

Université de Liège



Faculté de Médecine

Hépatite C :
Contribution à la prise en charge de l'hépatite aiguë
et à l'évaluation du profil épidémiologique des
porteurs chroniques du virus

Mémoire déposé en vue de l'obtention du grade
d'Agrégé de l'Enseignement Supérieur

Dr Jean Delwaide

Docteur en Médecine

Docteur en Sciences Biomédicales et Expérimentales

Service de Gastroentérologie : Pr. Jacques Belaïche

Département de Médecine Interne : Pr. Michel Malaise

2006

Université de Liège
Faculté de Médecine

Hépatite C :
Contribution à la prise en charge de l'hépatite aiguë
et à l'évaluation du profil épidémiologique des
porteurs chroniques du virus

Mémoire déposé en vue de l'obtention du grade
d'Agrégé de l'Enseignement Supérieur

Dr Jean Delwaide

Docteur en Médecine

Docteur en Sciences Biomédicales et Expérimentales

Service de Gastroentérologie : Pr. Jacques Belaïche

Département de Médecine Interne : Pr. Michel Malaise

2006

UNIVERSITE DE LIEGE
FACULTE DE MEDECINE

Le présent mémoire peut être livré à l'impression

Liège, le 17 octobre 2006

Le Secrétaire de la Faculté,
(s) Ph. BOXHO

Le Doyen de la Faculté de Médecine,
(s) G. MOONEN

Le secrétaire du Jury
(s) M. MOUTSCHEN

Article 6 de l'Arrêté Royal du 10 mai 1931 appliquant la loi du 21 mai 1929 sur la collation des grades académiques et le programme des examens universitaires :

« En aucun cas, les opinions de l'auteur ne peuvent être considérées, par le fait de l'autorisation d'impression de la dissertation, comme étant celles du Jury ou de l'Université ».

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, il m'est particulièrement agréable d'exprimer ici ma reconnaissance à tous ceux qui m'ont aidé à l'entreprendre et à le mener à bien.

Je remercie tout d'abord le Professeur Belaïche. Nous travaillons ensemble depuis son arrivée à Liège en 1989. Son intérêt pour une médecine clinique de qualité, associée à une réflexion scientifique rigoureuse en relation directe avec la prise en charge des patients, m'a profondément influencé. Il m'a par ailleurs accordé dès le début une grande confiance et m'a permis de développer en toute liberté le secteur d'hépatologie au sein de l'hôpital, tout en me laissant la charge et l'honneur de représenter celui-ci au niveau des réunions nationales et internationales. Je lui en suis très reconnaissant.

Mes remerciements s'adressent ensuite à Christiane Gérard. Nous travaillons ensemble depuis 1996. C'est grâce à nos multiples entretiens que ce travail a été rendu possible. Je tiens particulièrement à remercier son enthousiasme, sa patience et son esprit inventif. Cette thèse est autant la sienne que la mienne.

Je remercie également les autres membres du Groupe Liégeois d'Etude des Virus Hépatotropes que nous avons créé en 1997: Gianni Maggipinto, Dolorès Vaira, le Professeur Bernard Rentier, qui, à l'époque, n'était pas encore devenu le Recteur de notre Université. Que soient remerciés également les chirurgiens hépatiques, le Professeur Pierre Honoré, les Docteurs Olivier Detry et Arnaud De Roover. Les multiples contacts cliniques que nous maintenons de façon hebdomadaire participent grandement au plaisir que j'éprouve à exercer ce métier et à la qualité des services que nous pouvons rendre aux patients.

Ma gratitude va également aux Docteurs Catherine Reenaers et Refaat El Saouda dont l'aide a été indispensable pour la réalisation de ce travail.

Je remercie les membres de la Belgian Association for the Study of the Liver que nous avons fondée en 1995, et qui m'ont aidé dans l'élaboration des protocoles de traitement de l'hépatite C aiguë, ainsi que dans le recrutement des patients. Ma reconnaissance s'adresse aussi à mes collègues hépatologues et gastroentérologues des autres hôpitaux liégeois qui n'ont jamais hésité à collaborer à nos travaux: les docteurs Boris Bastens, Christian Bataille, Abdelaziz Bekhti, Guy Daenen, Pascal De Leeuw, Bernard Maes, Thierry Mesureur, Benoît Servais, Jean Marie Sente, Etienne Wain.

Les Professeurs Pawlotsky, Geubel, Boniver, De Mol, Honoré, Mairiaux, Malaise, Moutschen, et Sondag ont participé à la relecture de cette thèse et m'ont aidé par leurs encouragements ou conseils judicieux.

Enfin, je n'oublie pas le Professeur Jean-Pierre Benhamou. J'ai eu le privilège de participer à ses consultations pendant un an à l'hôpital Beaujon à Paris entre 1992 et 1993. Il a définitivement inspiré mon goût pour l'hépatologie, comme il l'a fait pour tant d'autres médecins tout au long de sa carrière.

Il reste encore de nombreux collègues et amis dont les conseils, les discussions ou simplement l'amitié comptent beaucoup pour moi. Je les en remercie sincèrement.

Je remercie mon père, le Docteur Pierre Delwaide, lui-même Agrégé, trop tôt disparu, et qui aurait été fier de la réalisation de ce travail, ainsi que ma mère, Agnès Uyttebrock. Depuis 11 ans, j'ai la chance de partager ma vie avec Anja Volders. Ses qualités essentielles et nos enfants, Anne-Lise et Simon, me sont indispensables.

Table des matières

Chapitre 1: Introduction.....	9
Chapitre 2: Hépatite C aiguë	15
2.1. Hépatite C aiguë et transmission iatrogène.....	15
2.1.1. Introduction (<i>publications annexes 1 et 2</i>).....	15
2.1.2. <i>Publication originale 1</i>	18
2.1.3. Discussion.....	20
2.1.4. Actions concrètes de prévention (<i>publication annexe 3</i>).....	21
2.2. Traitement par interféron de l'hépatite C aiguë.....	23
2.2.1. Introduction.....	23
2.2.2. <i>Publication originale 2</i>	25
2.2.3. Discussion.....	29
2.2.4. Prise en charge post-exposition des patients potentiellement contaminés par le virus C (<i>publications annexes 4 et 5..</i>)....	33
Chapitre 3: Evaluation des caractéristiques épidémiologiques des patients porteurs chroniques du virus C	37
3.1. Introduction.....	37
3.2. Evolution au cours des dix dernières années du profil épidémiologique des patients porteurs chroniques du virus C.....	40
3.2.1. <i>Publication originale 3</i>	40
3.2.2. Discussion.....	44
3.3. Eligibilité au traitement des patients souffrant d'hépatite C chronique.....	46
3.3.1. Le coût économique du traitement (<i>publication annexe 6</i>)....	46
3.3.2. <i>Publication originale 4</i>	49
3.3.3. Discussion.....	51
3.4. Génotype 5: caractéristiques épidémiologiques et réponse au traitement.....	53
3.4.1. <i>Publication originale 5</i>	53
3.4.2. Discussion.....	55

3.5. Génotype 4 : trois profils épidémiologiques différents.....	56
3.5.1. <i>Publication originale 6</i>	56
3.5.2. Discussion.....	60
Chapitre 4 : Synthèse	63
Chapitre 5 : Perspectives	67
Thèses annexes	71
Références	75
Publications originales et publications annexes	89

Chapitre 1

Introduction

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

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

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

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

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

Cette thèse clinique est le fruit d'un travail quotidien au contact des patients, travail qui a permis à la longue de rassembler des données susceptibles d'intéresser la communauté scientifique internationale, de fédérer un certain nombre de personnes intéressées par cette affection au sein de l'hôpital (GLEVHE : Groupe Liégeois d'Etudes des Virus Hépatotropes*), et de publier en commun les observations colligées. Ces travaux ont également été rendus possibles grâce à la collaboration des hépatologues de la Société Liégeoise de Gastroentérologie et grâce au soutien de la Belgian Association for the Study of the Liver (BASL).

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

Nous avons en effet observé dans la région liégeoise un nombre assez élevé de cas d'hépatite C aiguë et nous sommes rendu compte qu'une proportion importante de ces hépatites était d'origine iatrogène, en relation avec des examens médicaux invasifs :

- *Hepatitis C virus transmission following invasive medical procedures.*
J Intern Med 1999; 245: 107-108
J Delwaide, C Gérard, D Vaira, G Maggipinto, B Rentier, J Belaïche
(Publication originale 1)

Ce nombre important d'hépatite C aiguë nous a amené à nous intéresser au traitement de l'hépatite aiguë, avant son passage à chronicité. Nous avons été les instigateurs d'une étude multicentrique belge, soutenue par la BASL, destinée à évaluer l'efficacité d'un traitement par interféron instauré

rapidement après l'apparition des symptômes. Les données récoltées ont par ailleurs permis d'étudier les facteurs prédictifs de la réponse au traitement :

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

Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 15-22

J Delwaide, N Bourgeois, C Gérard, S De Maeght, F Mokaddem, E Wain et al.

(Publication originale 2)

Nous avons ensuite exploité, avec le Centre de Diagnostic Moléculaire du Sart Tilman, une base de donnée de 1726 patients porteurs chroniques du virus C, ce qui a entraîné la publication de quatre travaux originaux.

Le premier était destiné à évaluer l'évolution du profil épidémiologique des porteurs chroniques du virus C au cours des dix dernières années :

- *Evolution over a 10 year period of the epidemiological profile of 1726 newly diagnosed HCV patients in Belgium*

J Med Virol 2005; 76: 503-510

C Gérard, J Delwaide, D Vaira, B Bastens, B Servais, E Wain, et al.

(Publication originale 3)

Le second travail avait comme objectif d'évaluer la proportion de patients qui avait pu bénéficier d'une thérapeutique par interféron et ribavirine. Il avait en effet été décrit aux Etats-Unis que seule une faible proportion de patients était traitée. Il manquait néanmoins des données européennes plus précises sur ce sujet :

- *Hepatitis C infection : eligibility for antiviral therapies.*

Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17: 1185-1189

J Delwaide, R El Saouda, C Gérard, J Belaïche and the Groupe Liégeois d'Etude des Virus Hépatotropes.

(Publication originale 4)

Nous avons ensuite décrit plus en détails les caractéristiques épidémiologiques des patients porteurs de deux génotypes peu fréquemment rencontrés dans les pays occidentaux, les génotypes 4 et 5 :

- *Hepatitis C virus genotype 5 in Southern Belgium: epidemiological characteristics and response to therapy.*

Dig Dis Sci 2005; 50 (12): 2348-2351

J Delwaide, C Gérard, C Reenaers, D Vaira, B Bastens, C Bataille, et al.

(Publication originale 5)

- *HCV genotype 4 in Belgium: three distinct patterns among patients from European and African origin.*

Eur J Gastroenterol Hepatol 2006 ; 18 : 707-712

J Delwaide, C Reenaers, C Gérard, D Vaira, B Bastens, B Servais, et al.

(Publication originale 6)

Cette thèse est ainsi constituée de **6 travaux originaux**, deux provenant de notre série de patients ayant souffert d'une hépatite C aiguë et quatre de notre série de 1726 patients atteints d'une hépatite chronique C. Nous y avons adjoint **6 publications annexes**, réalisées en soutien des publications originales, et constituées de travaux de revues de littérature ou de recommandations dans le cadre de la Société Royale Belge de Gastroentérologie ou d'ouvrages de références.

En complément de l'article sur les contaminations iatrogènes :

- *Risk factors for hepatitis C: past, present and future.*
Acta Gastroenterol Belg 2002; 65: 87-89
J Delwaide, N Bourgeois, I Colle, G Robaeys
(Publication annexe 1)

- *Answers to frequently asked questions on hepatitis C.*
C Gérard, J Delwaide
In R Decker and H Troonen (Eds). Hepatitis C 1997: Essays and expert opinions on its natural history, epidemiology, diagnosis and therapy.
Abbott Diagnostics Educational Services; 1997: 131-141.
(Publication annexe 2)

- *Is automatic disinfection between each endoscopy mandatory?*
Acta Gastroenterol Belg 1998; 61: 429-430
J Delwaide, P Pelckmans, P Defrance, M Adler
(Publication annexe 3)

En complément de l'article sur le traitement de l'hépatite C aiguë :

- *Postexposure management of hepatitis A, B or C: treatment, postexposure prophylaxis and recommendations.*
Acta Gastroenterol Belg 2003; 66: 250-253
J Delwaide
(Publication annexe 4)

- *Hépatite C et B: attitude en cas de risque de contamination et traitement des formes aiguës et chroniques*
in Traité de Médecine Hospitalière (Ed Geubel) Flammarion 2006 (sous presse)
J Delwaide
(Publication annexe 5)

En complément de l'article sur l'éligibilité des patients au traitement:

- *Economic evaluation of chronic hepatitis C treatment by interferon-ribavirin combination therapy in Belgium*
Acta Gastroenterol Belg 2002; 65: 233-236
J Delwaide
(Publication annexe 6)

* Le GLEVHE (Groupe Liégeois d'Etudes des Virus Hépatotropes) est constitué de Mme Christiane Gérard, Mr Gianni Maggipinto, Mme Dolores Vaira, du service d'Immuno-Hématologie; du Pr. Bernard Rentier, du département de virologie, Recteur de l'Université de Liège; des Dr Olivier Detry, Arnaud De Roover, Pierre Honoré, du département de chirurgie abdominale; des Dr Jean Delwaide et Pr. Belaïche, du service de gastroentérologie.

Chapitre 2

Hépatite C aiguë

2.1. Hépatite C aiguë et transmission iatrogène

2.1.1. Introduction

Risk factors for hepatitis C: past, present and future.

Delwaide J, Bourgeois N, Colle I, Robaey G. Acta Gastroenterol Belg 2002; 65: 87-89 (publication annexe 1)

Answers to frequently asked questions concerning hepatitis C.

Gérard C, Delwaide J. in R Decker and H Troonen (Eds). Hepatitis C 1997: Essays and expert opinions on its natural history, epidemiology, diagnosis and therapy. 1997: 131-141. Abbott Educational Services (Publication annexe 2)

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

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

l'exclusion des donneurs de sang à risque: exclusion des donneurs HIV positifs, des donneurs porteurs d'une altération des transaminases, des toxicomanes, des donneurs avec multiples partenaires sexuels, des patients transfusés récemment [Donahue, 1992]. En 1990, le risque de transmission post-transfusion était d'environ 1 pour 5000 culots transfusés. Depuis le dépistage systématique du virus C par la recherche des anticorps HCV chez les donneurs de sang (depuis juillet 1990, en Belgique), le risque de transmettre une hépatite C par les produits sanguins est devenu très faible. En 1996, ce risque était estimé aux Etats-Unis à 1 sur 103 000 culots transfusés [Schreiber, 1996], avec les tests ELISA de 2^{ème} génération, et en France à 1 sur 217 000 culots transfusés [Courroucé, 1996], avec les tests de dépistage sérologique ELISA de 3^{ème} génération. Ce risque résiduel était lié à la fenêtre entre la contamination et l'apparition des anticorps HCV, fenêtre pendant laquelle un donneur de sang récemment contaminé pouvait ne pas être dépisté comme porteur du virus par une technique sérologique. Le risque a depuis été nettement réduit par l'utilisation de la méthode PCR dans le dépistage de l'infection chez les donneurs de sang (depuis septembre 2002 en Belgique). Le risque majeur de transmission de l'hépatite C à l'heure actuelle est par conséquent devenu **la toxicomanie** avec partage des seringues. On estime qu'environ 80 à 95% des toxicomanes utilisant des drogues en intraveineux sont porteurs de l'anticorps HCV [Edlin, 2001]. Les données belges correspondent aux données américaines: à Charleroi et à Anvers, 80-85% des toxicomanes sont porteurs du virus C [Denis, 1993 ; Mathei, 2005]. La plupart des toxicomanes deviennent infectés dans la première année du démarrage de la toxicomanie et pratiquement tous sont infectés après 8 ans d'usage de drogues en intraveineux. **La transmission sexuelle** dans une relation monogame durable est très faible dans les pays occidentaux (0 à 0.6% par an) [Terrault, 2002]. Le risque augmente en cas de relations sexuelles multiples ou en cas de co-infection avec d'autres maladies sexuellement transmissibles. Le risque de transmission de la **mère à l'enfant** est d'environ 4-7% [Roberts, 2002] lorsque la mère présente une virémie détectable par méthode PCR.

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

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

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

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

L'hépatite C aiguë est donc une affection qui était jadis fréquente en raison du risque transfusionnel. Actuellement son incidence a nettement chuté. Elle reste néanmoins estimée à 38 000 nouveaux cas par an aux USA [Williams 1999 ; Orland, 2001] et 5 à 6 000 en France [Pawlotsky, EASL postgraduate course 2002]. L'hépatite C aiguë est surtout rarement diagnostiquée en raison d'une part de l'absence de symptômes chez la majorité des patients, et d'autre part parce que la principale population cible pour cette affection, à savoir les toxicomanes actifs utilisateurs de seringues, est peu encline à consulter lorsque les symptômes se présentent.

2.1.2. Transmission du virus de l'hépatite C par les examens médicaux invasifs (publication originale 1)

Hepatitis C virus transmission following invasive medical procedures

*J Delwaide, C Gérard, D Vaira, G Maggipinto, B Rentier, J Belaïche
J Intern Med 1999; 245: 107-108*

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

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

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

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

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

Par exemple, cette patiente de 37 ans, non toxicomane, sans antécédents particuliers, qui s'est présentée le 7 août 1996 pour ictère avec transaminases à 30 fois la norme. Les anticorps HCV étaient absents au moment de l'ictère mais devaient devenir détectables le 21 août 1996. La PCR à la recherche du virus C était positive. Le seul facteur de risque était un examen urologique réalisé le 19 juin 1996 comportant une urographie intraveineuse et une cystoscopie. Un mois plus tard, un homme de 47 ans présentant un ictère se présentait à la consultation. La sérologie HCV était positive, la PCR également. Ce patient n'était pas toxicomane et n'avait pas d'antécédents particuliers. Le seul facteur de risque était la réalisation d'une urographie intraveineuse réalisée le même jour que la patiente précédente, soit le 19

juin 1996, auprès du même médecin. La détermination du génotype viral chez ces deux patients devait démontrer une infection par le génotype 2a-2c (génotype rencontré chez seulement 12% des patients dans notre région).

Sur les 16 patients souffrant d'hépatite C aiguë observés pendant cette période, 9 présentaient une histoire clinique bien documentée d'hépatite aiguë en relation avec un examen médical invasif. Six provenaient d'examens urologiques, deux d'examens endoscopiques digestifs avec prélèvement biopsique, un d'une cholécystectomie laparoscopique. Ces observations indiquaient que la contamination de patient à patient à l'occasion d'un acte de soins pouvait être beaucoup plus fréquente qu'imaginée antérieurement. Nous émettions à l'époque l'hypothèse que ces cas ne représentaient probablement que la partie émergée de l'iceberg. En effet, seuls des cas d'hépatite ictérique étaient observés, alors qu'un ictère n'est présent que chez environ 20-30 % des patients souffrant d'hépatite C aiguë. Pour 9 cas ictériques observés, l'incidence réelle pendant cette période d'hépatite C aiguë liée à des examens médicaux devait probablement être beaucoup plus importante. Il était donc plausible que les contaminations iatrogènes insoupçonnées représentent une part non négligeable des 30-40% des cas sporadiques décrits en 1997 lors de la Conférence de Consensus française.

Lors d'une étude thérapeutique menée à l'échelle nationale sur l'hépatite C aiguë [Delwaide, Aliment Pharmacol Ther 2004], 13 autres cas de contaminations iatrogènes ont été observés, confirmant que ce type de contamination survenait dans toutes les régions de Belgique (Tableau 1).

Tableau 1: 22 cas de contaminations iatrogènes objectivées en Belgique.

Age	Sexe	Examen contaminant	Ictère	Délai* (jours)	Ac HCV
43	M	Procédure urologique	Non	60	Pos
20	M	Procédure urologique	Oui	90	Pos
47	M	Procédure urologique ^a	Oui	91	Pos
32	M	Procédure urologique	Non	60	Pos
46	F	Procédure urologique	Oui	121	Neg
37	F	Procédure urologique ^a	Oui	49	Neg
32	M	Procédure urologique	Oui	60	Pos
40	M	Procédure urologique ^a	Oui	45	Pos
54	M	Procédure urologique	Oui	53	Neg
64	F	Procédure urologique ^a	Oui	53	Neg
55	M	Procédure urologique	Oui	73	Pos
21	F	Procédure urologique ^a	Oui	35	Neg
24	F	Tests cutanés avec allergène	Non	30	Pos
44	F	Hospitalisation	Oui	65	Neg
64	F	Gastroscopie + biopsies ^a	Oui	49	Pos
44	F	Coloscopie + biopsies ^a	Oui	32	Neg
41	F	Cholécystectomie laparoscopique ^a	Oui	41	Neg
61	M	Electromyographie	Oui	88	Neg
55	F	Gastroscopie	Oui	60	Pos
42	F	Hospitalisation	Oui	60	Pos
45	F	Cure chirurgicale de canal carpien	Oui	67	Pos
47	M	Hospitalisation	Non	62	Pos

* Délai entre l'exposition et les symptômes

(a) Cas publiés dans Delwaide et al. J Intern Med 1999

2.1.3. Discussion

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

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

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

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

2.1.4. Actions concrètes de prévention

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

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

[Is automatic disinfection between each endoscopy mandatory ?
Delwaide J, Pelckmans P, Defrance P, Adler M. Acta Gastroenterol Belg, 1998; 61: 429-430 (Publication annexe 3)].

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

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

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

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

2.2. Traitement par interféron de l'hépatite C aiguë

2.2.1. Introduction

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

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

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

- Il semble que les patients présentant une hépatite plus sévère soient plus susceptibles de guérir spontanément [Villano, 1999; Gerlach, 2003], avec une probabilité de guérison spontanée, pouvant atteindre 50% chez les patients ictériques. Lorsqu'elle se produit, la guérison spontanée survient la plupart du temps dans les 12 semaines de l'apparition des symptômes. L'ictère étant un reflet de la destruction des hépatocytes infectés grâce à une réponse immune cellulaire efficace, il est donc concevable que les patients anictériques puissent développer plus fréquemment une infection chronique en raison d'une réponse immunitaire plus faible aux antigènes viraux.
- Il semble également que les femmes [Alric, 2000], les patients de race blanche [Villano, 1999], et les patients jeunes [Vogt, 1999] soient également plus susceptibles de guérir spontanément.
- L'infection par un virus C de génotype 3 pourrait entraîner moins souvent une hépatite chronique C que l'infection par le génotype 1 (63% de passage à chronicité versus 93%) [Lehmann, 2004].

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

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

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

2.2.2. Traitement par interféron de l'hépatite C aiguë

(Publication originale 2)

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

J Delwaide, N Bourgeois, C Gérard, S De Maeght, F Mokaddem, E Wain, B Bastens, J Fevery, M Géhénot, O Le Moine, JP Martinet, G Robaey, B Servais, M Van Gossum, H Van Vlierberghe, and the Belgian Association for the Study of the Liver (BASL). Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 15-22

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

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

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

La dose du traitement avait été choisie d'après les résultats d'un article japonais qui avait évalué différents dosages d'interféron bêta dans le traitement de l'hépatite C aiguë post-transfusionnelle [Takano, 1994]. Dans cette étude, 6 différents dosages d'interféron avaient été évalués. L'administration quotidienne d'interféron bêta à la dose de 6 millions d'unités pendant 8 semaines avait été le dosage le plus performant avec 83 % de guérison.

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

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

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

Les apports de cette étude ont été les suivants :

- Cette étude a démontré l'efficacité supérieure du traitement (75% de guérison en intention de traiter) par rapport à l'abstention thérapeutique (19% de guérison) ($p=0.0003$). Le pourcentage de guérison dans le groupe traité était de 84% en analyse « per protocole ».
- Cette analyse a fourni un exemple supplémentaire de la bonne tolérance du traitement donné en phase aiguë, même pendant la phase ictérique [Jaeckel, 2001; Alberti, 2002; Licata, 2003].
- L'apport le plus important a été de démontrer que le facteur prédictif prédominant dans la réponse au traitement était la rapidité avec laquelle le traitement était instauré. Les patients n'ayant pas répondu au traitement ont en effet été comparés à ceux qui avaient répondu (Tableau 2). N'étaient pas des facteurs prédictifs de réponse au traitement : le sexe, l'âge, les modes de transmission du virus, la présence ou non d'un ictère ou la présence ou non des anticorps HCV au moment de la présentation, le délai d'incubation, le génotype. Par contre, le délai moyen entre l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement était significativement plus court chez les patients ayant répondu au traitement que chez les patients pour lesquels le traitement avait échoué (43 jours \pm 31 versus 88 jours \pm 52 ; $p=0.016$).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients traités ayant développé ou non une réponse virale soutenue

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD ou en valeur absolue (%).

Paramètres	Absence de réponse virale soutenue	Réponse virale soutenue	p
	N=6	N=21	
Sexe masculin	4 (67%)	9 (43%)	NS
Age (années)	34.8 \pm 12.2	34.6 \pm 13.3	NS
Facteurs de risque			
- Toxicomanie	5 (83%)	7 (35%)	
- Piqûre accidentelle	0 (0%)	3 (15%)	NS
- Examen médical invasif	1 (17%)	8 (40%)	
- Inconnu	0 (0%)	3 (14%)	
Ictère (oui)	4 (60%)	17 (81%)	NS
ALT (UI/ml)	1036 \pm 677	1154 \pm 685	NS
Bilirubine (mg/l)	33.9 \pm 22.5	85.1 \pm 83.3	NS
Présence des Ac HCV au moment des symptômes (oui)	5 (83%)	17 (81%)	NS
Génotype 1 (proportion de génotype 1) ^(a)	2 (40%)	10 (77%)	NS
Délai en jours entre :			
Présentation et début du traitement	88 \pm 52	43 \pm 31	0.016
Exposition et début du traitement	148 \pm 32	98 \pm 40	0.010
Exposition et présentation	60 \pm 30	53 \pm 18	NS

(a) nombre de génotypes disponibles : 5 chez les non-répondeurs et 13 chez les répondeurs

Les 3 patients non-répondeurs au traitement avaient été traités entre 130 et 150 jours après le début des symptômes, alors que la grande majorité des patients ayant répondu au traitement avaient été traités dans les 100 jours de la présentation (Tableau 3). Ces données évoquent la possibilité qu'il existe une période d'attente limite à ne pas dépasser avant de donner une monothérapie d'interféron.

Tableau 3 : Evolution des patients traités (n=27)

N°	Sexe	Age	Source d'infection	Génotype	Ictère	Délai présentation - traitement (jours)	Evolution
1	F	18	Toxicomanie	3a	non	14	RVS
2	H	31	Toxicomanie	1b	oui	15	Rechute/réinfection ?
3	F	54	Inconnue	-	oui	17	RVS
4	H	22	Toxicomanie	1a	oui	20	RVS
5	H	26	Inconnue	1a	oui	21	RVS
6	H	26	Toxicomanie	-	oui	24	RVS
7	F	45	Examen médical	1b	oui	25	RVS
8	F	41	Sexuelle	2	oui	26	RVS
9	F	19	Toxicomanie	-	oui	27	RVS
10	H	55	Piqûre accidentelle	-	oui	28	RVS
11	H	54	Examen médical	1b	oui	28	RVS
12	F	24	Examen médical	1b	non	32	RVS
13	H	22	Toxicomanie	1	oui	34	RVS
14	F	19	Piqûre accidentelle	-	non	35	RVS
15	H	47	Examen médical	-	non	39	RVS
16	F	42	Examen médical	1b	oui	44	RVS
17	F	55	Examen médical	1b	oui	44	RVS
18	F	30	Toxicomanie	3a	oui	45	Rechute/réinfection ?
19	F	21	Examen médical	1b	oui	55	RVS
20	H	61	Examen médical	2a-2c	oui	55	Rechute
21	H	25	Toxicomanie	-	oui	60	RVS
22	F	31	Piqûre accidentelle	-	oui	89	RVS
23	F	33	Toxicomanie	1b	oui	94	RVS
24	H	23	Toxicomanie	-	non	131	NR
25	F	34	Toxicomanie	4c-4d	non	134	NR
26	H	47	Examen médical	2a-2c	oui	142	RVS
27	H	30	Toxicomanie	1b	oui	150	NR

NR : non-répondeur ; RVS : réponse virologique soutenue.

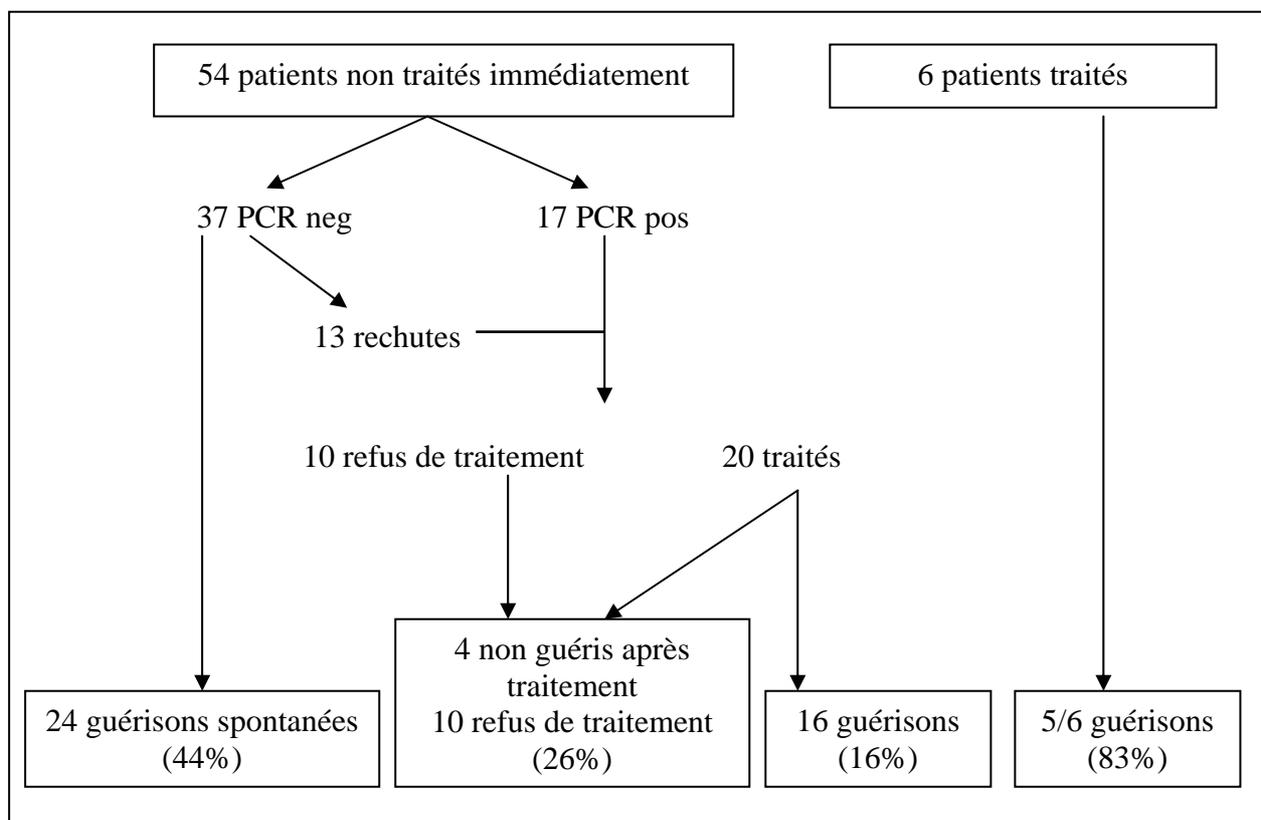
Si cette étude ne permet pas d'apporter une réponse définitive à la question du choix du meilleur moment pour instaurer la thérapeutique (petite taille des effectifs, étude non randomisée, évaluation rétrospective du paramètre « délai entre l'instauration du traitement et la présentation »), elle apporte néanmoins des arguments significatifs en faveur de l'instauration d'un traitement le plus rapidement possible après le début des symptômes.

2.2.3. Discussion

L'attitude la plus adoptée actuellement face à une hépatite C aiguë [Alberti, 2002; Licata, 2003; Gordon, 2003] consiste à traiter immédiatement les hépatites anictériques et, dans le cas d'une hépatite ictérique, de proposer une **période d'attente d'environ 12 semaines** après la survenue des symptômes pour ne traiter que les patients toujours virémiques à ce moment.

Cette attitude a été fortement influencée par l'article de Gerlach [Gerlach, 2003], qui mérite donc une analyse plus développée (Figure 1):

Figure 1



Dans cette étude, l'évolution de 60 patients ayant développé une hépatite C aiguë a été analysée rétrospectivement. La majorité (85 %) de ces patients avait présenté une hépatite symptomatique. Sur six patients traités immédiatement, cinq avaient guéri. Chez 54 patients, l'évolution de l'hépatite avait été suivie, sans traitement initial. Chez 17 d'entre eux, la PCR était restée positive tout au long du suivi. Chez les 37 autres, la PCR était devenue négative en général dans les 8 premières semaines de suivi (1 à 26 semaines). Treize d'entre eux néanmoins avaient rechuté en moyenne dans les 18 semaines (8-86 semaines). Parmi les 17 patients ayant gardé une PCR positive tout au long du suivi et les 13 patients rechuteurs, 20 ont été traités

environ 3 à 6 mois après l'apparition des symptômes. Les traitements avaient été très variés (interféron seul à dose variable; interféron pégylé; interféron et ribavirine à dose variable; interféron pégylé et ribavirine). Seize patients avaient développés une réponse virale soutenue.

Il en était déduit qu'attendre un certain temps avant de traiter permettait d'éviter à un certain nombre de patients un traitement inutile en cas de guérison spontanée, et ne faisait pas perdre de chance aux patients non traités immédiatement car les pourcentages de succès d'un traitement différé étaient élevés.

Il faut remarquer néanmoins que la moitié des patients traités avaient reçu un traitement plus proche de celui administré en situation d'hépatite C chronique (interféron + ribavirine) que celui actuellement proposé dans l'hépatite C aiguë (monothérapie d'interféron).

Une autre étude a également apporté des arguments en faveur d'un traitement différé [Santantonio, 2005]. Dans cette étude, 28 patients souffrant d'hépatite C aiguë ont été observés. Chez onze d'entre eux (39%), les transaminases sont devenues normales et la PCR s'est négativée dans les 12 premières semaines. Ces patients ont été considérés comme guéris. Dix-sept patients, par contre, étaient toujours viremiques après 12 semaines et ont reçu la proposition d'être traités par interféron pégylé pendant 6 mois. Un patient a refusé le traitement. Seize patients ont été traités, avec obtention d'une réponse virale soutenue chez 15 d'entre eux (94%). Les auteurs concluaient qu'une période d'attente de 12 semaines n'entraînait pas de perte d'efficacité du traitement.

Il faut remarquer néanmoins que 10 patients sur les 16 traités étaient infectés par un génotype répondant particulièrement favorablement à la thérapeutique (7 porteurs d'un génotype 2a-2c et 3, d'un génotype 3a).

Notre travail plaide, par contre, en faveur d'un **traitement immédiat** de l'hépatite C aiguë. Plus, en effet, le traitement avait été instauré précocement, plus les chances de succès avaient été élevées.

Deux autres études sont en faveur de l'instauration d'un traitement précoce. Dans l'étude de Jaeckel [Jaeckel, 2001] qui avait décrit 98% de guérison d'hépatite C aiguë grâce à un traitement d'interféron en monothérapie, les patients avaient été traités rapidement après l'apparition des symptômes (en moyenne dans les 35 jours).

Ultérieurement, une étude randomisée japonaise portant sur un faible nombre de patients souffrant d'hépatite C aiguë a également apporté des arguments en faveur d'un traitement précoce [Nomura, 2004]. Dans cette série, 30 patients présentant une hépatite C aiguë ont été randomisés entre traitement rapide (8 semaines après le début des symptômes) ou traitement différé (1 an après les symptômes). Le schéma thérapeutique consistait en l'injection intramusculaire d'interféron lymphoblastoïde à la dose de 6 millions d'unités par jour pendant 4 semaines. Dans le groupe du traitement initié rapidement, treize patients sur 15 (87 %) ont développé une réponse virale soutenue versus 6 sur 15 (40 %) dans le groupe du traitement différé.

Néanmoins, seule une étude évaluant de façon randomisée la stratégie de traitement immédiat versus traitement différé permettra d'apporter une réponse définitive à la question. Cette étude est actuellement en cours en Allemagne, menée par l'équipe leader dans le domaine du traitement de l'hépatite C aiguë (Manns, Jaeckel, Wiegand). Les patients sont randomisés soit dans un groupe de traitement immédiat par interféron pégylé en monothérapie pendant 6 mois, soit dans un groupe d'observation pendant 12 semaines avec traitement des patients toujours viremiques à ce moment par un schéma thérapeutique ressemblant à celui de l'hépatite chronique et comportant de l'interféron pégylé associé à de la ribavirine pendant 6 mois. Les patients présentant une virémie indétectable à la 12^{ème} semaines d'observation sont suivis également, et traités par interféron pégylé et ribavirine pendant 6 mois en cas de réapparition d'une virémie détectable. Cette étude permettra donc de déterminer si la stratégie de traitement immédiat par une monothérapie d'interféron s'avère effectivement supérieure à celle d'un traitement différé par bithérapie.

En attendant les résultats de cette étude, le dilemme reste présent. Il a été bien résumé dans un éditorial récent reprenant les études relatives au traitement de l'hépatite C aiguë [Zekry, 2005]. L'auteur conclut en signalant que : « l'absence de facteurs prédictifs fiables de guérison spontanée empêche d'adopter avec assurance une stratégie de traitement différé. Dans cette optique, la stratégie de traitement immédiat [Jackel 2001; Delwaide, 2004] est séduisante car elle permet une éradication virologique chez la majorité des patients. Cependant, elle présente le désavantage principal d'exposer 20 à 50 % des patients qui auraient pu guérir spontanément [Gerlach 2003 ; Hofer, 2003 ; Kondili, 2002] à un traitement non nécessaire, associé à des effets secondaires et un coût élevé ».

Une étude publiée très récemment [Kamal, 2006] apporte néanmoins des arguments supplémentaires en faveur d'un traitement précoce. Dans ce travail, 129 patients présentant une hépatite C aiguë, et n'ayant pas guéris spontanément dans les 8 semaines, ont été traités de façon randomisée par peginterféron alpha-2b pendant 12 semaines, avec un traitement débutant de façon randomisée aux semaines 8, 12 ou 20. Le pourcentage de réponse virale soutenue a été plus élevé chez les patients traités précocement (8 et 12 semaines) par rapport aux patients traités plus tardivement (95 et 92% de réponse virale soutenue versus 76%, respectivement). La stratégie du traitement précoce s'est avérée la plus performante surtout pour les patients infectés par le génotype 1 (75% de réponse virale soutenue pour un traitement instauré à 8 semaines, versus 42% pour un traitement instauré à 20 semaines). Pour les génotypes 4, le traitement initié rapidement était également plus efficace.

Ainsi, il semble donc bien exister une limite au-delà de laquelle le traitement se révèle moins performant, cette limite étant plus précoce pour les génotypes 1 et 4, plus difficiles à éradiquer.

L'adhérence au traitement est, par ailleurs, un autre point important à considérer dans la réussite d'une stratégie thérapeutique. Une étude

allemande a montré que sur 89 patients traités en moyenne 27 jours après la présentation, 70 (79%) s'étaient montrés adhérents à la thérapeutique [Wiegand, 2005]. Une étude suisse a, par contre, montré que sur 22 patients traités en moyenne 100 j après la présentation des symptômes lorsque l'hépatite était symptomatique ou en moyenne 63 jours après la séroconversion lorsque l'hépatite était asymptomatique, seuls 14 patients (63%) débutèrent le traitement dont 8 (36%) le poursuivirent de façon acceptable (soit une prise de 80% de la dose totale prévue) [Broers, 2005]. Bien qu'on ne puisse comparer ces deux études et que d'autres facteurs que la rapidité d'initiation du traitement interviennent dans l'adhérence au traitement, il est probable que l'adhérence est meilleure lorsque les patients ressentent encore les symptômes de l'hépatite qu'à distance de l'épisode aigu. Il est probablement important de prendre ce point particulier en considération chez les patients toxicomanes.

Par ailleurs, après la toxicomanie, le deuxième mode de transmission rencontré en pratique chez les patients se présentant avec une hépatite C aiguë est la contamination iatrogène par un acte médical invasif (dans notre expérience de recrutement prospectif des patients sur l'ensemble de la Belgique, 46% des patients avaient été contaminés par l'usage de drogues en intraveineux et 32% par un examen médical). **Dans le contexte médico-légal d'une contamination iatrogène**, une attitude maximaliste d'un traitement immédiat est probablement préférable une attitude initialement attentiste.

2.2.4. Prise en charge post-exposition des patients

potentiellement contaminés par le virus C

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

J Delwaide. Acta Gastroenterol Belg 2003 ; 66 : 250-253

(publication annexe 4)

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

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

(publication annexe 5)

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

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

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

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

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

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

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

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

Chapitre 3

Evaluation des caractéristiques épidémiologiques des patients porteurs chroniques du virus C

3.1 Introduction

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

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

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

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

génomique est en faveur d'une présence prolongée du virus dans ces régions, avec un profil de type endémique [Smith, 1997]. Ces régions d'endémie supposée sont la côte de l'Afrique de l'Ouest pour le génotype 1, l'Afrique Centrale et de l'Ouest pour le génotype 2, le sous-continent Indien pour le génotype 3, l'Afrique Centrale pour le génotype 4, l'Asie du Sud-Est pour le génotype 6. Une région endémique pour le virus 5 reste à découvrir mais pourrait être l'Afrique du Sud. Par contre, dans les autres régions du monde, plusieurs types de virus C coexistent; chaque type étant représenté par un petit nombre de sous-types. Ce profil est en faveur dans ces pays d'une introduction plus récente du virus. En Europe et aux Etats-Unis, les génotypes 1a, 1b, 2a, 2b et 3a sont les génotypes prédominants. Dans d'autres régions touchées également par l'épidémie au cours des dernières décennies, la répartition des génotypes est différente, comme par exemple au Japon où seuls les génotypes 1b, 2a et 2b sont rencontrés. Il a été suggéré par certains auteurs que le virus était présent de façon endémique en Afrique Centrale et en Asie du Sud Est depuis très longtemps et que l'apparition de l'infection dans les pays occidentaux était plus récente et liée à la propagation de l'infection en raison de l'émergence de nouveaux groupes à risque (utilisation de la transfusion sanguine à large échelle depuis les années 40, l'utilisation d'aiguilles mal ou non stérilisées pour effectuer des soins ou des vaccinations, et plus récemment, l'accroissement de la toxicomanie intraveineuse) [Pybus, 2001; Simmonds, 2004]. Cette propagation de l'infection par vagues successives en fonction de l'évolution des modes de propagation explique la nette corrélation qui a été observée entre les **génotypes et les modes de transmission**. Les génotypes 1b et 2 sont les génotypes les plus observés chez les patients plus âgés contaminés par transfusion, alors que les génotypes 1a et 3 sont plus fréquents chez les patients plus jeunes infectés via l'usage de drogues en intraveineux.

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

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

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

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

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

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

3.2.1. Publication originale 3

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

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

J Med Virol 2005; 76: 503-510

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

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

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

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

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

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

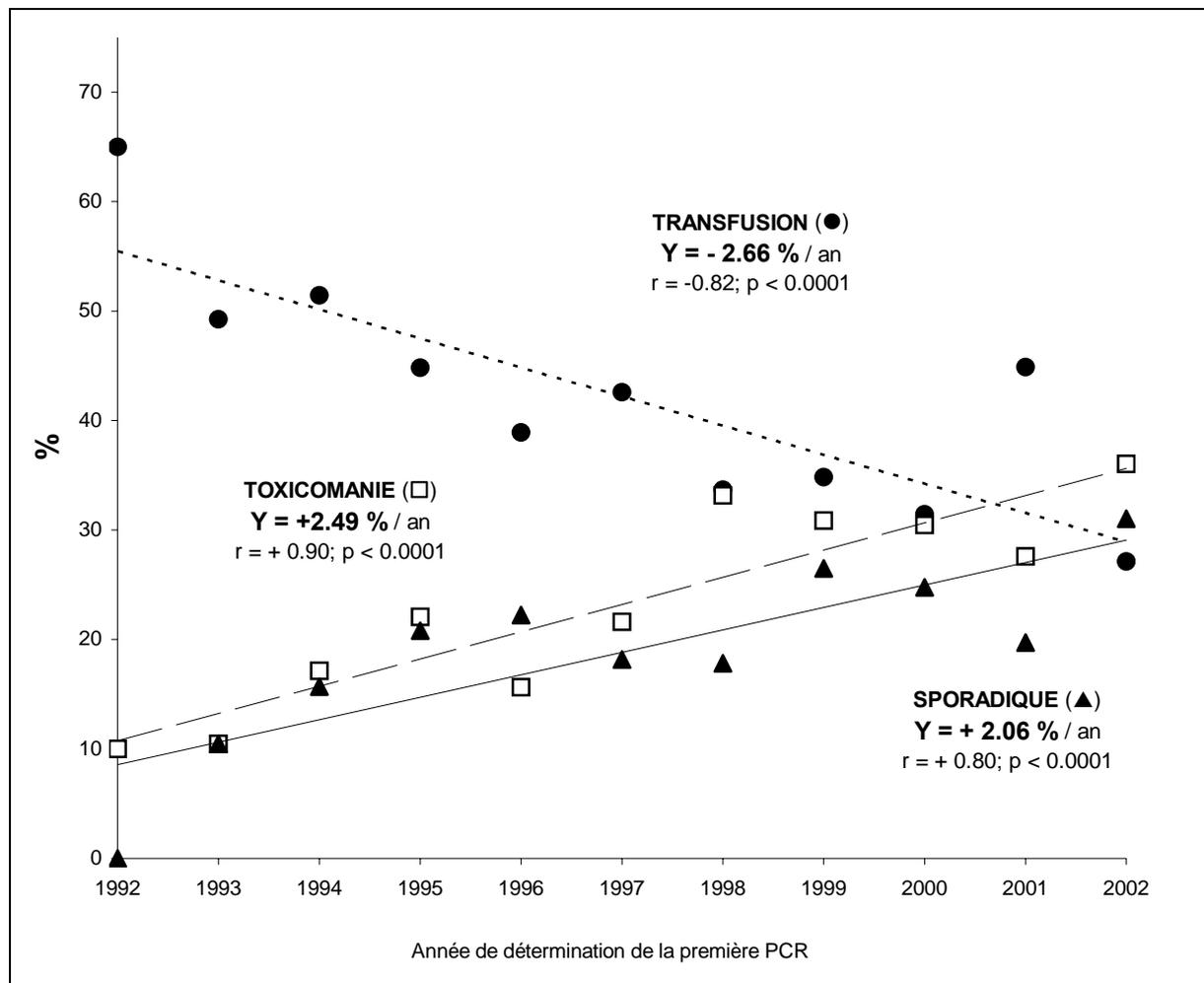
L'évolution dans le temps des facteurs de risque et des génotypes a été calculée en divisant l'incidence année par année de chaque facteur de risque et de chaque génotype par l'incidence des nouveaux patients pour lesquels ces paramètres étaient connus.

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

- La répartition globale des facteurs de risque rencontrés chez les 1,726 patients (transfusion 39%, toxicomanie 26%, examens médicaux invasifs 9%, dialyse 3%, et sporadique, c.à.d sans étiologie à la contamination démontrée, 21%) se rapprochait en effet fortement de celle observée dans une étude française portant sur 6,664 patients (transfusion 37%, toxicomanie 23%, nosocomiale 19%, sporadique 20%) [Roudot-Thoroval, 1997].
- En ce qui concerne la distribution des génotypes, le génotype 1 était nettement dominant (62%), suivi par les génotypes 2 (12%) et 3 (14%), distribution également classique en Europe de l'Ouest [Kleter, 1998]. Onze pourcent des patients étaient par ailleurs infectés par le génotype 4 et 1.6% par le génotype 5.

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

Ce travail a permis de chiffrer **l'évolution dans le temps des facteurs de risque: figure 2.**



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

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

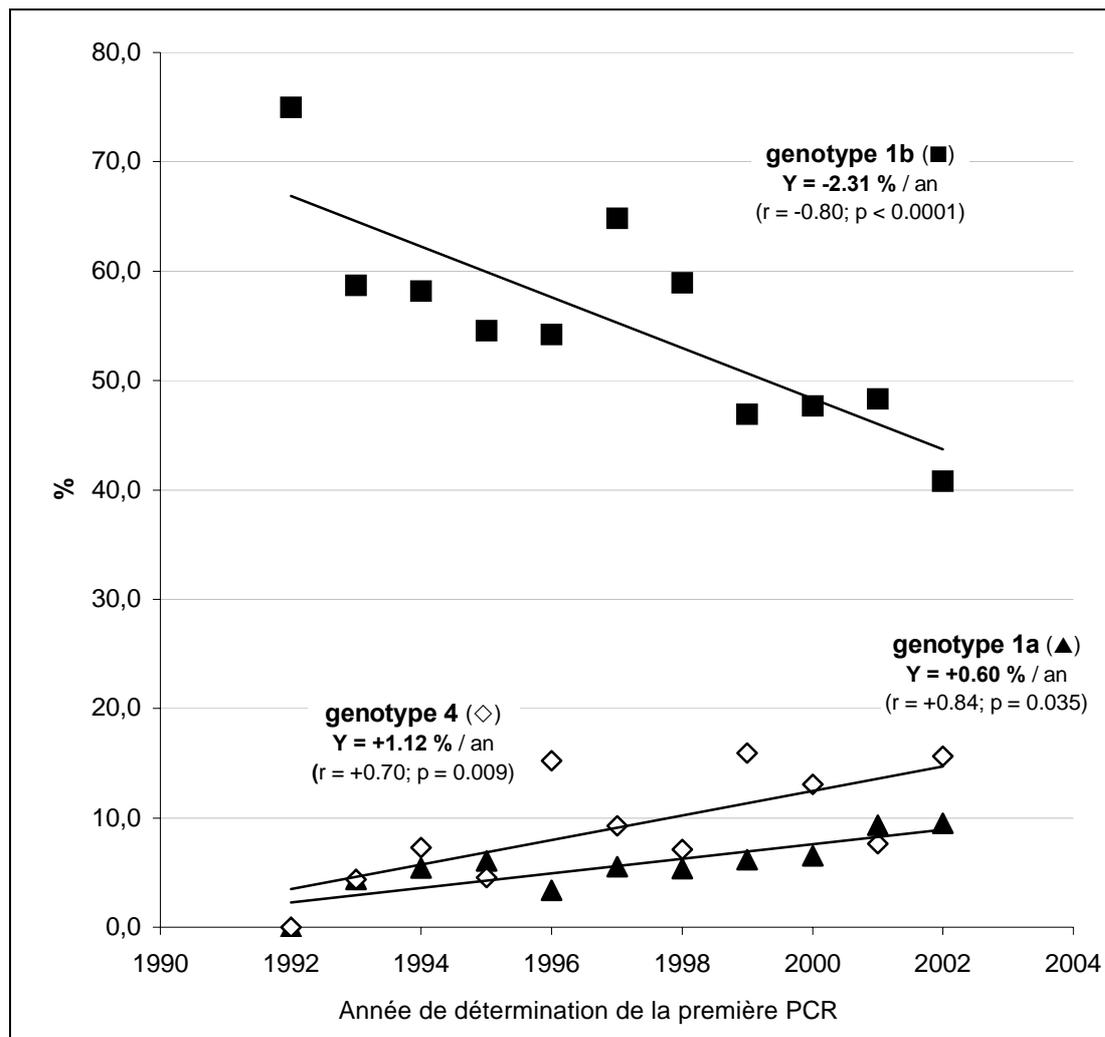
Nous avons par contre constaté une diminution étonnement lente de la proportion de patients contaminés par transfusion. Le nombre de patients se présentant pour la première fois en consultation et rapportant une transfusion avant 1990 a chuté de seulement 2.7% par an. Les patients transfusés avant 1990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

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

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

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

Une nette évolution dans la **distribution des génotypes** a également été constatée au cours des dix dernières années : **figure 3**.



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

La proportion des patients infectés par le génotype 1b a significativement chuté entre 1992 et 2002, de 2.3% par an. Par contre, le génotype 1a a progressé de 0.6% par an, et le génotype 4, de 1.1% par an.

Les génotypes 2, 3 et 5 n'ont, quant à eux, pas varié significativement avec le temps pendant cette période d'observation.

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

3.2.2. Discussion

Cette étude a permis de chiffrer l'évolution, au cours des dix dernières années, du profil épidémiologique des patients se présentant en consultation pour une hépatite C chronique.

Une étude française a montré des résultats fort similaires aux nôtres, en utilisant une méthodologie différente [Payan, 2005]. Cette analyse a repris les facteurs de risque et les génotypes de 1700 patients porteurs du virus C observés pendant une courte période (entre 2000 et 2001) dans 26 grands hôpitaux français. Les résultats ont été comparés à ceux d'une étude publiée par le même groupe et réalisée entre 1989 et 1997 [Martinot-Peignoux, 1999]. Entre ces deux périodes, la distribution des génotypes s'est modifiée en France avec chute de 13% du génotype 1b, progression des génotypes 1a (+2%) et 4 (+5%), et stabilité du génotype 3. Comme dans notre étude, le travail français indique que les patients infectés par toxicomanie ont dépassé en nombre les patients contaminés par transfusion.

La progression du génotype 1a et la stabilité du génotype 3a ont également été observées dans des études phylogéniques menées en Angleterre chez les toxicomanes [Pybus, 2005]. Il semble que ces deux génotypes ont infecté la population des toxicomanes anglais à des périodes différentes. La contamination en Angleterre semble avoir débuté avec le génotype 3a, avec comme point de départ possible l'Inde où ce génotype est fréquent à l'état endémique. L'épidémie d'infections par le génotype 3a semble avoir débuté dans les premières décennies du 20^{ème} siècle, peut-être à l'occasion de l'émigration vers l'Europe de personnes d'origine indienne ou de l'utilisation de drogues en intraveineux par les soldats de la première guerre mondiale. Par la suite, l'infection a progressé de façon exponentielle pour, peut-être, se

stabiliser actuellement. L'épidémie de génotype 1a quant à elle semble avoir débuté en Afrique de l'Ouest avec amorce d'une épidémie de croissance exponentielle en Angleterre entre les années 1920 et 1955, et doublement de la population infectée par ce génotype tous les 7 à 8 ans [Pybus, 2005].

Des études phylogéniques menées par le même groupe dans diverses régions du monde ont montré que l'histoire de l'épidémie du virus C varie également d'un pays à l'autre [Nakano, 2004], en fonction des événements sociaux, des politiques sanitaires (comme des grandes campagnes de vaccination contre la bilharziose qui ont favorisé la progression du virus C en Egypte).

Les études cliniques comme la nôtre, renforcent ainsi de manière concrète les données provenant des études phylogéniques.

Travaux complémentaires

1- La prévalence relativement élevée et inattendue des génotype 4 et 5 dans notre série nous a poussé à décrire les caractéristiques de ces patients [Delwaide et al, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2006] et [Delwaide et al, *Dig Dis Sci*, 2005] (cfr chapitres 3.4 et 3.5).

2- A côté de l'intérêt épidémiologique de l'évolution de la distribution des génotypes, un aspect intéressant était d'anticiper la répartition future des génotypes faciles à traiter (génotypes 2 et 3) et des génotypes 1a et 1b plus difficiles à traiter. La pente d'évolution des génotypes dans le temps étant connue, il était tentant, malgré les limites de la méthode, d'examiner si la proportion de génotypes 2 et 3 pouvait dépasser un jour la proportion de génotypes 1a et 1b. Nous avons estimé que, si les données observées au cours de la dernière décennie se confirment dans le temps, la proportion de patients se présentant pour la première fois en consultation avec un génotype 2 ou 3 dépassera celles des patients se présentant avec un génotype 1 vers 2020 [Delwaide et al, *Acta Gastroenterol Belg* 2005 (Abstract)].

3- Nos données concernant la distribution des génotypes dans la population des toxicomanes ont été incluses dans une **méta-analyse** en cours de publication menée par le Pr Holly Hogan (Deputy Director : Center of Drug Use and HIV Research National Development and Research Institute, New York) concernant l'infection virale C dans la population de toxicomanes. Dans notre population locale, cette distribution était la suivante (n=171): génotype 1 (n=8), 1a (n=33), 1 (n=39), 2 (n=5), 2a-2c (n=1), 2b (n=1), 3 (n=0), 3a (n=71), 3b (n=0), 4 (n=3), 5 (n=0), 6 (n=0).

3.3. Hépatite C chronique : éligibilité au traitement

3.3.1. Le coût économique du traitement

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hepatitis C infection: eligibility for antiviral therapies.

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

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

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

Seuls les patients pour lesquels la PCR initiale (destinée à confirmer le diagnostic) avait été demandée par cet hépatologue ont été pris en compte dans l'analyse. Ceci avait pour but de réduire le biais potentiel lié à une surévaluation du pourcentage d'éligibilité au traitement liée à une présélection des patients avant qu'ils ne soient adressés à l'hépatologue. Seuls ont été pris en compte également les patients vus entre 1996 et 2003, c'est-à-dire à partir du moment où les thérapeutiques efficaces à base d'interféron et de ribavirine ont été disponibles sans difficultés à Liège.

Le Centre de Diagnostic Moléculaire possède une base de donnée de 1726 patients, présentant une PCR HCV positive, bien caractérisés dans une étude antérieure [Gérard et Delwaide, J Med Virol 2005]. Parmi ces patients, 299 ont été identifiés comme répondant aux critères de sélection (PCR initiale demandée par nos soins, entre 1996 et 2003).

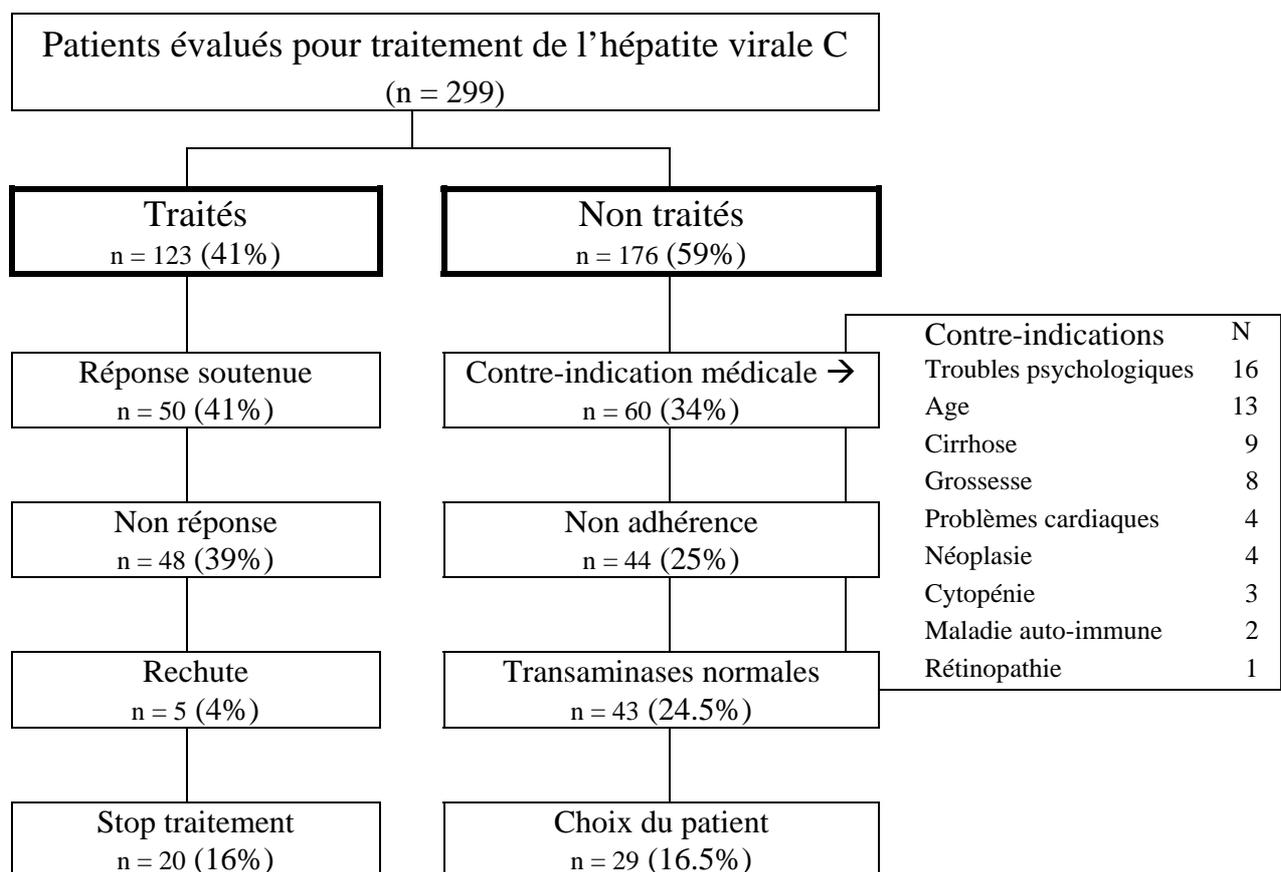
Nous avons pu montrer que ces patients représentaient un **échantillon représentatif** du groupe total des 1726 patients. L'âge des patients, la répartition des sexes, leurs origines ethniques, la répartition des facteurs de risques et des génotypes des 299 patients ne différaient pas sur le plan statistique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

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

Les populations décrites dans deux autres études américaines non reliées à la Veteran Administration comportaient également un nombre élevé d'Afro-américains (24-35%) [Falck-Ytter, 2002 ; Rocca, 2004]. Or on sait que la prise en charge, aux Etats-Unis, des Afro-américains est moins optimale, pour toutes sortes de raisons, que celle de la population d'origine caucasienne [Shehab, 2005]. Les caractéristiques épidémiologiques des patients de notre série se rapprochaient par contre de celles décrites dans une large série épidémiologique française sur 1872 patients [Martinot-Peignoux, 1999], avec, entre autres, une proportion de patients caucasiens de 92% dans ces deux séries.

Nous avons observé dans notre série que 123 patients seulement avaient été traités (41%). Les **motifs ayant amené à une abstention thérapeutique** chez 176 patients (59%) sont repris dans le tableau 4.

Tableau 4: suivi de 299 patients évalués pour un traitement de l'hépatite C



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

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

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

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

3.3.3. Discussion

Ce travail démontre que, dans une population représentative de la population des patients porteurs chroniques du virus C rencontrée habituellement en Europe de l'Ouest, seule une fraction minoritaire des patients évalués pour un traitement est en fin de compte traitée.

Ces données aident à comprendre pourquoi le nombre de patients traités en Belgique n'a jusqu'à présent pas connu d'inflation réellement significative, et reste bien inférieur au nombre potentiel de patients à traiter annuellement selon les calculs de l'Institut National d'Assurance Maladie Invalidité. Cette publication devrait par conséquent être utile aux autorités pour évaluer le nombre réel de patients à traiter en Belgique et ainsi estimer les coûts du traitement à l'échelle nationale.

Ces chiffres indiquent par ailleurs clairement que nous avons besoin, non seulement de thérapeutiques plus efficaces pour traiter le virus C, mais également, et de façon peut-être plus importante en terme de santé publique, de traitements mieux tolérés et applicables à un plus grand nombre de patients. Plusieurs voies thérapeutiques nouvelles sont actuellement en cours d'investigation: nouvelles formes d'interféron,

médications alternatives à la ribavirine, antiviraux spécifiques, et immunothérapies [Pawlotsky, 2006]. Si les antiviraux utilisés seuls seront peu susceptibles d'entraîner une éradication virale en raison de l'apparition de résistances, il est possible que des schémas les combinant à l'interféron pégylé se révèlent plus efficaces que le schéma thérapeutique actuel. Il est possible également que les nouvelles formes d'interféron en cours d'étude (interféron lié à de l'albumine, interféron gamma ou oméga, inducteurs oraux d'interféron) apporteront un avantage par rapport aux formes actuelles d'interféron. De même, les résultats des études de phase III évaluant la combinaison d'interféron pégylé alpha et de viramidine (une prodrogue de la ribavirine, d'efficacité comparable -espère-t-on- à la ribavirine, mais entraînant moins d'anémie), sont attendus avec impatience. Néanmoins les études comme la nôtre indiquent clairement que l'impact, en terme de santé publique, de ces nouveaux schémas potentiels sera faible tant que la tolérance au traitement ne sera pas significativement améliorée. Si l'on se réfère en effet au tableau 4 (suivi de 299 patients évalués pour un traitement), on se rend compte qu'un nouveau schéma thérapeutique qui s'avérerait, par exemple, 10% plus efficace que le traitement actuel, mais qui n'entraînerait pas de réduction significative du risque d'effets secondaires, ne permettrait de faire passer que de 17 à 21% le pourcentage de guérison des patients évalués initialement en consultation pour une hépatite C. En attendant des schémas plus performants sur le plan des effets secondaires, les hépatologues peuvent tenter d'augmenter le succès global de la thérapeutique, d'une part, en améliorant la prise en charge des effets secondaires pour éviter les arrêts prématurés de traitement et les réductions de doses réduisant l'efficacité; d'autre part, ils doivent tenter de réduire les 25% de non-adhérence aux procédures d'évaluation pré-thérapeutique et les 16% de refus des patients d'être traités en améliorant la façon dont ils communiquent avec le patient. Entre autre, une discussion fournissant une explication claire et complète sur la maladie et son traitement doit ainsi être menée avec le patient, avant l'instauration des procédures d'évaluation et du traitement.

3.4. Génotype 5: caractéristiques épidémiologiques et réponse au traitement

3.4.1. Publication originale 5

Hepatitis C virus genotype 5 in Southern Belgium: epidemiological characteristics and response to therapy

J Delwaide, C Gérard, C Reenaers, D Vaira, B Bastens, C Bataille, B Servais, B Maes, J Belaïche and Groupe Liégeois d'Etudes des Virus Hépatotropes (GLEVHE). Dig Dis Sci 2005; 50 (12): 2348-2351.

Le virus C de génotype 5 est présent sur tous les continents. Néanmoins, il ne représente qu'un faible pourcentage de la population des patients porteurs du virus C, à l'exception de l'Afrique du Sud où il est observé chez 40% des patients [Smuts, 1995]. Dans une vaste étude menée aux Etats-Unis, ce génotype n'a été retrouvé que chez 2 patients sur 6807 [Blatt, 2000]. Dans une étude allemande, il n'a été retrouvé qu'une seule fois sur 395 patients (0.25%) [Ross, 2000]. Vu sa faible prévalence dans le monde occidental, ce génotype a donc été très peu étudié.

D'après des contaminations expérimentales réalisées chez le chimpanzé, on sait que l'évolution à la phase aiguë de l'infection est la même que celle du génotype 1 [Bukh, 1998]. On sait également que l'évolution de l'hépatite chronique doit être globalement similaire chez ces patients, comparée à celle observée chez les patients infectés par d'autres génotypes. Des cirrhoses ont été décrites. Elles n'étaient observées que chez les patients infectés depuis plus de 25 ans, et absentes chez les patients infectés depuis moins de 15 ans [Murphy, 1996]. Des hépatocarcinomes ont également été décrits [Kedda, 1997] en Afrique du sud.

Dans certaines régions du monde occidental, sporadiquement, la prévalence de l'infection par le virus 5 est plus élevée : Toulouse 1.4 % (26 patients sur 1928) [Legrand-Abravanel, 2004], Québec 4.8 % (12 patients sur 250), Alicante en Espagne 10.3 % (50 sur 486 patients), et surtout Clermond-Ferrand en France 14.2 % (170 sur 1195) [Henquell, 2004]. Le nombre total de cas décrits dans la littérature reste néanmoins inférieur à 300 dans le monde occidental.

Dans notre série de 1726 patients virémiques, dont 829 avaient bénéficié d'une détermination génotypique, 16 patients, soit 1.9 %, étaient porteurs du virus 5. Nous avons analysé les caractéristiques de ces patients et les

avons comparées à celles de l'ensemble de notre série de patients infectés par le virus C.

Résultats

Il apparaît que les patients infectés par le virus C de génotype 5 constituent un groupe homogène de patients.

- Tous les patients étaient belges (15 Belges et 1 Roumain contaminé en Belgique par transfusion).
- La plupart avaient été contaminés par transfusion (12 transfusés, 1 contamination professionnelle chez un infirmier travaillant aux soins intensifs, 3 contaminations d'origine inconnue). Les 12 patients contaminés par transfusion avaient été infectés pendant une courte période (4 entre 1980-1986 et 8 entre 1988-1991). Aucun patient n'avait été contaminé par l'utilisation de drogues en intraveineux. Aucun patient n'avait voyagé en Afrique du Sud. Cette répartition des facteurs de risque était très significativement différente de celle observée dans l'ensemble de la série des patients infectés par le virus C à Liège ($p= 0.004$ en ce qui concerne la proportion de transfusés ; $p= 0.015$ en ce qui concerne la proportion de toxicomanes).

La majorité des patients présentait une affection peu avancée sur le plan de la fibrose, probablement en rapport avec la courte durée de l'infection chronique. Le seul patient présentant une cirrhose était un patient contaminé par transfusion à l'âge de 74 ans en 1991 (on sait que le risque de progression rapide vers la cirrhose est plus élevé lorsque la contamination se produit à un âge avancé [Poynard, 2001]).

La majorité des patients (9 sur 16) n'avait pas été traités en raison d'une absence d'élévation des transaminases. Un patient traité par interféron en monothérapie n'avait pas répondu à la thérapeutique. Sur les 6 patients traités par un schéma associant l'interféron (pégylé ou non) à la ribavirine, 5 (soit 83%) avaient développé une réponse virologique soutenue. Deux de ces patients n'avaient été traités que pendant 6 mois. Le sixième patient, répondeur au traitement (avec PCR négative après 3 mois), avait présenté au 4^{ème} mois de traitement, une hyperthyroïdie secondaire à la thérapeutique, et avait rechuté sur le plan viral à l'arrêt du traitement.

En fonction de ces données, nous avançons **deux conclusions** principales. La population de patients infectés par le virus C de génotype 5 dans notre région est très homogène, la plupart des patients ayant été contaminés par voie transfusionnelle pendant une courte période de temps. L'absence de propagation de ce génotype parmi la population de toxicomanes liégeois explique vraisemblablement pourquoi l'infection par ce génotype s'embles'être éteinte vers 1991. Par ailleurs, il semble que le génotype 5 soit un virus relativement aisé à traiter.

3.4.2. Discussion

La corrélation entre le génotype 5 et une transmission d'origine transfusionnelle ainsi que l'absence de patients toxicomanes infectés par ce virus ont également été décrites récemment dans une large étude française [Payan, 2005].

D'autres cas de génotype 5 ont été dépistés en Belgique, principalement en Flandres Occidentales, dans une proportion inattendue. On peut imaginer qu'il existe un certain lien entre la Flandres et l'Afrique du Sud, puisque ce pays a été colonisé initialement par des fermiers néerlandophones essentiellement Hollandais. Une étude phylogénique menée conjointement par l'Institut Rega de Leuven, l'Université d'Oxford (Pr Pybus) et le département de médecine interne de Witwatersrand en Afrique du Sud a démontré que les cohortes flamandes et sud-africaines avaient probablement un ancêtre commun aux alentours de 1851, puis que les deux cohortes avaient évolué séparément [Verbeeck, 2006] car il existait une grande hétérogénéité dans la diversité génétique des souches belges et sud-africaine.

En ce qui concerne l'aspect thérapeutique, deux séries tendent à accréditer l'hypothèse que le génotype 5 présente une bonne réponse au traitement. Dans la série de Toulouse, sur 12 patients traités par interféron (pégylé ou non) et ribavirine pendant 48 semaines, une réponse virale soutenue a été obtenue dans 64% des cas [Legrand-Abravanel, 2004]. Dans la série de Clermont-Ferrand, sur 31 patients traités pendant 48 semaines par interféron (pégylé ou non) et ribavirine, le taux de réponse virale soutenue était de 71% [Bonny, 2003].

Par contre, dans la série de Leuven [George, 2005], 21 patients porteurs du virus 5 ont été appariés avec 21 patients porteurs du virus 1 (en fonction de l'âge, du sexe, de la virémie, de la présence ou non d'une cirrhose, de l'emploi ou non d'un interféron pégylé). Le taux de réponse virale soutenue était similaire (55%) dans les deux groupes, tendant à indiquer que le génotype 5 est peut être aussi malaisé à traiter que le virus 1.

Il est peu probable que l'étude d'un grand nombre de patients puisse être réalisée pour obtenir une information définitive concernant la réponse au traitement. Les données éparses de petites séries comme la nôtre sont donc utiles pour une future méta-analyse.

3.5. Génotype 4: trois profils épidémiologiques distincts

3.5.1. Publication originale 6

HCV genotype 4 in Belgium: three distinct patterns among patients from European and African origin.

J Delwaide, C Reenaers, C Gérard, D Vaira, B Bastens, B Servais, A Bekhti, C Bataille, E Wain, G Daenen, T Mesureur, JM Sente, J Belaïche. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 707-712

Bien que le virus C de génotype 4 infecte un grand nombre de patients dans le monde - il s'agit du génotype dominant en Egypte (91% des patients), au Moyen-Orient (50-75% des patients en Arabie Saoudite, et 37% au Liban), et en Afrique Centrale (75%) [Njouom 2003; Abdo, 2004; Nguyen 2005] -, il est moins fréquemment rencontré dans les pays occidentaux. Il ne représente en effet que 1% des patients infectés par le virus C aux Etats-Unis, 0.4% au Japon et 3.6% en Allemagne.

Vu sa faible prévalence dans les pays occidentaux, le génotype 4 a par conséquent été moins étudié que les génotypes 1, 2 et 3, plus fréquents.

Néanmoins, l'intérêt pour ce génotype s'est accru ces dernières années. Il est apparu en effet que dans certaines régions d'Europe sa prévalence était loin d'être négligeable : 7% en Italie du Nord, 7.2% en Belgique [de Galocsy, Nevens, Delwaide, Acta Gastroenterol Belg 2006], 10% dans le département de Seine Saint Denis en France, et jusqu'à 47% à Séville en Espagne.

Dans notre région, nous avons montré que sa prévalence était de 10% [Gérard, Delwaide, J Med Virol 2005]. Nous avons par ailleurs montré que cette prévalence augmentait, passant de 4% entre 1992-1994 à 12% entre 2000-2002 [Gérard, Delwaide, J Med Virol 2005], observation également décrite dans le sud de l'Italie, en France, et en Allemagne.

En Europe, la population de patients porteurs du génotype 4 est généralement composée de deux groupes distincts: les patients d'origine africaine, et les patients toxicomanes. Cette dernière communauté est supposée généralement avoir été initialement contaminée par des patients africains.

Des différences éventuelles dans les caractéristiques épidémiologiques, l'éligibilité au traitement, la réponse au traitement des patients provenant de ces deux communautés n'avaient jusqu'à présent pas reçu beaucoup d'attention.

Nous avons repris dans notre banque de données de 829 patients porteurs du virus C dont le génotype viral était connu (sur 1726 patients), les **caractéristiques des 85 patients (10.3%) porteurs du virus 4**.

L'âge moyen de ces patients, dont 45% était des hommes, était de 47 ans \pm 13. Les principaux modes de transmission étaient la transfusion (21%), la toxicomanie (15%) et une contamination sporadique, c'ad pour laquelle aucune cause n'était retrouvée à l'anamnèse (62%). Une coinfection par le virus HIV était rencontrée chez 8% des patients. La majorité des patients (80%) porteurs du génotype 4 avait bénéficié d'une biopsie hépatique. Une cirrhose était observée chez 21% d'entre eux.

Nous avons, dans un premier temps, comparé cette série de patients porteurs du virus 4 à celle des 1726 patients porteurs du virus C.

Si l'âge moyen et le sexe étaient comparables dans les deux séries, le mode de transmission sporadique était très nettement plus fréquent chez les patients porteurs du virus 4 (62% versus 21%, $p < 0.0001$). La proportion de patient HIV était également plus importante (8% versus 2%, $p < 0.0001$).

Dans un second temps, nous avons comparé les patients d'origine africaine (49 patients, soit 58%) aux patients Européens (35 patients, soit 41%). La majorité des patients africains provenaient des anciennes colonies belges, Congo, Rwanda, et Burundi.

Il est apparu que ce qui distinguait le plus ces deux groupes était le mode de contamination. La majorité des Africains avaient été contaminés de façon sporadique (76%) alors que le mode de contamination par toxicomanie était rencontré exclusivement chez les Européens (37% versus 0% chez les Africains). De façon à priori plus étonnante, le pourcentage de patients européens contaminés de façon sporadique était statistiquement plus élevé que celui rencontré dans l'ensemble de la population de patients porteurs du virus C (43% versus 21%, $p < 0.001$).

Nous nous sommes rendus compte par ailleurs que la population des **patients européens** n'était pas homogène mais constituée de **deux groupes distincts** (Tableau 5): des patients toxicomanes (13 patients) d'une part et, d'autre part, des patients non-toxicomanes (22 patients), contaminés essentiellement de façon sporadique (75%), d'origine italienne pour une large majorité d'entre eux, et n'ayant jamais voyagé en Afrique. Ces deux groupes étaient fort différents avec, chez les non-toxicomanes, un âge moyen nettement supérieur (53 ans versus 34) et une diversité génétique virale nettement plus importante que chez les toxicomanes. Cette différence dans la variété des sous-types viraux était particulièrement marquée avec présence de cinq sous-types différents (4, 4c-4d, 4 e, 4f et 4h) chez les Européens non-toxicomanes, alors que seuls les sous-types 4 et 4c-4d étaient observés chez les toxicomanes.

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques des trois sous-groupes de patients infectés par le virus C de génotype 4.

		Européens Toxico (ETox)	Européens non- toxico (EnTox)	Africains (Af)	ETox vs EnTox	ETox vs Af	EnTox vs Af
		n = 13	n = 22	n = 49			
Age		34 ± 5	53 ± 14	47 ± 12	<0.0001	<0.0001	0.03
Sexe		6H / 7F	13H / 9F	19H / 30F	NS	NS	NS
Facteurs de risque	Transfusion	0	6	12			
	Toxico	13	0	0	na	na	NS
	Sporadique	0	16	37			
Coinfection HIV		1	0	6	NS	NS	NS
Biopsie	Metavir F3-F4	1 / 11	6 / 17	6 / 37	NS	NS	NS
	Metavir F0-F2	10 / 11	11 / 17	31 / 37			
Traitement	Traités	8	10	27	NS	NS	NS
	Non traités	5	12	22			
Réponse soutenue		2 / 8	2 / 10	3 / 27	NS	NS	NS
Sous-types	4	3	11	21			
	4a	0	0	5			
	4c-4d	10	5	9			
	4 ^e	0	1	6	0.03	0.0035	NS
	4f	0	1	1			
	4h	0	4	7			

ETox = Européens toxicomanes ; EnTox = Européens non toxicomanes ; Af = Africains

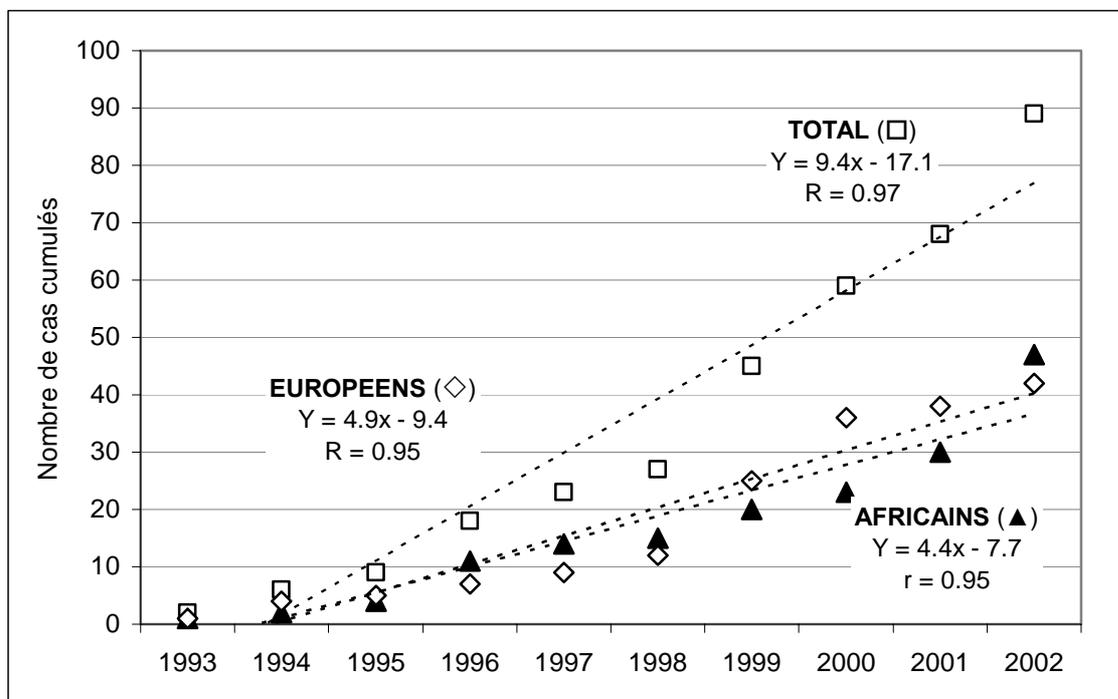
La diversité génétique rencontrée chez les Européens non-toxicomanes est une observation en faveur d'une contamination ancienne dans cette communauté. Il paraît peu vraisemblable que cette population européenne ait été contaminée par les toxicomanes vu la différence dans la diversité génétique entre les deux groupes. Il paraît peu vraisemblable également que cette population ait été contaminée en Belgique par l'arrivée des immigrants africains (l'importance de la contamination sporadique dans ces deux groupes qui se côtoient peu et depuis peu de temps n'est pas en faveur de cette hypothèse).

Nous émettons donc l'hypothèse que les patients européens non-toxicomanes ont probablement été contaminés dans leur pays d'origine, l'Italie du sud, avant leur arrivée en Belgique. Les liens entre l'Italie et l'Afrique étaient étroits avant la guerre 40 puisque l'Italie possédait trois colonies africaines (la Libye, la Somalie et l'Éthiopie). Les soldats italiens qui

partaient en Afrique provenaient essentiellement du sud de l'Italie. Les pratiques (rasage de barbe, etc...) qui ont favorisé la propagation importante du virus C en Italie du sud devaient être également de mise chez les Italiens en Afrique, ce qui pourrait expliquer la contamination de ce groupe par le génotype 4 et la contamination par la suite, de retour au pays, d'autres italiens. En accord avec cette hypothèse, on note que dans certaines régions limitées d'Italie du sud (Reggio Calabria et Crotone, régions éloignées des côtes et des grands axes), la prévalence du génotype 4 est élevée, avec une grande diversité génétique [Matera, 2002]. En 1946 a débuté l'arrivée massive dans le sud de la Belgique des Italiens venant travailler dans les mines de charbon. La proportion des Italiens à Liège et à Charleroi, anciennes villes minières, étant plus importante que dans le reste de la Belgique, cette immigration pourrait, à notre avis, expliquer la proportion élevée d'Européens non toxicomanes infectés à Liège par le génotype 4.

L'infection par le virus C de type 4 a progressé significativement dans la région liégeoise au cours de la dernière décennie. Cette progression est liée dans les mêmes proportions à l'afflux des Africains et à la progression du génotype 4 parmi les toxicomanes liégeois (Figure 4).

Figure 4: Nombre de cas cumulés de patients infectés par le virus C de génotype 4 entre 1993 et 2002 (nombre total, nombre de patients européens, et nombre de patients africains)



La population de patients porteur du génotype 4 pourrait a priori être considérée comme une population pour laquelle **le taux d'éligibilité** au traitement est faible: patients immigrés d'origine africaine récemment arrivés en Belgique, toxicomanes, italiens relativement âgés.

En réalité, le pourcentage de patients porteurs du virus 4 non éligibles pour un traitement (47%) n'était pas significativement différent du pourcentage de non éligibilité dans notre population globale de patients porteurs du virus C (59%) [Delwaide, Eur J Gastroenterol Hepatol 2005]. Le taux d'éligibilité ne variait pas non plus entre les trois sous-groupes de patients (Tableau 5). En particulier, la mise en évidence d'une prise en charge équivalente des patients africains par rapport aux belges est à souligner. En effet, dans une étude récente, il a été montré qu'aux Etats-Unis, la prise en charge des patients afro-américains était nettement moins bonne que celle des américains d'origine européenne [Shehab, 2005].

Cette étude n'avait pas pour but d'évaluer la **réponse au traitement**. Les patients ont en effet été recrutés sur une période de 10 ans et ont été traités par des schémas différents en fonction des époques, la plupart avec de l'interféron non pégylé. On note néanmoins que le taux de réponse virale soutenue observé chez nos patients (20%) était du même ordre de grandeur que ceux observés dans les études utilisant de l'interféron non pégylé en association avec la ribavirine chez les patients de génotype 4 (14-42%) [Khuroo, 2004].

3.5.2. Discussion

Ce travail montre que la population de patients infectés par le génotype 4 dans notre région est importante (10%), ce qui la place sur le même niveau de prévalence que les populations de patients infectés par le génotype 2 ou 3 (12 et 14%, respectivement).

Cette population de patients porteurs du virus de génotype 4 est hétérogène. Nous avons montré qu'elle peut être classée en 3 populations distinctes, chacune présentant une répartition propre des modes de transmission du virus, des sous-types viraux et des origines ethniques des patients.

- Le premier sous-groupe est constitué de toxicomanes européens, infectés par seulement deux sous-types viraux (les sous-types 4 et 4c-4d), ce qui indique l'origine récente de l'apparition du virus 4 dans cette population.
- Le deuxième sous-groupe est constitué de patients africains, ayant contracté la maladie dans leurs pays d'origine, la plupart du temps de façon sporadique. Dans ce sous-groupe, la diversité génétique est importante, ce qui indique le caractère ancien de la présence du virus C de génotype 4 en Afrique.
- La présence du troisième sous-groupe n'était pas attendue. Il s'agit d'une population de patients européens dont les caractéristiques de l'infection se rapprochent de celles des Africains: contamination sporadique, par un grand nombre de sous-types. Nous avons

découvert que cette population était homogène sur le plan de son origine. La grande majorité de ces patients était, en effet, d'origine italienne, ce qui a fait émettre l'hypothèse d'une contamination de cette population en raison de son passé colonial en Afrique. Un des modes importants de propagation du virus C en Italie a en effet été la pratique du rasage de la barbe en salon. Le Système de Surveillance des Hépatites Aiguës en Italie a montré qu'entre 1997 et 2002, 16.5 % des cas d'hépatite C aiguë survenant chez des hommes non toxicomanes et non transfusés provenaient de soins de beauté (essentiellement le rasage de la barbe) [Mariano, 2004]. Ce risque était plus important encore précédemment, avec une réduction de ce risque de moitié entre 1985 et 1993 [Mele, 1995]. On sait par ailleurs que le risque de transmission du virus C par les barbiers a également été décrit comme important en Ethiopie [Khaliq, 2005]. L'hypothèse par conséquent est que les colons italiens ont été infectés par le virus 4 en Afrique, qu'ils sont ensuite revenus en Italie après la perte des colonies italiennes, qu'ils ont entraîné une propagation du virus 4 en Italie, avec transfert du virus 4 en Belgique lors de l'émigration de nombreux italiens du sud après la guerre.

Une étude réalisée dans le sud-ouest de la France a retrouvé un profil similaire d'infection par le génotype 4 [Nicot, 2005]. Les auteurs de cette publication ont en effet retrouvé trois populations de patients porteurs du virus C. Un premier sous-groupe était constitué de patients toxicomanes, tous français, infectés par seulement deux sous-types (4a et 4d). Un deuxième sous-groupe était constitué de patients non-toxicomanes provenant de régions non-européennes (Afrique ou Moyen-Orient). Les patients africains étaient infectés, comme dans notre série, par une grande diversité de sous-types viraux. Enfin, les auteurs observaient également la présence d'un troisième sous-groupe, composé de patients français, infectés par une grande diversité de sous-types. Les auteurs ne décrivaient néanmoins pas de façon plus approfondie les caractéristiques épidémiologiques de ce troisième sous-groupe.

Notre travail est par ailleurs le premier à avoir recherché si les caractéristiques épidémiologiques des trois sous-groupes de patients avaient modifié la prise en charge des patients. Il est apparu que le pourcentage de patients ayant eu accès à un traitement (47%) n'était pas différent de celui observé dans l'ensemble de notre population de patients infectés par le virus C, tous génotypes confondus (41%). Il s'agit d'un résultat qui n'était pas nécessairement prévisible. En effet, on aurait pu penser que cette proportion de patients éligibles à un traitement aurait pu être plus faible, compte tenu qu'une large proportion de ces patients est composée d'Africains récemment immigrés en Belgique, ou de toxicomane. Il a été constaté aux Etats-Unis, par exemple, que l'origine ethnique des patients avait un impact sur la prise en charge [Shebab, 2005]. Nos données sur ce point ont un intérêt pharmaco économique en raison de la progression de la prévalence du virus

C de génotype 4 dans notre pays (chiffrée par notre étude) et de la difficulté d'éradiquer ce virus par le traitement d'interféron et de ribavirine.

Travaux complémentaires

- 1- La réponse au traitement des patients porteurs du virus 4 est un sujet débattu. Certains auteurs estiment le génotype 4 répond bien au traitement (80% de réponse virale soutenue ou SVR) pourvu que le traitement soit mené pendant 48 semaines avec de l'interféron pégylé et un dose de ribavirine de 1000 à 1200 mg [Diago, 2002; puis Diago, 2004]. D'autres estiment que la réponse au traitement dépend essentiellement de l'importance de la fibrose (84% de SVR si fibrose absente ou minime, 29% de SVR si fibrose sévère ou cirrrose) [Hasan, 2004]. D'autres auteurs estiment que le virus 4 reste un virus difficile à traiter, avec des taux de réponse similaires à ceux observés avec le virus 1 (aux alentours de 30%) [Legrand-Abravanel, 2005]. Une étude belge tend à montrer également que les taux de réponse virologique soutenue sont similaires à ceux obtenus chez les patients infectés par le virus 1, que le traitement comporte de l'interféron pégylé ou non (54% de SVR pour les génotype 4 et 54% pour les génotype 1, avec un schéma utilisant l'interféron pégylé ; et 26% et 21% de SVR respectivement, avec un schéma utilisant de l'interféron non pégylé) **[de Galocsy, Nevens, Delwaide, Acta Gastroenterol Belg, 2006: abstract]**.
- 2- Une étude belge est en cours pour rassembler les différentes observations de patients porteurs du virus C de génotype 4 en Belgique. Cette étude a permis jusqu'à présent de recueillir les données de 416 patients, dont 287 Africains et 129 non-Africains **[Nkuize, Delwaide, et al. Hepatology, 2006: abstract]**. Cette étude confirme l'absence de différence décrite dans notre travail entre les Africains et les Européens en ce qui concerne l'importance de la fibrose à la biopsie, la coinfection éventuelle par le virus HIV et l'éligibilité au traitement. Par contre, une hypertension artérielle et une intolérance au glucose étaient plus souvent rencontrées chez les Africains. La réponse au traitement observée chez les Africains était significativement moins bonne chez les Africains (26% de réponse virale soutenue) que chez les Européens (71%). La tolérance et la compliance au traitement étaient par contre les mêmes dans les deux groupes.

Chapitre 4

Synthèse

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

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

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

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

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

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

Avec le Centre de Diagnostic Moléculaire, nous avons étudié rétrospectivement ces modifications sur une période de 10 ans dans une série de 1726 patients (*publication originale 3*). Cette étude a permis de chiffrer la progression de la toxicomanie comme facteur de transmission du virus C. Elle a également montré la faible décroissance au cours du temps de la proportion de patients se présentant pour la première fois en consultation et décrivant une transfusion avant 1990 comme mode de transmission du virus (encore un tiers des nouveaux patients vus en consultation en 2002 décrivaient une transfusion avant 1990 comme mode de contamination, au lieu de 50% en 1992). Ces données ont montré l'efficacité encore non optimale dans nos régions des campagnes d'information insistant sur la nécessité de bénéficier d'une recherche des anticorps HCV lors d'antécédents transfusionnels. Ce travail a également confirmé la part importante des examens médicaux invasifs dans la propagation de l'infection dans nos régions (9% de contaminations iatrogènes clairement démontrées). Enfin, cette étude a permis de chiffrer l'évolution relative des différents génotypes au cours du temps, avec stabilité des génotypes 2, 3 et 5, mais régression de 2.3% par an du génotype 1b, et progression de 0.6% par an du génotype 1a et de 1.1% par an du génotype 4.

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

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

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

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

L'étude épidémiologique sur dix ans a également révélé le nombre important de patients porteurs du génotype 4 dans notre région (11% des patients). Ceci nous a amené à mieux définir cette population (*publication originale 6*). Il apparaît que ce groupe de patients est constitué de trois sous-groupes distincts présentant trois profils épidémiologiques différents: des patients d'origine africaine contaminés dans leurs pays d'origine de façon essentiellement sporadique et infectés par une grande diversité de sous-types du génotype 4; des patients toxicomanes, tous européens, infectés par seulement deux sous-types de génotype 4, ce qui indique une contamination plus récente de la communauté des toxicomanes dans notre région; et des patients européens, plus âgés, contaminés de façon sporadique, par un grand nombre de sous-types du génotype 4, et d'origine majoritairement italienne, ce qui laisse supposer chez ces patients une contamination ancienne en Italie (probablement en relation avec le passé colonial de l'Italie en Afrique). Cette publication permet donc de nuancer l'opinion généralement émise que la propagation du virus C de génotype 4 en Europe est liée à l'immigration africaine et à la contamination, par des Africains toxicomanes, de toxicomanes liégeois.

Les points forts du travail sont donc

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

- d'avoir confirmé, dans une population européenne, le peu d'accessibilité au traitement des patients porteurs chroniques du virus C

Chapitre 5

Perspectives

Les remarquables progrès thérapeutiques observés au cours des quinze dernières années ont été accomplis avec deux molécules connues depuis une vingtaine d'années, l'interféron et la ribavirine.

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

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

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

Ainsi, incontestablement, dans le passé, la stratégie consistant à améliorer les schémas thérapeutiques des molécules existantes a porté ces fruits. Les efforts sont poursuivis actuellement pour améliorer la performance de ces traitements pour certaines catégories de patients: patients avec cirrhoses décompensées, patients transplantés, patients dialysés, patients co-infectés par le virus HIV, patients toxicomanes. Les schémas thérapeutiques idéaux pour les patients porteurs d'un génotype 4, 5 et 6 ne sont pas connus. Enfin, pour le plus grand nombre de patients, des recherches qui probablement apporteront des bénéfices appréciables sont celles tendant à adapter les schémas thérapeutiques non pas seulement à la nature du virus mais également aux caractéristiques propres du patient, en multipliant les paramètres individuels (race, stéatose, diabète ou résistance à l'insuline, prise modérée d'alcool, surcharge en fer, degré de la fibrose hépatique).

Néanmoins, le développement d'**autres thérapeutiques** est nécessaire, compte tenu de l'échec des schémas thérapeutiques actuels chez un pourcentage non négligeable de patients, et du profil de risque de ces traitements qui les rend non applicables chez la majorité des patients infectés.

Au stade de l'hépatite chronique, la virémie est maintenue stable par un équilibre entre la production continue de particules virales par les hépatocytes, et la dégradation continue de ces particules par des mécanismes encore peu connus. Le but des thérapeutiques est d'arriver à rompre cet équilibre, soit en réduisant la production de virus (médicaments antiviraux), soit en stimulant la clearance des cellules infectées par le virus (thérapeutiques immunomodulatrices) [Pawlotsky, 2005]. La recherche concernant la mise au point de nouvelles molécules antivirales a connu une expansion importante ces dernières années. Le cycle de réplication du virus est mieux connu (pénétration du virus dans l'hépatocyte par l'intermédiaire d'un récepteur situé sur la surface de l'hépatocyte, transport du virus vers le réticulum endoplasmique, translation en une polyprotéine, clivage de cette polyprotéine en une dizaine de protéines par des protéases et des peptidases, réplication du RNA viral, assemblage puis excrétion du virus par l'hépatocyte). Pour chacune de ces étapes, des cibles potentiellement accessibles à la thérapeutique ont été définies [McHutchison, 2006].

Les progrès dans le développement de nouveaux médicaments ont été lents initialement, en raison de l'absence de cultures cellulaires permettant d'étudier in vitro l'influence de ces médicaments potentiels sur la réplication virale. Au cours de ces dernières années, cet obstacle a été en partie levé par la mise au point de systèmes permettant d'étudier le virus in vitro [Lohman, 1999; Hsu, 2003; Lindenbach, 2005]. Des antivirus spécifiquement dirigés contre le virus C ont été élaborés (ces molécules ont reçu récemment l'acronyme STAT-C, pour Specifically Targeted Antiviral Therapy). Les programmes les plus avancés actuellement concernent des antiprotéases et des antipolymérase dirigées spécifiquement contre des protéases et des polymérase virales, essentielles pour la réplication du virus. Les premières études montrent que ces thérapeutiques, utilisées en monothérapie, sont efficaces pour inhiber la réplication virale et que leur effet est amélioré par l'utilisation d'interféron avec ou sans ribavirine [Forestier, 2006]. Ces

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

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

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

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

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

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

Thèses annexes sur le virus C

Virus C, virus G et dialyse

- Does HCV screening of blood donors has an effect on HGV transmission in dialyzed patients?
C Gérard, D Vaira, J Delwaide, A Lamproye, G Maggipinto, D Sondag, G Rorive, J Belaïche, B Rentier.
Vox Sang 1998; 75:77.
- Prevalence of hepatitis G virus in a hemodialysis unit.
A Lamproye, J Delwaide, D Vaira, G Maggipinto, C Gérard, D Sondag, B Rentier, G Rorive, J Belaïche.
Acta Gastroenterol Belg 1999 ; 62 : 13-15.

Effets secondaires du traitement par interféron et ribavirine

- Polymorphous light eruption-like lesions on sun-protected injection sites of recombinant interferon-alpha-2b.
A Nikkels, J Delwaide, C Letawe, G Pierard.
J Dermatol Treat 1997; 8: 285.
- Acute pancreatitis attributed to the use of interferon alpha-2b.
I Eland, M Rasch, M Sturkenboom, F Bekkering, J Brouwer, J Delwaide, J Belaïche, G Houbiers, B Stricker.
Gastroenterology 2000; 119: 230-233.
- Respiratory failure in the course of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C.
V Mommens, L de Leval, B Ghaye, G Hermans, J Delwaide, A Ghuysen, G Hartstein, JL David, V D'Orio.
Crit Care Med 2006 (soumis)

Etudes thérapeutiques de la Belgian Association for the Study of the Liver

- Daily induction combination treatment with alpha 2b interferon and ribavirin or standard combination treatment in naïve chronic hepatitis C patients. A multicentre randomized controlled trial.
H Van Vlierberghe, G Leroux-Roels, M Adler, N Bourgeois, F Nevens, Y Horsmans, J Brouwer, I Colle, J Delwaide, R Brenard, B Bastens, J Henrion, R De Vries, C De Galocsy, P Michielsen, G Robaey, L Bruckers.
J Viral Hepat 2003; 10: 460-466.

Etudes thérapeutiques du Benelux Study Group on Treatment of Chronic Hepatitis C

- Retreatment of hepatitis C non-responsive to interferon. A placebo controlled randomized trial of ribavirin monotherapy versus combination therapy with ribavirin and interferon in 121 patients in the Benelux.
B Veldt, J Brouwer, M Adler, F Nevens, P Michielsen, J Delwaide, B Hansen, S Schalm.
BMC Gastroenterology 2003; 3 (1): 24
- Reduction of relapse rates by 18-month treatment in chronic hepatitis C. A Benelux randomized trial in 300 patients.
J Brouwer, F Nevens, F Bekkering, N Bourgeois, H Van Vlierberghe, C Weegink, V Lefebvre, J Van Hattum, J Henrion, J Delwaide, B Hansen, S Schalm. J Hepatol 2004 (40): 689-695.

Guidelines de la Belgian Association for the Study of Liver

- Hepatitis C: screening, treatment and prevention. Practical guidelines.
P Michielsen, R Brenard, N Bourgeois, C de Galocsy, J Delwaide, J Henrion, Y Horsmans, F Nevens, H Reynaert, G Robaey, D Sprengers, H Van Vlierberghe.
Acta Gastroenterol Belg 2003; 66; 1: 15-19
- BASL guidelines for the surveillance, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma.
H Van Vlierberghe, I Borbath, J Delwaide, J Henrion, P Michielsen, C Verslype, and the BASL steering Committee.
Acta Gastroenterol Belg 2004; 67 (1): 14-25

- Guidelines for the management of chronic hepatitis C in patients infected after substance use.

G Robaeys, F Buntinx, E Bottieau, S Bourgeois, R Brenard, I Colle, J De Bie, C Mathei, JP Mulkay, P Van Damme, M Van Ranst, R Verrado, P Michielsen, N Bourgeois, C de Galocsy, J Delwaide, J Henrion, Y Horsmans, H Reynart, D Sprengers and the BASL. Acta Gastroenterol Belg 2005; 68 (1): 38-45.

- The management of patients with mild hepatitis

C Verslype, P Michielsen, M Adler, H Orlent, D Sprengers, J Delwaide, F D'Heygere, P Langlet, R Brenard, I Colle, H Reynaert, P Starkel, J Henrion.

Acta Gastroenterol Belg 2005; 68: 314-318.

Traitements des complications à long terme de l'hépatite chronique C Chez les témoins de Jéhovah

- Liver transplantation in Jehovah's witness.

O Detry, P Honoré, J Delwaide, R Dondelinger, M Meurisse, N Jacquet. Lancet 1999 ; 353 : 1680

- Liver transplantation in Jehovah's witnesses.

O Detry, A De Roover, J Delwaide, A Kaba, J Joris, P Damas, M Lamy, P Honoré, M Meurisse.

Transplant International 2005 ; 18 : 929-936

- Avoiding blood products during liver transplantation

O Detry, A De Roover, J Delwaide, MH Delbouille, A Kaba, J Joris, P Damas, M Lamy, P Honoré, M Meurisse.

Transpl Proceedings 2005; 37: 2869-2870.

Hépatocarcinome

- The HepCar registry: report of a one year registration program of hepatocellular carcinoma in Belgium. What is daily practice in HCC?

H Van Vlierberghe, I Colle, J Henrion, P Michielsen, J Delwaide, H Reynaert, I Borbath, JP Martinet, D Sprengers, R Brenard, and the BASL.

Acta Gastroenterol Belg 2005; 68: 403-411

- Transmission of an undiagnosed sarcoma to recipients of kidney and liver grafts procured in a non-heart beating donor.

O Detry, A De Roover, L de Leval, C Herens, J Delwaide, P Honoré, M Meurisse. Liver Transpl 2005; 11: 696-699

- Outcome of patients with hepatocellular carcinoma listed for liver transplantation within the European allocation system.
M Adler, J Lerut, H Van Vlierberghe, R Troisi, F De Pauw, A Fancello, G Bonduel, E De Gendt, P Vereerstraeten, V Donckier, O Detry, J Delwaide, P Michielsen, T Chapelle, J Pirenne, F Nevens.
Gut 2006 (soumis)

Références

- **Adler M.** Controversies in hepatogastroenterology. The president's comments. *Acta Gastroenterol Belg* 1998 ; 61 : 414-415.
- **Abdo A, Lee S.** Management of hepatitis C virus genotype 4. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (11): 1233-1239.
- **Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).** Consensus conference. Treatment of hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 2: 303-320.
- **Alberti A, Boccatto S, Vario A et al.** Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S195-S200.
- **Alric L, Fort M, Izopet J et al.** Study of host-and virus-related factors associated with spontaneous hepatitis C virus clearance. *Tissue Antigens* 2000; 56: 154-158.
- **Annemans L, Warie H, Nechelpuut M, Peraux B.** A health economic model to assess the long term effects and cost-effectiveness of PEG IFN alpha-2a in hepatitis C virus infected patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67 (1): 1-8.
- **Baldo V, Floreani A, Dal Vecchio L, et al.** Occupational risk of blood-borne viruses in healthcare workers: a 5-year surveillance program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23 (6): 325-327.
- **Bini E, Bräu N, Currie S, et al.** Prospective multicenter study of eligibility for antiviral therapy among 4,084 US veterans with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1772- 1779.
- **Blatt L, Mutchnick M, Tong M et al.** Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States. *J Viral Hepat* 2000; 7: 196-202.
- **Bonny C, Roche C, Randle K, et al.** Treatment of interferon-naïve patients with HCV genotype 5 with interferon (or peginterferon) plus ribavirine results in a very high sustained viral response (Abstract). *Hepatology* 2003; 38 (4): A75.

- **Broers B, Helbling B, François A, et al.** Barriers to interferon-alpha therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 323-328.
- **Bronowicki JP, Venard V, Botte C et al.** Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997; 337: 237-240.
- **Bukh J, Apgar C, Engle R et al.** Experimental infection of chimpanzees with hepatitis C virus of genotype 5a: genetic analysis of the virus and generation of a standardized challenge pool. *J Infect Dis* 1998; 178 (4): 1193-1197.
- **Carreno V, Castillo I, Rodriguez-Inigo E, et al.** Hepatitis C virus persists and replicates in the liver of the majority of sustained responder patients to antiviral treatment [abstract]. *Hepatology* 2005; 42 (suppl 1): A220.
- **Choo, Q, Kuo G, Weiner A, et al.** Isolation of a cDNA derived from a blood borne non-A, non-B hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
- **Chung H, Kudo M, Kumada, T et al.** Risk of HCV transmission after needle stick injury, and the efficacy of short-duration interferon administration to prevent HCV transmission to medical personnel. *J Gastroenterol* 2003; 38 (9): 877-879.
- **Ciancio A, Manzini P, Castagno F et al.** Digestive endoscopy is not a major risk factor for transmitting hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2005; 142: 903-909.
- **Conférence de Consensus : Hépatite C : dépistage et traitement.** Conclusions et recommandations du Jury (texte long). *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 20 : S202-S211.
- **Couroucé A, Pillonel J.** Risques d'infections virales post-transfusionnelles. *Gaz Transfusion* 1996 ; 118 : 5-7.
- **Danta M, Turner J, Johnson R et al.** Early ribavirin improves sustained virological responses in acute HCV infection in HIV positive individuals [Abstract]. *Hepatology* 2005; 42 (4): A1198.
- **Davis G, Balart L, Schiff E et al.** Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized controlled study. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501-1506.
- **Davis G, Wong J, McHutchison J, et al.** Early virologic response to treatment with pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645-642.

- **De Carli G, Puro V, Ippolito G et al.** Risk of hepatitis C virus transmission following percutaneous exposure in healthcare workers. *Infection* 2003; 31 (suppl 2): 22-27.
- **De Galocsy C, Nevens F, Delwaide J, et al.** Hepatitis C genotype 4: response to treatment is similar to genotype 1, in a sub-analysis from trial BerNar-1. [Abstract]. *Acta Gastroenterol Belg* 2006.
- **Delwaide J, C Gérard, D Sondag, J Belaïche.** Les modes de transmission du virus de l'hépatite C. *Rev Med Liège* 1997; 52 (6): 388-391.
- **Delwaide J, C Gérard, D Sondag, J Belaïche.** Les modes de transmission du virus C. *Med Chir Dig* 1997 ; 26 : 319-321.
- **Delwaide J.** Actualités sur l'hépatite C : transmission potentielle par les examens médicaux invasifs ; nouvelles modalités thérapeutiques. *Rev Med Liège* 1998 ; 53 (8) : 467-469.
- **Delwaide J, Pelckmans P, Defrance P, Adler M.** Is automatic disinfection between each endoscopy mandatory? Jury opinion. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61: 429-430.
- **Delwaide J, Gérard C, Belaïche J, et le GLEVHE.** La transmission du virus de l'hépatite C en milieu hospitalier. *Med Hyg* 1999; 57: 1526-1529.
- **Delwaide J, Gérard C, Vaira D, Maggipinto G, Rentier B, Belaïche J.** Hepatitis C virus transmission following invasive medical procedures. *J Intern Med* 1999; 245: 107-108.
- **Delwaide J, Bourgeois N, Gérard C, Wain E, Vaira D, Belaïche J.** Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b prevents chronicity (abstract). *Hepatology* 1999; 30: 264.
- **Delwaide J.** Hépatites C sporadiques. Risque iatrogène non négligeable. *Interface* 2000 ; 6 : 6-7.
- **Delwaide J, Bourgeois N, Colle I, Robaey G.** Risk factors for hepatitis C : past, present and future. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65: 87-89.
- **Delwaide J.** Economic evaluation of chronic hepatitis C treatment by interferon-ribavirin combination therapy in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65: 233-236.

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

- **Diago M Hassanein T, Rodès J, Ackrill A, Sedarati F.** Optimized virologic response in hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Ann Intern Med* 2004; 140: 72-73.
- **Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, et al.** Safety and efficacy of 24-week course of pegylated interferon alpha 2a and ribavirin for the treatment of acute HCV infection in HIV positive patients. [Abstract]. *Hepatology* 2005; 42 (4): A1212.
- **Donahue J, Munoz A, Ness P, et al.** The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 369-373.
- **Edlin B, Seal K, Lorvick J et al.** Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med* 2001; 345 (3): 211-213.
- **Falck-Ytter Y, Kale H, Mullen K, et al.** Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002; 136: 288-292.
- **Feld J, Hoofnagle J.** Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature* 2005; 436 (18): 967-972.
- **Folgori A, Capone S, Ruggeri L, et al.** A T-cell vaccine eliciting effective immunity against heterologous virus challenge in chimpanzees. *Nat Med* 2006; 12 (2): 190-197.
- **Forestier N, Weegink C, Purdy S, et al.** Current status of subjects receiving Peg-interferon-alfa-2a and ribavirin after a 14-day study of the hepatitis C protease inhibitor telaprevir (VX-950), with Peg-interferon. *Hepatology* 2006; 44 (suppl 1): 1142A.
- **Forns X, Martinez-Bauer E, Feliu A et al.** Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology* 2005; 41: 115-122.
- **Fried M, Shiffman M, Reddy R et al.** Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
- **Furyoso N, Kubo N, Nakashima H, et al.** Confirmation of nosocomial hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 584-590.
- **Gale M, Foy E.** Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus. *Nature* 2005; 436 (18): 939-945.

- **George C, D'Heygere F, Nevens F, et al.** Patients infected with HCV-5 present the same response rate than patients infected with HCV-1: results from the Belgian randomised trial for naïve and relapsers (Bernar-1). [Abstract]. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 12A.
- **Gérard C, Delwaide J.** Answers to frequently asked questions concerning hepatitis C. in *R Decker and H Troonen (Eds). Hepatitis C 1997: Essays and expert opinions on its natural history, epidemiology, diagnosis and therapy. Abbott Diagnostics Educational Services. 1997: 131-141.*
- **Gérard C, Delwaide J, Vaira D, Bastens B, Servais B, Wain E, Bataille C, Daenen G, Belaïche J, and the GLEVHE.** Evolution over a 10 year period of the epidemiological profile of 1726 newly diagnosed HCV patients in Belgium. *J Med Virol* 2005; 76: 503-510.
- **Gerberding J.** Management of occupational exposures to blood-born viruses. *N Engl J Med* 1995; 332: 444-451.
- **Gerlach T, Diepolder H, Zachoval R et al.** Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125: 80-88.
- **Gordon S.** New insights into acute hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 125 (1): 253-256.
- **Hadziyannis S, Sette H, Morgan T, et al.** Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355.
- **Hasan F, Asker H, Al-Khaldi J, et al.** Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1733-1737.
- **Henquell C, Cartau C, Abergel A, et al.** High prevalence of hepatitis C virus type 5 in Central France evidenced by a prospective study from 1992 to 2002. *J Clin Microbiol* 2004; 42 (7): 3030-3035.
- **Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, et al.** Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003; 37: 60-64.
- **Hoofnagle J.** Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S21-S29.

- **Hsu M, Zhang J, Flint M et al.** Hepatitis C virus glycoproteins mediate pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7271-7276.
- **Hu K, Lin Y, Yang H, et al.** Clinical profile of chronic hepatitis C in US veterans in comparison with non-veterans [abstract]. *Hepatology* 2000; 32 (suppl): 280A.
- **Jacobson I, Ghalib R, Lawitz E et al.** Early viral response and on treatment response to CPG 10101 (Actilon), in combination with pegylated interferon and/or ribavirin, in chronic HCV genotype 1 infected patients with prior relapse response [abstract]. *Hepatology* 2006; 44 (suppl 1): 96A.
- **Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H et al.** Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452-1457.
- **Jensen D, Cotler S, Lam H et al.** A comparison of hepatitis C treatment and outcomes at academic, private and Veterans'Affairs treatment centres. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 69-77.
- **Kamal S, Fouly A, Kamel R, et al.** Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology* 2006; 130: 632-638.
- **Kedda M, Kew M, Coppi A.** Hepatocarcinogenic potential of genotype 5 of hepatitis C virus. *Trop Gastroenterol* 1997; 18: 153-155.
- **Khaliq A, Smego R.** Barber shaving and blood-borne disease transmission in developing countries. *S Afr Med J* 2005; 95 (2): 94-96.
- **Kleter B, Brouwer J, Nevens F, et al.** Hepatitis C virus genotypes: epidemiological and clinical associations. *Liver* 1998; 18: 32-38.
- **Kondili L, Chionne P, Costantino A.** Infection rate and spontaneous seroconversion of anti- hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002; 50: 693-696.
- **Krause G, Trepka M, Whisenhunt R et al.** Nosocomial transmission of hepatitis C virus associated with the use of multidose saline vials. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24: 122-127.
- **Kuo G, Choo Q, Alter H, et al.** An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-364.

- **Khuroo M, Khuroo M, Dahab S.** Meta-analysis: a randomized trial of peginterferon plus ribavirine for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 931-938.
- **Lagging L, Aneman C, Nenonen N et al.** Nosocomial transmission of HCV in a cardiology ward during the window phase of infection: an epidemiological and molecular investigation. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 580-582.
- **Legrand-Abravanel F, Nicot F, Boulestin A.** Pegylated interferon and ribavirine therapy for chronic hepatitis C virus genotype 4 infection. *J Med Virol* 2005; 77: 66-69.
- **Lehmann M, Meyer M, Monazahian M, et al.** High rate of spontaneous clearance of acute hepatitis C virus genotype 3 infection. *J Med Virol* 2004; 73 (3): 387-391.
- **Licata A, Di Bona D, Schepis F, et al.** When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003; 39: 1056-1062.
- **Lindenbach B, Evans M, Syder A et al.** Complete replication of hepatitis C virus in cell culture. *Science* 2005; 309: 623-626.
- **Lohmann V, Korner F, Koch J, et al.** Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999; 285: 110-113.
- **Macedo de Oliveira A, White K, Leschninsky D, et al.** An outbreak of hepatitis C virus infections among outpatients at a haematology/oncology clinic. *Ann Intern Med* 2005; 142: 898-902.
- **McHutchison J, Gordon S, Schiff E et al.** Interferon alpha 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-1492.
- **McHutchison J, Bartenschlager R, Patel K, Pawlotsky JM.** The face of future hepatitis C antiviral drug development: recent biological and virologic advances and their translation to drug development and clinical practice. *J Hepatol* 2006; 44: 411-421.
- **Mangia A, Satoro R, Minerva N, et al.** Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609-2617.
- **Manns M, McHutchison J, Gordon S et al.** Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared to interferon lpha-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.

- **Mariano A, Mele A, Tosti M et al.** Role of beauty treatment in the spread of parenterally transmitted hepatitis viruses in Italy. *J Med Virol* 2004; 74 (2): 216-220.
- **Martinot-Peignoux M, Roudot-Thoroval F, Mendel I, et al.** Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. *J Viral Hepat* 1999; 6: 435-443.
- **Massari M, Petrosillo N, Ippolito G et al.** Transmission of hepatitis C virus in a gynaecological surgery setting. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2860-2863.
- **Matera G, Lamberti A, Quirino A et al.** Changes in the prevalence of hepatitis C virus genotype 4 in Calabria, Southern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 42: 169-173.
- **Matheï C, Robaey G, Van Ranst M, et al.** The epidemiology of hepatitis C among injecting drug users in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68: 50-54.
- **Mele A, Corona R, Tosti M, et al.** Beauty treatments and risk of parenterally transmitted hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *Scand J Infect Dis* 1995; 27 (5): 441-444.
- **Mele A, Spada E, Saggiocca L, et al.** Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol* 2001; 35: 284-289.
- **Muir A, Provenzale D.** A descriptive evaluation of eligibility for therapy among veterans with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 268-271.
- **Murphy D, Willems B, Vincelette J et al.** Biological and clinicopathological features associated with hepatitis C virus type 5 infections. *J Hepatol* 1996; 24: 109-113.
- **Nakano T, Lu L, Liu P, Pybus O.** Viral gene sequences reveal the variable history of hepatitis C virus infection among countries. *J Infect Dis* 2004; 190:1098-1108.
- **Nevens F, Roskams T, Van Vlierberghe H et al.** A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1289-1296.
- **Nguyen M, Keeffe E.** Chronic hepatitis C: genotypes 4 to 9. *Clin Liver Dis* 2005; (9): 411-426.

- **Nicot F, Legrand-Abrevanel F, Sandres-Saune K et al.** Heterogeneity of hepatitis C virus genotype 4 strains circulating in south-western France. *J Gen Virol* 2005; 86: 107-114.
- **Njouom R, Pasquier C, Ayouba A et al.** High rate of hepatitis C virus infection and predominance of genotype 4 among elderly inhabitants of a remote village of the rain forest of South Cameroon. *J Med Virol* 2003; 71: 219-225.
- **Nkuize M, Delwaide J, Langlet P et al.** A multicenter Belgian review of patients infected by HCV genotype 4. *Hepatology* 2006; 44 (suppl 1): 252A.
- **Nomura H, ou S, Tanimoto H, et al.** Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004; 39: 1213-1219.
- **Orland J, Wright T, Cooper S.** Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33 (2): 321-327.
- **Pawlotsky JM.** Diagnostic tests for hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1): 71-79.
- **Pawlotsky JM.** The pros of antiviral therapy in acute hepatitis C virus infection and use of antivirals for postexposure prophylaxis. In: *Shouval D (ed.). EASL postgraduate course: Prevention and intervention in liver disease. Kenes International. 2002: 83-89.*
- **Pawlotsky JM.** Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S65-S73.
- **Pawlotsky JM.** Current and future concepts in hepatitis C therapy. *Semin Liver Dis* 2005; 25: 72-83.
- **Pawlotsky JM.** Therapy of hepatitis C: from empiricism to eradication. *Hepatology* 2006; 43: S207-S220.
- **Payan C, Roudot-Thoroval F, Marcellin, P, et al.** Changing of hepatitis C virus genotype patterns in France at the beginning of the third millennium: the GEMHEP GenoCII study. *J Viral Hepat* 2005; 12: 405-413.
- **Pietrabissa A, Merigliano S, Montorsi M, et al.** Reducing the occupational risk of infections for the surgeon: multicentric national survey on more than 15000 surgical procedures. *World J Surg* 1997; 21 (6): 573-578.
- **Poynard T, Marcellin P, Lee S, et al.** Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon

alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 342: 1426-1432.

- **Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, et al.** Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001; 34: 730-739.
- **Puro V, Petrosillo N, Ippolito G.** Risk of hepatitis C seroconversion after occupational exposures in health care workers. *Am J Infect Control* 1995; 23 (5): 273-277.
- **Puro V, Shouval D.** Blood-borne virus in healthcare workers. Editorial. *Viral Hepatitis* 2005 (14): 1.
- **Pybus O, Charleston M, Gupta S, et al.** The epidemic behavior of the hepatitis C virus. *Science* 2001; 292: 2323-2325.
- **Pybus O, Cochrane A, Holmes E, Simmonds P.** The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infection, Genetics and Evolution*. 2005; 5: 131-139.
- **Quiroga J, Campillo M, Catillo I et al.** IgM antibody to hepatitis C virus in acute and chronic hepatitis C. *Hepatology* 1991; 14: 38-43.
- **Rey J, Kruse A, Neumann C.** ESGE/ESGENA technical note on cleaning and disinfection. *Endoscopy* 2003; 35: 869-877.
- **Roberts E, Yeung L.** Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002; 36: S106-S113.
- **Rocca L, Yawn B, Wollan P et al.** Management of patients with hepatitis C in a community population: diagnosis, discussions and decisions to treat. *Ann Fam Med* 2004; 2: 116-124.
- **Ross R, Viazov S, Renzing-Kohler K, et al.** Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol* 2000; 60: 122-125.
- **Roudot-Thoroval F, Bastie A, Pawlotsky JM, et al.** Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease. A French survey of 6664 patients. *Hepatology* 1997; 26: 485-490.
- **Rowan P, Tabasi S, Abdul-Latif M et al.** Psychosocial factors are the most common contraindications for antiviral therapy at initial evaluation in Veterans with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 530-534.
- **Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, et al.** Efficacy of a 24-week course of peginterferon alfa-2b monotherapy in patients with acute

hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol* 2005; 45: 329-333.

- **Schreiber G, Busch M, Kleinman S, Korelitz J.** The risk of transfusion-transmitted viral infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-1690.
- **Shehab T, Randhawa R, Jankowski A, et al.** Impact of patient race and gender on the care of a large cohort of community based hepatitis C patients (abstract). *Hepatology* 2005; 42 (suppl 1): A389.
- **Shepard C, Finelli L, Alter M.** Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5 (9): 558-567.
- **Silini E, Locasciulli A, Santoleri L, et al.** Hepatitis C infection in a hematology ward: evidence for nosocomial transmission and impact on hematologic disease outcome. *Haematologica* 2002; 87: 1200-1208.
- **Simmonds P, Alberti A, Alter H, et al.** A proposed system for the nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 1994; 19: 1321-1324.
- **Simmonds P.** Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on. *J Gen Virol* 2004; 85: 3173-3188.
- **Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al.** Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962-973.
- **Smith D, Pathirana S, Davidson F, et al.** The origin of hepatitis C virus genotype. *J Gen Virol* 1997; 78: 321-328.
- **Smuts H, Kannemeyer J.** Genotyping of hepatitis C virus in South Africa. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1679-1681.
- **Strader D, Wright T, Thomas D, et al.** Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. AASLD practice guideline. *Hepatology* 2004; 39 (4): 1147-1171.
- **Takano S, Satomura Y, Omata M, et al.** Effects of interferon beta on non-A, non-B acute hepatitis: a prospective, randomized, controlled-dose study. *Gastroenterology* 1994; 107: 805-811.
- **Terrault N.** Sexual activity as risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S99-S105.
- **Tokars J, Bell D, Culver D et al.** Percutaneous injuries during surgical procedures. *JAMA* 1992; 267 (21): 2899-2904.

- **Updated US public health service guidelines** for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR 2001; 50 (RR-11): 1-52.*
- **Veldt B, Saracco G, Boyer N et al.** Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. *Gut 2004; 53: 1504-1508.*
- **Verbeek J, Maes P, Lemey P, et al.** Investigating the origin and spread of hepatitis C virus genotype 5a. *J Virol 2006; 80 (9): 4220-4226.*
- **Villano S, Vlohov D, Nelson K, et al.** Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology 1999; 29: 908-914.*
- **Vogt M, Lang T, Frosner G et al.** Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before implementation of blood donors screening. *N Engl J Med 1999; 341: 866-870.*
- **Von Wagner M, Huber M, Berg T, et al.** Peginterferon alpha-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis. *Gastroenterology 2005; 129: 522-527.*
- **Wenzel R, Edmond M.** Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med 2005; 142: 940-941.*
- **Wiegand J, Jäckel E, Cornberg M, et al.** Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology 2004; 40: 98-107.*
- **Wiegand J, Buggisch P, Boecher W et al.** Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute HCV II study. *Hepatology 2006; 43: 250-256.*
- **Williams I.** Epidemiology of hepatitis C in the United States. *Am J Med 1999; 107: 2S-9S.*
- **Wong J, Nevens F.** Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b plus ribavirine compared to interferon alfa-2b plus ribavirine as initial treatment of chronic hepatitis C in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg 2002; 65: 110-111.*
- **Wong J, Poynard T, Ling H, et al.** Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha 2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol 2000; 95: 1524-1530.*

- **Yazdanpanah Y, De Carli G, Miguera B, et al.** Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case control study. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (10): 1423-1430.
- **Yokosuka O, Kato N, Hosoda K et al.** Efficacy of long term interferon treatment in chronic liver disease evaluated by sensitive polymerase chain reaction assay for hepatitis C virus RNA. *Gut* 1995; 37: 721-726.
- **Younossi Z, Singer M, McHutchinson J, et al.** Cost-effectiveness of interferon alpha 2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30: 1318-1324.
- **Zekry A, Patel K, McHutchinson J.** Treatment of acute hepatitis C infection: more pieces of the puzzle? *J Hepatol* 2005; 42: 293-296.
- **Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, et al.** Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44: 97-103.

Publications originales

Publication 1

“Hepatitis C virus transmission following invasive medical procedures.”

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

J Intern Med 1999; 245: 107-108

LETTER TO THE EDITOR

Hepatitis C virus transmission following invasive medical procedures

DEAR SIR, Hepatitis C represents a major public health problem due to its prevalence and high incidence of chronic disease. Until now, most reported cases of hepatitis C infection have been associated with intravenous drug abuse or administration of untested blood products; many fewer cases have resulted from sexual or vertical transmission. In 40% of patients, however, the mode of viral transmission remains unknown. For some of these, a nosocomial origin has been suggested [1–3], with particular attention paid to transmission by gastrointestinal endoscopy [4–6]. However, the number of reported cases of patient-to-patient transmission associated with invasive medical procedures (IMPs) remains very low.

Between 1994 and 1997, we diagnosed 20 cases of acute, icteric hepatitis C, nine of which were attributable to invasive medical procedures. Although sequencing or genotyping were not carried out to confirm the identity of the viral strains involved, we were convinced of a causal relationship by a series of chronological, clinical, biological and viral events (Table 1). Furthermore, these nine cases

were subsequently traced to errors in disinfection procedures.

Prior to IMP, all nine patients had normal levels of transaminases; none of them had ever received blood products or used intravenous drugs, and all sexual partners were seronegative for the C virus. The IMPs, which involved various medical specialities, were performed in several medical centres. Icteric hepatitis appeared an average of 50 days (range 32–91) after the procedure. The presence of viral HCV-RNA was confirmed by polymerase chain reaction (PCR) in all cases. Four of the nine patients were seropositive at the time of icterus, whilst five others converted to seropositivity within 4.5 months.

Clinical evolution to chronic hepatitis was observed in four patients (patients 1, 3, 5 and 8), whilst in three patients (patients 2, 7 and 9), the hepatitis spontaneously resolved (with sustained biochemical resolution and undetectable serum hepatitis C virus RNA 32, 12 and 24 months, respectively, after the end of icterus). Two patients (patients 4 and 6), who were treated early after the resolution of icterus with interferon α -2b (5 million units day⁻¹ for 2 months), had apparent cure (normal transaminase levels and negative PCR 6 months after the end of treatment).

Table 1 Chronology of clinical and serological events in nine cases of iatrogenic transmission of hepatitis C

Patients Number	Age	Sex	Clinical events Contaminating procedure	Delay before icterus (days)	Serology		
					ALT (U L ⁻¹)	HCV antibodies at icterus	Seroconversion delay
1	64	F	Cystoscopy, IVP*	52	1244	Negative	3.5 months
2	40	M	Extracorporeal lithotripsy	45	1365	Positive	
3	20	M	Cystoscopy + biopsies	58	294	Positive	
4 ^b	47	M	IVP	91	483	Positive	
5 ^b	37	F	Cystoscopy + IVP	49	1050	Negative	4.5 months
6	21	F	Cystoscopy + IVP	34	1399	Negative	2 months
7	41	F	Cholecystectomy (coelioscopy)	41	764	Negative	4.5 months
8	44	F	Colonoscopy + biopsies	32	478	Negative	3 months
9	64	F	Gastroscopy + biopsies	49	653	Positive	

*Intravenous pyelography. ^bPatients 4 and 5 were contaminated on the same day in the same medical centre

These observations strongly suggest that patient-to-patient transmission of the hepatitis C virus via invasive medical procedures could be significantly more frequent than previously thought. This is all the more likely given that only icteric cases, which account for only 5–10% of hepatitis C infection, come to medical attention. We therefore suspect that many more patients might have been contaminated and developed clinically unapparent hepatitis during this 4-year period in our geographical area.

The risk of hepatitis C virus transmission associated with gastrointestinal endoscopic procedures, especially when a biopsy is performed [7], has been raised in the literature; this has led to publication of strict recommendations concerning disinfection procedures [8, 9]. It is worth noting that in our series the IMPs predominantly involved specialities other than gastroenterology, especially urology. For this reason, it would appear urgent to define, and widely propagate, guidelines for disinfection of medical material specific for each medical speciality.

J. DELWAIDE¹, C. GÉRARD², D. VAIRA¹,
G. MAGGIPINTO², B. RENTIER¹ & J. BELAICHE¹

¹Department of Gastroenterology,

²Department of Immunohaematology and Transfusion,

and ³Department of Virology, CHU Sart Tilman, Liège,
Belgium

References

- 1 Allander T, Medin C, Jacobson SH, Grillner L, Persson MAA. Hepatitis C transmission in a hemodialysis unit: molecular evidence for spread of virus among patients not sharing equipment. *J Med Virol* 1994; 43: 415–9.
- 2 Allander T, Gruber A, Naghavi M *et al*. Frequent patient-to-patient transmission of hepatitis C virus in a haematology ward. *Lancet* 1995; 345: 603–7.
- 3 Persson MAA, Allander T. Hepatitis C virus transmission in hospitals. *J Intern Med* 1996; 240: 1–3.
- 4 Spach DH, Silverstein FE, Stamm WE. Transmission of infection by gastrointestinal endoscopy and bronchoscopy. *Ann Intern Med* 1993; 118: 117–28.
- 5 Tennenbaum R, Colardelle P, Chochon M, Maisonneuve P, Jean E, Andrieu J. Hépatite C après cholangiographie rétrograde. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 763–75.
- 6 Bronowicki JP, Venard V, Botté C *et al*. Patient-to-patient transmission of Hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997; 337: 237–40.
- 7 Andrieu J, Barny S, Colardelle P *et al*. Prevalence et facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C dans une population hospitalisée en gastroentérologie: rôle des biopsies perendoscopiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19: 340–5.
- 8 Axon TR. Disinfection and endoscopy. summary and recommendations: working party report to the World Congresses of Gastroenterology. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 23–4.
- 9 Rey JE, Kruse A, Axon T *et al*. ESGE guidelines for the prevention of endoscopic transmission of type C hepatitis and update on Creutzfeldt–Jakob disease. *Endoscopy* 1997; 29: 203–4.

Received 12 December 1997; accepted 26 August 1998

Correspondence: Dr Jean Delwaide, Service de Gastroentérologie, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgium (fax: +32 4366 78 89)

Publication 2

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

J Delwaide, N Bourgeois, C Gérard, S De Maeght, F Mokkaem, E Wain, B Bastens, J Fevery, M Géhénot, O Le Moine, JP Martinet, G Robaeys, B Servais, M Van Gossum, H Van Vlierberghe, and The Belgian Association for the Study of the Liver.

Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 15-22

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

J. DELWAIDE*, N. BOURGEOIS†, C. GÉRARD‡, S. DE MAEGHT§, F. MOKADDEM¶, E. WAIN**, B. BASTENS††, J. FEVERY‡‡, M. GÉHÉNOT§§, O. LE MOINE†, J. P. MARTINET¶¶, G. ROBAEYS***, B. SERVAIS†††, M. VAN GOSSUM‡‡‡, H. VAN VLIERBERGHE§§§ & THE BELGIAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (BASL)

*Department of Gastroenterology, CHU, Sart Tilman, Liège; †Department of Immuno-Haematology, CHU, Sart-Tilman, Liège; ‡Department of Gastroenterology, CHU, Hospital Erasme, Bruxelles; §Department of Gastroenterology, Hospital Jolimont, La Louvière; ¶Department of Gastroenterology, Hospital Libramont; **Department of Gastroenterology, La Tourelle-Peltzer, Verviers; ††Department of Gastroenterology, Hospital Saint Joseph, Liège; ‡‡Department of Gastroenterology, UZ. Gasthuisberg, Leuven; §§Department of Gastroenterology, Hospital Sainte Elisabeth, Namur; ¶¶Department of Gastroenterology, Hospital Mont Godinne, Yvoir; ***Department of Gastroenterology, Ziekenhuis Oost Limburg, Genk; †††Department of Gastroenterology, Hospital Bois de l'Abbaye, Liège; ‡‡‡Department of Gastroenterology, Hospital Caesar de Paepe, Bruxelles; §§§Department of Gastroenterology, University Hospital, Gent, Belgium

Accepted for publication 2 May 2004

SUMMARY

Aim: To evaluate the efficacy of early interferon α -2b in non-post-transfusion acute hepatitis C virus: a prospective study with historical comparison.

Patients: Group A: 28 patients prospectively treated for acute hepatitis C virus with daily regimen of interferon 5 million units for 2 months. Group B: historical series of 16 patients with untreated acute hepatitis C virus.

Results: There was no significant difference between the two groups with regard to gender, age, icterus, alanine aminotransferase, or genotypes. In group B, hepatitis spontaneously resolved in three of 16 (19%) patients (follow-up 1–7 years). In group A, 21 of 25 patients

became sustained viral responders (75%; $P = 0.0003$ vs. group B). Factors include not predictive of sustained viral response: age, gender, sources of infection, presence of icterus, alanine aminotransferase peak, bilirubin peak, incubation period, presence of hepatitis C virus antibodies at presentation, or genotypes. The time from presentation to the start of therapy was, however, significantly shorter in sustained viral responders (43 ± 31 days) than in relapsers or non-responders (88 ± 52 days) ($P = 0.016$).

Conclusions: Early treatment of acute hepatitis C virus with interferon prevents chronicity. A short waiting time from presentation to treatment appears as the most relevant predictive factor for sustained response.

INTRODUCTION

Following acute infection with C virus (aHCV), the rate of spontaneous recovery is low, albeit variable, depend-

ing on the source of infection and clinical features during the acute phase. In post-transfusion aHCV, the rate of spontaneous recovery is around 25%.^{1,2} whereas in non-post-transfusion cases, it varies from 11–14%^{3,4} to 30–50%.^{5–7} Patients with jaundice or marked elevation of transaminases seem more prone to recover spontaneously than asymptomatic ones.^{4,5,7–9}

Correspondence to: Dr J. Delwaide, CHU Sart Tilman, 4000 Liege, Belgium
E-mail: jean.delwaide@chu.tlg.ac.be

with percentages of spontaneous recovery up to 50%. Women,¹⁰ white patients,⁴ and young patients¹¹ also seem more likely to recover spontaneously. However, for a given person the outcome cannot be predicted by clinical features or single laboratory test.

Available data support treatment of patients with aHCV.¹² But, the optimal therapeutic regimen, the prognostic factors of sustained response and the best moment to intervene have, however, not yet been defined.¹²⁻¹³

From 1996 to 2001, the Belgian Association for the Study of Liver Disease (BASL) carried out a multicentre prospective study assessing the efficacy of subcutaneous interferon α -2b (IFN) 5 million units (MU) daily for 8 weeks in patients with aHCV (cumulative dose: 300 MU). We planned to treat patients for the shortest period possible. It was presumed, indeed, that most patients would be active drug addicts, supposed to be poorly compliant for a prolonged treatment. In a Japanese trial comparing different dosages of IFN β in the treatment of non-A, non-B post-transfusion aHCV, a daily regimen of 6 MU for 2 months (cumulative dosage of 336 MU) gave a high rate (83%) of resolution.¹⁴ The data of our treated group were compared with a historical control group constituted by a series of patients with aHCV, who had not been treated at the time of acute phase.

MATERIALS AND METHODS

Patients

Group A (treated group). All hepatologists in Belgium were contacted by the BASL and encouraged to treat aHCV as early as possible after diagnosis with IFN 5 MU daily for 8 weeks. The treatment was provided by Schering Plough Belgium and sent to the investigator within a few days, on receipt of an inclusion form.

Criteria for defining aHCV infection were the appearance of acute hepatitis with detection of HCV-RNA by polymerase chain reaction (PCR) and, either a documented seroconversion to anti-HCV antibodies, or clinical and epidemiological arguments for recent contamination [increase of alanine aminotransferase (ALT) levels at least 10 times the upper limit of normal in individuals without pre-existing liver disease, with a known or suspected exposure within the preceding 4 months, and exclusion of other potential causes of acute hepatitis].

The following parameters were collected: age, gender, mode of infection, date of exposure, presentation date (defined as the date of the biological analysis showing for the first time the occurrence of acute hepatitis), presence of an icterus, bilirubin peak, ALT peak, presence of HCV antibodies at the time of presentation, or date of appearance of HCV antibodies. Patients were followed as out-patients with PCR screening for HCV-RNA at the end of treatment and 6 months after the end of therapy, and ALT determination at the end of treatment and then every 2 months for 6 months with additional PCR in case of reactivation of hepatitis.

The primary end point was a sustained virological response, defined by a negative PCR 6 months after the end of treatment.

The investigators were asked retrospectively for information on the long-term clinical and virological follow-up.

Genotypes and viral load were also determined retrospectively from frozen serum samples dating from the initial detection of viraemia.

The Ethic Committees of the involved hospitals approved the trial and all the patients gave written informed consent before entering the study.

Group B (untreated group). This group was made up of a historical series of 16 patients suffering from non-post-transfusion aHCV followed by the main investigator from the end of 1990 to 1997 and who had not been treated at the time of the acute phase (at that time, indeed, to give no treatment was the ordinary attitude for that kind of patients). For two patients observed at the end of 1990, the diagnosis was based on HCV seroconversion in the course of acute hepatitis. The C virus nature of the infection was later confirmed when PCR assays were available. For other patients, the defining criteria for aHCV were those of the group A. A retrospective study of the files was carried out to determine the rate of spontaneous recovery, defined by long-term clearance of HCV-RNA (at least 1 year, in view of the possible transient disappearance of HCV-RNA during the course of acute hepatitis C).

Patients' files were reviewed for the following parameters: age, gender, mode of infection, date of exposure, presentation date, presence of icterus, bilirubin and ALT peaks, HCV seroconversion, viraemia and ALT evolution. Long-term clinical evolution of patients with non-spontaneous resolution was also reviewed.

Laboratory methods

Biochemical and haematological testing were performed by the laboratory of each participating centre; anti-HCV antibodies were determined by second- or third-generation enzyme immunosorbent assays. For the untreated group (historical series), qualitative HCV-RNA was assessed by nested PCR. The results were confirmed retrospectively by Amplicor HCV test, version 2.0 (Roche Laboratories, Basel, Switzerland). For the treated group, virological testings were performed by the Laboratory of Molecular Diagnoses of each centre by using similar techniques. Qualitative HCV-RNA testing was performed by Amplicor HCV test, version 1.0 until 1998, and then, version 2.0.

For both groups, HCV genotyping were assessed by INNO-Lipa HCV II (Innogenetics, Zwijnaarde, Belgium), and viral load by Amplicor HCV Monitor test, version 2.0 (Roche).

Statistics

Results were expressed as mean and standard deviation (s.d.) for quantitative variables and as counts and proportions (%) for categorical findings. Mean values were compared by the Student's *t*-test and proportions by the classical chi-square test and Fischer's test. A log transformation was applied to some variables to normalize their distribution (i.e. ALT, bilirubin, viral load). All results were considered significant at the 5% critical level ($P < 0.05$).

RESULTS

Patients' characteristics

Group A (treated patients). Twenty-eight patients (mean age 35 ± 13 , 14 women and 14 male) were recruited (Table 1): one centre recruited 13 patients, three centres two patients and nine centres one patient. In the main centre, the recruitment was large, in relation to recurrent problems of contamination because of invasive urologic procedures performed in one out-patients' clinic.

Twenty-two patients (78%) presented with icterus and highly elevated ALT. HCV antibodies were present in 82% of patients at presentation. The sources of infection were drug abuse (46%), medical procedures (32%), needle-stick injury (11%) and unknown (11%). Viral genotypes determined retrospectively in 18 patients were: genotype 1 (66%), genotypes 2 or 3 (28%), genotype 4 (6%). Mean viral load in 13 patients was $221\ 800\ \text{IU/mL} \pm 289\ 900$.

No patient was treated on the basis of a positive PCR without transaminase elevation.

Group B (untreated patients) In this historical series of 16 patients with untreated aHCV, the mean age was 42 ± 13 , 38% being male (Table 1). Twelve patients (75%) presented with icterus and highly elevated ALT. HCV antibodies were present in 54% of patients at presentation. Sources of infection were: medical procedures (69%), intravenous drug-use (6%), accidental needle-stick (6%), and unknown (19%). Viral genotypes

Table 1. Patients' characteristics in group A (treated) and group B (untreated): results are expressed as mean \pm s.d. or as counts (%)

Variables	Treated	Untreated	P-value
No. of patients	$n = 28$	$n = 16$	
Sex (male)	14 (50)	6 (38)	NS
Age (years)	34.6 ± 12.8	42.0 ± 13.3	NS
Source of infection			
Intravenous drug use	13 (46)	1 (6)	
Needle stick injury	3 (11)	1 (6)	0.03
Medical procedure	9 (32)	11 (69)	
Unknown	3 (11)	3 (19)	
Icterus (yes)	22 (78)	12 (75)	NS
ALT (IU/mL)	1106 ± 682	1027 ± 720	NS
Bilirubin (mg/L)	71.9 ± 76.3	72.2 ± 61.3	NS
Presence of HCV Ab (yes)	23 (82)	7 (54)	NS
HCV Genotypes (1 / others) ^a	12 (66)	5 (45.5)	NS
Viral load (IU/mL) ^b	$221\ 800 \pm 289\ 900$	$366\ 700 \pm 367\ 900$	NS

^a Number of available genotypes: 18 in treated and 11 in untreated patients

^b Number of available viral loads: 13 in treated and 7 in untreated patients
ALT, alanine aminotransferase; HCV, hepatitis C virus; NS, not significant

in 11 patients were: genotype 1 (45.5%), genotypes 2 or 3 (45.5%), genotype 4 (9%). Mean viral load in seven patients was $366\,700 \pm 367\,900$ IU/mL.

There was no significant difference between the two groups with regards to: gender, age, bilirubin peak, ALT peak, presence of HCV antibodies at the time of presentation, viral load or viral genotypes (Table 1). There were, however, significantly more drug-abusers in the treated group and more contaminations because of invasive medical procedures in the untreated group ($P = 0.03$).

Clinical outcome

Group A (treated patients) The average time from exposure until the start of therapy was 110 ± 44 days, and from presentation until the start of therapy was 55 ± 41 days.

Of 28 patients, 25 patients completed the study according to the protocol. One patient was lost for follow-up 15 days after the start of therapy, whereas two intravenous drug abusers, responders at the end of treatment with normal ALT and negative PCR, relapsed into drug addiction during the follow-up. They were lost sight of for over 1 year. When they came back to consultation, they were infected again with the same genotype (1b and 3, respectively), without possibility of distinguishing between reinfection and relapse. At the end of treatment, disappearance of viral RNA was observed in 25 patients (89%). After 6 months follow-up, 21 patients became sustained viral responders (SVR) (75%). In sustained responders, the ALT levels were normal at the end of therapy in 18 patients (86%) while ALT remained slightly elevated in three patients (<1.5 normal range) with normalization at the end of follow-up.

A non-response was observed in two patients (persistent viraemia at the end of therapy, despite normalization of ALT). A relapse was observed in two patients, 2 and 4 months, respectively, after the cessation of therapy. One of these patients (genotype 2) was retreated 6 months after the first therapy with IFN 3 MU three times a week and ribavirin for 1 year, and became SVR. In the second patient, after a transient flare, transaminases became persistently normal. Therefore, this patient was not retreated.

Treatment was well tolerated except for a 24-year-old woman who developed acute paranoid psychosis after 1.5 months of treatment. This previously healthy, non-drug abuser patient had to be hospitalized for 3 months in a psychiatric clinic. She completely recovered and

became SVR. No clinically significant drop in granulocyte ($<750/\text{mm}^3$) or platelet counts ($<50\,000/\text{mm}^3$) were observed in treated patients. No dose reduction was mandatory.

Group B (untreated patients). Three patients (19%) spontaneously recovered with clearance of HCV-RNA and normalization of ALT (follow-up of 1 year in two cases and of 7 years in one case), whereas evolution to chronic hepatitis was observed in 13 patients (81%).

The rate of sustained response in the treated group (75%) was highly significantly different from the one of spontaneous resolution in the untreated group (19%) ($P < 0.0003$).

Long-term clinical evolution of the 13 patients with no spontaneous resolution was reviewed. Four patients were treated some years after the acute phase: three patients (genotypes 2, 3 and 4) became SVR, in one case at the price of an irreversible loss of lachrymal secretion, while one patient (genotype 1), treated with IFN 3 MU three times a week and ribavirin for 6 months, relapsed on the cessation of therapy. In this latter patient, the liver biopsy carried out 12 years after contamination showed cirrhosis. The nine other patients were also evaluated for a treatment some years after the acute phase, but were excluded on account of the presence of suicidal depression (one), disabling Sjögren syndrome (one), active alcohol addiction (one), active toxicomania (one), age over 65 (one), lost to follow-up (one), or development some years after the acute hepatitis of testicular carcinoma (one), cerebral vascular accident (one), mammary neoplasia (one).

Factors associated with spontaneous recovery or sustained response

In group B (untreated patients), no significant difference was found between patients who spontaneously recovered and those who developed chronic hepatitis as far as gender, age, sources of infection, bilirubin peak, transaminase peak, presence of HCV antibodies at presentation, or genotype were considered. The four anicteric patients evolved into chronicity. Of the 12 icteric patients, three (25%) spontaneously cleared the virus [two women, one man; median age 41 (40–64)], while nine developed chronic hepatitis [five women, four men; median age 44 (19–64)].

In group A (treated patients) (Table 2), no significant difference was found between SVR and non-SVR patients

Table 2 Characteristics of treated patients with/without sustained response: results are expressed as mean \pm s.d. or as counts (%)

Parameter	No sustained response <i>n</i> = 6	Sustained response <i>n</i> = 21	<i>P</i> -value
Sex (male)	4 (67)	9 (43)	NS
Age (years)	34.8 \pm 12.2	34.6 \pm 13.3	NS
Risk factors			
Intravenous drug use	5 (83)	7 (35)	
Needle stick injury	0 (0)	3 (15)	NS
Medical procedure	1 (17)	8 (40)	
Unknown	0 (0)	3 (14)	
Icterus (yes)	4 (60)	17 (81)	NS
ALT (IU/mL)	1036 \pm 677	1154 \pm 685	NS
Bilirubin (mg/L)	33.9 \pm 22.5	85.1 \pm 83.26	NS
Presence of HCV Ab (Yes)	5 (83)	17 (81)	NS
HCV genotypes (1/others) ^a	2 (40)	10 (77)	NS
Waiting time (days) between			
Presentation and start of treatment	88 \pm 52	43 \pm 31	0.016
Exposition and start of treatment	148 \pm 32	98 \pm 40	0.010
Exposition and presentation	60 \pm 30	53 \pm 18	NS

^a Number of available genotypes: 5 in non-sustained responders and 13 in sustained responders

ALT: alanine aminotransferase; HCV: hepatitis C virus; NS: not significant

as far as gender, age, sources of infection, presence of an icterus, ALT peak, bilirubin peak, incubation period, presence of anti-HCV antibodies at presentation, or genotype were considered. By contrast, the average waiting time from presentation to the start of treatment was significantly shorter in SVR (43 \pm 31 days) than in non-SVR (88 \pm 52 days) ($P < 0.016$). The average waiting time from exposition to the start of treatment was also significantly shorter in SVR (98 \pm 40 days) than in non-SVR (148 \pm 32 days) ($P < 0.01$).

A sustained viral response was observed in 18 of 21 patients treated within the 60 days of presentation and in three of six patients treated more than 60 days after presentation. No significant difference in the rate of sustained response was found between these two subgroups ($P = 0.1$) (Table 3).

DISCUSSION

This study on treatment of non-post-transfusion aHCV was designed as an uncontrolled trial based on the assumption that it would be difficult to recruit enough patients to complete a controlled clinical study. However, we could benefit from a reference group made up of a historical series of patients with aHCV, untreated at the time of the acute phase. Comparisons between treated and untreated groups were authorized because they appeared homogeneous as far as patient's characteristics, sources of infection and viral parameters were

concerned. In particular, age, gender, proportion of icteric patients, ALT levels and proportion of genotype 1 (parameters suspected of being predictive of healing) were similar. The rate of spontaneous healing in the reference group (19%) was low, but similar to those reported by Villano (14%)¹ and Thomas (11%)³ in non-post-transfusion aHCV series.

The optimal treatment schedule for acute hepatitis C is still a matter of controversy. The effectiveness of IFN as treatment of acute hepatitis C was recently assessed by a meta-analysis¹⁵ (including the preliminary results of our study published as abstract)¹⁶. This analysis drew the following conclusions: standard IFN monotherapy significantly improves sustained virological response in comparison with no treatment. A daily induction dose of standard IFN during the first month of therapy appears to provide better results than a low weekly dose. Safety is good even in jaundiced patients. Delaying therapy by 60 days after the onset of symptoms does not reduce the efficacy of treatment.

The final results of our trial give additive arguments in favour of the conclusions of this meta-analysis. The regimen of daily high dose (5 MU) of IFN given in the treated group provided a high rate of sustained response (75%), significantly higher than the rate of spontaneous healing observed in the untreated group (19%).

In our series, it is possible that the duration of treatment (2 months; cumulative dose of 300 MU) has been sub-optimal and that more patients would have developed

Table 3 Outcome of treated patients ($n = 27$)

No	Sex	Age	Source of infection	Genotype	Icterus	Time presentation – treatment (days)	Outcome
1	F	18	IVDU	3a	No	14	SVR
2	M	31	IVDU	1b	Yes	15	Relapser/reinfected?
3	F	54	Unknown	–	Yes	17	SVR
4	M	22	IVDU	1a	Yes	20	SVR
5	M	26	Unknown	1a	yes	21	SVR
6	M	26	IVDU	–	Yes	24	SVR
7	F	45	MED	1b	Yes	25	SVR
8	F	41	sexual	2	Yes	26	SVR
9	F	19	IVDU	–	Yes	27	SVR
10	M	55	Needle stick	–	Yes	28	SVR
11	M	54	MED	1b	Yes	28	SVR
12	F	24	MED	1b	No	32	SVR
13	M	22	IVDU	1	Yes	34	SVR
14	F	19	Needle stick	–	No	35	SVR
15	M	47	MED	–	No	39	SVR
16	F	42	MED	1b	Yes	44	SVR
17	F	55	MED	1b	Yes	44	SVR
18	F	30	IVDU	3a	Yes	45	Relapser/reinfected?
19	F	21	MED	1b	Yes	55	SVR
20	M	61	MED	2a-2c	yes	55	Relapser
21	M	25	IVDU	–	Yes	60	SVR
22	F	31	Needle stick	–	Yes	89	SVR
23	F	33	IVDU	1b	Yes	94	SVR
24	M	23	IVDU	–	No	131	NR
25	F	34	IVDU	4c-4d	No	134	NR
26	M	47	MED	2a-2c	Yes	142	SVR
27	M	30	IVDU	1b	Yes	150	NR

Sustained viral response rate in the 21 patients treated within 60 days of presentation did not differ from the rate of SVR in the six patients treated after 60 days ($P = 0.1$; Fisher test)

MED, nosocomial infection; IVDU, intravenous drug user; NR, non-responder; SVR, sustained viral responder; M, male; F, female.

sustained response if the treatment had been maintained for a longer period. In the Jaeckel's study,¹⁷ patients received also daily high induction dose of IFN (5 MU for 4 weeks), and then 5 MU three times a week for another 20 weeks (cumulative dose 440 MU), with 98% of SVR. In this latter series, some patients still presenting HCV-RNA at the eighth week of treatment became HCV-RNA negative when the treatment was continued. The ideal regimen, however, cannot be defined. Vogel *et al.*¹⁸ obtained 90% of SVR in 22 subjects who received 10 MU IFN daily until aminotransferase normalization, which was achieved within 18–43 days after initiation of treatment (cumulative dose 300 MU). The use of pegylated IFN given for 24 weeks in patients with acute hepatitis C is currently being investigated.¹⁹

We found no evidence, as observed also by most of other authors^{15, 17, 18} that the response rate is related to viral genotypes. We did not observe a worse response

to therapy in the anicteric subgroup of patients. The small size of this subgroup does not allow us, however, to be affirmative on this point. Nevertheless, no clear individual or virological parameter was found to be predictive of response.

In our study, as well as in others,^{12 15 17} the treatment initiated early had a good safety profile even when started during jaundice.

The key clinical question is to determine whether all patients should receive early therapy or whether treatment can be delayed and given only to patients most at risk to develop chronic hepatitis C. A significant proportion of patients can indeed spontaneously clear the virus. But the spontaneous healing cannot reliably be predicted for a given patient on the basis of clinical parameters. In our study, despite the fact that most (75%) of our untreated patients were symptomatic with elevated ALT and icterus, the low rate of spontaneous

healing illustrates the difficulty of making a prognosis. The most accurate way to evaluate the probability of spontaneous clearance seems to follow the evolution of viraemia. Santantonio⁵ observed that out of 40 patients with acute hepatitis C, 13 had prompt HCV-RNA clearance (within 12 weeks) and that in 12 of 13 patients, this pattern remained unchanged during follow-up. Gerlach⁷ showed that out of 54 patients with acute hepatitis C for whom the natural course was observed, 37 patients initially cleared the virus spontaneously within a mean of 8 weeks (range, 1–26 weeks). Among these patients, HCV-RNA remained definitively negative in 24 patients (65%), and relapsed in 13 after a median of 18 weeks (range, 8–86 weeks). A more accurate way to predict the spontaneous viral clearance, albeit probably difficult to implement in a practical point of view, is to regularly measure the viral load during the very first weeks of presentation. It has indeed been shown recently that patients who cleared definitively the virus showed a fast and continuous decline of viral load during the first 35 days.²⁰

Beside prediction of spontaneous clearance of the virus, another important point is to evaluate whether later initiation of therapy yields the same favourable response rate as very early treatment. In the Gerlach's study,⁷ in 20 patients who did not clear the virus spontaneously, a treatment with IFN (for half of them) or with IFN and ribavirin (for half of them) initiated usually 3–6 months after the onset of symptoms and given for more than 6 months provided 80% of SVR. In the Licata's meta-analysis,¹⁵ delaying therapy by 60 days after presentation did not compromise the sustained viral response rate. Therefore, the most recommended strategy currently is to initiate therapy only in patients who are most at risk of chronicity, i.e. those whose PCR remains positive 8–12 weeks after onset of symptoms. Although our trial was designed to treat patients as soon as possible, we observed in the small subgroup of patients treated after 60 days of presentation, that the sustained viral response rate did not differ significantly from the one observed in patients treated within the first 60 days.

Our study, however, gives some argument in favour of being cautious in the decision to delay the therapy. The most significant parameter predictive of sustained viral response was, indeed, the waiting period before the start of treatment, with an average time from presentation to treatment of 43 days for SVR and of 88 days for non-SVR. In the Jaekel's study,¹⁷ it is noteworthy that the

treatment had also been initiated very soon with an average waiting time of 35 days from presentation to therapy; this could partly explain the very high rate of SVR observed in this study. This may be an indication that there is a limit, not yet definitely identified, that has not to be overtaken in the waiting time before treating, as far as a monotherapy by IFN is considered.

Thus, the current dilemma for acute HCV patients could be the following: on one hand, delayed treatment presents the advantage of not wasting therapy on a certain number of patients, who would have spontaneously recovered, with the potential risk of lowering the final response rate if a limit in the waiting time, not yet well defined, is overtaken. On the other hand, early therapy offers the advantage of a very high rate of sustained response, with the risk of overtreating a significant proportion of patients.

The question of whether immediate treatment of all patients with acute hepatitis C is superior to a strategy of delayed treatment could only be answered definitely by a randomized study.

In conclusion, this study confirms that treatment of acute hepatitis C with IFN prevents chronicity. The best predictive factor of sustained viral response in treated patients is the short time period between the presentation and the treatment.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the members of the Steering Committee of the Belgian Association for the Study of the Liver (BASL) – R. Brenard, I. Colle, Ch. De Galocsy, J. Henrion, Y. Horsmans, P. Michielsen, F. Nevens, H. Reynaert, D. Sprengers – who participated in the design of this study and helped with the recruitment of the patients, and Schering-Plough which provided interferon- α 2b

REFERENCES

- 1 Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, *et al*. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting post-transfusion hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21: 639–44.
- 2 Seel LB, Hollinger FB, Alter HJ, *et al*. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: a National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001; 33: 455–63.
- 3 Thomas D, Astemborski J, Rai R, *et al*. The natural history of hepatitis C virus infection. Host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450–456.

- 4 Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29: 908–14
- 5 Santantonio T, Sinisi E, Guastadisegni A, *et al*. Natural history of acute hepatitis C: a long-term prospective study. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 104–13
- 6 Rodgers AJ, Roberts S, Laginan A, Bowden T, Croft N. Assessment of long term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975. *Hepatology* 2000; 32: 582–7
- 7 Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, *et al*. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology* 2003; 125: 80–8
- 8 Kenny-Walsh E, for the Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-immune globulins. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228–33
- 9 Gerlach TJ, Zachoval R, Gruener N, *et al*. Acute hepatitis C: natural course and response to antiviral treatment. *Hepatology* 2001; 34: 341A
- 10 Alric L, Fort M, Izopet J, *et al*. Study of host- and virus-related factors associated with spontaneous hepatitis C virus clearance. *Tissue Antigens* 2000; 56: 154–8
- 11 Vogt M, Lang T, Frosner G, *et al*. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before implementation of blood donors screening. *N Engl J Med* 1999; 341: 866–70
- 12 Alberti A, Boccato S, Vario A, Benvegnù L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S195–S200
- 13 Hohnagle JH. Therapy for acute hepatitis C. *N Engl J Med* 2001; 345: 1495–7
- 14 Takano S, Satomura Y, Omata M, Japan Acute Hepatitis Cooperative Study Group. Effects of interferon beta on non-A, non-B acute hepatitis: a prospective, randomized, controlled-dose study. *Gastroenterology* 1994; 107: 805–11
- 15 Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol* 2003; 39: 1056–62
- 16 Delwaide J, Bourgeois N, Gerard C, Wain E, Vaira D, Belaiche J. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b prevents chronicity (abstract). *Hepatology* 1999; 30: 264
- 17 Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, *et al* for the German Acute Hepatitis C Therapy Group. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452–7
- 18 Vogel W, Graziadei I, Umlauf F, *et al*. High-dose interferon- α 2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C. A pilot study. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 81S–5S
- 19 Wiegand J, Boecher W, Buggish P, *et al*. 24 weeks of monotherapy with pegylated interferon alfa-2b in patients with acute hepatitis C (abstract). *Hepatology* 2003; 38: 250
- 20 Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, *et al*. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology* 2003; 37: 60–4

Publication 3

**“Evolution over a 10 year period of the epidemiological profile
of 1726 newly diagnosed HCV patients in Belgium.”**

**C Gérard, J Delwaide, D Vaira, B Bastens, B Servais,
E Wain, C Bataille, G Daenen, J Belaïche, and the GLEVHE.**

J Med Virol 2005; 76: 503-510.

Evolution Over a 10 Year Period of the Epidemiological Profile of 1,726 Newly Diagnosed HCV Patients in Belgium

Christiane Gérard,^{1*} Jean Delwaide,¹ Dolores Vaira,¹ Boris Bastens,² Benoît Servais,³ Etienne Wain,⁴ Christian Bataille,⁵ Guy Daenen,¹ Jacques Belaïche,¹ and the GLEVHE

¹CHU Sart Tilman, University of Liège, Liège, Belgium

²Hôpital Saint Joseph, Liège, Belgium

³Hôpital du Bois de l'Abbaye, Seraing, Belgium

⁴Hôpital de la Tourelle, Verviers, Belgium

⁵Centre Hospitalier Régional de Huy, Belgium

In order to evaluate the future burden of hepatitis C, there is a need to quantify the evolution with time of some crucial parameters such as disease frequency and age, modes of infection and infecting genotypes of patients presenting for the first time at consultation. The yearly evolution of these parameters was analyzed retrospectively in a cohort of 1,726 patients living in Belgium, who were diagnosed as hepatitis C virus (HCV) carriers by polymerase chain reaction (PCR) between 1992 and 2002. The epidemiological profile of HCV patients showed significant changes during this period. The number of new patients increased with time. The proportion of patients under 50 increased linearly at a rate of 3% per year. The rate of newly presenting patients infected by transfusion before 1990 decreased, but only by 2.7% per year. The proportion of intravenous (IV) drug users increased by 2.5% per year. Patients presenting "undefined" risk factors increased by 2.1% per year. Nosocomial acquisition of HCV infection exhibited a disturbing relative stability in time whereas dialysis tended to disappear as a cause of infection. There was a significant linear annual decrease of 2.3% in the frequency of genotype 1b, which was counterbalanced by a significant increase of 0.7% for genotype 1a and 1.1% for genotype 4. Genotypes 2 and 3 did not vary significantly with time. Such figures are useful for evaluating the epidemiological changes of C virus infection and for anticipating the future economical cost of hepatitis C treatment in the next few years. *J. Med. Virol.* 76:503–510, 2005. © 2005 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: hepatitis C virus; risk factors; genotypes; IV drug users; transfusion; nosocomial infection; evolution with time; linear

regression; multivariate analysis; projection; quantification

INTRODUCTION

Hepatitis C is a major public health problem worldwide and the World Health Organization estimates that 3% of the world population is infected with hepatitis C virus (HCV) [WHO, 1997]. In Europe, 5 million people are HCV carriers [Trepo and Pradat, 1999]. In Belgium, the prevalence of HCV carriers has been estimated at about 1% [Beutels et al., 1997; Van Damme et al., 2002], representing about 100,000 infected persons.

Transmission of the C virus is essentially parenteral [Alter, 2002; Delwaide et al., 2002; Memon and Memon, 2002]. In industrialized countries, transfusion of contaminated blood products occurred until 1991, when first generation assays for HCV antibodies were introduced for screening blood donors and this was the first cause of HCV infections, accounting globally for at least one third of cases [Farci et al., 1991]. Intravenous (IV) drug users were clearly less represented, with about 20%–25% of cases reported [Roudot-Thoraval et al., 1997].

After the mid 1990s, following the recommendations by public health authorities, the epidemiological profile

GLEVHE = Groupe Liégeois d'Etude des Virus Hépatotropes: Jacques Belaïche, Jean Delwaide, Arnaud de Roover, Olivier Detry, Christiane Gérard, Pierre Honore, Gianni Maggipinto, Bernard Rentier, Dolores Vaira

*Correspondence to: Christiane Gérard, Laboratory of Immuno-Hematology, CHU du Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgium. E-mail: christiane.gerard@chu.ulg.ac.be

Accepted 4 April 2005

DOI 10.1002/jmv.20390

Published online in Wiley InterScience
(www.interscience.wiley.com)

of HCV infected people was modified. In Western Europe and the United States, there was a dramatic diminution of post-transfusion hepatitis C and a significant increase of infections due to intravenous drug use, which became the predominant cause of HCV infections [WHO, 1999; Roudot-Thoraval, 2002].

Other modes of acquisition such as professional healthcare exposure, intrafamilial, or sexual transmission are considered minor risk factors [Schvarcz et al., 1997; Caporaso et al., 1998; Elghouzzi et al., 2000; Memon and Memon, 2002]. In all studies, however, a nonnegligible proportion (around 20%) of HCV infections remained from "undefined" origin.

It appeared that nosocomial infections seemed to be an encountered mode of transmission more frequently than estimated previously [Mele et al., 2001].

It is also well established that HCV genotypes are not distributed equally around the world but present a specific geographical distribution [Hoofnagle, 2002]. In Europe [Trepo and Pradat, 1999], genotype 1 (1b: 47% and 1a: 17%) is the most frequent, followed by genotype 3 (16%) and genotype 2 (13%). In addition, a statistical significant association exists between genotype and mode of transmission [Dusheiko et al., 1994]: genotype 3 and 1a are more frequent in younger patients contaminated by intravenous drug use whereas genotype 1b and 2 are widely dominant among older patients with a history of blood transfusion [Roudot-Thoraval, 2002; Tatsunori et al., 2004].

It also appears that genotype distribution is changing with time. For example, in persons infected more recently in France, a relative diminution of genotypes 1b and 2 has been observed whereas genotypes 3a, 1a, and 4 tended to increase [Bourlière et al., 2002; Roudot-Thoraval, 2002]. Changes with time of the epidemiological profile of hepatitis C infections have also been reported in Germany [Ross et al., 2000], Southern Italy [Mazzeo et al., 2003], Japan, and in the United States [Tanaka et al., 2002].

In Belgium [de Moreau de Gerbehaye et al., 2001], like in other countries, genotype distribution has been shown to be age related, with older patients presenting a majority of genotypes 1b and younger patients a wider variety of genotypes.

In order to quantify mathematically this changing epidemiological pattern, it is important to determine as accurately as possible, the slopes of the modifications. The aim of the present study was to examine how some epidemiological characteristics such as risk factors and genotype distribution have been changing annually during the last decade in a cohort of 1,726 HCV patients residing in the southern part of Belgium. To our knowledge, such an annual detailed analysis had not yet been reported.

Genotypes being the strongest predictor of response to antiviral treatment and the main determinant for the duration of therapy [Hadziyannis and Koskinas, 2004], such an analysis based on retrospective data can provide concrete data which can be used for anticipating the future economical cost of hepatitis C.

PATIENTS AND METHODS

Patients

The database comprised 1,726 consecutive patients found HCV-RNA positive by polymerase chain reaction (PCR) in our laboratory (a Center for Molecular Diagnosis) from 1992 up to the end of 2002. These patients had been referred either to confirm the diagnosis of hepatitis C by PCR or for a pre-treatment evaluation; these viraemic patients were enrolled in the series at the date of the first PCR positive result. For all patients, the following parameters were available: age, sex, and date of the first HCV RNA positive result by PCR. Genotype has been defined for 829 patients. As the Center of Molecular Diagnosis also deals with the diagnosis of HIV infection, when documented, co-infections with HIV were also recorded.

Retrospective Study of Patient Files

A questionnaire has been addressed to clinicians' physician in order to collect information about patient ethnic origin and probable mode of HCV acquisition. Risk factors were divided into seven categories defined as follows: (1) transfusion of blood or blood products before 1990; (2) intravenous drug use; (3) haemodialysis; (4) invasive medical examination (IME)¹; (5) sexual transmission, on the basis of strong arguments: HCV positive partner, absence of other risk factor, identical genotype in patient and partner; (6) mother-to-child transmission; (7), when none of these classical risk factors was reported, the infection was declared of "undefined" origin.

Laboratory Methods

Between 1992 and June 1996, detection of HCV RNA was undertaken using a "home made" nested PCR, using the Amplicor method (Roche Diagnostic; version 1.0 from 1996 to September 1998, and thereafter, version 2.0). Genotypes were determined using the LIPA-HCV test from Innogenetics (Zwijnaarde, Belgium) [Stuyver et al., 1993; Young et al., 1993].

Calculation and Statistics

The evolution with time of risk factors was calculated as follows. The absolute number of cases with a given risk factors reported per year was calculated counting as 1, a patient presenting that single risk factor and 1/n, a patient presenting that given risk factor among n distinct risk factors².

¹The implication of IME as most probable mode of contamination was deduced on the basis of strong anamnestic and biological results [Delwaide et al., 1999, 2004] and exclusion of other potential causes of contamination: that is, seroconversion or icterus and/or hepatic enzymes elevation (at least ten times the upper limit of normal range) occurring within the 4 months following IME in individuals without pre-existing liver disease.

²For example, an intravenous drug user who has been transfused before 1990 accounted for 1/2 in the "transfusion" category and for 1/2 in the "intravenous drug abuser" group.

The relative representation of the different risk factors per year was calculated by dividing the absolute number of risk factors reported by the number of patients diagnosed the same year and for whom the information was available.

The evolution with time of the relative importance of each risk factor was calculated by using a linear regression model ($Y = aX + b$) where a is the slope representing the annual variation of a particular risk factor. The annual rate of variation was expressed in percent.

The same mode of calculation was applied for studying the evolution with time of genotypes.

Proportions were compared using the Chi-square test. The variation of risk factors and genotypes with time was measured by using a linear regression model.

The occurrence of each genotype was calculated as a function of other variables (year of PCR diagnosis, patients' age and sex, and probable mode of transmission) by using a model of multivariate logistic regression. Results were expressed as odd ratios (OR) and P -values. The statistical results were considered significant at the classical level of 5%.

RESULTS

Number of New HCV Cases Diagnosed by PCR Between 1992 and 2002

Between 1992 and 2002, 1,726 consecutive patients have been diagnosed as carriers of the hepatitis C virus by PCR in our laboratory. The overall mean number of new molecular diagnoses was 178 per year. Between 93 and 96, this figure was 128 per year and reached up to 215 per year after 1997 (Fig 1).

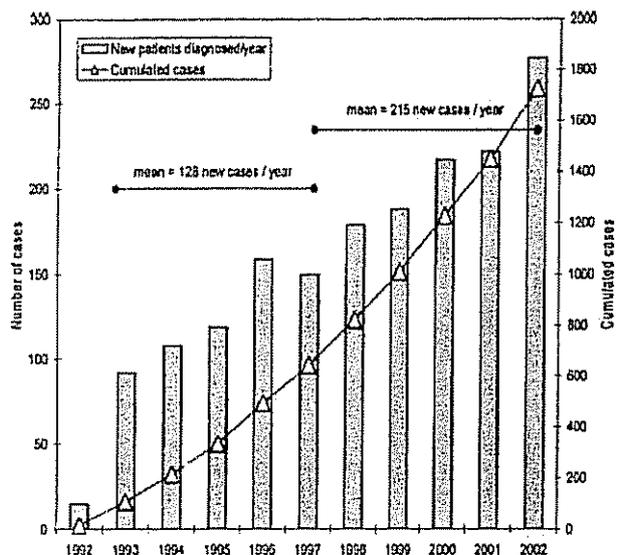


Fig 1 Number of new HCV-RNA positive patients diagnosed per year from 1992 up to 2002 (left scale); cumulated cases of HCV patients at the end of 2002 (right scale)

Age and Sex of HCV Patients

The age and sex distribution of HCV patients was clearly bimodal: 58% of patients were under 50 with a predominance of males ($M/F = 1.41$); 42% were older than 50 with more females than males ($M/F = 0.84$; $P < 0.0001$). The proportion of "young" HCV patients, that is, those under 50, increased linearly at a rate of about 3% per year during the last 6 years (data not shown; $r = 0.945$; $P < 0.0001$).

Risk Factors Reported by HCV Patients

For 975 patients (out of 1,726 = 56.5%), it was possible to document the probable mode of contamination (Table I).

Overall, transfusion of blood products before 1990 was the dominant risk factor (39%) of HCV infection, just followed by intravenous drug use (25.6%). HCV patients with "undefined" risk factor accounted for 21.3%. This category of patients mainly comprised people originating from countries where the prevalence of HCV is higher than in Belgium: Africans and Mediterranean's (Italians, Spanish).

Some statistical differences were observed in the distribution of risk factors between younger and older patients: transfusion related HCV infections were more often reported by older patients (49.6% vs. 32.8%; $P < 0.0001$); the proportion of intravenous drug users was much higher in younger than in older patients (40% vs. 1.1%; $P < 0.0001$) while patients with undefined risk factors were more frequently older (30.8% vs. 15.8%; $P < 0.0001$).

In the whole series of 1,726 HCV patients, 36 (2.1%) were also infected with the HIV virus; a prevalence that was ten-fold higher than the estimated prevalence (1/500) of this HIV in the general population in Belgium [Sasse and Defraye, 2002]. Most of the HIV-HCV co-infected patients were diagnosed after 1997. These co-infected patients were mostly men ($M/F = 1.71$) and a majority of them reported intravenous drug use as a risk factor.

Evolution With Time of Risk Factors

Whereas intravenous drug users represented no more than 10%–11% of patients diagnosed per year in the early 1990s, they accounted for more than one third of new patients in 2002. From 1992 to 2002, the proportion of this particular risk factor increased linearly at a rate of 2.5% per year ($r = 0.906$; $P < 0.0001$) (Fig. 2).

Transfusion of blood products before 1990, which was reported as a risk factor by more than half of the patients 12 years ago, was still reported by one third of new patients in 2002. The decrease was only of 2.7% per year ($r = 0.821$; $P < 0.0001$), a slope weaker than expected.

The proportion of new patients reporting intravenous drug use as risk factor surpassed that of transfused patients in 2001.

The proportion of patients for whom no risk factor was found also increased significantly (2.1% per year; $r = 0.818$; $P < 0.0001$).

TABLE I Overall Distribution of Risk Factors Reported by HCV Patients (n = 975) and Risk Factors Reported by Patients According Their Age Group (>50 or <50)

Risk factor	Global (%)	Pts < 50 (%)	Pts > 50 (%)	P
Transfusion	39.0	32.8	49.6	<0.0001
IV drug use	25.6	40.0	1.1	<0.0001
IME ^a	8.7	6.9	11.8	0.009
Dialysis	3.0	2.0	4.7	NS
Sexual	1.9	1.9	1.9	NS
Mother-to-Child	0.4	0.7	0.0	NS
Undefined	21.3	15.8	30.8	<0.0001

^aIME, invasive medical examination

As could have been anticipated, the frequency of dialysis as a risk factor for HCV rapidly decreased with time of 1.3% per year (data not shown; $r = 0.730$; $P = 0.0002$), the last case dating from 1999.

In contrast, HCV infections associated with IME were relatively stable with time, exhibiting no significant variation from 1992 up to 2002 (data not shown; $r = 0.444$; $P = 0.08$).

Distribution of HCV Genotypes

The HCV genotype was determined for 829 patients. Six patients were excluded from analysis because they were either infected with more than one HCV genotype or with a strain that was not typable.

The overall genotype and sub-type distribution is indicated in Table II.

In the whole series, genotype 1 was dominant (61.5%). Genotypes 3 (14%), 2 (11.7%), and 4 (11%) were roughly equally encountered whereas genotypes 5 and 6 remained scarce (1.6% and 0.2%, respectively).

For 75% of genotyped patients (n = 627), it was possible to identify the risk factor. For these 627 completely documented patients, the proportion of each genotype

was analyzed as a function of other known parameters (year of diagnosis, age, sex, and risk factor), by using a model of multivariate logistic regression. The results summarized in Table III indicated that the distribution of genotypes was mainly correlated with the risk factors.

Genotype 1a was significantly correlated with transfusion (OR = 3.42; $P = 0.049$) and intravenous drug use (OR = 18.20; $P < 0.0001$). Genotype 1b was found to be associated with older age (OR = 1.02; $P = 0.011$), transfusion (OR = 1.62; $P = 0.013$), and correlated inversely with intravenous drug use (OR = 0.32; $P < 0.0001$). Genotype 2 was more frequent in females (OR male = 0.57; $P = 0.03$) and found to be associated with IME (OR = 7.40; $P < 0.0001$). It was also frequent among the population with undefined risk factor (OR = 2.53; $P = 0.002$). Genotype 3 exhibited the most statistically significant association with intravenous drug use (OR = 20.65; $P < 0.0001$). Genotype 4 was dominant in patients with undefined mode of infection (OR = 2.60;

TABLE II Distribution of HCV Genotypes (n = 829 Patients)

Distribution of HCV genotypes (n = 829 patients)		
	Total	Percent
Genotype 1	510	61.5
1	23	
1a	55	
1b	422	
1a/1b	10	
Genotype 2	97	11.7
2	14	
2a	10	
2b	3	
2a/2c	70	
Genotype 3	116	14.0
3	4	
3a	112	
Genotype 4	91	11.0
4	41	
4a	5	
4c/4d	22	
4e	5	
4f	2	
4h	16	
Genotype 5	13	1.6
5a	13	
Genotype 6	2	0.2
6	1	
6a	1	
Total	829	100

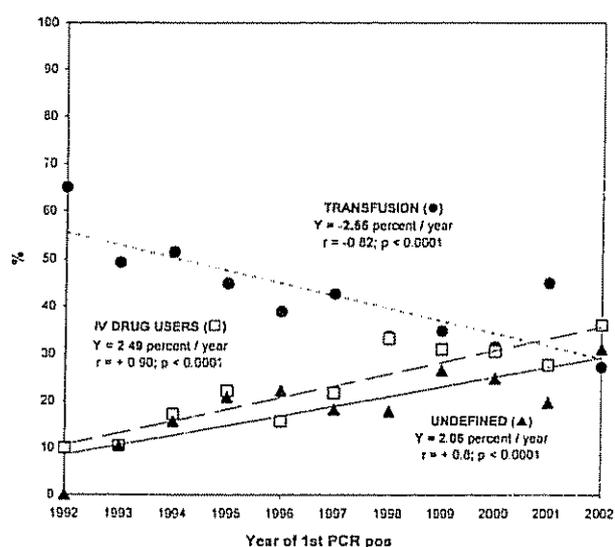


Fig 2 Evolution with time of risk factors (in percent) reported by HCV patients (n = 975) diagnosed between 1992 and 2002.

TABLE III. Multivariate Analysis of Genotypes Versus Year of Diagnosis, Age, Sex, and Risk Factor (n = 627 Patients)

Parameter	Genotype	1a (n = 44)		1b (n = 317)		2 (n = 75)	
		Odd ratio (95%CI) ^a	P-value	Odd ratio (95%CI)	P-value	Odd ratio (95%CI)	P-value
Year of diagnosis							
Age			NS		NS		NS
Sex (M)			NS		0.011		NS
Risk factor			NS		NS		NS
	Transfusion	3.42 (1.00-11.60)	0.049	1.02 (1.00-1.03)	NS	0.57 (0.34-0.95)	0.03
	IV Drug Use	18.20 (5.62-58.90)	<0.0001	1.62 (1.10-2.37)	0.013		NS
	IME ^b		NS	0.32 (0.19-0.53)	<0.0001		NS
	Undefined		NS		NS	7.4 (3.90-14.00)	<0.0001
			NS		NS	2.53 (1.39-4.61)	0.0023
Parameter	Genotype	3 (n = 87)		4 (n = 72)		5 (n = 11)	
Year of diagnosis							
Age			NS		NS		NS
Sex (M)			NS		NS		NS
Risk factor			NS		NS		NS
	Transfusion		<0.0001		NS		0.042
	IV Drug Use	20.65 (11.36-37.54)	<0.0001		NS	0.95 (0.90-0.99)	NS
	IME ^b		NS		NS	8.06 (1.67-38.92)	0.009
	Undefined		NS		NS		NS
			NS		NS	2.60 (1.54-4.40)	0.0004

^a95% CI, confidence interval that corresponds to exact confidence limits of odd ratio.

^bIME, invasive medical examination.

P = 0.0004). Genotype 5 tended to be more frequent in younger patients (OR = 0.95; P = 0.042) and was significantly associated with a transfusion history (OR = 8.06; P = 0.009).

There was no significant difference between genotyped (n = 829) and ungenotyped (n = 897) patients in regard of gender and distribution of risk factors. The sole difference was the age: ungenotyped patients were older than genotyped ones (50 ± 18 vs. 44 ± 15; P < 0.05). Similarly, it was verified that there was no significant difference between the genotype distribution among patients whose risk factors were known or unknown

Evolution With Time of Genotype Distribution

The proportion of patients infected by genotype 1b decreased linearly at a rate of 2.3% per year (r = 0.809; P < 0.0001) (Fig 3).

The corresponding increase of non-1 genotypes was mainly due to genotype 4 which tended to grow of about 1.1% per year (r = 0.703; P = 0.009) and, to a lower extent, to genotype 1a which increased by 0.7% per year (r = 0.839; P = 0.035). Genotypes 2, 3, 5, and 6, did not vary significantly with time during that period (P > 0.05).

DISCUSSION

This study aimed at evaluating the epidemiological evolution with time of a population of HCV-RNA carriers presenting for the first time at the consultation. It did not aim to evaluate the current evolution in the epidemiology of the whole population of HCV patients. A large number of these patients, including drug abusers or patients that, unaware of their seropositivity, do not attend a medical consultation. In addition, this study did not take into account patients with anti-HCV antibodies

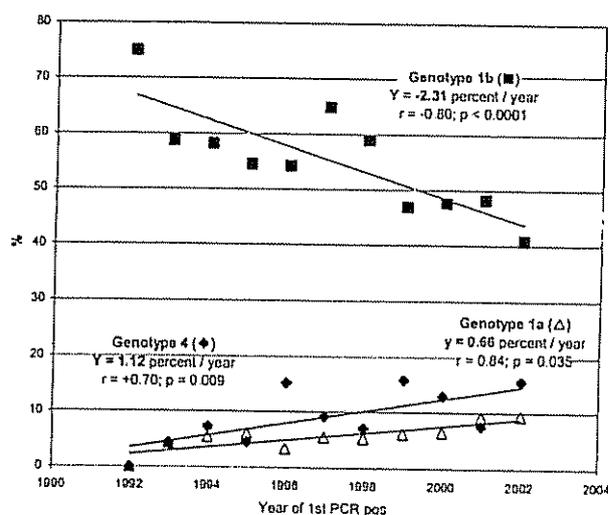


Fig. 3. Evolution with time of genotypes among new HCV patients (n = 829) diagnosed between 1992 and 2002

who were found PCR negative. Despite these limitations, the knowledge of the epidemiology of presenting patients is of great importance since, on a practical point of view, it is the subgroup of contaminated patients that influences most the medical cost of the disease.

The number of new patients with confirmed hepatitis C infections in the southern part of Belgium was not stable but increased, with a greater rate during the last 5 years. Such an evolution was also observed in other countries [Armstrong et al., 2000; Yen et al., 2003] and is probably a positive outcome of information campaigns about hepatitis C. Another observation was the relative proportion of "young" patients (i.e., under 50 years) which increased at a rate of 3% per year ($P < 0.05$).

Risk factors were very close to those observed in France in 1994 [Roudot-Thoraval et al., 1997] in a cohort of 6,664 HCV patients in which 37% of transfusion related infections (39% in the present cohort), 23% of drug addicts (25.6%), 19% of nosocomial contaminations (8.7%), and 20% of "undefined" risk factor (21.3%) were reported.

The year after year analysis of the risk factors found in HCV patients clearly showed that their frequency was not stable but very variable with time.

The significant decrease in the number of patients reporting transfusion before 1990 as a mode of infection and the significant increase of the number of intravenous drug users was an expected result and was also observed in other countries [Bourlière et al., 2002]. However, although much information has been provided on blood products in the spread of HCV infection, there was still a nonnegligible proportion of new patients reporting this mode of transmission in 2001 and 2002, that is, 10 years after the virus has been discovered. This suggests that in most of the cases, these patients, who received blood products more than 10 years ago, were long-term carriers of the virus who were unaware of this infection. A comparable observation has been made in France by Roudot-Thoraval [2002], who stated that in 2000, post-transfusion hepatitis C still represented 25%–30% of newly diagnosed cases. Furthermore, in this category of blood recipients, patients were not young (their mean age was 48 ± 15), and genotype 1, the most difficult to treat, was dominant (75%). If the two main risk factors reported by HCV patients in the South of Belgium, that is, transfusion of blood products and intravenous drug use, were close to those observed in France [Delaroque-Astagneau et al., 2003], they differed consistently from those reported in 2001 in The Netherlands, where intravenous drug users were from far most widely dominant (64.5%) compared to blood recipients (6%) [Chaves et al., 2003]. It appears therefore that in Belgium, all transfusion-related HCV infections that occurred in the past are far from having been identified exhaustively.

Although they have been successively negated, suspected and finally demonstrated by molecular methods, nosocomial HCV infections continue to be reported [Andrieu et al., 1995; Bronowicki et al., 1997; Lagging et al., 2002; Comstock et al., 2004]. In the present series,

they accounted for about 10%, a similar value to that reported by others [Delaroque-Astagneau et al., 2003]. This particular mode of infection, which was encountered more frequently in older patients, did not show a significant diminution with time in spite of the recommendations made by public health authorities and/or specialized instances concerning disinfections' procedures of medical instruments used for IME [Axon, 1991; Rey et al., 1997; Delwaide et al., 1998]. Persistence of this particular mode of transmission has also been described elsewhere [Mele et al., 2001] and examples of nosocomial outbreak of hepatitis C through contaminated intravenous injections has still been described lately [Young et al., 1993; Mele et al., 2001; Roudot-Thoraval, 2002; Lapeiche et al., 2003; Tallis et al., 2003; Comstock et al., 2004].

"Undefined" risk factors represented about 20% of the whole series and were increasing with time by about 2.1% per year. This particular category was quite heterogeneous as far as the nationality of patients was concerned. Many patients in this group were from regions where the prevalence of hepatitis C was higher than in Belgium, such as Mediterranean countries or Africa. Interestingly, in this category, the diversity of genotypes distribution was the greatest, as was also the proportion of genotype 4 (21.1%).

The global genotype distribution in 829 patients indicated that genotype 1 was dominant, followed by genotypes 2, 3, and 4 in almost equal proportion. The relatively high proportion of genotype 4 (10%) has also been reported elsewhere in Belgium [de Moreau de Gerbehaye et al., 2001; de Cock and Vranckx, 2003].

The evolution with time of the genotype distribution indicated that the frequencies of only three genotypes, 1b, 1a, and 4 were changing significantly. The linear diminution of genotype 1b of 2.3 per year ($P < 0.0001$) was by far the most significant. These data were also observed in other countries in Europe [Martinot-Peignoux et al., 1999; Westin et al., 1999] and in the United States [Rosen et al., 1999]. This shift in HCV genotypes also supports the hypothesis already proposed that genotype 1b has been early introduced in our countries while the other genotypes were imported later by population movements [de Moreau de Gerbehaye et al., 2001; Pybus et al., 2001; Matera et al., 2002; Mazzeo et al., 2003]. The increase of genotype 1a of 0.7% per year ($P = 0.035$) was significantly ($OR = 1.82$; $P < 0.0001$) and almost exclusively associated to intravenous drug use, as also described in Italy [Vitale et al., 1998]. The increase of genotype 4 was of 1.1% per year ($P = 0.009$) and was related strongly to HCV infections of undefined origin ($OR = 2.6$; $P = 0.0004$). A similar trend was also observed in France [Roudot-Thoraval, 2002] and in Southern Italy, where genotype 4 showed a fourfold increase during the last 5 years [Matera et al., 2002].

Interestingly, and by contrast to observations in other countries [Martinot-Peignoux et al., 1999; Bourlière et al., 2002], in the present population, genotype 3 did not show a significant variation with time ($P = 0.395$).

In this series like elsewhere, genotype 3 was highly significantly associated with intravenous drug use (OR = 20.65; $P < 0.0001$). Genotype 2 remained stable with time and was more frequent among women (OR [male] = 0.57; $P = 0.03$) and strongly associated with IMEs (OR = 7.4; $P < 0.0001$) and with people with undefined risk factor (OR = 2.53; $P = 0.002$)

Genotype 5 was related significantly to transfusion as a risk factor (OR = 8.06; $P = 0.009$). Although the number of patients infected with genotype 5 was small, such a relation was also observed by George [George et al., 2005]

The following conclusions could be drawn from the analysis of this series of HCV patients living in Belgium: genotype 1b is decreasing (2.3% per year); genotype 1a is increasing (0.7% per year), mostly due to intravenous drug users; genotype 4 is increasing (1.1% per year). There is a relative enrichment (3.2% per year) in young patients (mostly intravenous drug users); a more discrete decrease than expected of transfusion related HCV infections (2.7% per year) and a relative stability of HCV infections acquired through IMEs. These data on the changing epidemiological profile of HCV patients are useful to evaluate the future economical cost of hepatitis C.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank all the physicians who contributed to document risk factors in HCV patients: Abdelaziz Bekhti, (Amercoeur, Liège), Pascal De Leeuw, (Marche-en-Famenne), Marc Delforge, (Saint Joseph, Liège), Jean Demonty, (CHU-Sart Tilman, Liège), Albino Floriani, (Huy), Thierry Mesureur, (CHU-Notre Dame des Bruyères), Michel Reginster, (Huy), Christian Thys, (Bois de l'Abbaye, Seraing), Françoise Uurlings, (CHU-Sart Tilman, Liège), and Marc Van Severen (Verviers)

REFERENCES

- Alter M. 2002 Prevention of spread of hepatitis C *Hepatology* 36:S93-S98
- Andrieu J, Barny S, Colardelle P, Maisonneuve P, Giraud V, Robin E, Braet G, Coste T 1995 Prévalence et facteurs de risque de l'infection par le virus de l'hépatite C dans une population hospitalière en gastroentérologie *Gastroenterol Clin Biol* 19:340-345
- Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS 2000 The past incidence of hepatitis C virus infection: Implications for the future burden of chronic liver disease in the United States *Hepatology* 31:777-782
- Axon TR 1991 Disinfection and endoscopy. Summary and recommendations: Working party report to the World Congresses of Gastroenterology *J Gastroenterol Hepatol* 6:23-24
- Beutels M, Van Damme P, Aelvoet W, Desmyter J, Dondeyne F, Goilav C, Mak R, Muyile L, Pierard D, Strobant A, Van Loock F, Waumans P, Vranckx R. 1997 Prevalence of hepatitis A, B and C in the Flemish population *Eur J Epidemiol* 13:275-280
- Bourlière M, Barberin JM, Rulily M, Guagliardo V, Portal I, Lecomte L, Benali S, Boustière C, Perrier H, Jullien M, Lambot G, Loyer R, Lebars O, Daniel R, Khiri H, Halfon P 2002 Epidemiological changes in hepatitis C virus genotypes in France: Evidence in intravenous drug users *J Viral Hepat* 9:62-70
- Bronowicki JP, Venard V, Botte C, Monhoven N, Gastin I, Chone L, Hudziak H, Rihn B, Delanoe C, Lefaou A, Bigard MA, Gaucher P, Rihn B 1997 Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy *N Engl J Med* 337:237-240
- Caporaso N, Ascione A, Strofolini T 1998 Spread of hepatitis C virus infection within families. Investigators of an Italian Multicenter Group *J Viral Hepat* 5:67-72
- Chaves SS, Widdowson M-A, Bosman A 2003 Surveillance of HCV infection in the Netherlands *Eurosurveillance* 8:108-113
- Comstock RD, Mallonee S, Fox JL, Molenaar RL, Vogt TM, Perz JBP, Crutcher JM 2004 A large nosocomial outbreak of hepatitis C and hepatitis B among patients receiving pain remediation treatments *Infect Control Hosp Epidemiol* 25:576-583
- de Coek L, Vranckx R. 2003 Serotyping and genotyping of hepatitis C virus in Belgium *Infection* 31:92-97
- de Moreau de Gerbehaye A-I, Bodeus M, Goubau P 2001 Age trend in hepatitis C virus genotype distribution as seen in a Brussels teaching hospital *Acta Clin Belg* 56:220-224
- Delaroque-Astagneau E, Campese Chr, Bronowicki JP, Couzigou P, Gorla O, Guyader D, Hillon P, Marcellin P, Miguet J-P, Roudot-Thoraval F, Zarski JP 2003 Surveillance de l'hépatite C à l'échelon national à partir des pôles de référence volontaires, 2000-2001 *BEH* 16-17:90-92
- Delwaide J, Pelcmans P, Defrance P, Adler M 1998 Is disinfection with automated washers between each endoscopy mandatory? Summary of a consensus meeting *Acta Gastroenterol Belg* 61:429-430
- Delwaide J, Gerard C, Vaira D, Maggipinto G, Rentier B, Belaiche J. 1999 Hepatitis C virus transmission following invasive medical procedures *J Intern Med* 245:107-108
- Delwaide J, Bourgeois N, Colle I, Robaeys G 2002 Risk factors for hepatitis C: Past, present and future. *Acta Gastroenterol Belg* 65:87-89
- Delwaide J, Bourgeois N, Gerard C, De Maeght S, Mokaddem F, Wain E, Bustens B, Fevery J, Gehenot M, Le Moine O, Martinet JP, Robaeys G, Servais B, Van Gossom M, Van Vlierberghe H, the Belgian Association for the Study of the Liver (BASL). 2004. Treatment of acute hepatitis C with interferon- α -2b: Early initiation of treatment is the most effective predictive factor of sustained viral response *Aliment Pharmacol Ther* 20:15-22.
- Dusheiko G, Schmilovitzweiss H, Brown D, McOmisch F, Yap PL, Sherlock S, McIntyre N, Simmonds P. 1994 Hepatitis C virus genotypes: An investigation of type-specific difference in geographic origin and disease *Hepatology* 19:13-18
- Elghouzzi MH, Bouchardeau F, Pillonel J, Boiret E, Tirtaine C, Barlet V, Moncharmont P, Maisonneuve P, du Puy-Montbrun MC, Lyon-Caen D, Couroucé AM 2000 Hepatitis C virus: Routes of infection and genotypes in a cohort of anti-HCV-positive French blood donors. *Vox sang* 79:138-144
- Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, Purcell RH 1991. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A non-B hepatitis. *N Engl J Med* 325:98-104
- George C, D'Heygere F, Nevens F, Van Vlierberghe H, Van Der Meer O 2005 Patients infected with HCV-5 present the same response rate than patients infected with HCV-1: Results from the Belgian randomised trial for naïve and relapsers (Bernar 1) *Acta Gastroenterol Belg* 68:A12
- Hadziyannis SJ, Koskinas JS 2004 Differences in epidemiology, liver disease and treatment response among HCV genotypes *Hepatology research* 29:129-135
- Hoofnagle JH. 2002 Course and outcome of hepatitis C *Hepatology* 36:S21-S29
- Lagging LM, Aneman C, Nemonen N, Brandberg A, Grip L, Norkrans G, Lindh M 2002 Nosocomial transmission of HCV in a cardiology ward during the window phase of infection: An epidemiological and molecular investigation *Scand J Infect Dis* 34:580-582
- Laperche S, Girault A, Le Marrec N, Pillonel J 2003 Infections récentes par le virus de l'hépatite C chez les donneurs de sang (1994-2001) *Transfus Clin Biol* 10:78-80
- Martinet-Peignoux M, Roudot-Thoraval F, Mendel I, Coste J, Izopet J, Duverliue G, Payan C, Pawlotsky JM, Defer C, Bogard M, Gerolami V, Halfon P, Buisson Y, Fouqueray B, Loiseau P, Lamoril J, Lefrère JJ, Marcellin P, the GEMHEP 1999 Hepatitis C virus genotypes in France: Relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy *J Viral Hepat* 6:435-443
- Matera G, Lamberti A, Quirino A, Foca D, Giancotti A, Barreca GS, Guadagnino V, Liberto MC 2002 Changes in the prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotype 4 in Calabria, Southern Italy *Diagn Microbiol Infect Dis* 42:169-173

- Mazzeo C, Azzaroli F, Giovanelli S, Dormi A, Festi D, Colecchia A, Miracolo A, Natale P, Nigro G, Alberti A, Roda E, Mazzella G 2003. Ten year incidence of HCV infection in Northern Italy and frequency of spontaneous viral clearance *Gut* 52:1030–1034
- Mele A, Spada E, Saggiocca L, Ragni P, Totsi ME, Gallo G, Moiraghi A, Balocchini E, Sangalli M, Lopalco PL, Stroffolini T 2001 Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: Results from the hepatitis surveillance system in Italy *J Hepatol* 35:284–289
- Memon MI, Memon MA 2002 Hepatitis C: An epidemiological review *J Viral Hepat* 9:84–100
- Pybus OG, Charleston MA, Gupta S, Rambaut A, Holmes EC, Harvey P 2001 The epidemic behaviour of the Hepatitis C virus *Science* 292:2323–2325
- Rey JF, Kruse A, Axon T, Petersen C, Reid A, Sorokin M, Spencer K, Machida S, Kircher-Feigntreff I, Slowey B, Doherty B, Stief M 1997 ESGE guidelines for the prevention of endoscopic transmission of type C hepatitis and update on Creutzfeld-Jakob disease *Endoscopy* 29:203–204
- Rosen HR, Chou S, Sasaki AW, Gretch DR 1999 Molecular epidemiology of hepatitis C infection in US veteran liver transplant recipients: Evidence for decreasing relative prevalence of genotype 1b *Am J Gastroenterol* 94:3015–3019
- Ross RS, Viazov S, Renzing-Külher K, Roggendorf M 2000 Changes in the Epidemiology of hepatitis C infection in Germany: Shift in the predominance of hepatitis C subtypes *J Med Virol* 60:122–125
- Roudot-Thoraval F 2002 Modifications of epidemiological characteristics of hepatitis C *Gastroenterol Clin Biol* 26:B138–B143
- Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D, the Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C virus 1997 Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: A French survey of 6664 patients *Hepatology* 26:485–490
- Sasse A, Defraye A 2002 Epidémiologie du Sida et de l'infection à VIH en Belgique Institut Scientifique de Santé Publique; section épidémiologie IPH/EPI reports No 2002-027
- Schvarcz R, Johansson B, Nystrom B, Sonneborg A 1997 Nosocomial transmission of hepatitis C virus *Infection* 25:74–77
- Stuyver L, Rossau R, Wyseur A, Duhamel M, Vanderborcht B, Van Heuverswyn H, Maertens G 1993 Typing of hepatitis C virus isolates and characterization of new subtypes using a line probe assay *J Gen Virol* 74:1093–1102
- Tallis GF, Ryan GM, Lambert SB, Bowden DS, McCaw R, Birch CJ, Moloney M, Carnie JA, Locarnini SA, Rouch GJ, Catton MG 2003 Evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through contaminated intravenous anaesthetic ampoules *J Viral Hepat* 10:234–239
- Tanaka Y, Hanada K, Mizokami M, Yeo AET, Shih JWK, Gojobori T, Alter HJ 2002 A comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the United States will increase over the next two decades *PNAS* 99:15584–15589
- Tatsunori N, Ling L, Pengbo L, Pybus OG 2004 Viral gene sequences reveal the variable history of hepatitis C virus infection among countries *J Infect Dis* 190:1098–1108
- Trepo C, Pradat P 1999 Hepatitis C virus infection in Western Europe *J Hepatol* 31:80–83
- Van Damme P, Thyssen A, Van Loock F 2002. Epidemiology of hepatitis C in Belgium: Present and future. *Acta Gastroenterol Belg* 65:78–79
- Vitale F, Villafrate MR, Viviano E, Perna AM, Bonura F, Di Benedetto MA, Mazzeo G, Colletti P, Prestileo T, Romano N 1998 Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users: A ten-year study in Palermo, Sicily *New Microbiol* 21:335–342
- Westin J, Lindh M, Lagging LM, Norkrans G, Wejstal R 1999 Chronic hepatitis C in Sweden: Genotype distribution over time in different epidemiological settings *Scand J Infect Dis* 31:355–358
- WHO 1997. Weekly epidemiological record 72:65–72.
- WHO 1999. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board. Antwerpen, Belgium *J Viral Hepat* 6:35–47
- Yen T, Keefe EB, Ahmed A 2003. The epidemiology of hepatitis C infection *J Clin Gastroenterol* 36:47–53
- Young KK, Resnick RM, Pyers TW 1993. Detection of hepatitis C virus RNA by combined reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay *J Clin Microbiol* 31:882–888

Publication 4

“Hepatitis C infection: eligibility for antiviral therapies.”

J Delwaide, R El Saouda, C Gérard, J Belaïche, and the GLEVHE.

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

Hepatitis C infection: eligibility for antiviral therapies

Jean Delwaide^a, Refaat El Saouda^a, Christiane Gérard^b, Jacques Belaïche^a and the Groupe Liègeois d'Etude des Virus Hépatotropes^{*†}

Background Current treatments of chronic hepatitis C virus (HCV) are effective, but expensive and susceptible to induce significant side effects.

Objectives To evaluate the proportion of HCV patients who are eligible for a treatment.

Methods In a database comprising 1726 viraemic HCV patients, the files of 299 patients who presented to the same hepatologist for an initial appointment between 1996 and 2003 were reviewed.

Results Patients' characteristics were age 43.1 ± 15.6 years, 53% male and 92% Caucasian. The main risk factors were transfusion (43%) and drug use (22%). Genotypes were mostly genotype 1 (66%), genotype 3 (12%) and genotype 2 (10%). These characteristics were not different from those of the whole series of 1726 patients. A total of 176 patients (59%) were not treated, the reasons for non-treatment being medical contraindications (34%), non-compliance (25%) and normal transaminases (24%). In addition, 17% of patients declined therapy despite being considered as eligible, mainly due to fear of adverse events. Medical contraindications were psychiatric (27%), age (22%), end-stage liver disease (15%), willingness for pregnancy (13%), cardiac contraindication (7%) and others

(16%). Only 123 patients (41%) were treated. A sustained viral response was observed in 41%. The treatment was interrupted in 16% for adverse events.

Conclusions The majority of HCV patients are not eligible for treatment. This implies that, with current therapies, only 17% of patients referred for chronic HCV become sustained responders. Some modifications of guidelines could extend the rate of treatment (patients with normal transaminases), but an important barrier remains the patients' and the doctors' fear of adverse events. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 17:1185–1189 © 2005 Lippincott Williams & Wilkins.

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2005, 17:1185–1189

Keywords: hepatitis C, treatment, interferon alfa, cost, adverse events, epidemiology, contraindication

^aDepartment of Hepato-Gastroenterology and ^bDepartment of Immuno-Haematology, CHU Sart Tilman, Université de Liège, Belgium

Correspondence and requests for reprints to Jean Delwaide, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgium.
Tel: +32 4 366 72 56; fax: +32 4 366 78 89;
e-mail: jean.delwaide@chu.ulg.ac.be

Received 16 May 2005 Accepted 1 August 2005

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) is an important cause of chronic liver disease worldwide with a significant global mortality and morbidity. The World Health Organization estimates that about 3% of the world population is currently infected with HCV. In the United States, the estimated prevalence is 1.8% [1]. In Europe, among blood donors, the prevalence of HCV ranged from very low (<0.1%) in the United Kingdom and Scandinavia, to low (0.1–0.5%) in the rest of Western Europe and moderate (0.6%) in Southern Europe [2]. In a sample of the general population in Belgium, the seroprevalence was 0.87% [3]. More than 70% of newly infected patients progress to chronic infection with its attendant complications of cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma. Furthermore, the health-related quality of life is sig-

nificantly compromised in persons with chronic HCV, compared with the general population [4]. At present, the management of patients with hepatitis C largely focuses on combination antiviral treatment using a 24-week or 48-week course of peginterferon and ribavirin [5]. These therapies proved to be effective. They are susceptible, however, to inducing significant adverse effects. In addition, they are expensive, and entail a substantial socioeconomic burden. It has been shown that the therapy was cost-effective, in particular, in US [6], Spanish [7], German [8] and Belgian settings [9–11]. Beyond the problem of the cost-effectiveness ratio, however, the global cost estimation of a treatment for a country depends on the number of patients actually treated per year. There is a huge discrepancy between the number of patients that could be potentially treated in regards of the disease prevalence and the number of patients that are actually treated. For Belgium, for example, only around 1000 patients are treated every year for an estimated population of about 90 000 infected

[†]Groupe Liègeois d'Etude des Virus Hépatotropes (CHU Sart Tilman, Liège, Belgium): Jacques Belaïche, Jean Delwaide, Arnaud De Roover, Olivier Delry, Christiane Gérard, Pierre Honoré, Gianni Maggipinto, Michel Meurisse, Bernard Rentier and Dolorés Vaira

persons. It has been suggested that a large number of patients are still unaware of their seropositivity. Furthermore, under-reporting by healthcare professionals is common, and many high-risk individuals do not have easy access to health care. Another explanation is that only a small proportion of patients that are seeking medical care are eventually treated. In the United States, it has been shown in the Veterans' population infected with HCV that 30% only of referred patients were considered eligible for therapy [12,13]. In this population, the most common contraindication was psychosocial factors [12]. Although the findings in HCV-infected US Veterans may not be directly applicable to other HCV populations (because they are more likely than HCV-infected US non-Veterans to have a history of alcoholism, active substance abuse, post-traumatic stress disorder and antidepressant therapy [14]), a few studies in the general population in the United States also reported that many patients were not eligible for therapy [15–17]. To date, such figures are not available for Europe. We therefore investigated the overall antiviral treatment rate and the reasons for non-treatment in a population of HCV-infected patients in Belgium.

Methods

From 1992 to 2003, the Centre for Molecular Diagnosis of Liège, Belgium has depicted 1726 viraemic HCV patients (i.e. those found positive for HCV-RNA by polymerase chain reaction) [18]. From that database, we reviewed the charts of patients who presented to the Academic Hospital Sart Tilman, Liège, Belgium, between 1996 and 2003, for an initial appointment with the same hepatologist. The year 1996 was chosen because effective therapies combining interferon and ribavirin became available at that time in this hospital. Only patients for whom the polymerase chain reaction was requested by this hepatologist were taken into account in the analysis. This attitude was taken to reduce the potential bias of an over-assessment of the treatment rate due to a referring of patients initially evaluated in another centre and sent to the academic hospital in order to initiate the therapy. All patients were evaluated by the same hepatologist, who decided to treat or not to treat on the basis of classical guidelines. For all patients, the following information was gathered: demographics, medical history, modes of contamination and viral genotype. For treated patients, the rate of sustained viral response, of relapse after the end of therapy or of non-response was assessed, as well as the rate of premature discontinuation of therapy. For each untreated patient, we documented reasons for not initiating therapy such as medical contraindications, mood disorders, current pregnancy or desire of pregnancy, refusal, non-adherence to medical evaluation (defined as missing two or more clinic appointments or not attending the appointment for liver biopsy) and normal alanine aminotransferase (ALT) levels.

This study was approved by the Ethics Committee of the University of Liège, Belgium.

Statistical analysis

Comparisons were analysed by either the chi-square test or the Student's *t*-test. The statistical results were considered to be significant at the level of 5%.

Results

The files of 299 patients were reviewed. The mean age was 43.1 ± 15.6 years; 157 patients (53%) were male. Most patients (274 patients) were Caucasians (92%), 22 patients (7%) were Africans and three patients (1%) were Asians.

Risk factors for HCV acquisition were transfusion before 1992 for 127 patients (43%), intravenous drug use for 66 patients (22%), needle-stick injury for four patients (1%), sexual for three patients (1%) and of unknown origin for 102 patients (33%).

Genotypes were determined in 134 patients. Genotype 1 was the most common (89 patients, 66%). Genotype 2 was found in 13 patients (10%), genotype 3 in 16 patients (12%), genotype 4 in 13 patients (10%) and genotype 5 in three patients (2%).

The characteristics of these 299 patients did not differ from those of the 1726 patients of the whole series as far as gender, age, proportion of genotype 1 versus non-genotype 1 and proportion of transfused patients versus non-transfused patients were considered. Actually, 176 patients (59%) were not treated (Table 1).

The reasons for not fulfilling therapy criteria were: normal ALT levels ($n = 43$, 24%), non-adherence to evaluation procedures ($n = 44$, 25%) and medical contraindications ($n = 60$, 34%). The medical contraindications were: psychiatric ($n = 16$, 27%), age ($n = 13$, 22%), end-stage liver disease ($n = 9$, 15%), willingness of pregnancy ($n = 8$, 13%), significant coronary artery disease ($n = 4$, 7%), neoplasm other than hepatocellular carcinoma ($n = 4$, 7%), haematological disturbances ($n = 3$, 5%), autoimmune disease ($n = 2$, 3%) and retinopathy ($n = 1$, 1%). The psychiatric factors included: alcohol abuse ($n = 4$), current or recent drug abuse ($n = 6$), current or recent depressive symptoms ($n = 4$) and other psychiatric

Table 1 Follow-up of 299 patients evaluated for the treatment of chronic hepatitis C

Treated ($n=123$, 41%)	Untreated ($n=176$, 59%)
Sustained response, $n=50$ (41%)	Medical contraindication, $n=60$ (34%)
Non-response, $n=48$ (39%)	Non-adherence, $n=44$ (25%)
Relapse, $n=5$ (4%)	Normal alanine aminotransferase level, $n=43$ (24%)
Stop treatment, $n=20$ (16%)	Patient choice, $n=29$ (17%)

Table 2 Comparison between treated patients and patients eligible for therapy but who refused to be treated

	Patients who refused to be treated	Treated patients	P
<i>n</i>	29	123	
Male/female	12/17	71/52	NS
Age (years) (mean \pm SD)	47 \pm 13.6	41 \pm 14.1	0.026
Risk factor			
Transfusion	12	52	
Intravenous drug use	6	20	NS
Unknown	11	42	
Genotype			
Genotype 1	14	48	NS
Non-genotype 1	6	25	
Melavir score			
Score 0-2	16	74	
Score 3-4	3	31	NS

There was no significant difference between treated patients and patients who refused to be treated except for age.

disorders ($n = 4$) including bipolar disorder or schizophrenia. The median age of patients excluded from therapy due to their age was 71 years (64–82 years). These patients were considered too old to be treated on a case-by-case decision.

Despite being considered eligible for treatment, 17% ($n = 29$) of patients declined therapy. Personal circumstances (e.g. currently in school, in search of a new job, living most of the time abroad) were the reasons to delay treatment in a few patients ($n = 3$). In most cases ($n = 26$), however, the patient's decision to delay therapy was the fear of adverse events. These 26 patients, theoretically eligible but who refused therapy, did not differ from the 123 patients who accepted therapy as far as gender, risk factors for HCV acquisition, genotype or stage of fibrosis were considered (Table 2). They were, however, slightly older (47 ± 13 versus 41 ± 14 years, $P = 0.026$) than patients who accepted therapy. Although most refusals could not be considered *a priori* as definitive, no patient who initially refused to be treated changed his or her mind even after some years of follow-up and despite the improvement in the efficacy of therapies.

Eventually, only 123 patients (41%) were treated. The treatment regimens documented during the 7-year period included interferon and ribavirin or pegylated interferon and ribavirin. A sustained viral response was obtained in 41% of patients. The treatment was interrupted in 16% because of side effects.

Discussion

Combination therapy of peginterferon alfa-2a or alfa-2b together with ribavirin has significantly advanced the treatment of chronic hepatitis C and represents the current standard of care. Several large randomized clinical trials have demonstrated that the majority of patients

achieve a sustained viral response with this combination therapy [19–21]. However, it appears that in the United States only a small proportion of infected patients benefit from these therapies. Rowan *et al.* [13] in a series of 580 Veterans, and Muir and Provenza [12] in a series of 100 Veterans, showed that 70% and 68%, respectively, of their HCV patients had not been considered as eligible for therapy. Rocca *et al.* [17] retrospectively reviewed a series of 366 HCV patients listed in the Olmsted County Hepatitis C registry. For these patients, a discussion on treatment was performed for only 234 patients (64%). Among them, 179 (77%) remained finally untreated. In a series of 293 viraemic patients attending a teaching county hospital, Falck-Ytter *et al.* [15] showed that the rate of non-treatment was 72%. The populations of these series, however, were particular, with high proportions of African-Americans (24–51%) and intravenous drug users (43–74%) (Table 3). It was postulated that these American series could not be compared with the population of patients seen in Europe. Epidemiological characteristics and risk factors in our series of patients attending a Belgian academic hospital effectively differed from those of the American series, while being very close to those observed in France in a cohort of 1872 patients [22] (Table 3). Although there were statistically less drug users in our series than in this latter series, the distribution of risk factors in our series did not differ significantly from that described in another French cohort of 6664 patients [23]: 37% of transfusion-related transmission (versus 43% in our series) and 25% of drug addicts (versus 22%).

We found that most (59%) patients evaluated for a treatment were actually not treated. Although we treated significantly more patients than in the aforementioned American series (Table 3) (probably in relation to the academic nature of our hospital [16] and also to the difference in patients' characteristics), a majority of patients were considered non-eligible for therapy.

The most frequent reasons for not treating were medical contraindications, normal transaminases or refusal of therapy by the patient. Among motives for not initiating a treatment, 34/176 (19%) were definitive (end-stage liver disease, cardiac contraindications, leucopenia, age, retinopathy, neoplasia). The others could either be improved (non-compliance, refusal to be treated, drug abuse), be transient (pregnancy) or be related to guidelines' criteria (normal ALT). The recent demonstration, indeed, that the therapy is as effective in patients with normal ALT as in patients with elevated transaminases [24] probably will increase the rate of eligible patients.

The most frequent reason for the patient refusing therapy was the fear of potential adverse events. Neither the results of genotype determination nor of liver biopsy

Table 3 Comparison of European and US series versus the Belgian series

	Delwaide et al. (Belgium) [present study]	Martinot-Pignaux et al. (France) [22]	Rowan et al. (US Veterans) [13]	Rocca et al. (US community) [17]	Falck-Ytter et al. (US academic) [15]	Murr and Provenzale (US Veterans) [12]	P
n	299	1872	580	366	299	100	
Age (years) (mean ± SD)	43.1 ± 15.6	43 ± 4	51 ± 6	40.2 ± na	50 ± na	47.3 ± 5.6	S
Ethnic origin							
Caucasians	274 (92%)	876/1059 (92%)	251 (43%)	277 (76%)	158 (54%)	49 (49%)	S
Africans	22 (7%)	63/1059 (4%)	250 (43%)	59 (24%)	102 (35%)	51 (51%)	S
Risk factor							
Transfusion	127 (43%)	555 (35%)	114/537 (21%)	89 (24%)	35 (12%)	13/74 (18%)	S
Intravenous drug use	66 (22%)	599 (32%)	343/637 (63%)	156 (43%)	193 (65%)	55/74 (74%)	S
Genotype							
Genotype 1	69/134 (66%)	651 (46%)	na	na	na	na	
Non-genotype 1	45/134 (34%)	611 (54%)	na	na	na	na	
Treatment							
Treated	123	na	174	55	83	32	S
Untreated	176 (59%)	na	406 (70%)	179 (77%)	210 (72%)	68 (68%)	NS

S, significant difference with the Belgian series at the P < 0.05 level; na, data not available. Patients in the US series were older and more likely to be African-Americans and intravenous drug users than those in the Belgian series. The proportion of untreated patients was higher in the US series. Belgian patients were, on the contrary, similar to French patients as far as age, ethnic origin or genotype distribution were concerned.

were predictive of acceptance of therapy in patients theoretically eligible for therapy (Table 2). The side-effect profile of peginterferon versus non-pegylated interferon being quite similar, it is not surprising that most patients who initially refused therapy maintained their position over the 7 years of this study despite the demonstration during these past years of an increased probability of sustained viral response afforded by peginterferon. The side effect profile of the current regimen of treatment of hepatitis C thus remains a serious barrier to therapy.

The overall rate of sustained viral response (41%) observed in the treated patients from 1996 to 2003 was very similar to that (40%) observed in academic hospitals from 1997 to 2001 in the United States [25]. The rate of discontinuation of treatment (16%) was also similar to those observed in registration trials of pegylated interferon and ribavirin [5,26]. This means that only 50 patients out of 299 referred for chronic hepatitis C (17%) became sustained responders, a figure very close to what has been reported in a teaching county hospital in the United States (13%) [15].

In real life, the majority of patients with chronic hepatitis C are not eligible for interferon plus ribavirin-based therapies. An important barrier to treatment remains the safety profile of these therapies. That emphasizes the need to continue to explore alternative treatment options or strategies for these patients.

Conflict of interest
None declared.

Authors' contributions

Jean Delwaide designed the study. Refaat El Saouda was involved in the acquisition of data. Jean Delwaide, Refaat El Saouda and Christiane Gérard analysed the data and wrote the paper. Jacques Belaïche critically reviewed the manuscript for important intellectual content.

References

- 1 Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan O, McQuillan G, Gao F, Moyer L, et al. The presence of hepatitis C virus infection in the United States, 1998 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341:556-562.
- 2 Van Damme P, Vellinga A. Epidemiology of hepatitis B and C in Europe. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61:175-182.
- 3 Beutels M, Van Damme P, Aelvoet W, Desmyter J, Dondayne F, Goilav C, et al. Prevalence of hepatitis A, B, and C in the Flemish population. *Eur J Epidemiol* 1997; 13:275-280.
- 4 Foster G, Goldin R, Thomas H. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:209-212.
- 5 Strader D, Wright T, Thomas D, See L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. AASLD practice guideline. *Hepatology* 2004; 39:1147-1171.
- 6 Sullivan S, Jensen D, Bernstein D, Hassanein T, Foster G, Lee S, et al. Cost-effectiveness of combination peginterferon alpha-2a and ribavirin compared with interferon alpha-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1490-1496.
- 7 Bulfi M, Medina M, Casado M, Wong J, Fosbrook L, Esteban R. A cost-effectiveness analysis of peginterferon alpha-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:687-694.

- 8 Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wassem J, Ravens-Sieberer U, Kurth B, *et al.* Cost effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin versus interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52:425-432
- 9 Wong J, Nevens F. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65:110-111.
- 10 Annemans L, Warie H, Nechelpul M, Peraux B. A health economic model to assess the long term effects and cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a in hepatitis C virus infected patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2004; 67:1-8.
- 11 Delwaide J. Economic evaluation of chronic hepatitis C treatment by interferon-ribavirin combination therapy in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65:233-236.
- 12 Muir A, Provenzale D. A descriptive evaluation of eligibility for therapy among Veterans with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34:268-271.
- 13 Rowan P, Tabasi S, Abdul-Halif M, Kunik M, ElSerag H. Psychosocial factors are the most common contraindications for antiviral therapy at initial evaluation in Veterans with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:530-534.
- 14 Hu KQ, Lin YC, Yang H, McCracken J, Tyler D, Patel S, *et al.* Clinical profile of chronic hepatitis C in US Veterans in comparison with non-Veterans [Abstract]. *Hepatology* 2000; 32 (suppl):280A.
- 15 Falck-Ytter Y, Kate H, Mullan K, Sarbah S, Sorescu L, McCullough A. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002; 136:288-292.
- 16 Shad J, Person J, Brann O, Moon S, Pockros P, Nyberg L, *et al.* How often are referred chronic hepatitis C patients eligible for antiviral therapy? [Abstract]. *Hepatology* 2000; 32 (suppl):283A.
- 17 Rocca LG, Yawn B, Wollan P, Ray Kim W. Management of patients with hepatitis C in a community population: diagnosis, discussions, and decisions to treat. *Ann Fam Med* 2004; 2:116-124.
- 18 Gérard C, Delwaide J, Vaira D, Bastens B, Servais B, Wain E, *et al.* Evolution over a 10 years period of the epidemiological profile of 1,726 newly diagnosed HCV patients in Belgium. *J Med Virol* 2005; 76:503-510
- 19 Manns M, McHutchison J, Gordon S, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, *et al.* Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958-965
- 20 Fried M, Shiffman M, Reddy K, Smith C, Marinos G, Goncalves F, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-982
- 21 Hadziyannis S, Sette H, Morgan T, Baian V, Diago M, Marcellin P, *et al.* Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-355.
- 22 Marlinot-Peignoux M, Roudot-Thoraval F, Mendel I, Coste J, Izopet J, Duvalier G, *et al.* Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. *J Viral Hepatol* 1999; 6:435-443.
- 23 Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D, and the Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. *Hepatology* 1997; 26: 485-490.
- 24 Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy R, Pockros P, Prati D, *et al.* Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; 127:1724-1732.
- 25 Jensen D, Cotler S, Lam H, Harb G, Shillington A. A comparison of hepatitis C treatment and outcomes at academic, private and Veterans' Affairs treatment centres. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:69-77.
- 26 National Institutes of Health: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C: 2002. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1):S3-S20

Publication 5

**“Hepatitis C virus genotype 5 in Southern Belgium:
epidemiological characteristics and response to therapy.”**

**J Delwaide, C Gérard, C Reenaers, D Vaira, B Bastens,
C Bataille, B Servais, B Maes, J Belaïche, and the GLEVHE**

Dig Dis Sci 2005; 50 (2): 2348-2351.

Hepatitis C Virus Genotype 5 in Southern Belgium: Epidemiological Characteristics and Response to Therapy

JEAN DELWAIDE, MD, PhD,* CHRISTIANE GERARD,†‡ CATHERINE REENAERS, MD,* DOLORES VAIRA,†
BORIS BASTENS, MD,‡ CHRISTIAN BATAILLE, MD,§ BENOIT SERVAIS, MD,¶ BERNARD MAES, MD,||
JACQUES BELAICHE, MD,* and GROUPE LIEGEOIS D'ETUDES DES VIRUS HEPATOTROPES (GLEVE)

Data are scarce on patients infected with hepatitis C virus of genotype 5, due to the low prevalence of this genotype around the world. To better define the characteristics of these patients, we reviewed the files of 16 genotype 5 patients. Mean age was 38 ± 14 . All patients were of European origin. Most of them (75%) had been contaminated by transfusion within a short time period (between 1980 and 1991). There were no intravenous drug addicts. Seven patients received treatment. One patient did not respond to interferon (IFN) monotherapy. Of four patients treated with IFN and ribavirin, three became sustained viral responders. Two patients treated with pegylated IFN and ribavirin became sustained viral responders. In our region, genotype 5 patients seem to have been contaminated within a relatively short time period. Treatment with IFN or pegylated IFN and ribavirin gave a high rate (83%) of sustained viral responses.

KEY WORDS: hepatitis C; interferon; ribavirin; treatment; genotype; genotype 5.

At least six major genotypes of hepatitis C virus (HCV), each comprising multiple subtypes, have been identified worldwide. Substantial differences appear to exist in the distribution of HCV genotypes. Genotypes 1, 2, and 3 are distributed worldwide and are the predominant genotypes found in the United States, Europe, and Japan, though their relative prevalence varies from one geographic area to another (1). Genotype 4 is the principal type in North and

Central Africa and in the Middle East. Genotype 6 has only been found in Southeast Asia. Initially, genotype 5 was thought to be confined to South Africa (1, 2), where it has been observed in up to 30% of HCV infections (3). Recent reports have shown that in fact genotype 5 has a worldwide distribution but, except in South Africa, is always a minor component of the HCV population. Genotype 5 has been found, indeed, in only 2 of 6807 patients in the United States (4), in 1 of 395 patients (0.25%) in Germany (5), in 3 patients in Sao Paulo, Brazil (6), and in 1 of 84 patients in Saudi Arabia (7). Occasionally, higher prevalences have been observed in particular areas: Toulouse, France (26 of 1928 patients; 1.4%) (8); Québec, Canada (12 of 250 patients; 4.8%) (9); Alicante, Spain (50 of 486 patients; 10.3%) (10); and Clermont-Ferrand, France (170 of 1195 patients; 14.2%) (11). Relatively little sequence heterogeneity is found within genotype 5, and only a single subtype, 5a, has been described (12). In addition to its role as an epidemiologic marker, genotyping has an important role in the day-to-day clinical management of

Manuscript received October 10, 2004; accepted April 11, 2005

From the Departments of *Hepato-Gastroenterology and †Immuno-Hematology, CHU Sart Tilman, Liège, ‡Department of Gastroenterology, Hospital Saint-Joseph, Liège, §Department of Gastroenterology, CHR Huy, Huy, ¶Department of Gastroenterology, CHR Bois-Abbaye, Seraing, and ||Department of Gastroenterology, Hospital Malmedy, Malmedy, Belgium.

GLEVE members are as follows: Hepato-Gastroenterology—J. Delwaide and J. Belaïche; Immuno-Hematology—G. Maggipinto and C. Gérard; Virology—D. Vaira and B. Rentier; Liver Surgery and Transplantation—A. De Roover, O. Detry, and P. Honoré.

Address for reprint requests: Dr Jean Delwaide, Department of Hepato-Gastroenterology, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgium; Jean.delwaide@chu.ulg.ac.be

chronic HCV infection. Genotype, indeed, is the most important predictive factor of response to therapy and, in many cases, determines the duration of treatment (13). Few data are available on the response to treatment of HCV genotype 5 infections.

MATERIALS AND METHODS

Patients. In a retrospective analysis from 1992 to 2002, at the Centre for Molecular Diagnosis of the University Hospital of Liège, 1726 consecutive patients were found to be HCV-RNA positive by polymerase chain reaction (PCR). These patients were referred to the teaching hospital or nearby hospitals either to confirm the diagnosis of hepatitis C by PCR or for a pretreatment evaluation. In this series, genotype was known for 829 patients. Mean age was 44 ± 15 , and 54% were male. Sources of infection were transfusion of blood products (39%), drug abuse (25.6%), invasive medical procedures (8.7%), other (5.3%), and undefined (21.3%). Thirty-six patients (2.09%) were co-infected with human immunodeficiency virus, a majority of whom reported intravenous drug use as a risk factor. For patients infected with genotype 5, a questionnaire was sent to the treating physicians to collect information about their patients' probable mode of HCV acquisition and ethnic origin, liver histology by METAVIR score (14) or evaluation of fibrosis by noninvasive test, Fibrotest (15), and therapeutic approach taken.

Laboratory Methods. Qualitative HCV-RNA was assessed by nested PCR between 1992 and 1995, by Amplicor HCV test (Roche Laboratories, Basel, Switzerland), version 1.0 until 1998 and then version 2.0. HCV genotype was assessed by INNO-LiPa HCV II (Innogenetics, Zwijnaarde, Belgium), and viral load by Amplicor HCV monitor test, version 2.0 (Roche). All procedures were performed and results interpreted according to the manufacturer's recommendations.

Statistics. Proportions were compared using the chi-square test. Statistical results were considered significant at the classic level of 5%.

RESULTS

The distribution of HCV types among the 829 patients showed that type 1 was the most prevalent (61.5%), followed by type 3 (14%), type 2 (11.4%), and type 4 (11%). Only two infections of type 6 (0.2%) were observed. Sixteen patients (1.9%) were infected with HCV genotype

5a. For genotype 5 patients, mean age at the time of diagnosis was 38 ± 14 (not significantly different from the age of the whole series). There were nine females and seven male. All patients were of European origin (Belgium, 15; Romania but with contamination by transfusion in Belgium, 1). Most were contaminated by transfusion: transfusion, 12 patients; professional, 1 (nurse in intensive care unit); and unknown, 3. All patients whose mode of contamination was transfusion were contaminated within a short time period: four between 1980 and 1986 and eight between 1988 and 1991. There were no intravenous drug addicts. There were significantly more transfused patients ($P = 0.004$) and fewer intravenous drug users ($P = 0.015$) among genotype 5 patients than in the whole series of HCV-infected patients in our region. Other modes of contamination were not significantly different. Median viral load in nine patients was 563,000 IU/ml (range, 60,000–5,130,000). A liver biopsy was performed in nine patients: eight had a fibrosis score of $\leq F2$ (F0, three patients; F1, four patients; and F2, one patient). Only one patient (transfused in 1991, at the age of 74) had cirrhosis. A Fibrotest was performed in two patients and showed a fibrosis score of 0 for one and of 1 for the second.

Seven patients received treatment. One patient treated with interferon α -2b in monotherapy did not respond to therapy. Four patients were treated with interferon α -2b, 3 million units three times per week, and ribavirin. Three of them developed a sustained viral response. One patient responder during the treatment had to stop therapy after 4 months due to hyperthyroidism and subsequently developed a relapse. Two patients were treated with pegylated interferon and ribavirin and became sustained responders. Among patients receiving bitherapy with either pegylated or nonpegylated interferon in association with ribavirin, the rate of sustained viral response was 83% (five sustained responders of six patients treated) (Table 1). Among sustained viral responders, two patients had received a 6-month therapy. The most common reason for considering patients to be ineligible for treatment was normal transaminases (six of nine untreated patients).

TABLE 1. HCV GENOTYPE 5: CHARACTERISTICS OF PATIENTS TREATED WITH COMBINATION THERAPY

Age	Sex	METAVIR	Pretreatment viral load (IU/ml)	Treatment	Duration	Response
29	M	F1	5,130,000	IFN + ribavirin	48 wk	SVR
26	F	F1	60,000	IFN + ribavirin	48 wk	SVR
36	F	F0	—	IFN + ribavirin	24 wk	SVR
41	M	F1	—	IFN + ribavirin	16 wk (hyperthyroidism)	Relapser
33	F	F0	1,093,387	PegIFN + ribavirin	24 wk	SVR
40	F	F2	60,000	PegIFN + ribavirin	48 wk	SVR

Note. M, male; F, female; F, fibrosis; IFN, interferon α ; PegIFN, pegylated interferon α ; SVR, sustained viral response.

DISCUSSION

We found that the population of patients infected with genotype 5 in our region was quite homogeneous. All the patients were local inhabitants, contaminated in Belgium. None had ever lived in or traveled to South Africa. Most had been contaminated by transfusion, during a short time period (between 1980 and 1991). No patients were intravenous drug abusers. These characteristics differ from the patient characteristics of our whole population of HCV patients, where the proportion of intravenous drug users reaches 25%. Type 5 has been present in our region since at least 1980, and no local increase in the number of type 5 patients has been observed since 1991. This is probably due to the lack of spread of type 5 infection among the intravenous drug abuser community. This suggests that there will be a reduction in genotype 5 infections in our region in the future.

To date, no data are available on the natural history of chronic hepatitis genotype 5 infections. The apparently benign evolution in our patients (36% had persistently normal transaminases, 91% had a fibrosis score <F2) is probably related to the young age of most of the patients and the short duration of infection. In the three other studies where biopsies were performed (8–10), the incidence of cirrhosis was 22, 60, and 65%, respectively (Table 2). In the study from Quebec (9), the incidence of cirrhosis seemed to be dependent on the duration of infection since it was found in persons infected for more than 24 years but not in those infected for less than 13 years. In chim-

panzees, the experimental course of the infections with genotype 5a strains was indistinguishable from that reported for experimental infections with genotype 1 strains (16). Finally, in a study from South Africa, it was shown that the prevalence of genotype 5 in 44 patients with hepatitis C-related hepatocellular carcinoma was comparable to that in 41 patients with chronic hepatitis C in the absence of hepatocellular carcinoma (48 versus 38%) (17). Thus it is probable that the natural history of patients infected with genotype 5a is similar to that of other genotypes.

In our series, combination therapy with either pegylated or nonpegylated interferon associated with ribavirin gave a rate of sustained viral response of 83%. In the two other series reporting treatment of genotype 5 patients, similar rates of sustained viral response were obtained (8, 18). In the series of Legrand-Abravanel *et al.* (8), of 12 patients treated with combination therapy for 48 weeks (pegylated interferon, 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$, or nonpegylated interferon, 3 million unit three times per week, plus ribavirin), HCV-RNA was undetectable in all patients after 24 weeks of treatment and the rate of sustained viral response reached 63.6%. In the study by Bonny *et al.* (18), 12 patients were treated with interferon (3 million units three times per week) plus ribavirin (800–1200 mg/day) for 48 weeks, and 19 received pegylated interferon (1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$) plus ribavirin (800–1200 mg/day) for 48 weeks. The rate of sustained viral response was 92 and 58%, respectively (71% when the two groups were considered as a whole). When tested, the early virologic response at 12 weeks in the latter series reached 100%.

TABLE 2. SERIES OF HCV GENOTYPE 5 PATIENTS: PATIENT CHARACTERISTICS AND RESPONSE TO TREATMENT

	Legrand-Abravanel: Toulouse, France (Ref. 8)	Murphy: Quebec, Canada (Ref. 9)	Jover: Alicante, Spain (Ref. 10)	Henquell: Clermont- Ferrand, France (Ref. 11)*	Bonny: Clermont- Ferrand, France (Ref. 18)*	Delwaide: Liège, Belgium (present study)
<i>n</i>	26	12	50	170	44	16
Prevalence in HCV population	1.4%	4.0%	10.3%	14.2%		1.9%
Males	42%	50%	54%	50%		43%
Age (years)	57 \pm 15	49 \pm 9	63 \pm 13	63 \pm 17		38 \pm 14
Ethnic origin	European (<i>n</i> = 26)	Canadian (<i>n</i> = 11)	ND	ND		European (<i>n</i> = 16)
Fibrosis (<i>n</i>)	20	10	ND	ND		11
\leq F2	7 (35%)	4 (40%)	78%	ND		10 (91%)
\geq F3	13 (65%)	6 (60%)	22%	ND		1 (9%)
Viral load	5.97 log IU/ml	7.04 log mol/ml	ND	ND		5.75 log IU/ml
Mode of contamination						
Transfusion	13 (50%)	5 (42%)	8 (16%)	ND		12 (75%)
Medical examination	7 (27%)	0	0	ND		0
IV drug use	0	1 (8%)	1 (2%)	ND		0
Unknown	6 (23%)	6 (50%)	40 (80%)	ND		4 (19%)
Treatment with (Peg)interferon-ribavirin						
<i>N</i>	12	ND	ND	ND	31	6
SVR	63.6%	ND	ND	ND	71%	83%

Note. ND, not described; Peg, pegylated; SVR, sustained viral response.

*These two papers deal with the same series of patients.

Thus, it seems that HCV genotype 5 is an easy-to-treat population with a high rate of sustained viral response. As it seems improbable that a study could be conducted in a large population to evaluate both the rate of sustained viral response and the optimal duration of therapy, data from small studies should be collected in the future for meta-analysis

REFERENCES

1. Zein N: Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 13(2):223-235, 2000
2. Davidson F, Simmonds P, Ferguson J, Jarvis L, Dow B, Follet E, Seed C, Krusius T, Lin C, Medgyesi G, Kiyokawa H, Olim G, Duraisamy G, Cypers T, Saeed A, Teo D, Conrad J, Kew M, Lin M, Nuchaprayoon C, Ndimbie O, Yap P: Survey of major genotypes and subtypes of hepatitis C virus using RFLP of sequences amplified from the 5' non-coding region. *J Gen Virol* 76:1197-1204, 1995
3. Simmonds P: Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 21(2):570-581, 1995
4. Blau L, Mutchnick M, Tong M, Klion F, Lebovics E, Freilich B, Bach N, Smith C, Herrera J, Tobias H, Conrad A, Schmid P, Mc Hutchison J: Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States. *J Viral Hepatol* 7:196-202, 2000
5. Ross R, Viazov S, Renzing-Kohler K, Roggendorf M: Changes in the epidemiology of hepatitis C infection in Germany: shift in the predominance of hepatitis C subtypes. *J Med Virol* 60:122-125, 2000
6. Levi J, Takaoka D, Garrini R, Fachini R, Focaccia R, De Bortholi Santos E, Milre H, De Mendonça J, De Paula Cavalheiro N, Barone A, Wendel S: Three cases of infection with hepatitis C virus genotypes 5 among Brazilian hepatitis patients. *J Clin Microbiol* 40:2645-2647, 2002
7. Shobokshi O, Serebour F, Skakni L, Al-Saffy H, Ahdal M: Hepatitis C genotypes and subtypes in Saudi Arabia. *J Med Virol* 58:44-48, 1999
8. Legrand-Abravanel F, Sandrès-Sauné K, Barange K, Alric L, Moreau J, Desmorat P, Vinel J, Izopet J: Hepatitis C virus genotype 5: epidemiological characteristics and sensitivity to combination therapy with interferon- α plus ribavirin. *J Infect Dis* 189:1397-1400, 2004
9. Murphy DG, Willems B, Vincelette J, Bernier L, Cote J, Delage G: Biological and clinicopathological features associated with hepatitis C virus type 5 infections. *J Hepatol* 24:109-113, 1996
10. Jover R, Pérez-Serra J, De Vera F, Alamo J, Muñoz C, Yago C, Martínez-Ramírez R, Vidal J: Infection by genotype 5a of HCV in a district of Southeast Spain. *Am J Gastroenterol* 96:3042-3043, 2001
11. Henquell C, Cartau C, Abergel A, Laurichesse H, Regagnon C, De Champs C, Bailly JL, Peigue-Lafeuille H: High prevalence of hepatitis C virus type 5 in Central France evidenced by a prospective study from 1996 to 2002. *J Clin Microbiol* 42(7):3030-3035, 2004
12. Chamberlain R, Adams N, Taylor L, Simmonds P, Elliott R: The complete coding sequence of hepatitis C virus genotype 5a, the predominant genotype in South Africa. *Biochem Biophys Res Commun* 236(1):44-49, 1997
13. Strader D, Wright T, Thomas D, Seeff L: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. AASLD practice guideline. *Hepatology* 39(4):1147-1171, 2004
14. Bedossa P, Poynard T: An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 24:289-293, 1996
15. Imbert-Bismut F, Ratziu v, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T: Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 357:1069-1075, 2001
16. Bukh J, Appar C, Engle R, Govindarajan S, Hegerich P, Teulier R, Wong D, Elkens R, Kew M: Experimental infection of chimpanzees with hepatitis C virus of genotype 5a: genetic analysis of the virus and generation of a standardized challenge pool. *J Infect Dis* 178(4):1193-1197, 1998
17. Kedda M, Kew M, Coppi A: Hepatocarcinogenic potential of genotype 5 of hepatitis C virus. *Trop. Gastroenterol* 18:153-155, 1997
18. Bonny C, Roche C, Randi K, Ughetto S, Henquell C, Martineau N, Fontaine H, Pol S, Lafeuille H, Bommelaer G, Abergel A: Treatment of interferon-naïve patients with HCV genotype 5 with interferon (α peginterferon) plus ribavirin results in a very high sustained viral response. *Hepatology* 38(4):A75, 2003

Publication 6

**“HCV genotype 4 in Belgium: three distinct patterns
among patients from European and African origin.”**

**J Delwaide, C Reenaers, C Gérard, D Vaira, B Bastens, B Servais, A
Bekhti, C Bataille, E Wain, P De Leeuw, G Daenen, T Mesureur, JM
Sente, J Belaïche, and the GLEVHE.**

Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 707-712.

HCV genotype 4 in Belgium: three distinct patterns among patients from European and African origin

Jean Delwaide^a, Catherine Reenaers^a, Christiane Gerard^b, Dolores Vaira^b, Boris Bastens^c, Benoît Servais^d, Abdelaziz Bekhti^e, Christian Bataille^f, Etienne Wain^g, Pascal De Leeuw^h, Guy Daenen^a, Thierry Mesureur^a, Jean-Marie Senteⁱ, Jacques Belaïche^a and the Groupe Liégeois d'Etude des Virus Hépatotropes*

Background Considered uncommon in western countries some years ago, hepatitis C virus of genotype 4 is now spreading in some areas of Europe. This is assumed to be due to immigration from a region of high prevalence for this genotype and to propagation among drug users. In the south of Belgium, genotype 4 currently accounts for 10% of hepatitis C virus patients and its prevalence is increasing with time.

Objective To better define the genotype 4 carriers' characteristics.

Methods In a database comprising 1726 viraemic hepatitis C virus patients, the files of 85 genotype 4 carriers were reviewed.

Results Beside the African (58%) and European drug user (15%) subgroups classically described, a third subgroup consisting of European nondrug users (26%) was identified as peculiar: these patients were older, had been mostly contaminated sporadically, presented a great diversity of subtypes, and were mainly of Italian origin. In this subgroup, contamination was supposed to be ancient, having occurred probably in Italy before immigration into Belgium. By contrast, European drug users were infected with only two subtypes (4c/4d and 4), an observation in favour of recent spread. Africans had a great diversity of subtypes, were young, and were mostly contaminated

sporadically in their home countries. Despite their epidemiological differences, the clinical management, and in particular the rates of eligibility for treatment, were similar for these three groups.

Conclusions Three different patterns of genotype 4 carriers were observed, corresponding to three different spreading profiles. They did not induce, however, different clinical management. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18:707–712 © 2006 Lippincott Williams & Wilkins.

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2006, 18:707–712

Keywords: hepatitis C virus, genotype 4, treatment, epidemiology, genotype, drug users, immigration, treatment eligibility, subtypes

^aDepartment of Hepato-Gastroenterology, ^bDepartment of Immuno-Haematology, CHU Sart Tilman, Université de Liège, ^cDepartment of Hepato-Gastroenterology, Hospital Saint Joseph, Liège, ^dDepartment of Hepato-Gastroenterology, Hospital Bois Abbaye, Seraing, ^eDepartment of Hepato-Gastroenterology, Hospital du Chari, Liège, ^fDepartment of Hepato-Gastroenterology, Hospital Huy, Huy, ^gDepartment of Hepato-Gastroenterology, Hospital Peltzer-La Tourelle, Verviers, ^hDepartment of Hepato-Gastroenterology, Hospital Princesse Paola, Marche and ⁱDepartment of Hepato-Gastroenterology, Hospital Notre-Dame, Waremmé, Belgium

Correspondence and requests for reprints to Jean Delwaide, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgium
Tel: +32 4 366 72 56; fax: +32 4 366 78 89;
e-mail: Jean.delwaide@chu.ulg.ac.be

Received 18 October 2005 Accepted 22 February 2006

Introduction

Infection with the hepatitis C virus (HCV) represents a viral pandemic, affecting an estimated 170 million individuals worldwide. HCV is classified into six major genotypes and several subtypes based on the nucleotide sequence homology. It is known that the prevalence and incidence of HCV genotypes vary significantly among geographical areas [1], that the response to therapy is mainly dependent on genotypes [2], and that genotypes

are statistically associated with particular modes of transmission [3]. Determining the genotype of HCV therefore has important implications in the pathogenesis of disease, molecular epidemiology studies and response to antiviral therapies. Genotypes 1, 2 and 3 are the predominant HCV genotypes found in the United States and Western Europe [4–6]. They have therefore been the most extensively studied in clinical and registration trials. Genotypes 5 and 6 are rare, and found predominantly in a specific geographical area: genotype 5 is always a minor component of the HCV population, except in South Africa or in some particular area [7]; and genotype 6 is mainly observed in South East Asia. HCV genotype

*Groupe Liégeois d'Etudes des Virus Hépatotropes (CHU Sart Tilman, Liège, Belgium): Jacques Belaïche, Jean Delwaide, Arnaud De Roover, Olivier Detry, Christiane Gérard, Pierre Honoré, Gianni Maggipinto, Michel Maurisse, Bernard Rentier and Dolores Vaira

4-infected individuals are far from infrequent and constitute around 20% of the world's HCV-infected population [8]. Genotype 4 is the most common HCV variant in Egypt [9], the Middle East [10] and Central Africa [11–13]. As this genotype is less commonly encountered in the West, however – it represents only around 1% of HCV patients in the United States [14,15] – it has therefore been underrepresented in clinical trials conducted mainly in western countries. The interest for this genotype, however, has been growing in western countries during these past years. In some areas, indeed, it represents a non-negligible proportion of infected patients: 7% in North West Italy [16], around 10% in Seine-Saint-Denis, France [17] and southern Belgium [18], and up to 47% in Seville, Spain [19]. It also appears that the genotype distribution is changing with time in Europe, with a linear diminution of genotype 1b and an increase of genotype 4. This increasing prevalence of HCV genotype 4 has been observed in southern Belgium (prevalence of 12% among newly diagnosed patients from 2000 to 2002 versus 4% from 1992 to 1994) [18], southern Italy (prevalence of 4.7% in 2000–2001 versus 1.3% in 1996) [20], Germany [21] and France [22].

In Western Europe, the genotype 4 population is generally described as consisting of two distinct groups of patients: a subgroup of Africans having emigrated to Western European countries, and a subgroup of autochthons contaminated by intravenous drug use [17,21,23]. Differences in the epidemiological characteristics, eligibility to treatment, and response to therapy between these two subgroups have not yet received much attention.

Due to the high prevalence and increasing incidence of genotype 4 in southern Belgium, we aimed to better define this population, according attention to the potential differences between the subgroups of African and European patients.

Materials and methods

In a retrospective analysis from 1992 to 2002, 1726 consecutive patients were found HCV-RNA-positive by polymerase chain reaction (PCR) in the Centre for Molecular Diagnosis of University Hospital of Liège, Belgium. These patients had been addressed either to confirm the diagnosis of hepatitis C by PCR or for a pretreatment evaluation. In this series, the genotype was known for 829 patients. Among them, 85 patients (10.3%) were infected with genotype 4. The files of these patients were reviewed to collect information about age, gender, ethnic origin, risk factors for HCV acquisition, genotype 4 subtypes, results of a liver biopsy (Metavir score), rate of patients eligible for therapy, rate of

sustained viral response when treated and rate of human immunodeficiency virus (HIV) co-infection.

This study was approved by the Ethics Committee of the University of Liège, Belgium.

Laboratory methods

Between 1992 and June 1996, the search for HCV-RNA was performed by using a 'home-made' nested PCR; between 1996 and September 1998, it was the Amplicor method (version 1.0; Roche Laboratories, Basel, Switzerland), and from 1998 it was version 2.0 (Roche Laboratories). Genotypes were determined by using the InnoLipa-HCV test from Innogenetics (Zwijnaarde, Belgium) according to the manufacturer's instructions.

Statistics

Continuous variables were analysed by Student's unpaired *t*-test. Categorical variables were tested by the chi-square test. *P* values less than 0.05 were considered significant.

Results

Among 829 genotyped patients, 85 (10.3%) were infected with HCV genotype 4, while genotype 1 was found in 510 patients (61.5%), genotype 2 in 97 patients (11.7%), genotype 3 in 116 patients (14%), genotype 5 in 13 patients (1.6%) and genotype 6 in two patients (0.2%). For genotype 4 carriers, the mean age at the time of diagnosis was 47 ± 13 years (Table 1). There were 45% men. The main modes of contamination were: transfusion, 18 patients (21%); intravenous drug use, 13 patients (15%); and sporadic, 53 patients (62%). A co-infection with HIV was detected in seven patients (8%).

Table 1 Epidemiological and clinical characteristics of 85 patients infected with genotype 4

Characteristic	<i>n</i>	%
Age (years)	47 ± 13	
Sex		
Women	47	55
Men	38	45
Ethnic origin		
African	49	58
European	35	41
Other	1	1
Risk factors		
Transfusion	18	21
Intravenous drug use	13	15
Sporadic	53	62
Professional	1	1
HIV co-infection	7	8
Biopsy	66	
Metavir score F3–F4	14	21
Metavir score F0–F2	52	79
Treatment		
Liver transplant	2	2
Interferon treatment	43	51
Untreated	40	47
Sustained response	7/35	20

A liver biopsy was performed for 66 patients (80%). An advanced fibrosis (Metavir score of F3–F4) was observed in 14 patients (21%). One-half of the patients (43 patients) were treated with pegylated (15 patients) or nonpegylated (28 patients) interferon and ribavirin. A sustained viral response was obtained in 20% of patients (seven out of 35 for whom the treatment and follow-up period were completed at the time of analysis). Among these seven sustained responders, the stages of fibrosis (Metavir) were F0 for two patients, F1 for two patients, F2 for one patient and F4 for two patients.

The characteristics of these 85 patients did not differ from those of the 1726 patients of the whole series as far as age and gender were considered (Table 2). Among the genotype 4 carriers, however, there was a higher rate of sporadic contamination (64% versus 21% for the whole series; $P < 0.0001$), and a significantly higher proportion of co-infected patients with HIV (8% versus 2%, $P < 0.0001$).

Table 2 Comparison of 85 genotype 4 carriers' epidemiological parameters with those of 1726 hepatitis C virus patients

Parameter	Genotype 4 patients (n=85)	Hepatitis C virus patients (n=1726)	P
Age	47 ± 13	47 ± 17	NS
Sex (men/women)	38/47	809/917	NS
Risk factor			<0.001
Transfusion	17 (20%)	380 (39%)	
Intravenous drug use	13 (16%)	250 (26%)	
Sporadic	54 (64%)	174 (21%)	
HIV co-infection	7 (8%)	38 (2%)	<0.0001

The epidemiological data revealed two main subgroups of genotype 4 patients. Forty-nine patients (58%) indeed originated from Central Africa (all of them were of black race and were, in the vast majority, from ancient Belgian colonies; i.e. Congo, Rwanda, and Burundi), while 35 patients (41%) were from European origin. African patients did not differ statistically from European patients regarding age, gender, rate of co-infection with HIV, stage of fibrosis, eligibility to treatment, and rate of sustained response due to therapy (Table 3). Sporadic origin of contamination was significantly more frequently encountered among Africans (76% versus 43% for Europeans), while a history of intravenous drug use was exclusively found among Europeans (37% versus 0% among Africans). Both the rates of sporadic contamination encountered in Africans and in Europeans were found significantly higher than those encountered in the whole population of HCV patients (21%) ($P < 0.0001$ and $P < 0.001$, respectively).

Subtype 4a (five patients) was exclusively encountered in Africans. Subtypes 4 (35 patients), 4c/4d (24 patients), 4e (seven patients), 4f (two patients) and 4h (11 patients) were found both in Africans and Europeans. This distribution of subtypes among Europeans and Africans did not, however, reach the level of significance.

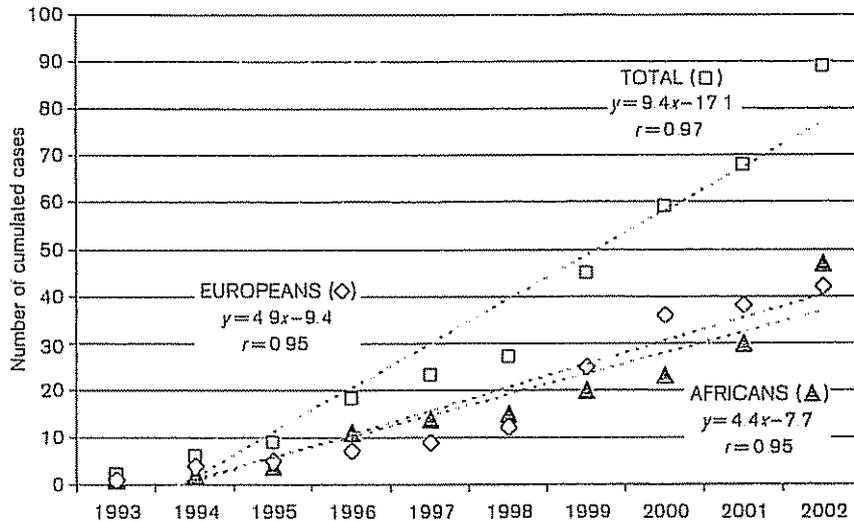
Two subgroups of European patients were identified: drug users ($n = 13$) and nondrug users ($n = 22$). In this latter group, the mode of contamination was mainly sporadic (73%) (Table 3). These patients were for a large majority

Table 3 Comparison of European (intravenous drug users and nonintravenous drug users) and African patients infected with genotype 4

	Africans (Af) (n=49)	Europeans (E) (n=35)	European intravenous drug users (EDU) (n=13)	European nonintravenous drug users (EnDU) (n=22)	P			
					E vs Af	EDU vs EnDU	EDU vs Af	EnDU vs Af
Age	47 ± 12	46 ± 15	34 ± 5	53 ± 14	NS	<0.0001	<0.0001	0.03
Sex (men/women)	19/30	19/16	6/7	13/9	NS	NS	NS	NS
Risk factors								
Transfusion	12	6	0	6				
Intravenous drug use	0	13	13	0	<0.0001	NA	NA	NS
Sporadic	37	15	0	16				
HIV co-infection	6	1	1	0	NS	NS	NS	NS
Biopsy								
F3–F4	6/37	7/28	1/11	6/17	NS	NS	NS	NS
F0–F2	31/37	21/28	10/11	11/17				
Treatment								
Treated	27	16	8	10	NS	NS	NS	NS
Untreated	22	17	5	12				
Sustained response	3/27	4/16	2/8	2/10	NS	NS	NS	NS
Subtype								
4	21	14	3	11	NS	0.03	0.0035	NS
4a	5	0	0	0				
4c–4d	9	15	10	5				
4e	6	1	0	1				
4f	1	1	0	1				
4h	7	4	0	4				

NA, not applicable

Fig 1



Number of cumulated cases of Africans and Europeans infected with the hepatitis C virus genotype 4 from 1993 to 2002.

from Italian origin and had never travelled in Africa. They were older than European drug users and than Africans. In these European nondrug users, the subtype distribution was as varied (4, 50%; 4c/4d, 23%; 4h, 18%; 4e, 4%; 4f, 4%) as in African patients (4, 43%; 4c/4d, 18%; 4h, 14%; 4e, 12%; 4a, 10%; 4f, 2%). On the contrary, all European drug users were infected with only two subtypes: 4c/4d (77%) and 4 (23%). They were younger than patients in the two other groups.

No differences regarding HIV co-infection, stage of fibrosis, eligibility to treatment and rates of response to therapy were observed between the three groups.

During the study period, the cumulative number of genotype 4 patients increased linearly with time (Fig 1). Europeans and Africans contributed in the same manner to this progression.

Discussion

It appears that, in southern Belgium, genotype 4 is roughly as equally represented as genotype 2 or 3 (around 10% for each of these genotypes).

In some previous publications, genotype 4 patients were usually divided in two subgroups: drugs users, most of them being autochthonous, and patients of African origin [19,21,24]. In fact, it seems that the population of genotype 4 could be more accurately divided into three subgroups based on epidemiological patterns: patients of African origin (58%), patients of European origin whose

mode of contamination was the use of illicit drugs (15%), and nondrug users of European origin (26%). This latter group, indeed, had a particular epidemiological pattern. These patients were mostly from Mediterranean origin (and most often from the south of Italy). They were significantly older than European drug users and than African patients. The rate of sporadic contamination was elevated. The repartition of genotype 4 subtypes was as varied in European nondrug users (4, 4a, 4c/4d, 4e, 4f, and 4h) as in Africans. These observations are in favour of ancient contamination in these patients, possibly in their home country. According to this hypothesis, a high prevalence of genotype 4 was found in some areas of south Italy, such as in the Calabria region [20]. Genotype 4 in these regions was associated with older age and sporadically acquired infection. It is interesting to note that Italy during the 1930s had colonies in Somalia and Ethiopia that could have constituted a road of transmission for HCV of genotype 4 among Italians. It is tempting therefore to postulate that the important wave of immigration of Italians in southern Belgium during the 1950s until 1970s was a route of transmission of genotype 4 in our region. On the contrary, the presence of only two subtypes (4c/4d and 4) among European drug users is rather in favour of a recent spread among these patients. Similar distinct patterns of homogeneous subtypes in drug users and heterogeneous subtypes in nondrug users have also been demonstrated recently in France by phylogenetic analysis [23].

In a previous study [18], we showed that the prevalence of genotype 4 carriers was increasing linearly with time at a mean rate of 1.1% per year. The present study indicates

that this progression was due in similar proportion to African immigration on one hand and to increasing rate of infection with genotype 4 in autochthons on the other hand. The figures were too small to confirm that this progression in Europeans was due to intravenous drug users, but it seems improbable that the subgroups of Europeans contaminated sporadically could have significantly progressed with time during the 1990s.

In this series of genotype 4 patients, the proportion of cirrhotic or pre-cirrhotic patients (21%) was very similar to that observed among genotype 4 patients in the United States (20%) [15]. Most treated patients had received nonpegylated interferon and ribavirin. The rate of sustained viral response (20%) was in the range of that observed in genotype 4 patients in trials with nonpegylated interferon and ribavirin (14–42%) [25].

The present paper is the first to try to define whether the peculiar characteristics of genotype 4 patients have or have not induced different clinical management. It is interesting to note that, despite the fact that a large proportion of genotype 4 patients were Africans recently immigrated into Belgium or were drug users, the rate of patients considered noneligible for therapy (47%) was not significantly different than that observed in a local series of 300 HCV patients with all kind of genotypes evaluated for treatment (59%) [26]. Also, the rate of eligibility to treatment was not significantly different between the three subgroups of genotype 4 patients. Albeit no significant differences were observed between the subgroups concerning the proportion of patients with advanced fibrosis or the rate of sustained viral response to therapy, the number of patients in each subgroup was too small to draw definitive conclusions.

In conclusion, three distinct patterns of genotype 4 carriers coexist, corresponding to three distinct spreads of infection: patients of African origin, contaminated in their home countries; European drug users, with an epidemic pattern of propagation of the infection; and European nondrug users, mostly of Italian origin and mostly contaminated sporadically, probably in their home countries. These distinct epidemiological patterns did not seem to translate into different clinical management. In particular, the eligibility to treatment was not modified between the different subgroups. The increasing incidence of HCV genotype 4 patients was attributable in the same proportion to immigration of Africans and to a rise of genotype 4 infection in European patients.

Conflict of Interest
None declared

Authors' contributions

Jean Delwaide designed the study. Catherine Reenaers was involved in the acquisition of data. Jean Delwaide and Christiane Gerard analysed the data and wrote the paper. Dolores Vaira performed the virological analysis. Boris Bastens, Benoit Servais, Abdelaziz Bekhti, Christian Baraille, Etienne Wain,

Pascal De Lecuw, Guy Dacnen, Thierry Mesureur and Jean-Marie Sente participated in the patients' recruitment. Jacques Belâche critically reviewed the manuscript for important intellectual content.

References

- 1 Zein N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:223–235
- 2 Strader D, Wright T, Thomas D, Seef L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: AASLD practice guideline. *Hepatology* 2004; 39:1147–1171
- 3 Pybus O, Charleston M, Gupta S, Rambaut A, Holmes E, Harvey P. The epidemic behavior of the hepatitis C virus. *Science* 2001; 292: 2323–2325
- 4 Zein N, Rakela J, Krawitt E, Reddy K, Tominga T, Persing D. Hepatitis C genotypes in the United States: epidemiology, pathogenesis, and response to interferon therapy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125:634–639
- 5 Martinot-Peignoux M, Roudot-Thoraval F, Mendel I, Coste J, Izopet J, Duvertli G, *et al.* Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. *J Viral Hepatol* 1999; 6:435–443
- 6 Fallovich G, Ribero M, Pantalena M, Diadati G, Almasio P, Nevens F, *et al.* Hepatitis C virus genotypes: distribution and clinical significance in patients with cirrhosis type C seen in tertiary referral centres in Europe. *J Viral Hepatol* 2001; 8:206–216
- 7 Delwaide J, Gerard C, Reenaers C, Bastens B, Baraille C, Servais B, *et al.* Hepatitis C virus genotype 5 in Southern Belgium: epidemiological characteristics and response to therapy. *Dig Dis Sci* 2005; 50:2348–2351
- 8 World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec* 1997; 72:341–344
- 9 Ray SC, Arthur RR, Carella A, Bukh J, Thomas DL. Genetic epidemiology of hepatitis C virus throughout Egypt. *J Infect Dis* 2000; 182:688–707
- 10 Shobkolshi OA, Serebour F, Skakni L, Al-Saily Y, Ahdal M. Hepatitis C genotypes and subtypes in Saudi Arabia. *J Med Virol* 1998; 58:44–48
- 11 McOmish F, Yap P, Dow B, Follett E, Seed C, Keller A, *et al.* Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994; 32:884–892
- 12 Xu L, Larzul D, Delaporte E, Brechot C, Kramsford D. Hepatitis C virus genotype 4 is highly prevalent in central Africa (Gabon). *J Gen Virol* 1994; 75:2393–2398
- 13 Frolz C, Jeannel D, Struyver L, Herve V, Lunel F, Boudifa A, *et al.* HCV infection in a rural population of the Central African Republic: evidence for three additional subtypes of genotypes 4. *J Med Virol* 1995; 47: 435–437
- 14 Lau J, Davis G, Presscott L, Maertens G, Lindsay K, Qian K, *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
- 15 Lya A, Ramrakhiani S, Bacon B, Di Bisceglie A. Infection with hepatitis C virus genotype 4 in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:68–71
- 16 Saracco G, Sostegni R, Ghisetti V, Rocca G, Cariti G, Andreoni M, *et al.* Hepatitis C virus genotypes in a non-cirrhotic Italian population with chronic hepatitis C: correlation with clinical, virological and histological parameters. Results of a prospective multicentre study. *J Viral Hepatol* 2000; 7:124–129
- 17 Morice Y, Roulot D, Grandjean V, Stirnemann J, Gault E, Jeanlits V, *et al.* Phylogenetic analyses confirm the high prevalence of hepatitis C virus (HCV) type 4 in the Seine-Saint-Denis district (France) and indicate seven different HCV-4 subtypes linked to two different epidemiological patterns. *J Gen Virol* 2001; 82:1001–1012
- 18 Gerard C, Delwaide J, Vaira D, Bastens B, Servais B, Wain E, *et al.* Evolution over a ten years period of the epidemiological profile of 1,726 newly diagnosed HCV patients in Belgium. *J Med Virol* 2005; 76:503–510
- 19 Sanchez-Quijano A, Abad MA, Torronteras R, Rey C, Pineda JA, Leal M, *et al.* Unexpected high prevalence of hepatitis C virus genotype 4 in Southern Spain. *J Hepatol* 1997; 27:25–29
- 20 Matera G, Lamberli A, Quirino A, Focà D, Giancotti A, Barreca G, *et al.* Changes in the prevalence of hepatitis C virus (HCV) genotype 4 in Calabria, Southern Italy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 42:169–173
- 21 Schröter M, Zöllner B, Schäfer P, Reimer A, Müller M, Laufs R, *et al.* Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 1866–1868
- 22 Roudot-Thoraval F. Modifications of epidemiological characteristics of hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26:B138–B143

- 23 Nicol F, Legrand-Abrevanel F, Sandres-Saune K, Bouleslin A, Dubois M, Alich L, *et al*. Heterogeneity of hepatitis C virus genotype 4 strains circulating in south-western France. *J Gen Virol* 2005; **86**:107–114
- 24 Van Asten L, Verhoest I, Lamzira S, Hernandez-Aguado I, Zangerle R, Boufassa F, *et al*. Spread of hepatitis C virus among European injection drug users infected with HIV: a phylogenetic analysis. *J Infect Dis* 2004; **189**:292–302
- 25 Khuroo M, Khuroo M, Dahab S. Meta analysis: a randomized trial of peginterferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C genotype 4. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20**:931–938.
- 26 Delwaide J, El Saouda R, Gerard C, Belaïche J. and the Groupe Liégeois d'Etude des Virus Hépatotropes. Hepatitis C infection: eligibility for antiviral therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17**: 1185–1189

Publications annexes

Publication annexe 1

“Risk factors for hepatitis C: past, present and future.”

J Delwaide, N Bourgeois, I Colle, G Robaeys.

Acta Gastroenterol Belg 2002; 65: 87-89.

Risk factors for hepatitis C : past, present and future

J. Delwaide¹, N. Bourgeois², I. Colle³, G. Robaey⁴

(1) CHU Sart Tilman Liège ; (2) CHU Erasme Bruxelles ; (3) University Hospital Gent ; (4) Ziekenhuis Oost Limburg Genk

Abstract

Patients at risk for hepatitis C (HCV) are those exposed to a major risk factor (i. e. blood transfusion prior 1990, and intravenous drug abuse), and those exposed to a minor risk factor (sexual, mother-to-infant transmission, household contact, nosocomial contamination). The present paper aims to review the current and past modes of transmission of the virus C. (*Acta gastroenterol belg.* 2002, 65, 87-89)

Key words : hepatitis C, disease transmission

Introduction

Infection with hepatitis C virus represents an important cause of morbidity within the population. The majority of individuals infected with the virus remains viraemic and therefore infectious for long period of time. Furthermore, a large proportion of infected people are at the current time unaware of their infection. Currently, no vaccine is available.

A clear understanding of the modes of transmission and methods for preventing the spread of this important hepatitis virus is essential to optimal care and education of patients and their families. Two major risk factors for HCV infection are recognised : the transfusion of blood or blood products untested for anti-HCV (i.e. prior to 1990) and the use of shared syringes by intravenous drug users. Minor risk factors include exposure to contaminated blood during high risk medical intervention (nosocomial transmission) ; via sexual, perinatal (mother-to-infant), or household contact ; and via unidentified sources, probably including covert or non-covert percutaneous contact with contaminated blood.

Transfusions

Until relatively recently, blood transfusion posed a major risk of HCV infection. Before 1985, post-transfusion hepatitis C occurred at rates varying widely between different geographic areas : 0.5% in England, 3-4% in the USA, 6% in France, 10% in Spain. During 1985-1990, cases declined by more than 50% because of screening policies that excluded donors with HIV infection and donors with surrogate markers for non-A, non-B hepatitis (recent transfusion, iv drug abusers, multiple sexual partners, ...) (1). By 1990, risk was approximately 1.5% / recipient, or 1 in 5 000 transfused units. The introduction in 1990 of blood-screening measures based on the detection of HCV antibodies in blood donors has

dramatically decreased the risk of transfusion-associated HCV infection. Although the residual risk of transfusion is low, it is not fully eliminated. This risk is linked to the so-called silent window of infection (the interval, estimated to be less than 12 weeks, between infection in blood donor and the development of detectable antibodies). Current residual risk for post-transfusion hepatitis C is estimated 1 in 217 000 transfused units (test ELISA 3) in France (2), and 1 in 103 000 (test ELISA 2) in the USA (3). To avoid this residual risk, blood banks are currently exploring the feasibility of evaluating potential donors using polymerase chain reaction-based techniques (PCR) for detecting HCV-RNA in donor.

Injection-drug use

Actually, injection-drug users constitute the largest group of persons who are infected with HCV and account for the majority of new infections. In the USA, of the 15 million persons who currently use illicit drug, an estimated 1 to 1.5 million inject them, and some 80 to 95 percent of injection-drug users have been infected with HCV (4). The same rate of prevalence has been found in Belgium, in Charleroi, 82% (5). Most of the iv drug users become infected after one year of drug use, and nearly all become infected after eight years of use (6). Thus, the highest risk for acquisition is among adolescents and young adults. These people are particularly exposed to excessive risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma later in life. Preventing hepatitis C transmission among young drug abusers is therefore an important task. Needle exchange programs in combination with intensive education programs will remain the mainstays of HCV prevention, until a vaccine is developed.

Sexual activity, household contact, mother-to-infant transmission

Sexual transmission of HCV between non-HIV infected partners or in monogamous partnerships appears to be a very rare event. Whether this is due to the low levels of the virus in the genital fluids and tissues or to a lack of appropriate target cells in the genital tract is unknown (7). However, genital lesions and traumatic

Corresponding author : Jean Delwaide Dept Gastroenterology CHU Sart Tilman B-4000 Liège E-mail : gastroentero@ulg.ac.be

sexual intercourse favour sexual transmission. Co-infection with HIV may be a factor increasing the risk of sexual transmission. HCV transmission has also been linked to multiple sexual partners and to sexual contact with iv drug users.

HCV infections in a family setting have been documented from areas of intermediate endemicity. Infection when it occurred was seen more often in the older contacts and it appeared associated with the number of years lived with the HCV carrier. Covert percutaneous exposure via shared household articles or sharps or needles contaminated with blood may account for transmission in households. Nevertheless, casual household contact and contact with the saliva of infected persons appear to be very uncommon.

The average rate of HCV infection among infants born to HCV-RNA-positive women is about 5% (8). The average infection rate for infants born to women co-infected with HIV is higher, 17% (9). Independent of HIV, the risk of transmission seems to be correlated with the viral load in the infected mother (10). However, a threshold of infectivity, usable in practice, has not yet been determined, and currently no definitive recommendations can be made to prevent the infection. Until recently, it was thought that the rate of HCV transmission was not affected by the type of delivery (vaginal or cesarean delivery). Recent data suggest, however, that the risk of contamination could be considerably lowered when elective cesarean section is performed in mother with highly elevated viremia (≥ 2.5 million RNA copies/ml) (11,12).

The majority of evidence suggests that the transmission through breast milk is unlikely. Therefore, there is no scientific basis for mothers with chronic hepatitis C to avoid breastfeeding unless their nipples are cracked or bleeding.

Nosocomial and occupational exposures

Transmission from infected patient to health-care worker

The average incidence of anti-HCV seroconversion after unintentional needle-stick injury involving blood known to be infected ranges from 3-10% (13). The transmission is likely influenced by the size of the inoculum, the size of the needle, and the depth of inoculation. Transmission of HCV from blood splashes to the conjunctiva has also been described.

Transmission from infected health-care worker to patient

There are some anecdotal reports of transmission of the hepatitis C virus from an anti-HCV positive health-care worker to patients during a medical procedure (14). These are very rare events and practically the problem to discuss is the need to restrict professional activities of health-care workers with HCV infection. The US

consensus in this field is that "there are currently no recommendations regarding the restriction of health care workers with hepatitis C because the risk appears to be low and there are no detection methods for determining infectivity" (15). As recommended for all health-care workers, those who are HCV-positive should follow strict aseptic technique and standard precautions including care in the use and disposal of needles and other sharp instruments.

Transmission from infected patient to another patient

Nosocomial transmission has been documented in Belgium as well as in other countries (16,17,18). Nosocomial transmission of HCV is possible if infection-control techniques or disinfection procedures are inadequate and contaminated equipment is shared among patients.

No recognized source of infection

In about 10% of patients, no recognized source of infection can be identified. Most persons in this category are associated with low socio-economic level. Although low socio-economic level has been associated with several infectious diseases and might be a surrogate for high-risk exposures, its non-specific nature makes targeting prevention measures difficult (9).

Special patient populations

Transplantation

Hepatitis C can be transmitted during bone marrow or solid organ transplantation and occasionally even by transplantation of corneas and bone. Use of anti-HCV-negative organ donors has virtually eliminated risks for HCV transmission from transplantation. In consequence, the safest approach is to exclude all anti-HCV-positive donors. However, given the shortage of donor organs, organ procurement agencies are exploring a variety of options, including using anti-HCV-positive organs only in anti-HCV-positive recipients or only in life-threatening situations. The safety of this approach has yet to be determined (19).

Haemophilia patients

Before 1990, haemophilia patients, who received factor concentrates produced from pooled plasma had a very high risk to be contaminated. Between 75 and 90% of these patients developed chronic hepatitis C. Adoption of viral inactivation of clotting factor concentrates and development of recombinant coagulation factors have virtually eliminated these blood products as a source of HCV infection (20). No cases of hepatitis C from the use of factor concentrates have been reported since 1994.

Dialysis patients

Patients on dialysis are recognised as a group at increased risk of infection with HCV. Approximately, 15-20% of hemodialysis patients have HCV antibodies (21). Most of these patients probably acquired hepatitis C from previous blood transfusions, although there is some evidence to support nosocomial transmission between patients (22). The incidence of new HCV infections in dialysis units has declined appreciably in recent years, largely as the result of the use of erythropoietin for treatment of anaemia and the introduction of HCV screening of blood products.

Prisoners

The prevalence of hepatitis C among prisoners ranges from 30 to 50% (19). The risk factors are injection drug use, either before or during incarceration, and tattooing with non sterile instruments. It has to be noticed that prisons could be an important site for introducing public health interventions that will have an impact on hard-to-reach communities.

Conclusion

In the past, the incidences of transmissions following transfusions or iv drug use had markedly declined even before the discovery of the serologic tests to detect the virus C. This trend offers hope that aggressive educational programs may be effective in reducing transmission of this important pathogen. Primary and secondary prevention must continue by identifying persons infected with HCV, providing appropriate follow-up and counselling, and promoting healthy lifestyles and behaviours. Efforts in continuous professional education (23) have to be made.

References

- DONAHUE J G, MUNOZ A, NESS P M, BROWN D E Jr, YAWN D H, MC ALLISTER H A Jr, REITZ B A, NELSON K E. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 1992; **327**: 369-373
- COUROUCÉ A, PILLONEL J. Risques d'infections virales post-transfusionnelles. *Gaz Transfusion*. 1996; **118**: 5-7
- SCHREIBER G, BUSCH M, KLEINMAN S, KORELITZ J. The risk of transfusion-transmitted viral infection. *N Engl J Med*. 1996; **334**: 1685-1690
- EDLIN B, SEAL K, LORVICK J, KRAL A, CICCARONE D, MOORE L, LO B. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users. *N Engl J Med*. 2001; **345** (3): 211-213
- DENIS B, HAYANI A, JAMOULLE M, PASTEGER D, SEGERS J, PETIT J, HUBERT H, FEDULLO R, KAPAMBALISA N, HENRY J, LIGNY J. Toxicomanie et virus de l'hépatite C B et HIV. *Bull Soc Clin Hôpital Civil Charleroi*. 1993; **44**: 209-213
- DAVIS G, RODRIGUE J. Treatment of chronic hepatitis C in active drug users. *N Engl J Med*. 2001; **345**: 3: 215-217
- LAUER G, WALKER B. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001; **345**: 1: 41-52
- CONTE D, FRAQUELLI M, PRATI D, COLUCCI A, MINOLA E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology*. 2000; **31**: 751-755
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus infection and HCV-related disease. *MMWR*. 1998; **47** N° RR19
- OHTO H, TERAZAWA S, SASAKI N, HINO K, ISHIWATA C, KAKO M, UJIE N, ENDO C, MATSUI A, OKAMOTO H, MISHIRO S. Transmission of hepatitis C virus from mother to infants. *N Engl J Med*. 1994; **330**: 744-750
- GIBB D, GOODALL R, DUNN D, HEALY M, NEAVE P, CAFFERKEY M, BUTLER K. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet*. 2000; **356**: 904-907
- OKAMOTO M, NAGAFA I, MURAKAMI J, KAJI S, IITSUKA I, HOSHKA T, MATSUDA R, TAZAWA Y, SHIRAKI K, IHNO S. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis c virus: high viral load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis*. 2000; **182**: 1511-1514
- GERBERDING J. Management of occupational exposures to blood-borne viruses. *N Engl J Med*. 1995; **332**: 7: 444-451
- ESTEBAN J, GOMEZ J, MARTEL M, CABOT B, QUER J, CAMPS J, GONZALEZ A, OTERO T, MOYA A, ESTEBAN R, GUARDIA J. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med*. 1996; **334**: 555-560
- ALTER M. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*. 1997; **26**: 62S-65S
- DELWAIDE J, GERARD C, VAIRA D, MAGGIPINTO G, RENTIER B, BELAÏCHE J. Hepatitis C virus transmission following invasive medical procedures. *J Intern Med*. 1999; **245**: 107-108
- DELWAIDE J, BOURGEOIS N, GERARD C, MOKKADEM F, WAIN E, BASTENS B, FEVEY J, GEHENOT M, LEMOINE O, MARTIENT J P, ROBAEYS G, SERVAIS V, VAN GOSSUM A, VAN VLIJBERGHE H. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha 2b prevents chronicity. *Gut*. 2000; **47**: A14
- MELEA A, SPADA E, SAGLIOCCA L, RAGNI P, FOSTI M, GALLO G, MOIRAGHIA A, BALOCCHINI E, SANGALLI M, LOPALCO P, STROFOLINI T. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol*. 2001; **35**: 284-289
- CARLHERS R. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis C. In: KOFF R S, WU G Y (eds) *Chronic viral hepatitis: Diagnosis and therapeutics*. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2002. p 25-40
- MANNUCCI P M, TUDDENHAM E G D. Hemophilias: progress and problems. *Semin Hematol*. 1999; **36** (Suppl 7): 104-117
- LAMPROYE A, DELWAIDE J, VAIRA D, MAGGIPINTO G, GERARD C, SONDAG D, RENTIER B, RORIVE G, BELAÏCHE J. Prevalence of hepatitis G virus in a haemodialysis unit. *Acta Gastroenterol Belg*. 1999; **62**: 13-15
- MC LAUGHLIN K, CAMERON S, GOOD T, MC CRUDEN E, FERGUSSON J, DAVIDSON F, SIMMONDS P, MACTIER R, MC MILLAN A. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a British dialysis centre. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; **12**: 304-309
- DELWAIDE J, PELCKMANS P, DEFRAÏNCE P, ADLER M. Is disinfection with automated washers between each endoscopy mandatory? Summary of a consensus meeting. *Acta Gastroenterol Belg*. 1998; **61**: 429-430

Publication annexe 2

“Answers to frequently asked questions concerning hepatitis C.”

C Gérard, J Delwaide

*Hepatitis C 1997: essays and expert opinions on its
natural history, epidemiology, diagnosis and therapy.*

In R Deckers and H Troonen (Eds).

Contents

Foreword (Editors)	2
R Decker, H Troonen, Chicago and Wiesbaden	
Hepatitis C infection: from virology to management	6
G M Dusheiko, London	
Epidemiology and prevention of hepatitis C virus infection	26
J Quer, J I Esteban, Barcelona	
Cellular and humoral immune response to hepatitis C virus: clinical correlates	39
H F Löhr, G Gerken, Mainz	
Does the healthy carrier of HCV exist?	49
P J Grob, P Pontisso, Zürich and Padova	
Autoimmunity and HCV	63
M P Manns, Hannover	
Diagnosing hepatitis C: an overview	69
R Decker, H Troonen, Chicago and Wiesbaden	
Serological and molecular diagnosis of hepatitis C infection	77
W K Roth, S Zeuzem, Frankfurt/Main	
Issues and strategies of HCV blood donor testing	86
E A C Follett, B C Dow, Glasgow	
Combination of serological markers to predict the presence or absence of viremia in HCV-seropositive blood donors	94
C Gérard, D Vaira, G Maggipinto, H Troonen, U Margraff, J Siquet, D Sondag, Liège	
The impact of markers of hepatitis C virus infection in the diagnosis of recurrent hepatitis C after liver transplantation	97
F Negro, E Giostra, Genève	
HCV geno- and serotypes: techniques and clinical application	107
G Maertens, L Stuyver, Gent	
HCV viral load, genotypes, and HCV IgM: clinical relevance	116
J M Pawlotsky, Créteil	
Appendix:	
Consensus statement from consultation concerning public health priorities for the control of hepatitis C virus infection and associated disease	124
Viral Hepatitis Prevention Board (VHPB), Antwerpen	
Answers to frequently asked questions concerning hepatitis C	131
C Gérard, J Delwaide, Liège	

Answers to frequently asked questions on hepatitis C

C Gérard ¹, J Delwaide ²

¹ *Dépt. d'Immunohématologie et Service de Transfusion, Centre Hospitalier Universitaire, Liège*

² *Service de Gastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire, Liège*

Supporting a referral center in a university hospital, our staff is regularly exposed to a multitude of questions concerning hepatitis C from a great variety of individuals including laboratorians, general practitioners and their patients, nurses, gastroenterologists, and affiliated health care professionals. The following reflects our collective experience in answering the most frequently posed questions.

1. When to suspect hepatitis C ?

The possibility of chronic hepatitis C should be considered in patients presenting with biological signs and symptoms of chronic liver disease associated with a history of a "major" or "minor risk" factor for HCV infection (cf. 7. & 8. What are the major/ minor risk factors?).

Major risk factors are blood transfusion prior to 1990 or a history of current or past iv drug use (IVDU). Minor risk factors are related to less obvious parenteral or percutaneous contacts with contaminated blood.

2. What are the clinical signs of hepatitis C ?

Hepatitis C virus (HCV) causes both acute and chronic hepatitis. However, typical acute hepatitis C is rarely if ever seen in general practice since the disease is asymptomatic in 95% of patients. In chronic hepatitis C 50% of patients are without symptoms and many only complain of unexplained fatigue. Since symptoms may be non-existent or too vague patients may not see their doctor until more serious liver disease has developed. Physical exam may typically be unremarkable: enlarged liver is discerned in only 25% of patients.

The dearth of symptoms in chronic hepatitis C represents a major obstacle for the implementation of effective public health measures to control the spread of HCV.

Typical acute hepatitis C presenting with jaundice and acutely elevated liver enzymes (e.g. ALT) and elevated bilirubin, is seldom seen, and symptoms when present are indistinguishable from those associated with acute hepatitis A or B. For example,

only 25% of acute post-transfusion hepatitis C (PTH-C) cases are icteric, with bilirubin levels usually becoming normal in less than 4 weeks.

Circulating immune complex associated manifestations (e.g. urticaria, purpura, skin rash, arthralgia) are infrequently seen and fulminant hepatitis or subacute hepatic failure is rare during acute primary HCV infection.

Chronic hepatitis C classically is defined as presence of persistent necroinflammatory disease (i.e. elevated ALT) due to HCV for at least 6 months. Today, chronic hepatitis C is usually a chance finding discovered incidentally as a result of anti-HCV antibody screening of blood donors or in the context of a general health workup or other medical examinations calling for liver function testing.

Symptoms when present may include one or more of the following: prolonged flu, malaise, myalgia, anorexia, nausea, fever, muscle and/ or joint pain, and pain over the liver (i.e. right-upper quadrant pain).

In a few cases extra-hepatic manifestations (e.g. mixed cryoglobulinemia, glomerulonephritis, thyroiditis, porphyria cutanea tarda, lichen planus) may be evident. In more serious or advanced disease jaundice, fluid retention, or bleeding from esophageal varices may surface.

3. What is the natural history of hepatitis C ?

The natural history of hepatitis C which includes both acute and chronic liver disease, and its associated manifestations and long term consequences is not known with certainty, and hence, remains to be established.

The incubation period of hepatitis C varies between 5-12 weeks. Approximately 5-20% of patients may recover and clear the virus, however, the great majority (80-95%) of infected patients develop persistent infection. Over the long-term (10-20 years) ±40% of those will have no or minimal disease and ±60% will develop chronic hepatitis with outcomes ranging from recovery to persistent disease activity and liver damage.

A major concern in chronic hepatitis C is the possibility of progression to significant liver disease including cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Even if severe liver disease appears to develop in a relatively small proportion of patients, the high number of individuals infected (2.5 million in Europe, 3.9 million in the USA, 75-150 million worldwide) suggests that the number of individuals at risk for developing clinically relevant disease is huge.

Pending more precise data, current knowledge indicates that clinical improvement or even cure may occur in upto 10%, in an additional 25% mild non progressive disease is expected, and in the remaining 65% disease progresses insidiously over time.

Irrespective of the source of infection, cirrhosis has been found to develop in 10-20% of chronic hepatitis C patients followed for 5 to 20 years, and some of those go on to develop HCC. In two retrospective studies of PTH-C the mean time interval from exposure to clinical presentation of chronic hepatitis, cirrhosis, and HCC was estimated to be 10, 21, and 29 years, respectively.

Conspicuously, mortality may not be excessive in comparison to non-liver diseased controls. In a large 18 year study of PTH-C in the USA, liver disease related death was observed in 3.4% of hepatitis patients vs 1.5% in non-liver diseased controls. During an eight year prospective study from Spain enrolling 306 patients diagnosed with cirrhosis, 10% developed clinical evidence of decompensated cirrhosis, 4% developed liver cancer and 5% died of liver failure. Experts believe that many patients with PTH-C cirrhosis may not live long enough for end-stage liver disease to develop.

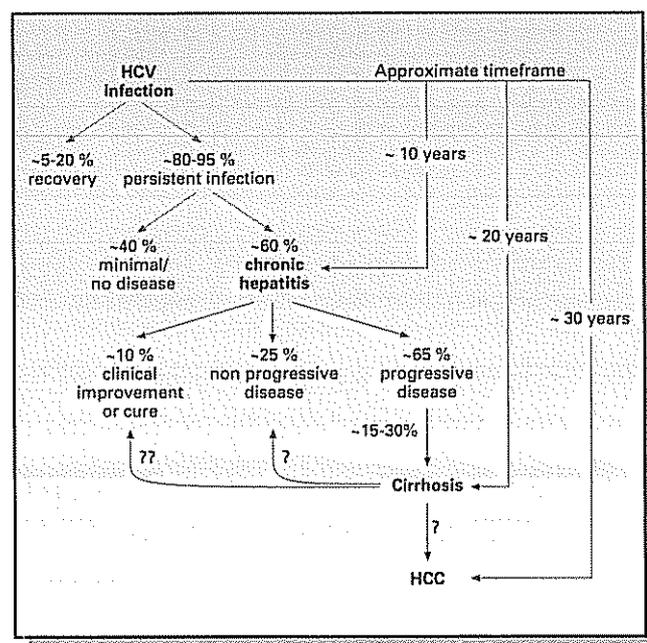
Much lower rates of cirrhosis conflicting with those found in the aforementioned studies have been observed. The explanation for this discrepancy is not immediately clear. Patient characteristics and presence of different disease modifiers, among other possibilities, are suspected to play a role.

HCV-associated cirrhosis is now the first indication for liver transplantation in adults in Europe and in the USA.

Chronic hepatitis C may be associated with immunological disorders such as cryoglobulinemia, membranous glomerulonephritis, lymphocytic sialadenitis (resembling Sjögren's syndrome), thyroiditis, porphyria cutanea tarda, lichen planus.

There is considerable uncertainty regarding the relative frequency and long-term outcomes of the conditions described above. The following is an outline of the situation. Rates presented are estimates that need to be refined when more natural history data become available.

Figure 1: The natural history of HCV infection



4. Who will progress and how fast?

Progression is very variable and none of the available tools allow to predict who will develop serious liver disease, meaning that the status of patients persistently infected with HCV must be regularly reviewed.

Progression when it develops is generally a long-term (10-30 years) and clinically indolent process even when serious liver damage has already developed. Disturbingly, a few patients were reported to have developed serious complications of cirrhosis or liver cancer apparently without having gone through the classical paradigm of staged development from mild through moderate and severe liver disease.

A complex set of poorly understood interacting viral and host related factors appear to impact long-term progression. Currently it is impossible to predict or discriminate between patients who will develop cirrhosis or liver cancer and those whose disease will remain sub-clinical and non-progressive.

Among the experts there is agreement that excessive alcohol as a host associated co-factor or so-called disease modifier may precipitate disease progression. The combination of excessive alcohol and chronic hepatitis C increases the risk of cirrhosis and HCC. Other host factors including sex, age, age at infection, duration of infection, source of infection, very high serum transaminase levels, degree of liver damage (i.e. active cirrhosis) at initial biopsy, host immune status, and viral factors require further study. Anticipating their possible interaction, some of these factors will need longer-term prospective study to become defined.

Similarly, little is known about the factors predisposing to persistent infection and development of chronic hepatitis after acute hepatitis C. Therefore, current management of acute and chronic hepatitis C relies on early diagnosis, follow up and treatment where indicated.

5. What is the mechanism of liver injury ?

The exact mechanism of liver injury in hepatitis C is unknown but probably includes virus and host related factors. Immune mechanisms mediated by cytotoxic T-lymphocytes (CTL) are increasingly being implicated in HCV associated liver injury. Direct cytotoxicity may still be responsible for the severe liver injury seen in some immunosuppressed patients with high viral load. Full understanding of the complex interaction of both virus and host factors mediating persistent infection, acute injury, chronic disease and its long-term consequences will require many years of research.

6. Who is at risk for hepatitis C ?

Patients at risk are those exposed to a major risk factor, i.e. 1) blood transfusion prior to 1990, and 2) iv drug use; and those exposed to a minor risk factor.

Accurate history taking can help to identify those at risk for hepatitis C. HIV or HBV infection is one factor increasing the likelihood of HCV infection. The anti-HCV ELISA test used for screening donated blood is an efficient means of identifying patients at risk for hepatitis C.

7. What are the "major" risk factors ?

Presently, two major risk factors for HCV infection are being recognized in Europe: 1) the transfusion of blood or blood products untested for anti-HCV (i.e. prior to 1990); and 2) the use of shared syringes by intravenous drug users (IVDUs). By

way of example, in a retrospective analysis of 6686 patients with chronic hepatitis C from France 76.5% had a parenteral risk either associated with blood transfusion or with iv drug use.

a. Blood transfusion

The risk associated with transfusions has changed over time. Prior to systematic screening of donated blood for anti-HCV antibody, PTH-C occurred at rates varying widely between different geographic areas: 0.5% in England, 3-4% in the USA, \pm 4% in Germany and Italy, 6% in France, 8% in Japan, 10% in Spain, and 13% in Taiwan. Improved sensitivity of screening tests over several generations, now in their third-generation (ELISA-3), largely explain why the proportion of infected blood units has dropped dramatically. The introduction of ELISA-3 has further reduced the incidence of PTH-C to less than 0.2%.

Although the residual risk of transfusion is low, it is not fully eliminated; above all, this risk is linked to the so-called silent window of infection (pre-seroconversion period). Current residual risk for PTH-C associated with window period donations is estimated 1 in 217,000 (ELISA-3) in France, and 1 in 103,000 (ELISA-2) in the USA.

Transfusion risk is frequently associated with transfusion of red blood cells. The distribution of HCV among the different blood compartments explains that all blood fractions are liable to be contaminating, i.e. both the labile (red/white blood cells, platelets) and stable fractions (plasma, albumin, gamma globulin, coagulation factors, etc.). For example, anti-D immunoglobulin administered to women (e.g. feto-maternal Rh immunizations) has been revealed as a source of contamination responsible for two outbreaks of hepatitis C in the late 1970s.

More recently stable fractions are subjected to viral inactivation (e.g. detergent/solvent) that significantly reduces viral load, and hence, the risk of infection.

Since EU guidelines (1996) state that plasma products are not allowed to contain any viral nucleic acids some German Red Cross blood banks have decided to voluntarily implement limited viral nucleic acid testing (PCR) of plasma pools. On April 4, 1997 the Paul Ehrlich Institute of Germany officially announced that it intends to require that all erythrocyte concentrates be tested for virus genomes (i.e. HIV-1, HBV, and HCV) by nucleic acid amplification techniques approved by the Institute.

b. Intravenous drug use (IVDU)

Current or past IVDU must be considered a major risk factor for contracting hepatitis C. Drug addicts are a heavily infected population. Anti-HCV prevalence ranges from 70-90%. In some areas HCV seroprevalence in IVDUs exceeds 95%. In good faith, patients may not recall having experimented with iv drugs many years ago or may not consider that a single injection constitutes a risk.

8. What are the "minor" risk factors ?

Minor risk factors include exposure to contaminated blood during high risk medical interventions (nosocomial transmission); via sexual, perinatal (mother-to-infant), or household contact; and via unidentified source(s), probably including covert or non-covert percutaneous contact with contaminated blood. Other risk(s) are not expected.

Contamination through nosocomial (medical intervention based) sources has been published: in dialysis units, independent of blood transfusions; patient-to-patient transmission in outbreaks of hepatitis C infection in a hematology ward and in a pediatric oncology unit; contamination via equipment used for certain invasive medical examinations; contamination of a cardiac surgery patient operated on by a surgeon carrier of HCV.

Nosocomial transmission is anticipated to become the predominant mode of health care associated dissemination of HCV.

Transmission of HCV in the opposite direction, from infected patients to health care workers (HCW), may also occur. HCW have a higher anti-HCV prevalence than volunteer blood donors. For example, in the US anti-HCV prevalences range from 0.9% in hospital surgeons, to 1.4% in general and 2% in dialysis staff, and 10% in drug addict assistance staff.

Dentists may acquire HCV from their patients either via blood or saliva. Italy (6%) and the USA (2%) have reported increased prevalences in dentists. Anti-HCV positivity in dentists was associated with the proportion of IVDUs among clients, oral surgery, and years of practice.

The probability of becoming HCV infected after needlestick accident in HCW involving HCV contaminated blood is estimated 3-10%.

HCV is also transmitted via perinatal (mother-to-infant; cf. 9. What are the risks for mothers/ newborns?), sexual and household contact but with a much lower efficiency compared to HBV and HIV.

Sexual transmission cannot be excluded as a potential risk. However, if any risk at all, sexual transmission of HCV between non-HIV infected partners or in monogamous partnerships appears to be a very rare event. Still, prevalence of sexual transmission may differ geographically. In some population studies anti-HCV appeared around the age of 16 suggesting that sexual transmission may play a certain role. HCV has been linked to multiple sexual partners and to sexual contact with individuals with parenteral exposure (i.e. hemophiliacs, IVDUs). Sexual contact with an IVDU was found associated with HCV infection in a recent CDC (Atlanta, USA) study enrolling 3710 patients at STD clinics in five major USA cities. Genital lesions and traumatic sexual intercourse favor sexual transmission. Co-infection with HIV may be a factor increasing risk of sexual transmission, although this was questioned in some studies.

HCV infections in a family setting have been documented from areas of intermediate endemicity. Infection when it occurred was seen more often in the older contacts and it appeared associated with the number of years lived with the HCV carrier. Covert percutaneous exposure via shared household articles or sharps or needles contaminated with blood may account for transmission in households. One striking feature of the epidemiology of hepatitis C is the high proportion (25 to 45%) of "sporadically" infected individuals in whom no obvious risk can be identified. Nevertheless, certain risk factors probably similar to HBV and HIV infection, involving covert or non-covert contact with contaminated blood (e.g. tattooing, ear-piercing, acupuncture, etc.) come to mind.

9. What are the risks for mothers/ newborns?

Hepatitis C is not aggravated during pregnancy and HCV does not appear to be embryopathic and fetal abnormalities have not been recorded, hence, pregnancy should not be contra-indicated in infected females. Unless co-infected with HIV, babies born to HCV positive mothers rarely develop manifest disease.

In general, the risk of mother-to-infant transmission is estimated to be less than 3% (0-10%) in HIV uninfected mothers but may be significantly higher (mean risk \pm 20%) in those infected with HIV. Independent of HIV the risk of transmission is also correlated with the HCV RNA titer in the infected mother, with no apparent transmission when maternal titers were less than 10^6 genome equivalents/ ml (eq/ml) vs. 50% when maternal titers exceeded 10^6 eq/ml. Transmission is also more

likely if the mother suffers an acute hepatic attack in the last trimester.

The exact mode of mother-to-infant transmission of HCV is unknown.

10. What is being done to identify and counsel those at risk ?

Current management focus of hepatitis C is on those detected incidentally. Unfortunately, patients are identified late in the course of disease resulting in a reduction of the efficacy of treatment with interferon-alpha (IFN- α) from $\pm 75\%$ during the first three years following onset of HCV infection to less than 15% in patients suffering from cirrhosis.

Implementation of screening programs aiming to identify hepatitis C as early as possible is hoped to significantly increase the efficacy of treatment, hence, to possibly prevent debilitating and expensive long-term complications.

Starting in 1997, French public health officials want to conduct targeted screening of patients at risk since only 20% of the HCV infected in France are estimated to have been identified so far. Similar programs and their cost-efficiency are currently under discussion in other European countries. Definitive cost-efficiency data will be difficult to obtain in the absence of a clear picture of the natural history of hepatitis C.

Screening of exposed women (e.g. IVDUs, prostitutes, HIV seropositives, signs and symptoms of acute hepatitis of unknown etiology) is also being considered

11. What are the prospects for prevention/eradication of hepatitis C ?

Even if occasional cases will continue to occur from seronegative window donations, screening of donated blood and viral inactivation procedures have made blood and blood products safer than ever before. However, donated blood directed measures, though important, address only a small fraction (5-10%) of disease transmission.

In spite of tremendous effort (e.g. naked plasmid DNA vaccines) effective and safe vaccines, ultimately the best means for global control of hepatitis C, will not become available very soon.

Post-exposure prophylaxis with immune globulin is currently not recommended. Hence, preventive efforts must identify infected

individuals with the aim to counsel and achieve behavioral changes of the infected resulting in interruption of spread via percutaneous, and/ or unprotected sexual contact and to offer effective anti-viral treatment where indicated.

Experimentation with iv drugs appears to be the most common route of infection in the developed world, hence, educational efforts targeting adolescents may be an effective means of controlling spread of the disease.

Syringe replacement programs aim to curb the spread of the virus within the established iv drug scene. According to some experts, replacing syringes has significantly contributed to decreasing the spread of hepatitis C, yet certain practices that contribute to the risk of transmitting the virus, such as the sharing of filter devices, are still prevalent.

Careful investigation of the mechanisms involved in nosocomial transmission leading to improved hygiene or appropriate changes in procedures, techniques and instrumentation used during general medical or surgical (e.g. reinforced gloves) interventions will go a long way in reducing transmission in the health care setting.

Although no official recommendation exists, prophylactic administration of IFN- α may be justified in HCW exposed via needle stick to HCV contaminated blood (cf. 14. What recommendations to the infected?).

Finally, general public directed information regarding the infection and the disease disseminated via the appropriate media will help to increase general awareness.

12. How to diagnose hepatitis C ?

Prior to testing, patients should be counseled regarding the significance and consequences of diagnostic testing. Definitive guidelines regarding the most cost-effective test schemes (algorithms) do not exist.

As a general statement, the reliability of clinical history and diagnostic tests (positive and negative predictive value) depends on the characteristics of patients cared for. Tests will provide best results if manufacturers' recommendations regarding the pre- and post-testing variables are strictly adhered to. Repeat testing and judiciously combining clinical and diagnostic information is known to increase reliability and provide for definitive diagnoses. Training and update in one or more aspects

of the clinical/ diagnostic elements of the management of hepatitis C are expected to enhance overall patient care.

The following is being used or under discussion.

The possibility of acute/ chronic hepatitis C may be recognized initially by the presence of symptoms and signs of acute/ chronic liver disease in conjunction with a history of risk factors for HCV infection. However, signs and symptoms may be absent or weak and history may seemingly be unremarkable or inconclusive. Once hepatitis C is suspected a sequential testing scheme (algorithm) will aid in the diagnosis and management of hepatitis C.

First line testing using the anti-HCV antibody test (ELISA-2 or ELISA-3) aims to identify exposure (past or current) to HCV.

HCV ELISAs are optimized to screen blood donors aiming to reach 100% sensitivity (for antibody) while achieving highest possible specificity ($\geq 99.5\%$). Therefore ELISAs rarely give antibody false negatives, but antibody false-positives are encountered more frequently. False-positives are further excluded by sequential testing using so-called HCV supplementary tests. HCV supplementary tests are not truly confirmatory since 1) actual virus derived proteins are not available, and 2) tests are usually based on the same assay principle used in ELISA. By its very nature HCV nucleic acid testing cannot confirm antibody reactivity. Hence, there is no "golden standard" defining true HCV antibody positivity. Supplementary tests must not be used for screening.

In volunteer blood donors HCV supplementary testing will verify or confirm anti-HCV positivity. Blood donors "indeterminate" by supplementary tests (i.e. single antibody reactive) require additional testing to establish current HCV infection but less than 5% may be so.

Except for certain patient groups or specific situations that may put a question mark behind the ELISA result, supplementary anti-HCV testing will usually not be required. HCV RNA will be detected in 65-75% and more of patients "indeterminate" by the supplementary test.

A negative anti-HCV test virtually excludes exposure to HCV in volunteer blood donors and in the non-immunocompromised.

Second line testing for elevated alanine aminotransferase (ALT) aims to identify and assess (bio-

chemical) necroinflammatory activity in patient liver.

Persistent ALT (6 months) is diagnostic of chronic hepatitis but does not identify the cause (etiology) of the disease. HCV infection may be present in absence of elevated ALT. Elevated ALT is also found in conditions – concurrent or not – associated with liver inflammation but unrelated to HCV infection.

Third line testing aims to confirm the viral etiology of current chronic infection with HCV.

In blood donors, confirmed anti-HCV particularly when associated with elevated ALT and/ or IgM anti-HCV Core (IgM anti-HCc) has a very high predictive value for infection with HCV. IgM anti-HCc is tested for by enzyme immunoassay (EIA) designed for highest possible sensitivity by using full length recombinant core protein for capture of specific IgM on the solid-phase, while avoiding interference with IgG and rheumatoid factor (RF) by appropriate modification of the specimen diluent.

Positive IgM anti-HCc verifies current infection (i.e. viral replication) and immune reactivity frequently but not invariably associated with (biochemical) evidence of hepatic necrosis in the anti-HCV positive patient. 60-80% of patients with chronic hepatitis C have detectable IgM anti-HCc by the more sensitive tests.

IgM anti-HCc positivity aids in excluding non-specific causes of abnormal ALT in anti-HCV positive patients.

Negative IgM anti-HCc does not exclude infection with HCV. Independent of their aminotransferases anti-HCV positive but IgM anti-HCc negative patients require further work-up. IgM anti-HCV core assays do not discriminate between chronic and acute hepatitis C (cf. below). The long-term consequences of persistent IgM anti-HCc in patients with chronic hepatitis C is unknown.

Presence of the virus nucleic acid (HCV RNA) tested for in serum by RT-PCR defines infection with HCV.

Sample quality (collection, storage, presence of inhibitors), laboratory experience and quality control are critical factors in obtaining reliable PCR results. There is no golden standard for evaluating performance of HCV RNA tests and there is a lack of standardization. Commercial tests are an important first step in standardizing nucleic acid testing, agreement on appropriate standard material will be the next.

Presence of the virus in serum does not necessarily identify disease, neither does its absence – particularly in confirmed anti-HCV positives – exclude infection. As HCV infected patients may be transiently HCV RNA negative serial testing may ultimately be required to establish infection with HCV. Assay of cryoprecipitate or cryoglobulin for HCV RNA sometimes avoids a false negative HCV RNA.

Possible indications for RT-PCR testing include:

1. diagnosis of HCV infection in anti-HCV negative patients with a risk factor for HCV or in the immunosuppressed (e.g. the HIV infected, the renal or hepatic transplanted, the hemodialyzed);
2. early (6 months) diagnosis of HCV infection in the newborn (maternal anti-HCV persists for up to 12 months in the newborn);
3. detection of infection in anti-HCV positives with consistently normal ALT activity;
4. detection of infection in the HCV supplemental assay “indeterminates”;
5. assessment of the efficacy of anti-viral treatment.

Finally, additional examination/ testing including liver biopsy in the anti-HCV positive with persistently elevated ALT aims to assess extent (grade and stage) of damage to the liver, exclude other concurrent diseases (e.g. HBV, HDV, drug induced hepatotoxicity, alcoholic or metabolic liver disease, and autoimmune hepatitis) and refute or support anti-viral treatment or liver transplantation in the seriously ill.

HCV RNA may be detected as early as one week after infection but it will remain positive with fluctuating or stable titers throughout the acute and chronic phase. Unlike for acute hepatitis B (anti-HBc IgM) IgM anti-HCV core titers overlap in the two phases of the infection, and hence, IgM anti-HC_c can not discriminate between acute and chronic hepatitis C. This was the reason for the development of a more sensitive second generation IgM anti-HC_c enzyme immunoassay (Abbott HCV IgM EIA 2.0) able to detect low level IgM. There is no single reliable marker for the definitive diagnosis of acute hepatitis C, hence follow-up of the disease course with serial testing of liver enzymes (ALT) is essential.

Possible resolution of disease is heralded by consistent normalization of ALT, disappearance of IgM anti-HC_c, and elimination of HCV RNA by RT-PCR from serum. Evidence of possible eradication of HCV requires consistently negative HCV RNA by RT-PCR in both serum, lymphoid cells and liver tissue. Patient review is needed to exclude late recurrent disease. Currently it is not known if damage to the liver may be reversible.

13. What are typical test results ?

Abnormal liver enzymes, i.e. aminotransferases (e.g. ALT), are found in about two-thirds of chronic hepatitis C patients with mean peak levels from 200 to 600 IU/L. Individual cases may be more severe and clinically indistinguishable from severe cases of hepatitis A and B. On serial examination ALT levels characteristically fluctuate between normal or near normal and elevated. In the absence of alcoholism, certain experts consider fluctuating ALT levels virtually diagnostic of HCV infection.

Routine chemistry and hematology are often unremarkable. Total serum proteins, albumin, bilirubin, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyltranspeptidase (γ -GT), usually normal or slightly raised in early disease may be elevated in more advanced liver disease. Gamma globulin may be elevated during early stages but rarely exceeds 2g/L. Routine hematology is usually normal. More advanced disease may reveal splenomegaly and abnormal prothrombin time is usually observed late in the course of disease.

Anti-HCV detected by the antibody screening test (ELISA) is detected in a majority of affected individuals and practically all of those will have viral genome (HCV RNA) detected by RT-PCR based nucleic acid amplification technology. Anti-HCV will usually remain detectable over longer periods. HCV RNA levels may fluctuate from very high to undetectable.

HCV RNA fluctuations usually precede ALT changes, however this apparent association is not present in all patients. In fact, HCV RNA can persist for years in patients with normal ALT and minimal liver injury suggesting that a genuine “healthy carrier state” exists although there is considerable uncertainty about their relative frequency and long-term outcome.

In exacerbations when serially examined, HCV RNA, ALT and antibodies of the IgM class to structural and non structural antigens but more consistently directed against the core protein of HCV (i.e. IgM anti-HCV core or IgM anti-HC_c), display trailing, usually in the order mentioned, but parallel patterns.

14. What to tell patients /what recommendations?

Patients must be told that hepatitis C is suspected and that an anti-HCV ELISA test is advised.

The consequences of a test being positive must be explained in plain language, namely an increased risk of the infection becoming chronic (> 70% of all cases), that chronic hepatitis C is usually a benign condition, in a recent assessment it has been compared in terms of quality of life to diabetes mellitus II, and that there is a low but unknown probability of long-term (range: 10 to 30 years) progression toward more serious complications such as cirrhosis and liver cancer.

One must also point out that treatment exists, but that it has been shown to be effective in only a minority of cases (range: 10-25%) and that there is reasonable hope for improved treatment in the near future.

Due to a multitude of individual circumstances and impossibility to exclude or predict transmission of HCV, counsel of the infected is difficult. Recommendations, far from being definitive at this point in time should be individualized where possible.

Generally stated, contact with contaminated blood via breach of the skin, via mucous membranes or via open wounds must be considered high risk. Patients and their contacts must be informed of this fact while insisting that the risk of contamination via casual contact such as at home, in the family or at work is extremely low.

More specifically, the following recommendations have been discussed:

1. Do not donate blood or discontinue donating blood and inform of previous blood donation(s)
2. Use clean unused syringes by iv drug users (cf.: needle exchange programs).
3. Inform sexual partner(s) of HCV infection (cf.: STD prevention programs).
4. Use condoms, reduce number of partners or start a monogamous relationship for those with multiple sexual partners (cf.: STD prevention programs).
5. Use condoms or sexual abstinence during menses or in case of genital lesions or use the option of condoms independent of the aforementioned risks to further reduce the low risk for those with a steady sexual partner.
6. Disinfect and dress open wounds.
7. Do not share personal household articles possibly contaminated with blood (e.g. toothbrushes, razors or razor blades, dental care tools, combs, nail clippers and nail files, or other sharps and needles, etc.). No special measures for normal common household articles are necessary.

8. Abstain from alcohol consumption.
9. Do not advise against pregnancy but inform of the small risk for infection of the newborn, particularly if the future mother has no HCV RNA in serum.
10. Inform HCW involved in invasive medical or diagnostic interventions (e.g. phlebotomist, dentist, endoscopist, surgeon, hemodialysis staff, etc.).
11. Perform immediate and abundant rinsing of wounds in those with accidental exposure (e.g. in HCW); collect a blood sample in both the source and index case for anti-HCV serology and serum HCV RNA by RT-PCR; declare the accident; assess the risk (deepness of injury/ stab, type of instrument/ needle, amount of blood involved, infectivity of source inoculum/ contaminant); and use IFN- α prophylactically where indicated.

There is controversy as to the recommendation to the infected mother in favor or against breast feeding. Two studies detected HCV RNA in mother milk, however, breast feeding does not appear to transmit the virus. Final advice depends on personal circumstances and should be individualized. Specialist consultation is absolutely recommended!

15. What treatment?

Patients must be counseled about the uncertainties of the natural history (progression) of hepatitis C and possible risks and benefits of IFN- α therapy. The final decision to treat or not to treat should be taken together with the patient.

Effective treatment appears justified in light of the fact that in \pm 20 years 20% of infected patients develop cirrhosis and that some of these will go on to develop HCC. The goals of such treatment are to suppress or ideally to eradicate HCV, to resolve liver necroinflammatory activity, and to normalize liver histology.

At present, the only effective treatment that can be offered to chronic hepatitis C patients is interferon-alpha (IFN- α). Studies have documented that treatment with IFN- α may achieve normalization of ALT, clearance of HCV RNA and IgM anti-HCc from serum. The long-term benefits measured in decades, of IFN- α in terms of liver histology or prognosis in those that have responded is unknown. Controversial studies suggest a reduction in risk of HCC in patients with cirrhosis.

IFN- α treatment has been offered to patients with acute hepatitis C resulting in earlier recovery and

prevention of chronicity, but definitive treatment guidelines have not been worked out.

Currently there is no prophylactic treatment against HCV in the newborn. The response rate to IFN therapy of chronically infected children is similar to that of adults, but definitive guidelines for the treatment of infected children do not exist.

Rest, diet or vitamin supplementation are of no benefit.

16. How is response to IFN- α defined (response criteria) ?

Therapy response to IFN- α is defined as either sustained, partial, or no response.

A sustained response is usually defined as normalization of serum ALT and negativity for HCV RNA in serum by RT-PCR for at least 6 to 12 months after stopping IFN- α .

A partial response is defined as normalization or significant decrease of serum ALT and HCV RNA levels (quantitative HCV RNA) during therapy with early relapse after stopping IFN- α .

No response is defined as no normalization or no significant decrease in serum ALT or HCV RNA levels during IFN- α .

17. How effective is IFN- α ?

Fifty percent of patients treated show a complete response including normal serum ALT and negative HCV RNA by RT-PCR at the end of therapy. Unfortunately, the majority of those relapse early after therapy so that the overall sustained response is not more than 10% after a 6 months therapy.

Current efforts aim to enhance therapy response and to reduce the high relapse rate.

Improved regimens and schedules are being evaluated intensively. Longer treatment schedules (12-18 months) are associated with a higher sustained response rate of approximately 20%. High dose therapy may reduce relapse, but tolerability is a problem, and a large proportion of patients treated with high dose require dose reduction.

Combination therapy with ribavirin may improve responsiveness in interferon naive patients, relapsing patients and interferon non-responders.

18. What indications/ contra-indications ?

Definitive indications for each patient group that may benefit from treatment with IFN- α do not exist.

At present, IFN- α could be considered in all patients with documented chronic hepatitis C, with raised serum ALT and well-compensated chronic hepatitis with bridging hepatitic necrosis, bridging fibrosis, or marked necroinflammatory change on liver biopsy. Evidence of decompensated liver disease and pregnancy are exclusion criteria.

Since the effect of interferon (IFN) on pregnancy is unknown, pregnancy constitutes a contra-indication for treatment with IFN and efficient contraception must be mandated during treatment.

Other contra-indications include severe depression, severe renal insufficiency, pre-existent thyroiditis (hyper-), authentic chronic autoimmune hepatitis (AIH), severe cytopenia, HIV infection with lymphocyte depletion, severe cardiopathy, poorly controlled epilepsy, and renal and cardiac transplantation.

Corticosteroid therapy is the preferred treatment in patients with authentic chronic AIH (high autoantibody titers; anti-HCV and HCV RNA negative) in whom serious complications after administration of IFN- α have been observed.

IFN- α is not contra-indicated in chronic hepatitis C associated with autoantibodies that are usually low-titer. In those presenting with chronic hepatitis C and high titer autoantibodies a trial of corticosteroid treatment has been tried first with switch to IFN- α in case of initial treatment failure.

Patients with cirrhosis, particularly if well-compensated, should not necessarily be excluded from therapy, but they usually respond poorly to IFN- α and tend to develop more significant side effects necessitating careful medical follow-up. Treatment may still be justified while in those who do respond risk of HCC may be reduced but dosage must be reduced to minimize side effects.

Additional patient groups (children, hemophiliacs, needle stick injured, etc.) may also benefit from IFN- α but exact treatment modalities remain to be determined.

In patients with normal ALT activity, therapy has not been shown to be effective (as assessed by virological response) and ALT levels have actually been observed to become abnormal during IFN- α therapy.

Modalities of IFN- α treatment, particularly in patients with acute hepatitis C, in chronic hepatitis C associated with other medical conditions (diabetes, cardiac disease, hemophilia etc.), in the infected pregnant/ newborn, and in the contaminated/ infected HCW are contra-indicated, experimental, or non-existent at the time of writing.

Specialist consultation is absolutely recommended!

19. IFN- α : What side effects ?

Side effects of IFN- α , generally well tolerated, can be categorized among **general** (e.g. myalgia, headache, fever, anorexia, weight loss, fatigue, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, hair loss); **hematological** (e.g. thrombocytopenia, leukopenia, anemia); **psychiatric-central nervous** (e.g. insomnia, concentration difficulties, anxiety, depression, irritability, paranoia, suicide, decreased libido, return to alcoholism or drug addiction, EEG changes, seizures, coma); **autoimmune** (autoantibodies, anti-IFN, hypo- or hyperthyroidism, vasculitis); **infections** (bronchitis, sinusitis, pneumonia, lung abscess, urinary tract infections, septicemia, brain abscess, peritonitis); and **other** (with hepatic, cardiac, renal, etc. involvement).

While some of the side effects can be controlled by dosage adjustment and ancillary medical/ therapeutic intervention, others may require immediate cessation of treatment.

Careful review of patients status prior to, during and after IFN- α is an important responsibility of liver disease specialists.

20. Can response to IFN- α be predicted?

Possible host associated factors predicting a favorable response to IFN- α may include: age less than 45, female sex, absence of obesity, duration of infection less than 5 years, absence of HBV or HIV co-infection, no immune suppression, no alcoholism, modestly increased ALT, normal gamma-glutamyl transpeptidase (γ -GT), low serum IgM anti-HCV core, low liver iron, and no cirrhosis.

Possible virus associated factors predicting a favorable response may include: low serum HCV RNA, HCV genotype other than 1 (1b) and 4, and low viral diversity (cf. "quasispecies").

Nevertheless, in the individual patient response can not be predicted. Hence, it is difficult to select patients as many factors have to be considered.

There is considerable discussion within the medical profession regarding patient selection. Some feel that a majority of patients should be given a chance to receive treatment. Others want to conserve limited resources and select patients based on a defined set of criteria with the objective to increase the overall efficiency of IFN- α . Future development of additional therapeutic options will require rational patient selection criteria and may reconcile both camps.

21. What examinations pre-/during/after IFN- α ?

Definitive guidelines regarding the most cost-effective tests/ test schedules do not exist. The following is the collective experience regularly discussed so far.

Pre IFN- α

Complete medical and laboratory examination with the objective to establish or assess:

- 1) risk factors (history);
- 2) immune response (anti-HCV; HCV supplementary test; IgM anti-HCV core);
- 3) etiology (anti-HCV; qualitative HCV RNA);
- 4) liver damage (liver biopsy);
- 5) disease activity (ALT; IgM anti-HCV core; alkaline phosphatase; γ -GT);
- 6) disease severity (bilirubin; prothrombin; albumin; gamma globulin; AFP);
- 7) presence of co-infections (HBV; HDV; and HIV);
- 8) differential diagnosis (HBV; autoantibodies; iron; ferritin; transferrin; copper; ceruloplasmin; α 1-antitrypsin);
- 9) extra-hepatic manifestations (e.g. cryoglobulins when relevant);
- 10) concomitant disease (blood glucose, proteinuria);
- 11) contra-indication for IFN- α (β -HCG; blood count; TSH/ anti-TSH; creatinin);
- 12) indication for IFN- α (ALT; qualitative HCV RNA); and eventually (but not mandatory)
- 13) prediction of response (qualitative and, if possible, quantitative HCV RNA; HCV genotypes; IgM anti-HCV Core).

During IFN- α

Regular clinical and laboratory examination with the objective to review development and assess severity of side effects (complete blood count, TSH) and to monitor therapy success/ failure (ALT, qualitative, and if possible, quantitative HCV RNA in serum).

After IFN- α

Regular clinical (bi-monthly) and laboratory examination with the objective to assess continued

therapy success (ALT, HCV RNA by RT-PCR and histology).

22. What regimen / schedules/ tests during IFN- α ?

Definitive guidelines regarding treatment regimens/ schedules/ tests do not exist. The following is used or is under discussion.

In general, the recommended regimen and schedule for chronic hepatitis C is 3 million units of IFN- α administered subcutaneously three times a week for 6 months (i.e. 3MU/tiw x 24 weeks). Dosage may require reduction during treatment to alleviate side effects such as severe depression, intolerable fatigue, marked thrombocytopenia or neutropenia. Longer treatment schedules (i.e. 12 months) appear to be the optimal regimen for responders.

For acute hepatitis C, a course of IFN- α may be suggested, since small trials have already demonstrated a reduced frequency of chronic hepatitis. Guidelines, however, remain undefined.

During therapy, patient status should be reviewed regularly. Careful medical examination to identify and appraise development of side effects and their severity, serial ALT testing and complete blood count (i.e. including platelets) should be organized every two weeks during the first month of treatment, and then every 4 weeks for the remainder of treatment.

Serum thyroid-stimulating hormone (TSH) levels must be tested before and during treatment to exclude thyroid disease.

Repeat liver biopsy is not needed to assess progress or treatment success or failure.

Serum HCV RNA by RT-PCR should possibly be tested prior to and at the end of treatment. Monitoring of HCV RNA levels (quantitative HCV RNA) prior to, during and after IFN- α may be useful to assess early failure of treatment in certain patients. The value of monitoring levels of HCV antibody markers such as anti-core (IgG and/ or IgM), anti-NS3 or anti-E2 for monitoring patients requires further study.

After therapy (6-12 months) patients are reviewed to exclude thyroid disease, to assess continued normalization of ALT and elimination of HCV RNA by RT-PCR in serum, and eventually to confirm improvement of liver histology.

Future approach to cost-efficient therapy of hepatitis C could aim to offer patients "personalized" therapies/ therapy modalities based on a reasonable use of the above mentioned parameters. Their value for routine cost effective use must be confirmed.

Publication annexe 3

“Is automatic disinfection between each endoscopy mandatory ?”

J Delwaide, P Pelckmans, P Defrance, M Adler

Acta Gastroenterol Belg 1998 ; 61 : 429-430

not the only specialists confronted with the potential risk of iatrogenic contamination resulting from the use of medical techniques.

In conclusion, both methods are reliable, provided that some basic working rules are scrupulously respected. Therefore, there is no serious justification to favor one or the other method, based on the bacteriological criteria alone.

References

- DUMARTIN C., VINCENT F., DARBORD J.C., FIEVET M.H., MINOT J.F. *et al* Evaluation microbiologique des laves-endoscopes à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris *Hygiène*, 1995, 10 : 38-42
- REY J.F., HALFON P., FERYN J.M., KHIRI H., MASSEYEFF M.F., OUZAN D. Risque de transmission du virus de l'hépatite C par l'endoscopie digestive. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1995, 19 : 346-349.
- GAUDIN J.L., CHEVALIER P., LAURENDON B., TAILHANDIER A., SOUQUET J.C. Valeur de la désinfection des endoscopes chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C (VHC) après endoscopie digestive haute *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1998, 22 : A179
- Secretariat du Conseil Supérieur d'Hygiène L'entretien du matériel endoscopique et la prévention des infections Ministère des Affaires Sociales. de la Santé Publique et de l'Environnement. Mars 1996
- ESGE. Guidelines for the Prevention of Endoscopic Transmission of Type C Hepatitis and Update on Creutzfeld-Jakob Disease *Endoscopy*. 1997, 29 : 203-204
- FRENKIAN G., PERRY C. Les laveurs désinfecteurs automatisés d'endoscope *Techniques Hospitalières*, 619, 9 : 37-43
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy Ad Hoc Committee on Disinfection Reprocessing of flexible gastrointestinal endoscopes *Gastrointestinal Endosc.* 1996, 43 : 540-546
- PONCHON T. Transmission of Hepatitis C and Prion Diseases through Digestive Endoscopy : Evaluation of Risk and Recommended Practices *Endoscopy*. 1997, 29 : 199-202
- DELWAIDE J., GERARD C., VAIRA D., MAGGIPINTO G., RENTIER B., BELAICHE J. Transmission du virus C par des examens médicaux invasifs *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1998, 22 : A172

JURY OPINION : J. Delwaide (1), P. Pelckmans (2), P. Defrance (3), M. Adler (4)

(1) CHU Sart-Tilman, Liège; (2) UZ Antwerpen; (3) CHR La Tourelle-Peltzer, Verviers; (4) CHU Erasme, Bruxelles

A number of questions concerning the disinfection procedures and the potential adverse reactions associated with disinfectants were considered during the session.

Can endoscopy (with or without biopsies) occasionally transmit infection ?

It is clearly demonstrated that endoscopy can transmit infections. There is a variety of sources of contamination. Contamination can result from a patient-to-patient transmission of infectious agents, either by an oral route (as for *Salmonella* or *Clostridium difficile*), or by a parenteral route (as for *HIV*, *HCV*, *HBV*). In this latter route of transmission, the role of ancillary equipment is probably more important than endoscopic procedure by itself. Infections can also be associated with contaminations by organisms from the environ-

ment that colonize endoscopes and ancillary equipments during cleaning, disinfection, rinsing procedures or during storage (as for *Pseudomonas aeruginosa*, or atypical mycobacteria).

Is manual disinfection, when performed following recommended guidelines, effective for preventing transmission of infection ?

It has been demonstrated that manual disinfection is effective for preventing infections. Prospective in vivo studies have shown that infectious agents could be found occasionally on the outer surface of the endoscope or in the channels immediately after removal of the endoscope, but that they were eliminated after correct disinfection procedure. The detailed rules of good clinical practice in endoscope disinfection has been reviewed in a brochure published by the Ministry of Public Health in 1996 (1). Disinfection is a specialised procedure and should be carried out by personnel who have been trained for this purpose and who have an understanding of the principles involved. An important aspect of the process is the manual cleaning of instruments with detergent immediately after endoscopy to avoid that organic materials become fixed on the endoscope surface or the internal channels and prevent the disinfectant to come in contact with infectious agents. The next step is rinsing with tap water. For the disinfection, 2% activated glutaraldehyde is still considered as the preferred disinfectant product. A 10-minute immersion of the endoscope (at room temperature) between each patient is recommended for a low-level disinfection, and a 30-minute immersion for an intermediate-level disinfection (patients with AIDS, other immunodeficiency states, pulmonary tuberculosis, HBV, and at the end of the session). The aim of the final rinsing is to remove all traces of disinfectant from the channels. Then the endoscope has to be dried carefully.

Does automated endoscope washers offer advantages over manual disinfection for preventing transmission of infection ?

Clinical studies have failed to demonstrate a superiority of automated procedures (with first generation machines) over well-performed manual disinfection in terms of contamination rates.

Some articles, however, have highlighted the lack of universal compliance with basic principles of manual decontamination. This gap between rules and some actual practice was principally related to a lack of complete knowledge of guidelines or to a too heavy workload. Automated endoscope washers theoretically

On behalf of the Jury (D. Bouilliez, R. Brenard, M. Closon, J. Deviere, A. Elwaut, J. Fevery, R. Fiasse, M. Hautekeete, J. Houben, M. Melange, C. Melot, D. Urbain)

should ensure a more reliable and reproducible decontamination procedure, especially in terms of respect of exposure time to the disinfectant, as well as in terms of quality control of the procedure. They also permit a reduction of the nurses' workload.

Nevertheless, as for the manual procedure, it has to be stressed that the use of automated washers makes it essential to follow specific guidelines of good clinical practice. These rules have been issued in the brochure of Ministry of Public Health (1). Manual cleaning immediately after the endoscopic procedure remains an essential prerequisite to automated disinfection. Furthermore, a regular maintenance of the washers needs to be done.

At last, some washers do not offer enough guarantees of efficiency. The brochure of the Ministry of Public Health (1) and a Working Party of the British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee (2) propose a list of criteria for the selection of washers. Clinical efficiency of automated washers should have been evaluated by *in vivo* controls; they should clean, disinfect and rinse external surfaces and internal channels of the various endoscopes used in the endoscopy unit; washers should have a cycle counter, a fault indicator, a facility to detect leak or obstruction, a water treatment system which prevents recontamination during rinsing, ... It has to be noted that the leaflet provided by manufacturers are often incomplete. As a consequence, users are advised to test the washers before purchasing the machine and to proceed to regular quality control.

Are there adverse reactions associated with the use of aldehyde disinfectants ?

A number of studies have described dermatitis, conjunctivitis, nasal irritation, asthma among workers in endoscopic units. Glutaraldehyde is a recognised cause of occupational asthma and therefore acknowledged as an occupational disease in some countries.

Guidelines have also been issued in order to minimize the risks related to the use of glutaraldehyde (1): disinfection should be carried out in a special room, equipped with a ventilation system to evacuate glutaraldehyde fumes. Protective equipment should be worn including goggles and gloves long enough to protect the forearms from splashes. In addition, endoscopy staff must be informed of the risks of exposure to glutaraldehyde and trained in the safety procedures of its use.

Do automated endoscope washers offer advantages over manual disinfection for preventing adverse reaction due to glutaraldehyde ?

Automated washers considerably reduce the likelihood of eye, skin, and respiratory exposure to glutaraldehyde.

Nevertheless, the above guidelines of protection remain mandatory.

Conclusions

Endoscopy is a potential route of transmission of infectious agents. As a consequence systematic disinfection between each procedure is mandatory.

Both manual and automatic disinfections procedures are effective and can virtually eliminate the risk of nosocomial infections. The choice between the two methods depends on a local evaluation of the cost of automatic procedures as well as on the patient throughput. When possible, however, automatic washers are preferred because they offer the patient a more reliable and reproducible decontamination process, and offer the endoscopy staff a reduction of the workload, and a reduction of the likelihood of eye, skin and often respiratory exposure to the disinfectant. The choice of a particular machine should be guided by criteria that should guarantee their efficiency. Especially automated washers which efficiency has been evaluated by *in vivo* controls should be taken into consideration. A list of these criteria can be found in the two references below.

Finally, regardless the decontamination procedure chosen, specific rules have to be followed scrupulously. This stresses the need of continuous training of all endoscopy staff in order to optimize the practices. Moreover, each centre should organize regular and independent quality control.

References

1. Conseil Supérieur d'Hygiène L'entretien du matériel endoscopique et la prévention des infections Ministère des Affaires Sociales, de la Santé Publique et de l'Environnement Mars, 1996
2. Report of a Working Party of the British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee Cleaning and disinfection of equipment for gastrointestinal endoscopy *Gut*. 1998. 42 : 585-593

Publication annexe 4

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

J Delwaide.

Acta Gastroenterol Belg 2003; 66: 250-253.

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

Jean Delwaide

Service de gastroentérologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège E-mail : jean.delwaide@chu.ulg.ac.be

Abstract

Although there is no consensus on the best management of acute hepatitis C or on optimal strategy of follow-up after potential contamination, certain guidelines can nevertheless be proposed for the care of these patients in practice. It is now recommended that acute hepatitis C be treated by interferon monotherapy in the presence of a C viremia, detectable by polymerase chain reaction, and an elevation of the transaminases. The earlier the treatment is started after appearance of symptoms, the more effective it is. Management of a potentially contaminated individual consists of screening for the C virus as early as the fifteenth day after the potentially contaminating act and, in the case of virus transmission, starting interferon treatment as soon as elevation of the transaminases appears. No special precautions are to be taken by the person potentially contaminated for avoiding possible secondary C virus transmission during the follow-up period.

In the case of acute hepatitis B, antiviral treatment should not be started, in view of the high percentage of spontaneous recoveries and the potentially negative effect of treatment on the chances of spontaneous recovery. Post-exposure prophylaxis by anti-hepatitis B immunoglobulin injections and/or vaccination should be considered after evaluation of the hepatitis B surface antigen status of the source and of the vaccination and vaccine-response status of the exposed person. The classic scheme for selecting the most appropriate postexposure prophylaxis is reminded.

In post-exposure prophylaxis for hepatitis A virus, although there have been no studies comparing the effectiveness of vaccination with that of immunoglobulin injections, it is at present proposed to provide only vaccination. The target groups eligible for post-exposure prophylaxis are evoked. (*Acta gastroenterol belg.* 2003. 66. 250-253)

Key words : hepatitis C ; acute disease ; hepatitis ; prevention ; occupational exposure

Hepatitis C

Acute hepatitis C, although rarely diagnosed on account of its generally asymptomatic nature, remains a relatively frequent affection. The number of new cases a year is estimated in the United States at 38,000 (1), in France at 5 to 6,000 (2). At present, the main transmission mode is by intra-venous drug-abuse. In practice, however, since few drug-addicts receive medical attention, most patients who consult for acute hepatitis C have been contaminated by more marginal transmission channels, essentially an invasive medical examination or an accidental needle-stick injury (3).

The questions to be answered by the clinician are as follows :

Should an acute hepatitis C be treated ?

If so, when should it be treated ?

What follow-up should be proposed after a potentially contaminating act ?

What recommendations should be made to the entourage ?

Should an acute hepatitis C be treated ?

It is at present considered that hepatitis C should be treated when diagnosed during the acute phase, although there are still insufficient data for drawing definite conclusions as to the best time to start therapy or as to the ideal therapeutic regimen to be recommended (5). Practical recommendations for the care of this affection can, however, be reasonably made.

The arguments in favour of treatment during the acute phase are the following :

It is known that acute hepatitis C can easily become chronic if left without treatment, roughly 50-90 % in adult cases (2,4,6), 55 % in children (7). Moreover, there is no clinical indicator or biological marker to predict, in any given patient, whether the acute infection will spontaneously recover or will develop into chronic affection. The most that is known is that there is statistically a better chance of spontaneous recovery when the hepatitis is icteric or clinically symptomatic. A long-term follow-up is moreover necessary before a diagnosis of spontaneous recovery can be made. It is known, indeed, that the viremia can be transiently undetectable in a consistent number of patients who ultimately will develop persistent viremia (6). Lastly, the strongest argument for treating the affection in its acute phase is the great effectiveness of treatment given at this stage, with a highly acceptable safety profile (4,8). The therapeutic regimen that is currently recommended is that proposed recently by Jaeckel *et al.* (8). In this multicentre German study, 44 acute hepatitis C patients, most of them symptomatic, were treated by interferon alfa-2b monotherapy, with a daily dose of 5 million units for 4 weeks, then 5 million units three times a week for 20 weeks. A sustained virological response was observed in 98 % of these patients. Tolerance was excellent ; only one patient had to interrupt the treatment on account of side-effects. The high rate of sustained viral response in case of treatment during the acute phase was confirmed by a Belgian study (4). In this study, the percentage of sustained viral response obtained in a group of 29 acute hepatitis C patients treated with 5 million units of interferon alfa-2b

a day for 2 months were compared with the percentage of spontaneous recoveries historically observed in a group of 16 patients not treated during the acute phase : the percentage of recovery under treatment was significantly higher in the group treated as against the group without treatment (84 versus 19%). In published studies, the safety profile of interferon given during the acute phase is similar to that observed in the treatment of chronic hepatitis C (5). The treatment is well tolerated even by icteric patients with a marked elevation of transaminases.

When should acute hepatitis C be treated ?

The most effective strategy is to treat PCR-C positive acute hepatitis C patients as soon as possible after the elevation of transaminases. The Belgian study has shown that all the patients treated within the first six weeks after the appearance of symptoms recovered, while the results of delayed treatment were more uncertain (50% of sustained viral response) (4). The benefit to treat early was found as well as for icteric than for anicteric patients. The evolution from acute to chronic viral infection is effectively linked in part to the appearance of quasi-species allowing the virus to escape the host's immune system (9). It seems plausible that the high effectiveness of early treatment is linked to the eradication of the virus before the appearance of these quasi-species. It is however not at present recommended that patients be treated before the elevation of transaminases. Interferon being an immunomodulator, there is a theoretical risk that treatment started too early, before the host's immune response is activated, may lead to a lower sustained viral response (2). Although this point is under discussion, the excellent results of the German study (8) indicate that in any case there are no disadvantages, in term of therapeutic effectiveness, in waiting for elevation of transaminases.

If early treatment is a well-accepted strategy for anicteric patients, some authors, however, have recently advocated a wait-and-see strategy for icteric patients (18). Gerlach, indeed, showed that about half of icteric patients cleared the virus spontaneously, and that those who remained PCR positive twelve weeks after presentation could be treated efficiently at that time (with 80% of sustained viral response). Thus, the current dilemma for icteric patients is either to treat as soon as possible after presentation, with the risk of overtreatment a significant proportion of patients, or to delay the treatment, with the risk of lowering the sustained response rate.

Immediate post-exposure treatment, before a viremia detectable by PCR becomes apparent, is clearly not recommended, in view of the low risk of transmission (between 3 and 10%) and the potential side-effects of the treatment.

Lastly, there is no effective prophylaxis by immunoglobulin injection.

What follow-up treatment should be proposed after a potentially contaminating act ?

The immediate measures to be taken in case of accident or exposure include cleaning the wound with soap and water, followed by rinsing and prolonged antiseptic application, for at least 10 minutes, with Dakin or 12° bleach at 10% dilution (10).

No uniform recommendations at present exist concerning the ideal management of a potentially contaminated patient. In practice, however, the following recommendations can be proposed. An initial assessment is necessary in order to demonstrate the absence of previous chronic C virus infection (HCV antibodies and transaminases). The aim of management is then to detect early the appearance of possible infection in order to propose early treatment. The presence of the C virus is detectable in serum by PCR as early as one to two weeks after contamination (11). The viremia generally increases to reach a peak before decreasing, for either disappearing in the case of spontaneous recovery or stabilizing in case of progression to chronic infection (11). Attention must be paid to the fact that the viremia may occasionally become transiently undetectable for a few days or weeks before reappearing and reaching a stable level. Disappearance of the viremia following infection does not therefore necessarily mean spontaneous recovery from the infection (6). It can be deduced from these data that, if screening for the virus is delayed, it may produce a false negative result. It is thus advisable to carry out PCR viremia screening on the potentially contaminated individual as early as the fifteenth day after the risk of contamination. If this PCR is negative, the risk of infection in the patient becomes very low ; a check-up on transaminases and HCV antibodies 4 months later seems sufficient. If the PCR is positive, however, a regular transaminase check-up, every fortnight for example, is necessary, with treatment started as soon as elevation occurs.

Advice for avoiding secondary transmission

The potentially contaminated person is not advised to take any special precautions for avoiding possible secondary C virus transmission during the follow-up period. At the most, blood, plasma, organ, tissue or sperm donations should be avoided. The use of a condom for sexual intercourse during this period is not compulsorily recommended. A possible pregnancy should not be interrupted. Breast-feeding can be continued. Preventing the continuance of professional activities is not justified (12).

Hepatitis B

Prospective studies have shown that the risk of B virus transmission is linked to the presence or absence of HbeAg, an (imperfect) reflection of the extent of the viremia. The risk of developing a symptomatic hepatitis after an accidental needle-stick injury from an HbeAg-

positive patient is 22-31%, that of the appearance of serological markers showing contact with the virus is 37-62%. The respective figures for an accidental needle-prick from an HbeAg-negative patient are 1-6% and 23-37% (12). Studies carried out in the 70's showed that the prevalence of B virus infection in health workers was ten times greater than among the general population. These data amply justify the vaccination of health workers since the early 80's.

Post-exposure prophylaxis

The practical attitude recommended in post-exposure prophylaxis was laid down by the Centre of Disease Control in 2001 (12).

- Post-exposure prophylaxis is indicated for anyone who has not been previously vaccinated. This means both the injection of a single dose of anti-hepatitis B immunoglobins (HBIG) at 0.06 mL/kg I.M. (preferably within 24 hours) and a vaccination (preferably within 24 hours). The HBIG injection alone within one week of exposure gives 75% protection. Although not demonstrated by prospective studies, it seems likely that the administration of the vaccine in association with HBIG raises the protection percentage (this increased effectiveness has been shown in cases of perinatal exposure in children born of HBsAg-positive mothers: 75% protection with HBIG alone or vaccine alone; 85-95% protection with HBIG + vaccination). The effectiveness of HBIG when administered > 7 days after exposure is unknown.
- For persons who are in the process of being vaccinated but have not completed the vaccination series, vaccination should be completed as scheduled, and a single dose of HBIG should be added.
- For persons previously vaccinated unsuccessfully (i.e. not having developed, 1 to 2 months after the last dose of vaccine, an anti-HBs antibody level > 10 mUI/ml), it is advisable to inject a single dose of HBIG and to proceed with a new series of 3 vaccines. It is known, indeed, that 30 to 50% of patients who have not responded to an initial series of vaccines respond to a second series of 3 injections. For those known to have totally failed to respond to B virus vaccination (i.e. having unsuccessfully received 3 injections and then another series of 3 injections), the administration of 2 HBIG doses is advised, the first as soon as possible after contamination and the second one month later.
- For vaccinated persons whose antibody response is unknown, it is recommended to test the exposed person and, when the antibody level is inadequate, to give 1 dose of HBIG and vaccine booster.

Adequate protection is provided by this prophylaxis plan. It is, however, recommended to test for the presence of HBsAg 6 months after exposure in order to

detect the rare cases where infection has developed despite prophylaxis (13).

Treatment of acute hepatitis B

Antiviral treatment is not justified during the first six months of acute hepatitis B. Prospective studies have shown a spontaneous recovery percentage of 95%. Moreover, clearance of the virus being linked to a strong immune response against viral antigens, it is possible that inhibiting viral replication during the first week of infection may reduce the effectiveness of this immune response (13). Patients must however be followed until clearance of the virus. If the HBs antigen persists for over 6 months, treatment must be initiated, since the spontaneous recovery percentage then falls rapidly. There is at present no consensus on the preferred choice between the two available treatments, interferon or lamivudine.

Advice for avoiding secondary transmission

Advice is identical to that applying to C virus hepatitis (see above) (12).

HEPATITIS A

Hepatitis A remains the most frequently encountered disease among those preventable by vaccination. For this reason, vaccination is recommended not only for persons presenting increased risk of contracting the disease (travellers in highly endemic areas, homosexuals, drug-addicts, those presenting coagulation disorders, patients with chronic liver disease, children living in communities with high rates of disease), but also any person wishing to be protected against the virus.

Post-exposure prophylaxis

In the United States, the Centre for Disease Control today still recommends providing post-exposure prophylaxis by immunoglobulin injection (14). The recommended dose is 0.02 mL/kg by intramuscular injection, as soon as possible but not later than 2 weeks after exposure. Because of the need to start post-exposure prophylaxis early for it to be effective, it is not recommended to carry out, before the immunoglobulin injection, screening for acquired immunity (total HA antibodies) in order not to lengthen the time between exposure and the injection.

Nevertheless, although there have been no clinical studies comparing the effectiveness of vaccination carried out soon after exposure with that of immunoglobulin injections, it is now increasingly considered that post-exposure prophylaxis can be effected by vaccination alone, without immunoglobulin injection. It is known that vaccination protects against the virus within an average of 15 days (54 to 62% and 94 to 100% of those vaccinated show neutralising antibodies 15 days and 1 month respectively after the first vaccine dose), while the incubation period before onset of the disease is 30 days on

average (15 to 45 days) It has also been demonstrated during epidemics in different countries that these epidemics could be effectively controlled by vaccination (15,16,17).

Target groups for post-exposure prophylaxis

These recommendations, drawn up in 1999 by the Centre of Disease Control (14) concerned immunoglobulin injection They can also be applied to post-exposure vaccination.

Target groups requiring post-exposure prophylaxis are as follows :

- Persons having been in close personal contact with the patient : members of family living under the same roof ; sexual partner ; drug-addict sharing a needle . . . Also included in this non-exhaustive list are all those (for example, a regular baby-sitter) who have had any other form of close contact with the patient.
- Day care centres : where there is a case of hepatitis A in a child or employees, or two or more households of centre attendees, it is advisable to vaccinate all unvaccinated employees and the other babies of the classroom. If an epidemic is declared (1 case in over 3 families), it is advisable to vaccinate all members of households that have children in diapers as well.
- In primary and secondary schools, offices and places of work : it is unnecessary to vaccinate the other children or colleagues if a single case of hepatitis A is declared and if the person has been contaminated outside the school or occupational area. Nor is post-exposure prophylaxis necessary in hospitals for non-vaccinated hospital staff or other patients on the arrival of a hepatitis A patient. Only careful hygienic practices (e.g. hand-washing) are required. If, however, an epidemic sets in (i.e. transmission of the virus to other schoolchildren, patients or hospital staff), it is necessary to start a vaccination programme
- If hepatitis A is diagnosed in a food handler, all other food-handlers in the same place of work must be vaccinated. As to persons who have been customers of the establishment at the time when there was risk of contamination, prophylaxis is not recommended except if these customers can be identified and vaccinated within two weeks of potential contamination

Evaluation of the exposed person and the source after occupational exposition

An organisation should be set up to ensure effective follow-up during working hours, even at night or during holidays, of a worker potentially contaminated by a medical act : the effectiveness of prophylactic measures can depend on how soon these measures are taken (12).

A medical file must be opened and show the following points : date and time of the accident ; details of the medical act in question ; nature of infection in the source patient ; risk of infection in the exposed person (e.g. hepatitis B vaccination and vaccine-response status).

The nature of the source patient's infection (HBs antigen, HCV and HIV antibodies) must be identified from the file. If this data is unknown, the source patient must be informed of the accident and must, with his/her consent, undergo serological screening for B, C and HIV virus. If an infection is confirmed, the patient must be advised to consult and be treated by a specialist. Confidentiality must be guaranteed. If the patient is HIV positive, it is important to establish the development stage of the disease and the existence of previous or ongoing anti-viral treatment, as well as the virus count.

The risk of infection in the worker exposed must be estimated by detecting the HCV antibody, HIV antibody, HBs antigen and HBs antibody and by finding out if the worker has had a B virus vaccination.

No detection of the presence of the virus on the needle or object that caused the potential contamination should be carried out by reason of the unreliability of the data resulting from such an analysis and the risk of this procedure to the person manipulating the object in question.

References

- 1 ORLAND J, WRIGHT I, COOPER S. Acute hepatitis C. *Hepatology*. 2001. 33 : 321-327
- 2 PAWLOTSKY J. The pros of antiviral therapy in acute hepatitis C virus infection and use of antivirals for postexposure prophylaxis. In : SHOVAL D (ed) EASL postgraduate course : Prevention and intervention in liver disease. Kenes International. 2002 : 83-89
- 3 DELWAIDE J, GERARD C, VAIRA D, MAGGIPIGNO G, RENTIER B, BELAÏCHE J. Hepatitis C virus infection following invasive medical procedures. *J Intern Med*. 1999. 245 : 107-108
- 4 DELWAIDE J, BOURGEOIS N, GERARD C, DE MAEGHT S, MOKADDEM F, WAIN E, BASTENS B, FEVERY J, GEHENOT M, LE MOINE O, MARTINET J.P, ROBAEYS G, SERVAIS B, VAN GOS-SUM M, VAN VLIERBERGHE H, and the BASL. Icteric and Anicteric acute hepatitis C : early treatment is more effective (submitted 2003)
- 5 ALBERTI A, BOCCATO S, VARIO A, BENVENÙ L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology*. 2002. 36 : S195-S200
- 6 VILLANO S, VLAHOV D, NELSON K, COHN S, THOMAS D. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology*. 1999. 29 : 908-914
- 7 VOGI M, LANG T, FROSNER G *et al*. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood donor screening. *N Engl J Med*. 1999. 341 : 866-870
- 8 JAECKEL E, CORNBERG M, WEDEMEYER H, SANTANTONIO I, MAYER J, ZANKEL M, PASTORE G, DIETRICH M, TRAUTWEIN C, MANN S. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2β. *N Engl J Med*. 2001. 345 : 1452-1457
- 9 FARCI P, SHIMODA A, COIANA A, DIAZ G, PEDDIS G, MEL-POLDER J.C. The outcome of acute hepatitis C can be predicted early by the evolution of quasispecies. *Science*. 2000. 288 : 339-344
- 10 Conférence de Consensus - Hépatite C : dépistage et traitement. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997. 21 : 45-49
- 11 PAWLOTSKY J.M. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002. 36 : S65-S73
- 12 UPDATED U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR*. 2001. 50 (RR-11) : 1-52
- 13 THOMAS H.C. Post-exposure prophylaxis after exposure to HBV or HCV. The arguments against. In : SHOVAL D (ed) EASL postgraduate course : Prevention and intervention in liver disease. Kenes International. 2002. 90-93

- 14 Centers for Disease Control and Prevention- Prevention of hepatitis A through active and passive immunization : recommendations of the advisory committee on immunization practices MMWR 1999 48 (RR-12) : 1-37
- 15 MC MAHON B., BELLER M WILLIAMS J SCHLOSS M TANIILLA H BULKOW L A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996 150 : 733-739
- 16 IRWIN D MILLERSHIP S Control of a community hepatitis A outbreak using hepatitis A vaccine *Commun D Public Health* 1999 2 (3) : 184-187
- 17 ZAMIR C RHISPON S ZAMIR D LEVENTHAL A RIMON N BEN PORATH E Control of a community-wide outbreak of hepatitis A by mass vaccination with inactivated hepatitis A vaccine *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001 20 (3) : 185-187
- 18 GERLACH J DIEPOLDER H ZACHOVAL R GRUENER N JUNG M ULSENHEIMER A *et al* Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance *Gastroenterology* 2003 125 : 80-88

Publication annexe 5

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

J Delwaide.

In Traité de Médecine Hospitalière (Ed Geubel)

Flammarion 2006 (sous presse).

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

J. DELWAIDE

TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C

HÉPATITE C AIGUË

Diagnostic

La démonstration du caractère aigu d'une hépatite C ne présente pas seulement un intérêt théorique. La prise en charge thérapeutique et l'efficacité escomptée du traitement sont nettement différentes de celles de l'hépatite chronique. Il n'existe malheureusement pas de test spécifique permettant de poser avec certitude le diagnostic d'hépatite C aiguë. En particulier, les anticorps HCV IgM sont présents tant à la phase chronique que durant la phase aiguë de l'infection. Le diagnostic est donc basé sur un faisceau d'arguments évocateurs : apparition d'une hépatite aiguë chez un patient non connu comme étant porteur chronique du virus, avec démonstration d'une virémie C par la méthode PCR et ce, en l'absence d'autres causes d'hépatopathie aiguë et survenant après un épisode contaminant daté dans un délai compatible avec la période d'incubation (généralement de 6 à 7 semaines). Le diagnostic du caractère aigu de l'hépatite est confirmé si une séro-conversion est observée (anticorps absents lors des symptômes et positivité documentée quelques semaines plus tard). Le délai moyen entre la contamination et la détection des anticorps est de 8-9 semaines. On estime que chez 80 p. 100 des patients, les anticorps sont détectables 15 semaines après l'exposition ; et chez 97 p. 100 d'entre eux, 6 mois après [2, 5]. L'hépatite C est fréquemment asymptomatique, contractée à l'occasion d'un échange de seringues entre toxicomanes. En pratique cependant, la majorité des patients observés sont ictériques et la contamination relève souvent d'un geste médical invasif ou d'une piqûre d'aiguille accidentelle [6, 7, 14].

Prise en charge

Ce sont les questions, auxquelles le clinicien est confronté le plus fréquemment, qui seront évoquées ici.

Faut-il traiter une hépatite C aiguë ?

Les arguments en faveur du traitement de l'hépatite C au stade aigu sont :

- le fait que l'hépatite C aiguë évolue vers la chronicité dans la majorité des cas (50-80 p. 100) et qu'il n'y a, au niveau individuel, aucun élément clinique ou biologique permettant de prédire l'évolution spontanée pour un patient donné ;
- de plus, il n'est pas aisé de poser un diagnostic de guérison spontanée. On sait en effet que lors de l'épisode aigu, la virémie peut transitoirement devenir indétectable au début de l'affection (en raison du conflit entre l'hôte et le virus) pour redevenir ensuite détectable et persister indéfiniment [20]. Seul un suivi virologique au long cours (1 an) permet d'affirmer l'élimination définitive du virus ;

- enfin, l'argument le plus important en faveur du traitement comporte la démonstration d'une efficacité nettement plus grande en phase aiguë, que celle observée en phase chronique, et ce avec un profil de sécurité acceptable [6, 12].

Le schéma thérapeutique actuellement recommandé comporte l'administration d'interféron alpha-2b à la dose initiale de 5 millions d'unités par jour pendant 4 semaines, puis de 5 millions d'unités trois fois par semaine durant 20 semaines [12]. Une réponse virologique soutenue est observée chez virtuellement tous les patients traités suivant ce schéma (98 p. 100). Le profil de sécurité de l'interféron administré en phase aiguë est similaire à celui de l'interféron utilisé en phase chronique [1]. Le traitement est bien toléré même chez les patients ictériques qui présentent une élévation importante des transaminases.

Quand faut-il traiter une hépatite C aiguë ?

L'efficacité du traitement administré durant la phase aiguë dépend essentiellement de sa précocité. Un traitement débuté dans les 7 premières semaines de la présentation (ou dans les 100 jours suivant l'exposition) entraîne 100 p. 100 de réponse virologique soutenue, alors qu'un traitement retardé donne des résultats plus incertains (50 p. 100 de réponse virologique soutenue) [6]. Par contre, le génotype viral, l'âge ou le sexe, la présence ou non d'un ictère et le mode de contamination paraissent sans influence sur le taux de réponse. Ces résultats remarquables pourraient être liés à l'éradication du virus avant l'apparition de quasi-espèces.

S'il apparaît souhaitable de traiter les patients souffrant d'une hépatite C aiguë avec virémie détectable et altération des transaminases, il n'est pas recommandé à l'heure actuelle de traiter les patients virémiques avant l'apparition d'une élévation des transaminases [16]. L'interféron disposant de propriétés immunomodulatrices, il existe un risque théorique qu'un traitement initié trop tôt, avant l'activation de la réponse immune de l'hôte, ne conduise à une moindre réponse virologique.

Enfin, il est clairement déconseillé d'instaurer un traitement en post-exposition immédiate (avant l'apparition d'une virémie détectable) compte tenu du faible risque de transmission (entre 3 et 10 p. 100 après une piqûre accidentelle) et des effets secondaires potentiels du traitement.

Quel suivi après un geste ou un accident potentiellement contaminant ?

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

Certaines recommandations peuvent néanmoins être faites :

- en cas de piqûre accidentelle au niveau du doigt, il peut être recommandé de laver la plaie au savon et à l'eau, puis de plonger le doigt dans une solution antiseptique par exemple dans du Dakin ou de l'eau de javel à 12° diluée à 10 p. 100 pendant 10 minutes [3] ;

– il faut ensuite réaliser chez la personne exposée un examen biologique initial pour exclure la présence d'une infection virale C préalable à l'accident (anticorps anti-HCV et transaminases).

Le suivi vise à détecter précocement la survenue de la contamination pour instaurer la thérapeutique le plus rapidement possible après l'élévation des taux de transaminases (dans les sept semaines). Le moment optimal pour dépister la présence du virus C circulant par méthode PCR pourrait être la deuxième semaine après l'exposition [8]. Lors d'une contamination, la virémie est en effet généralement détectable une semaine après la contamination [17].

Si la PCR réalisée après 15 jours reste négative, le risque de contamination est très faible. Par sécurité, une nouvelle détermination des transaminases et des anticorps anti-HCV 4 mois après l'accident paraît suffisante. Une nouvelle recherche du virus par PCR à ce stade est optionnelle. Si la PCR à 15 jours est positive, une détermination du taux des transaminases tous les 7 à 15 jours est nécessaire, avec instauration du traitement dès l'apparition de leur perturbation.

Pendant la période de surveillance post-exposition, il n'y a pas de recommandations restrictives à conseiller à la personne potentiellement contaminée. Tout au plus, faut-il déconseiller un éventuel don de sang, d'organe, de tissu ou de sperme [19].

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DANS L'HÉPATITE C CHRONIQUE

Bilan décisionnel

Les patients porteurs de l'anticorps HCV doivent faire l'objet d'une recherche virémique par méthode de PCR qualitative. Si cette recherche reste négative (contact ancien ?) et si les taux de transaminases sont normaux, aucun suivi n'est nécessaire. Dans le cas contraire, une autre cause d'altération des transaminases doit être recherchée.

Si par contre une virémie est détectée, le diagnostic d'infection par le virus C est clairement établi et une évaluation est nécessaire. Si les transaminases sont constamment normales, le simple suivi biologique et échographique annuel paraît actuellement suffisant. Si les taux de transaminases sont anormaux, l'intérêt d'un traitement doit être discuté.

Le bilan décisionnel doit tenir compte du risque entraîné par la maladie, des effets secondaires potentiels de la thérapeutique et du bénéfice escompté en fonction du génotype viral impliqué.

Risque de la maladie. La biopsie hépatique est indispensable chez la majorité des patients pour évaluer la sévérité de l'affection hépatique dont le marqueur essentiel est le degré de fibrose hépatique. Environ 20 p. 100 des patients développent une cirrhose après 20 ans d'évolution.

Effets secondaires potentiels du traitement. Les effets secondaires de la thérapeutique sont actuellement bien connus [11]. L'interféron peut induire un syndrome pseudo-grippal généralement bien contrôlé par la prise de paracétamol. Une anorexie, une perte de poids, une alopecie (modérée) une inflammation au point d'injection sont des symptômes également fréquemment décrits. L'interféron peut induire une leucopénie et une hypoplaquetose doses dépendantes réversibles à la réduction du dosage. Il peut également entraîner l'apparition d'une hypo- ou d'une hyperthyroïdie, rarement irréversible à l'arrêt du traitement. Parmi les autres effets secondaires de la thérapeutique, l'apparition de troubles psychologiques variés peut être préoccupante : asthénie marquée (très fréquemment), irritabilité ou instabilité de l'humeur (fréquemment), dépression (fréquemment), troubles de la personnalité (rare). Notons encore des anomalies rétinienne et le réveil potentiel d'affections auto-immunes sous-jacentes liées à l'effet immunomodulateur de la substance (psoriasis, hépatite auto-immune, ...). La ribavirine peut entraîner l'apparition d'une anémie hémolytique dose dépendante, dont il faut particulièrement tenir compte chez le patient

coronarien ou porteur d'une thalassémie. La ribavirine peut également induire du prurit. Elle est tératogène et donc contre-indiquée chez la femme en l'absence d'une thérapeutique contraceptive efficace de même que chez le partenaire masculin en cas de projet de paternité. Une conception est également contre-indiquée durant les 6 mois suivant l'arrêt de la thérapeutique. En outre, la ribavirine ne peut être utilisée chez l'insuffisant rénal.

Enfin, l'association d'interféron et de ribavirine peut induire une toux chronique ne nécessitant que rarement, l'arrêt de la thérapeutique. Ces effets secondaires n'entraînent un arrêt de la thérapeutique que chez 10-15 p. 100 des patients inclus dans les études thérapeutiques. Les patients souffrant d'une cirrhose décompensée ne sont pas éligibles pour le traitement compte tenu du risque d'induire des effets secondaires cliniquement significatifs.

Bénéfice escompté. L'objectif thérapeutique principal du traitement est d'obtenir une réponse virologique soutenue c'est-à-dire la négativation de la virémie par la méthode de PCR persistante au moins 6 mois après l'arrêt de la thérapeutique. Il a en effet été démontré que cette réponse virologique soutenue est associée à une amélioration de l'histologie hépatique, de la qualité de vie, et plus que probablement, à une réduction de la mortalité. Le taux de réponse au traitement dépend essentiellement du génotype viral (*voir infra*). Une recherche du génotype viral fait donc également partie du bilan décisionnel.

Vu le risque accru associé à la survenue d'une hépatite aiguë, la vaccination contre le virus de l'hépatite A doit être proposée à tous les patients, ainsi qu'une vaccination contre le virus B chez les patients à risque.

Traitement de l'hépatite chronique C

Le traitement actuellement recommandé comporte une association d'interféron pégylé et de ribavirine [4, 13, 15]. L'efficacité thérapeutique est principalement déterminée par le type de virus C impliqué (génotype). Les patients porteurs d'un virus C de génotype 1 (deux tiers des patients) doivent être traités pendant 48 semaines pour obtenir une réponse virologique soutenue chez environ 45 p. 100 à 50 p. 100 d'entre eux. Les patients porteurs d'un virus C de génotype 2 ou 3 (25 p. 100 des patients) peuvent n'être traités que durant 24 semaines avec un taux de réponse de 75 à 80 p. 100. Les patients porteurs d'un virus C de génotype 4 (5 à 10 p. 100 des patients) devraient être traités pendant 48 semaines pour obtenir une réponse virologique soutenue dans près de 80 p. 100 des cas [9]. En l'absence de données suffisantes, les patients porteurs d'une infection par les génotypes 5 ou 6 sont actuellement à traiter comme ceux porteurs du génotype 1.

Les schémas thérapeutiques actuellement proposés sont les suivants

- Utilisation d'interféron pégylé alpha-2b : Peginterféron alpha-2b 1,5 µg/kg/sem + ribavirine en fonction du poids du patient (800 mg/j si < 65 kg ; 1 000 mg si 65-85 kg ; 1 200 mg si > 85 kg), pendant 48 semaines pour les génotypes 1 ou 4, pendant 24 semaines pour les génotypes 2 ou 3.

- Utilisation d'interféron pégylé alpha-2a : Peginterféron alpha-2a 180 µg/sem + ribavirine 1 000 à 1 200 mg par jour (en fonction du poids du patient) pendant 48 semaines pour les génotypes 1 et 4. Peginterféron alpha-2a 180 µg/sem + ribavirine 800 mg par jour pendant 24 semaines pour les génotypes 2 ou 3.

Une réponse virologique précoce (définie comme une chute d'au moins 2 log₁₀ de la charge virale à la 12^e semaine de traitement) est un facteur pronostique important d'obtention d'une réponse virologique soutenue. La recherche de ce facteur pronostique (par PCR quantitative avant l'initiation du traitement et à 12 semaines) fait partie du monitoring de routine des patients traités porteurs d'un génotype 1. Si

une réponse virologique précoce n'est pas obtenue, la poursuite du traitement est déconseillée.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement dont l'efficacité est démontrée chez les patients non répondeurs à l'interféron pégylé associé à la ribavirine. Pour les patients n'ayant pas répondu à un traitement par l'interféron conventionnel (non pégylé) associé à la ribavirine, un retraitement par interféron pégylé et ribavirine peut être tenté. Le bénéfice thérapeutique escompté n'est néanmoins que de 10-15 p. 100 [18].

TRAITEMENT DE L'HÉPATITE B

Traitement de l'hépatite B aiguë

Un traitement antiviral n'est pas justifié dans les 6 premiers mois de l'infection, le pourcentage de guérison spontanée chez l'adulte étant de 95 p. 100. Il est possible par ailleurs qu'un traitement initié trop rapidement réduise le pourcentage de guérison spontanée, l'inhibition par le traitement de la réplication virale pouvant potentiellement réduire l'importance de la réaction immunitaire dirigée contre le virus. En cas de persistance de l'antigène HBs au-delà de 6 mois, l'intérêt d'un traitement doit être discuté, la probabilité de guérison spontanée devenant faible.

Prophylaxie post-exposition

Les recommandations suivantes sont proposées pour prévenir la transmission du virus B après exposition [8, 19].

- *Personne non vaccinée* : une injection unique d'immunoglobulines anti-HBs à la dose de 0,06 ml/kg en intramusculaire, préférentiellement dans les 24 heures du contact, associée à la vaccination.

Les immunoglobulines assurent une protection contre la contamination dans 75 p. 100 des cas. Il est vraisemblable que l'administration du vaccin en plus des immunoglobulines augmente ce pourcentage (cet accroissement d'efficacité a été clairement démontré dans le cadre de la prévention de la transmission périnatale).

L'efficacité des immunoglobulines administrées plus de 7 jours après le contact est inconnue.

- *Personne en cours de vaccination, avec schéma incomplet* : une injection unique d'immunoglobulines et la poursuite du programme de vaccination comme prévu.

- *Personne vaccinée mais sans réponse au vaccin* (taux d'anticorps HBs < 10 mUI/ml, 1 à 2 mois après la dernière injection du vaccin) : une injection d'immunoglobulines associée à un nouveau programme de vaccination de 3 injections. On sait en effet que 30 à 50 p. 100 des personnes n'ayant pas répondu à une première série de trois injections peuvent répondre à une deuxième série de trois injections.

Chez les personnes n'ayant pas répondu antérieurement à deux séries de trois injections, il est recommandé de réaliser deux injections d'immunoglobulines, l'une le plus rapidement possible après le contact, l'autre 1 mois plus tard. Une nouvelle série de vaccination n'est pas utile.

- *Personnes vaccinées chez lesquelles la réponse au vaccin n'est pas connue* : vérifier le titre d'anticorps anti-HBs et si celui-ci est faible (< 10 mUI/ml), injecter une dose d'immunoglobulines et un rappel vaccinal.

En cas de contact, il est toujours recommandé de rechercher la présence de l'antigène HBs 6 mois après l'exposition pour dépister les rares personnes chez qui les mesures de prévention se sont révélées inefficaces.

Indications thérapeutiques pour l'hépatite B chronique

Bilan biologique

Le bilan biologique de base permettant la classification de l'hépatite B chronique requiert la détermination de l'AgHBs, de l'AgHBe,

de l'AcHBe et du DNA viral. Les patients porteurs chroniques du virus B peuvent en effet être divisés en deux catégories selon le statut AgHBe ou AcHBe [10].

Les patients présentant un AgHBs depuis plus de 6 mois avec présence de l'AgHBe souffrent d'une *hépatite B chronique AgHBe positive*. L'évolution varie surtout en fonction de l'âge au moment de la contamination. Les infections acquises dans la période périnatale semblent être associées à une immunotolérance. Il en résulte un niveau élevé de réplication virale sans réponse immunitaire importante, et donc avec peu de symptômes cliniques, élévation minime des transaminases et faible agressivité histologique. Cette phase peut se prolonger durant 10 à 30 ans avant qu'apparaisse une affection hépatique modérée à sévère avec élévation des taux de transaminases. Par contre, les patients infectés durant l'adolescence ou l'âge adulte présentent une hépatite modérée à sévère survenant plus rapidement après la contamination. L'hépatite B chronique AgHBe positive peut conduire à l'apparition d'une cirrhose à un rythme annuel de 2 à 5,5 p. 100.

Une *séroconversion* spontanée avec perte de l'AgHBe et apparition de l'AcHBe survient dans un délai de 5 à 10 ans après le diagnostic chez environ 50 à 70 p. 100 des patients présentant une altération des transaminases. Dans la plupart des cas, cette séroconversion marque la transition entre l'hépatite chronique et l'état de porteur inactif de l'AgHBs. Cet état de *porteur inactif* est caractérisé par la présence de l'AgHBs et de l'AcHBe, avec concentration faible ou indétectable du DNA viral et taux de transaminases normaux. Une concentration faible de DNA viral est définie actuellement comme une concentration inférieure à 100 000 copies/ml lorsque la méthode PCR est utilisée. La biopsie hépatique montre peu ou pas de nécrose et d'inflammation et peu ou pas de fibrose. Rarement cependant, une cirrhose inactive peut être détectée, particulièrement si la séroconversion est survenue après une longue évolution de l'hépatite chronique. L'évolution des porteurs inactifs sans cirrhose est généralement bénigne. Environ 1 à 2 p. 100 de ces patients perdent l'AgHBs annuellement. Chez 20-30 p. 100 d'entre eux, une réactivation peut survenir, se manifestant par une nouvelle élévation des taux de transaminases et la réapparition d'une virémie élevée. Par ailleurs, ces patients présentent un risque faible de développer un hépatocarcinome.

Chez 1 à 5 p. 100 des patients, la séroconversion AgHBe-AcHBe s'accompagne de la sélection d'un virus mutant dit de type « pré-core », incapable de synthétiser l'AgHBe. Ces patients sont caractérisés par la présence de l'AgHBs, de l'AcHBe, d'une altération des taux de transaminases et de signes histologiques d'activité, ainsi que par la persistance d'une virémie élevée. L'évolution de cette *hépatite chronique AgHBe négative* est variable, avec souvent la survenue d'une fluctuation importante dans le degré d'altération des taux de transaminases et de la virémie. L'évolution vers la cirrhose survient à un rythme de 8-10 p. 100 par an. La distinction entre l'état de porteur inactif et celui d'hépatite chronique AgHBe négative n'est pas toujours aisée vu le caractère fluctuant de la réplication virale.

Le bilan d'une hépatopathie virale B nécessite également la recherche d'une hépatite D. Celle-ci résulte soit d'une co-infection simultanée par les virus B et D, soit d'une surinfection par le virus D chez un patient porteur chronique du virus B. Dans ce cas, la réplication du virus B est souvent inhibée avec persistance d'une réplication du virus D. L'évolution est variable, de minime à sévère.

Traitement de l'hépatite chronique B

Trois médicaments sont actuellement disponibles dans le traitement de l'hépatite B chronique, l'interféron alpha, la lamivudine et l'adéfovir dipivoxil. Leur efficacité est « moyenne » (réponse virologique prolongée dans environ 15 à 30 p. 100 des cas). Une conférence de consensus menée à l'instigation de l'European Association for the Study of Liver Disease a récemment tenté de définir le schéma thérapeutique optimal.

de l'hépatite B chronique [10]. Il n'y a pas d'études ayant comparé de façon randomisée les trois médications actuellement disponibles. Leurs places respectives restent donc à définir objectivement. L'avenir verra peut-être se développer des traitements utilisant des combinaisons thérapeutiques dont l'efficacité est actuellement en cours d'investigation. D'autres antiviraux seront bientôt disponibles, tels l'entécavir ou le ténofovir.

Les stratégies et principes suivants ont été proposés par la conférence de consensus européenne sur la prise en charge de l'hépatite B [10]

- *L'interféron alpha reste la thérapeutique initiale pour les hépatites B chroniques modérées à sévères* (transaminases à plus de deux fois la norme avec nécrose et inflammation modérée à sévère à la biopsie, et fibrose), AgHBe positives ou négatives, sans cirrhose ou avec cirrhose compensée. La dose d'interféron pour les patients porteurs de l'AgHBe est de 5 millions d'unités par jour (ou 9 à 10 millions trois fois par semaine) pendant 4 à 6 mois. L'objectif thérapeutique est d'obtenir une réponse virologique avec chute du DNA viral en dessous de 100 000 copies/ml et disparition de l'AgHBe. Pour les patients porteurs d'une hépatite AgHBe négative, le traitement par interféron doit être plus long, 12 à 24 mois à la dose de 5 à 6 millions d'unités trois fois par semaine. L'objectif thérapeutique étant également d'obtenir une réponse virologique prolongée.

- *Si l'interféron est contre-indiqué, inefficace ou mal toléré, un traitement par lamivudine (100 mg par jour) ou adéfovir (10 mg par jour) peut être considéré.* La durée du traitement est d'au moins 1 an. Le risque de voir apparaître des virus mutants résistants au traitement est important pour la lamivudine (environ 20 p. 100 par an) et nettement plus faible pour l'adéfovir. L'adéfovir est efficace dans le cas du traitement de virus B devenus résistants à la lamivudine. Ces deux antiviraux sont très bien tolérés.

- *Quel que soit le traitement choisi, les patients porteurs d'une cirrhose compensée doivent être suivis avec attention, vu le risque de décompensation hépatique accompagnant tout accroissement d'activité de l'hépatopathie* (réponse au traitement antiviral, apparition d'une résistance ou récurrence d'une répllication virale après l'arrêt du traitement).

- *Les patients souffrant d'une hépatite chronique D modérée à sévère sont candidats à un traitement par interféron alpha 9 millions d'unités, trois fois par semaine, pendant au moins 1 an.*

- *L'interféron n'est pas indiqué chez les patients porteurs d'une cirrhose décompensée, en post-transplantation, chez les patients co-infectés par le virus HIV et chez ceux recevant une thérapeutique immunosuppressive.* La place d'un traitement par lamivudine ou adéfovir doit être discutée dans ces indications.

Une vaccination contre le virus de l'hépatite A mérite d'être réalisée chez les patients non immunisés.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ALBERTI A, BOCCATO S, VARIO A, BENVENIGU L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology*, 2002 ; 36 : S195-S200.
- 2 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998 ; 47 (RR19) : 1-28.
- 3 CONFÉRENCE DE CONSENSUS. Hépatite C : dépistage et traitement. *Gastroenterol Clin Biol*, 1997 ; 21 : 45-49.
- 4 CONFÉRENCE DE CONSENSUS. Traitement de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol*, 2002 ; 26 : B303-B319.
- 5 DELWAIDE J, GERARD C, BELAICHE J. La transmission du virus de l'hépatite C en milieu hospitalier. *Med Hyg*. 1999 ; 57 : 1526-1529.
- 6 DELWAIDE J, BOURGEOIS N, GERARD C et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b prevents evolution to chronicity. *Gut*, 2000 ; 47 : A14.
- 7 DELWAIDE J, GERARD C, VAIRA D et al. Hepatitis C virus transmission following invasive medical procedures. *J Intern Med*. 1999 ; 245 : 107-108.
- 8 DELWAIDE J. Postexposure management of hepatitis A, B or C : treatment, postexposure prophylaxis and recommendations. *Acta gastroenterol belg*, 2003 (à paraître).
- 9 DIAGO M, HADZIYANNIS S, BODENHEIMER H et al. Optimized virological response in genotype 4 chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alpha 2a (Pegasys®) in combination with ribavirin. *Hepatology*, 2002 ; 36 : 364A.
- 10 EASL INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE ON HEPATITIS B. Consensus statement. *J Hepatol*, 2003 ; 38 : 533-540.
- 11 FRIED M. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*, 2002 ; 36 : S237-S244.
- 12 JAECKEL E, CORNBERG M, WEDEMEYER H et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha 2b. *N Engl J Med*. 2001 ; 345 : 1452-1457.
- 13 MICHIELSEN P, BRENARD R, BOURGEOIS N et al. Hepatitis C : screening, treatment and prevention. Practical guidelines. *Acta gastroenterol belg*, 2003 ; 66 : 15-19.
- 14 MORIN T, PARIENTE A. Hépatite aiguë C. Étude rétrospective de 62 cas. *Gastroenterol Clin Biol*, 2002 ; 26 : 994-1000.
- 15 NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE STATEMENT. Management of Hepatitis C : 2002. *Hepatology*, 2002 ; 5 (suppl 1) : S3-S20.
- 16 PAWLITSKY J. The pros of antiviral therapy in acute hepatitis C virus infection and use of antivirals for postexposure prophylaxis. In : D Shouval. EASL postgraduate course : Prevention and intervention in liver disease, Kenes International, 2002 ; ■■ : 83-89.
- 17 PAWLITSKY J. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*, 2002 ; 36 : S65-S73.
- 18 SHIFFMAN M. Retreatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002 ; 36 : S128-S134.
- 19 UPDATED U.S. PUBLIC HEALTH SERVICE GUIDELINES for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR*, 2001 ; 50 (RR11) : 1-52.
- 20 VILLANO S, VLAHOV D, NELSON K et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow up after acute hepatitis C infection. *Hepatology*, 1999 ; 29 : 908-914.

Publication annexe 6

**“Economic evaluation of chronic hepatitis C treatment
by interferon-ribavirin combination therapy in Belgium.”**

J Delwaide.

Acta Gastroenterol Belg 2002; 65: 233-236.

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

Jean Delwaide

Service de Gastro-entérologie, CHU Sart Tilman - 4000 Liège

Abstract

With present treatments for chronic hepatitis C by the combination of interferon alpha and ribavirin, it is possible to obtain a sustained viral response in a large number of patients. This viral response is associated with long-term disappearance of the C virus, improvement of histology, improvement in quality of life and, most than likely, a reduction in the risk of premature death or infection-linked complications. This therapy is, however, expensive and the number of potentially treatable patients is high in view of the relatively high prevalence of the disease in the population. An economic evaluation is thus indispensable in order, on the one hand, to assess the cost-effectiveness ratio of the treatment (i.e. the extra cost to be paid for obtaining the greater effectiveness provided by the therapeutic combination in comparison with absence of treatment or treatment by interferon alone), and, on the other hand, to estimate practically the global cost of treatment for Belgium (i.e. the annual expense for society according to the number of patients treated per year). (*Acta gastroenterol belg.* 2002, 65, 233-236)

Key words: hepatitis C, interferon alpha, ribavirin, cost-effectiveness, health care, qaly

Introduction

In order to consider the economic evaluation of a therapy, certain data are requested. The prevalence, the natural history of the affection and the effectiveness of therapies must be known. Furthermore, for the economic evaluation to be useful in practice, standard therapeutic strategies have to be proposed by consensus conferences, and these recommendations should be followed by the majority of doctors concerned

Prevalence and natural history of chronic hepatitis C

The estimated prevalence of the C virus infection in Belgium is 0.87% (1). The majority of patients have been contaminated by intra-venous drug injection, by transfusion carried out before systematic screening for HCV antibodies in blood-donors (before July 1990), more rarely from an invasive medical examination, tattooing, chronic haemodialysis and perhaps through sexual relations (2). Spontaneous resolution of the infection is rare, and in roughly 80% of contaminated individuals the infection persists. Chronic hepatitis C can lead to cirrhosis in 20% of cases over a period of about 20 years. It is estimated that the cirrhosis leads to hepatic decompensation in 3.9% of patients a year and to

hepatocellular carcinoma in at least 1.4% of patients a year (3). Certain factors are associated with a more rapid progression of fibrosis, such as male gender, alcohol abuse, older age at the time of contamination, disease duration, higher necroinflammatory grade at the time of the biopsy, co-infection with hepatitis B or HIV virus. More precise prognosis of individual patient's risk is easier if fibrosis is already present on the initial biopsy (3% progression per year towards cirrhosis in patients with low-grade fibrosis, 25% a year in patients with precirrhotogenous fibrosis) (4). Nevertheless, in practice, for a given patient with an early affection, it is difficult to evaluate the long-term prognosis.

Economic evaluation of the combination of interferon α -2b and ribavirin

Effectiveness of therapies

Considerable progress has been made in the last few years in the care of patients with chronic C virus infection.

The main therapeutic objective is to obtain a sustained viral response (SVR), in which HCV-RNA remains undetectable for 6 months after therapy is completed. It has been shown that the achievement of a SVR was closely correlated with a long-term disappearance of the virus, an improved histology, an improved quality of life, and most than likely, a reduction of the risk of premature death.

The combination of interferon and ribavirin achieves this therapeutic objective considerably more often than with interferon treatment alone. Two large registry trials carried out in Europe and the U.S.A. (5, 6) have shown a rate of SVR in patients treated with interferon α -2b plus ribavirin of 31 to 35% after 24 weeks (wk) of therapy and 38 to 43% after 48 wk (instead of 13 and 19% after respectively 24 wk and 48 wk of interferon treatment alone). For still unclear reasons, patients infected by a C virus of genotype 2 or 3 (present in 25% of patients in Benelux (7)) respond better to the therapy than patients infected by C virus of type 1. In the case of infection by a 2 or 3 genotype, interferon-ribavirin treatment gives an SRV of 69% after 24 wk, 66% after

Corresponding author: Jean Delwaide, Service de Gastroentérologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgium. E-mail: gastroentero@ulg.ac.be

48 wk, whereas in the case of infection by the 1 genotype, the therapeutic combination gives only 16% SRV after 24 wk and 28% after 48 wk (7% for interferon alone). Pretreatment HCV-RNA level less than 2 million copies/ml (or 800 000 UI/ml), absence of cirrhosis and female gender are also favourable predictive characteristics of response. It is important to note that even patients with a cirrhosis can eliminate the C virus with the therapeutic combination (SVR in 17% of patients) (8).

In the light of these data, it is at present recommended (9) to treat patients by the therapeutic combination. The optimal duration of treatment is 48 wk in patients with C virus of genotype 1 and 24 wk for patients with C virus of genotype 2 or 3.

It is important in the economic evaluation of treatment to consider that 20% of patients interrupt the treatment prematurely due to the appearance of side-effects (essentially insomnia, depression, irritability, anaemia). Finally, treatment should be discontinued in patients with genotype 1 infection who have detectable viremia at 24 wk because further therapy is unlikely to achieve a SVR.

Cost-effectiveness ratio evaluation

The combination of interferon-ribavirin is expensive, from € 11 695 to € 13 405 (for a 48 wk treatment with interferon α -2b 3 million units 3 times a week, plus either 5 or 6 ribavirin tablets a day, according to the body weight).

An economic evaluation is thus essential for such expensive therapies. Cost-effectiveness studies make it possible to determine, in comparison with a reference strategy (for example absence of treatment or interferon treatment alone), the extra cost necessary for obtaining better effectiveness. The better effectiveness is expressed by the number of years of life gained, moderated by a quality of life index (QALY). A cost-effectiveness ratio of up to \$ 50 000/QALY (i.e. the cost of one year of life gained by dialysis) is generally considered acceptable.

Two studies (10, 11) have shown that the interferon-ribavirin combination has a very acceptable cost-effectiveness ratio in comparison with no treatment or interferon treatment alone. Wong's (10) study presents the advantage of having used the data from the two registry trials (5, 6) which served to establish the current treatment recommendations. The data concerning the 1744 patients enrolled in these studies have been placed on a computer programme which allows a prediction of long-term clinical and economic outcomes of each therapeutic arm studied (interferon-ribavirin 24 or 48 wk, interferon alone 24 or 48 wk). This study shows that combined interferon-ribavirin treatments carried out for 24 and 48 wk present an excellent cost-effectiveness ratio in comparison with a 48 wk treatment by interferon alone (cost-effectiveness ratio of \$ 4 400 /QALY for a treatment of 24 wk and \$ 5 400 /QALY for a treatment

Interferon α -2b + Ribavirin 48 weeks versus 24 weeks	Cost-effectiveness
All patients	7 700 \$/QALY
Genotype 1	2 500 \$/QALY
Genotype 2 or 3	> 50 000 \$/QALY
Woman, < 40 yr old, viral load < 2 million, and no septal fibrosis	> 50 000 \$/QALY
PCR still positive after 24 weeks	74 000 \$/QALY

Fig. 1. — Cost effectiveness of combination therapy during 48 weeks versus 24 weeks in different sub-groups of patients (adapted from Wong *et al.*)

Ratio > 50 000 \$/QALY are considered to be non cost effective.

of 48 wk). The extra costs caused by the use of ribavirin are thus practically compensated for by the greater probability of obtaining a sustained viral response leading to a reduction in costs related to the evolution of the hepatic affection. As to optimal duration of treatment (fig. 1), the 48 wk therapeutic combination presents a very acceptable cost-effectiveness ratio in comparison with the 24 wk treatment (\$ 7 700 /QALY) for the large majority of patients, except for patients with genotype 2 or 3, or for the small number of patients presenting four favourable treatment response factors (woman, age < 40, viral load < 2 million copies/ml, and no septal fibrosis). However, in the case of persisting viral infection detectable at the 24th week of treatment, the continuation of combined treatment up to the 48th week presents a cost-effectiveness ratio of \$ 74 800 /QALY. Stopping treatment in viral non-responders at the 24th week thus seems to be the most economically effective strategy when a 48-week treatment was initially planned. Finally, a sensitivity analysis has shown that the cost-effectiveness ratio of the interferon-ribavirin combination for 48 wk against the absence of treatment was also excellent (3 200 \$/QALY). It has been shown, also, that the combination therapy would remain cost-effective even if the likelihood of liver disease progression was one-third of the baseline probabilities.

As well, Younossi *et al.* (11), using a different model (hypothetical cohort of patients all with the same initial characteristics, treated by different strategies) demonstrated the favourable cost-effectiveness ratio of immediate treatment by interferon and ribavirin rather than by interferon alone or an initial treatment by interferon alone, followed, in the case of non-response or relapse by the combined treatment. He also demonstrated that

the strategy determined by the genotype, combined treatment for 48 wk for genotype 1 and 24 wk for genotypes 2 and 3, presented the best cost-effectiveness ratio.

Evaluation of global cost of treatment for Belgium

This is relatively easy for our country to evaluate the global cost of treatment since the number of patients treated annually is roughly known. Ribavirin has, indeed, only been refunded in Belgium since July 2001. Until then, the great majority of patients was treated within the framework of Belgian protocols, under the auspices of the Belgian Association for the Study of the Liver, offering patients the possibility of being treated by bitherapy. It is estimated that roughly 700 patients a year have been treated in Belgium by interferon-ribavirin combination in the last few years. It is not surprising that so few patients are treated in regards of the disease prevalence. It has been shown recently that 70% of patients evaluated for therapy are finally not treated for different reasons (either because they do not adhere to evaluations procedures, or have medical or psychiatric contraindications, or have ongoing substance or alcohol abuse, or prefer no treatment, or have normal transaminases) (12).

If classic therapeutic recommendations are followed, of these 700 patients, 25% (175) patients with a genotype 2 or 3 would have to be treated for 6 months. Patients with a genotype different from 2 or 3 (525 patients) would have to be treated for one year on condition that the PCR screening for C virus is negative after the first 6 months of treatment (50% of these, or 262 patients (according to 5, 6)). On the basis of this approximation, the number of patients treated per year for 6 months would be 437 (175 + 262), those treated for 1 year – 263 (fig 2).

The annual cost of a treatment with interferon α -2b plus ribavirin according to these approximations would be of about € 5.6 to 6.5 million. A budget of this size has been judged acceptable by the INAMI/RIZIV. The actual cost is in fact lower if we consider that 20% of patients treated for 48 weeks have to stop the therapeutic treatment owing to the appearance of side-effects or poor tolerance.

Economic evaluation of the combination of pegylated interferon α -2b plus ribavirin

Conjugation of polyethylene glycol (peg) to interferon is the newest advance in the treatment of hepatitis C. Pegylation increases the elimination half-life of interferon, providing improved efficacy with once weekly dosing. With a treatment of peginterferon α -2b 1.5 μ g/kg each week plus 800 mg/day ribavirin for 48 weeks, sustained viral responses of 42% for genotype 1 infection and 80% for genotype 2 and 3 infections are reached (13). It has been calculated retrospectively that if the dose of ribavirin in association with peginterferon

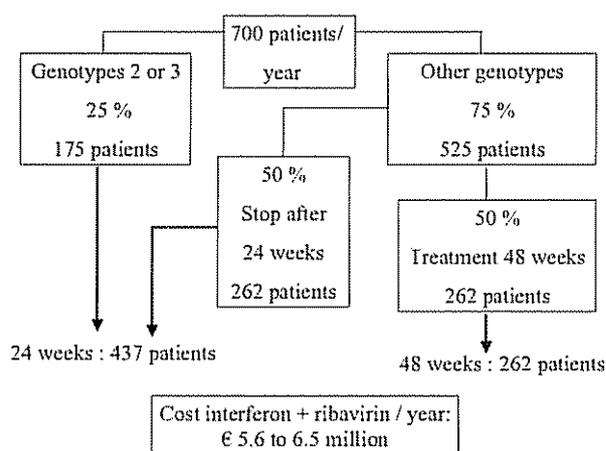


Fig 2 — Estimation of the annual cost of the combination therapy with interferon α -2b plus ribavirin in Belgium

The estimated total number of patients treated yearly (700) is based on the experience of the previous years. A majority of the patients (75%) are suffering from a viral genotype 1 and should be treated for 48 wk. Half of these patients, however, will stop the treatment after 24 wk due to a non response to therapy. In consequence, most of the patients (genotype 2 or 3 patients, and genotype 1 patients non responding to therapy) are expected to be treated during 24 wk. On that basis, the annual cost of the combination therapy can be estimated to € 5.6 to 6.5 million per year, in Belgium.

was adapted to the body weight, a sustained viral response of 48% for genotype 1 and 88% for genotype 2 or 3 could be reached (13). Prospective studies are in progress to confirm this retrospective evaluation.

Peginterferon, however, will cost 2.5 times more than unmodified interferon. A 48-weeks treatment with peginterferon α -2b 1.5 μ g/kg plus ribavirin according to the body weight will have a cost of € 16.900 (< 65 kg), € 20.520 (65-85 kg), € 25.100 (> 85 kg). Wong and Nevens have recently published a cost-effectiveness evaluation of the combined therapy with peginterferon α -2b or with unmodified interferon α -2b as initial treatment of chronic hepatitis C in Belgium (14). The cost-effectiveness ratio of combined therapy with peginterferon versus no treatment was € 3.021/QALY. Compared to combined therapy with unmodified interferon, the cost-effectiveness ratios of combined therapy with peginterferon were € 7.111 for the overall population, € 4.748 for genotype 1, 4 or 5 infections and € 13.841 for genotype 2 or 3 infections. These results suggest that peginterferon α -2b plus ribavirin is cost-effective when compared to other well-accepted medical interventions.

Peginterferon should replace soon unmodified interferon formulations with a reimbursement accorded for genotype 1 and non 2 or 3 infections, for which the advantage of the peg formulation is the most evident.

Finally, it remains to determine the global annual cost for the 700 treated patients a year in Belgium with this strategy (peginterferon α -2b 1.5 μ g/kg each week plus

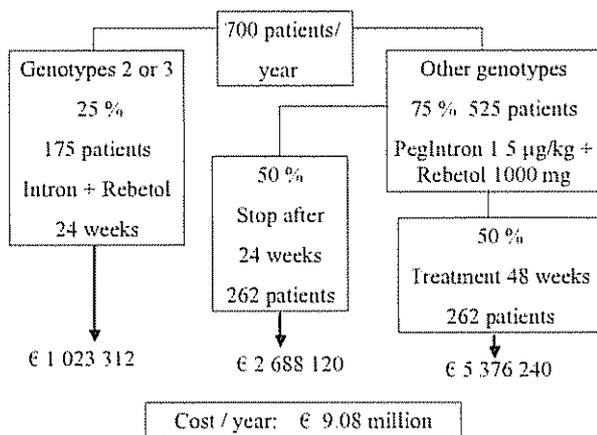


Fig 3. — Estimation of the annual cost of the combination therapy with peginterferon α -2b plus ribavirin in Belgium

The estimation is based on body weight of 70 kg (estimations for body weight < 65 kg, or 85 kg are in the text)

ribavirin 800-1200 mg/d for 48 weeks in case of genotype 1, 4 or 5 infections, and with unmodified interferon α -2b thrice a week plus ribavirin 800-1200 mg/d for 24 weeks in case of genotype 2 or 3 infections). According to the repartition of cost described in fig. 3, it can be predicted that the total cost per year will be € 9 087.672 if the weight of all the patients was 70 kg (€ 7.665.012 and € 10.887.612 if the weight was < 65 kg or > 85 kg, respectively). If patients with genotypes 2 or 3 were treated for 24 weeks with peginterferon and ribavirin instead of unmodified interferon plus ribavirin, the additional cost would be of € 777 188

Prospects

The present combination of interferon-ribavirin presents a cost-effectiveness ratio within the norm of what is generally accepted in economic studies.

These economic calculations are based, however, on uncertain data: the exact natural history of the affection is not known; not all patients are treated in accordance with the recommendations of the consensus conferences; the number of patients to be treated may rise considerably in the future owing to better screening for the illness or wider information on therapeutic effectiveness. Re-evaluation has thus to be considered if a parameter changes.

Acknowledgement

The author thanks Mr Johan Eykens, Public Affair Manager Benelux, Schering-Plough Benelux, for the

information concerning the estimated future price of peginterferon α -2b and for his review of the calculations.

References

- 1 BEUTELS M, VAN DAMME P, AELVOEI W, DESMYTER J, DONDEYNE F, GOILAV C, MAK R, MUYLLE L, PIERARD D, STROOBANT A, VAN LOOCK F, WAUMANS P, VRANCKX R. Prevalence of hepatitis A, B, and C in the Flemish population. *European Journal of Epidemiology* 1997; 13: 275-280
- 2 DELWAIDE J, BOURGEOIS N, COLLE I, ROBAEYS G. Risk factors for hepatitis C: past, present and future. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65: 87-89
- 3 FATTOVITCH G, GUISTINA G, DEGAS F. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-472
- 4 YANO M, KUMUDA H, KAGE M, IKEDA K, SHIMAMATSU K, INOUE O, HASHIMOTO E, LEFKOWITZ J, LUDWIG J, OKUDA K. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23: 1334-1340
- 5 MC HUTCHISON J, GORDON G, SCHIFF E, SHIFFMAN M, LEE W, RUSTGI V, GOODMAN Z, LING M, CORI S, ALBRECHT J, for the Hepatitis Interventional Therapy Group. Interferon alpha2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med*, 1998; 339 (21): 1485-1492
- 6 POYNARD T, MARCELLIN P, LEE S, NIEDERAU C, MINUK G, IDEO G, BAIN V, HEATCOTE J, ZEUZEM S, TREPO C, ALBRECHT J, for the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Randomised trial of interferon alpha 2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic hepatitis infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-1432
- 7 KLEIER B, BROUWER J, NEVENS F, VAN DOORN L, ELEWAU A, VERSIECK J, MICHELSEN P, HAUTEKEETE M, CHAMULEAU R, BRENNARD R, BOURGEOIS N, ADLER M, QUINI W, BRONKHORST C, HEJTIK R, HOP W, FEVERY J, SCHALM S, the Benelux Study Group on Treatment of Chronic Hepatitis C. Hepatitis C virus genotypes: epidemiological and clinical associations. *Liver*, 1998; 18: 32-38
- 8 SCHALM S, WEILAND O, HANSEN B, MILELLA M, LAI M, HOLLANDER A, MICHELSEN P, BELLOBUONO A, CHEMELO L, PASTORE G, CHEN D, BROUWER J, and the EUROHEP study group for viral hepatitis. Interferon-ribavirin for chronic hepatitis C with and without cirrhosis: analysis of individual patient data of six controlled trials. *Gastroenterology*, 1999; 117: 408-413
- 9 EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus statement. *J Hepatol*, 1999; 30: 956-961
- 10 WONG J, POYNARD T, LING H, ALBRECHT J, PAUKER S, on behalf of the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha 2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1524-1530
- 11 YOUNOSSI Z, SINGER M, MC HUTCHISON J, SHERMOCK K. Cost-effectiveness of interferon alpha 2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1999; 30: 1318-1324
- 12 FLACK-YTTER Y, KALE H, MULLEN K, SARBAH S, SORESCU L, MC CULLOUGH A. Surprisingly small effect of antiviral treatment in patients with hepatitis C. *Ann Intern Med* 2002; 136: 288-292
- 13 MANNS M, MC HUTCHISON J, GORDON S, RUSTGI V, SHIFFMAN M, REINDOLLAR R, GOODMAN Z, KOURY K, LING M, ALBRECHT J, and the International Interventional Therapy Group. *Lancet*, 2001; 358: 958-965
- 14 WONG J, NEVENS F. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared to interferon alpha-2b plus ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65: 100-111

