

DEPISTAGE ET TRAITEMENT

Confrontation des conférences de consensus française et américaine sur l'hépatite C

Jean-Claude Desenclos

Réseau National de Santé Publique (Saint Maurice)

Stanislas Pol

Hôpital Necker (Paris)

NIH Consensus Development Conference. Management of hepatitis C	Conférence de consensus. Hépatite C: dépietage et traitement
Hepatology, 1997, 26, 1S- 156S	Gastroenterol Clin Biol, 1997, 20, S1- S216

L'hépatite C est l'une des infections chroniques virales les plus fréquentes. Les connaissances sur cette infection (modes de transmission, histoire naturelle, diagnostic et prise en charge) ont beaucoup progressé depuis la découverte du virus de l'hépatite C en 1989, mais de nombreuses questions restent sans réponse claire, en particulier sur la nécessité de traiter ou pas l'ensemble des infections chroniques à VHC. Dans ce contexte de progression rapide des connaissances, de débat et d'incertitudes scientifiques, la confrontation des recommandations de deux conférences de consensus qui se sont tenues en 1997, l'une en France sous l'égide de l'Association française pour l'étude du foie et de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (devenue depuis l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) et l'autre aux Etats-Unis

sous l'impulsion du *National institute of health*, revêt un intérêt certain.

Les deux conférences ont utilisé une approche comparable avec une conférence d'experts sur des sujets définis (clinique, physiopathologie, épidémiologie, virologie, tests de dépistage, diagnostic, traitement, prévention, suivi des traitements...) et un jury indépendant qui, à partir de la synthèse des présentations des experts, a proposé un texte de consensus sur les connaissances considérées comme scientifiquement acquises et les recommandations qui en découlaient.

Les textes de consensus sont organisés en questions (5 pour la conférence française et 6 pour la conférence américaine) qui se recoupent mais avec quelques nuances (tableau 1).

Tableau 1: Questions traitées par les deux conférences de consensus	
Conférence française	Conférence américaine
1. Faut-il dépister ?	1. Quelle est l'histoire naturelle de l'hépatite C ?
2. Faut-il traiter ?	2. Quelle est la meilleure approche pour le diagnostic et le suivi du patient ?
3. Comment traiter ?	3. Quel est le traitement le plus efficace ?
4. Comment surveiller ?	4. Quels patients doivent être traités ?
5. Quelles sont les précautions à prendre ?	5. Quelles sont les précautions à prendre ?
	6. Quelles sont les priorités de recherche future ?

Seule la conférence américaine pose la question de l'histoire naturelle de la maladie et traite des priorités de recherche à recommander. En France, les incertitudes sur l'histoire naturelle semblent secondaires puisque ce point est traité directement dans le texte d'introduction, qui résume les connaissances acquises à la date de la conférence. En revanche, la question de l'intérêt du dépistage n'a été formellement posée qu'en France. Les autres questions se recoupent mais des nuances apparaissent quant à la manière de les poser : en France, la question du traitement est posée de principe -"faut-il traiter ?"-, alors que le jury américain passe directement au "comment" du traitement.

Connaissances acquises

Dans les deux pays, les experts reconnaissent que l'hépatite C est un important problème de santé publique : en France, on estime le nombre de personnes touchées à environ 600 000 et aux Etats-Unis à près de 4 millions, avec une incidence de l'infection (nouvelles infections) estimée à 30 000 infections chaque année depuis la mise en oeuvre du dépistage des donneurs de sang. Après infection, le taux de passage à la chronicité est estimé à 85 et 80% par les jurys américain et français, respectivement. Pour les deux jurys, la voie de transmission du virus est avant tout sanguine : produits sanguins avant le dépistage des dons de sang, partage de matériel d'injection chez les toxicomanes et accidents d'exposition aux sang. La transmission materno-infantile est considérée comme faible (3% en moyenne par le jury français, moins de 6% pour le jury américain) et concerne avant tout les mères co-infectées par le VIH. La transmission sexuelle est discutée par les deux jurys, qui reconnaissent que si elle existe, elle est faible, le jury français indiquant que la transmission entre partenaires sexuels relève plutôt d'une exposition commune à du sang (rapports traumatiques ou pendant la période menstruelle, exposition commune à du sang par exemple lors du partage d'objets de toilette). Si la transmission nosocomiale est abordée dans une phrase par le jury américain ("il y a quelques arguments en faveur d'une transmission professionnelle et nosocomiale"), le jury français s'attarde beaucoup plus sur ce point : en effet, il y consacre deux paragraphes en reconnaissant que ce mode de transmission pourrait être responsable de jusqu'à 15% des infections des cas d'hépatite C connus. Il insiste sur la transmission lors des biopsies endoscopiques et des autres actes diagnostiques ou thérapeutiques invasifs avant la généralisation récente des normes de désinfection. Les deux jurys insistent sur le risque élevé pour les patients hémodialysés.

Pour l'histoire naturelle de la maladie, les deux jurys ont des conclusions similaires : 80% (France) et 85% (Etats-Unis) des infections évoluent vers la chronicité ; chez les patients atteints d'une hépatite chronique C, environ 20% vont évoluer vers la cirrhose en 15 (France) à 20 ans (Etats-Unis) et la progression de la cirrhose vers le cancer hépatocellulaire est estimée à 1 à 4% par le jury américain et à 3 à 5% par le jury français. Les deux jurys reconnaissent que la rapidité de progression est très variable et qu'elle est accélérée par un âge plus avancé à la contamination, la consommation d'alcool, les caractéristiques du virus et une éventuelle co-infection par le VIH. Les deux jurys reconnaissent la grande fréquence et la variété des manifestations extrahépatiques.

Le dépistage

Il est discuté de manière approfondie par le jury français qui s'est prononcé pour un dépistage de masse ciblé (personnes transfusées avant 1991,

hémophiles, hémodialysés, et sujets ayant des antécédents de toxicomanie intraveineuse) après une analyse formelle des conditions qui justifient un dépistage (problème de santé publique, tests de dépistage fiables performants et acceptables, bénéfice clair individuel et collectif, faisabilité du dépistage et coût acceptable par la collectivité). Pour le dépistage individuel à la demande du patient, la décision est laissée à l'avis du médecin après évaluation au cas par cas, la recherche d'une infection par le VHC devant être faite en cas d'élévation des transaminases. De son côté, le jury américain recommande qu'un test de dépistage soit proposé aux sujets transfusés avant 1990, à ceux ayant des antécédents de toxicomanie intraveineuse ou par voie nasale, aux hémodialysés, aux sujets qui ont des partenaires sexuels multiples et qui sont partenaires ou vivent en contact étroit avec un sujet infecté.

Tests de dépistage et de diagnostic de l'infection à VHC

Le jury français propose qu'un seul test ELISA de 3^e génération soit utilisé en première intention et qu'en cas de résultat positif, un deuxième prélèvement soit à nouveau testé par ELISA pour éliminer une erreur. Un test analytique (RIBA) est jugé inutile en cas de résultat positif et une recherche de l'ARN du VHC est justifiée, en cas de résultat ELISA positif, dans les situations suivantes: résultat sérologique douteux, transaminases normales de façon répétée et existence d'autres causes d'élévation des transaminases (alcool, obésité...). Le jury américain recommande une approche plus complexe. Pour les sujets n'appartenant pas à une population à risque, un ELISA est suffisant mais doit être doublé, s'il est positif, d'un test analytique (RIBA); si ce dernier est négatif, on pourra considérer que l'ELISA était un faux positif. De manière surprenante, le jury américain ne donne pas d'indication sur la démarche initiale de dépistage pour les sujets appartenant aux groupes à risque; il indique, cependant, qu'un test ELISA anti-VHC doit être systématique chez les sujets ayant une augmentation des transaminases et/ou une maladie du foie, qu'il y ait ou non facteur de risque. Dans cette situation, surtout si des facteurs de risque sont présents, un test ELISA positif est suffisant pour affirmer le diagnostic d'hépatite C. Un test RIBA ou une recherche de l'ARN du VHC sont alors recommandés. Si les deux jurys reconnaissent que la recherche de l'ARN du VHC par PCR est l'outil le plus sensible, ils insistent sur la variabilité des résultats d'un laboratoire à un autre et sur la nécessité d'une assurance et d'un contrôle de qualité.

Prise en charge thérapeutique

Pour les deux jurys, il y a un large consensus sur le traitement, ses modalités d'application et ses résultats. L'interféron alpha à la dose de 3 millions

d'unités 3 fois par semaine par voie sous-cutanée pendant 12 mois est le traitement de référence (1). Pour l'hépatite C chronique, il est associé à une réponse favorable prolongée (normalisation des ALAT et disparition de l'ARN viral) pour 20 à 30 % des patients. L'efficacité est par ailleurs meilleure si le patient est de sexe féminin, jeune, ne consomme pas d'alcool, est touché par un génotype autre que le 1 et a une charge virale faible (2). La réponse à ce traitement permet de séparer les patients atteints d'hépatite C en trois groupes : les répondeurs, dans 10 à 45 % (normalisation prolongée des ALAT et disparition de la virémie dans 80%), les rechuteurs, dans près de 50 % des cas (normalisation des ALAT pendant le traitement suivie d'une réascension après l'arrêt de celui-ci), et les non répondeurs. Pour les malades qui ont rechuté après un traitement limité à 6 mois, le bénéfice d'un nouveau traitement pendant 12 mois a été montré et celui-ci est recommandé; il n'est pas recommandé pour un rechuteur déjà traité 12 mois de proposer un nouveau traitement. En l'absence de réponse après 3 mois, les deux jurys recommandent de ne pas prolonger le traitement car la probabilité d'une réponse est infime. Parmi les autres traitements discutés, seule la ribavirine, en association avec l'interféron alpha, est intéressante à considérer chez les patients naïfs comme chez les patients rechuteurs (3-6); en revanche, les bénéfices semblent beaucoup moins nets pour les non répondeurs (7). En attendant les résultats d'essais portant sur des effectifs suffisants, le jury français ne recommandait pas l'utilisation de l'association interféron-ribavirine. Depuis, 3 essais répondant à ce critère -deux chez les patients naïfs et un autre chez les rechuteurs-, ont montré l'intérêt de cette association en référence au traitement interféron seul (4-6); cette association devrait prochainement devenir le traitement de référence.

Pour le jury français, l'indication du traitement par l'interféron pour des patients atteints d'une hépatite chronique C ne peut être portée qu'après un bilan clinique (manifestations liées à l'infection par le VHC et recherche des contre-indications de l'interféron), biologique (ALAT, bilan hépatique, ARN viral, recherche des marqueurs biologiques d'une atteinte extra-hépatique...) et histologique: la ponction biopsie de foie est jugée indispensable pour faire un bilan lésionnel initial et rechercher des pathologies associées. Si la décision de traiter est prise, la détermination du génotype et la mesure de la charge virale sont aussi souhaitées. Ces recommandations sont d'une manière générale partagées par le jury américain avec cependant des nuances qui concernent le bilan biologique minimal qui, en dehors des ALAT et de l'ARN du VHC, est moins détaillé, et la ponction biopsie de foie, recommandée par les Américains sans qu'il soit dit qu'elle est indispensable.

Selon les deux jurys, l'indication du traitement est clairement établie pour les sujets atteints d'hépatite C chronique à risque d'évoluer vers la cirrhose

qui sont ceux ayant une activité ALAT élevée de manière persistante, une virémie positive et, à l'histologie, au moins un degré de nécrose et d'inflammation modérée et une fibrose minime ou absente. En cas de toxicomanie associée (à l'alcool et/ou aux drogues intraveineuses) les deux jurys recommandent qu'un sevrage effectif ait eu lieu avant la mise sous traitement. Après 60 ans aux Etats-Unis, 65 ans en France, le traitement doit faire l'objet d'une analyse au cas par cas en pesant ses risques et ses bénéfices potentiels.

Pour l'hépatite C aiguë, qui est rarement diagnostiquée, le jury français recommande un traitement par interféron pendant 3 mois alors que le jury américain, plus nuancé, indique que ce traitement pourrait être recommandé. A la suite d'un accident d'exposition à du sang contaminé, si la surveillance dépiste une hépatite aiguë C, un traitement par interféron pendant 3 mois (voire 6 en cas d'inefficacité des 3 premiers mois) est recommandé par le jury français. Les deux jurys s'accordent pour dire que, chez les patients atteints de cirrhose du foie, il n'est pas clairement démontré que le traitement améliore la survie et/ou réduise l'incidence du cancer de foie et ne préconisent pas ce traitement en dehors des essais thérapeutiques.

Les contre-indications de l'interféron, si elles sont assez partagées par les deux jurys, sont abordées avec certaines nuances. Les contre-indications suivantes sont absolues pour le jury français : grossesse, dépression endogène grave, insuffisance rénale sévère, cytopénie, infection VIH avec déplétion lymphocytaire, hépatite auto-immune, thyroïdite auto-immune, cardiopathie sévère, épilepsie mal contrôlée et les transplantations rénale, cardiaque et hépatique. Le jury américain indique quant à lui que les contre-indications qui doivent être considérées sérieusement sont : les antécédents de dépression majeure, les cytopénies, l'hyperthyroïdie, la transplantation rénale et les maladies auto-immunes démontrées.

Pour les deux jurys et sans différence notable, l'hépatite C doit faire l'objet d'un suivi qui sera variable selon le degré d'évolution, l'ancienneté de la contamination et la mise ou non sous traitement. Si l'indication du traitement n'est pas retenue, que le patient n'a pas de cirrhose et que la contamination est très ancienne (20 ans ou plus), aucune surveillance particulière n'est à prévoir. En revanche, si la contamination est plus récente, il est recommandé un examen clinique, un bilan hépatique et éventuellement une échographie tous les ans. Une nouvelle biopsie hépatique n'est justifiée que 3 à 5 ans après la première. Si le patient ne limite pas sa consommation d'alcool, une surveillance plus rapprochée est alors à prévoir. En cas de cirrhose, le risque de cancer du foie devient important et un bilan tous les 6 mois avec dosage de l'alpha-foetoprotéine et

échographie abdominale est nécessaire. La surveillance d'un patient traité par l'interféron porte sur l'évaluation de l'efficacité du traitement avec le suivi de l'activité ALAT (tous les mois sous traitement puis tous les 2 mois jusqu'à 18 mois, ensuite à 21 et 24 mois), la recherche de l'ARN viral (qui est effectuée au 3^e mois et au 6^e mois de traitement) et la surveillance clinique et biologique (NFS-plaquettes tous les mois et TSH tous les 3 mois) des éventuelles complications (psychiatriques, thyroïdiennes, cardiovasculaires, syndrome pseudo-grippal, neutropénie, thrombopénie...). La biopsie hépatique systématique n'est pas utile à court terme.

Précautions et prévention

Les deux jurys insistent sur la réduction majeure de la transmission obtenue par la sélection et le dépistage des anticorps anti-VHC chez les donneurs de sang et d'organes, ainsi que sur la nécessité d'un suivi des agents de santé victimes d'accident d'exposition à du sang contaminé. Le jury français, de manière logique avec la reconnaissance qu'il a de la possibilité d'une transmission nosocomiale du VHC, insiste sur l'absolue nécessité de limiter le plus possible la transmission iatrogène et/ou nosocomiale par l'observance stricte des précautions universelles et des règles de désinfection qui ont été rappelées par des circulaires récentes. Des efforts majeurs (information, réduction des risques, échanges de seringue, substitution...) restent à faire pour maîtriser la transmission qui persiste chez les toxicomanes intraveineux avec, pour le jury américain, plus de 50% des nouveaux toxicomanes intraveineux qui s'infecteraient lors de la première année de la toxicomanie. Le risque de transmission sexuelle étant reconnu comme négligeable, aucun des deux jurys ne recommande l'utilisation systématique des préservatifs ou l'abstinence pour les couples stables (en dehors des périodes menstruelles ou de l'existence de lésions génitales). De manière un peu contradictoire, une sérologie du partenaire sexuel stable est néanmoins recommandée par les deux jurys. Pour les patients ayant des partenaires multiples, l'utilisation des préservatifs est en revanche recommandée. Pour les deux jurys, le risque encouru par l'entourage d'un patient infecté par le VHC (en dehors des partenaires sexuels) est négligeable et ne justifie pas *a priori* de dépistage systématique. Le patient et son entourage doivent être rassurés pour les actes de la vie courante, le partage des objets usuels, et l'innocuité du baiser. Ils doivent par contre être informés que des précautions simples doivent être prises pour éviter le contact de sang à sang (pansement immédiat en cas de plaie et proscription du partage d'objets de toilette tels que les rasoirs ou les brosses à dents...). La vie en collectivité n'expose pas à un risque particulier et il n'y a pas lieu d'isoler les patients touchés par le VHC; les activités sportives ne doivent pas être limitées. En dehors de situations exceptionnelles (non précisées par le jury français), aucune contrainte ne s'impose sur le lieu de travail. Si,

pour les deux jurys, la grossesse et l'accouchement par voie basse ne sont pas contre-indiqués, le jury français déconseille l'allaitement maternel —contrairement au jury américain. Pour les deux jurys, une recherche d'ARN du VHC est à prévoir 6 mois ou un an après la naissance d'un enfant né de mère infectée par le VHC. Pour les personnes infectées par le VHC, les principales précautions se résument à proscrire la consommation d'alcool et à conseiller la vaccination par le vaccin anti-hépatite B. Seul le jury américain recommande la vaccination par le vaccin anti-hépatite A.

Priorités de recherche

Cette question n'est abordée que par le jury américain, qui discute de nombreuses priorités de recherche pour améliorer la prévention et la prise en charge. Parmi un catalogue quasi exhaustif d'axes de recherche, qui font d'ailleurs perdre la notion de priorité affichée par le jury, on peut citer les points qui suivent. Une surveillance épidémiologique est nécessaire de même que des études plus poussées des modes de transmission chez les toxicomanes, des transmissions sexuelle, horizontale et nosocomiale. L'évaluation de l'impact à long terme des thérapeutiques doit être mise en place dès maintenant.

L'histoire naturelle est encore insuffisamment connue, particulièrement les facteurs de progression vers la cirrhose, l'histoire naturelle chez les sujets âgés de plus de 60 ans ou les enfants, les patients ayant des ALAT normales et ceux co-infectés par le VIH...

L'étude de la persistance et de la clearance spontanée du virus sont aussi recommandées ainsi que celle des mécanismes de pathogénie. Les recherches sur le virus, les mécanismes immunitaires et les nouvelles molécules antivirales sont soulignées, ainsi que la mise au point de la culture virale...

Conclusions

D'une manière générale, on peut constater un large consensus sur la prise en charge et la prévention de l'hépatite C entre ces deux conférences, réalisées de part et d'autre de l'Atlantique la même année. Ceci est rassurant puisque le même matériel a été utilisé par les experts pour tirer leurs conclusions. Les quelques points discordants sont des points de détail ou d'incertitudes (tableau 2): ne sont-ils pas seulement l'expression de deux cultures sensiblement différentes ?

Tab 2 : Nuances et différences entre les conférences française et américaine

	France	Etats-Unis
<u>Transmission nosocomiale</u>	+++	+
<u>Dépistage/diagnostic</u>	EIA3 EIA PCR si douteux	EIA3 + RIBA si RIBA-, EIA3 considéré comme faux-négatif
<u>Age recommandé pour traiter</u>	< 60 ans	< 65 ans
<u>Allaitement des nouveaux-nés de mères infectées</u>	déconseillé	recommandé
<u>Vaccination antiVHA</u>	?	recommandée
<u>Recherches prioritaires</u>	?	Epidémiologie Histoire naturelle Pathogénie Diagnostic Traitement Qualité de vie Education (groupes à risques)

Ainsi, les conférences de consensus sont l'expression du bon sens, que chacun sait, depuis le Discours de la méthode, être la chose la mieux partagée. Elles permettent d'uniformiser voire d'optimiser la prise en charge de problèmes de santé publique comme l'infection par le VHC; on n'en méconnaîtra pas le caractère provisoire (et donc imparfait, clairement annoncé dans le texte long de la conférence française) pour un certain nombre de problèmes non résolus ou en cours d'analyse. L'hépatite C est un réel challenge humain, social, scientifique, médical et économique pour la communauté. Si les connaissances avancent rapidement, de nombreux progrès restent à faire dans la prise en charge et l'évaluation de l'impact à long terme des traitements. La transmission qui persiste chez les toxicomanes doit nous faire revoir les stratégies de prévention pensées, jusqu'il y a encore peu, uniquement pour le VIH; il convient, par exemple, de mieux appréhender les transmissions iatrogènes ou communautaires et de progresser dans la compréhension des infections inexplicables. Les rapides avancées thérapeutiques illustrent la nécessaire actualisation des

recommandations thérapeutiques, qui, pour des raisons chronologiques, n'ont pu être abordées de façon exhaustive: dépistage et traitement des hépatites aiguës, intérêt de la combinaison ribavirine/interféron alpha, qui apparaît indiscutablement aujourd'hui comme le traitement de première intention chez les sujets naïfs ou rechuteurs (3-6), autres stratégies combinées, traitements des cirrhoses et prévention du carcinome hépatocellulaire ou de sa récurrence après traitement chirurgical ou radiologique. Tant qu'un traitement totalement efficace ne sera pas disponible, il importera de répondre de façon nuancée à la triple question encore sans réponse: qui, quand et comment traiter ? La prochaine conférence de consensus européenne en février 1999 devra au moins en partie actualiser ces différents points.

1 - Poynard T, Leroy V, Cohard M et al.

" Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration "

Hepatology, 1996, 24: 778-789

2 - Noursbaum JB, Pol S, Nalpas B et al.

" Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy "

Ann Intern Med, 1995, 122, 161-8

3 - Chemello L, Cavaletto L, Bernardinello E et al.

" The effect of interferon alfa and ribavirin combination therapy in naive patients with chronic hepatitis C "

Hepatology, 1995, 23, 8-12

4 - Lai M, Kao J, Yang P et al.

" Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alfa in the treatment of chronic hepatitis C "

Gastroenterology, 1996, 111, 1307-1312

5 - Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, Weiland O

" Ribavirin treatment for chronic hepatitis C "

Lancet, 1991, 337, 1058-1061

6 - Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V et al.

" Retreatment of relapse after interferon therapy for chronic hepatitis C: an international randomized controlled trial of interferon plus ribavirin versus interferon alone "

Hepatology, 1997, 26, 247 A (Abstract).

7 - Schvarcz R, Yun ZB, Sonnerborg A, Weiland O

" Combined treatment with interferon alpha-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients with a previous non-response or non-sustained response to interferon alone "

J Med Virol, 1995, 46, 43-47