

LA LETTRE DU RESEAU VHCO

Bulletin d'information du réseau hépatite C Paris Ouest

2

EDITORIAL

Sophie GAYNO, Claude EUGENE,
Vincent DI MARTINO

Voici le numéro 2 de la lettre du réseau VHCO. Le contenu des prochains numéros et le rythme de leur parution pourrait dépendre de vos suggestions spontanées et de votre réponse à un questionnaire d'évaluation que vous recevrez prochainement.

Nous avons d'ores et déjà envisagé d'inclure une tribune libre dans laquelle serait exprimé les souhaits et les critiques des membres du réseau.

Parallèlement à la lettre du réseau VHCO, nous organisons, comme vous l'aviez souhaité, deux réunions annuelles qui tiennent lieu d'assemblée générale et de réunion d'information sur l'hépatite C. La prochaine aura lieu à Pontoise le 12 juin 1997 à 20h00. Son programme est détaillé à la fin de la lettre. Nous serons très heureux de vous y accueillir. Le lieu de la prochaine assemblée n'est pas encore défini : elle pourrait avoir lieu dans votre ville si vous le souhaitez.

ACTUALITES SUR LE TRAITEMENT DE L'HEPATITE C

Dr Claude EUGENE

Voici les principales informations concernant l'hépatite C, données le 26 avril 1997, lors d'une journée organisée par Patrick Marcellin, Serge Erlinger et Jean-Pierre Benhamou, intitulée « Actualités sur le traitement des hépatites virales ».

HISTOIRE NATURELLE DE L'HEPATITE C

Ce sujet a été traité par S Erlinger. Il a rappelé les faits suivants.

- Hépatite aiguë.
 - 20% des patients guérissent spontanément en moins de 6 mois. 80% ont une infection chronique, dont la grande majorité a une hépatite chronique.
 - Les facteurs qui conduisent à la guérison ou au passage à la chronicité sont mal connus. Ils pourraient dépendre de l'hôte [tel le groupe HLA (DRB1)] ou de facteurs viraux [comme les quasi-espèces (?)].
 - Il existe un consensus pour traiter l'hépatite aiguë C. Cette manière de faire diminue de façon significative le taux d'évolution vers l'hépatite chronique.
- Hépatite chronique.
 - 20% des malades ayant une hépatite chronique feront une cirrhose.
 - Si le génotype et la charge virale (virémie) sont des facteurs prédictifs reconnus de réponse au traitement par IFN, en revanche la majorité des auteurs considèrent qu'ils n'ont pas d'influence sur la progression de la fibrose et le développement d'une cirrhose (controversé pour le génotype 1b, notamment après transplantation).
 - Trois facteurs jouent un rôle déterminant dans le risque et la vitesse de progression vers la cirrhose :
 - * un âge « élevé » au moment de la contamination (40-50 ans),
 - * le sexe masculin
 - * la consommation d'alcool
 - D'autres facteurs, comme l'état immunitaire, peuvent également interférer. Ainsi chez les sujets VIH (+), le délai moyen d'apparition de la cirrhose est de 7 ans, contre 23 ans chez les sujets VIH (-).
 - Il apparaît finalement les notions suivantes :
 - * il s'écoule en moyenne 15 à 20 ans entre la contamination et le passage à la cirrhose.
 - * l'évolution de la fibrose est « linéaire » (T Poynard). Elle augmente en moyenne de 0,2 à 0,3 stade par an, si bien qu'un stade est franchi en 3 à 5 ans
- Cirrhose
 - Les facteurs prédictifs du développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) sont de 2 ordres :
 - * les premiers sont identiques aux facteurs de risque de passage de l'hépatite chronique à la cirrhose (âge au moment de la contamination, sexe masculin, alcool),
 - * les seconds sont un taux élevé (même modérément) d'alpha foetoprotéine et l'existence d'une dysplasie sur la biopsie hépatique.
 - En cas de cirrhose, l'incidence annuelle du CHC est de 3 à 5 % par an, soit une fréquence de 30 à 50%

en 10 ans. Cette incidence est encore plus élevée en cas d'association alcool et virus C.

- Selon les études, il a été observé une « survie sans complications » de l'ordre de 80% des cas à 2 ans et 70% à 4-5 ans.

INDICATIONS ET SUIVI DU TRAITEMENT PAR INTERFERON (IFN)

Ce sujet a été traité par Patrick Marcellin. Les points suivants ont été soulignés.

INDICATIONS, FACTEURS DE REPONSE, CAS PARTICULIERS

- Indications
 - L'indication classique est l'hépatite *chronique* avec *transaminases élevées* et *activité histologique*, c'est à dire (depuis la Conférence de Consensus de janvier 1997), avec un score de Knodell 6 ou un score METAVIR A2. Une sérologie positive (ELISA) est suffisante (sans test RIBA), la recherche de l'ARN viral C par PCR n'est pas indispensable.
 - L'indication est discutée dans les autres cas (cf cas particuliers) :
 - Facteurs prédictifs de réponse.
 - L'importance des facteurs virologiques (génotype, virémie) est confirmée :
 - * le génotype 1 est de mauvais pronostic (environ 10% de réponses prolongées vs 50% pour les génotypes 2 et 3).
 - * une virémie (charge virale) faible avant traitement est de bon pronostic : 40% de réponse prolongée lorsque la charge virale est inférieure à $0,2 \cdot 10^6$ contre moins de 10% de réponse prolongée lorsque la charge virale est supérieure à $3 \cdot 10^6$. Les autres facteurs prédictifs sont :
 - le degré de fibrose . Ainsi l'existence d'une cirrhose diminue très fortement les chances de réponse prolongée (< 10%).
 - la dose et surtout la durée du traitement qui diminue le risque de rechute [si les malades ont répondu à 3 mois (c'est à dire transaminases normales, +/- PCR négative), 12 mois est mieux que 6 mois].
 - Cas particuliers
 - * **hépatite peu active ou minime** (ex hépatite persistante, c'est à dire avec un score de Knodell <6).
 - * **hépatite à transaminases normales.**
L'histoire naturelle est mal connue. Le risque de cirrhose paraît être faible et n'exister qu'à très long terme. Lorsque les transaminases sont normales, la réponse au traitement paraît moins bonne et l'interféron pourrait provoquer l'apparition d'une cytolyse.
- Pour ces 2 derniers cas de figure des études (protocoles) sont en cours.
- * **Cirrhose** : Le conclusion de la Conférence de Consensus est de ne pas traiter (sauf cas particulier

comme une très forte activité). Une possible diminution de l'incidence des complications et de l'incidence du carcinome hépatocellulaire doit être confirmé par d'autres études.

- * **Sérologie VIH positive** : le taux de réponse semble dépendre de l'état immunitaire (taux de CD4).
- * Chez les **malades dialysés** il a pu être obtenu 20% de réponse prolongées.
- * En cas de **cryoglobulinémie avec vascularite** des traitements prolongés semblent nécessaires.

- Rechuteurs.

On peut espérer des réponses prolongées, si l'on augmente la dose et/ou surtout la durée du traitement par IFN (jusqu'à 50% avec 12 mois, chez des malades ayant rechuté après un traitement de 6 mois), et/ou si l'on associe la ribavirine à l'IFN (protocoles).

- Non répondeurs.

Même en associant la ribavirine à l'IFN, les réponses prolongées sont rares dans les études préliminaires.

SUIVI DU TRAITEMENT

- Le résultat après 3 mois d'interféron a une grande valeur prédictive comme le montre le tableau ci-dessous qui donne les taux de réponse (ALAT), aux différents moments du suivi :

Rép. à 3 mois	Fin de traitement	Rép. prolongée
OUI	90%	50%
NON	10%	0%

- Il est souhaitable que cette réponse à 2 ou 3 mois soit appréciée par la normalisation des transaminases et la négativation de la PCR. Le traitement doit alors être poursuivi pendant 1 an en tout. En cas de discordance le traitement peut être poursuivi et la réponse réanalysée à 6 mois. En l'absence de réponse à 3 mois, la plupart des auteurs conseillent l'arrêt du traitement.
- Il y a concordance entre ALT et PCR dans environ 80% des cas.
- A l'arrêt du traitement, une surveillance mensuelle des ALAT pendant 6 mois, puis plus espacée est proposée. Il conviendrait aussi de répéter plusieurs fois la PCR (dont une en fin de traitement).

ASSOCIATION INTERFERON + RIBAVIRINE

Ce chapitre a été exposé par Nathalie Boyer. La ribavirine est un analogue nucléosidique. Elle est active vis à vis de nombreux virus à ADN et ARN. L'utilisation de cette molécule (n'ayant pas actuellement l'AMM) a été envisagée selon les 5 aspects suivants (résultats préliminaires).

- Ribavirine en monothérapie

On note une diminution des transaminases (25 à 50% des cas), leur réascension à l'arrêt; peu ou pas de de l'ARN, une discrète amélioration histologique. Cela suggère une action immunomodulatrice.

- Association Ribavirine-Interféron (IFN)

Il faut distinguer les malades naïfs, rechuteurs et non répondeurs.

* Naïfs. On a observé une normalisation prolongée des ALAT dans 45% des contre vs 15 à 20% avec l'IFN seul.

* Rechuteurs. On a observé biochimique et virologique prolongée (6 mois) dans 70 à 80% des cas.

* Non répondeurs. Le taux de réponse est décevant.

- Effets secondaires

On a observé :

Anémie hémolytique (20%)	Toux, gingivite
Pb. Cardio-vasculaires	Myalgies
Prurit cutané	hyperuricémie

Il faut aussi craindre, en cas d'association à l'IFN, l'apparition d'un syndrome dépressif.

- Contre-indications

Ce sont : insuffisance rénale, anémie, antécédent ou facteur de risque cardio-vasculaire, antécédents psychiatriques et comitialité, goutte.

Le caractère tératogène et/ou embryocide chez l'animal implique une contraception (que le traitement soit administré à une femme ou un homme), pendant le traitement et les 6 mois qui suivent.

Les notions abordées dans ce chapitre et le précédent invitent à une grande prudence après 50 ans et en cas de cirrhose.

- Modalités pratiques

La dose (gélules à 200 mg) est de 1000 (<75 kg) à 1200 mg/j (> 75 kg).en 2 prises. Le médicament est donné, soit dans le cadre de protocoles, soit lors d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), adressée à l'Agence du Médicaments. Il existe pour ces ATU de critères stricts, qu'il n'est pas possible de détailler ici.

VIH ET VHC

Vincent Di Martino a traité de l'influence du VIH sur l'évolution et la réponse au traitement. Il a insisté sur les points suivants.

- Parmi les hémophiles et les toxicomanes IV séropositifs pour le VIH, plus de 70% sont séropositifs pour le VHC.

- L'infection VIH augmente la virémie VHC. Les conséquences sont une augmentation du risque de contamination materno-foetale et une diminution du taux de réponse prolongée à l'IFN.

- Une étude a montré une augmentation du nombre des quasi-espèces.

- Le niveau d'inflammation et de fibrose semble plus élevé et l'évolution vers la cirrhose est plus rapide (7 vs 23 ans dans une étude). L'effet de la co-infection VIH sur l'apparition d'une cirrhose est significatif en étude multivariée dans l'étude de Beaujon.

- La réponse à l'interféron est identique chez les patients VIH+ immunocompétents et les patients VIH-. Seul le taux de réponse complète prolongée semble diminuer après un traitement de 6 mois chez les patients VIH positifs, mais cet effet pourrait être corrigé par une durée de traitement de 12, voire 18 mois.

CONFERENCE DE CONSENSUS AMERICAINE SUR L'HEPATITE C

Dr Vincent DI MARTINO

Une conférence de consensus organisée par le NIH sur la prise en charge de l'hépatite chronique C a eu lieu à Washington du 24 au 26 mars 1997. Son organisation, proche de celle de la conférence de consensus française, comportait des exposés d'experts puis la lecture publique des conclusions du jury, qui tenaient compte des interventions de l'assistance. Les questions posées étaient les suivantes : 1) Quelle est l'histoire naturelle de l'hépatite C ? 2) Quelle est la stratégie la plus appropriée pour le diagnostic et le suivi des patients ? 3) Quel est le traitement le plus efficace ? 4) Quels patients devraient être traités ? 5) Quelles recommandations peuvent être faites aux patients pour prévenir la transmission ? 6) Quels sont les domaines les plus importants pour les recherches futures ?

Les débats et les conclusions ont été très voisines de celles de la conférence de consensus française, rapportées dans le précédent numéro de la lettre du réseau VHCO. Voici les points les plus marquants :

- Moins de 10% des malades n'ont aucun facteur de risque de transmission, lorsque l'interrogatoire les recherche de façon exhaustive. Le chiffre de 30%, communément admis, est donc désormais obsolète.

- La consommation d'alcool est un facteur influençant de façon majeure l'histoire naturelle de l'hépatite C. L'abstinence est donc un objectif thérapeutique majoritaire.

- Concernant les tests diagnostiques, le test RIBA n'a pas été considéré comme inutile, contrairement aux conclusions de la conférence de consensus française. La PCR, moins répandue aux Etats-Unis qu'en France, a été en revanche considérée de façon plus circonspecte.

- La biopsie hépatique est indispensable pour la décision thérapeutique.

- Le génotype viral ne devrait pas être prescrit en dehors de la recherche clinique. De même, du fait d'un manque de standardisation des tests, la mesure de la charge virale doit encore être interprétée avec prudence.

PROGRAMME DE LA REUNION DU 12 JUIN
 Amphithéâtre du BMC
Hôpital René Dubos à Pontoise - 20 H- 23 H

- Le traitement par l'interféron n'est pas contre-indiqué chez un malade ayant une charge virale élevée et un génotype 1.
- Les indications du traitement sont identiques à celles préconisées par la conférence de consensus française. Il est recommandé de ne pas traiter les cirrhoses décompensées et les hépatites C minimales.
- Le schéma thérapeutique préconisé est le même qu'en France : Interféron alpha, 3MU, 3 fois par semaine, pendant 12 mois. En cas de non réponse au 3^e mois, avec transaminases élevées et ARN viral positif, le traitement peut être interrompu.
- Les patients non répondeurs ou rechuteurs doivent être traités de préférence dans un essai thérapeutique.
- Il est conseillé de réaliser une vaccination contre l'hépatite A et l'hépatite B.

Les textes des experts et les conclusions du jury sont disponibles auprès du NIH par écrit (Office Of Medical Applications of Research, Federal Building, Room 618, 7550 Wisconsin Avenue MSC 9120, Bethesda, MD 20892-9120, U.S.A.) ou sur Internet. Ils seront publiés dans un prochain numéro d'Hepatology.

20 H - 20H30 Accueil

20H30 - 22H30 Réunion

- Examens virologiques au service du clinicien : Services et aléas de la PCR qualitative (M. Thibault)

Quantification par PCR ou b-DNA (V Sérazin)
 Sérotype ou génotype. (V Sérazin)

- Expérience : L'infection VHC et l'interféron chez les toxicomanes substitués (R. Cazalis)

- Nouvelles des congrès :
 Journée de Beaujon.(C Eugène)
 EASL (S. Gayno)
 Journée de Bichat : VIH et VHC (V. Di Martino)

- Recueil des données épidémiologiques : Buts et réalisation pratique (V. Di Martino)

- Questions diverses

22H30 - 23H Buffet (offert par les laboratoires Schering Plough)



Si vous souhaitez adhérer au réseau VHC Ouest, merci de bien vouloir nous retourner le bulletin ci-joint, accompagné d'un chèque de 100F à l'ordre du « réseau VHC Ouest » à l'adresse suivante :

Dr Bruno GAUDIN- Réseau VHC Ouest
Service d'Hépatogastroentérologie
Hôpital de Meulan
1, rue du Fort
78250 MEULAN

NOM :

PRENOM :

PROFESSION et/ou SPECIALITE :

ADRESSE PROFESSIONNELLE :

N° DE TELEPHONE :

N° DE FAX :

MODE D'EXERCICE (cocher) :

Libéral

Hospitalier

JE DESIRE UN RECU POUR MA COTISATION (cocher) :

oui

non