

EVIDENCE-BASED MEDICINE : TRAITEMENT DE L'HÉPATITE CHRONIQUE C

J. DELWAIDE (1), C. GÉRARD (2) ET LE GLEVHE (3)

RÉSUMÉ : Le virus de l'hépatite C infecte au moins 170 millions d'individus dans le monde. Sa caractéristique majeure est d'entraîner dans 85 % des cas une infection chronique généralement asymptomatique mais qui, à long terme, peut évoluer vers la cirrhose et l'hépatocarcinome. Durant ces quelques dernières années, les affections liées au virus C ont été à l'origine de la majorité des transplantations hépatiques. En 10 années seulement, les connaissances relatives au virus C ont très rapidement progressé, non seulement sur le plan diagnostique, mais aussi sur le plan thérapeutique. C'est pour établir et uniformiser des recommandations utiles pour le traitement des patients que des conférences de consensus qui tiennent compte des progrès les plus récents ont été organisées à trois reprises dans le monde. Le but de cet article est de résumer les directives pratiques qui ont été édictées lors des réunions de consensus.

L'établissement d'arbres décisionnels thérapeutiques basés sur des évidences se construit en 4 étapes successives (1). La première consiste à circonscrire le problème de manière à définir très précisément quelles informations doivent être extraites de la littérature spécifique. La seconde requiert une recherche bibliographique exhaustive afin de sélectionner les articles les plus significatifs quant à la fiabilité des résultats. Basée sur une discussion critique des conclusions de ces études, la troisième étape doit permettre de cerner les évidences. Lors de la dernière étape, ces évidences sont intégrées dans le contexte spécifique des patients de façon à définir des algorithmes décisionnels qui tiennent compte à la fois : de l'âge des patients, de leur qualité de vie, du choix individuel et du désir ou non d'être traité. Généralement, cette dernière étape prend aussi en considération des critères d'ordre économique.

Vu l'importance quantitative et la diversité des informations à recueillir, un tel travail de documentation nécessite le plus souvent l'organisation de vastes conférences de consensus.

En ce qui concerne le traitement de l'hépatite C, les conférences de consensus les plus renommées ont été organisées en France en janvier 1997 (2) et aux États-Unis en mars 1997 (3); la plus récente, organisée par l'association euro-

EVIDENCE-BASED MEDICINE : TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C

SUMMARY : The Hepatitis C virus (HCV) infects nearly 170 million people in the world. The major characteristic of virus C is its tendency to chronicity in more than 85 % of cases. Generally asymptomatic, HCV infection may also evolve with time to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. During the last few years, HCV-related end-stage cirrhosis has become the first cause of liver transplantation. In 10 years only, very significant progress has been made in the knowledge of the virus, not only in the field of diagnosis but also in therapy. Several consensus conferences taking last discoveries into account have been organized in order to promote recommendations useful for the management of hepatitis C patients. The aim of this short overview is to summarize practical recommendations that emerged recently from consensus meetings.

KEYWORDS : *Hepatitis C virus - Cirrhosis - Hepatocellular carcinoma*

péenne pour l'étude du foie (EASL), s'est tenue en février 1999 (4).

Les questions auxquelles il convenait d'apporter une réponse étaient les suivantes : "quelle est l'histoire naturelle de l'hépatite C et quels sont les facteurs influençant la maladie ? quels sont les malades qui doivent être traités ? quel est le traitement optimal ? et, comment les malades traités et non traités doivent-ils être surveillés ?"

QUELLE EST L'HISTOIRE NATURELLE DE L'HÉPATITE C ?

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) devient chronique chez la majorité des patients : 15 % seulement des sujets infectés guérissent spontanément tandis que 85 % deviennent porteurs chroniques du virus. L'évolution de l'hépatopathie chez ces porteurs chroniques est très variable. Alors que 25 % des patients présentent une infection chronique asymptomatique avec transaminases normales et lésions hépatiques très minimales à l'exploration histologique, environ 60 % des patients développent une hépatite chronique avec altération des transaminases. Toutefois, la plupart d'entre eux ne souffriront que d'une hépatopathie modérée à faible activité histologique. Si le pronostic au long cours de ces patients est mal connu, il est vraisemblable que la plupart d'entre eux ne mourront pas de leur maladie du foie. Chez les patients souffrant d'une hépatite chronique, 20 % développeront, dans un délai d'une ou deux décades, une cirrhose susceptible d'entraîner la mort si aucune transplantation n'intervient. L'incidence annuelle

(1) Chef de Clinique Adjoint, Université de Liège, Service de Gastro-entérologie,

(2) Chef de Laboratoire associé, Université de Liège, Service d'Immuno-Hématologie

(3) GLEVHE (Groupe Liégeois d'Etude des Virus Hépatotropes) : Service de Gastro-entérologie : J. Delwaide, J. Belaiche; Service d'Immuno-Hématologie : C. Gérard, G. Maggipinto; Service de Virologie : D. Vaira, B. Rentier.

de décompensation hépatique chez les patients cirrhotiques est de 5 %, celle du carcinome hépatocellulaire, de 3 %. Chez les patients porteurs chroniques du virus C, la survenue d'un carcinome hépatocellulaire sans transition par le stade de cirrhose est rare, mais possible.

QUELS SONT LES FACTEURS INFLUENÇANT LE PRONOSTIC DE LA MALADIE ?

Les paramètres virologiques tels le génotype viral infectant, la charge virale et la variabilité des espèces génétiques circulantes ne sont plus considérés comme des facteurs déterminant de façon majeure l'évolution vers la cirrhose. En favorisant la progression de l'hépatite chronique vers la cirrhose, l'alcool joue de façon certaine un rôle important de comorbidité. Une co-infection par le virus HIV ou par le virus de l'hépatite B est également corrélée au risque de développer une cirrhose.

Des facteurs liés à l'hôte jouent probablement un rôle primordial, même si la majorité d'entre eux sont encore inconnus. Jusqu'à présent, seuls l'âge au moment de la contamination (au-delà de 40 ans) et l'appartenance au sexe masculin sont reconnus comme influençant péjorativement la progression fibrosante.

Sur le plan individuel, la biopsie hépatique est l'examen le plus efficace pour prédire le risque de progression vers la cirrhose. Elle permet, en effet, de quantifier l'importance des lésions inflammatoires ainsi que l'extension de la fibrose éventuelle. Le score de fibrose est l'indicateur principal à moyen terme du risque de développement d'une cirrhose.

QUELS SONT LES MALADES QUI DOIVENT ÊTRE TRAITÉS ?

La décision de traiter doit toujours être prise sur une base individuelle en pesant soigneusement les avantages du traitement et ses risques potentiels. Elle doit tenir compte de l'âge du malade, du risque de cirrhose, des maladies associées, des contre-indications éventuelles à l'utilisation d'interféron et de ribavirine et des chances de succès. Le désir propre du patient est, lui aussi, susceptible d'influencer la décision. Par exemple, il n'est pas absolument nécessaire sauf s'il en exprime le désir, de traiter un patient de 65 ans contaminé depuis 20 ans, lorsque la biopsie hépatique ne montre que des lésions fibrosantes minimales. Au contraire, et moyennant l'absence de contre-indication, un traitement doit lui être proposé si la biopsie révèle l'existence de lésions de fibrose avancée.

On sait qu'une charge virale élevée (supérieure à 2 millions de génomes circulant par millilitre de plasma sanguin) et un virus C de génotype 1 sont des facteurs prédictifs de moins bonne réponse au traitement. Toutefois, l'existence de l'un et/ou l'autre de ces deux paramètres ne doit pas empêcher l'instauration d'un traitement.

La dernière réunion de consensus (4) recommande les attitudes pratiques suivantes.

Doivent être traités, les patients dont le portage du virus C est démontré par méthode PCR, qui présentent une altération des transaminases et dont la biopsie hépatique révèle des lésions nécro-inflammatoires modérées ou sévères et/ou une fibrose.

Les patients atteints d'une hépatite C aiguë devraient être traités aussi précocement que possible afin d'éviter le passage à chronicité. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur le meilleur schéma thérapeutique à adopter et ces patients devraient idéalement être intégrés dans des protocoles thérapeutiques.

Peuvent être traités, les malades atteints d'une cirrhose compensée. Bien que certaines études préliminaires montrent une réduction du risque de carcinome hépatocellulaire ou de décompensation cirrhogène, les effets bénéfiques du traitement de ces patients en particulier ne sont pas encore formellement démontrés.

Les patients ayant répondu avec succès à un premier traitement par interféron mais ayant présenté une rechute à l'arrêt de la thérapeutique sont de bons candidats pour un deuxième traitement combinant interféron et ribavirine. A l'inverse, l'efficacité d'une bithérapie de deuxième intention chez les patients non-répondeurs à un premier traitement par interféron s'avère médiocre (environ 10-15 % de succès).

Pour autant que l'infection HIV soit stabilisée, un traitement peut être instauré chez les patients co-infectés par le virus C. Néanmoins en Belgique, le traitement par interféron n'est pas remboursé dans cette indication particulière.

Ne doivent pas être traités - en raison d'une balance défavorable entre les chances d'efficacité du traitement dans ces conditions et les effets secondaires potentiels -, les patients dont les transaminases sont normales de façon persistante, les consommateurs d'alcool en quantité immodérée, les toxicomanes actifs et les patients souffrant de cirrhose décompensée.

A priori, qu'il soit jeune ou avancé, l'âge ne constitue pas un facteur limitant de l'indication thérapeutique : l'âge physiologique étant plus

important que l'âge chronologique. *In fine*, que la décision de traiter concerne un enfant ou un adulte, les mêmes facteurs et les mêmes critères doivent être pris en considération. Aucune étude à large échelle relative au traitement de l'hépatite C chez l'enfant n'est encore disponible, mais il semble d'ores et déjà que le traitement par interféron donne des résultats comparables à ceux observés chez l'adulte. Par ailleurs, on ne dispose pas (encore) de données sur les effets dans une population très jeune de l'association interféron-ribavirine.

QUEL EST LE TRAITEMENT OPTIMAL ?

La durée du traitement dépend à la fois du génotype viral et de l'importance de la virémie. Lorsque les patients sont infectés par un virus C de génotype 1 (dans la région liégeoise, la majorité des patients (66 %) sont infectés par ce génotype), un traitement de 6 mois est suffisant si la virémie est basse, alors qu'un traitement de 1 an est nécessaire si la virémie est élevée (supérieure à 2 millions de génomes par ml de plasma). Pour les patients porteurs d'un virus C de génotype 2 ou 3, le traitement peut ne durer que 6 mois, quel que soit le niveau de la virémie.

Les contre-indications absolues à l'utilisation d'interféron sont multiples : une psychose ou une dépression sévère actuelle ou passée (risque d'exacerbation induit par la thérapeutique), une neutropénie et/ou une thrombopénie préexistante (leucopénie, thrombopénie dose-dépendantes), une transplantation d'organes à l'exception du foie (risque de rejet), une cardiopathie symptomatique (troubles rythmiques), une cirrhose décompensée (risque de décompensation), une épilepsie non contrôlée (risque épileptogène). Les contre-indications relatives sont : un diabète non contrôlé, une maladie auto-immune, en particulier thyroïdienne (risque d'hypo- ou d'hyperthyroïdie).

Les contre-indications absolues à l'utilisation de ribavirine sont : une insuffisance rénale terminale, une anémie (anémie hémolytique dose-dépendante), une hémoglobinopathie, une cardiopathie sévère, une grossesse ou une absence de contraception (risque tératogène). Les contre-indications relatives sont essentiellement l'hypertension artérielle et un âge avancé.

Sur le plan du protocole thérapeutique, on distingue les patients naïfs des patients ayant déjà subi un traitement.

Patients naïfs

Ce groupe inclut par définition les malades n'ayant encore jamais été traités par interféron.

Le traitement de référence est l'association d'interféron, à la dose de 3 millions d'unités trois fois par semaine, et de ribavirine, à la dose de 1.000 à 1.200 mg par jour en fonction du poids. Ce traitement permet d'obtenir dans un peu plus de 40 % des cas une réponse soutenue, c'est-à-dire une normalisation des transaminases et un abaissement de la virémie en dessous du seuil de détection par PCR. Grâce aux études antérieures ayant porté sur l'action des monothérapies par l'interféron, on sait que chez les patients présentant une réponse soutenue, une réactivation virale ultérieure ne se produit, avec un recul de 5 ans, que dans moins de 10 % des cas.

Répondeurs partiels

Cette catégorie considère les malades ayant rechuté après un traitement par interféron seul. Il est recommandé de traiter à nouveau ces patients par une association d'interféron et de ribavirine.

Non-répondeurs

Ces malades n'ont répondu ni au traitement par interféron seul ni à l'association d'interféron et de ribavirine et des études complémentaires sont encore nécessaires pour déterminer la meilleure attitude thérapeutique à adopter. En effet, actuellement, aucune donnée n'indique qu'un deuxième traitement sera bénéfique. En pratique, la réflexion du clinicien dépendra de la sévérité de l'affection hépatique : s'il paraît logique de traiter à nouveau les patients dont la maladie progresse rapidement, il est conseillé aux patients porteurs d'une maladie d'intensité faible à modérée d'attendre de nouvelles avancées thérapeutiques (5).

COMMENT LES MALADES TRAITÉS DOIVENT-ILS ÊTRE SURVEILLÉS ?

Avant la mise en œuvre du traitement, une biopsie hépatique est réalisée pour évaluer l'intensité des lésions. Sur le plan biologique, l'identification du génotype viral infectant et une évaluation quantitative de la virémie circulante permettent d'orienter la durée du traitement. Une échographie vise à éliminer l'existence d'un hépatocarcinome. Le reste du bilan a pour principal objectif de déceler la présence éventuelle d'un facteur de contre-indication au traitement (une affection thyroïdienne, une pathologie cardiaque sous-jacente, une grossesse, pour n'en citer que quelques-unes).

Durant le traitement, une surveillance des paramètres hématologiques et thyroïdiens doit être périodiquement réalisée. L'état psychique -

et en particulier l'état thymique - doit être régulièrement évalué.

La réponse au traitement telle qu'elle est objectivée par le dosage des transaminases et par la recherche du RNA viral circulant par méthode PCR est évaluée après 6 mois de traitement, à l'arrêt de la thérapeutique puis, 6 mois après l'arrêt de celle-ci. Il n'est pas nécessaire de répéter la biopsie hépatique pour évaluer la réponse au traitement.

COMMENT LES MALADES NON TRAITÉS DOIVENT-ILS ÊTRE SURVEILLÉS ?

Chez les malades atteints d'une hépatite chronique non cirrhogène, les transaminases méritent d'être surveillées tous les 6 mois. Une biopsie hépatique de contrôle réalisée tous les 4 à 5 ans permet d'évaluer la progression de la fibrose.

Chez les malades porteurs d'une affection cirrhogène, le dépistage de l'hépatocarcinome doit être régulier (dosage de l'alphafoetoprotéine et échographie abdominale tous les 6 mois). La fonction hépatique (examen clinique, Quick, albumine, bilirubine) doit être évaluée deux fois par an. Un dépistage des varices œsophagiennes doit être effectué tous les deux ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. Younossi Z, Guyatt G.— Evidence-based medicine : a method for solving clinical problems in hepatology. *Hepatology*, 1999, **30**, 4, 829-832.
2. Conférence de consensus.— Hépatite C : dépistage et traitement. *Gastroenterol Clin Biol*, 1997, **21**, 1 bis, S1-S216.
3. Lindsay K.— Therapy of hepatitis C : overview. *Hepatology*, 1997, **26**, suppl 1, 71S-77S.
4. EASL international consensus conference on hepatitis C. Paris, 26-28 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol*, 1999, **30**, 956-961.
5. Boyer N, Marcellin P.— Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol*, 2000, **32**, suppl 1, 98-112.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J. Delwaide, Service de Gastro-entérologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.