

48^{ème} RéPI

VHB chez les PD

28/06/04

Selon les études, 70 à 80% des homos ont rencontré le virus de l'hépatite B (VHB) au cours de leur vie sexuelle.

Bon nombre de ces personnes vont guérir spontanément. Mais les autres développeront une hépatite B chronique : une maladie grave, qui nécessite un suivi régulier et des traitements parfois à vie, et qui peut conduire à la mort.

Les personnes co-infectées VIH-VHB risquent davantage de développer une hépatite chronique et l'histoire naturelle de la maladie sera accélérée. Pourtant, il existe un vaccin et il est urgent de faire le point sur ses éventuels risques, sur ses bénéfices et d'informer largement.

Certaines de nos pratiques sexuelles présentent des risques spécifiques de transmission des hépatites A, B, C, D. En le sachant, il est possible de se protéger, de protéger les autres efficacement.

Invités

Pour cela plusieurs spécialistes sont venus répondre à nos questions :

- D^r Jean Charles Duclos Vallée, hépato, Centre hépato-biliaire, hôpital Paul Brousse, Villejuif,
- Gilles Baudier, président de SMP (Self-Maitrise et Prévention) association de prévention gay SM,
- D^r Claude Lejeune, généraliste et ex-président de l'association des médecins gays (AMG),
- Jacky Dubouclez, militant d'Act Up-Paris, membre de la commission Traitements et Recherche, représentant au CHV (Collectif Hépatites Virales).

La REPI a été animée par Nicolas Auzeil, militant d'Act Up-Paris, membre de la commission Traitements et Recherche. Ce document a été réalisé par Gérald Sanchez, militant d'Act Up-Paris, membre de la commission Traitements et Recherche et du groupe coinfection VIH-hépatites.

Hépatite B chez les pédés

PRESENTATION

Nous avons réalisé ce dossier, entre autre, à partir des présentations de nos invités et des débats publics, lors de notre 48^{ème} RÉPI (RÉunion Publique d'Information) du 28 juin 2004, au Centre Wallonie Bruxelles à Paris, intitulée : " L'hépatite B chez les pédés "

NOTE D'INTENTION AU LECTEUR

Contrairement à notre habitude, il ne s'agit pas uniquement d'une simple retranscription de cette REPI. En effet, lors de la rédaction de ce dossier, nous sommes à la veille de la conférence européenne de consensus sur la coinfection VIH-hépatites qui aura lieu à Paris, les 1er et 2 mars 2005, à la suite de laquelle seront publiées les premières recommandations thérapeutiques spécifiques. C'est un enjeu capital vu l'urgence des besoins de clarification pour bon nombre de médecins, y compris des spécialistes infectiologues ou hépatologues, en matière de prise en charge des coinfectés. Aussi, nous avons pris pour parti de vous offrir les dernières informations en matière de coinfection VIH-VHB, en y ajoutant les derniers résultats présentés lors de la première conférence internationale sur la coinfection VIH-hépatites, qui a eu lieu du 2 au 4 décembre 2004, à Noordwick-ann-Zee, en Hollande. Cette dernière conférence avait été elle aussi préparée en vue de la conférence de consensus à venir.

INTRODUCTION

Nous avons déjà réalisé trois REPI sur le thème de la coinfection VIH-VHC. Cette fois-ci, il nous semblait essentiel de s'intéresser pour la première fois, à l'hépatite B, non seulement sous l'angle de la coinfection VIH-VHB, mais aussi sous l'angle d'une MST spécifique de nos communautés gay et SM, et de ses pratiques.

Le SM précurseur de prévention des risques

Très tôt, la communauté SM a su réagir et diffuser de l'information concernant non seulement les IST, mais a su aussi organiser des campagnes d'incitation à la vaccination. Ces campagnes ont été très efficaces puisque plusieurs enquêtes épidémiologiques ont confirmé que les gays, pratiquant le SM dans les clubs de San-Francisco, avaient une couverture vaccinale parmi les meilleures. Ceci bien avant que l'O.M.S. ne recommande à tous ses pays membres de mettre en place des campagnes nationales de vaccination anti-VHB.

De nouveaux chiffres explosifs

L'épidémie de VHC a provoqué une mobilisation et un intérêt accru de la communauté scientifique, au détriment du VHB, qui n'a été étudié plus en détail que récemment et de manière encore insuffisante. La dernière étude de prévalence du VHB en France, réalisée par l'I.N.V.S. (Institut National de Veille Sanitaire), nous livrent des résultats alarmants puisqu'elle estime qu'en dix ans, le nombre de porteurs chroniques du VHB aurait été doublé, passant de cent cinquante mille personnes dans les années 90, à trois cent mille personnes aujourd'hui.

De nouveaux outils plus sensibles

Ces trois dernières années ont été marquées par l'arrivée de nouveaux types d'exams biologiques spécifiques, ayant des seuils de sensibilité particulièrement accrus (PCR "ultrasensible", génotypages, tests phénotypiques de résistances, nouveaux tests d'évaluations de fibrose, à défaut de biopsie hépatique : Fibrotest(r), Fibroscan(r), etc...). Ces seuils de sensibilité ont permis enfin de comprendre certaines situations complexes de l'hépatite B, et notamment dans la coinfection VIH-VHB.

De nouveaux malades, ignorés jusque-là

En effet, nous pouvons maintenant dépister de très faibles charges virales, qui n'occasionneront peut-être pas de lésions du foie, sauf en cas de choc hépatotoxique. Il s'agit des porteurs "sains" d'hier, qu'on appellera plutôt porteurs "inactifs latents". Il s'agit aussi des séropositifs VIH ayant croisé le VHB, mais à cause d'une immunité défaillante, n'ayant que l'antigène HBc comme marqueur VHB, considérés à tort comme guéris, et peut-être porteurs d'une hépatite B dite "occulte", qu'on peut maintenant plus facilement diagnostiquer. Tout ceci devrait permettre de modifier rapidement les prises en charges afin de rattraper les erreurs du passé.

De nouveaux traitements attendus

En 1998, nous nous étions battus pour accélérer l'arrivée de l'adéfovir, rapidement suivi par le ténofovir. Cette nouvelle famille de traitements, les analogues nucléotidiques, a permis de rattraper les faux espoirs de la lamivudine (3TC), le premier traitement doublement efficace contre le VIH et VHB. Chez les coinfectés VIH-VHB, le taux de résistances à 4 ans est d'environ 90%, provoquant à cette occasion des réactivations exacerbées et des échappements parfois sévères. Les spécialistes savent qu'aujourd'hui les firmes pharmaceutiques vont déposer de nombreuses demandes d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), pour de nombreuses molécules anti-VHB (amtricitabine, clévodine, etc.).

En attendant des nouvelles recommandations

Pour finir cette série de mauvaises nouvelles, l'arrivée de ces nouveaux traitements prometteurs, accompagnés prochainement de nouvelles recommandations, marquera l'année 2005, comme étant celle d'un tournant majeur dans la prise en charge de "l'hépatite B chez les pédés".

PAROLE A LA 1^{ère} PERSONNE,

par Jacky Dubouclez, militant d'Act Up-Paris, représentant du CHV (Collectif Hépatites Virales),

Ce texte a été lu en ouverture de cette 48^{ème} REPI.

«Bonjour,

Je m'appelle Jacky Dubouclez, j'ai 48 ans. Je fais partie de la commission Traitement & Recherche d'Act Up-Paris. Pour des raisons assez simples à comprendre, cette commission, depuis 15 ans, puisque Act-Up-Paris a fêté ses 15 ans ce week-end, a toujours été composée en majorité de séropositives et de séropositifs. Dans le travail de la commission, la rédaction de la revue Protocoles et l'organisation des REPI représente une part importante de l'investissement des militants. Tous les membres de la commission sont très attachés à ces REPI qui sont pour nous une occasion d'approfondir certains sujets avec les scientifiques présents et de confronter nos avis avec vous. Généralement en début de réunion, nous sommes quelques uns assez angoissés. Nous avons essayé plusieurs formes et débattu longuement de l'intérêt ou pas d'une parole à la première personne, de son intérêt politique mais aussi de ses limites. Dans ce débat, je faisais partie des plutôt pour. Mais comme cette fois-ci, c'est moi qui doit parler à la première personne, j'ai eu du mal à trouver le ton parce que parler de sa sexualité, de sa séropositivité ce n'est pas évident, alors j'ai tout écrit.

J'ai su très jeune que j'étais attiré par les garçons et qu'il allait falloir mettre un nom sur ce que j'ai pris comme une bizarrerie. Evidemment "PD, tapette, homo, efféminé" ça n'était pas si facile à assumer et il m'aura fallu quelques années pour m'accepter complètement comme beaucoup de gens de ma génération. C'était vers 1968 et juste après. Evidemment j'ai dévoré tous les livres que je pouvais trouver. J'étais plutôt attiré par la psychanalyse mais les livres que je consultais sur ce sujet parlaient soit de perversion qu'éventuellement il serait possible de guérir, soit au mieux de difficultés inévitables pour les homosexuels, du style "je n'ai jamais rencontré un homosexuel heureux". Moi je ne voulais pas être malheureux. A Act Up, nous sommes persuadés que la lutte contre le SIDA passe par la lutte contre l'homophobie, car quand on a une image très dévalorisée de soi, il n'est pas évident de se protéger. Ensuite j'ai aimé une fille. Notre histoire a duré plusieurs années, nous sommes restés très proches et nous avons eu la chance d'avoir une fille qui a aujourd'hui 26 ans. Elle va très bien, elle est autonome et devrait si tout va bien avoir un enfant au début de l'année prochaine.

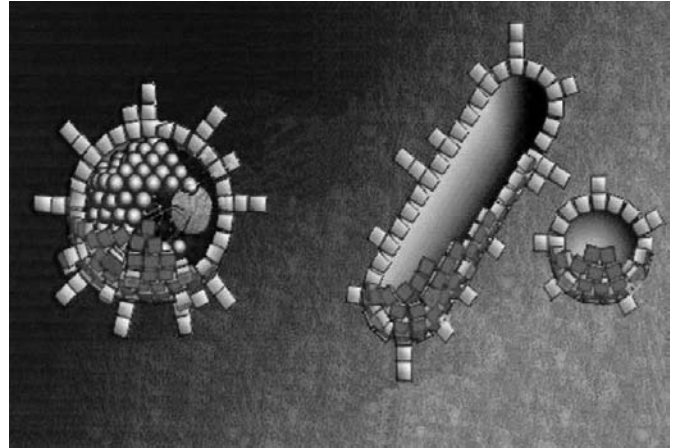
En 1986, j'ai rencontré un garçon. Nous étions très amoureux. Des garçons, j'en avais rencontré beaucoup, mais pour la première fois j'avais eu envie de vivre avec un homme. Le problème du SIDA, nous en avons parlé mais seulement après avoir fait l'amour... sans protection. L'un comme l'autre, grosso modo, on se protégeait surtout depuis notre dernier test. Sauf cette fois-là qui va se renouveler très souvent pendant 15 mois. Chez beaucoup d'homos, et évidemment nous n'échappions pas à cela, la fidélité, ce n'est pas notre truc. Même si l'on est très bien avec l'autre, on a, à un moment donné, envie de voir d'autres mecs. Cette fois-ci, le besoin est venu un peu plus tard que d'habitude. On en a parlé, on a réaffirmé qu'il faudrait encore plus qu'avant notre rencontre, se protéger lors de ces escapades. Ce que nous avons fait. Puis on s'est dit qu'il fallait faire un test. L'annonce de ma séropositivité fut un choc terrible pour nous deux. Il était séronégatif et moi séropo. Au centre de dépistage de Belleville, il pleurait et moi je répétais "Mais je ne peux pas être à l'hôpital un jour sur deux, je travaille et je veux travailler!", comme si mon travail était le problème central que nous allions devoir assumer. Aujourd'hui, il est toujours séronégatif. Très vite, dans le cataclysme que représente cette annonce, j'ai compris que les deux angoisses les plus importantes étaient pour moi, d'un côté, la probabilité d'une maladie et d'une mort prochaine, renforcée par la peur de ne pas pouvoir élever ma fille, puisque j'avais la quasi-certitude de ne jamais avoir 40 ans, et de l'autre côté, les conséquences que cela allait avoir sur notre sexualité. Si par miracle, je ne lui avais pas transmis le VIH, il ne fallait plus compter sur cette chance. Très vite et bien au delà de l'usage du préservatif, la spontanéité de nos relations physiques en a pris un coup du fait des deux. Nous avons continué très longtemps à avoir des rapports, mais il y a à peine plus d'un an, nous avons préféré nous séparer. L'un comme l'autre, nous sommes persuadés que cette séro-différence y est pour beaucoup même si on est bien conscients que d'autres couples hétéros ou homos se séparent au bout de tant d'années pour bien d'autres raisons. Le centre de dépistage m'avait donné le nom de deux médecins, j'ai rencontré le premier. Visiblement je le dérangeais, c'était son dernier rendez-vous et un séropo ça prend du temps, il y a des tas d'exams à prescrire et il faut l'ausculter, et en plus il risque fort d'avoir des états d'âmes. Ça vraiment, il n'avait pas le temps donc il ne m'a pas posé une seule question ni fourni une seule explication, mais s'est contenté de me dire : "Enlevez votre chemise, retournez-vous, montez sur la balance,....". J'ai appris plus tard que les examens qu'il m'avait prescrits étaient les bons. Mais pourquoi je retournerais chez ce médecin qui n'a pas le temps de prendre en compte les questions que je me pose alors qu'en plus en 1987, il ne peut me proposer aucun traitement. J'aurais préféré qu'il me

dise : "Je n'ai pas le temps revenez demain!". J'ai fait les examens qu'il m'avait prescrits et je suis allé voir le second. Là j'ai eu de la chance, j'ai appris depuis qu'il était et qu'il est toujours attaché dans le service du professeur Vittecoq, assez connu pour ses travaux sur le VIH mais également pour ses positions sur les rapports médecin-malade pour simplifier.. Il m'a d'emblée dit : "On est d'autant moins pressé que mon confrère a vraiment prescrit les examens qu'il fallait et que vos résultats sont excellents, votre immunité est intacte!". C'est bien. On a discuté. A la fin il m'a dit : "Attendez, il y a quand même un petit problème vous êtes aussi porteur du virus de l'hépatite B et il semblerait que l'on se dirige vers une hépatite chronique!". Il a repris un 1/4 d'heure pour m'expliquer ce que c'était. Par chance je n'avais pas l'hépatite non A-non B. C'était à cette époque, le nom que l'on donnait à l'hépatite C. Il m'a expliqué beaucoup de choses dont les risques sur 20 ans. Je ne l'ai pas beaucoup écouté car dans 20 ans je serais mort du SIDA depuis longtemps. A la fin de la consultation, il m'a dit que Frédéric devrait faire également un test VHB, là il avait raison. Deux jours après on était à nouveau dans le cabinet, puis encore quelques jours après pour les résultats. Frédéric était seulement porteur d'anticorps anti-VHB. Il avait rencontré le virus mais il était comme immunisé. Le Dr Jean-Charles Duclos-Vallée nous présentera toutes ces notions tout à l'heure. Dans la rue, on s'est immédiatement dit qu'il était sympa et très consciencieux mais que vraiment, l'hépatite B, ce n'était pas le problème. On a un peu discuté de son histoire de cirrhose que l'un comme l'autre croyait limitée aux cirrhoses éthyliques; Ça on savait ce que c'était, car nos mères nous avaient largement briefé sur les risques de l'alcool. A part ça, ça n'allait pas changer notre vie et finalement ça tombait plutôt bien que ce soit moi qui sois en hépatite chronique. C'est donc dans ce contexte que comme beaucoup de vieux co-infectés VIH-hépatites, j'ai pris en compte ma séropositivité au VHB, dans une totale indifférence qui va durer assez longtemps. Le premier élément que je voudrais mettre en exergue, c'est cette nécessité du dépistage. Les deux médecins que j'ai vu en étaient convaincus déjà à l'époque. Malheureusement aujourd'hui trop peu de gens sont dépistés, même chez les séropositifs VIH, parfois parce que c'est simplement oublié. J'ai revu récemment un ami que je connais depuis plus de 25 ans. Il fait partie de ces gens qui ont échappé de très près à la mort et pour qui les anti-protéases sont arrivées juste à temps. En parlant de nos histoires respectives, il s'est rendu compte qu'il ne connaissait pas sa sérologie VHB. Son infectiologue s'est aperçue avec effroi qu'elle ne le savait pas non plus. Il faut se souvenir que lorsqu'elle l'a pris en charge, il était dans un état extrêmement préoccupant. Suite au dépistage, il s'est avéré qu'il avait effectivement rencontré le VHB mais qu'il avait

des anti-corps. Il aurait pu, de la même façon, être en hépatite chronique et développer une cirrhose et un jour la décompenser et se retrouver à nouveau aux urgences. En effet l'évolution d'une maladie de foie est très longtemps silencieuse même dans des stades très avancés de la maladie. Il paraît par exemple qu'on a jamais mal au foie, que l'expression crise de foie est impropre. C'est assez contradictoire avec la certitude que j'ai eue longtemps que si ça ne va pas on le sent. C'est un cas particulier, mais néanmoins le dépistage est encore très insuffisant malgré les recommandations très claires du rapport Delfraissy. J'ai récemment parcouru le rapport d'activité d'une association en charge d'une file active importante de séropositifs au VIH. De mémoire 70% ne connaissait pas leur sérologie VHC et 80% leur sérologie VHB. On sait d'autre part que la maladie est plus grave, qu'elle va plus vite, chez les co-infectés et que cela concerne environ 30% des séropositifs VIH. D'autre part, avec les traitements actuels la mortalité liée au SIDA a considérablement baissée mais aujourd'hui, environ la moitié des décès de personnes séropositives VIH sont liés à des problèmes hépatiques. Ensuite pendant plusieurs années, j'ai fait tous les 6 mois les examens nécessaires. A chaque fois les résultats étaient excellents, mes CD4 étaient toujours très nombreux et surtout ne baissaient pas. Parce que l'approche des résultats est angoissante mais également pour d'autres raisons assez obscures, j'ai même fini par ne plus aller chez mon médecin, comme si cette inobservance était mon arme contre le virus. Je pense que j'ai toujours su que je ne pouvais surtout pas le conseiller à quelqu'un. Lorsque je me suis enfin décidé à reprendre rendez vous chez mon médecin, mes CD4 étaient toujours au même niveau et ma charge virale ne justifiait toujours pas d'instaurer un traitement même au bout de 16 ou 18 ans. En revanche, il devenait urgent de pratiquer une biopsie du foie pour mesurer l'avancement de la fibrose, c'est à dire l'avancement de la maladie car ma charge virale VHB était très élevée et les années étaient là.. Comme on pouvait le craindre les résultats histologiques n'étaient pas très bons et il fallait envisager un traitement. Mon médecin m'a adressé chez un confrère du centre hépato-biliaire de l'hôpital Paul Brousse. Je n'en dirai pas grand chose car il est à cette table. Seulement je peux vous assurer qu'à Villejuif, la coordination des soins n'est pas qu'un principe ou une revendication d'Act-Up, ou du TRT-5. Virologues, infectiologues, et hépatologues ont même discuté ensemble, parfois devant moi avant de me proposer un traitement actif sur les deux virus, une association de ténofovir et de lamivudine. Contrairement au VHC, on ne peut pas trop espérer éradiquer le virus, mais ces nouveaux traitements permettent de contrôler sa réplication. C'est un bénéfice secondaire des avancées de la recherche sur le VIH. Pour moi cela marche plutôt bien et cela depuis environ 2 ans.

L'hépatite fulminante est un autre risque dans environ 1 % des cas. Dans la première phase de l'infection virale, cette hépatite fulminante peut conduire à la mort en quelques jours en l'absence d'une transplantation hépatique. A Paul Brousse, j'ai discuté avec un garçon de 30 ans qui était transplanté depuis 10 ans après une hépatite fulminante. Il allait très bien et vivait normalement. Il considérait qu'il avait eu beaucoup de chances surtout à l'époque d'avoir pu bénéficier d'une greffe réussie. J'ai réalisé que cela n'arrivait pas qu'aux autres. Ma chance de ne pas développer un SIDA était infime, mon risque d'être en hépatite chronique n'était que de 1 sur 10, ce garçon n'avait qu'un risque sur 100 de développer une hépatite fulminante. Voici quelques exemples qui, sans minimiser l'importance de l'épidémiologie et des études pour orienter la recherche et la prévention, illustrent qu'au niveau individuel chaque cas est différent. L'hépatite B n'échappe pas à cela, quand on a une hépatite B chronique, c'est dans 100% des cas, une maladie grave et contraignante. Dans les contraintes, et en dehors du suivi médical, il y a les effets de l'alcool. Toutes les études montrent que la consommation d'alcool a des effets très néfastes et accélère dans des proportions importantes l'évolution de la fibrose. Les consommations en dent de scie, comme boire beaucoup le samedi soir seraient encore plus délétère que la même consommation répartie toute sur la semaine. Je n'ai jamais bu beaucoup et quand mon médecin m'a parlé de réduire voire de ne plus boire du tout, je lui ai répondu que je ne buvais pas d'alcool fort mais seulement du vin et que c'était moins fort et que donc ça allait. J'ai perçu dans son regard un certain étonnement devant mes certitudes. Il aura fallu du temps et quelques conférences avec des hépatologues pour que je ne me trouve plus de bonnes raisons et que par exemple j'accepte de verser dans l'évier les 3/4 de la bouteille commencée la veille par des amis. Quand je vais dans des bars PD. Je suis la plupart du temps le seul à boire un jus de fruits. Les garçons qui m'entourent ont des verres à bière de plus en plus grands. Les patrons de bar l'ont bien compris et il ne leur viendrait pas à l'idée de communiquer sur une promotion pour autre chose que la bière. Quand on pense à la prévalence de l'hépatite B on imagine les effets de ces habitudes. Donc il y a beaucoup de travail sur ce sujet et les médecins ne peuvent pas le faire seuls. On va en reparler, l'hépatite B n'est pas anodine et pourtant, il existe un vaccin qui protège de l'hépatite fulminante, de l'hépatite chronique et de la cirrhose, de la survenue d'un cancer du foie et de la sur-contamination par le virus de l'hépatite Delta. Nous attendons beaucoup de l'échange que nous aurons après la présentation sur le vaccin quand à l'évaluation du rapport bénéfice-risque. La rumeur à la vie dure. A Act-Up par exemple, les gens sont relativement bien informés surtout sur le VIH, néanmoins deux

personnes m'ont fait part de leurs craintes, l'un d'entre eux est dans la salle : - le premier : " Tu sais que moi j'ai fait une connerie, je me suis fait vacciner sans prendre en compte le risque de sclérose en plaques, je le regrette! ". - le second : " Je ne me suis pas fait vacciner parce que j'ai une amie qui s'est faite vacciner et 2-3 ans après elle a eu une sclérose en plaques! ". Lorsque j'ai été contaminé par voie sexuelle assurément, je travaillais au centre informatique d'un l'hôpital, donc sans contacts avec les malades. Tout le personnel hospitalier était vacciné selon le même protocole, mais le vaccin contre l'hépatite B ne faisait pas encore partie de cette combinaison. Je suis allé récemment à Amsterdam. Dans les nombreux bars PD, j'ai été très étonné de découvrir une communication assez différente de celle que l'on s'efforce de mettre en œuvre en France. En Hollande, ils ne distribuent pas de préservatifs, peut-être faut-il les demander au bar. Je me suis dit que si c'était à Paris, nous aurions vraiment beaucoup de travail et que nous serions obligés de dérouler notre banderole " Chaudasses en colère, la vie d'un PD ne vaut pas 3 centimes " devant de très nombreux bars. Ils ne communiquent que par un message très simple et positif : " Safe Only! ". Ils ne parlent pas du SIDA ni du préservatif. Le seul nom de maladie lu sur une affiche concernait l'hépatite B. Sur cette affiche, le Ministère de la Santé invitait les gays à un dépistage et une vaccination gratuites. Sur ce dernier point, nous ne pouvons pas rester trop longtemps à la traîne. Parce que j'aime bien faire l'amour et que j'en ai besoin, j'attends beaucoup aussi de la dernière partie sur les pratiques sexuelles car je n'ai pas envie de transmettre mon VHB, mais également pour me protéger de l'hépatite C, de l'hépatite A, de la sur-contamination par l'hépatite delta. Pour ne prendre qu'un exemple le baiser profond peut-il transmettre l'hépatite B? Parce que lorsque j'ai été contaminé, le vaccin anti-VHB n'était pas encore obligatoire pour les travailleurs hospitaliers, je suis aujourd'hui en colère contre Simone Veil, alors Ministre de la Santé, même si je salue par ailleurs, son courage d'avoir su, sur un autre sujet, résister aux pressions d'une partie de sa majorité et de l'opinion publique et de gagner ainsi contre son tout jeune Secrétaire d'Etat, Dr Philippe Douste-Blazy, même si peut-être ces sujets ne faisaient pas partie de ses attributions. Alors si ce soir, nous constatons que le rapport bénéfice-risque est très favorable au vaccin et que dans 6 mois aucune campagne ciblée n'a été mise en œuvre, nous serions vraiment très en colère contre Monsieur Douste-Blazy, devenu entre temps l'actuel Ministre de la Santé. Mais dès aujourd'hui nous exigeons que des mesures de prévention soient prises pour éviter de nouvelles contaminations, que des mesures soient prises pour assurer le dépistage et que des mesures soient prises pour assurer aux personnes co-infectées le meilleur suivi possible. Merci beaucoup».



Types de particules du VHB

BIOCHIMIE ET NOTIONS INDISPENSABLES

Virologie

Le génome du VHB a été découvert en 1970 par le Dr Dane, peu de temps après la découverte de l'antigène Ag-Hbs, dit " antigène Australia ", puisqu'il avait été découvert à partir du sérum d'un aborigène australien.

Le VHB est un virus à ADN, de la famille des hépadnavirus. Comme tous les virus d'hépatites virales, le VHB réplique majoritairement dans le foie, puisque seule une quantité minime de virus va circuler dans le sang. C'est cette quantité de virus dans le sang qui est mesurée par la charge virale par PCR. Une PCR faite sur du sérum prélevé lors d'une biopsie du foie, permettra alors de trouver de l'ADN-VHB " super-enroulé " (ccc-DNA, pour " Covalently Closed Circular DNA "), provirus précurseur du VHB, uniquement présent dans le foie. Il est le seul marqueur impérativement présent dans tous les cas d'hépatite B chronique, même dans les hépatites " occultes " qu'on ne détecte encore que difficilement. La quantité de virus (ADN-VHB) évoque plutôt l'intensité de la réplication, et donc des risques accrus de transmission. Les techniques et donc les seuils de détection par PCR ont évolué ces dernières années, permettant maintenant de pouvoir détecter moins de 400 copies/ml, voire même dernièrement, moins de 100 copies/ml. La charge virale maximale du VHB est nettement plus élevée que celle du VHC, elle même, encore plus élevée que celle du VIH. C'est un point important à connaître aussi bien pour les risques de contamination que pour l'apprentissage à la lecture de nos propres résultats de PCR. Il faut préciser aussi que cet ordre de grandeur est encore plus accentué en cas de coinfection VIH-hépatites. Depuis peu, tous les tests de charge virale VHB sont uniformisés avec la même échelle en UI/ml. Il n'y a pas d'équations fiables permettant de convertir les anciens résultats exprimés en copies/ml. Par contre, à partir du même tube de sang, il existe un écart

inadmissible de résultat, entre les différentes marques de test PCR-ADN-VHB. On peut trouver une différence de 2 log selon les marques, ce qui est totalement inadmissible. En effet, on estime qu'au bout d'un an de traitement, l'efficacité est une baisse de la charge virale, d'environ de 3,5 log. Donc il est capital de conserver le même type de test de charge virale VHB. En cas de changement, il faut être très prudent et se renseigner auprès du laboratoire et pour le diagnostic, il faut au moins attendre un deuxième résultat. La seule technique permettant de contourner ce problème est la PCR " en temps réel ". Une charge virale inférieure à 10 000 copies, sans traitement, sera le signe d'une hépatite dite " inactive ". Avec un traitement à base d'analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, seul le maintien d'une charge virale inférieure à 10 000 copies/ml pourra éviter la survenue de résistances au traitement, qui apparaissent plutôt entre 10 000 et 100 000 copies/ml, surtout avec des transaminases normales. Une hépatite B chronique, sans traitement efficace, produit une charge virale pouvant aller de 100 000 copies (10⁵ ou 5 log) à 10 milliards de copies (10¹⁰ ou 10 log).

Génotypes du VHB

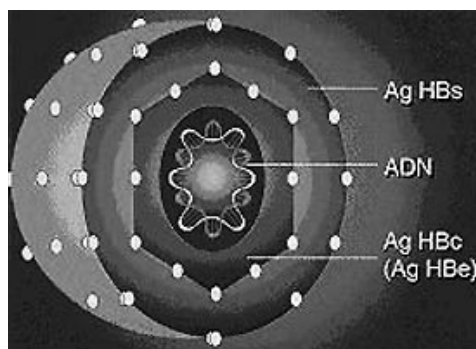
Il existe 8 génotypes du VHB. En Europe, il s'agit majoritairement du B et D. Les génotypes les plus fréquents en France sont :

- génotype D, méditerranéen; il est prudent de rechercher systématiquement les virus mutants pré-core assez fréquents dans ce cas. C'est le virus devenu aujourd'hui majoritaire en France (37 %).
- génotype A, ancien génotype majoritaire (30 %); résistances plus fréquentes aux analogues nucléosidiques.
- génotype B = Asie, forme moins active qui répond mieux aux thérapies,
- génotypes plus rares en France : C en Asie, E en Afrique, F en Amérique du sud, G très rare moins de 1 %, H en Amérique centrale,

Il est possible d'être porteur de plusieurs génotypes VHB. Ceci peut être l'explication d'une moindre efficacité ou d'un échec de traitement. Les RT-PCR 45 cycles permettent toutefois de pouvoir dépister les coinfections à plusieurs génotypes.

Sérologie

- Le système S, de surface
L'antigène de surface Ag-Hbs (S comme surface), fait partie intégrante de l'enveloppe du virus, et donc en signe la présence. Si il est détecté plus de six mois, alors il définit une hépatite B chronique. Les anticorps anti-Hbs (ac-anti-Hbs) isolés ne suffisent pas à garantir une guérison, puisque dans certains cas, défiant la théorie, ils sont présents en même temps que l'antigène Ag-Hbs.



Le système C, du core

L'antigène Ag-Hbc (C comme Core, partie centrale du virus, entourant l'ADN) est fixé à l'enveloppe du virus et ne circule jamais dans le sang, c'est pourquoi il est indétectable. C'est pourquoi les anticorps ac-anti-Hbc sont d'autant plus importants et donc il faut les détailler. Tous les anticorps sont en fait des immunoglobulines, appelées Ig. Il en existe cinq types, chez l'homme : G, M, A, D et E. Il faut surtout connaître : les IgG, les plus fréquentes, il s'agit des anticorps protecteurs classiques, les IgM, les plus grosses et les premières immunoglobulines à apparaître en cas d'hépatite B aiguë et permettant donc de pouvoir en diagnostiquer la survenue précoce, etc... En cas de problèmes immunitaires pouvant être l'occasion d'anomalies sérologiques, il est possible de ne retrouver, comme seuls marqueurs d'une ancienne hépatite B aiguë, que les anticorps ac-anti-Hbc, comme pour environ 80% des séropositifs VIH. Cette situation ne se retrouve que dans 20 % des cas d'exposition VHB, chez les séronégatifs VIH. Ces personnes étaient considérées à tort comme guéries ou porteurs " sains ". Pourtant, grâce aux dernières techniques génétiques, dites " PCR ultrasensibles ", nous pouvons détecter aujourd'hui, de très faibles taux de répllication du VHB, chez ces personnes qu'on a diagnostiquées comme guéries, peut-être trop rapidement. Elles sont définies aujourd'hui comme porteurs " inactifs " ou " latents ".

- Le système E, d'enveloppe

L'antigène Ag-Hbe (fragment de l'enveloppe, E comme enveloppe) amplifie la réponse immunitaire naturelle anti-VHB et permet de garantir une éventuelle tolérance immunitaire, malgré la présence du virus, ce qui évitera les lésions du foie. Les anticorps ac-anti-Hbe isolés, dans le cas d'une hépatite aiguë, ne marquent que la première étape vers la guérison.

Dans le cas d'une hépatite B chronique (donc avec Ag-Hbs+), malgré des transaminases souvent normales et une charge virale faible, les Ac-anti-Hbe isolés peuvent diagnostiquer une forme plus sévère d'hépatite B, (dite " Ag-Hbe négatif "), devenue majoritaire en France : monoinfection VHB = 60 à 70 % des cas versus coinfection VIH-VHB = 15 % des cas.

Hépatite B (VHB)	Transaminases ASAT / ALAT		Charge virale ADN		Ag-Hbs	Ag-Hbe	IgM anti-Hbc	IgG anti-Hbc	Ac anti-Hbe	Ac anti-Hbs
Jamais croisé le VHB	?	?	?	?	?	?	?	Négatif -	?	?
Déjà croisé le VHB	?	?	?	?	?	?	?	Positif +	?	?
Protection efficace										
Guérison spontanée VHB	?	indélectable	Négatif -	?	?	?	Positif +	?	?	Positif +
Vaccination efficace	?	indélectable	Négatif -	?	?	?	(+/-)	?	?	> 10 mU / ml
Hépatite B aiguë										
Hépatite B aiguë débutante	(+/-)	Positif +	Positif +	Positif +	Positif +	Négatif -	Négatif -	Négatif -	Négatif -	Négatif -
Ictère	très élevée	(+/-)	(+/-)	(+/-)	Positif +	Positif +	Négatif -	Négatif -	Négatif -	Négatif -
Post-ictère	<i>normales</i>	(+/-)	(+/-)	Négatif -	(+/-)	Positif +	Positif +	Positif +	(+/-)	(+/-)
Guérison	<i>normales</i>	Négatif -	Négatif -	Négatif -	Négatif -	Positif +	Positif +	(+/-)	(+/-)	(+/-)
Hépatite B chronique										
Porteurs chroniques VHB	(+/-)	(+/-)	Positif +	?	?	?	?	?	(+/-)	(+/-)
Phase de tolérance immunitaire	<i>normales</i>	très élevée	Positif +	Positif +	?	?	?	?	?	?
Phase de réaction immunitaire	<i>élevées</i>	<i>élevée</i>	Positif +	(+/-)	?	?	?	(+/-)	?	?
Phase répliquative ou rémission	?	faible	Positif +	(+/-)	?	?	?	(+/-)	?	?
Cas particuliers										
Ag-Hbe négatif	(+/-)	(+/-)	Positif +	Négatif -	?	?	?	?	?	?
Mutants Pré-C	<i>élevées</i>	Positif +	Positif +	Négatif -	?	?	?	Positif +	?	?
Porteur inactif à surveiller	<i>normales</i>	< 10 000 cop / ml	(+/-)	(+/-)	?	?	(+/-)	(+/-)	(+/-)	(+/-)
Hépatite B dite " occulte "	?	Très basse	Négatif -	?	?	?	Positif +	?	?	Négatif -

Descriptif des sérologies et virologies, selon les stades de l'hépatite B, chez les séropositifs VIH.

L'HISTOIRE NATURELLE DE L'HEPATITE B

Contamination & hépatite B aiguë

- Les fenêtres sérologique et virologique
Il s'agit des périodes post-exposition au VHB, pendant lesquelles les anticorps (sérologie) ou le virus lui-même (virologie) ne sont pas encore apparus ou ne sont toujours pas produits en quantité suffisante pour pouvoir être détectables.

- Le contage,
C'est la première période de l'infection pendant laquelle ne viennent d'apparaître que les premiers anticorps (IgM-anti-Hbc) permettant de pouvoir dépister une hépatite B aiguë.

- L'hépatite B aiguë,
IL s'agit de la primo-infection ou incubation du VHB, symptomatique dans 30 à 50 % des cas à partir de l'âge de 5 ans et plus. Cette phase dure de soixante à cent dix jours, souvent avec une jaunisse plus ou moins prononcée. Dans la majorité des cas, cette hépatite sera l'occasion d'une lutte immunitaire accrue, capable d'empêcher la répliquation virale et le portage chronique dans 90 % des cas, chez l'adulte et 10 % chez le nourrisson. Il s'agit de la période la plus contagieuse pour les proches et l'entourage, à qui on doit proposer de se vacciner, si ça n'est déjà fait. Parmi toutes ces hépatites aiguës, 1 % évoluent vers une forme très rapide et très grave, appelée " hépatite fulminante " qui impose une greffe du foie dans les 48 H.

L'hépatite B chronique

- La définition

L'hépatite B chronique est définie par la persistance de la détection de l'antigène Ag-Hbs pendant six mois consécutifs. C'est la victoire du virus sur notre système immunitaire. A ce stade, la personne est considérée comme porteur chronique du VHB. C'est une maladie comportant plusieurs phases instables et difficiles à prévoir, dont certaines sont plus ou moins évolutives.

- Les risques d'évolution

Environ 60 % des personnes ayant une hépatite B chronique et au moins 90 % en cas de coinfection VIH-VHB auraient une forme évolutive du portage chronique du VHB. Cette forme évolutive à long terme ne concerne que 4 à 7 % des cas d'exposition au VHB à l'âge adulte, 21 à 23 % chez les immunodéprimés ou coinfectés VIH, 30 % des cas d'exposition au VHB chez les enfants à partir de 4 ans, mais par contre 90 à 100 % des bébés de moins de 2 ans.

- Les examens de suivi

Il s'agit notamment en biologie, de la N.F.S. (numération formule sanguine, examens sanguins de base), les transaminases et la gamma-GT, la charge virale d'ADN-VHB, le taux d'albumine et de fer, d'alpha-foetoprotéine et de prothrombine (TP), et pour l'imagerie médicale, l'échographie abdominale, mais aussi la biopsie du foie afin d'évaluer le stade des

lésions du foie et de la fibrose, appelée F, et de l'activité, appelée A, mesurée selon le score Métavir. Même s'ils donnent des résultats moins complets, aujourd'hui des tests sanguins d'évaluation de fibrose permettent un suivi plus rapproché de ces mesures par un examen non invasif.

Les trois phases de l'hépatite B chronique

Il existe trois phases d'évolution de l'hépatite B chronique. Il faut savoir que ces trois phases s'enchaînent et par la suite, elles peuvent revenir au cours du temps comme un yo-yo, ce qui rend particulièrement difficile d'établir un diagnostic fiable de cette maladie, sachant que même chez les hépatologues spécialistes de l'hépatite B, la réserve est de rigueur.

- La tolérance immunitaire,

1^{ère} phase : " le VHB arrive en douceur, sans faire de bruit ", avec une forte réplication virale, des transaminases moyennement élevées, et une faible activité de l'hépatite chronique. Il y a une élimination des hépatocytes infectés qui est en cours.

- La réaction immunitaire ou résolution

2^{ème} phase : " le système immunitaire provoque la bataille, malgré l'intégration du virus ", avec une très forte élévation des transaminases, une forte activité de l'hépatite chronique, malgré une réplication virale modérée. L'immunité anti-Hbs contient la réplication virale, tandis que l'immunité anti-Hbe empêche une réactivation tout en maintenant la pression et en sélectionnant les virus mutants (voir chapitre "Mutations VHB"), produit par les hépatocytes ayant échappé au processus immunitaire. La séroconversion ac-anti-Hbe est le premier verrou immunologique qui clôt la réplication du VHB sauvage. Elle est donc de très bon pronostic. Elle concerne environ 20 à 30 % des mono-infectés VHB, mais seulement 5 à 15 % des co-infectés VIH-VHB, qui font cette séroconversion de manière spontanée.

- La rémission

3^{ème} phase : " le VHB est installé dans les cellules du foie, il rentre donc en veille ", avec une faible réplication virale et une quasi-absence d'activité de l'hépatite chronique. Le virus est intégré et il n'y a plus d'infection des hépatocytes. Seules des enveloppes vides, non infectieuses sont produites. Le risque est alors celui d'une réactivation (retour à la 2^{ème} phase) ou d'une évolution cancéreuse maligne.

La cirrhose et ses complications

La cirrhose est une forme grave, due à l'évolution lente de la fibrose du foie, qui concerne 10 à 15 % des hépatites chroniques B, et 25 à 30 % en cas de co-infection VIH-VHB. A ce stade, la fibrose a réussi à constituer des ponts de tissus cicatriciels, reliés les uns

aux autres, enfermant alors des cellules du foie qui ne pourront plus être régénérées. C'est à partir de ce stade qu'il faut surveiller le maintien des fonctions du foie.

- Examens préventifs de suivi de cirrhose

C'est à ce stade symptomatique que commence un suivi particulier pour prévenir les risques de d'aggravation, dits de décompensation de cirrhose. L'échelle de référence n'est plus le score Métavir, mais le score de Child-Pugh. Il s'agit notamment pour les examens sanguins, des mesures régulières des taux de fer, d'albumine, d'alpha-fœtoprotéine et des facteurs de coagulation, mais aussi d'examens par imagerie médicale, avec une échographie doppler abdominale tous les six mois, une fibroscopie tous les ans, et en cas de suspicion de nodule hépatique, les IRM et scanners. Il existe trois types de complications de la cirrhose qu'on appelle décompensation, et qui définissent le stade de cirrhose décompensée.

- Les varices œsophagiennes

La plus courante de ces complications est l'apparition de varices œsophagiennes. Une des conséquences des hépatites virales est l'hypertension, notamment péri-portale. Dans ce cas, elle concerne alors la veine porte, c'est à dire la principale veine qui traverse le foie et alimente le cœur, puis le cerveau. L'hypertension à ce niveau risque de ralentir le flux sanguin, provoquant une sorte d'embouteillage en amont. Cet "embouteillage sanguin" a donc lieu dans les vaisseaux sanguins de l'œsophage qui irriguent le foie. Cette surpression sanguine, tout comme pour une chambre à air de vélo, est compensée par une dilatation locale du vaisseau, une sorte d'hernie, appelée "varice œsophagienne". Il faut les diagnostiquer le plus tôt possible, grâce aux endoscopies et fibroscopies digestives annuelles, car en cas de rupture, elles peuvent provoquer des hémorragies internes, au pronostic particulièrement lourd, si la personne n'est pas prise en charge très rapidement aux urgences..

- L'hépatocarcinome ou cancer du foie

La cirrhose virale B peut aussi évoluer en nodules précancéreux, puis en carcinome hépatocellulaire, pouvant occasionner un cancer du foie. Il faut noter toutefois que certaines formes de cancer du foie, en cas d'hépatite B chronique, contrairement aux autres hépatites virales, peuvent survenir avant l'apparition de la cirrhose, notamment en cas de contamination mère-enfant ou chez le nourrisson.

- Troubles neurologiques

Dans d'autres cas plus rares, l'hypertension portale et la cirrhose évolutive provoquent une baisse quantitative et qualitative du flux sanguin vers le cerveau, pouvant aboutir à la longue, à diverses formes de maladies neurologiques.

LES MODES DE TRANSMISSION

La présence de VHB, potentiellement contaminant, a été trouvée dans le sang, dans le sperme et les sécrétions vaginales, mais aussi dans certains cas rares, dans la salive. A partir des signalements de cas d'exposition professionnel, suite à une piqûre accidentelle avec une seringue usagée, chez les infirmières notamment, nous savons que les probabilités de contamination seraient avec le VIH de 0,3 %, avec le VHC de 3 % et avec le VHB de 30 %. Le VHB est le plus contaminant des virus fréquents en France, d'où l'absolue nécessité de se vacciner. Les modes de contamination sont les suivants :

inconnu

Il faut rappeler tout d'abord que dans toutes les enquêtes épidémiologiques, le mode de contamination reste inconnu dans 30 % des cas, même après des études au cas par cas assez poussées. Selon les pays, certaines études ignorent les risques de contamination lors de soins médicaux, augmentant donc les causes inconnues.

sexuel

En France, dans la majorité des cas, la première exposition au VHB a lieu à l'adolescence, lors des premières expériences sexuelles, souvent non protégées. Lors de rapports sexuels non protégés avec un porteur du VHB, la contamination a lieu dans environ 60 à 80 % des cas, selon les études. D'où l'absolue nécessité de se vacciner avant la puberté et donc dès le plus jeune âge.

usage de drogues

Chez les usagers de drogues, la contamination au VHB a lieu notamment à l'occasion de partage du matériel d'injection (seringue, aiguille, etc) ou des accessoires (eau, coton, cuillère, etc).

Des cas ont été démontrés par exemple, aussi bien chez des héroïnomanes, par injection intraveineuse, que chez des sportifs dopés aux anabolisants, par injection sous-cutanée.

Il peut s'agir aussi de partage de paille, lors de l'inhalation (sniff) de produits psycho-stimulants.

Il faut savoir que des produits comme la cocaïne ou les amphétamines sont vasodilatateurs et donc qu'ils accélèrent la circulation sanguine. Vu qu'ils sont aussi particulièrement agressifs pour les muqueuses (nasales, anales, etc), alors les risques de micro-lésions et de saignements sont alors particulièrement accrus, favorisant d'autant les risques de contaminations.

culturel

Il s'agit de contamination lors de réalisation amateurs de tatouage, piercing ou scarification, ne respectant pas le Guide des bonnes pratiques d'hygiène et de stérilisation, à l'attention des professionnels, définie en 2000, par le groupe de travail du Dr Guyard-Schmit, de l'hôpital Rothschild.

nosocomiale

Il s'agit de contamination pour les usagers du système de soins, à l'occasion d'actes médicaux exposant à un contact avec du sang ou des dérivés du sang, dans un contexte où les règles de stérilisation n'ont pas été respectées (hémodialyse, chirurgie et autres actes invasifs, soins dentaires, acupuncture, mésothérapie, etc...).

Si certains de ces actes ont été largement sécurisés grâce à des redéfinitions et des actualisations des "bonnes pratiques" comme pour la transfusion ; hélas, aujourd'hui, tous ne font pas encore suffisamment l'objet de vigilance et de contrôles spécifiques et rigoureux.

professionnelle

Il s'agit de contamination pour le personnel hospitalier et paramédical, ainsi que le personnel d'encadrement de collectivité, ayant lieu le plus souvent à cause du surmenage ou de la pression professionnelle. Ils sont maintenant soumis depuis janvier 1991, à une obligation légale de dépistage et de vaccination, si nécessaire. Il s'agissait seulement d'une recommandation depuis juin 1982.

mère-enfant

Il s'agit de contamination qui a lieu lors de l'accouchement. En France, ce risque a été écarté depuis février 1992, grâce au dépistage d'Ag-Hbs devenu obligatoire, au sixième mois de grossesse et qui permet la prescription, soit d'un vaccin, et soit, si nécessaire, d'un traitement prophylactique spécifique à base d'immunoglobulines (anticorps spécifiques).

intra-familiale ou dans une collectivité

Il s'agit de contamination par partage du matériel d'hygiène intime, les rasoirs et brosses à dents, y compris les limes, coupes-ongles et tondeuses, ou par lésions cutanées accidentelles, morsures, etc... Selon les études, ce mode de transmission sous le même toit, peut atteindre jusqu'à 20 % des cohabitants, et notamment les enfants.

transmission très rare par la salive, en phase aiguë

Paragraphe réalisé à partir de l'article du Dr Christophe Hommel, médecin hygiéniste du C-CLIN Est, paru dans le numéro 28, de septembre 2004, du bulletin de SOS-hépatites.

La salive est une sorte de base de données épidémiologiques, contenant des échantillons de la plupart des agents pathogènes rencontrés ou hérités, ce qui est la base de son action antimicrobienne naturelle. Pour autant, il ne s'agit que d'échantillons ne permettant pas de contamination, sauf dans quelques rares cas, comme les phases d'incubation de certaines maladies, comme l'hépatite B aiguë.

En effet, plusieurs études ont démontré une présence d'antigène Ag-Hbs dans la salive. Cependant, il est présent à des taux très variables. Plusieurs autres études ont essayé de démontrer la capacité contaminante de la salive humaine. Elles n'ont pu démontrer des contaminations qu'en cas d'injection de cette salive VHB+, c'est-à-dire qu'en cas de transmission salive-sang. Il n'y a pas de cas de transmission simplement avec un baiser. Donc il n'est pas surprenant de constater que les seuls cas décrits de contamination VHB, à base de salive, sont par exemple, avec des morsures, lors de jeux d'enfants, ou alors quand la personne en contact avait des lésions. Il y a ce cas d'une institutrice américaine qui a été contaminée suite à des éternuements d'un enfant VHB+ sur ses mains excoriées.

Les taux d'Ag-Hbs varient en fonction de plusieurs facteurs. Par exemple, ils sont accrus lors d'épisodes de gingivites ou d'autres lésions buccales. Par contre, il existe des périodes d'élimination salivaire, pendant lesquelles les taux d'Ag-Hbs seront plus faibles, chez le porteur chronique, mais aussi chez les proches.

Il faut savoir qu'un objet inanimé contaminé par le VHB, s'il n'est pas passé au détergent, désinfecté, puis stérilisé, peut rester contaminant pendant une semaine environ. Ce qui a occasionné la description d'un cas de transmission lors d'un stage de secourisme, pendant les cours de bouche-à-bouche sur un mannequin.

Pour résumer, il est important que des sujets VHB adoptent certaines stratégies d'hygiène. Pour la vaisselle, par exemple, réaliser une immersion dans un détergent, puis une désinfection par de l'eau de javel à 12° Chl, diluée au 1/80°, pendant 10 minutes, avant le passage en lave-vaisselle. Il est aussi prudent de suggérer aux proches de se vacciner et aussi de vérifier leurs taux de couverture vaccinale.

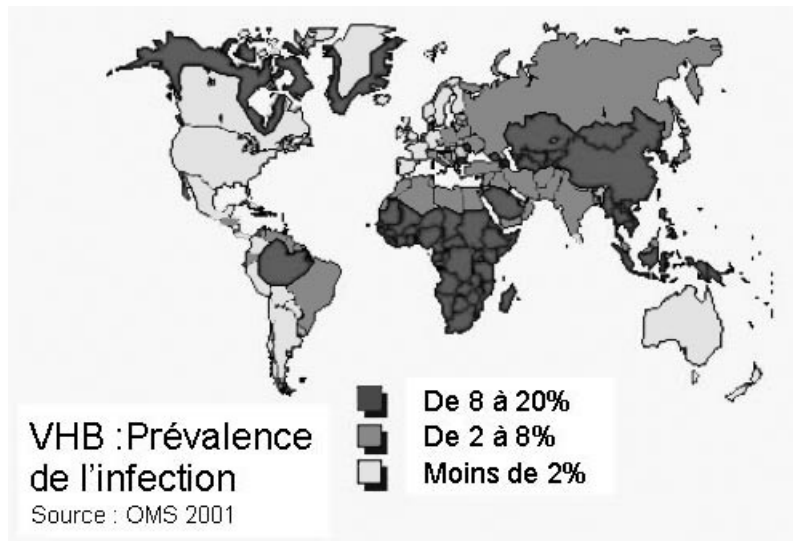
EPIDEMIOLOGIE DU VHB

Dans le monde

Il y aurait aujourd'hui, sur la planète, environ 2 milliards d'individus qui ont déjà croisé le VHB, dont 300 à 400 millions de porteurs chroniques, 60 % sont en Asie. Sur les 530 000 cancers du foie annuels dans le monde, 60 % sont dus au VHB.

Au niveau international, on considère trois stades de prévalence :

- forte (> 8 %) avec une transmission majoritairement materno-fœtale pour les bébés,
- modérée (de 2 à 8 %) avec une transmission mixte,
- faible (< 2 %) avec une transmission majoritairement sexuelle à l'adolescence.



En Europe

La France est en zone faible, mais les pays du sud de l'Europe, comme l'Espagne et l'Italie, sont en zone modérée. On estime à environ 5 millions le nombre de porteurs chroniques du VHB en Europe de l'Ouest.

En France

La répartition nationale des prévalence régionale est inégale en France. Elle augmente si on se rapproche de la Méditerranée. Jusqu'à peu, les statistiques officielles, datant des débuts 90, reconnaissaient une prévalence du VHB, de 0,2 à 0,5 % de la population générale, soit environ 150 000 porteurs chroniques de l'Ag-Hbs. Il y aurait environ 1 000 nouvelles contaminations et 1 000 décès par an.

Pour sa dernière enquête nationale de prévalence du VHB, l'INVS a envoyé un questionnaire par courrier à 165 000 personnes, via 29 CPAM tirées au sort. Ils ont pu exploiter 14 416 réponses. La prévalence nationale du VHB serait aujourd'hui de 0,68 % de la population générale, soit environ plus de 300 000 personnes, c'est-à-dire le double de ce qui était attendu. La région la plus touchée étant le grand Nord-Est, deux fois plus touchée que le Sud-Est, considéré jusque-là comme la région la plus touchée. Ces chiffres ont été présentés le 17 décembre 2004, par le responsable du département des maladies infectieuses de l'INVS, lors d'une réunion institutionnelle en présence de représentants associatifs.

- Réseau de surveillance des hépatites B aiguës
Depuis 1991, la surveillance épidémiologique du VHB consiste en un réseau de surveillance des hépatites B aiguës uniquement, qui sont soumises à déclaration obligatoire. C'est à partir de cet observatoire que nous savons que parmi les hépatites aiguës, les modes de contamination se répartissent en 40% lors de rapports hétérosexuels, 20% par usage de drogues par injection, 15% lors de rapports homosexuels et dans 30 % des cas, la cause est encore inconnue. Toutefois, il faut préciser que ce système ne permet plus de produire de données fiables concernant la prévalence ou l'incidence des hépatites B aiguës depuis 1996.

- Hépatite B fulminantes
Par contre, en ce qui concerne les hépatites fulminantes, il y a une forte baisse qui a pu être constatée. En 1990, il y a eu 20 cas d'hépatite B fulminante, et seulement 4 en 1997, preuve d'efficacité rapide de la campagne de vaccination qui s'est, pour l'instant, maintenue puisqu'il n'y a eu toujours que 5 cas en 2002. Toutefois les spécialistes craignent de voir réapparaître prochainement des hépatites fulminantes puisque la campagne de vaccination a été interrompue et faiblement reprise malgré les dernières recommandations du groupe d'experts de 2004.

- Déclaration obligatoire du VHB
Depuis 2002, l'hépatite B chronique est devenue une maladie à déclaration obligatoire, de façon à pouvoir mettre à jour les données et améliorer l'épidémiologie, mais surtout afin de mieux définir les politiques de santé publiques.

LES FORMES PARTICULIÈRES D'HEPATITE B

Les porteurs sains

Parmi toutes les personnes en infection chronique, n'ayant donc pas pu se débarrasser du virus, un tiers environ ont une forme de maladie spécifique que l'on considérerait à tort, par le passé, comme asymptomatique long terme. On considère ces personnes aujourd'hui comme des porteurs inactifs, définis par des transaminases normales et une charge virale inférieure à 10 000 copies/ml. En effet, il s'agit d'une forme d'évolution vraiment très lente, mais n'empêchant pas la survenue de certaines complications graves comme le cancer. Donc les personnes ayant été faussement diagnostiquées comme " asymptomatiques " ou " porteurs sains ", doivent bénéficier impérativement d'un suivi annuel par un hépatologue, et se rappeler qu'elles peuvent être contaminantes, comme tous les porteurs chroniques, et donc adopter des stratégies d'hygiène et des comportements de prévention adaptés.

L'hépatite B "occulte"

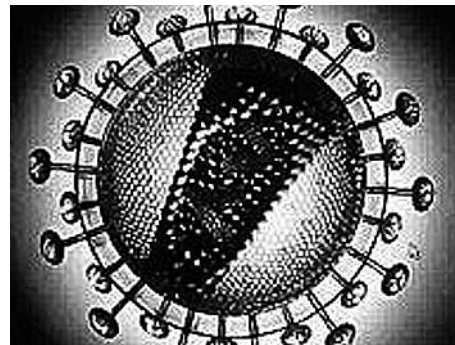
En effet, nous savons depuis peu qu'il existe des formes d'hépatite B " occulte ", particulièrement délicate, à diagnostiquer puisqu'elles sont souvent et longtemps asymptomatiques. Ces hépatites ont été découvertes lors de greffes hépatique, avec un foie théoriquement sain, puisque il avait été contrôlé par les plus récentes techniques de dépistage. Mais suite à la greffe, les spécialistes ont du prendre en charge une hépatite aiguë, caractéristique d'une hépatite virale puisque les antigènes sont alors devenus détectables. Ce n'est que récemment, grâce à l'amélioration des techniques de dépistage génétique puis génomique, grâce à l'abaissement des seuils de détection en dessous de 10 000 copies/ml, et grâce aussi à la découverte du provirus du VHB, l'ADN "super enroulé" intra-hépatique, que la confirmation de cette forme invisible d'hépatite virale B a pu être enfin prouvée. N'ayant aucune idée de l'impact clinique de cette nouvelle forme d'hépatite B, des chercheurs italiens ont essayé de déterminer si un risque de cancer du foie était imaginable dans ce contexte. Ils ont donc vérifié sur des tissus de personnes atteintes de cancer du foie mais n'ayant pas d'Ag-Hbs ou d'hépatite B diagnostiquée. Sur les 107 patients porteurs d'hépatite B, 73 patients étaient atteints d'hépatite C, 5 d'hépatite éthylique et 29 d'origine indéterminée. Ils ont tout d'abord trouvé que 77 % avaient des ac-anti-Hbc isolés, et même 10 % d'entre eux avaient des anticorps ac-anti-Hbs. Ils ont alors aussi testé un groupe contrôle de 190 patients atteints d'hépatite

chronique non B, tous antigène Ag-Hbs négatif, mais porteurs soit d'anticorps ac-anti-Hbs (86 cas), soit d'anticorps ac-anti-Hbc (86 cas), soit des deux (18 cas). L'ADN viral de l'hépatite B a pu être détecté dans 63,5 % des patients atteints d'hépatocarcinome, mais aussi dans 32,8 % des patients du groupe contrôle. Chez ces derniers, les hépatites B occulte semblent associées à l'hépatite C, mais pas chez les patients atteints de cancer. Cette étude a permis de démontrer que même avec une charge virale VHB inférieure à 10 000 copies, pas d'antigène Ag-Hbs et donc une hépatite B considérée comme portage inactif, l'activité pro-oncogène et le risque de cancer est réel. Mais de plus, elle a aussi permis de démontrer que les anticorps ac-anti-Hbc isolés, associés majoritairement à une hépatite C chronique active, étaient liés à une accélération de la fibrose et une survenue plus rapide de la cirrhose. Aucune mutation spécifique du VHB n'a pu être associée au cas d'hépatites B occultes. Cette recherche brillante n'est pourtant pas la première sur ce sujet puisque l'INSERM dans sa newsletter "Bases de connaissances INSERM sur les hépatites virales" de 2004, suggère de systématiquement dépister ces hépatites B occultes chez toutes les personnes atteintes de n'importe quelle maladie chronique ou de cirrhose du foie, afin de pouvoir prévenir la survenue de cancers. Vu que l'antigène ac-anti-Hbc isolé est une situation majoritaire chez les immunodéprimés, plusieurs études de recherche des hépatites B occultes chez les séropositifs VIH ont alors été lancées. Dans la cohorte suisse, 30 % des séropositifs VIH ont une charge virale VHB persistante, alors que seuls 10 % environ ont l'antigène Ag-Hbs et étaient considérés jusqu'alors comme les seuls coinfectés VIH-VHB. De manière plus détaillée, il s'agirait en fait de 60 % des séropositifs VIH ayant uniquement l'anticorps ac-anti-Hbc isolé, dont 70 % d'entre eux étaient déjà coinfectés VIH-VHC. On peut conclure qu'en Suisse, la recherche d'hépatite B occulte pourrait tripler la prévalence de coinfection VIH-VHB et décupler les tri-infections VIH-VHB-VHC, parmi les séropositifs VIH.

La mutation du virus Pré-C (Ag-Hbe +)

Normalement, le VHB mute peu, puisqu'en un an, il en fait autant que le VIH ou le VHC en un seul cycle. Toutefois avec le temps, certaines mutations ont été découvertes, obligeant à reconsidérer ceux qu'on appelait à tort, les "porteurs sains". En effet, le génotype D, méditerranéen, semble être associé à des risques de mutations précoces, les mutations pré-C. Ces mutants réduisent ou abolissent

l'immunité du système E. C'est pourtant ce système qui permet de garder le contrôle en cas de mutation du VHB puisqu'il améliore l'élimination des virus mutants, évitant ainsi une possible réactivation ou exacerbation de l'hépatite B. C'est pourquoi en cas de mutation pré-C, l'histoire naturelle de l'hépatite B et sa prise en charge sont totalement différents. Dans ces cas de mutation pré-C (Ag-Hbe positif et ac-anti-Hbe négatif), le virus VHB ne pourra jamais être éliminé car seul le provirus, précurseur du VHB, circule dans le sang. Il a été constaté que contrairement à l'appellation "porteurs sains" qui était diagnostiquée dans certains cas, ces malades évoluent systématiquement vers la cirrhose. Par contre chez les coinfectés VIH-VHB, cette mutation pré-C, présente chez 40% des cas, semblerait avoir aussi une incidence défavorable sur l'évolution et le traitement du VIH. Par ailleurs, la plupart des coinfectés semblent évoluer vers la cirrhose, avec ou sans mutations Pré-C.



La coinfection VIH-VHB

Parmi les séropositifs VIH, 70 à 90 % d'entre eux ont déjà croisé le VHB. A cause de l'immunodépression, la majorité des séropositifs VIH n'ont que des anticorps ac-anti-Hbc isolés, seul marqueur d'un contact passé avec le VHB. Chez les séropositifs VIH, la prévalence de la coinfection avec l'hépatite B chronique est dix fois supérieure à la population générale, à savoir entre 6 et 9 % de coinfectés VIH-VHB, porteurs chroniques de l'antigène Ag-Hbs. Ces taux de prévalence semblent étonnamment assez homogènes internationalement. Il s'agit uniquement de ceux chez qui l'antigène Ag-Hbs a pu être détecté pendant au moins six mois consécutifs, selon la définition classique de l'hépatite B.

- Dépistage insuffisant

Ces dernières données ne sont pas toutes récentes et demandent à être vérifiées par des études d'actualisation utilisant les dernières techniques de détection génétique de charge virale, les PCR-VHB "ultrasensibles" (P.C.R.

polymerase chain reaction). Aujourd'hui, il est acquis que seul ces outils permettent un réel dépistage du VHB chez les immunodéprimés et les séropositifs VIH. Du fait de la faible réaction immunitaire, la production d'anticorps risque d'être insuffisante pour pouvoir être détectée. D'autre part, même la présence d'anticorps ac-anti-Hbs, n'écarte pas une possibilité d'hépatite B chronique et ne garantit certainement pas à elle seule, une guérison et encore moins une protection, surtout en dessous du seuil de 10 UI/ml. Le diagnostic devient alors très aléatoire, si le médecin se contente d'une recherche d'anticorps VHB, même totale. La recherche directe du virus est pourtant la méthode recommandée actuellement chez les immunodéprimés, pour un contrôle systématique de dépistage, même négatif. Chez les séropositifs VIH, le VHB est trop rarement recherché par PCR, et quand ce résultat est négatif une fois, ce test n'est pas refait régulièrement.

- Une histoire naturelle plus sévère
Chez les coinfectés VIH-VHB, l'hépatite B a une histoire naturelle plus sévère. Suite à une exposition au VHB, il est largement démontré que les risques de chronicité sont plus importants. La réplication du VHB est alors plus élevée. Du fait que les enjeux des coinfections VIH-hépatites ne font l'actualité que 5 ans, il est évident que les primo-prescriptions d'antirétroviraux ont certes pu permettre la survie de bon nombre d'entre nous, mais elles ont aussi été l'occasion de réactivation d'hépatite B souvent passées inaperçues. Même si aujourd'hui les recommandations en matière d'hépatotoxicité des antirétroviraux semblent mieux définies, elles ne sont pas encore assez prises en compte. Il n'est donc pas surprenant de constater que chez les coinfectés, l'évolution de la fibrose est souvent accélérée. De plus, au fur et à mesure des compréhensions récentes des différents mécanismes de mutations du VHB et du VIH, il apparaît plus compréhensible que la plupart des coinfectés évoluent vers la cirrhose. Il faut alors tenir compte aussi du cumul de facteurs de risques d'hépatotoxicité et du manque de campagne d'information et de prévention spécifiques, malgré les politiques de prévention et de réduction des risques liés aux drogues, au tabac et à l'alcool.

- La hausse de mortalité récemment stabilisée
Depuis 2001, les causes hépatiques de décès chez les séropositifs de la cohorte EuroSIDA, sont devenues prépondérantes. Depuis 2003, cette tendance semblerait se stabiliser entre autre,

grâce à la promotion de l'information sur les enjeux cruciaux liés à la coinfection VIH-hépatites, grâce à l'amélioration des recommandations de prise en charge thérapeutique et de suivi, et aussi grâce au début de travail multidisciplinaire entre les hépatologues et les infectiologues, ainsi que tous les réseaux médicaux spécialisés, mais surtout grâce à l'arrivée des nouvelles molécules.

LES CAUSES DE REACTIVATION DU VHB

Ces causes apparaissent majoritairement en cas de transaminases élevées, même faiblement. Elles doivent donc être envisagées et prévenues lors d'événements organisés, comme les changements d'une prise en charge : les problèmes d'hépatotoxicité (traitement lourd, alcool, psycho-stimulant, auto-immun, etc...). les hépatites de restauration immunitaires (à l'initiation ou au changement de traitement lourd), la clairance immune, les séroconversions VHB (lors de l'arrivée des anticorps : ac-anti-Hbe, ac-anti-Hbs), les mutations (Pré-core, résistances aux analogues nucléosidiques, etc...), les surinfections virales (VHA, VHC, VHD ou VIH),

L'hépatotoxicité

En effet, il faut aborder les problèmes d'hépatotoxicité, en sachant que les coinfectés VIH-hépatites risquent plus que les autres séropositifs, de faire une hépatite médicamenteuse lors d'un premier traitement antirétroviral. Et de plus, les risques sont encore plus grands pour les coinfectés VIH-VHB que pour les coinfectés VIH-VHC (37 % versus 12 %). Il y a plusieurs type de mécanismes d'hépatotoxicité selon les familles de traitements antirétroviraux VIH : toxicité mitochondriale (analogues nucléosidiques, notamment D4T, ddI), pouvant survenir à long terme, hypersensibilité (névirapine, abacavir), apparaissent plutôt dans les trois premiers mois, toxicité directe (antiprotéases, notamment ritonavir et saquinavir),

De plus, une enquête du groupe de recherche Mortavic a démontré que les coinfectés qui ont fait une hépatite médicamenteuse, lors de leur première mise sous traitement antirétroviral risquent d'avoir un pronostic beaucoup plus rapide et plus sévère. Donc, il est capital de vraiment surveiller de près, toute initiation d'un traitement hépatotoxique, qu'on ne peut vraiment pas éviter ou substituer. Vu la complexité de ces différents mécanismes, l'avis d'un hépatologue semble essentiel dans tous les cas.

Les hépatites de "restauration immunitaire."

En effet, chez les coinfectés VIH-VHB, l'efficacité d'un traitement antirétroviral VIH, notamment par HAART, multi-thérapie antirétrovirale hautement active, peut occasionner un accroissement, parfois très rapide, du taux de CD4, appelé restauration immunitaire. Or, avec l'hépatite B, les mécanismes de destruction des cellules (cytotoxique) sont immuno-médiés, et donc ils augmentent à leur tour, la production de fibrose hépatique (fibrogénèse). Plusieurs études ont démontrées avec le VHB, le lien direct entre l'immunité et les lésions du foie, plus il y a d'immunité, plus il y a de lésions. Par contre, l'inverse n'est pas vrai. En effet, on constate chez les immunodéprimés sévères (- de 100 CD4), une augmentation nette de la fibrose. Ceci prouve que ça n'est pas parce qu'il y a moins d'immunité, qu'il y aurait moins de lésions hépatiques, hélas, bien au contraire. Cela évoque le fait que plusieurs mécanismes de toxicité sont en cause. Il s'agit là, du "paradoxe immunitaire" des hépatites virales chroniques. On peut conclure en rappelant que l'immunité est surtout une affaire de tolérance et d'équilibre biologique, pourtant particulière à chaque personne.

LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Les malades à traiter

Il ne semble pas absolument nécessaire de traiter des personnes ayant soit : une séroconversion spontanée de l'antigène Ag-Hbe, voire même ensuite, de l'Ag-Hbs, pas de lésions hépatiques selon la biopsie ou les tests d'évaluation de fibrose, une charge virale VHB stable et inférieure à 10 000 copies/ml. En effet, dans ce cas, il peut s'agir de porteurs "inactifs" où d'hépatites B occultes à surveiller simplement, n'ayant que peu de risques d'avoir des lésions hépatiques à moyen terme, mais pouvant développer quand même un cancer à plus long terme. La difficulté est de s'assurer alors que la charge virale ne fasse pas occasionnellement des rebonds, d'où la nécessité de faire des charges virales* régulièrement, même pour un simple suivi de base, tout comme pour le VIH. Il faudra alors prudemment tenir compte de cette éventuelle charge virale résiduelle, afin de ne pas risquer de déclencher une réactivation de l'hépatite B, par exemple à cause d'une prescription de médicaments hépatotoxiques ou d'une consommation d'alcool ou de stupéfiants.

Le but des traitements antiviraux

Le but des traitements est au moins d'obtenir un arrêt de la réplication, soit une négativation de l'ADN VHB (charge virale indétectable), afin

d'envisager une rémission des lésions hépatique et une amélioration de l'état du foie. Chez les porteurs de virus VHB mutants pré-C, seule la négativation de la charge virale semble accessible puisque l'arrêt de la réplication ne semble pas atteignable avec les outils thérapeutiques actuels. Il y a des traitements qui peuvent être "partiellement curatif", ou du moins, pour les coinfectés et les cirrhotiques, qui peuvent permettre de stabiliser l'évolution de la maladie. Chez les patients mono-infectés VHB, il faudrait compter environ au moins cinq ans de traitement avant de pouvoir envisager d'inhiber la charge virale, ceci est plus relatif chez les coinfectés VIH-VHB. Toutefois, il ne faut pas oublier que les manifestations extra-hépatiques peuvent être améliorées, voire guéries grâce à l'efficacité des traitements actuels. Mais il y a surtout les divers types de mutations et aussi de réactivations du VHB, qu'il faut savoir évaluer et prévenir, différencier et diagnostiquer, afin de pouvoir correctement prendre en charge une hépatite B au long cours. C'est une clé indispensable, surtout en cas de coinfection VIH-VHB, qui va compliquer le diagnostic.

La "guérison" de l'hépatite B

Théoriquement la "guérison" de l'hépatite B chez les mono-infectés, est définie par une perte des antigènes Hbs et Hbe, une charge virale ADN-VHB indétectable et des transaminases normales, associées à la présence des anticorps anti-Hbs et anti-Hbe. S'il n'y a pas d'autres problèmes hépatotoxiques associés, comme d'autres virus, certains traitements, une consommation régulière d'alcool où de psycho-stimulants ; alors la normalisation des transaminases pourrait être durable. Les lésions hépatiques pourront alors régresser, y compris en cas de cirrhose. Toutefois, chez les immunodéprimés, les coinfectés VIH et les cirrhotiques, il n'est pas envisageable aujourd'hui de parler de guérison mais plutôt de stabilisation de la maladie.

Les types successifs de réponses thérapeutique

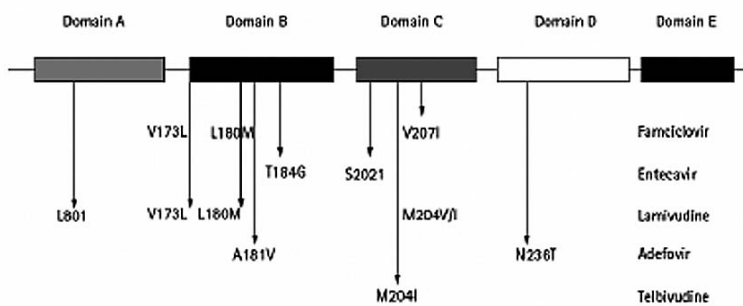
- la réponse biochimique vise à une normalisation des taux de transaminases par un effet immunomodulateur,
- la première réponse sérologique vise à la séroconversion Hbs, caractérisée par une perte de l'antigène Ag-Hbs et l'arrivée des anticorps ac-anti-Hbs, par un effet immunostimulant,
- la réponse virologique vise à stopper la réplication virale et obtenir une charge virale indétectable et durable, par un effet antiviral,
- la deuxième réponse sérologique vise à la séroconversion Hbe, caractérisée par une perte de l'Ag-Hbe et l'arrivée des anticorps ac-anti-

Hbe, par un effet immunostimulant,
 - la réponse histologique vise enfin à guérir les lésions du foie dues à la fibrose, par un effet antifibrosant,
 - la réponse anti-proliférative vise à empêcher l'évolution d'un nodule vers une tumeur de type hépato-carcinome, par un effet anti-tumoral.

Les mutations et résistances du VHB

Extraits de : "Management of hepatitis B in patients with antiviral resistance",
 par Jules Levin, rédacteur de Natap :
www.natap.org/2004/HBV/122104_01.htm

Figure 3. Reverse transcriptase domain mutations in HBV polymerase



Common resistance mutations in reverse transcriptase for individual antiviral agents are indicated.

- Origine des mutations

Le besoin de connaître et de gérer les mutations, et donc les résistances du VHB, aux traitements analogues nucléosidiques ou nucléotidiques sont des conséquences logiques de certaines caractéristiques biologiques de ce virus. la première de ces particularités, est la très forte réplication virale du VHB, pouvant atteindre jusqu'à des dizaines de milliards de copies par millilitres de sérum chaque jour. Une telle vitesse de réplication laisse proportionnellement plus de risques de mutations malgré un "système de contrôle génétique" lié au VHB. la deuxième particularité sont les faibles performances de ce "système de contrôle", aussi bien en terme de taux de repérage que d'élimination de ces virus mutants, pendant le cycle de la transcriptase inverse de l'ARN du VHB. Les précurseurs du VHB, qu'on appelle l'ADN super enroulé (ccc-DNA, covalently circular closed DNA), ne sont présents que dans le foie et ne circulent pas dans le sang. Aujourd'hui les traitements disponibles contre l'hépatite B ne permettent pas d'éliminer efficacement l'ADN super enroulé dans le foie. C'est pourquoi en attendant l'arrivée de telles molécules, il faut absolument gérer les résistances des traitements actuels qui permettent néanmoins une stabilisation de la maladie.

- Des mutations, aux résistances
 Aujourd'hui, nous savons que tous les traitements de la familles des analogues nucléosidiques et nucléotidiques provoquent des mutations. Celles-ci sont dus à différents mécanismes qui provoquent plus ou moins de résistances. Les liens et la fréquence entre ces résistances et des échappements thérapeutiques, voire des réactivations et des aggravations notoires de l'hépatite B, ne sont pas tous connus. Toutefois, il est déjà signalé que certaines résistances à la lamivudine sont des résistances croisées au vaccin anti-VHB et il s'agit de virus transmissible donc à des personnes, même vaccinées efficacement. D'autres part, des résistances à des traitements actuels peuvent être aussi des résistances à de futures molécules, pourtant plus efficaces. C'est ce qui doit motiver la vigilance d'un suivi thérapeutique efficace de l'hépatite B, surtout chez les coinfectés VIH-VHB, ou les résistances VIH doivent aussi être prises en charge. En effet, certaines régions du génome du VHB, qui peuvent provoquer des résistances au VHB, ont des similitudes notoires avec d'autres type de transcriptases inverses, comme celle du VIH, par exemple.

- Dépistage préventif, mais limité

Du fait que ces virus mutants restent transmissibles, il est possible que des patients naïfs de tous traitements VHB aient pourtant déjà des résistances, comme cela a été démontré avec la lamivudine. Hélas, à cause du nombre très élevé de type de mutations différentes, il n'est pas possible à titre préventif, de toutes les rechercher avant une mise sous traitement antiviral. D'autant plus qu'avant un traitement, ses mutations spécifiques ne seront souvent que proportionnellement minoritaires et donc d'autant plus difficiles à détecter, selon les seuils des tests génotypiques actuels. Ce serait la mise sous traitement et sa pression antivirale qui rendrait éventuellement par la suite, cette mutation prédominante, rendant alors possible un risque d'échappement. Il convient donc de n'essayer de détecter que les résistances aux traitements futurs envisagés, tout en restant très prudents sur les limites d'interprétation de ces tests. Aussi, il faut donc bien connaître les mutations spécifiques à chacun des traitements afin d'au moins pouvoir les diagnostiquer, à défaut de toujours pouvoir les prévenir. C'est pourquoi nous avons détaillé les différents types de résistances, ainsi que, quand ils sont déjà documentées, les taux d'échappements dans le temps et leurs éventuelles conséquences cliniques concernant chacune des molécules et de leurs combinaisons thérapeutiques déjà publiées.

- Le traitement continu de l'hépatite B

Le plus difficile en matière de gestion des résistances concerne les risques de réactivation de l'hépatite B. En effet, quand une personne devient résistante à une molécule antivirale en monothérapie, les risques de flambée des transaminases sont fréquents. Ceci peut même aller jusqu'à une réactivation symptomatique de l'hépatite, pouvant provoquer ou aggraver les lésions hépatiques existantes. Certaines de ces réactivations, certes rares, peuvent être particulièrement rapides et pouvant donc occasionner des conséquences graves, en cas de prise en charge compétente tardive. Donc, en cas d'arrêt spontané, ou de échappement thérapeutique suite à des résistances, il faut impérativement tout de suite enchaîner et prendre le relais avec une nouvelle molécule antivirale VHB, afin d'éviter le risque d'une réactivation de l'hépatite B. C'est pourquoi on peut considérer les analogues, comme un sorte de "camisole thérapeutique" pour un traitement continu au long cours, en attendant l'arrivée de nouvelles molécules sans résistances, voire potentiellement curative.

- L'enseignement du VIH

C'est ce qui a incité les hépatologues, fort de l'expérience du VIH, à plutôt cumuler les molécules, dans des combinaisons en multi-thérapie, espérant ainsi limiter la survenue de ces résistances, tout en cumulant les différentes actions spécifiques de ces traitements. Il apparaît donc évident aujourd'hui, de ne plus associer des molécules ayant les mêmes profils de résistances.

Les recommandations thérapeutiques

En matière de coinfection VIH-VHB, les recommandations de la dernière conférence européenne de consensus sur l'hépatite B, de l'EASL à Genève en septembre 2002, nous semble insuffisante et largement dépassée avec l'arrivée des nouvelles molécules. Il nous semble plus intéressant, pour l'instant, de se référer aux dernières recommandations du groupe Delfraissy 2004, que vous trouverez plus loin.

Toutefois, les 1er et 2 mars 2005, au Palais des Congrès de Paris, aura lieu la conférence européenne de consensus sur les coinfections VIH-hépatites, qui actualisera ces données, en fonction de l'arrivée des dernières molécules, et notamment celles efficaces à la fois sur le VHB et le VIH, ainsi que tous les problèmes de diagnostic et de prise en charge des résistances.

LES TRAITEMENTS DE L'HEPATITE B

L'interféron (IFN)

- Ag-Hbe +

L'interféron classique, dosé de 5 à 10 MU, voire plus surtout en cas de coinfection VHD, trois fois par semaine, pendant 4 à 6 mois, permettait une charge virale indétectable dans 25 à 35 % des cas, une séroconversion Ag-Hbe- uniquement dans 20 à 30 % des cas, suivi d'une séroconversion Ag-Hbs- dans seulement 5 à 10 % des cas. En résumé, l'interféron classique ne permettait à peine que de doubler le taux de guérisons naturelles par séroconversion Ag-Hbe, ce qui reste très modeste comme résultat.

- Effets secondaires

Pour l'interféron classique, un des risques majeurs d'effets secondaires était une réactivation de l'hépatite B, à cause de l'effet immunostimulant de l'interféron. De manière plus classique, il y a aussi la fatigue, les dépressions, les infections bactériennes, et les problèmes hématologiques.

Le PEG- interféron (PEG-IFN)

- PEGASYS® (Roche)

Les essais préliminaires ont permis de constater qu'une dose de 90 microgrammes de PEG-Interféron (baby-dose) permettait les mêmes résultats qu'une dose de 180 microgrammes (dosage fort), à savoir une séroconversion Ag-Hbe-, une charge virale VHB 500 000 copies/mL et une normalisation des transaminases pour environ 27 % des malades. Ceci contredit ce qui avait été remarqué avec l'interféron classique trois fois par semaine, qui demandait des doses d'interféron plus fortes en cas de VHB qu'en cas de VHC.

- Nouveautés

Les résultats obtenus sont aussi bons chez les patients cirrhotiques qui jusque-là n'avait que de très faibles réponses.

L'efficacité du peguylé Pegasys(r) a permis de voir que les taux de bonnes réponses (perte de l'Ag-Hbe) au traitement étaient inégaux selon les génotypes du VHB : génotype A = 47 %, génotype B = 44 %, génotype C = 28 %, génotype D = 25 %. En effet, cette inégalité de réponse selon les génotypes ne se retrouve pas avec les traitements à base d'analogues nucléosidiques (lamivudine, adéfovir, ténofovir,...). Sans que nous puissions encore vraiment l'expliquer, le PEG-interféron provoquerait beaucoup moins de problèmes dépressifs en cas de traitement de l'hépatite B, comparé au

Liste des TRAITEMENTS contre l'hépatite B, chez les adultes

Nom com.	Sigle	A.M.M.	Labo	Posologie	Dose	VIH
les INTERFERONS						
INFERGEN®	IFN gamma 1b / Interferon Alfacon-1 recomb.	23-juil-98	Yamanouchi	0,3 ml	9 micro-gr	
VIRAFERONPEG®	PEG-IFN / PEGInterféron alfa 2b recomb.	6-fév-02	Schering-Plough	1 inj 0,5 ml / Sem	0,05 à 0,15 mg	
PEGASYS®	PEG-IFN / PEGInterféron alfa 2a recomb.	21-mars-02	Roche	1 inj 0,5 ml / Sem	0,09 à 0,18 mg	
les ANALOGUES NUCLEOSIDIQUES						
ORAVIR®	famciclovir	8-juil-96	Novartis	comp	500 mg	
EPIVIR®	3TC / lamivudine	8-aoû-96	G.S.K.	1 comp. 2 x / J	150 mg	X
COMBIVIR®	3TC+AZT / lamiv.-zidovudine	18-mars-98	G.S.K.	1 comp. 2 x / J	150 mg	X
REBETOL®	RBV / Ribavirine	7-mai-99	Schering-Plough	4 à 6 gél / J	200 mg	
ZEFFIX®	3TC / lamivudine	29-juil-99	G.S.K.	1 comp./ J	100 mg	
TRIZIVIR®	3TC+AZT+ABC/lam.-zid.-abacavir	28-déc-00	G.S.K.	1 comp. 2 x / J	150 mg	X
EPIVIR®	3TC / lamivudine	15-nov-01	G.S.K.	1 comp./ J	300 mg	X
EMTRIVA®	FTC / Emtricitabine	24-oct-03	Gilead	1 gél./ J	200 mg	X
KIVEXA®	ABC+3TC / abacavir-lamivudine	16-nov-04	G.S.K.	1 comp / J	300 mg	X
les ANALOGUES NUCLEOTIDIQUES						
VIREAD®	TDF / ténofovir	5-fév-02	Gilead	1 comp./ J	300 mg	X
HEPSERA®	ADV / adefovir	6-mars-03	Gilead	1 comp / J	10 mg	
TRUVADA®	FTC+TDF / Emtricitabine-Tenofovir	18-nov-04	Gilead	1 comp / J	200 + 300 mg	X

traitement de l'hépatite C (VHB = 3 % versus VHC = 20 %). Concernant le PEG-Interféron dans le traitement de l'hépatite B, les avis des médecins divergent :

- certains hépatologues, menant la guerre au virus, préconisent le PEG-Interféron et la ribavirine, comme l'arme absolue de première intention, à cause de son efficacité accrue,
- certains infectiologues, spécialistes des combinaisons et des compromis préfèrent soit le PEG en monothérapie, soit en l'associant aux autres antiviraux VHB,
- d'autres médecins préfèrent quant-à-eux, réserver le PEG-interféron uniquement en cas de résistances aux autres antiviraux, plus faciles à supporter en première intention et permettant peut-être d'attendre l'arrivée prochaine de molécules plus puissantes et moins toxiques.

Heureusement, contre l'hépatite B, le catalogue de traitements est plus fourni que contre l'hépatite C. Toutefois, le PEG sera particulièrement utile chez les coinfectés VIH-VHB ne nécessitant pas de traitement antirétroviral VIH, puisque parmi les traitement de l'hépatite B, l'interféron est la seule molécule ne risquant pas de produire de résistances au VIH. Si ces choix délicats nécessitent impérativement un dialogue entre le patient coinfecté et ses médecins, nous savons néanmoins que trop peu de services hospitaliers ont aujourd'hui des moyens suffisants et absolument nécessaires

pour avoir le personnel qualifié, permettant un accompagnement spécifique de ces traitements lourds et de leurs nombreux effets secondaires (formation du personnel d'encadrement, accompagnement spécialisé en éducation thérapeutique, médiation en santé, etc...).

La Lamivudine (3TC)

Analogue nucléosidique, (dideoxynucléoside de la pyrimidine). Cette molécule a deux formulations commerciales différentes. Celle contre le VIH, recommandée pour les coinfectés VIH-VHB malgré les résistances, est produit sous le nom d'Epivir(r), dosé à 300 mg, celle une contre le VHB, recommandée en cas de mono-infection, malgré les résistances, est produit sous le nom de Zeffix(r), dosé à 100 mg. La lamivudine a une action rapide contre la charge virale VHB. Les séroconversions Ag-Hbe sont dépendantes de la durée du traitement par lamivudine. Elle a une action antifibrosante en réduisant l'inflammation et la nécrose hépatique. C'est la première molécule ayant pu atteindre l'ADN "super-enroulé" dans le foie, n'arrivant toutefois pas à le détruire.

- Résistances à la lamivudine et mutations YMDD
- La lamivudine est le plus ancien analogue nucléosidique utilisé contre le VHB. C'est pourquoi les risques et les avantages de son utilisation sont les plus documentés. En monothérapie VHB, même au sein d'une multithérapie antirétrovirale

VIH, la lamivudine induit des résistances au VHB qui augmentent dans le temps, allant de 15 % la première année jusqu'à 70 % à 5 ans, chez les mono-infectés VHB, et même 90 % de résistants à 4 ans, chez les co-infectés VIH-VHB. En monothérapie VHB, il s'agit donc d'un traitement très limité dans le temps. Avec la lamivudine, les résistances du VHB ne sont pas croisées avec les résistances au VIH (M184V). Il y a différents types de résistances, le plus souvent de type YMDD, dont certaines semblent associées à des génotypes du VHB, soit, par ordre de fréquence :

- génotype A, la résistance M204V, toujours associée à la L180M, la situation la plus fréquente,
- génotype D, la résistance M204I, quelquefois associée à la L180M,
- la résistance V173L, quelquefois associée à la L180M, voire aussi à la M204V,
- la résistance L80I, toujours associée à la L180M,

Il est donc recommandé aujourd'hui de n'utiliser la lamivudine qu'à bon escient et en sachant son caractère efficace, mais très limité dans le temps. Il faut aussi noter que suite à des résistances, il n'est totalement déconseillé et très risqué d'arrêter la lamivudine, sans enchaîner avec un autre traitement anti-VHB, car ça peut être l'occasion de réactivation d'hépatite fulgurante.

Sensibilité aux traitements, des virus mutants					
Résistances	LAM	ADV	ETV	FTC	LdT
LAM-résist	X	Ok	Ok	X	X
ADV-résist	Ok	X	Ok	Ok	Ok
ETV-résist	X	Ok	X	X	X
FTC-résist	X	Ok	Ok	X	X
LdT-résist	X	Ok	Ok	X	X

- Des conséquences graves

En cas de survenue de résistances, on peut constater une flambée des transaminases dans la plupart des cas, au point de pouvoir en faire un facteur de risque de résistance. Toutefois, cette flambée semble être due à une réaction immunitaire puisque dans ces cas-là, jusqu'à 75 % des patients peuvent faire une séroconversion Ag-Hbe, comparé à 0 %, s'il n'y a pas de flambée des transaminases. Cette flambée sera souvent suivie d'un rebond virologique, prouvant l'échappement thérapeutique. Ce rebond peut survenir quelques mois ou quelques années suite à la flambée des transaminases. Apparemment l'aggravation des lésions du foie pourrait débuter peu de temps après la flambée des transaminases, sans attendre le rebond virologique. Cette aggravation peut même aller, dans certains cas, jusqu'à une

décompensation hépatique, s'il n'y a pas de changement thérapeutique efficace.

- Résistances croisées avec le vaccin anti-VHB
D'un point de vue de santé publique, le problème majeur de ces virus résistants à la lamivudine est qu'ils sont transmissibles et surtout, qu'ils sont résistants aux vaccins actuels. Ce qui veut dire qu'une personne vaccinée peut-être contaminée par des virus mutants. Le laboratoire GSK est pourtant leader sur le marché des vaccins anti-VHB et aussi producteur de la lamivudine.

- Efficace sur les virus résistants

La lamivudine reste toutefois efficace sur des virus résistants à l'adefovir.

- Agir rapidement

Il est donc important d'agir assez rapidement suite à l'arrivée de résistances. Il faut donc dépister régulièrement les résistances chez les patients sous traitement, et impérativement à chaque événement particulier.

Le famciclovir (FCV)

Analogue nucléosidique (du dGTP).

Une prodrogue est un traitement qui ne prend sa forme efficace qu'une fois absorbée et métabolisé par l'organisme. Le famciclovir est une prodrogue du penciclovir, lui-même ayant une efficacité similaire à l'aciclovir, mais de plus longue durée.

Ce traitement tout d'abord utilisé contre l'herpès et la varicelle, n'est quasiment plus utilisé contre le VHB, notamment du fait de sa moindre efficacité antivirale et aussi de ces résistances croisées avec celle de la lamivudine. Il s'agit de :

- la résistance L180M, quelquefois associée à la V173L et à la V207I.

L'adefovir (ADV)

Analogue nucléotidique (de l'adénosine monophosphate).

L'adefovir est la première molécule de la nouvelle famille des analogues nucléotidiques. L'adefovir dipivoxil est une prodrogue de l'adefovir diphosphate.

Cette molécule avait été conçue dans un premier temps contre le VIH, puis retirée du marché pour toxicité rénale. L'adefovir a finalement obtenu une A.M.M. contre le VHB, puisqu'il a une action antivirale très efficace à court terme sur le VHB.

- Plusieurs dosages

Le dosage habituel est de 10 mg/J, c'est à dire un seul cachet par jour, facilitant donc la compliance. A

ce dosage, il n'y a pas eu de cas de toxicité rénale signalé. Toutefois dans certains cas comme les Ag-Hbe+, il peut être envisagé d'utiliser un dosage de 30 mg/J, en ayant une surveillance particulière des fonctions rénales. Dans les premières semaines de traitement, la montée des transaminases, même forte, n'impose pas un arrêt du traitement, cet effet se résorbant rapidement. Il faut toutefois encadrer cette initiation d'un suivi régulier.

- Efficace sur les virus résistant

L'adefovir est efficace sur les patients résistants à la lamivudine ou/et à l'entécavir. La monothérapie semble avoir autant d'efficacité que la bithérapie lamivudine-adéfovir en terme de contrôle de la charge virale, mais une efficacité accrue en terme de normalisation des transaminases et de séroconversion Ag-Hbe.

- Résistances

Il n'y a que de très rares cas de résistance à l'adéfovir : la résistance A181V, baisserait la sensibilité de l'adéfovir de 2 à 3 fois, la résistance N2367, baisserait la sensibilité de l'adéfovir de 4 à 13 fois. Toutefois, les virus résistants à l'adefovir restent sensibles aux autres analogues anti-VHB, y compris la lamivudine.

Le ténofovir (TNF)

Analogue nucléotidique.

Ce traitement a une double A.M.M. sur le VIH et sur le VHB. Il reste aujourd'hui majoritairement indiqué pour les coinfectés VIH-VHB, sûrement pour des raisons économiques. Il a un type d'activité antiviral tout à fait comparable à l'adefovir, cependant grâce à sa dose trente fois supérieure (300 mg versus 10 mg), il a une efficacité antivirale nettement supérieure.

- Efficace sur les virus mutants

le ténofovir reste efficace sur les virus résistants à la lamivudine, de manière plus prononcée que l'adefovir (5 à 7 log versus 2 log).

L'emtricitabine (FTC)

Analogue nucléosidique (du dCTP). Cette molécule est d'une structure moléculaire très proche de celle de la lamivudine et provoque donc exactement les mêmes types de résistances (M204V ou M204I, quelquefois associé à L180M). Concernant la durée de survenue de ces résistances, malgré que nous n'ayons pas le même recul que pour la lamivudine, il semble hélas s'agir des mêmes fréquences très élevées, soit de 9 à 16 % de résistances, à un an de traitement, et de 19 à 37 %, à deux ans de traitement. Son utilisation contre le VHB semble donc très limitée.

LES TRAITEMENTS EN COURS DE RECHERCHE

L'antécavir

Analogue (de la déoxyguanosine), ayant une activité anti-polymérase VHB. Il semble avoir une activité antivirale environ cent fois supérieure au 3TC.

- Résistances étranges

L'entécavir ne provoquerait que des résistances chez des patients préalablement résistants à la lamivudine. (I169T, M250V, T184G, S202I et T184L).

La telbivudine (LdT)

De la nouvelle famille des bêta-L-nucléosidiques. Cette molécule est uniquement active contre le VHB. Elle semble avoir une activité antivirale supérieure à la lamivudine (6 log₁₀ versus 4,5 log₁₀), ainsi qu'une meilleure efficacité en termes de perte de l'antigène Ag-Hbe (33 % versus 17 %). Elle est efficace en cas de résistance de type M204V. Elle semblerait ne provoquer que de manière assez rare, des résistances M204I. La combinaison avec de la lamivudine ne semble pas intéressante comparée à la monothérapie.

LES GREFFES DU FOIE

Une étude européenne des greffes du foie, de 1998 à 2001, a permis de souligner les causes principales de greffes du foie sont : à 59 %, les cirrhoses, à 10 % les cancers, à 10 % les hépatites cholestatiques, à 6 % les hépatites auto-immunes et maladies métaboliques, à 4 % les autres causes, à 9 % les hépatites aiguës fulminantes. En France, l'hépatite B est responsable de 45 % des hépatites fulminantes et donc des greffes en super-urgence, et 17 % des greffes en super urgence sont dues à l'hépatotoxicité des médicaments, notamment l'aspirine. Dans cette même étude, en ne détaillant que les malades cirrhotiques d'origine virale ayant eu une indication de greffe du foie, à savoir 9 091 patients européens, nous constatons que le VHC représente 67 % des cas, le VHB 37 % et le VHD 7 %. Les coinfections représentent 11 % des indications. Sur la même période, au CHB de l'hôpital Paul Brousse, à Villejuif, centre leader européen en matière d'innovation de greffe hépatiques, sur 404 patients, nous constatons que : le VHC représente 51 % des cas, le VHB 55 % et le VHD 32 %, les coinfections représentent 36 % des cas. Nous pouvons facilement constater que ce centre prend en charge une majorité de cas complexe, et que sans le VIH, il a déjà acquis une grande expérience en matière de prise en charge des greffes en cas de coinfection. Il n'est donc pas étonnant qu'il soit devenu le centre pilote en matière de greffe VIH et de coinfection VIH-hépatites.

EXTRAITS DU RAPPORT DELFRAISSY 2004

Chapitre 11 - Coinfections par les virus des hépatites

" *Prise en charge des personnes infectées par le VIH* ", Rapport 2004 - Recommandations du groupe d'experts, sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy.
http://www.sante.gouv.fr/html/actu/delfraissy_2004/rapport.pdf

Les co-infections VIH-VHC et VIH-VHB-VHD sont devenues des facteurs importants de co-morbidité et de mortalité en raison de l'augmentation de la durée de vie des personnes infectées par le VIH traitées par les antirétroviraux.

La principale difficulté est d'intégrer, au sein d'une stratégie thérapeutique globale, les traitements anti-VIH d'une part et anti-VHC ou anti-VHB d'autre part.

Une prise en charge pluridisciplinaire (médecin VIH, hépatologue, alcoologue, psychiatre, réseaux de soins, etc.) est indispensable de manière à pouvoir prendre en compte de manière optimale ces co-infections en conservant la qualité de vie des personnes concernées. Si une guérison peut être envisagée dans l'infection par le VHC, l'objectif thérapeutique pour le VHB est d'obtenir une suspension de la répllication virale B. Cependant, la régression de la fibrose, la prévention des complications de la cirrhose (dont la survenue d'un carcinome hépatocellulaire) peuvent en eux-mêmes justifier d'une initiation ou de la poursuite d'un traitement dirigé contre le virus hépatotrope.

CO-INFECTION VIH-VHB

- Prévalence

La prévalence de l'antigène HBs est d'environ 10 p. 100 dans les cohortes de patients infectés par le VIH, mais 90 p. 100 des patients ont des anticorps anti-VHB [28]. Le statut précis vis-à-vis du VHB des patients infectés par le VIH reste insuffisamment recherché. Tout sujet infecté par le VIH doit être testé pour l'Ag-HBs. Toute personne sans aucun marqueur du VHB doit être vaccinée. En cas d'augmentation des transaminases ou de majoration du déficit immunitaire, un contrôle des marqueurs sériques du VHB est justifié du fait des risques de

réactivation. Cependant, la situation virologique précise peut être difficile à déterminer si le patient co-infecté reçoit déjà des antirétroviraux actifs sur le VHB.

- Histoire naturelle

La co-infection VIH-VHB accélère la vitesse de progression vers la cirrhose comparativement aux sujets infectés par le VHB seul, quelle que soit l'activité histologique. Une réactivation de la maladie VHB peut survenir même chez des sujets apparemment immunisés, porteurs d'anticorps anti-HBs et anti-HBc [28].

- Diagnostic et bilan de l'infection par le VHB

La recherche des marqueurs de l'infection VHB (antigène HBs [Ag-HBs], anticorps anti-HBs et anti-HBc) doit être systématique chez toute personne infectée par le VIH. Toute personne dont l'Ag-HBs est positif doit bénéficier de la recherche et de la mesure d'une répllication virale. La technique par PCR VHB quantitative est aujourd'hui la plus sensible. Chez tout porteur de l'Ag-HBs, une recherche des anticorps anti-delta sera effectuée.

Le bilan biologique de l'infection par le VHB comporte également la recherche de l'antigène HBe et de l'anticorps anti-HBe qui permettent d'une part de détecter les virus mutants pré-C (observés chez seulement 15 p. 100 des co-infectés contre 70 p. 100 des mono-infectés VHB), d'autre part d'évaluer la séroconversion sous traitement.

Co-infection VIH-VHD

La co-infection VIH-VHB-VHD est principalement observée chez les sujets contaminés par toxicomanie intraveineuse. La prévalence de l'hépatite chronique delta a été estimée à environ 3 p. 100 des sujets contaminés par le VIH. Le traitement en est l'interféron, dans sa forme pégylée (aujourd'hui hors AMM) et les modalités thérapeutiques restent imprécises.

Évaluation de l'atteinte hépatique

Le taux des transaminases est variable au cours de l'infection VHB, en particulier en cas de variation des lymphocytes CD4 et CD8. Le diagnostic de sévérité de l'atteinte hépatique repose habituellement sur l'étude histologique du foie (PBH), la recherche des lésions focales hépatiques (échographie hépatique) et des signes d'hypertension portale (fibroscopie oesogastro-duodénale). L'étude histologique

Classification METAVIR et indications thérapeutiques (en gras).

Stade de fibrose		Grade	d'activité	(nécrose)	
		Nulle	Minime	Modérée	Sévère
Pas de fibrose	F0	A0	A1	A2	A3
Fibrose portale	F1	A0	A1	A2	A3
Quelques septa	F2	A0	A1	A2	A3
Nombreux septa	F3	A0	A1	A2	A3
Cirrhose	F4	A0	A1	A2	A3

chiffre la fibrose et l'activité selon le score METAVIR ou le score de Knodell.

- Ponction-biopsie hépatique (PBH)

La PBH est réalisée soit au cours d'une très courte hospitalisation, soit en hôpital de jour sous certaines conditions (comme la nécessité de la présence d'un tiers à domicile, la proximité du centre hospitalier, etc.). Elle est pratiquée par voie transpariétale, de plus en plus souvent sous échographie, ou par voie transjugulaire en cas de troubles de l'hémostase. Elle doit toujours être précédée d'une échographie abdominale à la recherche de lésions focales hépatiques et de signes de dysmorphie ou d'hypertension portale témoignant d'une cirrhose constituée.

L'étude histologique du foie permet de chiffrer la fibrose (F) et l'activité (A) de 0 à 4 dans le score METAVIR. La classification de Knodell est également très utilisée. Les scores de fibrose et d'activité doivent être dissociés. Le désavantage du score de Knodell pour la fibrose est l'absence de stade 2 (échelle de 0 à 4).

Elle permet également d'apprécier l'existence de co-morbidités comme une stéatose induite par le VHC lui-même (génotype 3 principalement), des troubles lipidiques ou une cytopathie mitochondriale, une hépatotoxicité médicamenteuse surajoutée et plus accessoirement l'existence de localisation hépatique d'une infection opportuniste.

Dans certaines situations, il est possible de ne pas réaliser de PBH lorsqu'il existe une indication thérapeutique évidente telle que :

- une maladie extrahépatique symptomatique liée au VHC (cryoglobulinémie);
- des arguments en faveur d'une cirrhose constituée ;
- une tentative d'éradication virale systématique pour des raisons personnelles, avant un projet de grossesse par exemple.

Il existe habituellement une indication de traitement à partir du stade de fibrose septale (F2) et chez les sujets avec fibrose portale (F1) associée à un grade d'activité élevée (A2 ou A3).

- Alternative à la biopsie hépatique

Les développements récents des tests non invasifs de fibrose (échographie avec injection de produits de contraste ultrasonores, élastométrie et surtout tests biochimiques), dont les résultats apportent des informations comparables à la PBH en termes de grade d'activité et de stade de fibrose, permettraient d'éviter la PBH chez environ la moitié des patients [18]. Les tests biochimiques de fibrose comportent une mesure des marqueurs suivants : bilirubine totale, gamma-GT, Γ 2 -macroglobuline, apolipoprotéine A1, haptoglobine et ALT, dont la combinaison sert à établir un score d'activité et de fibrose. Pour l'évaluation de la sévérité de l'hépatopathie, on recommande au moins en première intention la réalisation des deux méthodes diagnostiques (PBH et tests biochimiques) pour confronter les résultats des tests biochimiques avec les données de la biopsie hépatique, s'assurer de leur cohérence et analyser les co-morbidités éventuelles (stéatose, anomalies vasculaires...). Les tests biochimiques seuls (Fibrotest®) peuvent être réalisés en première intention. Les résultats doivent être analysés avec précision dans une démarche de cohérence. On se méfiera des déviations trop marquées d'un seul marqueur (hyperbilirubinémie constitutionnelle ou médicamenteuse, hémolyse quelle qu'en soit la cause) qui peut conduire à une mauvaise interprétation du test. La discordance des marqueurs pourra conduire à la réalisation d'une PBH. S'il existe un doute sur une co-morbidité associée (stéatose, cytopathie mitochondriale, hépatite médicamenteuse...), la réalisation d'une PBH est justifiée. * Actuellement le coût d'un Fibrotest (r) est de 90 Euros dont 50 ne sont pas remboursés par l'Assurance maladie. Il importe de militer pour que l'ensemble du test soit remboursé à l'avenir.

Traitement de l'infection par le VHB

- Indications thérapeutiques

Les indications thérapeutiques pour l'hépatite B sont moins consensuelles que pour l'hépatite C mais elles se fondent sur les mêmes critères histologiques (fibrose septale F2 ou une fibrose portale F1 associée à des signes d'activité importante A2 ou A3) et uniquement si la réplication virale est significative ($> 100\ 000$ copies/ml). Une multiplication virale B est dite significative (c'est-à-dire génératrice de lésions hépatiques chroniques) lorsque la charge virale B est supérieure à 100 000 copies/ml en PCR quantitative. En deçà de ce seuil, il n'y a pas de justification à traiter le VHB. Au-delà, c'est la sévérité des lésions hépatiques qui justifiera un traitement antiviral B (fibrose septale F2 ou une fibrose portale F1 associée à des signes d'activité importante, A2 ou A3). Rappelons que lorsqu'on débute un traitement par analogue nucléosidique, on ne sait pas lorsqu'il doit être arrêté.

- Médicaments anti-VHB

Les médicaments actifs sur le VHB sont nombreux et imparfaits car l'éradication virale n'est obtenue avec aucun de ces traitements, dont la durée n'est pas codifiée. Le traitement induit le plus souvent une diminution de la réplication virale et parfois une séroconversion HBe (à l'exception des mutants pré-C) mais aboutit rarement à une séroconversion HBs, seul garant de la guérison. On dispose du PEG-interféron et de molécules antirétrovirales actives sur le VHB et le virus VIH, ce qui est à la fois un avantage et une difficulté.

- Interféron (IFN)

L'interféron a une efficacité modeste et similaire à celle obtenue chez les mono-infectés ; sa forme pégylée, hors AMM et validé uniquement en cas de mono-infection, sera utilisée car elle est plus efficace et mieux tolérée que l'interféron standard. La durée habituelle de traitement proposée est de 6 mois (virus sauvages) et 12 mois (mutants pré-C).

- Lamivudine et emtricitabine

Ce sont deux analogues nucléosidiques actifs sur le VIH et le VHB

La lamivudine (Epivir (r)) a pour avantage sa simplicité d'utilisation, sa faible toxicité, sa présence dans de nombreuses multithérapies antirétrovirales, sa bonne efficacité sur la réplication du VHB [26].

Son principal inconvénient est d'induire constamment des mutations de résistance du VHB (YMDD), de l'ordre de 20 p. 100 par an. L'arrêt brutal de la lamivudine sans relais par un autre traitement expose à un risque élevé de rebond clinique et biologique de l'hépatite B, parfois grave [28, 29]. Il est recommandé de ne pas interrompre la lamivudine sans relais par un autre traitement antiviral B efficace sur le VHB.

L'usage de la lamivudine en monothérapie anti-VHB n'est pas recommandée chez les patients co-infectés. Elle est donc utilisée au sein d'une multithérapie antirétrovirale à la posologie de 300 mg/24 h chez les patients VIH [30-32].

L'emtricitabine (Emtriva (r)) (200 mg/j) est également efficace mais son développement dans l'hépatite B n'est pas codifié. Les règles d'utilisation seront certainement superposables.

- Adéfovir et ténofovir

L'adéfovir (Hepsera (r)) est un analogue nucléotidique abandonné dans le traitement du VIH en raison de sa néphrotoxicité aux doses anti-VIH de 60 à 120 mg. Cependant, il est actif sur le VHB et non toxique à la posologie recommandée de 10 mg/24 h [33, 34]. Chez les patients infectés par le VIH, en relais de la lamivudine ou en association, il est efficace sur les souches de VHB devenues résistantes à la lamivudine [35].

L'adéfovir en monothérapie anti-VHB en première intention peut être aussi proposé car l'incidence des résistances du virus VIH à l'adéfovir utilisé dans l'hépatite B à la dose de 10 mg/j est faible. L'association lamivudine-adéfovir en première intention dont l'un des objectifs serait de diminuer le risque d'émergence de résistance est à évaluer.

Le ténofovir (Viread (r)), nucléotide proche de l'adéfovir, est actuellement utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH. Son activité sur le VHB est proche de celle de l'adéfovir mais ses indications dans l'hépatite B et chez les patients co-infectés restent à définir [36, 37]. De nouveaux antiviraux anti-VHB sont à l'étude (analogues type entecavir, telbivudine, ou immunomodulateurs type vaccinothérapie ou thymosine) mais s'ils permettent, comme les précédents, d'obtenir une bonne efficacité antivirale, leur supériorité n'est pas encore montrée à ce jour.

Stratégies thérapeutiques

- Patients relevant d'un traitement anti-VIH
C'est la situation la plus fréquente.

- Mise sous traitement concomitante des deux infections : il faut choisir une multithérapie antirétrovirale tenant compte de l'infection VHB et comportant au minimum de la lamivudine (Epivir (r)) à une posologie anti-VIH de 300 mg/24 h ou du ténofovir (Viread (r)) ou de l'emtricitabine.

Chez ces patients co-infectés, l'association lamivudine + ténofovir ou emtricitabine + ténofovir peut être privilégiée pour prévenir l'apparition de mutation de résistance du VHB à la lamivudine, bien qu'incomplètement évaluée. L'association ténofovir-adéfovir est déconseillée puisque leur activité anti-virale B est similaire et l'adéfovir n'est pas efficace contre le VIH. Les médicaments les plus hépatotoxiques doivent être évités chez ces patients.

- Patient traité par ARV incluant la lamivudine et ne répliquant pas significativement le VHB : le traitement par lamivudine doit être maintenu dans la combinaison thérapeutique et en aucun cas interrompu brutalement s'il y a modification du traitement anti-VIH. La prévention des mutations ramène au problème précédent. L'ajout d'une deuxième molécule anti-VHB type ténofovir (Viread (r)) n'est pas évalué.

Une évaluation biochimique (fibrotest, hyaluronate, plaquettes, TP) et morphologique (échographie à la recherche d'une dysmorphie évocatrice de cirrhose) est nécessaire pour ne pas méconnaître une fibrose extensive ou une cirrhose justifiant sa propre surveillance.

- Patient traité par ARV incluant la lamivudine et répliquant significativement le VHB : cette situation reflète une résistance à la lamivudine. La lamivudine doit être poursuivie si elle est utile au contrôle de l'infection par le VIH. Un autre médicament anti-VHB actif sur le VIH doit être introduit (en particulier ténofovir). Si elle n'a plus d'utilité dans le traitement anti-VIH, la lamivudine peut être arrêtée une fois le contrôle de la répllication virale B obtenu avec une autre molécule. Si la situation VIH est bien contrôlée, l'adéfovir peut être utilisé plutôt que le ténofovir pour préserver cette molécule.

- Patient relevant d'un traitement anti-VHB mais ne relevant pas d'un traitement antirétroviral : c'est la situation la plus rare et la plus complexe. Les moyens thérapeutiques sont insuffisamment efficaces et insuffisamment validés. Il est possible de proposer le PEG-interféron seul

(AMM en attente) ou associé à l'adéfovir.

L'utilisation de la lamivudine seule ou du ténofovir seul n'est pas recommandée (risque de résistance du VIH). L'adéfovir seul est efficace et le risque de mutation du VIH est inférieur à celui de la lamivudine seule.

Comme chez les mono-infectés la place de l'interféron pégylé n'est pas claire : il pourrait être évalué en primo-traitement du VHB lorsqu'il n'y a pas d'indication à un traitement antiviral ou en complément de l'adéfovir.

- Patient ne relevant ni d'un traitement antirétroviral ni d'un traitement antiviral B : en présence d'une faible répllication et de lésions histologiques minimales, il est conseillé d'attendre et de proposer une surveillance biologique quadrimestrielle étroite de l'infection VHB (ADN du VHB, transaminases). Si un traitement antirétroviral devenait nécessaire, il est logique qu'il inclut des drogues efficaces contre le VHB malgré l'absence d'indication formelle à un traitement antiviral B.

Vaccination

Toute personne infectée par le VIH sans aucun marqueur du VHB doit être vaccinée contre le VHB. Pour les personnes vaccinées, le titre des anticorps anti-HBs doit être déterminé. Un rappel de vaccination doit être proposé si ce titre est insuffisant (< 10 mU/ml).

La vaccination contre l'hépatite A des personnes infectées par le VIH est indiquée en cas de voyage en zone d'endémie et chez les personnes homosexuelles ou ayant des pratiques à risque. La vaccination est alors conseillée après un contrôle des anti-VHA si leur recherche est négative.

L'existence de formes graves d'hépatite A chez des porteurs chroniques du VHC soulève la question de la vaccination anti-VHA chez les personnes atteintes d'hépatite chronique C ou B, a fortiori infectées par le VIH. La vaccination anti-VHA est donc conseillée chez ces patients co-infectés. L'efficacité de la vaccination anti-VHA est satisfaisante si les CD4 sont supérieurs à 200/mm³

Points forts

- VHB

- Cinq à six pour cent des patients infectés par le VIH ont une répllication active du VHB.

- Une majorité de patients VHB porteurs d'une infection virale B chronique a reçu de la lamivudine pour le traitement de l'infection VIH ; beaucoup d'entre eux ont développé des mutations de résistance du VHB vis-à-vis de cette molécule.

- De nouveaux antirétroviraux sont actifs contre le VHB (adéfovir, emtricitabine, ténofovir). Leur utilisation en association pour limiter le risque de mutation de résistance du VHB est possible mais n'est pas encore validée.
- Contrairement au cas du VHC, l'éradication du VHB n'est pas obtenue par les traitements actuels. La durée du traitement anti-VHB est longue et n'est pas définie.

- Recommandations

Le groupe d'experts recommande :
 lors de la découverte d'une infection par le VIH, la recherche systématique d'une infection par le VHC et le VHB ;
 que les sujets non infectés par le virus de l'hépatite C et exposés au risque fassent l'objet d'un dépistage répété du VHC ;
 la vaccination contre l'hépatite B de tout sujet non immunisé ;
 de ne pas restreindre les prescriptions thérapeutiques anti-VHC chez les patients infectés par le VIH bien que la bithérapie anti-VHC ait une efficacité moindre chez les patients co-infectés.

INTERVIEW du D^r DUCLOS-VALLEE

Le mardi 28 septembre 2004, à 14h, au Centre Hépatobiliaire de l'hôpital Paul Brousse, à Villejuif,

Génotype du VHB

Quels sont les génotypes VHB présents en France ?

Je sais qu'en Ile de France, sur notre site, il s'agit surtout des génotypes A et E majoritairement.

Immunité et VHB

Quelle est l'incidence du VIH sur le VHB aujourd'hui ?

Elle ne semble toujours pas très claire et les différentes hypothèses ne font pas encore l'unanimité.

Quel est le rôle du système immunitaire dans l'infection VHB chronique, c'est à dire une fois qu'il a perdu la bataille de l'hépatite aiguë ? Est ce que le VHB est immunomédié ?

La toxicité du VHB est due uniquement à la réaction immunitaire du malade, contrairement au VHC, pour lequel s'ajoutent principalement d'autres mécanismes cytotoxiques, dont certains agissent directement sur le foie. Donc il est évident que pour la coinfection VIH-VHB, l'action du VIH sur l'immunité ainsi que l'efficacité des stratégies antirétrovirales aura un retentissement particulier sur le VHB.

Situations particulières

Quelles sont, dans votre expérience au CHB, les situations particulières que vous rencontrez ?
 Par exemple, une des situations les plus critiques concerne les jeunes hommes africains de vingt ou trente ans, qui arrivent ici trop tard, bien souvent, avec des tumeurs cancéreuses énormes, sachant que pour eux, elles apparaissent beaucoup plus rapidement, suite à la cirrhose.

Qu'est-ce qu'on appelle alors une " hépatite de restauration immunitaire " pour le VHB ?

Il s'agit d'une hépatite classique, avec une flambée des transaminases, qui a lieu souvent lors d'une séroconversion. Dans le VHB, il s'agira soit d'une séroconversion sur le système de surface, comme le S, dans l'AgHbs, ou dans le système d'enveloppe, comme le E dans l'AgHbe. Cet événement peut apparaître soit lors de la primo-infection, soit plus tard lors de l'infection chronique.

Justement quelle est la situation problématique en ce qui concerne les séroconversion AgHbe ?
 Il s'agit des malades qui ont à la fois des anticorps (ac Hbe +), mais qui n'ont plus d'antigène (AgHbe -). Dans ce cas, nous nous sommes aperçus que les traitements répondent moins bien, et notamment l'interféron, mais aussi, que la progression de la maladie risque d'être plus sévère, avec un pronostic plus rapide dans certains cas. Il s'agit d'environ 40% des malades VHB chroniques, avec ou sans coinfection VIH. Toutefois pour les co-infectés VIH, cette situation semble d'autant plus risquée car son évolution a tendance à s'accélérer.

Hépatite B et cirrhose

En cas de cirrhose VHB, quelles sont les indications ?

Heureusement pour le VHB nous disposons de traitements antiviraux efficaces (la lamivudine, l'adéfovir et le ténofovir, ...). Cette classe thérapeutique est nettement mieux supportée que l'interféron qui a un spectre d'activité beaucoup plus large. Nous pouvons donc traiter et maintenir les patients cirrhotiques, en bloquant la progression de leur maladie, grâce à des stratégies et des combinaisons antivirales puissantes, tout en apprenant à gérer les problèmes de résistances complexes.

Cette situation est beaucoup plus simple à gérer que dans la coinfection VIH-VHC où nous n'avons encore que l'interféron, qui pour les cirrhotiques reste d'une efficacité très limitée. Pourtant, les personnes qui arrivent à en supporter les effets secondaires, pouvant même

être allégés grâce au faible dosage des traitements de maintien, peuvent alors bénéficier, à défaut d'un effet antiviral, au moins d'un effet immunomodulateur qui pourra ralentir voire stopper la progression de la maladie, mais aussi parfois d'un effet antifibrosant qui peut, en partie, résorber certaines lésions dues à la fibrose.

Et qu'en est-il de la cirrhose, en cas de coinfection VIH-VHB ?

Il est évident alors que nous constatons des délais beaucoup plus courts d'apparitions de tumeurs et des nodules.

Drogues, substitution et hépatotoxicité

Nous aimerions avoir votre point de vue sur les conséquences des stratégies thérapeutiques de substitution aux opiacés, pour les usagers de drogues ayant une cirrhose due à une hépatite virale ? En effet, nous savons qu'à ce stade, il faut être très vigilant avec le Subutex(r), à cause des risques d'hépatotoxicité. Mais de plus, concernant aussi bien le Subutex(r) que la Méthadone, nous constatons que bon nombre des usagers ont recours à d'autres type de produits afin de combler le " manque de plaisir ". Or, dans ces cas là, ils ont majoritairement recours à une alcoolisation, accompagnée très souvent de consommation régulière de cocaïne, alors que pourtant le traitement de substitution aux opiacés semble vraiment efficace et limiter, voire annuler, le recours à l'héroïne. Ne vous semblerait-il pas alors tout à fait judicieux de proposer une substitution à base de sulfate de morphine (Skénan® ou Moscontin®) ? Il faut savoir que ces produits sont officiellement " déconseillés ", justement parce qu'ils procurent du plaisir, chose que le législateur considère encore, à tort, comme incompatible au traitement. Pourtant, les sulfates de morphine permettraient certainement mieux d'éviter à l'usager de recourir à des psychotropes connus comme étant les plus hépatotoxiques, à savoir l'alcool et la cocaïne, tout en bénéficiant d'un traitement de substitution d'autant mieux adapté qu'il n'agit par sur le foie ?

Pour parler de l'hépatotoxicité spécifique de la cocaïne, qui est rare mais fulgurante, je vais vous citer le cas d'un usager que nous avons pris en charge. Il avait une hépatite C, d'activité et de fibrose minime puisqu'il avait un score Métavir de A1 F1. Pourtant, il a fait une hépatite fulminante, suite à un seul sniff de coke, sachant qu'il en prenait déjà occasionnellement et qu'il n'avait pas plus dosé ce sniff-là. Nous savons que pour les psychostimulants, comme la cocaïne ou les amphétamines, il s'agit avant tout de toxicité

hépatique mitochondriale ou vasculaire.

Il s'agit donc plutôt d'accidents difficiles à prédire, d'autant plus qu'il y a un cumul évident de facteurs de risques. Examinons du point de vue du foie, l'exemple d'une sortie de base en boîte de nuit, pour un usager de drogues, même occasionnel : il y a au moins quelques bières (hépatotoxique) avant le départ, suivies d'un léger mal de tête, qui sera résolu à base d'aspirine (hépatotoxique), pour être en forme pour savourer un petit whisky (hépatotoxique) en arrivant en boîte, avant de ne pouvoir résister à prendre une gélule d'ecstasy (hépatotoxique), évidemment alors, le verre de vodka (hépatotoxique) ne fera que relancer le mal à la tête...

Et vous me demandez alors, qu'est-ce qu'il en est s'il ajoute un sniff de coke, alors qu'il a déjà une cirrhose du foie due à une hépatite virale ? Alors je ne peux que constater, à posteriori, qu'il semble avoir un foie particulièrement résistant, mais qui ne le restera certainement pas longtemps à ce rythme. Donc ensuite, il est impossible de prévoir qui fera un accident fulminant et qui ne fera qu'accélérer le risque de décompensation de cirrhose.

Sinon, en ce qui concerne les sulfates de morphines, je n'ai jamais vu une publication concernant des risques d'hépatotoxicité associés. Il s'agit du produit anti-douleur le plus prescrit au monde, donc on peut affirmer qu'il n'y a pas de risques d'hépatotoxicité avec les sulfates de morphine, contrairement au Subutex(r). C'est, en effet, un conseil que je peux confirmer auprès d'un collègue me demandant mon avis, au sujet d'une initiation ou d'un changement de traitement de substitution aux opiacés.

Au C.H.B. (Centre Hépatobiliaire de l'hôpital Paul Brousse à Villejuif), nous travaillons avec des C.S.S.T. (Centre de Soins Spécialisés aux Toxicomanes, centre méthadone) extérieurs qui s'occupent de la prise en charge et du suivi des problèmes de dépendance, d'usagers de drogues que nous traitons pour des problèmes hépatiques.

Il est vrai alors qu'il faut avoir une habitude du travail en réseau, afin que les habitudes de travail de l'un puissent être compatibles aux recommandations de l'autre, car les effets secondaires des stratégies de l'un peuvent, en effet, tout à fait compliquer le travail de l'autre.

VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B

Le seul vaccin qui protège d'un cancer

Suite aux recommandations de santé publique internationale de l'O.M.S., en matière de vaccination contre l'hépatite B, la France en 1994, a réagi de manière excessive par une campagne quasi " hystérique " de vaccination " à tout va ". Certains médecins nous ont confirmé qu'ils avaient des consignes très claires : " Vous vaccinez tout ce qui bouge ! ".

Même quand les études de toxicité sont bien faites, il est déjà quasiment impossible de prévoir à partir des résultats sur 1 500 personnes environ, quels pourront être les effets sur un continent entier. En France, 90 millions de doses vaccinales auraient été administrées pendant cette campagne, débutée en 1994, sous l'égide de Bernard Kouchner, Ministre de la santé. Nous savons depuis que quelques précautions d'usage auraient peut-être permis d'éviter certaines situations individuelles dramatiques, par exemple grâce au dépistage des personnes à risques de complications majeures,. Nous disposons aujourd'hui d'un test de dépistage d'un facteur génétique HLA, associé à un risque accru de développement de poussée de sclérose en plaques. Déjà à cette époque, un rapide questionnaire sur les antécédents familiaux de cas de sclérose, aurait au moins permis de limiter ces risques.

Ces consignes ministérielles impératives avaient été appliquées à la lettre, par bon nombre de médecins, manquant à l'époque, de discernement. Avec un lourd sentiment de responsabilité, ils rechignent d'autant plus, aujourd'hui, à reprendre cette vaccination. Ils pensent peut-être faire acte de "prudence à posteriori". Pourtant, au vu des résultats probants obtenus dans tous les pays en matière de chute du nombre d'hépatites B aiguë ou fulminantes, y compris en France, les dernières recommandations en matière de vaccination anti-VHB insistent toujours pour une reprise rapide des vaccinations systématiques chez les nourrissons et un rattrapage des enfants et jeunes adultes oubliés depuis.

Toutefois, c'est avec un retard indigne de sa responsabilité, que l'Etat a finalement accepté d'indemniser, mais uniquement les professionnels de santé ayant souffert de ce vaccin. Encore une fois, les simples malades lambda, souffrant d'effets secondaires flagrants, n'ont eu d'autres recours que de continuer sur la lancée de la campagne médiatique initiée par les infirmières, mais n'ayant pas les moyens de contrôler les risques de dérives. C'était une aubaine pour toutes les sectes anti-vaccins (Jehova, mormons,

etc...) qui n'ont pas hésité à relayer ces témoignages, d'un ton populiste et réactionnaire contre ce vaccin et les autres, faisant fi de toute analyse de santé publique et d'intérêts pour la collectivité.

Il est regrettable que ces malades n'aient toujours pas fait la part des choses quand au choix éthiques et politiques de leurs alliés. Même quand elles écrivent à Act Up-Paris, pour plaider leur cause, certaines de ces associations n'hésitent pas à faire référence, peut être sans le savoir, à des sources d'information nauséuses et à tenir des argumentaires des négationnistes du sida, comme le Dr Duesberg.

Mais à ce stade, il est capital de rappeler que les études ont pu démontrer qu'il n'y a pas plus de risques de poussée de sclérose avec le vaccin anti-VHB, qu'avec n'importe quel autre vaccin. D'autre part, 60 % des cas de sclérose en plaque mondiaux seraient diagnostiqués en France, pour une raison toujours inconnue. De plus, nous avons été le seul pays à ne pas donner de recommandations précises d'accompagnement à cette première campagne de vaccination.

On apprend que des chercheurs généticiens auraient réussi à intégrer le génome du vaccin anti-VHB dans une variété de pomme de terre OGM, qu'il suffirait de manger pour être vacciné. Il serait temps qu'ils nous précisent quelles recettes de cuisine nous recommandent-ils, afin d'éviter encore une fois, une purée indigeste ?

Sécurité

Le vaccin contre l'hépatite B a été inventé en France. Il a obtenu sa première A.M.M. le 30 mars 1981, avec un schéma d'administration à 0, 1, 2 et 12 mois. Il faudra attendre octobre 1994, pour avoir le schéma actuel à savoir 0-1-6. Puis, c'est à partir de l'an 2000 que les nouveaux vaccins hexavalents ont obtenus leur A.M.M. européenne. Il s'agit de vaccin pour les nourrissons et les enfants, permettant de prévenir six maladies (hexavalents). C'est en septembre 1994, que commence en France, la plus grande campagne de vaccination contre l'hépatite B. Les vaccins anti-VHB disponibles en France sont tous produits par recombinaison génétique, et à base d'antigène Ag-Hbs* (concentration entre 5 et 40 nanogrammes d'Ag-Hbs) qui permettent, selon le laboratoire, une protection de 10 ans et plus. En effet, le VHB est un virus enveloppé et donc seuls les anticorps ac-anti-Hbs, dirigés contre l'enveloppe, seront réellement protecteurs. Il faut savoir que même si, avec le temps, le taux d'anticorps ac-anti-Hbs devient inférieur à 10 UI/L, voire-même indétectable, la protection immunitaire anti-VHB peut rester efficace. Donc ils ne

contiennent pas de particules du virus, même inactivées, ce qui en garantit la sécurité surtout pour les immunodéprimés. Ils permettent aussi une purification des sphères plasmiques, éventuellement altérée suite à une vaccination à base d'anciens modèles de vaccins. Par contre, certains de ces vaccins, parmi les plus utilisés, ont pour support de l'hydroxyde d'aluminium qui a été mis en cause dans la survenue de certaines inflammations dermatologiques mais aussi dans la myofascite à macrophages. L'ancien conservateur utilisé était le Thomersal, mais il a été interdit.

Caractéristiques

Il y a trois type de vaccin anti-VHB, monovalents, hexavalents ou vaccin combiné anti-VHA & VHB. Les schémas d'administration étaient en quatre injections à 0, 1, 2 et 12 mois. Mais actuellement les recommandations sont plutôt de trois injections à 0, 1 et 6 mois. Les voies d'administration sont dans le muscle deltoïde de l'épaule ou dans la face intérieure de la jambe.

Taux de succès

Le but de la vaccination est d'obtenir un taux d'anticorps ac-anti-Hbs supérieur à 100 UI/L à court terme, ou au minimum de 10 UI/L à long terme, chez des personnes n'ayant pas été exposées au VHB, ou à défaut, d'induire une mémoire immune accrue afin de favoriser une réaction immunitaire anti-VHB chez des personnes en hépatite aiguë afin d'éviter la chronicité. Suite au vaccin, plus le taux d'anticorps est élevé, plus la couverture vaccinale sera longue :

Taux d'ac-anti-Hbs = 500 UI/L = protégé 20 ans

Taux d'ac-anti-Hbs = 1000 UI/L = protégé 30 ans

Taux d'ac-anti-Hbs = 2000 UI/L = protégé 40 ans

Les taux de réponse vaccinale (ac-anti-Hbs >10 UI/L) varient avec l'âge, mais aussi en fonction

de l'état de santé, et notamment des autres infections, d'après des études de 1995 :

- Nouveaux-nés = 95 %
- Enfants et adolescent (2 à 19 ans) = 99 %
- Jeunes adultes (moins de 30 ans) = 95
- 30 à 39 ans = 90 %
- 40 à 49 ans = 85 %
- 50 à 59 ans = 70 %
- 60 et plus = 50 %
- Enfants prématurés = 80 %
- Insuffisant rénaux = 50 à 70 %
- Atteintes hépatiques = 60 à 70 %

Pour les séropositifs VIH, les taux de réponse vaccinale au seuil minimal de 10 UI/L varient selon le taux de CD4 tout d'abord, et une charge virale indétectable est aussi un meilleur facteur de réponse :

- CD4 > 500 /mm³ = 80 %
- de 200 à 499 /mm³ = 65 %
- CD4 < 200 /mm³ = 25 %

Toutefois plusieurs essais ont démontré différentes pistes intéressantes pour améliorer ces faibles taux de réponses vaccinales : en utilisant des doubles doses de 40 nanogrammes plutôt que 20, comme il est préconisé pour les insuffisant rénaux dialysés, ou alors en suivant le schéma vaccinal des nourrissons avec quatre injections plutôt que trois, mais aussi par une injection d'interleukine 2, sachant les lourds effets secondaires associés, afin de booster l'immunité avant les premières injections de vaccin. Si nous voyons bien que la coinfection VIH amoindrit les taux de réponse vaccinale, il en est de même pour les coinfections VHC ou VHD. Il faut rappeler aussi que, par contre, pour les immunodéprimés, il est capital de surveiller régulièrement et de maintenir un taux d'AgHbs supérieur à 10 UI/L, pour garantir une protection immunitaire anti-VHB.

Dispo	CPAM	Vaccin type		Pop.	Dosage	Conditionnement	Laboratoire
VACCIN CONTRE L HEPATITE A							
Pharma	0%	AVAXIM ®	vaccin inactivé	Adulte	160 U / 0,5 ml	seringue pré.	Aventis Pasteur MSD SNC
Pharma	0%	HAVRIX ®	vaccin inactivé	Adulte	1 440 U Elisa / ml	seringue pré.	GlaxoSmithKline
Pharma	0%	HAVRIX ®	vaccin inactivé	Enf / Nour	720 U Elisa / 0,5 ml	seringue pré.	GlaxoSmithKline
VACCIN COMBINE CONTRE L HEPATITE A & B							
Pharma	0%	TWINRIX ®	VHA inactivé + AgHbs recomb.	Adulte	720 U Elisa + 20 µg	seringue pré.	GlaxoSmithKline
Pharma	0%	TWINRIX ®	VHA inactivé + AgHbs recomb.	Enf / Nour	360 U Elisa + 10 µg	seringue pré.	GlaxoSmithKline
VACCIN CONTRE L HEPATITE B							
Pharma	65%	ENGERIX B ®	recombinant Ag-Hbs VHB	Adulte	20 µg / 1 ml	seringue pré.	GlaxoSmithKline
Pharma	65%	ENGERIX B ®	recombinant Ag-Hbs VHB	Enf / Nour	10 µg / 0,5 ml	seringue pré.	GlaxoSmithKline
Pharma	65%	GENHEVAC B ®	recombinant Ag-Hbs VHB	?	20 µg / 0,5 ml	seringue pré.	Aventis Pasteur MSD SNC
Pharma	65%	HBVAXPRO ®	recombinant Ag-Hbs VHB	?	10 µg / 1 ml	en flacon	Aventis Pasteur MSD SNC
Pharma	65%	HBVAXPRO ®	recombinant Ag-Hbs VHB	?	5 µg / 0,5 ml	en flacon	Aventis Pasteur MSD SNC
Hôpital	65%	HBVAXPRO ®	recombinant Ag-Hbs VHB	?	40 µg / 1 ml	en flacon	Aventis Pasteur MSD SNC

Taux de couverture vaccinale anti-VHB

Efficacité des campagnes de vaccination dans différents pays = diapos 42 - Diapos 30 et 31

- VHB chez les homosexuels

De 1985 à 1988, les recommandations de vaccination chez les homosexuels masculins aux Etats-unis, ont permis une baisse notoire des cas d'hépatite B aiguë.

- VHB chez les prostituées Belges

Suite à une enquête chez les prostituées belges, il a été constaté que le taux de couverture spontané, c'est à dire la proportion de personnes ayant constitué des anticorps (ac-anti-Hbs) naturellement, était d'environ 7 %, sachant qu'environ 1 % déclarent avoir été vaccinées. Suite à la campagne publique d'information sur le vaccin anti-VHB, 83 % ont été vaccinées.

Effets secondaires du vaccin anti-VHB

Les effets secondaires rapportés, sans détermination de cause à effet, suite à une vaccination anti-VHB sont de quatre types :

Affections démyélinisantes (SEP, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique),
Affections auto immunes (diabète, lupus érythémateux),

Affections hématologiques (thrombopénie auto immune, aplasie médullaire, leucémie)
myofascite à macrophages

En France, la sclérose en plaque a une prévalence de 30 à 50 cas sur 10 000 personnes, selon une incidence annuelle de 4 cas pour 100 000 personnes. Elle est plus fréquente chez les femmes, sachant qu'il y a un facteur de risque génétique (HLA DR2), qui peut être dépisté génétiquement, mais aussi des formes héréditaires et familiales qui peuvent être documentées par simple demande.

En France, 1211 cas de poussée de sclérose suite à vaccination ont été notifiés. Sur la même période, il a été prescrit 91 millions de doses de vaccin VHB, soit une incidence annuelle de 1,3 cas pour 100 000, quasiment équivalente à l'incidence nationale naturelle.

Il faut aussi savoir que 60 % des scléroses en plaque mondiales sont diagnostiquées en France (zone de prévalence moyenne à haute). La politique nationale de vaccination qui a déclenché la polémique a été la seule au monde à vacciner massivement des adolescents en pleine période de constitution de la myéline et donc particulièrement à risque de SEP en cas d'antécédents familiaux, sans qu'il y ait eu de questionnaire préventif préalable.

SMP - SELF-MAITRISE & PREVENTION, EN MILIEU GAY SM

Interview de Gilles BAUDIER, président de S.M.P., le mercredi 6 octobre 2004.

- Coordonnées

Site web : <http://www.sm-p.net>

Adresse E-mail : smandp@hotmail.com

Les buts de cette association

J'ai été président de l'A.S.M.F. de janvier 2000 à janvier 2002, jusqu'à ce qu'ai lieu les rencontres européennes SM gay, qui ont regroupé jusqu'à 1 500 membres. Quelques mois après, avec Gérald, on a créé l'association Self Maîtrise & Prévention (S.M.P.) en avril 2003. On était révolté de l'incidence du bareback sur le milieu SM et l'on refusait de fermer les yeux, comme le faisait l'A.S.M.F. On a donc voulu organiser des soirées spécifiques pour essayer de responsabiliser les gens. Selon nous, la différence entre le SM et ce qu'on appelle le Hard, c'est tout ce qui n'est pas SM. En d'autres termes, le SM accorde une place prépondérante à l'attention pour nos partenaires. Mais selon nous, les pratiques hard correspondent plus à une sorte de relation individuelle à plusieurs, comme pour le fist. Dans le SM, il y a l'idée de pratiques suffisamment assumées pour être présentées, une histoire de dépassement, de domination, de souffrance et de plaisirs.

Organiser des soirées SM, avec information et prévention

Le milieu SM dans les années soixante a été à l'origine des premières campagnes d'information et de prévention spécifique au milieu gay. Ceci a été étudié aux Etats-Unis, par exemple, où le milieu SM gay a été vacciné plus tôt et plus fréquemment que dans le milieu gay. Donc on voit mieux le cynisme auquel nous sommes arrivés aujourd'hui avec le bareback. Nous voulions organiser des soirées en petit groupe d'environ cinquante à soixante mecs, intéressés par les pratiques SM exclusivement. Il faut savoir que les soirées de l'A.S.M.F. regroupaient jusqu'à 300 personnes et les meetings jusqu'à 600 personnes. Il y a un stand de AIDES PIF (Paris-Ile de France), avec mise à disposition de préservatifs et de gants, mais peu d'emprise réelle sur les partenaires barebackers. Nous avons donc commencé par programmer trois soirées SMP de lancement, en mai, juin et juillet 2003. On a donc prévu un encadrement et une communication, pas seulement sur les risques liés aux IST, mais aussi concernant tous les risques spécifiques liés aux diverses pratiques SM. On se devait de rappeler que le respect d'un

dress-code n'est pas incompatible à la prévention. En effet, il ne suffit pas de revendiquer le respect du partenaire et une réflexion associée, si on ne connaît pas précisément de quels risques s'agit-il. Il est important de comprendre en quoi toutes les pratiques SM sont dangereuses. Il faut donc apprendre à quoi être attentif et comment éviter les prises de risques, quelles qu'elles soient. Nous exigeons donc des participants qu'ils remplissent notre fiche sur laquelle ils s'engagent par écrit et en contresignant nominativement, les termes suivants : avoir un comportement responsable et respectueux et à ne faire usage d'aucun produit illicite sous peine d'exclusion immédiate, et avoir pris note que l'association SMP organise ses manifestations dans le cadre d'une politique de prévention et que tout comportement bareback donnera lieu à une exclusion immédiate .

Prise de conscience collective

Nous avons constaté que les soirées de l'A.S.M.F. étaient devenues un rendez-vous très loocké fétichiste, avec le côté dernier cri. Ce n'était plus le lieu d'une réflexion et de prises de conscience, mais par contre, c'est toujours resté une association conviviale. Car il ne faut pas voir que les problèmes, si on veut espérer les résoudre. Le SM est un milieu très médicalisé, ayant des pratiques très médicales. Il y a donc évidemment un risque particulier de pratiquer ça comme " un malade ", une sorte de dérive d'assimilation ! Dans SMP, il y a deux membres, Lionel et Pierre qui est médecin, qui ont donc décidé d'écrire un mode d'emploi complet concernant le fist et les risques liés ainsi que tous les conseils et les recommandations de bonnes pratiques. Vous pourrez trouver ce texte sur notre site, c'est le premier pour l'instant. A SMP, on ne cherche pas seulement à s'occuper des pratiques à risques reconnues mais bel et bien de toutes les pratiques pouvant arriver dans des rapports SM. C'est à dire aussi bien celles à moindres risques comme le bondage, mais aussi d'autres comme les coups. Les bases de SMF sont :

- une approche centrée sur le SM,
 - une démarche revendiquée de prévention,
 - le respect des dress-codes,
 - et bien sûr de refuser catégoriquement les rapports sexuels non-protégés, y compris en allant jusqu'à l'expulsion lors d'une soirée.
- Bien évidemment tout ça représente beaucoup de contraintes. On a une communication pour l'annonce de ces soirées qui reste vraiment très ciblée grâce à nos partenaires, les sociétés REXX et IEM, avec leurs réseaux de boutiques.

Engagement et mise à l'épreuve

Quand des personnes que l'on ne connaît pas veulent s'inscrire à une soirée, nous préférons les rencontrer à l'occasion d'une après-midi qu'on organise dans un sex-shop. C'est ce qui nous permet au préalable d'avoir de longues discussions avec ces éventuels nouveaux membres, et de nous rendre compte de quelle clientèle nouvelle nous arrivons à cibler. Ça va du jeune qui souhaite s'initier, à d'autres mecs, plus expérimentés, mais qui ne veulent plus sortir en soirée sexe ou dans les sex-clubs, car ils en ont marre d'assister à des pratiques inconscientes. Certains mecs sont vraiment canons et l'on ne s'attendrait pas à ce qu'ils aient recours à une association. Pourtant ils nous disent à quel point ils attendaient une initiative comme la nôtre, pour arriver à faire la différence, et retourner dans des soirées. Car bien sûr, ils adorent ça ! Il y a vraiment une clientèle qui sature du manque d'exigence dans le milieu SM parisien.

En effet, les mecs hallucinent quand ils apprennent qu'il ne faut jamais partager un pot de Crisco, pendant qu'il y a plusieurs fists, dans le même espace, mais aussi, que suite à une soirée où l'on s'est fait fister, il vaut mieux attendre 48 heures, avant de pouvoir se faire prendre. Dans le SM, il y a les mecs mariés qui font ça occasionnellement avec des pratiques très softs. C'est avec eux que l'apprentissage peut être très long.

Nous prenons le temps de connaître les gens, avant d'accepter parmi nous, dans l'association, de nouveaux membres. Nous ne sommes que seize à l'heure actuelle. Une étape importante était l'ouverture du site web, qui reste un outil de diffusion que l'on compte bien compléter, mais pour lequel les propositions et les coups... de maître... sont bienvenus.

Lieux et mise en scène adaptés

On essaie de changer de lieu à chaque fois, en proposant des lieux variés et insolites comme un sauna, une cave, une péniche ou un bar. On aménage le lieu, si nécessaire, pour qu'il soit entièrement ouvert, sans obstacle à la circulation. Par exemple, s'il y a déjà des cabines, on démonte les portes.

On installe au milieu des grandes pièces, afin de pouvoir tourner autour, nos tables de bondage ou de sonde. Il faut que ça puisse être l'occasion d'un spectacle où nous prenons soin de mettre au point l'arrivée et la mise en scène des messages que nous voulons faire passer à la pratique. Nous tenons à ce qu'il y ait un respect absolu du trip et de la montée des mecs, quand on mate seulement, ou même quand on ne fait que passer. Par exemple, lorsqu'on inaugure la

table de sonde, il y a tout un protocole précis autour de cette boîte qu'on amène. Tous les ustensiles et les récipients ont été stérilisés et aseptisés, à l'aide d'un autocuiseur, et ils sont enveloppés dans des linges spéciaux ou de la gaze. Alors nous mettons en place l'exposition. La démonstration prend du temps et nous adorons la mise en scène. Par exemple, pour la dernière soirée, un mec nous a demandé des infos sur les sondes suite à notre démo. Pierre a donc discuté avec lui, pendant trois quarts d'heure.

Avec les autres associations

Nous travaillons très régulièrement avec les militants de PINAIDES, notamment dans leur formation, accompagné d'un médecin de l'A.M.G. Pour notre dernière soirée SMP, deux militants de PINAIDES sont venus pour observer, et ensuite pouvoir rencontrer certaines personnes ayant eu apparemment des pratiques à risques, afin d'avoir une discussion avec eux. Ils prétendaient " être en couple et donc qu'ils ne se permettraient jamais ça avec d'autres partenaires ! ". Ce qui nous pose question quand même, car ça n'envoie pas une image faisant preuve de responsabilité aux autres, lors de la soirée. Il faut préciser aussi que nos rapports avec l'A.S.M.F. ont énormément évolué depuis qu'ils envisagent qu'on puisse faire une soirée en commun. En effet, l'A.S.M.F. fête ses trente ans en 2005.

No Bareback !

Une initiative intéressante était d'organiser une soirée dans un club connu pour ne pas être un exemple de prévention, comme le Globe. C'est à cette occasion qu'on a fait des affiches et des flyers : " No Bareback ! " .

Cette année, nous n'avons organisé qu'une seule fête, car nous tenions à pouvoir investir pour être présent à la Gay-Pride, avec un char " NON au Bareback ! ". On a fait imprimer 5 000 cartes postales dont on en a distribué nous-mêmes, environ 2 500. On avait installé un joli petit fouet rouge, sur le char, en guise de ruban, et notre slogan était :

***Pour aller plus loin, en sachant dire
NON et STOP***

***NON pour ne pas gâcher le plaisir,
et STOP pour éviter l'irréversible !***

DOSSIER SPÉCIAL SUR LE FIST

Disponible sur le site web de l'association SMP : <http://www.sm-p.net>

La différence entre SM et pratiques hards ?

Chacun aura sans doute sa propre réponse. Deux approches nous semblent cependant, à la base, fondamentalement différentes :

- la première qui consiste à croire que tout est possible, que tout est permis et qui conduit à des rencontres potentiellement dangereuses entre un dominateur sadique n'ayant que faire du plaisir d'autrui et exploitant les fantasmes du soumis pour parvenir à ses fins ;
- la seconde qui vise à un plaisir partagé dans le cadre d'une relation véritable où chacun peut s'épanouir. Sans respect mutuel, sans maîtrise de soi, cette relation ne saurait être. Telle est du moins l'idée que nous nous faisons du SM, l'idée qui nous a conduit à créer SMP.

Mais nous savons aussi qu'au-delà des principes affichés, il y a les comportements et qu'une simple méconnaissance, une simple inattention peut parfois mettre en porte-à-faux les meilleures volontés. Nous avons établi nos propres constats, nous attendons les vôtres.

Les risques spécifiques et la prévention

Concernant les infections sexuellement transmissibles (I.S.T.), nous ne comptons naturellement pas, réécrire ce que d'autres, plus compétents que nous, ont conçu. Nos soirées seront, par conséquent, l'occasion de diffuser largement par voie de flyers les informations du Ministère de la santé, d'Aides et de Sida Info Service. SMP prévoit par ailleurs d'organiser des rencontres pour aborder ces questions, dans une ambiance naturellement propice aux échanges SM. Côté risques inhérents aux pratiques SM, qui intègrent naturellement l'approche des IST, nous ouvrons aujourd'hui un dossier sur le fist. Ce sont là nos remarques, nos observations. Si vous avez des commentaires, des idées, surtout n'hésitez pas! Contactez-nous. D'autres sujets seront abordés ultérieurement... A vous de visiter régulièrement notre site afin de découvrir ses nouveautés !

Le fist

Le fist est une pratique très fréquente dans le milieu SM, et elle ne présente pour ainsi dire que peu de dangers, dès lors qu'elle est réalisée avec un minimum de précautions et de bon sens. Les quelques règles de base pour un fist en toute sécurité sont :

- d'adopter des gestes doux et d'exclure toute brutalité.

En effet, le sphincter anal, comme tout muscle de l'organisme, a sa fragilité propre, et sa rupture est toujours possible, en cas de fist trop violent.

Cette rupture nécessite une réparation chirurgicale dont les suites opératoires peuvent être difficiles. Plus au-delà, les parois du rectum ne sont pas non plus résistantes à toute épreuve! Là aussi, des mouvements trop violents peuvent être dangereux et occasionner une fissure voire une déchirure pariétale, aux conséquences gravissimes: hémorragie minime ou majeure, passage de germes dans la circulation (septicémie) ou dans la cavité abdominale (péritonite). Ces cas exceptionnels constituent de véritables urgences médico-chirurgicales qui peuvent mettre en jeu la vie de l'individu!

- de ne jamais forcer, ceci découle de ce qui précède. De même, la pratique du "boxing" ne nous semble pas raisonnable pour les mêmes raisons.

- d'arrêter immédiatement le fist en cas de douleurs ou de saignement.

- d'utiliser un lubrifiant adapté.

Les plus appropriés sont ceux à base de graisse car ils assurent un glissement optimal. Mais ils ne sont malheureusement pas compatibles avec l'usage des préservatifs. Si l'on veut ensuite pouvoir avoir un rapport de pénétration traditionnelle avec préservatif, il nous semble raisonnable d'attendre au minimum 48 heures pour que les résidus graisseux soient éliminés. Si l'on souhaite pouvoir continuer d'avoir des rapports de sodomie, il faut alors plutôt utiliser un gel à base d'eau, mais son inconvénient est un glissement médiocre pour le fist. Un bon compromis est l'utilisation d'un lubrifiant à base de silicone qui reste compatible avec les préservatifs tout en assurant un confort de glissement acceptable. N'hésitez pas à demander conseil à vos revendeurs habituels.

- de ne fister qu'avec des gants, et des mains saines, sans lésions.

En effet, aussi doux soit-il, un fist occasionne toujours des microlésions des muqueuses, et donc des microsaignements, qui peuvent favoriser la transmission d'agents infectieux.

- bien évidemment, un gant ne se partage pas! Il est même recommandé de changer de gants pendant un fist, les corps gras rendant le latex assez rapidement poreux.

- une personne fistant deux mecs en même temps, un sur chaque main, doit rester particulièrement vigilante afin de ne pas mélanger les lubrifiants de chacun, en se touchant les mains, ou en inversant les pots!

- toujours prendre garde aux projections intempestives de lubrifiants, ainsi qu'aux éjaculations mal contrôlées: quelques gouttes de sperme peuvent facilement tomber dans un pot de lubrifiant, à l'insu du fisteur et du fisté!

- appeler un service médical d'urgence dans le cas où un ou plusieurs des symptômes suivants surviennent: douleurs abdominales intenses, contracture de l'abdomen, saignements abondants, sensation de malaise et à fortiori perte de connaissance. Dans l'attente des secours, tenter de se détendre, et rester à jeûn.

- enfin, d'une manière générale, au moindre doute, consulter son médecin pour tout problème. Un médecin est un professionnel de santé: ne pas hésiter à lui exposer votre situation, même avec des termes crus qui ont au moins le mérite d'être clairs.

Les bonus

Un petit bonus pour les courageux qui sont arrivés jusque là. Vous vous êtes peut-être déjà demandé comment certains mecs parviennent à prendre non seulement la main, mais aussi le poignet, l'avant-bras, voire parfois, arrivent à se faire fister jusqu'au coude ?

Ceci est dû au fait qu'il existe des variations anatomiques sur la partie terminale du côlon. Le plus souvent, lors d'un fist, la main emplit le rectum qui se dilate très largement. Parfois, il est possible d'aller un peu plus loin, et l'on se retrouve dans la partie terminale du côlon, qui est libre sur quelques centimètres. Ensuite, le côlon devient très postérieur et fixe, ce qui rend impossible la progression de la main. Dans de rares cas, cette partie terminale est beaucoup plus longue, et reste libre dans la cavité abdominale. Il est alors possible, en restant plus prudent que jamais, de progresser plus en profondeur. Ceci explique donc que certains puissent se faire fister très profond. Inutile de forcer, c'est votre anatomie qui décide de vos capacités !

Conclusion

En résumé, pour le fist, il faut de la prudence, de la patience, des lubrifiants, des gants adaptés, et une relation de confiance entre le fisteur et le fisté, et surtout, au moindre doute, ne pas hésiter à consulter un praticien.

Sommaire

PRESENTATION	2	EPIDEMIOLOGIE DU VHB	11
Note d'intention au lecteur	2	Dans le monde	11
INTRODUCTION	2	En Europe	11
Le SM précurseur de prévention des risques	2	En France	11
De nouveaux chiffres explosifs	2	Réseau de surveillance hépatites B aiguës	12
De nouveaux outils plus sensibles	3	Hépatite B fulminantes	12
De nouveaux malades, ignorés jusque-là	3	Déclaration obligatoire du VHB	12
De nouveaux traitements attendus	3	FORMES PARTICULIERES D'HEPATITE B	12
En attendant des nouvelles recommandations	3	Les porteurs sains	12
PAROLE A LA 1^{ère} PERSONNE, par Jacky Dubouclez	3	L'hépatite B "occulte"	12
		La mutation du virus Pré-C (Ag-Hbe +)	13
		La coinfection VIH-VHB	13
		Dépistage insuffisant	13
		Une histoire naturelle plus sévère	14
		La hausse de mortalité récemment stabilisée	14
BIOCHIMIE et notions indispensables	6	LES CAUSES DE REACTIVATION DU VHB	14
Virologie	6	L'hépatotoxicité	14
Génotypes du VHB	7	Les hépatites de " restauration immunitaire. "	15
Sérologie	7	LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	15
Le système S, de surface	7	les malades à traiter	15
Le système C, du core	7	Le but des traitements antiviraux	15
Le système E, d'enveloppe	7	La "guérison" de l'hépatite B	15
HISTOIRE NATURELLE DE L'HEPATITE B	8	Types successifs de réponses thérapeutique	15
Contamination & hépatite B aiguë	8	Les mutations et résistances du VHB	16
Les fenêtres séro et virologique	8	Origine des mutations	16
Le contage,	8	Des mutations, aux résistances	16
L'hépatite B aiguë,	8	Dépistage préventif, mais limité	16
L'hépatite B chronique	8	Traitement continu de l'hépatite B	17
La définition	8	Enseignement du VIH	17
Les risques d'évolution	8	Les recommandations thérapeutiques	17
Les examens de suivi	8	LES TRAITEMENTS DE L'HEPATITE B	17
Les trois phases de l'hépatite B chronique	9	L'interféron (IFN)	17
La tolérance immunitaire,	9	Ag-Hbe +	17
La réaction immunitaire ou résolution	9	Effets secondaires	17
La rémission	9	Le PEG- interféron (PEG-IFN)	17
La cirrhose et ses complications	9	PEGASYS (Roche)	17
Examens et suivi de cirrhose	9	Nouveautés	17
Les varices œsophagiennes	9	La Lamivudine (3TC)	18
L'hépatocarcinome	9	Résistances et mutations YMDD	18
Lestroubles neurologiques	9	Des conséquences graves	19
LES MODES DE TRANSMISSION	10	Résistances croisées avec le vaccin	19
Inconnu	10	Efficace sur les virus résistants	19
Sexuel	10	Agir rapidement	19
Usage de drogues	10	Le famciclovir (FCV)	19
Culturel	10	L'adéfovir (ADV)	19
Nosocomiale	10	Plusieurs dosages	19
Professionnelle	10	Efficace sur les virus résistant	20
Mère-enfant	10	Résistances	20
Intra-familiale ou dans une collectivité	10	Le ténofovir (TNF)	20
Transmission par la salive, phase aiguë	11	Efficace sur les virus mutants	20
		L'emtricitabine (FTC)	20

TRAITEMENTS EN RECHERCHE	20	SELF-MAITRISE PREVENTION, milieu gay SM	29
L'antécavir	20	Interview de Gilles BAUDIER,	29
Résistances étranges	20	Coordonnées	29
La telbivudine (LdT)	20	Les buts de cette association	29
		Organiser soirées SM information prévention	29
LES GREFFES DU FOIE	20	Prise de conscience collective	30
		Engagement et mise à l'épreuve	30
		Lieux et mise en scène adaptés	30
EXTRAITS RAPPPORT DELFRAISSY 2004	21	Avec les autres associations	31
Coinfection VIH-VHB	21	No Bareback !	31
Prévalence	21		
Histoire naturelle	21	<i>Pour aller plus loin, en sachant dire</i>	
Diagnostic et bilan de l'hépatite B	21	<i>NON et STOP,</i>	
Co-infection VIH-VHD	21	<i>NON pour ne pas gâcher le plaisir,</i>	
Évaluation de l'atteinte hépatique	21	<i>et STOP pour éviter l'irréversible !</i>	31
Ponction-biopsie hépatique (PBH)	22		
Alternative à la biopsie hépatique	22	DOSSIER SPECIAL SUR LE FIST	31
Traitement de l'infection par le VHB	23	La différence entre SM et pratiques hards ?	31
Indications thérapeutiques	23	Les risques spécifiques et la prévention	31
Médicaments anti-VHB	23	Le fist	31
Interféron (IFN)	23	Les bonus	32
Lamivudine et emtricitabine	23	Conclusion	32
Adéfovir et ténofovir	23		
Stratégies thérapeutiques	24		
Patients avec traitement anti-VIH	24		
Vaccination	24		
Points forts	24		
VHB	24		
Recommandations	25		
INTERVIEW du Dr DUCLOS-VALLEE	25		
Génotype du VHB	25		
Immunité et VHB	25		
Situations particulières	25		
Hépatite B et cirrhose	25		
Drogues, substitution et hépatotoxicité	26		
VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B	27		
Le seul vaccin qui protège d'un cancer	27		
Sécurité	27		
Caractéristiques	28		
Taux de succès	28		
Taux de couverture vaccinale anti-VHB	29		
VHB chez les homosexuels	29		
VHB chez les prostituées Belges	29		
Effets secondaires du vaccin anti-VHB	29		