



Thèse

2003

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Traitement de l'hépatite C après greffe hépatique par l'association ribavirine-interféron alpha

Locher, Sandrine

How to cite

LOCHER, Sandrine. Traitement de l'hépatite C après greffe hépatique par l'association ribavirine-interféron alpha. Doctoral Thesis, 2003. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:225

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:225>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:225](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:225)

UNIVERSITE DE GENEVE

FACULTE DE MEDECINE

Section de médecine Clinique

Département de Médecine interne

**Division de Gastro-entérologie et
hépatologie**

Thèse préparée sous la direction du Docteur Francesco Negro, PD

**« TRAITEMENT DE L'HEPATITE C APRES GREFFE HEPATIQUE
PAR L'ASSOCIATION RIBAVIRINE-INTERFERON ALPHA »**

Thèse

Présentée à la Faculté de Médecine

de l'Université de Genève

pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Sandrine LOCHER

de

Genève

Thèse n° 10345

Genève

2003

Remerciements :

J'adresse mes remerciements à tous ceux qui m'ont aidée dans ce travail de recherche et d'écriture, en particulier le Docteur Francesco Negro, PD, qui fut un maître de thèse idéal.

Résumé :

Dans notre étude, 31 patients greffés en raison d'une infection chronique par le VHC, chez qui une récurrence a été confirmée histologiquement, ont reçu un traitement séquentiel de Ribavirine pendant 12 semaines, suivi par une association Ribavirine+Interféron alpha pour 48 semaines supplémentaires.

Une réponse virologique a été évaluée à 24 semaines de traitement combiné, puis à la fin du traitement (à la semaine 60) et enfin à 24 semaines après la fin du traitement.

Une réponse virologique favorable, soutenue, déterminée par un nombre de copies VHC ARN indétectable dans leurs séras, a été obtenue chez 9/31 patients, soit 29% de la population étudiée.

Traitement de l'hépatite C après greffe hépatique par l'association ribavirine-interféron alpha

1. Introduction

1.1. Historique

L'hépatite C est une maladie nécro-inflammatoire du foie, due à une infection par un virus hépatotrope, le virus de l'hépatite C (VHC). Le VHC présente une remarquable tendance à établir une infection persistante chez l'hôte, dont la manifestation pathologique principale est une hépatite chronique. Dans le long terme, cette hépatite peut aboutir à l'apparition d'une cirrhose, avec des risques accrus d'insuffisance fonctionnelle et de développement d'un carcinome hépatocellulaire.

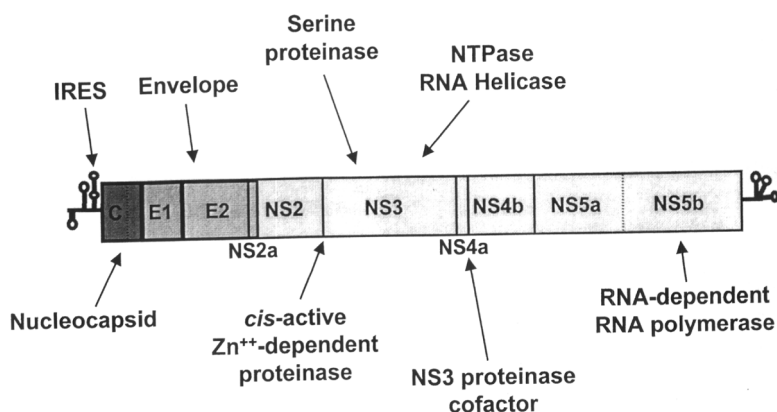
L'existence du VHC a été soupçonnée une première fois au début des années 1970, date à laquelle la plupart des cas d'hépatites liées à des transfusions n'étaient pas dues à une infection par le virus de l'hépatite A ni de l'hépatite B. Pour cette raison, le terme de "hépatite non-A, non-B" fut introduit. C'est seulement à la fin des années 1980 que le VHC a été identifié, permettant la caractérisation du génome viral dans sa totalité.

1.2. Virologie

1.2.1. Propriétés et classification

Le VHC est un virus à ARN à simple brin, enveloppé, d'environ 50 nm de diamètre. Sa structure, son organisation génomique, son cycle de réplication sont similaires à ceux des membres de la famille des *Flaviviridae*, mais toutefois suffisamment distincts pour mériter une classification spécifique au sein de cette famille dans le *genus* des Hepacivirus.

1.2.2. Organisation génomique du virus de l'hépatite C



1.2.2.1. Segments non traduits

Le RNA du VHC est constitué d'une région codante pour une polyprotéine d'environ 3'000 acides aminés, encadrée par deux régions hautement conservées, non codantes, dont la partie 5' agit comme un site de fixation ribosomique, donnant la direction de la traduction des protéines virales. La région 3' servirait, entre autre, de site de reconnaissance pour une réplicase nécessaire à l'initiation de la synthèse du brin négatif du RNA viral.

1.2.2.2. Polyprotéine

Le cadre de lecture ouverte, ORF (Open Reading Frame), code pour une polyprotéine, elle-même à l'origine d'une dizaine de protéines, dont 3 protéines de structure (le nucléocapside viral ou *core*, et deux protéines de l'enveloppe, E1 et E2) et 7 protéines non-structurales impliquées dans la réplication du RNA viral.

1.2.2.3. Protéines structurales

Les 191 premiers acides aminés de la polyprotéine sont clivés par une signalase de l'hôte, donnant naissance au « core » ou nucléocapside. Le « core » est une protéine immunogénique et des anticorps contre cette protéine sont typiquement présents chez les patients infectés par le VHC. Le VHC possède également 2 protéines

glycosylées formant son enveloppe, E1 et E2. Une région hypervariable d'environ 30 acides aminés a été mise en évidence du côté amino-terminal de E2, et appelée "région hypervariable 1" ou HVR1. La protéine E2 est également immunogénique puisque l'on retrouve des anticorps dirigés contre les séquences HVR1. Parallèlement, il semblerait que cette région hypervariable soit le lieu de mutations responsables d'un échappement à la réponse immunitaire.

1.2.2.4. *Protéines non structurales*

La protéine NS2 est une protéine transmembranaire. Elle est clivée à partir de la polyprotéine par une métallo-protéinase zinc-dépendante.

La protéine NS3 présente une activité de protéinase localisée en sa région amino-terminale, responsable du clivage NS3-NS4, NS4A-NS4B, NS4B-NS5 et NS5A-NS5B, lorsqu'elle est liée de façon non-covalente à la protéine NS4A. Elle présente également une activité de RNA hélicase et de nucléoside triphosphatase en sa région carboxy-terminale. Un rôle pathogène a également été attribué à la protéine NS3, depuis qu'il a été démontré que son expression est liée à l'apparition de tumeurs chez la souris.

La protéine NS4A est une petite protéine participant à l'activité de protéinase de la protéine NS3.

Le véritable rôle de la protéine NS4B n'est pas connu, mais l'on suppose qu'elle participe à la réplication virale, de même que la protéine NS5A. Au sujet de la protéine NS5A, il a été reporté une interaction entre cette protéine et la protéine kinase R, qui, comme pour la protéine de l'enveloppe E2, serait à l'origine d'une résistance contre l'activité anti-virale de l'Interféron¹⁻³.

La protéine NS5B contient une région hautement conservée Gly-Asp-Asp, caractéristique d'une RNA polymérase-RNA dépendant.

1.2.3. *Réplication*

On sait peu de choses sur la réplication virale du VHC en raison du manque de systèmes d'infection *in vitro* permettant les études. Toutefois, des analogies avec d'autres virus à RNA permettent d'établir l'hypothèse suivante. Le VHC pénètre dans la cellule après s'être lié avec un récepteur de surface cellulaire. Dans ce cas, il semblerait que la protéine de l'enveloppe virale E2 se lie spécifiquement à la

protéine CD81, molécule de surface cellulaire largement exprimée à la surface des cellules de nombreux organes, dont le foie. Une fois lié, le virus est inclus par endocytose dans un endosome, à l'intérieur duquel le pH acide entraîne une altération des protéines de l'enveloppe, responsable d'une fusion avec la membrane endosomiale. Le RNA viral est ainsi relâché dans le cytoplasme, jouant le rôle de RNA messenger pour la réplication virale, cette dernière s'effectuant en association avec le réticulum endoplasmique à l'intérieur duquel la synthèse de la polyprotéine d'abord, et, ensuite, ses différents clivages protéolytiques décrits plus haut sont effectués. L'expression de la replicase (codée par la région NS5B) permet la transcription de l'ARN génomique dans son complément (le brin négatif), de longueur unitaire, à partir duquel de nombreuses copies de ARN génomique seront synthétisées par le même enzyme viral. Ces multiples copies d'ARN viral génomique sont ensuite encapsidées et assemblées dans des nouvelles particules virales, libérées à l'intérieur de vésicules sécrétoires.

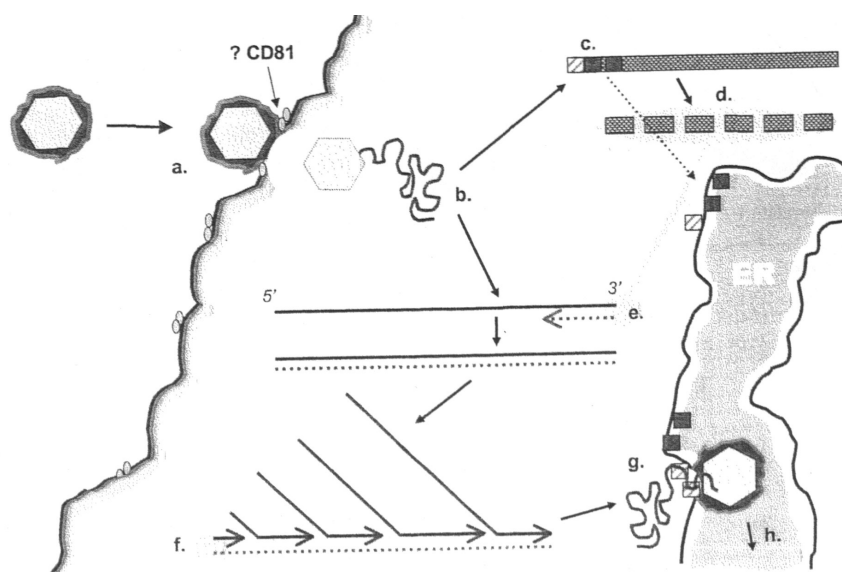


Figure 1 : Schéma spéculatif résumant les principales étapes de la réplication du virus de l'hépatite C : (a) Liaison et pénétration du virion dans l'hépatocytes. (b) libération du RNA viral dans le cytoplasme, après fusion de l'enveloppe virale avec la membrane endosomiale. (c) translation (d) développement de la polyprotéine. (e) amarrage de la replicase au niveau de l'extrémité 3' du RNA, suivie par la synthèse d'un brin RNA négatif. (f) synthèse de multiples copies RNA simple brin positives. (g) assemblage des particules virales à l'intérieur du RE et de l'appareil de Golgi. (h) libération du virus

1.2.4. Génétique

1.2.4.1. *Variabilité virale ou quasi-espèce*

Un grand nombre de variantes virales peut être retrouvé dans le plasma et dans le foie d'un seul et unique individu infecté, à chaque moment donné. Le VHC existe donc chez cet individu, comme pour la plupart des virus à ARN, sous forme de multiples variantes virales, dont l'ensemble est appelé "quasi-espèce", ne différant parfois les uns des autres que par un nucléotide sur l'ensemble du génome.

Durant la réplication, les mutations du génome viral se font au hasard et la viabilité de ces nouvelles populations dépendra de la localisation de la mutation. En effet, une altération de la structure des protéines virales ou du RNA peut affecter la réplication virale et donc la transmission de l'information génétique aux molécules "filles". Il y aura donc des variantes majoritaires bien adaptées aux facteurs extérieurs (système immunitaire, facteurs intracellulaires, etc) et des variantes minoritaires plus ou moins défavorisées. Par exemple, une souche virale qui possède une mutation au sein du segment hypervariable (HVR-1) de la protéine de l'enveloppe E2, sera favorisé en terme de survie à l'intérieur de l'hôte, car cette mutation évite la liaison d'anticorps neutralisant pré-existant, dirigés contre les protéines de l'enveloppe⁴.

1.2.4.2. *Génotypes*

En plus de la grande variabilité virale retrouvée au sein d'un même individu, il existe également une importante hétérogénéité génétique à travers une population d'individus. Une évaluation phylogénique, effectuée à travers de nombreuses zones géographiques, suggère la présence de 6 principaux génotypes⁵. A l'intérieur même d'un génotype, une souche virale peut être regroupée en sous-types, lesquels ont en commun 75% à 85% de leurs séquences nucléotidiques.

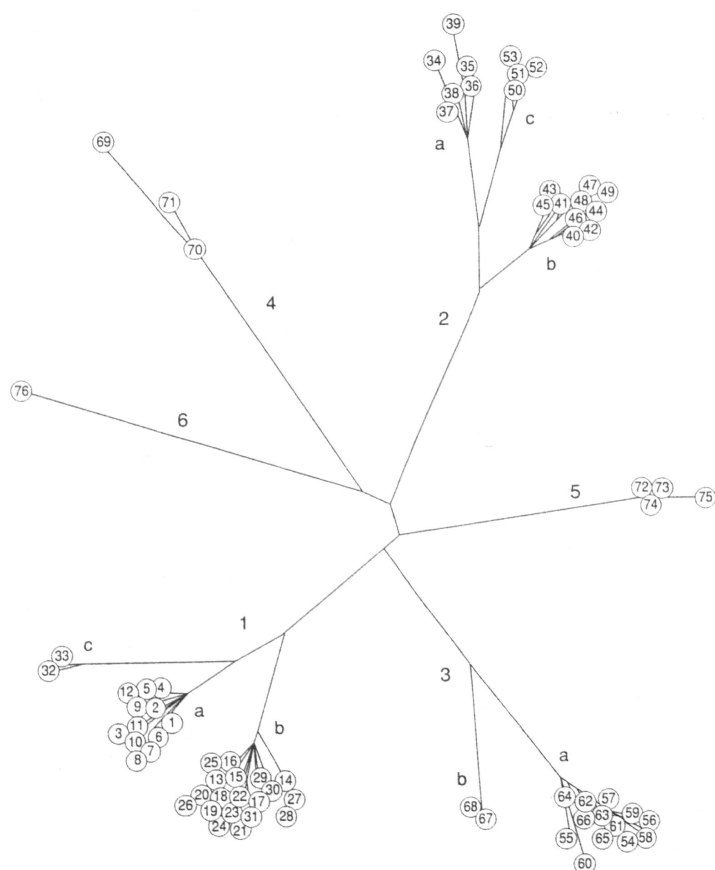


Figure 2 : Arbre phylogénétique démontrant la diversité des séquences nucléotidiques de la région NS-5, au sein de 76 différentes souches de HCV

La distribution géographique des différents génotypes du virus de l'hépatite C n'est pas complètement déterminée mais il est bien décrit qu'aux USA, la majorité des génotypes isolés sont de type 1a (60%) et 1b (20%)⁶⁻⁷. Par contre, c'est principalement le génotype 4 qui est responsable des infections en Afrique et au Moyen Orient⁸. Les types 5 et 6 ont été mis en évidence respectivement en Afrique du Sud et en Asie du Sud-Est⁹, tandis que le génotype 3 a été retrouvé en Asie ainsi qu'en Europe, principalement en rapport avec la consommation de drogues par voie intraveineuse¹⁰.

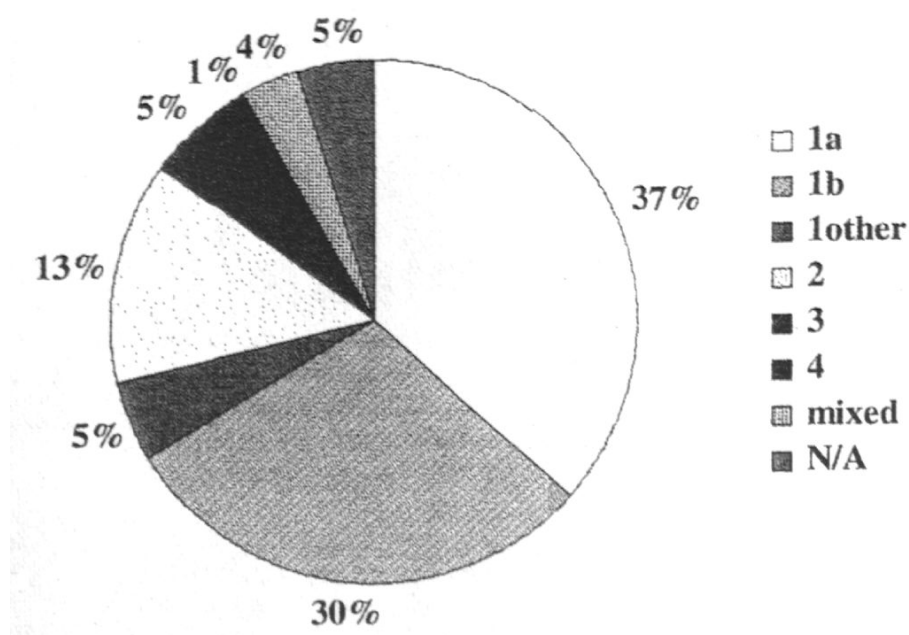


Figure 3 : Distribution des différents génotypes du virus de l'hépatite C chez 438 patients enregistrés dans différents centres aux USA

VHC Génotypes	Zurich*	Genève**
1	172 (51.9%)	185 (52.9%)
2	35 (10.6%)	35 (10%)
3	100 (30.2%)	93 (26.3%)
4	22 (6.7%)	34 (9.7%)
5	1 (0.3%)	2 (0.6%)
6	1 (0.3%)	0
Infections mixtes	0	2 (0.6%)
Total	331	350

Tableau 1 : Distribution des différents génotypes du virus de l'hépatite C au sein de la population suisse.

*: Evalué entre Août 1999 et Janvier 2000, Hôpital Universitaire de Zurich

** : Evalué entre Juin 1998 et Janvier 2000, Hôpital Universitaire de Genève

1.3. Histoire naturelle et pathogénèse

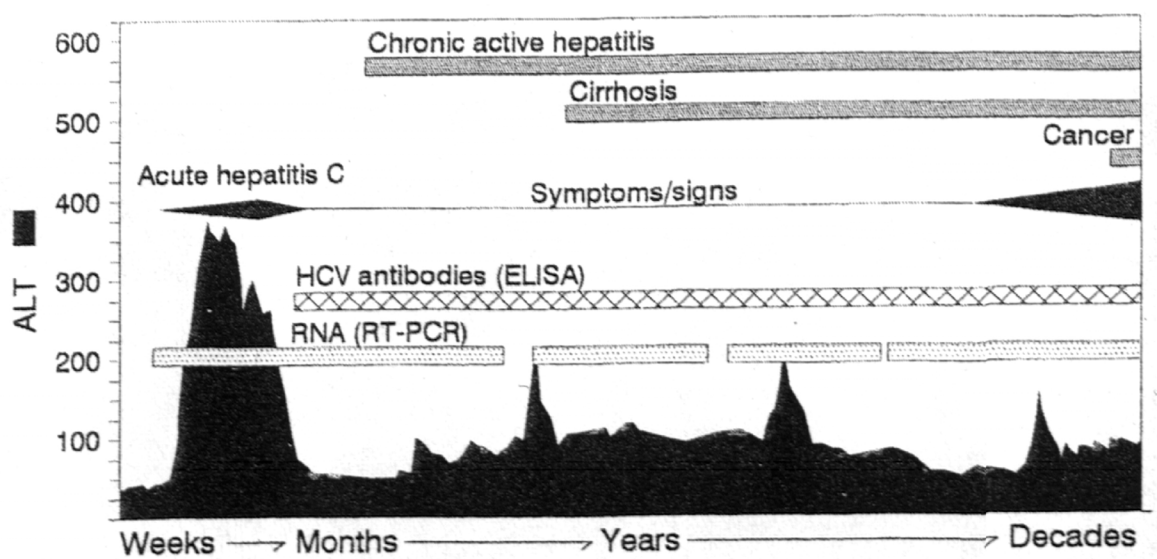


Figure 4 : Histoire naturelle de l'infection par le HCV

1.3.1. Persistance virale

Le RNA viral peut être détecté dans le sérum pendant plusieurs mois, voire des années, chez une personne infectée. L'élimination spontanée du virus de l'hépatite C est rare une fois que la chronicité de l'infection est établie, excepté chez les enfants chez qui l'élimination du virus peut être constatée jusque dans 55% des cas. En fait, dans environ 15-30% des infections aiguës de l'adulte, la virémie est transitoire et devient non décelable entre 3 et 24 mois après l'infection. Toutefois, les anticorps anti-HCV et les lymphocytes T dirigés spécifiquement contre le HCV peuvent persister des années après l'élimination du virus¹¹.

Le mécanisme de l'élimination du VHC n'est à l'heure actuelle pas tout à fait compris¹². Toutefois, on sait que celui-ci est lié à la présence de certaines classes de complexe majeur d'histocompatibilité (MHC), notamment la classe II, et à une forte réponse des lymphocytes T CD4+ et CD8+¹³.

Les lymphocytes T cytotoxiques jouent un rôle très important dans la disparition de l'infection, et la puissance de cette réponse immune semble être directement associée à l'éradication du VHC lors de l'hépatite aiguë.

Malgré une réponse immunitaire appropriée, on note généralement une persistance de la virémie chez une majorité des patients, probablement consécutive à la présence de nombreuses variantes virales chez un même individu et probablement à d'autres facteurs d'interférence avec les défenses immunitaires innées. Le haut taux de mutations présenté par le VHC, entraîne des changements au niveau des séquences en acides aminés de certains épitopes, permettant un échappement de la nouvelle variante à la réponse immunitaire, qu'elle soit humorale ou cellulaire. Cependant, d'autres mécanismes sont aussi possibles, tels qu'une interaction directe avec la signalisation induite par interféron alpha et la cascade apoptotique: différentes protéines virales peuvent bloquer à plusieurs niveaux ces mécanismes de défense, au moins selon des données obtenues in vitro.

1.3.2. Progression de la maladie

Bien que l'infection par le virus de l'hépatite C entraîne une inflammation hépatique et une stéatose, la principale conséquence d'une infection persistante par le VHC est le développement d'une fibrose hépatique, pouvant progresser en cirrhose compliquée avec insuffisance hépatique, associée à un risque élevé d'hépatocarcinome. Ces complications à long terme apparaissent généralement plusieurs décennies après le début de l'infection.

Différentes études effectuées sur des hommes adultes atteints d'une hépatite C post-transfusionnelle, estiment qu'environ 20% des patients atteints développeront une cirrhose 20 ans après l'exposition, parfois plus rapidement^{14,15}. De plus, une fois que la cirrhose est installée, le taux de progression de la maladie vers l'insuffisance hépato-cellulaire (cirrhose décompensée) et le carcinome hépatocellulaire sont approximativement de 2 à 4% et de 1 à 7% par année, respectivement¹⁶⁻¹⁸.

Cette variabilité dans l'estimation de la fréquence de survenue des événements, est liée à la façon de réaliser les études, ainsi qu'à certains facteurs liés à l'environnement, aux patients et au virus lui-même. Ainsi, le principal facteur environnemental est la consommation excessive d'alcool. On sait que la consommation d'alcool, de même que l'infection par le virus de l'hépatite C sont responsables, de façon indépendante, de l'apparition de cirrhose. L'exposition simultanée à ces deux facteurs a un effet synergique, particulièrement chez les personnes qui présentent une importante consommation d'alcool (>40 g/j d'éthanol), augmentant ainsi le risque de cirrhose d'un facteur 100¹⁹⁻²².

La co-infection avec le virus de l'hépatite B peut aussi accélérer la progression de la maladie²³. De même, une infection par le HIV ou toute autre forme d'immunosuppression est associée à une augmentation de la virémie, et à une progression plus rapide de l'atteinte hépatique²⁴⁻²⁵.

D'autre part, on sait peu de chose sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC chez l'enfant, mais on sait que la maladie peut évoluer soit vers l'infection asymptomatique, soit, rarement, vers l'insuffisance hépatique²⁶. Chez les patients adultes, il a été reporté une progression plus rapide de la maladie chez les personnes âgées, et il semble que les hommes aient un risque plus important de développer une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire²⁷.

Enfin, des facteurs génétiques, influencent également l'évolution de l'infection. En effet, certains types de HLA sont associés à des progressions différentes de la maladie²⁸⁻²⁹. Par exemple, les patients porteurs du HLA B54 développeront plus facilement une cirrhose, contrairement aux patients porteurs du HLA DRB1 0301.

1.3.3. Carcinome hépatocellulaire

Il existe une très forte association entre l'infection par le VHC et la survenue d'un carcinome hépatocellulaire dans la plupart des populations. Au Japon, en Corée, dans le sud de l'Europe, 50 à 75% des cas d'hépatocarcinome sont associés à une infection par le VHC³⁰. Dans une étude italienne, une infection par le VHC a été retrouvée dans 71% des cas de cancer hépatique, contre 15% pour le virus de l'hépatite B³¹. Une étude japonaise a révélé une incidence du carcinome hépatocellulaire trois fois supérieure chez les personnes infectées par le VHC, par rapport aux patients présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite B³⁰. On note également une association entre l'infection par le VHC et la survenue d'un cancer hépatique aux USA, où la présence d'une infection par le VHC a été démontrée chez 13 à 50% des patients présentant un hépatocarcinome, selon les études³².

On sait actuellement peu de choses sur le mécanisme par lequel l'infection chronique par le VHC est responsable de l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire. Toutefois, les protéines NS3 et core ont été décrites comme possédant des activités pro-carcinogènes dans des études effectuées chez les souris³³⁻³⁴, de même que la protéine NS5A favorise le développement de cellules tumorales en inhibant l'activité anti-tumorale de la protéine kinase R³⁵. Il ne faut enfin pas oublier que l'inflammation

hépatique chronique et la régénération hépatocytaire retrouvées lors d'une hépatite C chronique et d'une cirrhose virales C jouent sûrement un rôle favorisant la survenue d'un hépatocarcinome.

On a également proposé certains co-facteurs dans le développement du carcinome hépatique associé à l'infection par le VHC. Notamment, la co-infection par le virus de l'hépatite B ou le HIV semble augmenter le risque de survenue d'un hépatocarcinome chez les personnes infectées par le HCV³⁶, de même que la consommation d'alcool et de tabac, ainsi que l'âge, le génotype et le sexe masculin³⁷⁻³⁸.

1.4. Manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'hépatite C

1.4.1. Hépatite C aiguë

L'hépatite C aiguë peut se manifester par une sensation de malaise, des nausées, des douleurs au niveau de l'hypochondre droit, suivie par l'apparition d'un ictère, souvent discret, associé à la présence d'urines foncées. La période d'incubation est d'environ sept semaines. Le RNA viral peut être détecté dans le sang dès la deuxième semaine après l'exposition et peut être suivi par une élévation des transaminases hépatiques. Les symptômes cliniques et le taux d'élévation des transaminases sont généralement moins sévères par rapport aux infections aiguës par le virus de l'hépatite A ou B.

1.4.2. Hépatite C fulminante

La fréquence à laquelle l'infection par le HCV est responsable de l'apparition d'une hépatite fulminante est controversée. Au Japon, elle a été associée à 40-60% des cas d'hépatite fulminante non-A, non-B, mais est très rarement mise en cause dans les pays occidentaux³⁹⁻⁴⁰. Cette discordance n'est pas vraiment comprise, mais peut être expliquée par différentes variantes liées à l'hôte ou au type de souche virale, voire aux deux.

1.4.3. Hépatite C chronique

Environ 85% des personnes qui présentent une hépatite C aiguë, auront une persistance de leur virémie, comme décrit plus haut. Ainsi, bien que un cas sur six

d'hépatite virale aiguë symptomatique soit dû à une infection par le VHC, le virus de l'hépatite C est la cause infectieuse principale d'hépatopathie chronique. Les individus infectés chroniquement par le VHC sont rarement symptomatiques, et s'ils le sont, ils ne présentent généralement que des symptômes banaux de type malaise ou fatigue.

L'infection chronique par le VHC persiste généralement des décennies, durant lesquelles le taux de transaminases fluctue indépendamment des symptômes, alors que la virémie reste constante⁴¹⁻⁴². L'inflammation, mise en évidence à la biopsie hépatique, peut varier durant cette période. Certains patients développeront une fibrose, qui débute typiquement au sein des espaces portes, pouvant former des ponts fibreux entre ces espaces et les veines centrolobulaires, détruisant progressivement l'architecture hépatique, entraînant finalement l'apparition d'une cirrhose. Une fois la cirrhose établie, environ 10 à 20% des patients présenteront, dans les 5 ans, une décompensation clinique, se manifestant par la mise en évidence de varices oesophagiennes, d'une coagulopathie, d'ascite, d'une encéphalopathie ou par l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire¹⁶⁻¹⁸.

1.4.4. Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépato-cellulaire est typiquement une complication tardive de l'hépatite C chronique, apparaissant généralement chez les patients atteints de cirrhose^{31,38}. Les cancers hépatiques liés à l'infection chronique par le VHC ont particulièrement été mis en évidence en Italie et au Japon, où ils apparaissent généralement 20 ans ou plus après le début de la maladie. Les manifestations cliniques se présentent par l'aggravation soudaine des symptômes primaires ainsi que par de l'ascite, un ictère, souvent associés à des douleurs de l'hypochondre droit. Le dosage sérique de l'alpha-foetoprotéine révèle des valeurs très élevées. Un ultrason ou un CT-scan abdominal révèle la présence d'une masse intra-hépatique, dont le diagnostic ne pourra être posé que sur la biopsie.

1.4.5. Manifestations extra-hépatiques de l'infection par le virus de l'hépatite C

L'infection par le VHC est très fortement associée à la présence de cryoglobulinémie, de glomérulonéphrite membrano-proliférative et de porphyrie cutanée tardive. Plus de la moitié des patients infectés par le VHC ont des cryoglobulines circulantes, mais

seul un petit pourcentage développeront une vasculite⁴³⁻⁴⁴. Dans des proportions moins importantes, l'infection par le VHC a également été associée au syndrome de Sjögren, à des ulcères cornéens, au lichen plan ou encore à une fibrose pulmonaire idiopathique. Chez la femme, des anticorps anti-thyroïdiens avec pour conséquence une thyroïdite de Hashimoto ou une hypothyroïdie ont également été mis en évidence lors d'hépatite C chronique⁴⁵.

1.5. Diagnostic

1.5.1. Sérologie

Le diagnostic de l'infection par le HCV est basé sur la recherche d'anticorps dirigés contre des épitopes recombinant du virus, par "enzyme immunoassay" (EIA). Le type d'examen utilisé aujourd'hui est une troisième génération d'EIA, permettant de mettre en évidence des anticorps dirigés contre des séquences des protéines NS4, NS3, NS5 et du "core". La sensibilité de cette technique est estimée >99% et permet de détecter la présence d'anticorps dès 6 semaines après l'exposition.

Il existe également des tests effectués lorsqu'un examen par EIA est positif, permettant de confirmer la positivité de ce dernier et de diminuer la fréquence de résultats douteux. Ce type de test est appelé "recombinant immunoblot assay" (RIBA). Cette technique emploie des bandes de plastique, recouvertes par des rangées individuelles de chaque antigène recombinant utilisé lors de l'EIA. Cet examen peut être positif (2 antigènes présents ou plus), indéterminé (1 antigène) ou négatif. Mais actuellement, la vraie confirmation se fait par détection de l'ARN viral.

1.5.2. Détection de l'ARN viral

La détection de l'ARN viral dans le plasma se fait généralement par PCR, par laquelle l'ARN viral est extrait d'un échantillon, recopié en DNA par une "reverse transcriptase" et amplifié par PCR.

La détection de l'ARN viral indique la présence d'une infection évolutive, tandis que la disparition de l'ARN viral, qu'elle soit spontanée ou après traitement, est associée à une normalisation du taux de transaminases et une amélioration de l'aspect histologique du foie à la biopsie.

1.5.3. Biopsie hépatique

La biopsie hépatique est à ce jour la meilleure méthode pour estimer la sévérité et le degré de progression de l'atteinte hépatique lors d'une hépatite C. L'examen histologique du foie doit tout d'abord exclure d'autres causes d'hépatopathies telles que celles liées à la consommation d'alcool ou à l'hémochromatose. Cet examen fournit des informations quant à la présence de quatre processus typiquement rencontrés lors d'une hépatite C : la nécrose péri-portale ("piecemeal necrosis"), l'atteinte parenchymateuse, l'inflammation portale et la fibrose. A partir de ces éléments, on peut calculer le score de Knodell, s'étendant de 0 à 22, évalué à partir de la somme des scores de chaque catégorie, et qui reflète l'activité histologique de l'infection et l'extension de la maladie. Actuellement, ce test n'est plus utilisé et c'est le score de Metavir qui fait référence, spécialement conçu et validé pour les patients atteints d'hépatite C. Le score Metavir, plus simple, est un système de classification semi-quantitatif prenant en compte l'intensité des lésions nécro-inflammatoires d'une part (le score d'activité), et l'importance de la fibrose hépatique, d'autre part (le score de fibrose).

Ainsi :

- Le score d'activité est évalué en fonction de l'importance des lésions nécro-inflammatoire :
 - A0=pas d'activité
 - A1=activité faible
 - A2=activité modérée
 - A3=activité sévère
- Le score de fibrose est établi selon le degré de fibrose hépatique :
 - F0=pas de fibrose
 - F1=fibrose portale sans atteinte septale
 - F2=fibrose portale avec atteinte septale faible
 - F3=fibrose portale et septale, sans cirrhose
 - F4=cirrhose

La biopsie hépatique n'est pas un geste banal et peut entraîner de rares complications, notamment des hémorragies. Ainsi, la biopsie hépatique présente des contre-indications, notamment la présence d'une coagulopathie ou d'une cirrhose

décompensée. Dans ces cas, on réalise une biopsie par voie transjugulaire, qui permet de diminuer le risque hémorragique lié au geste.

La biopsie hépatique reste un examen essentiel pouvant influencer la décision d'introduire ou de repousser un traitement.

1.6. Epidémiologie de l'hépatite C

L'hépatite C est le plus souvent transmise lors d'une exposition percutanée à du sang contaminé, mais le mode de transmission peut changer à travers les époques et en fonction des différences géographiques. Actuellement, dans les pays développés, la cause principale d'infection par le VHC est l'utilisation de drogues par voie intra-veineuse, alors qu'il y a quelques années, les transfusions sanguines étaient principalement responsables. Le VHC peut également être transmis par voie sexuelle ou d'une mère à son enfant, mais ce mode de transmission est moins fréquent qu'en cas d'infection par le virus de l'hépatite B.

1.6.1. Prévalence de l'infection par le VHC

On estime à environ 170 millions le nombre de personnes infectées par le VHC à travers le monde. Dans les pays développés, la prévalence de l'hépatite C est de 1 à 2% de la population générale, et moins de 0,1% chez les donneurs de sang. Aux USA, le nombre de cas recensés s'élève à 3,9 millions d'individus, soit 1,8% de la population générale, et parmi ceux-ci, 2,7 millions présentent une infection chronique. La prévalence de l'hépatite C aux USA est plus importante parmi les minorités raciales, afro-américains ou hispaniques, avec une prédominance pour les afro-américains. Cette tendance est attribuée au contexte économique et social de ces minorités, avec des populations qui présentent des comportements sexuels à risque, faisant fréquemment usage de drogues par voie intra-veineuse.

Bien que la prévalence de l'infection soit relativement constante à travers le monde, il existe quelques régions géographiques où l'hépatite C est particulièrement fréquente.

En Egypte, par exemple, 10 à 30% de la population générale est affectée. De même, une prévalence élevée de l'infection par le VHC a été mise en évidence dans certains pays comme le Japon, Taiwan et l'Italie. Dans ces régions, la population atteinte est généralement âgée de plus de 40 ans, les individus de moins de 20 ans

étant plus rarement infectés. Ceci suggère que la transmission de la maladie s'est probablement faite lors de pratiques qui ne sont plus utilisées à ce jour, comme la réutilisation d'aiguilles ou l'administration de médecine traditionnelle. Bien que non confirmé, il est fortement suspecté qu'une campagne de traitement contre la schistosomiase soit à l'origine de ce haut taux d'infection en Egypte. En effet, le traitement était administré par injection à des villages entiers jusque dans les années 1970, et les aiguilles étaient fréquemment réutilisées. Dans la région de Arahiro au Japon, 45% des individus de plus de 41 ans présentent une infection par le VHC. Par contraste, dans d'autres régions du Japon, la prévalence n'est que de 2%. La médecine traditionnelle, notamment l'acuponcture effectuée avec des aiguilles non stérilisées, est probablement responsable de ce phénomène.

1.6.2. Incidence de l'infection par le VHC

Dans les années 1980, l'incidence de l'infection par le VHC aux USA était approximativement de 15 pour 100'000, avec une baisse notable les années suivantes⁴⁶. Environ 2/3 des cas étaient associés à l'injection intra-veineuse de drogues. Un comportement sexuel à risque a été retrouvé chez environ 10 à 15% des individus infectés, alors que les transfusions, l'exposition sur le lieu du travail ou encore d'autres facteurs, ont été identifiés chez moins de 4% des patients⁴⁷.

1.6.3. Transmission du VHC

1.6.3.1. *Principes biologiques de la transmission*

La transmission du VHC nécessite un contact entre le virion et des cellules susceptibles de permettre la réplication. Malgré les techniques disponibles, il est difficile de déterminer précisément le type d'organe ou de cellule pouvant accueillir le virus. L'ARN viral a toutefois été détecté dans le sang, la salive, les larmes, le liquide séminal, l'ascite et le LCR. Il semble qu'un passage par la circulation sanguine soit obligatoire au virus pour atteindre les cellules hépatiques, qui représentent le principal lieu de réplication virale. Il est toutefois possible, que le virus soit capable de pénétrer et de se répliquer à l'intérieur de certaines cellules sanguines périphériques, de type mononucléaires. Enfin, il semblerait qu'une transmission sexuelle soit possible, de même que, une infection par le VHC a été décrite après contact de sang contaminé avec la conjonctive.

1.6.3.2. *Transmission par voie percutanée*

L'infection apparaît chez plus de 90% des receveurs séronégatifs transfusés avec du sang d'un donneur possédant des anticorps contre le VHC⁴⁸. Ainsi, il existe une haute prévalence d'hépatite C chez les patients multi-transfusés, comme les hémophiles ou les patients qui présentent une thalassémie. Avant l'introduction de tests de dépistage sanguin, environ 17% des infections par le VHC étaient dues à des transfusions sanguines. Depuis l'introduction de tests tels que l'EIA ou le RIBA, les cas d'hépatite C liés aux transfusions sanguines ont diminué aux USA, avec un risque estimé à moins de 1 pour 1'000'000.

Des cas de transmission du VHC ont également été décrits lors de transfusions de concentrés plaquettaires ou lors d'administration intraveineuse d'immunoglobulines⁴⁹. De même, la transplantation d'organes par des donneurs infectés par le VHC entraîne l'apparition d'une infection chez les receveurs séro-négatifs^{50,51}. Chez les receveurs séro-positifs pour le VHC, la transplantation entraîne généralement une surinfection par une nouvelle souche virale, celle du donneur, si elle est du type 1.

L'utilisation d'aiguilles contaminées lors d'injection de drogues par voie intraveineuse est actuellement la cause principale d'hépatite C dans les pays développés, représentant environ les 2/3 des cas, et dans le monde, 50 à 95% des individus faisant usage de drogues par voie intraveineuse, sont porteurs du VHC, avec une prévalence plus élevée que pour le virus de l'hépatite B ou le HIV^{52,53}.

Enfin, il existe d'autres modes de transmission percutanée du VHC, notamment, le tatouage, la scarification, l'acuponcture, certains rites courants dans les médecines traditionnelles ou encore les morsures humaines.

1.6.3.3. *Infections nosocomiales*

Dans les pays développés, la transmission nosocomiale du VHC est à ce jour devenue rare voire exceptionnelle. On peut citer un exemple de transmission de ce type chez deux patients devenus séropositifs 8 à 10 semaines après avoir bénéficié d'une colonoscopie avec un instrument utilisé quelques heures plus tôt chez un patient infecté par le VHC⁵⁴. Les souches virales des trois patients avaient en commun un nombre élevé de séquence nucléotidiques au sein d'un même segment variable, suggérant une souche commune à l'infection. On note également un certain nombre de cas d'hépatite C chez les patients hémodialysés.

Au sein du personnel soignant, une infection par le VHC apparaît en moyenne dans 3% des accidents par piqûres avec des aiguilles contaminées^{55,56}. On a également noté des cas de transmission du virus lors d'éclaboussures de sang contaminé dans la conjonctive. Mais, malgré ces risques, la prévalence de l'infection chez le personnel médical est semblable et même parfois moindre, par rapport à la population générale.

Contrairement aux pays développés, dans les pays en voie de développement, la transmission nosocomiale du VHC est fréquente, survenant aussi bien dans la pratique de la médecine dite "occidentale" que dans la médecine traditionnelle. Ainsi, il est probable que la transmission nosocomiale soit la principale cause d'infection par le VHC à travers le monde.

1.6.3.4. *Transmission sexuelle*

La transmission de l'hépatite C lors de rapports sexuels est certaine mais peu fréquente. Un certain nombre d'informations parlent en faveur de cette hypothèse. Le RNA viral a été détecté dans la salive et le liquide séminal, de plus, les personnes qui ont des partenaires multiples, ou les individus faisant commerce du sexe, ont une haute prévalence d'infection par le VHC. De même, les souches virales retrouvées chez les partenaires infectés, ont en commun un grand nombre de séquences nucléotidiques, évoquant une infection par une souche commune. Toutefois, le risque de contracter une hépatite C par transmission sexuelle est beaucoup plus faible que celui lié à l'infection par le HIV ou l'hépatite B.

1.6.3.5. *Transmission materno-foetale*

La transmission materno-foetale de l'hépatite C est rare. On estime que la fréquence de transmission péri-natale se situe entre 0 et 8%, selon les études⁵⁷⁻⁵⁹. Le moment précis de la transmission n'est pas connu, mais de l'ARN viral a été mis en évidence chez des nourrissons âgés de 1 mois, non allaités et nés par césarienne, suggérant que la transmission peut se faire in utero. En raison du transfert passif des anticorps maternels, le diagnostic de l'infection par le VHC chez l'enfant doit être basé sur la détection de l'ARN viral ou sur la persistance d'anticorps au-delà de l'âge de 18 mois.

L'ARN viral peut également être détecté dans le lait maternel⁶⁰, toutefois, le risque de transmission par cette voie est similaire à celui encouru par les enfants nourris au lait maternisé⁶¹.

1.6.3.6. *Co-facteurs*

Les individus séropositifs, chez qui l'ARN viral n'est pas décelable dans le sang, sont moins à risque de transmettre le virus que les individus chez qui l'ARN viral est détectable. De plus, la transmission non parentérale du virus est rare lorsque la virémie est basse. Ainsi, la virémie semble être un facteur important dans la détermination du risque de transmission de la maladie. Par ailleurs, certaines études révèlent que la co-infection par le HIV est un facteur important favorisant la transmission du HCV, probablement en raison d'une virémie plus élevée chez ces patients immunosupprimés^{62,63}.

1.7. Traitement de l'hépatite C chronique

Il existe un intérêt grandissant pour la recherche et le développement de médicaments capables d'inhiber la réplication virale et arrêter la progression de la maladie. Dans cet ordre d'idées, l'interféron-alpha (IFN- α) semble être le médicament de choix mais il reste très coûteux et présente de nombreuses contre-indications et effets indésirables. Récemment, la combinaison entre IFN- α et ribavirine a démontré une meilleure efficacité que la monothérapie par IFN- α , que se soit lors de traitements de première intention ou lors de traitements de deuxième intention, chez les patients qui n'ont pas répondu à l'IFN- α seul.

1.7.1. Traitement par IFN- α

1.7.1.1. *Mécanisme d'action :*

L'IFN- α appartient à un groupe hétérogène de cytokines, exprimées en réponse à une infection virale, responsables de l'expression de multiples gènes possédant une

activité anti-virale et/ou anti-proliférative, comme la RNase L, l'oligoadénylate synthétase, les protéines Mx et la protéine kinase R.

La production d' IFN- α est généralement induite par la présence de RNA double-brin au sein d'une cellule. Il possède surtout la faculté de supprimer la réplication de la plupart des virus et exerce un effet anti-prolifératif sur la cellule. Il semblerait également que l' IFN- α soit capable de moduler la réponse immune, notamment en stimulant l'expression des antigènes d'histocompatibilité à la surface des cellules hépatiques.

1.7.1.2. *Efficacité*

L' IFN- α recombinant a été largement utilisé dans le traitement de l'hépatite C chronique, et c'est l' IFN- α_{2b} qui fut le premier à recevoir l'accord de la FDA américaine pour son utilisation dans le traitement de l'hépatite C. La première étude clinique à grande échelle comparait l'administration sous-cutanée de 3 millions d'unités d' IFN- α_{2b} à raison de trois fois par semaine pendant 6 mois, versus un placebo^{64,65}. Une normalisation du taux de transaminases était obtenue à la fin du traitement chez près de la moitié des patients ayant reçu l'IFN- α_{2b} . Cependant, la récurrence était fréquente, et moins de 20% des patients avaient un taux de transaminases toujours normal six mois après l'arrêt du traitement. Et si l'on considérait l'élimination de l'ARN viral, les résultats étaient encore pires. Le prolongement de la durée du traitement de 12 à 18 mois ne modifia pas les résultats obtenus immédiatement à la fin du traitement, mais permit d'améliorer les réponses virologiques et biologiques à six mois après la fin du traitement, celles-ci passant de 20 à 30%. Parallèlement, des biopsies hépatiques ont été effectuées avant l'introduction du traitement par IFN- α_{2b} et après 6 mois dès la fin du traitement, révélant une amélioration histologique avec amélioration du score Metavir, chez la majorité des patients traités par IFN- α_{2b} , ce qui n'était pas le cas chez les patients recevant un placebo.

Différents facteurs influencent l'efficacité du traitement par IFN- α en cas d'hépatite C chronique. On peut notamment mentionner que les patients infectés par le génotype 1 du virus ont, globalement, une moins bonne réponse au traitement que les patients infectés par le génotype 2 ou 3, et il en va de même pour les patients qui présentent une fibrose extensive ou une cirrhose ou une virémie basale élevée.

La dose journalière, et plus particulièrement l'introduction du traitement par des doses de charge supérieures à 10 millions d'unités d' IFN- α par jour, ont permis une diminution plus rapide du taux de virus circulant⁶⁶, mais l'augmentation de ces doses était associée à une fréquence plus importante d'effets secondaires.

D'autre part, en plus de l' IFN- α_{2b} , d'autres types de molécules ont été utilisées dans le traitement de l'hépatite C chronique, dont l' IFN- α_{2a} et l' IFN- α naturel. De même, des formes "retard" d'IFN- α sont actuellement commercialisées (IFN- α péguilé) (cf 1.7.3), qui ont amélioré le taux de réponse durable au traitement.

Enfin, l'impact à long terme de ce traitement sur la lente évolution de l'hépatite C chronique est actuellement difficile à évaluer. Toutefois, il a été suggéré, que le traitement par IFN- α réduisait l'incidence de survenue d'un carcinome hépatocellulaire, ainsi que le risque de développer une décompensation chez les patients cirrhotiques.

1.7.1.3. *Effets indésirables*

Les effets secondaires liés au traitement par IFN- α sont fréquents. Des symptômes de type grippal apparaissent généralement dans les six premières heures qui suivent l'administration de la première dose, et disparaissent généralement après une à deux semaines. Des états de fatigue, de dépression et de changements sur le plan cognitifs ont été rapportés, ainsi que des atteintes des phanères et des anomalies asymptomatiques de la rétine. Le traitement par IFN- α est fréquemment associé à une dépression transitoire de la moelle osseuse, se manifestant par une anémie, une thrombopénie et plus particulièrement une neutropénie, qui répondent à une diminution de la dose administrée ou à l'administration d'un traitement de stimulation de la moelle.

D'autres effets secondaires plus graves surviennent chez environ 1% des patients, et sont généralement réversibles. On notera l'apparition de pathologie thyroïdienne, de maladies auto-immunes, de diabète, de maladies cardio-vasculaires, de troubles psychiatriques sous formes de psychose, ainsi que des épisodes de convulsion. Environ 0,1% des patients présenteront des effets secondaires potentiellement mortels, comme une insuffisance hépato-cellulaire, un sepsis dans le contexte d'une neutropénie, ou encore l'idéation suicidaire avec parfois le passage à l'acte.

1.7.2. Combinaison IFN- α et ribavirine

La ribavirine est un anti-viral à large spectre, analogue de la guanosine, possédant une haute bio-disponibilité lorsqu'elle est administrée par voie orale. Le mécanisme précis de son action anti-virale est controversée, mais l'on sait que la ribavirine est un inhibiteur de l'inosine monophosphate deshydrogénase cellulaire.

L'utilisation de la ribavirine en combinaison avec l' IFN- α a significativement amélioré le taux de réponse thérapeutique. On ne sait pas exactement par quel mécanisme cette association trouve son efficacité, car on sait que la ribavirine en mono-thérapie n'a pratiquement aucun effet sur la virémie. On suppose donc que les résultats obtenus par l'association de ces deux médicaments est liée à une potentialisation de la réponse immune, permettant une réponse positive au traitement, tant sur le plan biologique qu'histologique, aussi bien chez les patients ne répondant plus à la mono-thérapie par IFN- α , que chez les patients "naïfs" (jamais traités).

Le principal effet secondaire constaté pendant ce traitement, est l'apparition d'une anémie hémolytique, survenant durant les premières semaines de traitement, répondant à une adaptation des doses administrées.

1.7.3. Autres traitements

Parmi les autres traitements disponibles, il faut bien entendu faire mention de l' IFN- α dans sa forme péguilée (PEG-IFN- α), qui est le résultat de la liaison d'une molécule de polyéthylène glycol avec l'IFN- α . Ceci entraîne un ralentissement du taux d'absorption du médicament après injection sous-cutanée, une diminution de la clearance du médicament au niveau rénal et une réduction de son immunogénicité. Tous ces effets tendent à améliorer la demi-vie du médicament et son taux de concentration plasmatique lorsqu'il se trouve dans sa forme péguilée, plutôt que dans sa forme native. Le PEG-IFN- α permet d'obtenir une meilleure stabilité dans la concentration du médicament, qui reste présent plus longtemps et à des taux plus élevés. Cette constellation a pour conséquence des effets thérapeutiques favorables, notamment sur la réponse virologique, et présente l'avantage d'une seule administration hebdomadaire pour le patient.

Actuellement, deux formes péguilées d' IFN- α sont dans le commerce. Le PEG-IFN- α_{2a} et le PEG-IFN- α_{2b} , qui peuvent être tous deux utilisés en monothérapie, mais uniquement en cas de contre-indication au traitement par ribavirine, ou en association avec la ribavirine, pour le traitement de l'hépatite C chronique. Plusieurs études ont prouvé l'efficacité de cette association dans le traitement de l'hépatite C chronique ^{67,68}. D'autres études, discutées plus loin, ont été réalisées afin de déterminer l'utilité de cette association thérapeutique dans la récurrence de l'hépatite C, chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique.

1.8. Prévention

1.8.1. Prévention avant l'exposition

La réduction de l'incidence de l'infection par le VHC passe par une diminution des risques d'exposition à du sang contaminé, notamment par un contrôle des donneurs et des prélèvements, dans les centres de transfusion sanguine, et l'éducation des utilisateurs de drogues par voie intraveineuse.

Le développement d'un vaccin est compliqué en raison de la diversité antigénique retrouvée à travers les différentes souches virales et de la difficulté à obtenir une immunité à long terme lors de l'infection. Toutefois, la recherche est toujours en cours, et un vaccin à base de glycoprotéines de l'enveloppe recombinantes s'est révélé efficace chez certains individus d'une population de chimpanzés.

1.8.2. Prévention post-exposition

Un individu exposé au virus devrait bénéficier d'une recherche d'anticorps anti-VHC et d'un bilan biologique avec dosage des tests hépatiques, pour exclure une contamination ultérieure. Ensuite, un suivi régulier avec tests hépatiques et sérologies pour le VHC devrait être effectué au moins un fois dans les 6 mois qui suivent l'épisode. Parfois, un dosage de l'ARN viral est réalisé dans les deux à quatre semaines qui suivent l'exposition, afin d'introduire un traitement dans les plus brefs délais, si cela est nécessaire. A noter que l'administration d'immunoglobulines après une exposition au VHC n'est pas recommandée.

1.9. La transplantation hépatique comme ultime recours

La greffe hépatique est le traitement des atteintes hépatiques terminales, et la cirrhose liée à l'infection chronique par le VHC représente actuellement l'indication principale à la transplantation hépatique chez l'adulte, aux Etats-Unis et dans beaucoup de pays européens.

Le problème majeur rencontré après la greffe hépatique chez ce type de patient, est la récurrence relativement précoce de l'infection par le VHC sur le greffon (100% de récurrence), avec un taux de 50-70% d'hépatites durant la première année qui suit la transplantation. Dans cette situation, la majorité des patients se présenteront avec une atteinte hépatique mineure, mais environ 5-10% développeront à nouveau une insuffisance hépatique ou une cirrhose dans les 5 ans, pouvant conduire au décès du patient, posant donc souvent l'indication à une nouvelle greffe hépatique.

La récurrence de l'hépatite C après transplantation hépatique semble être multifactorielle. En effet, l'immuno-compétence de chaque patient transplanté joue un rôle important dans ce contexte, de même que des facteurs liés à la spécificité du virus, comme le génotype et la variabilité virale (ou « quasi-espèces »).

Au vu de ces constatations, l'introduction d'un traitement préventif précoce de la récurrence de l'hépatite C après transplantation hépatique a été associé au traitement immuno-suppresseur administré classiquement. Le traitement standard utilisé actuellement est une combinaison d' IFN- α et de ribavirine, dont les doses, la durée du traitement, ainsi que le temps de latence entre la greffe et l'introduction du traitement, varient en fonction des différents protocoles proposés.

2. But de l'étude

Comme cité dans le paragraphe précédent, le traitement classique actuel utilise une combinaison médicamenteuse à base d'IFN- α et de ribavirine. Toutefois, la plupart des études réalisées chez des patients transplantés hépatiques, mis au bénéfice de ce type de traitement, montrent un taux de réponse virologique et biochimique peu satisfaisant. De plus, l'effet immuno-modulateur de l'IFN- α a été associé à des épisodes de rejets, survenant relativement rapidement après l'introduction du

traitement. Afin d'éviter la survenue de tels épisodes, certains auteurs ont proposé de respecter un certain délai avant l'administration du traitement par IFN- α , chez les patients qui venaient de bénéficier d'une transplantation hépatique. Parallèlement, d'autres études ont montrés que le traitement combiné d' IFN- α et ribavirine n'était pas associé à une augmentation du risque de rejet. Au vu des ces différentes constatations, nous avons établi un nouveau protocole de traitement, dans lequel le patient transplanté est rapidement mis au bénéfice d'une thérapie par ribavirine en monothérapie dans un premier temps, puis d'une combinaison associant ribavirine et IFN- α , afin de traiter la récurrence de l'hépatite C sur le greffon, tout en diminuant le risque de rejet lié au traitement par IFN- α .

3. Patients et méthode

Au total, 31 patients ont été inclus dans cette étude clinique non contrôlée. La population était composée de 23 hommes et de 8 femmes. L'âge médian, au moment de l'inclusion dans l'étude, était de 54 ans (s'échelonnant de 39 à 65 ans). Concernant le génotype, 19 patients étaient porteurs du génotype 1, 4 l'étaient pour le génotype 2, 4 autres pour le génotype 3 et enfin, 3 patients étaient porteurs du génotype 4. Un patient présentait une double infection par les génotypes 2 et 4.

3.1. Critères d'inclusion :

- Etre âgé de 18 à 65 ans
- Avoir bénéficié d'une transplantation hépatique pour hépatopathie terminale, liée à une infection par le VHC
- Présence d'ARN viral dans le sérum mis en évidence par PCR
- Preuve histologique d'une récurrence de l'hépatite sur le greffon, diagnostiquée au plus tôt après les 3 premiers mois qui ont suivi la transplantation et les 3 mois qui ont précédés l'inclusion dans l'étude.
- Traitement immunosuppresseur par tacrolimus ou cyclosporine $\pm$ stéroïdes $\pm$ azathioprine. L'utilisation d'autre médicaments immunosuppresseurs était considérée comme faisant partie des critères d'exclusion.

3.2. Critères d'exclusion :

- Patients ayant nécessité une 2^{ème} transplantation hépatique pour cause de rejet ou en raison d'une récurrence de l'hépatite C sur le greffon
- Cirrhose du greffon
- ATCD de maladie cardio-vasculaire sévère
- Présence de l'HBsAg et/ou séropositivité pour le HIV
- ATCD de maladie auto-immune
- Consommation d'alcool supérieure à 40 gr/jour
- Rejet aigu durant les 6 mois précédant l'inclusion
- Présence d'un carcinome hépatocellulaire, que ce soit dans le foie explanté ou au sein du greffon
- Utilisation d'autres traitements immunosuppresseurs que ceux cités plus haut
- Insuffisance rénale (créatinine sérique > 200 µmol/L)
- Leucocytes < 1'500/mm³
- Plaquettes < 75'000/mm³
- Hémoglobine à la limite inférieure de la norme
- α -foetoprotéine à la limite supérieure de la norme
- Présence de thromboses artérielles hépatiques
- Grossesse ou allaitement
- Troubles psychiatriques notamment état dépressif
- Présence d'une rétinopathie cliniquement significative
- Présence d'une dysfonction thyroïdienne
- ATCD d'anémie hémolytique

3.3. Plan de traitement

Tous les patients ont été mis au bénéfice d'un même programme thérapeutique consistant, dans un premier temps, en une monothérapie à base de ribavirine, administrée à raison de 10 mg/kg/jour pour une durée de 12 semaines. Ensuite, suivait le traitement associant la ribavirine, toujours aux mêmes doses, et l'IFN- α_{2b} (3 MU 2x/semaine) pendant encore 48 semaines. A la fin du traitement, les patients

étaient encore suivis pendant 24 semaines, durant lesquels des contrôles biochimiques et histologiques étaient réalisés régulièrement.

3.4. Sérologie

Un contrôle régulier de la virémie, par dosage qualitatif et quantitatif de l'ARN viral C sérique effectué par RT-PCR, était réalisé au début et à la fin du traitement, ainsi qu'en fin du suivi. Une recherche de génotype a également été accomplie.

3.5. Histologie

Avant l'inclusion dans l'étude, chaque patient a bénéficié d'une biopsie hépatique afin d'évaluer la présence éventuelle d'une récurrence de l'hépatite C et d'exclure, dans un même temps, la possibilité d'un rejet du greffon. Par la suite, d'autres biopsies ont été réalisées, à la fréquence d'une fois par année, ou lorsque l'indication était retenue, pour une raison clinique. Les diagnostics histologiques étaient établis selon les critères internationaux (score Métavir).

3.6. Traitement immunosuppresseur

Au moment de l'inclusion dans l'étude, et au début du traitement par ribavirine en monothérapie, 17 patients étaient au bénéfice d'un traitement immunosuppresseur de cyclosporine, à la dose de 5-10 mg/kg/jour. Les 14 autres patients recevaient un traitement à base de tacrolimus à raison de 0.1-0.15 mg/kg/jour. D'autres traitements immunosuppresseurs étaient parfois associés, comme l'azathioprine, la prednisone ou encore le micophénolate mofétil.

3.7. Calculs statistiques

Le test de Fisher a été utilisé pour évaluer les différences au sein des groupes de population et celui de Wilcoxon pour estimer les variations virémiques chez un même patient en cours d'étude.

4. Résultats

4.1. Tolérance

La ribavirine, en monothérapie, débutée sur une médiane de 18 mois après transplantation hépatique (s'échelonnant de 3 à 93 mois), était plutôt mal tolérée. Parmi les différents symptômes reportés, ceux liés à la présence d'une anémie étaient les plus fréquents. Ainsi, 6 patients se sont vus dans l'obligation d'arrêter ce traitement sur la période des 12 premières semaines qui ont suivi l'introduction du traitement. Pour 4 de ces patients, le développement d'une anémie sévère a été la cause principale du retrait de l'étude. Chez les 2 autres, c'est la mise en évidence d'une aggravation progressive de la fonction hépatique liée à l'apparition d'une fibrose cholestatique qui a nécessité l'interruption du traitement. Malheureusement, ces 2 derniers patients sont décédés durant les 2 semaines qui ont suivi la sortie de l'étude. Leur décès ne semble toutefois pas lié à la prise de ribavirine.

A la fin des 12 semaines de traitement par ribavirine en monothérapie, seuls 25 patients ont pu débuter le traitement combiné de ribavirine et d'IFN- α . Sur les semaines qui ont suivi, 3 autres patients se sont vu obligés d'interrompre le traitement combiné. Le premier l'a arrêté après 2 mois, et ce, en raison de l'apparition d'une anémie sévère (Hb <8 gr/dl). Les 2 autres patients ont quittés l'étude après 11 mois de traitement combiné. L'un présentait une perte pondérale majeure (>20% par rapport à son poids de départ) et l'autre présentait un rejet chronique de son greffon, confirmé histologiquement (patient n°6, tableau 2).

D'autre part, une réduction des doses de ribavirine a dû être effectuée chez 11 patients, dont 9 présentaient une anémie, 1 avait développé un prurit et le dernier une dyspnée. Parallèlement, la posologie de l'IFN- α a dû être revue à la baisse chez 2 patients supplémentaires, le premier ayant développé une neutropénie sévère (GB <0.5 G/L), l'autre des douleurs dorsales invalidantes, toutefois transitoires.

Aucun patient n'a développé de signes histologiques compatibles avec un rejet aigu, que ce soit durant le traitement ou les 24 semaines qui ont suivi la fin du traitement. Comme cité plus haut, un seul patient a développé un rejet chronique de son greffon, mis en évidence après 11 mois de traitement. Ce dernier avait été inclus dans l'étude

et avait débuté le traitement par ribavirine en monothérapie, 3 mois après transplantation hépatique. A ce moment là, la biopsie hépatique avait permis d'écarter la présence d'un rejet.

4.2. Réponse virologique

Durant les 12 semaines pendant lesquelles les patients ont bénéficié d'une monothérapie par ribavirine, nous avons constaté une diminution du nombre de copies de HCV RNA (qui sont toutefois toujours restées détectables) dans le sérum de 12 patients, sur les 16 pour lesquels ces données étaient à disposition. Cette diminution était statistiquement significative ($P < 0.06$ selon le test de Wilcoxon).

Sous traitement combiné, le HCV RNA sérique était indétectable chez 33.3% soit 6/18 de nos patients après 12 semaines, et chez 52.2% soit 12/23 patients après 24 semaines (18 et 23 représentant le nombre de patients pour lesquels ces données étaient disponibles) (voir tableau 2). A la fin du traitement, 56.5% de nos patients (13/23 qui ont terminé le traitement selon le protocole établi) présentaient un nombre de copies non détectable dans le sérum. La même évolution a été constatée chez un patient qui a quitté prématurément l'étude après 36 semaines de traitement combiné (patient n°6, tableau 2).

Après les 24 semaines qui ont suivi la fin du traitement, 8 patients présentaient toujours un nombre de copies HCV RNA indétectables dans leurs sera (tableau 3). A ceux-ci, il faut encore ajouter un patient (n°6, tableau 2) resté négatif, malgré un arrêt prématuré du traitement après 11 mois (48 semaines dont 36 semaines de traitement combiné), et ce en raison d'une perte pondérale importante. Ainsi donc, sur les 31 patients inclus dans l'étude, 9 d'entre eux ont été considérés comme des répondeurs à long terme, ce qui représente 29% de la population étudiée.

4.2.1. Facteurs associés à une réponse virologique durable

L'obtention d'une réponse virologique de longue durée n'était pas associée au génotype du HCV, ni au nombre de copies de HCV RNA circulantes au moment de l'introduction du traitement par ribavirine ou du traitement combiné, ni au fait d'avoir reçu un minimum de 80% de la dose cumulative d' IFN- α ou de ribavirine, ou encore au type de traitement immunosuppresseur associé (Tableau 2).

Comme mentionné plus haut, le génotype du VHC ne semble pas être un facteur affectant le taux de réponse au traitement. Cependant, parmi les patients porteurs du génotype 1, on remarque que 5/19 (26.3%) sont des répondeurs à long terme contre 3/8 (37.5%) des patients porteurs des génotypes 2 et 3. Cette différence peut paraître parlante, mais n'est malheureusement pas significative en terme de statistique dans notre étude, en raison de la petite taille de notre échantillon.

Nous avons par contre constaté une réponse virologique durable chez les patients qui présentaient déjà un nombre de copies d'ARN viral indétectable après 12 semaines de traitement combiné (5/6 des patients qui ont répondu de manière durable étaient négatifs à 12 semaines de traitement, contre 1/13 chez les autres ($P=0.0002$, test de Fisher). De même, après 24 semaines de traitement combiné, les 8 patients qui ont présenté une réponse à long terme présentaient un nombre de copies indétectables dans leurs séra, tandis que ceux qui restaient positifs à ce moment précis de l'étude, ne se sont jamais négativés (Table 3).

Par ailleurs, la durée du traitement semble être un facteur favorisant une réponse virologique à long terme, puisque 39.1% des patients (9/23, le 9^{ème} patient étant le patient n°6, qui a quitté prématurément l'étude à 48 semaines) qui ont été traités durant un minimum de 80% de la durée totale prévue dans le protocole d'étude (correspondant à une durée de 48 semaines ou plus, sur un total de 60 semaines), ont montré une réponse durable, alors que ceux qui ont quitté prématurément l'étude n'ont pas répondu (0/8 patients) ($P=0.027$) (Table 3).

4.3. Réponse histologique

La réalisation de biopsies hépatiques n'était pas programmée dans le protocole d'étude, à l'exception de celle nécessaire à l'inclusion du patient. Toutefois, des biopsies ont été réalisées chez 5 des patients qui ont présenté une réponse favorable à long terme et chez 9 autres patients, qui n'ont pas répondu au traitement. Ces biopsies ont été effectuée quelques jours avant le début du traitement par ribavirine, puis à 12 ± 8.51 mois du début du traitement, et enfin durant les 9 ± 6.1 mois qui ont suivi la fin de l'étude ($P=NS$). Chez les patients qui ont répondu durablement au traitement, le score pour la fibrose restait inchangé sur les biopsies obtenues. Par contre, on notait une amélioration significative du score d'activité ($P=0.025$ selon le test de Wilcoxon). Parmi les autres patients, on notait une nette

aggravation du score de fibrose ($P=0.012$ selon le test de Wilcoxon), alors qu'il n'y avait aucune modification au niveau du score d'activité ($P=NS$) (Fig.5a et b).

5. Discussion

Un traitement optimal de la récurrence de l'hépatite C après transplantation hépatique est nécessaire de façon urgente, et ce, en raison des risques liés à la progression rapide, clinique et histologique, de la maladie.

Une combinaison standard d' IFN- α et de ribavirine a été largement utilisée. Actuellement, c'est la nouvelle forme d'IFN- α disponible, la forme péguilée, qui semble apporter de nouveaux espoirs dans l'efficacité de cette approche thérapeutique. Toutefois, les effets secondaires qui sont associés à cette combinaison de traitement ne doivent pas être négligés, notamment ceux concernant le risque de rejet et la survenue d'une anémie parfois sévère, liée à la prise de ribavirine, comme objectivé dans cette étude.

Différents protocoles de traitement associant la ribavirine et l'IFN- α ont été proposés pour la prise en charge et la prévention de la récurrence d'une hépatite C, chez les transplantés hépatiques. Selon les études, l'obtention d'une réponse favorable à long terme variait de 9.3%⁶⁹ à 33.3%⁷⁰, avec une moyenne de 20%, taux de réussite cependant réduit de moitié, si on le compare à celui obtenu chez les patients immunocompétents, soumis au même traitement^{71,72}.

Parallèlement, on doit être particulièrement attentif au risque de rejet, plus spécifiquement lié au traitement par IFN- α administré en monothérapie, et associé précocement à l'apparition d'un "acute bile duct vanishing syndrome", comme reporté dans un article paru en 1994⁷³. Ce risque de rejet lié au traitement par IFN- α seul, a été confirmé en 1995 par une étude parue ensuite⁸⁰, mais non retrouvé lors d'autres études de plus grande importance, contrôlées, comme celle de Pittsburgh⁷⁴, réalisée en 1998. Depuis l'introduction de la ribavirine, ce risque de rejet semble avoir été réduit à néant^{75,76,69}, la ribavirine possédant une activité immunomodulatrice, qui, chez le modèle animal, se traduit par un effet immunosuppresseur, potentialisant ainsi l'efficacité de la cyclosporine A⁷⁷. L'utilisation actuelle d'une association de

ribavirine et d'IFN- α n'est donc pas surprenante et se révèle être le traitement de choix.

Au cours de notre étude, aucun de nos patients n'a présenté de rejet aigu. Il faut toutefois constater un épisode de rejet chronique, chez un patient qui s'est présenté lors de l'inclusion dans l'étude avec un taux de bilirubine supérieur à la norme. La biopsie hépatique n'ayant pas révélé d'image évocatrice d'un éventuel rejet, le patient a été enrôlé dans l'étude. Après 8 mois de traitement combiné d'IFN- α et de ribavirine, aucune réponse virologique n'a été objectivée. A ce moment, la biopsie hépatique montrait clairement des signes de rejet chronique, et le patient a dû quitter l'étude. Il est évidemment difficile de dire si l'apparition de ce rejet chronique est liée au traitement antiviral ou s'il est la cause de l'évolution naturelle de la maladie après la greffe. Quoi qu'il en soit, une grande prudence est de rigueur lors de l'administration d' IFN- α chez les patients qui ont bénéficié d'une transplantation hépatique.

Nous n'avons pas identifié de facteurs prédictifs spécifiques à l'obtention d'une réponse favorable et durable, comme le sont la charge virale au moment de l'introduction du traitement ou le génotype, chez les patients immunocompétents^{71,72}, à l'exception de :

- la présence d'une réponse virologique favorable au traitement combiné à 12 ou 24 semaines
- la durée du traitement, c'est-à-dire un minimum de 80% de la durée totale du traitement établie dans le protocole, soit 48 semaines

Ces constatations sont également retrouvées chez les patients immunocompétents souffrant d'une hépatite C chronique^{78,79}. En effet, selon les différentes études réalisées, il est rapporté que l'absence de réponse virologique favorable en début de traitement est de mauvais pronostic, puisque l'évolution vers un succès thérapeutique durable est généralement improbable. Ainsi, les patients chez lesquels l'ARN viral reste détectable après une courte période de traitement devraient arrêter leur thérapie antivirale, puisque celle-ci semble être vouée à l'échec.

Quant à la durée du traitement, elle est directement influencée par la tolérance à ce dernier, qui était mauvaise dans notre étude, et ce, en raison d'épisodes sévères d'anémie hémolytique, principale cause de retrait de l'étude. Or, l'apparition d'une anémie hémolytique survient généralement durant les 3 premiers mois de traitement

par ribavirine en monothérapie. On pourrait donc imaginer la possibilité d'une période "test", destinée à évaluer la dose maximum de ribavirine tolérée avant l'apparition d'effets secondaires majeurs. Ensuite, la combinaison avec l'IFN- α pourrait être débutée.

L'obtention d'un succès thérapeutique avec réponse virologique favorable et de longue durée était associée, dans notre étude, à une amélioration des scores histologiques, malgré un score de fibrose qui restait inchangé. Parallèlement, chez les non-répondeurs, on constatait une aggravation des scores de fibrose et d'activité inflammatoire, survenant principalement durant la période d'administration de la ribavirine en monothérapie. L'apparition de ce phénomène a également été reporté lors d'autres études^{81,82}, et une réversibilité n'a jamais été objectivée après l'introduction du traitement combiné.

Grâce au protocole thérapeutique utilisé dans notre étude, un tiers des patients ont répondu favorablement et durablement.

D'autre part, si l'on considère le pourcentage de succès parmi tous les patients mis au bénéfice de ce traitement, mais qui n'ont pas forcément terminé l'étude selon le protocole, on obtient alors une réponse à long terme chez 39% des patients (tableaux 2 et 3). En effet, sur les 23 patients dont les données sont disponibles à 24 semaines de traitement combiné, 9 (8+1 qui a quitté prématurément l'étude) sont des répondeurs à long terme.

Ceci semble toutefois peu suffisant et la recherche vers un traitement plus efficace et mieux toléré doit être poursuivie. L'orientation actuelle se fait vers l'IFN- α dans sa forme péguilée, qui semble apporté de nouveaux espoirs. En effet, de récentes études réalisées chez les patients transplantés, suggèrent que l'efficacité de ce traitement, en terme de réponse antivirale précoce, est semblable à celle objectivée chez les patients non transplantés⁸³⁻⁸⁵. Ainsi, l'utilisation de cette nouvelle molécule dans la prise en charge et la prévention de la récurrence d'une hépatite C après transplantation hépatique est en train de s'imposer comme le traitement de choix, pour autant que la tolérance vis-à-vis de ce médicament n'influence pas sur l'adhérence à ce traitement.

Références

1. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest.* 1995 ;96 :224-230
2. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 77-81
3. Gale MJJ, Korth MJ, Tang NM et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the non-structural 5A protein. *Virology.* 1997 ;230 :217-227
4. Van Doorn L-J, Capriles I, Maertens G et al. Sequence evolution of the hypervariable region in the putative envelope region E2/NS1 of hepatitis C virus is correlated with specific humoral immune responses. *J Virol.* 1995 ;69 :773-778
5. Simmonds P, Holmes EC, Cha T-A et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS5 region. *J Gen Virol.* 1993 ;74 :2391-2399
6. Zein NN, Rakela J, Krawitt EL et al. Hepatitis C virus genotypes in the United states : Epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. *Ann Intern Med.* 1996 ;125 :634-639
7. Lau JYN, Davis GL, Prescott LE et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. *Ann Intern Med.* 1996 ; 124 :868-876
8. Dusheiki GM, Schmilovitz-Weiss H, Brown D et al. Hepatitis C virus genotypes : An investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology.* 1994 ;19 :13-18
9. Simmonds P, Mellor J, Sakuldamrongpanich T et al. Evolutionary analysis of variants of hepatitis C virus found in South-East Asia : Comparison with classifications based upon sequence similarity. *J Gen Virol.* 1996 ;77 :3013-3024

10. Pawlotsky J-M, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis.* 1995 ;171 :1607-1610
11. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology.* 1999 ;29 :908-914
12. Minton EJ, Smillie D, Neal KR et al. Association between MHC class II alleles and clearance of circulating hepatitis C virus. *J Infect Dis.* 1998 ;178 :39-44
13. Diepolder HM, Zachoval R, Hoffmann RM et al. Possible mechanism involving T-lymphocyte response to non-structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection. *Lancet.* 1995 ;346 :1006-1007
14. Tong MJ, El-Farra NS, Reikes AR et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med.* 1995 ;332 :1463-1466
15. Seff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology.* 1997 ;26 :21S-28S
16. Fattovich C, Giustina G, Degos F et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis C : A follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology.* 1997 ;112 :463-472
17. Colombo M, De Franchis R, Del Ninno E et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1991 ;325 :675-680
18. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med.* 1993 ;328 :1797-1801
19. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology.* 1998 ;27 :914-919
20. Ostapowicz G, Watson KJR, Locarnini SA et al. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1998 ;27 :1730-1735
21. Pessione F, Degos F, Marcellin P et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1998 ;27 :1717-1722
22. Schiff ER. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology.* 1997 ;26 :39S-42S

23. Benvegnu L, Fattovich G, Noventa F et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : A prospective study. *Cancer*. 1994 ;74 :2442-2448
24. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis*. 1996 ;17 :690-695
25. Sherman KE, O'Brien J, Gutierrez AG et al. Quantitative evaluation of hepatitis C virus RNA in patients with concurrent human immunodeficiency virus infections. *J Clin Microbiol*. 1993 ;31 :2679-2682
26. Chang M-H, Ni Y-H, Hwang L-H et al. Long term clinical and virologic outcome of primary hepatitis C virus infection in children : A prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 1994 ;13 :769-773
27. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997 ;349 :825-832
28. Aikawa T, Kojima M, Onishi H et al. HLA DRB1 and DQB1 alleles and haplotypes influencing the progression of hepatitis C. *J Med Virol*. 1996 ;49 :274-278
29. Kuzushita N, Hayashi N, Moribe T et al. Influence of HLA haplotypes on the clinical courses of individuals infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 1998 ;27 :240-244
30. Edamoto Y, Tani M, Kurata T et al. Hepatitis C and B virus infections in hepatocellular carcinoma - Analysis of direct detection of viral genome in paraffin embedded tissues. *Cancer*. 1996 ;77 :1787-1791
31. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Intern Med*. 1992 ;116 :97-102
32. Zein NN, Poterucha J, Gross JB Jr et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C genotype 1b. *Am J Gastroenterol*. 1996 ;91 :2560-2562
33. Ray RB, Lagging LM, Meyer K et al. Hepatitis C virus core protein cooperates with ras and transforms primary rat embryo fibroblasts to tumorigenic phenotype. *J Virol*. 1996 ;70 :4438-4443

34. Moriya K, Fujie H, Shintani Y et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med.* 1998 ;4 :1065-1067
35. Gale MJJ, Korth MJ, Tang NM et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the non structural 5A protein. *Virology.* 1997 ;230 :217-227
36. Kew MC, Yu MC, Kedda MA et al. The relative roles of hepatitis B and C viruses in the etiology of hepatocellular carcinoma in southern African Blacks. *Gastroenterology.* 1997 ;112 :184-187
37. Chiba T, Matsuzaki Y, Abei M et al. The role of previous hepatitis B virus infection and heavy smoking in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Am J Gastreterol.* 1996 ;91 :1195-1203
38. Bruno S, Silini E, Crosignani A et al. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology.* 1997 ;25 :754-758
39. Yanagi M, Kaneko S, Unoura M et al. Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure (letter). *N Engl J Med.* 1991 ;324 :1895-1896
40. Farci P, Alter HJ, Shimoda A et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med.* 1996 ;335 :631-634
41. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K et al. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med.* 1992 :327 :1899-1905
42. Inglesby TV, Rai RM, Astemborski J et al. A prospective community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C. *Hepatology.* 1998 ;29 :590-596
43. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med.* 1992 ;327 :1490-1495
44. Misiiani R, Bellavita P, Fenili D et al. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobuliemia. *Ann Intern Med.* 1992 ;117 :573-577
45. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology.* 1993 ;18 :253-257
46. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Semi Liver Dis.* 1995 ;15 ;5-

47. Alter MJ, Mast EE, Moyer LA et al. Hepatitis C. Infect Dis Clin North Am. 1998 ;12 :13-26
48. Vrielink H, Van Der Poel CL, reesink HW et al. Look-back study of infectivity of anti-HCV ELISA-positive blood components. Lancet. 1995 ;345 :95-96
49. Bresee JS, Mast EE, Coleman JF et al. Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immune gloulin – a cohort study. JAMA. 1996 ;276 ;1563-1567
50. Pereira MJG, Milford EL, Kirkman RL et al. Prevalence of hepatitis C virus RNA in organ donors positive for hepatitis C antibody and in the recipients of their organs. N Engl J Med. 1992 ;327 ;910-915
51. Terrault NA, Wright TL. Hepatitis C virus in the setting of transplantation. Semin Liver Dis. 1995 ;15 :92-100
52. Bell J, Batey RG, Farrell GC et al. Hepatitis C virus in intravenous drug users. Med J Aust. 1990 ;153 :274-276
53. Van Ameijden EF, Van Den Hoek JA, Mientjes GH et al. A longitudinal study on the incidence and transmission patterns of HIV, HBV and HCV infection among drug users in Amsterdam. Eur J Epidemiol. 1993 ;9 :255-262
54. Bronowicki JP, Venard V, Botté C et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. N Engl J Med. 1997 ;337 ;237-240
55. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. Ann Intern Med. 1991 ;115 :367-369
56. Mitsui T, Iwano K, Masuki K et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. Hepatolgy. 1992 ;16 :1109-1114
57. Ohta H, terazawa S, Nobuhiko S et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. N Engl j Med. 1994 ;330 :744-750
58. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lancet. 1995 ;345 :289-291
59. Resti M, Azzari C, Mannelli F et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus :prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. MBJ. 1998 ;317 :437-441
60. Ogasawara S, Kage M, Kosai K et al. Hepatitis C virus RNA in saliva and breastmilk of hepatitis C carrier mothers. Lancet. 1993 ;341 :561-561

61. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol.* 1998 ;29 :191-197
62. Telfer PT, Brown D, Devereux H et al. HCV RNA levels and HIV infection :Evidence for a viral interaction in haemophilic patients. *Br J Haematol.* 1994 ;88 :397-399
63. Sherman KE, O'Brien J, Gutierrez G et al. Quantitative evaluation of hepatitis C virus RNA in patients with concurrent human immunodeficiency virus infections. *J Clin Microbiol.* 1993 ;31 :2679-2682
64. Davis GL, Balart LA, Schiff EF et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa-2b. *N Engl J Med.* 1989 ;321 :1501-1506
65. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides C et al. Recombinant interferon alfa-2b therapy for chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1989 ;321 :1506-1510
66. Neumann AU, Lam NP, Dahari H et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science.* 1998 ;282 :103-107
67. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 ;347(13) :975-982
68. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C :a randomised trial. *Lancet.* 2001 ;358 :958-965
69. De Vera ME, Smallwood GA, Rosado K et al. Interferon-alpha and ribavirin for the treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 2001 ;71 :678
70. Mazzaferro V, Tagger A, Schiavo M et al. Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transplant Proc* 2001 ;33 :1355
71. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z et al. Is an « à la carte » combination interferon alpha-2b plus ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C ? The ALGOVIRC Project Group. *Hepatology* 2000 ;31 :221
72. Fried M, Shiffman ML, Reddy RK et al. Pegylated interferon alpha-2a (PegasysTM) in combination with ribavirin :efficacy and safety results from a phase III, randomised, actively-controlled, multicenter study. *Gastroenterology* 2001 ;120 :A-55

73. Dousset B, Conti F, Houssin D et al. Acute vanishing bile duct syndrome after interferon therapy for recurrent HCV infection in liver-transplant recipients. *N Engl J Med* 1994 ;330 :1160
74. Jain A, Demetris AJ, Manez R et al. Incidence and severity of acute allograft rejection in liver transplant recipients treated with alfa interferon. *Liver Transpl Surg* 1998 ;4 :197
75. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C et al. Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1997 ;26 :500
76. Gotz G, Schon MR, Haefker A et al. Treatment of recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation with interferon and ribavirin. *Transplant Proc* 1998 ;30 :2104
77. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative study Group. *Hepatology* 1996 ;24 :289
78. Neumann AU, Zeuzem S, Brunda MJ et al. Rapid viral response to treatment with pegylated (40 Kda) interferon alfa-2a (Pegasys™) is strongly predictive of a sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000 ;32 :318A
79. Quadri R, Giostra E, Roskams T et al. Immunological and antiviral effects of ribavirin in hepatitis C after liver transplant : a pilot study. *Transplantation* 2002 ;73 :373
80. Feray C, Samuel D, Gigou M et al. An open trial of interferon alfa recombinant for hepatitis C after liver transplantation : antiviral effects and risk of rejection. *Hepatology* 1995 ;22 :1084
81. Gane EJ, Lo SK, Riordan SM et al. A randomized study comparing rabavirin and interferon alfa monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 1998 ;27 :1403
82. Cattral MS, Hemming AW, Wanless IR et al. Outcome of long-term ribavirin therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transplantation* 1999 ;67 :1277
83. Ferenci P, Peck-Radosavljevic M, Vogel W et al. Peginterferon alfa-2a in liver transplant recipients with established recurrent hepatitis C : Preliminary results of a randomized, multicenter trial (abstract). *Hepatology* 2001 ;34 :406A

84. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 1998 ;339 :1485
85. Poynard T, Marcellin P, Lee SS et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Lancet 1998 ;352 :1426

Annexes

Tableau 2. Considérations cliniques, biologiques et virologiques des 31 patients inclus dans la présente étude.

N°	S e x e	Ag e	VHC Géno- -type	Immuno- supression au début de l'étude	Nb de mois post- transplan- tation	Virémie VHC : avant l'étude (copies/ ml)	Virémie VHC : 12 sem. de ttt	Virémie VHC :24 sem.de ttt combiné	Objectifs
1	M	47	3	CyA	5	1750000 0	6630000	Nég.	RR
2	F	45	1	CyA	22	1850000	241000	Nég.	NR
3	F	58	1	CyA, Azathioprine	23	ND	ND	ND	A(3sem)
4	M	49	3	Tacrolimus	9	626000	5040000	Nég.	RR
5	M	52	1	Tacrolimus, Prednisone	16	2020000	2115000	Nég.	RLT
6	M	53	1	CyA, Azathioprine, Prednisone	3	ND	ND	Pos.	A(48sem)
7	M	45	4	CyA, Azathioprine	84	1124000	ND	Pos.	RR
8	M	55	1	CyA, Azathioprine	93	ND	ND	ND	A(2sem)
9	M	60	1	Tacrolimus	5	ND	ND	ND	A(10sem)
10	M	54	3	Tacrolimus	16	226000	468000	Nég.	RLT
11	M	39	3	Tacrolimus, Prednisone	6	3000000	2160000	Nég.	RLT
12	M	59	1	CyA	10	2460000	1300000	Nég.	RLT
13	M	55	1	CyA	73	113000	55700	Nég.	RLT
14	M	64	2	CyA, Azathioprine	28	ND	ND	ND	A(20sem)
15	M	56	2	Tacrolimus, Prednisone	3	5650000 0	7050000	Pos.	NR
16	M	51	4	Tacrolimus	85	472000	ND	Nég.	RR
17	F	58	2	Tacrolimus	12	2360000	1896000	Nég.	RLT
18	M	53	1	CyA	7	1380000	ND	Pos.	NR
19	M	40	1	CyA	3	ND	ND	ND	A(3sem)
20	M	53	1	CyA, MMF	9	4180000	ND	Pos.	NR
21	F	57	1	Tacrolimus	39	1250000	830000	Pos.	NR
22	M	52	1	Tacrolimus	33	1498000	1580000	Pos.	NR
23	F	64	2/4	CyA	84	147200	90000	Nég.	RLT
24	M	59	1	CyA	8	ND	ND	ND	A(8sem)
25	F	55	2	CyA	18	1030000	810000	Pos.	NR
26	M	65	4	Tacrolimus	24	1134000	1560000	Pos.	NR
27	M	49	1	Tacrolimus	24	871000	ND	Pos.	NR
28	M	52	1	CyA	59	770000	ND	ND	RLT
29	M	64	1	Tacrolimus	8	2260000	ND	Pos.	NR
30	F	61	1	CyA	49	5340000 0	4960000	Nég.	RLT
31	F	52	1	Tacrolimus	3	ND	ND	ND	A(11sem)

(Abréviations : CyA cyclosporine A, MMF micophenoate mofetil, RLT répondeurs à long terme, NR non répondeurs, RR répondeurs-rechuteurs, A abandon, ND non disponible)

Tableau 3. Facteurs associés à une réponse durable après traitement combiné d'INF et de Ribavirine parmi les patients inclus dans notre étude

Facteurs	Taux RLT (%)	P (test de Fisher)
Virémie VHC+ à 12 sem.de traitement combiné	1/13	0.0002
Virémie VHC- à 12 sem.de traitement combiné	5/6	
Virémie VHC+ à 24 sem.de traitement combiné	0/11	0.016
Virémie VHC- à 24 sem.de traitement combiné	8/12	
Temps de traitement >80% à la durée établie	9/23 (39.1)	0.027
Temps de traitement <80% à la durée établie	0/8	
Administration de >80% de la dose d'IFN prévue	8/22 (36.4)	0.14
Administration de <80% de la dose d'IFN prévue	1/9 (11.1)	
Administration de >80% de la dose de Ribavirine prévue	7/20 (35%)	Non significatif
Administration de <80% de la dose de Ribavirine prévue	2/11 (18.2%)	
>80% de la dose d'INF + durée de traitement>80%	8/22 (36.4%)	0.14
<80% de la dose d'INF + durée de traitement>80%	1/9 (11.1%)	
>80% de la dose de Ribavirine + durée de traitement>80%	7/20 (35%)	Non significatif
<80% de la dose de Ribavirine + durée de traitement>80%	2/11 (18.2)	
>80% du traitement combiné + durée de traitement>80%	6/19 (31.6)	Non significatif
<80% du traitement combiné + durée de traitement>80%	3/12 (25%)	

(Abréviations : RLT répondeurs à long terme)

Figures 5a et b. Evolution à travers le temps des scores METAVIR concernant la fibrose et l'activité de 5 patients qui ont répondu durablement (RLT) et de 9 patients qui ont répondu transitoirement (répondeurs-rechuteurs RR) ou qui n'ont pas répondu au traitement (non répondeurs NR). Les biopsies hépatiques ont été réalisées avant le début du traitement (DT), puis durant le suivi à la fin du traitement (FT).

