

République Algérienne Démocratique et Populaire



UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEEN
FACULTÉ DE MEDECINE
DÉPARTEMENT DE MEDECINE

MÉMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR L OBTENTION DU DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Hépatite C

Encadreur : DR.BELKHATIR .A

CHU Tlemcen

Présenté par: **DR.SEKRANE FATIMA ZOHRA**
DR.BENHADDOU AMINA

Table des matières

Chapitre 1: Introduction.....	9	
Chapitre 2: Hépatite C aiguë	15	
2.1. Hépatite C aiguë et transmission iatrogène.....	15	
2.1.1. Introduction (<i>publications annexes 1 et 2</i>).....	15	
2.1.2. <i>Publication originale 1</i>		2.1.4.
Actions concrètes de prévention (<i>publication annexe 3</i>).....	21	
2.2. Traitement par interféron de l'hépatite C aiguë.....	23	
2.2.1. Introduction.....	23	
2.2.2. <i>Publication originale 2</i>	25	
2.2.4. Prise en charge post-exposition des patients potentiellement contaminés par le virus C (<i>publications annexes 4 et 5.</i>).....	33	
Chapitre 3: Evaluation des caractéristiques épidémiologiques des patients porteurs chroniques du virus C	37	
3.1. Introduction.....	37	
3.2. Evolution au cours des dix dernières années du profil épidémiologique des patients porteurs chroniques du virus C.....	40	
3.2.1. <i>Publication originale 3</i>	40	
3.3. Eligibilité au traitement des patients souffrant d'hépatite C chronique.....	46	
3.3.1. Le coût économique du traitement (<i>publication annexe 6</i>)....	46	
3.3.2. <i>Publication originale 4</i>	49	
3.4. Génotype 5: caractéristiques épidémiologiques et réponse au traitement.....	53	
3.4.1. <i>Publication originale 5</i>	53	
3.5. Génotype 4 : trois profils épidémiologiques différents.....	56	
3.5.1. <i>Publication originale 6</i>	56	
Chapitre 4 : partie pratique		
Références		

Chapitre 1 Introduction

Depuis sa découverte en 1989 [Choo, 1989; Kuo, 1989], **le virus de l'hépatite C** a fait l'objet de recherches intensives, en raison de la prise de conscience progressive de la gravité potentielle de cette infection et de l'importance de l'épidémie. Le virus de l'hépatite C appartient à la famille des Flaviviridae; c'est un virus compact à RNA codant seulement pour 11 protéines. Il est transmis essentiellement par voie parentérale, principalement via la transfusion de produits sanguins avant 1990, et l'utilisation de drogues par voie intraveineuse. Le foie est l'organe cible principal du virus et l'hépatocyte, sa cellule cible. Des réservoirs extrahépatiques existent néanmoins, incluant les lymphocytes, les cellules épithéliales de l'intestin, et le système nerveux central. Le virus peut induire une hépatite aiguë. Celle-ci est le plus souvent asymptomatique, ce qui rend son diagnostic précoce difficile. Une des caractéristiques importantes de l'infection est sa propension à entraîner une infection chronique, survenant dans environ 70% des cas. Cette infection persistante résulte d'une réduction de l'immunité de l'hôte spécifiquement dirigée contre ce virus, sans endommager les capacités de l'hôte à se défendre contre les autres agents infectieux. Ainsi, plus de 170 millions de personnes dans le monde (3% de la population mondiale) sont infectées de façon chronique par le virus C. L'infection chronique peut entraîner une affection hépatique cliniquement significative, avec développement d'une cirrhose dans environ 20% des cas, elle-même à l'origine d'un risque annuel d'hépatocarcinome de 1 à 4%. Les conséquences de l'infection virale C sont ainsi devenues une des principales indications de transplantation hépatique et une des principales causes de mortalité liée au foie. Les traitements actuels de l'hépatite C chronique font intervenir de l'interféron de longue durée d'action (interféron pégylé) associé à de la ribavirine. Ces traitements, lorsqu'ils sont efficaces, entraînent une réponse virale soutenue. Celle-ci se maintient à long terme avec quasi absence de récurrence virale. Elle est corrélée avec une amélioration de l'histologie et plus que probablement une diminution du risque de mort prématurée. Globalement, la moitié des patients traités développent une réponse virale soutenue.

Le virus C présente une grande hétérogénéité. Il peut être classé en 6 génotypes majeurs, eux-mêmes subdivisés en une cinquantaine de sous-types. La connaissance des génotypes est importante sur un plan épidémiologique. Leur distribution varie, en effet, selon les régions du monde, le génotype 1 étant le plus fréquemment rencontré dans nos régions, suivi par les génotypes 2 ou 3. Le génotype 4 est le génotype le plus

9

rencontré en Afrique Centrale et au Moyen Orient. Les génotypes 5 et 6 sont plus marginaux et prédominent en Afrique du Sud pour le premier, en Asie du Sud Est pour le second. Les génotypes sont par ailleurs les facteurs prédictifs les plus importants de réponse au traitement : alors qu'un traitement par interféron pégylé plus ribavirine mené pendant 48 semaines est nécessaire pour obtenir une réponse virale soutenue chez environ 50% des patients porteurs d'un génotype 1, un traitement de seulement 24 semaines permet d'obtenir une telle réponse chez plus de 80% des patients infectés par un génotype 2 ou 3.

Il n'existe pas actuellement de vaccin contre le virus C.

La découverte quasi simultanée au tout début des années 1990 des méthodes de dépistage sérologiques du virus C et de thérapeutiques efficaces - thérapeutiques par ailleurs associées à des effets secondaires dont la gestion nécessite une formation spécialisée - ainsi que la prise de conscience de l'importance de l'épidémie sur le plan du nombre de patients atteints et de la gravité potentielle de l'infection, ont entraîné l'apparition d'une nouvelle catégorie d'hépatologue dont une bonne partie de l'activité allait être consacrée à la prise en charge des patients souffrant de cette affection. Pour beaucoup d'entre nous cette intense activité clinique a stimulé l'intérêt scientifique.

Nos travaux ont porté sur **deux thèmes** : l'hépatite C aiguë, et l'évaluation du profil épidémiologique des patients porteurs aigus chroniques du virus C et son traitement.

Chapitre 2

2.1. Hépatite C et transmission

Les facteurs de risque de transmission de l'hépatite C peuvent être répartis en majeurs et mineurs. Les modes de transmission majeurs sont: la transfusion de sang ou de produits sanguins avant 1990 et la toxicomanie intraveineuse. Les modes de transmission mineurs sont: les examens médicaux invasifs, la transmission sexuelle, la transmission de la mère à l'enfant, et la transmission intrafamiliale. L'acupuncture, les tatouages et les percements d'oreilles sont des voies de transmission anecdotiques du virus C. Dans un certain nombre de cas néanmoins aucune source de contamination n'est trouvée. Dans cette situation, la contamination est appelée sporadique.

La transfusion a représenté pendant longtemps un risque majeur de transmission du virus C. Avant 1985, des hépatites C post-transfusionnelles (appelées non-A, non-B à l'époque) survenaient fréquemment, dans des proportions variables d'un pays à l'autre: 0.5% en Angleterre, 3-4% aux Etats-Unis, 6% en France, 10% en Espagne. L'incidence de ces hépatites avait déjà chuté avant la découverte des méthodes sérologiques permettant le dépistage du virus C chez les donneurs de sang. Entre 1985 et 1990, l'incidence avait diminué de moitié grâce aux mesures appliquées en vue de

l'exclusion des donneurs de sang à risque: exclusion des donneurs HIV positifs, des donneurs porteurs d'une altération des transaminases, des toxicomanes, des donneurs avec multiples partenaires sexuels, des patients transfusés récemment [Donahue, 1992]. En 1990, le risque de transmission post-transfusion était d'environ 1 pour 5000 culots transfusés. Depuis le dépistage systématique du virus C par la recherche des anticorps HCV chez les donneurs de sang (depuis juillet 1990, en Belgique), le risque de transmettre une hépatite C par les produits sanguins est devenu très faible. En 1996, ce risque était estimé aux Etats-Unis à 1 sur 103 000 culots transfusés [Schreiber, 1996], avec les tests ELISA de 2^{ème} génération, et en France à 1 sur 217 000 culots transfusés [Courroucé, 1996], avec les tests de dépistage sérologique ELISA de 3^{ème} génération. Ce risque résiduel était lié à la fenêtre entre la contamination et l'apparition des anticorps HCV, fenêtre pendant laquelle un donneur de sang récemment contaminé pouvait ne pas être dépisté comme porteur du virus par une technique sérologique. Le risque a depuis été nettement réduit par l'utilisation de la méthode PCR dans le dépistage de l'infection chez les donneurs de sang (depuis septembre 2002 en Belgique). Le risque majeur de transmission de l'hépatite C à l'heure actuelle est par conséquent devenu **la toxicomanie** avec partage des seringues. On estime qu'environ 80 à 95% des toxicomanes utilisant des drogues en intraveineux sont porteurs de l'anticorps HCV [Edlin, 2001]. Les données belges correspondent aux données américaines: à Charleroi et à Anvers, 80-85% des toxicomanes sont porteurs du virus C [Denis, 1993; Mathei, 2005]. La plupart des toxicomanes deviennent infectés dans la première année du démarrage de la toxicomanie et pratiquement tous sont

infectés après 8 ans d'usage de drogues en intraveineux. **La transmission sexuelle** Dans une relation monogame durable est très faible dans les pays occidentaux (0 à 0.6% par an) [Terrault, 2002]. Le risque augmente en cas de relations sexuelles multiples ou en cas de co-infection avec d'autres maladies sexuellement transmissibles.

amère à l'enfant est d'environ 4-7% [Roberts, 2002] lorsque la mère présente une virémie détectable par méthode PCR.

Après contamination par le virus C, le RNA viral peut être détecté par méthode PCR dans le sérum des patients dès la première à deuxième semaine suivant l'exposition [Orland, 2001; Hoofnagle, 2002]. La virémie augmente alors progressivement en quelques semaines pour atteindre 100 000 à 10 000 000 UI/ml. L'augmentation des transaminases commence généralement entre 2 et 8 semaines après l'exposition pour atteindre un pic généralement à 10 fois les valeurs de la normale. Un ictère n'apparaît que chez 20-30% des patients infectés. L'ictère -lorsqu'il survient- est généralement précédé de symptômes généraux (asthénie, myalgies, fébricule, nausées, vomissement, gênes de l'hypochondre droit). Ces symptômes cliniques surviennent en moyenne 7 semaines après l'exposition [2 à 12 semaines] et durent 2 à 12 semaines. Dans la majorité des cas, l'affection passe néanmoins inaperçue. Les anticorps HCV apparaissent en moyenne approximativement 50 jours [20 à 150 jours] après l'exposition [Pawlotsky, 1999]. Ils sont donc généralement présents au moment des symptômes. Dans 30 % des cas néanmoins ils apparaissent plus tardivement.

16

Le diagnostic d'hépatite C aiguë n'est pas aisé puisqu'il n'existe pas de test sérologique permettant d'affirmer le caractère aigu de l'infection. Les anticorps HCV de type IgM sont, en effet, présents aussi bien pendant la phase aiguë que pendant la phase chronique de l'infection [Quiroga, 1991]. Le diagnostic doit par conséquent être basé sur un ensemble de critères [Delwaide, Aliment Pharmacol Ther 2004].

- Le diagnostic peut être affirmé lorsqu'une séroconversion pour les anticorps HCV est observée (patient présentant un anticorps HCV négatif au moment des symptômes, avec apparition ultérieure des anticorps HCV).

- Si les anticorps HCV sont présents d'emblée lors des symptômes, le diagnostic d'hépatite C aiguë est considéré comme probable lorsque les tests hépatiques sont élevés (à au moins dix fois la norme), chez un patient sans antécédents connus d'hépatopathie chronique, et lorsqu'il existe un facteur de risque de transmission dans les 4 à 6 mois précédents l'apparition des symptômes.

L'évolution naturelle se fait soit vers une guérison spontanée (dans environ 30% des cas) soit vers une hépatite chronique (dans la majorité des cas). En cas de guérison, les transaminases se normalisent en 4-5 semaines, avec préalablement négativation de la virémie. La survenue d'une hépatite fulminante est un phénomène exceptionnellement rencontré dans le décours d'une hépatite C aiguë.

L'hépatite C aiguë est donc une affection qui était jadis fréquente en raison du risque transfusionnel. Actuellement son incidence a nettement chuté.

Elle reste néanmoins estimée à 38 000 nouveaux cas par an aux USA [Williams 1999 ; Orland, 2001] et 5 à 6 000 en France [Pawlotsky, EASL

postgraduate course 2002]. L'hépatite C aiguë est surtout rarement diagnostiquée en raison d'une part de l'absence de symptômes chez la majorité des patients, et d'autre part parce que la principale population cible pour cette affection, à savoir les toxicomanes actifs utilisateurs de seringues, est peu encline à consulter lorsque les symptômes se présentent.

17

2.1.2. Transmission du virus de l'hépatite C par les examens

médicaux invasifs (publication originale 1)

Hepatitis C virus transmission following invasive medical procedures

J Delwaide, C Gérard, D Vaira, G Maggipinto, B Rentier, J Belaïche

J Intern Med 1999; 245: 107-108

En 1997, on estimait que dans 30 à 40% des cas, l'anamnèse ne permettait pas de déterminer la source de la contamination par le virus C [Conférence de Consensus, 1997].

Entre 1990 et 1997, nous avons eu l'occasion d'observer 16 patients présentant une hépatite C aiguë non transfusionnelle. Cette série de patients non traités (le traitement n'était pas recommandé à l'époque) allait servir quelques années plus tard de groupe contrôle historique d'une étude thérapeutique menée à l'échelon belge chez les patients atteints d'hépatite C aiguë [Delwaide, Aliment Pharmacol Ther, 2004].

L'âge moyen de ces patients était de 42 ans + 13. La plupart de ces patients (75%) étaient ictériques, avec une bilirubine moyenne à 7 fois la norme, ce qui avait amené les patients à consulter. L'élévation moyenne des transaminases était supérieure à 1000. Les anticorps HCV étaient présents chez 54% de ces patients au moment de la présentation, alors que dans 46% des cas une séroconversion était constatée.

Parmi ces patients souffrant d'hépatite C aiguë, un certain nombre présentaient un mode d'acquisition classique : toxicomanie intraveineuse ou contamination d'un travailleur de la santé à l'occasion d'un soin apporté à un patient souffrant d'une hépatite C chronique.

A côté de ce type de cas « attendu », nous mettons en évidence pour d'autres patients une origine iatrogène à la contamination, avec transmission du virus d'un patient à un autre à l'occasion d'un acte de soins.

Par exemple, cette patiente de 37 ans, non toxicomane, sans antécédents particuliers, qui s'est présentée le 7 août 1996 pour ictère avec transaminases à 30 fois la norme. Les anticorps HCV étaient absents au moment de l'ictère mais devaient devenir détectables le 21 août 1996. La PCR à la recherche du virus C était positive. Le seul facteur de risque était un examen urologique réalisé le 19 juin 1996 comportant une urographie intraveineuse et une cystoscopie. Un mois plus tard, un homme de 47 ans présentant un ictère se présentait à la consultation. La sérologie HCV était positive, la PCR également. Ce patient n'était pas toxicomane et n'avait pas d'antécédents particuliers. Le seul facteur de risque était la réalisation d'une urographie intraveineuse réalisée le même jour que la patiente précédente, soit le 19 juin 1996, auprès du même médecin. La détermination du génotype viral chez ces deux patients devait démontrer une infection par le génotype 2a-2c (génotype rencontré chez seulement 12% des patients dans notre région).

Bien que la contamination potentielle par les **examens endoscopiques digestifs** ait été fort médiatisée [Bronowicki, 1997], le risque de contamination par ces examens semble faible. Ce faible risque a, en effet, été documenté récemment en Italie [Ciancio, 2005]. Huit mille deux cents soixante personnes séronégatives pour l'Ac HCV au moment de la réalisation d'une endoscopie digestive ont été retestées 6 mois plus tard pour l'Ac HCV.

20

Aucun cas de séroconversion n'a été constaté, et ce même chez 912 patients pour lesquels le patient précédant dans le programme d'endoscopie était porteur de l'Ac HCV. Toutes les unités d'endoscopie ayant participé à cette étude avaient suivi les recommandations internationales pour la désinfection des endoscopes [Rey, 2003]. Le risque de transmission du virus C par une **chirurgie « mineure »** a, par contre, été bien démontré dans une étude sur 1000 patients avec hépatite C aiguë répertoriés entre 1994 et 1999 dans le Registre Italien de Surveillance des Hépatites Virales [Mele, 2001]. Le risque relatif d'hépatite C était de 1.5 après une intervention dermatologique, de 3 après une chirurgie orthopédique, de 5 après une intervention de cataracte, de 12 après une intervention gynécologique.

Dans notre série, les **examens urologiques** ont été particulièrement impliqués. Nous avons pu déterminer que ces contaminations étaient liées à l'utilisation de la même poche de produit de contraste chez plusieurs patients lors d'urographies intraveineuses. Seul le cathéter reliant la poche au bras du malade était changé. Mais ce cathéter n'était probablement pas assez long pour empêcher de temps à autre un reflux de sang contaminé vers l'amont.

Ce risque, et plus étonnamment la persistance actuelle de ce risque malgré les recommandations bien connues de bonne pratique, a été clairement démontré au cours de ces dernières années, et ce même dans des pays à haut standard d'hygiène [Wenzel, 2005] : transmission du virus par l'utilisation -pour flusher des cathéters veineux centraux de plusieurs patients- d'une poche de liquide physiologique préalablement contaminée par une seringue utilisée pour réaliser un prélèvement sanguin chez un patient infecté (95 patients infectés aux Etats-Unis) [Macedo de Oliveira, 2005]. Le même mode de transmission a été décrit dans une unité de cardiologie en Suède [Lagging, 2002], dans une unité d'hématologie dans le nord de l'Italie [Silini, 2002], dans une polyclinique à Atlanta [Krause, 2003], et dans un centre de dialyse au Japon [Furusyo, 2004]. L'utilisation de la même ampoule de propofol (Diprivan^o) chez 4 patients a été la cause d'une transmission du virus chez ces 4 personnes dans le nord de l'Italie [Massari, 2001]. Il a même été montré à Barcelone que partager une chambre d'hospitalisation pendant plus de cinq jours avec un patient HCV positif augmentait, contre toute attente, le risque d'acquérir le virus C, probablement en raison d'erreur dans les procédures universelles d'hygiène (risque augmenté par 12) [Forns, 2005].

2.1.4. Actions concrètes de prévention

Cette prise de conscience de l'existence de contamination iatrogène assez fréquente dans notre pays a été le point de départ d'**actions concrètes** destinées à rendre les praticiens, et les infirmières en charge de la décontamination des instruments, particulièrement attentifs aux règles de décontamination.

21

La première action a consisté à organiser avec le Pr Adler d'Erasmus (Université Libre de Bruxelles), Président de la Société Royale Belge de Gastroentérologie, une **Réunion de Consensus** en juin 1998 sur l'intérêt, pour les centres réalisant un grand nombre d'endoscopies, d'utiliser une désinfection des endoscopes par machines automatiques plutôt que par désinfection manuelle, technique majoritairement utilisée à l'époque. La méthodologie de cette réunion de consensus avait été copiée, de façon plus modeste, sur la méthodologie de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé utilisée en France [Adler, 1998]. Les conclusions de cette réunion étaient que les endoscopies pouvaient clairement transmettre des infections; que la décontamination manuelle des endoscopes était une technique efficace pour prévenir la transmission des infections (les recommandations de bonne pratique de cette décontamination étaient rappelées); que les machines automatiques offraient néanmoins un avantage en terme de fiabilité et de reproductibilité des procédures, ainsi qu'en terme de traçabilité du bon déroulement de la procédure; il était noté par ailleurs que les machines automatiques offraient l'avantage pour le personnel de réduire l'exposition au niveau de la peau, des yeux, des bronches avec la glutaraldéhyde utilisée comme produit désinfectant.

[Is automatic disinfection between each endoscopy mandatory ?

Delwaide J, Pelckmans P, Defrance P, Adler M. Acta Gastroenterol Belg, 1998; 61: 429-430 (Publication annexe 3)].

La deuxième action a consisté à écrire quelques articles dans des revues locales de façon à conscientiser les praticiens locaux au risque de transmission iatrogène :

- « Les modes de transmission du virus de l'hépatite C ». Rev Med Liège, 1997 ; article repris dans Med Chir Dig, 1997 et dans NOSO info, 1998
- « Actualités sur l'hépatite C : transmission potentielle par les examens médicaux invasifs ». Rev Med Liège, 1998
- « La transmission du virus C en milieu hospitalier ». Med Hyg, 1999
- « Hépatites C sporadiques. Risque iatrogène non négligeable ». Interface, 2000

De nombreux exposés sur le risque iatrogène de transmission du virus C ont également été donnés entre 1996 et 2002 devant des publics ciblés, concernés par ce problème (comme l'Association des Médecins du Travail, l'Association Francophone de Désinfection, des sociétés d'infirmières, des sociétés médicales diverses, des cours aux étudiants, ainsi que devant les représentants du Ministère de la Santé Publique).

Il est difficile de mesurer l'**impact** de ces différentes actions. Dans la région liégeoise néanmoins, plus aucun cas d'hépatite C aiguë d'origine iatrogène n'a été constaté depuis 2001 (les cas nécessitant un traitement sont en effet répertoriés, vu la nécessité pour traiter ces patients de demander aux firmes pharmaceutiques des échantillons des médicaments, en raison de l'absence

de remboursement de l'interféron dans l'indication de l'hépatite C aiguë).
22

2.2. Traitement par interféron de l'hépatite C aiguë

2.2.1. Introduction

On sait depuis quelques années que l'**interféron alpha** constitue une thérapeutique efficace de l'hépatite C aiguë. L'étude la plus renommée est celle publiée dans le New England Journal of Medicine en 2001 [Jaeckel, 2001]. Dans cette étude, 44 patients souffrant d'hépatite C aiguë avaient été traités par interféron alpha-2b à la dose de 5 millions d'unités au rythme initial d'une injection quotidienne pendant 4 semaines, puis d'une injection trois fois par semaine pendant 20 semaines. A la fin de la période de suivi de 6 mois post-traitement, 98% des patients avaient éradiqué le virus C. La même équipe a publié par la suite l'évolution à long terme de ces patients sur une période allant de 52 à 224 semaines et a montré que la réponse virale restait maintenue avec absence de récurrence virale, clinique ou biologique [Wiegand, 2004].

Une méta-analyse des publications concernant le traitement de l'hépatite C aiguë a repris 16 études contrôlées dont 12 publiées sous forme d'article et 4 sous forme d'abstract (dont la nôtre [Delwaide, Hepatology 1999]). Cette analyse a montré que la probabilité de réponse virale soutenue chez les patients traités (n=162 patients) était de 70 %, alors que la probabilité de guérison spontanée chez les patients non traités (n=81) était de 35 % [Licata, 2003].

Comme certains patients atteints d'hépatite C aiguë guérissent spontanément, la question se pose de savoir s'il faut traiter tous les patients ou si certains **facteurs prédictifs** permettent de repérer les patients qui pourraient se passer du traitement.

- Il semble que les patients présentant une hépatite plus sévère soient plus susceptibles de guérir spontanément [Villano, 1999; Gerlach, 2003], avec une probabilité de guérison spontanée, pouvant atteindre 50% chez les patients ictériques. Lorsqu'elle se produit, la guérison spontanée survient la plupart du temps dans les 12 semaines de l'apparition des symptômes. L'ictère étant un reflet de la destruction des hépatocytes infectés grâce à une réponse immunitaire cellulaire efficace, il est donc concevable que les patients anictériques puissent développer plus fréquemment une infection chronique en raison d'une réponse immunitaire plus faible aux antigènes viraux.

- Il semble également que les femmes [Alric, 2000], les patients de race blanche [Villano, 1999], et les patients jeunes [Vogt, 1999] soient également plus susceptibles de guérir spontanément.

- L'infection par un virus C de génotype 3 pourrait entraîner moins souvent une hépatite chronique C que l'infection par le génotype 1 (63% de passage à chronicité versus 93%) [Lehmann, 2004].

Aucun de ces critères néanmoins n'est absolu et ne permet, pour un patient donné, de prédire l'évolution vers une guérison spontanée éventuelle. Une

23

façon probablement plus performante de prédire la guérison sur base individuelle est d'évaluer la cinétique d'évolution de la virémie dans les toutes premières semaines de l'infection. Il a été montré en effet que la virémie déclinait rapidement et constamment jusqu'à devenir indétectable dans les 35 premiers jours suivant l'apparition des symptômes chez les patients qui guérissaient spontanément [Hofer, 2003]. En pratique clinique,

ce suivi virémique est néanmoins difficile à réaliser en raison de son coût, et du délai nécessaire à l'obtention des résultats.

En l'absence de facteurs prédictifs nets de guérison spontanée, le dilemme en pratique, face à une hépatite C aiguë, est de décider entre deux attitudes: soit une stratégie de traitement immédiat, avec risque de surtraiter un certain nombre de patients qui auraient guéri spontanément; soit une stratégie de traitement différé, avec traitement des patients n'ayant pas guéri spontanément, avec risque de réduire éventuellement l'efficacité thérapeutique.

24

2.2.2. Traitement par interféron de l'hépatite C aiguë (Publication originale 2)

Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b: early initiation of treatment is the most effective predictive factor of sustained viral response.

J Delwaide, N Bourgeois, C Gérard, S De Maeght, F Mokaddem, E Wain, B

Bastens, J Fevery, M Géhénot, O Le Moine, JP Martinet, G Robaey, B Servais, M Van Gossum, H Van Vlierberghe, and the Belgian Association for the Study of the Liver (BASL). Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 15-22

Le but premier de l'étude était d'évaluer prospectivement si un traitement par interféron alpha-2b donné le plus tôt possible après le diagnostic d'hépatite C aiguë permettait d'obtenir une réponse virologique soutenue plus importante que le pourcentage de guérison spontanée observé dans une série historique d'hépatites C aiguës. Le but secondaire était d'évaluer les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

La série historique était composée de 16 patients avec hépatite C aiguë observés entre 1990 et 1997 dans la région liégeoise, et qui n'avaient pas été traités au moment de la phase aiguë, en accord avec les habitudes thérapeutiques de l'époque.

Dans le groupe traité, le schéma thérapeutique consistait en l'injection quotidienne d'interféron alpha-2b à la dose de 5 millions d'unités en sous-cutané pendant 8 semaines.

La dose du traitement avait été choisie d'après les résultats d'un article japonais qui avait évalué différents dosages d'interféron bêta dans le traitement de l'hépatite C aiguë post-transfusionnelle [Takano, 1994]. Dans cette étude, 6 différents dosages d'interféron avaient été évalués.

L'administration quotidienne d'interféron bêta à la dose de 6 millions d'unités pendant 8 semaines avait été le dosage le plus performant avec 83 % de guérison.

Ce schéma thérapeutique d'interféron alpha-2b donné quotidiennement à la dose de 5 millions d'unités pendant 8 semaines avait préalablement été testé dans une étude pilote monocentrique à Liège et avait montré des résultats très encourageants (10 guérisons chez 13 patients traités, soit 85%) [Delwaidé, 1999]. Les résultats favorables obtenus à Liège ont amené à étendre le protocole à l'ensemble de la Belgique sous l'égide de la Belgian Association for the Study of Liver Diseases (BASL).

Entre 1996 et 2001, 28 patients ont ainsi été recrutés en Belgique dans le groupe prospectif. Les caractéristiques de ces patients étaient fort semblables à celles de la série historique, ce qui a permis d'établir des comparaisons entre les deux groupes. Il n'y avait, entre autres, pas de

différences entre les deux groupes en ce qui concerne le sexe, l'âge, les valeurs de bilirubine et de transaminases, la présence d'anticorps HCV au moment de l'apparition des symptômes, la charge virale ou le génotype viral.

Les apports de cette étude ont été les suivants :

- Cette étude a démontré l'efficacité supérieure du traitement (75% de guérison en intention de traiter) par rapport à l'abstention thérapeutique (19% de guérison) ($p=0.0003$). Le pourcentage de guérison dans le groupe traité était de 84% en analyse « per protocole ».

2.2.4. Prise en charge post-exposition des patients potentiellement contaminés par le virus C

Postexposure management of hepatitis A, B, or C: treatment, postexposure prophylaxis and recommendations.

J Delwaidé. Acta Gastroenterol Belg 2003 ; 66 : 250-253 (publication annexe 4)

Hépatites C et B: attitude en cas de risque de contamination et traitement des formes aiguës et chroniques

Flammarion 2006 in Traité de Médecine Hospitalière (Ed Geubel) (sous presse) (publication annexe 5)

En pratique clinique, la question se pose essentiellement, sur le plan quantitatif, dans le cadre des piqûres accidentelles en milieu hospitalier. **Le risque** de transmission du virus C après piqûre accidentelle est probablement plus faible que les 3 à 10 % initialement estimés [Gerberding, 1995], et tourne plutôt autour des 0.3-1.2 % [Puro, 1995 ; Baldo, 2002 ; De Carli, 2003]. Néanmoins, il s'agit d'un problème réel compte tenu du nombre de travailleurs de la santé dans le monde et de la fréquence des accidents à risque. L'Organisation Mondiale de la Santé estime à 100 millions le nombre de travailleurs de la santé en activité dans le monde si on inclut dans ce chiffre les médecins, les infirmiers et les sages femmes [Puro, 2005]. La voie la plus fréquente de transmission du virus C chez les travailleurs de la santé est liée à une piqûre accidentelle, surtout avec une aiguille creuse [Yazdanpanah, 2005]. Les interventions chirurgicales pendant lesquelles les doigts tenant des instruments coupants ou pointus ne sont pas en permanence sous contrôle de la vue présentent également un risque d'acquisition du virus C. Les accidents de ce type sont fréquents. Une étude américaine réalisée en 1992 a dénombré 99 blessures accidentelles sur 1382 opérations (6.9%) [Tokars, 1992]. Une étude italienne publiée en 1997 sur 15000 opérations retrouvait les mêmes chiffres (9% de blessures accidentelles) [Petrabissa, 1997]. Le personnel non médical peut également se retrouver dans une situation à risque, par exemple les femmes d'ouvrage se piquent régulièrement avec du matériel contondant souillé jeté par mégarde dans les poubelles. Pour un hôpital d'à peu près 1000 lits comme celui du CHU Sart Tilman associé à Esneux, on compte environ 120 déclarations d'accidents pour piqûres accidentelles par an [Delwaide, communication Hepatitis C Day, Bruxelles, novembre 2001].

Un **traitement en post-exposition immédiate** n'est pas recommandé en raison du faible risque de contamination [Updated US guidelines, 2001]. Une étude japonaise portant sur 684 travailleurs de la santé exposés au virus C à 33

la suite d'un accident professionnel a par ailleurs démontré l'inutilité d'un traitement en post-exposition immédiate [Chung, 2003]. En effet, dans cette étude, 279 de ces sujets ont été traités pendant 1 à 3 jours par interféron juste après l'accident, et 405 sujets n'ont pas été traités. Un cas d'hépatite C aiguë a été observé dans chacun des deux groupes (0.4% et 0.2 % respectivement dans chaque groupe). Ces deux patients ont été traités par interféron au moment de la phase aiguë et ont guéri.

Il n'existe pas de recommandations uniformes concernant la prise en charge idéale d'un patient potentiellement contaminé par le virus C.

Suite au travail sur le traitement de l'hépatite C aiguë, nous plaçons pour **un suivi attentif et rapproché** en cas d'exposition au virus C. Ce suivi a pour but de dépister l'infection virale précocement et d'instaurer le plus rapidement possible une thérapeutique pour maximiser les chances d'éradication du virus. En pratique, dans les situations à risque de transmission (patient source présentant une sérologie positive pour le virus C, ou patient source inconnu), nous proposons une recherche du virus C par

méthode PCR deux semaines après l'exposition. La virémie après contamination est en effet détectable dès ce moment [Pawlotsky, 2002]. Si cette recherche est négative, la probabilité de contamination est faible, et un simple suivi sérologique par recherche des anticorps HCV quatre mois après l'épisode potentiellement contaminant semble suffisant. Par contre, si la recherche du virus C est positive par méthode PCR, un suivi régulier des transaminases est nécessaire (de façon arbitraire par exemple une fois tous les 15 jours). En effet, il n'existe pas de données sur l'intérêt de traiter les patients avant l'élévation des transaminases. L'interféron étant un immunomodulateur, il est peut être par ailleurs contre-productif de traiter les patients trop tôt, avant l'apparition de la réponse immunitaire de l'hôte contre le virus se traduisant par une élévation des transaminases. Enfin, les excellents résultats thérapeutiques obtenus par un traitement initié après l'élévation des transaminases ne rendent pas nécessaires d'envisager l'initiation plus précoce du traitement. Dès l'élévation des transaminases par contre, nous proposons d'emblée un traitement par interféron en monothérapie. Nous informons préalablement le patient des deux attitudes possibles d'après la littérature, à savoir: soit une période d'attente de 12 semaines avec traitement si la PCR ne devient pas négative (en soulignant que cette attitude représente plutôt le consensus actuel et permet d'éviter de traiter inutilement un certain pourcentage de patient), soit un traitement d'emblée. Dans mon expérience (probablement influencée par mon plus grand enthousiasme pour le traitement précoce), la majorité des patients préfèrent jouer la carte de la sécurité et entamer d'emblée une thérapeutique.

L'interféron n'est pas remboursé en Belgique dans l'indication de l'hépatite C aiguë. Les firmes Roche et Schering-Plough acceptent néanmoins de fournir, de façon compassionnelle, un traitement dans cette indication, en laissant au clinicien le choix du schéma thérapeutique (interféron, interféron pégylé, interféron + ribavirine). Il n'y a pas de recommandation définitive concernant le type d'interféron (pegylé ou non), la dose et la durée du

34

traitement à proposer pour obtenir une réponse optimale. Si un traitement par interféron non pégylé est choisi, un schéma d'injection quotidienne doit être proposé [Licata, 2003]. Il n'est pas démontré que l'interféron pégylé apporte un avantage par rapport à l'interféron conventionnel [Wiegand, 2006]. Il est néanmoins d'utilisation plus confortable (une injection par semaine au lieu d'une injection quotidienne). Le traitement d'une durée de 24 semaines a fait les preuves de son efficacité quoiqu'il soit probable que des traitements plus courts soient tout aussi efficaces [Zekry, 2005; Kamal, 2006]. Nous avons tendance actuellement à proposer un traitement par interféron pégylé pour une période de 6 mois, en monothérapie pour autant que le traitement ait été initié précocement. Dans la situation d'un traitement différé (les patients sont parfois adressés en consultation plusieurs semaines après le déclenchement des symptômes), nous avons tendance à proposer un traitement se rapprochant de celui recommandé pour l'hépatite C chronique, à savoir de l'interféron pégylé associé à de la ribavirine pour une période dépendant du génotype impliqué.

Pour les patients coinfectés par le virus HIV, la prise en charge d'une hépatite C aiguë doit probablement être différente et comporter d'emblée une

association d'interféron et de ribavirine. Une étude anglaise publiée récemment sous forme d'abstract a montré un pourcentage de réponse virale soutenue chez 11 patients sur 16 (68%) traités par interféron pégylé et ribavirine et chez 5 patients sur 15 (31%) traités par interféron pégylé en un premier temps avec ajout de ribavirine en cas de non réponse après 12 semaines de traitement [Danta, 2005]. Les effets secondaires étaient similaires dans les deux groupes, y compris en ce qui concerne la chute du taux d'hémoglobine. La combinaison précoce de ribavirine à l'interféron semble donc plus efficace, pour des raisons encore inconnues, dans la situation d'une coinfection HIV. Une étude française publiée sous forme d'abstract a également évalué l'efficacité d'un traitement par interféron pégylé (Pegasys 180 µg/semaine) associé à 800 mg par jour de ribavirine pendant 24 semaines chez 25 homosexuels séropositifs pour le HIV. Une réponse virale soutenue a été observée chez 71% des patients [Dominguez, 2005].

35

Chapitre 3

Evaluation des caractéristiques épidémiologiques des patients porteurs chroniques du virus C

3.1 Introduction

Peu de temps après la découverte du virus C, il est rapidement apparu qu'il en existait plusieurs types. Sur la base de différences dans la séquence nucléotidique de différentes souches virales C, une classification en 6 grands types de virus C, les **génotypes** 1 à 6, subdivisés en une cinquantaine de sous-types (dénommé par une lettre, par exemple 1a, 1b) a été proposée dans le cadre d'une nomenclature acceptée actuellement de façon consensuelle [Simmonds, 1994 ; Simmonds, 2005]. Les génotypes diffèrent entre eux pour environ 30% de leurs sites nucléotidiques, alors que les sous-types diffèrent entre eux pour 20-25% de ces sites. En tenant compte du taux de mutation spontanée du virus ($1.5 \text{ à } 2 \cdot 10^{-3}$ par nucléotide par an), il a été estimé que la différenciation génotypique a débuté il y a 500 à 2000 ans et que la différenciation en sous-types a commencé à s'effectuer il y a 100 à 300 ans [Smith, 1997].

La connaissance des génotypes est importante à plus d'un titre.

D'abord, et surtout, elle est primordiale sur le plan thérapeutique. Il a été démontré en effet que les génotypes constituent le facteur pronostique le plus important de réponse au traitement. La probabilité d'obtenir une réponse soutenue grâce à un traitement d'interféron pégylé et de ribavirine mené pendant 48 semaines est d'environ 42-52% chez les patients porteurs d'un virus C de génotype 1, alors que cette probabilité atteint environ 76-84% chez les patients infectés par les génotypes 2 et 3, et ce pour un traitement de seulement 24 semaines [Strader, 2004; Pawlotsky, 2005].

Par ailleurs, la connaissance des génotypes et des sous-types permet d'avoir une **perspective historique** sur l'évolution de l'épidémie. Il existe, en effet, de nettes différences dans la distribution des génotypes à travers le monde [Simmonds, 2004]. Dans certaines régions, un seul génotype est largement prédominant, avec de multiples sous-types. La diversité de cette répartition

37

génotypique est en faveur d'une présence prolongée du virus dans ces régions, avec un profil de type endémique [Smith, 1997]. Ces régions d'endémie supposée sont la côte de l'Afrique de l'Ouest pour le génotype 1, l'Afrique Centrale et de l'Ouest pour le génotype 2, le sous-continent Indien pour le génotype 3, l'Afrique Centrale pour le génotype 4, l'Asie du Sud-Est pour le génotype 6. Une région endémique pour le virus 5 reste à découvrir mais pourrait être l'Afrique du Sud. Par contre, dans les autres régions du monde, plusieurs types de virus C coexistent; chaque type étant représenté par un petit nombre de sous-types. Ce profil est en faveur dans ces pays d'une introduction plus récente du virus. En Europe et aux Etats-Unis, les génotypes 1a, 1b, 2a, 2b et 3a sont les génotypes prédominants. Dans d'autres régions touchées également par l'épidémie au cours des dernières décennies, la répartition des génotypes est différente, comme par exemple au Japon où seuls les génotypes 1b, 2a et 2b sont rencontrés. Il a été suggéré par certains auteurs que le virus était présent de façon endémique en Afrique Centrale et en Asie du Sud Est depuis très longtemps et que l'apparition de l'infection dans les pays occidentaux était plus récente et liée à la propagation de l'infection en raison de l'émergence de nouveaux groupes à risque (utilisation de la transfusion sanguine à large échelle depuis les années 40, l'utilisation d'aiguilles mal ou non stérilisées pour effectuer des soins ou des vaccinations, et plus récemment, l'accroissement de la

toxicomanie intraveineuse) [Pybus, 2001; Simmonds, 2004]. Cette propagation de l'infection par vagues successives en fonction de l'évolution des modes de propagation explique la nette corrélation qui a été observée entre les **génotypes et les modes de transmission**. Les génotypes 1b et 2 sont les génotypes les plus observés chez les patients plus âgés contaminés par transfusion, alors que les génotypes 1a et 3 sont plus fréquents chez les patients plus jeunes infectés via l'usage de drogues en intraveineux.

Ainsi, **les caractéristiques de l'épidémie de l'infection virale C se modifient** au cours du temps. Les modes de transmission du virus changent: quasi disparition de la transmission par transfusion, et progression de la toxicomanie. Ceci entraîne parallèlement une modification de la distribution des génotypes. L'âge moyen des patients change aussi (les toxicomanes étant plus jeunes que les patients contaminés par transfusion). Les modifications de population liée à l'immigration entraînent également une évolution dans les caractéristiques de l'épidémie. Par exemple, l'immigration de patients en provenance de l'Afrique Centrale entraîne une progression du génotype 4 dans notre population de patients.

Les modifications de ces différents paramètres (génotypes, modes de transmission, âge des patients), sont importantes à évaluer pour comprendre l'évolution de l'épidémie. La connaissance de ces données permet aussi de paramétrer l'infection pour une évaluation économique.

L'estimation du poids économique du traitement, à l'échelle d'un pays, ne dépend néanmoins pas seulement des caractéristiques virologiques et épidémiologiques de l'infection, mais également du pourcentage de patients qui, in fine, seront traités. Ce pourcentage dépend entre autre de l'âge et des

38 pathologies éventuellement associées, de la gravité de la maladie hépatique, des conditions de remboursement, mais également de la volonté éventuelle des patients de ne pas être traités (entre autres causes, par peur des effets secondaires de la thérapeutique).

Nous avons repris **dans ce chapitre** nos travaux concernant l'évolution des caractéristiques épidémiologiques de 1726 patients observés au cours des dix dernières années; puis l'évaluation de l'éligibilité au traitement dans notre population de patients; et enfin, les caractéristiques de deux sous-populations particulières, les patients souffrant d'une infection par le génotype 4 et 5.

39

3.2. Evolution au cours des dix dernières années du profil épidémiologique des patients porteurs chroniques du virus C

3.2.1. Publication originale 3

Evolution over a 10 year period of the epidemiological profile of 1,726 newly diagnosed HCV patients in Belgium.

C Gérard, J Delwaide, D Vaira, B Bastens, B Servais, E Wain, C Bataille, G Daenen, J Belaïche, et le GLEVHE (Groupe Liégeois d'Etude des Virus Hépatotropes).

J Med Virol 2005; 76: 503-510

Il est très difficile d'avoir une vue d'ensemble des modifications des caractéristiques de l'infection dans la population générale de patients porteurs du virus C. En effet, tous les porteurs du virus ne sont pas connus. D'une part, une proportion importante des patients ne se sait pas porteuse du virus C. D'autre part, dans notre région, les patients découverts comme porteurs du virus C ne sont pas répertoriés dans un registre, et ne sont pas nécessairement tous référés à un gastroentérologue.

Il est possible par contre d'apprécier l'évolution des caractéristiques des **patients se présentant en consultation pour la première fois** et bénéficiant d'une recherche virémique, ce qui est le primummovens de la prise en charge. Cette évolution est le reflet de celle de l'épidémie en général, avec un certain temps de latence (les patients se présentent en consultation parfois plusieurs années après la contamination). Si les caractéristiques de ces patients ne sont qu'un reflet imparfait de celles de l'ensemble des patients porteurs du virus C, en pratique, l'étude de ce sous-groupe est néanmoins très importante puisqu'il s'agit du seul sous-groupe ayant accès à la prise en charge médicale.

Le but du travail était d'évaluer l'évolution au cours des dix dernières années des caractéristiques épidémiologiques des patients porteurs du virus C se présentant pour la première fois en consultation.

Nous avons utilisé pour cette analyse la base de données du Centre de Diagnostic Moléculaire du CHU du Sart Tilman (un des deux Centres de Diagnostic Moléculaire dans notre région, avec celui du CHR de la Citadelle). Dans cette base de donnée 1,726 patients ont été répertoriés entre 1992 et 40

2002. Seuls, par définition, ont été envisagés les patients présentant une PCR positive. Dans la base de données, les paramètres suivants étaient connus : âge, sexe, date de la première mise en évidence du virus par PCR, coinfection éventuelle par le HIV. Le génotype était déterminé chez 829 patients.

Un questionnaire a été envoyé aux cliniciens qui avaient demandé les PCR de façon à obtenir des informations concernant le mode probable de transmission du virus C de leurs patients.

L'évolution dans le temps des facteurs de risque et des génotypes a été calculée en divisant l'incidence année par année de chaque facteur de risque et de chaque génotype par l'incidence des nouveaux patients pour lesquels ces paramètres étaient connus.

Il est apparu à l'analyse des **résultats** que les caractéristiques globales des patients de cette série étaient classiques pour une population de l'Europe occidentale :

- La répartition globale des facteurs de risque rencontrés chez les 1,726 patients (transfusion 39%, toxicomanie 26%, examens médicaux invasifs 9%, dialyse 3%, et sporadique, c.à.d sans étiologie à la contamination démontrée, 21%) se rapprochait en effet fortement de

celle observée dans une étude française portant sur 6,664 patients (transfusion 37%, toxicomanie 23%, nosocomiale 19%, sporadique 20%) [Roudot-Thoroval, 1997].

- En ce qui concerne la distribution des génotypes, le génotype 1 était nettement dominant (62%), suivi par les génotypes 2 (12%) et 3 (14%), distribution également classique en Europe de l'Ouest [Kleter, 1998]. Onze pourcent des patients étaient par ailleurs infectés par le génotype 4 et 1.6% par le génotype 5.

Comme dans notre série les génotypes n'étaient connus que pour 829 patients, nous nous sommes assurés qu'il n'y avait pas de différences en terme de caractéristiques des patients et en terme de distribution des facteurs de risques entre la série de patients génotypés (n=829) et non génotypés (n=897). De même, nous nous sommes assurés qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la distribution des génotypes parmi les patients dont les facteurs de risque étaient connus (n=975) par rapport à ceux dont les facteurs de risque n'étaient pas renseignés dans les dossiers (n=751).

41

Evolution dans le temps de la distribution des facteurs de risque (exprimée en %)

Au cours de ces dix dernières années, la toxicomanie a nettement progressé comme facteur de risque. Les toxicomanes, qui ne représentaient que 11 % des patients se présentant en consultation au début des années 90, sont devenus plus nombreux que les transfusés à partir de 2001, pour représenter à cette époque plus d'un patient sur trois (progression de 2.5% par an).

Nous avons par contre constaté une diminution étonnement lente de la proportion de patients contaminés par transfusion. Le nombre de patients se présentant pour la première fois en consultation et rapportant une transfusion avant 1990 a chuté de seulement 2.7% par an. Les patients transfusés avant 1990 représentaient, ainsi, encore 1/3 des nouveaux patients en 2002, soit douze ans après la découverte du virus C. Ceci souligne que le message « tout transfusé avant 1990 doit bénéficier d'un

42

dépistage du virus C » n'était pas encore parvenu à la connaissance d'un nombre suffisant de patients ou de médecins de première ligne.

A l'exception de la dialyse (dont le dernier cas décrit de patient infecté par ce traitement date de 1999 dans notre série), nous n'avons pas constaté de réduction de la proportion de patients plus que probablement contaminé par un examen médical invasif (9%). Ceci correspond bien à nos précédentes observations indiquant que ce mode de transmission du virus C était encore bien présent à la fin des années 90 [Delwaide J Intern Med 1999 ; Delwaide, Aliment Pharmacol Ther 2004].

La distribution des facteurs de risque variait fortement en fonction de l'âge des patients, avec significativement plus de contaminations par transfusions, par examens médicaux, et de contaminations sporadiques chez les plus de 50 ans et nettement plus de contaminations par toxicomanie - comme il fallait s'y attendre - chez les moins de 50 ans.

Evolution dans le temps de la distribution des génotypes (exprimée en %)

43

La proportion des patients infectés par le génotype 1b a significativement chuté entre 1992 et 2002, de 2.3% par an. Par contre, le génotype 1a a

progressé de 0.6% par an, et le génotype 4, de 1.1% par an. Les génotypes 2, 3 et 5 n'ont, quant à eux, pas varié significativement avec le temps pendant cette période d'observation.

Une analyse multivariée a montré que cette **évolution des génotypes** était principalement **corrélée avec l'évolution des facteurs de risque**. Le génotype 1b était significativement corrélé avec un âge plus élevé (odd ratio=1) et des antécédents transfusionnels (odd ratio=1.6), alors que le génotype 1a était essentiellement associé à l'utilisation intraveineuse de substance illicite (odd ratio=18), et le génotype 4, à une contamination sporadique (odd ratio=2.6). Le génotype 3 était fortement corrélé à la toxicomanie (odd ratio=20), le génotype 2, aux examens médicaux invasifs (odd ratio= 7) et à une contamination sporadique (odd ratio=2.5), et le génotype 5, à un antécédent transfusionnel (odd ratio= 8).

45

3.3. Hépatite C chronique : éligibilité au traitement

3.3.1. Le coût économique du traitement

Economic evaluation of chronic hepatitis C treatment by interferon ribavirin combination therapy in Belgium.

J Delwaide. Acta Gastroenterol Belg 2002; 65: 233-236 (publication annexe 6)

Le but du traitement de l'hépatite chronique C est d'induire une réponse virale soutenue (SVR), définie comme l'absence de réapparition d'une virémie détectable par méthode PCR, 6 mois après l'arrêt du traitement. Il a été démontré que cette réponse virale soutenue se maintenait au long cours avec quasi absence de récurrence virologique [Veldt, 2004], et ce, même s'il semble persister du virus C en intra-hépatique chez la majorité de ces patients [Carreno, 2005]. Il a aussi été démontré que la réponse virale soutenue était corrélée avec une amélioration de l'histologie, une amélioration de la qualité de vie et, plus que probablement, une réduction du risque de décès prématuré.

Les schémas thérapeutiques actuels font intervenir de l'interféron pégylé associé à de la ribavirine. Ces schémas thérapeutiques ainsi que la réponse au traitement sont essentiellement dépendants du génotype viral C impliqué. Pour les patients infectés par le virus C de génotype 1, le traitement doit être mené pendant 48 semaines et permet d'obtenir une SVR dans environ 45% des cas, alors que pour les patients porteurs d'un génotype 2 ou 3, le traitement peut n'être mené que pendant une période de 24 semaines pour obtenir une SVR dans environ 80% des cas [Strader, 2004].

Ces traitements entraînent un certain nombre d'effets secondaires fréquents. Environ 75% des patients décrivent un ou plusieurs des effets secondaires suivants [Strader, 2004] : l'interféron induit fréquemment un syndrome grippal, généralement bien contrôlé par la prise de paracétamol ; il peut induire une dépression, ce qui justifie fréquemment la prescription d'antidépresseurs ; il peut entraîner une neutropénie ou une hypoplaquettose, réversibles à la réduction des doses ; il peut entraîner l'apparition de troubles thyroïdiens, rarement non réversibles à l'arrêt de la thérapeutique. Sont fréquemment rencontrés également une irritabilité, des troubles de la mémoire, une asthénie, des myalgies, des céphalées, une perte de poids, une perte -modérée le plus souvent- des cheveux. La ribavirine, quant à elle, induit fréquemment l'apparition d'une anémie hémolytique, dose dépendante. La ribavirine est tératogène ce qui empêche toute grossesse pendant la durée du traitement et les sept mois suivant l'arrêt de la thérapeutique. Bien que les effets secondaires soient fréquents et diminuent significativement la qualité de vie des patients en cours de traitement, seuls 15% des patients arrêtent le traitement prématurément en raison de ces effets.

46

Les traitements par interférons pégylés et ribavirine sont par ailleurs onéreux. Le **coût actualisé** en décembre 2005 d'un traitement par Pegasys (peginterféron alpha-2a) et Copegus (ribavirine) pour un patient porteur d'un génotype 2 ou 3 (24 semaines de traitement; ribavirine 800 mg par jour) est de 8.582 euros et pour un patient de génotype 1, 4, 5 ou 6 (48 semaines de traitement; ribavirine 1000 ou 1200 mg par jour en fonction du poids) de 18.544 à 19.923 euros [Sandra Tomazzoni, product manager Roche]. Le coût d'un traitement par Pegintron (peginterféron alpha-2b) et Rébétol (ribavirine) pour un patient porteur d'un génotype 1 (48 semaines de traitement, à la dose, pour un patient de 75 kg, de Pegintron 100 µg/semaine et Rebetol 1000 mg/j) est de 16.896 euros [Anne Goossens, product manager Schering-Plough].

Une évaluation économique doit par conséquent être réalisée pour des thérapeutiques aussi onéreuses. Une des méthodes d'analyse est d'évaluer le **rapport coût/efficacité** d'une thérapeutique. Cette analyse détermine si, par rapport à une thérapeutique de référence, le prix supplémentaire à payer pour le surcroît de bénéfice thérapeutique apporté par une nouvelle thérapeutique est raisonnable. Le bénéfice thérapeutique est exprimé généralement en nombre d'années de vie gagnées, pondéré par un index de qualité de vie (QALY). Par convention, il est admis qu'un rapport coût/efficacité de 50.000 \$ / QALY (ce qui correspond au coût d'une année de vie gagnée grâce à un traitement par dialyse chez un insuffisant rénal chronique) est acceptable. Par exemple, les traitements par interféron non pégylé associé à la ribavirine pendant 48 semaines sont considérés comme présentant un rapport coût/efficacité acceptable par rapport à l'absence de traitement (3.200 \$ / QALY) ou par rapport au traitement par interféron seul (5.400 \$ / QALY) [Younossi, 1999 ; Wong, 2000]. Ces études doivent être constamment mises à jour en fonction de l'évolution des schémas thérapeutiques. Elles doivent également être adaptées aux différents pays, le coût des médicaments et de la prise en charge des patients étant variables d'un pays à l'autre. En Belgique, il a été calculé que le rapport coût/efficacité de l'association interféron pégylé alpha-2a et ribavirine donnée pendant 48 semaines chez les patients infectés par le génotype 1 était de 14.763 euros / QALY. Le rapport coût/efficacité était de 903 euros / QALY chez les patients porteurs d'un génotype 2 ou 3 et traités pendant 24 semaines [Annemans, 2004]. Dans cette étude belge, les coûts annuels de prise en charge des complications de l'hépatite C avaient été basés sur une évaluation faite dans un hôpital belge (Gasthuisberg, Leuven) en 1996: suivi d'une hépatite C sans cirrhose, 125 euros; d'une cirrhose compensée, 250 euros, d'une cirrhose décompensée, 8.060 euros; d'un carcinome hépatocellulaire, 10.000 euros; d'une transplantation hépatique, 50.000 euros la première année, puis 8.700 euros par la suite [Wong, 2002].

Les études de coût/efficacité ne représentent néanmoins qu'une partie du problème. **L'estimation du coût global** d'une thérapeutique pour un pays (c.à.d. le prix du médicament multiplié par le nombre de patients traités par an) a plus d'impact sur le plan économique. En Belgique, les différents

47
 progrès thérapeutiques apparus successivement au cours des quinze dernières années dans le domaine de l'hépatite C n'ont été remboursés qu'avec lenteur. La crainte des responsables de l'Institut National d'Assurance Maladie Invalidité était en effet de devoir rembourser la thérapeutique pour plusieurs milliers de patients par an, le nombre estimé de patients souffrant d'hépatite C étant d'environ 80.000, ce qui représentait un coût financier insurmontable. Or il s'avère qu'en Belgique, depuis plusieurs années, le nombre de patients traités par an est inférieur à 1.000 (aux alentours de 700-800 par an). Ces derniers chiffres correspondent aux chiffres de la France puisque en 2002 le nombre de patients traités en France avait été de 4.000 (soit un peu plus de 700 par 10 millions d'habitants, situation par conséquent fort similaire à la situation belge). Ainsi, en nous basant sur ce chiffre de 700 patients traités par an en Belgique, nous avons estimé que le budget annuel de la thérapeutique en Belgique serait de 9 millions d'euros (en nous basant sur le coût du

traitement en 2002).

Le faible nombre de patients traités annuellement par rapport à la prévalence supposée de la maladie est probablement lié à plusieurs facteurs. Il est supposé qu'un grand nombre de patients, peut-être 30-40%, sont toujours ignorants de leur séropositivité HCV [Agence Nationale Française d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 2002]. En faveur de cette hypothèse, on note que dans notre étude épidémiologique en région Liégeoise [Gérard, Delwaide, J Med Virol, 2005], la proportion de nouveaux patients vus en consultation avec un diagnostic d'hépatite C dont le mode de transmission avait été une transfusion avant 1990, atteignait toujours 30% en 2002 (venant de 55% en 1992, avec une décroissance de seulement 2.7% par an). Ceci veut donc dire que même 12 ans après la mise au point des méthodes de dépistage du virus C, un grand nombre de patients présentant un facteur de risque pourtant majeur (transfusion avant 1990) n'était pas encore dépisté. Une autre hypothèse expliquant le faible nombre de patients traités par an reste la méconnaissance par un certain nombre de médecins non spécialisés des progrès thérapeutiques effectués au cours des dernières années et de la possibilité, importante à l'heure actuelle, de pouvoir guérir les patients infectés. Enfin, même chez les médecins habitués à la prise en charge de ces patients, le pourcentage de patients traités est faible (cfr publication originale 4).

48

3.3.2. Eligibilité au traitement des patients porteurs du virus (Publication originale 4)

Hepatitis C infection: eligibility for antiviral therapies

J Delwaide, R El Saouda, C Gérard, J Belaïche, et le Groupe Liégeois d'Etude

des Virus Hépatotropes.

Eur J Gastroenterol Hepatol 2005 ; 17 (11) : 1185-1189.

Cette étude avait pour but de déterminer rétrospectivement le pourcentage d'initiation de traitement parmi les patients se présentant pour la première fois chez le même hépatologue pour mise au point d'une hépatite chronique C.

Seuls les patients pour lesquels la PCR initiale (destinée à confirmer le diagnostic) avait été demandée par cet hépatologue ont été pris en compte dans l'analyse. Ceci avait pour but de réduire le biais potentiel lié à une surévaluation du pourcentage d'éligibilité au traitement liée à une présélection des patients avant qu'ils ne soient adressés à l'hépatologue. Seuls ont été pris en compte également les patients vus entre 1996 et 2003, c'est-à-dire à partir du moment où les thérapeutiques efficaces à base d'interféron et de ribavirine ont été disponibles sans difficultés à Liège. Le Centre de Diagnostic Moléculaire possède une base de donnée de 1726 patients, présentant une PCR HCV positive, bien caractérisés dans une étude antérieure [Gérard et Delwaide, J Med Virol 2005]. Parmi ces patients, 299 ont été identifiés comme répondant aux critères de sélection (PCR initiale demandée par nos soins, entre 1996 et 2003).

Nous avons pu montrer que ces patients représentaient un **échantillon représentatif** du groupe total des 1726 patients. L'âge des patients, la répartition des sexes, leurs origines ethniques, la répartition des facteurs de risques et des génotypes des 299 patients ne différaient pas sur le plan statistique de ceux des 1726 patients.

De façon plus importante, nous avons montré que la population étudiée était plus représentative de la population générale des patients européens souffrant d'hépatite C que les populations décrites dans les études publiées sur le même sujet. Ces études étaient peu nombreuses et avaient été menées essentiellement aux Etats-Unis. Trois de ces études avaient été réalisées par la Veteran Administration, et concernaient des patients majoritairement vétérans de la guerre du Vietnam [Muir, 2002; Rowan, 2004; Bini, 2005]. Or on sait que ces patients sont plus susceptibles d'être alcooliques, toxicomanes, porteurs de troubles psychologiques, que la population habituelle de patients porteurs du virus C [Hu, 2000]. La proportion de patients de race noire était par ailleurs importante dans ces séries (43-51%).

49

Les populations décrites dans deux autres études américaines non reliées à la Veteran Administration comportaient également un nombre élevé d'Afroaméricains (24-35%) [Falck-Ytter, 2002 ; Rocca, 2004]. Or on sait que la prise en charge, aux Etats-Unis, des Afro-américains est moins optimale, pour toutes sortes de raisons, que celle de la population d'origine caucasienne [Shehab, 2005]. Les caractéristiques épidémiologiques des patients de notre série se rapprochaient par contre de celles décrites dans une large série épidémiologique française sur 1872 patients [Martinot-Peignoux, 1999],

La proportion de patients traités était significativement plus importante dans notre série que dans les séries américaines où la proportion de patients traités n'excédait pas 30 %, et ce probablement en raison des différences dans les caractéristiques épidémiologiques des patients européens et

50

américains. Néanmoins, nous retrouvons les conclusions américaines démontrant que seule une minorité de patients vus en consultation est, en fin de compte, traitée.

Un groupe de patients intéressant à développer est celui des 29 personnes (17%) théoriquement éligibles pour un traitement, mais qui avaient refusé celui-ci. Ces patients n'étaient pas différents des 123 patients qui avaient accepté d'être traités, en ce qui concerne le ratio homme/femme, le mode d'acquisition du virus C, le génotype viral ou le grade de fibrose. L'élément déterminant dans le refus n'était donc pas la gravité de la maladie ou la probabilité de guérison grâce au traitement, mais la peur des effets secondaires de la thérapeutique. Il est apparu par ailleurs que ce refus d'être traité s'était maintenu dans le temps malgré l'efficacité accrue des schémas thérapeutiques entre 1996 et 2003. Ceci est néanmoins compréhensible, les effets secondaires des schémas actuels comportant de l'interféron pégylé étant globalement similaires à ceux décrits lors des schémas antérieurs comportant de l'interféron non pégylé.

Une fois la décision de traiter prise, le pourcentage d'effets secondaires liés à la thérapeutique observés dans notre série (16%) était similaire à celui décrit dans la littérature. Le pourcentage de réponse virale soutenue (41%) était également fort semblable à celui obtenu pendant la même période, entre 1997 et 2001, dans les hôpitaux académiques américains (40%) [Jensen D, 2004]. Ceci signifie que seuls 50 (17%) parmi les 299 patients qui s'étaient présentés à la consultation ont guéri de leur affection virale C.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressé initialement au problème de santé publique lié à la persistance au cours des années 90 d'une propagation potentielle du virus C via des examens médicaux invasifs. En effet, bien que les facteurs de risque principaux de transmission du virus C soient la transfusion de produits sanguins avant 1990 et la toxicomanie intraveineuse (*publications annexes 1 et 2*), nous avons néanmoins observé que, dans notre région, un nombre important d'hépatites C aiguës pouvait être mis en relation avec des examens médicaux invasifs (*publication originale 1*).

Cette constatation nous a conduit à nous intéresser d'une part, au problème de la prévention de la contamination iatrogène et d'autre part, au traitement de l'hépatite C pendant la phase aiguë.

Sur le plan de la prévention, nous avons initié une réunion de consensus au sein de la Société Royale Belge de Gastroentérologie destinée à établir des recommandations concernant la décontamination des endoscopes (*publication annexe 3*).

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C aiguë, nous avons suspecté très tôt (dès 1996) l'intérêt de traiter rapidement les patients dès l'apparition des symptômes [Delwaidé, *Hepatology* 1999: abstract]. Bien que la démonstration de l'efficacité remarquable de l'interféron donné en monothérapie dans l'hépatite C aiguë (98% de réponse virale soutenue) ait été apporté par une autre équipe en 2001, il restait à déterminer le meilleur moment pour initier la thérapeutique. Une question qui se posait, en effet, était de savoir s'il fallait traiter immédiatement tous les patients souffrant d'une hépatite C aiguë, au risque de traiter inutilement les 30% de patients qui auraient spontanément guéri ou s'il fallait attendre quelques semaines et ne traiter que les patients toujours viremiques après ce délai. Cette question n'est pas encore complètement résolue. Nous avons, néanmoins, apporté des arguments en faveur de la stratégie d'un traitement précoce (*publication originale 2*). Le meilleur facteur prédictif de réponse au traitement décelé dans notre série de patients traités pour une hépatite C aiguë était, en effet, la rapidité avec laquelle le traitement avait été instauré; alors que des critères cliniques (comme la présence d'un ictère, l'importance de la cytolyse), viraux (comme le génotype), ou épidémiologique (comme le sexe des patients, leur âge, le mode de transmission du virus) n'étaient pas prédictifs d'une réponse favorable à la thérapeutique. Ces résultats nous ont incité à proposer une attitude de suivi « agressif » des patients ayant

63

présenté une exposition récente au virus dans le but d'instaurer le plus précocement possible une thérapeutique en cas de contamination et d'altération des transaminases (*publications annexes 4 et 5*).

Nous nous sommes ensuite intéressé au profil épidémiologique des patients porteurs chroniques du virus C. L'infection par le virus C est une affection épidémique, transmise par des modes de contamination qui ont varié au cours du temps. Il était logique, par conséquent, de penser que les caractéristiques épidémiologiques des patients se présentant en consultation avaient également évolué au cours du temps.

Avec le Centre de Diagnostic Moléculaire, nous avons étudié rétrospectivement ces modifications sur une période de 10 ans dans une série de 1726 patients (*publication originale 3*). Cette étude a permis de

chiffrer la progression de la toxicomanie comme facteur de transmission du virus C. Elle a également montré la faible décroissance au cours du temps de la proportion de patients se présentant pour la première fois en consultation et décrivant une transfusion avant 1990 comme mode de transmission du virus (encore un tiers des nouveaux patients vus en consultation en 2002 décrivaient une transfusion avant 1990 comme mode de contamination, au lieu de 50% en 1992). Ces données ont montré l'efficacité encore non optimale dans nos régions des campagnes d'information insistant sur la nécessité de bénéficier d'une recherche des anticorps HCV lors d'antécédents transfusionnels. Ce travail a également confirmé la part importante des examens médicaux invasifs dans la propagation de l'infection dans nos régions (9% de contaminations iatrogènes clairement démontrées). Enfin, cette étude a permis de chiffrer l'évolution relative des différents génotypes au cours du temps, avec stabilité des génotypes 2, 3 et 5, mais régression de 2.3% par an du génotype 1b, et progression de 0.6% par an du génotype 1a et de 1.1% par an du génotype 4.

S'il existe des traitements efficaces de l'hépatite C chronique, ces traitements sont coûteux (*publication annexe 6*). Ils sont par ailleurs surtout difficiles à tolérer, et par ce fait, ne peuvent être administrés à tous les patients. Des études, américaines essentiellement, avaient montré que seule une faible proportion de patients était en fin de compte traitée. Les caractéristiques des patients de ces séries américaines étaient néanmoins fort éloignées de celles des patients rencontrés en Europe: large proportion d'Afro-américains et de Vétérans, essentiellement de la guerre du Vietnam, deux sous-groupes constituant une population plus difficile à traiter que la population habituelle de patients porteurs du virus C.

Nous avons par conséquent étudié le pourcentage de patients ayant bénéficié d'un traitement dans un sous-groupe de 300 patients, adressés au même hépatologue, provenant de la série plus large des 1726 patients souffrant d'hépatite C chronique précédemment décrite. Nous avons montré que cette série était plus représentative sur le plan épidémiologique de la population de patients porteurs du virus C classiquement rencontrée en Europe. Le pourcentage de patients éligibles pour le traitement dans cette série était un peu plus favorable que celui décrit aux Etats-Unis mais restait néanmoins

64
peu élevé (40%) (*publication originale 4*). Ce faible pourcentage d'instauration d'un traitement était lié, pour nombre de patients, à la peur des effets secondaires potentiellement induits par la thérapeutique.

Nous avons, par ailleurs, été surpris de constater la présence dans notre région d'un nombre plus important (2%) de patients infectés par le virus de génotype 5 que dans la majorité des séries américaines ou européennes. Ceci nous a amenés à décrire plus en détail cette population (*publication originale 5*). Il est apparu que cette population de patients était homogène. Tous les patients étaient belges, n'avaient jamais voyagé en Afrique du Sud (où le génotype 5 est dominant) et avaient tous été contaminés par transfusion pendant une période de temps relativement courte (entre 1980 et 1991). Plus aucun cas n'est apparu après 1991. Ce profil épidémique très circonscrit est vraisemblablement lié au fait que le génotype 5 n'a pas touché la population des toxicomanes dans notre région. Nous avons observé par ailleurs que le pourcentage de réponse au traitement atteignait plus de 80%

dans cette population de patients présentant une affection de gravité limitée sur le plan de la fibrose.

L'étude épidémiologique sur dix ans a également révélé le nombre important de patients porteurs du génotype 4 dans notre région (11% des patients).

Ceci nous a amené à mieux définir cette population (*publication originale 6*).

Il apparaît que ce groupe de patients est constitué de trois sous-groupes distincts présentant trois profils épidémiologiques différents: des patients d'origine africaine contaminés dans leurs pays d'origine de façon essentiellement sporadique et infectés par une grande diversité de sous-types du génotype 4; des patients toxicomanes, tous européens, infectés par seulement deux sous-types de génotype 4, ce qui indique une contamination plus récente de la communauté des toxicomanes dans notre région; et des patients européens, plus âgés, contaminés de façon sporadique, par un grand nombre de sous-types du génotype 4, et d'origine majoritairement italienne, ce qui laisse supposer chez ces patients une contamination ancienne en Italie (probablement en relation avec le passé colonial de l'Italie en Afrique). Cette publication permet donc de nuancer l'opinion généralement émise que la propagation du virus C de génotype 4 en Europe est liée à l'immigration africaine et à la contamination, par des Africains toxicomanes, de toxicomanes liégeois.

Les points forts du travail sont donc

- d'avoir sensibilisé les gastroentérologues belges à la persistance dans les années 90, en proportion non négligeable, d'une transmission iatrogène du virus C
- d'avoir apporté des arguments en faveur d'un traitement précoce de l'hépatite C aiguë
- d'avoir chiffré les modifications au cours du temps du profil épidémiologique des patients porteurs chroniques du virus C
- d'avoir décrit les caractéristiques des patients porteurs de génotypes peu fréquemment rencontrés (les génotypes 4 et 5)

65

- d'avoir confirmé, dans une population européenne, le peu

d'accessibilité au traitement des patients porteurs chroniques du virus C

66

Chapitre 5

Perspectives

Les remarquables progrès thérapeutiques observés au cours des quinze

dernières années ont été accomplis avec deux molécules connues depuis une vingtaine d'années, l'interféron et la ribavirine.

C'est l'**utilisation plus performante** de ces mêmes molécules qui a permis de rendre l'hépatite C curable chez la majorité (60%) des patients traités. En 1989, le traitement par interféron en monothérapie pendant 6 mois induisait une éradication du virus chez une faible proportion de patients [Davis, 1989]. L'extension de la durée du traitement à 1 an a permis ensuite de doubler la réponse thérapeutique [Yokosuka, 1995]. C'est en 1998 qu'est survenu le plus grand tournant thérapeutique grâce à l'utilisation combinée d'interféron et de ribavirine qui a augmenté nettement la probabilité de réponse virale définitive [McHutchison, 1998; Poynard, 1998]. A cette époque également, l'intérêt d'adapter la dose et la durée du traitement au génotype viral a été démontré: il est apparu qu'un traitement de 6 mois était suffisant pour les génotypes 2 et 3, alors qu'un traitement de 1 an était nécessaire pour les génotypes 1 [McHutchison, 1998 ; Poynard, 1998]. Ensuite, l'intérêt de maintenir une concentration sérique constante d'interféron tout au long de la semaine (par de l'interféron pégylé) plutôt que des concentrations sériques fluctuantes (comme dans les précédents schémas thérapeutiques comportant trois injections par semaine d'interféron non pégylé) est apparu [Manns, 2001 ; Fried, 2002]. La nécessité d'adapter les schémas thérapeutiques au génotype a été rapidement retrouvée avec l'interféron pégylé [Hadziyannis, 2004].

Par ces adaptations thérapeutiques, on peut escompter actuellement une éradication virale dans environ 50% des cas chez les patients porteurs d'un virus C de génotype 1 (avec un traitement de 48 semaines et une dose élevée de ribavirine), et de plus de 80% chez les patients porteurs d'un virus C de type 2 ou 3 (avec un traitement de 24 semaines et une dose faible de ribavirine).

Les études qui ont suivi ont tenté de réduire au maximum les durées inutiles de traitement pour certaines catégories de patients. Le progrès le plus marquant sur le plan clinique a été la démonstration que le traitement devait être considéré comme inefficace et par conséquent arrêté chez les patients porteurs d'un virus de génotype 1 si la virémie après 12 semaines de traitement n'avait pas chuté d'un facteur 100 par rapport à la virémie initiale prétraitement [Davis, 2003]. Depuis lors, certaines études ont évoqué la possibilité de réduire la durée du traitement à 12 ou 16 semaines chez les patients porteurs d'un génotype 2 ou 3 [Mangia, 2005 ; Von Wagner 2005], ou à 24 semaines pour les patients porteurs d'un génotype 1 avec faible charge virale, [Zeuzem, 2006] pour autant que la recherche virémique après 4 semaines de traitement soit négative (réponse virale rapide).

67

Ainsi, incontestablement, dans le passé, la stratégie consistant à améliorer les schémas thérapeutiques des molécules existantes a porté ces fruits. Les efforts sont poursuivis actuellement pour améliorer la performance de ces traitements pour certaines catégories de patients: patients avec cirrhoses décompensées, patients transplantés, patients dialysés, patients co-infectés par le virus HIV, patients toxicomanes. Les schémas thérapeutiques idéaux pour les patients porteurs d'un génotype 4, 5 et 6 ne sont pas connus. Enfin, pour le plus grand nombre de patients, des recherches qui probablement apporteront des bénéfices appréciables sont celles tendant à adapter les

schémas thérapeutiques non pas seulement à la nature du virus mais également aux caractéristiques propres du patient, en multipliant les paramètres individuels (race, stéatose, diabète ou résistance à l'insuline, prise modérée d'alcool, surcharge en fer, degré de la fibrose hépatique). Néanmoins, le développement d'**autres thérapeutiques** est nécessaire, compte tenu de l'échec des schémas thérapeutiques actuels chez un pourcentage non négligeable de patients, et du profil de risque de ces traitements qui les rend non applicables chez la majorité des patients infectés.

Au stade de l'hépatite chronique, la virémie est maintenue stable par un équilibre entre la production continue de particules virales par les hépatocytes, et la dégradation continue de ces particules par des mécanismes encore peu connus. Le but des thérapeutiques est d'arriver à rompre cet équilibre, soit en réduisant la production de virus (médicaments antiviraux), soit en stimulant la clearance des cellules infectées par le virus (thérapeutiques immunomodulatrices) [Pawlotsky, 2005]. La recherche concernant la mise au point de nouvelles molécules antivirales a connu une expansion importante ces dernières années. Le cycle de réplication du virus est mieux connu (pénétration du virus dans l'hépatocyte par l'intermédiaire d'un récepteur situé sur la surface de l'hépatocyte, transport du virus vers le réticulum endoplasmique, translation en une polyprotéine, clivage de cette polyprotéine en une dizaine de protéines par des protéases et des peptidases, réplication du RNA viral, assemblage puis excrétion du virus par l'hépatocyte). Pour chacune de ces étapes, des cibles potentiellement accessibles à la thérapeutique ont été définies [McHutchison, 2006]. Les progrès dans le développement de nouveaux médicaments ont été lents initialement, en raison de l'absence de cultures cellulaires permettant d'étudier in vitro l'influence de ces médicaments potentiels sur la réplication virale. Au cours de ces dernières années, cet obstacle a été en partie levé par la mise au point de systèmes permettant d'étudier le virus in vitro [Lohman, 1999; Hsu, 2003; Lindenbach, 2005]. Des antiviruses spécifiquement dirigés contre le virus C ont été élaborés (ces molécules ont reçu récemment l'acronyme STAT-C, pour Specifically Targeted Antiviral Therapy). Les programmes les plus avancés actuellement concernent des antiprotéases et des antipolymérase dirigées spécifiquement contre des protéases et des polymérase virales, essentielles pour la réplication du virus. Les premières études montrent que ces thérapeutiques, utilisées en monothérapie, sont efficaces pour inhiber la réplication virale et que leur effet est amélioré par l'utilisation d'interféron avec ou sans ribavirine [Forestier, 2006]. Ces

68

molécules sélectionnent néanmoins des populations virales résistantes, ce qui réduit l'efficacité thérapeutique. Ces futurs antiviraux seront donc pas que probablement utilisés de façon combinée pour non seulement tenter d'améliorer la réponse thérapeutique, mais également pour réduire le risque de résistance. Ces médications poseront donc les problèmes rencontrés avec le virus HIV ou le virus de l'hépatite B : résistance à ces médicaments utilisés seuls, résistance aux traitements combinés, apparition éventuelle de résistances croisées entre ces différentes molécules, signification clinique des mutants induits par ces traitements. L'intérêt clinique de ces molécules devra par conséquent être évalué prudemment et de façon rigoureusement

planifiée.

A côté de ces recherches concernant des thérapeutiques spécifiquement dirigées contre le virus C, l'intérêt pour les molécules immunomodulatrices se poursuit. Des interférons améliorés sont en cours d'évaluation (interféron lié à de l'albumine, interféron oméga, interféron gamma). On peut espérer que ces interférons apporteront un gain d'efficacité. Il est peu probable néanmoins que leurs profils de risque soient nettement améliorés par rapport aux interférons actuels. Un grand intérêt est accordé actuellement aux agonistes des récepteurs Toll-like qui stimulent la production d'interféron [Jacobson, 2006]. Un effet antiviral a été démontré avec ces molécules, et il est espéré que leur profil de risque sera amélioré par rapport aux interférons classiques exogènes. Une autre approche est de stimuler une réponse immunitaire dirigée contre l'enveloppe virale par l'injection répétée d'un vaccin thérapeutique composé de protéines d'enveloppe du virus. Cette approche a été développée par une firme belge avec actuellement des résultats décevants en terme d'efficacité antivirale, mais peut-être plus encourageants en terme de freination de la progression de la fibrose [Nevens, 2003].

Il est clair, néanmoins, qu'une partie importante du travail des hépatologues au cours des vingt prochaines années sera orientée vers le traitement non pas seulement de la cause (le virus C) mais des **conséquences de l'infection** (la cirrhose et l'hépatocarcinome) [Shepard C, 2005]. La mortalité liée aux maladies hépatiques a, en effet, chuté dans les années 80 pour ensuite réaugmenter vers le milieu des années 90 en raison principalement du virus C. Une nette progression dans l'incidence de l'hépatocarcinome a également été constatée, en relation avec le virus C.

La prévention de l'infection reste le moyen le plus sûr de prévenir les complications liées au virus C. Les trois modes de contamination principaux doivent être réduits. Pour les pays en voie de développement, l'accent doit être porté sur le dépistage des donneurs de sang porteurs du virus (dépistage non encore réalisé de façon efficace dans un nombre important de pays), et sur la réduction des contaminations par l'intermédiaire d'exams médicaux avec du matériel insuffisamment stérilisé. Dans les pays industrialisés, l'effort doit être poursuivi pour tenter de réduire la propagation de l'infection chez les toxicomanes. Il s'agit néanmoins d'une population difficile à toucher sur le plan de la prévention. Notre travail, par ailleurs, montre que, même dans notre pays, une attention soutenue doit

69

être accordée à l'établissement de recommandations pour éviter la contamination par les soins médicaux; plus important encore (car ces recommandations sont en fait déjà bien décrites dans la littérature pour la plupart des disciplines médicales), l'accent doit être porté sur la formation continue et la motivation du personnel en charge de la décontamination. Enfin, il est possible que la perspective d'un **vaccin préventif** soit moins éloignée que l'on pensait. Une importante avancée a été réalisée cette année par la mise au point d'un vaccin induisant une forte réponse immunitaire cellulaire qui a permis de protéger des chimpanzés de l'apparition d'une hépatite aiguë après injection intraveineuse du virus C [Folgori, 2006]. Les ressources financières de la quasi-totalité des pays n'étant pas illimitées, des **choix** devront être faits pour prendre en charge le plus efficacement

possible l'épidémie mondiale d'hépatite C et ses conséquences à long terme: ces choix devront prendre en compte le coût des traitements anti-viraux ainsi que l'accessibilité des patients à ces traitements, le coût du traitement de la cirrhose (transplantation) et de l'hépatocarcinome, les coûts des programmes de prévention. La poursuite des études épidémiologiques évaluant l'évolution de l'épidémie dans la population et dans certains sousgroupes (toxicomane, populations immigrées, par exemple), la surveillance épidémiologique de l'hépatocarcinome, l'amélioration des statistiques concernant les causes de mortalité permettront d'évaluer l'évolution future de la maladie et de ses complications. Ces études constitueront une **base de réflexion permettant d'orienter et de donner une priorité** aux actions médicales thérapeutiques ou préventives et d'évaluer leurs efficacités, dans un contexte où les ressources financières de chaque pays doivent être distribuées pour de multiples pathologies dont la prise en charge est de plus en plus onéreuse.

70

Références

- Adler M. Controversies in hepatogastroenterology. The president's comments. *Acta Gastroenterol Belg* 1998 ; 61 : 414-415.

- **Abdo A, Lee S.** Management of hepatitis C virus genotype 4. *J GastroenterolHepatol* 2004; 19 (11): 1233-1239.
- **Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).** Consensus conference. Treatment of hepatitis C. *GastroenterolClinBiol* 2002; 2: 303-320.
- **Alberti A, Boccato S, Vario A et al.** Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S195-S200.
- **Alric L, Fort M, Izopet J et al.** Study of host-and virus-related factors associated with spontaneous hepatitis C virus clearance. *Tissue Antigens* 2000; 56: 154-158.
- **Annemans L, Warie H, Nechelpuut M, Peraux B.** A health economic model to assess the long term effects and cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a in hepatitis C virus infected patients. *ActaGastroenterolBelg* 2004; 67 (1): 1-8.
- **Baldo V, Floreani A, Dal Vecchio L, et al.** Occupational risk of bloodborn viruses in healthcare workers: a 5-year surveillance program. *Infect Control HospEpidemiol* 2002; 23 (6): 325-327.
- **Bini E, Bräu N, Currie S, et al.** Prospective multicenter study of eligibility for antiviral therapy among 4,084 US veterans with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1772- 1779.
- **Blatt L, Mutchnick M, Tong M et al.** Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States. *J Viral Hepat* 2000; 7: 196-202.
- **Bonny C, Roche C, Randle K, et al.** Treatment of interferon-naïve patients with HCV genotype 5 with interferon (or peginterferon) plus ribavirine results in a very high sustained viral response (Abstract). *Hepatology* 2003; 38 (4): A75.
75
- **Broers B, Helbling B, François A, et al.** Barriers to interferon-alpha therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 323-328.
- **Bronowicki JP, Venard V, Botte C et al.** Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997; 337: 237-240.
- **Bukh J, Apgar C, Engle R et al.** Experimental infection of chimpanzees with hepatitis C virus of genotype 5a: genetic analysis of the virus and generation of a standardized challenge pool. *J Infect Dis* 1998; 178 (4): 1193-1197.
- **Carrero V, Castillo I, Rodriguez-I nigo E, et al.** Hepatitis C virus persists and replicates in the liver of the majority of sustained responder patients to antiviral treatment [abstract]. *Hepatology* 2005; 42 (suppl 1): A220.
- **Choo, Q, Kuo G, Weiner A, et al.** Isolation of a cDNA derived from a blood borne non-A, non-B hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
- **Chung H, Kudo M, Kumada, T et al.** Risk of HCV transmission after needle stick injury, and the efficacy of short-duration interferon administration to prevent HCV transmission to medical personnel. *J Gastroenterol* 2003; 38 (9): 877-879.
- **Ciancio A, Manzini P, Castagno F et al.** Digestive endoscopy is not a

major risk factor for transmitting hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2005; 142: 903-909.

- **Conférence de Consensus : Hépatite C** : dépistage et traitement. Conclusions et recommandations du Jury (texte long). *Gastroenterol ClinBiol* 1997; 20 : S202-S211.

- **Couroucé A, Pillonel J.** Risques d'infections virales posttransfusionnelles. *Gaz Transfusion* 1996; 118 : 5-7.

- **Danta M, Turner J, Johnson R et al.** Early ribavirin improves sustained virological responses in acute HCV infection in HIV positive individuals [Abstract]. *Hepatology* 2005; 42 (4): A1198.

- **Davis G, Balart L, Schiff E et al.** Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized controlled study. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501-1506.

- **Davis G, Wong J, McHutchison J, et al.** Early virologic response to treatment with pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-642.

76

- **De Carli G, Puro V, Ippolito G et al.** Risk of hepatitis C virus transmission following percutaneous exposure in healthcare workers. *Infection* 2003; 31 (suppl 2): 22-27.

- **De Galocsy C, Nevens F, Delwaide J, et al.** Hepatitis C genotype 4: response to treatment is similar to genotype 1, in a sub-analysis from trial BerNar-1. [Abstract]. *ActaGastroenterolBelg* 2006.

- **Delwaide J, C Gérard, D Sondag, J Belaïche.** Les modes de transmission du virus de l'hépatite C. *Rev Med Liège* 1997; 52 (6): 388-391.

- **Delwaide J, C Gérard, D Sondag, J Belaïche.** Les modes de transmission du virus C. *Med ChirDig* 1997; 26 : 319-321.

- **Delwaide J.** Actualités sur l'hépatite C : transmission potentielle par les examens médicaux invasifs ; nouvelles modalités thérapeutiques. *Rev Med Liège* 1998 ; 53 (8) : 467-469.

- **Delwaide J, Pelckmans P, Defrance P, Adler M.** Is automatic disinfection between each endoscopy mandatory? Jury opinion. *Acta GastroenterolBelg* 1998; 61: 429-430.

- **Delwaide J, Gérard C, Belaïche J, et le GLEVHE.** La transmission du virus de l'hépatite C en milieu hospitalier. *Med Hyg* 1999; 57: 1526-1529.

- **Delwaide J, Gérard C, Vaira D, Maggipinto G, Rentier B, Belaïche J.** Hepatitis C virus transmission following invasive medical procedures. *J Intern Med* 1999; 245: 107-108.

- **Delwaide J, Bourgeois N, Gérard C, Wain E, Vaira D, Belaïche J.** Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b prevents chronicity (abstract). *Hepatology* 1999; 30: 264.

- **Delwaide J.** Hépatites C sporadiques. Risque iatrogène non négligeable. *Interface* 2000 ; 6 : 6-7.

- **Delwaide J, Bourgeois N, Colle I, Robaey G.** Risk factors for hepatitis C : past, present and future. *ActaGastroenterolBelg* 2002; 65: 87-89.

- **Delwaide J.** Economic evaluation of chronic hepatitis C treatment by interferon-ribavirin combination therapy in Belgium. *Acta*

Gastroenterol Belg 2002; 65: 233-236.

77

- **Delwaide J.** Postexposure management of hepatitis A, B or C: treatment, postexposure prophylaxis and recommendations. *Acta Gastroenterol Belg* 2003; 66: 250-253.
 - **Delwaide J, Bourgeois N, Gérard C, De Maeght S, Mokaddem F, Wain E, Bastens B, Fevery J, Géhénot M, Le Moine O, Martinet JP, Robaey G, Servais B, Van Gossum M, Van Vlierberghe H and the Belgian Association for the Study of the Liver.** Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b: early initiation of treatment is the most effective predictive factor of sustained viral response. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 15-22.
 - **Delwaide J, El Saouda R, Gérard C, Belaïche J, and the Groupe Liégeois d'Etude des Virus Hépatotropes.** Hepatitis C infection: eligibility for antiviral therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17 (11): 1185-1189.
 - **Delwaide J, Gérard C, Reenaers C, Vaira D, Bastens B, Bataille C, Servais B, Maes B, Belaïche J, and Groupe Liégeois d'Etude des Virus Hépatotropes.** Hepatitis C virus genotype 5 in Southern Belgium: epidemiological characteristics and response to therapy. *Dig Dis Sci* 2005; 50 (12): 2348-2351.
 - **Delwaide J.** Hépatites C et B: attitude en cas de risque de contamination et traitement des formes aiguës et chroniques. *in Traité de Médecine Hospitalière (Ed Geubel) Flammarion* 2006 (sous presse).
 - **Delwaide J, Gérard C, Vaira D, et al.** HCV genotypes 2 and 3: the predominant genotypes at the horizon 2020? [Abstract]. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: A25.
 - **Delwaide J, Reenaers C, Gérard C, Vaira D, Bastens B, Servais B, Bekhti A, Bataille C, Wain E, De Leeuw P, Daenen G, Mesureur T, Sente JM, Belaïche J, and Groupe Liégeois d'Etude des Virus Hépatotropes.** HCV genotype 4 in Belgium: three distinct patterns among patients from European and African origin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 707-712.
 - **Denis B, Hayani A, Jamouille M et al.** Toxicomanie et virus de l'hépatite C, B et HIV. *Bull Soc Clin Hôpital Civil Charleroi* 1993; 44: 209-213.
 - **Diago M, Hadziyannis S, Bodenheimer H, Hassanein T, Uchman S, Marcellin P, Ramadori G, Delwaide J, Sedarati F.** Optimized virological response in genotype 4 chronic hepatitis C patients treated with 40 kDA Peginterferon alfa-2a in combination with ribavirin. [Abstract]. *Hepatology* 2002; 36 (4): A804.
- 78
- **Diago M, Hassanein T, Rodès J, Ackrill A, Sedarati F.** Optimized virologic response in hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Ann Intern Med* 2004; 140: 72-73.
 - **Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, et al.** Safety and efficacy of 24-week course of pegylated interferon alpha 2a and ribavirin for the treatment of acute HCV infection in HIV positive patients. [Abstract]. *Hepatology* 2005; 42 (4): A1212.
 - **Donahue J, Munoz A, Ness P, et al.** The declining risk of posttransfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 369-

373.

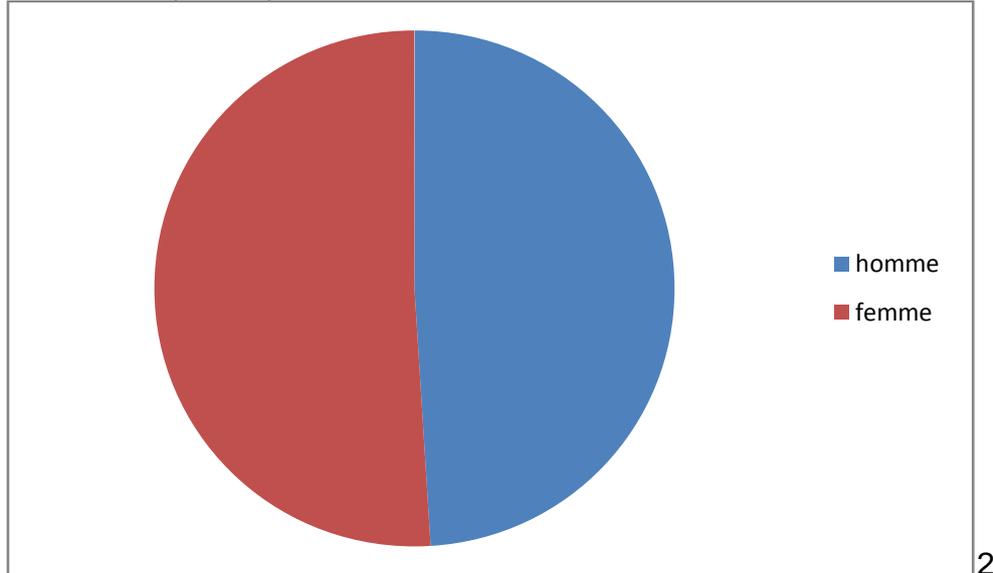
- **Edlin B, Seal K, Lorvick J et al.** Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med* 2001; 345 (3): 211-213.
 - **Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen K, et al.** Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002; 136: 288-292.
 - **Feld J, Hoofnagle J.** Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436 (18): 967-972.
 - **Folgori A, Capone S, Ruggeri L, et al.** A T-cell vaccine eliciting effective immunity against heterologous virus challenge in chimpanzees. *Nat Med* 2006; 12 (2): 190-197.
 - **Forestier N, Weegink C, Purdy S, et al.** Current status of subjects receiving Peg-interferon-alfa-2a and ribavirin after a 14-day study of the hepatitis C protease inhibitor telaprevir (VX-950), with Peginterferon. *Hepatology* 2006; 44 (suppl 1): 1142A.
 - **Forns X, Martinez-Bauer E, Feliu A et al.** Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology* 2005; 41: 115-122.
 - **Fried M, Shiffman M, Reddy R et al.** Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
 - **Furyoso N, Kubo N, Nakashima H, et al.** Confirmation of nosocomial hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 584-590.
 - **Gale M, Foy E.** Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature* 2005; 436 (18): 939-945.
- 79
- **George C, D'Heygere F, Nevens F, et al.** Patients infected with HCV-5 present the same response rate than patients infected with HCV-1: results from the Belgian randomised trial for naïve and relapsers (Bernar-1). [Abstract]. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 12A.
 - **Gérard C, Delwaide J.** Answers to frequently asked questions concerning hepatitis C. in *R Decker and H Troonen (Eds). Hepatitis C 1997: Essays and expert opinions on its natural history, epidemiology, diagnosis and therapy. Abbott Diagnostics Educational Services. 1997: 131-141.*
 - **Gérard C, Delwaide J, Vaira D, Bastens B, Servais B, Wain E, Bataille C, Daenen G, Belaïche J, and the GLEVHE.** Evolution over a 10 year period of the epidemiological profile of 1726 newly diagnosed HCV patients in Belgium. *J Med Virol* 2005; 76: 503-510.
 - **Gerberding J.** Management of occupational exposures to blood-borne viruses. *N Engl J Med* 1995; 332: 444-451.
 - **Gerlach T, Diepolder H, Zachoval R et al.** Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125: 80-88.
 - **Gordon S.** New insights into acute hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 125 (1): 253-256.
- virus in a gynaecological surgery setting. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2860-2863.

- **Matera G, Lamberti A, Quirino A et al.** Changes in the prevalence of hepatitis C virus genotype 4 in Calabria, Southern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 42: 169-173.
 - **Mathé C, Robaey G, Van Ranst M, et al.** The epidemiology of hepatitis C among injecting drug users in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 50-54.
 - **Mele A, Corona R, Tosti M, et al.** Beauty treatments and risk of parenterally transmitted hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Scand J Infect Dis* 1995; 27 (5): 441-444.
 - **Mele A, Spada E, Saggiocca L, et al.** Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol* 2001; 35: 284-289.
 - **Muir A, Provenza D.** A descriptive evaluation of eligibility for therapy among veterans with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 268-271.
 - **Murphy D, Willems B, Vincelette J et al.** Biological and clinicopathological features associated with hepatitis C virus type 5 infections. *J Hepatol* 1996; 24: 109-113.
 - **Nakano T, Lu L, Liu P, Pybus O.** Viral gene sequences reveal the variable history of hepatitis C virus infection among countries. *J Infect Dis* 2004; 190: 1098-1108.
 - **Nevens F, Roskams T, Van Vlierberghe H et al.** A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1289-1296.
 - **Nguyen M, Keefe E.** Chronic hepatitis C: genotypes 4 to 9. *Clin Liver Dis* 2005; (9): 411-426.
- 83
- **Nicot F, Legrand-Abravanel F, Sandres-Saune K et al.** Heterogeneity of hepatitis C virus genotype 4 strains circulating in south-western France. *J Gen Virol* 2005; 86: 107-114.
 - **Njouom R, Pasquier C, Ayouba A et al.** High rate of hepatitis C virus infection and predominance of genotype 4 among elderly inhabitants of a remote village of the rain forest of South Cameroon. *J Med Virol* 2003; 71: 219-225.
 - **Nkuize M, Delwaide J, Langlet P et al.** A multicenter Belgian review of patients infected by HCV genotype 4. *Hepatology* 2006; 44 (suppl 1): 252A.
 - **Nomura H, Imai S, Tanimoto H, et al.** Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004; 39: 1213-1219.
 - **Orland J, Wright T, Cooper S.** Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33 (2): 321-327.
 - **Pawlotsky JM.** Diagnostic tests for hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 71-79.
 - **Pawlotsky JM.** The pros of antiviral therapy in acute hepatitis C virus infection and use of antivirals for postexposure prophylaxis. In: *Shouval D (ed.). EASL postgraduate course: Prevention and intervention*

Etude selon le profile epidemiologiquecliniquo-biologique a propos d' une serie hospitalise (2016-2017)

Etude faite sur 60 cas de l' hepatite C
01/ repartition selon le sex
Homme :49% (29cas)

Femme 51%(31 cas)



* Sex ratio =0.9

02/ repartition selon l' age

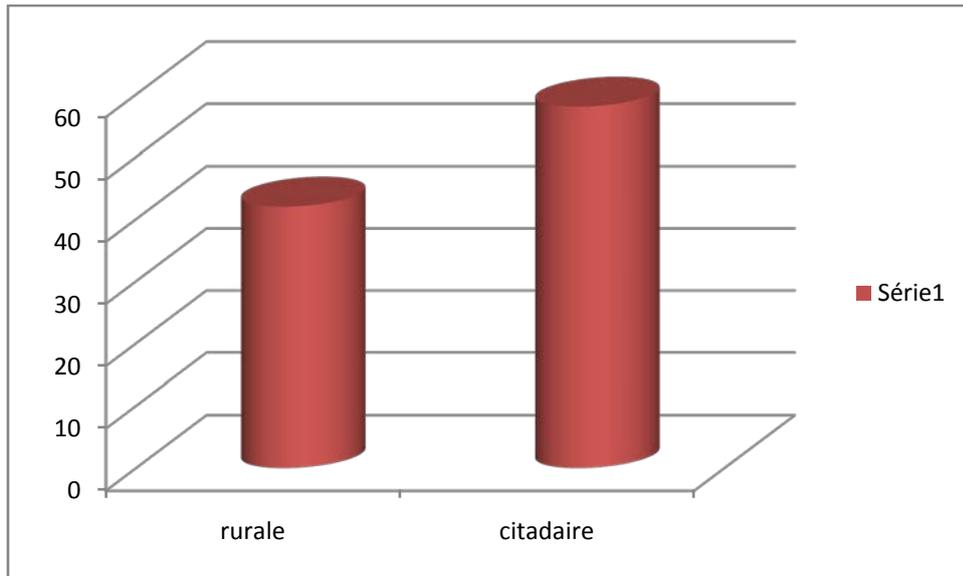
-l' age extreme (36-86)ans

-age moyenne 40 ans

age	Homme	femme	Total
-de 25	00	00	00
25a35	03	05	08
35a45	05	06	13
45a55	04	08	12
55a65	05	10	15
+de 65	05	09	14
totale	22	38	60

03/ repartition selon l' origine

rurale	citadaire	Total
25	35	60
42%	58%	100%

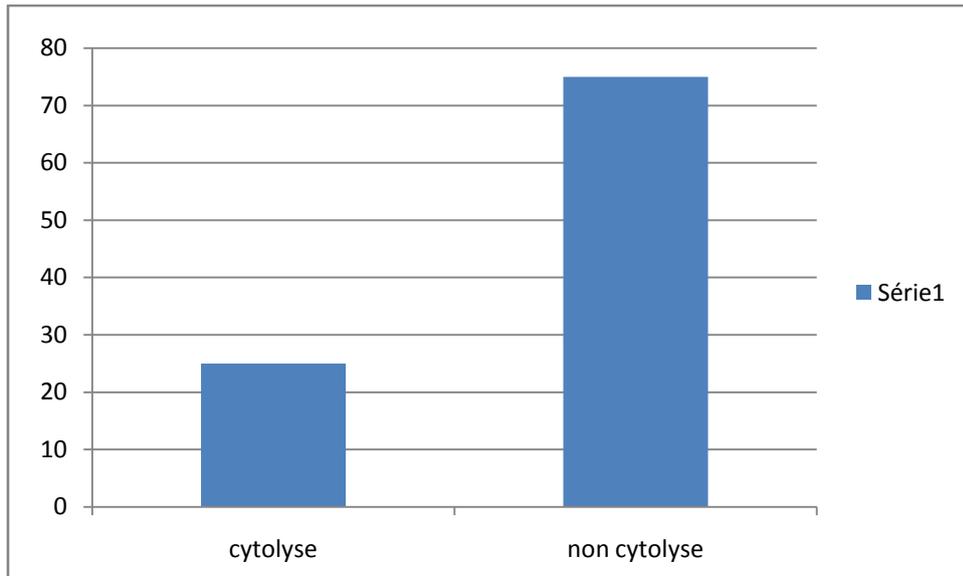


04/ repartition selon le diabete

	homme	femme	Total
Chiffre	04	07	11
pourcentage	07%	11%	18%

05/ repartition selon le bilan hepaticque

cytolysé	25%
Non cytolysé	75%
Total	100%



06/ repartition selon l'insuffisance hépatocellulaire

TP	+de 80%	-de 80%	Total
	24	36	60
	40%	60%	100%



07/ repartition selon la thrombopénie

Taux de plaquettes	Sup a 150000	Inf 150000	Total
Chiffre	25	35	60
Pourcentage	42%	58%	100%

08/ repartition selon la cirrhose et l'ascite

cirrhose	Non cirrhose	Total
28	32	60

Ascite	Non ascite	total

10	18	28
----	----	----

09/repartition selon les varices oesophagiennes

Varices oesophagiennes	Pas de Varices oesophagiennes	Total
07	53	60%
12%	48%	100%

10/repartition selon le genotype

Genotype	G1	G2	Total
Chiffre	40	20	60
Pourcentage	66%	34%	100%

