

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Médecine

SCD UNIV. LIMOGES



D 035 033193 7

ANNEE 1997

THESE N° 138/1

**TRAITEMENT
DE L'HEPATITE CHRONIQUE C
PAR INTERFERON
Etude à propos de 80 cas**



T H E S E

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 27 Juin 1997

par

Catherine PETRY

née le 11 Mai 1967 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur PILLEGAND Bernard	PRESIDENT
Monsieur le Professeur ALDIGIER Jean-Claude	JUGE
Monsieur le Professeur SAUTEREAU Denis	JUGE
Madame le Professeur VIDAL Elisabeth	JUGE

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNEE 1997

THESE N° 38

**TRAITEMENT
DE L'HEPATITE CHRONIQUE C
PAR INTERFERON
Etude à propos de 80 cas**



T H E S E

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 27 Juin 1997

par

Catherine PETRY

née le 11 Mai 1967 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur PILLEGAND Bernard PRESIDENT
Monsieur le Professeur ALDIGIER Jean-Claude JUGE
Monsieur le Professeur SAUTEREAU Denis JUGE
Madame le Professeur VIDAL Elisabeth JUGE

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
 Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS :

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIQUE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE

DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR
Lionel (C.S)

DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DUDOGNON Pierre
DUMAS Jean-Philippe
DUMAS Michel (C.S)
DUMONT Daniel
DUPUY Jean-Paul (C.S)
FEISS Pierre (C.S)

GAINANT Alain
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé
GAY Roger (C.S)
GERMOUTY Jean

HUGON Jacques

LABROUSSE Claude (C.S)
LABROUSSE François

LASKAR Marc (C.S)

LAUBIE Bernard (C.S)

LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
LIOZON Frédéric
MABIT Christian

MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie

PECOUT Claude (C.S)

PERDRISOT Rémy

PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)

PARASITOLOGIE
PEDIATRIE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ANATOMIE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
UROLOGIE
NEUROLOGIE
MEDECINE DU TRAVAIL
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
CHIRURGICALE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
REANIMATION MADICALE
PATHOLOGIE MEDICALE ET
RESPIRATOIRE
HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-
CYTOGENETIQUE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE
PATHOLOGIQUES
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE
ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES
METABOLIQUES
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
CLINIQUE MEDICALE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
ET TRAUMATOLOGIQUE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
CHIRURGICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
TRAUMATOLOGIQUE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE
L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE

PRALORAN Vincent (C.S)
RAVON Robert (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques (C.S)
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TABASTE Jean-Louis (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)

VIDAL Elisabeth (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
NEUROCHIRURGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE
L'IMAGE
MEDECINE INTERNE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS :

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS :**

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

Je dédie ce travail

A mon père, à ma mère, qui m'ont toujours aidée et soutenue tout au long de ces années.

A ma famille, avec toute mon affection.

A mes amis, pour leur soutien toujours renouvelé.

A tous mes maîtres.

A Monsieur le Président du jury

Monsieur le Professeur Bernard PILLEGAND
Professeur des Universités d'Hépatogastro-entérologie
Médecin des hôpitaux
Chef de Service

Nous sommes très touchés de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Vous avez su nous accueillir chaleureusement dans votre service.
Nous avons pu apprécier au cours de nos stages vos qualités de clinicien et votre rigueur scientifique.
Nous mesurons le privilège d'avoir été votre élève.

Que ce travail soit le témoignage sincère de notre profond respect.

A notre juge

Monsieur le Professeur Jean-Claude ALDIGIER
Professeur des Universités de Néphrologie
Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites l'honneur de siéger parmi les membres de notre jury.

Pour la qualité de votre enseignement et votre humanisme,
Veuillez trouver, ici, le témoignage de notre profond respect.

A notre juge

Monsieur le Professeur Denis SAUTEREAU
Professeur des Universités d'Hépatogastroentérologie
Praticien Hospitalier

Nous avons le privilège de vous compter parmi les membres de notre jury.

Pour votre enseignement et vos compétences dont vous nous avez fait bénéficier tout au long de nos stages,
Veuillez trouver, ici, le témoignage de notre profonde gratitude et nos plus sincères remerciements.

A notre juge

Madame le Professeur Elisabeth VIDAL
Professeur des Universités de Médecine Interne
Chef de Service

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de juger cette thèse.

Vos compétences et votre enthousiasme inspirent le respect.
Que ce travail soit le témoignage de notre profonde gratitude.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I : VIRUS DE L'HÉPATITE C ET HÉPATITE CHRONIQUE

I. Définition et historique

II. Description du virus de l'hépatite C

A. Replication du virus

B. Mécanismes d'action du virus

C. Organisation du génome du virus

D. Variabilité génétique

III. Épidémiologie et facteurs de risque

A. Transmission parentérale

B. Transmission sexuelle

C. Transmission familiale

D. Transmission materno-foetale

E. Transmission de patient à patient et de médecin à patient

F. Conclusion

IV. Méthodes de dépistage

A. Les tests ELISA

B. Les tests de confirmation RIBA

- C. Autres tests complémentaires
- D. Méthodes de détection de l'ARN du virus
- E. Méthodes de quantification de l'ARN viral
- F. Analyse qualitative du génôme viral

V. Aspects cliniques et biologiques

- A. Hépatite C aiguë
- B. Hépatite C fulminante
- C. Hépatite chronique C
- D. Portage asymptomatique

VI. Manifestations extra-hépatiques associées à l'hépatite C

- A. Manifestations dermatologiques et vascularites
- B. Manifestations thyroïdiennes
- C. Autres manifestations dysimmunitaires
- D. Cas particulier

VII. Aspects histo-pathologiques de l'hépatite C

- A. Rappel anatomo-histologique du foie
- B. Classifications histo-pathologiques
- C. Lésions histologiques associées
- D. Histologie des autres formes d'hépatite C

VIII. Evolution et complications

CHAPITRE II : LES TRAITEMENTS DE L'HÉPATITE CHRONIQUE C

I. Introduction

II. L'Interféron

A. Définition-Classification-Structure

B. Mécanisme d'action

C. Indication du traitement par IFN de l'hépatite chronique C

D. Contre-indication à l'IFN

E. Modalités du traitement

F. Surveillance du traitement par IFN

G. Effets secondaires liés à l'IFN

III. Les associations thérapeutiques

A. Associations IFN-molécule non anti-virale

B. Association IFN-Ribavirine

IV. Hépatite chronique C et transplantation hépatique

A. Cinétique des marqueurs viraux après transplantation

B. Histologie

C. Rejet du greffon

D. Suivi après transplantation

E. Récidive du carcinome hépato-cellulaire après transplantation

F. Perspectives thérapeutiques

G. Conclusion

V. Cas particuliers

- A. Traitement de l'hépatite C aiguë
- B. Patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine
- C. Patients hémodialysés
- D. Patients avec transaminasémie normale

CHAPITRE III : ETUDE PERSONNELLE

I. Introduction

II. Critères d'inclusion

III. Critères de non-inclusion

IV. Matériel et méthodes

V. Rythme de la surveillance

- A. Surveillance clinique
- B. Surveillance biologique
- C. Surveillance virologique
- D. Suivi histologique

VI. Résultats

- A. Introduction
- B. Résultats concernant le traitement des patients naïfs
- C. Résultats concernant le retraitement des patients rechuteurs
- D. Analyse statistique

VII. Effets secondaires liés au traitement par IFN

CHAPITRE IV : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. Introduction

II. Traitement des patients naïfs par IFN

A. Réponse biochimique

B. Réponse virologique

C. Réponse histologique

D. Facteurs prédictifs de réponse à l'IFN

III. Retraitement par IFN des patients non-répondeurs, échappeurs et rechuteurs

A. Introduction

B. Retraitement des patients non-répondeurs

C. Retraitement des sujets échappeurs

D. Retraitement des sujets rechuteurs

E. Conclusion

IV. Traitement de l'hépatite chronique C par l'association Ribavirine-IFN

CHAPITRE V : DISCUSSION

CONCLUSION

INTRODUCTION

La prévalence élevée de l'hépatite C en France et le coût important des traitements proposés aux patients porteurs d'une hépatite chronique, font de cette maladie un véritable problème de santé publique.

Depuis 1989, date de la découverte du virus, de nombreuses études ont été menées afin d'étudier différents protocoles thérapeutiques chez des malades atteints d'hépatite chronique C. La plupart utilise l'interféron alpha 2. L'analyse des résultats de ces études porte sur un suivi encore trop court pour pouvoir conclure de façon formelle quant au bénéfice à long terme apporté par les différents traitements.

Dans la première partie de ce travail, nous rappellerons les différentes caractéristiques du virus de l'hépatite C (VHC) et nous définirons l'hépatite chronique C dans ses aspects cliniques, biologiques, anatomo-pathologiques, et évolutifs.

Dans la deuxième partie nous exposerons les différents traitements utilisés dans l'hépatite chronique C, notamment l'interféron.

Puis, à travers notre étude personnelle portant sur 80 cas d'hépatite chronique C, nous tenterons d'estimer l'efficacité de l'interféron selon différents paramètres.

Notre quatrième partie sera consacrée à l'analyse des données de la littérature concernant l'interféron, seul ou en association, dans son utilisation dans le traitement de l'hépatite chronique C chez des patients naïfs d'une part, et chez des sujets rechuteurs traités une seconde fois d'autre part ; et à la synthèse des connaissances actuelles dans ce domaine.

Enfin, nous tenterons de comparer nos résultats avec ceux de la revue de la littérature afin de conclure quant au meilleur schéma thérapeutique de l'hépatite chronique C.

CHAPITRE I
VIRUS DE L'HÉPATITE C
ET HÉPATITE CHRONIQUE

I. DEFINITION ET HISTORIQUE

Les hépatites virales sont des affections inflammatoires du foie induites par un virus. Elles sont caractérisées par une nécrose hépato-cellulaire diffuse ou en foyers et sont causées par un agent viral à tropisme hépatique prédominant, tels les virus A, B, C, D ou delta, E, F.(95, 99)

Déjà mentionnée dans le Talmud, l'histoire des hépatites remonte à Hippocrate qui, 500 ans avant Jésus-Christ avait décrit une jaunisse épidémique. Deux siècles plus tard, Galien distingue la jaunisse liée à l'obstruction biliaire de la jaunisse purement hépatique. C'est Coelius Aurelianus, auteur médical du Vème siècle qui emploie le premier le terme d'hépatite. Au VIIème siècle, le pape Zacharie suspecte la contagiosité et recommande l'isolement des sujets atteints de jaunisse. Ce n'est que bien plus tard, au XVème siècle, que l'anatomie du foie sera décrite grâce à Léonard de Vinci. Au XIXème siècle, Chauffard puis Virchow confirment le caractère épidémique et spécifiquement infectieux de l'hépatite. Il faut attendre Couinaud au XXème siècle pour obtenir une description de la segmentation du foie.(99)

C'est en 1963 que le virus de l'hépatite B est mis en évidence ; celui de l'hépatite A le sera 10 ans plus tard (95, 99). Parallèlement c'est pendant cette période que l'on soupçonne l'existence d'un virus non-A non-B : en effet, la non disparition des hépatites post-transfusionnelles malgré l'application des techniques de diagnostic de l'hépatite B aux donneurs de sang laissa alors supposer l'existence d'un autre virus transmissible par voie sanguine. Puis il devint évident que les hépatites non-A non-B recouvraient deux entités distinctes (71, 109) :

- l'une, de caractère épidémique, d'incubation courte, de transmission hydrique dite « A-like » et qui reçut en 1990 l'appellation d'hépatite E après la mise en évidence du virus.

- L'autre, d'incubation plus longue, de transmission parentérale, essentiellement par le sang et ses dérivés dite « B-like » et qui recevra plus tard l'appellation d'hépatite C.

C'est en 1988, et grâce aux techniques de biologie moléculaire et du génie génétique, que le VHC fut identifié (11). Une équipe de chercheurs du laboratoire Chiron en Californie, dirigée par Houghton isole dans un premier temps les acides ribonucléiques (ARN) à partir du sang d'un chimpanzé infecté de façon expérimentale. Grâce à une transcriptase inverse, des molécules d'ADN complémentaires sont alors obtenues. Elles seront clonées dans un second temps. Puis, grâce à un sérum potentiellement riche en anticorps dirigés contre l'agent recherché, les protéines spécifiques éventuelles peuvent donc être révélées. Il est alors ainsi possible d'obtenir un séquençage complet du génome viral, d'identifier le virus et de mettre au point les tests sérologiques de dépistage.(71, 124)

II. DESCRIPTION DU VIRUS DE L'HÉPATITE C

Il s'agit d'un virus à ARN monocaténaire à polarité positive, présentant des analogies, dans son organisation génétique, avec les familles des pestivirus et des flavivirus, faisant classer le virus de l'hépatite C comme une famille distincte dans le groupe des flavivirus (11). Il comprend environ 10 000 nucléotides codant pour une protéine de 3010 acides aminés. Son diamètre est de 80 nm et il est pourvu d'une enveloppe lipidique. (11, 22, 58, 71, 124). (Schéma II-1)

STRUCTURE HYPOTHÉTIQUE DU VIRUS DE L'HÉPATITE C

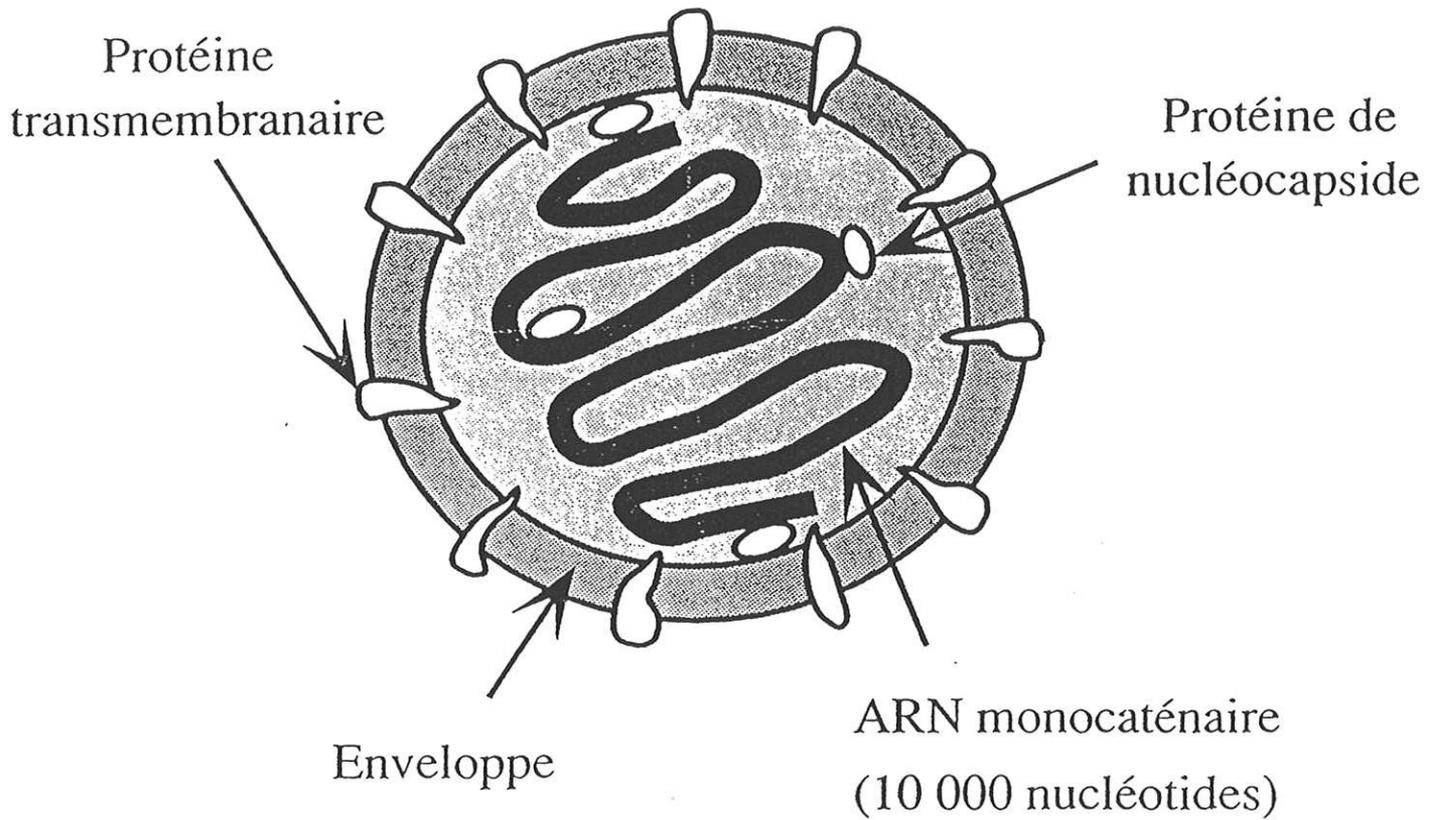


Schéma II-I

A. REPLICATION DU VIRUS

Les mécanismes de réplication de l'ARN du VHC sont encore mal connus, du fait qu'il n'y a actuellement pas de système de culture efficace.(11, 58)

Le génome du virus de l'hépatite C n'est pas capable de s'intégrer dans l'ADN chromosomique des cellules hépatiques. (11)
Comme pour les flavivirus, une seule phase de lecture ouverte est responsable de la synthèse d'un unique précurseur polypeptidique qui est ultérieurement clivé pour donner naissance aux différentes protéines du virus.(11, 58, 124)

La localisation, dans une cellule infectée, des différentes protéines virales est mal connue (cytoplasme, réticulum endoplasmique, noyau) (11).

B. MECANISMES D'ACTION DU VIRUS

Le tropisme du VHC est essentiellement hépatocytaire mais il a été retrouvé des séquences d'ARN viral dans les cellules mononucléées du sang périphérique : le virus pourrait infecter à la fois les lymphocytes T et B, ainsi que la lignée monocytaire.(11, 58)

Les mécanismes de la nécrose hépatocytaire liée à l'infection par le VHC sont mal compris : la réponse immunitaire, en particulier cellulaire, joue un rôle vraisemblablement important ; le rôle de la réponse humorale apparaît plus limité. Il est également probable que le virus de l'hépatite C puisse exercer un effet cytotoxique direct mais ce point reste mal analy-

d'enveloppe, désignées E1 et E2 ont une séquence très variable d'un sujet à l'autre. Quatre protéines non structurales (NS) suivent à l'extrémité C-terminale. Les régions NS3 et NS4 codent respectivement pour l'antigène C33-C utilisé dans les tests de détection d'anticorps de troisième génération et pour l'antigène 100-3 qui a servi à l'identification du virus.(11, 58)

D. VARIABILITE GÉNÉTIQUE

Il existe une variabilité de la séquence nucléotidique du génome du VHC, en particulier de la région E2NS1. Cette caractéristique des virus à ARN permet ainsi de retrouver, chez le sujet infecté, de nombreux variants viraux appelés quasi-espèces dont l'existence permet d'expliquer la persistance virale chez l'hôte infecté de façon chronique.(11, 34, 58, 71)

Une classification des génotypes viraux, divisés eux-mêmes en sous-types, a été proposée par le groupe de recherche Chiron, en fonction du degré de similitude génomique (1a, 1b, 2a, 2b, etc.). Actuellement 6 génotypes et 12 sous-types ont été individualisés (11, 58). En France, quatre génotypes principaux représentent plus de 85 % des cas étudiés. Chacun est associé à des particularités épidémiologiques, géographiques et cliniques. Ainsi le génotype 1b est plus souvent rencontré dans les cas d'hépatites post-transfusionnelles ; il est fortement prévalent au Japon et en Europe, et il serait associé à des infections plus évolutives et représenterait un facteur prédictif de mauvaise réponse à l'interféron dans le cadre du traitement d'une hépatite chronique. (11, 29, 34, 55, 58, 65)

En Afrique et au Moyen-Orient le génotype le plus prévalent est le génotype 4, alors que le génotype 6 a été jusqu'à présent essentiellement identifié à Hongkong.(11, 58)

III. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

C'est grâce à la mise au point des tests de dépistage en 1990 que l'on a pu mieux connaître l'épidémiologie du virus de l'hépatite C dont l'importante fréquence entraîne un véritable problème de santé publique. On estime actuellement en France, entre 500 000 et 600 000 le nombre de porteurs d'anticorps anti-VHC ; mais seulement 5 % de ces sujets sont, pour le moment, diagnostiqués et suivis en milieu spécialisé.(34, 91, 107)

Le mode de contamination est principalement lié à un contact direct avec du sang contenant le virus.(58)

Actuellement il existe des facteurs de risque bien identifiés, notamment en ce qui concerne la voie parentérale, et d'autres que l'on suppose sans qu'ils n'aient jamais été démontrés en tant que tels.

A. TRANSMISSION PARENTÉRALE

1. Transfusion sanguine

La transfusion sanguine serait responsable de 30 % des cas d'hépatites C, et ce fût la source d'infection la plus importante jusqu'en 1990, date du dépistage systématique des anticorps anti-VHC lors des dons du sang.(34)

2. Produits dérivés du sang

Les produits anti-hémophiliques VIII, IX et autres facteurs de coagulation, le plasma frais, les plaquettes, les leucocytes, les immunoglobulines, se sont révélées contaminants. Seule l'albumine n'a pas été incriminée.(34)

3. Toxicomanie intra-veineuse avec partage du matériel d'injection

C'est actuellement en France la première cause d'infection par le VHC (34, 70). Les premiers temps de la toxicomanie intra-veineuse représentent une période critique où le risque de contamination par le VHC est majeur : l'étude menée par Lucidarme a montré qu'elle était inéluctable après deux ans d'intoxication.(70)

La voie intra-nasale par l'intermédiaire de la muqueuse altérée vient d'être incriminée.

4. Personnel de santé

Le risque de contamination lors de piqûres accidentelles avec du matériel souillé est estimé entre 0 et 10 %.(36, 48)

La contagiosité semble liée à la quantité de matériel viral contaminant, elle-même fonction du volume de l'inoculum ayant pénétré et de la richesse en VHC. Il est possible qu'elle soit également liée à la souche de VHC concerné.(48)

Le risque est plus faible que pour le virus de l'hépatite B mais plus élevé que pour le virus de l'immunodéficience humaine.(48)

5. Contamination nosocomiale par le matériel médical

- Hémodialyse : en France, la prévalence des anticorps anti-VHC atteint 20 %. Elle est liée à l'ancienneté de l'hémodialyse et au nombre de transfusions sanguines reçues (58). Elle a diminué depuis la désinfection des machines (36). Le risque de contamination par dialyse péritonéale et par plasmaphèreses est faible.

- Cathétérisme vasculaire: le risque n'a pas été démontré de façon formelle.(36, 48)

- Endoscopie avec biopsies per-endoscopiques: ce mode de transmission a été envisagé.(4, 36, 58, 103)

6. Transplantation d'organe provenant d'un donneur contaminé

La contamination est de 100 % lorsque l'organe provient d'un donneur dont l'ARN du VHC a été retrouvé dans le sang. L'utilisation de greffons provenant de donneurs infectés est interdite en France. Ce mode de transmission est exceptionnel du fait de la réalisation en urgence d'une sérologie chez tous les donneurs potentiels d'organes ou de tissus.(93)

7. Autres facteurs de risques

- Soins dentaires: le risque doit être envisagé bien qu'il n'ait jamais été démontré.
- Acupuncture, tatouage, perçage des oreilles, rasage chez le coiffeur sont à citer.

B. TRANSMISSION SEXUELLE

Il s'agit des partenaires sexuels de sujets infectés, d'homosexuels, de prostituées, de sujets porteurs de maladie sexuellement transmissible associée avec ulcérations génitales, de rapports sexuels traumatisants.(14, 36, 58)

L'ARN du VHC n'a pas été retrouvé dans le sperme ni dans les sécrétions vaginales.(45)

Le risque de contamination par voie sexuelle existe mais il est beaucoup plus faible que pour le VIH et le virus de l'hépatite B.(14, 36, 70)

C. TRANSMISSION FAMILIALE

Elle serait favorisée par la présence de l'ARN viral dans la salive et l'utilisation commune d'objets contaminés.(32)

D. TRANSMISSION MATERNO-FOETALE

Le risque de contamination est plus important si la mère est coïnfectée par le VIH.(58)

La transmission se ferait en période péri-natale plutôt qu'in- utéro. Le risque est lié à l'importance de la charge virale chez la mère.(1, 11, 36, 58, 87)

La transmission par le lait maternel est exceptionnelle.

E. TRANSMISSION DE PATIENT A PATIENT ET DE MÉDECIN A PATIENT

Elle a été suggérée.(2)

F. CONCLUSION

Il existe deux facteurs de risque principaux que sont la transfusion sanguine et la toxicomanie intra-veineuse, et qui représentent 60 à 70 % des modes de contamination ; le second étant actuellement le principal en France.(107)

Les autres sont moins bien documentés mais il apparaît que la transmission nosocomiale pourrait jouer un rôle non négligeable.

Les modes de contamination sexuel, familial et materno-foetal sont probablement beaucoup plus rares (Tableau III-1).

Sources de contamination par le VHC

(résultats d'une enquête nationale portant sur 6 664 malades atteints d'hépatite chronique C)

	Prévalence (%) (*)		
	Hommes	Femmes	Total
Transfusions.....	32,5	43,6	37,0
Toxicomanie IV	29,9	13,2	23,1
Exposition professionnelle	2,2	4,9	3,3
Exposition sexuelle	1,0	1,5	1,2
Exposition nosocomiale	12,2	18,9	14,9
Aucune source connue	22,1	17,9	20,4

(*) Le total est de 100% : une seule source de contamination a été retenue par malade. En présence de plusieurs sources potentielles, la transfusion a été privilégiée.

IV. METHODES DE DÉPISTAGE

Le diagnostic sérologique de l'hépatite C repose sur la détection des anticorps et/ou sur la recherche du virus ou de ses constituants. Il n'existe pas actuellement de technique permettant la mise en évidence d'antigènes dans le sang du fait d'une très faible antigénémie.

A. LES TESTS ELISA

C'est une technique immuno-enzymatique qui détecte des anticorps dirigés contre des protéines non structurales du génome et/ou des protéines de la capsid, selon la génération du test.(34)

Le premier test mis au point en 1989 utilisait la protéine C100-3 qui correspond à la région NS4 du génome.(34, 71)

Ces tests de première génération manquaient de sensibilité et de spécificité, avec en conséquence l'apparition de nombreux faux-positifs, en particulier dans les cas d'hépatite auto-immune, de collagénose, d'hépatite B, d'infection à VIH, de présence du facteur rhumatoïde, ou d'hypergammaglobulinémie.

La mise au point des tests de deuxième puis de troisième génération a permis une amélioration du diagnostic de l'hépatite C.

Les tests actuellement disponibles sur le marché ont une sensibilité comprise entre 94 et 99 %. Néanmoins, ils présentent des limites : en effet, d'une part la présence d'anticorps témoigne d'un contact avec le virus et non d'une répllication virale, d'autre part la séroconversion peut être tardive

(jusqu'à plusieurs mois après l'épisode aigu) et donc une infection par le VHC peut être ignorée.

Les anticorps apparaissant les plus précocement sont ceux dirigés contre la capside et contre la protéine NS3.

D'autres tests ELISA permettant la détection des anticorps de type Ig M sont à l'étude. Ceux-ci sont retrouvés en phase aiguë de la maladie mais aussi au cours de l'hépatite chronique et pourraient ainsi être un marqueur d'activité ou de multiplication virale.(122)

B. LES TESTS DE CONFIRMATION RIBA (Recombinant Immuno-blot Assay)

Ils font appel à une technique d'immunoblot, et, comme pour les tests ELISA, la protéine C100-3 a été à la base des tests de première génération.(34)

Ils utilisent des antigènes spécifiques du VHC provenant de gènes viraux fusionnés avec le gène d'une enzyme humaine. Ces antigènes sont déposés sur un support et la présence d'anticorps se matérialise par une réaction colorée. C'est un test qualitatif car il permet d'identifier la spécificité des anticorps anti-VHC (capside, NS3, NS4, NS5, enveloppe) et semi-quantitatif car la réaction colorée est proportionnelle à la quantité d'anticorps présente dans le sérum ou le plasma étudié.(71)

En pratique, un test de dépistage ELISA positif avec un test de validation RIBA négatif est considéré comme un faux-positif ; un test ELISA positif avec un test RIBA indéterminé (c'est à dire avec la révélation d'un seul anticorps) peut poser des difficultés d'interprétation.

Ces tests de confirmation RIBA sont intéressants en cas de discordance clinico-biologique ou en cas de suspicion d'infection récente.

C. AUTRES TESTS COMPLÉMENTAIRES

Ce sont des tests de confirmation originaux commercialisés par différents laboratoires pharmaceutiques :

- MATRIX (Laboratoire Abbott)
- DECISCAN (Laboratoire Sanofi-Diagnostic-Pasteur)

D. METHODES DE DÉTECTION DE L'ARN DU VIRUS

1. Technique d'amplification de la cible

a) Polymérase Chain Réaction (PCR) qualitative

Elle se résume de la façon suivante (34) :

Extraction de l'ARN viral à partir du sérum



Fabrication de l'ADN complémentaire grâce à la transcriptase inverse



Amplification



Révélation du fragment d'ADN

Le seuil de détection est de 10^3 équivalents ARN par ml.

Le VHC se caractérise par une faible virémie, ce qui a conduit à développer une technique « Nested PCR » ou « double PCR » qui utilise deux amplifications successives.

Cette méthode n'autorise pas de dépistage à grande échelle, (comme les dons du sang) ce qui constitue l'un de ses inconvénients majeurs. De plus, environ 20 % des sujets ayant des anticorps anti-VHC positifs ont une PCR négative ; par ailleurs une PCR positive ne garantit pas à 100 % que le patient soit virémique, mais suggère fortement l'existence d'une production active de virus dans l'organisme, c'est à dire une réplication virale.(34)

L'intérêt majeur réside dans le suivi des patients porteurs d'une hépatite chronique C traitée par interféron, avec pour objectif, l'évaluation de la maladie résiduelle.(34)

La méthode de dépistage par PCR est également intéressante dans les cas suivants:

- Chez des sujets ayant une sérologie positive avec une transaminasémie normale.
- Chez des sujets asymptomatiques et séropositifs. En effet il existe une bonne corrélation entre l'atteinte histologique et la positivité de la PCR.
- Lors d'une hépatite C aiguë, étant donné le caractère tardif de la séroconversion.
- Chez les nouveaux-nés de mère atteinte d'hépatite C.

- Dans les autres maladies du foie avec mise en évidence d'une autre cause possible que le VHC.

b) NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification)

C'est une technique de détection de l'ARN viral par amplification directe, qui évite l'étape de conversion de l'ARN en ADN, actuellement en cours de développement.(34)

2. Technique d'amplification du signal: ADN branché

C'est une méthode récente, simple, et standardisée, de très bonne spécificité et reproductibilité.

En revanche elle manque de sensibilité par rapport à la PCR puisqu'elle ne détecte l'ARN du VHC que chez 70 à 80 % des malades ayant une PCR positive.(81)

Son intérêt réside dans le suivi des patients porteurs d'une hépatite chronique C et traités par interféron.

L'unité s'exprime en équivalents de génomes par ml et la limite de détection est de $3,5 \cdot 10^5$ génômes par ml.

E. METHODES DE QUANTIFICATION DE L'ARN VIRAL

- Technique de l'ADN branché quantitatif.
- NASBA.

- PCR quantitative standardisée qui permet d'apprécier le niveau de la virémie. Elle consiste à diluer l'échantillon à tester et à pratiquer une PCR sur chaque dilution.

- Leurs indications résident dans le suivi des malades porteurs d'une hépatite chronique C et traités par interféron et dans le suivi des patients transplantés pour cirrhose post-hépatite C.(34)

F. ANALYSE QUALITATIVE DU GÉNOME VIRAL

- Génotypage : c'est la détermination du génotype par technique moléculaire reposant sur une amplification par PCR.

- Sérotypage : c'est la détermination du génotype par technique sérologique reposant sur la détection d'anticorps spécifiques des différents génotypes.

V. ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

A. HÉPATITE C AIGUË

Cliniquement l'hépatite C aiguë passe le plus souvent inaperçue, à savoir qu'elle est asymptomatique et anictérique dans les 2/3 des cas. Dans les autres cas, et après une période d'incubation allant de 5 à 12 semaines, on a pu observer des troubles à type d'asthénie, de douleurs de l'hypochondre droit, de prurit en cas d'ictère.(34, 58, 71)

La durée d'une hépatite C aiguë peut aller de quelques semaines dans les cas non compliqués à plusieurs mois. Il semblerait exister un lien entre l'intensité des symptômes en phase aiguë d'une part, et le risque d'évolution vers la chronicité d'autre part.(34) Par ailleurs il convient de chercher les manifestations extra-hépatiques pouvant être associées : cutanées, endocriniennes, immunologiques.(71)

Biologiquement, il existe une élévation des transaminases sériques et plusieurs profils peuvent être observés(34) :

- Profil polyphasique : fluctuations importantes des valeurs de transaminases au cours du temps.
- Profil monophasique : augmentation rapide des taux puis diminution rapide avec retour à la normale.
- Profil en plateau : persistance d'une transaminasémie élevée, sans fluctuations.

En cas d'ictère, il peut exister un syndrome de cholestase avec augmentation des gamma-glutamyl-transférases, des phosphatases alcalines, de la bilirubinémie.

Si la virémie est précoce, il n'en est pas de même pour les anticorps anti-VHC dont la positivation survient 1 à 3 mois après le contagement. Lorsque ceux-ci sont négatifs, le diagnostic repose sur l'élimination des autres causes d'hépatite et sur la recherche de l'ARN viral par méthode PCR.(71)

B. HÉPATITE C FULMINANTE

Elle est exceptionnelle. Son taux de mortalité est de l'ordre de 80 %.(58)

Les cas décrits sembleraient être en fait une coïnfection B et C.(43, 71)

C. HÉPATITE CHRONIQUE C

Cliniquement, la survenue d'une hépatite chronique C après contamination par le VHC a lieu dans 70 à 80 % des cas (11). Elle est asymptomatique la plupart du temps mais des signes à type d'asthénie, d'hépatalgie, de troubles digestifs fonctionnels d'hépatomégalie, de splénomégalie, d'angiomes stellaires, de manifestations d'hypertension portale ont été décrits. (58, 71)

Biologiquement, il existe une hypertransaminasémie persistant au 6ème mois d'évolution, prédominant sur les ALAT et qui peut varier de 1 à 5 fois la normale (71). Cette élévation biologique peut fluctuer, avec parfois un retour à des valeurs normales ou quasi-normales que l'on trouve typiquement à la phase précoce de la maladie.

Les gamma-globulines sont peu ou pas augmentées chez les non cirrhotiques et l'anomalie porte sur la fraction Ig G.

Les anticorps anti-VHC persistent en cas d'hépatite chronique du fait d'une stimulation antigénémique constante liée à la réplication virale. Ils peuvent diminuer ou disparaître chez des sujets ayant fait une infection résolutive, mais de façon très lente.

La seule présence d'anticorps anti-VHC ne peut en aucun cas témoigner de la présence ou de la persistance du virus : il convient de prendre en compte tout un contexte épidémiologique, clinique, et biologique.

Afin d'expliquer la persistance virale lors de l'infection chronique, il a été suggéré que le VHC était capable de muter son génome sous la pression du système immunitaire et d'échapper à celui-ci (11, 34). Par ailleurs, le VHC peut exister simultanément sous la forme de variants apparentés, ou quasi-espèces, qui peuvent devenir prédominants lorsque l'une ou l'autre des populations virales est contrôlée par le système immunitaire de l'hôte. Ce

phénomène confère au VHC un mécanisme rapide et efficace pour échapper à la réponse immunitaire (11, 34). Ces mutations semblent survenir préférentiellement sur la région hypervariable E2/NS1 du génome viral. De plus, le VHC pourrait moduler de façon négative sa réplication pour échapper à la surveillance immunitaire en persistant dans le foie dans un état de réplication minimale ou latente.(11, 34, 71)

D. PORTAGE ASYMPTOMATIQUE

Il existe des porteurs asymptomatiques du VHC (58) dont la transaminasémie reste normale après plusieurs dosages successifs. Le niveau de la virémie est dans ces cas faible ou nul et l'examen anatomopathologique du foie révèle dans 60 % des cas des lésions histologiques qui restent cependant minimales (34). Il semblerait que chez ces patients, le mode de contamination soit plus fréquemment une toxicomanie intraveineuse.

VI. MANIFESTATIONS EXTRA-HÉPATIQUES ASSOCIÉES A L'HÉPATITE C

Dans le cadre de l'hépatite C, elles peuvent être spectaculaires et dominer le tableau clinique, souvent en l'absence de tout symptôme hépatique. Il est possible que certaines, survenant lors du traitement par interféron dans le cadre d'une hépatite chronique, soient dues d'avantage aux effets immunomodulateurs propres à la thérapeutique, qu'au VHC lui-même. Ainsi, elles doivent être recherchées de principe avant toute instauration de traitement.(34)

Elles regroupent des anomalies immunologiques non spécifiques et des manifestations auto-immunes avec présence d'auto-anticorps spécifiques d'organe ou non .(34)

A. MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES ET VASCULARITES

1. Cryoglobulinémie mixte essentielle

Constituée d'immunoglobulines associées (Type II) ou non associées à une immunoglobuline monoclonale (Type III), la cryoglobulinémie mixte essentielle peut se traduire par un purpura, des arthralgies, un phénomène de Raynaud, une atteinte rénale (18, 58, 35, 113) et se compliquer de glomérulonéphrite membrano-proliférative.(58)

L'infection par le VHC semble fréquemment associée à la présence d'une cryoglobulinémie mixte essentielle (11, 58). En effet des anticorps anti-VHC ont été mis en évidence chez 50 % des sujets porteurs d'une cryoglobulinémie, et parallèlement, la recherche de celle-ci chez les patients atteints d'hépatite C s'est révélée positive dans 50 % des cas.(18, 54, 85)

La physiopathologie est complexe. La cryoglobulinémie associée à une infection par le VHC pourrait être constituée de complexes antigènes viraux-anticorps spécifiques-Ig M à activité rhumatoïde.(54, 58)

La présence d'une cirrhose pourrait également intervenir dans les mécanismes physiopathologiques : cet argument est sous-tendu par le fait qu'il existe un lien entre la présence d'une cryoglobulinémie et le degré de sévérité de l'atteinte hépatique.(54)

Plusieurs études ont mis en évidence une disparition de la cryoglobulinémie lors du traitement par interféron dans le cadre d'une hépatite chronique C, semblant conférer ainsi au VHC sa responsabilité dans la formation de complexes immuns.(11, 18, 58, 85, 102, 105, 113, 126)

Certains auteurs ont soulevé l'hypothèse selon laquelle le génotype 2a du virus serait particulièrement associé à la présence d'une cryoglobulinémie.(11)

2. Porphyrie cutanée tardive

Elle résulte d'un déficit enzymatique et peut se manifester par une photosensibilité, une fragilité cutanée, une hyperpigmentation de la peau, l'existence de plaques de sclérodémie (58). Les formes sporadiques semblent être l'apanage d'un déficit latent souvent révélé par un facteur toxique (alcoolisme, surcharge en fer, intoxication médicamenteuse).

Le virus C est retrouvé dans plus de 50 % de ces formes et apparaît comme étant un facteur déclenchant.(11, 41, 58)

3. Lichen plan

Affection cutanéomuqueuse histologiquement caractérisée par un infiltrat de cellules mononucléées disposées en bandes, son association à l'hépatite C a été rapportée de façon controversée.(38)

En revanche, l'apparition ou l'exacerbation d'un lichen plan préexistant au cours d'un traitement par interféron est bien documentée.(31, 98, 126)

4. Autres manifestations

Des cas de périartérite noueuse, de syndrome de Gougerot-Sjögren, d'érythème noueux, d'érythème polymorphe, associés à l'hépatite C ont été décrits.(31, 58)

B. MANIFESTATIONS THYROÏDIENNES

De nombreux cas de désordres thyroïdiens au cours d'hépatite C ont été rapportés (73). Il s'agit le plus souvent de thyroïdite auto-immune avec hypothyroïdie biologique, survenant préférentiellement chez la femme, et révélée lors d'un traitement par interféron.(11, 73)

Certaines études retrouvent une prévalence élevée d'anticorps anti-thyroïdiens chez des patients atteints d'hépatite C (123) ; d'autres ne font état d'aucune différence significative par rapport à la population générale.

En revanche, l'action de l'interféron sur la survenue de dysthyroïdies auto-immunes est bien documentée.(73, 126, 128, 132)

La fréquence de ces anomalies chez les malades traités par interféron justifie une surveillance biologique rapprochée avec recherche d'auto-anticorps anti-thyroïdiens et dosage de la thyroïdostimuline (TSH) avant et pendant le traitement.

C. AUTRES MANIFESTATIONS DYSIMMUNITAIRES

- Une hépatite auto-immune sous-jacente, de type 1 ou de type 2, peut être révélée au cours d'un traitement par interféron par la présence d'anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse, anti-liver kidney microsome ou LKM1 (11, 56). Cependant, dans cette thologie, la présence d'anticorps

d'anticorps anti-VHC peut être une réaction faussement positive (34). Là encore le génotype 2a lui serait particulièrement associé.(11)

- Des cas d'anémie hémolytique et de purpura thrombopénique auto-immuns ont été rapportés. La responsabilité semble plus imputable aux effets de l'interféron qu'au VHC lui-même.(126)

D. CAS PARTICULIER

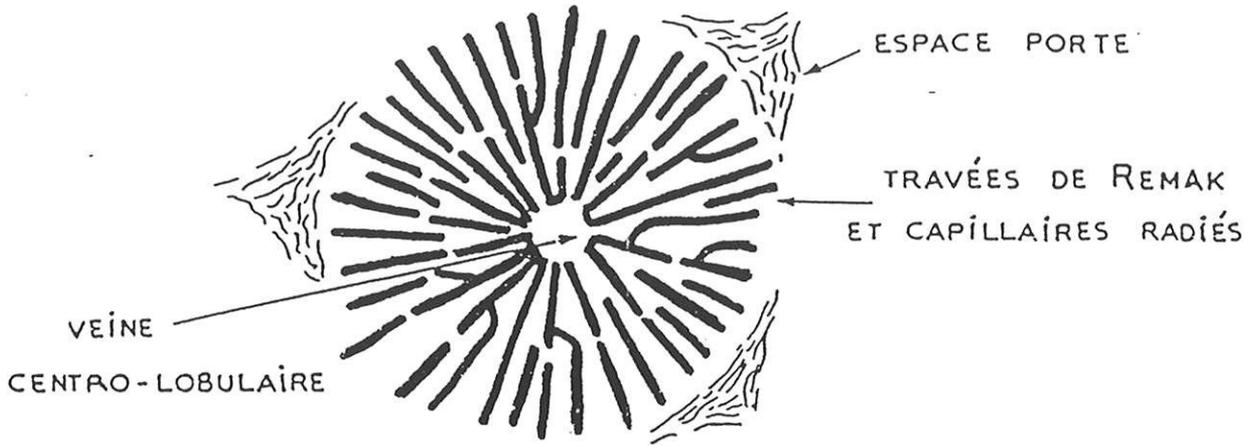
Un tableau d'hypobétalipoprotéïnémie associé à une hépatite chronique C a été relaté. Le VHC pourrait interférer avec le métabolisme des lipides.(20)

VII.ASPECTS HISTO-PATHOLOGIQUES DE L'HÉPATITE C

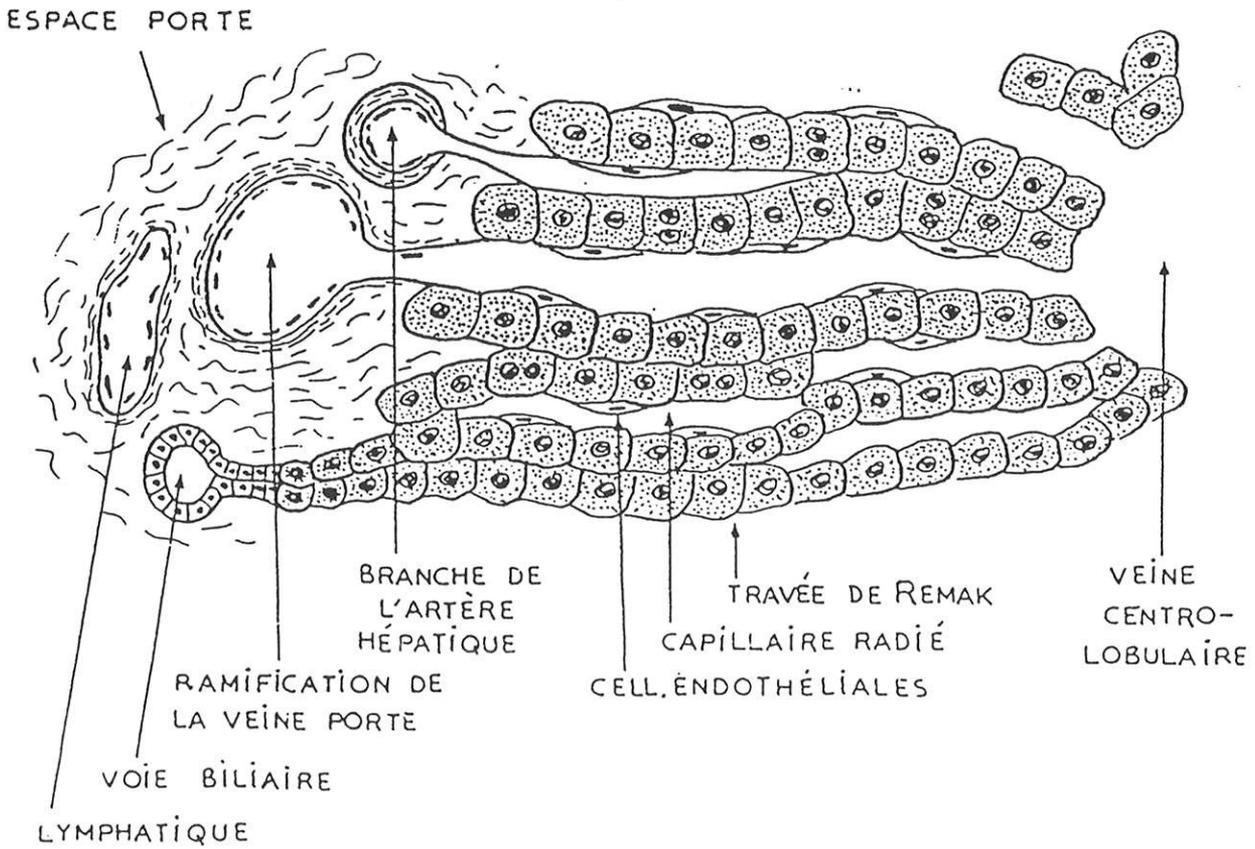
A. RAPPEL ANATOMO-HISTOLOGIQUE DU FOIE

L'unité structurale du foie est le lobule hépatique, constitué de travées d'hépatocytes séparés par un réseau de capillaires sinusoides qui convergent des espaces portes périphériques vers la veine centro-lobulaire. (Schéma VII-1)

LE LOBULE HÉPATIQUE



STRUCTURE DU LOBULE HÉPATIQUE



1. L'espace porte

Il comprend une triade fondamentale :

- le canal biliaire
- une branche de la veine porte
- une branche de l'artère hépatique et quelques fentes lymphatiques.

2. Les travées de Remak

C'est l'aspect des hépatocytes en coupe.

Système étoilé, il s'étend de l'espace porte vers la veine centrolobulaire.

3. Les capillaires radiés

Ils entourent les travées d'hépatocytes et sont séparés d'eux par les espaces de Disse.

4. Les canalicules biliaires

C'est un réseau indépendant de celui des capillaires. Il se situe entre les faces contiguës des hépatocytes. Ces canalicules aboutissent au canal biliaire de l'espace porte.

B. CLASSIFICATIONS HISTO-PATHOLOGIQUES

La ponction-biopsie hépatique , avec l'utilisation de différents scores, permet d'évaluer l'index d'activité histologique. C'est l'examen-clé dans la démarche diagnostique et pronostique de l'hépatite C, celui qui permet de poser l'indication thérapeutique et qui participe au suivi évolutif.

1. Classification internationale

Établie en 1968 et réactualisée en 1977, elle distingue 3 entités (35):

- L'Hépatite Chronique Persistante : les espaces portes sont inflammatoires, peu ou pas fibreux, et il n'y a pratiquement pas de nécrose morcelante.

- L'Hépatite Chronique Active : il peut exister une fibrose avec formation de septa, l'infiltrat inflammatoire déborde l'espace porte, il existe une nécrose hépatocytaire.

- L'Hépatite Chronique Lobulaire : la nécrose est lobulaire et prédomine sur les lésions portales et péri-portales.

En fait, il existe le plus souvent un passage d'une hépatite chronique à l'autre, spontanément ou sous traitement.(50, 71, 99)

2. Classification de Knodell

Proposée en 1981, elle repose sur 4 critères(64):

Elle est résumée dans le tableau VII-2.

Tableau VII-2. Score de Knodell

1. Nécrose périportale (n.p.) et nécrose en pont	
- n.p. absence	0
- n.p. minime	1
- n.p. modérée	
(moins de 50 % de la circonférence de la plupart des espaces portes [E.P.]	3
- n.p. sévère	
(plus de 50 % de la circonférence de la plupart des E.P.)	4
- n.p. modérée et nécrose en pont	5
- n.p. sévère et nécrose en pont	6
- nécrose multinodulaire	10
2. Lésions dégénératrices et nécrose lobulaire	
- absence	0
- minimales	
(corps acidophiles, cellules ballonnées dans moins d' 1/4 des lobules)	1
- modérées	
(atteinte d'1/4 au 2/3 des lobules)	3
- sévères	
(atteinte de plus des 2/3 des lobules)	4
3. Inflammation portale	
- absence	0
- minime	
(quelques cellules inflammatoires dans moins d'1/4 des E.P.)	1
- modérée	
(de nombreuses cellules inflammatoires dans 1/4 aux 2/3 des E.P.)	3
- sévère	
(des amas denses de cellules inflammatoires dans plus des 2/3 des E.P.)	4
4. Fibrose	
- absence	0
- minime fibrose portale	1
- fibrose dans l'espace de Disse	1
- fibrose en pont (porto-porte ou porto-sushépatique)	3
- cirrhose	4

Conclusion : Score d'activité : 1 + 2 + 3

Score de fibrose : 4

On distingue :

- La nécrose hépatocytaire péri-portale avec éventuellement une nécrose en pont appelée « bridging ». Celle-ci est définie par des lésions constituant des « ponts » entre 2 espaces portes, ou entre un espace porte et une veine centro-lobulaire, ou entre plusieurs lobules entiers. Ce critère est coté de 0 à 10.

- L'inflammation portale, cotée de 0 à 4.

- La dégénérescence intra-lobulaire et la nécrose focale, cotées de 0 à 4.
- La fibrose, cotée de 0 à 4.

3. Classification du groupe METAVIR

Dix pathologistes français se sont réunis pour mettre au point une classification plus simple (50). Elle se fait selon 2 items :

- L'activité nécrotico-inflammatoire, cotée A, de 0 à 3.
- Le retentissement fibreux, côté F, de 0 à 4.

Elle se résume dans le tableau VII-3.

Tableau VII-3

SCORE A (Activité)	Nécrose Lobulaire		
	Absente 0	Modérée 1	Sévère 2
Nécrose Parcelaire			
Absente 0	A 0	A 1	A 2
Minime 1	A 1	A 1	A 2
Modérée 2	A 2	A 2	A 3
Sévère 3	A 3	A 3	A 3
SCORE F (Fibrose)			
Absence de Fibrose portale	F 0		
Fibrose portale stellaire sans septa	F 1		
Fibrose portale avec rares septas	F 2		
Nombreux septas sans cirrhose	F 3		
Cirrhose	F 4		

La nécrose se définit ainsi:

- Nécrose lobulaire ou NL (foyers nécrotico-inflammatoires intra-lobulaires) :
 - 0 : moins d'une NL par lobule
 - 1 : au moins une NL par lobule
 - 2 : plusieurs NL par lobules, ou nécrose confluente, ou nécrose en « pont »
- Nécrose parcellaire ou NP :
 - 0 : absence de NP
 - 1 : NP focales au contact de quelques espaces portes .
 - 2 : NP diffuse au contact de quelques espaces portes, ou NP focales au contact de tous les espaces portes.
 - 3 : NP diffuse au contact de tous les espaces portes.

C. LESIONS HISTOLOGIQUES ASSOCIÉES

Il convient de rechercher les lésions qui pourraient aggraver une éventuelle fibrose (34) :

- Lésions liées à un éthylysme.
- Lésions liées à une autre affection virale (VIH, VHB, VHD.) susceptibles d'aggraver la pathologie initiale.
- Porphyrie cutanée tardive : un grand nombre de patients atteints de cette affection est porteur du VHC (11, 58). On retrouve au niveau histologique des lésions hépatiques à type d'inclusions en aiguille, de surcharge en fer, qui doivent être systématiquement recherchées afin de proposer éventuellement un traitement propre à la maladie.(41)
- Surcharge hépatique en fer : environ 30% des patients atteints d'hépatite chronique C ont un fer sérique et/ou une ferritinémie augmentés.

Ces anomalies sont dues à la cytolysse et à une surcharge en fer des cellules de Kupffer dont le mécanisme physiopathologique exact reste inconnu.

D. HISTOLOGIE DES AUTRES FORMES D'HÉPATITES C

- Hépatite C aiguë : on retrouve des lésions non spécifiques à type de corps acidophiles intra-cytoplasmiques, d'infiltration sinusoidale, d'infiltrat inflammatoire portal marqué, de stéatose micro-vésiculaire.(34)
- Hépatite C fulminante : il existe une nécrose de la quasi-totalité des hépatocytes.(34)

VIII. EVOLUTION ET COMPLICATIONS

L'histoire naturelle de l'hépatite C est en partie inconnue en raison de la rareté des études prospectives ayant suivi les patients depuis le contact initial. Les essais publiés rapportent des cas sélectionnés suivis sur une durée inférieure à 10 ans.(34, 134)

La gravité des lésions de l'hépatite chronique virale C réside dans son potentiel évolutif vers la cirrhose et ultérieurement vers le carcinome hépato-cellulaire.(11, 58)

C'est l'existence d'une décompensation cirrhotique ou la survenue d'un hépatocarcinome qui conditionne le pronostic à long terme.(34, 134)

Le VHC a donc un rôle primordial dans le développement du carcinome hépato-cellulaire.(125). En effet , la prévalence des anticorps anti-VHC dans celui-ci est très élevée et, à ce stade il persiste une réplication virale puisque l'ARN viral est retrouvé en zone tumorale comme en zone non tumorale (11, 134).

Le virus pourrait exercer un effet direct dans la carcinogenèse hépatique : en effet, au cours d'une analyse portant sur un groupe de sujets porteurs d'un hépatocarcinome développé sur un foie histologiquement normal, la présence de séquences d'ARN viral dans ces tumeurs a été démontrée.(11)

Certains facteurs pourraient intervenir dans la modification de l'histoire naturelle du virus:

- L'état immunologique du patient.
- L'âge : les sujets jeunes ont une évolution moins sévère.(86)
- Le sexe : la maladie serait moins évolutive chez la femme.
- Le génotype viral : le génotype 1b serait associé à une maladie plus grave, ainsi qu'à la cirrhose et au carcinome hépato-cellulaire mais cette notion ne fait pas l'unanimité .(11, 107)

- L'intoxication alcoolique concomitante : l'alcool joue un rôle important dans la constitution des lésions au cours de l'hépatite chronique C (58, 86, 107, 112, 125). Il convient donc d'instaurer un régime sans alcool avant toute mise en route du traitement.

- La coinfection par le virus de l'hépatite B : il existe dans ce cas une inhibition mutuelle de la réplication virale des 2 virus mais la maladie est histologiquement plus sévère.(58, 107)

- La coinfection par le virus d'immunodéficience humaine en cas de SIDA déclaré est un facteur péjoratif en terme d'évolution.

- Le mode de contamination : à durée d'infection égale, les hépatites post-tranfusionnelles semblent évoluer plus fréquemment vers la cirrhose que les hépatites secondaires à une toxicomanie intra-veineuse .(58, 107)

- La région hypervariable HVR1 du génome viral : il existe une relation étroite entre l'importance des variations de cette région et la gravité histologique d'une part, et la réponse au traitement d'autre part.(11, 34, 58)

- La variabilité géographique : on a observé une prévalence des anticorps anti-VHC dans le carcinome hépatocellulaire selon une répartition géographique (34, 134) :

- Zones à prévalence élevée : Japon, Italie, Espagne.
- Zones à prévalence intermédiaire : France.
- Zones à prévalence faible : Afrique.

CHAPITRE II
LES TRAITEMENTS DE
L'HÉPATITE CHRONIQUE C

I. INTRODUCTION

L'objectif théorique du traitement de l'hépatite chronique C est d'obtenir une réduction de la mortalité et de la morbidité liées à la maladie. Cet objectif a été réduit à l'éradication du virus, reflétée par la disparition permanente de la virémie (évaluée grâce à la recherche de l'ARN viral par PCR dans le sérum). En fait, on cherche à contrôler l'hépatite chronique C en évaluant la normalisation de la transaminasémie, la disparition des lésions histologiques et le niveau de la virémie; et ainsi diminuer le risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire.

II. L'INTERFERON

A. DEFINITION-CLASSIFICATION-STRUCTURE

Les interférons sont une famille complexe de protéines (cytokines) produites principalement par les cellules mononucléées du sang, notamment celles du système réticulo-endothélial, en réponse à une stimulation par un virus ou par d'autres substances étrangères, telles les endotoxines bactériennes.(109)

Ils représentent le moyen de défense le plus rapidement mis en oeuvre par l'organisme vis-à-vis des virus. Leur demi-vie est courte, de l'ordre de 3 à 8 heures.(109)

Leur découverte par Isaacs et Lindenmann remonte à 1957.(126). C'est dans le surnageant de culture de cellules embryonnaires de poulet infectées par un virus qu'ils montrèrent l'existence d'une substance capa-

ble de rendre les cellules saines, résistantes à la réplication virale. Cette substance prendra plus tard le nom d'Interféron.

Les interférons sont classés en trois catégories (Comité de Nomenclature Internationale) (126) :

- Interférons Alpha produit par les lymphocytes B et les monocytes.
- Interféron Béta produit par les fibroblastes.
- Interféron Gamma produit par les lymphocytes T.

Ils sont distincts par leur structure antigénique et moléculaire.

Leur poids moléculaire est d'environ 19 000 Daltons et ils sont composés de 165 acides aminés et de 2 ponts di-sulfures.

L'information génétique qui régit la synthèse d'Interféron se situe dans le génome cellulaire : sur le chromosome 9 pour les Interférons α et β , et sur le chromosome 12 pour l'Interféron γ . Cette synthèse ne dépend pas du virus inducteur, et elle est réprimée dans les cellules non infectées.

B. MECANISME D'ACTION

Il est résumé dans le schéma II-1

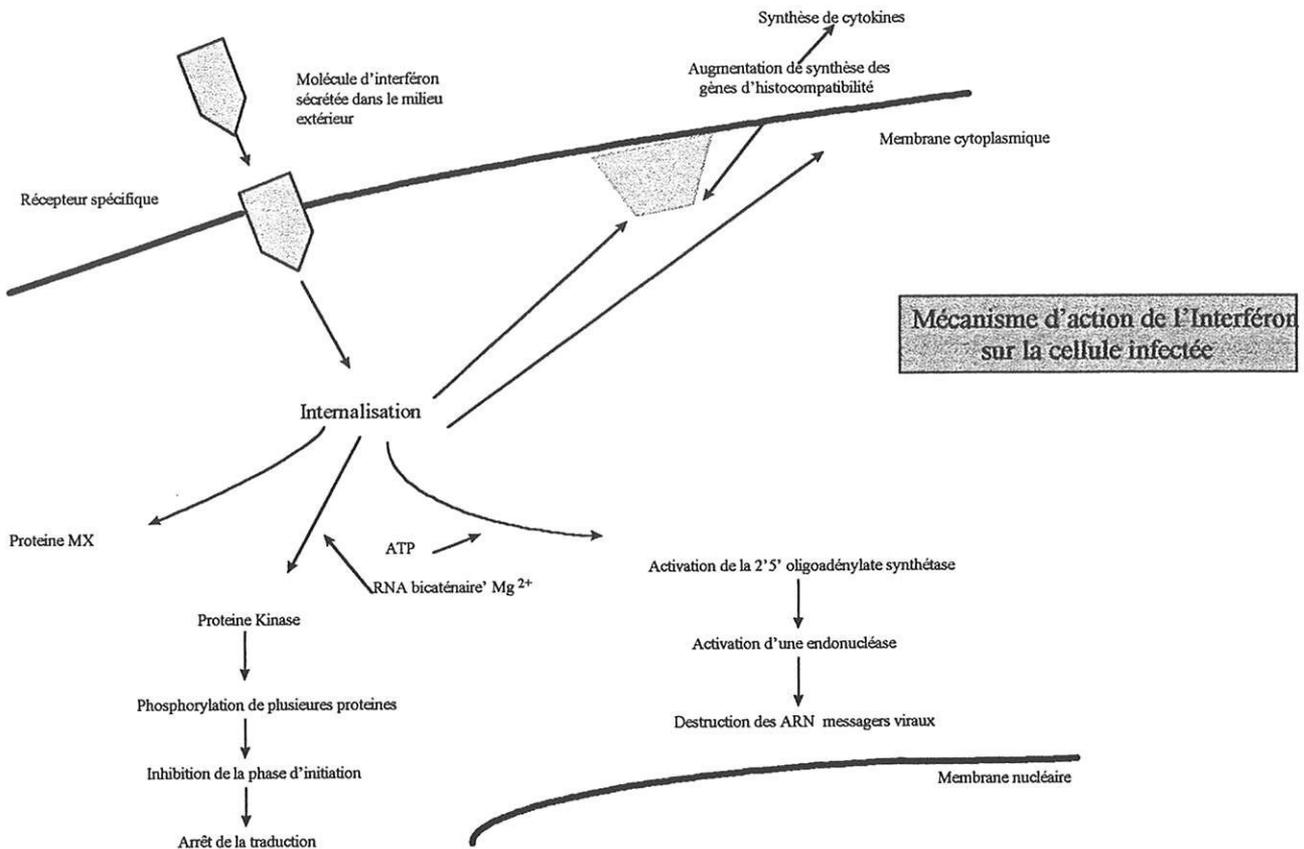


Schéma II-1

1. Action anti-virale

L'interféron, qui possède une spécificité d'espèce, se fixe sur des récepteurs spécifiques à la surface des cellules. Il active ensuite 2 systèmes enzymatiques intra-cellulaires à action anti-virale (76, 77) :

- La 2'5' oligoadénylate-synthétase qui, elle-même active une endonucléase permettant la destruction des ARN messagers viraux.
- La protéine-kinase, avec en conséquence une inhibition de la phase d'initiation de la synthèse protéique et un arrêt de la traduction.

Parallèlement, l'interféron induit l'activité d'une protéine appelée MX, dont l'activité n'est pas reconnue.

2. Action immuno-modulatrice

L'interféron augmente l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I à la surface des cellules infectées, stimulant ainsi l'action des cellules T cytotoxiques et la phagocytose par les macrophages.(76, 109, 117)

D'autre part, il augmente l'activité des cellules Natural-Killer, et la synthèse de cytokines (interleukine 2) et de $\beta 2$ microglobuline.(46, 76, 117)

Au total, l'interféron n'empêche pas la pénétration virale mais plutôt l'action virale par :

- L'inhibition des différentes étapes du cycle viral, notamment la transcription du génome et l'assemblage des protéines.(76, 117)
- L'interaction avec la réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale.(46)

C. INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR INTERFÉRON DANS L'HÉPATITE CHRONIQUE C

En raison de la menace d'évolution de l'hépatite chronique C vers la cirrhose voire le carcinome hépato-cellulaire, il est licite de mettre en route un traitement susceptible d'en modifier le cours.

De nombreuses études ont montré une amélioration histologique lors du traitement par interféron, concernant les lésions hépatiques de nécrose et d'inflammation, et, de façon moindre, les lésions de fibrose (33, 37, 96). Malheureusement, les connaissances quant à l'efficacité de l'interféron dans la prévention ou le délai d'apparition de la cirrhose ne permettent pas

de conclure. Chez les sujets porteurs d'une cirrhose virale à VHC, une étude a montré que de fortes doses d'interféron ont permis d'obtenir une diminution de l'incidence de l'hépatocarcinome par rapport à des sujets non traités.(86)

Dans le cadre de l'hépatite chronique C, un traitement par interféron est indiqué (34) :

- S'il existe une augmentation persistante de la transaminasémie, en particulier des alanine-amino-transférases (ALAT).
- S'il existe des signes d'hépatite chronique à l'examen anatomo-pathologique du foie (score de Knodell ≥ 6 ou score de Métavir $\geq A2$).
- Si l'ARN viral a été mis en évidence dans le sérum par la technique de PCR.
- Si les autres causes de maladie chronique du foie ont été éliminés.

Le traitement se discute en cas de (34) :

- Transaminasémie normale et/ou faible activité histologique (score de Knodell < 6 ou score de Métavir $< A2$).
- Existence d'une cirrhose.
- Patients déjà traités mais rechuteurs ou mauvais répondeurs.
- Hémophilie associée.
- Coïnfection par le VIH ou le VHB.
- Infection récente.
- Vascularite concomitante.

D. CONTRE-INDICATIONS A L'INTERFÉRON

- Femme enceinte ou allaitant (68)
- Femme en âge de procréer ne suivant pas de contraception efficace.(68)
 - Troubles cardio-vasculaires : accident coronarien, infarctus du myocarde, troubles sévères du rythme, datant de moins de 6 mois.(68)
 - Passé neuro-psychiatrique sévère : épilepsie, syndrome dépressif grave.(68)
 - Troubles hématologiques et biologiques (68) :
 - Plaquettes $\langle 70000$ par mm^3
 - Polynucléaires neutrophiles $\langle 2000$ par mm^3
 - Créatininémie >150 micromol. par litre.
- L'existence de manifestations extra-hépatiques associées à l'hépatite chronique C doit faire requérir la plus grande prudence quant à la prescription d'interféron. Il peut s'agir d'hépatite auto-immune de type I, de thyroïdite auto-immune, de fibrose pulmonaire, de péri-artérite noueuse, de syndrome de Gougerot-Sjögren, de lichen plan, que l'interféron est susceptible d'aggraver.(31, 73, 76)
 - Les transplantés rénaux en raison du risque d'insuffisance rénale grave, et les transplantés hépatiques, en raison du risque de rejet.(68)
 - D'autres situations, qui sont en fait définies comme des facteurs prédictifs de mauvaise réponse au traitement peuvent être retenues comme des contre-indications relatives :
 - ◆ .L'alcoolisme et la toxicomanie dont le sevrage doit être effectif avant de poser l'indication du traitement.(106)
 - ◆ .L'existence d'une pathologie associée avec baisse de l'immunité.

- ◆ .L'âge avancé, le poids corporel élevé.
- ◆ .L'existence d'une cirrhose.

E. MODALITES DU TRAITEMENT

Les procédés de biologie moléculaire et de génie génétique permettent à l'heure actuelle de produire 2 Interférons alpha recombinants :

- Interféron alpha 2a , commercialisé par les Laboratoires Roche:
 .ROFERON*, disponible en milieu hospitalier.
 .LAROFERON*, disponible en pharmacie de ville depuis Février 1996.
- Interféron alpha 2b, commercialisé par les Laboratoires Schering-Plough:
 .INTRONA*, en milieu hospitalier.
 .VIRAFERON*, disponible en pharmacie de ville depuis Février 1996.

L'Interféron lymphoblastoïde est un interféron alpha naturel hautement purifié contenant de multiples variétés moléculaires d'interféron alpha naturel.

Le mode d'administration est la voie injectable sous-cutanée, à raison de 3 injections par semaine.

Dans l'hépatite chronique C, l'effet anti-viral de l'interféron apparaît prédominant, avec une diminution rapide de la multiplication virale dès les premières semaines de traitement (reflétée par l'absence de détection de l'ARN viral sérique par la méthode de la PCR), associée à une diminution

parallèle des alanine-amino-transférases (ALAT). L'effet immunomodulateur de l'Interféron semble moindre.

On distingue 5 types de réponse, en fonction de l'évolution du taux des ALAT (34) :

- Réponse prolongée : normalisation des ALAT pendant le traitement, persistant après l'arrêt de celui-ci.
- Réponse avec rechute : normalisation des ALAT au cours du traitement, puis réascension après son arrêt.
- Réponse avec échappement : normalisation des ALAT pendant le traitement, et réaugmentation avant la fin de celui-ci.
- Réponse partielle : diminution des ALAT au cours du traitement, sans normalisation.
- Non-réponse : absence de diminution des ALAT pendant le traitement.

De nombreuses études, réalisées depuis 1986, ont proposé différents protocoles de traitement (5, 21, 33, 37, 56-57, 75, 77, 96).

Actuellement, le schéma thérapeutique utilisé est le suivant : 1 injection à 3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant une durée de 12 mois (56). Il permet d'obtenir une réponse prolongée dans seulement 20 à 30 % des cas (58) avec une évolution favorable à long terme (persistance d'un taux normal d'ALAT, absence de détection de la virémie par PCR, amélioration histologique).(34, 56) ; mais la moitié de ces patients traités rechutera.

En raison de ces résultats, plusieurs auteurs ont été amenés à proposer d'autres protocoles de traitement :

- Une majoration de la posologie d'interféron et /ou de la durée du traitement ne semble pas augmenter l'efficacité du traitement, au contraire des effets secondaires.(56)

- Chez les non-répondeurs et les rechuteurs, un second traitement par interféron donne, selon les études, des résultats divergents en terme de réponse prolongée.(12-13, 28, 78, 92, 104, 129)

- Des associations thérapeutiques ont fait l'objet de plusieurs essais. L'interféron peut être associé à une molécule anti-virale comme la Ribavirine (15, 26, 52, 62, 100, 110) ou à une molécule non anti-virale, tels que les corticoïdes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antibiotiques, l'acide ursodésoxycholique, la déplétion martiale.(7, 10, 24, 116)

- La correction de facteurs surajoutés tel que l'éthylisme ou la toxicomanie, est indispensable.(106)

F. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR INTERFÉRON

Le suivi du patient traité par interféron doit être clinique, biochimique, virologique, et histologique ; le but étant d'évaluer le bénéfice thérapeutique et de dépister d'éventuels effets secondaires propres au traitement.

1. Suivi clinique

L'amélioration clinique est difficile à apprécier du fait du caractère asymptomatique de la maladie et de l'intrication de certains effets secondaires.

Il doit faire état de l'état général et rechercher d'éventuelles complications (thyroïdiennes, cardio-vasculaires, cutanées, neuro-psychiques).

2. Suivi biochimique

Il comporte :

- Une numération-formule sanguine mensuelle.
- Un dosage mensuel des ALAT pendant toute la durée du traitement, puis tous les 1 à 2 mois pendant 6 mois, puis 2 à 4 fois par an.(37)
- Le dosage d'autres paramètres n'a pas fait preuve de son intérêt : phosphatases alcalines, gamma-glutamyl transférases, bilirubinémie, taux de prothrombine, albuminémie (33, 37), activité de la glutathion S transférase, procollagène de type III, dosage de la 2'5' oligoadénylate synthétase (89), recherche d'anticorps anti-interféron.(49, 84)

En revanche, il convient de rechercher, avant toute mise en route du traitement, les anticorps antithyroïdiens et anti-tissus, et de doser la glycémie et la créatininémie.

3. Suivi virologique

Il comporte (34) :

- Un test sérologique ELISA et de confirmation avant le début du traitement.
- Une détection de l'ARN viral par PCR avant, pendant, et à la fin du traitement, puis 6 mois après son arrêt. Comme pour la réponse biochimique, il existe plusieurs types de réponses virologiques : une disparition prolongée de la virémie pendant le traitement et au décours de celui-ci pendant au moins 6 mois: on considère alors que le malade est en rémission.

.Une réponse virologique avec rechute : l'ARN viral disparaît du sérum pendant le traitement mais réapparaît à l'arrêt de celui-ci.

.Une absence de réponse : l'ARN reste présent pendant et au décours du traitement.

- Une quantification virale mesurée en copies par ml avant le début du traitement et à la fin de celui-ci et une détermination du génotype.
- La caractérisation des quasi-espèces est encore trop récente pour s'appliquer en pratique.

4. Suivi histologique

La première ponction-biopsie hépatique ne doit pas précéder le début du traitement de plus d'un an.

La plupart des études ont comporté un contrôle histologique, soit immédiatement après la fin du traitement, soit 6 mois plus tard (33, 37, 96, 109) ; cette évaluation reposant sur le score de Knodell. (64) et/ou de Métavir (50).Le plus souvent les auteurs ont constaté une amélioration de la nécrose et de l'inflammation, sans réduction du score de fibrose.(33, 37, 96, 109). Cette amélioration est observée aussi bien chez des sujets répondeurs que non répondeurs avec persistance d'une hypertransaminasémie (33, 37, 96, 109), et elle semble très progressive. Cependant, elle peut n'être que très transitoire et la rechute est fréquente.

Ainsi il serait licite d'observer un délai de plusieurs mois entre la fin du traitement et la ponction-biopsie hépatique de contrôle, à fortiori chez les patients n'ayant pas de réponse prolongée à l'interféron et pour lesquels on envisage une seconde cure thérapeutique.

La seconde biopsie hépatique n'est pas indiquée en cas de normalisation persistante des transaminases et de disparition complète de l'ARN viral sérique.

5. Corrélation entre les différents paramètres

- Il semble exister une bonne corrélation biochimique-virologique entre l'évolution des ALAT et celle de l'ARN viral sérique.(69)

Toutefois, une normalisation des transaminases peut-être observée malgré la persistance de l'ARN du virus détectable dans le sérum. Elle est liée à une diminution insuffisante de la réplication virale. Inversement, un taux élevé d'ALAT qui perdure malgré la négativation de la virémie peut être dû à la persistance d'une faible réplication du VHC non détectable par les tests actuels.

- La corrélation biochimique-histologique apparaît correcte (33, 37), mais on a pu observer, chez des sujets mauvais répondeurs, une diminution de l'inflammation malgré la persistance d'une hypertransaminasémie (97)

G. EFFETS SECONDAIRES LIES A L'INTERFÉRON

Ils sont nombreux, donnant de ce fait à l'interféron une réputation de mauvaise tolérance (68), et peuvent être parfois la cause d'un arrêt de traitement ou d'une diminution de posologie (33, 37, 68, 97, 109).

Ils sont résumés dans le **tableau II-2**

Tableau II-2

Mineurs ou Modérés	Sévères
Fatigue Fièvre Frissons Myalgies Dorsalgies Céphalées, migraines Anorexie Amaigrissement Nausées, vomissements Diarrhées Douleurs abdominales Irritabilité Troubles du sommeil Alopécie Érythème cutané Neutropénie Thrombopénie	Dépression Dysthyroïdie Manifestations psychiatriques aiguës Convulsions Manifestations auto - immunes Cardiopathies

1. Manifestations générales

Il s'agit très fréquemment (40 % des cas) d'un syndrome grippal associant une fièvre à 38°C-39°C, des frissons, des myalgies et une asthénie (56, 68, 126). Apparaissant en début de traitement, il s'estompe en 3 à 4 semaines et peut être prévenu ou minimisé par l'administration de paracétamol à la dose de 2 grammes par jour (68, 126). Il est rarement responsable d'une interruption du traitement.

Une asthénie rebelle peut persister plusieurs semaines et/ou être accompagnée d'une anorexie et d'un amaigrissement.(33, 68, 126)

2. Manifestations digestives

Des troubles à type de nausées-vomissements et diarrhée ont été constatés dans un tiers des cas au cours d'une étude contrôlée (33).

Un cas de poussée de recto-colite hémorragique et un cas de pancréatite ont été décrits.(5, 126, 132)

3. Manifestations dermatologiques

- Les plus fréquentes sont une sécheresse de la peau, un prurit, un érythème cutané, une réaction urticarienne (126). Elles sont en principe bien tolérées et n'imposent pas l'arrêt du traitement.

L'alopécie modérée et transitoire est également fréquente.(126)

Par ailleurs l'injection d'interféron s'accompagne souvent d'un érythème ou d'une induration au point d'injection ; plus rarement il s'agit d'ulcération ou de nécrose (126). Afin de prévenir cet effet secondaire, il convient donc de changer régulièrement les zones d'injection.

- Psoriasis : un traitement par interféron peut déclencher ou aggraver un psoriasis quiescent (47, 126). Le mécanisme reste inconnu.

D'autres observations ont signalé la survenue ou l'aggravation de signes articulaires évocateurs d'un rhumatisme psoriasique (126); un cas de psoriasis pustuleux réversible à l'arrêt du traitement avec symptomatologie de Syndrome de Reiter incomplet a été rapporté.(126)

Dans le cadre de l'hépatite chronique C traitée par interféron, le traitement du psoriasis est délicat : si la PUVA-thérapie est sans danger, le recours à un traitement général (rétinoïdes, corticoïdes, ciclosporine, mé-

thotrexate) expose au risque d'hépatotoxicité et d'immuno-suppression.(126)

- Lichen plan : l'apparition ou l'exacerbation d'un lichen plan cutané ou muqueux après traitement par interféron dans le cadre d'une hépatite chronique C, est admise (31, 38, 98). Lorsqu'il n'y a pas de lichen plan préexistant, les lésions dermatologiques apparaissent plusieurs mois après le début du traitement (31). Dans la situation inverse, le déclenchement d'une poussée lésionnelle est beaucoup plus rapide (98). Le mécanisme semblerait immunologique. Il convient d'interrompre l'interféron en cas de lésions importantes.(31, 98)

- Erythème noueux (98), érythème polymorphe (98), toxidermie vésiculo-bulleuse (126) ont été exceptionnellement observés.

4. Manifestations neuro-psychiatriques

L'atteinte est dose-dépendante (53) et régresse en général à l'arrêt du traitement.

Les manifestations mineures sont représentées par des céphalées, une irritabilité, des troubles du sommeil, une tendance à l'anxiété, des difficultés de concentration.(53, 126)

Plus graves sont les troubles à type de syndrome dépressif (19, 117), qui peuvent parfois aboutir à une tentative d'autolyse (53), ou à type de syndrome délirant avec confusion et désorientation temporo-spatiale (40, 53, 126). En cas d'antécédents dépressifs la prudence s'impose donc quant à la prescription d'interféron.(16, 53, 126)

La physiopathologie de l'atteinte psychiatrique est mal connue: les manifestations pourraient être liées à la toxicité de l'interféron au niveau du lobe frontal.(53, 126)

D'autres manifestations ont été observées :

- La description d'un cas de convulsions a conduit à déconseiller l'interféron en cas d'antécédents d'épilepsie.(126)
- Des pathologies à type de polyneuropathie axonale, névralgie du trijumeau, paralysie oculo-motrice avec atteinte de la 3ème paire crânienne, diplopie et ptosis ont été rapportées.(90, 126)
- Des observations faisant état d'atteintes neuro-musculaires: myopathie, polymyosite, rhabdomyolyse aiguë réversible à l'arrêt du traitement, ont été recueillies.(126)

5. Manifestations thyroïdiennes

C'est l'atteinte endocrinienne la plus fréquemment observée et qui survient surtout chez la femme.(126-127)

Il peut s'agir d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie, qu'elle soit purement biologique et/ou clinique, avec dans les 2 cas une évolution qui peut être spontanément résolutive ou nécessiter un traitement spécifique (73, 126-127). Il peut s'agir également d'une hyperthyroïdie transitoire suivie d'une hypothyroïdie.(126)

Dans le cadre d'une hépatite chronique C traitée par interféron, il existe souvent un contexte d'auto-immunité (76, 123) : thyroïdite de Hashimoto, présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH, compatible

avec une maladie de Basedow (5), présence d'anticorps anti-thyroglobuline, ou anti-péroxydase.(73)

La détection des anticorps anti-thyroïdiens avant de débiter un traitement par interféron est donc fondamentale car le risque de dysthyroïdie est augmenté en cas de positivité, celle-ci constituant une contre-indication relative à l'interféron. Mais en cas de négativité, celle-ci n'exclut pas la survenue ultérieure de manifestations thyroïdiennes.(123, 126)

En cas d'hyperthyroïdie survenant au cours du traitement, il convient d'arrêter celui-ci ; en cas d'hypothyroïdie il peut être poursuivi en lui associant une opothérapie substitutive.(126)

En pratique, les dosages de la thyroestimuline et de l'hormone T4 libre sont de règle avant d'instaurer le traitement par interféron, et tous les 2 mois pendant celui-ci.(126)

6. Autres manifestations endocriniennes

- Diabète : des cas de diabète insulino-dépendant ont été décrits chez des malades traités par interféron dans le cadre d'une hépatite chronique C, avec ou sans présence d'anticorps anti-ilôts de Langerhans ou anti insuline. Le mécanisme physiopathologique semble être immunitaire.(40, 73, 126)

- Troubles des fonctions sexuelles : une baisse de la libido a pu être constatée (126), corrélée à une diminution de la testostéronémie. Ce retentissement sur la fonction sexuelle peut également être lié à l'asthénie induite par le traitement.(8, 37)

- Trouble du métabolisme lipidique : l'administration d'interféron peut entraîner une augmentation de la triglycéridémie.(120, 126)
- Un cas d'insuffisance anté-hypophysaire a été décrit.(126)

7. Manifestations hématologiques

Les plus fréquemment observées sont la thrombopénie et la leucopénie (126). Ces anomalies sont en général bien tolérées mais imposent parfois une réduction de la posologie d'interféron (33). Selon une étude récente, 20 % des patients traités ont présenté une neutropénie <900 par mm^3 et 10 % une thrombopénie <49000 par mm^3 .(96)

Des cas de purpura thrombopénique (126, 132) et d'anémie (117, 126) ont également été décrits

La surveillance de la numération-formule sanguine et du taux plaquettaire doit être mensuelle pendant toute la durée du traitement, voire bimensuelle en cas d'anomalies.

En pratique, il est licite de réduire les doses d'interféron si le taux de polynucléaires neutrophiles est <1000 par mm^3 et/ou si le taux de plaquettes est $<70\ 000$ par mm^3 , et d'interrompre le traitement si la leucopénie est <800 par mm^3 et/ou si la thrombopénie est $< 50\ 000$ par mm^3 .

8. Manifestations pulmonaires

Des cas de pneumopathie interstitielle survenant quelques semaines après le début d'un traitement par interféron, ont été décrits mais la responsabilité de certaines thérapeutiques associées (phytothérapie) a également été mise en cause.(5, 27, 117, 126)

9. Manifestations cardio-vasculaires

Les troubles à type d'hypotension ou au contraire d'hypertension artérielle, troubles du rythme, cardiomyopathie, sont rares.(72, 126, 129)

Chez les patients coronariens ou aux antécédents cardiaques, il est recommandé de pratiquer un électrocardiogramme, une radiographie pulmonaire, et de demander un avis spécialisé avant l'instauration du traitement.(126)

10. Manifestations rénales

L'administration d'interféron peut entraîner l'apparition d'une protéinurie, et plus rarement une leucocyturie ou une augmentation de la créatinémie.(126).

Un seul cas d'insuffisance rénale aiguë irréversible a été signalé, chez un patient porteur d'un diabète insulino-dépendant et d'une hypertension artérielle, et traité pour une hépatite chronique C à la dose de 9 millions d'unités d'interféron par semaine.(126)

11. Manifestations auto-immunes et dysimmunitaires

De nombreuses anomalies auto-immunes ont été décrites, l'interféron étant susceptible de les induire ou de les aggraver.(73, 126, 132)

- Auto-anticorps anti-tissus : l'apparition d'anticorps anti-thyroïdiens (anti-microsome, anti-thyroglobuline, anti-récepteur de la TSH, anti-thyropéroxydase) doit faire rechercher une pathologie thyroïdienne. La détection d'anticorps anti-muscle lisse, anti-noyau, et anti-LKM1, associée à une hypertransaminasémie doit faire évoquer l'exacerbation d'une hépatite auto-immune.(76, 126)

D'autres auto-anticorps ont pu être révélés au cours d'un traitement par interféron : anticorps anti-cellule pariétale gastrique, anti-corps anti-nucléaires, facteur rhumatoïde.(126)

- Lupus érythémateux disséminé : quelques cas ont été révélés au cours d'un traitement par interféron, par la présence d'anticorps anti-nucléaires et anti-DNA. L'amélioration a été obtenue après interruption de l'interféron (126, 132). Il semble que le lupus survenant sous interféron soit probablement lié à la révélation d'une maladie lupique idiopathique, plutôt qu'à son induction de novo.(126)

- Phénomène de Raynaud : de rares cas ont été rapportés (126). Il est fréquent de retrouver des arthralgies au cours du traitement par interféron, parfois associées à la présence du facteur rhumatoïde.(68, 126)

- Des cas de cryoglobulinémie ont été observés, qui se sont parfois améliorés sous interféron. Il est à noter l'existence d'une relation étroite entre le virus de l'hépatite C et la formation de complexes immuns (18, 54, 58, 126-127).

12. Manifestations sensorielles

- Quelques cas d'ischémie rétinienne ont été décrits.(126). Les lésions étaient réversibles à l'arrêt du traitement.

D'autres observations ont rapporté la survenue de douleurs oculaires avec exophtalmie et perte de la vision, ainsi que 3 cas de névrite optique.(126)

La physiopathologie pourrait faire intervenir une occlusion des capillaires rétiniens.(126)

- Des troubles auditifs à type d'acouphènes et de surdité de perception, régressifs à l'arrêt du traitement, et dont le mécanisme de survenue reste inconnu, ont été décrits.(126)

III. LES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES

A. ASSOCIATION INTERFERON-MOLECULE NON ANTI-VIRALE

1. Acide ursodésoxycholique

L'acide ursodésoxycholique est un agent hépatocytoprotecteur et anti-cholestatique (la cholestase étant un facteur de mauvaise réponse à

l'interféron) et il diminue le taux de transaminases au cours de l'hépatite chronique C sans influencer favorablement la virémie.

Il s'utilise à la posologie de 10 à 15 mg/kg/jour, per os, pendant 6 mois.

Les études réalisées montrent une diminution significative du nombre de rechutes ou un retard dans le délai de leur survenue.(10, 116)

2. Corticoïdes

Les modalités du traitement sont les suivantes: prednisolone à la dose de 30 à 40 mg/kg/jour pendant 3 à 4 semaines, suivie d'un arrêt brutal (ou rapide sur 1 semaine) et d'une fenêtre thérapeutique de 2 à 4 semaines avant l'administration de la cure d'interféron.

Le bénéfice de l'association interféron-prednisolone en terme de réponse prolongée par rapport à un traitement par interféron seul n'a pas été prouvé.(24)

3. Déplétion martiale

L'élévation du taux de ferritine sérique et /ou de la concentration hépatique en fer étant considérée comme un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement par interféron, une étude a été réalisée, testant l'intérêt d'une déplétion en fer par saignées itératives avant la mise en route du traitement classique chez 8 patients considérés comme non-répondeurs à une première cure d'interféron. Une diminution des ALAT a

été obtenue et le traitement ultérieur a permis une réponse complète chez 2 malades.(7)

Des études plus récentes, étudiant le bénéfice de saignées hebdomadaires de 300 à 500 ml pendant 5 à 11 semaines, n'ont pas permis de constater une réponse virologique favorable, que ce soit chez des patients naïfs ou des patients non répondeurs.(34)

4. Autres molécules

- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens: ils pourraient augmenter la réponse anti-virale en amplifiant l'efficacité de l'interféron. Il s'agit de l'indométacine, du piroxicam, du kétoprofène, du ténoxicame par voie orale, dont l'efficacité n'a pas été prouvée.(3)

- Les cytokines: elles ne semblent pas apporter de bénéfice.

- Les antibiotiques : l'ofloxacin, doué de propriétés anti-virales pourrait potentialiser l'efficacité de l'interféron.

B. ASSOCIATION INTERFERON-RIBAVIRINE

La ribavirine est un analogue nucléotidique possédant des propriétés anti-virales (15, 26, 62, 100, 110-111), en particulier sur les virus influenzae et les flavivirus (110), et qui s'utilise per os à la dose de 1 à 1,2 g par jour, seul ou en association.(15, 26, 52, 62, 100, 110-111)

Après absorption, la ribavirine subit une phosphorylation au niveau hépatique et c'est ce métabolite actif qui va altérer la réserve de nucléotides intra-cellulaires et interférer avec la formation d'ARN messagers vi-

raux, conférant ainsi à la molécule son action anti-virale. La ribavirine seule n'agit pas sur la réplication virale et ne diminue donc pas la virémie. Son mécanisme d'action exact reste cependant mal connu.(26, 52)

L'association interféron-ribavirine apparaît comme étant supérieure au traitement par interféron seul ou par ribavirine seule en terme de réponse prolongée, bien que les résultats des différentes études divergent sur ce plan.(26, 62)

Il semble que ces deux molécules aient une action synergique sur l'hépatite chronique C (15, 26, 110-111). La ribavirine agirait en potentialisant les effets de l'interféron par action sur une sous-population de virus résistants à l'interféron ou sur un réservoir de virus inaccessible à celui-ci (26), expliquant ainsi une efficacité particulière chez des patients rechuteurs après une première cure d'interféron.(15, 110-111)

En matière de tolérance, les effets secondaires imputables à la ribavirine sont mineurs, réversibles à l'arrêt du traitement et n'imposent généralement pas de modification de posologie.(15, 26, 52, 62, 100, 110-111). Il s'agit d'asthénie, de myalgies, de troubles digestifs, de prurit, d'herpès labial, d'irritabilité, de difficultés de concentration, d'anémie hémolytique, de leucopénie, d'hyperuricémie.

IV. HEPATITE CHRONIQUE C ET TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

L'infection par le virus de l'hépatite C occupe une place prédominante en matière de transplantation (44), ses deux indications étant d'une part la cirrhose, en particulier lorsqu'elle se complique d'hémorragies digestives récidivantes par hypertension portale et/ou d'une ascite réfractaire aux traitements habituels, d'autre part le carcinome hépato-cellulaire.(44)

En raison de la persistance quasi-constante de l'infection virale après transplantation, il convient de proposer un traitement adjuvant afin de prévenir et de traiter cette récurrence pour ne pas menacer à long terme l'avenir du greffon.(44)

A. CINÉTIQUE DES MARQUEURS VIRAUX APRES TRANSPLANTATION

Après greffe hépatique, les anticorps anti-VHC réapparaissent inévitablement dans un délai pouvant aller jusqu'à deux ans. La lenteur de la séroconversion est liée à l'immunosuppression.(44, 130)

Le dosage de l'ARN viral par PCR a également montré la persistance de l'infection après transplantation et, grâce à une méthode de séquençage de la région E2NS1 du génome viral effectuée avant et après la greffe hépatique, on a pu démontrer qu'il s'agissait bien de la même souche virale responsable de l'infection du greffon (11, 44). La détection de l'ARN viral par PCR est donc indispensable pour le suivi des transplantés.(34)

Chez le sujet immunocompétent il semble que la sévérité de l'hépatite C et le génotype 1b soient liés (11). Chez le sujet transplanté, et selon une étude menée par Féray (42, 44), 80% des patients greffés sont porteurs du génotype viral 1b et le nombre de récurrences histopathologiques aiguës ou chroniques après transplantation est significativement plus élevé chez ces sujets que chez les malades porteurs d'un autre génotype (34, 42). Le génotype 1b semble donc plus pathogène que les autres chez le patient transplanté, probablement en raison de propriétés intrinsèques s'exerçant sur un organisme déjà immunodéprimé.(11, 44)

B. HISTOLOGIE

Après transplantation, la récurrence histopathologique n'est pas constante.

L'hépatite aiguë est rarement résolutive, elle évolue vers la chronicité avec des lésions plus ou moins sévères: cette récurrence a été estimée à 80 %, cinq ans après la greffe, et il s'agit le plus souvent d'une hépatite lobulaire minime.(44)

Aucun cas d'hépatite fulminante après transplantation n'a été formellement décrit mais des formes fibrosantes et cholestatiques d'hépatite C avec insuffisance hépato-cellulaire ont été observées.(34, 44)

Une faible proportion de sujets transplantés (10 %) a une transaminasémie normale et n'a pas de lésions histologiques.(44)

C. REJET DU GREFFON

Son incidence, que le rejet soit aigu ou chronique, n'est pas significativement différente de celle observée chez des patients transplantés pour cirrhose éthylique ou pour cirrhose biliaire primitive.(44)

D. SURVIE APRÈS TRANSPLANTATION

A cinq ans, elle est de l'ordre de 85 %, voisine de celle d'une population transplantée mais indemne d'infection par le VHC.(34, 44)

E. RECIDIVE DU CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE APRES TRANSPLANTATION

Elle est rare et la survie après transplantation est supérieure à la survie après résection carcinologique.(34, 44)

F. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

- Des essais de traitement par interféron après transplantation hépatique ont été réalisés. Une normalisation des ALAT n'a été obtenue qu'exceptionnellement (44). L'interféron entraîne surtout un rejet de greffe du fait de ses effets immunostimulants.(44)

- L'association interféron-ribavirine en post-greffe immédiat et pendant six mois est actuellement à l'étude.(9)

- En matière de traitement prophylactique, l'intérêt de l'administration d'interféron avant transplantation n'a pas été étudiée. Il a par contre été suggéré un traitement par immunoglobulines enrichies en anticorps anti-VHC.(11, 34, 44)

G. CONCLUSION

Avec les données actuelles, la survie à moyen terme des sujets infectés par le VHC et transplantés, semble bonne mais les auteurs n'ont que quelques années de recul.

Ainsi, afin d'améliorer chez ces patients leur qualité de vie qui pourrait être altérée par une réinfection, il est nécessaire d'envisager un traitement anti-viral n'induisant pas de rejet ainsi qu'un traitement prophylactique.

V. CAS PARTICULIERS

A. TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C AIGUË

Du fait de la fréquence élevée du passage à la chronicité de l'hépatite C, la question du traitement de l'hépatite C à sa phase aiguë se pose. Différentes études ont été menées, utilisant des interférons alpha ou bêta avec des protocoles variés.(58, 67, 121)

B. PATIENTS INFECTES PAR LE VIRUS DU VIH

Les quelques études menées montrent des résultats discordants quant à l'efficacité d'un traitement par interféron chez des patients VIH et VHC positifs, par rapport à des sujets VHC positifs mais VIH négatifs. La réponse à l'interféron semble corrélée au taux de lymphocytes CD4.(118)

C. PATIENTS HÉMODIALYSÉS

Le traitement par interféron des patients hémodialysés infectés par le virus de l'hépatite C permet d'obtenir des résultats analogues à ceux observés chez des patients non hémodialysés.(39)

D. PATIENTS AVEC TRANSAMINASEMIE NORMALE

Une étude non contrôlée indique que le traitement par interféron à la dose de 3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 6 mois chez des patients porteurs d'une hépatite chronique C avec une transaminasémie normale n'entraîne aucun bénéfice en terme de réponse virologique et histologique.(114)

CHAPITRE III
ETUDE PERSONNELLE

I. INTRODUCTION

Le but de cette étude a été, d'une part d'estimer l'efficacité de l'interféron alpha selon différents protocoles thérapeutiques chez des patients porteurs d'une hépatite chronique C, efficacité jugée sur des critères biochimiques et virologiques ; d'autre part de tenter de dégager les facteurs prédictifs de réponse au traitement ; et enfin de définir les effets secondaires propres à l'interféron.

Tous les patients inclus dans notre étude ont été traités et suivis au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Limoges.

A ce jour, on recense 124 patients traités ou en cours de traitement, pour une hépatite chronique C.

II. CRITERES D'INCLUSION

-Sujet âgé de 18 à 75 ans.

-Patient acceptant d'être suivi pendant 6, 12, ou 18 mois (accord et consentement écrit).

-Activité ALAT anormale confirmée à deux reprises durant les 4 mois précédant l'inclusion.

-Positivité des anticorps anti-VHC ; et positivité de l'ARN viral par méthode PCR chaque fois que ce test de dépistage a pu être réalisé.

-Absence de traitement préalable par interféron.

-Ponction-biopsie hépatique datant de moins de 12 mois.

-Absence d'auto-anticorps : anti-muscle lisse, anti-noyau, anti-mitochondrie, anti-réticulum endoplasmique.

-Absence d'anticorps anti-thyroïdiens anti-thyropéroxydase.

- Hémoglobine $\geq 10\text{g /dl}$.
- Espérance de vie supérieure à 2 ans.

III.CRITERES DE NON-INCLUSION

-Sujets infectés par le virus de l'immuno-déficience humaine ou présentant une hépatite B virémique.

-Sujets ayant une consommation d'alcool $> 40\text{g / jour}$.

-Sujets toxicomanes par voie intra-veineuse ou sevrés depuis moins de 6 mois.

-Contre-indication à l'administration d'interféron alpha :

.Sensibilité à l'interféron ou à l'un de ses excipients.

.Femme enceinte ou allaitant.

.Femme en âge de procréer ne suivant pas de contraception efficace.

.Infarctus du myocarde et/ou troubles du rythme sévères d'autant de moins de 6 mois.

.Critères biologiques :

*Plaquettes $< 70000 / \text{mm}^3$

*Polynucléaires neutrophiles $< 2000 / \text{mm}^3$

*Créatininémie $> 150\mu\text{mol. / l}$

.Thyroïdite auto-immune évolutive

.Manifestations vasculaires, neurologiques, endocriniennes et cutanées. Les cryoglobulinémies, lorsqu'elles sont asymptomatiques ne sont pas un critère de non-inclusion.

-Carcinome hépato-cellulaire suspecté ou confirmé.

-Toute maladie grave.

-Participation à un autre protocole d'essai thérapeutique dans les 6 mois précédents.

IV. MATERIEL ET METHODES

87 patients ont été sélectionnés. Parmi eux, 7 n'ont pu être inclus dans l'étude pour les raisons suivantes :

-3 sujets ont arrêté leur traitement pour des raisons personnelles et ont été perdus de vue.

-1 patient était porteur d'une hépatite non étiquetée.

-1 malade était porteur d'une cirrhose biliaire primitive.

-2 sujets possédaient une sérologie négative de l'hépatite C associée à une négativité de la PCR, et ont donc bénéficié d'une simple surveillance.

Au total, 80 patients, dont le traitement a été débuté entre Février 1992 et Janvier 1997, ont été pris en compte. Ils ont bénéficié de schémas thérapeutiques variables, utilisant l'interféron alpha par voie injectable sous-cutanée :

-1 sujet a suivi un traitement à la dose de 1,5 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 6 mois.

-47 patients ont été traités à la posologie de 3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 6 mois.

-16 ont suivi un traitement à la dose de 3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 12 mois.

-2 ont bénéficié d'un traitement de 18 mois à raison de 3 millions d'unités 3 fois par semaine.

-14 ont dû interrompre leur traitement en raison d'effets secondaires majeurs.

Parmi les patients naïfs traités par une première cure d'interféron, 16 ont bénéficié d'un deuxième traitement en raison d'une rechute, selon des doses et des durées variables.

V. RYTHME DE LA SURVEILLANCE

A. SURVEILLANCE CLINIQUE

Elle s'est appliquée, tout au long du traitement, à faire état de l'état général du patient, à rechercher d'éventuelles complications cardio-vasculaires, neuro-psychiatriques, endocriniennes et cutanées.

B. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

-Avant l'instauration du traitement, les patients ont bénéficié du bilan suivant :

- .Numération-formule sanguine et numération plaquettaire.
- .Créatininémie.
- .Thyréostimuline TSH.
- .Ferritinémie.
- .Gamma-glutamyl transférase.
- .Recherche de cryoglobuline.
- .Recherche d'anticorps anti- thyroïdiens : anti-thyroglobuline et anti-péroxydase.

.Bilan d'hépatopathie avec recherche d'auto-anticorps anti-nucléaire, anti-muscle lisse, anti-mitochondrie, anti-LKM1.

. Deux dosages d'ALAT.

-Pendant le traitement ils ont été suivis de la manière suivante :

.Dosage mensuel des Alanine-Amino- Transférases.

.Dosage mensuel ou bi-mensuel des plaquettes et numération-formule sanguine.

.Dosage de la TSH tous les 2 mois.

-Après arrêt du traitement, le suivi s'est basé sur la transaminasémie

C.SUIVI VIROLOGIQUE

-Avant le traitement, ont été effectués :

.Recherche des anticorps anti-VHC confirmée par un RIBA-test ou un test de confirmation de type MATRIX ou DECISCAN.

.PCR qualitative et quantitative chaque fois que cela était possible, ainsi qu'une détermination du génotype.

.Sérologie VIH et recherche de l'antigène Hbs.

-Pendant le traitement, le suivi s'est basé sur la recherche de l'ARN viral sérique par PCR qualitative et quantitative aux 5ème et 11èmes mois de traitement.

D.SUIVI HISTOLOGIQUE

Une ponction-biopsie hépatique a été réalisée dans les 12 mois précédant le début du traitement. Ce sont les scores de Knodell et / ou de Métavir et l'existence ou non d'une cirrhose qui ont déterminé l'activité histologique. Seuls quelques malades ont bénéficié d'une nouvelle biopsie à distance de la fin du traitement.

VI.RESULTATS

A.INTRODUCTION

Ils ont été interprétés, chaque fois que cela était possible, en fonction des critères suivants :

-Critères propres au patients :

.Sexe

.Age

.Mode de contamination et ancienneté du contage en années

.Génotype

-Critères propres à l'hépatopathie :

.Taux d'ALAT au moment de l'inclusion et au 3ème mois de traitement que nous avons exprimé, pour simplifier, en valeur absolue que multiplie la normale (x N).

.PCR qualitative avant l'instauration du traitement, pendant, et à l'issue de celui-ci.

.Virémie avant la mise en route du traitement et à la fin de celui-ci.

Les conclusions ont été portées en terme de normalisation des ALAT :réponse à court terme, réponse prolongée chaque fois que le suivi le permettait, rechute et résistance au traitement.

Notre objectif a été par ailleurs de comparer différentes durées de traitement et différentes posologies.

Seules les durées de traitement ont pu être mises en parallèle grâce à une analyse statistique utilisant un test de Chi². Nous nous sommes appliqués à comparer un traitement d'une durée de 6 mois à celui d'une durée supérieure (12 et 18 mois), mais à une posologie fixe de 3 millions d'unités 3 fois par semaine. Les comparaisons ont porté, d'une part sur la réponse ou l'absence de réponse au traitement ; d'autre part sur la survenue ou non d'une rechute.

Les différentes posologies n'ont pu être comparées entre elles du fait d'un effectif de patients très restreint, et donc d'une impossibilité à réaliser une analyse statistique.

De la même façon, nous avons tenté de dégager des facteurs prédictifs de réponse en analysant grâce à un test statistique de Chi² les réponses au traitement en fonction du sexe du patient, du mode de contamination, de l'existence ou non d'une cirrhose à l'examen anatomo-pathologique du foie.

B.RESULTATS CONCERNANT LE TRAITEMENT DES PATIENTS NAIFS

1.Traitement par interféron α à la dose de 1,5 MU x 3 par semaine pendant 6 mois

Un seul de nos patients a bénéficié de ce schéma thérapeutique : il s'agit d'un homme de 69 ans, contaminé 7 ans auparavant lors d'une transfusion sanguine. La ponction-biopsie hépatique, bien que rendue délicate en raison d'une thrombopénie a montré l'existence d'une cirrhose. Ce patient affichait au moment de l'inclusion un taux d'ALAT à 10 fois la normale. Au 3ème mois de traitement, la transaminasémie n'était plus qu'à 3 fois la normale. A l'issue des 6 mois de traitement, une recherche de l'ARN viral par PCR s'avérait être positive.

Ce patient fut considéré comme non-répondeur puisque, au cours du suivi 3 ans après la fin du traitement, sa transaminasémie restait largement au-dessus des valeurs normales.

2.Traitement par interféron α à la dose de 3 MU x 3 par semaine pendant 6 mois

47 patients ont suivi ce protocole thérapeutique :

-5 soit 10,6 % sont des répondeurs, parmi lesquels un seul est un répondeur prolongé ; les autres malades ont été perdus de vue.

-20 soit 42,5 % sont des non-répondeurs.

-22 soit 46,8 % ont accusé une rechute.

a) Caractéristiques des patients répondeurs

Elles sont résumées dans le Tableau V-1.

Caractéristiques des Patients Répondeurs (Tableau V-1)

	Age	Sexe	Mode de Contamination	Ancienneté du Contage (années)	ALAT		PCR		Score de Knodell	Cirrhose	Suivi
					M ₀	M ₃	M ₀	M ₆			
1	64	H	Transfusion	6	4N	N	(+)	(-)	6	0	3 ans = Répondeur Prolongé
2	31	F	Toxicomanie	13	8N	N				0	Répondeur à court terme Perdu de vue
3	34	F	Hémodialyse	8	1,5N	N		(-)	6	0	Répondeur à court terme Perdu de vue
4	53	H	Transfusion	9	2N	N			5	0	Répondeur à court terme Perdu de vue
5	31	H	Toxicomanie	11	2N	N			6	0	Répondeur à court terme Perdu de vue

Le sexe-ratio est de 3 hommes pour 2 femmes.

La moyenne d'âge est de 42,6 ans avec des extrêmes allant de 31 à 64 ans.

Le mode de transmission est dans 40 % des cas un mode transfusionnel, dans 40 % des cas une toxicomanie intra-veineuse, et dans 20 % des cas une hémodialyse.

L'ancienneté du contagage est en moyenne de 9,4 années.

La moyenne des taux d'ALAT avant traitement était de 3,5 fois la normale et tous nos patients ont normalisé leur transaminasémie dès le troisième mois de traitement.

Aucun sujet n'était porteur d'une cirrhose.

Le seul patient ayant bénéficié d'une recherche de l'ARN viral par PCR a vu celle-ci se négativer à la fin du traitement ; la réponse virologique semble donc, dans ce cas, corrélée à la réponse biochimique.

Au total, il semblerait que la normalisation des ALAT au 3ème mois de traitement, la négativation de la PCR à l'issue de celui-ci, et l'absence de cirrhose soient des facteurs de bonne réponse à l'interféron.

b) Caractéristiques des patients non-répondeurs

Elles sont résumées dans les Tableaux V-2a et V-2b.

Caractéristiques des Patients Non Répondeurs (Tableau V-2a)

Age	Sexe	Mode de Contamination	Ancienneté du Contage (années)	Génotype	ALAT		PCR		Virémie avant Traitement	Scores de Knodell Métavir	Cirrhose	Evolution Suivi
					M ₀	M ₃	M ₀	M ₆				
1	F	Transfusion	3		1,5N	2,5N					0	A 3 ans PCR (+)
2	H	Inconnu			3N	N	(+)	(-)		9	0	A 1 an PCR (+) A 3 ans hépatocarcinôme
3	H	Transfusion	11	1b	2,5N	3N				4	0	A 4 ans PCR (+) Knodell à 14
4	F	Inconnu			8N	6N					(+)	Perdue de vue
5	F	Transfusion	12		3,5N	2,5N				13	0	A 2 ans PCR (+)
6	F	Inconnu			1,5N	2,5N		(-)			0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé
7	F	Inconnu			9N	8N					0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé
8	F	Transfusion	1		6N	3N				8	0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé
9	H	Transfusion	24		2,5N	1,1N	(-)				0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé
10	F	Toxicomanie	11		2N	2N					(+)	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé

Caractéristiques des Patients Non Répondeurs (Tableau V-2b)

	Age	Sexe	Mode de Contamination	Ancienneté du Contage (années)	Génotype	ALAT		PCR		Virémie avant Traitement	Scores de Knodell Métavir	Cirrhose	Evolution Suivi
						M ₀	M ₃	M ₀	M ₆				
11	57	F	Inconnu			5,5N	6N					0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé
12	33	H	Transfusion	31		3N	3N	(+)	(+)			0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé
13	55	H	Transfusion	12		4N	3N	(+)	(+)		7	0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé
14	62	H	Inconnu		1b	1,5N	2,5N	(+)	(+)	2 millions copies / ml	6 / A ₁ F ₂	0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé Hépatocarcinôme
15	40	H	Toxicomanie	15	1b	2N	3N	(+)	(+)	1 260 000 copies / ml	10 / A ₂ F ₃	0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé
16	41	H	Inconnu			1,5N	1,1N	(+)	(+)		11	0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé
17	37	F	Toxicomanie	8		8N	N					0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé
18	65	F	Inconnu			1,1N	1,5N				11	0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé
19	44	H	Transfusion	9		1,5N	1,5N				11	0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé
20	58	F	Inconnu			2,5N	7N	(+)	(-)		10	0	Arrêt en cours de trait. Persistance cytolysé

Le sexe-ratio est de 9 hommes pour 11 femmes.

La moyenne d'âge est de 50,1 ans avec des extrêmes allant de 24 à 67 ans.

Le mode de contamination est dans 40 % des cas une transfusion sanguine, dans 15 % des cas une toxicomanie intra-veineuse ; dans 45 % des cas il reste inconnu.

Dans les cas où le mode de transmission est connu, le diagnostic de la maladie se fait en moyenne 12,5 années après le contagement.

La médiane des ALAT avant l'inclusion est de 3,5 fois la normale. Parmi nos 20 patients non-répondeurs, un seul a normalisé ses transaminases au 3ème mois de traitement ; 9 soit 45 % ont vu leur cytolyse se majorer malgré la thérapeutique.

Le taux moyen des scores de Knodell au moment de l'inclusion est de 9.

2 de nos malades, soit 10 % des cas, étaient porteurs d'une cirrhose.

2 patients ont développé à l'issue de plusieurs années de surveillance un hépatocarcinome pour lequel une hépatectomie partielle a été réalisée. L'un d'entre eux possédait un génotype viral 1b.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une recherche de l'ARN viral par PCR avant l'instauration du traitement et à la fin de celui-ci, 40 % ont vu leur PCR se négativer au 6ème mois et 60 % l'ont vu demeurer positive. Au sein de cette catégorie de malades, 2 avaient une charge virémique très élevée au moment de l'inclusion (2 millions copies / ml. pour l'un, 1 260 000 copies / ml. pour l'autre.)

La réalisation d'un génotypage chez 3 de nos patients a montré qu'il s'agissait dans les 3 cas du génotype 1b.

Au total, il semblerait que l'existence d'un génotype 1b, la persistance d'une PCR positive à l'issue du traitement, la constatation d'une charge virémique élevée avant traitement, et une absence de normalisation des ALAT au 3ème mois de thérapeutique, soient des facteurs de mauvaise réponse à l'interféron.

c) Caractéristiques des patients rechuteurs

Elles sont résumées dans les Tableaux V-3a et V-3b.

Caractéristiques des Patients Rechuteurs (Tableau V-3a)

	Age	Sexe	Mode de Contamination	Ancienneté du Contage (années)	Génotype	ALAT		PCR		Score de Knodell	Cirrhose	Evolution Suivi
						M ₀	M ₃	M ₀	M ₆			
1	63	F	Inconnu			2N	2N				0	A 3 ans = PCR (+)
2	34	H	Transfusion	10		8N	N	(+)				A 2 ans = réascension des ALAT malgré PCR (-)
3	18	F	Inconnu			4N	N				0	
4	66	F	Inconnu			2N	N				0	A 6 mois = PCR (+) Knodell = 7
5	28	F	Transfusion	13		1,5N	N	(+)			0	A 2 ans = PCR (+) Knodell = 6 Métavir = A ₁ F ₂
6	40	F	Transfusion	8		1,5N	N	(+)		6		A 1 an = PCR (+)
7	40	H	Transfusion	12		6N	3N				(+)	A 1 an = PCR (+)
8	40	H	Inconnu		1b	2,5N	1,5N				0	Retraitement-Non Répondeur PCR (+)
9	36	H	Toxicomanie	14		2N	1,5N	(+)			0	Retraitement-Non Répondeur PCR (+)
10	61	F	Inconnu			2N	N				0	Retraitement-Non Répondeur PCR (+)
11	60	H	Transfusion	9		5N	2N				0	Retraitement-Non Répondeur PCR (+)

Caractéristiques des Patients Rechuteurs (Tableau V-3b)

Age	Sexe	Mode de Contamination	Ancienneté du Contage (années)	Génotype	ALAT		PCR		Score de Knodell	Cirrhose	Evolution Suivi
					M ₀	M ₃	M ₀	M ₆			
12	H	Inconnu			2,5N	1,5N		(+)			Retraitement-Non Répondeur PCR (+)
13	F	Chirurgie			4N	1,5N				0	Retraitement-Non Répondeur
14	F	Toxicomanie Sujets contacts	15	4a	1,5N	N	(+)	(+)	6	0	Retraitement - Répondeur
15	F	Inconnu			1,5N	N		(-)	9	(+)	Retraitement - Répondeur PCR (-)
16	H	Toxicomanie	7	3a	3N	1,5N		(+)		0	Retraitement - Répondeur PCR (-)
17	F	Inconnu			3N	N				0	Retraitement - Répondeur
18	H	Chirurgie			2,5N	1,5N				0	Retraitement-Non Répondeur
19	H	Inconnu			1,5N	N		(-)		0	Retraitement-Répondeur prolongé-PCR (-) à 1 an et demi
20	H	Transfusion	2		1,5N	N			6	0	Retraitement Nouvelle Rechute
21	F	Transmission Nosocomiale	6	3	7N	2N			10	0	Retraitement Nouvelle Rechute 3 ^{ème} traitement en cours
22	H	Inconnu			2N	N			10	0	Retraitement par AUDC Hépatocarcinome à 2 ans

Le sexe-ratio est de 11 hommes pour 11 femmes.

La moyenne d'âge est de 45,8 ans avec des extrêmes allant de 18 à 68 ans.

Le mode de contamination est dans 27,2 % des cas une transfusion sanguine, dans 13,7 % des cas une toxicomanie intra-veineuse, dans 9 % des cas une transmission à l'occasion d'un geste chirurgical, dans 4,5 % des cas une transmission nosocomiale, et dans 45,9 % des cas le mode de contamination est resté inconnu.

Dans les cas où celui-ci a été retrouvé, l'ancienneté du contagage a été estimée à 9,6 années en moyenne.

La moyenne des ALAT au moment de l'inclusion est de 3 fois la normale. 10 patients soit 45,9 % ont normalisé leurs transaminases au 3ème mois de traitement, ce qui n'a pas empêché la survenue d'une rechute.

Les patients ayant bénéficié d'une recherche de l'ARN viral par PCR ont vu celle-ci se maintenir positive à la fin du traitement dans 70 % des cas.

Parmi nos 21 malades rechuteurs, 2 étaient atteints d'une cirrhose, et l'un a malheureusement développé un hépatocarcinome après 2 années de surveillance.

3. Traitement par interféron à la dose de 3 MU x 3 semaine pendant 12 mois

16 patients ont suivis ce protocole thérapeutique :

-7 soit 43,7 % sont des répondeurs, dont 3 soit 19 %, des répondeurs prolongés.

-7 soit 43,7 % sont considérés comme rechuteurs.

-2 soit 12,5 % sont non-répondeurs.

Leurs caractéristiques sont résumées dans les Tableaux V-4a et V-4b.

Caractéristiques des Patients Traités pendant 12 mois (Tableau V-4a)

Age	Sexe	Mode de Contamination	Ancienneté du Contage (années)	Génotype	ALAT		PCR		Virémie avant Traitement	Scores de Knodell MétaVir	Cirrhose	Evolution Suivi
					M ₀	M ₃	M ₀	M ₆ M ₁₂				
1	F	Transfusion	11	1a	1,5N	N	(+)	(-)	75 000 copies / ml		0	Réponse prolongée
2	F	Transfusion	33		3N	N	(+)	(-)		8	0	Réponse prolongée
3	F	Toxicomanie	3		1,5N	N	(+)	(-)		8	0	Réponse prolongée
4	F	Toxicomanie	14	1b	1,5N	N	(+)	(+)		8	0	Réponse court terme
5	F	Toxicomanie	6		3N	N	(+)	(-)		8	0	Réponse court terme
6	F	Transfusion	17	1a	1,5N	3N	(+)		46 000 copies/ml (-) à M ₁₂	11 A ₂ -F ₂ -F ₃	0	Réponse court terme
7	F	Chirurgie		1b	3N	N	(+)			13 A ₂ -F ₃	0	Réponse court terme
8	F	Transfusion	12		3N	1,5N					(+)	Rechuteur non répondeur du traitement
9	F	Transfusion	29		4N	1,5N					0	Rechuteur non répondeur du traitement
10	H	Inconnu			1,5N	N	(+)			7	0	Rechuteur

Caractéristiques des Patients Traités pendant 12 mois (Tableau V-4b)

	Age	Sexe	Mode de Contamination	Ancienneté du Contage (années)	Génotype	ALAT		PCR			Virémie avant Traitement	Scores de Knodell Métavir	Cirrhose	Evolution Suivi
						M ₀	M ₃	M ₀	M ₆	M ₁₂				
11	45	H	Inconnu		1a	1,5N	N	(+)	(+)	(+)	324 000 copies / ml (-) à M ₁₂	0	Rechuteur	
12	51	F	Inconnu			1,5N	N	(+)	(+)	(+)		0	Rechuteur	
13	33	F	Toxicomanie			1,5N	N	(+)	(-)	(-)		0	Rechuteur (PCR+)	
14	30	F	Toxicomanie		3a	2N	N	(+)	(-)			8 / A ₁ F ₂	0	Rechuteur (PCR+)
15	44	H	Inconnu			1,5N	N	(+)		(+)		8 / A ₂ F ₃	0	Non Répondeur
16	37	H	Hémophilie			1,5N	2N			(+)				Non Répondeur

a)Caractéristiques des patients répondeurs

Le sexe-ratio est de 7 femmes pour aucun homme.

La moyenne d'âge est de 45,8 ans avec des extrêmes allant de 32 à 5 ans.

Le mode de transmission est dans 43 % des cas une transfusion sanguine, dans 43 % des cas une toxicomanie intra-veineuse, dans 14 % des cas une transmission à l'occasion d'un geste chirurgical.

La moyenne de l'ancienneté du contagage est de 14 années.

La moyenne des ALAT au moment de l'inclusion est de 2,2 fois la normale..

Sur nos 7 patients, 6 soit 85,7 % ont normalisé leurs transaminases au 3ème mois de traitement.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une recherche de l'ARN viral par PCR avant et pendant le traitement, 100 % ont négativé leur PCR au 6ème mois de traitement.

Par ailleurs, chez 2 de nos malades une quantification de la virémie avant traitement a été réalisée ; elle s'est avérée basse dans les deux cas (75000 copies /ml pour l'un, et 46000 copies / ml pour l'autre) et pour l'un d'entre eux elle est devenue indétectable à l'issue des 12 mois de traitement.

La moyenne des scores de Knodell est de 8,3.

Tous les patients étaient indemnes de cirrhose.

Les 4 sujets pour lesquels un génotypage a été effectué ont montré les résultats suivants : 2 ont le génotype 1a, et 2 le génotype 1b.

Au total, une durée de traitement supérieure semblerait apporter de meilleurs taux de réponse. Par ailleurs, les patients répondeurs à un traite-

ment de 12 mois sembleraient être plutôt des femmes, indemnes de cirrhose, dont la PCR se négative dès le sixième mois de traitement et dont la charge virémique est faible.

b)Caractéristiques des patients non-répondeurs

Seuls 2 patients ont accusé une résistance à l'interféron selon ce protocole.

Dans les 2 cas il s'agit d'hommes, dont la moyenne d'âge se situe à 40,5 ans. La moyenne des ALAT avant traitement est de 1,5 fois la normale. On peut noter qu'ils avaient une PCR positive à l'issue du traitement.

c)Caractéristiques des patients rechuteurs

Le sexe-ratio est de 2 hommes pour 5 femmes.

La moyenne d'âge est de 41,5 ans avec des extrêmes allant de 30 à 51 ans.

Le mode de contamination est resté inconnu dans 42,8 % des cas, dans 28,5 % des cas il s'agissait d'une transfusion sanguine, et dans 28,5 % des cas d'une toxicomanie.

La moyenne des ALAT avant l'inclusion est de 2,2 fois la normale.

Chez 3 patients la virémie est restée positive en fin de traitement. Ceux pour lesquels elle s'est négativé l'ont vu se repositiver à plus ou moins long terme.

Un génotypage a été réalisé chez 2 malades : pour l'un il s'agissait du génotype 1a, pour l'autre du génotype 3a.

Parmi nos 7 rechuteurs, 1 seul était porteur d'une cirrhose et on peut noter que ce patient a montré une résistance au traitement malgré une deuxième cure d'interféron.

4. Traitement par interféron à la dose de 3 MU x 3 par semaine pendant 18 mois

2 de nos patients ont bénéficié de ce schéma thérapeutique.

Leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau V-5.

Caractéristiques des Patients Traités pendant 18 mois (Tableau V-5)

	Age	Sexe	Mode de Contamination	Ancienneté du Contage (années)	ALAT		PCR			Scores de Knodell Métavir	Cirrhose	Type de Réponse
					M ₀	M ₃	M ₀	M ₆	M ₁₂			
1	55	F	Transfusion	6	1,5N	N	(+)	(+)		8 / A ₂ F ₂	0	Répondeur à court terme
2	40	H	Transfusion	inconnu	1,5N	1,5N			(+)	6 / A ₁ F ₂	0	Répondeur à court terme

Le sexe-ratio est de un homme pour une femme.

La moyenne d'âge est de 51,5 ans avec des extrêmes allant de 40 à 55 ans.

Le mode de contamination est dans les 2 cas une transfusion sanguine.

La moyenne des ALAT au moment de l'inclusion est de 1,5 fois la normale. Un patient sur deux a normalisé ses transaminases dès le 3ème mois de traitement.

La moyenne des scores de Knodell est de 7.

Nos 2 malades étaient indemnes de cirrhose.

Au total, ce sont des répondeurs à court terme. Cependant nous ne pouvons conclure en terme de réponse prolongée car nous ne bénéficions pas d'un recul suffisant.

C.RESULTATS CONCERNANT LE RETRAITEMENT DES PATIENTS RECHUTEURS

16 patients ont bénéficié d'une deuxième cure d'interféron selon divers schémas thérapeutiques résumés dans le Tableau V-6.

Retraitement des sujets Rechuteurs (Tableau V-6)

Nombre de Patients	Protocole Thérapeutique 2 ^e cure	Type de Réponse au 2 ^e traitement	Suivi
8	3MU x 3/semaine-6 mois	Répondeur Prolongé = 1 (12,5%) Rechuteur = 4 (50%) Non Répond. = 3 (37,5%)	1 an 2-6-12 mois
4	3MU x 3/semaine-12 mois	Répondeur = 2 (50%) Non Répond. = 2 (50%)	
1	6MU x 3/semaine-6 mois	Répondeur	
1	6MU x 3 pdt 6 mois puis 3MU x 3 pdt 6 mois	Répondeur Prolongé	1 an PCR (-)
1	3MU x 3 pdt 6 mois puis 6MU x 3 pdt 6 mois	Résistant	1 mois
1	6MU x 3 pdt 6 mois puis 3MU x 3 pdt 6 mois associés à l' AUDC à partir du 4 ^e mois	Résistant	

On peut noter qu'une seconde cure d'interféron à la posologie de 3 MU x 3 par semaine pendant 6 mois permet d'obtenir 12,5 % de réponse prolongées mais n'empêche pas la survenue d'un nombre important de rechutes.

Un retraitement aux mêmes doses mais sur une durée de 12 mois entraîne 50 % de réponses à court terme mais nous ne disposons pas d'un suivi plus long pour conclure en terme de réponse prolongée.

Un protocole à doses majorées (6 MU x3 par semaine) pendant 6 mois a permis d'obtenir une réponse à court terme sans que nous puissions aller plus loin dans nos conclusions.

Un schéma thérapeutique de 12 mois à la posologie de 6 MU 3 fois par semaine pendant 6 mois suivie de 3 MU 3 fois par semaine pendant 6 mois a permis d'obtenir une réponse prolongée (PCR négative après un suivi de 1 an) chez un patient porteur du génotype viral 3a.

Les autres types de retraitement n'ont pas apporté de bénéfice quant au pourcentage de réponses.

D. ANALYSE STATISTIQUE

Elle a été réalisée avec l'aide du Docteur BOUTROS-TONI de la Faculté de Médecine de Limoges, selon un test de Chi². Du fait de l'effectif très restreint de notre population de malades, elle a été rendue très difficile et nos résultats sont malheureusement peu interprétables. Ils se résument dans les Tableaux V-7 à V-11.

**Etude des Patients Naïfs
Réponses au traitement en
fonction de sa durée**

Tableau V-7

Durée Réponses	(+)	(-)
6 mois	27	21
> 6 mois	7	11

(N = 66)

**Etude des rechutes en fonction de la durée de la
première cure d'interféron**

Tableau V-8

Durée Rechutes	(+)	(-)
6 mois	22	21
> 6 mois	7	11

(N = 61) sont exclus les Patients perdus de vue

**Etude du taux de réponses au traitement
en fonction du sexe des Patients Naïfs**

Tableau V-9

Sexe	Réponses	
	(+)	(-)
Homme	16	12
Femme	27	11

(N = 66)

**Etude du taux de réponses en fonction du mode
de contamination chez des Patients Naïfs**

Tableau V-10 (seuls les modes transfusionnels et par toxicomanie ont été comparés)

Mode	Réponses	
	(+)	(-)
Transfusion	15	9
Toxicomanie	10	3

(N = 37)

**Etude du taux de réponses des Patients Naïfs
en fonction de l'existence ou non d'une cirrhose**

Tableau V-11

Cirrhose	Réponses	
	(+)	(-)
Cirrhose	3	3
Absence de Cirrhose	40	20

(N = 66)

Au travers de cette analyse il ressort que :

-En terme de réponse au traitement par l'interféron dans le cadre d'une hépatite chronique C chez des patients naïfs, il n'y a pas de différence significative entre un traitement d'une durée de 6 mois et un traitement d'une durée supérieure (12 et 18 mois). Il est à noter que les patients perdus de vue n'ont pu être inclus dans notre analyse et qu'un effectif trop restreint de malades a bénéficié d'un suivi à long terme pour pouvoir conclure de façon formelle en terme de réponse prolongée.

-En ce qui concerne le taux de rechutes après un premier traitement par interféron, il n'y a pas de différence significative entre le nombre de rechutes après une cure de 6 mois et le nombre de rechutes après un traitement d'une durée de 12 ou 18 mois.

-Le sexe des patients traités ne semble pas influencer la réponse au traitement puisqu'on ne note pas de différence significative entre hommes et femmes quant à la survenue ou au contraire à l'absence de réponse à l'interféron.

-Le mode de contamination ne semble pas intervenir, non plus, car on ne note aucune différence significative entre des sujets transfusés et des sujets toxicomanes quant à la réponse ou à la non-réponse au traitement.

-Enfin, dans notre étude, l'existence d'une cirrhose ne semble pas avoir d'influence sur la réponse à l'interféron (différence non significative).

VI.EFFETS SECONDAIRES LIES A L'INTERFERON

Parmi nos 80 patients traités, 73,7 % ont présenté des effets secondaires.

-17,5 % ont dû interrompre définitivement leur traitement.

-22,7 % ont dû, soit adapter la posologie, soit arrêter de façon transitoire le traitement.

Par ordre de fréquence on note :

-Une leuco-neutropénie et/ou une thrombopénie dans 50 % des cas.

-Un syndrome grippal et une altération de l'état général dans 27,4 % des cas.

-Un syndrome anxio-dépressif et une augmentation isolée de la TSH dans 6,2 % des cas.

-Des troubles digestifs à type de nausées, douleurs abdominales, ballonnements intestinaux dans 6,2 % des cas.

-Des arthralgies, des céphalées, des troubles du sommeil, une nervosité, une chute des cheveux, une sécheresse cutanéomuqueuse, une thyroïdite auto-immune, dans 3,7 % des cas.

-Une anémie, une aphtose, des mycoses cutanéomuqueuses, une allergie, l'apparition d'auto-anticorps (anti-thyropéroxydase, facteur anti-nucléaires) dans 2,5 % des cas.

-Des acouphènes, des paresthésies faciales, des douleurs angineuses, une hypotension artérielle, une conjonctivite hémorragique, une diminution isolée de la TSH dans 1,2 % des cas.

Parmi les effets secondaires responsables d'une interruption définitive du traitement on recense :

-8 cas de leuco-neutropénie et/ou thrombopénie sévères.

-2 réactions allergiques locales et/ou générales.

-1 thyroïdite auto-immune.

-1 syndrome dépressif majeur.

-1 altération majeure de l'état général.

-1 cas de douleur angineuse.

Parmi les effets secondaires responsables d'une réduction de posologie ou d'un arrêt transitoire du traitement on note :

-15 cas de leuco-neutropénie et/ou thrombopénie.

-1 allergie.

-1 altération de l'état général.

-1 aphtose épiglottique.

CHAPITRE IV
REVUE DE LA LITTERATURE

I. INTRODUCTION

C'est en 1986 que Hoofnagle et al. ont suggéré pour la première fois que l'interféron pouvait avoir une efficacité dans le traitement de l'hépatite chronique non-A non-B.(57)

Depuis 1989, date de la découverte du VHC (124), de nombreuses études contrôlées ont permis de confirmer l'efficacité de l'interféron dans le cadre de l'hépatite chronique C en terme d'amélioration biochimique, virologique et histologique.

Une meilleure compréhension des mécanismes d'action de l'interféron et la mise en évidence de facteurs prédictifs de réponse, ont permis de mieux définir le schéma thérapeutique quant aux posologies et aux durées de traitement.

Nous tenterons d'analyser les principales études menées depuis 1989 en prenant comme critères de réponse au traitement chaque fois que cela sera possible :

- La normalisation des alanine-amino-transférases à la fin du traitement et après l'arrêt de celui-ci.
- La négativation de la virémie reflétée par la PCR.
- L'amélioration histologique basée sur le score de Knodell (64) ou, plus récemment, sur le score de Métavir. (50)

Parallèlement, nous essaierons de définir les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Au sein de ces différentes études, nous distinguerons les sujets n'ayant jamais été traités, dits « naïfs », les malades non répondeurs à une première cure d'interféron, ainsi que les rechuteurs, les échappeurs et les patients ayant bénéficié de l'association thérapeutique ribavirine-interféron

II. TRAITEMENT DES PATIENTS NAÏFS PAR INTERFÉRON

A. REPONSE BIOCHIMIQUE

Pour juger de l'efficacité de l'IFN dans le traitement de l'hépatite chronique C, c'est la normalisation des alanine-amino-transférases (ALAT) sériques en fin de traitement (réponse à court terme) et après l'arrêt de celui-ci (réponse prolongée) qui est le critère de réponse utilisé dans la majorité des études. Nous ne prendrons pas en compte les réponses partielles.

Nous avons recueilli les données de 18 études de la littérature, de 1989 à 1996 : 8 études contrôlées ayant comparé l'IFN à un placebo ou à l'absence de traitement (21, 33, 37, 61, 77, 83, 101, 109), et 10 études contrôlées ayant comparé différents schémas thérapeutiques (16-17, 25, 30, 60, 63, 69, 79-80, 96)

Elles sont résumées dans les tableaux II-1 et II-2.

**Etudes randomisées contrôlées IFN Versus / Placébo
ou absence de traitement (tableau II-1)**

Tableau II-1

Auteur Année	Nombre de patients	Type d'Interféron	Suivi Post - trait.	Posologie	Réponses Fin trait.	Réponses Prolongées	Particularités
Davis 1989 (3)	166	$\alpha 2b$	2 - 46 sem.	3MUx3/6mois 1MUx3 /6mois Pas de traitement.	38% 16% 4%	10% 10%	½ cirrhoses
Dibisceglie 1989 (2)	41	$\alpha 2b$	6 - 12 mois	2MUx3/6 mois Placebo/6 mois	33% 4%	10%	
Schvarcz 1991 (7)	33	$\alpha 2b$	6 mois	3MUx3/9 mois Pas de traitement	52% 0%	19%	
Marcellin 1991 (14)	60	$\alpha 2b$	6 mois	3MUx3/6mois 1MUx3/6 mois Pas de traitement	39% 45% 0%	25% 22%	
Causse 1991 (1)	90	$\alpha 2b$	6 mois	3MUx3/6 mois 1MUx3/6 mois Placébo/6 mois	43% 20% 7%	13% 3% 3%	½ cirrhoses
Kagawa 1993 (12)	36	Lymphoblastoïde		6MU/sem./6mois Pas de traitement.	50% 11%	11%	
Mazella 1994 (13)	60	Lymphoblastoïde	16 mois	3MUx3/1an Pas de traitement	55% 0%	37%	
Reichen 1996 (20)	95	$\alpha 2b$	12 mois	3MUx3/1an 5MUx3 adapt/1an Pas de traitement	32% 44% 7%	16% 18% 3%	

Etudes randomisées contrôlées comparant différentes posologies d'Interféron (tableau II-2)

Auteur Année	Nombre de Patients	Type IFN	Suivi post - trait.	Posologie	Réponses		Particularités
					Fin trait.	Prolongés	
Jouet 1994 (60)	108	$\alpha 2b$	6 mois	3MU×3 6 mois 3-2-1MU×3 , 1an	40% 45%	13% 29%	
Kasahara 1991 (63)	93	$\alpha \eta$	2 ans	5MU×3 1 an 5MU×3 6 mois	59% 60%	50% 32%	Pas de cirrhose
Marcellin 1995 (80)	75	$\alpha 2b$	6 mois	3-10MU×3 6 mois 3MU×3 6 mois	51% 48%	20% 16%	
Chemello 1995 (25)	174	$\alpha 2a$	12 mois	6MU×3 1 an 3MU×3 1 an 6MU×3 6 mois	76% 65% 74%	49% 31% 28%	Sujets jeunes
Lin 1995 (69)	230	$\alpha 2b$	6 mois	3MU×3 6 mois 5MU×3 6 mois 3MU×3 2 ans	61% 54% 55%	20% 17% 32%	Cirrhoses Jeunes
Poynard 1995 (96)	329	$\alpha 2b$	2 ans	3MU×3 18 mois 3MU×3 6mois puis 1MU×3 12 mois 3MU×3 6mois	45% 27% 30%	22% 10% 8%	
Craxi 1996 (30)	116	αn	12 mois	5MU-3MU×3 6 mois 5MU-3MU×3 12 mois	45% 50%	18% 18%	
Budillon 1994 (16)	120	$\alpha 2a$	18 mois	6MU×3 / 3MU×3 9 mois 6MU×3 / 1,5MU×3 9mois	78% 60%	48% 35%	
Caporaso 1993 (17)	81	$\alpha 2a$	12 mois	3MU×3 12 mois 6MU×3 12 mois	50% 64%	28% 40%	Cirrhoses
Marcellin 1996 (79)	440	λ	12 mois	3MU×3 1 an 5MU×3 1 an 3MU×3 6 mois 5MU×3 6 mois	40% 50%	52% 62% 20% 28%	

1. Patients non traités ou ayant reçu un placebo

Parmi eux, le taux de réponse en terme de normalisation des ALAT varie de 0 % pour les études de Marcellin (77), Mazella (83), et Schvarcz (109), à 11 % pour l'essai de Kagawa. (61)

Les études utilisant les IFN α et lymphoblastoïde indiquent globalement une efficacité par rapport à l'abstention thérapeutique.(21, 33, 37, 61, 77, 83, 101)

Dans les premiers essais contrôlés, la durée de traitement est de 6 mois (21, 33, 37, 61, 77) et les doses de 1,2 ou 3 millions d'unités 3 fois par semaine.(21, 33, 37, 77)

A la posologie standard de 3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 6 mois, les taux de réponse à court et à long terme varient respectivement de 38 % pour Davis (33) à 61 % pour Lin (69), et de 8 % pour Poynard (96) à 25 % pour Marcellin.(77)

2. Etude d'une modification de la posologie d'interféron

L'utilisation d'une posologie plus faible d'IFN, à 1 million d'unités 3 fois par semaine pendant 6 mois (21, 33, 77) permet d'obtenir des taux de réponses à court et à long terme allant respectivement de 16 % pour Davis (33) à 45 % pour Marcellin (77), et de 3 % pour Causse (21) à 22 % pour Marcellin.(77)

Ainsi, une posologie de 3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 6 mois augmente les chances de réponses à court terme par rapport à un protocole utilisant de moindres doses.

En revanche, dans 2 de nos études (21, 77), les taux de réponses prolongées ne diffèrent pas de façon significative, selon qu'il s'agit d'une posologie de 3 MU 3 fois par semaine ou d'une posologie de 1 MU 3 fois par semaine.

L'utilisation de posologies plus élevées a fait l'objet de plusieurs études, dont 5 ont retenu notre attention.

A la dose de 5 MU 3 fois par semaine pendant 6 mois (30, 63, 69, 79) ou de 6 MU 3 fois par semaine pendant 6 mois (25), les taux de réponses en fin de traitement et ceux de réponses prolongées varient respectivement de 45 % pour Craxi (30) à 74 % pour Chemello (25), et de 17 % pour Lin (69) à 32 % pour Kasahara.(63)

Les essais conduits par Lin (69) et Marcellin (80) ne montrent donc pas de bénéfice d'une posologie plus élevée par rapport à un traitement standard de 3 MU 3 fois par semaine.

Par ailleurs, chez des patients ne répondant pas après 2 mois de traitement à la dose de 3 MU 3 fois par semaine, l'augmentation de la posologie à 5 ou 10 MU ne semble pas efficace, selon les travaux menés par Marcellin.(80)

Par contre, une augmentation des doses d'IFN est responsable d'une majoration des effets secondaires, exposant au risque d'arrêt du traitement.(80)

D'autres schémas thérapeutiques ont été proposés :

-Schiffman montre qu'une diminution progressive des doses après un traitement de 6 mois réduit le taux de rechutes par rapport à son arrêt brutal.(117)

-Reichen indique que la diminution de la posologie d'IFN permettant d'obtenir la dose minimale efficace semble donner des résultats similaires à une posologie fixe.(101)

3. Etude d'une modification de la durée du traitement

Quatre essais ont été sélectionnés.

Poynard (96), Lin (69), et Jouet (60) ont traité leurs patients à raison de 3 MU 3 fois par semaine d'IFN et ont comparé des durées de traitement de 6 et 12 mois.

Il apparaît que la prolongation du traitement de 6 à 12 mois n'augmente pas de façon significative le taux de réponses à court terme (60, 69, 96) mais réduit le risque de rechute chez les sujets répondeurs puisque 60 % d'entre eux rechuteront après 6 mois de traitement, alors que 40 % rechuteront après 1 an de traitement.

En revanche, on constate dans ces 3 études qu'un protocole de 12 mois augmente les chances d'obtenir une réponse prolongée par rapport à un traitement de 6 mois, notamment chez des malades non cirrhotiques (60, 69, 96). Ces résultats sont confirmés par Marcellin dans son essai.(79)

Par ailleurs, pour être efficace, le traitement doit être poursuivi à la même posologie, du fait du risque d'échappement dans le cas contraire.(60)

Un protocole de 18 mois (96) ou de 24 mois (69) a permis d'obtenir des taux de réponses prolongées supérieurs à un traitement standard de 6 mois.

4. Etude d'une modification de la dose d'IFN et de la durée du traitement

Trois études ont évalué le bénéfice de l'association d'une dose élevée d'IFN et d'une durée de traitement prolongée. (25, 30 63)

Deux d'entre elles, menées par Kasahara (63) et Chemello (25) ont mis en évidence des taux élevés de réponses prolongées (50 % et 49 % respectivement) chez des patients ayant reçu pour l'un, 5 MU 3 fois par semaine pendant un an, et pour l'autre 6 MU 3 fois par semaine pendant 6 mois suivies de 3 MU 3 fois par semaine pendant 6 mois; par rapport à des sujets ayant été traités par 5 ou 6 MU 3 fois par semaine pendant 6 mois.(25, 63)

Ces résultats sont discordants de ceux recueillis par Craxi dans son étude (30). Mais il est à noter que les patients de Chemello sont plus jeunes (25) et que ceux de Kasahara sont indemnes de cirrhose (63). Par ailleurs, 90 % des sujets inclus dans l'essai de Craxi ont un génotype 1b.(30)

Les résultats de Craxi montrent une absence de différence significative en terme de réponse prolongée, entre des patients traités à la même posologie d'IFN, mais certains pendant 6 mois et d'autres pendant 12 mois.(30)

5. Conclusion

Il semble qu'un traitement de 3 MU d'interféron 3 fois par semaine pendant 12 mois diminue le risque de rechute chez les répondeurs et qu'il constitue actuellement le meilleur schéma thérapeutique, dans la mesure où il est bien toléré.

Ces résultats ont été récemment confirmés par Hoofnagle (56) et par Poynard dans sa méta-analyse.(97)

B. REPONSE VIROLOGIQUE

Dans la majorité des études, la réponse virologique en terme de négativation de l'ARN du VHC détecté par PCR semble bien corrélée avec la réponse biochimique.(25, 30, 63, 69, 79-80, 96, 131)

- Chez les non-répondeurs, l'ARN viral est quasi-constamment présent en fin de traitement.(25, 30, 63, 69, 80, 131)

- Chez les répondeurs prolongés, la virémie reste négative après arrêt du traitement, dans 47 % des cas pour Kasahara (63) et dans 100 % des cas pour Lin et Craxi.(25, 30, 63, 69, 80, 131)

- Chez les rechuteurs, la virémie est négative en fin de traitement dans 8 % des cas pour Kasahara (63) et dans 75 % des cas pour Marcellin et Lin (69, 80) mais se repositivise après arrêt de celui-ci chez la quasi-totalité des patients.(25, 30, 63, 69, 80, 131)

C. REPONSE HISTOLOGIQUE

1. En fonction de la posologie d'interféron

- Les premières études contrôlées chez les patients traités montrent une amélioration significative de l'histologie en fin de traitement par rapport au groupe témoin non traité.(21, 33, 37, 77, 83)

- La diminution des lésions hépatiques est significative avec une posologie de 3 MU 3 fois par semaine pendant 6 mois (21, 33, 37, 77, 83) par contre on ne constate pas de bénéfice en terme de réponse histologique chez les patients traités à la dose de 1 MU 3 fois par semaine pendant 6 mois.(21, 37, 77)

- Une posologie plus élevée, de 5 MU 3 fois par semaine ou 6 MU 3 fois par semaine pendant 6 mois ne semble pas apporter de bénéfice quant à la réponse histologique.(25, 69)

- Un traitement plus long, pendant 12, 18 ou 24 mois, à la posologie de 3 MU 3 fois par semaine permet d'obtenir un taux significativement plus élevé d'amélioration histologique, par rapport à un protocole de 6 mois.(25, 69, 96)

- En revanche, une posologie élevée associée à une durée de traitement supérieure (5 MU 3 fois par semaine pendant 12 mois) est à même d'apporter une amélioration histologique significative par rapport à un traitement standard.(79)

2. En fonction de la réponse biochimique et virologique

- Lorsque la ponction-biopsie hépatique est réalisée en fin de traitement, on note, chez les répondeurs, une amélioration histologique significative (33, 77, 83, 96). Toutefois, chez les non-répondeurs, les résultats sont contradictoires : pour Davis et Poynard l'amélioration histologique est effective (33, 96) mais pour Mazella et Marcellin elle est absente.(77, 83)

- Lorsque la biopsie est effectuée à distance du traitement, elle révèle une réduction constante des lésions hépatiques chez les répondeurs prolongés (25, 30, 63), mais inconstante chez les rechuteurs (25, 63). Chez les patients résistants à l'interféron, l'amélioration histologique a été notée dans 0 à 10 % des cas.(25, 63)

- D'autre part, la réponse histologique semble être corrélée avec la réponse virologique. En effet, selon Chemello (25) on observe une amélioration des lésions hépatiques chez 81 % des répondeurs prolongés ayant une virémie négative, avec disparition des lésions dans 48 % des cas.

3. En fonction du type de lésions histologiques

Leur amélioration porte essentiellement sur l'inflammation portale, la nécrose focale, et l'inflammation lobulaire (21, 33, 37, 51, 63, 69, 77, 83, 96, 108, 127). Parfois on constate également une diminution significative de la fibrose hépatique.(63)

D. FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE A INTERFERON

Ils peuvent être liés à l'hôte et/ou au virus VHC.

1. Facteurs prédictifs de réponse avant l'instauration du traitement

- L'âge : un âge avancé semble être un facteur de mauvaise réponse au traitement.(21, 25, 55-56, 60, 63, 80, 106, 115)

- Le caractère ancien de la contamination et le mode de transmission, notamment transfusionnel, ont été incriminés comme facteurs prédictifs de mauvaise réponse à l'interféron.(55)

- L'activité gamma-glutamyl transférase (γ GT) : lorsqu'elle est basse, elle est un facteur de bonne réponse.(25, 60, 80, 83, 115)

- L'existence ou non d'une cirrhose : un sujet porteur d'une hépatite chronique C non parvenue au stade de cirrhose possède plus de chances de répondre au traitement.(21, 25, 56, 60-61, 63, 69, 106, 115)

- Le génotype du virus VHC : le génotype 1b est associé à une mauvaise réponse à l'interféron.(22, 25, 29, 55-56, 59-60, 63, 65, 80, 91, 96)

Selon Martinot (82), 5 % des malades infectés par le génotype 1 auront une réponse prolongée, contre 30 % chez des sujets porteurs du génotype 2 ou 3.

- Le sérotype 1, bien que ne permettant pas de différencier génotype 1a et 1b, pourrait également être associé à une mauvaise réponse au traitement.

- Le niveau de la virémie : un faible niveau est prédictif d'une bonne réponse au traitement.(29, 56, 66, 80, 119).

3 % des patients ayant une charge virale élevée auront une réponse prolongée, contre 12 % de ceux ayant une charge virale modérée et 45 % de ceux ayant une virémie faible.(82)

L'association d'un génotype 1 et d'un niveau de virémie élevé annule de façon quasi-certaine les chances de réponse au traitement.(82)

- Le nombre de quasi-espèces pourrait être associé à la réponse à l'interféron.(23)

- Le poids élevé peut diminuer les chances de réponse au traitement.

-Une ferritinémie et une concentration intra-hépatique en fer augmentées sont prédictives de mauvaise réponse.(6, 56, 59, 115)

-La présence d'Ig M anti-VHC est prédictive de résistance à l'interféron.(79)

2. Facteurs prédictifs de réponse pendant le traitement et à la fin de celui-ci

- La normalisation précoce des ALAT est un facteur prédictif de réponse à court terme.(30, 80, 82)

- La diminution, voire la disparition des anticorps anti-VHC sous interféron pourrait être un facteur de bonne réponse au traitement, mais les résultats sont contradictoires.

- La normalisation des marqueurs de fibrose sous traitement, tels le procollagène de type III et l'acide hyaluronique, serait prédictive de réponse prolongée.(51)

- L'apparition d'anticorps anti-interféron neutralisants pendant le traitement pourrait être associée à la réponse thérapeutique (84, 104) ou pas (30, 33, 49) selon les études.

- L'absence d'ARN viral dans le foie en fin de traitement est prédictive de réponse prolongée.(66)

La persistance d'ARN viral sérique est prédictive de rechute mais son absence n'est pas prédictive de réponse prolongée

III. RETRAITEMENT PAR INTERFÉRON DES PATIENTS NON-REPONDEURS, ECHAPPEURS, ET RECHUTEURS

A. INTRODUCTION

Nous prendrons en compte 6 études de la littérature afin d'analyser les résultats concernant le retraitement de sujets résistants (ou non-répondeurs), échappeurs, et rechuteurs.

Cinq d'entre elles sont résumés dans le tableau III-1

Retraitement des Patients Résistants, Rechuteurs et Échappeurs.

Comparaison de différents protocoles thérapeutiques

Tableau III-1

Auteur Année	Nombre de Patients	Type de patients	Schéma thérapeutique 1 ^{er} Traitement	Schéma thérapeutique 2 ^{ème} Traitement	Réponse Prolongée (%)
Cimino 1992 (28)	10	Résistants	IFN α =3MU \times 3/semaine pendant 4 mois puis 6MU \times 3/semaine pendant 2 mois	IFN Lymphoblastoïde = 6MU \times 3/sem. pendant 2 mois puis 3MU \times 3/sem.pdt 4 mois	50%
Weilland 1993 (129)	10	Rechuteurs	IFN α =3MU \times 3/semaine pendant 9 mois	IFN α =3MU \times 3/semaine pendant 6 mois	0%
Marcellin 1994 (78)	20	Résistants (dont 50% porteurs d'une cirrhose)	IFN α =3 à 5 MU \times 3/semaine pendant 4 à 6 mois	Même traitement	0%
	20	Rechuteurs	IFN α =3à5MU \times 3/semai ne pendant 4 à 6 mois	Même traitement	30%
Roffi 1995 (104)	12	Échappeurs	IFN α =3à5MU \times 3/semai ne pendant 4 à 8 mois	IFN Lymphoblastoïde = 3 à 6MU \times 3/semaine pendant 4 à 8 mois	58%
Bresci 1996 (13)	150	Résistants	IFN α =3MU \times 3/semaine pendant 6 mois	IFN α =3MU \times 3/sem. 6 mois IFN α =6MU \times 3/sem. 6 mois IFN λ =3MU \times 3/sem. 6 mois IFN η =3MU \times 3/sem. 6 mois	7%
				Pas de traitement	10%

B. RETRAITEMENT DES PATIENTS NON-REPONDEURS

Deux études, l'une contrôlée menée par Bresci en 1996 (13), l'autre non contrôlée conduite par Marcellin en 1994 (78), ont montré que le retraitement par interféron des patients ayant résisté à une première cure, entraîne une normalisation des ALAT pendant le traitement avec cependant

un échappement dès l'arrêt de celui-ci puisqu'aucune réponse prolongée n'a été constatée.

Selon Marcellin (78) une posologie plus élevée d'interféron (6 MU 3 fois par semaine) en deuxième cure ne semble pas modifier ce résultat. En revanche, Cimino (28) en 1992 montre que le retraitement des patients par un interféron différent de celui utilisé lors de la première cure, en l'occurrence l'interféron lymphoblastoïde, permet d'obtenir un taux de réponses prolongées de 50 %.

C. RETRAITEMENT DES SUJETS ECHAPPEURS

En 1995, une étude non contrôlée publiée par Roffi (104) indique qu'un retraitement par un interféron différent (lymphoblastoïde dans cet essai) chez des patients considérés comme échappeurs à une première cure, permet d'obtenir un taux de réponses prolongées de 58%.

D. RETRAITEMENT DES SUJETS RECHUTEURS

L'analyse de l'étude de Weiland montre que le retraitement des patients rechuteurs par une deuxième cure d'interféron permet une normalisation des ALAT pendant le traitement, mais ne permet pas d'obtenir de bénéfice en terme de réponse prolongée.(129)

De façon contradictoire, Marcellin rapporte, quant à lui, 30 % de réponses prolongées.(78)

Dans ces 2 études, on constate que la durée du retraitement est de 6 mois. Selon Payen, il semblerait qu'une durée de traitement supérieure améliore les chances d'obtenir une réponse prolongée.(92)

Par ailleurs, certains facteurs prédictifs de réponse prolongée ont été suggérés. Il s'agirait de:

- La faible activité histologique
- L'absence de cirrhose
- La négativation de l'ARN viral sérique à la fin du premier traitement.

E. CONCLUSION

- Le retraitement, par une seconde cure d'interféron, des patients ayant résisté à un premier essai thérapeutique, ne semble pas apporter de bénéfice en terme de réponse prolongée.

Il ne paraît donc pas justifié de proposer ce protocole dans ces cas-la.

- Le retraitement des sujets rechuteurs semble entraîner une réponse prolongée mais une posologie supérieure d'interféron et/ou une durée de traitement prolongée apparaissent nécessaires.

Il paraît donc licite de proposer à ce type de patients une seconde cure d'interféron, dans la mesure où la première a été bien tolérée, à des doses de 5 à 6 MU 3 fois par semaine pendant 12 mois.

IV. TRAITEMENT DE L'HÉPATITE CHRONIQUE C PAR L'ASSOCIATION RIBAVIRINE-INTERFERON

Cinq études seront ici prises en compte. Quatre d'entre elles sont résumées dans le tableau IV-1.

Association Interféron - Ribavirine

Comparaison de différents protocoles thérapeutiques

Tableau IV-1

Auteur Année	Nombre de Patients	Type de Patients	Protocole Thérapeutique	Suivi Post - trait.	Réponses Prolongées	Particularités
Chemello 1995 (2)	45	Naifs	Ribavirine=15 mg/kg/j, 6mois		0%	
			IFN α =3 MU x3/sem, 6 mois	1 an	13%	
			Riba+IFN α =15mg/kg/j+3MUx3/sem, 6 mois		47%	
Kakumu 1993 (3)	27	Naifs	Ribavirine=0,8 à 1g/j, 6 mois		0%	
			IFN β =3MUx3/sem., 6 mois	6 mois	22%	
			Riba+IFN β =0,8 à 1g/j + 3MUx3/sem.,6 mois		33%	
Brillanti 1995 (4)	14	Résistants	Ribavirine+IFN α =0,8g/j+3MUx3/sem., 6 mois		0%	
			IFN α =3MUx3/sem., 6 mois	6 mois	0%	Cirrhotiques
			Ribavirine+IFN α =0,8g/j + 3MUx3/sem.,6mois		87%	
Schvarcz 1995 (5)	10	Résistants	IFN α =3MUx3/j, 6 mois		6%	
			Ribavirine+IFN α =1à1,2g/j+3MUx3/sem,6mois		30%	
			Riba+IFN α =1à1,2g/j+3MUx3/sem., 6 mois	6 mois	100%	

La première, menée en 1991 par Reichard, incluait 10 patients porteurs d'une hépatite non-A non- B, traités par la ribavirine seule à la dose de 1 à 1,2 g/jour per os en 2 prises, pendant 3 mois. Tous ont présenté une diminution de leur transaminasémie au cours du traitement, mais tous ont vu leur taux d'ALAT réaugmenter dès l'arrêt du traitement.

Quant aux effets secondaires, ils sont restés modérés.(100)

Deux autres études contrôlées ont porté sur des patients naïfs traités par l'association interféron-ribavirine pendant 6 mois.

La première, conduite par Chemello en 1995, montre un bénéfice en terme de réponse prolongée par rapport à un traitement standard par interféron α à la dose de 3 MU 3 fois par semaine, et par rapport à un traitement par ribavirine seule à la posologie de 15mg/kg/jour.(26)

La seconde, menée par Kakumu en 1995, montre un bénéfice moindre de l'association des 2 molécules par rapport à un traitement par interféron β seul et par comparaison avec une monothérapie par ribavirine à la dose de 0,8 à 1g/jour.(62). Cependant cette étude porte sur un effectif plus faible.

Dans ces deux études on note que les patients traités par ribavirine seule présentent une normalisation des transaminases sans effet sur la virémie.

Enfin, 2 essais, l'un contrôlé mené par Brillanti en 1994 (15), l'autre non contrôlé conduit par Schvarcz en 1995 (110), indiquent un bénéfice de l'association ribavirine-interféron chez des patients rechuteurs.

En revanche les résultats sont discordants pour des sujets non-répondeurs à une première cure d'interféron.

Dans ces 4 études, la réponse prolongée est associée dans la majorité des cas à une virémie négative et les effets secondaires restent modérés.(15, 26, 62, 110)

Ces résultats semblent indiquer que la ribavirine pourrait potentialiser l'efficacité de l'interféron chez des patients naïfs ou rechuteurs après une première cure d'interféron.

DISCUSSION

Afin de comparer nos données et celles de la littérature de la façon la plus synthétique possible, nous prendrons en compte, dans un premier temps les résultats concernant les réponses biochimiques des patients naïfs et des sujets rechuteurs, puis dans un deuxième temps les réponses virologiques des différents types de malades et enfin les facteurs prédictifs de réponse au traitement et les effets secondaires imputables à l'interféron.

Concernant l'analyse de la réponse biochimique chez des patients naïfs :

-A de faibles posologies d'interféron (de l'ordre de 1 à 1,5 MU 3 fois par semaine) la revue de la littérature retrouve des taux de réponse prolongée variant de 22 % à 45 % selon les essais. Notre étude, qui ne fait mention que d'un seul cas, retrouve l'absence de réponse. Cette différence entre le nombre de patients recensés explique l'impossibilité d'interpréter ces résultats.

-Selon le schéma utilisant 3 MU d'interféron 3 fois par semaine pendant 6 mois, nous obtenons dans notre étude un taux de 10,6 % de réponses à court terme et un taux de 46,8 % de rechutes. Ces résultats sont loin de ceux de la littérature dans laquelle on note des taux de réponses à court terme allant de 30 % à 61 % selon les essais. Ces variations peuvent trouver leur explication dans l'hétérogénéité de la population traitée et dans le nombre de sujets perdus de vue. De ce fait nous ne pouvons apporter de conclusion en terme de réponse prolongée. Par ailleurs, on note que 3 de nos patients ayant bénéficié de ce schéma thérapeutique ont malgré tout développé un hépatocarcinome.

-A la posologie de 3 MU d'interféron 3 fois par semaine pendant 12 mois nous obtenons 43,7 % de réponses globales, 19 % de réponses prolongées et 43,7 % de rechutes. Nous semblons donc nous rapprocher des résultats de la littérature, puisque il a été établi qu'un traitement de 12 mois augmentait les chances d'obtenir des réponses prolongées par rapport à un traitement de 6 mois. En revanche, dans notre étude le nombre de rechutes n'est pas influencé par

l'augmentation de la durée de traitement, au contraire des données rapportées dans la littérature.

-Bien que portant sur un échantillon de population très mince, nous constatons qu'un traitement de 18 mois permet d'obtenir des réponses à court terme, ce que confirme l'analyse de la revue de la littérature.

Concernant l'analyse de la réponse biochimique après retraitement chez des patients rechuteurs, l'hétérogénéité des protocoles thérapeutiques et l'absence de recul quant au suivi de nos malades, ne nous permet pas de conclure de façon formelle. Cependant, il semblerait selon notre étude qu'une deuxième cure d'interféron pendant 12 mois chez des patients rechuteurs améliore les chances d'obtenir un taux satisfaisant de réponses à court terme ; et qu'une posologie majorée (6 MU 3 fois par semaine) puisse également apporter un bénéfice en terme de normalisation des transaminases sériques. Ainsi nous constatons une bonne concordance avec les données recueillies dans la littérature.

Pour ce qui est de l'analyse de la réponse virologique en terme de négativation de la virémie il semble que, chez nos sujets répondeurs, la réponse biochimique soit bien corrélée avec la réponse virologique, dans la mesure où une recherche de l'ARN viral a été effectuée avant traitement et à la fin de celui-ci.

Chez nos patients non-répondeurs, la virémie est restée le plus souvent positive malgré le traitement ; et chez nos sujets rechuteurs on a pu constater une négativation de la PCR à l'issue du traitement, mais également sa repositivation à plus ou moins longue échéance.

Ces résultats concernent un petit nombre de patients du fait du caractère relativement récent des techniques de recherche de l'ARN viral par méthode PCR. En effet, seuls 31 de nos patients ont bénéficié de cette technique avant l'inclusion dans le protocole thérapeutique. Ce test de dépistage a également été

appliqué à 16 autres malades, mais seulement en cours de traitement, et /ou à la fin de celui-ci.

Cependant, nos résultats quant à la corrélation entre la réponse biochimique et la réponse virologique semblent concorder avec ceux exposés dans l'analyse de la littérature.

Concernant la détermination des facteurs prédictifs de réponse à l'interféron : nous obtenons des résultats discordants de ceux recueillis dans la littérature quant à l'influence de certains facteurs sur la qualité de la réponse au traitement. En particulier, le mode de transmission transfusionnel et l'existence d'une cirrhose apparaissent dans la littérature comme des facteurs de mauvaise réponse à l'interféron alors que l'analyse de notre étude personnelle ne fait mention d'aucune différence significative.

En revanche, et bien qu'aucune analyse statistique n'ait pu être réalisée sur ces paramètres, il apparaît, au vu des résultats constatés au sein de notre étude, que le génotype 1b, l'absence de normalisation des ALAT au 3ème mois de traitement, la persistance d'une virémie à la fin du traitement et la constatation d'une charge virémique élevée avant traitement soient des facteurs de mauvaise réponse à l'interféron. Ces données sont largement reprises et confirmées par plusieurs auteurs de la littérature.

Quant aux effets secondaires imputables au traitement par interféron, ils sont superposables à ceux recueillis dans la littérature et sont dominés par l'existence d'un syndrome pseudo-grippal et de troubles hématologiques à type de leuco-neutropénie et/ou de thrombopénie, le plus souvent réversibles après une réduction de posologie ou un arrêt transitoire du traitement.

Au total, le traitement de référence des patients naïfs porteurs d'une hépatite chronique C repose, dans la mesure où il est bien toléré, sur l'administration d'interféron alpha 2 à raison de 3 injections sous-cutanées par semaine pendant une durée de 12 mois.

Le retraitement des patients rechuteurs par une deuxième cure d'interféron est encore mal défini, mais les auteurs se dirigent vers un protocole thérapeutique associant une posologie supérieure d'interféron (6 MU 3 fois par semaine) et une durée prolongée de traitement (12 mois).

Ces résultats ont pu être optimisés grâce à une meilleure compréhension des mécanismes d'action de l'interféron et grâce à une meilleure connaissance des facteurs pronostiques propres à chaque patient.

CONCLUSION

L'hépatite C, maladie de transmission essentiellement parentérale, constitue un véritable problème de santé publique du fait de son importante fréquence (on estime actuellement le nombre de porteurs du virus C entre 500 000 et 600 000 en France) et de l'enjeu financier lié aux coûts des traitements.

C'est grâce à l'élimination des donneurs de sang porteurs d'anticorps anti-VHC ou d'un taux anormal d'alanine-amino-transférases à partir de 1990, que le risque transfusionnel a considérablement diminué.

Le risque majeur de la maladie étant son passage à la chronicité dans 70 à 80 % des cas et son potentiel évolutif vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, les efforts des médecins convergent actuellement vers la recherche d'un traitement efficace, bien toléré, qui serait peu contraignant et d'un coût raisonnable.

Bien que peu analysable d'un point de vue statistique, notre étude personnelle, portant sur 80 cas, a permis de constater que le meilleur schéma thérapeutique de l'hépatite chronique C, concernant des patients naïfs, était l'interféron alpha à raison de 3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 12 mois. Les résultats obtenus récemment par différents auteurs selon ce même protocole, restent cependant peu satisfaisants : on obtient en effet seulement 20 à 25 % de réponses prolongées parmi lesquels la moitié rechutera à plus ou moins long terme.

Quant au retraitement des sujets rechuteurs, différents types de traitement sont encore à l'étude.

C'est pourquoi, les chercheurs s'accordent à poursuivre leurs investigations afin, d'une part d'optimiser de nouveaux schémas thérapeutiques utilisant l'interféron seul ou en association avec de nouvelles molécules, telles

que la ribavirine qui mérite quelques espoirs quant à son rôle dans le traitement de l'hépatite chronique C et dans la prévention de la récurrence virale chez le transplanté hépatique ; et d'autre part de définir les facteurs pronostiques susceptibles d'influencer la réponse au traitement.

Par ailleurs il semble que le traitement précoce des hépatites C aiguës diminue le risque de passage à la chronicité, et que l'interféron puisse prévenir l'apparition de complications telles que le carcinome et améliorer la survie chez des patients parvenus au stade de cirrhose.

L'épidémie que représente actuellement l'hépatite C en France nécessite la collaboration entre les médecins généralistes, les médecins spécialistes, les chercheurs, les biologistes et les pouvoirs publics afin de mettre en oeuvre au plus vite les mesures utiles et efficaces pour la prévention et la prise en charge des patients atteints d'hépatite C.

Mais dans notre société, il ne faut pas considérer que l'hépatite virale C ne concerne que des sujets à risque, tels que les toxicomanes par voie intra-veineuse, mais bien une population générale. La recherche de tous les antécédents personnels et familiaux des patients doit être une préoccupation pour tous les médecins généralistes qui sont les premiers acteurs de l'éducation sanitaire, et doit conduire au dépistage de la maladie.

En l'absence de vaccination, la prévention repose sur les mesures générales de protection contre le contact avec du sang contaminé par le virus C et concerne particulièrement le personnel de santé et les toxicomanes.

BIBLIOGRAPHIE

1. **ABERGEL A., BORTUZZO T., MARTIN P., AUBLET-CUVELIER B., MEYER M., QUAINON T., CESAIRE R., RALLIERE C., SUBTIL E., DENIS F., BOMMELAER G.** : Etude prospective de la transmission mère-enfant du virus C. *Gastroentérol Clin Biol*, 1994, 18 (2 bis), A161 (abstr).

2. **ALLENDER T., GRUBER A., NAGHAVI M., BEYENE A., SODERSTROM T., BJORKHOLM M., GRILLNER L., PERSSON M.** : Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. *Lancet*, 1995, 345, 603-607.

3. **ANDREONE P., CURSARO C., GASBARRINI G.** : Interferon- α increases prostaglandin E2 production by cultured liver biopsy in patients with chronic viral hepatitis : can non-steroidal anti-inflammatory drugs improve the therapeutic response to interferon. *J Hepatol*, 1993, 19, 228-231.

4. **ANDRIEU J., BARNY S., COLARDELLE P., MAISONNEUVE P., GIRAUD V., ROBIN E., BREART G., COSTE T.** : Prévalence et facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C dans une population hospitalisée en gastroentérologie ; rôle des biopsies per-endoscopiques. *Gastroenterol Clin Biol*, 1995, 19, 340-345.

5. **ANGELINI G., SGARBI D., COLOMBARI R., BEZZI A., CASTIGNINI A., DE BERARDINIS F., CONTI A., DI PIRAMO D., DOLCI F., FALEZZA G., GECCHERLE A., GOTTARDI S., MARTELLA F., MOSTACCI R., PIUBELLO W., TAFNER G., TOMBA A., RIGO L.** : Alpha-interferon treatment of chronic hepatitis C : A controlled, multicentre, prospective study. *Digestion*, 1995, 56, 199-203.

6. **ARBER N., MOSHKOWITZ M., KONIKOFF F., HALPERN Z., HALLAK A., SANTO M., TIOMNY E., BARATZ M., GILAT T.** : Elevated serum iron predicts poor response to interferon treatment in patients with chronic HCV infection. *Dig Dis Sci*, 1995, 40(11), 2431-2433.

7. **BACON BR., REBHOLZ AE., FRIED M., DI BISCEGLIE AM.** : Beneficial effect of iron reduction therapy in patients with chronic hepatitis C who failed to respond to interferon α . *Hepatology*, 1993, 18 (2 bis), 150A (abstr).

8. **BARRECA T., PICCIOTTO A., FRANCESCHINI R., VARAGONA G., GARIBALDI A., VALLE F., CATALDI A., D'AGOSTINO S., ROLANDI E.** : Sex hormone-binding globulin in males with chronic viral hepatitis during recombinant interferon- α 2b therapy. *Journal interferon research*, 1993, 13, 209-211.

9. BIZOLLON T., CANELO R., SCIARRINO E., PALAZZO U., CHEVALIER M., DUCERF C., BAULIEUX J., POUYET M., TREPO C. : Interêt de l'association interféron (IFN)-ribavirine dans le traitement des réinfections virales après transplantation hépatique (TH). Résultats préliminaires chez 9 patients. *Gastroenterol Clin Biol*, 1994, 18 (2 bis), A180 (abstr).

10. BOUCHER E., JOUANOLLE H., ANDRE P. : Interferon and ursodesoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic viral C hepatitis : results from a controlled randomized trial in 80 patients. *Hepatology*, 1995, 21, 322-327.

11. BRECHOT CH. : Virus de l'hépatite C : structure et variabilité génétique. *Méd Mal Infect*, 1995, 25, Spécial : 1056-1066.

12. BRESCI G., PARISI G., BANTI S., CAPZIA A. : Re-treatment of interferon-resistant patients with chronic hepatitis C with interferon alpha. *J Viral Hepatitis*, 1995, 2, 155-158.

13. BRESCI G., PARISI G., BANTI S., SCATENA F., BERTONI M., CAPRIA A. : Chronic hepatitis C. What treatment for non-responders to recombinant interferon- α ?
Clin Drug Invest, 1996, 11(4), 224-228

14. BRESTERS D., MAUSER-BUNSCHOSTEN EP., REESINK HW., ROOSEDAAL G., VAN DER POEL CL., CHAMULEAU RAFM., JANSEN PLM., WEEGINK CJ., LELIE PN., VAN DER BERG HM. : Sexual transmission of hepatitis C virus. *Lancet*, 1993, 342, 210-211.

15. BRILLANTI S., MIGLIOLI M., BARBARA L. : Combination anti-viral therapy with ribavirin and interferon alpha in interferon alfa relapsers and non-responders : Italian experience. *J Hepatol*, 1995, 23 (suppl. 2), 13-16.

16. BUDILLON G., CIMINO L., DEL VECCHIO BLANCO C., MAZZACCA G., IAQUINTO G., D'ASCOLI B., LAMPASI F., SAPIO D., MATTERA D., AMBRIOGO G., AMBROSONE L. : Long term follow-up evaluation in HCV chronic hepatitis treated with alpha-2b interferon. A comparison of two protocols. *Ital J Gastroenterol*, 1994, 26, 16-20.

17. CAPORASO N., SUOZZO R., MORISCO F., D'ANTONIO M., ROMANO M., COLTORTI M. : Recombinant human interferon alpha-2a therapy for chronic hepatitis with or without cirrhosis : comparison of 3 or 6 MU for 1 year. *Ital J Gastroenterol*, 1993, 25, 482-486.

18. CARELESS D., SANDFORD N., TINNISWOOD R., COBCROFT R., BOYLE R., GILL D., HOGAN P. : Cryoglobulinaemia, hepatitis C and interferon therapy. *Aust NZ J Med*, 1993, 23, 414-415.
19. CAREY W. : Interferon for chronic hepatitis. *Clev Clin J Med*, 1990, 57 (3), 218-219.
20. CARRE D., BOUCHER E., TURLIN B., GUYADER D., LE TREUT A., BRISSOT P., DEUGNIER Y. : Hypobétalipoprotéïnémie au cours des hépatites virales chroniques C. *Gastroenterol Clin Biol*, 1994, 18 (2 bis), A181 (abstr).
21. CAUSSE X., GODINOT H., CHEVALLIER M., CHOSSEGROS P., ZOULIM F., OUZAN D., HEYRAUD JP., FONTANGES T., ALBRECHT J., MESCHIEVITZ C., TREPO C. : Comparison of 1 or 3 MU of interferon alpha-2b and placebo in patients with chronic non-A non-B hepatitis. *Gastroenterology*, 1991, 101, 497-502.
22. CHAYAMA K., TSUBOTA A., ARASE Y., SAITOH S., IKEDA K., MATSUMOTO T., SAKAI Y., KOBAYASHI M., MORINAGA T., KUMADA H. : Effect of lymphoblastoid alpha-interferon in patients with chronic hepatitis having different genotypic subtype of hepatitis C virus. *Gastroenterol Jpn*, 1993, 28 (suppl 5), 45-47.
23. CHAYAMA K., TSUBOTA A., ARASE Y., SAITOH S., IKEDA K., MATSUMOTO T., SAKAI Y., KOBAYASHI M., MORINAGA T., KUMADA H. : Genotype, slow decrease in virus titer during interferon treatment and high degree of sequence variability of hypervariable region are indicative of poor response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis type C. *J Hepatol*, 1995, 23, 648-653.
24. CHAYAMA K., TSUBOTA A., KOBAYASHI M., HASHIMOTO M., KOIKE H., KOIDA I., ARASE Y., SAITOH S., MURASHIMA N., IKEDA K., KUMADA H. : A pilot study of corticosteroid priming for lymphoblastoid interferon alpha in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1996, 23 (5), 953-957.
25. CHEMELLO L., BONETTI P., CAVALLETTO L., TALATO F., DONADON V., CASARIN P. : Randomized trial comparing three different regimens of alpha-2a interferon in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1995, 22, 700-706.

26. CHEMELLO L., CAVALLETTO L., BERNARDINELLO E., GUIDO M., PONTISSO P., ALBERTI A. : The effect of interferon alpha and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 1995, 23 (suppl 2), 8-12.
27. CHIN K., TABATA C., SATAKE N., NAGAI S., MORIYASU F., KUNO K. : Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Chest*, 1994, 105 (3), 939-941.
28. CIMINO L., CITARELLA C., NARDONE G., BUDILLON G. : Lymphoblastoid interferon in chronic hepatitis C patients, non-responders to recombinant interferon α (rIFN- α). *J Hepatol*, 1995, 14, 419-420.
29. CLARYSSE C., VAN DEN EYNDE C., NEVENS F., PORTIER C., AELBRECHT N., FEVERY J. : Genotype, serum level of HCV-RNA and response to interferon alpha treatment in patients with chronic hepatitis C. *Neth J Med*, 1995, 47 (6), 265-271.
30. CRAXI A., DI MARCO V., LO LACONO O., ALMASIO P., BRUNO R., CAMMA C., VOLPES R., PAGLIARO L. : Transfusion-associated chronic hepatitis C : alpha-n1 interferon for 6 vs. 12 months. *J Hepatol*, 1996, 24, 539-546.
31. D'AGAY ABENSOUR L., BENAMOUIZIG R., DE BELILOVSKY C., CORDPLIANI F., HALPHEN M., RAMBAUD JC. : Lichen plan au cours d'une hépatite virale chronique C traitée par interféron alpha. *Gastroenterol Clin Biol*, 1992, 16, 610-611.
32. DAVID XR., BLANC P., PAGEAUX GP., DESPREZ D., DIAZ D., LEMAIRE JM., TOGNARELLI B., LARREY D., MICHEL H. : Transmission familiale du virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol*, 1995, 19, 150-155.
33. DAVIS GL., BALART LA., SHIFF ER., LINDSAY K., BODENHEIMER HC., PERILLO RP. CAREY W., JACOBSON IM., PAYNE J., DIENSTAG JL., VAN THIEL DH., TAMBURRO C., LEFKOWITZ J., ALBRECHT J., MESCHIEVITZ C., ORTEGO TJ., GIBAS A., AND THE HEPATITIS INTERVENTIONNAL THERAPY GROUP : Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. A multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med*, 1989, 321 (22), 1501-1506.

34. DEGOS F., DHUMEAUX D., TREPO C., BAILLY F., BARIN F., BRECHOT C., COQUIN Y., DEUGNIER Y., DOFFOEL M., FERAY C., JULLIEN AM., LUNEL FABIANI F., MARCELLIN P., MAYNARD M., OPOLON P., PASCAL., PAWLOTSKY JM., REVEL M., ROUDOT THORAVAL F., SERFATY L., SAMUEL D., ZARSKI JP., ZOULIM F. : L'hépatite C. Association Française pour l' Etude du Foie. Ministère du Travail et des Affaires Sociales. Secrétariat d'Etat à la Santé et à la Sécurité Sociale, 1996. 128p.

35. DE GROOTE J., DESMET VJ., GEDIGK P., KORB G., POPPER H., POULSEN H., SCHEUER PJ., SCHMID M., THALER H., UEHLINGER E., WEPLER W. : A classification of chronic hepatitis. *Lancet*, 1968,14, 626-628.

36. DESCENCLOS JC., DRUCKER J. : Transmission du virus de l'hépatite C certitudes et hypothèses. *Presse Med*, 1995, 24, 7-9.

37. DI BISCEGLIE AM., MARTIN P., KASSIANIDES C., LISKER-MELMAN M., MURRAY L., WAGGONER J., GOODMAN Z., BANKS SM., HOOFNAGLE JH. : Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. Arandomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, 1989, 321 (22), 1506-1510.

38. DUPIN N., CHOSIDOW O., AGBO GODEAU S., SZPIRGLAS H., OPOLON P., HURAUX JM., FRANCES C. : Lichen plan buccal et infection par le virus de l'hépatite C (VHC) : étude épidémiologique. *Gastroenterol Clin Biol*, 1995, 19, A187 (abstr).

39. ELLIS ME., ALFURAYH O., HALIM MA., SIECK JO., ALI MA., BERNVIL SS., ALI H., BARRI Y., AYUB A., AL FADDA M. : Chronic non-A non-B hepatitis complicated by end-stage renal failure treated with recombinant interferon alpha. *J Hepatol*, 1993, 18, 210-216.

40. FABRIS P., BETTERLE C., FLOREANI A., GREGGIO NA., DE LAZZARI F., NACCARATO R., CHIARAMONTE M. : Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alpha therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet*, 1992,340, 548.

41. FARGION S., PIPERNO., CAPPELLINI MD. : Hepatitis C virus and porphyria cutanea tarda : evidence of a strong association. *Hepatology*, 1992, 16, 1322-1326.

42. FERAY C., GIGOU M., SAMUEL D., PARADIS V., MAERTENS G., REYNES M., OKAMOTO H., BISMUTH H., BRECHOT C. : Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology*, 1995, 108 (4), 1088-1097.
43. FERAY C., GIGOU M., SAMUEL D., REYES G., BERNUAU J., REYNES M., BISMUTH H., BRECHOT C. : Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology*, 1993, 104, 549-555.
44. FERAY C., SAMUEL D., REYNES M., BISMUTH H. : Aspects cliniques et virologiques de l'infection par le virus de l'hépatite C au cours de la transplantation hépatique. *Gastroenterol Clin Biol*, 1995, 19, 297-301.
45. FRIED MW., SHINDO M., FONG TL., FOX PC., HOOFNAGLE JH., DI BISCEGLIE AM. : Absence of hepatitis C viral RNA from saliva and semen of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 1992, 102, 1306-1308.
46. FUCHS D., NORKRANS G. WEJSTAL R., REIBNEGGER G., WEISS G., WEILAND O., SCHVARCZ R., FRYDEN A., WACHTER H. : Changes of serum neopterin, β 2 microglobuline and interferon γ in patients with chronic hepatitis C treated with interferon α 2 b. *Eur J Med*, 1992, 1 (4), 196-200.
47. GEORGETSON MJ., YARZE JC., LALOS AT., WEBSTER GF., MARTIN P. : Exacerbation of psoriasis due to interferon α treatment of chronic active hepatitis. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88 (10), 1756-1758.
48. GERMANAUD J., CAUSSE X., DHUMEAUX D. : Transmission de l'hépatite C lors de piqûres accidentelles. Evaluation du risque. *Presse Med*, 1994, 23, 1078-1082.
49. GIANNELLI G., ANTONELLI G., FERA G., DEL VECCHIO S., RIVA E., BROCCIA C., SCHIRALDI O., DIANZANI F. : Biological and clinical significance of neutralizing and binding antibodies to interferon alpha (IFN- α) during therapy for chronic hepatitis C. *Clin Exp Immunol*, 1994, 97, 4-9.
50. GROUPE METAVIR. : BEDOSSA P., BIOULAC SAGE P., CALLARD P., CHEVALLIER M., DEGOTT C., DEUGNIER Y., FABRE M., REYNES M., VOIGT JJ., ZAFRANI ES. : Quelle classification pour les hépatites chroniques ? Les leçons du virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol*, 1994, 18, 403-406.

- 51. GUECHOT J., LORIA A., SERFATY L., GIRAL P., GIBOUDEAU J., POUPON R.** : Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C : effect of α -interferon therapy. *J Hepatol*, 1995, 22, 22-26.
- 52. HABERSETZER F., BIZOLLON T., CHOSSEGROS P., ROUGIER P., BAILLY F., TREPO C.** : Traitement par la ribavirine de l'hépatite chronique C au stade de cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol*, 1994, 18 (2 bis), A180 (abstr).
- 53. HARDY P.** : Troubles dépressifs et interféron alpha. *Gastroenterol Clin Biol*, 1996, 20, 255-257.
- 54. HARTMANN H., SCHOTT P., POLZIEN F., MIHM S., UY A., KABOTH U., PARDOWITZ I., RAMADORI G.** : Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection : prevalence, clinical manifestations, response to interferon treatment and analysis of cryoprecipitates. *Z Gastroenterol*, 1995, 33 (11), 643-650.
- 55. HINO K., SAINOKAMI S., SHIMODA K., IINO S., WANG Y., OKAMOTO H., MIYAKAWA Y., MAYUMI M.** : Genotypes and titers of hepatitis C virus for predicting response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol*, 1994, 42, 299-305.
- 56. HOOFNAGLE JH., DI BISCEGLIE AM.** : The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J med*, 1997, 336 (5), 347-356.
- 57. HOOFNAGLE JH., MULLEN KD., JONES B., RUSTGI V., DI BISCEGLIE AM., PETERS M., WAGGONER JG., PARK Y., JONES EA.** Treatment of chronic non-A non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. *N Engl J Med*, 1986, 315 (25), 1575-1578.
- 58. HOUGHTON M.** : Hepatitis C viruses. *Fields Virology*, 1996, 32, 1035-1058.
- 59. IZUMI N., ENOMOTO N., UCHICHAHA M., MURAKAMI T., ONO K., NOGUCHI O., MIYAKE S., NOUCHI T., FUJISAWA K., MARUMO F., SATO C.** : Hepatic iron contents and response to interferon alpha in patients with chronic hepatitis C. Relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Dig Dis Sci*, 1996, 41 (5), 989-994.

60. JOUET P., ROUDOT THORAVAL F., DHUMEAUX D., METREAU JM., ET LE GROUPE FRANCAIS POUR L'ETUDE DU TRAITEMENT DES HEPATITES CHRONIQUES NANB / C. : Comparative efficacy of interferon alpha in cirrhotic and non-cirrhotic patients with non-A non-B, C hepatitis. *Gastroenterology*, 1994, 106, 686-690.
61. KAGAWA T., MORIZANE T., SAITO H., MIYAGUCHI S., TSUNEMATSU S., TADA S., GUEVARA FM., KUMAGAI N., TSUCHIMOTO K., WATANABE T., TSUCHIYA M. : A randomized, controlled trial of weekly administration of lymphoblastoid interferon in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 1993, 17, 91-96.
62. KAKUMU S., YOSHIOKA K., WAKITA T., ISHIKAWA T., TAKAYANAGI M., HIGASHI Y. : A pilot study of ribavirin and interferon beta for the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 1993, 105, 507-512.
63. KASAHARA A., HAYASHI N., HIRAMATSU N., OSHITA M., HAGIWARA H., KATAYAMA K., KATO M., MASUZAWA M., YOSHIHARA H., KISHIDA Y., SHIMIZU Y., INOUE A., FUSAMOTO H., KAMADA T. : Ability of prolonged interferon treatment to suppress relapse after cessation of therapy in patients with chronic hepatitis C : A multicenter randomized controlled trial. *Hepatology*, 1995, 21 (2), 291-297.
64. KNODELL RG., ISHAK KG., BLACK WC., CHEN TC., CRAIG R., KAPLOWITZ N., KIERNAN TW., WOLLMAN J. : Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1981, 1, 431-435.
65. KOHARA M., TANAKA T., TSUKIYAMA KOHARA K., TANAKA S., MIZOKAMI M., LAU JY., HATTORI N. : Hepatitis C virus genotypes 1 and 2 respond to interferon alpha with different virologic kinetics. *J Infect Dis*, 1995, 172 (4), 934-938.
66. KONDO M., TANAKA K., IKEDA M., ARATA S., SAITO S., SAKAGUSHI T., MORIMOTO M., FUGII T., MITSUI K., OKASAKI H., HOSHINO M., SEKIHARA H. : Hepatic HCV-RNA as a predictor of outcome after interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*, 1996, 11 (3), 236-240.

67. LAMPERTICO P., RUMI M., ROMEO R., CRAXI A., SOFFREDINI R., BIASSONI D., COLOMBO M. : A multicenter randomized controlled trial of recombinant interferon α 2b in patients with acute transfusion-associated hepatitis C. *Hepatology*, 1994, 19, 19-22.
68. LARREY D., BOURRAT L. : Traitement de l'hépatite virale C. *Concours Med*, 1995, 117 (25), 1945-1948.
69. LIN R., ROACH E., ZIMMERMAN M., STRASSER S., FARRELL GC. : Interferon alpha 2b for chronic hepatitis C : effects of dose increment and duration of treatment on response rates. *J Hepatol*, 1995, 23, 487-496.
70. LUCIDARME D., FOUTREIN P., CREUSY C., FORZY G., FOUTREIN COMES MC., MUYSSSEN A., BAILLY D., PARQUET PJ., FILOCHE B. : Prévalence des marqueurs des hépatites C, B et D et aspects histopathologiques dans un groupe de toxicomanes intra-veineux. *Gastroenterol Clin Biol*, 1994, 18, 964-968.
71. LUNEL F. : Virus de l'hépatite C : le virus responsable de la plupart des hépatites non-A non-B. Première partie : Biologie du virus et aspects cliniques et sérologiques des hépatites C. *Gastroenterol Clin Biol*, 1992, 16, 518-525.
72. MAKRIS M., PRESTON FE., TRIGER DR., UNDERWOOD JCE., WESTLAKE L., ADELMAN MI. : A randomized controlled trial of recombinant interferon α in chronic hepatitis C in hemophiliacs. *Blood*, 1991, 78 (7), 1672-1677.
73. MARCAIS O., HANSLIK B., COSTE F., PERNEY P., CLOT J., BLANC F. : Anomalies biologiques auto-immunes chez 35 malades atteints d'hépatite chronique virale C traités pendant 6 mois par interféron (IFN) et suivis pendant un an. *Rev Med Int*, 1993, 14 (10), 1009.
74. MARCAIS O., RAMOS J., HANSLIK B., COSTE F., PERNEY P., COSTE J., BLANC F. : Hépatite chronique virale C et interféron : résultats à un an et facteurs prédictifs de réponse (étude multivariée sur 35 sujets). *Rev Med Int*, 1993, 14 (10), 1010.
75. MARCELLIN P. : Interféron et hépatite chronique non-A non-B : état de la question. *Acta Gastroenterol Belg*, 1991, 54 (3-4), 259-262.
76. MARCELLIN P. : Treatment of chronic hepatitis C with α -interferon. *Eur J Med*, 1991, 1 (4), 194-195.

77. MARCELLIN P., BOYER N., GIOSTRA E., DEGOTT C., COUROUCE AM., DEGOS F., et al. : Recombinant human alpha interferon in patients with chronic non-A non-B hepatitis : A multicenter randomized controlled trial from France. *Hepatology*, 1991, 13, 393-397.

78. MARCELLIN P., BOYER N., POUTEAU M., BENHAMOU JP., ERLINGER S. : Retreatment with interferon α of chronic hepatitis C virus infection. *Lancet*, 1994, 344, 690-691.

79. MARCELLIN P., HOPF U., RIZZETTO M., SANCHEZ TAPIAS JM., BRACONIER JH., BUHLER H., SPACEY B., NON-A NON-B (C) STUDY GROUP. : Un traitement prolongé par l'interféron lymphoblastoïde améliore la réponse biologique et histologique à long terme. *Gastroenterol Clin Biol*, 1996, 20, A95 (abstr).

80. MARCELLIN P., POUTEAU M., MARTINOT PEIGNOUX M., DEGOS F., DUCHATELLE V., BOYER N., LEMONNIER C., DEGOTT C., ERLINGER S., BENHAMOU JP. : Lack of benefit of escalating dosage of interferon alpha in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 1995, 109, 156-165.

81. MARTINOT PEIGNOUX M., MARCELLIN P., GOURNAY J., GABRIEL F., COURTOIS F., BRANGER M., WILD AM., ERLINGER S., BENHAMOU JP. : Detection de l'ARN du virus de l'hépatite C par la méthode de l'ADN branché chez les donneurs de sang anti-HCV positif. *Gastroenterol Clin Biol*, 1994, 18 (2 bis), A181 (abstr).

82. MARTINOT PEIGNOUX M., MARCELLIN P., POUTEAU M., CASTELNAU C., BOYER N., POLIQUIN M., et al. : Pretreatment serum hepatitis C virus RNA levels and hepatitis C virus genotype are the main independent pronostic factors of sustained response to interferon alpha therapy in chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1995, 22, 1050-1056.

83. MAZZELLA G., SALZETTA A., CASANOVA S., MORELLI C., VILLANOVA N., MINIERO R., SOTTILI S., NOVELLI V., CIPOLLA A., FESTI D., RODA E. : Treatment of chronic sporadic-type non-A non-B hepatitis with lymphoblastoid interferon : Gamma GT levels predictive for response. *Dig Dis Sci*, 1994, 39 (4), 866-870.

84. MILELLA M., ANTONELLI G., SANTANTONIO T., CURRENTI M., MONNO L., MARIANO M., ANGARANO G., DIANZANI F., PASTORE G. : Neutralizing antibodies to recombinant alpha interferon and response to therapy in chronic hepatitis C virus infection. *Liver*, 1993, 13, 146-150.
85. MISIANI R., BELLAVITA P., FENILI D., VICARI O., MARCHESI D., SIRONI PL., ZILIO P., VERNOCCHI A., MASSAZZA M., VENDRAMIN G., TANZI E., ZANETTI A. : Interferon alpha 2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med*, 1994, 330 (11), 751-756.
86. NISHIGUSHI S., KUROKI T., NAKATANI S., MORIMOTO H., TAKEDA T., NAKAJIMA S., SHIOMI S., SEKI S., KOBAYASHI K., OTANI S. : Randomized trial of effects of interferon α on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet*, 1995, 346, 1051-1055.
87. OHTO H., TERAZAWA S., SASAKI N., SASAKI N., HINO K., ISHIWATA C., KAKO M., UJIE N., ENDO C., MATSUI A., OKAMOTO H., MISHIRO S., AND THE VERTICAL TRANSMISSION OF HEPATITIS C VIRUS COLLABORATIVE STUDY GROUP. : Transmission of hepatitis C virus from mother to infants. *N Engl J Med*, 1994, 330 (11), 744-750.
88. OKUDA M. : HCV-RNA assay in peripheral blood mononuclear cells in relation to IFN therapy. *Gastroenterol Jpn*, 1993, 28 (4), 535-540.
89. OKUNO T., SHINDO M., ARAI K., MATSUMOTO M., TAKEDA M., KASHIMA K., SOKAWA Y. : 2' 5' oligoadenylate synthetase activity in peripheral blood mononuclear cells and serum during interferon treatment of chronic non-A non-B hepatitis. *Gastroenterol Jpn*, 1991, 26 (5), 603-610.
90. PACIFICI L., PASSERELLI F., CANNONE L., ROSSINI PM. : Acute third cranial nerve opthalmoplegia : possible pathogenesis from alpha 2 interferon treatment. *Ital J Neurol Sci*, 1994, 14, 479-580.
91. PAWLOTSKI JM., TSAKIRIS L., ROUDOT THORAVAL F., PELLET C., STUYVER L., DUVAL J., DHUMEAUX D. : Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis*, 1995, 171, 1607-1610.

92. PAYEN JM., IZOPTET J., GALINDO V., ZARSKI JP., SEIGNEURIN JM., DUSSAIX E., LANGLOIS C., VINEL JP., BARANGE K., PUEL J., PASCAL JP., ET LE GROUPE D'ETUDE ET DE TRAITEMENT DU VIRUS DE L'HEPATITE C (GET. VHC). : A comparison of three interferon alpha 2b regimens for retreatment (RTT) of patients with chronic hepatitis C with prior complete response followed by relapse : a controlled, randomized trial. *Hepatology*, 1996, 24 (4), A273 (abstr).
93. PEREIRA B.J.G., MILFORD EL., KIRKMAN RL., SAYRE KR., JOHNSON P.J., WILBER JC. : Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. *N Engl J Med*, 1992, 327, 910-915.
94. PICCIOTTO A., ICARDI G., BARDELLINI E., BORRO P., BORZONE S., PIREDDU M., SINELLI N., PEZZANO D., ORIPNE L., DI GIACOMO C., et al. : Detection of anti-HCV Ig M antibodies in patients with chronic hepatitis C treated with interferon. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1995, 7 (7), 623-625.
95. POYNARD T. : Hépatite C : le virus caché. Paris, Hachette, 1995, 117p.
96. POYNARD T., BEDOSSA P., CHEVALLIER M., MATHURIN P., LEMONNIER C., TREPO C., COUZIGOU P., PAYEN JL., SAJUS M., COSTA JM., VIDAUD M., CHAPUT JC., AND THE MULTICENTER STUDY GROUP. : A comparison of three interferon alpha 2b regimens for the long-term treatment of chronic non-A non-B hepatitis. *N Engl J Med*, 1995, 332 (22), 1457-1462.
97. POYNARD T., LEROY V., COHARD M., THEVENOT T., MATHURIN P., OPOLON P., et al. : Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C : effects of dose and duration. *Hepatology*, 1996, 24, 778-789.
98. PROTZER U., OCHSENDORF FR., LEOPOLDER OCHSENDORF A., HOLTERMULLER KH. : Exacerbation of lichen planus during interferon alpha 2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology*, 1993, 104, 903-905.
99. QUARANTA JF., REBOULOT B., CASSUTO JP. : Hépatites virales : Abrégé. Paris, Masson, 1996, 110p.
100. REICHARD O., ANDERSSON J., SCHVARCZ R., WEILAND O. : Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet*, 1991, 337 (4), 1058-1061.

101. REICHEN J., BIANCHI L., BUHLER H., DOLIVO N., GONVERS JJ., LAVANCHY D., MALE PJ., RENNER EL., SOLIOZ M., SCHMID M., ZIMMERMANN A., AND THE SWISS ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. : Fixed versus titrated interferon α 2b in chronic hepatitis C. A randomized controlled multicenter trial. *J Hepatol*, 1996, 25, 275-282.

102. REVENGA ARRANZ F., DIAZ DIAZ R., IGLESIAS DIEZ L., CASSIS HERCE B., SANCHEZ GOMEZ F., FUERTES ORTIZ A. : Cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C virus infection. A report of eight cases. *Acta Derm Venereol*, 1995, 75 (3), 234-236.

103. REY JF., HALFON P., FERYN JM., KHIRI H., MASSEYEFF MF., OUZAN D. : Risque de transmission du virus de l'hépatite C par l'endoscopie digestive. *Gastroenterol Clin Biol*, 1995, 19, 346-349.

104. ROFFI L., COLLOREDO G., ANTONELLI G., BELLATI G., PANIZZUTI F., PIPERNO A., POZZI M., RAVIZZA D., ANGELI G., DIANZANI F., MANCIA G. : Breakthrough during recombinant interferon alpha therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection : prevalence, etiology, and management. *Hepatology*, 1995, 21, 645-649.

105. ROITHINGER FX., ALLINGER S., KIRCHGATTERER A., PRISCHL F., BALON R., HAIDENTHALER A., KNOFLACH F. : A lethal course of chronic hepatitis C, glomerulonephritis, and pulmonary vasculitis unresponsive to interferon treatment. *Am J gastroenterol*, 1995, 90 (6), 1006-1008.

106. ROMEO R., RUMI M., COLOMBO. : Alpha interferon treatment if chronic hepatitis C. *Biomed Pharmacoter*, 1995, 49 (3), 111-115.

107. ROUDOT THORAVAL F., PAWLOTSKI JM., DHUMEAUX D., ET LE GROUPE D'ETUDE DE LA PREVALENCE ET DE L'EPIDEMIOLOGIE DES HEPATITES C. : Epidémiologie et morbidité du virus de l'hépatite C en France. Etude de 6664 patients atteints d'hépatite chronique C. *BEH* n° 5, 1996, 20-21.

108. RYFF JC. : Usefulness of interferon for treatment of hepatitis C. *J Hepatol*, 1995, 22 (suppl 1), 101-109.

- 109. SCHVARCZ R.** : Chronic post-transfusion non-A non-B hepatitis and auto-immune chronic active hepatitis. Aspects on treatment, prognosis and relation to hepatitis C virus. *Scand J Infect Dis*, 1991, 79, 1-48.
- 110. SCHVARCZ R., ANDO Y., SONNERBORG A., WEILAND O.** : Combination treatment with interferon alpha 2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone : Swedish experience. *J Hepatol*, 1995, 23 (suppl 2), 17-21.
- 111. SCHVARCZ R., YUN ZB., SONNERBORG A., WEILAND O.** : Combined treatment with interferon alpha 2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients with a previous non-response or non-sustained response to interferon alone. *J Med Virol*, 1995, 46 (1), 43-47.
- 112. SEEFF LB., BUSKELL BALES Z., WRIGHT EC., DURAKO SJ., ALTER HJ., IBER FL., HOLLINGER B., GITNIK G., KNODELL RG., PERRILLO RP., STEVENS CE., HOLLINGSWORTH CG., AND THE NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE STUDY GROUP.** : Long-term mortality after transfusion-associated non-A non-B hepatitis. *N Engl J Med*, 1992, 327 (27), 1906-1911.
- 113. SEPP NT., UMLAUFT F., ILLERSPERGER B., GRUNEWALD K., SCHULER G., GREIL R.** : Necrotizing vasculitis associated with hepatitis C virus infection : successful treatment of vasculitis with interferon alpha despite persistence of mixed cryoglobulinemia. *Dermatology*, 1995, 191(1), 43-45.
- 114. SERFATY L., CHAZOILLERES O., PAWLOTSKI JM., ANDREANI T., PELLET C., POUPON R.** : Interferon alpha therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase activity. *Gastroenterology*, 1996, 110, 291-295.
- 115. SERFATY L., GIRAL P., LORIA A., ANDREANI T., LEGENDRE C., POUPON R.** : Factors predictive of the response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 1994, 21, 12-17.
- 116. SERFATY L., LORIA A., PODEVIN P., GIRAL P., ANDREANI T., POUPON R.** : Etude pilote de l'association interféron alpha 2 recombinant (IFN) et acide ursodesoxycholique (AUDC) chez des patients ayant une hépatite chronique C résistants à une première cure d'IFN. *Gastroenterol Clin Biol*, 1994, 18 (2 bis), A177 (abstr).

117. SHIFFMAN ML., HOFMANN CM., LUKETIC VAC., SANYAL AJ., CONTOS MJ., MILLS AS. : Improved sustained response following treatment of chronic hepatitis C by gradual reduction in the interferon dose. *Hepatology*, 1996, 24 (1), 21-26.

118. SORIANO V., GARCIA SAMANIEGO J., BRAVO R., CASTRO A., ODRIOZOLA PM., GONZALES J., COLMENERO M., CARBALLO E., SUAREZ D., LLIBRE JM., ALBERDI JC., PEDREIRA J., GONZALES LAHOZ J., AND THE HIV-HEPATITIS SPANISH STUDY GROUP. : Efficacy and safety of α interferon treatment for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect*, 1995, 31, 9-13.

119. SUGANO M., HAYASHI Y., YOON S., KINOSHITA M., NINOMIYA T., OHTA K., ITOH., KASUGA M. : Quantitation of hepatitis C viral RNA in liver and serum samples using competitive polymerase chain reaction. *J Clin Pathol*, 1995, 48 (9), 820-825.

120. SUNDERKHOTTER C., LUGER T., KOLDE G. : Severe hypertriglyceridaemia and interferon. *Lancet*, 1993, 342, 1111-1112.

121. TAKANO S., SATOMURA Y., OMATA O., AND JAPAN ACUTE HEPATITIS COOPERATIVE STUDY : Effects of interferon beta on non-A non-B acute hepatitis : a prospective, randomized, controlled-dose study. *Gastroenterology*, 1994, 107, 805-811.

122. TRAN A., BENZAKEN S., DURANT J., ALAOUI A., MONTOYA ML., EL KHOURY T., NANO JL., RAMPAL A. : Ig M anti-capside du virus de l'hépatite C (VHC) serait-il un marqueur sérologique de l'activité nécro-inflammatoire histologique ? *Gastroenterol Clin Biol*, 1995, 19, A187 (abstr).

123. TRAN A., QUARANTA JF., BENZAKEN S., et al. : High prevalence of Hashimoto's thyroiditis in a prospective series of female patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology*, 1993, 18, 253-257.

124. TREPO C. : Identification du virus de l'hépatite C (VHC) : un progrès décisif pur la santé publique. *Médecine / Sciences*, 1990, 6, 98-107

125. TSUKUMA H., HIYAMA T., TANAKA S., NAKAO M., YABUUCHI T., KITAMURA T., NAKANISHI K., FUJIMOTO I., INOUE A., YAMAZAKI H., KAWASHIMA T. : Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med*, 1993, 328 (25), 1797-1801.

126. VIAL T., BAILLY F., DESCOTES J., TREPO C. : Effets secondaires de l'interféron alpha. *Gastroenterol Clin Biol*, 1990, 20, 462-483.

127. VILLARI D., RAIMONDO G., FRENI MA., RODINO G., AIELLO A., FAVA A., LONGO G., BATOLO D. : Histological behaviour of chronic hepatitis in patients treated with alpha interferon. *Pathology*, 1992, 24, 243-246.

128. WATANABE U., HASHIMOTO E., HISAMITSU T., OBATA H., HAYASHI N. : The risk factor for development of thyroid disease during interferon α therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 1994, 89 (3), 399-403.

129. WEILAND O., ZHANG YY., WIDEL A. : Serum HCV RNA levels in patients with chronic hepatitis C given a second course of interferon alpha 2b treatment after relapse following initial treatment. *Scand J Infect Dis*, 1993, 25, 25-30.

130. WRIGHT TL., DONEGAN E., HSU HH., FERRELL L., LAKE JR., KIM M., COMBS C., FENNESSY S., ROBERTS JP., ASCHER NL., GREENBERG HB. : Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology*, 1992, 103, 317-322.

131. YATSUHASHI H., INOUE O., INOKUCHI K., NAGATAKI S., CHATA., IRVINE B., STEMPIEN M., KOLBERG J., URDEA MS., YANO M. : Short and long-term effects of interferon on serum markers of hepatitis C virus replication. *J Gastroenterol hepatol*, 1993, 8, 1-6.

132. YOSHIKAWA M., SAKAMOTO T., MITORO A., MOCHI T., TSUJII H., KOIZUMI M., YOSHIJI M., SAKAGUCHI Y., FUKUI H., NAKANO H., TSUJII T. : Auto immunity during alpha interferon therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterol Jpn*, 1993, 28 (5), 109-114.

133. YOTSUYANAGI H., KOIKE K., YASUDA K., MORIYA K., HINO K., KUROKAWA K., IINO S. : Hepatitis C virus genotypes and development of hepaticellular carcinoma. *Cancer*, 1995, 76 (8), 1352-1355.

134. ZARSKI JP., COHARD M. : Hépatite C. *Rev Prat*, 1995, 45, 159-214.

TABLE DES MATIERES

PLAN	1
INTRODUCTION	6
CHAPITRE I : VIRUS DE L'HEPATITE C ET HEPATITE CHRONIQUE	8
I. DEFINITION ET HISTORIQUE	9
II. DESCRIPTION DU VIRUS DE L'HEPATITE C	10
A. REPLICATION DU VIRUS	12
B. MECANISMES D'ACTION DU VIRUS	12
C. ORGANISATION DU GENOME DU VIRUS	13
D. VARIABILITE GENETIQUE	14
III. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE	15
A. TRANSMISSION PARENTERALE	15
1. Transfusion sanguine	15
2. Produits dérivés du sang	16
3. Toxicomanie intra-veineuse avec partage du matériel d'injection	16
4. Personnel de santé	16
5. Contamination nosocomiale par le matériel médical	17
6. Transplantation d'organe provenant d'un donneur contaminé	17
7. Autres facteurs de risque	17
B. TRANSMISSION SEXUELLE	18
C. TRANSMISSION FAMILIALE	18
D. TRANSMISSION MATERNO-FOETALE	18
E. TRANSMISSION DE PATIENT A PATIENT ET DE MEDECIN A PATIENT	19

F. CONCLUSION	19
IV. METHODES DE DEPISTAGE	20
A. LES TESTS ELISA	20
B. LES TESTS DE CONFIRMATION RIBA (Recombinant Immunoblot Assay)	21
C. AUTRES TESTS COMPLEMENTAIRES	22
D. METHODES DE DETECTION DE L'ARN DU VIRUS	22
1. Technique d'amplification de la cible	22
a) Polymerase Chain Reaction (PCR) qualitative	22
b) NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification)	24
2. Technique d'amplification du signal : ADN branché	24
E. METHODES DE QUANTIFICATION DE L'ARN VIRAL	24
F. ANALYSE QUALITATIVE DU GENOME VIRAL	25
V. ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	25
A. HEPATITE C AIGUE	25
B. HEPATITE C FULMINANTE	26
C. HEPATITE CHRONIQUE C	27
D. PORTAGE ASYMPTOMATIQUE	28
VI. MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES ASSOCIEES A L'HEPATITE C	28
A. MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES ET VASCULARITES	29
1. Cryoglobulinémie mixte essentielle	29
2. Porphyrie cutanée tardive	30
3. Lichen plan	30
4. Autres manifestations	31
B. MANIFESTATIONS THYROIDIENNES	31

C. AUTRES MANIFESTATIONS DYSIMMUNITAIRES _____	31
D. CAS PARTICULIER _____	32
VII. ASPECTS HISTO-PATHOLOGIQUES DE L'HEPATITE C _____	32
A. RAPPEL ANATOMO-HISTOLOGIQUE DU FOIE _____	32
1. L'espace porte _____	34
2. Les travées de Remak _____	34
3. Les capillaires radiés _____	34
4. Les canalicules biliaires _____	34
B. CLASSIFICATIONS HISTO-PATHOLOGIQUES _____	35
1. Classification internationale _____	35
2. Classification de Knodell _____	35
3. Classification du groupe METAVIR _____	37
C. LESIONS HISTOLOGIQUES ASSOCIEES _____	38
D. HISTOLOGIE DES AUTRES FORMES D'HEPATITE C _____	39
VIII. EVOLUTION ET COMPLICATIONS _____	39
CHAPITRE II : LES TRAITEMENTS DE L'HEPATITE CHRONIQUE C _____	43
I. INTRODUCTION _____	44
II. L'INTERFERON _____	44
A. DEFINITION- CLASSIFICATION-STRUCTURE _____	44
B. MECANISME D'ACTION _____	45
1. Action anti-virale _____	46
2. Action immuno-modulatrice _____	47
C. INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR INTERFERON DANS L'HEPATITE CHRONIQUE C _____	47
D. CONTRE-INDICATIONS A L'INTERFERON _____	49

E. MODALITES DU TRAITEMENT _____	50
F. SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR INTERFERON _____	52
1. Suivi clinique _____	52
2. Suivi biochimique _____	53
3. Suivi virologique _____	53
4. Suivi histologique _____	54
5. Corrélation entre les différents paramètres _____	55
G. EFFETS SECONDAIRES LIES A L'INTERFERON _____	55
1. Manifestations générales _____	56
2. Manifestations digestives _____	57
3. Manifestations dermatologiques _____	57
4. Manifestations neuro-psychiatriques _____	58
5. Manifestations thyroïdiennes _____	59
6. Autres manifestations endocriniennes _____	60
7. Manifestations hématologiques _____	61
8. Manifestations pulmonaires _____	62
9. Manifestations cardio-vasculaires _____	62
10. Manifestations rénales _____	62
11. Manifestations auto-immunes et dysimmunitaires _____	63
12. Manifestations sensorielles _____	64
III. LES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES _____	64
A. ASSOCIATION INTERFERON-MOLECULE NON-ANTI VIRALE _____	64
1. Acide ursodésoxycholique _____	64
2. Corticoïdes _____	65
3. Déplétion martiale _____	65

4. Autres molécules _____	66
B. ASSOCIATIONS INTERFERON-RIBAVIRINE _____	66
IV. HEPATITE CHRONIQUE C ET TRANSPLANTATION HEPATIQUE _____	67
A. CINETIQUE DES MARQUEURS VIRAUX APRES TRANSPLANTATION _____	68
B. HISTOLOGIE _____	69
C. REJET DU GREFFON _____	69
D. SURVIE APRES TRANSPLANTATION _____	69
E. RECIDIVE DU CARCINOME HEPATO-CELLULAIRE APRES TRANSPLANTATION _____	70
F. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES _____	70
G. CONCLUSION _____	70
V. CAS PARTICULIER _____	71
A. TRAITEMENT DE L'HEPATITE C AIGUE _____	71
B. INFECTION DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIRUS DU VIH _____	71
C. PATIENTS HEMODIALYSES _____	71
D. PATIENTS AVEC TRANSAMINASEMIE NORMALE _____	72
CHAPITRE III : ETUDE PERSONNELLE _____	73
I. INTRODUCTION _____	74
II. CRITERES D'INCLUSION _____	74
III. CRITERES DE NON-INCLUSION _____	75
IV. MATERIEL ET METHODES _____	76
V. RYTHME DE LA SURVEILLANCE _____	77
A. SURVEILLANCE CLINIQUE _____	77
B. SURVEILLANCE BIOLOGIQUE _____	77
C. SUIVI VIROLOGIQUE _____	78

D. SUIVI HISTOLOGIQUE _____	79
VI. RESULTATS _____	79
A. INTRODUCTION _____	79
B. RESULTATS CONCERNANT LE TRAITEMENT DES PATIENTS NAIFS ____	81
1. Traitement par interféron α à la dose de 1,5 MU x3 par semaine pendant 6 mois __	81
2. Traitement par interféron α à la dose de 3 MU x 3 par semaine pendant 6 mois ____	81
a) Caractéristiques des patients répondeurs _____	81
b) Caractéristiques des patients non-répondeurs _____	83
c) Caractéristiques des patients rechuteurs _____	87
3. Traitement par interféron à la dose de 3 MU x3 par semaine pendant 6 mois _____	90
a) Caractéristiques des patients répondeurs _____	94
b) Caractéristiques des patients non-répondeurs _____	95
c) Caractéristiques des patients rechuteurs _____	95
4. Traitement par interféron à la dose de 3 MU x 3 par semaine pendant 18 mois ____	96
C. RESULTATS CONCERNANT LE RETRAITEMENT DES PATIENTS RE- CHUTEURS _____	98
D. ANALYSE STATISTIQUE _____	100
VI. EFFETS SECONDAIRES LIES A L'INTERFERON _____	103
CHAPITRE IV : REVUE DE LA LITTERATURE _____	106
I. INTRODUCTION _____	107
II. TRAITEMENT DES PATIENTS NAIFS PAR INTERFERON _____	108
A. REPONSE BIOCHIMIQUE _____	108
1. Patients non traités ou ayant reçu un placebo _____	111
2. Etude d'une modification de la posologie d'interféron _____	111
3. Etude d'une modification de la durée du traitement _____	113

4. Etude d'une modification de la dose d'IFN et de la durée du traitement _____	114
5. Conclusion _____	115
B. REPONSE VIROLOGIQUE _____	115
C. REPONSE HISTOLOGIQUE _____	116
1. En fonction de la posologie d'interféron _____	116
2. En fonction de la réponse biochimique et virologique _____	117
3. En fonction du type de lésions histologiques _____	117
D. FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE A L' INTERFERON _____	118
1. Facteurs prédictifs de réponse avant l'instauration du traitement _____	118
2. Facteurs prédictifs de réponse pendant le traitement et à la fin de celui-ci _____	119
III. RETRAITEMENT PAR INTERFERON DES PATIENTS NON-REPONDEURS, ECHAPPEURS, ET RECHUTEURS _____	120
A. INTRODUCTION _____	120
B. RETRAITEMENT DES PATIENTS NON-REPONDEURS _____	121
C. RETRAITEMENT DES SUJETS ECHAPPEURS _____	122
D. RETRAITEMENT DES SUJETS RECHUTEURS _____	122
E. CONCLUSION _____	123
IV. TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE C PAR L' ASSOCIATION RIBAVIRINE-INTERFERON _____	123
CHAPITRE V : DISCUSSION _____	127
CONCLUSION _____	132
BIBLIOGRAPHIE _____	135

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 38

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

PETRY (Catherine). — Traitement de l'hépatite chronique C par Interféron. Étude à propos de 80 cas. — 159 p. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1997).

RESUME :

L'hépatite C est une affection virale découverte en 1989 qui se transmet essentiellement par voie sanguine.

Le caractère asymptomatique de la maladie, la lenteur de la séro-conversion, le caractère relativement récent de la mise au point de tests de dépistage spécifiques et sensibles, et la méconnaissance des mécanismes d'action exacte du virus, ont été responsables d'un retard diagnostique important.

Le risque majeur de l'hépatite C étant son passage à la chronicité et son potentiel évolutif vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, c'est à partir de 1989 que divers traitements ont fait l'objet de nombreuses études afin de pouvoir modifier le cours de cette évolution. La plupart de ces essais utilisent l'interféron, seul ou en association, dont l'efficacité se juge sur la normalisation des transaminases sériques, la négativation de la virémie et l'amélioration des lésions histologiques. Actuellement, le traitement de référence de l'hépatite chronique C est représenté par l'interféron alpha administré par voie injectable sous-cutanée à raison de trois injections par semaine pendant douze mois.

A travers notre étude personnelle, nous avons tenté de confirmer les résultats de la littérature quant à l'efficacité des différents schémas thérapeutiques et à la mise en évidence de facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse au traitement.

En raison de résultats encore insatisfaisants quant aux chances de guérison définitive malgré le traitement, de nouveaux protocoles thérapeutiques sont à l'étude.

MOTS-CLES :

- Hépatite C.
- Chronique.
- Interféron.
- ALAT.
- PCR.

JURY : Président : Monsieur le Professeur PILLEGAND.
Juges : Monsieur le Professeur ALDIGIER.
Monsieur le Professeur SAUTEREAU.
Madame le Professeur VIDAL.
