

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 2000

THESE NO 171

**TRAITEMENT DE  
L'HEPATITE CHRONIQUE C**



**THESE**

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le 5 décembre 2000*

par

**Christel SABY**

née le 21 février 1969 à LIMOGES (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le professeur PILLEGAND Bernard ..... PRESIDENT  
Monsieur le professeur MELLONI Boris ..... JUGE  
Monsieur le professeur SALLE Jean-Yves ..... JUGE  
Monsieur le professeur VALLEIX Denis ..... JUGE

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

---

### DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le professeur PIVA Claude

### ASSESEURS :

Monsieur le professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le professeur DENIS François

Monsieur le professeur GASTINE Hervé

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

ACHARD Jean-Michel

ADENIS Jean-Paul\* (C.S)

ALAIN Luc (C.S)

ALDIGIER Jean-Claude

ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise

ARNAUD Jean-Paul

BARTHE Dominique

BENSAID Julien

BERTIN Philippe

BESSEDE Jean-Pierre

BONNAUD François (C.S)

BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)

BORDESSOULE Dominique (C.S)

BOULESTEIX Jean (C.S)

BOUTROS-TONI Fernand

CATANZANO Gilbert

CHARISSOUX Jean-Louis

CLAVERE Pierre

COGNE Michel

COLOMBEAU Pierre (C.S)

CORNU Elisabeth

CUBERTAFOND Pierre (C.S)

DARDE Marie-Laure (C.S)

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)

DENIS François (C.S)

DESCOTTES Bernard (C.S)

DUDOGNON Pierre (C.S)

PHYSIOLOGIE

OPHTALMOLOGIE

CHIRURGIE INFANTILE

NEPHROLOGIE

MEDECINE INTERNE

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET  
TRAUMATOLOGIQUE

HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE

CYTOGENETIQUE CLINIQUE

DERMATOLOGIE

CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE

THERAPEUTIQUE

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

PNEUMOLOGIE

DERMATOLOGIE

HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION

PEDIATRIE

BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE  
MEDICALE

ANATOMIE ET CYTOLOGIE

PATHOLOGIQUE

ORTHOPEDIE

RADIOTHERAPIE

IMMUNOLOGIE

UROLOGIE

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-  
VASCULAIRE

CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE

PARASITOLOGIE

PEDIATRIE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

ANATOMIE

REEDUCATION FONCTIONNELLE

DUMAS Jean-Philippe  
DUMAS Michel (C.S)  
DUMONT Daniel  
DUPUY Jean-Paul (C.S)  
FEISS Pierre (C.S)  
  
GAINANT Alain  
GAROUX Roger (C.S)  
GASTINE Hervé (C.S)  
LABROUSSE Claude  
LABROUSSE François (C.S)  
  
LASKAR Marc (C.S)  
  
LEGER Jean-Marie (C.S)  
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)  
MABIT Christian  
  
MAUBON Antoine  
MELLONI Boris  
MENIER Robert (C.S)  
MERLE Louis  
MOREAU Jean-Jacques (C.S)  
MOULIES Dominique  
NATHAN-DENIZOT Nathalie  
  
PERDRISOT Rémy  
  
PILLEGAND Bernard (C.S)  
PIVA Claude (C.S)  
PRALORAN Vincent (C.S)  
RIGAUD Michel (C.S)  
ROUSSEAU Jacques  
SALLE Jean-Yves  
SAUTEREAU Denis  
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)  
TREVES Richard (C.S)  
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)  
VALLAT Jean-Michel  
VALLEIX Denis  
VANDROUX Jean-Claude (C.S)  
  
VERGNENEGRE Alain  
  
VIDAL Elisabeth (C.S)  
VIGNON Philippe  
VIROT Patrice (C.S)  
WEINBRECK Pierre (C.S)

UROLOGIE  
NEUROLOGIE  
MEDECINE DU TRAVAIL  
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION  
CHIRURGICALE  
CHIRURGIE DIGESTIVE  
PEDOPSYCHIATRIE  
REANIMATION MEDICALE  
REEDUCATION FONCTIONNELLE  
ANATOMIE ET CYTOLOGIE  
PATHOLOGIQUES  
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-  
VASCULAIRE  
PSYCHIATRIE D'ADULTES  
NEPHROLOGIE  
ANATOMIE CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET  
TRAUMATOLOGIQUE  
RADIOLOGIE  
PNEUMOLOGIE  
PHYSIOLOGIE  
PHARMACOLOGIE  
NEUROCHIRURGIE  
CHIRURGIE INFANTILE  
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION  
CHIRURGICALE  
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE  
L'IMAGE  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
MEDECINE LEGALE  
HEMATOLOGIE DES TRANSFUSIONS  
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE  
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION  
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE  
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
RHUMATOLOGIE  
CANCEROLOGIE  
NEUROLOGIE  
ANATOMIE  
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE  
L'IMAGE  
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE  
PREVENTION  
MEDECINE INTERNE  
REANIMATION MEDICALE  
CARDIOLOGIE  
MALADIES INFECTIEUSES

**MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIESA MI-TEMPS**

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

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

POMMARET Maryse

\*C.S = Chef de service

# DEDICACES

**A Monsieur le président du jury**

**Monsieur le professeur PILLEGAND**

Professeur des Universités d'hépatogastro-entérologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Nous gardons un excellent souvenir de l'enseignement que vous nous avez dispensé.

Nous sommes très touchés de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de ce jury.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer nos respectueux remerciements et notre profonde gratitude pour l'intérêt que vous porté à notre travail.

**A notre juge**

**Monsieur le professeur MELLONI**  
Pneumologie

Vous nous faites le grand honneur d'accepter de juger ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous témoigner toute notre reconnaissance.

**A notre juge**

**Monsieur le Professeur VALLEIX**  
Anatomie  
Chirurgiens des hôpitaux

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

Nous avons su apprécier la qualité de votre enseignement et votre accueil.

Ce travail nous permet de vous témoigner notre profonde gratitude et nos sincères remerciements.



**A notre juge**

**Monsieur le Docteur SALLE**  
Médecine physique et réadaptation

Vous nous honorez de votre confiance pour juger ce travail.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre gratitude.

## **Je dédie ce travail**

A mon père, à ma mère qui ont su me soutenir tout au long de ces années.

A ma sœur, pour son aide précieuse lors de ce travail.

A ma famille, avec toute mon affection.

A mes amis, pour leur encouragement permanent.



# SOMMAIRE

## INTRODUCTION

## CHAPITRE I : VIRUS DE L'HEPATITE C ET HEPATITE CHRONIQUE

### I- HISTORIQUE ET CONNAISSANCES DU *VIRUS*

#### A- *STRUCTURE GENOMIQUE*

#### B- *VARIABILITE GENETIQUE*

### II- CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES

#### A- *TRANSMISSION PARENTERALE*

#### B- *TRANSMISSION PAR LE MATERIEL MEDICAL*

#### C- *TRANSMISSION PAR UN ORGANE OU UN TISSU GREFFE*

#### D- *TRANSMISSION SEXUELLE*

#### E- *TRANSMISSION FAMILIALE*

#### F- *TRANSMISSION DE PATIENTS A PATIENTS, DE MEDECINS A PATIENTS*

#### G- *AUTRES*

## CONCLUSION

### III- TESTS DE DEPISTAGE

#### A- *DESCRIPTION DES TESTS DISPONIBLES*

### IV- ASPECT CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'HEPATITE C.

#### A- *CLINIQUE*

**B- BIOLOGIE**

**V- ANATOMOPATHOLOGIE DE L'HEPATITE**

**A- RAPPELS**

**B- HISTOLOGIE DE L'HEPATITE C CHRONIQUE**

**C- LESIONS ASSOCIEES**

**D- LES PATHOLOGIES ASSOCIEES**

**E- ARBRE DECISIONNEL**

**VI- MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES**

**A- LES MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES**

**B- LES ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES NON SPECIFIQUES**

**VII- EVOLUTION DE LA MALADIE**

**CHAPITRE II : LES TRAITEMENTS DE L'HEPATITE CHRONIQUE C**

**INTRODUCTION**

**I- L'INTERFERON**

**A- DEFINITION**

**B- MECANISME D'ACTION**

**C- INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR INTERFERON**

**D- LES CONTRE-INDICATIONS A L'INTERFERON**

**E- MODALITES DU TRAITEMENT**

**F- SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR INTERFERON**

## ***G- EFFETS SECONDAIRES DE L'INTERFERON***

- 1) Manifestations générales
- 2) Manifestations graves
- 3) Autres effets secondaires

## **II- LES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES**

### ***A- INTERFERON ET RIBAVIRINE***

### ***B- INTERFERON ET TRAITEMENTS NON ANTIVIRAUX***

- 1) Interféron et acide urso-désoxycholique
- 2) Interféron et corticostéroïdes
- 3) Interféron et déplétion martiale

## **III- TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE C CHEZ LES PATIENTS CIRRHOTIQUES**

## **IV- TRANSPLANTATION HEPATIQUE ET L'HEPATITE CHRONIQUE C**

### ***A- L'EVOLUTION DE L'HEPATITE CHRONIQUE C APRES TRANSPLANTATION***

### ***B- PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES***

- 1) Traitement prophylactique par interféron après transplantation
- 2) L'association interféron ribavirine

### ***C- CONCLUSION***

## **CHAPITRE III : ETUDE PERSONNELLE**

### **I- CRITERES D'INCLUSION**

### **II- CRITERES DE NON INCLUSION**

### III- MATERIEL ET METHODES

#### IV- SURVEILLANCE DES PATIENTS

##### *A- SURVEILLANCE CLINIQUE*

##### *B- SURVEILLANCE BIOLOGIQUE*

##### *C- SURVEILLANCE VIROLOGIQUE*

##### *D- SUIVI HISTOLOGIQUE*

#### V- RESULTATS DE L'ETUDE

##### *A- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS NAIFS BONS REPONDEURS*

##### *B- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS NAIFS NON REPONDEURS*

##### *C- TRAITEMENTS DES PATIENTS RECHUTEURS OU NON REPONDEURS*

##### *F- ETUDES ET STATISTIQUES*

##### *G- TOLERANCE AU TRAITEMENT*

### CHAPITRE IV : DICUSSION

#### I- TRAITEMENT DES PATIENTS NAIFS

##### *A- TRAITEMENT PAR INTERFERON*

##### *B- TRAITEMENT PAR RIBAVIRINE SEULE*

##### *C- TRAITEMENT PAR L'ASSOCIATION INTERFERON RIBAVIRINE*

##### *D- TRAITEMENT PAR INTERFERON PEGYLE*

#### II- RETRAITEMENT DES PATIENTS PORTEURS D'UNE HEPATITE CHRONIQUE C APRES ECHEC DE L'INTERFERON

##### *A- RETRAITEMENT PAR INTERFERON SEUL*

**B- TRAITEMENT DE DEUXIEME INTENTION PAR L'ASSOCIATION  
INTERFERON RIBAVIRINE**

**C- CONCLUSION**

**III- FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AU TRAITEMENT**

**A- LES FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE A L'INTERFERON**

**B- LES FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE A LA RIBAVIRINE**

**IV- EFFETS SECONDAIRES LIES AU TRAITEMENT**

**A- PAR INTERFERON**

**B- PAR RIBAVIRINE**

**C- PAR L'ASSOCIATION INTERFERON RIBAVIRINE**

**V- SYNTHESE**

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**



# INTRODUCTION

Le Virus de l'Hépatite C, ( VHC ), a été identifié à la fin des années 1980 comme l'agent responsable de la plupart des hépatites non A – non B.

L'infection au VHC est caractérisée par un risque élevé de passage à la chronicité et la multiplication virale persiste tout au long de l'évolution de la maladie. La probabilité de développer une cirrhose est estimée à 20% après un délai moyen d'une quinzaine d'années. Une fois la cirrhose constituée, le patient est exposé aux risques de défaillance hépatique et/ou de survenue d'un hépatocarcinome dont l'incidence annuelle est de l'ordre de 3 à 5%. L'infection au VHC peut être également à l'origine de manifestations extra-hépatiques variées dont certaines peuvent être améliorées par un traitement anti-viral. La vitesse de progression de l'hépatite vers la cirrhose est modifiée par différents facteurs, notamment l'âge au moment de la contamination, le sexe et la consommation d'alcool. Des facteurs génétiques liés au système HLA et le génotype du virus lui-même pourraient également intervenir.

L'ampleur de la population infectée et le risque d'évolution grave en dix à trente ans, font de l'infection au VHC un enjeu important de santé publique. Nous essayerons donc par le biais de cette thèse, d'évaluer les meilleurs traitements actuels selon les cas cliniques qui se présentent.

# **CHAPITRE I**

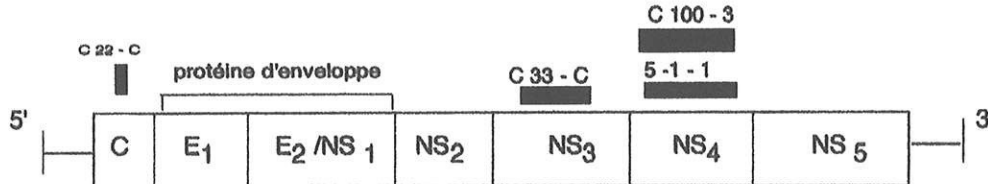
## ***VIRUS DE L'HEPATITE C*** ***ET*** ***HEPATITE CHRONIQUE***

# I- HISTORIQUE ET CONNAISSANCES DU VIRUS

C'est au bout de quinze années de recherche sur du plasma de chimpanzé, infecté de façon expérimentale, que l'équipe de HOUGHTON a en 1988 permis l'identification de l'ARN du virus appelé depuis 1975, virus des hépatites non A - non B.

Le virus de l'Hépatite C appartient à la famille des flaviviridae. Son diamètre est d'environ 50 à 60 nm. Il possède une enveloppe lipidique. Son ARN est linéaire, monocaténaire, constitué de 9 400 nucléotides à polarité positive. Cet ARN ne contient qu'un gène qui code pour une polyprotéine de 3 000 acides aminés.(30)

## A- STRUCTURE GENOMIQUE



N.S. protéines non structurales.

E NS<sub>1</sub> représente la région hypervariable qui confère au virus, de nombreuses variantes, appelées quasi espèces, expliquant la persistance virale chez l'hôte, infecté de façon chronique.

NS<sub>2</sub> est hydrophobe permettant la synthèse de métallopeptase.

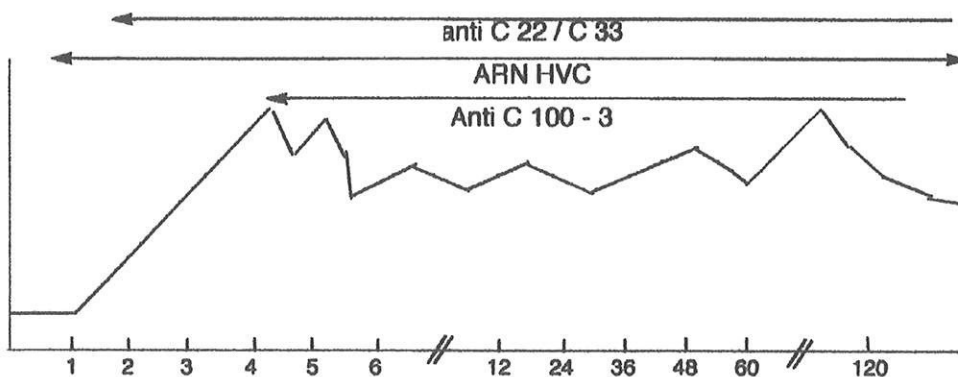
NS<sub>3</sub> est une région codante pour une protéine impliquée dans le clivage de polyprotéine et pour une hélicase permettant le déroulement de l'ARN génomique viral, nécessaire à la réplication.

La protéine virale C 33-C est utilisée dans les tests de détection des anticorps de 3<sup>ème</sup> génération.

NS<sub>4</sub> est hydrophobe et n'a pas de fonction actuellement connue.

NS<sub>5</sub> code pour l'ARN polymérase, protéine permettant la réplication du VHC.

Grâce à cette connaissance génomique, sont apparus les premiers tests indirects de dépistage, en 1990. Le premier test détecta les anticorps anti C 100-3, un polypeptide recombinant de la région NS<sub>4</sub>. Ces anticorps apparaissent entre le premier et le troisième mois après le début de l'hépatite aiguë. Les tests de deuxième génération intègrent des protéines recombinantes issues de la région de la nucléocapside C 22-3 et de NS<sub>3</sub> : C 33-C. Ces tests détectent les anticorps trente à quatre vingt dix jours plus tôt, pendant la phase aiguë de l'hépatite.(30, 73)



## B- VARIABILITE GENETIQUE

Cette particularité est liée à la région E<sub>2</sub>NS<sub>1</sub>. Il en résulte une classification de génotypes viraux établie par CHIRON (en types et sous types) en fonction du degré de similarité génomique : 6 génotypes et 12 sous types (1a, 1b, 2a, 2b...).(31, 32)

Le génotype 1b est le plus souvent rencontré dans le cas des hépatites post transfusionnelles. Ce génotype serait aussi associé à des infections plus évolutives et plus résistantes au traitement par interféron. Il serait présent dans 40 à 60% des cas.

En France, il existe 4 génotypes principaux représentant plus de 85 % des cas étudiés. Ce sont les génotypes : 1(1a ; 1b), 2a, 3a et plus rarement le 4. Le 3a se rencontre le plus souvent chez les patients toxicomanes.

Le 1b est fortement représenté au JAPON et en EUROPE.

Le 4b en AFRIQUE et au MOYEN ORIENT .

Le 6b est essentiellement identifié à HONG KONG.

(30, 31, 32, 33, 34, 36)

## II- CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

L'incubation de l'infection est de 15 à 160 jours avec une moyenne de 50 jours.(73)

Son début est le plus souvent insidieux.

Elle peut se voir à tout âge, mais fréquemment chez les adultes.

Sa transmission peut se faire de différentes façons :

### A- TRANSMISSION PARENTERALE

#### ↳ *Par transfusion sanguine*

Ce mode de contamination représenterait 30% des cas. Ce fut la source d'infection la plus importante jusqu'en 1990, date du dépistage systématique des anticorps anti-VHC lors des dons du sang.(30)

Des mesures préventives ont été prises entre 1983 et 1985, en inactivant les fractions coagulantes par traitement chimique (solvant, détergent) sur les lots provenant des dons du sang.

Par la suite, le risque de contamination a diminué de 81% grâce aux tests de première génération et de 93% par ceux de deuxième génération.

Le risque actuel depuis l'introduction du test ELISA 2 (troisième génération), se situe entre 1 pour 2 000 et 1 pour 6 000 produits.(69)

### ↳ *Par dérivés sanguins stables*

Seule l'albumine n'a jamais été incriminée.(30, 69)

Depuis 1993, la préparation des immunoglobulines comporte des étapes spécifiques d'inactivation virale supplémentaires.

### ↳ *Toxicomanie intraveineuse*

La prévalence est autour de 70 %. La toxicomanie représente la première cause d'infection par le VHC en France. La probabilité de contact avec le virus augmente avec la durée de la toxicomanie et serait inéluctable après 2 ans d'intoxication. La transmission peut se faire aussi lors de l'utilisation de drogue par voie intranasale en raison de la survenue d'épistaxis.(69, 30, 37)

## **B- TRANSMISSION PAR LE MATERIEL MEDICAL**

La contamination apparaît lorsque le matériel est souillé par du sang contaminé (piqûre par une aiguille) et mal désinfecté (endoscope avec biopsies ou tout autre matériel pouvant entraîner une effraction cutanée).(69, 38, 39, 40)

## **C- TRANSMISSION PAR UN ORGANE OU TISSU GREFFE**

Il n'y a pas de doute, cette transmission a été clairement établie. Mais ce mode de transmission est exceptionnel puisque la sérologie est faite chez tous les donneurs.(69, 41)



## **D- TRANSMISSION SEXUELLE**

Elle a bien été établie mais est peu importante environ 3,9 %.  
Il faut savoir que l'ARN du VHC n'a été retrouvée ni dans le sperme, ni dans les sécrétions vaginales. Les seuls facteurs de risque sont donc liés à des rapports traumatisants ou effectués en période menstruelle.(42, 39)

## **E- TRANSMISSION FAMILIALE**

↳ *Transmission mère à enfant* : elle peut aller de 0 à 100 %.

Tout dépend de la charge virale chez la mère et de l'association du VIH. Le plus souvent la transmission se fait au moment de l'accouchement.(43, 44)

↳ *Par le lait maternel puisque le VHC a été retrouvé dans le lait mais ceci est exceptionnel.*

↳ *Par le rasoir, la brosse à dent, le peigne et la salive.*(45)

## **F- TRANSMISSION DE PATIENT A PATIENT, DE MEDECIN A PATIENT**

Exemple : par le chirurgien ayant des anticorps lors d'actes chirurgicaux.(69)

## **G- AUTRES**

- tatouage, acupuncture, perçage d'oreille,
- soins dentaires.(69)

## **CONCLUSION**

Les deux principales sources de contamination sont la transfusion sanguine et la toxicomanie intraveineuse. (60 à 70 % des modes de contamination).(46)

La toxicomanie garde la primeur de nos jours en France.

Cependant, il ne faut pas négliger la transmission nososomiale. Mais parmi les patients ayant une hépatite C chronique, 40% n'ont pas de facteurs de risques identifiables.

### III- TESTS DE DEPISTAGE

Ces tests reposent avant tout sur la détection des anticorps, la recherche du virus ou de ses constituants.

#### A- DESCRIPTION DES TESTS DISPONIBLES

##### 1) Dosage de l'activité sérique de l'Alanine Aminotransférase (ALAT)

L'élévation de l'activité sérique des aminotransférases est souvent le premier élément en faveur d'une contamination par le VHC lorsque sont associés des facteurs de risques, tels que la toxicomanie intraveineuse et la transfusion sanguine; sa sensibilité est estimée de 40 à 50%. Cependant ce test n'est pas spécifique et il s'ajoute en plus la difficulté d'interprétation de ses résultats puisque la valeur seuil de l'activité sérique des ALAT n'a pas encore été standardisée à l'échelon national.(84)

On calcule en nombre de fois la normale (N).

N étant la limite supérieure de la normale dans l'unité considérée.

##### 2) Dosage des anticorps anti-VHC par les tests ELISA

Ces tests ELISA actuellement de troisième génération permettent de mettre en évidence la présence d'anticorps anti- VHC dans le sang.

Il s'agit de peptides de synthèse fixés sur des billes qui permettent de révéler les anticorps anti-VHC par réaction enzymatique lors de leur immunocapture.

Les premières protéines recombinantes ont été clonées par la firme CHIRON en 1989 à partir de la protéine C 100-3. (30, 47)

Depuis, d'autres protéines ont été utilisées permettant la détection d'anticorps dirigés contre la capsid et les régions NS<sub>3</sub>, NS<sub>4</sub> et NS<sub>5</sub> (protéines non structurales). Ceci a permis d'améliorer la sensibilité de 94 à 99% et la spécificité de ce test.

(84)

Cependant, il peut exister de faux négatifs puisque les anticorps anti VHC ne sont présents dans le sérum qu'au bout de deux mois.(71)

Les faux positifs peuvent apparaître en cas d'hypergammaglobulinémie, de maladies dysimmunitaires, d'infections virales ou lorsque les tests sont effectués sur des sérums chauffés ou décongelés plusieurs fois.(71)

### 3) Test RIBA (Recombinant Immunoblot Assay)

Ces tests ont aussi été élaborés par la firme CHIRON à partir de la protéine C 100-3 et maintenant grâce à des protéines structurales (de la capsid) et non structurales (NS<sub>3</sub>, NS<sub>4</sub> et NS<sub>5</sub>).

Il s'agit donc d'antigènes fixés sur des bandelettes qui par réaction immunoenzymatique permettent la détection des anticorps anti-VHC.

Ces tests sont utilisés pour confirmer la spécificité des anticorps présents dans le prélèvement et ils ne seront utilisés qu'en présence de test ELISA positifs afin d'éliminer les faux positifs surtout chez les donneurs de sang.(70)

4) Amplification génique par PCR (Polymérase Chain Réaction)  
Cette méthode permet l'identification du génome viral dans le prélèvement qu'il soit sanguin ou tissulaire (foie).

→ à partir de l'ARN viral extrait du prélèvement. On fabrique un ADN complémentaire,

→ cet ADN complémentaire sera amplifié,

→ puis cet ADN sera détecté par coloration au bromure d'éthidium. (Actuellement des techniques telles que la chromatographie liquide, l'électrochimiluminescence et des techniques enzymatiques supplantent cette coloration au bromure d'éthidium).

On utilise habituellement la PCR nichée (nested PCR ou double PCR) car elle est plus sensible que la PCR simple. Il s'agit en fait d'une PCR effectuée deux fois avec deux couples d'amorces différents.

La PCR est une technique très sensible qui n'est pas encore standardisée et pour laquelle il existe encore des faux positifs et des faux négatifs car la virémie peut être fluctuante.

La PCR n'est pas nécessaire pour confirmer l'infection par le VHC sauf si le test RIBA de validation est indéterminé.

La PCR sera utile :

→ lorsque les sujets ont une sérologie positive mais des ALAT normales,

→ pour des patients asymptomatiques et séropositifs,

→ chez les nouveaux nés de mère contaminée,

→ lorsque les ALAT sont élevées mais que les tests de dépistage (de l'Hépatite C ou autres virus) restent négatifs, par exemple, chez les patients immunodéprimés,

→ dans la primo-infection avant la séroconversion,

→ dans la surveillance des traitements. A l'arrêt du traitement si les ALAT sont normales et la PCR positive, il existe une probabilité élevée de rechute.(70, 30)

#### 5) NASBA (Nucleic Acid Sequence Based Amplification) (70)

Cette méthode est une alternative à la PCR. Il s'agit d'une amplification directe de l'ARN. Cette méthode repose sur l'activité de trois enzymes. Les différentes étapes de ce procédé sont :

- la fixation d'une amorce spécifique sur l'ARN extrait,
- la fabrication d'un brin d'ADN complémentaire par une transcriptase inverse,
- une ARNase va digérer le brin d'ARN,
- une deuxième amorce complémentaire de l'ARN original s'hybride avec l'ADN,
- la transcriptase inverse fabrique une séquence d'ADN donnant enfin un ADN double brin.

Cette méthode ne nécessite pas d'appareillage sophistiqué mais sa sensibilité est limitée. Elle ne peut donc pas être utilisée en diagnostic, en dépistage ou en remplacement de la PCR.

## 6) PCR quantitative (70)

Elle est sensée refléter l'importance de la réplication virale dans l'organisme. La méthode la plus utilisée est celle de l'ADN branché. Il suffit alors de mesurer la luminescence et de la comparer à une courbe standard.

Les indications de la quantification de l'ARN du VHC sont :

- avant le traitement pour en déterminer la durée (charge virale basse inférieure à  $2.10^6$  copies → 6 mois ; charge virale élevée → 12 mois)
- le suivi après une greffe de foie des malades transplantés pour cirrhose virale,
- elle peut être utilisée dans des études prospectives dans la réponse des hépatites C au traitement : avec une charge virale basse le patient a plus de chances d'être répondeur à long terme.

## IV- ASPECT CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE L'HEPATITE C

Seulement 25 % des personnes séropositives connaissent leur séropositivité et 75 % sont virémiques.

Par le caractère chronique de l'Hépatite C, il paraît important de dépister au plus tôt cette maladie, afin d'éviter son évolution défavorable, vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire.

**La phase aiguë** de la maladie passe le plus souvent inaperçue car elle est asymptomatique et anictérique dans les 2/3 des cas.(30, 32, 47)

**L'hépatite fulminante** est exceptionnelle mais son taux de mortalité est considérable, de l'ordre de 80%.(32)

**L'Hépatite C chronique** : la plupart du temps, la découverte de l'Hépatite C chronique est purement fortuite, lors d'examens sanguins pour dons du sang ou d'examens sanguins de routine. La chronicité de l'Hépatite C apparaît dans 70 à 80% des cas.(31)

L'origine de cette infection reste le plus souvent un mystère !

Le pronostic à long terme de l'Hépatite C chronique chez la majorité des patients est bénin. Cependant, elle devient plus grave si elle est associée à une autre pathologie (alcoolisme, hépatite B chronique, ou déficit en  $\alpha$ 1 antitrypsine).

La cirrhose qui apparaît à la suite d'une Hépatite C chronique est un facteur de risque à long terme (plusieurs décennies) d'hépatocarcinome.



## A- CLINIQUE

47) L'Hépatite C chronique est le plus souvent asymptomatique.(32,

Cependant :

- l'asthénie est le symptôme le plus fréquent, et le plus souvent le signe d'appel de la maladie.
  - l'ictère
  - l'hépatomégalie,
  - l'hypertension portale
  - les angiomes stellaires
- } s'observent dans les formes évoluées au stade de cirrhose

## B- BIOLOGIE

- les ALAT sont généralement plus élevées que les ASAT et fluctuent dans plus de 75% des cas, en passant par des phases aux valeurs subnormales à normales,
- les gammaglobulines (IgG) sont peu ou pas augmentées chez les patients non cirrhotiques,
- les anticorps anti-VHC ne peuvent pas à eux seuls témoigner de la présence ou persistance du virus, car le VHC peut exister simultanément sous la forme de différents quasi-espèces.(31, 30)

A noter qu'il existe des porteurs asymptomatiques du VHC. Les transaminases restent normales lors de tous les dosages.

La charge virale est alors faible ou nulle. L'examen anatomopathologique du foie révèle dans 60% des cas des lésions histologiques minimales.

Le mode de contamination le plus fréquent est la toxicomanie intraveineuse.

## V- ANATOMOHISTOLOGIQUE DE L'HEPATITE C

### A- RAPPELS

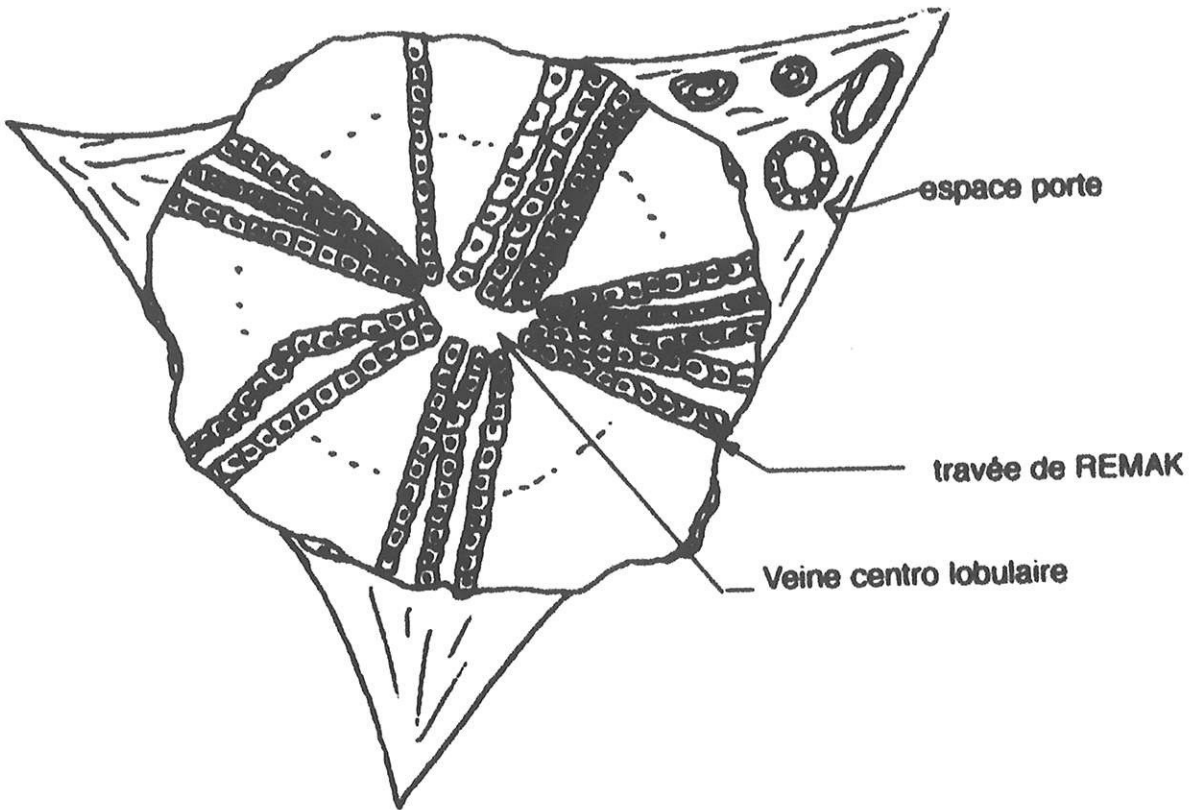
Le foie est la plus grosse glande de notre organisme. Il mesure près de 28 centimètres et pèse entre 1,5 et 1,8 kilogrammes.

Sa conformation interne se subdivise en lobules, unités fonctionnelles du foie, formés de travées d'hépatocytes (travées de REMACK) qui convergent vers le centre du lobule.

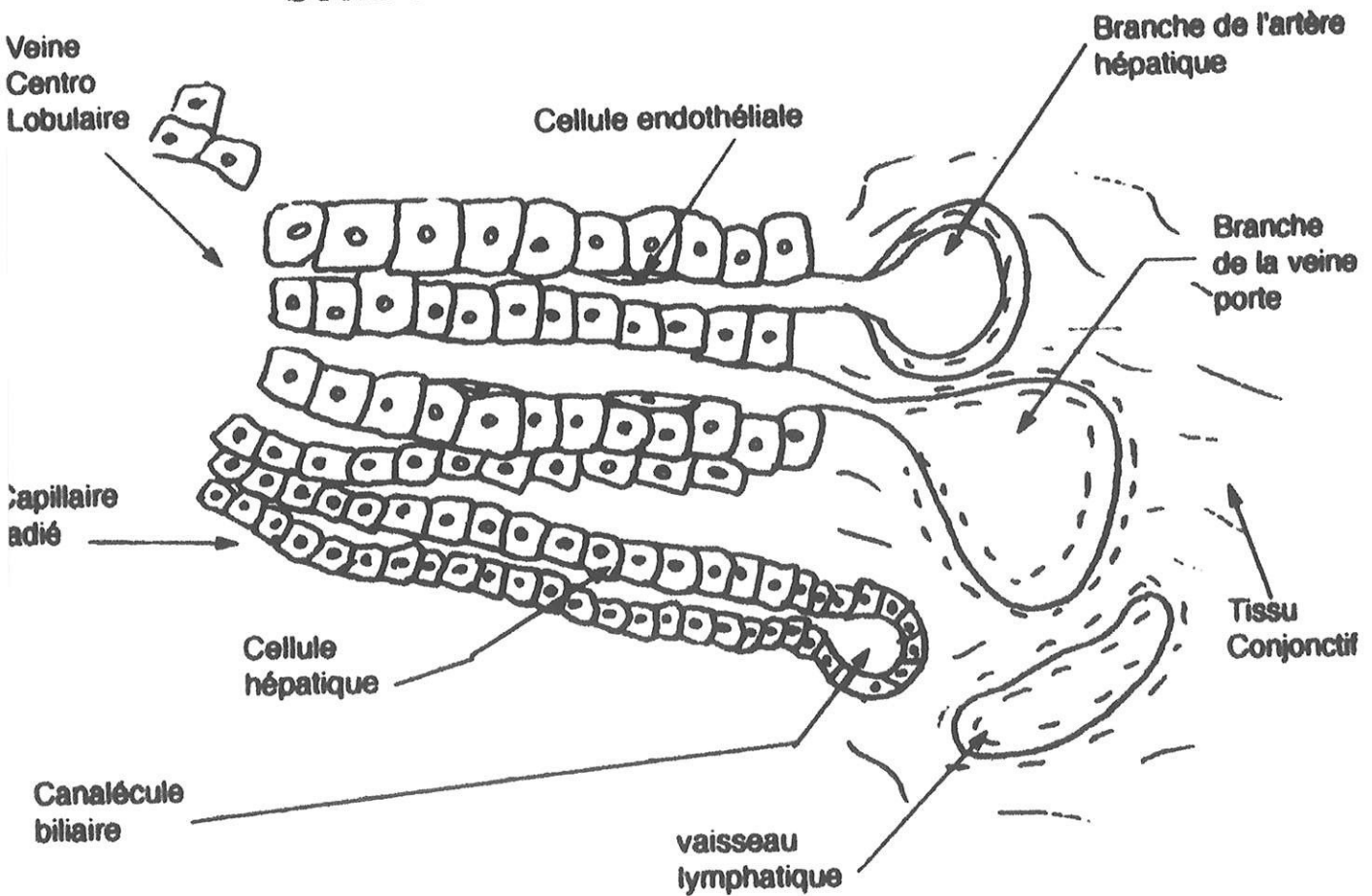
Le long des travées on distingue un réseau de capillaires sinusoïdes qui partent de la veine porte et de l'artère hépatique pour se jeter dans la veine controlobulaire.

Entre ces lobules se dessinent des espaces, appelés " espaces portes " constitués de tissu conjonctif où se faufilent une branche de la veine porte, une branche de l'artère hépatique, quelques vaisseaux lymphatiques et un canalicule biliaire.(73)

# LE LOBULE HEPATIQUE



## STRUCTURE DU LOBULE HEPATIQUE



## **B- HISTOLOGIE DE L'HEPATITE CHRONIQUE C**

L'hépatite C s'accompagne d'un infiltrat inflammatoire portal et périportal constitué de lymphocytes et de lésions lobulaires nettes (nécroses).

*3 lésions sont évocatrices :*

- La stéatose hépatocytaire,
- La présence dans l'espace porte de nodules lymphoïdes à centre clair,
- Les lésions inflammatoires des canaux biliaires interlobulaires.

La biopsie hépatique est un examen clé dans la prise en charge du malade. Elle va permettre de recueillir des informations diagnostiques et pronostiques, ceci par le biais de classifications.

### 1) La classification internationale

Elle a été établie en 1968 et mise à jour en 1977.(48)

- l'hépatite chronique persistante : les espaces portes sont inflammatoires, peu ou pas fibreux. Il n'existe que très peu de nécrose parcellaire,
- l'hépatite chronique active : il peut exister une fibrose avec formation de septa. L'infiltration inflammatoire déborde l'espace porte et il existe une nécrose hépatocytaire,
- l'hépatite chronique lobulaire : la nécrose est lobulaire et il prédomine des lésions portales et périportales.

Le passage d'un stade à l'autre se fait le plus souvent spontanément ou sous traitement, mais cette classification a été plus ou moins mise de côté du fait de son manque de précision.

## 2) La classification de KNODELL

Elaborée en 1981, elle repose sur la quantification de quatre critères qui sont : (35)

- la nécrose parcellaire,
- la nécrose lobulaire,
- l'inflammation portale,
- la fibrose.

## Score de Knodell

<p><b>1. Nécrose périportale (n.p) et nécrose en pont</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n.p. absence</li> <li>- n.p. minime</li> <li>- n.p. modérée</li> </ul> <p>(moins de 50 % de la circonférence de la plupart des espaces portes (E.P))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n.p. sévère</li> </ul> <p>(plus de 50 % de la circonférence de la plupart des E.P)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n.p. modérée et nécrose en pont</li> <li>- n.p. sévère et nécrose en pont</li> <li>- nécrose multinodulaire</li> </ul>	<p><b>0</b></p> <p><b>1</b></p> <p><b>3</b></p> <p><b>4</b></p> <p><b>5</b></p> <p><b>6</b></p> <p><b>10</b></p>
<p><b>2. Lésions dégénératrices et nécrose lobulaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- absence</li> <li>- minimes</li> </ul> <p>(corps acidophiles, cellules ballonnisées dans moins d'1/4 des lobules)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- modérées</li> </ul> <p>(atteinte d'1/4 au 2/3 des lobules)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sévères</li> </ul> <p>(atteinte de plus des 2/3 des lobules)</p>	<p><b>0</b></p> <p><b>1</b></p> <p><b>3</b></p> <p><b>4</b></p>
<p><b>3. Inflammation portale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- absence</li> <li>- minime</li> </ul> <p>(quelques cellules inflammatoires dans moins d'1/4 des E.P)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- modérées</li> </ul> <p>(de nombreuses cellules inflammatoires dans 1/4 aux 2/3 des E.P)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- sévères(des amas denses de cellules inflammatoires dans 2/3 des E.P)</li> </ul>	<p><b>0</b></p> <p><b>1</b></p> <p><b>3</b></p> <p><b>4</b></p>
<p><b>4. Fibrose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- absence</li> <li>- minime fibrose portale</li> <li>- fibrose dans l'espace de Disse</li> <li>- fibrose en pont (porto-porte ou porto-sushépatique)</li> <li>- cirrhose</li> </ul>	<p><b>0</b></p> <p><b>1</b></p> <p><b>1</b></p> <p><b>3</b></p> <p><b>4</b></p>

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

**Score de fibrose : 4**

Dans la nécrose périportale, il peut exister une nécrose en pont qui est rare et qui consiste en l'élaboration des ponts entre deux espaces portes ou entre un espace porte et une veine centrolobulaire ou entre plusieurs lobules entiers.

### 3) La classification METAVIR

C'est la classification la plus simple et la plus reproductible.

Elle a été établie par dix pathologistes, selon deux items : (49)

- l'activité nécrotico-inflammatoire côté de A<sub>0</sub> à A<sub>3</sub>,
- le retentissement fibreux côté de F<sub>0</sub> à F<sub>4</sub>.

<b>SCORE A (activité)</b>	
<u>Nécrose Parcelaire ou lobulaire</u>	
Absente	A0
Minime	A1
Modérée	A2
Sévère	A3
<b>SCORE F (fibrose)</b>	
Absence de fibrose portale	F0
Fibrose portale stellaire sans septa	F1
Fibrose portale avec rares septas	F2
Nombreux septas sans cirrhose	F3
Cirrhose	F4



## **C- LES LÉSIONS ASSOCIÉES (72)**

### 1) Lésions biliaires

Leur présence varie énormément. Elles touchent plus fréquemment les petits canaux.

### 2) La stéatose

Il s'agit d'une stéatose macrovésiculaire. La surcharge est massive.

### 3) L'hépatite lobulaire

Elle associe un infiltrat inflammatoire intrasinusoïdal, une nécrose hépatocytaire acidophile et une hyperplasie kupfférienne.

## **D- LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES**

Elles peuvent aggraver les lésions déjà existantes :  
(30, 72)

- l'alcoolisme chronique précipite l'évolution de la fibrose,
- les autres infections virales comme l'hépatite B, l'hépatite D et le VIH, aggravent les lésions hépatiques,
- la porphyrie cutanée tardive : 80% des malades atteints de porphyrie cutanée tardive sont infectés par la VHC.

Sur le plan hispathologique, on note la présence de lésions hépatiques à type d'inclusion en aiguille.

- la surcharge hépatique en fer : plus de 30% des malades atteints d'hépatite C ont une augmentation du fer sérique et/ou de la ferritine.

Elle constitue un facteur de mauvaise réponse au traitement par interféron.

### **E- ARBRE DECISIONNEL**

On considérera des patients ayant des facteurs de risque tels que la toxicomanie intraveineuse ou la transfusion sanguine.

❖ **ALAT normales + anticorps anti-HVC positifs**



PCR négative

Sujet guéri dans 20% des cas

PCR positive

Sujet "immunotolérant"  
La PBH est nécessaire afin  
d'évaluer les lésions qui  
sont souvent minimales

❖ **ALAT >1, 2N + anticorps anti-HVC positifs + PCR positive** ⇒ ponction biopsie hépatique → hépatite chronique dans 50 à 70% des cas)

Deux cas se présente alors :

- le score de Métavir est faible ( $A_0F_1$  ou  $A_1F_0$  ou  $A_1F_1$ ).  
On surveille simplement. La ponction biopsie hépatique sera à effectuer entre deux à cinq ans,
- soit on note une activité suffisante ( $A > 1$  et/ou  $F > 1$ ) et on mettra en place un traitement.

## VI- MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES DU VIRUS

Lors de cette infection, on a révélé de nombreux désordres immunitaires qui peuvent être majorés lors des traitements utilisés pour l'Hépatite C (corticoïdes, interféron). C'est pour cela qu'elles doivent être recherchées avant toutes instaurations de traitement.

Elles peuvent être classées en deux catégories :

- les manifestations auto-immunes,
- les anomalies immunologiques non spécifiques.

### **A- LES MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES**

#### 1) Les hépatopathies auto-immunes de type 1 ou 2

Elles sont révélées par la présence d'auto anticorps antimuscle lisse, anti nucléaire, anti LKM 1.

Lors de ces pathologies, l'anticorps anti-HVC peut être faussement positif.(31, 57, 30)

#### 2) Les affections thyroïdiennes

Il s'agit le plus souvent de thyroïdite auto-immune avec hypothyroïdie biologique révélée par un traitement par interféron et le plus fréquemment remarquée chez la femme.(31, 54)

Si ces études ne permettent pas d'établir avec certitude le rôle de l'Hépatite C dans la prévalence élevée des anticorps

antithyroïdiens, il est certain en revanche que l'interféron a une action sur la survenue des dysthyroïdies auto-immunes. La fréquence de ces anomalies chez ces malades traités par interféron justifie la pratique d'un bilan thyroïdien systématique, avec recherche d'auto anticorps antithyroïdiens et le dosage de la TSH avant le traitement et tous les deux à trois mois pendant le traitement.(30, 53, 55, 56, 54)

## **B- LES ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES NON SPECIFIQUES**

### 1) La cryoglobulinémie

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines précipitant à une température inférieure à 37°C.

Les cryoglobulinémies mixtes essentielles peuvent se traduire par un purpura, des vascularites, des arthralgies, des neuropathies périphériques, une atteinte rénale et des glomérulo néphrites membrano prolifératives.

Il a été remarqué une corrélation entre la présence de cryoglobulines et la sévérité de l'hépatite (cirrhose).

La physiopathologie des cryoglobulines est complexe.

Elles pourraient être constituées de complexes antigènes viraux, d'anticorps spécifiques et d'IgM à activité rhumatoïde.

La cryoglobulinémie disparaît lors des traitements par interféron, ceci pouvant expliquer la responsabilité de l'Hépatite C dans la formation de complexes immuns.(30, 32, 48, 50)

## 2) La périartérite noueuse

Le virus de l'Hépatite C pourrait intervenir par le biais de dépôts d'immuns complexes antigène-anticorps viraux.

La présence d'antigène du VHC ou d'immuns complexes ou d'ARN dans les biopsies cutanées renforcerait l'hypothèse du rôle du VHC dans la PAN.(30)

## 3) La porphysie cutanée tardive

Il s'agit d'un déficit enzymatique, provoquant une photosensibilisation, une fragilité cutanée, une hyperpigmentation de la peau et l'existence de plaques de sclérodermie.(32)

## 4) Le syndrome de SJOGREN

Il est déterminé par la présence d'un syndrome sec associé à une connectivite.

Plusieurs auteurs ont noté la présence de sialadénite lymphocytaire au cours d'Hépatite C chronique, cependant il en est de même pour d'autres pathologies hépatiques. Ce phénomène serait donc dû principalement au désordre immunitaire plutôt qu'au virus lui-même.(30)

5) Le lichen plan

Il est défini par une affection cutanéomuqueuse d'étiologie inconnue, mais caractérisée par un infiltrat de cellules mononuclées, disposées en bandes.

Si la relation entre l'Hépatite C et le lichen plan n'est pas prouvée, par contre son apparition ou son exacerbation sous interféron est bien documentée.(30, 51, 52, 53, 74)

## VII- EVOLUTION DE LA MALADIE

La phase aiguë de l'Hépatite C existe à chaque fois, cependant, elle passe le plus souvent inaperçue. Par contre le passage à la chronicité est présent dans 80% des cas et ce risque ne diffère pas du mode de contamination.

La gravité de cette chronicité résulte dans l'apparition de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire.(31, 32)

Une étude de TONG et al a montré que le délai entre le contage et l'apparition d'une cirrhose se situe entre vingt et trente ans, pour le carcinome hépatocellulaire entre vingt huit et quarante ans. Cependant, une étude sur dix huit années a montré que la survie des malades atteints d'Hépatite C est identique aux autres malades transfusés non infectés.(58, 30, 32, 59)

Des études moléculaires ont démontré la présence d'ARN dans les zones tumorales avec une réplication persistante.(30)

De plus, il existe des cas où une tumeur se développe en l'absence de cirrhose pouvant appuyer l'hypothèse du rôle direct de l'infection virale.

Malgré tout la cirrhose induite par le virus est le facteur étiologique majeur dans le développement des cancers chez les sujets à VHC positifs.

Il existe d'autres facteurs pouvant intervenir dans l'évolution de la maladie :

- l'état immunologique du patient,
- l'âge : les patients jeunes ont une évolution moins sévère,(60)
- le sexe : la maladie est moins évolutive chez la femme,



- le génotype 1b a une forte prévalence chez les sujets cirrhotiques associés ou non au carcinome,(31, 46)
- l'intoxication alcoolique :  
L'alcool joue un rôle péjoratif dans l'évolution de la maladie. Il est donc important d'instaurer un régime sans alcool.
- coinfection par le VHB : il existe une inhibition de la réplication des deux virus mais la maladie est histologiquement plus sévère,(32, 46)
- la coinfection par le VIH majore la virémie du VHC; Au stade de maladie, le VIH entraîne un développement rapide des lésions hépatiques,
- une hépatite post transfusionnelle évolue plus facilement vers une cirrhose,
- la variabilité de la région génique HVR1 serait prédictive de la réponse au traitement ; En effet, une faible variabilité nucléotidique de la région hypervariable HVR1 a été constatée chez les malades atteints d'une infection ancienne ayant des lésions histologiques peu actives. Il existe donc une relation étroite entre l'importance des variations de cette région et la réponse au traitement.(31, 32, 30)
- la zone géographique

↳ *Zone de prévalence élevée pour le cancer du foie : JAPON, ITALIE, ESPAGNE.*

↳ *Zone intermédiaire : FRANCE, EUROPE, AMERIQUE du NORD.*

↳ *Zone faible : AFRIQUE, ASIE DU SUD EST, AMERIQUE du SUD.*

# **CHAPITRE II**

## ***LES TRAITEMENTS DE L'HEPATITE CHRONIQUE C***

## INTRODUCTION

Les traitements de l'Hépatite C chronique ont pour but de ralentir l'évolution de la maladie qui tend vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Pour cela, ils joueront sur différents tableaux :

- la normalisation des transaminases,
- la prévention de l'aggravation des lésions histologiques,
- l'obtention de la disparition durable de la virémie.

L'objectif final étant bien sûr d'améliorer la qualité de vie et la survie des patients.

Mais le traitement n'est indiqué que chez les patients dont le diagnostic d'Hépatite C chronique active a été confirmé.

## I- L'INTERFERON

Depuis la première étude publiée en 1986 par HOOFNAGLE, de nombreuses études contrôlées ont confirmé l'efficacité du traitement par interféron.

### A- DEFINITION

Produits actuellement par génie génétique, les interférons constituent une famille de protéines ayant des propriétés anti virales, anti prolifératives et immunomodulatrices.

Ils sont produits à l'état naturel par les cellules mononuclées du sang, celles du système réticuloendothéliale, lors d'une stimulation par un virus ou de substances étrangères à l'organisme.(61)

Ils ont une demi-vie de six à sept heures.

Ces molécules ont été découvertes en 1957 par ISAACS et LINDENMANN. C'est dans le surnageant de cultures de cellules embryonnaires de poulet infectées par un virus, qu'ils montrèrent l'existence d'une substance capable de rendre les cellules saines, résistantes à la réplication virale.(53)

Les interférons (INF) ont été classés en trois catégories :

- INF alpha ( $\alpha$ ) : produit par les lymphocytes B et les monocytes,
- INF béta ( $\beta$ ) : produit par les fibroblastes,
- INF gamma ( $\gamma$ ) : produit par les lymphocytes T.

Les alpha, sont ceux utilisés pour le traitement de l'Hépatite C chronique. Leur poids moléculaire est d'environ 19000 daltons. Ils sont composés de 165 acides aminés et de deux ponts disulfures.

Leur synthèse est régie par le chromosome 9 pour les alpha et béta et par le chromosome 12 pour les gamma. Cette synthèse ne dépend pas du virus inducteur et est réprimée dans les cellules saines.

## **B- MECANISME D'ACTION**

### 1) Action antivirale

Cette action semble prédominante avec une diminution rapide de la multiplication virale dès les premières semaines du traitement.

L'interféron possède une spécificité d'espèces. Il se fixe sur des récepteurs spécifiques à la surface des cellules. Il active ensuite deux systèmes enzymatiques intracellulaire :

- la 2'5' oligoadenylate - synthétase permettant l'activation d'une endonucléase dont le rôle est de détruire les ARN messagers viraux,
- la protéine-kinase, permettant par conséquence l'inhibition de la phase d'initiation de la synthèse protéique et un arrêt de la traduction.

En outre, l'interféron induit l'activité d'une protéine (MX) encore mal connue.(62, 63)

## 2) Action immunomodulatrice

L'interféron stimule les cellules T cytotoxiques et les macrophages, augmente l'activité des cellules natural-killer, la synthèse de cytokines et de  $\beta 2$  microglobulines.

Cependant cette action semble jouer un rôle moindre que dans l'Hépatite B.(62, 61, 64)

En somme, l'interféron :

- inhibe les différentes étapes du cycle viral (transcription du génome et assemblage des protéines) (64, 62)
- interfère avec la réponse immunitaire à médiation cellulaire et humorale.(65)

## **C- INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR INTERFERON**

Son indication n'est posée que lorsque l'on a fait la preuve histologique de l'Hépatite C chronique.

Son autorisation de mise sur le marché a été promulguée en 1991, ceci après de nombreuses études mettant en avant son action sur la diminution de la progression histologique (nécrose hépatique, inflammation, fibrose à moindre degré) et par le fait de retarder la survenue de la cirrhose et de l'hépatocarcinome.

Les indications sont alors : (30, 84)

- une augmentation des ALAT persistante,
- l'existence de signes histologiques d'Hépatite C chronique (Knodell>6 ou Métavir>A1 F1),
- PCR positive,
- lorsque d'autres causes de maladies chroniques du foie ont été éliminées.

La question se posera si : (30)

- les ALAT sont normales ou si l'activité histologique est faible,
- il y a une cirrhose ,
- les patients traités sont rechuteurs ou mauvais répondeurs,
- il existe une coinfection par le VIH, le VHB ou le VHD, une infection récente.
- le patient est jeune.

#### **D- LES CONTRE-INDICATIONS A L'INTERFERON**

Sont les suivantes (75, 51, 54, 62, 84)

- affections cardiaques, rénales ou hépatiques sévères,
- la grossesse ou femme en âge de procréer sans contraception,

- antécédents d'épilepsie, de syndrome dépressif ou d'atteinte du système nerveux central,
- les troubles hématologiques :
  - leucopénie  $< 800/\text{mm}^3$  polynucléaires neutrophiles,
  - thrombopénie  $< 50000/\text{mm}^3$ ,
- une créatininémie supérieure à 150 micromol/l,
- l'existence de manifestations extra-hépatiques telles que
  - les hépatites auto-immunes de type 1,
  - les thyroïdites auto-immunes,
  - la fibrose pulmonaire,
  - la périartérite noueuse,
  - le Goujerot-Sjögren et le lichen plan,
- les transplantés rénaux ou hépatiques car augmentation du risque de rejet,
- facteurs de mauvaise réponse au traitement :
  - l'alcoolisme et la toxicomanie doivent être interrompus avant le traitement,
  - l'existence d'une pathologie associée avec baisse de l'immunité,
  - l'âge avancé du patient et le poids corporel élevé,
  - l'existence d'une cirrhose.



## **E- MODALITES DU TRAITEMENT**

Il existe actuellement deux sortes d'interféron  $\alpha$  :

Le 2a = ROFERON\*, LAROFERON\*

Le 2b = INTRONA\*, VIRAFERON\*

L'interféron lymphoblastoïde est un interféron alpha naturel hautement purifié.

Cinq cas de figure peuvent se présenter suivant l'évolution des ALAT : (30)

- réponse prolongée : ALAT normaux pendant le traitement et persistance de cette normalité à l'arrêt du traitement. PCR négative après six mois de traitement et restant négative six mois après l'arrêt du traitement.
- réponse avec rechute : ALAT normaux pendant le traitement mais réascension après l'arrêt du traitement. La PCR peut être négative en fin de traitement et se repositiver six mois après l'arrêt du traitement.
- réponse avec échappement : ALAT normaux pendant le traitement avec réascension avant la fin du traitement. Le plus souvent la PCR reste positive.
- réponse partielle : simple diminution des ALAT pendant le traitement. La PCR reste positive.
- absence de réponse : absence de diminution des ALAT pendant le traitement.

Mais il faut savoir que la réponse au traitement dépend de la dose et de la durée de celui-ci, de nombreuses études l'ont démontré.

Actuellement, le schéma thérapeutique proposé est :

une injection sous cutanée de 3 millions d'unités d'interféron, 3 fois par semaine pendant (57) :

- six mois si la charge virale est basse ( $< 2.10^6$  copies/ml) et le génotype différent de 1.
- Douze mois si la charge virale est élevée et le génotype est 1.

Cependant ce traitement ne permet d'obtenir que 20 à 30% de réponses prolongées et la moitié de ces patients rechutent.(30, 32)

Une augmentation de la durée du traitement n'augmente pas le nombre de réponse prolongée mais permet de diminuer le nombre de rechute.

Une augmentation de la dose expose à des problèmes de tolérance.

## **F- SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR INTERFERON**

Une surveillance clinique, biochimique, virologique et histologique doit être menée afin d'évaluer la part bénéfique / risque du traitement.

### 1) Surveillance clinique

La plupart du temps le malade reste asymptomatique. Cependant, cet examen est nécessaire afin de juger de l'état général du patient et de pouvoir détecter au plus tôt des complications qui pourraient survenir.

## 2) Surveillance biologique (66, 30)

- un dosage mensuel de l'activité sérique des ALAT doit être effectué au cours du traitement et au décours de celui-ci pendant six mois à un an, puis deux à quatre fois par an,
- le dosage simultané des ASAT ne paraît pas être indispensable,
- une numération formule sanguine mensuelle,
- les autres paramètres biochimiques comme les gamma-glutamyl transférases ( $\gamma$ GT), les phosphatases alcalines, la bilirubinémie, l'albuminémie, le taux de prothrombine, le procollagène III, la 2'5' oligoadénylate synthétase ne permettent pas d'évaluer l'efficacité du traitement,
- les anticorps anti-thyroïdiens, la TSH, les anticorps anti-tissus, la glycémie et la créatininémie doivent être dosés avant la mise en route du traitement et à nouveau tous les trois mois si besoin.

## 3) Surveillance virologique (30, 82)

- la sérologie VHC doit être effectuée par test ELISA avant le début du traitement,
- analyser la présence ou non de l'ARN du VHC par PCR (polymerase chain reaction). C'est une analyse qualitative qui permet de prédire d'après certains auteurs de la réponse au traitement. Si la PCR est négative dans les trois premiers mois du traitement alors le pronostic serait favorable. Par ailleurs elle sera utile si l'activité des ALAT est à peine au dessus de la normale ou si on note une élévation des ALAT en cours de traitement, alors la PCR pourra confirmer la réponse

virale ou diagnostiquer un échappement avec réactivation virale.

Le suivi après traitement n'est pas encore bien établi mais il paraît logique de faire une PCR dans les six mois afin de définir la réponse virologique.

- la mesure quantitative de l'ARN du VHC (la charge virale dans le sérum) et la connaissance du génotype sont intéressantes avant même le début du traitement.

Les patients ayant une charge virale basse associée à un génotype non 1 ont une probabilité de réponse prolongée plus élevée que ceux ayant une charge virale élevée et le génotype 1.

De ces constats découlera la durée du traitement :

- Six mois lorsque ces caractères viraux sont favorables
- Douze mois dans le cas contraire

Son utilisation pendant le traitement et pour le suivi post thérapeutique ne semble rien apporter de plus que la PCR.

#### 4) Suivi histologique (76)

La ponction biopsie hépatique doit être effectuée au maximum dans l'année qui précède le traitement.

Par la suite, il paraît indiqué d'en pratiquer une seconde dans les six mois qui suivent la fin du traitement, surtout chez les sujets mauvais répondeurs ou ayant rechuté ceci afin de déterminer l'évolution histologique et de poser la nécessité d'un deuxième traitement.

Il est judicieux d'attendre ce délai de six mois puisque la réponse au traitement est souvent transitoire et il n'est pas rare de voir apparaître des rechutes dans ce laps de temps.

Cependant cette stratégie n'a pas été établie avec certitude.

## **G- EFFETS SECONDAIRES DE L'INTERFERON**

Ils sont nombreux et peuvent être la cause d'une interruption momentanée ou définitive du traitement. (30, 76)

EFFETS SECONDAIRES DE L'INTERFERON	
Manifestations mineures	Manifestations sévères
<ul style="list-style-type: none"><li>- syndrome grippal au 1<sup>er</sup> mois</li><li>- fatigue</li><li>- myalgies</li><li>- céphalées</li><li>- anorexie, nausées</li><li>- amaigrissement</li><li>- diarrhées</li><li>- douleurs abdominales</li><li>- irritabilité</li><li>- troubles du sommeil</li><li>- alopecie</li><li>- érythèmes cutanés</li><li>- neutropénie</li><li>- thrombopénie</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- dépression</li><li>- délires, agitation</li><li>- crise d'épilepsie</li><li>- dysthyroïdie</li><li>- cardiopathies</li><li>- manifestations autoimmunes</li></ul>

## 1) Manifestations générales

On note souvent dans 40% des cas, l'apparition d'un syndrome grippal au cours des 3 ou 4 premières semaines du traitement, avec fièvre (38 à 39°C), frissons, courbatures, asthénie.

Le paracétamol à 2g par jour est le traitement de choix. Ce syndrome grippal n'a aucune corrélation avec la gravité de l'atteinte hépatique et est rarement responsable de l'arrêt du traitement.

La tolérance semble meilleure si l'injection est faite le soir.

Par ailleurs, il est fréquent de voir une asthénie persistante tout au long du traitement, des troubles digestifs avec anorexie, nausées ou vomissements, diarrhées et amaigrissement.

## 2) Manifestations graves

### a) *Syndrome dépressif*

Il peut être sévère, survenant habituellement chez les patients ayant déjà eu un antécédent, après deux ou trois mois de traitement.

Il peut s'accompagner de suicide ou de désorientation temporo-spatiale, la gravité étant dose dépendante.

Un traitement antidépresseur peut permettre la poursuite du traitement.

## b) *Les atteintes cardiaques*

Elles sont rares : troubles du rythme, cardiomyopathie.

Chez les sujets à risque (coronariens,...) il est préférable de pratiquer un électrocardiogramme et une radiographie pulmonaire avec avis spécialisé avant le traitement.

## c) *Les atteintes thyroïdiennes*

Cette pathologie est assez fréquente et se voit plus volontiers chez la femme.

Indifféremment hypo- ou hyper- ou bien en alternance (hyper transitoire suivi d'une hypo-), elles sont spontanément résolutive par simple arrêt de l'interféron ou après un traitement spécifique.

Mais l'interféron peut aggraver des maladies auto-immunes préexistantes telles que la maladie de Basedow ou la thyroïdite de HASHIMOTO.

Il est donc important avant tout traitement de rechercher les anticorps antithyroïdiens (anti-thyroglobuline et anti-thyropéroxydase) et la TSH afin de réduire l'incidence de la pathologie thyroïdienne.

Le rythme des dosages est de deux mois pendant le traitement.

#### d) *Atteintes pulmonaires*

Des cas de pneumopathies interstitielles ou plus rare de bronchiolites oblitérantes ont été décrites.

### 3) Autres effets secondaires

#### a) *Hématologiques*

\* Leuconéutropénie et thrombopénie sont fréquentes. Il suffit de réduire ou d'arrêter momentanément le traitement pour voir les valeurs se corriger. Mais souvent aucune modification du traitement n'est nécessaire.

Le dosage de la numération formule sanguine et des plaquettes est généralement effectué tous les mois pendant le traitement et rapproché si problème.

Les valeurs limites étant de 1 000/microlitres pour les polynucléaires neutrophiles et 70 000/microlitres pour les plaquettes.

#### b) *Diabète insulino-dépendant*

Son apparition est expliquée par le phénomène auto-immunitaire (présence d'anticorps anti îlots de Langerhans et anti insuline).

La réversibilité peut être spontanée à l'arrêt du traitement.



### c) *Manifestations dysimmunitaires*

#### \*Lupus érythémateux disséminé

Il existe alors des anticorps anti nucléaires et anti ADN. Il se manifeste le plus souvent chez des patients de moins de 40 ans.

L'arrêt du traitement peut soit améliorer ou aggraver la maladie mais dans la plupart des cas l'évolution est favorable.

#### \*Manifestations rhumatologiques

Il s'agit d'arthralgies ou d'arthrites séronégatives ou associées au facteur rhumatoïde.

\*La cryoglobulinémie est aggravée ou révélée par l'interféron. Mais on sait qu'il existe une relation entre le VHC et la cryoglobulinémie par la formation de complexes immuns.

### d) *Manifestations dermatologiques*

Elles sont diverses et discrètes : sécheresse cutanée, prurit, érythème cutané, urticaire.

L'alopecie modérée et réversible est aussi la plus fréquente.

Le psoriasis, le lichen plan peuvent être induits ou exacerbés par l'interféron.

La conduite à tenir devant ces maladies est assez mal codifiée.

e) *Affections rénales*

On peut observer chez certaines personnes traitées par interféron, l'apparition d'une protéinurie ou plus rarement une leucocyturie, une hématurie ou l'augmentation de la créatininémie.

Ceci peut apparaître lors de l'utilisation de fortes doses.

f) *Troubles sensoriels*

\* ophtalmologiques : des cas de lésions ischémiques rétiniennes ont été notés, réversibles à l'arrêt du traitement.

Par ailleurs on peut observer des douleurs oculaires avec exophtalmie et perte de la vision.

La physiopathologie pourrait faire intervenir une occlusion capillaire rétinienne.

\* Auditives : des acouphènes et une surdité de perception ont été observées de façon fréquente mais elles restent régressives à l'arrêt du traitement.

g) *Troubles digestifs*

Nausées, vomissements et diarrhées sont largement représentés dans un tiers des cas.

h) *Autres atteintes neuropsychiatriques*

Anxiété, trouble du sommeil, céphalées, irritabilité, difficulté de concentration.

## II- LES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES

### A- INTERFERON ET RIBAVIRINE (REBETOL\*)

La ribavirine est un analogue nucléosidique (1-β-D-ribofuranosyl-1H- 1, 2, 4 triazole - 3-carboxamide) synthétisé en 1970.

Elle a une activité antivirale contre les virus à ADN et surtout à ARN. Son action a été prouvée lors de son utilisation en aérosol, contre les infections respiratoires par le virus syncytial.(16, 6, 20)

Per os on lui connaît un effet sur les virus influenzae et les flavivirus, à des doses de 1 à 1, 2g, seule ou en association.

Mais son mécanisme d'action reste inconnu. Il y aurait une inhibition de l'ARN polymérase virale.

Après absorption, la ribavirine subit une phosphorylation au niveau hépatique. Ce métabolite actif va alors altérer la réserve de nucléotides intracellulaires et interférer avec la formation d'ARN messagers viraux, d'où son action antivirale.

Cependant, elle ne permet pas de diminuer la charge virale ni d'améliorer l'histologie hépatique en monothérapie.(78, 18)

Ainsi plusieurs études ont été menées sur l'association ribavirine et interféron α montrant alors de meilleurs résultats en terme de réponses prolongées. L'interféron est alors utilisé à 3 MU en injection sous cutanée, trois fois par semaine.

Il semblerait donc qu'il existe une synergie de ces deux molécules sur l'Hépatite C chronique.(14, 78, 81)

A noter que la ribavirine utilisée après transplantation hépatique est aussi bien tolérée.

### 1) Posologie et mode d'administration de la ribavirine (81)

→ Les doses de ribavirine généralement administrées varient de 1000 mg à 1200 mg par jour, en deux prises par voie orale au moment des repas le matin et le soir. (gélules de 200 mg)

On utilisera 1000 mg pour une personne dont le poids est inférieur à 75 kg

→ La durée optimale du traitement n'a pas encore été bien définie, mais les études ont porté sur un traitement de six mois. Cependant pour des patients naïfs infectés par le VHC de génotype 1, avec une charge virale élevée, le traitement peut être poursuivi jusqu'à 48 semaines. En cas d'effet indésirables ou d'anomalies biologiques sévères pendant le traitement, les posologies doivent être modifiées jusqu'à ce que ces derniers cessent. Si ces phénomènes persistent malgré l'ajustement de la dose, le traitement doit être interrompu.

### 2) Indications de la ribavirine (81)

La ribavirine est indiquée dans le traitement de l'hépatite C chronique en association avec l'interféron  $\alpha$  2b :

→ chez des patients atteints d'une Hépatite C chronique ayant, été préalablement traités par interféron  $\alpha$  au moins pendant six mois et ayant répondu (normalisation des ALAT à la fin du traitement) au traitement mais ayant ensuite rechuté.

→ Chez des patients naïfs atteints d'une Hépatite C chronique n'ayant jamais été traités, avec des ALAT élevées, sans signe de décompensation hépatique et ayant à la ponction biopsie hépatique un score Métavir  $\geq$  A1 F1. C'est actuellement le traitement de référence.

### 3) Contre-indications (81)

- hypersensibilité à la ribavirine,
- femme enceinte car risque tératogène et/ou embryotoxique : le traitement ne peut débuter que si le test de grossesse est négatif,

→ la femme traitée doit utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et 6 mois après son arrêt.

Un test de grossesse doit être effectué tous les mois pendant cette période.

→ cas où l'homme est traité :

Toutes les précautions doivent être prises pour éviter une grossesse chez sa partenaire.

On ne sait si la ribavirine contenue dans le sperme peut provoquer les effets tératogènes connus lors de la fertilisation de l'ovule.

Les hommes traités et leurs partenaires féminines doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et les sept mois qui suivent son arrêt.

L'homme traité dont la partenaire est enceinte doit protéger tout rapport en cours de grossesse par le port du préservatif.

- femme qui allaite. On ne sait si la ribavirine est excrétée dans le lait,
- antécédents de pathologies cardiaques sévères non contrôlées ou instables dans les six derniers mois,
- hémoglobinopathies (thalassémies, drépanocytose),
- insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 ml/min),

- antécédents psychiatriques sévères (dépression sévère avec idées suicidaires),
- insuffisance hépatique sévère ou cirrhose décompensée,
- hépatite auto-immune ou maladies auto-immunes,
- troubles thyroïdiens préexistants sauf si contrôlés par un traitement conventionnel.

#### 4) Effets indésirables (81, 6)

La majorité des effets indésirables a été faible à modérée.

- l'hémolyse constitue une toxicité déterminante du traitement par la ribavirine.

Le taux d'une hémoglobine a chuté en dessous de 10 g/dl chez seulement 10% des patients.

Elle est réversible, généralement bien tolérée chez les patients qui n'ont pas d'antécédent d'anémie, d'insuffisance rénale ou de maladie coronarienne.

Il s'agit d'une anémie hémolytique le plus souvent de 2 g/dl. Pour une anémie comprise entre 10 g/dl et 8, 0 g/dl d'hémoglobine, une simple diminution de la posologie est nécessaire. En dessous il est préférable d'interrompre le traitement.

Le risque à long terme de cette hémolyse est l'augmentation du fer sérique d'où une fibrose hépatique.

- asthénie,
- douleur thoracique, douleur abdominale, syndrome dépressif, insomnie, vertige, anorexie, nausée, congestion nasale, prurit, mais ils ne sont pas spécifiques.

## 5) Surveillance au cours du traitement (81)

### a) *Clinique*

Cette surveillance est essentielle afin de parer aux effets indésirables du traitement. Elle sera effectuée aux semaines 2 et 4 après le début du traitement puis tous les mois du traitement.

### b) *Biochimique*

#### ✓ Avant le début du traitement :

On dosera :

La NFS, les plaquettes, les électrolytes, la créatinine, les enzymes hépatiques, l'acide urique (qui peut se majorer par la présence d'une hémolyse), les hormones thyroïdiennes, et on pratiquera un test de grossesse.

#### ✓ Durant le traitement :

Ces mêmes dosages seront à effectuer lors des deuxième et quatrième semaine du traitement puis périodiquement (en général tous les mois) selon les résultats biologiques du patient.

- le test de grossesse sera par contre vérifié tous les mois pendant le traitement et pendant les quatre mois qui suivent son arrêt chez les femmes traitées, mais pendant sept mois après l'arrêt du traitement lorsque ce sont leurs partenaires masculins qui sont traités.

## **B- INTERFERON ET TRAITEMENTS NON ANTI-VIRAUX**

### 1) Interféron et acide ursodésoxycholique (77)

Il s'agit d'un agent hépatocytoprotecteur qui diminue l'activité sérique des aminotransférases lors d'Hépatite C chronique ;

Par ailleurs, il est anticholestatique, permettant une diminution de la résistance à l'interféron en cas de cholestase. Son administration se fait par voie orale à une dose de 10 à 15mg/kg/jour pendant six mois au moins.

### 2) Interféron et corticostéroïdes (77)

Leur intérêt s'expliquerait par l'observation d'un rebond cytolytique et la diminution de la réplication virale à l'arrêt d'une cure de prédnisolone.

Les doses recommandées sont de 30 à 40 mg/l pendant trois à quatre semaines suivies d'un arrêt brutal et d'une fenêtre thérapeutique de deux à quatre semaines avant l'administration de l'interféron.

Cependant, le bénéfice de l'association interféron corticostéroïdes en terme de réponse prolongée par rapport à l'interféron seul n'a pas été prouvé.

### 3) Interféron et déplétion martiale (77, 15)

On connaît le rôle péjoratif d'une forte concentration en fer sérique ou hépatique à long terme (fibrose hépatique). C'est pour cela



que des études sur des saignées de 300 à 500 c.c pratiquées de façon hebdomadaire ont été menées.

Son intérêt n'a vraiment été remarqué que sur la baisse des ALAT et non sur la virémie.

Mais tous ces traitements n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et de leur utilité.

### III- TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE C CHEZ DES PATIENTS CIRRHOTIQUES (9, 8)

20 à 30% des patients porteurs d'une Hépatite C chronique développent une cirrhose et 70% d'entre eux décèdent. Il est donc capital de les traiter.

Les réponses prolongées par l'interféron chez les cirrhotiques varient de 0 à 19%.

Des études ont montré que l'interféron seul apportait de bien moins bons résultats qu'en association à la ribavirine.

Pour les cirrhoses décompensées, reste à évaluer le rapport bénéfice risque de ce traitement puisque l'interféron peut avoir alors de sévères effets secondaires. La transplantation doit alors être considérée comme le traitement de choix.

## IV- LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE ET L'HEPATITE CHRONIQUE C (10, 11, 30)

Les deux indications principales d'une transplantation hépatique chez les patients porteurs d'une Hépatite C chronique sont l'apparition d'une cirrhose sévère et l'hépatocarcinome. Mais le problème existant malgré la transplantation c'est la persistance du virus qui à long terme menace la survie du greffon.

### A- L'EVOLUTION DE L'HEPATITE C CHRONIQUE APRES TRANSPLANTATION

50% des transplantés développent une Hépatite C chronique deux ans après. Ceci serait lié à l'immunosuppression, facteur majeur associé à l'accroissement dramatique de la réplication virale.

La détection de l'ARN du VHC par PCR est donc indispensable pour le suivi des transplantés hépatiques.

Un autre facteur péjoratif a été mis en évidence, le génotype 1b, plus fréquemment rencontré chez les transplantés (près de 80%) que chez les patients immunocompétents, expliquerait cette progression plus rapide vers la cirrhose ou l'hépatocarcinome.

A cinq ans, la survie est de l'ordre de 85%, voisine de celle d'une population de transplantés indemnes d'infection par le VHC.

La récurrence d'un hépatocarcinome est rare et la survie est supérieure à celle après résection carcinologique.

## **B- PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

### 1) Traitement prophylactique par interféron après transplantation

Le traitement préventif par interféron chez le transplanté a pour but de réduire l'incidence de l'apparition de la cirrhose.

Son efficacité en monothérapie jusque là n'a pas été brillante. On note cependant de meilleurs résultats lorsque la charge virale est plus faible.

Mais le risque de son utilisation est le rejet de greffon du fait de ses effets immunostimulants.

### 2) L'association interféron et ribavirine

L'étude de TREPO (10) qui consiste en un traitement par interféron  $\alpha 2b$  associé à la ribavirine pendant six mois et suivi de six mois de ribavirine seule, montre une nette amélioration des ALAT dès six mois de bithérapie. De plus 50% des patients sont PCR négatifs, les autres ont une charge virale significativement réduite.

Pendant les six mois de ribavirine seule, on note un accroissement de la virémie indépendamment des ALAT qui eux restent normaux.

Les résultats de ce protocole thérapeutique ont besoin d'être confirmés mais peuvent offrir une nouvelle option pour prévenir la progression de l'hépatite C chronique récurrente après transplantation.

## C- ***CONCLUSION***

La survie à moyen terme des transplantés est excellente. Cependant nous n'avons que peu de recul. Il faut donc persévérer pour la mise au point d'un traitement préventif n'altérant pas le greffon.

# **CHAPITRE III**

## ***ETUDE PERSONNELLE***

## INTRODUCTION

Ce travail a pour but d'évaluer l'efficacité des différents traitements médicamenteux disponibles pour traiter l'Hépatite C chronique. En particulier, l'utilisation de l'interféron seul ou en association à la ribavirine, ceci sur des critères biochimiques, virologiques et histologiques.

Les patients de cette étude ont été suivis au Centre Hospitalier Régional Universitaire de LIMOGES.

## I- CRITERES D'INCLUSION

- sujets âgés de 18 à 75 ans,
- patients acceptant d'être suivis pendant 6, 12 ou 18 mois,
- activités des ALAT anormales à deux reprises durant les quatre mois précédant l'inclusion,
- positivité des anticorps anti-VHC et positivité de l'ARN viral par méthode PCR,
- absence de traitement préalable par interféron,
- ponction biopsie hépatique datant de moins de douze mois
- absence d'auto-anticorps anti-muscle lisse, anti-noyaux, anti-mitochondrie, anti-réticulum endoplasmique,
- absence d'auto-anticorps antithyroïdiens et anti-thyropoxydase,
- hémoglobine  $\geq 10$  g/dl,
- espérance de vie supérieure à deux ans.



## II- CRITERES DE NON-INCLUSION

- sujets ayant une consommation d'alcool  $\geq 40$  g/l,
- sujets porteurs du VIH ou d'une hépatite B virémique,
- sujets toxicomanes par voie intraveineuse ou sevrés depuis moins de six mois,
- contre indication à l'administration de l'interféron ou de la ribavirine,
- carcinome hépatocellulaire suspecté ou confirmé,
- toute maladie grave.

### III- MATERIEL ET METHODES

Sur 209 patients porteurs d'une Hépatite C chronique, 120 ont pu bénéficier d'un traitement.

Cependant, 92 seulement, traités entre février 1992 et décembre 1999 ont pu être inclus dans l'étude car sur les 28 manquants :

- 13 n'ont pas pu poursuivre un traitement jusqu'au bout,
- 11 ont été perdus de vue,
- 1 a présenté une cirrhose biliaire primitive,
- 3 ont repris l'alcool.

➤ Donc sur ces 92 patients 76 ont été traités en première intention par interféron selon différents protocoles :

- à 3 millions d'unité d'interféron trois fois par semaine et pendant six mois pour 22 patients,
- à 3 millions d'unité d'interféron trois fois par semaine pendant dix mois pour un patient,
- à 3 millions d'unité d'interféron trois fois par semaine pendant douze mois pour 49 patients,
- à trois millions d'unité d'interféron trois fois par semaine pendant dix huit mois pour trois patients,
- à 6 millions d'unité d'interféron trois fois par semaine pendant six mois pour un patient.

- 2 patients ont bénéficié d'une bithérapie en première intention associant l'interféron à 3 millions d'unité trois fois par semaine et la ribavirine à 1g/jour et ce sur 6 à 12 mois,
- 5 patients ont eu recours à un second traitement par interféron, en seconde intention,
- 21 patients ont bénéficié d'une bithérapie en seconde intention comprenant l'interféron à 3 millions d'unité trois fois par semaine et la ribavirine à 1g/jour pendant six à douze mois.

## IV- SURVEILLANCE DES PATIENTS

### A- SURVEILLANCE CLINIQUE

Le patient est vu tous les mois pendant le traitement en consultation, afin d'évaluer son état général et sa bonne tolérance au traitement.

### B- SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

#### *Avant le traitement :*

- numération formule sanguine et numération plaquettaire,
- créatininémie,
- thyroestimuline,
- ferritinémie,
- gamma GT,
- cryoglobulinémie,
- recherche d'anticorps antithyroïdiens et d'auto-anticorps,
- dosage à deux reprises des ALAT.

#### *Pendant le traitement :*

- tous les mois, voire plus, si besoin une numération formule sanguine avec dosage des plaquettes.

- dosage mensuel des ALAT,
- dosage tous les deux mois de la TSH.

*Après le traitement :*

Dosage essentiellement des ALAT.

### **C- SURVEILLANCE VIROLOGIQUE**

*Avant le traitement :*

- il faut s'assurer de la présence d'anticorps anti-VHC ceci par l'utilisation de test ELISA et confirmer le résultat par un Ribatest,
- la PCR sera effectuée si possible ainsi que la charge virale et le génotype,
- il faudra éliminer avant tout la présence d'une infection par VIH et/ou VHB active.

*Pendant le traitement :*

La PCR sera effectuée tous les six mois.

### **D- SUIVI HISTOLOGIQUE**

La ponction biopsie hépatique devra être réalisée au maximum dans les douze mois précédant le traitement.

Seuls quelques patients ont eu une deuxième biopsie à distance du traitement.

## V- RESULTATS DE L'ETUDE

Nous nous sommes efforcés de classer les différents patients selon la durée de leur traitement et leur réponse au traitement en temps que bon ou mauvais répondeurs (incluant les réponses partielles et les échappements au traitement), tout en tenant compte de leur âge, leur sexe, leur mode de contamination, le contage de la maladie, leur état histologique, leur génotype et la présence ou non d'une cirrhose

Dans un second temps nous évaluerons la tolérance du patient aux différents traitements.

### A- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS NAIFS BONS REPONDEURS

#### 1) Age

La moyenne d'âge des patients recensés est de 46,7 ans.

#### 2) Sexe

Le sexe ratio de ces patients naïfs bons répondeurs est de vingt femmes pour quatorze hommes

#### 3) Mode de transmission

les différents modes de transmission représentés sont :

- toxicomanie : 32,35 %
- transfusion : 41,16 %
- sexuelle : 2,94 %
- inconnue : 23,52 %

#### 4) Contage de la maladie

L'ancienneté du contage est en moyenne de 10,5 ans.

#### 5) La répartition des génotypes

Deux génotypes sont mis en avant dans cette population :

- Le génotype 1 dans : 14,7 % des cas
- Le génotype 3 dans : 8,85 % des cas
- Inconnu dans : 76,7 % des cas

#### 6) La durée du traitement

##### *a) Traitement par interféron seul*

➤ Traitement de six mois :

##### *Voir tableau 1*

Sur les vingt trois patients traités par interféron à trois million d'unités trois fois par semaine pendant six mois, on ne note que sept patients bons répondeurs soit 30,43 %.

Cependant, sur ces 30,43 % de bons répondeurs aucun d'entre eux n'a eu de réponse prolongée.

Par ailleurs on dénombre 37,5 % de rechutes pour lesquelles un deuxième traitement a été proposé.

De plus un patient a développé un carcinome hépatocellulaire trois ans après l'arrêt du traitement.

	Age	Sexe	Transmission	Contage	ALAT	PCR	KNODELL & METAVIR	Génotype	Suivi
1	36	F	-	-	M <sub>0</sub> = 1, 5 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> -	9 A <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	3	Bon répondeur mais rechute : 2ème traitement par interféron pendant 6 mois mais non répondeur d'où traitement par bithérapie
2	69	M	-	-	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> -	10	1 b	Bon répondeur : Rechute 3 ans après
3	65	M	-	-	M <sub>0</sub> = 2, 5 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> -	-	-	Réponse prolongée mais hépatocarcinome 3 ans après l'arrêt du traitement
4	42	M	Toxicomanie	17	M <sub>0</sub> = 1, 5 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> -	6	1	Bon répondeur mais échappement thérapeutique avec stréatose à 4 mois
5	36	M	Toxicomanie	10	M <sub>0</sub> = 4 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> -	6	-	Bon répondeur; Rechute 5 ans après 2ème traitement pendant 12 mois par interféron aux mêmes doses : bon répondeur. Puis perdu de vue
6	56	F	Transfusion	-	M <sub>0</sub> = 5, 5 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> -	10 A <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	-	Bon répondeur. Perdu de vue
7	45	F	Transfusion	8	M <sub>0</sub> = N M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> -	6	-	Bon répondeur. Deux ans après les ALAT sont toujours normales et la PCR négative.



Aucun cas de cirrhose n'a été recensé.

➤ Traitement d'une durée supérieure à six mois

*Voir tableau 2*

Notre étude a regroupé vingt six patients bons répondeurs au traitement par interféron à un dose de trois millions d'unités trois fois par semaine selon un durée qui se répartie de la manière suivante :

- 25 patients traités sur douze mois
- 1 patient traité sur dix mois

Pour cette population on note 34,6 % de réponses prolongées et 23 % de rechutes.

15,38 % de ces bons répondeurs ont eu recours à un deuxième traitement.

***b) Traitement par bithérapie***

*Voir tableau 3*

Nous n'avons recensé qu'un seul cas bon répondeur sur deux patients traités par bithérapie.

Son traitement comprend de l'interféron à trois millions d'unités trois fois par semaine et de la ribavirine à un gramme par jour pendant douze mois.

Malheureusement il a subit une rechute huit mois après l'arrêt du traitement.

**Cure de 10 à 12 mois d'interféron seul 3 M.U.x 3/semaines Bons Répondeurs**

Age	Sexe	Transmission	Contage	ALAT	PCR	KNODELL & METAVIR	Génotype	Suivi
1	M	Toxicomanie	10	M <sub>0</sub> = 1,5 N M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	7	-	Bon répondeur, mais rechute un an après le traitement
2	F	Transfusion	19	M <sub>0</sub> = 1,5 N M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> - M <sub>1,2</sub> -	8	-	Réponse prolongée
3	M	Transfusion	4	M <sub>0</sub> = 2,5 N M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> + M <sub>1,2</sub> -	7 A <sub>1</sub> F <sub>2</sub>	-	Perdu de vue
4	M	Transfusion	7	M <sub>0</sub> = 2 N M <sub>3</sub> = 3 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> + M <sub>1,2</sub> -	11 A <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	3a	Rechute trois mois après le traitement avec une charge virale de 129 800
5	F	Toxicomanie	8	M <sub>0</sub> = 2,5 N M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> -	8 A <sub>1</sub> F <sub>2</sub>	-	Perdu de vue
6	F	Toxicomanie	-	M <sub>0</sub> = 2 N M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> -	6	-	Rechute trois mois après l'arrêt du traitement puis perdu de vue
7	F	Toxicomanie	4	M <sub>0</sub> = N M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> -	8	-	Réponse prolongée
8	F	Transfusion	10	M <sub>0</sub> = N M <sub>3</sub> = N M <sub>1,2</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> -	7 A <sub>1</sub> F <sub>2</sub>	-	Perdu de vue
9	F	-	-	M <sub>0</sub> = N M <sub>1,2</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> -	8	-	Réponse prolongée jusqu'à deux ans
10	F	Transfusion	16	M <sub>0</sub> = 2 N M <sub>3</sub> = N M <sub>1,2</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> -	11	-	Rechute trois mois après l'arrêt du traitement d'où bi-thérapie pendant un an : bon répondeur
11	F	-	9	M <sub>0</sub> = 1,5 N M <sub>3</sub> = N M <sub>1,2</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> -	12	-	Réponse prolongée jusqu'à un an

## Cure de 10 à 12 mois d'interféron seul 3 M.U.x 3/semaines Bons Répondeurs

Age	Sexe	Transmission	Contage	ALAT	PCR	KNODELL & METAVIR	Génotype	Suivi
12	M	Toxicomanie	10	M <sub>0</sub> = N M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> -	8 A <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	-	Perdu de vue
13	F	Toxicomanie	-	M <sub>0</sub> = N M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> -	-	-	Rechute à trois mois. Perdu de vue
14	F	Transfusion	30	M <sub>0</sub> = 3 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> -	13 A <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	1b	Réponse prolongée à un ans
15	M	Toxicomanie	-	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> -	7 A <sub>1</sub> F <sub>1</sub>	1b	Réponse prolongée à trois mois
16	M	Toxicomanie	9	M <sub>0</sub> = 3,5 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> -	7 A <sub>1</sub> F <sub>1</sub>	-	Perdu de vue
17	M	Transfusion + Tatouage	14	M <sub>0</sub> = 3,5 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> -	8 A <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	3a	Perdu de vue
18	F	Transfusion	10	M <sub>0</sub> = 1,5 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> -	10 A <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	-	Réponse prolongée à un an
19	M	Sexuelle	-	M <sub>0</sub> = 1,5 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> -	10 A <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	-	Bon répondeur mais PCR toujours positive d'où second traitement par interféron puis bithérapie
20	F	Transfusion	10	M <sub>0</sub> = 4 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> -	7 A <sub>1</sub> F <sub>1</sub>	1b	Rechute aussitôt après arrêt du traitement d'où bithérapie un an après mais arrêt du traitement à trois mois car intolérance
21	F	Transfusion	-	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>3</sub> - M <sub>12</sub> -	6 A <sub>1</sub> F <sub>1</sub>	-	Perdu de vue
22	F	-	-	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> +	7 A <sub>1</sub> F <sub>1</sub>	-	Bon répondeur mais PCR positive donc bithérapie pendant 4 mois à 800 mg de ribavirine qui sera diminuée à 400 mg pour anémie. A M <sub>4</sub> PCR positive
23	F	Toxicomanie	4	M <sub>0</sub> = 1,5 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> -	8	-	Réponse prolongée

Cure de 10 à 12 mois d'interféron seul 3 M.U.x 3/semaines Bons Répondeurs

	Age	Sexe	Transmission	Contage	ALAT	PCR	KNODELL & METAVIR	Génotype	Suivi
<b>24</b>	49	M	-	-	M <sub>0</sub> = 1,5 N M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	9 A <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	-	Un an après PCR toujours positive
<b>25</b>	38	F	-	-	M <sub>0</sub> = N M <sub>3</sub> = N M <sub>1,2</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	5 A <sub>1</sub> F <sub>1</sub>	-	Perdu de vue
<b>26</b>	44	M	Transfusion	12 mois	M <sub>0</sub> = 2,5 N M <sub>3</sub> = N M <sub>1,2</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	-	-	Répondeur prolongé. Un an après l'arrêt du traitement les ALAT sont normales et la PCR négative

Patients ayant bénéficié d'une bithérapie en première intention

Tableau 3

	Age	Sexe	Transmission	Contage	Premier traitement	ALAT	PCR	Knodell & Métavir	Génotype	Suivi
<b>1</b>	65	M	Transfusion	18	INTERFERON : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant six mois	M <sub>0</sub> = 4 N M <sub>3</sub> = 1, 5 N M <sub>6</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	10 A <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	1b	Arrêt du traitement car non répondeur. Cinq mois après ALAT = 5N
<b>2</b>	40	M	Toxicomanie	21	INTERFERON : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant douze mois	M <sub>0</sub> = 2 N M <sub>3</sub> = N M <sub>6</sub> = 2 N M <sub>12</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> - M <sub>12</sub> -	12 A <sub>2</sub> F <sub>4</sub>	3a	Pendant le traitement poussée d'encéphalopathie avec tendance à la thrombopénie. Huit mois après l'arrêt du traitement ALAT = 1,5 N PCR positive donc rechute

## **B- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS NAIFS NON REPONDEURS**

### 1) Age

La moyenne d'âge de ces patients est de 49,2 ans.

### 2) Sexe

Le sexe ratio est de dix-neuf femmes pour vingt-quatre hommes.

### 3) Mode de transmission

Les différents modes de transmissions représentés sont :

➤ toxicomanie	: 25,58 %
➤ transfusion	: 37,2 %
➤ acupuncture	: 2,32 %
➤ chirurgie	: 2,32 %
➤ tatouage	: 2,32 %
➤ Souillure par aiguille	: 2,32 %
➤ Inconnu	: 27,9 %

### 4) Contage de la maladie

L'ancienneté de contage est de 11,5 ans en moyenne.

## 5) La répartition des génotypes

Plusieurs génotypes ressortent de cette population :

- génotype 1 : 27,9 % des cas
- génotype 2 : 2,32 % des cas
- génotype 3 : 9,3 % des cas
- génotype 4 : 4,65 % des cas
- génotype 5 : 2,32 % des cas
- Inconnu : 55,8 % des cas

Le génotype le plus présent chez les patients naïfs non répondeurs est donc le génotype 1.

## 6) Durée du traitement

### *a) Traitement par interféron seul*

➤ Traitement de six mois :

#### *Voir tableau 4*

Cette population regroupe dans notre étude quinze patients dont le traitement a été suivi à une dose de trois millions d'unités trois fois par semaine.

- 26,66 % des patients ont en fait répondu de façon partielle au traitement.
- 40 % des non répondeurs sont en attente d'un deuxième traitement.
- Deux patients ont développé un carcinome hépatocellulaire.

	Age	Sexe	Transmission	Contage	ALAT	PCR	KNODELL & METAVIR	Génotype	Suivi
1	44	M	Toxicomanie	11	M <sub>0</sub> = 1, 5 N M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	10 A <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	3a 2a	Non répondeur. Deux ans après PCR toujours positive avec un score de KNODELL à 3.
2	71	M	-	-	M <sub>0</sub> = 3 N M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	9	-	Répondeur partiel. Développement d'un hépatocarcinome 3 ans après le traitement.
3	70	F	Acupuncture	4	M <sub>0</sub> = 2 N M <sub>3</sub> = 2, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	11	-	Six mois après l'arrêt du traitement les ALAT se sont normalisées. Rechute à 1 an.
4	57	F	Transfusion	26	M <sub>0</sub> = 2 N M <sub>3</sub> = 2, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	6 A <sub>1</sub> F <sub>1</sub>	-	Deux ans après l'arrêt du traitement la PCR est toujours positive
5	73	M	-	-	M <sub>0</sub> = 3 N M <sub>3</sub> = 3 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	-	1b	Un hépatocarcinome s'est développé 3 ans après le traitement avec un KNODELL à 14 et un METAVIR à A2 F4 et une PCR positive
6	48	M	Transfusion	11	M <sub>0</sub> = 2 N M <sub>3</sub> = 2, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	7 A <sub>1</sub> F <sub>2</sub>	-	Stréatose à 1 an
7	41	M	Toxicomanie	-	M <sub>0</sub> = 3 N M <sub>3</sub> = 2 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	12 A <sub>3</sub> F <sub>3</sub>	4	Réponse partielle d'où essai d'une bithérapie mais perdu de vue
8	43	M	Toxicomanie	-	M <sub>0</sub> = 5 N M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	10 A <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	-	Réponse partielle. Deux ans après patient stable.



Age	Sexe	Transmission	Contage	ALAT	PCR	KNODELL & METAVIR	Génotype	Suivi
9	F	Transfusion	11	M <sub>0</sub> = 2, 5 N M <sub>3</sub> = 3 N M <sub>6</sub> = 3 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	-	-	Echappement thérapeutique. Deux ans après le traitement PCR positive.
10	F	Toxicomanie	5	M <sub>0</sub> = 2 N M <sub>3</sub> = 3 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	-	-	Perdu de vue.
11	M	-	-	M <sub>0</sub> = 3, 5 N M <sub>3</sub> = 3 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	9 A <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	4c 4d	En attente d'une bithérapie car répondeur partiel.
12	F	-	2	M <sub>0</sub> = 7 N M <sub>3</sub> = 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	7	-	Réponse partielle. Essai d'un second traitement deux ans après mais non répondeur avec des ALAT à 4 N.
13	M	Toxicomanie	20	M <sub>0</sub> = 2 N M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	10 A <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	1b	A deux mois de l'arrêt du traitement ALAT= 2N A trois ans ALAT = 2N ; K10 A <sub>2</sub> F <sub>2</sub> d'où traitement par bithérapie.
14	M	Transfusion	17	M <sub>0</sub> = 1, 5 N M <sub>3</sub> = 3 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	-	1b	Non répondeur donc bithérapie.
15	M	Transfusion	5	M <sub>0</sub> = 6 N M <sub>6</sub> = 3 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	Activité modérée	1b	Non répondeur d'où seconde d'interféron mais arrêté à quatre mois du traitement car surcharge en fer. Troisième cure avec interféron à 6 M.U trois fois par semaine pendant un an. Bon répondeur mais rechute à deux mois de l'arrêt du traitement. Trois ans après l'arrêt du traitement début d'une bithérapie.

➤ Traitement de douze mois minimum :

*Voir tableaux 5 et 6*

On dénombre vingt-sept patients répartis de la manière suivante :

- Vingt-quatre ont bénéficié d'un traitement de douze mois.
- Trois patients ont suivi un traitement sur dix-huit mois.

Mais tous ont reçu une dose d'interféron de trois millions d'unités trois fois par semaine.

Dans cette population on note 37,2 % de réponses partielles et 16,27 % d'échappements thérapeutiques.

16,27 % des patients ont eu recours à un deuxième traitement.

Un patient a développé un hépatocarcinome.

#### ***b) Traitement par bithérapie***

*Voir tableau 3*

Un patient s'est avéré non répondeur pour un traitement comprenant de l'interféron à trois millions d'unités trois fois par semaine et de la ribavirine à un gramme par jour pendant six mois.

Ce patient a par la suite bénéficié d'une deuxième bithérapie mais à dose plus importante, cependant il est apparu à nouveau non répondeur.

	Age	Sexe	Transmission	Contage	ALAT	PCR	KNODELL & METAVIR	Génotype	Suivi
1	47	M	Toxicomanie	9	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = N M <sub>1,2</sub> = 2 N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	8 A <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	-	Echappement thérapeutique. Perdu de vue
2	60	M	Transfusion	15	M <sub>0</sub> = 3 M <sub>3</sub> = 2, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	7	5a	Réponse partielle. Trois ans après, lettre demandant une bithérapie
3	47	F	Transfusion	14	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	7 A <sub>1</sub> F <sub>1</sub>	1a	Réponse partielle. Perdu de vue
4	36	F	Transfusion	7	M <sub>0</sub> = 1, 5 M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	6 A <sub>1</sub> F <sub>1</sub>	1a	Perdu de vue
5	37	M	Toxicomanie	9	M <sub>0</sub> = 4 M <sub>3</sub> = 3 N M <sub>1,2</sub> = 7 N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	10 A <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	-	Echappement thérapeutique d'où bithérapie pendant six mois mais arrêt car douleur musculaire à M <sub>6</sub> ALAT=N
6	61	F	Chirurgicale	5	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	9	-	Réponse partielle. Pas de recul
7	41	M	Toxicomanie	15	M <sub>0</sub> = 1, 5 M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	8	-	Perdu de vue
8	72	M	-	-	M <sub>0</sub> = 3 M <sub>3</sub> = N M <sub>1,2</sub> = 3 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	-	-	Echappement thérapeutique à trois ans hépatocarcinome
9	68	F	-	20	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = N M <sub>1,2</sub> = 4 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> - M <sub>1,2</sub> +	6 A <sub>1</sub> F <sub>2</sub>	1b	Echappement thérapeutique. Pas de recul
10	50	F	-	-	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	3 A <sub>1</sub> F <sub>10</sub>	-	Perdu de vue. Réponse partielle
11	61	F	-	-	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	9	-	Réponse partielle. Six mois après l'arrêt du traitement ALAT=1,2 N et un an après ALAT=N
12	35	M	-	-	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	11 A <sub>3</sub> F <sub>2</sub>	-	Réponse partielle. Perdu de vue
13	38	M	Toxicomanie	10	M <sub>0</sub> = 2, 5 M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>1,2</sub> +	6 A <sub>1</sub> F <sub>1</sub>	3a	Réponse partielle. Perdu de vue

	Age	Sexe	Transmission	Contage	ALAT	PCR	KNODELL & METAVIR	Génotype	Suivi
14	41	M	-	-	M <sub>0</sub> = 5 M <sub>3</sub> = 4 M <sub>12</sub> = 2 N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> +	8 A <sub>1</sub> F <sub>3</sub>	-	Réponse partielle. Perdu de vue
15	55	F	Transfusion	25	M <sub>0</sub> = 3 M <sub>3</sub> = 2, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> +	-	-	Réponse partielle d'où second traitement par interféron aux mêmes doses pendant douze mois mais toujours non répondeur
16	28	M	Toxicomanie	2	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> +	6 A <sub>1</sub> F <sub>1</sub>	-	Réponse partielle. Perdu de vue
17	65	F	Souillure d'aiguille	3	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = 1, 5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> +	8 A <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	-	Réponse partielle. Perdu de vue
18	43	F	Transfusion	-	M <sub>0</sub> = 4 M <sub>3</sub> = M <sub>12</sub> = 2 N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> +	9 A <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	1a	Echappement thérapeutique. Pas de recul
19	48	F	Transfusion	15	M <sub>0</sub> = 3 M <sub>3</sub> = 4 N	M <sub>0</sub> + M <sub>3</sub> - M <sub>12</sub> -	8 A <sub>1</sub> F <sub>3</sub>	3a	Début d'un second traitement six mois après par bithérapie mais pas de recul
20	37	M	Tatouage	11	M <sub>0</sub> = 9, 5 M <sub>3</sub> = 9 M <sub>12</sub> = 6, 4 N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> -	11 A <sub>2</sub> F <sub>3</sub>	-	Réponse partielle. Pas de recul
21	44	M	Transfusion	9	M <sub>0</sub> = 9, 5 M <sub>3</sub> = 9 M <sub>12</sub> = 6, 4 N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> +	8 A <sub>1</sub> F <sub>2</sub>	3a	Répondeur partiel. Six mois après arrêt du traitement ALAT = 2N d'où bithérapie
22	48	F	Transfusion	13	M <sub>0</sub> = 9, 5 M <sub>3</sub> = 9 M <sub>12</sub> = 6, 4 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> + M <sub>12</sub> +	10 A <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	-	Non répondeur donc bithérapie
23	43	F	Transfusion	12	M <sub>0</sub> = 9, 5 M <sub>3</sub> = 9 M <sub>12</sub> = 6, 4 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> + M <sub>12</sub> +	9 A <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	1a	Non répondeur donc bithérapie
24	40	F	Transfusion	10	M <sub>0</sub> = 9, 5 M <sub>3</sub> = 9 M <sub>12</sub> = 6, 4 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> + M <sub>12</sub> +	7 A <sub>1</sub> F <sub>1</sub>	1b	Réponse partielle. A trois mois de l'arrêt du traitement ALAT augmentées donc bithérapie

	Age	Sexe	Transmission	Contage	ALAT	PCR	KNODELL & METAVIR	Génotype	Suivi
1	59	F	-	-	M <sub>0</sub> = M <sub>3</sub> = N N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> + N N	8	1a	Perdu de vue.
2	43	M	-	-	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = M <sub>18</sub> = N N N	M <sub>0</sub> + M <sub>12</sub> + M <sub>18</sub> + N N N	6 A <sub>1</sub> F <sub>1</sub>	-	Un an après l'arrêt du traitement les ALAT sont normales. A 18 mois les ALAT sont toujours normales mais la PCR est positive.
3	39	M	Toxicomanie	-	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = M <sub>18</sub> = 1, 5 N N N	M <sub>0</sub> + M <sub>18</sub> + N N N	8	-	Echappement thérapeutique. A deux ans du traitement les ALAT sont à trois fois la normale. Refus d'une bithérapie.

## **C- TRAITEMENT DES PATIENTS RECHUTEURS OU NON REPONDEURS**

1) Patients ayant bénéficié d'une seconde cure d'interféron en monothérapie :

*voir tableau 7*

On peut remarquer qu'un deuxième traitement par interféron en monothérapie chez un rechuteur, sera plus efficace sur une durée de douze mois à une même posologie de trois millions d'unité trois fois par semaine.

Par contre la tentative d'un second traitement par interféron à même posologie et de même durée chez un patient non répondeur n'est pas plus bénéfique que lors de la première cure.

2) Patient ayant bénéficié de l'association interféron ribavirine en deuxième intention

*a) Patients bons répondeurs à l'association*

*voir tableau 8*

Nous avons recensé douze cas.

Le sexe ratio est de : 7 femmes pour 5 hommes.

La moyenne d'âge est de 44, 6 ans.

## Patients ayant une seconde cure d'interféron en monothérapie

Tableau 7

<b>Caractéristiques avant le deuxième traitement</b>	<b>Protocole thérapeutique Seconde cure</b>	<b>Résultats</b>
Deux rechuteurs après six mois de traitement	2 M.U.x 3/semaine pendant douze mois	Bon répondeur mais perdu de vue
	2 M.U.x 3/semaine pendant six mois	Non répondeur au décours de ce second traitement trois ans après bithérapie
Un non répondeur avec PCR négative après douze mois de traitement par interféron	3 M.U.x 3/semaine pendant douze mois	Perdu de vue
Un répondeur partiel après douze mois de traitement par interféron	3 M.U.x 3/semaine pendant douze mois	Non répondeur
Un non répondeur après un traitement de six mois par interféron	3 M.U.x 3/semaine pendant douze mois	Répondeur partiel, donc bithérapie

Age	Sexe	Situation avant la bithérapie	Protocole thérapeutique	ALAT	PCR	Suivi
1	F	Non répondeur d'une 2ème cure de 6 mois d'interféron à 3 M.U.x 3/semaine	INF : 3 M.U.x 3/semaine pendant 12 mois RIBAVIRINE : 1 g/j pendant 4 mois	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = N	M <sub>0</sub> - M <sub>3</sub> -	Bon répondeur. Rechute cinq mois avec ALAT à 7 N
2	F	Rechute à 12 mois d'interféron à 3 M.U.x 3/semaine	INF : 3 M.U.x 3/semaine pendant 12 mois RIBAVIRINE : 1 g/j pendant 6 mois	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = N M <sub>6</sub> = N	M <sub>0</sub> - M <sub>6</sub> -	Bon répondeur
3	M	Echappement thérapeutique lors d'un traitement par INF sur 12 mois	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant 6 mois	M <sub>0</sub> = 6 M <sub>3</sub> = N M <sub>6</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> -	Bon répondeur mais arrêté car douleur musculaire, syndrome dépressif et leucopénie
4	F	Non répondeur lors d'un traitement par interféron à 3 M.U.x 3/semaine pendant douze mois	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1g/j pendant 6 mois	M <sub>0</sub> = N M <sub>6</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	Perdu de vue mais bon répondeur
5	M	Répondeur partiel après un traitement par INF sur douze mois à 3 M.U.x 3/semaine	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant 12 mois	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = N M <sub>6</sub> = N M <sub>1,2</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> - M <sub>1,2</sub> -	Bon répondeur
6	M	arrêt de l'interféron à 11,5 mois car intolérance. Trois mois après ALAT=2N PCR positive	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant 11,5 mois	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = N M <sub>6</sub> = N M <sub>11,5</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> - M <sub>11,5</sub> -	Bon répondeur mais arrêté du traitement car neutropénie
7	M	Arrêt du traitement après dix mois d'interféron à 3 M.U.x 3/semaine pour syndrome dépressif et problème cutané	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant 12 mois	M <sub>0</sub> = 3 M <sub>3</sub> = N M <sub>6</sub> = N M <sub>1,2</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> - M <sub>1,2</sub> -	Bon répondeur 5 mois après l'arrêt du traitement les ALAT sont subnormales



	Age	Sexe	Situation avant la bithérapie	Protocole thérapeutique	ALAT	PCR	Suivi
<b>8</b>	43	F	Non répondeur au traitement par interféron à 3 M.U.x 3/semaine pendant 11,5 mois	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant 12 mois	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = M <sub>6</sub> = M <sub>1,2</sub> =	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> - M <sub>1,2</sub> -	Bon répondeur Douze mois après l'arrêt du traitement les ALAT sont normales. Réponse prolongée
<b>9</b>	57	M	Non répondeur au traitement par interféron à 3 M.U.x 3/semaine pendant six mois	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant 9 mois	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = M <sub>6</sub> = M <sub>1,2</sub> =	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> - M <sub>9</sub> -	Arrêt du traitement car intolérance (prurit). Trois mois après l'arrêt du traitement ALAT = N, PCR négative. Réponse prolongée
<b>10</b>	61	F	Répondeur partiel au bout de douze mois d'interféron à 6 M.U.x 3/semaine	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant 12 mois	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = M <sub>6</sub> = M <sub>1,2</sub> =	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> - M <sub>1,2</sub> -	Arrêt du traitement car intolérance (prurit). Trois mois après l'arrêt du traitement ALAT = N, PCR négative. Réponse prolongée
<b>11</b>	44	F	Répondeur partiel au bout de douze mois d'interféron à 3 M.U.x 2/semaine	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant 12 mois	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = M <sub>6</sub> = M <sub>1,2</sub> =	M <sub>0</sub> + M <sub>3</sub> - M <sub>1,2</sub> -	A M8 du début du traitement diminution de la posologie à 3 M.U.x 2/semaine car neutropénie. Un an après l'arrêt du traitement rechute
<b>12</b>	52	F	Arrêt de l'interféron car suspicion de fabrication d'anticorps anti-interféron	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant 11 mois	M <sub>0</sub> = 2 M <sub>3</sub> = M <sub>6</sub> = M <sub>1,1</sub> =	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> - M <sub>1,1</sub> -	Arrêt du traitement à onze mois car neutropénie

➤ quatre d'entre eux ont bénéficié d'un traitement inférieur ou égal à six mois.

Sur ces quatre patients, deux ont fait une rechute et étaient au départ non répondeurs au traitement par interféron seul.

Les deux autres qui se sont avérés bons répondeurs sont issus soit d'un échappement thérapeutique à l'interféron soit d'une rechute.

➤ les huit autres patients ont été traités par une bithérapie sur environ douze mois associant de l'interféron à trois millions d'unité trois fois par semaine et la ribavirine à 1 g/jour ;

Sur ces huit patients, on note trois réponses prolongées et seulement une rechute.

#### ***b) patients non répondeurs à l'association***

*voir tableau 9*

Notre étude en a recensée 9 cas.

Le sexe ratio est de 1 femme pour 8 hommes.

La moyenne d'âge est de 43,44 ans

➤ Deux patients ont bénéficié d'un traitement de six mois mais avec un protocole différent. L'un d'entre eux en plus de la bithérapie habituelle a reçu de l'amantadine.

➤ Six autres patients ont reçu une bithérapie associant de l'interféron à trois millions d'unités trois fois par semaine et de la ribavirine à 1g par jour sur douze mois.

Quatre d'entre eux ont présenté une réponse partielle. Sur ces quatre patients, un seul était au départ non répondeur à l'interféron.

Age	Sexe	Situation avant la bithérapie	Protocole thérapeutique	ALAT	PCR	Suivi
1	M	Non répondeur d'une seconde cure de six mois d'interféron à 3 M.U.x 3/semaine	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant douze mois	M <sub>0</sub> = 1,5 N M <sub>3</sub> = N M <sub>6</sub> = N M <sub>1,2</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> + M <sub>1,2</sub> +	Bon répondeur. Rechute cinq mois avec ALAT à 7 N
2	F	Arrêt de l'interféron pour neutropénie	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j + Amantadine pendant six mois	M <sub>0</sub> = 2 N M <sub>6</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	Répondeur partiel. Trois mois après l'arrêt du traitement ALAT = 2,5N
3	M	Arrêt de l'interféron au bout de six mois car non répondeur	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant six mois, puis augmentation de l'INF à 6 M.U.x 3/ semaine pendant trois mois	M <sub>0</sub> = 2 N M <sub>3</sub> = 2 N M <sub>6</sub> = 1,5 N M <sub>9</sub> = 1,5 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> - M <sub>9</sub> +	Non répondeur
4	M	Arrêt de l'interféron car répondeur partiel	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant douze mois	M <sub>0</sub> = 2 N M <sub>3</sub> = N M <sub>6</sub> = N M <sub>1,2</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> + M <sub>1,2</sub> +	Répondeur partiel. Deux mois après l'arrêt du traitement ALAT = 14N donc essai d'une deuxième bithérapie avec 3 M.U d'INF et 1g de ribavirine tous les jours
5	M	Arrêt de l'interféron au bout de huit mois car non répondeur	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant six mois	M <sub>0</sub> = 9 N M <sub>3</sub> = 6 N M <sub>6</sub> = 6 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> +	Non répondeur. A trois mois de l'arrêt du traitement ALAT = 7N
6	M	Arrêt de l'interféron au bout de cinq mois car thrombopénie	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant douze mois	M <sub>0</sub> = 3 N M <sub>3</sub> = sub N M <sub>6</sub> = N M <sub>1,2</sub> = N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> + M <sub>1,2</sub> +	Répondeur partiel

Age	Sexe	Situation avant la bithérapie	Protocole thérapeutique	ALAT	PCR	Suivi
7	M	Arrêt de la seconde cure d'INF pour surcharge en fer. Rechute deux mois après l'arrêt de la troisième cure d'INF à 6M.U x 3/semaine pendant douze mois traitement	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant douze mois	M <sub>0</sub> = 3 N M <sub>3</sub> = N M <sub>6</sub> = 1, 5 N M <sub>12</sub> = 2 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> + M <sub>12</sub> +	Non répondeur Trois mois après l'arrêt du traitement les ALAT = 4N
8	M	Non répondeur au traitement par interféron à 3 M.U.x 2/semaine pendant six mois	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant onze mois	M <sub>0</sub> = 2, 5 N M <sub>3</sub> = N M <sub>6</sub> = 1, 5 N M <sub>12</sub> = 2 N	M <sub>0</sub> + M <sub>6</sub> + M <sub>12</sub> +	Non répondeur
9	M	Non répondeur au bout de six mois d'interféron à 3 M.U.x 3/semaine	INF : 3 M.U.x 3/semaine RIBAVIRINE : 1 g/j pendant douze mois	M <sub>0</sub> = 1, 5 N M <sub>3</sub> = N M <sub>6</sub> = N M <sub>12</sub> = sub N	M <sub>0</sub> + M <sub>3</sub> + M <sub>6</sub> + M <sub>12</sub> +	Répondeur partiel. A un mois de l'arrêt du traitement ALAT = 2,5N

- Un autre patient a eu une bithérapie de neuf mois habituelle, suivie d'un traitement de trois mois associant de l'interféron à six millions d'unités trois fois par semaine et de la ribavirine à 1g par jour.

Les femmes semblent donc mieux répondre à la bithérapie. Quatre patients sur neuf non répondeurs à la bithérapie étaient non répondeurs lors du premier traitement. Les non répondeurs ont donc peu de chance d'obtenir une réponse favorable à la bithérapie.

### ***D- ETUDES ET STATISTIQUES***

- 1) Etude chez les patients naïfs de la réponse au traitement en fonction de la durée

Durée / Réponse	Bons Répondeurs	Mauvais Répondeurs
6 mois	8	15
Supérieure à 6 mois	26	27

N = 77

On ne note pas de différence significative entre les bons et les mauvais répondeurs même si on augmente la durée du traitement.

Mode de contamination / Réponse	Bons Répondeurs	Mauvais Répondeurs
Transfusion	14	15
Toxicomanie	11	11

N = 51

Le sexe et le mode de contamination ne semblent pas influencer la réponse au traitement.

4) Etude de l'apparition d'un hépatocarcinome chez les patients naïfs selon la réponse et la durée du traitement par interféron

Présence ou non du cancer / Réponse	Bons Répondeurs	Mauvais Répondeurs
Absence de cancer	33	40
Présence du cancer	1	3

N = 77

Durée / Présence ou non du cancer	Présence de cancer	Absence de cancer
6 mois	3	14
Supérieure à 6 mois	1	37

L'hépatocarcinome semble se développer d'avantage chez le mauvais répondeur cependant un traitement supérieur à six mois peut diminuer les risques de sa survenue.

5) Rôle du génotype 1 dans la réponse au traitement par interféron

Génotype / Réponse	Bons Répondeurs	Mauvais Répondeurs
1	5	11
Autres	3	7

N = 24

Le génotype 1 semble être plus présent chez les mauvais répondeurs.

***E- TOLERANCE AU TRAITEMENT***

Sur les 120 patients traités, onze seulement ont dû interrompre définitivement le traitement à cause des effets indésirables.

L'effet indésirable le plus représenté dans cette étude, responsable de l'arrêt du traitement est la neutropénie associée ou non à la thrombopénie.

Les autres facteurs responsables de l'arrêt du traitement sont :

la dysthyroïdie : 3 patients  
 la rash cutané : 2 patients  
 les myalgies : 1 patient  
 l'altération de l'état général : 1 patient

Par ailleurs, quinze patients ont eu recours à une réduction de posologie afin de poursuivre le traitement.

Mais surtout 76% des patients ont ressenti à un moment ou à un autre du traitement, un effet indésirable :

- une neutropénie ou thrombopénie dans 26, 3% des cas,
- une asthénie dans 15, 2% des cas,
- un syndrome pseudogrippal dans 8, 33% des cas,
- des douleurs musculaires et céphalées dans 8, 3% des cas
- un syndrome anxiodépressif dans 5, 5% des cas,
- une hypothyroïdie dans 4, 6% des cas,
- une hyperthyroïdie dans 2, 7% des cas,
- des troubles digestifs, une sécheresse cutanée, un érythème facial dans 2, 7% des cas,
- l'apparition d'anticorps anti-noyaux dans 1, 38% des cas.

Lors d'une bithérapie par ribavirine et interféron les effets indésirables ne sont pas plus fréquents. Celui qui accompagne la ribavirine et qui est le plus préoccupant est l'anémie, représentée dans 18% des cas, mais dans notre étude elle n'a été responsable d'aucune interruption thérapeutique.

Par ailleurs, les douleurs musculaires, l'asthénie, la neutropénie et le syndrome anxio-dépressif remarqué lors des bithérapies semblent être plutôt liés à l'interféron.



# **CHAPITRE IV**

## ***DISCUSSION***

## INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'interféron et de sa probable efficacité sur les virus non A-non B, mis en avant par Hoofnagle en 1986, de nombreuses études se sont succédées.

Elles ont pu mesurer les résultats de l'interféron alpha et maintenant de la ribavirine selon leurs posologies et leurs durées d'utilisation sur l'Hépatite C chronique.

Les analyses portent essentiellement à chaque fois que cela est possible sur :

- l'évolution des Alanine-amino-transférases,
- la négativation de la PRC,
- l'amélioration histologique reflétée par les scores de Knodell et Métavir.

## I- TRAITEMENT DES PATIENTS NAIFS

### A- TRAITEMENT PAR INTERFERON

Pour cela nous avons comparé 21 études utilisant des posologies d'interféron allant de un million d'unité trois fois par semaine pendant six mois à six millions d'unités trois fois par semaine pendant douze mois.

#### 1) Posologie à un million d'unité ou 1, 5 millions d'unité trois fois par semaine (82)

Les études de la littérature retrouvent des taux de réponses prolongées allant de 10% à 27% selon la durée du traitement.

Un traitement plus long apporte de meilleurs résultats.

La comparaison avec notre étude n'est pas possible puisque nous n'en avons recensé aucun cas.

#### 2) Posologie à trois millions d'unité trois fois par semaine

##### a) *Traitement d'une durée de six mois*

D'après notre étude sur une durée de six mois, il apparaît 31, 8% de bons répondeurs dont 9% de réponses prolongées mais aussi 13,6% de rechutes. Par ailleurs il s'est développé un hépatocarcinome.

Dans la littérature les données sont un peu différentes puisqu'il en découle 14, 6% à 61% de bons répondeurs dont 10% à 25% de réponses prolongées.(82, 83)

La différence peut venir de notre faible échantillonnage.

### *b) Traitement d'une durée de douze mois*

Sur une durée plus longue de douze mois, les résultats changent complètement.

Selon notre étude, il existe 55,5% de bons répondeurs dont 7,7% de réponses prolongées et 11,1% de rechutes mais aucun cas d'hépatocarcinome.

Ces résultats se rapprochent de ceux de la littérature : (82, 83, 2, 3, 4)

- 32% à 55% de bons répondeurs
- 16% à 52% de réponses prolongées

Il existe malgré tout une différence en terme de réponses prolongées pouvant provenir de notre fort pourcentage de patients perdus de vue.

### 3) Posologie plus importante en dose et en durée (82)

Dans ce cas les publications évoquent des résultats plus conséquents avec 78% de bonnes réponses et jusqu'à 62% de réponses prolongées.

En comparaison avec notre étude, les bonnes réponses au traitement sont équivalentes avec 75% mais il existe toujours ces grosses différence face aux réponses prolongées qui ne sont que de l'ordre de 25%.

Ceci vient, à la fois, du fait de notre faible population et d'une quantité équivalente de personnes perdues de vue et de réponses prolongées.

#### 4) Conclusion

On peut remarquer que le fait d'augmenter les doses d'interféron de un million d'unité trois fois par semaine à trois millions d'unité trois fois par semaine semble plus efficace car le taux de bons répondeurs et de réponses prolongées est majoré, sans que pour cela les effets indésirables soient majorés.

Par ailleurs, il a été clairement établi qu'augmenter davantage les doses ne permet pas d'avoir un rapport bénéfice/effets secondaires satisfaisant.

Il est vrai qu'en utilisant des doses à 5 millions d'unité trois fois par semaine, les résultats en terme de bonnes réponses sont légèrement meilleurs mais le taux de réponses prolongées n'est pas significatif.(82)

Cependant les effets secondaires en intensité et en fréquence sont majorés, exposant les patients à des interruptions thérapeutiques.

L'augmentation de la durée de traitement de six à douze mois permet en fait de réduire le risque de rechute et des complications plutôt qu'une amélioration du taux de réponses prolongées.

Cependant pour cela, il faut que le traitement soit poursuivi à la même dose pendant toute sa durée. En effet, une diminution de dose expose au risque d'échappement thérapeutique.(82)

Chez les patients qui ne sont pas répondeurs, après deux mois de traitement par l'interféron  $\alpha$  à la dose de trois millions d'unité trois fois par semaine, il est inutile d'augmenter les doses d'interféron, le traitement ne sera pas plus efficace.

## **B- TRAITEMENT PAR RIBAVIRINE SEULE**

Nous avons pu comparer les résultats de trois études pour lesquelles, les patients ont été traités par de la ribavirine en monothérapie et en première intention cela parce que soit ils présentaient une contre-indication à l'interféron, soit il était prévisible qu'ils seraient de mauvais répondeurs à l'interféron.(16, 6, 18)

<b>Etude</b>	<b>Durée du traitement</b>	<b>Doses</b>	<b>Bons répondeurs</b>	<b>Réponses prolongées</b>
BODENHEIMER en 1997	6 à 12 mois	1 à 1,2 g/J	41,4 %	0 %
ZOULIM en 1998	9 mois	0,6 à 1,2 g/J	40 % dont 8 % avec PCR (-)	
CHEMELLO	6 mois	1 à 1,2 g/J	27 %	0 %

Il apparaît que la ribavirine utilisée en monothérapie chez les patients naïfs permet d'obtenir en moyenne 36% de bons répondeurs mais 0% de réponses prolongées. L'ARN du VHC diminue mais on note un effet rebond à l'arrêt du traitement.

Les biopsie effectuées au cours de ce traitement montrent une diminution significative de la nécrose inflammatoire périportale et intralobulaire.

Par ailleurs la ribavirine est généralement bien tolérée. Les effets secondaires sont rarement responsables de l'arrêt du traitement.

La ribavirine a donc une activité virale limitée mais peut être une alternative intéressante pour les patients ayant une contre-indication à l'interféron ou qui n'y seront pas sensibles.

## **C- TRAITEMENT PAR L'ASSOCIATION INTERFERON-RIBAVIRINE**

Plusieurs études ont été menées dans la littérature permettant de mesurer l'efficacité de la bithérapie chez les patients naïfs.

(17, 83, 2, 3)

Etude	Type d'Interféron	Nombre de patients	Bons réponders en fin de traitement		Réponses prolongées	
			Biochimique	Virologique	Biochimique	Virologique
REICHARD en 1991	INF 2 b	50	66 %	52 %	44 %	36 %
CHEMELLO en 1995	Lymphoblastoïde	15	67 %	60 %	47 %	47 %
LAI en 1996	INF 2 a	21	76 %	90 %	43 %	43 %
REICHARD en 1996	INF 2 b	50	64 %	52 %	46 %	45 %

Ces études ont été exécutées avec de l'interféron à trois millions d'unité trois fois par semaine en association à de la ribavirine à 1 ou 1, 2 g/jour sur une période allant de trois à six mois.

REICHARD en 1991 a pu mettre en avant que l'utilisation de la bithérapie ne serait-ce que sur trois mois, apportait de meilleurs résultats aussi bien sur le plan biochimique que virologique, que l'interféron en monothérapie.

Ceci a été confirmé plus tard, par des études randomisées en double aveugle, avec des traitements de six à douze mois.

Notamment HUTCHISON en 1998 (86) montre l'intérêt de l'utilisation de la bithérapie par rapport à l'interféron seul chez des patients naïfs. En effet il note 26 à 34% de réponses prolongées (selon qu'il s'agisse de 6 ou 12 mois de traitement) pour la bithérapie contre seulement 5 à 12% pour l'interféron seul.

On remarquera que les douze mois de traitement seront préférentiellement proposés chez les patients porteurs du génotype 1 ceci afin d'obtenir davantage de réponses prolongées (28% contre 16% sur 6 mois).

POYNARD et al.(88) s'accordent à dire que la bithérapie est plus efficace que l'interféron seul quelque soit la durée du traitement. Cependant le fait de poursuivre le traitement sur douze mois diminue aussi le taux de rechute.

On note alors, en moyenne 69% de bons répondeurs à la bithérapie en fin de traitement et 45, 3% de réponses prolongées.

Au cours de notre étude personnelle deux cas se sont présentés :

→ L'un traité pendant six mois par de l'interféron à trois millions d'unité trois fois par semaine et de la ribavirine à 1g/jour s'est avéré mauvais répondeur.

→ L'autre ayant subi le même traitement mais sur douze mois a bien répondu au traitement cependant il a fait une rechute à l'arrêt du traitement.

La bithérapie d'après la littérature semble donc apporter de meilleurs résultats que l'interféron seul chez les patients naïfs tout en ayant des effets secondaires comparables et aussi bien supportés.

La bithérapie sera utilisée en première intention chez les patients naïfs qui auront un score Métavir supérieur ou égal à A1 F1, un génotype de type 1 ou une charge virale élevée (supérieure à  $3.10^6$  génomes/ml).



## **D- TRAITEMENT PAR L'INTERFERON PEGYLE**

L'interféron pégylé est un interféron alpha à demie vie longue ; une seule injection par semaine suffit pour que la concentration plasmatique de la molécule soit efficace pour la semaine.

Deux études de ZEUZEM et TREPO nous montrent en plus sa supériorité en terme de réponse prolongée face à l'interféron seul (32% VS 15%).

L'interféron pégylé serait de plus légèrement plus efficace que l'interféron seul face au génotype 1 et une charge virale élevée.

Ceci tout en remarquant que les effets secondaires ne sont pas plus fréquents ni plus intense que pour l'interféron alpha seul.

*Voir tableaux suivants*

## ZEUZEM et al.

Etude internationale comparant l'interféron alpha 2a (Roféron, Laroféron) au PEG-interféron alpha 2 a (PEGASYS).

- 531 patients naïfs, moyenne d'âge 41 ans, 67% d'hommes, 85% deCaucasiens.
- 264 groupe interféron alpha 2a : 6 millions d'unités 3 fois:sem. Pendant 12 semaines, puis 3 millions 3fois:sem. Pendant 36 semaines.
- 267 groupe PEG-interféron alpha 2 a : 180 µg pendant 48 semaines.

	INF alpha 2 a	PEGASYS
Génotype 1	60%	63%
HVC RNA	8,2 millions copies/ml	7,4 millions copies/ml
Cirrhose ou pré-cirrhose	14%	12%
Fin de traitement S-48 Négativisation RNA viral	27%	66%
Réponse soutenue 6 mois après la fin du traitement	19%	39%
Neutropénie	7%	11%
Thrombopénie	2%	3%
Autres effets secondaires	12%	8%
Arrêt du traitement	10%	7%

## TREPO et al

Etude internationale comportant 3 doses d'interféron alpha 2 b pegylé en monothérapie versus interféron alpha 2 b (Intron A, Viraféron).

- 1219 patients inclus
- 3 doses d'INF PEG
- Traitement de 48 semaines
- Suivi 24 semaines après la fin du traitement.

	PEG Intron 0,5µg/Kg/sem N=315	PEG Intron 1µg/Kg/sem. N=297	PEG Intron 1,5µg/Kg/sem. N=304	Intron A 3Mux3/sem.
Disparition du RNA viral				
Fin du traitement	33%	41%	49%	24%
6 mois après la fin du traitement	18%	25%	23%	12%
Génotype non 1 Charge virale < 2 M/ml	53%	59%	69%	33%

## II- RETRAITEMENT DES PATIENTS PORTEURS D'UNE HEPATITE C CHRONIQUE APRES ECHEC DE L'INTERFERON SEUL

### A- RETRAITEMENT PAR INTERFERON SEUL

Quatre études vont nous permettre d'évaluer l'efficacité de ce nouveau traitement par interféron pour une même dose de trois millions d'unité trois fois par semaine sur une durée de six à douze mois.(12, 14, 17, 22)

*voir tableau 10*

Chez les malades rechuteurs, des études montrent qu'avec un second traitement par interféron à trois millions d'unité trois fois par semaine sur six mois, on peut obtenir jusqu'à 72% de bonnes réponses, contre 19% chez les patients non répondeurs. Mais on remarque 0% de réponses prolongées dans les deux cas.

Dans notre étude personnelle, le taux de bonnes réponses au décours d'un deuxième traitement par interféron chez les patients rechuteurs est de l'ordre de 50%. Il est de 0% pour les patients non répondeurs au premier traitement.

Nous n'avons pas pu recenser de réponse prolongée n'ayant pas assez de recul par rapport au traitement.

On peut donc remarquer que les échappeurs ou les rechuteurs ont de meilleurs résultats face à un traitement par interféron que les non répondeurs.

Études comparatives de patients traités par interféron

Tableau 10

Auteurs	Nombre de patients	1er traitement	2ème traitement	Bon Répondeur		Réponses prolongées	
				Biochimique	Virologique	Biochimique	Virologique
<b>BELLOBUONO</b> en 97	24	INF ALPHA 3 M.U.x 3/semaines	Le même	Non répondeur = 0% Echappeurs = 58%	-	Non répondeurs = 0% Echappeurs = 9%	-
<b>BARBARO</b> en 98	151 et 146	INF ALPHA 2b 3 M.U.x 3/semaines pendant 12 mois	Le même mais sur 6 mois	21, 8% 22, 6%	5, 3% 5, 5%	10%	1, 3%
<b>CHOW</b> en 98	111	INF ALPHA 3 M.U.x 3/semaines	Le même	Non répondeurs = 19% Echappeurs = 72%	-	Non répondeurs = 0% Echappeurs = 0%	-
<b>REICHARD</b> en 98	50	INF ALPHA 2b 3 M.U.x 3/semaines pendant 6 mois	Le même	56%	52%	24%	18%

Par ailleurs, l'étude de CHOW a voulu comparer en plus les résultats en augmentant les doses et la durée du second traitement par interféron.(22)

	Echappeurs			Non Répondeurs		
2ème traitement	3 MU x 24 sem.	5 MU x 24 sem.	5 MU x 18 sem.	3 MU x 24 sem.	5 MU x 24 sem.	5 MU x 18 sem.
Bons répondeurs en fin de traitement	72 %	94 %	73 %	19 %	33 %	0 %
Réponse prolongées	0 %	35 %	27 %	0 %	0 %	0 %

On peut remarquer que le fait d'augmenter les doses permet d'obtenir d'avantage de bons répondeurs aussi bien chez les échappeurs que chez les non répondeurs. Ce qui n'est pas le cas en terme de réponse prolongée puisque seuls les échappeurs y sont sensibles.

Lors de la conférence de consensus de 1997, il a été notifié qu'en cas de traitement par interféron de patients rechuteurs, une dose de l'ordre de cinq à six millions d'unité trois fois par semaine pendant douze mois est recommandée.

Chez les non répondeurs, un retraitement par interféron ne paraît pas souhaitable puisqu'on ne peut semble-t-il, obtenir aucune réponse prolongée.

Par ailleurs, l'augmentation de la durée du traitement ne semble rien améliorer dans cette étude.

Mais d'après la conférence de consensus de 1997, une augmentation de durée du second traitement par interféron paraît nécessaire pour améliorer le nombre de réponses prolongées.

## **B- TRAITEMENT DE DEUXIEME INTENTION** **PAR L'ASSOCIATION INTERFERON-RIBAVIRINE**

Quatre études sont prises en compte résumée dans le tableau suivant : (12, 14, 17, 21)

*voir tableau 11*

Ces études équivalentes en posologie dévoilent 58 à 83% de bons répondeurs en terme biochimique et 17 à 44% de réponses prolongées, en notant toujours de meilleurs résultats chez les patients rechuteurs que chez les non répondeurs.

Dans notre étude personnelle, on remarque l'existence de 66% de patients bons répondeurs au traitement de deuxième intention par bithérapie sur six mois et 50% de rechute après ce même traitement. 100% des rechutes proviennent de patients non répondeurs au premier traitement par interféron.

Lorsque l'on augmente la durée de ce traitement associant l'interféron à trois millions d'unité trois fois par semaine à la ribavirine à une dose de 1g/jour, sur douze mois, on note 53% de bons répondeurs dont 37, 5% de réponses prolongées et seulement 12, 5% de rechute.

On peut donc en conclure que le fait d'augmenter la durée du traitement par bithérapie en seconde intention, permet surtout de réduire le nombre de patients rechuteurs et d'accroître le taux de réponses prolongées.

Auteurs	Nombre de patients	1er traitement	2ème traitement	Bon Répondeur		Réponses prolongées	
				Biochimique	Virologique	Biochimique	Virologique
<b>BELLOBUONO</b> en 97	24	INF ALPHA 3 M.U.x 3/semaines pendant 6 mois	RIBAVIRINE 1g + INF ALPHA 3 MUx 3/semaine pendant 3 à 6 mois selon le poids du patient	Non répondeurs = 58% Echappeurs = 83%	-	17% 33%	-
<b>REICHARD</b> en 98	50	INF ALPHA 2b 3 M.U.x 3/semaines pendant 6 mois	INF ALPHA 2b 3 M.U.x 3/semaines + RIBAVIRINE 1 à 1,2 g/j Pendant 6 à 12 mois	66%	52%	44%	36%
<b>MORENO</b> <b>MONTEAGUDO</b> en 98	60	INF ALPHA 3 M.U.x 3/semaines pendant 12 à 18 mois	INF ALPHA 2b 3 M.U.x 3/semaines + RIBAVIRINE 1 à 1,2 g/j pendant 6 mois	70%	43%	-	-
<b>BARBARO</b> en 98	152 et 144	INF ALPHA 2b 3 M.U.x 3/semaines pendant 12 mois	INF ALPHA 2b 3 M.U.x 3/semaines + RIBAVIRINE 1 à 1,2 g/j pendant 6 mois	64, 6% 61, 2%	26, 3% 25 %	38, 5% 40, 1%	17 % 21 %



TREPO (87) adhère a ces résultats et remarque en plus lors de ses études menées en double aveugle opposant la bithérapie à l'interféron seul, que la bithérapie est plus efficace que l'interféron en traitement de seconde intention mais aussi que ces résultats sont majorés lorsque les patients ont une charge virale basse et un génotype autre que 1.

REICHARD a en plus étudié les réponses au traitement en fonction des charges virales et il a pu constater que plus la charge virale était élevée, plus la bithérapie était efficace par rapport à l'interféron seul.

Il semble donc exister une action synergique antivirale de ces deux molécules permettant d'obtenir de meilleurs résultats qu'avec l'interféron seul.

## C- CONCLUSION

Que faut-il préférer comme retraitement après une monothérapie par interféron ?

Les deux traitements semblent obtenir un taux équivalent de bons répondeurs : environ 70%.

Ce qui les différencie c'est surtout le nombre de réponses prolongées qui est nettement supérieure chez les patients retraités par la bithérapie, environ 30% contre 7% pour ceux traités par interféron seul.

Cependant il faut noter une meilleure réussite pour les patients rechuteurs par rapport aux non répondeurs quelque soit le traitement utilisé.

### III- FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AU TRAITEMENT

Malgré le fait que dans notre étude les résultats ne mettent pas en avant de différence significative, il apparaît dans la littérature les mêmes constatations que les nôtres.

#### A. LES FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE A L'INTERFERON

##### 1) Avant le traitement (82)

- ✓ plus le patient est jeune et moins l'évolution semble sévère,
- ✓ les femmes semblent développer moins facilement de complication,
- ✓ le caractère ancien de la contamination et le mode de transmission (transfusion) ont été incriminés comme facteurs prédictifs de mauvaise réponse à l'interféron,
- ✓ plus les gamma GT sont basses avant le traitement, plus les patients ont la chance d'être bons répondeurs au traitement,
- ✓ le génotype 1b est considéré dans la plupart des études comme facteur de mauvaise réponse,
- ✓ l'absence de cirrhose permet de prédire une meilleure réponse au traitement,
- ✓ une charge virale basse est prédictive d'une bonne réponse au traitement surtout si elle est associée à un autre génotype que le 1,
- ✓ une ferritinémie et une concentration intrahépatique en fer élevées sont souvent le reflet d'une mauvaise réponse au traitement.

## *Facteurs de bonne réponse au traitement*

### **Facteurs liés au malade**

- sexe féminin
- âge jeune
- contamination non transfusionnelle
- absence de déficit immunitaire
- absence de consommation d'alcool

### **Facteurs liés à la maladie**

- infection récente
- Gamma GT basse
- ferritiémie basse
- procollagène de type 3 bas
- absence de cirrhose

### **Facteurs liés au virus**

- virémie faible ( $0,35 \times 10^6$  génomes/ml)
- génotype non 1

## 2) Pendant le traitement (82, 25)

- ✓ une normalisation précoce des ALAT c'est à dire dans les trois premiers mois du traitement est un facteur prédictif de bonne réponse,
- ✓ la diminution du procollagène de type 3 (marqueur de la fibrose) serait en faveur d'une réponse prolongée,
- ✓ l'absence d'ARN virale à la ponction biopsie hépatique en fin de traitement serait le signe d'une réponse prolongée en perspective. La persistance d'ARN virale sérique est prédictive de rechute mais son absence n'est pas en faveur de réponse prolongée.

## **B- LES FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE A LA RIBAVIRINE (6)**

- ✓ des ALAT peu élevées avant le traitement sont en faveur d'une bonne réponse au traitement par ribavirine
- ✓ des gamma GT élevées avant le traitement sont facteurs de mauvaise réponse à la ribavirine
- ✓ la présence de cirrhose est prédictive de mauvaise réponse au traitement,
- ✓ la ribavirine sera d'autant plus efficace que la charge virale sera basse.

#### IV- EFFETS SECONDAIRES LIES AU TRAITEMENT

##### **A- PAR INTERFERON (24, 14, 17)**

Pour cela toutes les études se recourent.

Le syndrome pseudogrippal, la leuconéutropénie et/ou la thrombopénie associée, prédominent.

Ils sont facilement contrôlables.

Ils sont réversibles à la diminution ou à l'arrêt transitoire du traitement.

##### **B- PAR RIBAVIRINE (16, 83, 6, 18)**

Il s'agit essentiellement de l'anémie hémolytique, rarement grave. Elle est elle aussi rapidement résolutive au changement de la posologie ou à l'arrêt du traitement.

##### **C- PAR L'ASSOCIATION INTERFERON-RIBAVIRINE (17, 22, 14, 18)**

Les effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation de la bithérapie ne sont pas plus fréquents, ni plus invalidants que lorsque les deux molécules (interféron et ribavirine) sont utilisées séparément.

## V- SYNTHESE

Pour les patients naïfs porteurs d'une Hépatite C chronique, le traitement de référence reste la bithérapie associant l'interféron alfa à trois millions d'unité, trois fois par semaine en injection sous cutanée et la ribavirine à 1 ou 1,2g par jour sur une durée de six à douze mois.

Ce traitement apportera alors jusqu'à 40% de réponses prolongées.

Pour les patients jeunes, qui ont une charge virale basse et un score Métavir faible (A1 F0 ou A0 F1), on pourra simplement proposer une surveillance médicale.

Si des anomalies cliniques ou biologiques surviennent, une biopsie hépatique sera nécessaire. En cas d'aggravation histologique un traitement par bithérapie sera indiqué.

Le traitement par ribavirine seul ne sera pas retenu car il ne permet qu'une atténuation de l'évolution de la maladie mais en aucun cas d'obtenir de réponses prolongées.

Chez les patients rechuteurs, souvent une deuxième cure d'interféron leur est proposée selon le même protocole mais avec une posologie plus élevée ou sur une durée plus longue permettant ainsi d'obtenir jusqu'à 30% de réponses prolongées en plus.

Pour les patients non répondeurs lors de leur premier traitement par interféron, on préférera leur proposer la bithérapie en retraitement en associant l'interféron alpha à trois millions d'unité trois fois par semaine et la ribavirine de 1 à 1, 2g par jour sur six à douze mois.

En effet cette association permet d'obtenir en moyenne 20% de réponses prolongées contre 0% avec un retraitement par interféron seul.

Malgré tout, la bithérapie semble nettement plus intéressante pour les patients échappeurs ou rechuteurs avec en moyenne 50% de réponses prolongées.

# CONCLUSION



L'hépatite C, maladie silencieuse évoluant vers la chronicité est un véritable problème de santé publique puisque l'on recense près de 150 millions de porteurs chroniques dans le monde dont environ 500 à 600000 personnes en France.

Mais depuis 1990 de nombreux progrès ont été réalisés. Connaissant mieux son histoire naturelle un dépistage systématique des donneurs de sang a été réalisé, réduisant considérablement le risque de contamination par transfusion sanguine.

Depuis 1991, des traitements antiviraux sont disponibles espérant repousser au maximum son évolution fatale qui tend vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Selon notre étude et les résultats de la littérature, le meilleur traitement chez les patients naïfs porteurs d'une Hépatite C chronique n'ayant aucun facteur péjoratif est l'interféron alpha à trois millions d'unité trois fois par semaine (pour ceux n'ayant aucune contre-indication). Il permet d'obtenir pour un traitement d'une durée de douze mois, environ 20 à 35% de réponses prolongées.

Cependant l'association interféron  $\alpha$ , ribavirine sera proposée d'emblée si l'Hépatite C est trop avancée (avec un score Métavir au moins égal à A1 F1) permettant alors d'espérer environ 40% de réponses prolongées.

Le traitement des patients rechuteurs par bithérapie pendant six à douze mois, permet d'obtenir jusqu'à 50% de réponses prolongées contre 5% avec un traitement par l'interféron seul.

Pour les patients non répondeurs, le taux de réponses prolongées avec ce même traitement représente 20%.

Les facteurs prédictifs principaux de réponses au traitement sont alors la charge virale et le génotype (plus la charge virale est basse meilleurs sont les résultats ; le génotype 1b est considéré comme un facteur péjoratif).

Ces résultats sont encourageants mais les recherches continuent espérant toujours plus et notamment avec le nouveau traitement par l'interféron pégylé en cours d'évaluation. En effet cet interféron a une concentration plasmatique plus stable et plus longue, une seule injection par semaine suffit. Il est proposé actuellement lorsque la ribavirine est contre-indiquée, l'association Interféron Ribavirine étant le traitement de référence.

Mais la prévention et l'information priment avant tout et nous devons tous nous sentir concerné. Il nous faudra renforcer l'accès au dépistage, améliorer la prise en charge de la maladie, réduire les risques de nouvelles contaminations (pour les usages de drogue intraveineuse et per nasale ainsi que les infections nosocomiales).

# **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- HOUGHTON M ; WEINER A ; HAN J ; KUO G ; CHOO QL.  
*Molecular biology of the hepatitis C viruses : implication for diagnosis development and control of viral disease. Hepatology 1991 ; 14 : 381-8.*
  
- 2- REICHARD Q ; ANDERSON J ; SHWARCZ R et al.  
*Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. Lancet 1991 ; 337 : 1058-61.*
  
- 3- CHEMELLO L ; CAVALETTO L ; BERNARDINELLO E ; GUIDO M ; PONTISSO P ; ALBERTI A.  
*The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naïve patients with chronic hepatitis C. J Hepatology 1995 ; 23 : 8-12.*
  
- 4- LAI M-Y ; KAO P-M et al.  
*Long term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C. Gastroenterology 1996 ; 111 : 1307-12.*
  
- 5- HUNT C.M ; DOMINITZ J.A ; PHILIPS BUTE B ; WATERS B ; BLASI U ; WILLIAMS D.M. *Effect*  
*of interferon alfa treatment of hepatitis C on health- related quality of life. Digest diseases and sciences 1997 Dec ; 42 (12) : 2482-6.*
  
- 6- BODENHEIMER H.C ; KAREN L ; GARY L. D ; LEWIS J ; THUNG S.N ; SEEFF L.B.  
*Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C. A multicenter trial. Hepatology 1997 Aug ; 26 (2) : 473-7.*
  
- 7- HOOFNAGLE J ; MULLEN K ; JONE D ; et al.  
*Treatment of chronic non A non B hepatitis with recombinant human alfa interferon. N Engl J Med 1986 ; 315 : 1575-78.*
  
- 8- COOKSLEY W.G.E.  
*Interferon treatment of chronic hepatitis C with cirrhosis. Journal of viral hepatitis 1997 ; 4 (suppl 1) ; 85-8.*

9- SCHALM S ; FATTOVICH G ; T.BROUWER.

*Therapy of hepatitis C : Patients with cirrhosis. Hepatology 1997 Sept ; 26. 3 (suppl 1 ) : 128 S-132 S.*

10- BIZOLLON T ; PALAZZO U ; DUCERF C ; CHEVALLIER M  
ELLIOTT M ; BAULIEUX J ; POUYET M ; TREPO C.  
*Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of reccurent hepatitis C after liver transplantation. Hepatology 1997 Aug ; 26 (2) : 500-4.*

11- SHEINER P.A ; BORCS P ; KLION F.M ; THUNG S.N ;  
SCHLUGER L.K ; LAU J.Y.N ; MOR E ; BODIAN C ; et al.

*The efficacy of prophylactic interferon alfa 2b in preventing reccurent hepatitis C after liver transplantation. Hepatology 1998 Sept ; 28.3 : 831-8.*

12- BARBARO G ; DI LORENZO G ; SOLDINI M ;  
GIANCASPRO G ; BELLOMO G ; BELLONI G ; et al.

*Interferon alfa 2b et ribavirin in combination for chronic hepatitis C patients not responding to interferon alfa alone : a italia multicenter, randomized, controlled, clinical study. Am J Gastroenterol 1998 Dec ; 93.12 : 2445-51.*

13- LU M ; WIESE M ; FUNSCH B ; ROGGENDORF M.  
*Different susceptibilities of genetic variants of hepatitis C virus to interferon. Archives virology 1997 ; 142 (3) : 581-8.*

14- BELLOBUONO M ; MONDAZZI L ; TEMPINI S ; SILINI E ;  
VICARI F ; IDEO G.

*Ribavirin and interferon alfa combination therapy VS interferon alfa alone in the retreatment of hepatitis C chronic : a randomized clinical trial. J virol hepatology 1997 May ; 4 (3) : 185-91*

15- NAOKY C.S ; TSAI M.D ; ELI ZUCKERMAN MD ; HAN S.T ;  
GOAD K ; REDEKEN A.G ; FONG Tse-Ling.

*Effect of iron depletion on long term response to interferon alfa in patient with chronic hepatitis C who previously did not respond to interferon therapy. Am J Gastroenterol 1997 Oct ; 92 (10) : 1831-4.*

16- ZOULIM F ; HAEM J ; SI AHMED S ; CHOSSEGROS P ; HABERSETZER F ; CHEVALLIER M ; BAILLY F ; TREPO C.  
*Ribavirin monotherapy in patients with hepatitis C chronic : a retrospective study of 95 patients. J Virol Hepatology 1998 May ; 3 : 193-8.*

17- REICHARD O ; NORKRANS G ; FRYDEN A ; BRACONIER J-H ; SONNERBORG A ; WEILAND O for the swedish study group.  
*Randomized, double-blind, placebo controlled trial of interferon alfa 2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. Lancet 1998 Jan ; vol 351.*

18- REICHARD O ; SCHVARCZ R and WEILAND O.  
*Therapy of hepatitis C : interferon alfa and ribavirin. Hepatology 1997 Sept ; 26.3 (suppl 1) : 108 S-111 S.*

19- LIU M ; NING Q ; BROWN D ; PARODO J ; CATTRAL M ; FUNG L ; ROTSTEIN O et al.  
*Ribavirin inhibits viral induced macrophage production of tumor necrosis factor, interleukine 1 and procoagulant activity and preserves THE 11 cytokine production, but inhibits THE 2 cytokine response. Hepatology 1996 ; 24 : 355 A.*

20- RODRGUEZ WJ ; PARROTT RH.  
*Ribavirin aerosol treatment of serious respiratory syncytial virus infection in enfants infect. Dis Clin North Am 1987 ; 1 : 425-439.*

21- MONTEAGUDO M ; BERMEJO M.F ; BUEY L.G ; SANZ P ; LACONO L.O ; MONZON C.G ; BORQUE M.J ; MORENO-OTERO R.  
*Interferon alfa with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in non responders or relapsers to interferon monotherapy. Alimentary- Pharmacology and therapeutics 1998 Aug ; 8 : 717-723.*

22- CHOW W-C ; BOYER N ; POUTEAU M ; CASTELNAU C ; MARTINOT- PEINOUX M ; MARTINS-AMADO V ; DEGOS F SINEGRE M ; BENHAMOU J.P et al.  
*Retreatment with interferon alfa of patients with chronic hepatitis C. Hepatology 1998 Apr ; 27 (4) : 1144-8.*

- 23- TONG MYRON J ; BLATT L.M ; ME HUTCHINSON J.G ;  
CO R.L ; CONRAD A.  
*Prediction of response during interferon alfa 2b therapy in chronic hepatitis C patients using viral and biochemical characteristics : a comparaison.*  
*Hepatology* 1997 Dec ; 26 (6) : 1640-5.
- 24- SIM H ; YIM C ; KRAJDEN M ; HEATHCOTE J.  
*Durability of serological remission in chronic hepatitis C treated with interferon alfa 2b.* *Am J Gastroenterol* 1998 Jan ; 93 (1) : 39-43.
- 25- KASAHARA A ; HAYASHI N ; MOCHIZUKI K ;  
TAKAYANAGI M ; YOSHIOKA K ; KAKUMU S ; IJIMA A ;  
URUSHIHARA A ; et al.  
*Risk factors for hepatocellular carcinoma and its icidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C.* *Hepatology* 1998 May ; 27 (5) : 1394- 402.
- 26- MARCELLIN P.  
*Traitement de l'hépatite C par l'interféron.* *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 81-88.
- 27- SERFATY L.  
*Résultats du traitement de l'hépatite C par l'interféron seul ou en association à d'autres médicaments.* *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 154-66.
- 28- HOOFNAGLE J.H ; DI BISCEGLIE A.M.  
*The treatment of chronic viral hepatitis.* *N Engl J Med* 1997 ; 348 : 347-356.
- 29- MARCELLIN P ; BOYER N ; GERVAIS A.  
*Long term histologic improuvement and loss of detectable intrahepatic HVC-RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon alfa therapy.* *Annonce International Med* 1997 ; 127 : 875-81.

30- DEGOS F ; DHUMEAUX D ; TREPO C ; BAILLY F ; BARIN F ; BRECHOT C ; COQUIN Y ; DEUGNIER Y ; DOFFOEL M ; FERAY C ; JULLIEN A.M ; et al.

*L'hépatite C. Association Française pour l'étude du foie. Ministère du travail et des affaires sociales. Secrétariat d'état à la santé et à la sécurité sociale 1996 ; 128 pages.*

31- BRECHOT C.

*Virus de l'hépatite C : structure et variabilité génétique. Médecine maladies infectieuses 1995 ; 25 spéciale : 1056-66.*

32- HOUGHTON M.

*Hepatitis C viruses. Fields virology 1996 ; 32 : 1035-58.*

33- CLARYSSE C ; VAN DEN ENDE C ; NEVENS F ; PORTIER C ; AELBRECHT N ; FEVERY J.

*Genotype, serum level of HVC-RNA and response to interferon alfa treatment in patients with chronic hepatitis C. Neth J Med 1995 ; 47 (6) : 265-71.*

34- 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.*

35- KNODELL R.G ; ISHAK K.G ; BLACK W.C ; CHEN T.C ; CRAIG R ; KAPLOWITZ N ; KIERNAN T.W ; WOLLMAN J.

*Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in symptomatic chronic active hepatitis. Hepatology 1981 ; 1 : 431-35.*

36- KOHARA M ; TANAKA T ; TSUKIYAMA KOHARA K ; TANAKA S ; MIZOKAMI M ; LAU J.Y ; HATTORI N.

*Hepatitis C virus genotypes 1 and 2 respond to interferon alfa with different virologic kinetics. J Infect Dis 1995 ; 172 (4) : 934-38.*



37- UCIDARM D ; FOUTREIN P ; CREUSY C ; FORZY G ;  
FOUTREIN COMES M.C ; MUYSSSEN A ; BAILLY D ; PARQUET  
P.J ; FILOCHE B.

*Prévalence des marqueurs des hépatites C, B et D et aspects histologiques dans un groupe de toxicomanes intra-veineux. Gastroenterol Clin Biol 1994 ; 18 : 964-68.*

38- 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 : 340-45.*

39- DESCENCLOS J.C ; DRUCKER J.

*Transmission du virus de l'hépatite C certitudes et hypothèses. Presse Med 1995 24 : 7-9.*

40- REY J.F ; HALFON P ; FERYN J.M ; KHIRI H ; MASSEYEFF  
M.F ; OUZAN D.

*Risque de transmission du virus de l'hépatite C par l'endoscopie digestive. Gastroenterol Clin Biol 1995 ; 19 : 346-349.*

41- PEREIRA B.J.G ; MILFORD E.L ; KIRKMAN R.I ; SAYRE  
K.R JOHNSON P.J . WILBER J.C.

*Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. N Eng J Med 1992 ; 327 : 910-15.*

42- BRESTERS D ; MAUSER-BUNSCHOSTEN E.P ; REESINK  
H.W ; ROOSENDAAL G ; VAN DER POEL C.L ; CHAMULEAU  
R.A.F.M ; JANSEN P.L.M ; et al.

*Sexual transmission of hepatitis C virus. Lancet 1993 ; 342 : 210-211.*

43- AUBERGEL 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. Gastroenterol Clin Biol 1994 ; 18 (2 bis) : A 161 (abstr).*

44- OHTO H ; TERAZAWA S ; SASAKI N ; HINO K ; ISHIWATA C ; KAKO M ; UJIE N ; ENDO C ; MATSUI A ; OKAMOTO H ; et al.  
*Transmission of hepatitis C virus from mother to infants. N Eng J Med 1994 ; 330 (11) : 744-50.*

45- DAVID X.R ; BLANC P ; PAGEAUX G.P ; DESPREZ D ; DIAZ D ; LEMAIRE J.M ; TOGNARELLI B ; LARREY D ; MICHEL H.  
*Transmission familiale du virus de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 1995 ; 19 : 150-55.*

46- ROUDOT THORAVAL F ; PAWLOTSKI J.M ; 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.*

47- 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 : 518-25.*

48- DE GROOTE J ; DESMET V.J ; GEDIGK P ; KORB G ; POPPER H ; POULSEN H ; SCHEUER P.J ; SCHMID M ; THALER H ; UEHLINGER E ; WEPLER W.  
*A classification of chronic hepatitis. Lancet 1968 ; 14 : 626-28.*

49- GROUPE METAVIR : BEDOSSA P ; BIOULAC SAGE P ; CALLARD P ; CHEVALLIER M ; DEGOTT C ; DEUGNIER Y ; FABRE M ; REYNES M ; VOIGT J.J ; ZAFRANI E.S.  
*Quelle classification pour les hépatites chroniques ? Les leçons du virus de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 1994 ; 18 : 403-406.*

50- SEPP N.T ; 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.*

51- D'AGY ABENSOUR L ; BENAMOUZIG R ; DE BELILOVSKY C ; CORDPLIANI F ; HALPHEN M ; RAMBAUD J.C.  
*Lichen plan au cours d'une hépatite virale chronique C traitée par interféron alpha. Gastroenterol Clin Biol 1992 ; 16 : 610-11.*

52- PROTZER U ; OCHSENDORF F.R ; LEOPOLDER OCHSENDORF A ; HOLTERMULLER K.H.

*Exacerbation of lichen planus during interferon alpha therapy for chronic active hepatitis C. Gastroenterology 1993 ; 104 : 903-905.*

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

54- 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 et suivis pendant un an. Rev Med Int 1993 ; 14 (10) : 1009.*

55- WATANABE U ; HASHIMOTO E ; HISAMITSU T ; OBATA H ; HAYASHI N.

*The risk factor for development of thyroid disease during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 1994 ; 89 (3) : 399-403.*

56- YOSHIKAWA M ; SAKAMOTO T ; MITORO A ; MOCHI T ; TSUJII H ; KOIZUMI M ; YOSHIJI M ; SAKAGUCHI Y ; FUKUI H ; NAKANO K ; TSUJII T.

*Auto-immunity during alpha interferon therapy for chronic hepatitis C. Gastroenterol Jpn 1993 ; 28 (5) : 109-114.*

57- HOOFNAGLE J.H ; DI BISCEGLIE A.M.

*The treatment of chronic viral hepatitis. N Engl J Med 1994 ; 336 (5) : 347-56.*

58- SEEF L.B ; BUSKELL BALES Z ; WRIGHT E.C ; DURAKO S.J ; ALTER H.J ; IBER F.L ; HOLLINGER B ; GITNIK G ; KNODELL R.G ; PERRILLO R.P ; STEVENS C.E ; HOLLINGSWORTH C.G ; 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.*

59- ZARSKI J.P ; COHARD M.

*Hépatite C. Rev Prat 1995 ; 45 :159-214.*

60- 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 alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. Lancet 1995 ; 346 :1051-1055.*

61- SCHVACZ 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.*

62- MARCELLIN P.

*Treatment of chronic hepatitis C with alpha interferon. Eur J Med 1991 ; 1 (4) : 194-195.*

- 63- MARCELLIN P ; BOYER N ; GIOSTRA E ; DEGOTT C ;  
 COUROUCE A.M ; 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.
- 64- SHIFFMAN M.L ; HOFMANN C.M ; LUKETIC V.A.C ;  
 SANYAL A. J ; CONTOS M.J ; MILLS A.S.  
*Improved sustained response following treatment of chronic hepatitis C by gradual reduction in the interferon dose. Hepatology* 1996 ; 24 (1) : 21-26.
- 65- FUCHS D ; NORKRANS G ; WEJSTAL R ; REIBNEGGER  
 G ; WEISS G ; WEILAND O ; SCHVARCZ R ; FRYDEN A ;  
 WACHTER H. *Changes*  
*of serum neopterin, beta 2 microglobuline and interferon gamma in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha 2b. Eur J Med* 1992 ; 1  
 (4) : 196-200.
- 66- DI BISCEGLIE A.M ; MARTIN P ; KASSIANIDES C ;  
 LISKERMELMAN M ; MURRAY L ; WAGGONER J ;  
 GOODMAN Z ; BANKS S.M ; HOOFNAGLE J.H.  
*Recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. A randomized , double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med* 1989 ; 321 (22) : 1506-1510.
- 67- DIENSTAG J.L ; ISSELBACHER K.J.  
*Hépatite virale aiguë C. Harrison Med Interne Tome 2, treizième édition ; 266 : 1463-66.*
- 68- DIENSTAG J.L ; ISSELBACHER K.J.  
*Hépatite chronique virale C. Harrison Med Interne Tome 2, treizième édition ; 267 : 1480-81.*
- 69- ZARSKI J.P ; LEROY V.  
*Facteurs de risque de transmission du virus de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 20 : S4-S10.

70- LUNEL F.

*Hépatite C : outils de dépistage. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 20 : S11-S24.*

71- ROTILY M ; LOUBIERE S ; NIXON J ; BOURLIERE M ;  
HALFON P ; MOATTI J.P.

*Analyse socio-économique de différentes stratégies de dépistage de l'hépatite C chronique dans la population française. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 20 : S33-S40.*

72- DEUGNIER Y.

*Intérêt de la biopsie hépatique dans la prise en charge des malades ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 20 : S51-S56.*

73- ISSELBACHER K.J ; PODOLSKY D.K.

*Approche d'un patient atteint d'une affection hépatique. HARRISON treizième édition Tome 2 ; 261 : 1437-1439.*

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

75- LARREY D ; BOURRAT L.

*Traitement de l'hépatite C virale. Concours Med 1995 ; 117 (25) : 1945-48.*

76- LARREY D.

*Suivi de l'hépatite chronique C traitée. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 20 S99-S110.*

77- BRISSOT P.

*Traitement de l'hépatite chronique C par les associations thérapeutiques. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 20 : S89-S95.*

78- CHEMELLO L ; CAVALLETTO L ; BERNARDINELL E ; GUIDO M ; PONTISSO P ; ALBERTI A.

*The effect of interferon alpha and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C. J Hepatology 1995 ; 23 (suppl2) : 8-12.*

79- HABERSTEZER 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).*

80- 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 Hepatology 1995 ; 23 : (suppl2) : 17-21.*

81- SCHERING-PLOUGH.

*Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information de REBETOL\* 1999.*

82- MARCELLIN P.

*Traitement de l'hépatite C par l'interféron. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 20 : S81-S88.*

83- BROWN J.L.

*Efficacy of combined interferon and ribavirin for treatment of hepatitis C. Lancet 1998 Jan 10 ; vol 351 : 78-79.*

84- PAWLOTSKY J.M.

*Quels sont les examens biologiques utiles avant de décider ou de réfuter un traitement par interféron alpha chez les malades ayant une hépatite chronique C. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 20 : S41-S50.*

85- DEGOS F.

*Objectifs des traitements antiviraux au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 20 : S57-S65.*

86- HUTCHISON J.G et al.

*Interferon alfa alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. The N.Eng.J of Med 1998 ; vol 339, 21 : 1485-92.*

87- DAVIS G.L et al.

*Interferon alfa 2 b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. The N.Eng.J of Med 1998 ; vol 339, 21 : 1493-99.*

88- POYNARD et al.

*Is an "à la carte" combination interferon alfa 2 b plus ribavirin regiment possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2000 ; vol 31, 1 : 211-18.*



# Table des matières

<u>INTRODUCTION</u> .....	page 7
<u>CHAPITRE I : VIRUS DE L'HEPATITE C ET HEPATITE</u> .....	page 8
<u>CHRONIQUE</u>	
I-    HISTORIQUE ET CONNAISSANCES DU <i>VIRUS</i> .....	page 9
A- <i>STRUCTURE GENOMIQUE</i> .....	page 9
B- <i>VARIABILITE GENETIQUE</i> .....	page 11
II-   CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES.....	page 12
A- <i>TRANSMISSION PARENTERALE</i> .....	page 12
B- <i>TRANSMISSION PAR LE MATERIEL MEDICAL</i> .....	page 13
C- <i>TRANSMISSION PAR UN ORGANE OU UN TISSU GREFFE</i> .....	page 13
D- <i>TRANSMISSION SEXUELLE</i> .....	page 14
E- <i>TRANSMISSION FAMILIALE</i> .....	page 14
F- <i>TRANSMISSION DE PATIENTS A PATIENTS, .....</i>	page 14
<i>DE MEDECINS A PATIENTS</i>	
G- <i>AUTRES</i> .....	page 15
<u>CONCLUSION</u> .....	page 15
III-  TESTS DE DEPISTAGE.....	page 16
A- <i>DESCRIPTION DES TESTS DISPONIBLES</i> .....	page 16
1) Dosage de l'activité de l'alanine aminotransférase.....	page 16
2) Dosage des anticorps anti-VHC par les tests ELISA.....	page 16
3) Test RIBA.....	page 17
4) Amplification génique par PCR.....	page 18

5) NASBA.....	page 19
6) PCR quantitative.....	page 20
<b>IV- ASPECT CLINIQUE ET.....</b>	<b>page 21</b>
<b>BIOLOGIQUE DE L'HEPATITE C</b>	
<b>A- CLINIQUE.....</b>	<b>page 22</b>
<b>B- BIOLOGIE.....</b>	<b>page 22</b>
<b>V- ANATOMOPATHOLOGIE DE L'HEPATITE.....</b>	<b>page 24</b>
<b>A- RAPPELS.....</b>	<b>page 24</b>
<b>B- HISTOLOGIE DE L'HEPATITE C CHRONIQUE.....</b>	<b>page 26</b>
1) La classification internationale.....	page 26
2) La classification de Knodell.....	page 27
3) La classification Métavir.....	page 28
<b>C- LESIONS ASSOCIEES.....</b>	<b>page 29</b>
1) Les lésions biliaires.....	page 29
2) La stéatose.....	page 29
3) L'hépatite lobulaire.....	page 29
<b>D- LES PATHOLOGIES ASSOCIEES.....</b>	<b>page 29</b>
<b>E- ARBRE DECISIONNEL.....</b>	<b>page 30</b>
<b>VI- MANIFESTATIONS EXTRA-HEPATIQUES.....</b>	<b>page 33</b>
<b>A- LES MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES.....</b>	<b>page 33</b>
1) Les hépatopathies auto-immunes de type I ou II.....	page 33
2) Les affections thyroïdiennes.....	page 33
<b>B- LES ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES NON SPECIFIQUES.....</b>	<b>page 34</b>
1) La cryoglobulinémie.....	page 34
2) La périartérite noueuse.....	page 35

3) La porphyrie cutanée tardive.....	page 35
4) Le syndrome de SJOGREN.....	page 35
5) Le lichen plan.....	page 36

VII- EVOLUTION DE LA MALADIE.....	page 37
-----------------------------------	---------

**CHAPITRE II : LES TRAITEMENTS DE L'HEPATITE.....** page 39  
**CHRONIQUE C**

<b><u>INTRODUCTION.....</u></b>	page 40
---------------------------------	---------

<b>I- L'INTERFERON.....</b>	page 41
-----------------------------	---------

<b>A- DEFINITION.....</b>	page 41
---------------------------	---------

<b>B- MECANISME D'ACTION.....</b>	page 42
-----------------------------------	---------

1) Action antivirale.....	page 42
---------------------------	---------

2) Action immunomodulatrice.....	page 43
----------------------------------	---------

<b>C- INDICATIONS DU TRAITEMENT PAR INTERFERON.....</b>	page 43
---	---------

<b>D- LES CONTRE-INDICATIONS A L'INTERFERON.....</b>	page 44
--	---------

<b>E- MODALITES DU TRAITEMENT.....</b>	page 46
--	---------

<b>F- SURVEILLANCE DU TRAITEMENT PAR INTERFERON.....</b>	page 47
--	---------

1) Surveillance clinique.....	page 47
-------------------------------	---------

2) Surveillance biologique.....	page 48
---------------------------------	---------

3) Surveillance virologique.....	page 48
----------------------------------	---------

4) Suivi histologique.....	page 49
----------------------------	---------

<b>G- EFFETS SECONDAIRES DE L'INTERFERON.....</b>	page 50
---	---------

1) Manifestations générales.....	page 51
----------------------------------	---------

2) Manifestations graves.....	page 51
-------------------------------	---------

a) <i>Syndrome dépressif</i> .....	page 51
------------------------------------	---------

b) <i>Les atteintes cardiaques</i> .....	page 52
c) <i>Les atteintes thyroïdiennes</i> .....	page 52
d) <i>Les atteintes pulmonaires</i> .....	page 53
3) <i>Autres effets secondaires</i> .....	page 53
a) <i>Hématologiques</i> .....	page 53
b) <i>Diabète insulino-dépendant</i> .....	page 53
c) <i>Manifestations dysimmunitaires</i> .....	page 54
d) <i>Manifestations dermatologiques</i> .....	page 54
e) <i>Affections rénales</i> .....	page 55
f) <i>Troubles sensoriels</i> .....	page 55
g) <i>Troubles digestifs</i> .....	page 55
h) <i>Autres atteintes neuropsychiatriques</i> .....	page 55

## II- LES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES..... page 56

### A- INTERFERON ET RIBAVIRINE.....page 56

1) <i>Posologie et mode d'administration de la ribavirine</i> .....	page 57
2) <i>Indications de la ribavirine</i> .....	page 57
3) <i>Contre-indications</i> .....	page 58
4) <i>Effets indésirables</i> .....	page 59
5) <i>Surveillance du traitement</i> .....	page 60
a) <i>Clinique</i> .....	page 60
b) <i>Biologique</i> .....	page 60

### B- INTERFERON ET TRAITEMENTS NON ANTIVIRAUX..... page 61

1) <i>Interféron et acide urso-désoxycholique</i> .....	page 61
2) <i>Interféron et corticostéroïdes</i> .....	page 61
3) <i>Interféron et déplétion martiale</i> .....	page 61

III-	TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE C.....	page 63
	CHEZ LES PATIENTS CIRRHOTIQUES	
IV-	TRANSPLANTATION HEPATIQUE ET.....	page 64
	HEPATITE CHRONIQUE C	
A-	<i>L'EVOLUTION DE L'HEPATITE CHRONIQUE C.....</i>	page 64
	<i>APRES TRANSPLANTATION</i>	
B-	<i>PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....</i>	page 65
1)	Traitement prophylactique par interféron après transplantation.....	page 65
2)	L'association interféron ribavirine.....	page 65
C-	<i>CONCLUSION.....</i>	page 66
	<b><u>CHAPITRE III : ETUDE PERSONNELLE.....</u></b>	page 67
I-	CRITERES D'INCLUSION.....	page 69
II-	CRITERES DE NON INCLUSION.....	page 70
III-	MATERIEL ET METHODES.....	page 71
IV-	SURVEILLANCE DES PATIENTS.....	page 73
A-	<i>SURVEILLANCE CLINIQUE.....</i>	page 73
B-	<i>SURVEILLANCE BIOLOGIQUE.....</i>	page 73
C-	<i>SURVEILLANCE VIROLOGIQUE.....</i>	page 74
D-	<i>SUIVI HISTOLOGIQUE.....</i>	page 74
V-	RESULTATS DE L'ETUDE.....	page 75
A-	<i>CARACTERISTIQUES DES PATIENTS NAIFS BONS</i>	
	<i>REPONDEURS.....</i>	page 75
1)	Age.....	page 75

2) Sexe.....	page 75
3) Mode de transmission.....	page 75
4) Comptage de la maladie.....	page 76
5) Répartition des génotypes.....	page 76
6) Durée du traitement.....	page 76
a) <i>Traitement par interféron seul</i> .....	page 76
b) <i>Traitement par ribavirine</i> .....	page 78

**B- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS NAIFS NON REPONDEURS..... page 83**

1) Age.....	page 83
2) Sexe.....	page 83
3) Mode de transmission.....	page 83
4) Comptage de la maladie.....	page 83
5) Répartition des génotypes.....	page 84
6) Durée du traitement.....	page 84
a) <i>Traitement par interféron seul</i> .....	page 84
b) <i>Traitement par ribavirine</i> .....	page 87

**C- TRAITEMENT DES PATIENTS RECHUTEURS OU NON REPONDEURS..... page 91**

1) Patients ayant bénéficié d'une seconde cure d'interféron.....	page 91
2) Patients ayant bénéficié de l'association interféron ribavirine en seconde cure.....	page 91
a) <i>Patients bons répondeurs à l'association</i> .....	page 91
b) <i>Patients non répondeurs à l'association</i> .....	page 95

**D- ETUDE ET STATISTIQUES..... page 98**

1) Etude chez les patients naïfs de la réponse au traitement en fonction de sa durée.....	page 98
2) Etude du choix du deuxième traitement chez les patients rechuteurs ou non répondeurs.....	page 99

3) Le sexe et le mode de contamination jouent-ils un rôle.....	page 99
dans la réponse au traitement ?	
4) Etude de l'apparition d'un hépatocarcinome chez les patients naïfs.....	page 100
selon la réponse et la durée du traitement par interféron	
5) Rôle du génotype 1 dans la réponse au traitement par interféron.....	page 101
<b>E- TOLERANCE AU TRAITEMENT.....</b>	<b>page 101</b>

**CHAPITRE IV : DICUSSION.....** page 103

**I- TRAITEMENT DES PATIENTS NAIFS.....** page 105

**A- TRAITEMENT PAR INTERFERON.....** page 105

1) Posologie à un ou un million et demi d'unités trois fois par semaine..... page 105

2) Posologie à trois millions d'unités trois fois par semaine..... page 105

*a) Traitement d'une durée de six mois.....* page 105

*b) Traitement d'une durée de douze mois.....* page 106

3) Posologie plus importante en dose et en durée..... page 106

4) Conclusion..... page 107

**B- TRAITEMENT PAR RIBAVIRINE SEULE.....** page 108

**C- TRAITEMENT PAR L'ASSOCIATION INTERFERON RIBAVIRINE... page 109**

**D- TRAITEMENT PAR INTERFERON PEGYLE.....** page 111

**II- RETRAITEMENT DES PATIENTS PORTEURS.....** page 114  
**D'UNE HEPATITE CHRONIQUE C APRES ECHEC  
 DE L'INTERFERON**

**A- RETRAITEMENT PAR INTERFERON SEUL.....** page 114

**B- TRAITEMENT DE DEUXIEME INTENTION PAR L'ASSOCIATION... page 117**  
**INTERFERON RIBAVIRINE**

**C- CONCLUSION.....** page 119

III- FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE..... page 120  
AU TRAITEMENT

A- *LES FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE A L'INTERFERON*..... page 120

1) Avant le traitement..... page 120

2) Pendant le traitement..... page 122

B- *LES FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE A LA RIBAVIRINE*..... page 122

IV- EFFETS SECONDAIRES LIES AU TRAITEMENT..... page 123

A- *PAR INTERFERON*..... page 123

B- *PAR RIBAVIRINE*..... page 123

C- *PAR L'ASSOCIATION INTERFERON RIBAVIRINE*..... page 123

V- SYNTHESE..... page 124

CONCLUSION..... page 126

BIBLIOGRAPHIE ..... page 129



# Table des schémas et des tableaux

## *SCHEMAS*

Structure génomique .....	page 9
Courbe d'apparition des anticorps .....	page 10
Histologie du lobule hépatique .....	page 26

## *TABLEAUX*

Classification de Knodell .....	page 29
Classification Métavir .....	page 30
Effets secondaires de l'interféron .....	page 50
Facteurs de bonnes réponses au traitement .....	page 121

## *TABLEAUX :*

### *Statistiques et Comparatifs*

Tableau 1 : *Cure de six mois d'interféron à trois millions..... page 77*  
*d'unité trois fois par semaine. Patients répondeurs.*

Tableau 2 : *Cure de dix à douze mois d'interféron..... page 79*  
*à trois millions d'unité trois fois par semaine.*  
*Patients bons répondeurs.*

Tableau 3 : *Patients ayant bénéficiés d'une bithérapie..... page 82*  
*en première intention.*

Tableau 4 : *Cure de six mois d'interféron seul..... page 85*  
*à trois millions d'unité trois fois par semaine.*  
*Patients non répondeurs.*

Tableau 5 : *Cure de douze mois d'interféron..... page 88*  
*à trois millions d'unités trois fois par semaine.*  
*Patients non répondeurs.*

Tableau 6 : <i>Cure de dix-huit mois d'interféron seul.....</i>	page 90
<i>à trois millions d'unités trois fois par semaine.</i>	
Tableau 7 : <i>Patients ayant eu une seconde cure.....</i>	page 92
<i>d'interféron en monothérapie.</i>	
Tableau 8 : <i>Patients ayant bénéficiés d'une bithérapie.....</i>	page 93
<i>en deuxième intention. Patients bons répondeurs.</i>	
Tableau 9 : <i>Patients ayant bénéficiés d'une bithérapie en.....</i>	page 96
<i>deuxième intention. Patients non répondeurs.</i>	
Tableau 10 : <i>Etudes comparatives de patients .....</i>	page 115
<i>retraités par interféron.</i>	
Tableau 11 : <i>Etude comparatives de patients traités par.....</i>	page 118
<i>bithérapie en deuxième intention.</i>	
Etude chez les patients naïfs de la réponse au traitement.....	page 98
<i>en fonction de la durée.</i>	
Etude du choix du deuxième traitement chez les patients.....	page 99
<i>rechuteurs ou non répondeurs.</i>	
Le sexe et le mode de contamination jouent-ils.....	page 99
<i>un rôle dans la réponse au traitement.</i>	
Etude de l'apparition d'un hépatocarcinome chez les.....	page 100
<i>patients naïfs selon la réponse et la durée du traitement.</i>	
Rôle du génotype 1 dans la réponse au traitement.....	page 101
Tableau de trois études comparatives de patients naïfs.....	page 108
<i>traités par ribavirine.</i>	
Tableau de quatre études comparatives de patients naïf.....	page 109
<i>traités par bithérapie.</i>	

Etude de CHOW : résultats chez des patients rechuteurs.....page 113  
d'un traitement par interféron à une dose et une durée  
plus importante.

# 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° 171

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

**SABY Christel.**- Traitement de l'hépatite chronique C.-153 p ; 30 ; ill ; tabl ; (thèse : méd ; Limoges ; 2000)

**RESUME :**

L'hépatite C est une maladie virale, découverte en 1989 qui se transmet principalement par voie sanguine.

Son évolution extrêmement lente et silencieuse a été responsable de la difficulté rencontrée par les chercheurs pour mettre au point des tests de dépistage sensibles et spécifiques utiles au diagnostic précoce de la maladie.

Le risque majeur de l'hépatite C étant son passage à la chronicité et son évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, ce n'est qu'en 1991 que des traitements antiviraux sont disponibles, espérant repousser au maximum cette évolution. Leur efficacité sera jugée sur la normalisation des transaminases, la négativation de la virémie et l'amélioration des lésions histologiques.

Actuellement deux molécules semblent apporter des résultats prometteurs. L'interféron, traitement utilisé seul ou en association, proposé en injections sous cutanées à raison de trois fois par semaine pendant six à douze mois. Et la ribavirine, molécule que l'on associera de préférence à l'interféron, s'administrera per os en deux prises quotidiennes sur une durée de six mois minimum.

Par le biais de cette étude personnelle nous avons essayé de définir grâce à la littérature, les différents schémas thérapeutiques possibles selon le meilleur rapport bénéfice risque. Actuellement, la bithérapie, interféron ribavirine reste la plus efficace.

Cependant, des progrès restent encore à faire quant à la guérison de la maladie. De nouvelles molécules et protocoles sont en cours d'expérimentation.

**MOTS-CLES :**

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

**JURY :**

- Président : Monsieur le professeur PILLEGAND.
- JUGES : Monsieur le professeur MELLONI  
Monsieur le professeur SALLE  
Monsieur le professeur VALLEIX