu, les CAARUD, PES, etc., sont la première source de recrutement. 35 % des répondants sont venus des PES donc, ils sont là.

De la salle : Oui, mais il s'agit de 161 personnes. Un tiers quand même...

Anne GUICHARD : Oui. Mais alors, quel est le problème ? Est-ce que vous voulez dire qu'ils ne sont pas représentés ?

De la salle : Je ne sais pas. Par rapport à la file active que nous avons, par rapport à l'accès Internet, cela a coïncé.

Anne GUICHARD : Pensez-vous qu'ils ne sont dans aucun des quatre groupes ?

De la salle : Au niveau des études par exemple, 25 % ont le bac... Nous, dans notre file active, nous n'en avons pas un quart qui ont le niveau bac. C'est encore plus bas.

Par contre, quand vous dites qu'il y en a la moitié qui sont passés par le forum de chez ASUD...

Anne GUICHARD : D'accord, mais si nous pouvions sortir de la question de la représentativité, est-ce qu'il y a des phénomènes émergents ? Moi, c'est cela qui m'intéresse. La représentativité, j'ai envie de dire qu'aucune enquête n'est vraiment représentative. Ce que nous disent ces données-là, c'est qu'il y a des phénomènes ou bien émergents ou bien qui n'étaient pas identifiés, potentiellement inquiétants. Il y a des groupes ou un groupe que l'on a mis à jour, que l'on ne connaît pas, qui ne sont peut-être pas encore dans vos structures, mais qui arrivent. Nous ne les connaissons pas, ils ne sont pas joignables. Nous arrivons à les joindre par Internet. Ils sont probablement encore insérés justement. C'est un public dont on ne connaît rien et pour lequel nous ne sommes pas « outillés », pour moi, c'est cela qui est préoccupant.

Le deuxième enseignement de l'étude, c'est ce phénomène d'auto-organisation des usagers qui s'injectent seuls dans la sphère privée et qui vient bouleverser ce qu'on trouve dans la littérature, à savoir la présence de tiers initiateurs, l'aspect ritualisé de la première injection, etc. Les pratiques de consommation ont soit évolué pour tendre vers des modes d'organisation plus individualisés, soit ces modalités existaient mais n'étaient pas identifiées par les enquêtes « classiques ». On est probablement à l'interface de ces 2 hypothèses.

Mais il ne fait aucun doute que dans nos sociétés post-moderne, les modes de consommation tendent à s'individualiser, à évoluer et à prendre des significations nouvelles dans le quotidien des jeunes.

Ensuite, il est aussi possible que ce phénomène traduise des formes de renforcement du stigmata de l'injection.

Bref, ce qui m'intéresse dans cette enquête, c'est moins les proportions que les situations, et phénomènes qu'elle permet d'identifier pour mieux penser ou repenser l'action de réduction des risques.

"Les résultats de notre enquête sont d'ailleurs en la faveur de bénéfices de la réduction des risques dès la première injection. Mais les messages ne sont pas adaptés, ou simplement accessibles."

De la salle : Il y a toujours un tiers, mais il est devenu virtuel, le tiers de l'ordinateur. Ils apprennent tout sur ordinateur, ils suivent tout sur ordinateur. Le tiers existe toujours, mais il est virtuel. Cela ne m'étonne pas que votre enquête par Internet ait fonctionné auprès de ce public là, parce que c'est un média qui, comme pour nous, fait partie de leur vie.

Anne GUICHARD : Oui, parce que 80 questions, ce n'était pas évident et près de 500 personnes ont pris le temps de compléter intégralement le questionnaire.

De la salle : Ce que je trouvais intéressant, c'était le délai de la première injection qui laisse un espace que l'on ne connaissait pas vraiment avant et qui permettrait d'agir. Je découvre qu'il peut y avoir deux ans entre la première fois où l'usager se drogue et sa première injection, je n'en avais pas l'habitude. Et dans les préconisations, vous disiez retarder la première injection...

Anne GUICHARD : Ce ne sont pas des préconisations.

De la salle : Des pistes... Et l'éducation à l'injection ou des salles de consommation, cela fait-il partie des pistes évoquées ?

Anne GUICHARD : Je ne sais pas si j'ai des réponses, mais j'ai des éléments de réflexion autour de ces questions là. Concernant le délai d'injection, pour continuer la réflexion sur l'évolution des modes de consommation, j'ai aussi été frappé par ce pourcentage de 38 % qui mettent deux ans à consommer des produits. Et je pense que ce délai de passage à l'injection est à mettre en lien avec la diversification des

produits expérimentés. Les jeunes consomment différents produits de façon plus longue, ils expérimentent différentes choses. Du coup, ce sont les délais de consommation de différents produits qui s'allongent et qui font que l'injection arrive un peu plus tard. Ces données font écho aux nouvelles tendances de consommations, de polyconsommations en particulier.

Sur les pistes, actuellement, il y a très, très peu d'équipes de recherche ou d'interventions qui travaillent sur le sujet. C'est extrêmement compliqué d'intervenir autour de l'entrée dans l'injection d'une part et éthiquement, cela pose beaucoup de questions : ou bien on intervient directement auprès d'un public non injecteur encore à partir d'indicateurs de facteurs de risques. Cela peut se faire, je sais qu'à Montréal, il y a eu une expérimentation de prévention du passage à l'injection auprès des jeunes de la rue itinérants, des jeunes qui sont dans la rue, qui avaient 15, 16 ans, et « tous les indicateurs au rouge ». L'intervention essayait d'aborder ces questions à travers des thématiques plus existentielles de la jeunesse. Généralement, il y a deux types d'intervention. Il y a celles, effectivement, qui vont viser directement les non injecteurs en essayant de leur faire prendre conscience de certaines choses et des risques, ce qu'il y a de moins bon dans l'injection. Mais ce qui fait surtout consensus maintenant, ce sont les interventions auprès des pairs initiateurs. On part du principe que tout injecteur a un potentiel à initier. Attention aux mots, je ne voudrais pas stigmatiser les injecteurs surtout. On essaye là de développer des approches par les pairs, de sensibiliser ces pairs et les amener à réfléchir à leurs propres comportements, à leurs propres

"On essaye là de développer des approches par les pairs, de sensibiliser ces pairs et les amener à réfléchir à leurs propres comportements"

attitudes face à des non injecteurs, et de leur expliquer comment par leurs propres comportements ils sont source d'influence pour les plus jeunes. Ce type de programme va tenter d'inciter un injecteur à éviter de parler trop positivement de l'injection ou éviter d'injecter devant quelqu'un qui n'a jamais injecté... Ce sont des programmes assez structurés qui essaient d'outiller l'initiateur potentiel, parce que souvent, les initiateurs nous assurent qu'au début, ils ont refusé d'initier. Mais au bout d'un moment, ils n'avaient plus d'arguments donc, ils finissaient par aider la personne, parce qu'en plus, ils se disent qu'il vaut mieux qu'ils le fassent eux plutôt que quelqu'un qu'ils ne connaîtraient pas. Des études ont montré que les injecteurs à qui on demandait de l'aide étaient souvent démunis en termes d'arguments pour résister à une demande pressante d'aide.

Quelques programmes expérimentaux, essaient d'intégrer des modules d'initiation/éducation à l'injection, en cas de décision d'injection. Ces modules éducatifs sont souvent réalisés à l'aide de vidéo.

Mais c'est très délicat. Au sujet de salles de consommation ou d'initiation à l'injection, je n'ai aucune réponse, mais je trouve cela vraiment dangereux. Quand on sait que les personnes peuvent mettre deux ans à s'installer dans l'injection, qu'une importante proportion n'injectera qu'une seule fois dans sa vie, je m'interroge sur les conséquences possibles, contreproductives, d'un accompagnement à la première injection.

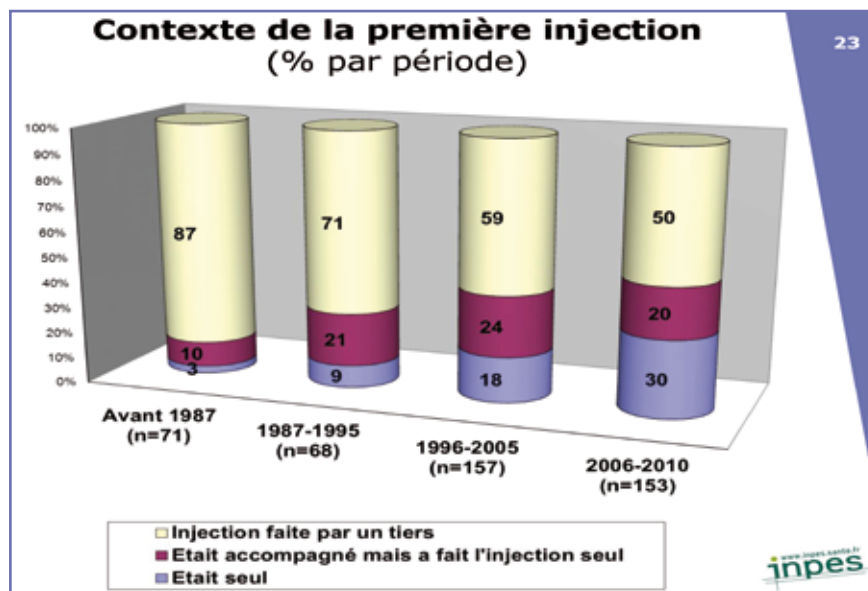
De la salle : Souvent, c'est une recherche de plaisir solitaire, l'injection.

Anne GUICHARD : Oui, mais peut-être pas toujours la première fois.

De la salle : Le plaisir d'introduire. Enfin, il y a beaucoup de psychologues qui associent cela un peu à une relation sexuelle isolée...

Les psychologues, parlent peut-être de la relation au manque plutôt.

Il y a une recherche de plaisir solitaire, ne pas partager... Mais il y a également le plus âgé des injecteurs qui initie le jeune à son premier shoot, c'est-à-dire à son premier



flash, le bonheur suprême ressenti lors de la première injection d'héroïne. Il faut tenir compte du fait qu'il y a une reconnaissance énorme de la part du jeune injecteur. Il y a une espèce de protection de l'ancien injecteur qui connaît bien le produit, qui va initier le jeune et cela se passe toujours ainsi. Je voulais également dire que pour les femmes, il est vrai que ce sont généralement les partenaires qui influencent les premières injections, mais toujours dans une espèce d'esprit de protectorat et d'initiateur au plaisir suprême qu'est le flash de l'héroïne.

Anne GUICHARD : Je vous remercie pour cette intervention. Moi, la seule chose que je rajouterai à cela, c'est que je ne suis pas sûre que ce soit toujours le cas.

De la salle : Je passe à autre chose : le moyen de joindre ces personnes, parce qu'ils ont répondu, c'est essentiellement Internet. Donc, est-ce que le moyen d'accès ne serait pas les réseaux sociaux ?

Anne GUICHARD : Vous, vous êtes avant-gardiste. Vous avez tout à fait raison

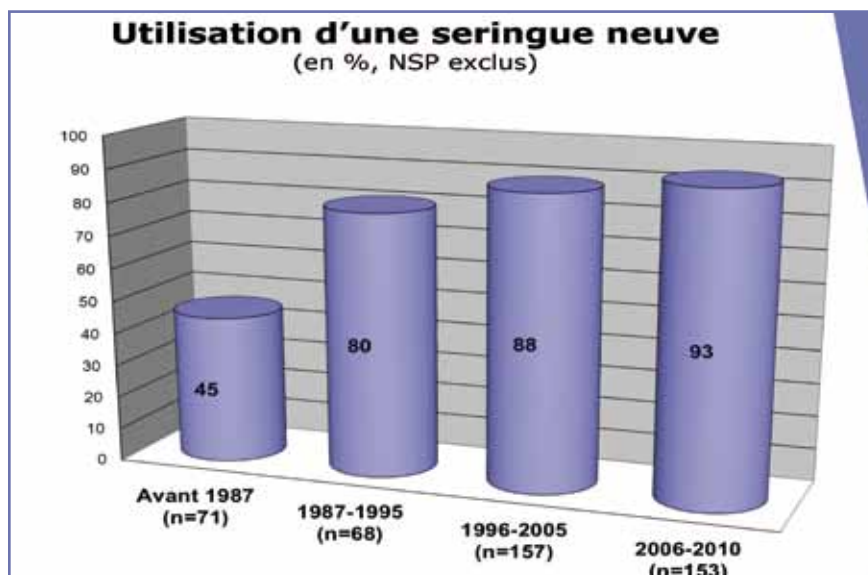
De la salle : Vous avez raison. Dans le cadre du CAARUD, nous intervenons dans le cadre de camping-cars, de permanence où nous touchons certains publics et les festifs. Et nous nous sommes rendu compte que ceux du festif n'étaient pas les mêmes. Nous avons une page Facebook dans laquelle nous faisons passer de l'information là où nous sommes. Après, nous avons un site Internet qui explique pas mal de choses et qui sensibilise. Et nous avons aussi créé la boîte MSN. Le souci, c'est que cela a commencé à marcher, mais nous, structure, avons arrêté, parce que nous n'avions plus trop le temps de répondre. Et quand il n'y a personne derrière l'ordinateur, après, il n'y a plus rien, mais c'est vrai que ce sont ces nouveaux modes de communication qu'il faut aller chercher, je pense. Juste dernière question : je voulais savoir si l'enquête allait être reconduite sous cette forme-là ou dans d'autres formes, parce que je trouve que c'est bien de se poser la question sur les primo injecteurs. C'est la première fois que nous nous posons cette question. Comme toute enquête, il y a des choses qui vont très bien aller... Est-ce que cela va se remettre en place ou pas ?

Anne GUICHARD : Dans l'immédiat, ce n'est pas prévu, mais je dirais quand même oui. Si ce n'est pas nous, INPES, d'autres le feront, parce qu'il y a un fort engouement actuellement autour de ces méthodologies si nous arrivons un peu à

montrer que nous arrivons à avoir des résultats qui font sens.

De la salle : Je voulais justement parler d'un projet qui s'appelle ERLI, qui est un projet de recherche de Médecins du monde et de AIDES. Je le trouve très intéressant, parce que justement, comme disait tout à l'heure Élisabeth AVRIL sur Gaïa, nous voyons des publics très, très jeunes qui s'injectent et qui font cela vraiment n'importe comment. Et nous le voyons sur des publics jeunes, mais aussi sur des anciens toxicomanes à qui on n'a jamais dit comment il fallait s'injecter. Les bonnes pratiques ont des bénéfices sur les risques infectieux, les risques bactériens. Et en revanche, nous, cela nous interroge à la fédération Sos Hépatites, parce que pour participer au projet, il faut avoir au moins une fois injecté. Je fais souvent le parallèle entre l'usage de drogue et la sexualité qui sont des choses transgressives : est-ce

déprimé s'il a pensé au suicide, est-ce que du coup, il va risquer de suicider ? Non, mais au moins, on saura s'il a envie de se suicider. Je pense qu'effectivement, quand vous dites de conseiller aux pairs de ne pas évoquer l'injection devant des gens plus jeunes, n'importe comment, l'injection aura quand même lieu. Elle sera présente d'une manière ou d'une autre, parce qu'ils sauront bien que le pair s'injecte. Il est évident que moi, je suis médecin, je ne vais pas aller injecter quelqu'un qui ne s'est jamais injecté, mais que l'information soit clairement donnée, parce que c'est vrai que nous voyons, avec Médecins du monde ou avec EGO, des gens très, très jeunes s'injectent de manières horribles, des choses que nous ne voyions pas avant, des trucs épouvantables avec des injections de Skénan® non filtré, secoué dans la seringue, directement en jugulaire, etc. Je ne pense pas que de ne pas évoquer les choses devant les gens, cela les protège.



que nous devons apprendre à un jeune à mettre un préservatif quand il a déjà pris des risques ? Est-ce qu'on ne doit pas non plus penser cela avec l'usage de drogue ? C'est cette question que je mets en débat, parce que pour apprendre à un jeune, on lui donne des préservatifs, mais on ne sait pas comment il va faire. On sait que dans les pays de Scandinavie, il y a des cours d'éducation à la sexualité, est-ce que là, on ne peut pas non plus apprendre aux gens à bien se droguer quelque part ? Est-ce qu'il ne faut pas non plus lever un tabou ?

De la salle : Et par ailleurs, l'idée de ne pas parler des choses pour ne pas inciter, c'est quelque chose auquel je crois assez peu. C'est comme demander à un patient

Anne GUICHARD : Je pense effectivement que c'est bien plus compliqué que cela, mais nous avons quand même des résultats très prometteurs de programmes menés auprès et par des pairs qui montrent des évolutions d'attitudes et des changements de pratiques significatifs.

De la salle : Je reviens sur votre population découverte, je parlais de tiers virtuel, et je pense que ces jeunes-là sont des populations « nantis », dans le sens où ils ont accès à des informations sur Internet. Si on veut toucher les précaires, il faudra toujours toucher le tiers physique. Les deux discours tiennent.

Anne GUICHARD : Oui, je pense que l'un n'est pas exclusif de l'autre. ■



Janine ALAMERCERY
Présidente de SOS
hépatites Rhône-Alpes

C'est à la région Rhône-Alpes que revient l'honneur de recevoir cette année le forum national de SOS hépatites. Nous avons souhaité la présence du plus célèbre des lyonnais, Guignol, qui depuis sa création en 1808 traite des problèmes d'actualité avec un esprit insolent et frondeur.

La journée d'hier a débuté sous les meilleurs auspices avec la présence de Mme Nora Berra, Secrétaire d'État chargée de la santé, de M. Jean-Louis Touraine, Maire-adjoint de la ville de Lyon, et de M. Michel Tournaire, directeur de cabinet du Préfet de région.

Merci à eux pour leur disponibilité. Pascal Mélin, président de SOS hépatites Fédération, a ouvert la journée. Elle s'est poursuivie par des interventions qui ont abordé trois volets très importants pour nous les hépatants :

- Les traitements et leur efficacité améliorée par des examens de plus en plus pertinents,
- Les apports de l'homéopathie pour rendre plus supportables les effets secondaires du traitement,
- Les soutiens au jour le jour par différents professionnels, dont les infirmières thérapeutiques, et plus spécialement à Lyon.

Merci à vous tous pour la qualité de vos interventions. L'après-midi, des ateliers qui ont permis aux participants de s'informer et d'échanger avec la difficulté du choix, tant les thèmes abordés étaient tous fondamentaux. Merci aux intervenants et à vous qui avez participé à ces moments riches d'enseignement et de partage. Une mention spéciale à l'association régionale des Pays-de-la-Loire représentée par dix personnes.

La journée d'aujourd'hui va être commune. Elle nous permettra de compléter nos connaissances dans différents domaines. Elle offre à toutes et à tous,

malades et professionnels de santé, un ressourcement indispensable : avec les nouvelles perspectives de l'AASLD et les appartements thérapeutiques. On s'interrogera aussi sur le traitement ou non des enfants porteurs d'une hépatite B ou C, et nous terminerons par la prise en charge des patients face aux thérapies combinées.

Comme vous le savez, la progression des hépatites est constante et demeure une de nos préoccupations essentielles. Il y a urgence : la précarité, la migration, la pauvreté favorisent cette situation.

Les hépatites sont devenues une priorité de santé publique sur le plan mondial, au même titre que le VIH-sida, la tuberculose et le paludisme. Mais nous, association de malades, nous sommes nous aussi des « indignés ».

Nous aimerions voir les choses bouger, que l'on nous prenne en considération, pour qu'un jour cette maladie soit enfin maîtrisée. Avec les nouvelles molécules, les nouveaux traitements, l'espoir est permis mais il faut que l'on nous donne les moyens que nous réclamons car en 2011, on meurt encore d'hépatite. Pour nous la priorité reste : l'information (1 personne sur 12 dans le monde est atteinte par une hépatite) et la prévention (la vaccination pour l'hépatite B qui reste notre cheval de bataille). Les tests de dépistage (TROD) et le cirromètre sont les moyens dont nous disposons actuellement mais il reste beaucoup à faire.

J'ai une pensée pour tous nos amis malades qui ne peuvent pas être avec nous aujourd'hui, et pour ceux qui nous ont quitté au cours de l'année. Pour eux, nous continuerons à nous battre. Il y a 15 ans, presque jour pour jour, SOS hépatites a été créée par le Dr Pascal Mélin. La devise alors était « sos hépatites cessera d'exister le jour où la maladie sera vaincue », nous sommes en 2012 bientôt et nous sommes toujours là. ■



François BAILLY
Médecin à l'hôpital de
la Croix-Rousse à Lyon

Concernant l'hépatite C, le congrès a été marqué par l'arrivée des nouveaux antiviraux avec des résultats complémentaires à propos des deux molécules récemment mises sur le marché et de nombreux résultats prometteurs pour les médicaments en cours de développement. De nombreuses présentations ont traité des facteurs pronostiques de réponse au traitement, en bi mais aussi en trithérapie et donnent des éléments pour réfléchir aux nouvelles stratégies thérapeutiques. Le problème des malades en échec a aussi été largement évoqué : quelles sont les chances de succès d'un retraitement par inhibiteur de protéase chez les malades n'ayant pas répondu en bithérapie, en particulier chez les malades les plus difficiles à traiter, les « répondeurs nuls » chez lesquels l'ARN VHC ne diminue pas sous bithérapie et chez les malades au stade de cirrhose. Certaines études amènent un début de réponse pour ces malades.

Le problème des malades de génotype 1 ne répondant pas à la trithérapie et des malades de génotype non 1 qui n'y ont actuellement pas accès a été évoqué. Dans le premier cas très peu de données ont été présentées et il n'est pas possible actuellement de définir des stratégies claires de prise en charge. Dans le second cas des résultats très prometteurs de médicaments à activité pangénomique ont été présentés et font entrevoir des perspectives thérapeutiques intéressantes dans 2 à 3 ans. De retour de ce congrès international et face à ces progrès thérapeutiques encourageants on peut malheureusement craindre que l'arrivée de ces nouveaux inhibiteurs de protéases n'aggrave encore les inégalités nord-sud d'accès aux traitements

La première étude confirme le bé-

néfice de l'éradication virale et l'importance d'avoir des antiviraux efficaces. Elle s'intéresse à des malades qui ont une maladie hépatique sévère, une fibrose extensive (F3) ou une cirrhose (F4). Cette étude montre que l'éradication virale améliore la mortalité et la survie. Même si l'on est porteur d'une maladie très évoluée lors de la prise en charge, le bénéfice clinique est très important si l'on arrive à éliminer le virus. Les sujets non répondeurs vont présenter plus d'insuffisances hépatiques, plus de cancers du foie et vont mourir plus fréquemment de maladies liées au foie, que ceux chez lesquels le virus a été éliminé. L'éradication virale est donc un objectif pertinent qui s'associe à un bénéfice clinique même au stade de la cirrhose.

Concernant les facteurs prédictifs de réponse au traitement, de nombreuses communications ont concerné le génotype de l'IL28 B. Plusieurs publications, durant les deux dernières années, ont montré que ce génotype était prédictif de la réponse à la bithérapie et qu'il pouvait conditionner l'histoire de la maladie et plus particulièrement la guérison spontanée en cas d'hépatite C aigue. L'une des interrogations sur l'utilisation actuelle de ces génotypes de l'IL-28b est de savoir s'ils peuvent guider la décision thérapeutique chez les malades atteints d'hépatites aiguës. Cette situation concerne un petit nombre de malades mais chez ceux-ci, une thérapeutique précoce permet d'obtenir des taux de guérison élevés évitant ainsi un passage à la chronicité. Les hépatites C aiguës guérissent spontanément dans 20 à 30% des cas, mais lorsque l'on est face à un malades à ce stade, on est incapable de prédire si l'évolution sera favorable ou non. La question est donc de savoir chez qui, et dans quel délai on débute le traitement antiviral, en sachant que le ce traitement dure au moins six mois et s'associe à des effets secondaires.

Une étude italienne a étudié l'effet du polymorphisme IL28B sur la guérison spontanée de l'infection VHC chez 132 malades avec hépatite aiguë virale C. Le génotype IL28B-CC était associé à une guérison spontanée du virus dans 41 % des cas alors qu'elle n'était observée que dans 17 % pour le CT et 0 % pour le TT. Les deux facteurs prédictifs de guérison spontanée du VHC, étaient le génotype IL28B et la sévérité de l'hépatite objectivée par l'ictère. Quelle peut être la place du génotype de l'IL28B dans cette situation ? Dans cette étude, 84 patients ont reçu un traitement. On sait que le délai entre l'infection aigue et le début du traitement a un impact sur la réponse au traitement et une étude précédente avait montré qu'en l'absence de guérison spontanée, la réponse au traitement était moins bonne si le traitement était débuté après 20 semaines d'évolution.

Les résultats du traitement en fonction de son moment d'administration apportent les informations suivantes :

Tous les patients génotype 2/3/4 qui ont été traités dans les 24 premières semaines ont guéri. Dans ce cas, un statut

IL28B-CC pourrait inciter à attendre dans l'espoir d'une clairance spontanée du virus.

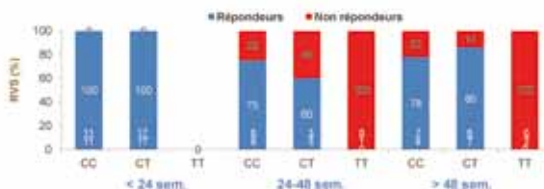
A l'inverse, certains patients génotype 1 IL28B-CC qui ont été traités après la 24e semaine n'ont pas guéri. Dans ce cas, il paraît logique de ne pas attendre pour initier le, sauf peut-être si le patient est symptomatique et présente un ictère au moment du diagnostic.

Enfin, aucun des patients IL28B-TT n'a guéri spontanément du VHC et aucun des 3 patients TT traités après la 48e semaine n'a répondu. Il est donc recommandé de traiter précocement ces malades.

L'une des interrogations concernant les stratégies thérapeutiques actuelles, alors que nous avons accès aux inhibiteurs de protéases, est de savoir si tous les malades de génotype 1 doivent recevoir une trithérapie, ou s'il reste une place pour la bithérapie. Nous savons qu'il y a un certain nombre de malades qui répondent très bien à la bithérapie pour lesquels il n'est pas illogique de vouloir éviter la toxicité éventuelle des inhibiteurs de protéases. Cependant, le meilleur facteur prédictif de réponse à la bithérapie est la négativation de l'ARN VHC dès la quatrième semaine de traitement, il ne peut donc être évalué que sous traitement et ne permet pas de faire un choix thérapeutique de première intention. Des algorithmes incluant le génotype de l'IL28B, la charge virale pré thérapeutique et la réponse virologique rapide sont proposés pour guider le choix entre bi et trithérapie. Une étude évalue trois stratégies différentes d'un point de vue économique chez des malades porteur du génotype IL28B CC, le plus favorable à la réponse en bithérapie. Dans la première stratégie, le traitement est débuté en bithérapie, la réponse virologique est évaluée à la quatrième semaine. En cas de réponse, le traitement est poursuivi en bithérapie, dans le cas contraire une trithérapie est introduite dès. Dans la deuxième stratégie, tous les malades sont traités en bithérapie pendant 48 semaines. En cas de non réponse, un retraitement en trithérapie est proposé dans un second temps. Dans la troisième stratégie, on traite d'emblée tous les malades en trithérapie. En termes de coût par traitement et par malade, la stratégie la plus efficiente est celle qui va tester la bithérapie pendant 4 semaines et adapter la suite du traitement à la réponse. En termes d'efficacité en fin de prise en charge, il n'y a pas de différence. Ces résultats pourraient donc plaider, chez les malades infectés par un virus de génotype 1 ayant un génotype CC de l'IL28B pour une initiation du traitement en bithérapie avec une évaluation de la réponse à la quatrième semaine permettant de décider de l'introduction secondaire d'un inhibiteur de protéase en l'absence de réponse. Outre l'intérêt économique évoqué dans cette étude, cette stratégie pourrait permettre d'éviter les effets secondaires potentiels des inhibiteurs de protéase chez certains malades. A l'inverse elle ne permet, que rarement, de réduire la durée du traitement à

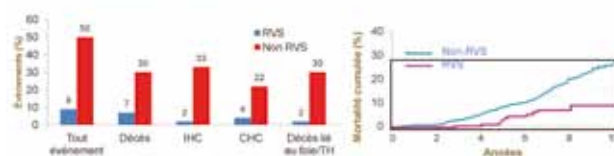
Intérêt du génotype de l'IL28B dans la prise en charge de l'hépatite aiguë virale C :

* Les résultats du traitement antiviral sont moins bons quand celui-ci est débuté au-delà de 24 semaines



La RVS est associée à une amélioration de la survie chez les malades ayant une fibrose extensive

* Objectif : évaluer l'impact de la RVS sur les complications hépatiques et la mortalité
 - cohorte multicentrique internationale (Europe, Canada)
 - 530 patients : 125 RVS, 405 non RVS
 - suivi médian 8,4 ans (5,4-11,4)



→ Diminution de la mortalité chez les patients ayant une RVS
 → Ce gain de survie est lié à une diminution de l'incidence des CHC, de l'insuffisance hépatocellulaire et des décès d'origine hépatique

24 semaines ce qui est un paramètre important en terme de qualité de vie.

Nous connaissons les facteurs prédictifs de la réponse à la bithérapie, mais sont-ils les mêmes lors des traitements incluant des inhibiteurs de protéase ? L'étude « Realize » s'intéresse à l'efficacité d'une trithérapie chez des malades qui n'ont pas répondu à une bithérapie et les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie chez ces malades ont été analysés. Le paramètre le plus important est la réponse antérieure au premier traitement. Les malades qui ont répondu puis rechuté, ou qui ont répondu partiellement à la bithérapie répondent beaucoup plus fréquemment à la trithérapie que les malades qui n'ont présenté aucune réponse à la bithérapie (« répondeurs nuls »). Deux facteurs prédictifs sont retrouvés de façon identique en bi et en tri thérapie : la sévérité de la maladie et la rapidité de la réponse virologique. Enfin, on observe dans cette étude que le fait d'avoir un LDL cholestérol (« mauvais cholestérol ») élevé avant le traitement, augmenterait les chances de réponse virologique. L'explication précise de ce constat demeure inconnue mais ceci est probablement lié à des interactions entre le métabolisme des lipides et le virus de l'hépatite C. Ceci est aussi à rapprocher des études qui montraient que les malades qui recevaient un traitement hypolipémiant avaient une meilleure réponse en bithérapie.

Quel est le bénéfice d'un retraitement en trithérapie chez les malades non répondeurs à la bithérapie et porteur d'une cirrhose ?

Une sous-analyse de l'étude Realize concernant les malades cirrhotiques répond à cette question. Chez les malades rechuteurs à la bithérapie, la trithérapie marche très bien (réponse > 80%), quelle que soit la sévérité de la maladie. Chez les malades répondeurs partiels, la réponse en trithérapie dépend de la sévérité de l'atteinte hépatique. 34% des malades cirrhotiques vont répondre à la trithérapie alors qu'ils ne sont que 20% en bithérapie. Le retraitement en trithérapie chez ces malades apporte donc un bénéfice dans cette situation. La situation est plus difficile chez les répondeurs nuls, puisque parmi ceux-ci, seuls 14% des malades cirrhotiques vont répondre à la trithérapie. Le bénéfice par rapport à la bithérapie est minime et les faibles chances de succès conduiront probablement à discuter au cas par cas les tentatives de retraitement dans cette situation.

Deux études se sont intéressées de façon plus spécifique au retraitement des patients « répondeurs nuls » à la bithérapie.

Les schémas thérapeutiques utilisant le bocéprévir, comportent une phase initiale de 4 semaines de bithérapie précédant la trithérapie. Il est donc possible d'évaluer à l'issue de cette phase la réponse des malades à la bithérapie et donc d'identifier les « répondeurs nuls ». Une étude s'est intéressée aux facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie avec le bocéprévir chez les malades ayant participé aux essais thérapeutiques du bocéprévir (SPRINT 2 et RESPOND 2) et identifiés comme répondeurs nuls après 4 semaines de bithérapie. Les facteurs associés à la réponse virologique soutenue étaient le sous-type de virus 1b, une charge virale à l'inclusion < 2 000 000 UI/ml et le stade de fibrose F0/1/2 et la diminution de la charge virale après la 8e semaine de traitement (4e semaine de bocéprévir).

Cette étude permet donc d'identifier des facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie à base de bocéprévir chez les malades ayant une réponse virologique nulle sous

bithérapie. Cependant, une réponse virologique soutenue peut parfois être observée même en l'absence de ces facteurs et il n'est donc, pour l'instant pas possible de décider de ne pas traiter ou d'arrêter la trithérapie chez certains malades.

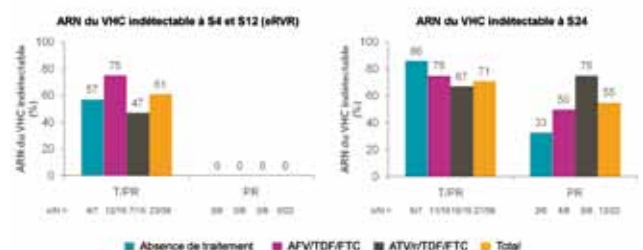
L'étude PROVIDE propose un retraitement par interféron pégylé + bocéprévir + ribavirine chez les patients ayant été traités par bithérapie PEG-IFN + RBV dans les études SPRINT-1 (naïfs) et RESPOND-2 (non-répondeurs/rechuteurs), et n'ayant pas répondu à la bithérapie.

Une sous-analyse de cette étude s'intéressant aux patients ayant eu une réponse virologique nulle sous bithérapie a été présentée. 38% de ces malades présentent une réponse virologique soutenue après une trithérapie à base de bocéprévir. Même si, comme nous l'avons vu, ces résultats sont moins bons, chez les malades cirrhotiques, ils sont néanmoins encourageant et proches des résultats qui étaient jusqu'alors observés en bithérapie chez des malades de génotype 1 naïfs de traitement.

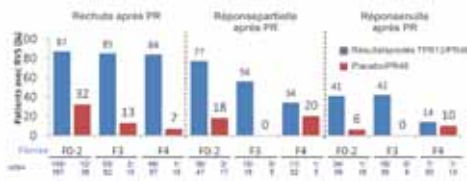
L'anémie est un des effets secondaires principal observé avec les inhibiteurs de protéase. Elle a un impact majeur sur la qualité de vie sous traitement et peut être un facteur limitant à la poursuite du traitement. Un certain nombre d'études montraient qu'en bithérapie, l'anémie, qui témoignait d'une bonne exposition à la ribavirine, était prédictive de la réponse au traitement. C'était un argument important pour ne pas baisser les doses de ribavirine sous bithérapie. Une étude présentée montre que, sous trithérapie, l'anémie n'est plus prédictive de la réponse au traitement et que la réduction des doses de ribavirine n'a pas d'impact sur la réponse. On est confronté avec les inhibiteurs de protéases à des anémies très sévères qui nécessitent souvent l'utilisation d'EPO et parfois le recours aux transfusions. Ces résultats permettent d'envisager une diminution des doses de Ribavirine en cas d'anémie sous trithérapie, en particulier lorsque l'ARN viral est indétectable et modifient ainsi notre stratégie de gestion de l'anémie sous traitement.

Une autre question très importante abordée lors de ce congrès a été celle des résistances aux inhibiteurs de protéase. Le développement d'antiviraux spécifiques d'un site enzymatique du VHC expose à l'émergence de mutations du génome viral associées à une résistance aux antiviraux. C'est une situation qui est déjà bien connue pour le VHB et le VIH et qui doit être prise en compte dans les stratégies thérapeutiques. Lorsque l'on débute un traitement il est essentiel de réfléchir à son efficacité, aux chances de succès, à la tolérance, mais aussi aux risques d'émergence de résistance et à leur conséquence à moyen et long terme. Il y a encore beaucoup d'interrogations sur l'impact de ces résistances dans la prise en charge thérapeutique des malades à long terme.

L'étude Extend s'intéresse au suivi à long terme des malades traités avec le Téléprévir. Le premier message important de cette étude est que la réponse virologique sou-



Étude REALIZE : Télecprévir + PEG-IFN + RBV chez les malades non répondeurs de génotype 1 en échec de la bithérapie
Résultats chez les malades cirrhotiques



• Chez les malades atteints de cirrhose

- chez les répondeurs après PEG, la présence d'une cirrhose n'a pas eu d'impact sur le taux de RVS
- chez les répondeurs partiels ou non-répondeurs après PEG, le taux de RVS est significativement plus faible

tenue obtenue sous trithérapie avec le Télecprévir est durable dans le temps : 99% des personnes qui étaient répondeurs virologiques prolongés six mois après la fin de leur trithérapie, restent répondeurs virologiques au cours du suivi. Le seul malade dans l'étude ayant présenté un échappement à distance, n'avait pas reçu la totalité de son traitement.

Le deuxième point important concerne l'évolution des mutants résistants. Chez les malades qui n'ont pas répondu, des mutations de résistance au Télecprévir ont été identifiées. Il est possible par des séquençages successifs sur le gène du virus d'identifier ces mutations et de les suivre dans le temps à l'issue du traitement. A l'arrêt du traitement, on observe une disparition progressive de ces mutations qui disparaissent pratiquement totalement après 3 à 4 ans de suivi. Il faut cependant rester prudent car on ignore l'impact de ces résistances, même disparues, dans la perspective d'un éventuel retraitement par inhibiteur de protéase.

Les résultats préliminaires d'une étude tentant de répondre à cette question ont été présentés. Pour la première fois, un retraitement par Télecprévir, interféron et ribavirine a été proposé à des malades qui ont déjà reçu du Télecprévir. Il s'agit de malades qui ont été traités dans le cadre des études Télecprévir de phase 1 qui, pour certains, ont reçu du Télecprévir en monothérapie et qui ont développé des résistances. Chez 9 malades, les résistances ont disparues et un retraitement en trithérapie avec du Télecprévir a été débuté. Les résultats sont présentés après seulement 8 semaines de traitements. Chez tous les malades qui étaient initialement résistants au Télecprévir, on observe une réponse virologique sous trithérapie. Cependant à six semaines, un malade échappe au traitement. Il est donc trop tôt pour savoir si ces bons résultats initiaux permettront d'obtenir une réponse soutenue.

Les premiers résultats des traite-

ments par inhibiteurs de protéase chez les malades co-infectés VIH-VHC ont été présentés. Il s'agit des résultats intermédiaires, après 6 mois de traitement, de l'étude comparant une bithérapie à une trithérapie avec télecprévir. A six mois de traitement, il y a une supériorité très nette de la trithérapie, avec plus de 70% de réponse virologique contre 55% en bithérapie. Cette réponse atteint même 86% chez les malades ne recevant pas d'antirétroviraux. Cela signifie que le bénéfice des trithérapies sera très certainement aussi observé chez les malades co-infectés. Par ailleurs les premières données de tolérance et d'interaction médicamenteuse avec les antirétroviraux autorisées dans cette étude sont plutôt rassurantes.

Avec la bithérapie, nous savions que l'observance avait un impact important sur la réponse au traitement. Avec l'arrivée des antiviraux directs, la mauvaise observance est non seulement susceptible de réduire les chances de réponses mais elle va aussi augmenter le risque d'émergence d'un virus résistant dont les conséquences à long terme restent incertaines.

Une étude américaine s'est intéressée à l'observance thérapeutique chez les malades traités par bithérapie, afin d'en tirer des leçons qui seront utiles lors de la prescription des nouveaux antiviraux à action directe. Chez 401 malades traités par bithérapie PEG-IFN + Ribavirine, les prises de traitement étaient enregistrées à l'aide d'un dispositif électronique de traçabilité tout au long du traitement. Deux critères ont été évalués : les doses manquées et la non-persistence (persistence médicamenteuse = temps de prise du médicament à partir de son initiation et jusqu'au terme du traitement).

L'observance du traitement était de 90 à 94 %, et stable au cours du temps, pour le traitement par PEG-IFN, tandis qu'elle diminuait pour la ribavirine de 93 à 84 %. Les facteurs significativement associés à une mauvaise observance au PEG-IFN étaient l'âge jeune, l'ethnie afro-américaine et le chômage. Les facteurs significativement associés à une mauvaise observance à la ribavirine étaient également l'âge jeune et le chômage, ainsi que la dépression.

La non-persistence était observée dans 11,7 % des cas pour le PEG-IFN et dans 11,2 % pour la Ribavirine. Les patients « non-persistants » étaient plus jeunes, célibataires, de niveau éducatif faible, et sans assurance médicale. La non-persistence était liée à des effets

indésirables du traitement dans 40,5 % des cas.

Ces données seront certainement très intéressantes avec l'utilisation des nouveaux antiviraux, où la mauvaise observance sera susceptible d'induire des résistances. Les malades présentant des facteurs prédictifs de mauvaise observance pourraient ainsi bénéficier de programmes visant à améliorer l'observance.

Un grand nombre d'études de phase I et de phase II évaluant l'efficacité des nouvelles molécules antivirales ont été présentées lors du congrès.

Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été testées dans ces études. La plus fréquente est la trithérapie associant une nouvelle antiprotéase au traitement PEG-IFN + Ribavirine, avec des schémas thérapeutiques souvent proches de ceux utilisés avec le Télecprévir et le Bocéprévir. Une autre approche est d'utiliser le ritonavir (inhibiteur de protéase utilisé dans l'infection VIH) comme « booster » en association avec une antiprotéase. L'objectif est d'augmenter les taux sériques et donc l'efficacité de l'antiprotéase sans en augmenter les doses en utilisant les interactions qui existent avec le ritonavir.

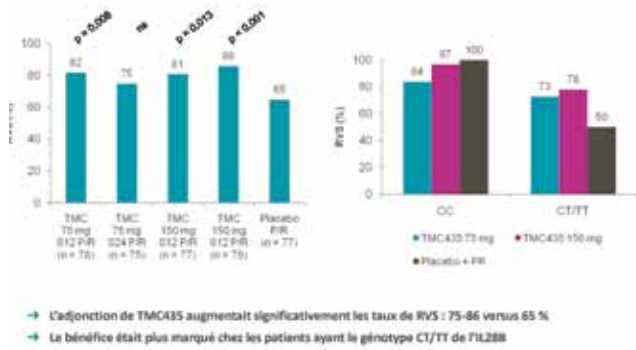
D'autres stratégies utilisant des quadrithérapies associant une antiprotéase et une antipolymérase de façon concomitante (permettant ainsi de réduire l'émergence des résistances) ou séquentielle ont été testées, avec des résultats très encourageants.

L'excellente nouvelle est l'apparition de schémas thérapeutiques sans interféron dont les résultats sont prometteurs, mais aussi l'apparition de molécules antivirales ayant une efficacité antivirale sur les génotypes 2, 3 et 4.

L'espoir est donc de voir apparaître des associations thérapeutiques très efficaces, y compris chez les non répondeurs, des schémas thérapeutiques moins longs et probablement à moyen terme des associations mieux tolérées.

"À 6 mois de traitement, il y a une supériorité très nette de la trithérapie, avec plus de 70% de réponse virologique, contre 55% en bithérapie."

PILLAR – Trithérapie par TMC435 + PEG-IFN + RBV chez des patients naïfs de génotype 1



Pascal MELIN : Chez les cirrhotiques retraités avec la même bithérapie on obtient 10% de guérison. Cela montre t'il le poids sur la réponse de l'expérience, de l'information et de l'éducation thérapeutique ? Avec les thérapies combinées à trois molécules, on oublie des rechuteurs. Y a-t-il encore des rechuteurs aux trithérapies ?

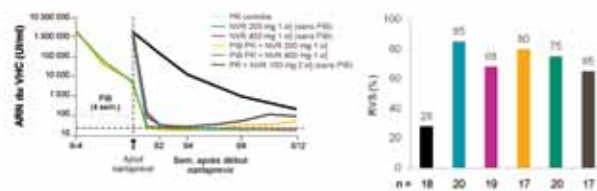
François BAILLY : Sur le premier point je suis d'accord, l'expérience d'un premier traitement est importante, et on ne va pas aborder le second traitement comme le premier. On l'abordera parfois avec beaucoup de réticence et d'inquiétude mais aussi avec l'habitude de ce que l'on aura vécu avec le premier. Nous avons des succès après des retraitements, et la place de l'éducation thérapeutique, de l'accompagnement est essentielle.

Les rechuteurs c'est un vrai problème. Ce n'est pas la population la plus fréquente, donc il y a peu d'essais thérapeutiques pour les rechuteurs. On avait les mêmes espoirs quand la Ribavirine est arrivée puisqu'un grand nombre de rechuteurs ont pu être guéris. Il reste cependant des malades rechuteurs, y compris avec des génotypes théoriquement faciles à traiter. L'espoir est que ces trithérapies permettront d'en traiter le plus grand nombre peut être avec des durées de traitement réduite. Il n'en demeure pas moins que le phénomène de rechute reste mystérieux et qu'un certain nombre de malades qui répondent très vite sous traitement mais qui rechutent systématiquement à l'arrêt sans que l'on puisse le prévoir.

Pascal MELIN : Le médecin y a cru, le malade aussi, on était négatif pendant le traitement et le virus réapparaît. C'est une culpabilité pour les rechuteurs qui se posent la question de savoir s'ils n'ont pas oublié une injection, et ils ne sont pas assez accompagnés. Il faut que l'on entende la culpabilité du patient.

François BAILLY : L'accompagnement est important, c'est très difficile pour les malades mais c'est aussi difficile à accepter pour le médecin. C'est une réalité, et c'est probablement la situation qui est la plus difficile à accepter. Nous avons malheureusement

Étude NEXT-2 – Nalraprévir (NVR) + ritonavir (RTV) + PEG-IFN + RBV chez les malades de génotype 1



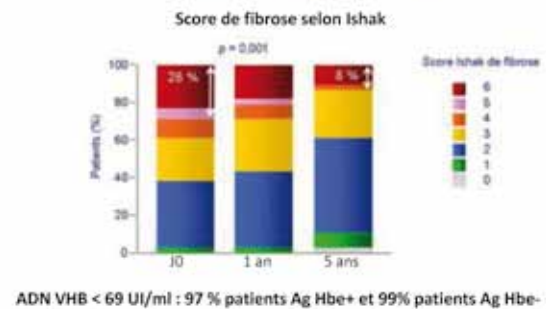
- Une trithérapie par nalraprévir boosté par le ritonavir associée à PEG-IFN + RBV est efficace, avec un bon profil de tolérance chez les malades de génotype 1
- La PII n'a pas d'intérêt dans ce schéma thérapeutique

l'expérience de patients qui rechutent après chaque tentative de traitement. Il s'agit d'un profil spécifique pour lequel nous n'avons pas d'explication. L'espoir est que les trithérapies puisse régler la majorité de ces situations.

De la salle : Pour ce nouveau traitement qui serait utilisé sans Interféron, le problème de base reste celui des effets secondaires.

François BAILLY : Pour l'instant nous avons deux médicaments commercialisés, deux inhibiteurs de protéases de première génération utilisés en trithérapie avec l'interféron. Dans un avenir proche cela ne va pas changer, il va falloir quelques années pour que nous puissions envisager des traitements sans interféron. Pour autant, les essais thérapeutiques sont en cours et la tendance se fait vers une amélioration progressive des médicaments dont nous dis-

Amélioration histologique corrélée à la réponse virologique à 5 ans



posons, selon deux axes, le premier est l'efficacité : les médicaments qui vont émerger vont être plus puissants, le second est celui de la tolérance : les nouvelles molécules en développement sont souvent mieux tolérées. Il faut cependant être prudent car le parcours de développement d'un médicament est un peu long et l'on sait qu'il y a beaucoup de médicaments qui sont rentrés en développement et qui se sont arrêtés parce qu'ils étaient trop mal tolérés. Les éléments des études en phase 2 montrent que les médicaments qui arrivent vont être mieux tolérés que ceux dont nous disposons actuellement. Il y a aussi une approche sur d'autres types d'interféron dont l'efficacité serait proche ou un peu meilleure que celle de l'IFN pégylé mais qui pourrait être mieux toléré.

De la salle : Je m'étonne qu'il n'y ait aucun protocole autour de traitements plus courts. Pourquoi infliger 48 semaines ?

François BAILLY : Tous les essais actuels sont basés sur le schéma des études conduite avec le Télecprévir et le Bocéprévir : les durées de traitement qui sont guidées par la réponse virologique. Si l'on est indétectable à la quatrième semaine, en général les traitements sont raccourcis. Nous allons donc vers le raccourcissement des traitements et quelques essais ont été présentés avec seulement douze semaines de traitement. Nous n'avons pas beaucoup de données mais beaucoup de choses commencent à se concrétiser. La balance entre la durée du traitement et les effets secondaires est très importante, c'est plus facile d'accepter un traitement difficile à tolérer si l'on est sur une durée courte. ■

"L'excellente nouvelle est l'apparition de schémas thérapeutiques sans interféron dont les résultats sont prometteurs,"

Les appartements de coordination thérapeutique : l'accompagnement des hépatants

Frédéric CHAFFRAIX Président de SOS Hépatite Alsace

Marie-Odile Brasse, directrice adjointe de l'Association Gala va nous présenter son association. J'ai souhaité qu'il y ait une intervention sur les appartements de coordination thérapeutique par l'Association Gala pour deux raisons. D'une part, elle est la première association qui nous a fait confiance au niveau des hépatites. D'autre part, les appartements de coordination thérapeutique sont un des éléments essentiels dans la prise en charge et l'accès aux soins des hépatants. C'est l'outil par le logement et l'on sait combien le logement est important dans le traitement de l'hépatite C. Nous avons la chance d'avoir un dispositif qui est prévu à cet effet.

thérapeutique avaient été créés expérimentalement en 1994 pour prendre en charge les personnes touchées par le VIH sida. Depuis 2002, ces appartements sont intégrés au secteur médico-social financé par l'assurance maladie et sont régis par la loi 2002-2 du 2 janvier 2002. Depuis cette date les appartements ont été ouverts pour l'accueil de toute personne en situation de précarité touchée par une pathologie chronique invalidante. Le sida bien sûr, historiquement nous y restons attachés, les hépatites, cancers, scléroses en plaques et d'autres pathologies lourdes, invalidantes chroniques. Les appartements de coordination thérapeutique proposent un hébergement à titre temporaire pour des personnes en situation de fragilité psychologique et sociale et nécessitant des soins et un suivi médical de manière à assurer le suivi et la coordination des soins, l'observance des traitements, et permettre un accompagnement psychologique, une aide à l'insertion. Pour mettre en œuvre leur projet, les ACT s'appuient sur une coordination médicale et psychosociale et dans le cadre de ces missions, chaque structure gérant des ACT développe ses propres projets, des projets spécifiques d'accompagnement et de prise en charge des personnes. D'un endroit à l'autre, d'une région à l'autre, d'une ville à l'autre les modalités d'accompagnement et d'accueil, les critères d'admission peuvent varier.

L'Association Gala dispose de 22 places à l'heure actuelle et en 2010 Gala a accompagné 28 personnes, 13 malades du sida, 10 hépatants et les autres personnes étant atteintes de cardiomyopathies ou de cancers. Nous avons accueilli historiquement des personnes malades du sida mais souvent certaines des personnes accueillies cumulaient les pathologies, étaient co-infectées et en 2002 nous nous sommes naturellement ouverts à l'accueil des personnes malades des hépatites. C'était une pathologie avec laquelle nous étions un peu familiarisés. Il faut savoir que l'ouverture à ces nouvelles pathologies nécessite aussi une ouverture à d'autres connaissances. Il s'agit de former les équipes et nous ne pouvons que saluer le partenariat que nous avons pu mettre en

place avec SOS Hépatites sur Strasbourg. Les interventions de SOS Hépatites en direction autant des membres de l'équipe, que des usagers de nos appartements thérapeutiques, sont extrêmement importantes, voire essentielles. L'équipe est composée d'un médecin coordinateur médical qui n'est pas prescripteur, ce médecin travaille à tiers temps, d'une psychologue à mi-temps, de deux aides-soignantes à temps plein et de deux travailleurs sociaux à temps plein. Le partenariat avec des personnes, des structures plus compétentes que nous dans le domaine des hépatites est indispensable.

Nous accueillons des personnes isolées, des couples, des familles, en sachant que nous ne sommes financés que pour les personnes malades. Si nous accueillons un couple avec trois enfants où il n'y a que l'un des deux parents qui est malade, nous n'avons le financement que pour une personne. Nous avons la chance de travailler avec plusieurs services autour du logement, ce qui nous permet d'adapter nos places, elles ne sont pas figées. Nous pouvons avoir des places en appartement, dans des studios ou des appartements de type F1-F2 pour des personnes seules ou des couples, mais nous avons la possibilité de négocier à l'interne avec nos autres services pour adapter la taille du logement à la taille de la famille, du ménage accueilli. C'est un plus pour nous. Nous avons pris l'option de travailler par un accueil individuel, c'est-à-dire une famille correspond à un appartement. Ces appartements sont répartis sur l'ensemble de la ville et de manière anonyme. Bien qu'au fil du temps si l'appartement reste le même et est repéré comme étant un appartement particulier où il y a un certain nombre d'intervenants qui passent, les voisins peuvent finir par identifier qu'il y a un accompagnement. L'Association gérant d'autres types d'hébergement, n'est pas non plus identifiée comme étant uniquement spécifique pour l'accueil de personnes qui ont le VIH ou les hépatites ou malades, cela peut être un peu plus discret.

L'accompagnement se traduit par une coordination médicale. Ce sont les relations avec les médecins pres-



Marie-Odile BRASSE Directrice adjointe de l'Association Gala

L'Association Gala est une association départementale d'insertion par le logement, elle gère différents services et l'un de ces services concerne les appartements de coordination thérapeutique. Nous gérons 22 places à l'heure actuelle. Nous avons démarré avec 5 places, puis 10, puis 16, nous avons grignoté laborieusement au fil des ans des places en appartement de coordination thérapeutique. Nous sommes situés à Strasbourg en Alsace, dans le Bas-Rhin, et nous sommes la seule association à gérer des appartements de coordination thérapeutique.

Les appartements de coordination

cripteurs, les médecins généralistes, les médecins spécialistes et les médecins hospitaliers, la coordination des soins quand il y a nécessité d'une hospitalisation à domicile avec les infirmiers libéraux auxquels nous faisons appel pour les interventions, les différents intervenants paramédicaux, kinésithérapeutes ou ergothérapeutes quand cela est nécessaire. C'est également une aide à l'observance thérapeutique, l'éducation à la santé et à la prévention, l'accompagnement physique aux rendez-vous médicaux, ce qui peut être un gage du respect de ces rendez-vous, des conseils en matière de nutrition, la prise en compte des éventuelles addictions, etc. L'accompagnement c'est aussi le soutien psychologique, ainsi qu'un accompagnement social global. C'est-à-dire l'accès aux droits, vérifier l'ouverture de tous les droits, la facilitation des démarches administratives, l'accompagnement physique dans les démarches, l'insertion sociale, professionnelle, l'aide au logement, parce que l'hébergement n'est qu'à titre temporaire, il s'agit de permettre aux personnes de retrouver une place normale, habituelle, de droit commun dans la société. Tout cela en privilégiant l'écoute des besoins, en élaborant un projet d'accompagnement personnalisé avec nos résidents puisque les personnes accueillies chez nous sont appelés les résidents.

Nos appartements sont situés proches des lieux de soins ou proches des transports en rez-de-chaussée ou au premier étage. Si c'est dans des étages supérieurs uniquement dans des immeubles avec ascenseur, pour prendre en compte un état de santé qui peut être fragilisé, les personnes étant très fatigables. L'accompagnement ce sont des entretiens au bureau, beaucoup à domicile selon l'état de santé des personnes et voire dans les lieux de cure ou à l'hôpital lorsque la cure ne se passe pas à l'autre bout de la France. Dans la mesure du possible le bureau est maintenu de manière privilégiée ou au moins l'alternance entre des visites dans l'appartement ou au bureau, tout est adapté en fonction de l'état de santé des personnes. Nous proposons des ateliers collectifs, comme les ateliers cuisine, avec le défi de transmettre le mode opératoire pour réaliser un repas à peu de frais, parce que ces personnes n'ont pas beaucoup de ressources, un tant soit peu équilibré, facile à faire, surtout pour des personnes qui n'ont pas beaucoup de courage pour se mettre à la cuisine, donc rapide. Nos appartements sont équipés et meublés et nous avons prévu un congélateur, un micro-onde pour faciliter la confection, la congélation de repas, pour faciliter l'accès à un repas même quand on n'a pas très envie de cuisiner. Nos personnes ont peu de moyens, certaines d'entre elles n'ayant pas toujours accès aux minima sociaux peuvent connaître des périodes sans ressources. C'est un vrai défi, et nos collègues ont imaginé des ateliers où nous partons d'un principe du contenu d'un colis alimentaire que les personnes ont pu obtenir par des organismes caritatifs et voir comment à partir de là on peut confectionner un repas que l'on a envie de manger. Ce type d'activité est proposé de manière collective mais en ce qui concerne la cuisine, la nutrition cela peut se traduire par des interventions individualisées au domicile. L'un des membres de l'équipe, en général l'aide-soignante, va passer à domicile pour réaliser avec la personne un repas adapté à ce qu'elle peut manger, à ce qu'elle a envie de manger et partager le repas avec elle, c'est un moyen de rompre l'isolement qui est crucial et cruel pour beaucoup de nos résidents. Lorsque les repas sont confectionnés en commun le repas est pris aussi en commun et c'est aussi un bon moment pour les personnes, les achats sont également réalisés avec elles.

Un autre exemple d'activité plus collective par le biais de notre fédération, puisqu'il existe une Fédération Nationale des Hébergements VIH qui s'est transformée en Fédération Nationale des Hébergements VIH et autres pathologies. Elle initie depuis quelques années une journée nationale des résidents. En 2010, notre association y a participé, nous avons pu participer à cette journée avec une dizaine de personnes qui se sont déplacées pour deux jours à Paris. C'est une sacrée aventure, beaucoup d'échanges, de belles rencontres et une grande fatigue mais sans aucun regret pour les personnes d'avoir fait le déplacement. Pour ce qui est des activités de groupe, il y en a qui s'adressent à l'ensemble des usagers accueillis dans les différents services de l'association. Cela peut concerner des sorties, des activités en lien avec le calendrier. Les usagers ne sont pas identifiés comme étant forcément des personnes malades, ils peuvent participer à l'ensemble des actions. L'association s'est également dotée d'un conseil de la vie sociale, c'est un organe consultatif mais d'expression des usagers et de prise en compte de leur parole, et le service des ACT y est représenté avec des personnes extrêmement actives.

Notre siège associatif est situé dans un immeuble qui n'a pas d'accès pour les personnes handicapées, cela a été une grande bataille, nous sommes en pourparlers avec le propriétaire de l'immeuble pour que cela puisse se mettre en place, ce n'est pas chose aisée et facile, il y a des problèmes d'accès, de circulation de voitures, mais c'est en bonne voie. Nous avons également des personnes qui sont à mobilité réduite, voire en fauteuil roulant et c'est très difficile pour eux d'accéder dans les étages, voire humilant lorsque l'on est obligé de porter le fauteuil même si ce n'est que pour deux ou trois marches. Des séances d'information sont organisées sur la maladie en partenariat avec SOS Hépatites, qui mieux que SOS Hépatites peut informer sans inquiéter. La place de la personne accueillie au cœur du dispositif, nous avons voulu que cela ne reste pas une expression ou un vœu pieu, mais que cela se traduise concrètement. Les personnes accueillies participent financièrement à leur hébergement, un forfait journalier, ils participent également aux frais annexes liés à l'hébergement afin d'être au plus près de ce qui va se passer après l'ACT. Là encore nous rejoignons ce qui est cher à SOS Hépatites, à savoir accompagner sans assister. A terme, les personnes accueillies quittent l'ACT lorsque la situation est un tant soit peu stabilisée, peuvent accéder à un logement à eux, à elles ou à un hébergement adapté à la situation. Quelquefois, le logement dans un logement classique n'est pas possible vu l'état de santé, puisque nous accueillons des personnes qui peuvent être très malades, et ce ne sont pas seulement les hépatants mais également d'autres personnes. Il y a d'autres solutions à rechercher et qui sont souvent trouvées. Tout est balisé, la mise en place d'aide à domicile si cela est nécessaire, le portage de repas, etc. tout est en place lorsque la personne accède à son logement. Vous aurez compris que tout cela n'est possible qu'à une condition, c'est qu'un partenariat réel existe et fonctionne bien, tant avec les intervenants médicaux qu'avec les structures sociales de droit commun.

Malgré tous les points positifs de cet accompagnement, nous n'avons pas réponse à tout. Les personnes doivent être en situation régulière pour accéder à une place dans notre ACT, elles doivent disposer d'un minimum de ressources ou alors il faut qu'il y ait bon espoir que des ressources puissent être effectives assez rapidement. Elles doivent être en capaci-

té au moins au moment de l'admission de vivre seules en appartement puisque nous ne sommes pas là 24 heures sur 24, 7 jours sur 7, il faut qu'il y ait un certain nombre de capacités présentes chez la personne. De plus, nous notons également que l'impact de la maladie sur la vie quotidienne est indéniable, en particulier notre psychologue relève que lors des entretiens les personnes reviennent souvent sur cet événement que représente l'annonce du diagnostic, sur le moment où le traitement doit être mis en route, sur le moment où un traitement doit être repris, sur le moment où un médecin peut annoncer une modification du traitement. C'est souvent le côté insupportable de la maladie qui est à l'origine d'une demande de suivi psychologique, dans le sens où la maladie vient priver, empêcher, limiter. Il est nécessaire pour les personnes de faire le deuil de l'avant pour remettre un sens ou créer du sens suite à l'annonce du diagnostic. Le regard des autres, la peur du jugement, la peur du rejet sont des questions qui reviennent régulièrement au cours de ces entretiens.

Un autre aspect, c'est la parentalité. Comment être parent au quotidien, continuer à assumer cette fonction lorsque l'image de soi se fragilise, que l'on est plus fatigable quand on se sent diminué par la maladie. L'équipe tente de repérer ces moments de fragilité, ces moments de détresse et oriente les personnes vers la psychologue qui va au-devant des personnes pour faciliter le contact, elle peut se déplacer à domicile, à l'hôpital, elle n'attend pas que les personnes formulent une demande

et viennent au bureau. Elle leur passe parfois un coup de fil pour prendre des nouvelles, ce qui fait que la personne se sent à nouveau reprise en compte, va pouvoir formuler une demande plus facilement.

D'autres limites à notre accueil, la barrière de la langue. En Alsace nous avons des personnes d'origine étrangère en particulier atteintes d'hépatites, des personnes originaires des pays de l'Est. Comment mettre en œuvre un accompagnement qui à l'heure actuelle est basé sur les mots, sur la communication verbale. Comment recueillir un consentement éclairé lorsqu'on ne domine pas la langue. On peut faire appel de manière ponctuelle à un interprète, nous n'avons pas d'interprète à disposition et les budgets ne le permettent pas et l'accompagnement est difficile à mettre en œuvre si à chaque rencontre nous devons faire appel et prévoir la mobilisation d'un interprète. Pour les personnes qui viennent des pays de l'Est, en particulier la Géorgie, certains d'entre eux parlant le russe, nous avons fait l'acquisition de dictionnaires russes, ils peuvent se repérer ou nous. Nous avons de temps en temps la chance que l'un ou l'autre d'entre eux parlent l'allemand, parfois l'un ou l'autre domine quelques mots d'anglais. Nous faisons un mélange de tout cela et à d'autres moments nous passons à d'autres modes de communication par des dessins, c'est le système D. Nous nous tournons aussi vers SOS Hépatites, lorsque les malades ont déjà un contact avec quelqu'un, ne serait-ce que parce qu'il y a une relation de confiance, la communication

passe mieux, et les intervenants de SOS Hépatites sont des personnes qui peuvent permettre qu'une situation se décoinçe. Une autre limite, le nombre de places. Nous sommes submergés de demandes et nous devons nous raccrocher à l'idée que lorsque nous prononçons l'admission d'une personne nous avons permis à cette personne d'accéder à un appartement de coordination thérapeutique, et non pas imaginer que ce sont toutes les autres qui n'en ont pas.

Malgré les limites de l'accompagnement, les difficultés, vous aurez compris que je suis une convaincue de l'appartement de coordination thérapeutique parce qu'il permet à la personne d'être accompagnée par une équipe pluridisciplinaire, d'avoir des relais. Cette période peut être vue comme un temps pour faire le point, clarifier un projet personnel tant du point de vue de la santé, du social, du professionnel et du point de vue familial. Cette période est un tremplin pour repartir sur des bases nouvelles, apprendre ou réapprendre l'autonomie, retrouver l'accès à ses propres ressources. Il devient possible de commencer ou de continuer un traitement sous la coordination du médecin, accompagné par l'équipe, mais aussi de régler la situation au niveau social, d'accéder aux droits, de bénéficier d'un soutien psychologique. A Strasbourg, au risque de paraître prétentieux, nous voulons mettre en œuvre un fonctionnement souple qui permet d'adapter nos services aux besoins de la personne et de proposer un accompagnement personnalisé. Je vous remercie. ■



Gérald PONSARD Directeur du CAARUD YOZ, SOS Hépatites de Champagne Ardenne : Il faut aussi préciser que l'on confond souvent appartement thérapeutique et appartement de coordination thérapeutique. C'est une autre façon de voir les choses. Nous, SOS Hépatites Champagne Ardenne nous avons créé trois lits et actuellement il y a des appels d'offres sur des lits ACT. Beaucoup de structures sont à la base des structures d'hébergement à vocation sociale qui ont pris petit à petit les lits ACT dans la cadre de la pathologie VIH. A partir de 2002 ils sont arrivés sur la pathologie des hépatites et actuellement cela s'ouvre aussi sur la pathologie des cancers. Cela veut dire qu'il y a vraiment une place à prendre pour SOS Hépatites. Nous ne sommes pas dans le cadre des subventions, nous sommes dans le cadre de dotations. La somme par lit est identique dans chaque département. Vingt-deux lits pour 22 malades dans la région Alsace, trois lits dans la région Champagne Ardenne et une cinquantaine en Nord Pas-de-Calais, il y a donc un manque. Si Madame la Secrétaire chargée de la santé était présente, que pourrions-nous lui dire ou lui demander ?

Marie-Odile BRASSE : Dans le précédent plan, la Fédération Nationale avait œuvré pour demander le doublement des places quand il y en avait 900. D'après des calculs savants, ils disent qu'en rajoutant ce qui a été créé qui n'est pas encore comptabilisé, ce qui devrait être mis en œuvre qui n'est pas complètement ouvert et les places réservées à des sortants de prison, une cinquantaine à l'échelon national, on arrive aux 1 800, voire 1 809 places, donc ils ont tenu leurs engagements. La Fédération Nationale des Hébergements VIH et autres pathologies s'est battue pour obtenir ce doublement des places. A l'époque, ils avaient bloqué les fax du gouvernement, de l'Élysée, ils avaient programmé leur fax dans les différentes associations pour qu'ils repartent régulièrement, et quand ils en ont eu assez ils ont tenu compte de ce qu'il en était de ces places ACT. Ils recommencent le combat et ils ont envoyé des courriers à tous les parlementaires, sénateurs, députés pour obtenir audience.

Effectivement, 22 places en Alsace c'est bien comparé à trois places en Champagne-Ardenne, mais c'est pour l'ensemble de l'Alsace, en même temps ils n'ont pas tenu compte du fait de cette ouverture aux autres pathologies. Quand on dit que l'Alsace est sur-dotée de places d'appartements de coordination thérapeutique, c'est uniquement sur le VIH, alors que depuis 2002 il faut réactualiser les données. Ils repren-

ent donc le combat pour ré-augmenter les places et c'est quelque chose qu'il faut continuer à réclamer.

De la salle : Quel est le montant du forfait et avez-vous une liste d'attente ?

Marie-Odile BRASSE : C'est encadré par la loi et nous demandons le maximum de ce qui est autorisé, c'est basé sur le forfait hospitalier journalier, donc c'est 10 % au maximum du forfait journalier hospitalier. Cela remplace globalement un loyer. Les charges, le chauffage, l'électricité, nous le refacturons en plus pour que la personne ne tombe pas de haut au moment d'un relogement sinon elle est dans une illusion de ce que coûte la vraie vie en partant. Il y a un accompagnement, nous n'allons pas les mettre en difficulté immédiate, lorsqu'ils accèdent à cet hébergement ils ont plusieurs mois pour être à jour, c'est adapté. Lorsqu'ils connaissent des périodes sans ressources nous adaptons ce que nous leur demandons en fonction de cela.

Nous avons une liste d'attente, nos critères d'admission sont les différentes maladies chroniques, le dossier médical est étudié par notre médecin coordinateur, qui fait la première sélection, ensuite il y a l'adhésion de la personne à ce type d'accompagnement, il faut que la personne ait envie de donner la priorité à sa santé, ce n'est pas toujours le cas. Pour certains d'entre eux c'est une limite, ils ont besoin d'un toit certes, mais se soigner c'est d'autres limites et d'autres contraintes et ils n'ont pas forcément envie d'en passer par là. Au niveau social nous avons une procédure d'admission qui permet d'évaluer la situation, il s'agit de vérifier en termes de régularité de séjour, des choses comme cela. La liste d'attente est dans l'ordre chronologique d'arrivée des demandes et on tient compte des situations qui peuvent être des situations d'urgence. Les demandes nous parviennent par le biais des hôpitaux, des médecins hospitaliers, des structures associatives qui sont nos partenaires de longue date et les personnes peuvent elles-mêmes nous déposer une demande, il n'y a pas d'obligation de passer par une structure ou un travailleur social.

De la salle : Comment articulez-vous la période où ils sont si mal que l'on ne peut pas envisager la sortie ?

Marie-Odile BRASSE : Dès que nous accueillons la personne, nous partons du principe que nous travaillons à son départ. Ce n'est pas aussi facile à mettre en œuvre. Nous avons un premier contrat qui a une durée de trois mois et c'est renouvelé aussi souvent que nécessaire puisque la loi pour

le moment ne nous impose pas une durée limite de séjour. Ce qui veut dire que nous pouvons renouveler nos contrats aussi longtemps que nécessaire. Nous partons du principe qu'a priori ça ne doit être qu'un hébergement temporaire, il ne faut pas que cela s'éternise. Un an, un an et demi est une durée moyenne de séjour pour que les choses se stabilisent, se régularisent. En même temps pour certaines situations les sorties ne peuvent pas être envisagées. Pour les personnes dont on a préparé la sortie mais qui ne se sentent pas d'attaquer pour l'aborder, nous avons mis en place à l'interne un contrat de suite. Nous ne renouvelons pas l'hébergement selon le contrat tel qu'il est prévu au départ, mais c'est quelque chose qui rassure la personne et qui lui donne une légitimité de nous solliciter. Nous ne sommes plus financés, mais c'est quelque chose qui d'un point de vue humain nous semble juste. La personne a le droit de nous solliciter, elle peut participer aux actions collectives qui sont proposées et les collègues, quand cela s'avère nécessaire, font encore des démarches personnalisées. Mais cela ne peut exister qu'à condition qu'on ne double pas le nombre de personnes suivies. Après c'est une question de moyens.

Gérald PONSARD : Nous faisons nous aussi partie d'un réseau avec le Nord Pas-de-Calais. Pour les ACT il y a un cahier des charges bien précis, mais il y a des choses à régler avant et les structures médicosociales n'ont pas les moyens financiers pour préparer cela véritablement.

Marie-Odile BRASSE : Nous lisons la loi entre les lignes et nous l'interprétons.

Gérald PONSARD : Nous aussi, mais nous sommes bien obligés à un moment donné de faire avec. La sortie n'est pas toujours liée à la fin du traitement, elle peut être liée aussi au fait que le résident a un autre projet d'hébergement et nous, en tant que structure, nous pouvons aussi arrêter la prise en charge. Il faut des études là-dessus parce que tout le monde ne va pas jusqu'au bout du traitement pour différentes raisons et nous les laissons dans la nature à un moment donné. Nous continuons à faire le suivi, mais il n'y a pas les moyens pour cela. Vous avez parlé de sélection. Que fait-on des personnes qui n'ont pas été sélectionnées ?

Marie-Odile BRASSE : Elles attendent. Parfois, nous avons des personnes qui sont ravies d'arriver chez nous après deux ans d'attente. Il y a la pression que nous subissons de la part des personnes qui ont déposé un dossier et qui nous appellent ré-



Exemple d'appartement thérapeutique

gulièrement pour demander si leur demande est toujours valable. La pression des médecins avec lesquels nous travaillons, et malheureusement nous ne pouvons que répondre dans la limite des places dont nous disposons.

Gérald PONSARD : Le public est un public précaire, sauf qu'il y a des gens qui sont en précarité et qui sont précaires mais qui ont pu acquérir au fil des années des biens, qui ont un petit appartement, et ceux-là n'ont peut-être pas envie de lâcher ce qu'ils ont pu gagner au fil du temps pour aller en ACT.

Marie-Odile BRASSE : C'est l'une de nos limites. Nous considérons que nous faisons du bon travail, mais nous ne pourrions le faire que dans nos appartements de coordination thérapeutique, cela ne peut pas se faire dans l'appartement d'une personne, nos appartements sont meublés, équipés. Cela veut dire lâcher son appartement, ses biens, pour après réacquérir tout cela, puisque le projet n'est pas de rester à vie dans une structure d'accueil d'ACT.

De la salle : Pour les populations d'Europe de l'Est très marginalisées qui sont sur le sol français sans domicile fixe, qui ont des conditions sociales difficiles, nous avons le sentiment que l'accès aux ACT est très difficile. Avez-vous cette expérience et hébergez-vous des demandeurs d'asile avec le statut d'étranger malade dans les ACT pour des périodes thérapeutiques ?

Marie-Odile BRASSE : Des demandeurs d'asile nous en avons, nous y répondons. Il n'y a pas suffisamment de places dans les centres d'accueil pour les demandeurs d'asile et certains d'entre eux se retrouvent à la rue. Nous travaillons aussi en partenariat avec une structure qui gère des lits Halte Soins Santé et qui accueillent ce type de population. Nous n'accueillons pas de personne en situation irrégulière avérée. Si elle est demandeur d'asile, il y a une demande d'asile déposée, si elle a un récépissé de titre de séjour, elle n'est pas en situation irrégulière.

De la salle : Donc les étrangers malades qui ont leur titre de séjour vous pouvez les prendre en charge.

Marie-Odile BRASSE : Pour eux il n'y a aucun problème, ils ont un titre de séjour. S'ils n'ont pas l'autorisation de travailler, s'ils n'accèdent à aucune ressource, s'ils n'ont pas un statut d'adulte handicapé, cela devient plus complexe.

De la salle : Il faut s'appuyer sur les ressources, les allocations, le RSA.

Marie-Odile BRASSE : C'est une autre de nos difficultés et c'est une contrainte pour nous travailleur social. La personne a un titre de séjour au titre du soin, donc elle ne va pas mourir de sa maladie, mais elle n'a pas l'autorisation de travailler, donc elle aura le droit de mourir de faim, et elle peut mourir de froid si elle n'accède pas à un hébergement et mourir d'un isolement affectif puisqu'elle n'a aucune possibilité de faire venir sa famille. C'est un vrai problème.

Gérald PONSARD : Dans le cahier des charges des ACT il y a l'hébergement mais pas la nourriture. Les structures ont des bons secours, on peut faire un panier de secours.

Marie-Odile BRASSE : Et solliciter des associations caritatives, la Banque alimentaire, la Croix-Rouge.

Gérald PONSARD : Nous sommes des structures médicosociales financées dans le cadre de l'assurance maladie, donc reconnues par l'État, les résidents que nous accueillons nous les amenons vers des banques alimentaires, des banques caritatives, mais cela exclut une partie de la population qui n'a pas de revenus.

Marie-Odile BRASSE : Même pour les personnes qui ont l'autorisation de travailler, il faut savoir que l'état de santé est par moment tel que chercher un travail est compliqué. Certains vont abandonner les traitements parce que la recherche financière est plus importante, il faut manger, survivre.

Gérald PONSARD : Notre organisation favorise l'accès aux soins, l'accès au traitement, la réinsertion, cela fonctionne bien, mais c'est dérisoire au vu du nombre de personnes qui pourraient en avoir l'utilité. Nous demandons à la DGS de donner plus de places d'ACT dans les régions. En conclusion, il faut développer cela et il faut que SOS Hépatites se rapproche de ces structures d'ACT dans les régions. Un annuaire existe qui reprend toutes les structures ACT dans les régions et il serait nécessaire que SOS Hépatites et les autres structures se rapprochent de cette structure pour développer un certain nombre de partenariats. ■

"Nous avons une liste d'attente, nos critères d'admission sont les différentes maladies chroniques"

Les tests rapides d'orientation diagnostic (TROD) dans les hépatites

Johann VOLANT
Chargé de mission
SOS Hépatites Fédération

Pascal Mélin a fondé l'association. Il est actuellement le Président de la Fédération, mais il est aussi médecin à l'hôpital de Saint-Dizier, médecin dans un CSAPA. Nous avons voulu traiter cette thématique car nous pensons que ces tests rapides vont modifier le paysage du dépistage. A ce titre, nous pensons qu'ils ont toute leur place dans certaines structures, comme les CSAPA et les CAARUD.



Pascal MELIN
Médecin à l'ANPAA 52

Nous allons évoquer ces tests rapides d'orientation diagnostique. Je rappelle le plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies 2008-2011 qui s'achève. Il s'agissait d'évaluer régulièrement le dépistage du VHC et promouvoir l'utilisation d'outils pouvant participer au diagnostic de l'hépatite C, test sanguin au doigt, test salivaire, FibroScan®. Une récente étude présentée en 2011 sur les consommations de produits illicites et licites montre que dans la population des 11-75 ans,

- 35 millions de personnes ont au moins goûté une cigarette dans l'année
- 44 millions vont au moins boire un verre dans l'année
- 13 millions vont expérimenter le cannabis
- 1,5 million pour la cocaïne
- 1,1 million pour l'ecstasy
- 500 000 pour l'héroïne
- 550 000 personnes consomment du cannabis de façon quotidienne
- 5 millions de personnes consom-

ment quotidiennement de l'alcool et mettent leur foie potentiellement en danger

- 13 millions consomment du tabac quotidiennement.

S'agissant de la surveillance nationale de l'hépatite C à partir des pôles de référence, le nombre de transfusés accueillis entre 2001 et 2007 diminue légèrement ; les drogues par voie intraveineuse ont un peu baissé chez les femmes, on a plus d'usage de drogue chez les hommes et moins de transfusion, et entre 2001 et 2007, on a plutôt l'impression que cela baisse un peu. Nous savons très bien que la question de l'épidémie d'hépatite C se pose chez les usagers de drogues et que la contamination par transfusion est derrière nous. Pour autant, nous aimerions croire que les malades les plus âgés qui ont été contaminés par transfusion avec des formes graves sont davantage dans les pôles de référence, mais on ne peut pas croire que le nombre d'usagers de drogue diminue. Pour autant, ils vont moins dans les pôles de référence. Donc la question qu'on se pose est de savoir où sont les vrais malades ? Où est la vraie vie ? Où est la vraie épidémie ? Les pôles de référence jouent-ils le jeu ?

Les prescriptions de dépistage se font le plus souvent en médecine générale. Les usagers de drogues ne se voient proposer un test de dépistage systématique que chez 76% des mé-

decins. La transfusion avant 1992 ne génère une prescription de sérologie que dans 59% des cas ; l'asthénie que dans 28% ; le tatouage dans 21% ; et les actes médicaux invasifs dans 17%. On constate donc un effondrement du dépistage systématique. Un énorme travail reste à faire pour améliorer nos messages de communication sur les personnes à dépister et la manière de dépister.

Les facteurs intervenant dans le dépistage chez les usagers de drogues sont, d'une part, l'âge, c'est-à-dire qu'on va plutôt dépister les usagers de drogue anciens. A noter que ceux qui consomment par voie nasale ne sont pas dépistés le plus souvent car pour bon nombre de médecins, la contamination se fait par voie intraveineuse. Or, nous savons aujourd'hui que le sniff est un facteur de contamination. D'autre part, les traitements de substitution. Un patient sous traitement de substitution aura davantage accès au dépistage qu'un patient qui ne l'est pas, ce qui est choquant. On devrait pouvoir se faire dépister indépendamment de la prise en charge. Il y a donc une confusion aujourd'hui entre le dépistage et le discours véhiculé autour du dépistage.

Comment dépister l'hépatite C chez les usagers de drogues ? Il faut rechercher les anticorps. On a donc fait des prélèvements sanguins capillaires au bout du doigt, des prélèvements de liquide cravculaire, c'est-à-dire de salive, des prélèvements veineux standards. Et une réflexion est menée sur les tests rapides.

Nous avons travaillé sur différents tests Le plus avancé en France aujourd'hui, sur lequel travaillent la



Prélèvement d'une goutte de sang par ponction digitale

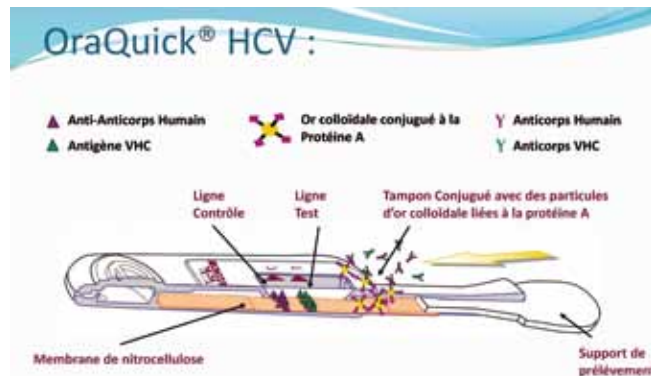
"La technique des papiers buvards est intéressante parce que facile. On pique le bout du doigt, on récupère une goutte de sang, on laisse sécher, on l'envoie au laboratoire. Le problème est le délai d'attente des résultats"

DGS et l'Affsaps, est OraQuick[®] HCV. Il s'agit d'un test de dépistage rapide des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C, contrairement aux TROD validés dans le VIH. Quand on trouve dans le sang d'une personne la trace d'anticorps contre le VIH, on a 100% de passage à la chronicité ; c'est-à-dire que s'il y a des anticorps, il y a du virus et la personne est malade. Le raccourci présence d'anticorps égal maladie est donc facile à faire. Dans l'hépatite C, la présence d'anticorps ne signe pas forcément une cirrhose, ni la présence du virus puisque dans 30% des cas on peut être guéri. Ce n'est pas du tout la même logique que les TROD VIH. On est juste capable de répondre à la question de savoir si le corps a été en contact avec le virus, et on ignore si le virus est encore là ou non. Ce qui entraîne une différence dans la communication sur la façon d'utiliser les TROD VHC. Seul test unitaire rapide VHC marqué CE utilisable sur cinq types de prélèvement : le fluide buccal, le sang total par ponction digitale, le sang total par ponction veineuse, le plasma, ou le sérum. Avec des résultats en 20 et 40 minutes maximum.

Les salivettes étaient compliquées à utiliser et dans 15 à 20% des cas, les résultats n'étaient pas fiables. Elles ont donc été abandonnées. Avec l'OraQuick[®] HCV, les résultats sont fiables à 98% sur le fluide buccal, ce qui signifie que l'on rate encore des patients, mais sur le sang total, le sérum ou le plasma, on arrive à plus de 99% en sensibilité et en spécificité.

Le C sur l'appareil ne veut pas dire hépatite C. Le C signifie contrôle et le T signifie test positif ou négatif. Le mot contrôle se trouve en haut et signifie que l'on a suffisamment de liquide pour aller jusqu'en haut, et si la barre n'apparaît pas, cela veut dire que le mélange n'est pas correct et que le test est non analysable. Une seconde barre apparaît au niveau du T, ce qui signifie qu'il y a des anticorps anti-hépatite C et que le corps a bien été en contact avec le virus de l'hépatite C, mais sans pouvoir dire si la personne est porteuse chronique ou pas du virus. Quand le test est négatif, il n'y a qu'une seule barre.

Quand la contamination a eu lieu, en quelques semaines, on aura du virus présent, donc de l'ARN, les anticorps vont apparaître secondairement et rester très longtemps. Et peut survenir un phénomène dont on parle de plus en plus, c'est ce que l'on appelle les séroréversions. Si une personne est guérie spontanément ou avec un traitement après plusieurs années, et s'il n'y a plus de stimula-



tion immunitaire, le corps ne va peut-être plus fabriquer d'anticorps. On peut donc avoir une disparition de la sérologie. Nous voyons cela dans les hépatites aiguës que nous traitons. Si on traite les gens très rapidement, ils ne vont pas faire d'anticorps longtemps, et nous le voyons sur des malades qui perdent la trace de leur sérologie parce qu'on n'est pas sûr des anticorps neutralisants qui restent à vie et qui protègent, comme dans l'hépatite B par exemple.

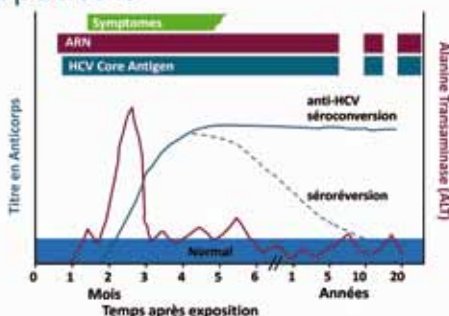
Autre technique, les papiers buvards. Cette technique est intéressante parce que facile. On pique le bout du doigt, on récupère une goutte de sang, on laisse sécher, on l'envoie au laboratoire. Le problème est le délai d'attente des résultats. Une étude randomisée réalisée sur 28 centres appariés montre une amélioration à six mois des pratiques et de la confiance dans ce type de test. Ce peut être une façon régulière de travailler avec le laboratoire et de faire mieux. En termes de détection des anticorps, nous sommes sur un pourcentage de 99%. Le buvard ou les tests rapides sont deux outils complémentaires, et l'intérêt des buvards est que l'on peut faire également de l'hépatite B, du VIH, mais aussi des charges virales, ce que l'on ne peut pas faire avec le test rapide d'orientation.

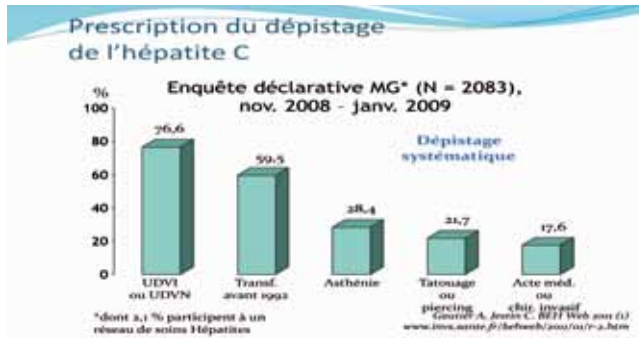
Le test OraQuick[®] HCV permet donc d'avoir des résultats en 20 minutes. Nous avons développé une technique de micro prélèvement capillaire permettant de faire des charges virales pour les personnes qui n'avaient pas de voie d'abord veineux. La première prise de sang, le test de dépistage est fondamental, il doit être simple, facile, rassurant, pour que le patient puisse rentrer dans du soin.

Les avantages des tests rapides par rapport au test sanguin, c'est qu'ils sont faciles d'utilisation, ils peuvent être stockés à température ambiante, ils sont réalisables partout, ils ont une spécificité, une sensibilité satisfaisantes, équivalentes au test sanguin. Le test sanguin 3e ou 4e génération reste la référence. Il peut être automatisé dans les laboratoires et on a des réponses rapides. Il est réalisable à 37°. Il y a une bonne traçabilité d'enregistrement et d'automatisation des résultats. On a une trace écrite, la signature d'un biologiste, une date, et c'est la référence de la loi sur ce qu'est un dépistage. Nous sommes bien sûr un dépistage médical pour lequel les normes de bonnes pratiques sont garanties.

Le problème du TROD est l'absence de traçabilité. C'est une lecture subjective dépendant de l'opérateur. Il y a le problème de l'élimination des déchets infectieux. Et il est encore aujourd'hui à un prix élevé, soit 14 €, ce qui est inadmissible, car il devrait coûter moins de 5 €. Les tests

Evolution de l'infection au Virus de l'Hépatite C





classiques nécessitent de maintenir une chaîne du froid pour qu'ils soient fiables, et il faut du matériel, notamment des centrifugeuses.

Au CSAPA ANPAA 52 où j'interviens une journée par semaine, en mai, nous profitons toujours de notre journée nationale du dépistage pour communiquer et proposer à toute la file active des patients usagers de drogues et suivis pour des traitements de substitution, un dépistage complet, hépatite A, hépatite B, hépatite C et VIH. Cette année, des ordonnances ont été données à tous les patients. 147 patients ont eu des sérologies. Je suis parti de ces 147 patients qui ont fait leur test sérologique en leur proposant un TROD le mois suivant. 100% des patients ont accepté. Je suis retombé sur 12% de sérologie VHC positive, c'est-à-dire exactement la même chose que dans mes tests sanguins. Il n'y a donc eu aucune discordance, sauf pour un patient qui avait une hépatite C que j'avais guérie et qui était faiblement positif à la sérologie en prise de sang et négatif au TROD. Il était dans un cas de séroconversion.

47 patients n'avaient pas fait leur sérologie. Au bout d'un certain temps, comme ils étaient captifs à la consultation, j'ai proposé un TROD. Trois ont refusé lors de la consultation. Et nous avons fait un TROD en temps réel pendant la consultation sur 44 patients, et nous avons découvert 9 sérologies positives, c'est-à-dire plus de 20%. Dans le groupe de ceux qui ont fait spontanément leur sérologie, je n'avais que 12% d'hépatites C ; et dans le groupe de ceux qui ne l'ont pas faite, il y avait plus d'hépatites C. J'ai découvert que 20 patients, donc quasiment la moitié, étaient dans un état d'anxiété majeur pendant le TROD. Pendant ma consultation, je dois donc gérer le stress avec le patient, ce qui est passionnant car cela me permet de reposer la question du diagnostic et de l'anxiété généralisée et de comprendre pourquoi ce patient n'était pas allé faire ses sérologies. Une fois le test réalisé, ceux qui étaient négatifs étaient ravis d'avoir eu leur réponse en quinze minutes et les deux tiers d'entre eux ont fait le test VHB et VIH dans la semaine qui suivait. Le TROD nous a permis d'être dans un apprentissage de gestion du stress. Être capable de comprendre avec un patient pourquoi il n'a pas fait sa sérologie, l'accompagner dans la réalisation du TROD, gérer si besoin son anxiété et lui apprendre à la gérer pour des prises de sang ultérieures, nécessite d'être formé.

L'incidence de l'hépatite C en France est de 5 000 cas par an, dont 3 500 en rapport avec l'usage de drogue, soit 70%. A qui doit-on faire des TROD aujourd'hui en France ? Je ne pense pas que les TROD doivent être réservés aux usagers de drogue. 20% d'entre eux posent un problème de voie d'abord veineuse, et le TROD va alors être intéressant. Dans ce groupe, il y a plus d'hépatites C que



dans une population standard. Néanmoins, je pense que le TROD est un vrai progrès pour tous. J'imagine le TROD dans les centres de dépistage anonymes et gratuits, en milieu carcéral, pour les équipes médicales qui travaillent dans des CHRS en dehors de l'accès facile aux laboratoires, mais également pour les centres de médecine préventive. Dans le cadre du plan national de dépistage du cancer du côlon, par exemple, on peut imaginer des TROD pour faire du dépistage de l'hépatite C.

Pourquoi faire des TROD ? Cela revient à se poser la question de savoir si on est sur un test de dépistage. La réponse est que cela ne doit pas être un test de dépistage. Nous sommes sur du test rapide d'orientation diagnostique et pas sur du dépistage de sérologie. Et il faut s'aider de l'hépatite C qui, contrairement au VIH, ne dit pas anticorps = maladie, mais anticorps = contact. Avec les TROD, nous devons répondre à la question du comportement des gens. Mon comportement m'a-t-il amené à être un jour au contact du virus de l'hépatite C ? C'est le bon angle d'attaque pour en discuter.

Les TROD pour qui, pour quoi et comment ? Ils peuvent être faits très facilement avec des prélèvements au bout du doigt. Même si les tests sont corrects au niveau du prélèvement salivaire, ils sont moins bons, donc doit-on continuer à faire des tests salivaires ? Les virologues n'en sont pas convaincus. D'autre part, les associations de patients passent leur temps à dire que la salive n'est pas contaminante, mais il faut expliquer aux gens pourquoi on trouve des anticorps dans la salive, ce qui va nécessiter un important travail de discussion, et n'est-il pas plus simple de piquer le bout du doigt ? Les TROD auront également un intérêt fondamental dans les pays en voie de développement où ils seront beaucoup plus faciles à gérer que les prises de sang. Ce dont nous avons besoin dans les années à venir, ce sont des TROD VHB, VHC, VIH, voire un TROD polyvalent pour les CSAPA et pourquoi pas les femmes enceintes africaines pour savoir quel est leur statut sérologique avant l'accouchement.

Par rapport à la sécurité sociale, à nous de faire évoluer le TROD comme un test d'orientation diagnostique et non pas comme un test de dépistage. Si on reste sur un test de dépistage,

on est sur une prescription médicale. L'intérêt d'être sur un test de recherche et d'orientation diagnostique est de pouvoir, à terme, démedicaliser ces tests, c'est-à-dire qu'on peut très bien imaginer à l'avenir des gens faire des TROD dans le cadre d'un CAARUD et aller dans des squats pour les proposer. Cela nécessite de travailler sous une responsabilité médicale. Et cela renvoie à la question de l'information. Les seuls aujourd'hui à proposer une formation sur les TROD, c'est SOS Hépatites. Qu'est-ce qu'une sérologie ? Comment on fait un TROD ? Comment annoncer un résultat positif ou négatif ? Faire un TROD a forcément un lien fort avec un programme de réduction des risques. Si le test est négatif, pourquoi le patient voulait-il faire un test, quel comportement voulait-il remettre en cause ? Nous avons peut-être intérêt aussi à créer un espace d'échappement. Une fois que le patient est captif, peut-il encore dire qu'il n'a pas envie d'entendre le résultat. Il y a donc un vrai travail d'équipe et de réseau à faire. Si le test est positif, quel est le médecin qui viendra derrière ? Quelle garantie je peux donner au patient pour qu'il ait sa réponse ? Si je fais des TROD, je dois déjà savoir à qui adresser le patient. On sera obligé de repasser par la prise de sang pour les confirmations, ou par les buvards. En tout cas, il faut que ce soit clairement établi dans un projet, dans un protocole. Le TROD tout seul n'a aucun sens s'il n'y a pas une formation, une réflexion de réseau, et un programme de réduction des risques approprié.

La proposition de SOS Hépatites est de faire des formations pour les personnes qui vont faire des TROD dans les CSAPA demain. Le problème, ce n'est pas le remboursement des TROD. Ils peuvent valoir 3, 10 ou 15 €, on trouvera les budgets pour faire des TROD aux usagers, mais il s'agit de savoir comment on les fait et ce qu'on met derrière. Et l'intérêt du TROD, c'est de le refaire. On a montré dans le VIH que les personnes ayant un comportement à risque étaient capables de refaire des sérologies régulièrement pour savoir où ils en sont dans leurs comportements, et ce que nous devons créer aujourd'hui avec les TROD, c'est la réalisation régulière des tests par TROD pour savoir si les comportements ont amené des prises de risque ou non. Les dernières études montrent qu'on est à 8% de

contamination annuelle dans une file active d'usagers prenant des risques, c'est 8% d'hépatites aiguës par an, et nous devons trouver ces contaminations pour stopper l'épidémie, pour proposer un traitement au patient, et remettre en cause les pratiques d'injection.

A noter qu'il a été démontré qu'on obtient de meilleurs résultats en thérapie combinée chez ceux qui fument du cannabis que chez ceux qui n'en fument pas, et je crois que c'est une grande victoire.

Enfin, concernant le nombre de traitement des usagers, nous sommes encore trop bas. Sur 10 000 malades traités, on estime que 4 000 usagers de drogues par an sont traités. Si on prend ceux qui sont en traitement de substitution, on est probablement à moins de 2 000 patients traités par an. On peut craindre dans les CSAPA que l'arrivée des nouvelles molécules, qui va faire peur aux services d'addictologie, freine l'accès au traitement et aboutisse à moins traiter l'utilisateur de drogue qu'auparavant. Je pense que le TROD va nous permettre de revenir à une pratique de réseau, de reposer la question du dépistage pour tous, la question des comportements pour tous, et la question de savoir où on le fait, comment on le fait, ce que l'on met derrière. Ce qui nécessite du temps de formation. Et il n'est pas insensé d'imaginer que les associations portent les TROD, et que ce soient des représentants associatifs formés, labellisés qui viennent dans les CSAPA accompagner la réalisation des tests, accompagner l'annonce avec un label de qualité derrière. ■



SOS hépatites
Fédération

Écoute, soutien, information,
prévention et documentation...

à votre écoute
du lundi au vendredi
de 10 h à 13 h
et de 14 h à 18 h.

 N°Vert 0 800 004 372

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

De la salle : Nous utilisons déjà les TROD en Afrique, mais à quoi bon faire le dépistage par les TROD lorsqu'il n'existe pas de traitement ? Comment pensez-vous préparer les patients ou ceux qui viennent se faire dépister par des TROD à l'annonce des résultats ?

Pascal MELIN : La question de savoir : « pourquoi dépister s'il n'existe pas de traitement derrière ? », c'est exactement la question du contrôle de l'épidémie. Je prendrai un exemple significatif. On a dit que le frein chez les usagers de drogues était la biopsie hépatique. On a dit que c'était la faute des usagers. On a inventé des tests non invasifs, donc il n'y a plus de biopsie hépatique, mais on ne traite pas plus les usagers. C'est peut-être que le frein n'était pas du côté des usagers, mais du côté des soignants. La question n'est pas l'accès au traitement, mais d'adapter le comportement et de contrôler l'épidémie. Le contrôle de l'épidémie ne peut être fait que si on est informé du statut du patient. Or, savoir que je suis porteur d'une hépatite C et que j'engage ma responsabilité quand je vais donner mes seringues, mes cotons etc., c'est aussi important que de se traiter ou pas. En tout cas, il faut arrêter d'utiliser le raccourci que dépistage = traitement. On se dépiste pour savoir comment ne pas répandre la maladie. Vous avez la chance que les TROD pour l'hépatite B soient plus développés en Afrique que chez nous, car c'est fondamental de savoir si la personne a été en contact avec le virus de l'hépatite B parce qu'on va pouvoir vacciner ou non derrière. Le TROD a un impact direct dans la gestion de l'épidémie de l'hépatite B. Le dépistage n'a de sens que s'il vient parler des comportements et il n'est pas la première étape du traitement. Il faut reprendre ces fondamentaux. Le FibroScan, par exemple, n'est-il pas un TROD ? C'est un test rapide d'orientation diagnostique qui permet de dire que votre foie est malade, que vous êtes pré-cirrhotique, mais je n'ai pas confirmation de la cause de votre cirrhose. Le test rapide le plus fondamental pour nous, c'est la parole.

Sur la question de l'accès au traitement en Afrique, on peut imaginer dépasser la question des TROD avec des traitements rapides quand on sera capable de ne plus avoir la question de la sérologie. Si demain on est capable de faire des buvardés et d'envoyer les charges virales par courrier pour qu'elles soient faites ailleurs, cela facilitera l'accès au traitement.

De la salle : C'est bien de maintenir le test par la salive, à condition de former les intervenants associatifs, car cela permet d'éviter la stigmatisation.

Pascal MELIN : Sur la question de savoir comment préparer les gens au dépistage, il faut veiller à ce que le dépistage ne soit pas fait par n'importe qui. On n'achète pas un test sur Internet pour le faire à son fils ou à son mari. Les gens du VIH nous ont déjà alertés sur de tels dérapages. Et on pourrait très bien imaginer demain un employeur exigeant un test de dépistage pour embaucher quelqu'un. Il faut professionnaliser ces dépistages avec des formations, mais aussi ce qu'on en dit. Il ne s'agit pas de faire du dépistage sauvage. Si on fait des TROD dans des milieux festifs, par exemple, il faut savoir si on est simplement sur du TROD par la parole, sur du TROD FibroScan, ou sur du TROD test réactif, savoir ce que l'on met autour de cela et ce que la personne va en entendre. C'est la question de la formation autour des TROD. Il faut être dans une prévention, dans une éducation à la santé. C'est toute la question de l'éducation thérapeutique qui se pose.

Michel BONJOUR : Je souhaite faire part d'une expérience. Le 28 juillet dernier avait lieu en Algérie la Journée Mondiale des Hépatites. Nous avions à notre disposition 2 000 tests rapides. L'association a fait un travail extraordinaire. Une soixantaine de mi-

litants de toute l'Algérie était mobilisée. Le matin, ils ont distribué des quizz sur la plus grande plage d'Alger. L'après-midi, une dizaine de médecins, cinq psychologues, les militants, étaient présents et proposaient à ceux qui le souhaitaient de faire le dépistage par le prélèvement sanguin au bout du doigt. Une équipe commentait les résultats des quizz. Un véritable espace d'information et de discussion s'est donc mis en place durant toute la journée.

Pascal MELIN : Les TROD sont une révolution dans le contact à l'autre, sur la question des comportements. Les freins ne sont pas forcément là où on les imagine. Avec Pascal Courty et Johann Volant, nous avons travaillé sur l'accès aux TROD dans le cadre de la réduction des risques, et nous avons pu constater que le frein ce peut être l'hépatologue qui veut une étude randomisée, une prise de sang versus TROD. A un moment, nous devons organiser la résistance et dire stop, parce que ce n'est pas éthique face à des populations ayant des comportements majoritairement à risque. De la même façon, j'ai découvert dans les CSAPA que les freins venaient des infirmiers parce qu'ils n'ont jamais été formés à l'annonce d'une sérologie. Le TROD va donc nous faire aller vers une troisième génération d'addictologie, va nous montrer que les freins ne sont pas forcément du côté des usagers, mais peut-être du côté des soignants, que les patients ne font pas leur test parce qu'ils sont paniqués à l'idée d'avoir un résultat. Il va donc nous falloir accompagner fortement ces moments d'angoisse majeure. Ces TROD seront une véritable révolution, que ce soit sur les plages, dans les bus, cela va nous obliger à revoir les choses différemment, mais il faut de la formation, un contenu, un habillage, et que le patient qui accepte de faire un TROD ait un label de qualité sur ce qu'on va lui proposer. A SOS Hépatites, nous devons nous battre pour dire qu'il faut y aller maintenant. Madame Berra a évoqué fin 2012 ou début 2013, après les J.O. Non, on ne doit pas attendre les J.O. Les vrais anneaux olympiques, ce sera les TROD pour tout le monde.

De la salle : Je suis médecin généraliste ordinaire dans un quartier ordinaire, et je travaille aussi dans un CAARUD. Les TROD, c'est très bien, mais il me semble qu'on pourrait aller encore plus loin et dire qu'ils pourraient être un outil du médecin, voire mettre les TROD en vente libre. Il faut permettre aux personnes de choisir le moment de faire le dépistage. On peut choisir de le faire dans son association, avec son médecin ou avec le laboratoire parce qu'on le connaît bien. J'ai eu l'occasion de travailler ponctuellement dans les pays africains, et il faudrait arrêter de dire que c'est dû au comportement des gens. L'OMS a bien démontré que si les gens sont contaminés par le VIH et par les virus d'hépatite, c'est à cause des conditions sanitaires dans lesquelles ils vivent et non à cause de leur comportement sexuel. Le dépistage, c'est bien, mais la prévention, c'est mieux.

Pascal MELIN : Je suis tout à fait d'accord pour que nous allions plus loin. Nous devons sans doute nous rapprocher de nos collègues espagnols qui avaient mis les tests en accès direct dans les pharmacies. Les élections ont lieu dans quelques mois, nous avons demandé dans les collectifs et dans l'espace national dans lequel s'inscrit SOS Hépatites d'insister sur le fait que cette question doit être posée à tous les présidentiables. Des rencontres parlementaires ont lieu le 30 novembre où je représenterai SOS Hépatites. Sur la planète, 3,6 millions de personnes par an contractent le virus de l'hépatite C par des seringues, pas uniquement chez les usagers de drogues, mais parce qu'en Afrique et dans bon nombre de pays en voie de développement, il n'y a pas de seringues à usage unique. Si un combat est à mener à l'international, c'est l'accès aux seringues pour tous, qu'il s'agisse des seringues d'addiction, de plaisir, ou qu'il s'agisse des seringues de soin. ■

Faut-il ou non traiter les enfants porteurs d'hépatite B et C ?

Michelle SIZORN Présidente de SOS Hépatites Paris Île-de-France

Olivier Bernard est le spécialiste des enfants « malades ». Il a dit que l'art en médecine n'était pas de traiter, mais d'expliquer pourquoi on ne traite pas. Il soutient depuis très longtemps la vaccination de l'hépatite B.

Olivier BERNARD Médecin à l'hôpital Bicêtre au Kremlin-Bicêtre

Le principal mode de transmission du virus de l'hépatite B chez l'enfant est la transmission périnatale de la mère à son enfant, mais il existe un risque de transmission parentérale, en particulier dans les pays où le matériel médical n'est pas à usage unique ou dans les pays où les scarifications rituelles, piercings ou autres, se font avec un matériel qui n'est pas à usage unique ; enfin lorsqu'un membre d'une famille est porteur chronique du virus, le risque est plus élevé statistiquement qu'un enfant de cette famille soit porteur du virus. La transmission intrafamiliale horizontale est donc également possible.

Pour ce qui concerne la transmission périnatale, lorsque la mère est porteuse chronique et en phase de réplication active du virus, donc positive pour l'AgHBe et avec une quantité importante d'ADN du virus dans le sang, le risque de contamination du nouveau-né à la naissance est de 90%, et parmi les nouveau-nés contaminés, 90% vont devenir à leur tour porteurs chroniques du virus. C'est donc à ce niveau qu'il faut agir pour prévenir la contamination des enfants ; en France, la sérovaccination à la naissance est obligatoire après le dépistage de l'AgHBs chez la mère au sixième mois de grossesse. Cette sérovaccination prévient 95% des contaminations. Si la mère n'est pas en phase de réplication active du virus, ou si elle est porteuse d'un virus mutant, négative pour l'AgHBe, la contamination reste possible, mais le risque d'hépatite chronique est moindre. Le risque d'hépatite chronique chez l'enfant est d'autant plus élevé que l'enfant est jeune ; chez l'enfant de 10-15 ans, on rejoint les pourcentages de chronicité

de l'adulte.

Les nouveau-nés contaminés par le virus de l'hépatite B sont exposés :

- À une hépatite aiguë le plus souvent inapparente mais parfois fulminante et mortelle
- À une hépatite chronique, depuis les moins graves jusqu'aux plus graves, à la cirrhose et au cancer du foie. Des liens ont clairement été établis entre la transmission du virus à la naissance et le risque de cancer du foie plus tard dans la vie.

Je voudrais vous raconter l'histoire d'un enfant que nous avons connue au début des années 80 dans le service des maladies du foie de l'enfant à Bicêtre. Il s'agissait d'une petite fille de 10 ans dont la famille habitait la région de Fontainebleau depuis plusieurs générations et qui n'avait jamais été ma-

qu'elle est aussi porteuse du virus de l'hépatite B puisque l'AgHBs et l'anticorps anti HBe sont positifs, et que le virus n'est plus en phase de réplication active puisque l'anticorps anti HBe est positif. On se demande comment cette enfant qui n'a jamais été transfusée, qui n'a pas eu d'opération, qui n'a jamais été malade, a pu être contaminée par le virus de l'hépatite B, d'autant que la région de Fontainebleau n'est pas connue pour être une région endémique du virus B. L'étude de sa famille a montré que sa mère et sa grand-mère maternelle étaient porteuses chroniques du virus de l'hépatite B. On découvre donc un portage chronique du virus B dans cette famille, totalement latent, à l'occasion d'un cancer du foie chez une petite fille de 10 ans.

Cette histoire résume les princi-



lade. Vers l'âge d'un an, un médecin avait noté dans le carnet de santé que le foie était un peu gros, mais il n'y avait pas eu d'autre examen. À l'âge de 10 ans, elle commence à perdre l'appétit, à avoir mal au ventre, et le pédiatre qui l'examine à l'hôpital de Fontainebleau découvre un énorme foie dur. La biologie hépatique est pratiquement normale mais l'alpha foeto protéine – qui est un marqueur du cancer du foie – est extrêmement positive, à 700 000 u/ml. On découvre alors, chez cette enfant de 10 ans porteuse d'un cancer du foie,

pales caractéristiques de l'hépatite chronique B chez les enfants : transmission intrafamiliale, périnatale ou horizontale ; pratiquement pas de signes cliniques ; pas de parallélisme entre la biologie hépatique et l'histologie du foie : lors de l'opération on a découvert que cette enfant avait une cirrhose; le seul vrai risque d'une hépatite chronique B chez l'enfant est le cancer du foie, heureusement rare.

Les hépatites chroniques à virus B chez l'enfant évoluent spontanément en deux phases. La première phase est

caractérisée par la réplication active du virus : on trouve une quantité importante d'ADN du virus B et l'AgHBe dans le sérum. Dans la seconde phase la réplication du virus est faible ou non détectable et l'anticorps anti HBe est présent. Entre ces deux phases on observe souvent une période de quelques mois ou années pendant laquelle les transaminases augmentent avant de se normaliser de façon durable. Chez l'enfant c'est pendant la première phase que peuvent se produire des lésions parfois sévères pouvant éventuellement aboutir à une cirrhose.

Les enfants atteints d'hépatite chronique B ne présentent aucun symptôme, même dans la phase où la réplication du virus est active. A l'examen, on peut parfois trouver un foie ou une rate un peu gros, les transaminases sont plus ou moins élevées et les signes de réplication active du virus sont présents avec l'AgHBe et l'ADN du virus B en quantité importante dans le sérum. Si l'on faisait une biopsie du foie – ce que l'on ne fait plus – on trouverait des lésions bénignes dans 85% des cas. Un travail réalisé en Italie en 1986, à une époque où l'on faisait beaucoup de biopsies du foie chez les enfants porteurs du virus B pour comprendre comment évolue cette maladie, montre qu'une cirrhose est présente chez 3 % des enfants. Dans la phase suivante, pendant laquelle la réplication du virus est très faible, les enfants n'ont toujours aucun symptôme, les transaminases sont durablement normales, on ne trouve plus de signe de réplication active du virus, et avec le temps, on peut voir disparaître l'AgHBs et apparaître l'anticorps anti HBs. Si l'on faisait une biopsie à ce mo-

ment-là, on ne trouverait plus que les séquelles de ce qui était noté pendant la première phase.

Quelles sont les particularités de l'hépatite chronique à virus B chez l'enfant, telles qu'on les connaît depuis plus de trente ans ?

- C'est dans la phase de réplication active du virus que les lésions hépatiques peuvent se produire

- Il n'y a pas de parallélisme entre la quantité de virus circulant mesurée par la charge virale et la gravité de la maladie ; en effet c'est la réponse immunitaire dirigée contre les antigènes du virus présents sur les cellules du foie qui entraîne des lésions du foie et non le virus lui-même

- L'évolution vers la cirrhose, lorsqu'elle se produit, se fait généralement très vite, en quelques années, et il est rare d'observer une évolution vers la cirrhose au moment où l'on passe de la phase de réplication active du virus à la phase où le virus ne se réplique plus de façon active

- La cirrhose est une forme d'extinction de la maladie ; la cirrhose peut être interprétée chez l'enfant comme une cicatrice éteinte associée à l'arrêt de la réplication active du virus

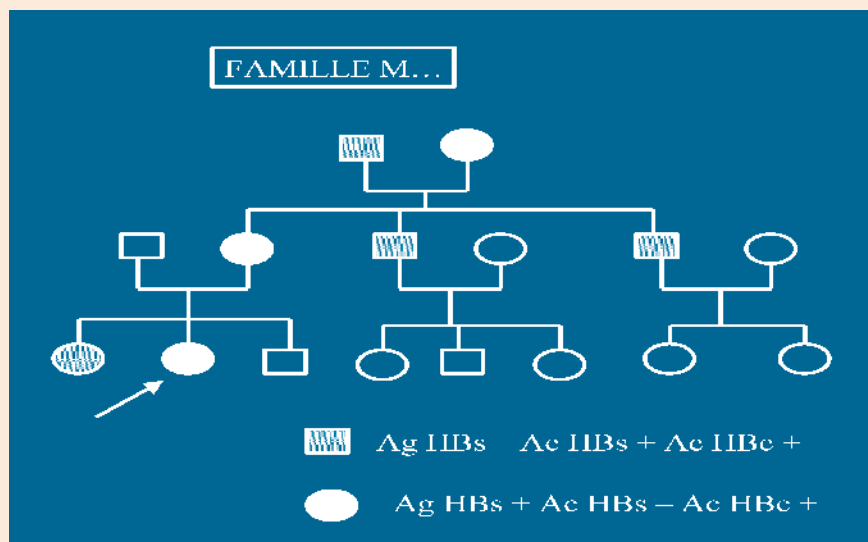
- Les réactivations du virus sont très rares, sauf chez les enfants nécessitant une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur.

- Enfin des données récentes suggèrent qu'avec le temps, la cirrhose constituée au cours des premières années de la vie peut disparaître.

Les complications des hépatites chroniques à virus B de l'enfant sont rares. Il existe des glomérulonéphrites dues à des lésions des glomérules des reins secondaires au dépôt d'antigènes

du virus et des anticorps correspondants dans les glomérules. Cette glomérulonéphrite peut se manifester par une protéinurie isolée ou par une maladie rénale plus grave, mais elle évolue spontanément vers la guérison ; toutefois en cas de maladie rénale grave un traitement par l'interféron ou la lamivudine est recommandé. Une autre complication, la surinfection par le virus de l'hépatite D, a pratiquement disparu, sauf pour les enfants adoptés venant de zones où le virus D est encore répandu : la partie nord de l'Amérique du Sud (Venezuela, Colombie) et l'Europe de l'Est (Roumanie, Moldavie). La cirrhose, par elle-même n'entraîne pas de complication. La seule complication vraiment grave, heureusement très rare, est le cancer du foie. Le risque de cancer du foie chez un enfant porteur du virus de l'hépatite B est de l'ordre de 1 à 2% avant l'âge de 21 ans et il a été observé dès l'âge de 3 ans. Ce sont le plus souvent des enfants dont les mères sont porteuses du virus, puisque dans 70% à 100% des cas, selon les séries, lorsqu'un enfant a un cancer lié au virus de l'hépatite B, les examens montrent que sa mère est porteuse du virus. Dans une étude historique à Taiwan, avant l'époque de la vaccination, parmi 135 enfants morts d'un cancer du foie et porteurs du virus de l'hépatite B, 25% n'avaient pas de cirrhose. Ceci signifie que tous les enfants porteurs chroniques du virus B, qu'ils aient ou non une cirrhose, sont exposés au cancer du foie. Par ailleurs chez ces enfants porteurs d'un cancer du foie, dans 75% des cas il n'y avait plus de signe de réplication active du virus. Chez l'enfant il n'y a donc pas de lien entre la durée de la réplication active du virus et le risque de cancer, ce qui limite l'intérêt des traitements antiviraux.

Quels traitements antiviraux peut-on utiliser chez l'enfant ? Ce sont l'interféron recombinant, ou la lamivudine. L'objectif est l'arrêt de la réplication active du virus qui est associé à la normalisation des transaminases. Les effets secondaires de ces traitements sont modérés chez l'enfant. Toutefois les traitements ont un effet partiel. On passe de 13% d'arrêt spontané de la réplication virale à 27% sous traitement. La seule justification du traitement antiviral chez l'enfant est donc, dans les formes les plus graves, d'accélérer le moment où spontanément la période de réplication active du virus va se terminer, entraînant la normalisation des



transaminases. Le traitement antiviral ne permet de faire disparaître l'ADN du virus du foie. Comme il existe un lien entre le risque de cancer du foie et l'intégration de l'ADN du virus dans l'ADN des cellules du foie, les traitements ne suppriment pas le risque de cancer. Il a bien été montré que les traitements actuellement disponibles ne font que hâter, chez un petit nombre d'enfants, une évolution qui se produit naturellement ; une étude italienne comparant l'évolution d'enfants traités par l'interféron à l'évolution d'enfants non traités, montre qu'au bout de trois ans d'observation la proportion d'enfant ayant fait la séroconversion de l'antigène HBe à l'anticorps anti HBe est la même dans les deux cas. Pour toutes ces raisons, dans une revue générale concernant l'hépatite B parue dans le journal Lancet en 2009, il est conclu que le traitement médical n'est habituellement pas recommandé pour les enfants.

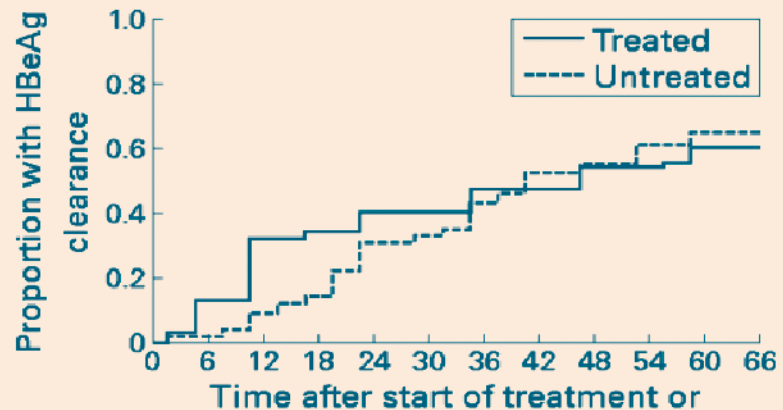
Quelles sont toutefois les rares indications du traitement antiviral ? Ce sont :

- les enfants porteurs du virus B devant recevoir une chimiothérapie ou un traitement immunosupresseur qui favorise la réplication du virus
- les glomérulopathies sévères
- les greffes de foie, pour éviter la réinfection du greffon par le virus
- enfin, les très rares cas d'hépatites chroniques B graves qui n'évoluent pas spontanément en quelques mois vers l'arrêt de la réplication du virus.

En France, les enfants porteurs du virus de l'hépatite B sont :

- soit des enfants adoptés venant de zones d'endémie
- soit des enfants appartenant à des familles elles-mêmes originaires de zones endémiques – Extrême-Orient, Afrique noire, bassin méditerranéen
- soit des enfants appartenant à des familles dont un membre est porteur du virus B
- soit plus rarement des enfants chez qui le virus B a été découvert à l'occasion d'un examen réalisé pour une autre raison. Quand on regarde sur une carte du monde d'où sont originaires les enfants adoptés en France en 2008, on constate qu'ils viennent de pays où l'endémie du virus B est élevée, Ethiopie, Vietnam, Colombie, Haïti, et Russie. Quand un enfant adopté arrive dans une famille, il est donc essentiel de rechercher les marqueurs du virus de l'hépatite B dans son sang de façon à ce que l'enfant soit pris en charge et surveillé correc-

Hépatite chronique B de l'enfant. Evolutions comparées avec et sans traitement par l'interféron (Bortolotti et al , Gut 2000)



tement, et aussi pour vacciner ses parents et les membres de la famille qui vivent au foyer. Il n'est pas nécessaire de prendre de précautions particulières à l'école car il n'a pas été publié d'observation de contamination en milieu scolaire ouvert. Dans 75 % des cas les enfants ont des transaminases normales ou modérément élevées et des signes de réplication active du virus ; dans ces cas on se limite à une surveillance sans biopsie du foie ni traitement. Dans 15 % des cas, les transaminases sont normales et il n'y a plus de signe de réplication active du virus ; dans ces cas l'enfant n'est plus exposé à une maladie active du foie ; en revanche, le risque de cancer du foie persiste et il faut poursuivre la surveillance. Les autres enfants (15 % restant) présentent à la fois des signes de réplication active du virus et des transaminases franchement augmentées ; dans ces cas on pourrait discuter une biopsie du foie et un traitement antiviral en cas de lésions importantes sur la biopsie mais, en règle générale, on préfère attendre six mois à un an d'observation car durant cette période, la réplication active du virus peut s'interrompre spontanément et on évitera ainsi des examens et des traitements inutiles. Dans tous les cas il est essentiel de rechercher les marqueurs du virus B chez tous les membres de la famille, de vacciner les personnes négatives et de prendre en charge celles qui sont porteuses du virus.

Le point le plus important, dans la surveillance d'un enfant porteur chronique du virus de l'hépatite B, est le dépistage du cancer du foie, et on recommande de pratiquer tous les six mois un dosage d'alpha foeto protéine et une échographie du foie ; la découverte d'un cancer de petite taille

permettrait d'en espérer la guérison au prix d'une résection chirurgicale relativement limitée.

Il est également essentiel de continuer à promouvoir sans relâche la vaccination généralisée contre l'hépatite B. Quelques informations récentes concernant son efficacité dans les pays où elle est obligatoire chez les enfants : en Italie la vaccination contre l'hépatite B est obligatoire depuis 1991 chez tous les nourrissons et tous les préadolescents ; la proportion d'hépatites B aiguës chez les jeunes adultes italiens est passée de 17 pour 100 000 en 1990 à moins de 1 pour 100.000 en 2003. En Alaska un programme de vaccination généralisé a été mis en place en 1984. Une étude publiée en 2011 montre qu'avant le programme de vaccination, 1,4% des enfants étaient porteurs du virus de l'hépatite B ; depuis 2003, il n'y a plus de porteur du virus de l'hépatite B chez les enfants d'Alaska. Cette même étude montre que le cancer du foie lié au virus B a disparu chez ces enfants.

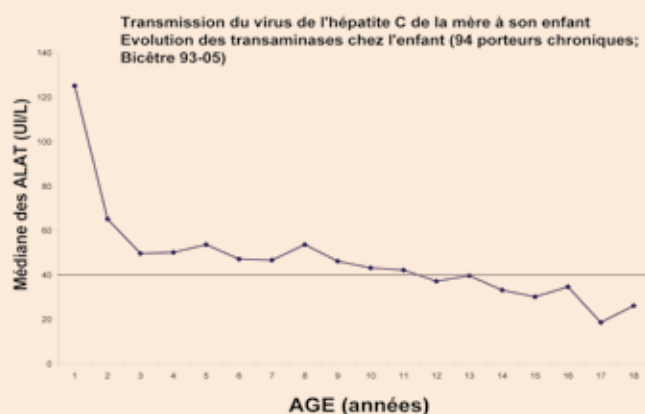
Si l'hépatite B chez l'enfant comporte des risques comme les hépatites fulminantes, les glomérulonéphrites et le cancer, l'hépatite C chez l'enfant, est, dans la quasi totalité des cas, à peine une maladie. Avant la découverte du virus il existait deux modes de contamination des enfants par le virus C : la transfusion et la transmission du virus de la mère à son enfant. En France, le risque lié à la transfusion n'existe plus puisque les donneurs de sang porteurs du virus C sont exclus. Mais un certain nombre de données relatives au recul à long terme chez les enfants porteurs du virus C ont été obtenues par la surveillance des enfants ayant reçu une transfusion contaminante avant 1990. Dix ans après contamination par une transfusion unique, une étude espa-

gnole montre que sur un score de gravité de la biopsie du foie allant de 0 à 8, les enfants devenus porteurs chroniques du virus C ont un score moyen de 1, alors qu'il est de 5 chez les adultes. Vingt ans après contamination par une circulation extracorporelle pour chirurgie cardiaque, une étude allemande montre qu'un enfant sur deux a guéri spontanément ; parmi les enfants encore porteurs du virus, tous sauf un ont des transaminases normales ; une biopsie du foie a été réalisée chez 17 enfants : 14 n'ont aucune fibrose. Trente ans après contamination par une transfusion en période néonatale, une étude italienne montre que la moitié des enfants sont guéris, 14 sur 16 encore porteurs du virus ont des transaminases normales ou inférieures à $1.5 \times N$ et sur les 11 personnes ayant subi une biopsie du foie, 9 n'ont pas ou peu de fibrose et 2 ont une fibrose moyenne. Ces résultats indiquent que dans la quasi totalité des cas une contamination unique par le virus de l'hépatite C à un âge précoce n'a pas de conséquence fâcheuse à moyen et long terme.

Aujourd'hui, le principal mode, voire le mode exclusif, de contamination des enfants par le virus de l'hépatite C est la transmission de la mère à son nouveau-né au moment de la naissance, et le risque de contamination de l'enfant, quand sa mère n'est pas co-infectée par le virus du Sida, est de 5%. On peut faire la preuve de cette contamination soit en recherchant directement l'ARN du virus C dans le sang de l'enfant après l'âge d'un mois, soit après l'âge de 18 mois en recherchant les anticorps contre l'hépatite C puisque les anticorps de la mère traversant le placenta restent parfois détectables chez le nourrisson jusqu'à l'âge de 15 mois.

Un enfant porteur du virus C ne présente aucun symptôme. Le virus est découvert soit par un examen de principe parce que sa mère est connue pour être porteuse du virus, soit de façon fortuite. Parmi 114 enfants certainement contaminés parce que porteurs d'anticorps contre l'hépatite C après l'âge de 2 ans et suivis à l'hôpital Bicêtre, 20 enfants sont guéris ; 85% sont encore porteurs du virus ; mais dans la majorité des cas les transaminases sont normales ou à peine augmentées et dans une minorité des cas les transaminases sont un peu plus élevées.

Voici l'exemple d'une petite fille contaminée par sa mère porteuse du virus de l'hépatite C, Au cours des premiers mois, les transaminases fluctuent, la PCR est positive, mais spontanément à l'âge de 18 mois, les transaminases se normalisent et la PCR se négative de façon durable. Il faut donc attendre l'âge de 2 ans avant de parler d'hépatite chronique à virus C car jusqu'à cet âge, les enfants peuvent guérir spon-



tanément. Chez les enfants qui deviennent porteurs chroniques on observe une tendance spontanée, dans la majorité des cas, à la diminution des transaminases avec le temps. Un autre élément rassurant est apporté par le résultat d'une étude américaine décrivant les résultats de biopsies du foie faites chez 121 enfants, 94 ayant été contaminés par leur mère et les autres à la suite d'une transfusion. La biopsie a été réalisée à un âge moyen de 10 ans. Le score d'inflammation est en moyenne de 4 sur 18, donc très modéré. 114 enfants n'avaient pas de fibrose ou une fibrose très modérée, et 7 enfants avaient une fibrose plus importante. Ces 7 enfants avaient tous une obésité majeure. Ceci montre à la fois la bénignité de l'hépatite chronique C de l'enfant et le rôle aggravant de la surcharge en poids.

Faut-il traiter ou non ce qui est à peine une maladie, quels sont les résultats du traitement, et surtout quels en sont les effets secondaires ? Deux études (associant interféron et ribavirine) réalisées l'une aux Etats-Unis, l'autre en Allemagne, ont été publiées en 2005. Une réponse durable a été obtenue chez 40 % des enfants porteurs d'un virus de génotype 1, et chez 80 à 100% des enfants pour le génotype 2 ou 3. L'efficacité de ce traitement conventionnel est donc équivalente chez l'enfant et chez l'adulte.

Le problème est de mettre en balance la bénignité de l'hépatite C chez les enfants et les effets secondaires des traitements. Quand on combine les résultats des deux publications, les effets secondaires observés sont une pseudo grippe, des troubles digestifs, une perte de poids, c'est-à-dire un arrêt de la croissance pendant la durée du traitement dans 20% des cas, une modification de l'humeur chez les adolescents pouvant conduire parfois à des tentatives de suicide, une baisse des globules blancs. Ce qui est le plus préoccupant, c'est que parmi les 180 enfants qui ont été traités, 3 ont une insuffisance thyroïdienne, et 2 ont un diabète nécessitant un traitement par l'insuline.

A Bicêtre, nous sommes réservés sur les indications de traitement antiviral chez les enfants porteurs du virus C et ce point de vue est renforcé par le fait que les mères elles-mêmes ont souvent subi ces traitements, en ont des souvenirs assez désagréables, et ne sont généralement pas désireuse d'un traitement pour leur enfant.

En conclusion, à la question : Faut-il ou non traiter les enfants porteurs chroniques d'hépatite B ou C ? On peut répondre, en l'état actuel des connaissances : pour l'hépatite B, sauf cas particuliers, la réponse est non et l'essentiel est de mettre en place le dépistage du cancer du foie. Pour l'hépatite C on reste dans l'attente d'un traitement efficace et ayant moins d'effets secondaires. ■

DÉBAT

Michelle SIZORN : Quel est l'impact des traitements antiviraux sur la qualité de vie d'un enfant par rapport à un enfant non malade, par exemple ?

Olivier BERNARD : Comme je l'ai expliqué, il y a un impact réel. S'il s'agissait d'une maladie grave, on accepterait les effets secondaires, mais ce n'est vraiment pas le cas.

Michelle SIZORN : Quel est l'impact sur le parcours scolaire, les relations sociales et la sexualité ?

Olivier BERNARD : C'est l'absentéisme scolaire à cause des réactions pseudo grippales, de même pour les relations sociales. Concernant la sexualité, je ne vois pas de lien, sauf peut-être les dépressions chez l'adolescent.

Michelle SIZORN : Je pense malgré tout que le parcours scolaire d'un enfant qui est reconnu dans un établissement scolaire comme étant porteur d'une hépatite B peut amener quelques soucis.

Olivier BERNARD : Vous avez raison. Il faut insister sur le fait que ni l'hépatite B ni l'hépatite C ne sont des contre-indications à une scolarité normale. Comme je l'ai indiqué, aucun cas de contamination par le virus de l'hépatite B en milieu scolaire n'a été publié dans la littérature médicale. Les recommandations officielles sont soit de ne rien dire, soit de prendre contact avec le médecin scolaire et c'est ce dernier, qui est tenu par le secret médical, qui jugera ou non s'il faut prendre des précautions particulières au niveau de l'administration de l'école.

De la salle : Et en ce qui concerne les enfants qui vont en crèche ou en halte garderie ?

Olivier BERNARD : Il y a quelques observations de contamination dans la littérature, mais ce sont des publications anciennes. Il faut se rappeler que le virus

de l'hépatite B est transmis par le sang ; le virus doit passer d'un liquide biologique du porteur chronique au sang d'une autre personne pour que la contamination se produise. Chez les enfants à l'école maternelle, le seul risque potentiel serait la morsure jusqu'au sang d'un enfant très agressif envers son voisin, puisque le virus B est présent dans la salive. Il suffit de prendre quelques précautions pour éviter ce type de comportement. Certains parents pensant qu'il peut y avoir un risque et désireux de bien faire informent l'enseignant que leur enfant est porteur du virus de l'hépatite B. J'ignore si les enseignants sont tenus par le secret médical, mais très vite l'information peut diffuser et on a plusieurs exemples d'enfants qui ont été ostracisés dans l'école. Le problème ne se poserait bien sûr plus si tous les enfants étaient vaccinés comme en Italie.

Les hépatites chez l'enfant doivent-elles être considérées comme des maladies graves ? Potentiellement oui pour l'hépatite B en raison du risque d'hépatites fulminantes et de cancers du foie ; c'est ce qui justifie la vaccination de tous les enfants.

Comment explore-t-on l'état du foie chez l'enfant ? par un examen de sang (le « bilan » hépatique et la coagulation). Le Fibrotest, l'Acti test, ne sont pas entrés dans la pratique. On ne fait que très peu de biopsie du foie chez les enfants porteurs des virus B ou C.

De la salle : Le FibroScan® est-il validé ?

Olivier BERNARD : Le FibroScan® est validé et l'on peut donc l'utiliser pour évaluer la fibrose chez l'enfant.

Dans quelle mesure les enfants infectés par une hépatite représentent-ils l'échec de la prévention ? Quand un enfant est porteur du virus de l'hépatite B, à moins qu'il vienne d'un pays où elle est endémique, s'il la développe en France métropolitaine, c'est l'échec de la prévention.

Les enfants adoptés sont-ils plus fortement exposés aux infections ? On peut répondre de deux façons. D'une part, avant d'arriver en France, ils peuvent être porteurs d'un certain nombre de germes, Sida, hépatite B, hépatite C, tuberculose et autres. D'autre part, une fois en France, ils sont généralement dans un état de nutrition médiocre, et donc plus sensibles aux infections. Mais au bout de quelques mois, dès qu'ils ont récupéré un état nutritionnel normal, ils ne sont pas plus sensibles aux infections que les autres enfants.

Faut-il avoir peur du cancer chez l'enfant ? Vous avez bien compris que oui pour les enfants porteurs chroniques du virus B. Même s'il ne faut pas déclencher une angoisse chez les parents, il faut les informer

qu'il existe un risque de 1%, que si on fait un dépistage correct, l'enfant peut guérir grâce à une opération chirurgicale relativement limitée, et qu'il faut voir le dépistage comme un parapluie que l'on ouvre au-dessus de l'enfant pour le protéger et non pas comme une épée de Damoclès. Il faut insister sur le côté positif du dépistage. La difficulté tient au fait que l'on impose des examens tous les ans ou tous les six mois à des enfants qui vont très bien, ce qui nécessite des explications.

Faut-il penser à la greffe et quel est le taux de recours par an ? A Bicêtre, une greffe de foie a été faite chez 867 enfants entre 1986 et aujourd'hui ; il y a eu sept indications pour une hépatite B : deux enfants à cause d'un cancer et 5 à cause d'une hépatite fulminante. Chez l'enfant, à la différence de l'adulte, l'hépatite B, et a fortiori l'hépatite C, ne sont pas une indication commune de greffe.

Quelle place pour l'accompagnement des parents ? Les parents jouent un rôle très important, en particulier lorsqu'il faut faire des examens pour le dépistage du cancer du foie, pour expliquer à leur enfant à la fois la bénignité de l'hépatite afin de les rassurer mais également l'importance d'être bien suivi. Et surtout à l'adolescence, pour bien insister sur l'importance de ne pas consommer d'alcool, d'avoir des rapports sexuels protégés ou de s'assurer que le partenaire sexuel a été vacciné avec un anticorps antiHBs positif.

Quels sont les traitements des enfants dans les pays en voie de développement ? Ils coûtent tellement cher que je ne suis pas certain qu'ils soient très répandus.

Quelles seraient les actions prioritaires à faire en Afrique ? C'est la vaccination, mais il y a aussi le problème du coût. Enfin, quelle est la morbidité de cette maladie ? Elle est très faible pour ce qui concerne l'hépatite B et presque nulle pour l'hépatite C.

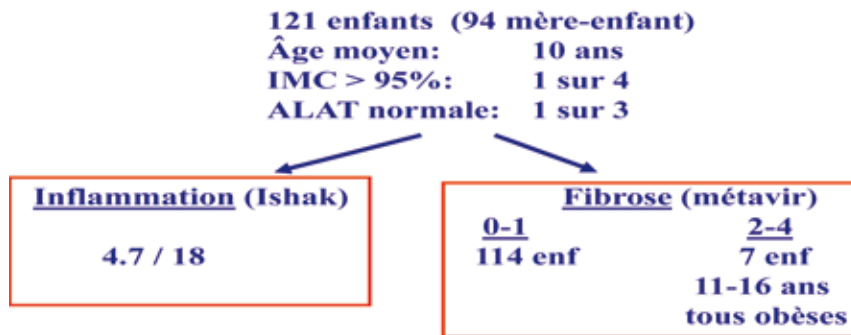
Michelle SIZORN : Étant donné le risque qu'entraîne l'obésité, ne faut-il pas conseiller aux parents un régime alimentaire pour les enfants ?

Olivier BERNARD : Les enfants porteurs du virus de l'hépatite B ou du virus de l'hépatite C doivent recevoir une alimentation normale. Il faut surtout dire aux parents de veiller à ce que leurs enfants ne deviennent pas obèses. Heureusement, l'obésité est moins répandue en France qu'aux États-Unis.

Michelle SIZORN : Étant donné le risque qu'entraîne l'obésité, ne faut-il pas conseiller aux parents un régime alimentaire pour les enfants ?

"Le risque d'hépatites fulminantes et de cancers du foie justifie la vaccination de l'hépatite B chez tous les enfants..."

HEPATITE C CHEZ L'ENFANT Histopathologie (Goodman et al, Hepatology 2008)



Olivier BERNARD : Les enfants porteurs du virus de l'hépatite B ou du virus de l'hépatite C doivent recevoir une alimentation normale. Il faut surtout dire aux parents de veiller à ce que leurs enfants ne deviennent pas obèses. Heureusement, l'obésité est moins répandue en France qu'aux Etats-Unis.

De la salle : Qu'en est-il pour le traitement de l'hépatite fulminante sur les enfants ?

Olivier BERNARD : Le traitement de l'hépatite fulminante chez les enfants, c'est la transplantation du foie. Il n'y a pas de traitement médical permettant de guérir une hépatite fulminante. Soit l'hépatite guérit spontanément, dans un cas sur deux pour les hépatites A et dans 20% des cas pour l'hépatite B ; soit elle aboutit à la mort. Des techniques d'épuration ont été tentées, mais aucune n'est d'une réelle efficacité, et la seule solution dans le cas d'une hépatite fulminante B chez un enfant, c'est la greffe. Comme ce sont parfois des enfants qui ont été contaminés par leur mère et qui ont échappé à la sérovaccination, faire une greffe de foie à l'âge de 2 ou 3 mois n'est pas facile.

Il y a dix ans, est arrivé en réanimation à Bicêtre un enfant de 2 mois et demi, originaire du Sénégal, qui avait une hépatite fulminante B de transmission maternelle. Etant né en France, il n'aurait pas dû être contaminé, mais sa mère qui était arrivée du Sénégal durant sa grossesse n'avait pas eu de dépistage de l'AgHBs au sixième mois ; elle était venue à l'hôpital pour accoucher et la sérovaccination contre l'hépatite B n'avait pas été faite. Cette hépatite fulminante B a nécessité deux transplantations du foie dans des conditions très difficiles. C'est la raison pour laquelle on peut recommander aux maternités accueillant une personne dont la grossesse n'a pas été suivie et susceptible d'être porteuse du virus de l'hépatite B en raison de son origine géographique ou de ses antécédents, de faire

systématiquement une sérovaccination contre l'hépatite B à la naissance si on ne peut pas avoir la réponse de la recherche des marqueurs du virus B chez la mère en temps utile.

Pascal MELIN : La question sur les crèches ou la scolarisation des enfants porteurs du virus de l'hépatite revient régulièrement et c'est un motif d'appel récurrent à l'association. Des parents ont subi une pression de la part de l'école de leur enfant parce qu'il porteur du virus de l'hépatite, ce qui est toujours dramatique. Il est important d'aider les associations à accompagner ces parents qui veulent savoir s'ils doivent le dire ou non.

Olivier BERNARD : On n'insistera jamais assez sur la vaccination. Si tous les enfants français étaient vaccinés comme en Italie, le problème ne se poserait pas.

Pascal MELIN : Est-ce que vous seriez d'accord pour que la vaccination de l'hépatite B soit obligatoire et figure dans le calendrier vaccinal ?

Olivier BERNARD : Il faut demander

au ministre de la Santé de l'époque pourquoi la campagne de vaccination a été interrompue.

Pascal MELIN : Elle n'était pas obligatoire.

Olivier BERNARD : Elle n'était pas obligatoire, mais elle commençait à bien se mettre en place, les pédiatres étaient motivés

Danièle DESCLERC-DULAC : Chez les mamans dont on sait qu'elles sont porteuses du virus, faut-il un accord de la famille, et notamment de la maman pour la vaccination ou les anticorps que l'on va donner au nouveau-né ? Faites-vous signer quelque chose ? Cette question a été posée hier dans un atelier par rapport à l'hépatite B.

Olivier BERNARD : Si la maman refuse, il faut obtenir une déclaration écrite signée par elle.

De la salle : J'ai eu le cas au téléphone de parents, dont le père était porteur d'une hépatite B, dont la mère refusait la vaccination. Ils voulaient un second enfant et demandaient notre aide et celle de la médecine pour avoir un bébé non porteur du virus de l'hépatite. Il n'est pas facile de répondre.

Olivier BERNARD : Si la mère n'est pas porteuse du virus, le risque que l'enfant soit contaminé à la naissance est nul. Le risque qu'un nourrisson de deux ou trois mois soit contaminé par son père, à moins qu'il morde vigoureusement l'enfant, est très faible. Par conséquent, on peut recommander de vacciner l'enfant à partir de l'âge de deux ou trois mois en utilisant un vaccin associant le vaccin contre l'hépatite B aux autres vaccins faits à cet âge. ■

Hépatite chronique C chez l'enfant Effets secondaires du traitement

Clinique		Biologie	
Pseudo-grippe	80%	Neutropénie	55%
Troubles digestifs	30%	Ac anti thyroïde	15%
Perte de poids	15-25%	Insuffisance thyroïdienne permanente	3/180
Alopécie	15-25%	Diabète sucré	2/180
Modification de l'humeur	15-25%	Anémie < 10 g/dl	12/180
Dépression	13%		

Diminution des doses: 5-30% Arrêt du traitement: 1-7%



Nous sommes à une année charnière et alors que tout est potentiellement en train de faire un bond quantique, on assiste à une régression des moyens alloués. On est dans le paradoxe.

De quoi parlons-nous ? De progrès importants, qui se poursuivent. Nous sommes dans la première génération, avec les anti-protéases. Ceux qui sont allés à San Francisco ont déjà entendu parler de la deuxième génération. La première génération est déjà quasiment obsolète. Comme pour le HIV, il y aura encore des progrès. Nous n'avons pas à avoir peur, c'est la première chose. Vous n'êtes pas seul, n'avez pas peur parce que les médicaments sont là. Il n'y a qu'à voir le pipeline. En pré-clinique, il y en a 20. On est parti de 10%, avec de l'interféron seul, puis on a ajouté la ribavirine. Un autre bond quantique, c'est la Peg/riba, la phase 2001-2011. On est dans les 50% d'efficacité d'élimination virale. Et on va ajouter la quad, quatre médicaments, et on va supprimer l'interféron. Mais entre le préclinique et le clinique, il se passe quelques années, et il ne s'agit pas de se tromper. Il y a encore besoin d'interféron. Mais comme pour le VIH, on arrivera à plusieurs comprimés, trois ou quatre classes de molécules, qui devraient être sans trop d'effets secondaires. Après, tout ira pour le mieux, mais c'est après 2015.

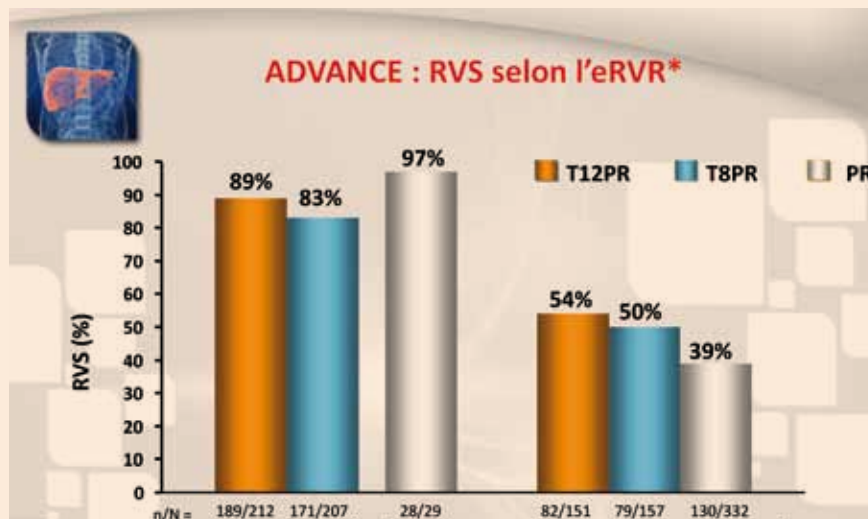
Nous avons gagné de l'efficacité, augmenté la réponse virale soutenue. L'élimination virale n'est plus synonyme de guérison parce qu'il faut suivre les patients pour le risque de cancer. Second grand bénéfice, on va diminuer dans plus de la moitié des cas la durée du traitement, ce qui n'a pas de prix. Hélas, on ne va pas trop

gagner actuellement. On empile l'efficacité, on rajoute une molécule aux deux autres, mais on rajoute des effets secondaires. Il ne faut pas avoir peur car il y a tellement de molécules qui arrivent que c'est gérable. C'est d'autant plus gérable qu'on a le bouclier interféron Peg/riba. Le bouclier est percé chez les non répondeurs, mais on le régénère par l'antiviral qui bloque l'inhibition par le virus de l'interféron. Donc on réactive l'efficacité de l'interféron.

Chez les non répondeurs, il y a les nuls, les partiels, et les très nuls. Le répondeur nul est celui qui ne baisse pas. Le répondeur partiel baisse très bien mais s'épuise, baisse d'un facteur cent, donc de deux logs. Si lors de son premier traitement, une personne a été résistante à l'interféron, quand on ajoute la nouvelle molécule, c'est comme si elle était en monothérapie fonctionnelle puisqu'elle a un bouclier percé. Le paradoxe est que malgré cela, un bon nombre de patients vont répondre parce que l'antiviral régénère l'efficacité de l'interféron.

trêmement intéressant. Il y a le principe de frapper fort, le virus reste alors nul pendant douze semaines, et on peut faire un traitement court. Si on a une réponse virale précoce étendue, même la bithérapie marche à tous les coups. On a donc une façon de prédire qu'un patient peut ne pas avoir besoin de nouvelles molécules. A l'inverse, si on n'a pas un blocage rapide et durable de la réplication, il faut doubler la durée de traitement. Quand on a ce blocage viral durable, six mois de traitement sont aussi efficaces qu'un an de traitement. Le bénéfice des nouvelles molécules, c'est ce raccourcissement de la durée de traitement dans plus de la moitié des cas, et on peut le décider très tôt dans le traitement. L'autre molécule, Victrelis, permet de monter à 80%. A chaque fois, on a le même bénéfice que ce soit l'une ou l'autre. Globalement, on a 30% de mieux en bithérapie avec l'une ou l'autre des molécules.

Avec les non répondeurs, la chance de répondre au traitement classique



En termes de lexique, on a inventé la RVR étendue. RVR, c'est-à-dire négatif à un mois, et étendue, c'est-à-dire que le virus reste bloqué du premier au sixième mois. Le PIB est la phase initiale de bithérapie, appelée en anglais lead-in. C'est un must puisqu'on commence par voir si le bouclier est percé et on va aider la régénération. On avait donc notre traitement classique, on rajoute l'un ou l'autre.

Si je prends le Télaprévir et le Peg/riba, on voit bien l'effet synergique ex-

"Comme pour le VIH, on arrivera à plusieurs comprimés, trois ou quatre classes de molécules, qui devraient être sans trop d'effets secondaires... mais c'est après 2015."

était nulle. Le bond formidable avec les nouvelles molécules, c'est que tous les rechuteurs vont être quasiment guéris. Chez le répondeur partiel également, puisqu'on en repêche 60%. En revanche, on patine par rapport aux répondeurs nuls dont le bouclier n'est pas facilement réparable. Il faut donc savoir être prudent. L'important est de ne pas traiter trop tard. Si on n'a pas de cirrhose, on a une réponse virale soutenue dans les deux tiers des cas en un an. Si on a une cirrhose, on est nettement handicapé en matière de réponse, mais c'est en partie compensable par un traitement plus prolongé.

En matière de sécurité et de tolérance, deux éléments ressortent s'agissant du Bocéprévir : l'anémie, les troubles digestifs et la dysgueusie. S'agissant du Télecprévir, 30% des patients ont des problèmes et 25% vont devoir arrêter le traitement. Heureusement, les effets de grade 3 sont moins fréquents, mais on les retrouve dans 5% des cas. Les règles sont qu'un rash de stade 2 doit entraîner une consultation de dermatologie. Premièrement, l'extension du rash, 50%. Deuxièmement, l'atteinte muqueuse. Il ne faut surtout pas qu'il y ait de lésion en cocarde, surtout pas de décollement épidermique. Il ne faut surtout pas que la fièvre excède 38°.

La réponse virologique peut être prévue de mieux en mieux. On a parlé de la sévérité de la maladie hépatique qu'il faut traiter avant la cirrhose. J'en profite pour rappeler qu'avec ces traitements, non seulement on élimine le virus, mais on régénère le foie et on rajeunit les gens. Si on a le bon génotype C de l'IL28B, qui est le gène de l'interféron lambda, c'est trois fois plus prédictif. Si on a une IP10 basse, on passe de 20 à 48% et, d'un seul coup, on redevient performant. Quand les scores sont assez bas, on sait lesquels il faut traiter. Dans notre labo, le Docteur Petit a trouvé un anticorps de guérison de l'hépatite qui a une valeur prédictive. Quand on a cet anticorps, on a 100% de valeur prédictive positive, c'est-à-dire qu'on est sûr de guérir. L'IP10 manque de spécificité, mais rattrape un peu l'IL28. On a donc un triple marquage possible prédictif. C'est important pour ceux qui n'ont pas trop de chance a priori. On est éligible à la trithérapie à partir de F2.

La « check-list » avant de débiter : le poids, la date de naissance, le génotype 1 – sachant qu'un a est mieux qu'un b –, VIH, type de réponse au traitement antérieur, et il faut traiter avant la cirrhose. Il faut se méfier des co-prescriptions, comme les statines, certains contraceptifs. Comment s'utilisent les anti-protéases en pratique ? Trois fois par jour, toutes les huit heures. Pour le Télecprévir, deux comprimés par prise et pour le Bocéprévir, 4 comprimés par prise. Globalement, le traitement est plus court pour Télecprévir, soit une base de 12 semaines, avec un entretien qui sera modulable selon la RVR plus ou moins étendue. On a le PIB bithérapie initiale et des durées modulables en fonction de

la réponse virologique.

En ce qui concerne le Bocéprévir, on arrête les trois médicaments si l'ARN n'est pas négatif à douze semaines. On arrête le Télecprévir Incivo si à quatre ou huit semaines il reste sans unité de virus. A la semaine 12, on arrête tout comme pour le Bocéprévir. En revanche, à 24-36, on module, et si on reste au-dessus du seuil, on arrête la bithérapie. En termes d'adaptation à l'observance, la prise du Bocéprévir doit se faire deux heures avant l'horaire de la prise suivante, et elle doit se faire quatre heures après la dose oubliée s'il s'agit du Télecprévir. Il faut donc veiller aux co-prescriptions et être attentif à la tolérance, notamment en dermato. Les effets indésirables en bithérapie, nous les connaissons. En revanche, en ce qui concerne l'anti-protéase, on ne sait pas tout. Il faut donc être très vigilant.

En conclusion, l'hépatite C est plus curable aujourd'hui qu'hier. Et la SVR, qu'on n'appelle plus vraiment guérison, permet de faire fondre la fibrose, et même le début de la cirrhose « fraîche ». Elle prévient le cancer, le diabète, le lymphome et guérit quasi-totalement les manifestations extra-hépatiques. Mais attention à F4, et s'il s'agit d'un homme de plus de 50 ans, il faut faire le dépistage du cancer. Les femmes doivent prendre un traitement substitutif. Les anti-protéases permettent de gagner 30% chez les « naïfs », 50% chez les anciens non répondeurs et 75% chez les rechuteurs. Le traitement peut être raccourci dans un cas sur deux, mais il faut savoir qu'un groupe de patients peut rester en échec et qu'on pourra les repêcher.

En pratique, la conduite du traitement est complexe et est une affaire de spécialiste. La tolérance est imparfaite et il faut une surveillance accrue. L'observance est capitale, ce qui nécessite de l'éducation thérapeutique. La stratégie pré-thérapeutique est essentielle, donc la prédiction également. On a donc besoin de l'IL28. Il ne faut pas confondre la prédiction à cinq-sept ans et la réalité d'aujourd'hui. Nous sommes encore dans les difficultés et nous avons donc besoin de tous les outils, nous avons besoin de cette prédiction virologique. Et l'on continue à découvrir des choses. Par exemple, 80% des personnes ont des carences en vitamine D, et celles qui sont carencées répondent moins bien. Même chose pour la vitamine A. Et il faut traiter les comorbidités.

Pascal MELIN, Médecin à l'hôpital Geneviève de Gaulle

Anthoiz à Saint-Dizier : La question est de savoir qui traiter, comment traiter, comment prédire la réponse. En médecine, il est toujours facile de s'acharner et de traiter, mais il est beaucoup plus difficile et c'est un art de ne pas traiter. La question étant de savoir qui on peut ne pas traiter. Hier, nous avons dit les symptômes, le génotype, la motivation du patient. On est toujours motivé pour guérir, mais pendant le traitement, est-on motivé pour continuer ? C'est beaucoup plus difficile. De l'autre côté, il y a les effets secondaires, l'intolérance, le coût, et le degré de fibrose.

Dans les différents types de réponse, nous allons solliciter la DGS pour faire un nouveau dépliant qui s'intitulera « la réponse pour les nuls ». Il y a les répondeurs prolongés, les rechuteurs, les non répondeurs, et sont maintenant invités de nouveaux patients, les RGT qui vont être dans l'adaptation thérapeutique, la PIB, la phase de lead-in, et les eRVR, c'est-à-dire les patients qui répondent très vite. Nous devons être très vigilants par rapport à ces nouveaux termes, et si nous voulons que dans les courriers, les transmissions de dossier, d'information, on soit dans les bonnes catégories, il faudra insister auprès de l'hépatologue pour

Adverse Event	PIR Control 48 weeks n=104 (%)	PIR/B 28 weeks n=107 (%)	PIR lead- in-PIR/B 28 weeks n=103 (%)	PIR/B 48 weeks n=103 (%)	PIR lead- in-PIR/B 48 weeks n=103 (%)
Fatigue	57 (55)	65 (61)	70 (68)	51 (50)	73 (71)
Anemia	35 (34)	60 (56)	55 (53)	54 (52)	58 (56)
Headache	45 (43)	52 (49)	41 (40)	44 (43)	54 (52)
Nausea	45 (43)	41 (38)	42 (41)	56 (54)	48 (47)
Insomnia	40 (38)	36 (34)	29 (28)	40 (39)	41 (40)
Pyrexia	35 (34)	28 (26)	27 (26)	41 (40)	35 (34)
Chills	35 (34)	31 (29)	31 (30)	33 (32)	35 (34)
Alopecia	27 (26)	36 (34)	30 (29)	30 (29)	35 (34)
Diarrhea	23 (22)	28 (26)	27 (26)	25 (24)	29 (28)
Dysgueusia	9 (9)	23 (21)	27 (26)	33 (32)	28 (27)
Neutropenia	12 (12)	25 (23)	17 (17)	26 (25)	31 (30)

SPRINT-1 : Adverse events of BOC + P-IFN a2b and RBV

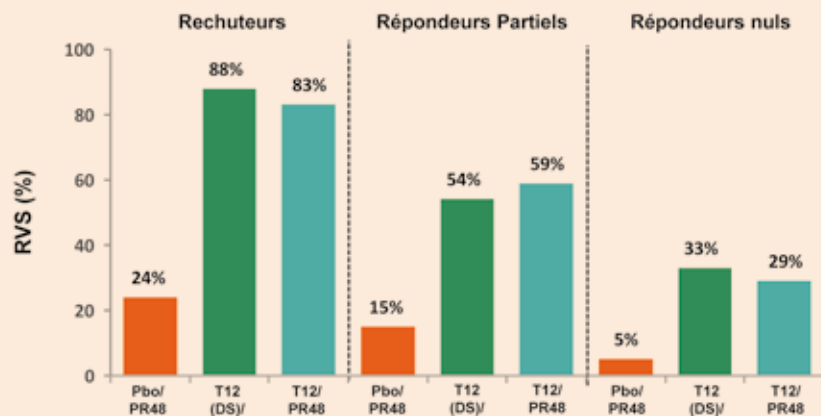
préciser le statut du patient.

S'agissant des résultats du traitement, nous avons fait d'énormes progrès et aucune maladie n'a fait autant de progrès pour obtenir des guérisons dans les dix dernières années, puisque nous sommes passés de 6% à plus de 70% de guérisons, et ce grâce à l'hépatologie française qui est l'une des meilleures au monde. Si nous avions deux interférons qui se valaient totalement, nous avons maintenant deux stratégies thérapeutiques différentes. Aujourd'hui, les deux anti-protéases peuvent être administrées à des patients naïfs, à des patients en échec, à des patients cirrhotiques ou répondeurs nuls. Nous sommes sur une phase de 4 semaines et ensuite, en fonction de la réponse, on peut arrêter précocement à 28 semaines ou continuer. Soit on commence en bithérapie et on continue en trithérapie combinée avec une anti-protéase ; soit on frappe fort au début, on met les trois molécules, puis on continue en bithérapie. Je crois qu'au-delà des critères virologiques, nous devons insister sur le patient rechuteur, sachant que tout le monde n'est pas formaté pour vivre le traitement de la même façon. Le patient qui a déjà été traité par interféron + ribavirine a son mot à dire quant au choix de taper fort en mettant trois molécules au départ puis d'arrêter ou d'en mettre deux et la troisième ensuite.

Les molécules se prennent toutes les huit heures, ce qui n'est pas forcément simple. La difficulté est de prendre de la nourriture en même temps. Pour des patients fragiles, je me heurte à la question de savoir comment faire pour manger toutes les huit heures dans un hôpital. Ce n'est pas possible. A noter que pour le Bocéprévir, dans les critères d'AMM, la chaîne du froid doit être maintenue jusqu'à la pharmacie. Certains pharmaciens préciseront qu'il faut le conserver au frigidaire, ce qui n'est pas le cas d'autres molécules. C'est une condition pour arriver à la pharmacie. Or, quand elle sort du frigo, la molécule est stable pendant trois mois. Il n'y a donc pas d'obligation à le mettre dans le frigo.

Pourquoi la phase initiale de bithérapie ? Pour les patients naïfs et qui n'ont pas été encore traités, c'est une façon de voir comment ils se comportent avec la bithérapie, et peut-être découvrirait-on qu'un groupe de patients n'aura pas besoin de la mise en route de la troisième molécule.

REALIZE : RVS en fonction du type de non réponse TPV



Les schémas thérapeutiques du Bocéprévir sont donc une bithérapie pendant quatre semaines, puis une trithérapie, et une troisième phase variable. Le Télaprévir est une trithérapie pour tout le monde pendant les trois premiers mois puis une bithérapie.

Les effets secondaires sont le syndrome pseudo-grippal, les céphalées, l'asthénie etc. Si on les annonce aux patients, beaucoup renoncent au traitement. La question mise en débat à SOS Hépatites est de savoir si l'on doit dire les choses ou les cacher au patient. Je pense qu'aucune vérité ne doit être cachée au patient, mais lui dire qu'il y a de nombreux effets secondaires qui sont minimes et pour lesquels on aura des petits moyens, comme le droit à la fatigue, le droit à la sieste, le droit au repos. Comment gérer le repos ? Comment en discuter avec la famille ? Dans les symptômes plus graves, il y a les dépressions sévères, et nous avons déjà eu des passages à l'acte graves, et il faut être vigilant. Ce n'est pas parce qu'on a de nouvelles molécules, qu'on a le nez sur la virologie, la gestion des effets secondaires, que la dépression disparaît ; elle est toujours présente et les risques de suicide sont toujours au premier plan. L'arrivée des trithérapies nous amène trois fois plus de travail, et nous devons continuer à dépister la dépression et entourer l'entourage pour que ces symptômes soient bien repérés ; sachant que les thyroïdites et les problèmes d'auto-immunité peuvent parfois provoquer des problèmes graves.

Les effets secondaires de la ribavirine sont l'anémie hémolytique, c'est-à-dire que les globules rouges étaient détruits en périphérie dans

le sang circulant et on stimulait la moelle pour re-fabriquer plus de globules rouges qu'on était capables d'en détruire. Aujourd'hui les anémies s'aggravent avec les anti-protéases, sauf qu'elles semblent avoir une toxicité sur la moelle et sur la production de globules rouges. Va donc se poser la question de savoir comment utiliser l'EPO dans de bonnes conditions pour bien stimuler la moelle si elle est déjà moins réactive à cause de l'anti-protéase. Ce qui renvoie à la question de bien manager les choses, surtout quand on sait que l'EPO n'est efficace qu'au bout de quinze jours ou trois semaines. Quand on sait qu'un patient a déjà fait des anémies sévères lors d'un précédent traitement, on n'attend pas qu'il soit en anémie pour prescrire de l'EPO. Pour le rash et le prurit, il y a les remèdes de grand-mère entre la vaseline, le saindoux, les bains d'eau froide, les frictions au vinaigre. Et la toux, qui est très invalidante, qui va fatiguer la famille, l'entourage, et le patient lui-même.

Le principal facteur prédictif reste l'IL28b en termes d'accès et de possibilité de réponse. Et la question de la bithérapie versus trithérapie, de l'interféron ribavirine ou de l'ajout des autres molécules. Se pose la question de l'efficacité virologique, de la toxicité, du coût, de l'induction des résistances, la contrainte pour le patient. Je suis intimement persuadé que le patient doit participer à ce débat. Quand on est en phase de bithérapie et qu'à l'issue du premier mois, on doit se poser la question de savoir si on rajoute l'anti-protéase ou non, il faut réfléchir à comment était le patient lors d'un précédent traitement, ou de quel côté cela va basculer. Je pense qu'il faut

prendre le temps de la consultation, et notre travail à SOS Hépatites est de préparer cette consultation avec l'hépatologue pour être en équité dans la discussion à propos des stratégies thérapeutiques. L'accompagnement des anti-protéases dans la discussion médecin/malade est un énorme chantier sur lequel nous devons travailler.

L'adaptation thérapeutique du Bocéprévir, ce sont 4 gélules le matin, après-midi et soir, dont deux des prises peuvent coïncider avec celles de la Ribavirine, avec une collation. Prise possible jusqu'à deux heures avant l'horaire de la prise suivante. On dit que c'est toutes les huit heures, mais si on en rate une, il est possible, deux heures avant, d'en prendre deux en deux heures de temps, ce qui est extrêmement difficile à expliquer en termes d'éducation thérapeutique. Pour le Télaprévir, ce sont 2 gélules toutes les huit heures, donc deux fois moins de médicaments à prendre, avec un repas gras.

Concernant les conditions d'arrêt, nous avons deux AMM qui ne disent pas la même chose. Celle du Bocéprévir préconise un arrêt définitif à S12 si la charge virale est supérieure à 100 unités, alors que pour le Télaprévir, c'est 1 000 unités. C'est dû au monitoring des études réalisées au départ qui ne concluent pas aux mêmes conditions d'arrêt. Les conditions ne sont pas les mêmes entre les deux molécules, nous devons donc être vigilants et faire passer cette information.

En matière de tolérance, sur l'anémie fréquente avec les deux anti-protéases, selon les études comparatives sur le Bocéprévir, c'est 49% vers 29%. Le Télaprévir entraîne deux fois plus d'anémie, soit 18% versus 37%. Les deux molécules donnent de l'anémie. Un patient sur deux va faire des anémies sévères, et certains patients vont devoir être transfusés tous les quinze jours si on veut les amener en bout de traitement et les guérir. Guérir un patient d'hépatite C post-transfusionnelle en transfusion tous les quinze jours pendant trois mois, être obligé de lui passer vingt à trente poches de sang pour le guérir d'un virus qu'il a contracté par transfusion, à un moment il faut être cohérent. On peut lui garantir qu'il n'y a aucun risque de transmission d'hépatite, mais quid des Kreuzfeld Jacob, prions, etc. La transfusion pour guérir d'une hépatite C ne pose probablement pas de question à 70 ans, mais pour des gens jeunes, qui ont une espérance de vie beaucoup



plus longue, risquent de poser des questions.

Les rashes cutanés provoqués par le Télaprévir chez 50% des patients sont bénins, mais nous devons apprendre à reconnaître les décollements. Ce qui va modifier la consultation hépatologue. Notre travail dans l'association est de dire aux patients qu'ils ne doivent rien cacher à leur généraliste ou à leur hépatologue, car s'il y a des décollements bulleux, ce peut être très grave. Même le simple prurit anal peut être parfois catastrophique. L'utilisation d'EPO s'est banalisée, mais il faut continuer à améliorer.

Il faut une grande prudence pour les deux trithérapies. Un site en anglais permet de s'informer sur toutes les interactions médicamenteuses des anti-protéases. Nous aimerions que l'Affsaps fasse la même chose.

Entre Marmottan et les réseaux micro structures strasbourgeoises, l'accès au traitement pour les usagers de drogues était satisfaisant. Ils peuvent aujourd'hui accéder aux thérapies combinées et il ne faut pas que l'arrivée des nouvelles molécules soit un frein et entraîne un recul sur l'accès au traitement chez les usagers de drogues. L'étude CHEOBS montrait qu'en termes de compliance, on avait de meilleurs résultats chez les usagers de drogues que chez les extra-transfusés. L'étude de Philippe Bruggmann montrait que chez 199 usagers de drogue actifs, consommateurs d'héroïne, les résultats étaient tout à fait identiques au groupe contrôle en termes de compliance. La prise d'héroïne n'est pas une contre-indication à l'accompagnement, à condition de savoir faire et d'avoir l'équipe qui sait faire. Même chose concernant l'impact de la consommation d'alcool. On sait, d'autre part, que la consommation de tabac favorise la fibrose hépatique, et pour autant il n'a pas un impact si fort.

On constate une meilleure observance et une meilleure réponse virologique chez les consommateurs de cannabis par rapport à ceux

qui n'en consomment pas. Sur la relation entre la consommation de cannabis et la vitesse de progression de la fibrose, des études ont montré qu'une consommation quotidienne de cannabis accélère

le processus de fibrose, mais quand on doit les traiter, ce n'est plus le temps de réduire la fibrose, c'est le temps du traitement, et ce sont deux questions différentes. Ce n'est pas forcément au moment du traitement qu'il faudra réduire le cannabis, le tabac ou l'alcool. Nous devons avoir un vrai débat en termes d'éducation thérapeutique.

Dans les interactions médicamenteuses, il y a un vrai problème avec les traitements contraceptifs. Certaines femmes ne pourront pas être sécurisées par leur pilule contraceptive avec les anti-protéases, et nous avons le même souci avec les traitements de substitution. Une surveillance thérapeutique est recommandée pour le Bocéprévir, car il est administré avec des substrats du cytochrome 3 et la marge thérapeutique est donc très étroite. Pour les patients sous méthadone, nous proposons de faire des cinétiques de méthadone, et de les refaire dix jours après le début du traitement pour voir si la méthadonémie est toujours stable ou s'il faut adapter le traitement par méthadone.

Pas d'interaction clinique significative dans les données préliminaires entre Télaprévir et buprénorphine, pas d'adaptation de dose, le problème étant que la buprénorphine ne se dose pas. Et pas d'effet sur les concentrations en méthadone. Mais attention, l'allongement du QT et des torsades de pointe, qui étaient déjà connus comme étant une contre-indication à la méthadone, surviennent un peu plus avec le Télaprévir.

En conclusion, le pire est de ne pas faire ou de faire en n'ayant pas les connaissances appropriées. Avec ces nouvelles molécules, nous vous proposons d'y aller, mais tout cela ne pourra avoir un sens que si la parole est redonnée au patient et si le patient sert à surveiller les traitements dans de bonnes conditions et à faire un retour des effets secondaires auprès des équipes médicales. ■



Pascal MELIN Président
de SOS Hépatites Fédération

Merci aux Guignols de nous avoir rappelé que l'observance n'est pas facile et qu'entre ce que les médecins croient prescrire et l'administration, il y a parfois une grande distance. Merci à toute l'équipe de Lyon pour l'organisation de ce forum, merci à tous les intervenants, à Monsieur Trépo. Hier matin, pour la première fois, l'ouverture du forum s'est faite avec Madame la Secrétaire d'État chargée de la Santé, et même si nous n'attendions pas de révélations tonitruantes, nous avons eu une ouverture à la Churchill en nous disant : je n'ai que des larmes, du sang et de la sueur à vous propo-

ser, mais on y arrivera, je répondrai que nous, les militants, les malades, n'avons jamais douté que nous allons y arriver. Il ne faut pas non plus que l'État et les institutions en doutent. Notre combat est juste. Il faut simplement que nous l'adaptions, que nous fassions entendre la voix des malades. On ne pourra pas être tranquille et bien soigné en France tant qu'il y aura des gens qui continueront à se contaminer sur la planète, quel que soit le mode de contamination. On ne pourra pas non plus être tranquille tant qu'il n'y aura pas une vaccination mondialement reconnue, tant qu'il y aura encore des seringues sales soit pour l'usage de drogues, soit pour des traitements médicamenteux.

Hier, les ateliers ont été particulièrement efficaces et ont permis une discussion entre les malades et des professionnels. Leur enregistrement vont nous permettre de les utiliser largement, d'adapter le message politique, d'adapter nos revendications, le lobbying à faire tant au niveau national qu'international. Certains sujets sont difficiles, comme les résistances du VHB, la question du cancer et de sa prise en charge en ville. Ce forum a montré que nous avons l'intelligence et la justesse des questions.

Qu'il s'agisse de l'homéopathie comme traitement alternatif, des compléments thérapeutiques, de l'accompagnement, de la Maison du Patient comme voie alternative, comme une autre façon de prendre en charge le patient, et quels que soient les progrès thérapeutiques nous devons inventer d'autres façons de le prendre en charge.

Et une autre façon d'aller chercher les malades, de rentrer dans le monde des hépatants. Se faire dépister, prendre la décision de faire un TROD, c'est accepter de se remettre en cause, d'entrer potentiellement dans un nouveau monde, de remettre en cause son schéma de vie. A SOS Hépatites, nous avons cette culture du possible. La maladie est possible, mais la guérison est également possible. Merci à tous de nous avoir permis de réfléchir. Merci aux médecins qui nous ont permis d'entendre les nouveautés et de réfléchir à ce que doivent être les traitements et l'accès aux traitements.

Et un grand merci à nos amis francophones africains qui nous ont rappelé leurs difficultés, leurs besoins. Si aujourd'hui, dix associations nous ont fait l'honneur de s'appeler SOS Hépatites en Afrique, c'est le travail de tous, nous ne les laisserons pas tomber. ■



Glossaire

ADN L'acide désoxyribonucléique est une molécule formée de deux liens complémentaires constitués chacun d'une longue chaîne de nucléotides, déterminant l'ensemble des caractères génétiques spécifiques à un organisme vivant. La présence de l'ADN viral de l'hépatite B dans le sang signale donc la présence du virus. (Le bagage génétique des autres virus d'hépatite est l'ARN).

ADN poly-mérase Enzyme jouant un rôle fondamental dans la réplication de l'ADN.

Ag HBC Antigène central du virus de l'hépatite B.

Ag Hbe Antigène du virus de l'hépatite B, signe de réplication virale.

Ag HBs Antigène de surface du virus de l'hépatite B.

Albuminémie Principale protéine du sang, soluble dans l'eau et fabriquée par le foie.

Albuminurie Présence dans les urines d'une variété particulière de protéine : l'albumine

Alpha foeto-protéine Élément synthétisé (fabriqué) par le sang du fœtus

Amylases Molécule qui provient du pancréas et des glandes salivaires

Anticorps Protéine du sang synthétisée par les cellules du système immunitaire en réponse à la pénétration d'un corps étranger (antigène) dans l'organisme.

Antigène Substance étrangère à un organisme et provoquant chez celui-ci la constitution d'un anticorps

Anti-HBc Anticorps dirigé contre l'antigène central du virus de l'hépatite B, signe d'infection ancienne et de guérison.

Anti-Hbe Anticorps dirigé contre l'antigène de l'hépatite B.

Anti-HBs Anticorps dirigé contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B.

Antimitotique Tout ce qui s'oppose au cancer, à la formation de cancer

ARN Constituant de la matière vivante, de forme hélicoïdale, analogue à l'une des deux chaînes qui constituent l'ADN

Ascite Accumulation de liquide dans la cavité du péritoine. Dans la majorité des cas, l'ascite est due à une cirrhose, un cancer, une insuffisance cardiaque ou une tuberculose.

Biopsie La ponction biopsie hépatique (PHB) est un prélèvement d'un fragment du foie afin de réaliser un examen microscopique de ses tissus.

Carcinome hépatocellulaire La plus fréquente des tumeurs cancéreuses primitives du foie. Tumeur hépatique qui se développe à la place des cellules nobles du foie qui ont une capacité de sécrétion assurant les fonctions exocrines et endocrines du foie.

Charge virale Dosage dans le sang de la quantité (capacité de réplication, de reproduction, de multiplication) du virus dans le sang à l'origine de la maladie.

Cirrhose Régénération anarchique du foie, associant un tissu cicatriciel fibreux (la fibrose) et des amas cellulaires ne respectant pas l'architecture initiale du foie (les nodules). La cirrhose est la conséquence d'une lésion prolongée des hépatocytes ; quand elle vient compliquer une hépatite chronique active, on parle de cirrhose post-hépatitique.

Cirrhose décompensée On parle de cirrhose décompensée au stade où apparaissent des manifestations d'insuffisance hépatocellulaire sévère, d'hypertension portale ou d'ascite.

Cœlioscopie Examen permettant de visualiser directement la cavité abdominale, préalablement percée puis distendue (gonflée) par un gaz (CO₂), après la pénétration d'une sonde.

Cytologie Étude des cellules.

Échappement Ralentissement de l'effet thérapeutique après une période d'utilisation de médicaments. Diminution rapide de l'action d'un médicament après quelques prises de celui-ci. Accoutumance à la molécule contenue dans le médicament.

Enzyme Protéines permettant d'accélérer les réactions à l'intérieur de l'organisme sans se modifier elles-mêmes et sans modifier les composants qui participent à cette réaction.

Fibrose Transformation fibreuse de certains tissus, où les cellules hépatiques ont été détruites, à l'origine d'une augmentation du tissu conjonctif (tissu de sou-

tien et de remplissage). Quand elle est minime, la fibrose n'est pas grave. Quand elle s'étend, elle peut provoquer le développement d'une cirrhose.

Gamma Enzymes provenant de plusieurs organes (foie, pancréas, rein) et participant au transfert entre les cellules des acides aminés.

Gastroscopie Exploration visuelle servant à mettre en évidence les problèmes de certains organes du tractus digestif, notamment l'œsophage, l'estomac, le duodénum.

Génotype Ensemble des caractères génétiques d'un être vivant.

Glomérule Petit amas de glandes ou de vaisseaux

Hématémèse Vomissement de sang dû à une lésion « haute » : œsophage, estomac, duodénum ou bouche.

Hémochromatose Maladie concernant le sang, se caractérisant par une anomalie héréditaire du métabolisme avec absorption trop importante en fer aboutissant à un excès de fer dans l'organisme entraînant une coloration de la peau excessivement importante, une cirrhose du foie et quelquefois un diabète sucré.

Hépatectomie L'hépatectomie partielle (ablation d'une partie du foie) dépend de la taille de la tumeur et n'est possible que dans 5 % à 10 % des cas, quand la tumeur est limitée, qu'il n'existe pas de métastases en dehors du foie, et que celui-ci fonctionne encore à peu près normalement (absence de cirrhose).

Hépatite Nom générique donné aux affections inflammatoires du foie.

Hépatite chronique On parle d'hépatite chronique lorsque les transaminases restent élevées plus de 6 mois après une hépatite aiguë.

Hépatite cytolytique Hépatite médicamenteuse et toxique

Hépatite fulminante Une hépatite aiguë est dite fulminante lorsqu'elle entraîne un arrêt total ou quasi total du fonctionnement du foie qui, s'il se prolonge, est mortel.

Hépatite post-transfusionnelle Hépatite contractée à l'occasion d'une transfusion sanguine, l'augmentation des transaminases survenant entre deux et vingt-six semaines après la transfusion.

Hépatocytes Cellules composant le foie

Hépatopathie Maladie du foie

Histologie Étude microscopique des tissus, permettant de comprendre leur fonctionnement et de connaître leur structure, afin d'y découvrir éventuellement certaines anomalies.

Hypothyroïdie L'hypothyroïdie de l'adulte correspondant à un déficit de la sécrétion de l'hormone thyroïdienne dans le sang.

Immunodépresseur ou immunosuppresseur Qui diminue ou supprime les réactions immunologiques de l'organisme. La ciclosporine est un immunodépresseur.

Immunoglobuline Anticorps

Inhibiteur Terme désignant ce qui provoque l'inhibition. L'inhibition est le ralentissement ou l'arrêt d'un mécanisme. L'inhibition désigne également l'affaiblissement, le blocage (annulation) d'une activité par une autre.

Insuffisance hépatocellulaire Diminution ou arrêt du fonctionnement des hépatocytes. La baisse du taux d'albumine dans le sang et la baisse des facteurs de coagulation synthétisés par le foie (prothrombine et pro-acclélerine) sont proportionnelles au degré d'insuffisance hépatocellulaire.

Interféron Substance fabriquée par l'organisme, et ayant des propriétés antivirales et anticancéreuses susceptibles de s'adapter au fonctionnement immunitaire (système permettant à une personne de se défendre). On connaît trois types d'interférons : Alpha (2a et 2b), Bêta et Gamma. Les interférons utilisés pour le traitement des hépatites chroniques sont obtenus par recombinaison génétique à partir de gènes d'interférons humains, les seuls qui soient efficaces chez l'homme.

Lipases La lipase est sécrétée par le pancréas. Son rôle physiologique est de procéder à l'hydrolyse des acides gras à longues chaînes. Le but du dosage de la lipase est de diagnostiquer une pancréatite c'est-à-dire une inflammation du pancréas ou tout autre atteinte pancréatique.

Métavir Comme le score de Knodell, la classification MétaVir est employée pour évaluer la gravité de l'hépatite. Elle associe deux chiffres. Le premier, repéré par la lettre A, est échelonné de 0 à 3. Il traduit l'activité de l'hépatite (inflammation et nécrose), et donc son évolutivité. Le second, repéré par la lettre F, caractérise le retentissement fibreux de l'hépatite (les séquelles sur les tissus du foie). Il est gradué de 0 (pas de fibrose) à 4 (présence d'une cirrhose).

Néoplasie Création d'un tissu (nouvellement) formé dont les éléments remplacent ceux d'un tissu antérieur sans rien leur emprunter.

Nodule Amas de cellules de régénération. Terme désignant de petites nodosités, petites saillies plus ou moins fibreuses normales ou pathologiques, survenant à l'intérieur de la peau ou d'une muqueuse, ayant la forme d'une petite sphère, d'un grain et palpable. L'apparition de nodules est provoquée par la fibrose et se traduit par une cirrhose.

Nucléotide Constituant de base des acides nucléiques, ADN ou ARN.

Ostéomalacie Déminéralisation généralisée de l'adulte et du sujet âgé, due à une insuffisance de fixation du calcium et du phosphore, du support constitué de protéines qui composent le tissu osseux ou tissu ostéoïde du squelette.

Ostéoporose Maladie touchant le squelette et se caractérisant par une baisse de la masse osseuse accompagnée d'une altération de l'architecture du tissu osseux susceptible d'entraîner un risque de fracture plus élevé.

Pancréatite Inflammation du foie

Polymérase La polymérase est une enzyme qui participe à la synthèse des acides nucléiques. Les polymérases sont nombreux dans l'ensemble des structures vivantes : bactéries, virus, champignons, etc. La réplication du patrimoine génétique se fait grâce aux polymérases et à la fabrication (synthèse) des différents ARN

Polype Un polype est une excroissance généralement bénigne, fibreuse (relativement dure) d'une muqueuse (couche de cellules recouvrant les organes creux en contact avec l'air) comme le côlon, le rectum, le conduit auditif externe, l'utérus ou le vagin.

Prophylaxie Ensemble de mesures visant à prévenir une maladie ou à protéger contre cette maladie.

Protéase Enzyme

Rejet Phénomène d'incompatibilité immunitaire, par lequel l'organisme refuse un greffon.

Ribavirine Molécule antivirale à large spectre utilisée dans le traitement des hépatites chroniques C, en association avec l'interféron.

Séroconversion Passage de l'état de porteur d'antigènes à celui de porteur d'anticorps.

Stéatose hépatique Accumulation de graisses dans les cellules du foie.

Thrombose La thrombose de la veine porte est la formation d'un thrombus autrement dit d'un caillot sanguin. Les causes de la thrombose de la veine porte peuvent être une cirrhose du foie

Thymus Le thymus est l'organe lymphoïde situé derrière le sternum, devant la trachée, et dont le volume diminue après la deuxième année de la vie. Les organes lymphoïdes sont constitués de tissu (ensemble de cellules) responsable des défenses immunitaires chez l'homme.

Transaminase Enzymes dont il existe deux variétés : ALAT et ASAT. On trouve essentiellement les ALAT dans le foie et les reins.

Trapping Terme désignant la sortie difficile et lente de l'air des alvéoles pulmonaires vers l'extérieur pendant l'expiration.

Tubulopathie Affection héréditaire mal connue qui apparaît dès les premières années de la vie. Elle est due à un trouble de fonctionnement du rein, qui entraîne un déficit en calcium.

Source : www.vulgaris-medical.com

Sigles

AASLD : American association for the study of liver diseases (Association américaine pour l'étude des maladies du foie)

ACT : Appartement de coordination thérapeutique

ADN : Acide désoxyribonucléique

AFDET : Association française pour le développement de l'éducation thérapeutique

AFEF : Association française pour l'étude du foie.

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé (remplacée en 2012 par l'ANSM)

ALD : Affection longue durée.

AME : Aide médicale d'Etat

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ANAEM : Agence nationale de l'accueil des étrangers et des migrations.

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ANRS : Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales.

ARN : Acide ribonucléique

ARS : Agence régionale de santé.

ASUD : Autosupport et réduction des risques parmi les usagers de drogues

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

AVC : Accident vasculaire cérébral

CAARUD : Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques chez les usagers de drogues.

CADA : Centre d'accueil de demandeurs d'asile.

CCAA : Centre de cure ambulatoire en alcoologie

CDAG : Centre de dépistage anonyme et gratuit.

CE : Communauté européenne

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CHRS : Centre d'hébergement et de réinsertion sociale

CHU : Centre hospitalier universitaire.

CISS : Collectif interassociatif sur la santé.

CMU : Complémentaire maladie universelle.

CSAPA : Centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie

CNAM : Caisse nationale d'assurance maladie.

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie.

CROSM : Comité régional de l'organisation sociale et médicosociale.

CROSS : Comité régional de l'organisation sanitaire et sociale.

CSST : Centre de soins spécialisés aux toxicomanes

DDASS : Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (remplacée en 2010 par l'Agence régionale de santé).

DOM-TOM : Département et territoire d'outre-mer

DRASS : Direction régionale des affaires sanitaires et sociales (remplacée en 2010 par l'Agence régionale de santé).

DGS : Direction générale de la santé. **HAS** : Haute autorité de santé.

DU : Diplôme universitaire

ETP : Education thérapeutique du patient

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute autorité de santé

HPST : (loi) Hôpital-Patients-Santé-Territoire.

IMC : Indice masse corporelle

INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé.

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale.

InVS : Institut de veille sanitaire.

IST : Infection sexuellement transmissible

KABP : Knowledge-Attitude-Belief-Practise (Connaissances, attitudes, croyances, comportements).

NASH : Non alcoholic steato-hepatitis (hépatite stéatosique non alcoolique)

OFII : Office français de l'immigration et de l'intégration.

OMS : Office français de l'immigration et de l'intégration.

OFPRA : Office français de protection des réfugiés et apatrides.

PASS : Permanence d'accès aux soins.

PCR : Polymerase chain reaction (réaction en chaîne par polymérisation)

PMI : Protection maternelle infantile

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RdR : Réduction des risques.

RGT : Response-guided therapy

RSA : Revenu de solidarité active

RVR : Réponse virologique rapide (Rapid virologic response)

SVR : Sustained viral response

TREND : Tendances récentes et nouvelles drogues

TROD : Test rapide d'orientation diagnostic

TSO : Traitement de substitution aux opiacés

VIH (HIV) : Virus de l'immunodéficience humaine (Human immunodeficiency virus)

VHB (HBV) : Virus de l'hépatite B (hepatitis B virus)

VHC (HCV) : Virus de l'hépatite C (hepatitis C virus)

VHT : Volume hépatique total

POUR VOTRE SÉCURITÉ



DÉPISTAGE
AUTOMATIQUE

L'HÉPATITE C
TUE AUTANT QUE
LA ROUTE !

Hépatite  *plus vite on C*
mieux C

 SOS hépatites

 MSD

 JANSSEN-CILAG

 Roche

www.soshepatites.org