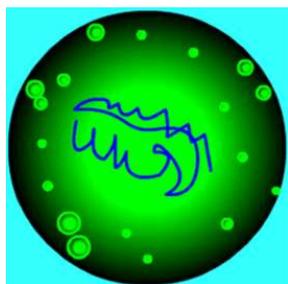




Collège Romand de Médecine de l'Addiction



### Editorial

Nous avons le plaisir de vous présenter voici, après une longue période d'attente, un nouveau Flash Addiction. Après une période de transition, l'OFSP a permis au CoRoMa de reconstituer un "appui logistique" assumé par les signataires ci-dessous.

Comme vous avez pu voir, le site [www.romandieaddiction.ch](http://www.romandieaddiction.ch) a été mis à jour, les articles du nouveau classeur de l'AVMCT sont disponibles.

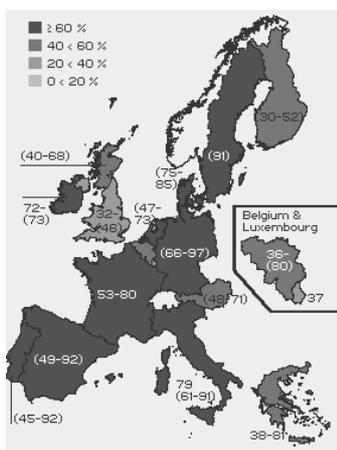
Ce nouveau numéro de Flash Addiction porte surtout sur l'hépatite C, un problème de santé qui, bien que non spécifiquement lié à l'usage de drogues, devient de plus en plus prégnant dans la vie des usagers, dans celle des intervenants en toxicodépendance et dont le poids dans la balance des dépenses de santé publique s'aggrave. Les derniers chiffres sont en effets inquiétants : l'hépatite C, dans les pays industrialisés serait responsable de 40% des cirrhoses terminales, de 60% des carcinomes hépato-cellulaires et de 30% des transplantations hépatiques[1]; la prévalence chez les usagers de drogue est, par ailleurs, le reflet d'un échec, au moins partiel, des mesures de réductions des risques avec lesquelles les usagers de drogues avaient prouvé, à l'arrivée de l'infection VIH/SIDA et contre l'avis dominant, une véritable capacité à modifier leurs comportements d'usage. Longtemps banalisée, l'importance du sujet nous rattrape finalement, la lente évolution de la maladie promettant une augmentation de la morbidité et de la mortalité au cours des prochaines années ; elle rattrape également nombre d'anciens usagers qui pouvaient croire la page tournée. Cette lente évolution, les traitements lourds d'effets secondaires, la longue compliance exigée ont fait négliger par les soignants, spécialisés ou non, une bonne prise en charge de cette maladie chez les usagers de drogues; il est temps que la tendance s'inverse et que l'on offre aux usagers aussi bien qu'au reste de la population infectée, une chance de se débarrasser de cette épée de Damoclès. Pour cela, une bonne connaissance de la maladie, de ses données épidémiologiques, des voies de transmission, du suivi, des traitements et de leur opportunité nous semble essentiel.

Autrement, nous vous proposons un point de situation sur le Tarmed, la rubrique "Lu pour vous" et les annonces des congrès. Bonne lecture!

Anne François, Véronique Burquier-de Germond, Emmanuel Pechin, Barbara Broers

L'hépatite C.

**Epidémiologie**

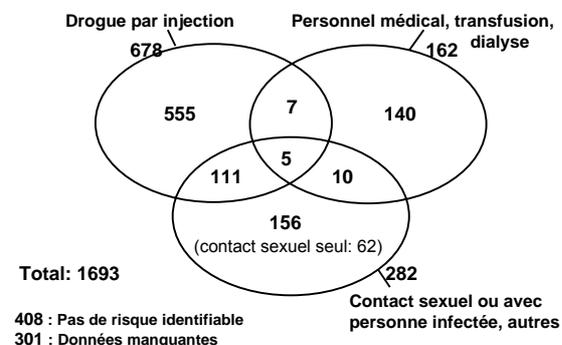


Source: Annual report 2003 : the state of the drugs problem in the European Union and Norway

D'après l'OMS, environ 3% de la population mondiale est infectée par le virus de l'hépatite C, soit environ 170 millions de personnes à travers le monde, dont 148 millions en Afrique, Asie, et moyen Orient [2]. En Europe, entre 33 et 98% des usagers sont infectés par l'HCV, en Amérique du Nord entre 26 et 94%, en Amérique du Sud entre 75 et 92% (Lucas Wiesing, EMCDDA). Certaines régions connaissent une forte prévalence (≥ 8%) ; c'est le cas en Egypte (15%) et d'une partie de l'Asie centrale. D'autres ont une prévalence moyenne (2-7%) comme l'Afrique, le sud-est asiatique et l'ouest du Pacifique. Enfin, les pays à faible prévalence (< 2%) sont constitués par la majeure partie des régions d'Europe occidentale comme la France (1,1%) ainsi que par les Etats-Unis (1,8%), le Canada et l'Australie [3,4].

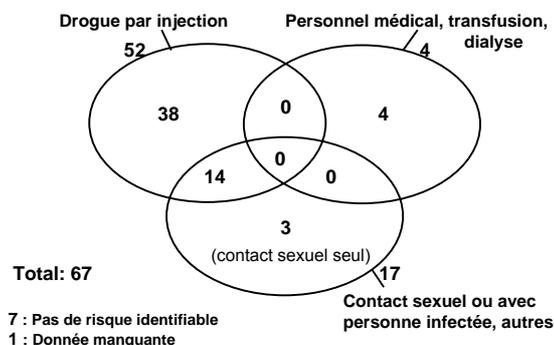
En Suisse, l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) estime que 0,7 à 1% de la population nationale est infectée par le VHC, soit 50'000 à 70'000 personnes . En admettant que seul 10 à 20% des infections sont symptomatiques et que tous les cas ne sont pas déclarés, les experts suisses estiment que l'incidence s'élève à 7-14 nouvelles infections pour 100'000 personnes par an. 60% des infections totales sont masculines. La consommation de drogue par injection est le facteur de risque prédominant (79%) pour les infections aiguës[5].

*Infections par le VHC déclarées chez les résidents genevois selon l'exposition (simple ou multiple), 1990-2000.*



Source : OFSP, oct. 2001

*Infections aiguës par le VHC déclarées chez les résidents genevois selon l'exposition (simple ou multiple), 1991-2000.*



Source : OFSP, oct. 2001

**Données virologiques**

Le virus de l'hépatite C (VHC), virus à monobrin de RNA, membre de la famille des flavivirus, a été identifié en 1989 comme étant l'agent principal des hépatites « non-A non-B » ; son dépistage est devenu possible dès 1990. Il en existe 6 génotypes ayant des caractéristiques d'infectiosité et de réponses au traitement différentes rendant essentielle leur identification. La répartition géographique semble également différente [6]. Ce virus atteint préférentiellement, mais non uniquement, les cellules hépatiques ; il est responsable de nombreuses manifestations extra-hépatiques.

Le dépistage se fait par la recherche d'anticorps. La période d'incubation dure en moyenne 6 à 7 semaines, mais peut se prolonger jusqu'à 26 semaines, pendant lesquelles le taux d'anticorps est en dessous du seuil de détection; la majorité des tests devient toutefois positif avant 12 semaines. La sérologie ne permettant pas de différencier les infections actives des anciennes, elle doit se compléter, en cas de positivité, par une recherche du RNA viral, par la méthode d'amplification génomique (PCR), qui peut être qualitative (positif/négatif) ou quantitative. Pour suivre les répercussions de l'atteinte du virus sur le foie, les transaminases doivent être testées, ainsi, en cas d'atteinte déjà ancienne, des marqueurs d'une éventuelle

insuffisance hépatique (Crases, albumine), d'une cirrhose (thrombopénie, US) ou de carcinome hépatique (AFP, puis, si nécessaire, CT ou IRM).

Il est essentiel de se souvenir que quoiqu'il existe des évidences in vivo qu'une réponse immune neutralisante existe, elle est incapable de contenir la prolifération virale[6]. Les réinfections, soit concomitantes, soit subséquentes sont donc possibles, contrairement à ce qui se produit avec les virus des hépatites A, B, delta et E. Par ailleurs, la production d'une immunité protectrice par voie vaccinale n'est malheureusement pas encore à l'ordre du jour, il n'existe donc **pas de vaccin contre le virus de l'hépatite C**.

### Voies de transmission

Le virus de l'hépatite C est d'une virulence d'environ dix fois celle du VIH [7]; Par ailleurs sa durée de vie hors d'un liquide biologique semble être bien plus longue, puisqu'on retrouve son matériel génétique intact et donc potentiellement virulent pendant 72 heures .

Les voies de transmissions sont essentiellement

- Sanguine
- Verticale (materno-infantile)
- Très rarement sexuelle

### Voie sanguine

- **Usage de drogues par voie intraveineuse**, par partage de tout matériel souillé y compris l'eau d'injection, la cuillère ou fond de boîte de boisson, les cotons-filtres, les tampons secs, le garrot. Le risque relatif d'infection pour une injection de drogue se situe entre 0.0063% et 0.0084% pour le HIV et entre 1.3 et 4.9% pour le VHC [8]. Le rapport genevois révèle que près de la moitié des personnes infectées par le VHC révèlent un usage de drogue présent ou passé, 70% pour les infections aiguës.

L'association la plus forte entre usage de drogue et VHC est le temps d'usage par injection intraveineuse; plusieurs études révèlent en effet la précocité alarmante dans l'histoire de la consommation par injection de la séropositivité pour HCV, qui monte jusqu'à 47% à 4 mois de consommation IV.[6]. On peut donc relever l'importance de l'éducation à l'injection chez les jeunes injecteurs, qui sont par ailleurs souvent jeunes en âge et en « lune de miel » avec le produit et donc loin de la réalité des dangers de transmission virale (ainsi que des autres dangers directs et indirects liés à l'usage de drogues). L'usage de cocaïne par voie injectée est également un facteur de risque pour l'infection VHC, probablement par la fréquence des injections, la force du craving et l'état psychologique dans lequel se trouvent les usagers après quelques injections, qui ne leur permet plus de prendre les précautions d'usage. Ces faits, alliés à l'importance connue de séances d'initiation, semblent donner raison à Quai 9, espace d'accueil avec possibilité d'injection genevois, qui autorise les usagers, après un entretien dissuasif, à pratiquer leur premières injections dans le centre.

- **Usage de drogue par voie nasale** probablement, en cas de partage du matériel de sniff, les muqueuses abîmées saignent facilement. La chose n'a pas été prouvée pour l'instant.
- **Exposition professionnelle** de 1997 à 2001, 6 infections VHC ont été rapportées chez le personnel médical, après exposition à du sang contaminé soit un risque d'infection après exposition percutanée d'1,8% [7]. Les facteurs de risque pour la transmission sont : les aiguilles creuses de grand diamètre (augmentation de la taille de l'inoculum), un accès veineux difficile et le stress. Il n'existe pas de données prospectives concernant des transmissions muco-cutanées ; des cas isolés après projections conjonctives sont rapportés [7].
- **Infections nosocomiales** comprennent surtout les personnes **transfusées** ou ayant reçu des **produits dérivés** du sang avant août 1991, le risque résiduel étant en Suisse de moins d'une infection/1 000 000 transfusions[5].

Les cohortes de patients **hémodialysés** montrent souvent une prévalence haute d'hépatite C, les facteurs associés étant le nombre de transfusions sanguines reçues ainsi que la durée de l'hémodialyse, facteurs en inextricablement liés. La prévalence reste toutefois haute chez les patients dialysés jamais transfusés, ainsi que dans les équipes médicales des centres de dialyse reflétant l'existence de transmissions nosocomiales[6]. Quelques cas sont décrits de présence d'une virémie VHC, sans anticorps, dus probablement à l'immunosuppression de ces patients. A Genève, deux cas d'infections aiguës par voie nosocomiale sont rapportés dont un cas d'infection par transfusion en février 1993 et une contamination probablement liée à une dialyse en 1997 [4].

Les préparations pharmacologiques de gammaglobulines ont également été responsables d'épidémies d'hépatite C. Quoique le RNA du virus de l'hépatite C soit retrouvé sur le matériel des dentistes après les soins aux personnes infectées, aucune transmission n'est décrite en Europe, le matériel étant stérilisé. La prévalence de l'hépatite C chez les dentistes n'est pas augmentée, contrairement à la prévalence de l'hépatite B[6].

En Suisse, le risque de transmission nosocomiale peut être exclu [5].

- **Tatouages et piercing** : la réutilisation du matériel souillé, parfois désinfecté mais non stérilisé est responsable de la transmission virale (VHB, VHC et VIH). Il s'agit non seulement des aiguilles, mais parfois de la réutilisation des pigments qui sont déposés sur la peau et exposés au sang, des bandes de gazes ; la transmission peut également être manuportée par le tatoueur. Des guides de bonnes pratiques sont édités mais il n'y a pas encore de réglementation de la profession, même en Europe ; il est donc bon de recommander aux personnes désirant un tatouage de le faire chez une personne ayant pignon sur rue et possédant un autoclave et une connaissance des risques de transmission virale.
- **Contact domestique** : la difficulté dans les études concernant la transmission du VHC par contact domestique est que les membres d'une famille, ou les personnes vivant ensemble partagent souvent d'autres facteurs de risque que celui de la vie commune, par exemple l'usage de drogues. Une étude sicilienne montrant une prévalence VHC importante du VHC chez les barbiers fait suspecter une possible transmission par le matériel de rasage, que l'on peut étendre aux brosses à dents et aux coupe-ongles, mais ces voies de transmissions théoriques semblent n'avoir aucune relevance sur le plan épidémiologique [5,6].

### *Transmission verticale*

La transmission mère-enfant se situe entre 3 et 5%. Elle peut être discrètement plus élevée lorsque les mères sont également infectées par le HIV. Le risque de transmission semble être plus haut lorsque la virémie est élevée, et moindre si une césarienne est pratiquée. L'allaitement pourrait être impliqué si la virémie est très haute, les données manquent toutefois à ce sujet.

### *Transmission sexuelle*

La présence de VHC dans les sécrétions génitale ouvre la possibilité théorique d'une transmission sexuelle. Le virus est en effet retrouvé chez les femmes le premier jour des règles et dans certains pourcentages, variables selon les études, dans le sperme.

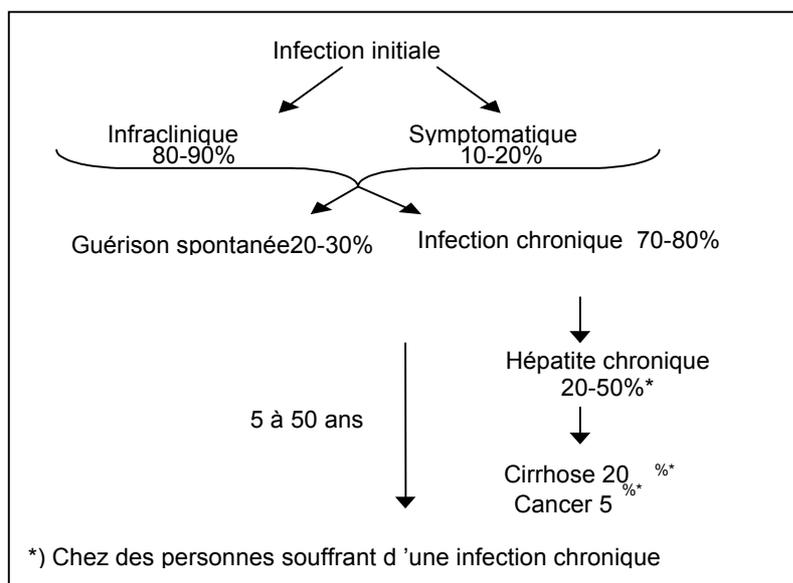
Les études les plus fiables sont celle de suivi des partenaires négatifs de patients infectés par des produits sanguins. Or différentes études montrent un taux de transmission très bas dans ces situations. La transmission sexuelle est donc de moins de 3%. Le sang durant les rapports (menstruations) ainsi qu la présence concomitante d'une autre infection sexuellement transmissible (VIH ou syphilis principalement) pourraient augmenter le risque de transmission [6].

Hommes ayant des rapports avec des hommes ont été rapportés dans plusieurs études pour avoir un taux de séroprévalence VHC plus élevé ; il existe en fait une forte association avec une histoire d'usage de drogue chez les personnes infectées ; une fois corrigé par ce facteur, l'association avec un grand nombre de partenaires tombe [6].

L'étude genevoise note un taux d'infection de 4,5% lorsque la voie sexuelle seule est rapportée [4].

## Histoire naturelle de la maladie

L'histoire naturelle de la maladie est très variable. La plupart des nouvelles infections par le virus de l'hépatite C sont silencieuses, seules 20% des personnes présentant des symptômes cliniques ; ceux-ci sont, dans la plupart des cas, de symptômes aspécifiques : myalgies, température, fatigue, céphalées, et, parfois, nausées ou douleur de l'hypochondre droit. 10% environ des infections aiguës provoquent des symptômes spécifiques d'une atteinte hépatique (ictère, urines foncées, selles mastiques, démangeaisons et, éventuellement, diathèse hémorragique).



**Figure 1 : Histoire naturelle de l'infection à VHC**

Source : OFSP, 1998, « Les infections par le virus de l'hépatite C. Epidémiologie, prévention et traitement », Bull 49 : 877-881.

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (souvent simplifiée en « hépatite C chronique », même si les critères d'inflammation du foie ne sont pas toujours présents), est définie par la persistance du virus dans le sang au delà de 6 mois après la séroconversion. La guérison spontanée est définie, quoique avec de plus en plus de précaution, comme l'absence de virémie VHC à deux reprises à 6 mois d'intervalle.

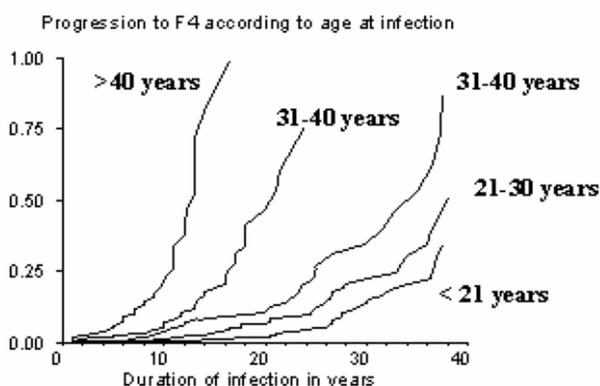
### Sur 100 personnes infectées,

- 15 à 35 vont éliminer le virus spontanément dans les 2 à 6 mois.
- 60-85 personnes vont développer une infection C chronique
- dont 5-10 vont développer une cirrhose après 20 ans, 20 après 40 ans
- dont 3-5 vont être à risque de développer une insuffisance hépatique un hépatocarcinome après 30 à 40 ans
- parmi les cirrhoses, le risque de développer un hépatocarcinome est de 1-3 % par an.

Certains **co-facteurs** accélèrent l'évolution naturelle de la maladie [6]:

- Le sexe masculin
- L'âge > 40 ans au moment de la contamination
- L'alcool, même en quantité modérée (évolution considérée comme deux fois plus rapide à plus de 50g/j ) [9]
- L'infection HIV concomitante (immunosuppression et/ou la toxicité des traitements)
- L'hépatite B chronique concomitante
- L'hémosidérose
- Des données virologiques : haute virémie, la présence d'un génotype 1 est controversée, réfuté par certains auteurs
- Des données de l'individu encore mal connues (immunosuppression,... ??)

La clinique de l'hépatite C chronique est très variable, le plus souvent aspécifique, souvent extra-hépatique avant des manifestations sévères de l'atteinte hépatique qui survient tard dans l'évolution. Elle est donc parfois confondue, chez les usagers de drogues actifs, avec des symptômes liés à la consommation : fatigue, dépression, douleurs articulaires, sécheresse de muqueuses, insuffisance rénale, parfois rapidement progressive [10].



Chez les porteurs d'hépatite C chronique, on assiste à une progression possible de la fibrose, le plus souvent asymptomatique sur le plan hépatique[11].

La cirrhose survient chez une proportion non négligeable des hépatites C chroniques (environ 20% entre 10 et 50 ans d'évolution) , elle se manifeste typiquement, avec son cortège d'hypertension portale, d'insuffisance hépatique et d'encéphalopathie hépatique.

Durée médiane entre la contamination et la cirrhose	
30 ans	Fibroseurs intermédiaires
< 20 ans	Fibroseurs rapides
> 50 ans (ou jamais)	Fibroseurs lents

La survenue d'un hépatocarcinome ne semble pas liée à un pouvoir carcinogénique du virus lui-même, mais à la maladie nécro-inflammatoire chronique et aux essais de régénération continue des hépatocytes, et/ou à la production par les cellules inflammatoires de radicaux libres, connus pour leur pouvoir carcinogénique [6]. Le pronostic du carcinome hépatocellulaire est mauvais et un screening doit donc être fait régulièrement, comprenant le dosage de l'AFP et des échographies, ainsi qu'un CT en cas de doute. Les tumeurs de plus de 2 cm sont plus suspecte d'une infiltration vasculaire et aggravent donc le pronostic. La résection peut être envisagée en cas de lésion uni focale, les chimiothérapies intra-artérielles avec ou sans chimioembolisation ont de meilleurs résultats, ceci d'autant plus que les chimiothérapies systémiques sont peu supportées par ces patients le plus souvent cirrhotiques. La greffe peut être envisagée en cas de lésion uni focale ou de petite taille (<3cm).

### **Hépatite C et alcool**

Les études fournissent des évidences considérables du risque augmenté de maladie hépatique chez les personnes consommatrices de grande quantités d'alcool porteuses d'anticorps anti-HCV ; les résultats combinés par N Croft de plusieurs études [6] démontrent, une augmentation du risque de maladie hépatique (OR : 5,8), de cirrhose (OR : 3,4) et d'hépatocarcinome (OR : 2,5). La quantité critique est de 50g/j [9]. Le virémie HCV augmente, sans que le mécanisme en soit connu, dès une consommation d'un verre quotidien. Il est donc recommandé de ne pas dépasser 3 unités d'alcool/ semaine.

Il est bon de rappeler que des transaminases modérément perturbées, ne signifient pas que l'atteinte réelle du foie soit modérée elle aussi, puisqu'un des mécanisme de mort cellulaire silencieuse, l'apoptose, ne se traduit pas par leur augmentation (mort propre). L'augmentation, même modérée, de la phosphatase alcaline, qui n'est pas dépendante de la consommation d'alcool peut être la marque d'une atteinte hépatique conséquente. Une biopsie doit donc être envisagée le plus souvent possible pour avoir un véritable reflet de l'activité de l'hépatite

### **Biopsie**

Elle permet une gradation précise du degré de l'atteinte hépatique. On trouve une inflammation portale et une atteinte lobulaire. L'apparition précoce de fibrose semble être un bon prédicteur du développement d'une cirrhose.

Score métavir : score histologique de gravité de l'atteinte hépatique en cas d'hépatite chronique :

<b><u>A : activité de l'hépatite</u></b>	<b><u>F : fibrose</u></b>
A0 : très peu active	F0 : pas de fibrose
A1 : activité discrète	F1 : fibrose discrète
A2 : activité modérée	F2 : fibrose modérée
A3 : activité sévère	F3 : fibrose severe
	F4 : cirrhose

### **Manifestations extra-hépatiques**

L'atteinte hépatique n'est de loin pas exclusive dans l'hépatite C chronique et les manifestation sont parfois celles qui font souffrir le plus les malades ; il existe des atteintes pour lesquelles les évidences de la pathogénie du virus de l'hépatite C sont fortes, comme la cryoglobulinémie, la glomérulonéphrite membrano-proliférative et la porphyrie cutanée tardive, d'autres pour lesquelles les évidences sont bonnes, comme l'ulcère cornéen de Mooren et la thyroïdite auto-immune et d'autres encore pour lesquelles la possibilité d'une pathogénie sont fortement suggérée, comme le lichen plan, le syndrome de Sjögren et la fibrose pulmonaire idiopathique [6]. Ces atteintes sérieuses tant du point de vue de la morbidité que de la qualité de vie ne sont donc pas à négliger dans la décision d'introduire ou non un traitement. Chez les usagers de drogues, elles peuvent être masquées par les symptômes physiques liés à l'usage de drogue: fatigue, sécheresse de la bouche, etc.

### **Suivi**

Les usagers chroniquement infectés demandent un suivi régulier permettant d'évaluer une éventuelle guérison, les fluctuations de l'évolution la survenue de complications et l'indication au traitement. Dans l'idéal, le suivi clinique et biologique devrait, en l'absence de complications, être pratiqué deux fois par an.

Le suivi comprend bien évidemment une anamnèse et un examen clinique complet ; en outre un suivi biologique est nécessaire.

Le premier laboratoire devrait comprendre :

- des tests hépatiques complets
- un TP ou une crase complète en cas de suspicion d'insuffisance hépatique
- une formule sanguine avec des plaquettes,
- des sérologies complètes, des hépatites A (en vue de vacciner si nécessaire), B et delta (pour écarter d'autres hépatites chroniques concomitantes)
- une  $\alpha$ -foeto-protéine si l'évolution est de plusieurs années déjà
- des Ac anti-muscles lisse un FAN, des Ac anti.mitochondriaux et antiKLM, une ceruloplasmine, une  $\alpha$ 1-anti-trypsine, un bilan martial, afin d'écarter une autre cause possible d'atteinte hépatique chronique et de cirrhose.
- Une PCR qualitative pour le virus de l'hépatite C
- Un génotypage
- Un dosage des gamma-globulines et si nécessaire une immunoélectrophorèse des protéines

**Le suivi devrait comprendre :**

Une fois/an :

- une PCR qualitative (quantitative si un traitement est envisagé)
- des anticorps anti-HBc s'ils étaient négatifs lors du premier contrôle
- la recherche de cryoglobulines si nécessaire
- une AFP

Deux fois/an :

- une formule sanguine avec plaquettes
- des tests hépatiques complets
- un TP
- un dosage de l'albumine

Une **cohorte suisse** existe, qui permet de récolter anonymement des données sur le plus de personnes infectées possibles afin de réunir le plus d'information possible sur l'évolution, les traitements, la qualité de vie des personnes infectées. Pour inclure vos patients, demander les formulaires au data center à Lausanne:

### Traitements

S'il existe une notion (trop) répandue au sujet du traitement de l'hépatite C, c'est qu'il est impossible de traiter les usagers de drogue... Or, les droits humains fondamentaux, la très haute prévalence de cette maladie chez les usagers et les résultats de différentes études de traitements des usagers montrant un taux de réponses soutenues identiques, voire meilleures dans le groupe « usagers de drogues » à celui du groupe « non usagers de drogues » [12,13,14] doivent absolument faire changer cette « non pratique ». L'objectif du traitement est l'éradication virale et la stabilisation, voire la régression des lésions hépatiques.

**Indications :**

➤ **hépatite C chronique** avec perturbation des tests hépatiques d'au moins 1,5 fois la norme au cours des 6 derniers mois et /ou la présence de lésions histologiques:

- **ces indications doivent être modulées selon des critères individuels (qualité de vie, âge, co-morbidité, manifestations extra-hépatiques,...)[15]. La biopsie peut affiner les indications au traitement en particulier chez les patients n'ayant pas de perturbation des tests hépatiques.**
- **Un score Métavir à partir de A2 (activité inflammatoire modérée) peut ainsi décider de l'entrée en traitement.**
- **Les scores Métavir F2 ou F3, quelques soit l'activité inflammatoire sont également des indications à traiter.**

➤ **hépatites chroniques minimales** (F0-F1) et hépatites chroniques à transaminases normales qui sont des situations analogues : en l'absence de facteurs de complications (obésité, co-morbidité VIH, HVB,...) ou de manifestations extra-hépatiques sévères (vascularites par exemple), le bénéfice du traitement n'est pas prouvé et il est donc préconisé un surveillance sans traitement [15].

➤ **cirrhose compensée (F4)**: le traitement n'est alors pas destiné uniquement à obtenir une réponse virologique soutenue, mais à stabiliser la maladie et à en freiner les complications, le traitement diminuant significativement la fibrose [16]. La conférence de consensus française propose même un traitement d'entretien d'IF chez les patients cirrhotiques ayant démontré une réponse biochimique à l'issue du traitement initial [15].

➤ **les rechuteurs ou les non-répondeurs** : doivent recevoir le traitement standard si ce n'est pas le régime dont ils ont bénéficié. Pour les rechutes après traitement standard, le bénéfice d'un nouveau traitement ne semble pas encore clair ; un traitement d'entretien par IF pourrait leur être proposé [15].

➤ **hépatite C aiguë** : **une nouvelle indication au traitement se dessine: l'hépatite C aiguë, soit au cours des 6 mois suivant le moment de l'infection, le fait étant prouvé soit par un facteur de risque clairement établi dans le temps, soit par une sérologie négative au cours des 6 mois précédents. Le taux de réponse soutenue est alors de 98%, quelque soit le génotype, par un traitement de 6 mois d'interféron péguylé seul. On voit donc l'immense intérêt de ce traitement, plus léger et de plus grand rapport [17]**

➤ **situations particulières** :

- consommateurs d'alcool : plus de 50 g d'alcool est responsable d'une évolution plus rapide [9]. L'efficacité virologique du traitement est également mise en doute ainsi que sa tolérance et l'observance thérapeutique. La conférence de consensus française propose donc une abstinence de six mois avant traitement [15], cette attitude est toutefois contestée, en raison justement de la rapidité d'évolution qu'il faudrait absolument freiner.
- usagers de drogues : les indications sont donc larges et les contre-indications (pour problèmes psychiatriques ou gros risque de non observance évalué au cas par cas. Un usage actif contrôlé de drogue, permettant une bonne observance ne devrait pas être une contre-indication. Le traitement peut même se révéler être un adjuvant dans la recherche de contrôle de l'usage ou de l'abstinence. Un suivi multidisciplinaire rapproché se révèle être la meilleure solution pour tout.
- troubles psychiatrique : troubles sévères de l'humeur ou antécédent dépressif grave : l'indication doit être bien pesée. Un traitement anti-dépresseur préventif peut se révéler d'une grande utilité .
- Co-infection VHC-VIH : indication large en raison de la rapidité d'évolution plus grande; chez les patients très immunodéprimés, le traitement VIH prime dans un premier temps.
- Les patients greffés hépatiques chez qui le taux de récurrence est très important.

Pour les associations à d'autres pathologies plus rares, consulter la conférence de consensus française sur les traitements de l'hépatite C de février 2002.

**Régime de traitement :**

Les traitements ont évolué au cours du temps, passant de la mono à la bithérapie, et, actuellement, l'utilisation de l'interféron péguylé, plus lourd, de concentration dans le temps plus stable et de demi-vie plus longue, en permettant l'usage hebdomadaire. Le taux de réponse soutenue (plus de 6 mois) ont montré une très nette amélioration : 1989: IF seul pendant 6 mois: 10%, 1994: IF seul pendant 12 mois :20%, 1998: IF + ribavirine: 40%, 2001: IF peguylé + ribavirine: 60% tous génotypes confondus. Par ailleurs ce régime de traitement montre une amélioration sensible de la qualité de vie sous traitement [18].

- **Le consensus actuel autour du traitement de l'hépatite C chronique est donc celui d'une bithérapie associant l'interféron peguylé alpha2d par voie sous-cutanée à raison d'une fois 180 microgrammes par semaine, et la ribavirine, analogue nucléosidique, per os matin et soir à 800mg/j en dessous de 65 KG et 1000mg/j entre 65 et 85 et 1200 mg au delà. Le traitement se poursuit pour 24 semaines pour les génotypes 2 et 3 et 48 semaines pour les autres génotypes. La surveillance du traitement se fait par le suivi de la charge virale. Une diminution de moins de 2 log (facteur cent) lors du contrôle de la douzième semaine, est le reflet d'une absence de réponse; le traitement est alors stoppé.**
- **Interféron péguylé en monothérapie : uniquement en cas d'hépatite C aiguë.**
- **IF non péguylé en monothérapie chez les dialysés chez qui l'IF peguylé et la ribavirine sont contre-indiqués.**

**Effets secondaires de l'interféron** (justifiant jusqu'à 15% des arrêts de traitement prématurés)

- Syndrome grippal (douleurs musculaires, fièvre, frissons, maux de tête, fatigue...)
- Nervosité, trouble de l'humeur, dépression, suicide
- Perte de l'appétit, nausées, vomissements
- Perte des cheveux, peau sèche
- Leucopénie, thrombopénie, insuffisance thyroïdienne

Effets secondaires de la ribavirine :

- Anémie hémolytique
- Fatigue, dépression, insomnies
- Vertiges
- Troubles gastro-intestinaux (nausées)
- Rarement démangeaisons et eczéma
- **Tératogénicité** (contraception obligatoire pendant et 6 mois après le traitement)

Les troubles psychiatriques, principalement les troubles anxieux et dépressifs, sont le premier écueil de la prise en charge de l'hépatite C [15] ; l'intérêt d'une prise en charge psychiatrique précoce au sein d'un réseau multidisciplinaire, comprenant psychothérapie et/ou administration préventive d'un traitement antidépresseur, a permis de démontrer, en particulier chez les patients aux antécédents de toxicomanie, en cure de méthadone, un taux de 95% de traitements terminés [19].

*Transplantation hépatique :*

Les hépatites C sont responsables d'environ 20% des transplantations hépatiques en France et la majeure de transplantation aux Etats Unis [20]. Les indications en sont la cirrhose hépatique et le carcinome hépatique uni focal [15]. La récurrence de la maladie sur le greffon est de ????

### Traitements du futur

De nombreux nouveaux traitements sont en cours d'expérimentation, clinique et pré-clinique, avec, semble-t-il, de bons espoirs de pouvoir offrir d'ici quelques années des options thérapeutiques de meilleure qualité. Plusieurs classes de médicaments sont à l'étude : antiviraux sont à l'étude. Des analogues nucléosidiques mieux supportés que la ribavirine par exemple son précurseur, la virmidine, dont la concentration cellulaire est moindre par rapport à sa concentration sérique ce qui permettra peut-être une diminution du risque d'anémie hémolytique, des molécules anti-sense, ribozyme, des inhibiteurs enzymatiques (hélicase, protéase, polymérase) ; par ailleurs du travail est également effectué sur de nouveaux traitements immunomodulateurs.

### Coût de l'hépatite C

Le CDC (Center for Disease Control and Prevention) estime les dépenses dévolues à l'hépatite C aux Etats Unis à plus de 600 millions de dollars par année [21]. En 1991, aux Etats Unis, 25 429 morts ont été attribuées aux maladies hépatiques chroniques et aux cirrhoses, 40% environ étant attribuables à l'hépatite C [22]. Cette même année, l'incidence d'hépatocarcinome primaire est de 5 000, dont 1 667 pourraient être en lien avec une hépatite C chronique [23]. Un modèle prédictif établi pour les années 2010 à 2019 établit une mortalité due à l'hépatite C de plus de 105 700 pour les maladies hépatiques chroniques et de 17 700 hépatocarcinomes. Les coûts médicaux directs sont estimés devoir être, pour la même période, entre 6,5 et 13,6 milliards de dollars. Quand aux coûts indirects, Wong les estime à 960'000 années de maladies hépatiques avancées et à une perte de 3,1 millions d'années de vie [24]. Le coût indirect est donc nettement supérieur (morts prématurées, et invalidité).

Le coût du traitement de l'hépatite C est d'environ 14'000 \$ ; en Europe, on peut estimer le nombre d'injecteurs « life-time » à 1 million, dont en moyenne 60% sont infectés par le VHC, ce qui laisse prévoir environ 100'000 cirrhoses [25]. La bithérapie a permis une amélioration des résultats des traitements de 2,6 fois, mais multiplie le coût par 3,7. Le coût du non traitement, direct ou non direct est donc très élevé. Les usagers de drogues en étant le réservoir le plus grand de cette maladie, ils doivent absolument, de quelque côté que l'on cherche des arguments, avoir accès aux traitements.

### Place de la réduction des risques, écueil de la prévention

Il faut bien admettre la présence d'écueil de la prévention dans le domaine de l'hépatite C lorsque l'on compare les incidences respectives des infections VIH et VHC. Nick Croft donne l'explication par la différence d'infectiosité des deux virus : « à comportements égaux, on pense qu'on a entre 158 et 778 fois plus de risques de transmettre le VHC que le VIH » [6]. Le réservoir très important que constitue la haute prévalence accentue le danger de transmission. Il faut par ailleurs probablement voir en cet échec de la prévention la participation d'une banalisation de cette maladie à la fois par les soignants et les usagers, du fait de sa morbidité peu bruyante, de son évolution lente et de son peu de stigmatisation sociale par rapport à celle du VIH. Différentes études [6] montrent la précocité des infections VHC dans le parcours des injecteurs, précocité qui fait mesurer toute l'importance de la disponibilité des structures de réduction des risques.

Comme déjà abordé dans le paragraphe sur les modes de transmission, le VHC, à la fois plus contagieux et plus solide à l'air libre, est transmis non seulement par le matériel d'injection, mais également par le matériel de préparation des injections et, fort probablement, par le matériel utilisé pour sniffer. Il est donc impératif de développer les structures de réductions des risques remettant tout le matériel d'injection ( y compris filtre cuillères, tampons secs et alcoolisés, fioles d'eau ) et les salles de consommations. Ces dernières, outre le fait qu'elles offrent aux usagers un cadre hygiénique pour leurs injections pratiquées sur place, laissent une place à l'éducation à la santé, afin que les usagers puissent acquérir des connaissances qu'ils vont exporter hors du lieu et faire partager à leurs pairs. Plusieurs expériences d'ateliers d'injections, allant jusqu'à mettre à disposition un bras artificiel pour les exercices pratiques ont lieu en Suisse romande et sont appréciées des usagers qui y trouvent respect de leur consommation, de leurs compétences et l'accès à de nouveaux savoirs.

Nous vous proposons ici un canevas d'injection à moindres risques et vous proposons de fouiner sur les sites tenus par des usagers (voir bibliographie) qui contiennent des informations précieuses. C'est en effet le rôle des soignants dans le domaine de la dépendance de mettre à disposition des usagers, les informations qui vont, peut-être, leur permettre de modifier leur mode d'usage.

### **Injecter à moindres risques:**

**Avant:** •se procurer *tout* le matériel propre, si possible avant d'avoir le produit

- Prévoir un endroit dégagé et propre.
- Prévoir un récipient pour jeter le matériel souillé
- Se laver les mains.
- Utiliser une seringue stérile munie d'un filtre, à défaut un bout de filtre de cigarette *prélevé après s'être lavé les mains et jamais avec les dents.*
- préparer son garrot, à défaut un lacet ou une ceinture, propre
- utiliser une cupule stérile, ou à défaut une cuillère ou un fond de boîte de boisson *préalablement désinfecté avec un tampon alcoolisé*
- utiliser l'eau des fioles stériles, ou à défaut, en Suisse, l'eau *courante sous le robinet*, jamais d'eau stagnante
- utiliser pour dissoudre l'héroïne brune les monodoses d'acide ascorbique; en mettre *le minimum nécessaire* pour la dissolution (irrite les veines)
- pour les comprimés, les *filtrer* très soigneusement.
- Pour mélanger utiliser le bout du piston ou du capuchon de l'aiguille, à condition de ne pas les avoir touchés en les sortant de l'emballage.
- Prélever le mélange à travers le filtre ou le coton qui sont immédiatement jetés
- chasser la bulle d'air de la seringue, *ne pas lécher la goutte qui coule le long de l'aiguille !!!*

**Pendant :**

- changer régulièrement de point d'injection, éviter les parties génitales, le cou, les seins, le visage
- laver au savon et désinfecter le point d'injection
- placer le garrot, qui ne doit pas toucher le site (pas stérile, risque d'être souillé de sang)
- l'angle entre l'aiguille et la peau doit être d'environ 20°, faire un reflux pour vérifier que l'on est bien dans la veine,
- desserrer le garrot, **puis** injecter en direction du cœur,
- changer l'aiguille après chaque essai raté.

**Après :**

- comprimer 30 secondes avec un tampon sec jusqu'à l'arrêt du saignement.
- Désinfecter avec un tampon alcoolisé seulement après l'arrêt du saignement (prolonge le saignement)

- soigner ses veines avec des crèmes désinfectantes et nourrissantes
- mettre les seringues dans les tubes de récupération, ou casser l'aiguille et mettre le tout dans une canette ; les rapporter sur les lieu de distribution de matériel ou en pharmacie.

**Ne pas partager, donner ou acheter les cotons**, qui sont souillés par les doigts et peuvent devenir des bouillons de culture mettant en danger d'abcès, de poussières, de septicémies, etc ou souillés de sang et transmettre l'hépatite C

**Ne pas tirer l'eau du même verre** qu'un compagnon, sauf si tous sortent du matériel d'injection stérile du paquet pour chaque injection

**Ne pas partager la cuillère** sauf si elle a été désinfectée et que tous sortent du matériel stérile du paquet pour chaque injection.

*CHACUN SA CUILLERE, SON EAU, SON COTON, SA SERINGUE, SON MATERIEL DE SNIFF*

## Bibliographie

- [1] EASL international consensus conference on hepatitis C. Paris, 26-28 February 1999. consensus statement. European association for the study of the liver. *J hepatol* 99:30:960-61
- [2] WHO, 1999, « Hepatitis C », *Weekly Epidemiol. Rec.*, 72 : 65-72.
- [3] OFSP, 1998, « Les infections par le virus de l'hépatite C. Epidémiologie, prévention et traitement », *Bull* 49 : 877-881
- [4] E Delaporte, Ph Sudre., « 12 ans de surveillance épidémiologique de l'hépatite C à Genève (1988-2000) » ; *Rapport à la planification sanitaire qualitative, DASS, jan 2002*
- [5] OFSP, 2001, « Hépatite C en Suisse », *Bulletin* 46 :877-881.
- [6] Croft et al. "Epidemiology of the hepatitis C virus". *Communicable diseases network Australia and New Zealand. Technical report series n°3, may 1999*
- [7] OFSP. Exposition professionnelle au sang contaminé par le virus de l'hépatite C dans le secteur médical en Suisse, état à la fin de l'an 2000. *Bulletin; sept 2002, 40 : 685-91.*
- [8] Nick Croft, conférence internationale sur l'hépatite C, novembre 1999, Amsterdam, (sur le site swaps)
- [9] Monto et al. Risks of range of alcohol intake on hepatitis C related fibrosis. *Hepatology. 2004 mar; 39:826-34.*
- [10] R A Coutinho *BMJ* 1998;317:424-425
- [11] Ryder et al. "Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study". *Gut. 2004 Mar;53(3):451-5.*
- [12] Van Thiel et al., "Response to treatment of hepatitis C in Individuals with a recent history of intravenous drug abuse". *The American journal of Gastroenterology*, vol. 98,n°10.2003
- [13] Edlin et al. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit drug users ?. *NEJM,2001;345(3),211-214*
- [14] Dalgard et al. Treatment of chronic hepatitis C in injecting drug users: 5 years follow-up. *European Addiction Research, 2002;8,45-49*
- [15] Traitement de l'hépatite C 2002, Conférence de Consensus, Paris, fév. 2002
- [16] Camma C et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology. 2004 Feb;39(2):333-42.*
- [17] Jaekel et al. "Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha2d." *NEJM, 2001;345(209),1452-57.*
- [18] Perrillo R. "Comparison of quality of life, work productivity and medical resource utilization of peginterferon alpha 2a vs the combination of interferon alpha 2b plus ribavirin as initial treatment in patients with chronic hepatitis C." *J Viral Hepat. 2004 Mar;11(2):157-65*
- [19] Lang et al. "Bénéfice d'une prise en charge préventive psychiatrique chez les patients séropositifs à l'hépatite C (VHC): étude prospective concernant 39 patients ». *L'encéphale, 2003 ; XXIX :362-5, cahier 1*
- [20] NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. *NIH Consensus State Sci Statements. 2002 Jun 10-12;19(3):1-46.*
- [21] Centers for disease control and prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV related chronic disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998;471-39*
- [22] National Center for Health Statistics. Supplements to the *Monthly Vital Statistics Report. Advance Reports, 1991 and 1992. Vital Health Stat* 24.1996;7.DHHS publication PHS 96-1957.
- [23] Boring and co. Cancer statistics, 1991. *CA Cancer J Clin. 1991,41:19-36*
- [24] Wong et al. Estimating Future Hepatitis C Morbidity, Mortality, and Costs in the United States. *Am J. of Public Health. 2000;90:1562-1569*
- [25] Lucas Wiesing, communication personnelle, *Conférence Internationale sur l'Hépatite C, novembre 1999, Amsterdam*

## *Tarmed Infos – Avril 2004*

Le nouveau système de tarification Tarmed est donc entré en vigueur depuis le 1er janvier 2004 et suscite un certain nombre de doutes et d'interrogations dans les modalités de mise en application. Ceci est particulièrement vrai dans le domaine des dépendances où la prise en soins comporte des spécificités qu'il s'agit de traduire en termes de facturation, et notamment dans le cas des cures, la dispensation de méthadone au cabinet. Par ailleurs, lorsque les médecins prescripteurs appartiennent au secteur psychiatrique, ils ont une latitude de facturation, notamment de soins délégués que n'ont pas les médecins somaticiens. Si l'on ajoute à cela l'implication de nombreux soignants du secteur paramédical (infirmiers, éducateurs, assistants sociaux, psychologues etc...) on rend compte d'une partie des difficultés à adopter un mode de facturation cohérent.

Dans ce contexte, le Tarmed s'est naturellement trouvé à l'ordre du jour de différentes rencontres, notamment la réunion des CAMS à Genève en janvier, la réunion MedRoTox à Yverdon en mars... En résumé :

- les conventions entre Santésuisse et les médecins prescripteurs sont tombées avec l'introduction du Tarmed (à l'exception de Genève, voir plus loin)
- les simulations de facturation selon Tarmed pour les patients en cure de méthadone ont montré un avantage significatif pour Tarmed, d'autant plus si le médecin prescripteur est psychiatre. Cette « sur »facturation pourrait conduire les caisses maladie à demander que la valeur point soit révisée à la baisse et/ou engager des négociations en vue de conclure une convention avec une facturation forfaitaire pour ces patients.

**L'exception genevoise** : le GPMA (Groupement des Praticiens de la Médecine de L'Addiction) et la Fondation Phénix ont contesté la dénonciation de la convention par les Caisses maladie. Ils se basent pour cela sur l'ordonnance sur les prestations dans l'assurance obligatoire des soins en cas de maladie qui stipule pour les traitements de substitution qu' «une rémunération forfaitaire est convenue » (annexe 1 alinéa 8, point 5). Une nouvelle convention a donc été conclue comprenant une facturation forfaitaire des patients en cure de méthadone. Les praticiens ont le choix de signer ou non cette convention, gardant donc la possibilité de facturer selon Tarmed ou sur un mode forfaitaire.

Au terme de ces différentes réunions, il paraissait judicieux de pouvoir mener des négociations communes aux différents cantons – incluant les cantons de la Suisse alémanique - par une entité reconnue dans le but d'obtenir éventuellement une convention cadre pour les médecins intéressés. Le projet actuel est que la Société Suisse de Médecine de l'Addiction soit mandatée pour effectuer ce travail de coordination. Une réunion dans ce sens est prévue après l'été (probablement le vendredi 10 septembre l'après-midi, à Berne).

Vous trouverez ci-après les noms de médecins, membres du CORMA, qui se sont plus particulièrement intéressés à Tarmed. Dans la mesure de leurs possibilités, ils sont prêts à répondre à certaines de vos interrogations.

Genève : C.Junet ([c.junet@vtx.ch](mailto:c.junet@vtx.ch))  
Valais : François Pilet ([Pilet@vouvry-med.ch](mailto:Pilet@vouvry-med.ch))  
Vaud : P.Forel ([pforel@worldcom.ch](mailto:pforel@worldcom.ch))  
Fribourg : Peter Lüthi ([peter@atelierluethi.ch](mailto:peter@atelierluethi.ch))  
Bern/Jura/Neuchâtel : JA.Dubois ([Jean-alain.dubois@ne.ch](mailto:Jean-alain.dubois@ne.ch))

### **Annonces de congrès nationaux:**

-3-4 juin 2004

Conférence nationale sur les drogues synthétiques et la cocaïne, Berne, Office fédéral de la santé publique

Information: [manuela.schmundt@bag.admin.ch](mailto:manuela.schmundt@bag.admin.ch) ou [heloisa.martino@bag.admin.ch](mailto:heloisa.martino@bag.admin.ch)

Inscription: [sylviaailunga@contact-bern.ch](mailto:sylviaailunga@contact-bern.ch)

-16 septembre 2004. Congrès national Migration et dépendance. Berne. Informations: Réseau Contact

<http://www.contact-netz.ch>

-4 novembre 2004. Journée CoRoMa à Martigny, sur le thème "Médecine de l'Addiction et santé sociale". Programme et feuilles d'inscriptions seront disponibles en juin

### Lu pour vous :

#### **Traitement de la dépression chez des patients avec dépendance à l'alcool ou autres substances.**

Nunes EV, Levin FR. *Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis.* JAMA. 2004 Apr 21;291(15):1887-96.

Les personnes dépendantes ont souvent une dépression associée (secondaire ou primaire). Est-ce qu'il faut prescrire un traitement anti-dépresseur ou pas ?

Le but de cette revue et méta-analyse était d'analyser l'efficacité des traitements médicamenteux pour la dépression chez des personnes dépendantes (toutes substances). Sur 300 publications seulement 14 études étaient des essais randomisés « acceptables », avec un bon diagnostic psychiatrique à la base, et un traitement d'au moins 6 semaines. Huit études concernaient des patients alcooliques, 4 des héroïnomanes traités par méthadone, 2 des patients cocaïnomanes.

La conclusion est que, si un diagnostic psychiatrique de dépression est confirmé après une période d'abstinence (durée optimale pas définie, au moins une semaine), un traitement médicamenteux de la dépression peut avoir un effet bénéfique, mais très modérément (peser risques versus avantages !). L'effet était très hétérogène et aucun « profil » de répondeur pouvait être dégagé. Une amélioration de la dépression était corrélée à des diminutions des consommations mais le taux d'abstinence était bas, donc la prise en soins doit aussi viser l'addiction en soi.

#### **Recommandations de l' USPSTF pour le dépistage et l'intervention brève en médecine de premier recours pour diminuer la consommation excessive d'alcool**

U.S. Preventive Services Task Force. *Screening and Behavioral Counseling Interventions in Primary Care To Reduce Alcohol Misuse: Recommendation Statement.* Annals of Internal Medicine, 2004 April 6 ; 140 (7): 554-556

Les recommandations du "Task Force" américain pour la prévention peuvent être trouvées sur le site

[www.preventiveservices.ahr-q.gov](http://www.preventiveservices.ahr-q.gov) .

L'USPSTF considère qu'il y a une bonne évidence que le dépistage en médecine de premiers recours peut identifier des patients avec consommation excessive d'alcool sans critères de dépendance, et une bonne évidence que les interventions brèves avec suivi produisent un effet (restreint à modéré) pour réduire les consommations d'alcool pendant une période de 6 à 12 mois voire plus. Il y a quelques évidences que ces interventions donnent des effets positifs sur la santé après 4 ans, mais pas assez d'évidence pour démontrer une baisse de la morbidité liée à l'alcool. Les bénéfices liés au dépistage et intervention brève sont plus importants que les effets négatifs éventuels. Les recommandations s'appliquent aussi à la population de femmes enceintes. Actuellement, il n'y a pas assez d'évidence pour pouvoir recommander le dépistage et l'intervention brève au cabinet pour réduire la consommation d'alcool chez des adolescents.

Pour ce dernier point, lisez toutefois l'article suivant.....

#### **Efficacité d'une session d'entretien motivationnel pour réduire la consommation de substances et la perception des risques et dommages liés à l'usage chez des jeunes : résultats d'un essai randomisé.**

Jim McCambridge & John Strang. *The efficacy of single-session motivational interviewing in reducing drug consumption and perceptions of drug-related risk and harm among young people: results from a multi-site cluster randomized trial* Addiction 2004 99(1): 39-46

Est-ce que c'est utile de discuter l'usage d'alcool, tabac et cannabis avec des jeunes consommateurs ?

Dans ce premier essai randomisé sur ce sujet 200 jeunes consommateurs étaient alloués soit à une session d'entretien motivationnel structuré par des intervenants formés, soit à une intervention d'éducation « contrôle » (durée 1 heure).

Après 3 mois les participants à l'entretien motivationnel avaient diminué plus que les sujets contrôles leurs consommations (auto déclarées) de tabac, alcool et cannabis, surtout parmi les grands consommateurs de cannabis et de cigarettes. L'arrêt complet d'usage était rare. Parmi des jeunes « à haut risque » la baisse du cannabis était plus marquée. Le changement était aussi évident (mais moins fort) dans des indicateurs de prise de risque et dommages.

A voir si cet effet persiste au-delà des 3 mois ou si des interventions répétées seront nécessaires...