

Le traitement optimisé doit être « à la carte » surtout pour un cirrhotique souffrant d'une thrombophilie associée.

Si Nafa SI AHMED, Damien LABARRIERE, Eric LEGAC, Xavier CAUSSE. CHR Orléans

OBSERVATION CLINIQUE

Monsieur B. G., né le 30.06.1955, souffre d'une hépatite chronique virale C. Ce prothésiste dentaire n'a pas d'antécédent notable.

Trois portes d'entrée pour cette hépatite paraissent plausibles : exposition professionnelle, soins avec du matériel non jetable durant son service militaire, ou fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies réalisées pour oesophagite en 1989. En septembre 1997, il est mis en évidence une cytolyse asymptomatique associée à une hépatomégalie droite homogène, l'hémoglobine à 17,3 g/dl et l'exploration de la coagulation est normale permettant la réalisation d'une biopsie transpariétale avec des suites simples.

La biopsie fragmentée de 20 cm de long retrouve des lésions d'hépatite chronique avec activité modérée A2 et fibrose septale F3.

Sur ces prélèvements, il est difficile d'écarter la cirrhose. Il est vu quelques vacuoles stéatosiques et la coloration objective une discrète sidérose péri-portale intra hépatocytaire.

La charge virale est quantifiée à 25,7 Meq/ml (méthode d'ADN branché). Il s'agit d'un génotype 3a.

Avec consentement, un traitement conduit par le biais d'un essai clinique est débuté le 07 Novembre 1997 comportant 6 MUI de VIRAFERON trois fois par semaine jusqu'au 07 Janvier 1998, adapté à 1,5 MUI à partir du 11 Mars 1998 jusqu'au 04 Novembre 1998 compte tenu d'une neutropénie.

La RIBAVIRINE est prescrite à 1200 mg par jour du 11 Février 1998 au 04 Novembre 1998. Ce traitement ayant nécessité une adaptation pour leuco-neutropénie avec nadir à 700 polynucléaires neutrophiles/mm³ est sanctionné par une réponse biochimique et une non réponse virologique.

En Décembre 2000, devant la persistance d'une cytolyse associée à une baisse du TP avec un facteur V à 63 %, et un allongement du TCA qui est à 41 pour un témoin à 27, une deuxième biopsie est réalisée par voie transjugulaire : deux fragments mesurant au total 20 mm, fixés dans du Bouin et colorés au Trichrome Masson rouge, montre un aspect d'hépatite chronique avec activité modérée et fibrose portale sans cirrhose. L'hépatosidérose est discrète, par contre, il est mis en évidence une stéatose modérée sur environ 15 % des hépatocytes.

Le 25 Avril 2000, le patient est inclus dans l'étude non répondeur ANGH et il bénéficie d'INTERFERON PEGYLE alpha 2b à raison d'1 µg/kg/semaine et de la RIBAVIRINE à raison de 5 gélules par jour.

Dès la deuxième semaine du traitement, il est noté une leuco-neutropénie avec des polynucléaires neutrophiles à 632 conduisant à une adaptation des doses à 1 µg/kg puis à 0,5 µg/kg.

Ce traitement est de nouveau conclu par une non réponse biochimique et virologique.

Parallèlement, l'exploration de la coagulation sanguine conduira à la mise en évidence d'une mutation du gène du facteur V à l'état hétérozygote associée à une

hyperhomocystéinémie attribuée à une mutation MTHFR homozygote. Un traitement par SPECIAFOLDINE à raison d'un comprimé de 5 mg par jour pendant un mois, puis un comprimé par semaine est prescrit au long cours. Ce bilan de thrombophilie est élargi dans la fratrie.

En Novembre 2005, une réévaluation est faite à l'aide d'un Fibrotest Actitest qui retrouve des lésions estimées Métavir A1 F4.

Chez ce patient, il n'est pas retrouvé de facteur de co-morbidité. Son BMI est à 23,6. Il ne consomme pas d'alcool. A noter qu'un génotype réalisé par amplification affirme un génotype 1a

Vu son jeune âge et fort demandeur, le patient bénéficie d'un traitement optimisé, initié le 06 Janvier 2006.

En accord avec l'hématologue et après information du patient, une injection de Granocyte sera faite la veille de l'injection de l'INTERFERON alpha 2a prescrit à 180 µg par semaine puis 135 µg à partir de S4.

Les polynucléaires neutrophiles sont contrôlés une fois par semaine pendant 8 semaines, puis tous les 15 jours pendant les 48 semaines de traitement.

Les taux de polynucléaires vérifiés 24 heures avant l'injection d'INTERFERON fluctueront entre 459/mm³ et 4597 /mm³

L'hémoglobine initiale est à 18 g/dl sous RBAVIRINE à raison de 2 gélules le matin et 3 gélules le soir, mais dès la deuxième semaine le taux d'hémoglobine va passer à 15,1 g/dl, puis diminuera régulièrement avec une limite inférieure à 12,2 g/dl.

Aucun événement cliniquement significatif ne surviendra pendant toute la durée du traitement chez ce patient bien informé et ayant adapté son rythme de travail (mi-temps thérapeutique).

Sur le plan de l'efficacité, la normalisation des transaminases a été précoce dès la 4^{ème} semaine et persistante.

En ce qui concerne la cinétique virale, la charge initiale quantifiée par PCR en temps réel Abbott (seuil de détection de 25 UI/ml), est de 179 000 UI/ml à l'initiation, à S4 la charge virale était chiffrée à 6010 UI/ml. Il n'a donc pas présenté de réponse rapide.

La réponse virologique est qualifiée de normale puisque la baisse est supérieure à 2 log à S12, et la virémie est négative à S24, à S36 et à S48.

Le traitement est arrêté le 06 Décembre 2006, et jusqu'à ce jour (date de point 15 Juin 2006) le patient a des transaminases normales, son ARN est négatif mais doit être contrôlé fin Juin pour confirmer la réponse complète à long terme.

DISCUSSION

A l'origine notre patient est infecté par un virus de génotype 3, après un premier traitement sanctionné par une non réponse, il apparaît de type 1a. L'absence de sérothèque ne permet pas de discriminer entre un phénomène de quasi-espèce et/ou une réinfection chez ce prothésiste exposé.

Les conditions pratiques de réalisation de la biopsie de foie sont commentées par l'enquête de pratique conduite par la SNFGE. En cas d'anomalie de la coagulation, la voie transjugulaire est souhaitable. Le bilan de thrombophilie chez ce patient a permis de mettre en évidence un déficit hétérozygote du facteur V qui sera d'ailleurs confirmé à titre homozygote chez son frère. L'hyperhomocystéinémie a été améliorée par la prescription de folates au long cours.

Nous nous sommes interrogés sur la non amélioration constatée entre deux biopsies chez un patient sans autre facteur de co-morbidité et par ailleurs nous avons été intrigués par la présence d'une stéatose chez un sujet infecté par un virus de génotype 1a. Ultérieurement, nous émettons l'hypothèse que la mutation MTHFR responsable de l'hyperhomocystéinémie a pu jouer un rôle dans le développement de la stéatose qui est un facteur de progression de la fibrose en cas d'hépatite chronique virale C (cf réf hépatology 2005 41 : 995-1003 E.Adinolfi et al).

Durant les deux traitements précédents, Monsieur B. n'a pas pu avoir de traitement par bithérapie à doses efficaces. L'adjonction de granocyte 105 injectés une fois par semaine la veille de la prise d'INTERFERON a permis de maintenir un taux de polynucléaires neutrophiles facilitant le maintien de doses d'INTERFERON toujours à 135µg. La décision d'adjonction de facteurs de croissance a été discutée avec l'hématologue. Pour celui-ci l'hyperhomocystéinémie avec MTHFR homozygote s'associe bien entendu à la mutation du gène du facteur V pour favoriser les thromboses. Un traitement vitaminique permet en général de normaliser le taux de cystéine, réduisant ainsi le risque. Nous n'avons pas retenu nécessaire de prescrire un traitement anti-agrégant supplémentaire bien qu'en théorie le GCSF peut induire une hypercoagulabilité par activation des cellules endothéliales (Journal of hématotherapy and Stem Cell Research 2002 ; 11 (4) : 675-80 MA Canalès et al.

L'association avec la RIBAVIRINE dès la deuxième semaine a entraîné une baisse de l'hémoglobine et par conséquent de l'hématocrite.

CONCLUSION

5 mois après l'arrêt du traitement, ce jeune patient a toujours un ARN négatif associé à un bilan hépatique strictement normal. Sa NFP est correcte. Son échographie abdominale ne montre pas de lésion focalisée. Le traitement optimisé doit être adapté au patient et parfois faire l'objet d'une prise en charge multiple disciplinaire.