Sixième forum national de SOS Hépatites

Résultats Fibrotest, actualités thérapeutiques VHC

Docteur RATZIU
Hôpital Salpêtrière, Paris

Il m'a été demandé de parler des traitements, des acquisitions dans le traitement et des diagnostics de Fibrotest. L'hépatite C est une maladie grave, puisqu'elle est responsable de 40 % des cas de cirrhoses sévères, de 60 % des cas de CHC. En outre, la transplantation est indiquée dans un tiers des cas. Cette maladie ampute la survie chez les personnes non traitées. En outre, elle a été très longtemps cachée. Dans une population de 4 500 malades italiens, 2 à 3 % étaient séropositifs. 40 % de gens ignoraient leur maladie et affichaient des transaminases normales et 20 % de ce groupe possédait d'importantes lésions de fibrose, bien qu'étant asymptomatiques. La normalité des transaminases ne préjuge pas des lésions hépatiques.

Nous nous attendons à une hausse brutale du nombre de cancers du foie en raison de l'hépatite C, qui, contractée il y a 30 ans, devrait arriver au stade de la cirrhose. Des enquêtes menées aux Etats-Unis ont montré que, par rapport à la seconde partie de la décennie 70, une hausse de 71 % de l'incidence du CHC est constatée.

I. Les résultats obtenus grâce au traitement

Que pouvons-nous attendre du traitement ? Nous pouvons attendre une éradication virale, un ralentissement de la progression de la maladie et une réduction des complications de la cirrhose. Aujourd'hui, nous pouvons parler de guérison. 98 % des patients dont les PCR sont négatives six mois après le traitement, restent en négatif. S'il peut y avoir des rechutes, elles restent précoces. Comme ce virus, dont l'ARN ne s'intègre pas dans le génome des cellules, nous pouvons parler de guérison, ce qui est inédit pour une maladie virale. En outre, nous parvenons aujourd'hui à freiner la progression de la fibrose. 60 % des répondeurs ont moins de fibroses à l'issue de leur traitement qu'au début, ce qui est fondamental. C'est également le cas pour nombre de non répondeurs. Le corollaire de ce fait est que, si les patients ont moins de fibrose, ce constat est valable à tous les stades. Pourquoi pas au stade de cirrhose ? Un dogme est tombé. 50 % des patients de l'étude et souffrant d'une cirrhose ont vu leurs lésions de fibrose diminuer après le traitement. C'est un résultat qui aurait été inespéré il y a 10 ans, car la cirrhose était considérée comme irréversible.

Tous ces résultats ont été obtenus avec l'interféron et la ribavirine. Or, certains malades ne tolèrent pas l'interféron. Nous ne pouvons pas poursuivre ce traitement. L'espoir tient en la ribavirine seule. En effet, une étude américaine a montré que la ribavirine seule pouvait freiner la progression de la cirrhose. En outre, nous pouvons suggérer fortement, bien que non démontré formellement, que la ribavirine peut réduire le risque de développement d'un carcinome du foie. L'incidence du CHC diminue fortement chez les malades traités, qu'ils soient répondeurs ou pas.

Nombre d'études convergent pour reconnaître l'impact du traitement sur la durée de vie. Les malades traités vivent plus longtemps que les autres et leur espérance de vie rejoint celle de la population générale. Il est important de souligner que la survie est améliorée, même si les malades sont traités très tôt. En effet, même au stade précoce de la maladie, la durée de vie des personnes est amputée. En outre, le traitement des malades, quel que soit le stade de la maladie au moment du traitement, améliore la mortalité hépatique, y compris au moment de la cirrhose. Il n'est donc jamais trop tard pour commencer un traitement.

II. L'intolérance aux traitements

Un problème subsiste. Les traitements sont relativement mal tolérés : il faut donc travailler pour que les malades suivent un traitement. En effet, les patients prenant plus de 80 % de la dose pendant plus de 80 % du temps possèdent un taux de réponse considérablement plus élevé que ceux qui en prennent beaucoup moins. Il est intéressant de comprendre que cette relation est continue : il n'existe pas d'effet de seuil. Comment améliorer la tolérance ? Nous avons démontré que les toxicomanes substitués peuvent être traités. Ils ne présentent pas plus d'arrêt de traitement et d'effets secondaires que les personnes non toxicomanes. En outre, la co-morbidité psychiatrique est traitée par des psychiatres.

Certains effets secondaires de l'interféron peuvent apparaître. Auparavant, face à certains effets secondaires comme la neutropénie, le traitement était interrompu. Aujourd'hui existent des traitements adjuvants, consistant en l'injection de facteurs de croissance, permettant de maintenir les taux d'hémoglobine et de globules blancs à des niveaux suffisants pour poursuivre le traitement. Malheureusement, ces traitements ne sont pas disponibles dans tous les hôpitaux. Pour les problèmes psychiatriques également, existent des molécules efficaces, en association avec des traitements antiviraux, pour maintenir les personnes sous traitement.

L'interféron a permis d'éviter le rebond de réplication virale à distance de l'injection. Les progrès récents ont surtout permis de repérer plus vite les personnes risquant de ne pas répondre aux traitements. En effet, en procédant à une charge virale à trois mois, nous repérons les non répondeurs. Néanmoins, ce n'est pas parce qu'un patient a bien répondu après 3 mois de traitement, qu'il va continuer à répondre. Ce test de charge virale à 4 semaines est intéressant pour les génotypes 1. En fonction des résultats, nous pouvons continuer selon les buts fixés. Si le malade ne souffre pas d'une hépatite sévère et que son virus ne lui créé pas trop de problèmes, nous pouvons suspendre le traitement dans l'attente de nouveaux traitements. Si nous voulons obtenir un effet antifibrosant et antiviral, la décision de continuer est prise en accord avec le patient.

En outre, lors du dernier congrès d'hépatologie, nous nous sommes interrogés pour savoir si, dans la stratégie visant à réduire les effets secondaires de la ribavirine, nous pouvions, dans le génotype 1, traiter pendant un an par interféron seul ou si nous devions conserver interféron et ribavirine. Dans cette étude, réalisée avec l'interféron alpha2a, environ 360 patients non répondeurs ont été autorisés à recevoir pendant encore six mois les deux, ou l'interféron seul. Les résultats montrent que nous ne pouvons pas nous dispenser de la ribavirine, car le taux de réponse virale prolongée est resté beaucoup plus élevé. Le taux de rechute est plus important si la ribavirine est supprimée pendant la durée du traitement.

Un certain nombre de facteurs de résistance au traitement ont été identifiés. Ainsi une étude canadienne, publiée en septembre 2003, a retrouvé des facteurs de résistance connus. En outre, elle a permis d'identifier d'autres facteurs, comme l'obésité par exemple, d'échec de nombreuses

thérapies. Le traitement antiviral peut ne pas suffire. Une prise en charge du patient, notamment nutritionnelle, doit s'imposer.

III. L'accessibilité au traitement et le problème de la biopsie

Quelle est l'accessibilité au traitement ? Elle a freiné l'accession à la prise en charge de beaucoup de patients. Le facteur principal de ce frein est la biopsie hépatique. Nombre de patients craignent les biopsies du foie. Souvent, les médecins généralistes craignaient que les malades souffrent de complications dues à cette biopsie. En outre, la biopsie est difficilement réalisable. En France, si nous procédons à 16 000 biopsies par an, seulement 8 000 sont réalisées dans le cadre de l'hépatite C. Or, 300 000 patients nécessitent un traitement aujourd'hui.

Pour pallier le problème de biopsie, le groupe du Professeur Poynard a mis au point un test biologique appelé Fibrotest. Ce test est breveté et appartient à l'hôpital de l'université de Paris 6. Il repose sur la mesure dans le sang d'un certain nombre de paramètres comme l'alpha 2 macroglobuline, la gamma GT, la bilirubine, l'aptoglobine et l' l'apolipoprotéine A1. Certains sont des enzymes, d'autres des pigments. En cas de fibrose, trois montent et deux descendent. Le fibrotest établit un score allant de 0 à 1. Il est calculé à partir des valeurs de ces cinq éléments dans le sang et ajusté en fonction de l'âge, du poids, du sexe.

Le groupe du Professeur Poynard a publié de nombreuses communications sur le sujet. Certains résultats sont très intéressants. En pratiquant le test sur beaucoup de patients, nous obtenons une relation linéaire entre la valeur du Fibrotest et les différents stades de fibrose. Du fait de cette linéarité, les quantités très précoces de fibrose sont détectables. Nous parvenons à détecter le stade crucial pour le traitement des fibroses. En outre, ce test est plus sensible que la biopsie du foie. En effet, les personnes n'ayant pas de problème de foie ou d'hépatite C et donc ne possédant pas de fibrose, si elles sont cotées F0 par la biopsie, affichent des valeurs de fibrose encore plus faibles consécutivement au Fibrotest. De ce fait, nous pouvons obtenir une table de conversion entre la valeur numérique du Fibrotest et le stade histologique de fibrose. Récemment une étude menée dans la région PACA par une dizaine de laboratoires privés ou hospitaliers a été rapportée. Elle présente des résultats quasiment identiques.

Que se passe-t-il quand les résultats de la biopsie et du Fibrotest sont discordants ? Par exemple, un malade était F2 à la biopsie et F4 au Fibrotest. En regardant l'ensemble du dossier, nous remarquons que la biopsie était de petite taille et n'avait pas repéré des éléments néfastes. Inversement, un patient avait une cirrhose à la biopsie et n'était que F2 au Fibrotest. En fait, des problèmes intercurrents, comme une inflammation et un abcès du reins, avaient faussé le Fibrotest. Il est donc important, en cas de résultats discordants, de considérer attentivement l'ensemble du dossier médical du patient afin de déterminer les éléments qui pourraient fausser soit la biopsie, soit le Fibrotest.

Parfois, les résultats sont discordants en fonction de l'endroit où est faite la biopsie. Il existe un tiers de discordance entre les biopsies réalisées dans le foie droit et celles réalisées dans le foie gauche. Dans l'expérience menée par la Pitié Salpetrière, les résultats discordants, à savoir différents de plus de deux stades de fibrose, apparaissent dans 29 % des cas. Le Fibrotest avait tort dans 2 % des cas et la biopsie dans 18 % des cas.

D'autres marqueurs existent. Je peux citer l'acide hyaluronique. Il est accepté par la communauté internationale des hépatologues, bien qu'il ait été évalué sur moins de malades que le Fibrotest. En outre, il est un marqueur tardif. Il est un bon marqueur de cirrhose, mais ne

permet pas d'établir un diagnostic avant. D'autres marqueurs existent et utilisent des composants biochimiques, pouvant être modifiés par le virus ou par le cholestérol par exemple.

Le Fibrotest est-il utile pour suivre le patient ? Un marqueur de fibrose dans le suivi des malades serait important, surtout si nous parvenons à montrer que le résultat du traitement, en termes d'amélioration histologique, est corrélé au test sanguin. C'est le cas. Dans une grande étude, nous constatons une baisse de 26 % de la valeur du Fibrotest chez les patients ayant le plus d'améliorations histologiques. La corrélation est établie entre la variabilité, avant et après le traitement, de la fibrose.

Le problème essentiel dans la prise en charge des patients est la biopsie. Elle est souvent de mauvaise qualité. En effet, des fragments d'au moins 25 millimètres doivent être examinés. Seules 14 % des biopsies respectent ce critère. En outre, les résultats discordants entre le Fibrotest et la biopsie concernent un tiers des malades. Enfin, le bénéfice risque de la biopsie hépatique n'est pas acceptable. En outre, les marqueurs de fibrose sont une alternative à l'évaluation histologique. Néanmoins, pour les utiliser, un certain nombre de précautions analytiques et d'interprétation sont à observer.