



## Sommaire

<b>Allocution d'ouverture</b>	1
Michel BONJOUR, Président de la fédération SOS hépatites	
<b>Plan national Hépatites virales : ce qui est fait, ce qui reste à faire</b>	2
Professeur Daniel DHUMEAUX, Président du Comité stratégique, Hôpital Henri Mondor, Créteil	
<b>Place et limites des tests non-invasifs de fibrose</b>	5
Professeur Michel BEAUGRAND, Hôpital Bondy	
<b>Transplantation et donneur vivant</b>	9
Valérie GATEAU, Doctorante en Philosophie	
<b>La prise en charge des co-infectés : quelles avancées pratiques ?</b>	15
Professeur Stanislas POL, Hôpital Necker, Paris	
<b>Education et traitement d'entretien</b>	19
Docteur Pascal MELIN, Hôpital Général, Saint-Dizier	
<b>Actualités VHB : cinq molécules, pour qui, pour quand ?</b>	24
Professeur Patrick MARCELLIN, Inserm U-481, Hôpital Beaujon, Clichy	
<b>Actualités VHC</b>	27
Docteur Claude EUGENE, Hôpital de Poissy, Saint-Germain-en-Laye	
<b>Faut-il avoir peur de l'hépatocarcinome ?</b>	30
Professeur Jean-Claude TRINCHET, Hôpital Bondy	
<b>Conférence de consensus : quelles avancées pour les patients en attente de greffe ?</b>	32
Professeur Didier SAMUEL, Hôpital Paul Brousse, Villejuif	
<b>Hépatites et migrants</b>	35
Docteur Denis MECHALI, Hôpital Général, Saint-Denis	
<b>Traitements anti-fibrosants</b>	37
Docteur Marie-Noëlle HILLERET, Hôpital Universitaire, Grenoble	
<b>Du traitement à l'après traitement : un passage délicat</b>	39
Docteur Laurent CASTERA, Hôpital Haut-L'Evêque, Bordeaux	
<b>Résultats intermédiaires de l'enquête SOS Hépatites – ASUD chez les usagers de drogue</b>	42
Alain FLINOIS, TNS Healthcare	
<b>Médecins et malades : y-a-t-il des revendications communes ?</b>	45
Débat avec l'auditoire	

# Allocution d'ouverture

**Michel BONJOUR**

Président de la fédération SOS hépatites

La devise de la capitale française est *fluctuat nec mergitur\**, et convient assez à la perception actuelle de l'association. Si SOS hépatites n'est pas encore coulée, elle est très touchée. L'association souffre actuellement ; elle est épuisée, écoeurée, au bout du rouleau, et ressemble de plus en plus à un malade en fin de traitement. L'aigreur, la colère se mêlent parfois au désespoir.

L'association existe depuis bientôt dix ans. Depuis dix ans, le manque de considération de la part des organismes de tutelle est flagrant. Il est vrai que SOS hépatites peut poser des difficultés aux pouvoirs publics en mettant en lumière des problèmes particulièrement prégnants... Le secrétariat de l'association, que le ministère a toujours refusé de financer, est actuellement assuré par une seule personne, qui ne peut plus faire un travail sérieux devant la quantité de demandes et de renseignements. Le poste de directeur est aussi autofinancé ; lui aussi est totalement débordé, et essaie de gérer au mieux, au jour le jour, les activités de l'association.

La production de documents est forte - ils sont distribués gratuitement à plusieurs centaines de milliers d'exemplaires : aucune subvention publique n'est venue la financer. Au sein du comité de rédaction des brochures, seules quatre ou cinq personnes continuent à travailler, contre vingt au départ. Le journal aussi est réalisé par un nombre réduit de personnes.

La maladie, le manque de disponibilité de chacun, l'essoufflement sont donc très présents. Viendront-ils, pour autant, à bout de l'association ? Si l'on retient les chiffres de contamination donnés par le ministère et le nombre de décès pour le VIH, d'une part, et pour les hépatites, d'autre part, et si l'on compare les moyens attribués par les pouvoirs publics aux associations, l'on ne peut que conclure qu'il existe une réelle inégalité de traitement.

Si l'on y ajoute les dispositions prises cet été, par voie d'ordonnance, sur l'indemnisation du risque transfusionnel, les agressions caractérisées sur la Sécurité sociale, la non-reconnaissance de l'éducation thérapeutique, les tests non invasifs coûteux et pas encore validés... la situation est grave.

Le désespoir ne doit pas conduire à baisser les bras, au contraire : il faut relever ses manches pour que les membres de l'association poursuivent leurs pénibles travaux. Par rapport à leur maladie et à leurs pathologies, les membres de SOS hépatites ont la chance de côtoyer des soignants qui sont formidables, à l'écoute des malades, et toujours prêts à collaborer avec l'association. Les militants doivent se retrouver dans les réseaux, là où ils peuvent rencontrer des médecins, et œuvrer avec eux pour l'information du public, la défense des droits des malades. Il existe des lois et des règlements qui ne sont pas appliqués, et il faut donc faire preuve de vigilance à ce titre. Ainsi, de nombreuses dispositions de la loi Kouchner de 2002 ne sont pas encore effectives.

La démocratie sanitaire dérange bien souvent. Ce n'est pas parce qu'il existe un plan national que l'esprit de son contenu se retrouve dans la répartition régionale des fonds. Si les malades doivent tenir une place dans les différentes instances de représentation prévues, il faut leur en accorder les moyens. Un malade qui doit vivre avec uniquement l'allocation pour adulte handicapé, ou une petite pension d'invalidité, n'a pas les mêmes dispositions d'esprit et de disponibilités matérielles qu'un salarié qui n'a pas de problème. Il est temps de le faire savoir : le ras-le-bol de l'association n'est pas un coup de poing sur la table, mais un cap nouveau pris avec force et détermination.

\* Pour ceux qui auraient perdu leur latin : Il est secoué par les flots, mais ne sombre pas.

## **Programme national hépatites virales : ce qui est fait, ce qui reste à faire**

**Professeur Daniel DHUMEAUX**

Président du Comité stratégique  
Hôpital Henri Mondor, Créteil

Certes beaucoup a été fait, notamment lorsqu'on compare notre pays à nos voisins immédiats, mais il est vrai que beaucoup reste à faire. La France, surtout depuis la découverte du virus de l'hépatite C à la fin des années 80, s'est effectivement fortement impliquée dans l'organisation de la prise en charge des hépatites virales et sans doute l'impact majeur a été la mise en place, en 1995, des pôles de référence et réseaux hépatites, une trentaine répartis sur le territoire. Pour mieux comprendre les infections et les traiter, des études épidémiologiques ont été engagées, avec l'aide de l'InVS, pour évaluer la prévalence et la morbidité de ces affections, et des conférences de consensus pour optimiser la prise en charge de l'hépatite C ont été organisées, en 1997 et 2002. En 2003, le Ministre chargé de la santé a proposé la constitution d'un comité stratégique destiné à apporter au Ministre toutes les informations sur l'évolution de l'épidémiologie et de proposer des recommandations pour l'amélioration de la prise en charge des hépatites.

Au cours de toutes ces années, d'importants progrès ont pu être accomplis, notamment dans le domaine thérapeutique puisqu'il est aujourd'hui possible de guérir plus de 50 % des malades atteints d'hépatite C et d'obtenir une stabilisation chez plus de 70 % des malades atteints d'hépatite B. Des progrès significatifs ont également été réalisés, essentiellement à partir de travaux français, pour permettre une évaluation non invasive de la fibrose hépatique avec la mise au point de marqueurs sanguins et d'une nouvelle technique, l'élastométrie, permettant d'apprécier la souplesse du foie.

Ces progrès ne doivent pas masquer les difficultés. Lorsqu'on analyse les données récemment fournies par l'InVS, on constate certes une réduction de la prévalence de l'hépatite C, mais des chiffres particulièrement préoccupants pour l'hépatite B, avec environ 300.000 personnes contaminées par ce virus dans notre pays. Des efforts amplifiés doivent être faits pour une amélioration significative de la prise en charge de ces malades et un accès au traitement d'une plus grande part d'entre eux.

Les difficultés identifiées doivent conduire à des solutions. Le comité stratégique du programme national hépatites virales a récemment produit un rapport, visant à optimiser la prise en charge des malades infectés, avec une priorité donnée dans ce rapport à l'hépatite C. La prise en charge de l'hépatite B fera l'objet de nouvelles recommandations en 2006. Les sujets à risque ont mobilisé toute l'attention du comité stratégique, qui a rappelé que plus de 3.000 nouvelles contaminations annuelles virales C restaient aujourd'hui liées à la toxicomanie, représentant 70 % de l'ensemble des contaminations. Le comité stratégique a également souligné le déficit de prise en charge des usagers de drogues infectés, notamment sur le plan thérapeutique. Aujourd'hui, pas plus de 15 % des sujets infectés par usage de drogue accèdent au traitement.

Dans sa conférence de presse du 8 décembre 2005, le Ministre a repris les recommandations du comité stratégique. Pour améliorer la prise en charge thérapeutique, il a été proposé d'en identifier les freins actuels, en partie liés à un défaut d'information de la part des professionnels, des sujets infectés mais aussi du public. Les autorités de tutelle seront saisies à ce sujet, notamment en vue de nouvelles campagnes de sensibilisation. Une simplification de la démarche diagnostique a aussi été proposée tant au niveau des tests sérologiques (le comité a proposé de coupler le deuxième prélèvement de confirmation d'une sérologie positive ou douteuse avec la recherche de l'ARN du virus de l'hépatite C) que des nouvelles méthodes d'évaluation non invasives de la fibrose en cours de validation par la haute autorité de santé.

Des difficultés existent aussi dans la prise en charge au quotidien des patients. Le comité stratégique a souligné que 70 % des sujets actuellement pris en charge l'étaient dans des structures hospitalières. Au vu des délais d'attente existant dans ces structures, une amélioration du parcours de soin donnant une place plus importante aux médecins traitants et aux hépato-gastro-entérologues libéraux, devrait permettre de limiter le recours au secteur hospitalier. Un groupe spécifique du comité stratégique devra faire des propositions en ce sens.

Le problème de la vaccination contre l'hépatite B a largement été abordé. Le constat ayant été fait d'un déficit notable de la vaccination chez les personnes les plus exposées, le Ministre a, dans un premier temps, décidé de cibler des actions, vers ces populations, parmi lesquels figurent les personnels soignants. Une relance de la vaccination des nourrissons et des préadolescents a également été recommandée par le comité stratégique. Elle ne pourra avoir toute son efficacité lorsque la confiance du public et des personnels soignants sera rétablie. Des campagnes d'information sur les bénéfices de la vaccination chez les nourrissons devront être initiées prochainement.

L'ensemble des mesures prévues par le comité stratégique et retenues par le Ministre seront mises en place au cours de l'année 2006. Le Ministre a assuré qu'il veillera personnellement à leur mise en œuvre et à leur suivi.

## **Débat**

- Une participante remarque qu'il a été dit que l'on peut « guérir » de l'hépatite C. Or aucun médecin n'accepte de signer un certificat attestant de cette guérison.

Daniel DHUMEAUX se dit prêt, avec les données les plus récentes qui sont disponibles, à signer de tels certificats et postule que ce sera le cas pour beaucoup de praticiens.

- Une participante considère que le corps médical devrait, une bonne fois pour toutes, s'accorder sur un tel sujet.

Daniel DHUMEAUX précise que pour parler de guérison, il était nécessaire de disposer d'études montrant que, après plusieurs années, aucune rechute n'était constatée. Ces études ont été rendues publiques il y a seulement quelques semaines. Elles montrent clairement que si le traitement a été efficace, une rechute n'est pas observée.

- Une participante souligne que les médecins, oralement, attestent la guérison, mais refusent de coucher leurs propos par écrit. Cela pose ensuite d'évidents problèmes vis-à-vis des assurances, du monde professionnel.

- Un participant souhaite savoir si Daniel DHUMEAUX considère que l'hépatite C n'est pas sexuellement transmissible.

Daniel DHUMEAUX souligne que s'il est parfaitement établi que le virus de l'hépatite B se transmet facilement par voie sexuelle (ce virus étant très concentré dans les sécrétions sexuelles) il n'en est pas de même pour le virus C qui est peu présent dans les sécrétions sexuelles. La transmission du virus C par voie sexuelle, comme celle de la mère à l'enfant, est donc soit très faible, soit nulle.

- Un participant souligne qu'un tiers des personnes infectées par le virus C ne font pas partie des populations à risque. Il souhaite savoir si on va pouvoir dépister cette population.

Daniel DHUMEAUX indique qu'effectivement seulement 30 % des sujets sans antécédent de transfusion ou d'usage de drogues sont dépistés. Il sera sans doute difficile d'améliorer ce taux. Des éléments nouveaux viennent de l'enquête récente de l'InVS, et permettent de mettre en lumière plusieurs facteurs de risque jusqu'ici mal identifiés : l'usage de drogue par voie nasale, le tatouage, l'origine du pays de naissance, la précarité sociale. Ces quatre facteurs devront dorénavant être pris en compte dans le dépistage.

- Une participante se demande s'il n'est pas possible de prendre en compte toutes les infirmières dans les populations à risque.

Daniel DHUMEAUX prend note de cette suggestion mais pense qu'en dehors de secteurs où la présence du virus est forte (cela a été le cas en hémodialyse), les infirmières ne sont généralement pas à risque élevé d'infection virale C.

# Place et limites des tests non-invasifs de fibrose

**Professeur Michel BEAUGRAND**

Ce sujet est à la fois brûlant et très centré sur l'hexagone : le Fibrotest et le Fibroscan sont en effet des créations françaises. Il convient tout d'abord de se demander pourquoi il faut évaluer la fibrose hépatique. La fibrose mais pas seulement la fibrose, dans la mesure où son développement va de pair avec des perturbations de l'architecture vasculaire du foie, et, à terme, de la perte fonctionnelle des hépatocytes. Quand la fibrose atteint le stade de cirrhose, elle s'accompagne d'un risque élevé de carcinome hépatocellulaire.

En pratique, la fibrose a beaucoup d'importance : si on se réfère aux autorisations de mise sur le marché, l'indication des traitements antiviraux va dépendre du stade d'avancement de la fibrose. Il est à noter également que la quantification de la fibrose est essentielle, à l'heure où de nouvelles thérapeutiques apparaissent : il faut quantifier l'effet anti-fibrosant, et illustrer la guérison de la régression de la cirrhose. Il serait tout à fait souhaitable enfin que l'on dispose d'un outil permettant de reconnaître les malades atteints de cirrhose ou de fibrose mutilante dans la population générale. Jusqu'à présent, le screening des maladies du foie se fait par le biais de la mise en évidence de l'infection virale, et non par un examen de son stade évolutif.

Comment évaluer la fibrose ? Trois outils sont à disposition :

- la biopsie hépatique ;
- les tests sanguins ;
- le Fibroscan.

La biopsie hépatique est désagréable pour les malades, les médecins sont réticents face à cette technique. En effet, la morbidité est réelle, le coût est important, et la fiabilité de cette technique pose problème en raison de la petite taille de l'échantillonnage. Il existe en outre un problème d'interprétation de la biopsie. Pour autant, la biopsie reste un examen de référence : elle permet d'analyser les lésions élémentaires notamment, et d'identifier des co-morbidités qui constituent également des cibles thérapeutiques.

Les tests sanguins sont de deux générations ; des marqueurs de fibrose, d'une part, et des tests probabilistes d'autre part. Les premiers sont fondés sur l'étude des métaboliques des produits de la matrice extracellulaire, et présentent l'intérêt de donner une idée dynamique du remodelage de la matrice extracellulaire. En fait, aucun n'était réellement un véritable marqueur de fibrose. Depuis quelques années, des tests probabilistes sont venus se substituer à ces premiers marqueurs. Les tests proposés à la suite du Fibrotest sont extrêmement nombreux, et font appel à des paramètres biologiques très variés : aucun n'a de rapport direct avec la fibrose hépatique, il s'agit de prédictions surtout étudiées dans le cadre de l'hépatite C.

En ce qui concerne le Fibrotest, il faut rappeler qu'il existe des différences importantes entre les grades de fibrose, mais il existe aussi un recoupement important ; finalement, si on prend les valeurs individuelles extrêmes, la valeur prédictive d'une valeur basse peut être excellente, la valeur prédictive des valeurs élevées est également bonne : les valeurs intermédiaires ne permettent pas d'assigner un stade fibrose particulier au malade. Ces tests permettraient d'éviter environ 45 % des biopsies du foie, concernant essentiellement les malades n'ayant pas de fibrose, ou les malades dont on pense qu'ils ont déjà une fibrose mutilante ou une cirrhose constituée. Pour les autres, si on veut en savoir plus sur la fibrose, il faut alors faire d'autres examens.

La méthode de mesure physique de l'élasticité du foie est venue après les tests sanguins : on génère une onde de cisaillement qui va ébranler le foie, et on mesure la vitesse de propagation de l'onde à l'aide d'un faisceau d'ultrasons. Le Fibroscan est utilisé pour mesurer cette élasticité : il comporte une sonde génératrice et réceptrice d'ultrasons, et un ordinateur calculant les valeurs recueillies. Cette méthode présente l'avantage d'être totalement non-invasive, et d'explorer un volume du foie 500 fois supérieur que celui que va explorer la biopsie hépatique, dont la petite taille de l'échantillonnage est le principal inconvénient. Les mesures sont réalisées sur le lobe droit du foie, par voie intercostale. On procède à une dizaine de mesures, puis on fait un calcul de la médiane des différentes acquisitions.

Cet appareil a été utilisé dans de nombreuses maladies hépatiques et, en particulier, sur une cohorte de 2000 malades pour lesquels on dispose à la fois de la mesure de l'élasticité hépatique et de la biopsie du foie. Une première sous-fraction de cette cohorte concernait des malades atteints de l'hépatite C. On pratique de façon simultanée la mesure de la biopsie hépatique et la mesure de l'élasticité du foie, et on compare les données recueillies par ces deux biais. Plusieurs constats ont pu être faits. En premier lieu, le pourcentage d'échec de la méthode reste inférieur à celui de la biopsie du foie. En outre, si on s'intéresse aux résultats proprement dit, on constate de prime abord que les résultats ne sont pas très différents de ceux obtenus avec le Fibrotest. Il est en revanche frappant de constater que les malades atteints de cirrhose se détachent de manière notable. Le Fibroscan permet, avec une très grande sécurité, le diagnostic de cirrhose.

L'élasticité du foie est-elle liée uniquement au degré de fibrose hépatique ? Il est apparu en première approximation que cela était le cas mais, plus le degré de stéatose est important, plus le foie est dur. Or cette dureté n'est pas liée à la stéatose, mais il existe un lien statistique entre stéatose et fibrose. Par ailleurs, une analyse multi-variée montre que seule la fibrose est explicative de la mesure de l'élasticité du foie.

Quelles sont les valeurs observées pour les différents seuils de fibrose ? En ce qui concerne le grade de fibrose F2, les valeurs sont peu ou prou comparables, meilleures pour F3, et encore meilleures pour F4. En outre, des seuils pour les différents grades de fibrose ont été définis : le seuil d'élasticité permettant de faire un diagnostic de cirrhose est situé aux alentours de 14,5 kilopascals. Dans le cadre de cette étude, on a classé les biopsies hépatiques en deux groupes, en fonction de la médiane. Plus on considère les malades qui ont des « grandes » biopsies, meilleure est la corrélation. Plus la biopsie est de grande taille, plus la corrélation est bonne en conséquence.

L'élasticité du foie traduit la fibrose, ce qui signifie que cela ne traduit pas le stade de fibrose, celui-ci faisant intervenir la fibrose elle-même, la quantité de tissus fibreux mais aussi le caractère mutilant de cette fibrose et, enfin, la distorsion de l'architecture hépatique qui en résulte. L'aire de fibrose est ce qui est le mieux corrélé avec la mesure de l'élasticité du foie. Il est frappant de constater une proportionnalité entre l'aire de fibrose et l'élasticité – et la dureté autrement dit. La relation statistique entre aire de fibrose et élasticité est meilleure qu'entre élasticité et score Metavir et qu'entre aire de fibrose et score Metavir. Le stade de fibrose n'est donc pas exactement la fibrose.

Une comparaison du Fibroscan, du Fibrotest et de l'APRI montre en apparence des résultats proches les uns des autres. Pour autant, si nous conduisons une étude de manière plus fine, nous constatons que, dans tous les cas, le Fibroscan se positionne à égalité avec le Fibrotest pour les stades F2, F3 et F4, et nettement mieux pour le diagnostic de cirrhose. Il existe donc des concordances entre ces tests, notamment pour distinguer les stades F0 et F1 des stades F2, F3 et F4. Ceci peut avoir une importance réelle pour la décision de mettre en œuvre un traitement antiviral.

Le Fibroscan ne se limite pas à l'hépatite C. Mais, dans la mesure où il s'agit d'un instrument permettant de mesurer la fibrose hépatique, on ne peut pas s'étonner qu'il y ait une proportionnalité entre les valeurs observées et la sévérité de la cirrhose. L'élasticité du foie est d'ailleurs

extrêmement variable. Il existe donc de nombreuses valeurs intermédiaires, qui signifient la quantité de fibrose présente dans le foie, cette quantité allant conditionner la pression portale, allant prévoir la présence ou non de varices oesophagiennes et, éventuellement, la survenue d'épisodes de décompensation.

Une étude a laissé entrevoir quelle pourrait être le rôle de cette méthode pour le dépistage des maladies du foie. Cette étude a été faite en milieu d'alcoologie. Les malades ont été soumis au Fibroscan, et tous ceux qui présentaient une élasticité supérieure à 13 kilopascals se sont vus proposer une biopsie du foie. 34 malades étaient au-dessus de ce seuil, et 33 d'entre eux qui ont accepté une biopsie du foie avaient effectivement une cirrhose. Il y a très peu de faux positifs avec cette méthode, qui s'adresse directement aux parenchymes hépatiques.

Ainsi, la biopsie hépatique a encore un avenir. Les tests sanguins, quels qu'ils soient et le Fibroscan permettent une bonne prédiction des grades de fibrose. Par ailleurs, le Fibroscan constitue certainement le meilleur outil non-invasif pour le diagnostic de cirrhose. Il constitue un outil potentiel de dépistage de fibrose avancée ou de cirrhose dans les populations à risque. Enfin, le Fibroscan reflète l'aire de fibrose, et pourrait permettre son évaluation dans le temps chez des malades recevant des traitements à visée anti-fibrosante.

## **Débat**

Une participante indique que le taux de non-réalisation du Fibroscan peut parfois être supérieur à ce qui vient d'être présenté. Elle ajoute que le score sanguin permet également d'évaluer l'aire de fibrose, comme le Fibroscan.

Michel BEAUGRAND rappelle que la proportionnalité ne peut suffire à établir une relation. Il faut que les deux paramètres varient dans le temps : le fibromètre doit voir ses valeurs s'infléchir dans le temps, en fonction de la variation de la fibrose hépatique. Il juge ceci plus aléatoire. Tout dépend dans quelle mesure ces paramètres varient de façon parallèle avec la fibrose hépatique.

Une participante estime que cela est également le cas pour le Fibroscan.

Michel BEAUGRAND rappelle que les cirrhoses guéries aboutissent à une réduction de l'élasticité, qui atteint même parfois des valeurs normales chez certains malades. Plus généralement, il rappelle que, dans le cas d'une cirrhose guérie, le trouble de l'architecture demeure, et la fibrose régresse. Il est certain que la fibrose régresse systématiquement, tant chez les bons répondeurs que chez les non-répondeurs.

Une participante souligne qu'il existe de nouveaux outils pour évaluer la fibrose, et les scores obtenus ne permettent pas toujours de « départager » les patients F2 et F3. Il faut peut-être apprendre à raisonner avec les marqueurs du Fibroscan et les marqueurs sanguins, et la progression éventuelle de ces marqueurs dans le temps, et non pas forcément vouloir à tout prix établir une correspondance du score avec un score Metavir. Il faut peut-être apprendre, pour les malades qui ne sont pas situés dans les extrêmes, à raisonner avec le résultat brut du score, quel qu'il soit.

Michel BEAUGRAND souligne que l'utilisation du Fibroscan est largement conditionnée par des réflexes d'ordre psychologique : si les personnes ont envie d'acheter l'appareil, elles l'utiliseront ensuite. Les réactions dans les milieux internationaux montrent que de nombreuses personnes veulent l'acheter. Cet appareil a donc de l'avenir, et va être utilisé du fait de sa simplicité.

Une participante se demande pourquoi le Fibroscan n'est pas utilisé pour les malades de l'hépatite C en Alsace.

Michel BEAUGRAND souligne que cet acte n'est pas remboursé en France, et n'est pas praticable en ville. Le Ministère a par ailleurs demandé une évaluation de cet appareil, cette évaluation sera conduite jusqu'en 2009. Or, lorsque le processus d'évaluation est en cours, il faut attendre la fin de ce processus pour que les hôpitaux décident, ou non, d'acquérir ce matériel.

Un participant souligne que l'obstacle à la mesure non invasive est très hexagonale. Il précise également que, au stade actuel, deux types d'outils sont en cours d'évaluation : les tests biologiques et le Fibroscan. Il est impossible de dire aujourd'hui que l'un va prévaloir sur l'autre. Un point est très important, et doit être mis en lumière : il s'agit de la normalisation des tests. En effet les tests biologiques n'ont de valeur que si tous les laboratoires utilisent les mêmes méthodologies. Cela est vrai pour le Fibrotest, cela l'est également, mais dans une moindre mesure, pour le Fibroscan.

Un participant souligne que le score Metavir permet de traduire la maladie en chiffres et en degrés, mais il ne faut pas se cantonner aux chiffres et aux outils. Ceux-ci doivent permettre ensuite un dialogue entre les malades et les médecins, de telle sorte que les décisions soient décidées de manière conjointe.

Michel BONJOUR précise que les malades doivent être conscients du fait qu'un stade F4 n'est pas synonyme de stade terminal de la maladie.

Michel BEAUGRAND reconnaît que le terme de cirrhose revêt des états de gravité variable.

Une participante souhaite savoir si le Fibroscan a permis à Michel Beaugrand d'attirer davantage de patients vers des traitements.

Michel BEAUGRAND souligne que le Fibroscan est utilisé dans deux types de situation : il est utilisé pour éviter la biopsie hépatique, d'une part ; il est utilisé pour les malades pour lesquels il semble que l'atteinte du foie soit extrêmement minime. Dans ce second cas, le recours au Fibroscan permet de confirmer une impression.

Une participante souhaite revenir sur l'évaluation du Fibrotest et Fibroscan. Les associations sollicitent les pouvoirs publics pour que ces examens soient accessibles à tous, et pour que leur évaluation soit faite rapidement. La DGS a saisi l'ANAES en vue d'une évaluation de ces deux outils, mais elle est reportée en 2006. Elle s'étonne donc que cette évaluation ne puisse voir le jour avant 2009.

Michel BEAUGRAND souligne, en ce qui concerne le Fibroscan, qu'une seule étude est prévue. Elle débutera en 2006, s'achèvera en 2008, le rapport de fin d'études sera produit en 2009. Il juge ce délai prohibitif, d'autant que les résultats de l'évaluation seront alors largement obsolètes.

# Transplantation et donneur vivant

Valérie GATEAU

Les résultats présentés ici sont ceux d'une enquête qui a été conduite pendant une année auprès de donneurs, de receveurs, de soignants et d'experts participant à la transplantation hépatique à partir de donneurs vivants (THDV). Cette enquête était centrée sur les enjeux éthiques des THDV, et souhaitait intégrer les positions des différents acteurs de la THDV à la réflexion éthique. Elle a été menée en collaboration par la Chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales du Collège de France (Pr.Fagot-Largeault), le Service de chirurgie digestive du Groupe hospitalier Cochin – St Vincent de Paul – Laroche Guyon (Pr. Soubrane), et avec le soutien de l'Etablissement français des Greffes.

Deux situations de THDV ont été documentées :

- Les THDV pédiatriques, pour lesquelles les risques de mortalité pour le donneur sont de 0,1 %, avec un risque de morbidité de 10 %. On prélève 40% du foie du donneur que l'on transplante chez un enfant (en général celui du donneur) pré-pubert. Les bénéfices pour le receveur sont meilleurs que dans le cadre d'une greffe à partir du donneur décédé.
- Les THDV entre adultes, pour lesquelles les risques sont plus importants : on prélève 60 % du foie du donneur, que l'on transplante à un receveur adulte (qui est un proche du donneur). Le risque de mortalité est estimé à 0,5 % voire 1 % pour le donneur, et les risques de morbidité sont estimés à 27 %. Pour le receveur, les bénéfices sont de l'ordre de 70 % de survie à cinq ans (ce sont les mêmes que dans le cadre d'une transplantation à partir de donneur décédé).

L'étude réalisée était centrée sur les enjeux éthiques de la transplantation, qui, selon la littérature, étaient les suivants :

- l'autonomie : le donneur est-il libre de donner ou de refuser ? Est-il éclairé au moment de sa décision ?
- la bienfaisance et la non-malfaisance : sommes nous bienfaisants pour le receveur (n'y a-t-il pas de complication « psychologique » après le don) ? Sommes nous non malfaisants pour le donneur (y a-t-il un bénéfice « psychologique » suite au don) ?
- la justice : le don doit-il nécessairement être gratuit ? Dans la littérature, ce dernier point fait l'objet d'une grande polémique.

## Données méthodologiques

L'hypothèse de l'étude était la suivante : la connaissance des suites vécues par les acteurs de la greffe est utile à l'amélioration des dispositifs de prise de décision en matière de THDV, ainsi qu'à la réflexion éthique.

Le postulat méthodologique était le suivant : les acteurs interrogés (donneurs, receveurs, professionnels, experts) sont des acteurs rationnels capables de délibération éthique, et dont les

façons de juger et d'arbitrer entre des valeurs contraires présentent un intérêt pour la réflexion éthique appliquée à la THDV.

La méthode d'enquête était qualitative. Elle consistait en un recueil de témoignage des différents acteurs permettant de documenter les parcours des uns et des autres, puis d'en déduire une stratégie d'acteur<sup>1</sup>. La comparaison de ces différentes stratégies permettait ensuite de distinguer des points d'accord et de désaccords entre les différents acteurs. L'analyse conduite était qualitative, ce qui signifie qu'il est impossible de généraliser les résultats obtenus, lesquels ne valent que pour la population interrogée. Elle permet néanmoins de décrire les différentes facettes du don entre vivants.

67 entretiens ont été réalisés auprès de donneurs (20) et de receveurs (10) (à un an du don), ainsi qu'auprès de soignants (27), et d'experts (10). Les témoignages de ces différents acteurs ont été analysés sans que soit vérifiée la véracité des propos (pas de consultation des dossiers médicaux par exemple), car le but était de documenter ce que les acteurs eux-mêmes pensent de la THDV.

## Résultats

En ce qui concerne la **décision des acteurs** avant le don (Autonomie), les résultats étaient les suivants :

Les donneurs décrivaient une décision réfléchie, même lorsque celle-ci était spontanée. Ils s'estimaient bien informés, et n'abordaient que rarement la question de leur liberté. Lorsqu'ils abordaient cette question, ils indiquaient ne pas avoir été forcés à faire un don d'organes. La question de l'autonomie semblait donc pas se poser pour eux, contrairement à ce qui était documenté dans la littérature.

Les receveurs interrogés décrivaient en revanche une situation de non-choix : ils devaient recourir au don entre vivants.

Les soignants estimaient en majorité que le donneur n'était pas libre de se décider.

En ce qui concerne les **suites médicales** pour les donneurs et les receveurs (Bienfaisance, Non-malfaisance), les résultats étaient les suivants :

Les donneurs adultes décrivaient des complications dans 42,8 % des cas (dont 28 % de grosses complications).

Les donneurs pédiatriques décrivaient des complications dans 10 % des cas (petites complications).

---

<sup>1</sup> Une stratégie d'acteur correspond au fondement inféré des régularités de comportement observées. Ici la stratégie d'acteur exprime la description de ce que chaque acteur fait, *en même temps* qu'il rend normal à ses yeux comme à ceux des autres ce qu'il fait. Cette définition admet les postulats sur lesquels Crozier et Friedberg basent leur définition des stratégies d'acteurs. Ces points sont les suivants : 1) L'acteur n'a que rarement des objectifs clairs et encore moins des projets cohérents. 2) Pourtant son comportement est actif. S'il est toujours contraint et limité, il n'est jamais directement déterminé. 3) C'est un comportement qui a toujours un sens et qui est rationnel par rapport à des opportunités, au contexte, et au comportement des autres acteurs. 4) C'est un comportement qui a toujours deux aspects, un offensif dans la saisie d'opportunités, et un défensif qui consiste dans le maintien d'une marge de liberté. 5) Il n'y a donc pas de comportement irrationnel, et il est possible à l'analyste de découvrir des régularités qui n'ont de sens que par rapport à une stratégie. Une telle stratégie n'est nullement synonyme de volonté, pas plus qu'elle n'est nécessairement consciente. (Crozier M. et Friedberg E., *L'acteur et le système*, Paris, Seuil, 1981, première édition 1997, pages 55 à 57).

Les receveurs adultes décrivaient 14,2 % de grosses complications

Les receveurs pédiatriques, dont les parents ont témoigné (nous n'avons pas interrogé les enfants) se portaient bien dans 50 % des cas. 30 % étaient reprise de la maladie, et l'un d'entre eux est décédé.

En ce qui concerne les **suites familiales et sociales** que vivent les donneurs et les receveurs (Bienfaisance, Non-malfaisance, Justice), les résultats étaient les suivants :

Les donneurs pédiatriques décrivaient deux situations : soit le don leur permettait une « nouvelle vie » (l'enfant et la famille pouvaient reprendre une vie moins médicalisée) ; soit les parents et l'enfant souffraient de nouvelles contraintes liées à la greffe, ce qui engendrait des tensions dans la cellule familiale.

Les donneurs adultes décrivaient eux aussi deux situations. Soit le donneur retournait rapidement à sa vie normale (pas de complications) ; soit il souffrait de complications médicales qui l'empêchaient de retrouver une vie professionnelle. Cette situation était alors source de difficultés professionnelles et financières. Les donneurs qui souffraient de complications médicales ne s'en plaignaient pas, considérant qu'ils connaissaient ces risques. Ils décrivaient en revanche leur surprise en ce qui concernait les suites professionnelles et financières auxquelles ils ne s'attendaient pas.

Les receveurs se distinguaient ainsi : la moitié exprimait spontanément et explicitement une gratitude pour le donneur, l'autre non<sup>2</sup>. Cette différence était liée aux complications vécues par les receveur, ainsi qu'à leur sentiment de liberté vis-à-vis du don : plus les receveurs vivaient des complications et moins ils exprimaient une gratitude, plus ils s'étaient sentis libres de se décider et plus ils exprimaient une gratitude.

En ce qui concerne les stratégies d'acteurs, l'étude a permis de mettre en évidence **la présence d'une stratégie commune, et de cinq stratégies spécifiques.**

La stratégie spécifique des soignants adultes était la suivante : Ils rendaient le prélèvement sur donneur vivant « normal » au sens de protocolisé. Cette stratégie leur permettait d'une part de diminuer les risques qu'ils percevaient pour le donneur par la standardisation progressive des techniques et des situations types dans lesquelles on pouvait proposer le don entre vivants. D'autre part elle leur permettait de passer d'une responsabilité individuelle à une responsabilité collective : la décision n'était plus prise dans le colloque singulier d'un médecin et de son patient (qui n'était ici pas *encore* un patient), mais au sein d'une réunion médicale.

La stratégie spécifique des soignants pédiatres était la suivante : Ils rendaient le prélèvement sur donneur vivant « normal », au sens de « moins traumatisant possible » pour l'enfant et sa famille. Connaissant les difficultés familiales et médicales que pouvait induire la THDV, ils structuraient leurs efforts autour d'alternatives techniques pour diminuer le recours au donneur vivant. Cependant leur stratégie consistait avant tout à soigner l'enfant dont ils avaient la charge. Quand le besoin se faisait sentir, ils avaient recours au don entre vivant comme à un autre traitement : le recours au donneur vivant était « normal » pour les pédiatres quand il « sauvait l'enfant ».

---

<sup>2</sup> Ce qui n'engage en rien le sentiment de reconnaissance ou de gratitude ressenti par le receveur : il s'agit simplement de l'expression de ce sentiment.

La stratégie spécifique des donneurs adultes pouvait se décrire comme suit : Les donneurs adultes décidaient librement (d'après une balance risque – bénéfice médicale et personnelle) de donner un organe à leur proche. Ils étaient prêts à assumer les risques de l'intervention dans l'attente d'un bénéfice médical pour leur proche. Ils le faisaient aussi à la condition (implicite) que le don n'ait pas pour eux-mêmes de conséquences autres que médicales. Le don était donc « normal » pour les donneurs adultes quand en plus d'améliorer la santé de leur proche, l'atteinte qu'ils subissaient eux-mêmes ne dépassait pas celle dont on les avait prévenus.

La stratégie spécifique des donneurs parentaux pouvait être décrite comme suit : Ils décidaient en connaissance de cause (d'après une balance risques – bénéfices médicale et personnelle) de donner un organe à leur enfant. Ils étaient prêts à assumer les risques de l'intervention dans l'attente d'un bénéfice pour leur enfant - entendu au double sens de « vie sauve » pour l'enfant et « qualité de vie améliorée » pour l'ensemble de la famille (attente implicite). Pour les donneurs pédiatriques, le don était donc « normal » quand il sauvait l'enfant et améliorait sa qualité de vie, ce qui avait pour conséquence une amélioration de la situation familiale.

La stratégie spécifique des receveurs pouvait se décrire comme suit: Elle s'organisait autour de la maladie. Les receveurs étaient conscients des risques potentiels pour le donneur, mais ils étaient surtout dans une situation de choix limité pour eux-mêmes dont la vie était menacée. De ce fait le recours au don vivant était normal s'il leur « sauvait la vie », ce qui rendait la décision *nécessaire*, et permettait de diminuer leur responsabilité en cas de complications pour le donneur.

Enfin, nous avons pu montrer l'existence d'une **stratégie commune** à tous les acteurs. Cette stratégie était la suivante : Pour l'ensemble des acteurs, recourir au donneur vivant était *normal* en raison de la situation médicale du receveur - « besoin » - et la situation globale de la transplantation - « pénurie ». Il était donc normal de recourir au don entre vivants même au prix d'un risque vital (reconnu comme tel) pour le donneur.

En plus de cette stratégie commune, **l'analyse a mis en évidence des points de désaccord possibles.** Ces points de désaccords concernaient les modalités et le contenu de l'information communiquée aux donneurs et receveurs.

Sur ce point, l'enquête a montré :

Que le premier point de quiproquo concernait l'information donnée aux donneurs potentiels et retenue par eux : l'information décrite ne comprenait que des évaluations médicales, et aucune information sur les potentielles suites familiales, professionnelles ou financières que les donneurs vivaient pourtant après le don.

Que le second point de quiproquo possible concernait les conceptions du don et de la gratuité, où des différences apparaissaient entre donneurs, professionnels et experts.

Les professionnels craignaient pour la liberté du donneur et ses capacités de compréhension réelle au moment de prendre sa décision. De ce fait, l'argent était considéré comme une incitation au don, et donc comme un risque de pression supplémentaire pour le donneur. Pour les soignants, toute tractation financière entre donneur et receveur, ou même entre le système de santé et le donneur (par une assurance par exemple) présentait un risque de pression. Selon les professionnels donc, indemnisation et rémunération avaient les mêmes conséquences, et elles annulaient l'acte de don.

Selon les experts - que nous avons interrogés sur ce point afin d'enrichir les données - indemnisation et rémunération avaient aussi les mêmes conséquences pratiques : l'une et l'autre modifiaient le don en lui enlevant l'aspect fondamental de la gratuité. Pour les experts, la différence se jouait dans la conception *des conséquences d'une pratique financière* de cet ordre. En effet, les experts se prononçaient de manière beaucoup plus mesurée, et ils affirmaient en particulier que

l'introduction d'argent dans la THDV (pour le donneur) changerait la conception du don. Ce changement évoqué n'était pour eux ni mieux ni pire : le don entre vivant serait d'un autre ordre, sans que l'on puisse dire si cela limiterait la liberté du donneur ou au contraire l'augmenterait.

Les donneurs en revanche, présentaient la spécificité de passer d'un statut de *non malade* à un statut de *malade* pour lequel rien n'était prévu sur le plan « sociétal » : pas d'assurances spécifique, pas de statut protecteur, pas de prise en charge spécifique prévue, difficultés de remboursements... En cas de complication, leur spécificité était donc de devenir un *malade non reconnu*. C'est sans doute ce qui explique qu'on trouvait, dans le discours des donneurs, une différence entre la conception de l'indemnisation du donneur et celle de sa rémunération. Pour les donneurs interrogés, la rémunération était critiquable en ce qu'elle annulait effectivement l'acte de don. Mais certains donneurs tout à fait opposés à la rémunération estimaient qu'une « aide financière » pourrait pour le moins être utile aux donneurs après le don, particulièrement en cas de complication. Pour ces donneurs, l'indemnisation n'annulait pas l'acte de don : elle le rendait possible dans de bonnes conditions.

## **Conclusion**

Pour conclure, il importe de rappeler les limites de l'enquête :

D'une part elle ne s'appuie que sur 67 entretiens et devrait être complétée d'autres enquêtes afin de pouvoir généraliser les résultats. D'autre part aucun donneur ou receveur ayant refusé le don entre vivant n'a été interrogé : une partie du monde de la THDV nous a donc échappée.

Cependant cette étude permet de repenser les concepts de bienfaisance, de non-malfaisance de liberté et de justice à partir des témoignages des acteurs. D'un point de vue philosophique enfin, un tel sujet interroge plusieurs notions essentielles : le corps, le don, la liberté.

## **Débat**

Un participant constate que la question de l'indemnisation est mise en débat à un moment où il semble être plus légitime d'ouvrir la notion de droit. Il se demande si la législation ne devrait pas prendre en charge les possibles conséquences du don, non pas dans une logique d'indemnisation, mais dans une logique du droit. Valérie GATEAU considère qu'il s'agit effectivement d'une question de droit : la question de l'indemnisation des donneurs doit être mise en débat. Le don entre vivant, acte généreux, devrait pouvoir être valorisé. En fait, cette question est taboue car dépendant de conceptions très opposées philosophiquement parlant. Les Anglo-saxons sont favorables à l'indemnisation du don, voire à sa rémunération. Les philosophes et les juristes européens y sont opposés, estimant que même une assurance médicale spécifique est une forme de rémunération, donc condamnable moralement.

Une participante se dit interpellée par l'état psychologique du donneur et surtout du receveur après la transplantation, dans la mesure où les deux parties se connaissent. La notion de « dette » doit être mise en lumière dans ce cadre. Valérie GATEAU souligne que les receveurs interrogés ne semblent pas éprouver un sentiment de dette. Il est possible que, dans certains cas, le donneur vienne régler une dette, et que le receveur ne s'endette pas. Cette possibilité ne peut être confirmée par l'étude qui a été présentée, les données recueillies sont insuffisamment nombreuses.

Un participant souhaite savoir si les conclusions des études conduites en matière de greffe de rein dans une logique intrafamiliale sont transposables à la greffe du foie. Il estime que la question des donneurs potentiels multiples, dans une même famille, doit être débattue : en effet, des pressions de groupe peuvent survenir sur des donneurs potentiels insuffisamment motivés. Valérie GATEAU estime que le don intrafamilial de rein présente en effet des caractéristiques proches du don intrafamilial de foie ; cela dit que le risque pour le donneur, est bien différent dans ces deux situations. En ce qui concerne la question du « donneur désigné », les situations observées sont différentes selon les hôpitaux. Dans certains cas, l'équipe ne teste que ceux qui le demandent ; dans d'autres, elle propose de tester tout le monde. Cette autre situation crée parfois davantage de tensions et parfois crée un sentiment de fierté chez le donneur « choisi ».

Un participant considère que la société doit avant toute chose construire un système permettant de prendre en charge les risques supplémentaires générés par le don entre vivants. Il se demande également si la société ne doit pas se donner les moyens d'assurer une telle prise en charge. Il s'interroge sur l'existence d'études sociétales appréhendant la position de publics non-impliqués par rapport au don d'organes, ou la position de publics impliqués mais qui ne sont pas confrontés à cette problématique.

Valérie GATEAU considère qu'une solution doit pouvoir en effet être trouvée, mais que chacune des solutions proposées est soumise à discussion. Certains proposent par exemple que le donneur s'assure lui-même avant le don. Mais il semble difficile d'exiger d'une même personne qu'elle prenne des risques d'une part, et qu'elle s'assure à ce titre, d'autre part. D'autres imaginent une solution d'ordre public dans le cadre de laquelle l'Etat assumerait une part du risque du donneur : l'Etat prendrait alors en charge en cas de complications, l'indemnisation du donneur. Mais dans ce cas, la mise en œuvre pratique pose problème : comment évaluer le préjudice ? Y a-t-il un forfait pour chaque organe ? Dans ce cas cela ressemble à de la rémunération. Une évaluation de chaque cas ? Dans ce cas, les hôpitaux risquent de privilégier le don entre vivant dans les familles pauvres (moins chères à indemniser).

Un participant juge qu'il s'agit d'un faux débat : dans le cadre du don, en France, une personne étrangère au cercle autorisé n'est pas incitée à donner. Valérie GATEAU en convient, tout en rappelant que ce sujet est discuté maintenant à un niveau européen. Elle souhaite également que le débat se clarifie, et que la rémunération soit clairement distinguée de l'indemnisation. Elle rappelle que, dans les situations de dons instruites dans l'étude présentée, les donneurs refusent totalement de recevoir de l'argent, mais considèrent qu'ils devraient être indemnisés en cas de complication professionnelle, sociale ou financière. Elle ajoute enfin ne pas disposer de données quant à la perception du don par le grand public.

Un participant considère que le problème se posant à la société n'est pas celui de l'indemnisation et de la rémunération, mais bien un problème coût/profit. Il semble essentiel que la greffe ne « coûte » pas au donneur : dans ce cas, la solidarité nationale doit prendre en charge les éventuels coûts financiers, dans une logique de compensation. Valérie GATEAU souligne que, tant que la personne est hospitalisée, et avant le don, elle est indemnisée. Malheureusement, une fois que le don est effectué, elle sort de tout dispositif de prise en charge.

# La prise en charge des co-infectés : quelles avancées pratiques ?

**Professeur Stanislas POL**

Hôpital Necker, Paris

Les co-infections sont fréquentes et potentiellement graves. Il est aujourd'hui possible d'apporter un bénéfice par la prise en charge thérapeutique, principalement génératrice d'un contrôle de la multiplication virale, voire d'une éradication virale pour le virus C. Les mesures d'accompagnement que sont l'amélioration du statut immunologique pour le co-infecté et le contrôle des facteurs de co-morbidité sont essentielles dans la prise en charge. La prise en charge doit s'occuper de l'ensemble de ces aspects, d'un point de vue hépatologique, infectiologique, physiologique, comportemental et psychologique. Tous ces éléments vont apporter un bénéfice.

Les avancés concernent quatre cadres principaux :

- le diagnostic ;
- l'évaluation de l'impact ;
- l'information du patient ;
- les progrès thérapeutiques.

En ce qui concerne la fréquence, il est à noter qu'un quart des sujets infectés par le VIH en Europe de l'Ouest et du Sud sont infectés par le virus de l'hépatite C. Le taux de co-infection est largement dépendant du facteur de contamination. En outre, la prise en charge thérapeutique demeure minoritaire dans les pays ayant une sécurité sociale. En France et en Espagne, moins d'un quart des co-infectés bénéficient d'une prise en charge thérapeutique. Il y a là un véritable problème d'informations et d'accès aux soins, sur lequel il faut réfléchir.

Une étude a mis en évidence les limitations de l'accès au traitement des sujets co-infectés. Ces limitations sont liées à l'ensemble des intervenants (patients et médecins). Il est nécessaire de modifier l'état d'esprit de l'ensemble des intervenants, par le dialogue, ceci pour améliorer le diagnostic, le dépistage et la prise en charge thérapeutique.

En ce qui concerne l'évaluation de l'impact hépatique, il s'avère nécessaire d'évaluer de la façon la plus loyale l'impact de l'infection et de la co-infection au niveau hépatique et extra-hépatique puis, ensuite, de discuter des stratégies thérapeutiques, prenant en compte l'ensemble des problèmes imbriqués.

En ce qui concerne l'information sur la prise en charge des hépatopathies sévères, il faut rappeler tout d'abord que la sévérité hépatique dans le cadre de la co-infection est plus forte que dans le cadre de la mono-infection. Ceci est lié à la situation immunitaire, au traitement anti-rétroviral, à la co-morbidité hépatique liée à la surconsommation d'alcool, de drogues ou de médicaments parfois hépatotoxiques. Globalement, tous les travaux montrent que le risque de cirrhose sévère est multiplié par six lorsqu'il y a une infection VIH associée. Cela a un impact en termes de morbidité et de mortalité. Il faut ainsi, plus généralement, s'occuper à la fois du VIH et de la maladie hépatique.

Ces dernières années, la mortalité globale des patients infectés par le VIH s'est effondrée. Les patients co-infectés sont marqués par une hausse constante, dans le même temps, par un décuplement de la mortalité lié à un cancer du foie, on réduit la mortalité liée au VIH, et, par cette réduction, on autorise la mortalité et la morbidité associées aux hépatopathies de s'exprimer et de

rendre compte de ces résultats. Cela est lié au fait que, pour de nombreux patients, on a négligé la prise en charge hépatologique, ce qui peut être logique.

Il faut insister sur le dépistage régulier du carcinome hépatocellulaire, et le détruire : la prise en charge thérapeutique doit être anticipée. En ce qui concerne le suivi des patients cirrhotiques, il faut apporter de l'information aux médecins, qui ne sont pas toujours suffisamment informés. Les patients doivent notamment leur apporter de l'information sur la nécessité d'identifier les cirrhoses compensées, de telle sorte que les traitements apportés soient efficaces.

S'agissant des progrès thérapeutiques, plusieurs éléments doivent être signalés. En ce qui concerne la co-infection VIH-VHC, il est à noter qu'il faut faire l'épargne d'un certain nombre de traitements anti-rétroviraux lorsque l'on décide de traiter une hépatite C. En effet, un certain nombre de traitements doivent impérativement être évités et, par ce biais, on évite un certain nombre de complications survenant au cours du traitement antiviral. On évite par exemple les acidoses lactiques, les décompensations hépatiques associées indiscutablement à la stavuline ; on évite également l'AZT pour les problèmes hématologiques associés au traitement. En évitant ces traitements, il est alors possible de mener avec une certaine sérénité le traitement combinant Ribavirine et Interféron pégylé.

Il faut accompagner ces traitements antiviraux par une prise en charge de l'alcool. L'alcoolisation chronique est un bon immunosuppresseur, et on sait qu'elle augmente la charge virale VHC ; l'efficacité du traitement est dépendante du niveau de multiplication virale. La poursuite d'une alcoolisation chronique diminue évidemment les chances de succès.

Un traitement engendre une moindre efficacité de la bithérapie Interféron pégylé/Ribavirine que dans le cadre d'une mono-infection. En fonction des différents protocoles utilisés, l'éradication virale approche les 30 %, voire les 40 % de réussite. Evidemment, pour les patients ayant une réponse virologique, on constate une amélioration significative de l'état de leur foie, le risque d'aggravation demeure faible. De surcroît, un bénéfice est constaté également chez les patients dont le traitement n'a pas permis une éradication virale. Les améliorations se constatent dans 40 % des cas, la stabilisation dans 30 % des cas. Près de trois quarts des sujets vont donc connaître au moins une stabilisation de leur maladie hépatique. Le bénéfice est donc au rendez-vous, même si ce bénéfice n'est pas toujours une guérison.

Indiscutablement, on peut atteindre de meilleurs résultats en utilisant les doses adéquates. En augmentant les doses d'Interféron et, surtout, de Ribavirine, il est possible d'améliorer la réponse thérapeutique dans le cadre de la co-infection. Il est nécessaire de développer des stratégies thérapeutiques dans ce sens. Il est possible de « faire mieux », notamment en ne prolongeant pas les traitements qui ne sont pas efficaces.

Les cinétiques virales précoces présentent un avantage réel : si un patient a un virus indétectable après un mois de traitement, les chances d'éradication virale complète s'élèvent alors à 80 %. A l'inverse, à trois mois, si le virus reste détectable, il est quasiment impossible d'être efficace. Cela signifie que par l'évaluation des cinétiques virales précoces, on peut renforcer la combativité thérapeutiques des patients après un mois. On peut s'interroger sur la pertinence de l'arrêt thérapeutique lorsque le traitement n'est pas efficace. Il est à noter que 30 % des patients présentant une efficacité précoce ne bénéficieront pas obligatoirement d'une guérison.

Le contrôle des effets secondaires représente un autre accompagnement. En ce qui concerne les effets hématologiques plus précisément, il est possible d'utiliser l'EPO : chez les patients le recevant, la réduction de l'hémoglobine est moins importante que chez les autres. La réduction de l'hémoglobine est donc moins importante dans le groupe traité que dans le groupe non traité. Dans la mesure où l'efficacité est dépendante des doses de Ribavirine reçues, les chances de succès s'en trouvent améliorées. La correction de l'anémie, ou du moins la diminution de l'importance de

l'anémie, améliore de manière significative l'ensemble des éléments physiques et psychiques des patients justifiant d'un traitement à l'EPO. En normalisant cet effet secondaire, on améliore la qualité de vie des patients traités, et on espère normaliser l'efficacité thérapeutique.

L'optimisation du traitement passe aussi par un bon timing dans le traitement : il vaut mieux se positionner en amont des stades hépatiques sévères, donc au niveau des hépatites chroniques ou, le cas échéant, des hépatites aiguës. Ceci a pour but d'éviter d'arriver à la transplantation hépatique. Ces transplantations peuvent prendre place dans le cadre de la co-infection, et aboutissent à une amélioration de la prise en charge. Malgré tout, chez les co-infectés, on constate une réduction de l'espérance de vie par rapport aux mono-infectés.

Quelques insuffisances peuvent être retenues dans la prise en charge des co-infectés.

- Elles sont dues à l'éparpillement des expertises autour de l'alcoologie, de la toxicomanie, des infections VIH et des infections hépatiques.
- L'évaluation de l'impact fait partie des insuffisances. Cette évaluation présente un intérêt partiel, dans la mesure où l'on classe très bien les patients à ne pas traiter, les patients devant absolument être traités, mais on ne fait pas de même pour les autres patients. Autant chez les mono-infectés il est possible de « jouer la montre », autant il faut proposer des traitements optimisés pour les co-infectés.
- Les patients arrivent trop tardivement dans les services spécialisés. L'ensemble de la communauté médicale doit être informé sur le fait qu'il est possible d'améliorer la prise en charge de ces patients co-infectés par la prise en charge thérapeutique causale, mais aussi en évitant la survenue de complications.
- Les co-infectés doivent pouvoir accéder aux progrès thérapeutiques qui, très largement, sont destinés aux mono-infectés. Il faut militer pour l'accès aux molécules des malades souffrants d'une co-infection.

## **Débat**

Une participante s'interroge sur la fréquence des échographies chez les co-infectés, sujet pour lequel il n'existe pas de consensus actuellement au niveau européen et au niveau français.

Stanislas POL considère qu'il est impossible de donner actuellement des fréquences bien mesurées. En Europe, on considère que cette échographie doit survenir tous les six mois. Le principal problème n'est pas celui de la fréquence : il faut, avant toute chose, ne pas oublier de passer l'échographie. Le patient doit avoir compris qu'il doit passer une échographie régulière et, surtout, de bonne qualité.

Michel BONJOUR indique que les échographistes ne manient pas toujours parfaitement les échographies de type Doppler et s'interroge sur la valeur de l'IRM.

Stanislas POL juge que ce dernier présente de toute évidence une efficacité supérieure, mais son organisation est plus lourde, cet examen est en outre plus contraignant et plus coûteux. Il ne peut donc pas être recommandé comme un examen de dépistage, mais comme un examen secondaire à une échographie. Pour sa part, le Doppler doit mesurer les flux sanguins. Sans grand événement, il ne constitue pas un élément principal.

Une participante s'interroge sur le dosage des anti-rétroviraux chez les personnes co-infectées.

Stanislas POL considère qu'il faut indiscutablement faire ces dosages, mais il est impossible de le faire partout. Cela dit, ce dosage n'apportera pas nécessairement une réponse à la question de la modulation des posologies.

Un participant souhaite savoir si des études ont été consacrées aux délais de survenue de la première décompensation selon les types de comportement ou de suivi.

Stanislas POL répond qu'il existe en effet des études, montrant une réduction de l'espérance de vie des cirrhotiques infectés par le VIH par comparaison avec des sujets non-infectés. Ces études sont rétrospectives, et ne prennent pas en compte un certain nombre de progrès accomplis. Or ces progrès sont rapides : l'exemple du VIH le montre parfaitement. De la même manière, il existe de véritables progrès sur la prise en charge du VHC, et les études faites actuellement ne les prennent pas en compte. Quoi qu'il en soit, à moyen terme, on pourra démontrer de manière indiscutable qu'il y a un bénéfice associé au traitement, surtout chez les cirrhotiques. L'espérance de vie « autorisée » par la situation de VIH se normalisera également. Actuellement, cela dit, ces éléments d'information sont indisponibles, dans la mesure où la question des co-infectés n'est prise en compte que depuis relativement peu de temps.

Pascal MELIN s'interroge sur l'influence du tabac, et se demande s'il faut interdire de fumer aux patients à qui on a déjà posé plusieurs interdictions.

Stanislas POL souligne qu'il est difficile d'évoquer cette question avec les co-infectés, tout particulièrement chez les patients présentant une fibrose modérée. Pour autant, dans certains cas, il y a nécessité à réduire la consommation de tabac, mais cette réduction doit évidemment passer après l'arrêt de l'alcool et des drogues.

Un participant souhaite savoir si on a réfléchi à la manière dont il faut répondre aux oublis des patients ou des médecins à la nécessité de passer régulièrement des échographies. Il suggère que l'échographiste devienne acteur du processus et puisse relancer le patient lorsque celui-ci oublie de passer une échographie.

Stanislas POL considère que, sur un plan déontologique, les échographistes ne peuvent pas convoquer un patient sans ordonnance. Pour autant, il va de soi que les cirrhotiques doivent être informés de l'importance de la conduite des échographies lorsque les médecins les voient tous les quatre mois en consultation.

Michel BONJOUR souligne qu'il existe des carnets de suivi, à la disposition des patients : ceux-ci peuvent les utiliser pour noter qu'ils doivent passer une échographie à intervalles réguliers.

Stanislas POL souhaite revenir sur le protocole des co-infectés non-répondeurs. Il faut rappeler que la situation a changé en termes d'accompagnement des traitements, d'efficacité des traitements. Il existe certes de réelles difficultés pour retraiter les patients co-infectés mais, avec les doses plus importantes autorisées dans les méthodes d'accompagnement, les chances de succès sont accrues.

# Education et traitement d'entretien

**Docteur Pascal MELIN**

Hôpital de Saint-Dizier

La problématique des traitements d'entretien concerne les non-répondeurs. Un non-répondeur peut être un rechuteur (il souffre d'un virus indétectable pendant le temps du traitement, et qui réapparaît après le traitement), un échappeur (sa charge virale redevient positive pendant le traitement), ou un patient dont la charge virale ne se serait pas effondrée pendant le traitement, tout en ayant baissé cela dit.

Face à un tel patient, deux questions doivent se poser.

- le patient a-t-il reçu les bonnes doses ?
- peut-on attendre et ne rien faire ? Quel est son niveau de fibrose ?

Chez le non-répondeur, il faut réévaluer la fibrose six mois après l'arrêt du traitement, par le biais d'une PBH, du Fibrotest ou du Fibroscan. Quel que soit le statut du patient, il faut réévaluer la fibrose. Si les patients sont en niveau F0 ou F1, la surveillance annuelle est raisonnable. Pour le niveau F2, il faut faire un examen au cas par cas. Pour les niveaux F3 ou F4, il faut se demander s'il faut reprendre un traitement à visée éradicative ou un traitement à visée suppressive. Ce sont pour ces patients que la montre joue. Dans de telles situations, il faut en outre revisiter le traitement avec le patient. Il faut donc conduire une consultation d'éducation, analyser les facteurs de non-réponse, et faire le point dans ce cadre sur ce qui n'a pas été optimal. Les facteurs de non-réponse sont :

- Le génotype 1 ;
- La charge virale élevée ;
- La diversité des quasi-espèces ;
- L'âge ;
- Le sexe, les hommes étant plus exposés ;
- Le stade avancé de fibrose ;
- L'obésité ou la surcharge de poids ;
- La surcharge en fer ;
- La consommation d'alcool ;
- Eventuellement, la consommation de tabac, de cannabis, de drogues hépatotoxiques.

Certains facteurs de non-réponse sont liés à la compliance et à l'optimisation des doses, ces deux notions ne devant pas être confondues. La compliance comprend notamment la capacité à gérer des effets secondaires : il existe dans ce cadre des programmes d'éducation visant justement ce but, ce qui permet de maintenir le traitement le plus longtemps possible. Il existe en outre des facteurs liés à l'entourage : il faut donc apprendre à gérer les contraintes liées à l'entourage professionnel, social et familial. Il est possible d'influer sur ces facteurs liés à l'entourage lorsque l'on a l'enseignement de précédentes situations d'échec. Le monde associatif doit aider les patients à dire leur maladie, et à la faire accepter par leur entourage.

Plusieurs questions doivent être posées.

- Faut-il reprendre un traitement dans un but de guérison ?
- Faut-il un traitement d'entretien ?

Il convient de rappeler que l'on peut guérir de cette maladie, mais on peut également ne pas en guérir. Il est très difficile de faire comprendre aux patients que le même traitement peut à la fois servir à guérir et, à un autre moment, peut servir à ne pas aggraver la maladie.

Il est possible de proposer les traitements d'entretien aux patients présentant une réponse partielle, une fibrose significative et des traitements non-optimisés. Dans la mesure où il est impossible d'agir sur l'âge, le sexe et la fibrose, il faut peut-être mettre en place des régimes préparatoires pour agir sur le poids, et mettre en place une gestion plus serrée des produits toxiques. De surcroît, il faut répertorier les effets secondaires ayant amené une perte de chance et les anticiper avec le patient : il peut s'agir de l'administration d'un anti-dépresseur prophylactique ou d'un complément nutritionnel ; il peut s'agir également de massages de kinésithérapie visant à maintenir la masse musculaire, ou, enfin, de l'administration de somnifères : cette dernière peut grandement éviter la survenue d'une dépression, les problèmes de sommeil ne doivent pas être traités à la légère.

Il faut continuer à améliorer la question de l'optimisation des doses, dans le cadre d'un programme d'éducation. Ce programme, à domicile, peut être conduit par les infirmières. Il faut réfléchir également au moment où le traitement va être lancé, dans la mesure où il est plus facile de mener un traitement à certaines saisons qu'à d'autres. Il faut déterminer également le moment où les injections doivent être réalisées, dans la semaine d'une part, et dans la journée, d'autre part. Ces choix doivent être faits en relation avec le patient.

Il faut renforcer le traitement par plusieurs biais. Tout d'abord, l'Amantadine ne présente aucun intérêt chez les génotypes I, mais ce produit présente de grands avantages chez les patients ayant fait une rechute. Il faut vérifier l'adaptation de la Ribavirine au poids, et revoir la posologie si le patient perd du poids. Des essais sont actuellement conduits en vue d'une augmentation de la posologie de l'Interféron. Il est possible de faire des saignées thérapeutiques en cas d'hémochromatose. Il s'avère nécessaire également de maintenir les doses pleines les trois premiers mois, ceci afin de bloquer la charge virale. Ces trois premiers mois doivent être optimaux, il ne faut pas réduire les doses pendant ce laps de temps. Il ne faut pas hésiter à forcer la main des spécialistes pour l'utilisation de facteurs de croissance et d'EPO. Il est à noter que l'anémie liée à la Ribavirine survient à la fin du premier mois de traitement, et il faut attendre trois semaines, voire un mois, avant que l'EPO ne commence à être efficace. Une certaine anticipation doit donc être de mise lorsque l'anémie commence à survenir. Certaines équipes déclenchent très vite l'administration de l'EPO, d'autres considèrent qu'il vaut mieux attendre. En fait, dans le cadre d'un retraitement, il faut regarder à quel moment le patient a développé une anémie lors de la séquence thérapeutique, et négocier la mise en route de la Ribavirine au bon moment. Il faut donc se demander si une reprise de traitement doit aller de pair avec la prescription d'EPO : cette question fait l'objet d'un important débat actuellement, d'autant que l'EPO n'a pas encore d'AMM pour le traitement de l'hépatite C aujourd'hui, les études ne font que commencer : légalement, il sera donc impossible d'utiliser l'EPO avant trois ans dans le cas de l'hépatite C. Un patient sur trois déclaré non-répondeur peut guérir si sa prise en charge est optimisée.

Les traitements d'entretien, en ce qui concerne les F3 et les F4, passent par une prescription de l'Interféron. Celui-ci a alors une visée antivirale, mais permet également de limiter la progression de la fibrose. L'administration de l'Interféron se fait alors dans une logique monothérapeutique. Des protocoles de mise en place de la Ribavirine en monothérapie existent également. En parallèle, il existe des projets de bithérapie. La question de la durée doit se poser, dans la mesure où le but est bien d'essayer de gagner du temps. Les publications et les informations sur la tolérance des malades sont peu nombreuses ; on considère néanmoins qu'il est difficile de proposer à nouveau un traitement « pour rien » à un patient ayant mal supporté un premier traitement de six mois.

D'autres traitements sont possibles, il existe donc des stratégies de traitement d'entretien : les patients doivent être étroitement associés à ce processus de choix du traitement d'entretien. De surcroît, les traitements peuvent s'appuyer sur le Toco, le Torental, ou encore le Légalon. S'il

existe peu de preuves de l'efficacité de tels traitements, ils doivent néanmoins être proposés aux patients, car ils représentent de très bons supports à l'accompagnement. Il est également possible de mettre en place un suivi sans traitement pour les patients F0, F1 ou F2. Il faut alors contrôler les transaminases tous les six mois, faire un Fibrotest ou un Fibroscan une fois par an, et tenir une consultation spécialisée annuelle. En revanche, il ne sert à rien de faire une étude des charges virales à répétition ; une biopsie hépatique peut cela dit se tenir tous les quatre ans. Ainsi, il existe des stratégies à mettre en place pour la surveillance de ces patients.

Le patient mal traité ou non-répondeur doit trouver auprès de son médecin traitant ou de son soignant :

- Un prêtre pour avouer ses problèmes de compliance ;
- Un scout pour gérer les effets secondaires ;
- Un avocat pour défendre sa cause auprès du spécialiste ;
- Une assistance sociale pour adapter son environnement ;
- Un inspecteur de police pour trouver les points à améliorer.

Il ne faut pas oublier également qu'il y a des soignants non répondeurs aux patients : certains médecins vivent en effet l'échec du malade comme un échec personnel, et éprouvent naturellement des difficultés à dire aux malades qu'ils n'ont rien de plus à leur proposer. Or il est donc nécessaire de se rencontrer, d'échanger, de faire le point sur les avancées thérapeutiques, que des recherches prennent place : il faut donc laisser du temps à la parole.

S'agissant des concepts d'éducation, il est possible de relire la pyramide de Maslow à l'aune de l'hépatite. Tout malade souffrant d'une maladie chronique se doit de faire le même parcours dans le cadre de cette pyramide : cela dit, il convient de mettre en place des stratégies de réseau adaptées à chaque patient.

Il existe des facteurs de non-adhésion au traitement liés à la maladie. Tout d'abord, face à l'absence de signes, il faut mettre en place une pédagogie permettant la prise de conscience et de la recherche de signes. En cas de maladie chronique, il faut mettre en place une gestion de long terme. Face aux complications invalidantes à long terme, il faut mettre en place une stratégie de prévention tertiaire. Enfin, il peut y avoir discordance entre les plaintes du malade et les signes objectifs de la maladie. Face à cela, il faut apprécier l'utilité et les limites d'utiliser ce qui est subjectif. Il peut y avoir des facteurs de non-adhésion au traitement liés au malade, mais ces facteurs de non-adhésion peuvent concerner également le médecin. Les médecins doivent accepter de prendre en charge des maladies chroniques et des malades qui risquent de ne pas guérir. Les médecins éprouvent également parfois des difficultés à écouter le malade : les malades doivent apprendre à dire ce qu'ils veulent dire, et à poser toutes les questions qu'ils veulent poser. Les médecins hépatologues, en outre, ont parfois des difficultés à annoncer une rechute.

Pour modifier une telle situation, des processus de changement sont nécessaires.

- La prise de conscience, passant par de l'information et de l'acceptation.
- Il faut être en mesure de gérer les épisodes dramatiques ayant généré la maladie.
- Il faut agir sur la « libération sociale », dans la mesure où l'hépatite peut remettre en cause son statut social.

- Il faut travailler sur l'environnement du malade, sur son entourage.
- Il faut agir sur les processus comportementaux. Les malades doivent s'auto-libérer, être en mesure de gérer leur fatigue, contrôler les stimulus (et savoir les analyser), gérer le renforcement, et, enfin, accepter de se faire aider.

Ces changements prennent corps au travers de plusieurs étapes.

- Une phase de contemplation.
- Une phase d'action, donc de traitement.
- A l'issue du traitement, une rechute peut survenir. On peut alors retomber dans une nouvelle phase de pré-contemplation, de contemplation ou de maintien. L'annonce d'un traitement inefficace peut engendrer un retour en arrière, car il faut alors gérer un échec.

Ainsi, il faut se demander quels messages, quelles stratégies doivent être mises en place à chacune des étapes. Il ne faut pas oublier que la puissance des traitements conduit à négliger l'observance. Cette observance est aussi l'acceptation de la non-guérison, elle nécessite un travail intellectuel particulièrement fort. La compliance nécessite également du temps et de la proximité : il faut multiplier les lieux de prise en charge. En outre, il va de soi qu'il ne faut pas faire preuve d'acharnement, il faut au contraire économiser l'énergie des patients. Il faut savoir retravailler avec eux la réponse de la charge virale. Il faut rassurer le malade, en le rendant acteur dans la représentation de sa maladie. Le malade n'est pas passif, en conséquence, la compliance de celui-ci doit être évaluée. Il faut aussi réaliser des enquêtes en-dehors des systèmes de soins. Enfin, il faut valoriser les compétences des malades.

Il est difficile de passer de l'espoir de la guérison à la gestion d'un traitement d'entretien. Les traitements et les greffes doivent être annoncés dès le début de la prise en charge. Cela doit être fait dès que l'on annonce au patient qu'il souffre d'une cirrhose. Celui-ci doit également s'informer, auprès de sa famille, si certains des membres de celles-ci accepteraient une greffe.

## **Débat**

Un participant demande de plus amples précisions sur la Ribavirine, et sur la toxicité générée par un traitement d'entretien de long terme s'appuyant sur ce médicament.

Pascal MELIN convient que cette toxicité existe, et il est impossible de dire quel est son niveau en cas de traitement de long terme.

Un participant se demande s'il est possible de guérir après plusieurs transplantations.

Pascal MELIN indique qu'il existe des protocoles pour retraiter les patients ayant été greffés, et la question du nombre de greffes ne joue pas. Le nombre de greffes n'est pas une contre-indication au traitement en conséquence.

Un participant souligne qu'un certain empirisme entoure cette question.

Une participante s'interroge sur les saignées à visée préthérapeutique dans le cas d'hémochromatose. En effet, peu de médecins acceptent de pratiquer des saignées.

Pascal MELIN souligne que les centres de transfusion eux-mêmes rechignent à les faire. Les saignées se font maintenant en hôpital de jour, ce qui coûte beaucoup plus cher. .

Une participante souhaite apporter son témoignage : elle vient d'achever son traitement, qui s'est particulièrement bien déroulé. Elle rappelle avoir été contaminée en 1980 et a suivi un premier traitement de six mois en 1993, à base d'Interféron simple. Elle a suivi un second traitement en 1996, alliant l'Interféron simple et la Ribavirine. Ce second traitement a dû être stoppé rapidement. En 2000, elle a rejoint SOS hépatites, a commencé à militer et a suivi des formations d'éducation thérapeutique. Elle a eu l'impression, à ce moment, que le traitement n'était pas insurmontable : elle savait en effet quels obstacles elle aurait à surmonter. Elle a donc repris un traitement, et juge que la connaissance apportée par SOS hépatites lui a donné les informations nécessaires pour suivre sereinement un traitement.

Pascal MELIN considère que le premier traitement est l'information.

# Actualités VHB : cinq molécules, pour qui, pour quand ?

**Professeur Patrick MARCELLIN**

Inserm U-481, Hôpital Beaujon, Clichy

Si les malades et les associations de malades sont en colère, les médecins le sont également. En effet, les centres de prise en charge des malades atteints d'hépatite sont saturés, il existe des difficultés pour obtenir des aides. Négliger le problème des hépatites en France se ressent directement. Certes, des satisfactions existent, des progrès considérables ont été accomplis dans le cadre des traitements, mais la communauté des hépatologues est encore peu entendue.

L'hépatite B est un peu le parent pauvre des hépatites. Cela est d'autant plus dommage qu'elle est presque aussi fréquente que l'hépatite C, et aussi grave que celle-ci.

Il existe cinq médicaments permettant de traiter l'hépatite B. Tout d'abord, l'Interféron alpha présente plusieurs intérêts : il a un effet antiviral, un effet immuno-modulateur, un effet anti-fibrosant et un effet anti-tumoral. Les analogues, qui sont des antiviraux « purs », n'ont pas toutes ces propriétés. Cela dit, ils peuvent par leur effet antiviral améliorer l'immunité des patients, diminuer le risque tumoral des hépatites et peuvent agir sur la progression de la fibrose. Il faut distinguer deux types de médicaments. Les Interférons peuvent entraîner, après l'arrêt du traitement d'un an, une réponse prolongée sans rechute. Avec les analogues, on s'oriente vers un traitement prolongé, et on maintient la réponse tant que l'on poursuit le traitement. Si un patient est traité par l'Interféron pendant une durée d'un an, la réponse peut être maintenue après l'arrêt du traitement : la charge virale reste basse, les transaminases restent normales. Cette réponse prolongée peut parfois aboutir à une guérison.

Avec les analogues, la diminution de la charge virale est associée à une diminution des transaminases et une normalisation chez la majorité des patients. Si on arrête le traitement, une réactivation survient avec une nouvelle hausse de la charge virale chez quasiment tous les patients. Cette réactivation peut être sévère, voire grave. La réponse prolongée est rare avec de tels traitements. Il faut en fait poursuivre le traitement par les analogues pendant des années. Cela pose un problème : on peut maintenir la réponse, mais on peut constater un échappement lié à la survenue d'une résistance au médicament administré.

L'Interféron Alpha, la Lamivudine et l'Adéfovir entraînent des taux de réponse prolongée (séroconversion HBe), entre 12 % et 20 %. La Lamivudine présente un taux de résistance plus élevé que l'Adéfovir. Plus on traite longtemps, plus le risque de résistance est important.

Il existe deux formes d'hépatite chronique B : l'hépatite chronique B antigène HBe+ et l'hépatite chronique B antigène HBe-. Pour l'hépatite B antigène HBe+, une étude a montré que l'Interféron pégylé permettait d'obtenir des taux de séroconversion HBe supérieur à ceux obtenus avec l'Interféron standard. La durée de traitement est d'une année. La réponse ultime pour l'hépatite chronique B est la négativation de l'AgHBs : dans un nombre de cas certes faible mais non-négligeable, on obtient une négativation de l'antigène HBs avec l'Interféron pégylé, ce qui est obtenu plus rarement avec les analogues. Ce taux de négativation AgHBs peut augmenter dans le temps, après le traitement. Avec l'hépatite B antigène HBe-, les résultats sont comparables. En matière de normalisation des transaminases, on a un taux de réponse de 60 % avec l'Interféron pégylé six mois après l'arrêt du traitement. En outre, chez les patients antigène HBe-, comme chez les patients antigène HBe+, on peut obtenir également une négativation de l'AgHBs six mois après l'arrêt du traitement.

On s'est interrogé sur la durée de la réponse après l'arrêt du traitement. Chez les patients antigène HBe-, un an après le traitement, les transaminases restent basses en moyenne chez 30 % des patients. De la même manière, la charge virale reste basse dans 30 % des cas.

Les effets secondaires de l'Interféron pégylé sont connus. Le pourcentage d'arrêt de traitement est faible, la tolérance à l'Interféron pégylé est relativement bonne, meilleure que dans le cas de l'hépatite chronique C. La dépression est plus rare chez les patients traités avec de l'Interféron pégylé dans l'hépatite B que dans l'hépatite C.

S'agissant de l'Entecavir, un traitement permet une diminution de l'ADN viral de sept logs. L'ADN viral par PCR devient négatif dans 90 % des cas ; on constate une amélioration histologique dans 72 % des cas. Ce médicament est donc plus efficace que la Lamuvidine, et semble présenter un taux de résistance faible. cela dit des résultats à plus long terme sont indispensables.

En conclusion, il est à noter que deux stratégies thérapeutiques peuvent être empruntées. Tout d'abord, on peut utiliser l'Interféron ou l'Interféron pégylé. L'Interféron présente l'avantage d'être un traitement de durée relativement courte (un an), la probabilité de réponse prolongée est bonne, il n'y a pas de résistance. Les analogues doivent en revanche être utilisés sur une plus longue durée. Le risque de résistance n'est pas négligeable. Il existe en outre, avec les analogues, des risques à long terme, en matière de résistance notamment. La conférence de consensus européenne a précisé qu'en première intention, l'Interféron pégylé est la meilleure option. En cas d'échec, les analogues sont alors utilisés.

Qui faut-il traiter, et quand ? il faut distinguer les patients qui sont des bons répondeurs au traitement, d'une part, et les patients qui sont des mauvais répondeurs, d'autre part. Les premiers sont les patients souffrant des hépatites chroniques les plus actives, avec des transaminases élevées, une charge virale pas trop élevée avec une biopsie hépatique montrant des lésions significatives. Ces patients ont besoin d'un traitement et dans 50 % des cas, ils bénéficient d'une réponse prolongée. Les mauvais répondeurs souffrent d'une maladie peu active, ont des transaminases peu élevées, une charge virale supérieure à huit logs, la biopsie montre des lésions minimales. Ils sont de mauvais candidats au traitement car la maladie est peu active et peu évolutive et ils ont des chances de réponse prolongée faibles. Ainsi, en matière d'hépatite B, il ne faut jamais se presser pour poser l'indication du traitement. Il faut toujours se donner une période de surveillance avant de prendre une décision thérapeutique : un suivi de six à 12 mois est souvent utile avant qu'une décision thérapeutique soit prise.

## **Débat**

Michel BONJOUR s'interroge sur la gestion des molécules lors du traitement.

Patrick MARCELLIN précise que les analogues représentent une solution de facilité. Ces médicaments administrés par voie orale sont bien tolérés, les effets secondaires sont rares. Cela dit, il faut se méfier de cette facilité apparente, dans la mesure où l'on ne sait pas quand on pourra arrêter les analogues. Surtout, il ne faut pas traiter trop tôt ; il faut traiter les maladies méritant un traitement, ne pas trop se presser, de telle sorte que les traitements soient administrés lorsque cela est vraiment nécessaire. Dans une telle situation, les médicaments fonctionnent mieux.

Il est à noter également qu'aucune étude n'a montré que les bithérapies présentaient une meilleure efficacité que les monothérapies. On ne connaît pas l'efficacité et la toxicité des bithérapies. On ne sait pas plus à quels patients elles pourraient être destinées.

Une participante souhaite savoir s'il existe des chiffres relatifs au suicide de patients sous traitement Interféron, et à la survenue de la dépression sous le même traitement.

Patrick MARCELLIN souligne que la dépression a été évaluée dans le cadre de l'utilisation de l'Interféron pégylé pour l'hépatite B, et il est apparu que les risques de dépression étaient moins importants pour l'hépatite B que pour l'hépatite C. Lorsque l'on regarde la fréquence des dépressions, la différence est réelle. Certains considèrent que cette différence pourrait être due à la nature même du virus : la fatigue, la dépression, sont plus fréquentes en-dehors de tout traitement chez les patients atteints d'hépatite chronique C que chez les patients atteints d'hépatite chronique B. L'hépatite chronique B est souvent asymptomatique, alors que l'asthénie est plus fréquente dans l'hépatite chronique C. On se demande si les effets secondaires observés ne sont pas liés à la maladie. Il s'agit pour l'instant d'un domaine de recherche. En pratique, il est important, lorsque l'on discute d'un traitement dans le cas de l'hépatite chronique B, que le patient soit conscient des avantages et des inconvénients de tel ou tel traitement. En ce qui concerne la question des suicides, il est à noter qu'aucun cas ou tentative de suicide n'a été décrit dans les essais de l'Interféron pégylé dans l'hépatite B.

Une participante, médecin psychiatre, confirme que les personnes souffrant de l'hépatite B et traitées par l'Interféron ne souffrent pas d'effets secondaires psychiatriques. Par contre, en ce qui concerne les personnes souffrant d'hépatite C, il semble que le virus lui-même soit un facteur de dépression significatif.

Une participante souligne que la douleur physique est difficile à évaluer ; il est encore plus difficile d'évaluer la douleur morale, alors qu'elle est présente dès l'annonce du diagnostic. Elle se demande si la fatigue liée à l'hépatite ne pourrait pas être mieux prise en compte qu'elle ne l'est actuellement, d'autant qu'elle donne souvent naissance à des situations de dépression.

Patrick MARCELLIN précise que les symptômes liés l'hépatite C sont rarement et mal pris en compte du fait de l'absence de caractère objectif de ces symptômes. Il est difficile, par exemple, de quantifier la fatigue. Dans certains cas, il faut avoir le courage de dire que l'hépatite C est la cause directe de la dépression. Il faudrait rappeler aux pouvoirs publics que l'hépatite C ne se résume pas à la cirrhose et au cancer, dans la mesure où les patients souffrent également d'autres problèmes.

Michel BONJOUR souligne qu'une bourse de recherche a été attribuée à un chercheur qui travaille sur la fatigue liée à l'hépatite C.

Patrick MARCELLIN souligne qu'il s'agit d'un domaine de recherche qui a été négligé pendant longtemps. Or de nombreuses conséquences de l'hépatite sont encore mal comprises.

# Actualités VHC

**Docteur Claude EUGENE**  
Hôpital de Poissy, Saint-Germain

En introduction, trois notions importantes :

- La réponse virologique la plus importante est une réponse soutenue, prolongée et, surtout, durable. Il faut donc une PCR qualitative, négative six mois après l'arrêt du traitement. Cette réponse virologique durable est la marque d'une guérison définitive de l'infection virale. Cette notion de durabilité a été récemment confirmée par une étude montrant que, sur cinq ans, on peut maintenir cette notion de 99 % de personnes guéries.
- Il faut traiter les cirrhoses, parce que les traitements afférents diminuent l'incidence du CHC et augmentent la survie des malades cirrhotiques.
- Le vaccin semble efficace chez le chimpanzé. Chez les hommes, on en est au stade de la réponse aux anticorps.

Plusieurs nouveaux médicaments sont attendus.

- La Viramidine, qui présente l'avantage de donner moins d'hémolyse que la Ribavirine, donc de diminuer le recours à l'EPO (qui n'a pas encore l'AMM dans le traitement de l'hépatite C).
- L'Albuféron, un Interféron lié à l'albumine. Il offre l'avantage, pour le patient, d'espacer les injections sous-cutanées de deux à quatre semaines. Une étude a montré que l'Albuféron permettait, chez les non-répondeurs d'atteindre le taux de 30 % de réponses au bout de 24 semaines de traitement. Ce médicament est donc plus commode, et plus puissant.

D'autres nouveautés doivent être mentionnées.

- Un inhibiteur d'entrée, qui inhiberait l'entrée du virus C dans l'hépatocyte. Cette molécule présente la particularité d'être le résultat d'un travail français.
- Une anti-polymérase, intéressante quand elle est associée à l'Interféron pégylé. Elle offre un intérêt chez les non-répondeurs. Avec une dose de 800 mg, les non-répondeurs bénéficient d'une baisse de plus de deux log après quatre semaines de traitement. La tolérance digestive demeure imparfaite.
- Deux anti-protéases. Elles ont toutes les deux l'avantage de s'administrer en capsules. Avec la première en 14 jours, la virémie baisse, avec une méthode de PCR extrêmement sensible. La seconde a été essayée en monothérapie et en bithérapie. Les résultats sont encourageants dans les deux cas, ceci pour des non-répondeurs de génotype 1.

Il est également possible de mieux utiliser des médicaments éprouvés.

Tout d'abord, une étude portant sur 300 patients rechuteurs ou non-répondeurs présente de bons résultats d'éradication virale prolongée s'ils sont retraités avec de l'Interféron pégylé à fortes doses. Les résultats sont meilleurs pour les femmes que pour les hommes et diffèrent selon le type du traitement précédent, et selon qu'il s'agit de patients non répondeurs ou de patients rechuteurs. Il

s'avère particulièrement délicat de retraiter des patients qui ont déjà été traités avec de l'Interféron pégylé associé à la Ribavirine : la réponse virale prolongée n'atteint qu'un taux de 15 %.

D'autres études pourraient être mentionnées également. L'une d'entre elles a porté sur des non-répondeurs à la bithérapie pégylée : elle a concerné 950 patients, répartis en plusieurs groupes. Le groupe à qui on a administré le double de la dose classique, pendant les 12 premières semaines, se caractérise par une baisse de plus de deux log chez 60 % des patients. Il ne s'agit que de résultats préliminaires, on ne sait pas quelle est la réponse durable.

Remarques sur les fortes doses et les durées de traitement :

Les doses fortes d'Interféron pégylé sont relativement bien tolérées. Il faut aussi se demander si un traitement plus long est pertinent. Le répondeur rechuteur de génotype 3, ayant été traité 24 semaines, peut subir une rechute. Or on sait que, si on le traite plus longtemps, on va obtenir une réponse durable. A l'inverse, il est possible parfois de traiter moins longtemps les répondeurs rapides (PCR négative après quatre semaines de traitement) : pour les génotypes 2 et 3, des auteurs ont montré que, dans ces cas, un traitement de 12 ou 16 semaines aboutissaient aux mêmes résultats qu'un traitement de 24 semaines. En ce qui concerne le génotype 1, si la virémie est faible, si on vérifie qu'il s'agit de répondeurs rapides, (dès la quatrième semaine, la PCR qualitative est négative), il apparaît qu'un traitement de 24 semaines aboutissait aux mêmes résultats qu'un traitement de 48 semaines.

En bref on sait maintenant que l'on va guérir certains cas de génotype 1 à virémie faible en l'espace de seulement 24 semaines. Pour certains génotypes 2 et 3, s'il y a une réponse rapide, il est probable que des traitements plus courts soient suffisants, car tout aussi efficaces.

Le terme de « non-répondeur » doit être changé, dans la mesure où il est trop négatif. On a montré que la bonne adaptation de la Ribavirine au poids du patient était un facteur capital de réponse virale prolongée. Si on doit utiliser une forte dose de Ribavirine, il est possible de l'associer à de l'EPO pour aider la tolérance. En associant d'emblée ces deux molécules, on peut maintenir la Ribavirine à un niveau élevé et obtenir de bons résultats en termes de réponse prolongée. Avant de parler de non-répondeur, en conséquence, il faut se demander si le traitement administré est correct. En fait, le terme de répondeur partiel serait plus correct scientifiquement parlant que celui de non-répondeur. Si la question de l'éradication du virus est essentielle, les patients doivent être informés du fait que l'amélioration de l'état de leur foie, ou la stabilisation de leur état hépatique, sont importants également.

En cas de résultats partiels, si la fibrose est extensive, ou s'il s'agit d'une cirrhose, on peut proposer un traitement d'entretien permettant une stabilisation de la maladie.

## **Débat**

Une participante s'interroge sur les traitements d'entretien en cas de fibrose F3 et F4. Elle rappelle que le traitement d'entretien, qui n'est pas encore validé, fait l'objet de protocoles.

Claude EUGENE en convient, et souligne que les protocoles ont d'ores et déjà apporté la preuve qu'il est possible, dans un premier temps, de retraiter les patients en bithérapie, puis, si cela ne fonctionne pas, en monothérapie. On sait déjà que cette dernière permet de diminuer le risque de rupture de varices oesophagiennes. Il existe donc des arguments permettant de prouver que les traitements d'entretien sont efficaces.

Une participante demande des précisions sur l'éventuelle résistance aux nouvelles molécules.

Claude EUGENE répond que la résistance aux nouvelles molécules semble pour le moment peu présente. Tout le monde ne répond pas à ces molécules. Cela dit, on sait que des problèmes de résistance existent avec les analogues nucléotidiques dans le virus B : plus ces médicaments seront connus, plus les problèmes de résistance le seront également. S'agissant du virus C, il est encore impossible de savoir exactement quelles sont ces résistances.

Un participant s'interroge sur le génotype 4.

Claude EUGENE précise que sa sensibilité est proche de celle d'un génotype 1, voire un peu meilleure, et est donc le plus souvent traité comme tel. La réponse virale prolongée est un peu plus importante.

Une participante, en ce qui concerne le traitement d'entretien, rappelle que de nombreuses données sont encore manquantes pour définir pour quelle population il peut présenter un intérêt. Elle considère qu'il faut faire preuve de vigilance sur le traitement d'entretien, et informer les personnes sur les risques susceptibles de survenir pendant le traitement.

Claude EUGENE dit partager totalement ce point de vue.

Une participante s'interroge sur la durée de résistance du virus de l'hépatite C à l'air.

Claude EUGENE répond que cette résistance est de l'ordre de quelques jours.

Un participant souligne qu'il est intéressant de mesurer la charge virale au bout d'un mois. La Conférence de Consensus préconise de faire cette mesure au bout de trois mois pour les génotypes 1, et la Sécurité sociale ne semble pas prête à rembourser des mesures faites plus précocement. Il souhaite savoir si le Docteur Eugène procède systématiquement à cette mesure au bout de quatre semaines.

Claude EUGENE considère qu'il est important, pour le moral des patients, de savoir le plus tôt possible quelle va être la durée du traitement. Cela permet en outre de mettre en place de bonnes stratégies thérapeutiques.

Une participante se demande quelle doit être la durée de traitement lorsque la virémie est positive après un accident d'exposition au sang.

Claude EUGENE considère qu'il s'agirait du traitement d'une hépatite aiguë : il ne sert à rien de traiter immédiatement. Le traitement devrait être d'une durée de six mois, en monothérapie par Interféron pégylé. Il précise qu'il n'existe pas de normes écrites à ce sujet.

# Faut-il avoir peur de l'hépatocarcinome ?

**Professeur Jean-Claude TRINCHET**

Le carcinome hépatocellulaire est le principal cancer primitif du foie, parmi les plus fréquents des cancers. Il présente la particularité d'être associé à une autre maladie : la cirrhose. Les maladies chroniques du foie sont marquées par une longue période asymptomatique, aboutissant à la cirrhose. Même au stade de la cirrhose, il existe une longue période de latence, pendant laquelle une double « épée de Damoclès » pèse sur les patients :

- L'aggravation progressive de la fonction hépatique ;
- La carcinogénèse.

Les causes principales de maladie chronique du foie et de cirrhose vont être associées au carcinome hépatocellulaire (alcool, virus C et B). La cirrhose peut donc donner lieu à un cancer du foie : une forme « historique », c'est-à-dire des carcinomes symptomatiques très évolués, et le « petit carcinome », évidemment beaucoup plus facile à traiter.

En ce qui concerne l'épidémiologie, le carcinome hépatocellulaire augmente dans la plupart des pays développés. L'incidence du cancer a été multipliée par quatre chez les hommes en l'espace de 15 ans : il y a 5 000 nouveaux cas par an. Cette augmentation s'explique par deux raisons principales :

- L'augmentation des cas liés au virus de l'hépatite C.
- Les médecins savent mieux prendre en charge certaines complications (dont les varices œsophagiennes en premier lieu). Par contraste, le cancer augmente et prend une importance croissante. Il convient de noter que l'hémorragie digestive est en voie de disparition comme première cause de décès, le cancer est en train de prendre la première place.

En ce qui concerne le dépistage et le traitement curatif, il est à noter que l'on accorde une forte attention, aujourd'hui, aux petits carcinomes hépatocellulaires : ils présentent une forme nodulaire et sont d'un diamètre inférieur à trois ou cinq centimètres. Le nombre maximal de petits carcinomes hépatocellulaires ne doit pas dépasser le nombre de trois, sans extension vasculaire, sans métastase et sans contre-indication au traitement.

Quelles sont les modalités actuelles et les certitudes dans le dépistage ? il est bien admis que la population devant être ciblée par le dépistage du cancer est constituée de personnes atteintes de cirrhose, facteur de risque majeur. L'incidence est de l'ordre de 3 % à 6 % par an, mais cela pose des problèmes d'identification. On va s'adresser à des personnes souffrant d'une cirrhose compensée, donc asymptomatique. La biopsie du foie était considérée comme la méthode majeure de diagnostic, mais les méthodes non invasives font irruption dans le diagnostic de la cirrhose. Pour faire le dépistage, deux méthodes peuvent être utilisées : l'AFP sérique, et l'échographie. L'essentiel du dépistage est fait par ce second biais, la première méthode n'étant pas un très bon marqueur de dépistage. Il est à noter que des doutes entourent encore la périodicité de l'échographie : arbitrairement, on considère que l'échographie doit être effectuée tous les six mois.

Le dépistage et l'amélioration du dépistage aboutissent au fait que l'on trouve maintenant de nombreux petits nodules, ce qui, indiscutablement, complique le dépistage. Ces petits nodules ne sont en effet pas toujours des carcinomes hépatocellulaires. Cela peut être en effet des nodules dysplasiques de bas grade, des nodules de régénération, des nodules dysplasiques de haut grade, des angiomes... Dans une cirrhose, lorsque l'on trouve de tous petits nodules, il ne s'agit donc pas

toujours d'un cancer. Une étape de diagnostic est donc indispensable et, dans ce cadre, il faut rappeler que l'échographie n'est pas une méthode de diagnostic, mais une méthode de dépistage. Les examens d'imagerie, allant de pair avec l'injection de produits de contraste, sont les plus utilisés dans ce cadre. On procède également à des examens biopsiques : pour autant, il est possible de faire un diagnostic de carcinome sans procéder à une biopsie, à la condition que, sur les examens d'imagerie, une hypervascularisation artérielle précoce soit constatée.

S'agissant du traitement, il va de soi qu'il est difficile de traiter lorsque la tumeur est trop volumineuse. Il est donc essentiel de détecter en amont les petits cancers, afin de pouvoir utiliser les trois méthodes curatives suivantes :

- La transplantation ;
- La résection chirurgicale ;
- Les méthodes de destruction percutanée.

Enfin, s'il est bon d'essayer de détruire la tumeur, il est plus pertinent de l'empêcher d'apparaître. Or les traitements antiviraux permettent de contrôler la maladie et très probablement de limiter le risque de survenue d'événements cliniques, notamment le cancer. Il va de soi également pour l'hépatite B que la vaccination est le meilleur remède, tout particulièrement chez les enfants.

## **Débat**

Une participante rappelle que le virus B peut donner lieu à des cancers et à des cirrhoses.

Jean-Claude TRINCHET souligne que, en France, on constate surtout des cirrhoses d'origine virale C et/ou d'origine alcoolique : le cancer survient quasi-exclusivement au stade de cirrhose. La situation est clairement différente avec l'hépatite B, le cancer pouvant survenir en cas d'hépatite chronique sans cirrhose. Comment alors arriver à repérer les sujets pouvant développer un cancer avant d'être arrivés au stade de cirrhose ? Il est difficile de répondre à cette question : il faut identifier les personnes porteuses de l'antigène HBs et, ensuite, évaluer les lésions hépatiques.

# Conférence de consensus : quelles avancées pratiques pour les patients en attente de greffe ?

**Professeur Didier SAMUEL**

En Europe, plus de 4 500 transplantations de foie prennent place tous les ans. 55 000 transplantations ont été réalisées à ce jour. En France, 900 transplantations hépatiques sont effectuées tous les ans. Cette intervention s'est donc bien développée.

La troisième conférence de consensus faisait suite aux conférences de 1983 (qui a véritablement lancé la greffe du foie comme thérapeutique des maladies du foie en phase terminale) et de 1993 (qui a affiné les indications dans un contexte où les résultats s'étaient considérablement améliorés). La troisième conférence s'est intéressée à l'élargissement des indications dans la transplantation hépatique, à l'organisation générale de la greffe en France et à la place du donneur vivant.

Pour les hépatites virales B et C, la transplantation hépatique peut être envisagée dans plusieurs cas :

- en cas d'hépatite fulminante pour l'hépatite B ;
- en cas de cirrhose décompensée avec ou sans carcinome hépatocellulaire.

Les hépatites virales représentent 20 % à 25 % des transplantations hépatiques en France, soit 200 à 250 transplantations hépatiques par an. Dans le cadre des carcinomes hépatocellulaires, l'hépatite virale C représente les deux tiers des indications de transplantation. L'épidémiologie prévoit une augmentation des indications de greffe dans les années à venir.

En ce qui concerne l'hépatite B, l'indication de transplantation hépatique est validée. La survie à moyen et long termes est bonne (75 % de survie à cinq ans, 63 % de survie à 10 ans), mais le problème de la récurrence virale B demeure. Pour autant, la prophylaxie de la récurrence a fait des progrès majeurs. La prophylaxie par administration au long cours et à hautes doses d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs doit être mentionnée dans ce cadre : les taux de récurrence tardive sont bas. De surcroît, des progrès ont été accomplis avec l'arrivée de nouveaux analogues (Lamuidine et Adéfovir). Ces deux antiviraux peuvent être utilisés avant la greffe, et peuvent être administrés à des patients souffrant d'une cirrhose grave. Parfois, on peut même retirer l'indication de transplantation. Après la transplantation, l'administration de fortes doses d'immunoglobuline est recommandée. Le meilleur traitement est d'associer à l'immunoglobuline à la Lamuidine ou à l'Adéfovir. Deux ans après la greffe, il faut se demander s'il faut maintenir les immunoglobulines anti-HBs.

En ce qui concerne les patients transplantés pour hépatite C, il est à noter que la survie des patients HCV positifs est inférieure, à cinq ans, à celle des patients HCV négatifs. La récurrence virale C demeure donc un problème, on sait que les patients réinfectent le greffon dans quasiment tous les cas après la transplantation. Cela aura donc un impact sur la survie des patients et des greffons.

Ainsi, il n'est pas question de remettre en cause l'indication de transplantation pour cirrhose virale C sous le motif de récurrence. Par contre, certains patients peuvent connaître une évolution accélérée vers la cirrhose, emportant des conséquences sur la survie des patients. Il faut réfléchir à des stratégies de traitement en conséquence. Il est à noter que, contrairement à l'hépatite B, il n'existe pas d'immunoglobuline anti hépatite C : il faut donc utiliser l'Interféron et la Ribavirine, par le biais de plusieurs stratégies.

- Avant la transplantation, il est possible de traiter les patients par ce biais si leur fonction hépatique n'est pas trop altérée. Si on parvient à avoir une réponse virologique soutenue avant la greffe, les patients ne récidivent pas après la greffe.
- Après la greffe, il existe un risque d'évolution cirrhogène en augmentation, en particulier si le donneur est âgé. On utilise également largement la biopsie après la greffe, car mieux acceptée et moins douloureuse. Les traitements sont maintenant envisagés dès un an après la transplantation. Il a ainsi été montré qu'il était possible de traiter des patients greffés du foie à doses optimales, éventuellement en ajoutant de l'EPO.

S'agissant de la co-infection par le VIH, il faut rappeler que les patients infectés par le VIH ont vu leur espérance de vie considérablement augmenter avec l'introduction des thérapies anti-rétrovirales, la greffe peut donc être indiquée, d'autant que les patients atteints du VIH le sont également parfois de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Pour les patients infectés par le VIH et le VHB, il faut s'interroger avant toute chose sur le traitement à utiliser : certains traitements sont effet efficaces sur les deux virus (la Lamuvidine, notamment). Pour les co-infections VIH/VHC, les traitements sont différents en revanche. En cas de co-infection VIH/VHB, l'évolution post-greffe est excellente. Pour l'hépatite C, la survie à court terme est un peu inférieure à celle patients mono-infectés : cette survie s'élève à 70 % à trois ans.

En ce qui concerne les carcinomes hépatocellulaires, les patients ayant la meilleure indication de transplantation sont ceux ayant une tumeur unique de moins de cinq centimètres ou moins de trois nodules de deux à trois centimètres. Ces patients présentent un taux de récurrence du VHC de moins de 10 %. Cela montre toute l'importance du dépistage.

La cirrhose alcoolique est encore la première cause de transplantation hépatique en France, la deuxième en Europe. La survie s'élève à 60 % à 10 ans. Les patients transplantés dans ce cadre présentent des complications de leur cirrhose, souffrent d'un alcoolisme et d'une alcoolisation chronique. Souvent, on constate en parallèle des cancers ORL et des voies digestives supérieures, avant et après la greffe. Il faut en outre que la prise en charge alcoolique soit renforcée dans le centre de transplantations.

En ce qui concerne la transplantation hépatique de donneur vivant (THDV), les chiffres sont stables lorsqu'elle concerne une transplantation d'adulte à enfant. Elle augmente considérablement s'il s'agit de transplantation adulte/adulte. Cette hausse s'explique pour des raisons culturelles (cela est le cas au Japon, où le prélèvement d'organes sur des personnes décédées est très peu pratiqué pour des raisons culturelles), et des raisons médicales. Il s'agit de donneurs vivants familiaux : la loi de bioéthique a été modifiée, le cercle des donneurs s'étend maintenant aux cousins germains, et aux personnes apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans avec le receveur. Le donneur doit toujours être majeur, et doit exprimer son consentement « libre et éclairé » devant le Président de TGI, après avoir été informé des risques et des conséquences par un Comité d'experts. Celui-ci peut refuser le don.

## **Débat**

Un participant s'interroge sur les greffes domino.

Didier SAMUEL rappelle que des patients sont transplantés pour des maladies métaboliques, et par pour des maladies hépatiques. Ces maladies génèrent chez les patients des troubles neurologiques graves : le seul traitement actuel est la greffe du foie. Ces patients ont un foie normal, et on a proposé d'utiliser leur foie pour le greffer sur un patient acceptant un tel greffon. Le receveur ne développe pas de symptômes neurologiques avant une vingtaine d'années. 60 patients

ont ainsi été greffés dans le cadre de cette procédure domino, les premiers sont résultats sont très encourageants. Il est à noter que les donneurs domino sont assez jeunes.

Une participante ayant une hépatite B veut savoir si elle peut faire partie des donneurs.

Didier SAMUEL souligne que des dérogations peuvent être délivrées, pour le rein et le cœur, sous certaines réserves. Cela n'est pas possible pour le foie. Une personne ayant l'hépatite C ne peut pas donner ses organes.

Un participant, guéri de l'hépatite C, veut savoir s'il peut être donneur.

Didier SAMUEL répond que cela peut être le cas, mais il n'existe pas de systématisme en la matière. Le Ministère n'a pas encore entériné les recommandations faites en la matière.

# Hépatites et migrants

**Docteur Denis MECHALI**

Les patients doivent être sujets de soins, et non objets de soins. Dans une telle logique, il a semblé naturel de constituer un réseau mêlant médecins, équipes soignantes, dans le cadre duquel les associations de patients sont de véritables partenaires.

Au début des années 90, la file active était composée de 300 personnes (75 % d'hommes, 80 % d'usagers de drogues). Actuellement, la file active est composée de 800 personnes (60 % de femmes, 70 % de personnes issues d'Afrique subsaharienne). Les co-infectés VIH-VHC sont au nombre de 110 dans la file active ; dans 80 % des cas, il s'agit d'anciens usagers de drogue. Il est à noter que les moyens consacrés au VIH ont été importants, et ont connu une forte hausse suite à l'affaire du sang contaminé. Cela était vrai au début des années 90, mais les efforts se sont ralentis depuis.

L'hépatite B présente trois zones d'endémie mondiale : il existe au sein de la population un marqueur de présence du VHB. Sont concernées par une haute endémie l'Afrique sub-saharienne, l'Asie du Sud-Est, le bassin amazonien. L'Europe fait partie des zones de faible endémie, dans le cadre desquelles moins de 2 % de la population est atteinte.

En ce qui concerne l'hépatite C, il est à noter que, parmi les six milliards d'humains, 170 millions de personnes sont touchées par l'hépatite C. La prévalence de l'hépatite C va de 1 % en Europe à 5 % en Afrique. La prévalence de l'hépatite C peut atteindre 10 % en Afrique subsaharienne, au Moyen-Orient, dans certaines zones d'Asie ou d'Amérique latine. Les données sont indisponibles pour certains pays.

Si les hépatites B et C sont tellement répandues à travers le monde, cela s'explique par la grande contagiosité de ces virus par voie parentérale. Cela est tout particulièrement le cas pour l'hépatite B. Dans les pays pauvres, on considère que ces virus font partie des éléments quotidiens, et on perd de vue que ces virus renvoient à des problèmes d'hygiène globale.

La vaccination contre le VHB a représenté un extraordinaire progrès dans les années 80. L'apparition du vaccin contre l'hépatite B a été précédée par un grand volontarisme de la part des virologues et des médecins. On est parti du principe que si on vaccinait les enfants, on parviendrait à diminuer le nombre de cirrhose et de cancers du foie 20 ans plus tard. Cette hypothèse a été vérifiée : en vaccinant les enfants, on diminue l'incidence des cirrhoses et des cancers du foie. Pour maintenir une vaccination de masse il va de soi qu'il faut réduire les problèmes économiques et logistiques.

En ce qui concerne la France plus précisément, il faut rappeler qu'il existe une inégalité dans la présence des marqueurs de l'hépatite B : elle est beaucoup plus présente chez les femmes d'origine africaine que chez les femmes françaises de souche. S'agissant de l'hépatite C, la situation est plus variée. Chez les co-infectés VIH-VHC, la majeure partie d'entre eux sont des usagers de drogue. La surreprésentation du VHC chez les migrants n'est pas statistiquement flagrante.

Si on trouve un marqueur d'hépatite B ou C en France, il ne faut pas surestimer ou explorer en excès de simples portages. Il faut donc trouver un point d'équilibre, dans la mesure où il peut y avoir présence du virus sans activité ni risque pathogène. Le recours aux carnets de santé d'adultes peut éviter des recherches répétitives inutiles.

Que faire si on trouve, chez un migrant en situation irrégulière, un antigène HBs+ ou une sérologie VHC+ ? Il faut différencier l'hépatite active du simple portage. En conséquence, l'enquête doit être précise et rationnelle, ce qui a un coût. La prise en charge de celui-ci se pose évidemment.

Une fois que les résultats sont obtenus, il faut, pour les personnes en situation irrégulière, faire une demande d'autorisation de séjour pour soins. Cette procédure n'est pas automatique. Dans le cadre d'un simple portage, il va de soi qu'il est difficile d'obtenir une telle prise en charge. Cela est plus facile dans le cas d'une hépatite chronique active.

Les hépatites A constatées chez les migrants sont rares. Ce sont des hépatites aiguës de transmission entérale. C'est une maladie immunisante, souvent acquise dans l'enfance dans les zones à hygiène précaire. Cela n'est pas le cas dans les pays riches. Le dépistage sérologique peut éviter une vaccination inutile chez les plus de 50 ans chez le Français métropolitain « expatrié » ou voyageur dans les pays à hygiène globale précaire.

Ainsi, il faut une connaissance précise des disparités épidémiologiques, des composantes socio-économiques et de la forme clinique des maladies pour être en mesure de traiter correctement les migrants.

## **Débat**

Pascal MELIN souligne que certains migrants de l'Est, qui ont été soignés pour une hépatite C, regrettent d'avoir été soignés car leur guérison va les conduire à l'expulsion.

Denis MECHALI reconnaît que ce phénomène survient parfois, en effet. Il n'est pas, cela dit, réservé aux hépatites, mais est constaté également avec le VIH. Il est à noter de surcroît que certains migrants viennent consulter uniquement pour obtenir le certificat nécessaire pour avoir une autorisation de séjour pour soin : il faut alors leur expliquer que ce certificat n'équivaut pas à un titre d'autorisation de séjour.

Une participante estime qu'il ne faut pas considérer que les migrants venant se faire soigner en France le font pour pouvoir rester en France : la plupart préféreraient se faire soigner dans leur pays, mais il n'y existe pas les moyens suffisants. De surcroît, les malades venant se faire soigner en France, ils doivent pouvoir bénéficier d'une carte de séjour, car, autrement, ils ne peuvent pas venir ensuite effectuer des examens de contrôle. Elle estime également que toute généralisation est excessive : il doit être possible d'étudier, au cas par cas, si certains malades veulent rester, et d'autres non.

Denis MECHALI rappelle qu'une étude a clairement montré que les migrants séropositifs, dans leur très grande majorité, découvrent leur maladie une fois qu'ils sont arrivés en France. Il considère que la meilleure solution consisterait à laisser le choix aux personnes : soit elles acceptent de se faire soigner en France, soit elles acceptent de se faire soigner dans leur pays d'origine. Malheureusement, chacun sait qu'un tel choix est souvent impossible.

# Traitements anti-fibrosants

**Marie-Noëlle HILLERET**

L'Interféron, la Ribavirine et de nouvelles molécules sont utilisés dans le cadre des traitements anti-fibrosants. Il convient de rappeler tout d'abord que la cellule étoilée est le premier effecteur de la fibrose. Il s'agit d'un effecteur très important, la cellule étoilée allant être sensible à des stimuli (des toxines par exemple). Par l'intervention de cytokines, la cellule étoilée va être stimulée et va être le déclencheur d'un déséquilibre, celui-ci allant entraîner la création de la fibrose. Il faut se demander si des traitements peuvent intervenir sur la production de matrice extracellulaire, sur les effecteurs ou sur la cellule étoilée.

Plusieurs arguments expérimentaux peuvent être avancés.

- La capacité d'inhibition de la prolifération des myofibroblastes humains ;
- Des effecteurs comme le P3MP ;
- Des modèles expérimentaux.

Pour évaluer la régression de la fibrose, plusieurs moyens sont utilisables : il s'agit de la biopsie hépatique en premier lieu, mais cette technique présente des limites : la taille de l'échantillonnage en fait partie au premier chef. Ceci dit, on a développé des outils de plus en plus sensibles, la morphométrie par exemple. Il est à noter que la manière d'évaluer la fibrose modifie de toute évidence l'appréciation de la régression de la fibrose.

Parallèlement aux arguments expérimentaux, il existe maintenant des arguments cliniques. Ces arguments existent depuis le début des années 90 sur l'hépatite chronique C, montrant, au niveau histologique, que le traitement antiviral apporte des améliorations. Les marqueurs non-invasifs pour évaluer la régression de la fibrose doivent être mentionnés également : ils sont utilisés, par exemple, dans le cadre du Fibrotest, qui permet de mesurer la réponse virologique et la progression de la fibrose. Pour apprécier la fibrose au niveau intra-hépatique, on peut s'appuyer sur les aires de fibrose : il s'agit d'une lecture « automatisée » des biopsies hépatiques. Le marquage est effectué uniquement sur les zones de fibrose, avant d'être analysé par un ordinateur. On peut alors calculer un pourcentage de fibrose au niveau de la biopsie. Plusieurs méthodes peuvent donc être utilisées pour évaluer la fibrose, l'utilisation de l'une ou de l'autre méthode peut engendrer des biais dans l'interprétation de la régression de la fibrose.

S'agissant des traitements anti-fibrosants, des arguments peuvent être avancés également. Pour le traitement actuellement validé, l'utilisation conjointe de l'Interféron pégylé et de la Ribavirine présente les meilleurs résultats en termes d'amélioration du score histologique. Plusieurs facteurs rendent la régression de la fibrose plus probable :

- Le stade de fibrose initial ;
- La réponse virologique soutenue ;
- L'âge ;
- L'obésité ;
- L'activité et la virémie en prétraitement.

Il est à noter également qu'un simple traitement antiviral, même lorsqu'il n'y a pas de réponse virologique, peut avoir un bénéfice en termes de régression de la fibrose. Le traitement antiviral est susceptible également de favoriser la régression, voire la réversibilité de la cirrhose. Au-delà des

preuves directes de la réversibilité de la cirrhose, constatées par le biais d'une biopsie par exemple, il existe également des preuves indirectes de cette réversibilité.

- La normalisation des plaquettes ;
- La normalisation de l'acide hyaluronique ;
- La normalisation des anomalies échographiques.

Il est indiscutable que l'Interféron a des effets anti-fibrosants. Un traitement anti-fibrosant peut mêler également Interféron et Ribavirine, mais tous les patients ne tolèrent pas cette dernière. Il est à noter par ailleurs que la Ribavirine seule ne semble pas présenter une efficacité directe reconnue sur la fibrose. Elle peut, en revanche, permettre une stabilisation de l'inflammation hépatique.

D'autres molécules anti-fibrosantes peuvent être mentionnées.

- La vitamine E ;
- La Prazocine, en cours de développement ;
- Le Losartan, en cours de développement ;
- La Sylimarine, en cours de développement.

## **Débat**

Michel BONJOUR souligne que le Losartan fait partie d'une famille de molécules en cours de test.

Un participant s'interroge sur les aliments dans lesquels la vitamine E est très présente.

Marie-Noëlle HILLERET répond que la vitamine E est anti-fibrosante par son action anti-oxydante. Pour être efficace, elle doit être suffisamment dosée, et le recours aux aliments n'est pas suffisant pour obtenir une dose adéquate permettant de lutter contre la fibrose. Il faut donc utiliser le Tocoférol.

Une participante souhaite savoir si la fiabilité du prélèvement de la biopsie s'est améliorée au cours des dernières années.

Marie-Noëlle HILLERET considère qu'il convient de distinguer les prélèvements de routine et les prélèvements effectués dans un but de recherche. Ce qui est faisable dans ce second cas ne l'est pas toujours dans le premier. Elle signale également que de nouveaux outils, plus intéressants que la biopsie vont se généraliser. Il s'agit par exemple des marqueurs sanguins et du Fibroscan : ces méthodes rendront le suivi au long cours des patients beaucoup plus facile.

Un participant souligne qu'une consommation quotidienne de vitamine E peut avoir des effets délétères à très long terme, sur le myocarde notamment. Il ne s'agit donc pas, sur le long terme, d'un traitement anodin. Il souligne que les conditions de sécurité de la biopsie ont été améliorées. En revanche, la performance des biopseurs en termes de prélèvement ne s'est pas beaucoup améliorée. Cela tient à la texture du foie, et à la technique. Ce participant souhaite enfin savoir quelle stratégie thérapeutique peut être proposée à un patient F3 ou F4 et ne présentant pas de réponse virologique prolongée.

Marie-Noëlle HILLERET considère que l'Interféron doit alors être prescrit, mais la question de la qualité de vie est toujours prise en compte : des pauses dans le traitement peuvent donc être effectuées. La Ribavirine est une alternative réellement intéressante.

# Du traitement à l'après traitement : un passage délicat

**Docteur Laurent CASTERA**

Hôpital Haut-L'Evêque, Bordeaux

Avant de parler de l'après traitement, il faut parler du traitement. Or celui-ci présente le paradoxe de prendre place dans le cadre d'une maladie asymptomatique, chronique, à risque différé. Le traitement de l'hépatite C, en outre, rend malade le patient, et ceci de manière immédiate. Il faut donc « rendre malade » pour guérir. On parvient à guérir 60 % des malades à l'heure actuelle.

Il convient de se demander si le résultat des essais randomisés, faisant intervenir des patients sélectionnés, sont applicables dans la « vraie vie ». Dans ce dernier cas, les patients sont souvent plus âgés, souffrent d'une fibrose grave, et connaissent des co-morbidités (alcool, antécédents psychiatriques...). On peut présumer que l'observance sera moins bonne dans des conditions réelles que dans des conditions d'essai.

La décision thérapeutique doit tenir compte des bénéfices escomptés et des inconvénients. Les chances de guérison entrent dans cette équation, ainsi que la gravité de la maladie du foie, la durée de traitement, les effets secondaires, l'ancienneté de l'infection, l'âge et la motivation du patient. Si, dans certains cas, il faut absolument traiter le patient, cela n'est pas certain dans d'autres situations.

Plusieurs précautions doivent être prises avant la mise en route du traitement antiviral. Le sevrage de l'alcool est fortement conseillé mais ce n'est pas une contre-indication formelle à la mise en route d'un traitement. Il faut se pencher sur les antécédents psychiatriques, en interrogeant les patients par le biais de questionnaires. Il n'est pas nécessaire de mettre systématiquement en place un régime alimentaire. Cela doit en revanche être le cas dans les situations de surcharge pondérale. Les effets secondaires du traitement antiviral existent. Il faut donc informer le patient et son entourage. Il faut dire clairement que ces effets secondaires sont très fréquents, mais ils ne sont pas pour autant systématiques.

Pendant le traitement, une surveillance doit prendre place. Il est nécessaire d'assurer une prise en charge multidisciplinaire, passant notamment par la consultation de psychiatres, qui peuvent ainsi donner leur avis. Des consultations mensuelles avec le médecin généraliste sont nécessaires, comme des consultations spécialisées régulières, éventuellement avec l'entourage, ce qui permet de gérer les effets secondaires.

Il faut accorder une attention cruciale à la réponse à S4, ce qui représente une nouveauté introduite par la conférence de consensus de 2002. La visite du spécialiste à S4 devient incontournable, en particulier pour la gestion des effets secondaires et pour la prédiction précoce de la réponse. En ce qui concerne la tolérance hématologique, il est à noter que l'Interféron n'entraîne pas de risques accrus d'infection. Le seuil arbitraire de 500 doit être réévalué en fonction de l'objectif thérapeutique. Pour gérer l'anémie, il est possible d'utiliser l'EPO, en particulier chez les patients atteints de cirrhose.

La mesure précoce de la charge virale présente un intérêt réel. Lorsqu'un patient est négatif à S4, les chances d'obtenir une guérison s'élèvent à 90 %. Mesurer précocement la charge virale peut donc permettre d'encourager les répondeurs rapides. Il va de soi, cela dit, qu'il ne faut pas interrompre le traitement de manière prématurée. En fait, on se dirige de plus en plus vers des traitements à la carte, en fonction de la réponse à S4. A l'inverse, en l'absence de réponse rapide, des arguments suggèrent d'allonger la durée de traitement à 72 semaines, ce qui permet d'améliorer

les résultats en termes de réponse virologique prolongée. De nombreux arguments plaident donc en faveur de l'importance de la mesure de la charge virale à S4.

S'agissant de la prédiction de l'échec thérapeutique à S12, il est à noter que si la diminution est comprise entre un et deux logs, il faut faire un nouveau contrôle un mois plus tard, si possible dans le même laboratoire, avant d'arrêter le traitement. Il faut interrompre le traitement chez les patients ayant une fibrose peu sévère (F1 ou F2), et il est fondamental d'avoir informé en amont le patient de l'éventualité d'un arrêt du traitement au bout de trois mois.

L'observance représente un enjeu capital. Chez les patients de génotype 1, il apparaît que, avec 80 % de la dose d'Interféron, 80 % de la dose de Ribavirine, pendant 80 % du temps, les taux de réponse sont meilleurs que chez les autres patients.

Les effets secondaires et, en premier lieu, la dépression, doivent être mis en lumière. La dépression est le principal facteur limitant dans l'utilisation de l'Interféron standard. Si on s'intéresse à la prévalence de la dépression, elle varie de 1 % à 40 % : une telle variabilité pose, de toute évidence, le problème de la pertinence et de la sensibilité des outils utilisés pour le diagnostic de la dépression. Ce même diagnostic répond à neuf critères très précis : cinq d'entre eux doivent être remplis pour que l'on puisse diagnostiquer une dépression. En particulier, la durée d'existence et la permanence de certains symptômes représentent un critère fondamental. L'irritabilité doit également être prise en compte. Etant donné la fréquence des troubles dépressifs, il peut sembler nécessaire de mettre en place des traitements à base d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : ils sont bien tolérés, et sans danger au cours des maladies du foie. Il est également proposé de mettre en place ces mêmes traitements dans une logique préventive.

Le but est bien d'améliorer l'observance et la réponse au traitement antiviral. Or on ne connaît pas l'influence d'une telle logique sur l'observance, aucune étude ne s'est réellement penchée sur la question.

L'après traitement est un passage délicat ; de toute évidence, il est peu traité dans la littérature. Quelques éléments de réponse peuvent néanmoins être apportés.

- Il faut revoir les patients trois mois après la fin du traitement et ne pas les « lâcher dans la nature ».
- Il faut leur dire que l'on récupère de certains effets secondaires rapidement après l'arrêt du traitement. D'autres, la chute de cheveux par exemple, peuvent prendre davantage de temps.
- Il faut dépister précocement la rechute.
- Il faut informer les patients sur les risques de rechute. Il est plus élevé pour un génotype 1 que pour un génotype 2 ou un génotype 3.
- Il faut faire une recherche d'ARN viral trois mois après l'arrêt du traitement. L'ARN a en effet une très bonne valeur prédictive.

Quand il n'y a pas de réponse après trois ou six mois, il faut discuter de l'intérêt de mettre en place un traitement d'entretien. En cas de rechute, de nombreux arguments plaident en faveur d'un allongement de la durée du traitement, voire d'une augmentation des doses d'Interféron : il est alors possible d'améliorer les taux de réponse, en particulier pour les génotypes 2 et 3, et lorsqu'il existe une fibrose sévère.

La guérison virologique passe, dans la majorité des cas, par l'amélioration voire la disparition des lésions histologiques. Une réponse virologique prolongée équivaut à une guérison : une récente

étude a confirmé que, lorsqu'un patient est négatif six mois après la fin du traitement, il a de fortes chances de le rester.

Peu d'études se sont penchées sur les manifestations psychiatriques après la fin du traitement, alors même que certains patients déclenchent des troubles psychiatriques à ce moment. Il faut donc faire preuve de vigilance, et ne pas hésiter à continuer à suivre les patients.

En conclusion, il faut rappeler que la prise en charge multidisciplinaire est importante, la visite à S4 est capitale. L'observance l'est également, et la guérison est possible.

## **Débat**

Un participant rappelle que les trois mois suivant l'arrêt du traitement sont très difficiles pour les malades : il est dommage que la littérature ne se penche pas plus sur cette question, les malades devraient être mieux informés du caractère problématique de la période suivant l'arrêt du traitement.

Laurent CASTERA en convient : il faut revoir rapidement les malades répondeurs une fois le traitement arrêté.

Une participante signale que les patients souffrent parfois à partir de la fin de traitement. Les associations de malades en sont particulièrement conscientes, dans la mesure où elles recueillent de nombreux témoignages allant dans ce sens. Souvent, les patients ont l'impression d'être seuls après la fin du traitement, et de ne pas trouver de réponse face à un état de fatigue qui se poursuit.

Laurent CASTERA souligne que certains patients peuvent être guéris, mais peuvent souffrir toujours de symptômes persistants.

Michel BONJOUR indique que l'on demande aux patients de reprendre rapidement une vie « normale » après la guérison, alors que, psychologiquement parlant, ils ne sont pas toujours prêts à franchir ce cap. Certains souffrent même de troubles psychologiques à ce moment (achats compulsifs, reprise du tabagisme...).

Une participante s'interroge sur la terminologie de « maladie chronique » et de « guérison », jugeant ces deux termes contradictoires.

Laurent CASTERA convient que ces deux termes sont contradictoires en apparence ; cela dit, il est possible de guérir de l'hépatite C.

Un participant rappelle qu'un phénomène dépressif peut être constaté pendant le traitement antiviral. Il souhaite savoir si le traitement antidépresseur doit être poursuivi après l'arrêt du traitement antiviral, et se demande quelle est la responsabilité de l'Interféron dans la survenue de l'état dépressif. Il souligne également que les états d'irritabilité font partie des manifestations majeures de la dépression.

Laurent CASTERA, à ce dernier titre, indique que les états d'irritabilité, les symptômes hypomaniaques ne font pas partie des manifestations majeures de la dépression. En ce qui concerne la dépression elle-même, l'institution d'un traitement antidépresseur doit au moins se tenir pendant un mois, afin de juger de son efficacité. A la fin du traitement antiviral, il faut prendre du recul, et interrompre le traitement antidépresseur progressivement.

# Résultats intermédiaires de l'enquête SOS hépatites – ASUD chez les usagers de drogue

**Alain FLINOIS**  
TNS Healthcare

Cette étude visait deux objectifs principaux :

- évaluer la perception des hépatites B et C et des traitements chez les personnes infectées par l'un ou l'autre de ces virus et ayant consommé (ou consommant encore) des drogues autres que le cannabis,
- mettre en perspective cette perception avec le suivi médical dont ces personnes bénéficiaient, ou avaient bénéficié.

On a demandé aux personnes interrogées de s'auto-renseigner, par le biais d'un questionnaire spécifique.

Pour répondre à ces buts, plus de 460 auto-questionnaires ont été reçus, 429 d'entre eux se sont révélés exploitables. Il a été décidé de ne pas faire de sélection de populations, c'est pour cela que les moyens et les sources de distribution du questionnaire ont été multiples (centres de soins, distribution par les associations, centres d'hépatologie, médecins de ville...).

Dans 73 % des cas, les répondants souffrent d'une hépatite C active, 6 % d'une hépatite B active. 5 % des répondants étaient co-contaminés. L'antériorité moyenne de la maladie est de 10 ans, le délai moyen de découverte de cinq ans. La population (masculine dans 75 % des cas) présente un âge moyen de 40 ans. Dans 90 % des cas, l'utilisation de drogues se fait ou s'est faite par injection, mode d'administration qui tend à devenir obsolète chez les jeunes. La population interrogée est souvent désinsérée : la moitié des personnes concernées vivent seules, certaines sont à charge, d'autres sont en prison. Près de la moitié n'a aucune activité, un tiers a un emploi. Parmi ceux-ci, il s'agit d'un emploi précaire dans 30 % des cas. 80 % des personnes interrogées avaient un logement stable au moment de l'enquête. 38 % des personnes bénéficient de la CMU.

En ce qui concerne les consommations actuelles et passées, il est à noter qu'il existe, chez les personnes ayant pris part à cette enquête, une certaine réticence à décrire un épisode passé.

Pour autant, les données suivantes ont pu être recueillies.

- Les opiacés occupent une forte proportion dans les produits consommés. Il s'agit souvent d'une population de multi-usagers, ayant utilisé au moins deux substances psychoactives différentes.
- Neuf personnes sur dix ont été des injecteurs.
- 51 % des personnes interrogées ont des tatouages.
- 30 % des personnes interrogées portent des piercings.
- 16 % des personnes interrogées sont co-infectées par le VIH. Elles sont quasiment toutes suivies par un médecin, la plupart prennent un traitement anti-rétroviral.

En ce qui concerne le suivi de l'hépatite, 80 % des personnes interrogées déclarent avoir vu un médecin pour leur hépatite au cours des 12 derniers mois. Un peu moins de la moitié des personnes

interrogées reçoivent un traitement (46 %). La moitié des personnes ne recevant pas de traitement se sont vu proposer un traitement, mais l'ont refusé. 68 personnes n'ont pas vu de médecins au cours des 12 derniers mois. Celles-ci ont avancé majoritairement deux arguments :

- « J'ai d'autres priorités ».
- « Je ne me sens pas malade ».

Les deux tiers des personnes suivies connaissaient l'état de leur foie.

60 % des personnes interrogées ont considéré qu'il était difficile de commencer un traitement contre l'hépatite par peur des effets secondaires. La peur face au traitement est donc un argument fréquemment avancé. A hauteur de 43 %, les personnes interrogées ont souligné qu'elles ne se sentaient pas malades, et n'avaient donc pas envie de se faire soigner. Nombre d'entre eux ont considéré également que leurs conditions de vie précaires les empêchaient d'entrer dans une démarche de soin.

Les personnes ayant répondu au questionnaire ont une image de l'hépatite relativement conforme à la réalité. Cette perception de l'hépatite est donc proche de celle de la population générale. En ce qui concerne la perception des risques de transmission de l'hépatite C, les personnes interrogées ont jugé à hauteur de 90 % que le partage de seringues était le vecteur de risque le plus important. S'agissant de la perception des traitements de l'hépatite C, les données suivantes ont été recueillies :

- Les effets secondaires sont perçus comme pénibles pour la grande majorité des répondants.
- La majorité des personnes interrogées jugent également que les soins sont indispensables pour une bonne qualité de vie dans le futur.
- Les thérapeutiques sont considérées comme ayant accompli des progrès très importants. Elles permettent plutôt de guérir la maladie.
- Elles ne savent pas réellement si cela permet de protéger le foie.
- 31 % des personnes interrogées ne savent pas si ces thérapeutiques sont ou non toxiques.
- Elles pensent, pour plus de la moitié, que cela peut éliminer le virus.
- Elles jugent que les thérapeutiques ne sont pas compatibles avec la consommation de drogue.

Une dernière série de questions leur ont été posées quant au type de soutien dont elles ont besoin. Il s'agit :

- d'un soutien à la réinsertion,
- d'une aide à la réduction de consommation d'alcool et, surtout, de drogue.

## **Débat**

Pascal MELIN estime que la conduite de cette enquête a été très pertinente, d'autant que les pouvoirs publics auraient refusé de mener une enquête du même type. Il considère que les résultats de cette enquête prouvent que les messages d'information ont été entendus, d'importants progrès ont donc été accomplis. Il est à noter cela dit que cette information est le fait des médecins

essentiellement, il faut donc se demander comment l'on peut atteindre la population qui n'est pas en contact avec les médecins.

Un participant, membre d'ASUD, considère que les membres de l'association SOS hépatites peuvent prendre en charge la distribution et le recueil des auto-questionnaires. Il serait bon, fin janvier, que le cap des 1000 questionnaires recueillis soit atteint : cela permettrait de procéder à une analyse plus fine des résultats.

Un participant souligne que cette étude permet aux usagers de drogue de répondre sur la manière dont ils perçoivent l'état de leur foie, sujet qui demeure tabou chez certaines personnes : une certaine « nébuleuse métaphysique » entourant la nécessité de traiter les maladies du foie, par ailleurs entretenue par le fait qu'il ne s'agit pas d'une priorité de santé publique réelle.

Un participant se dit heureux d'avoir pris connaissance de cette étude, particulièrement bien conçue. Il s'interroge sur la cartographie des retours des questionnaires, et se demande si la solution de l'auto-questionnaire est la plus pertinente. Il se demande également s'il ne serait pas préférable de remplir le questionnaire avec les personnes interrogées elles-mêmes.

Alain FLINOIS indique qu'une analyse par région sera présentée ultérieurement. En ce qui concerne l'aide à l'administration du questionnaire, il considère que cette logique peut s'avérer pertinente, et permettrait de disposer d'un nombre de questionnaires remplis plus important.

Michel BONJOUR souligne que, si les questionnaires sont remplis avec les personnes interrogées, l'on peut faire un important travail de réduction des risques en reprenant leurs réponses.

Une participante regrette que l'on n'ait pas suffisamment dit aux médecins et aux associatifs qu'il était possible de remplir les questionnaires avec les personnes interrogées. Elle précise également qu'en province, il est difficile d'entrer en relation avec les associations s'occupant des toxicomanes et avec les CSST. Elle indique enfin qu'il sera impossible de travailler en décembre sur le questionnaire.

Michel BONJOUR reconnaît que l'emploi du temps des associations est particulièrement chargé lors des dernières semaines de l'année, mais invite néanmoins les membres de l'association à consacrer des efforts à ce questionnaire en décembre et en janvier.

# Médecins et malades : des revendications communes ?

## Débat avec l'auditoire

Michel BONJOUR souligne que ce débat doit permettre de déterminer s'il existe des revendications communes entre médecins et malades. Il est à noter que, dans les pathologies hépatiques, les médecins sont souvent impliqués et réceptifs. Dans cette optique, les malades doivent aussi être à l'écoute du monde médical. Au final, il est clair que certaines revendications peuvent être portées par les deux parties.

Pascal MELIN estime que les malades doivent « contaminer » le corps médical sur la problématique du militantisme, le corps médical étant insatisfait des moyens mis à disposition. En conséquence, rien n'oppose le corps médical aux patients, ils peuvent militer ensemble et faire des demandes communes. Par ailleurs, l'expérience montre que les associations de patients peuvent jouer un rôle de pression sur la mise sur le marché de certaines molécules : l'exemple de la mise sur le marché de l'Adéfovir le montre parfaitement. Les hépatologues se sont alors rendus compte que les associations de patients pouvaient jouer un rôle essentiel sur certaines problématiques. En outre, les associations de malades et les médecins peuvent peut-être réfléchir ensemble sur la question de la vaccination, dans la mesure où, là aussi, des revendications communes peuvent être portées.

Un participant met en lumière plusieurs points de convergence potentiels.

- La vaccination contre l'hépatite B.
- Les problèmes de construction de réseau de médecins généralistes, et le relais avec des structures de soins lourdes.
- Les comportements des médecins, d'une part, et des malades d'autre part.
- La perception de la maladie par les usagers de drogue.

A ce dernier titre, il est à noter que la connaissance des usagers de drogue (de leur mode de vie, de leur sociologie et de leur économie) n'est pas uniformément répandue chez les médecins. En effet, on a appris à connaître le fonctionnement des transfusés, mais on connaît beaucoup moins bien le fonctionnement et l'état actuel des jeunes usagers de drogue. Or sans les connaître, il sera impossible de les soigner.

Un participant se demande si des ponts peuvent être établis entre les associations de malades et les associations professionnelles des médecins.

Une participante souligne qu'un collectif consacré aux hépatites est en cours de constitution, sur le même modèle que le TRT5 : celui-ci fonctionne très bien, et joue un rôle de pression auprès des laboratoires et des pouvoirs publics. Elle invite SOS hépatites et ASUD à rejoindre ce réseau.

Un participant considère qu'il ne faut pas se « mettre avec » mais « se mettre ensemble ». Michel BONJOUR souligne que SOS hépatites a décidé d'officialiser son rapprochement avec le réseau qui vient d'être mentionné.

Une participante souhaite que l'Inpes produise des plaquettes d'information dédiées à l'hépatite B

Michel BONJOUR précise que le Ministère répondra négativement à une telle demande. Le Ministère considère en effet qu'il ne faut surtout pas communiquer sur la question de la vaccination actuellement, alors même que les scientifiques considèrent que la vaccination constitue une excellente solution. Clairement, il existe des consignes pour que la vaccination ne soit pas mise en avant. Force est de constater que les seuls documents pouvant être trouvés sur l'hépatite B sont édités par les associations, et les pouvoirs publics ne feront rien pour cela.

Pascal MELIN reconnaît que la communauté hépatologique a peu défendu la vaccination, ce qui peut sembler inquiétant. Au-delà de la réflexion politique, les pouvoirs publics estiment qu'il ne faut pas

communiquer à nouveau sur la vaccination, considérant que ce débat est encore trop brûlant. Ils considèrent également que l'opinion publique aurait l'impression que l'on cherche à lui « forcer la main » pour qu'elle se vaccine. Il estime qu'il faudrait créer l'association des victimes de l'hépatite B par défaut d'information, faisant intervenir des malades, des médecins et des hépatologues. Cette association sera fictive mais, politiquement parlant, on pourrait alors prendre acte que l'on crée une association des victimes de l'hépatite B par défaut d'information ; le moment venu, l'association pourrait interpeller le pouvoir politique sur le manque d'information qui caractérise actuellement l'hépatite B.

Un participant rappelle que sur un certain nombre de sujets, la collaboration entre médecins et malades est très perfectible, dans la mesure où seuls les malades sont véritablement actifs. Nombre de médecins et de scientifiques manquent en effet de courage dans leurs prises de position, tout particulièrement lorsqu'elles vont à l'encontre des positions des politiques. Il se demande également si des points très précis ne doivent pas être mis en place afin de structurer la collaboration entre les médecins et les malades.

Un participant estime pour sa part que les médecins ne peuvent agir que s'ils sont suffisamment informés des actions des associations. Les médecins, par ailleurs, doivent gérer une vie professionnelle et des responsabilités, et ne peuvent consacrer que peu de temps aux associations. Ils comptent donc beaucoup sur ces dernières pour mener les combats qu'ils n'ont pas le temps de prendre en charge. Il souligne également que les médecins ont montré également qu'ils étaient à même de mener des combats. En ce qui concerne la vaccination contre l'hépatite B, il s'agit clairement d'un problème de santé publique. Si rien n'est fait, un scandale se profile. Par rapport au scandale du sang contaminé, une différence de taille doit être mentionnée : un certain nombre d'acteurs sont allés « jusqu'au bout » : les médecins ont pris la parole, comme les scientifiques et les associations, mais aucun de ces acteurs n'a été écouté par les autorités de tutelle. Il faut donc s'affranchir de celles-ci, afin que les associations mènent une action positive en leur nom propre.

Une participante se demande pourquoi certains pédiatres refusent de vacciner les enfants contre l'hépatite B.

Un participant répond qu'il est alors tout à fait possible de changer alors de pédiatre. Il considère qu'il faut comprendre la position des pédiatres qui refusent de vacciner les enfants contre l'hépatite B : si, par hasard l'enfant développe ensuite une sclérose en plaques, ses parents seront en mesure de l'attaquer pour faute professionnelle.

Un participant précise que la problématique des revendications communes médecins/malades se pose d'année en année, et sous une pression qui augmente. Il estime qu'il faut passer maintenant dans une logique de rapport de forces, et considère qu'il faudrait organiser une journée de réunion, avec toutes les associations concernées, sur la question du lobbying stratégique.

Michel BONJOUR se demande s'il ne faudrait pas organiser de nouveaux états généraux de l'hépatite, ce qui permettrait de faire un état des lieux des pratiques, des disparités de celles-ci entre les hôpitaux... Ces états généraux donneraient également lieu à la rédaction de cahiers de doléances. Un participant juge que la réorganisation d'états généraux de l'hépatite serait en effet une très bonne initiative.

Pascal MELIN dit ne pas être opposé à cette logique ; encore faut-il déterminer si les états généraux doivent concerner l'hépatite C, ou l'hépatite B.

Michel BONJOUR estime que cela doit concerner les hépatites virales.