

# L'HÉPATITE C

CONFÉRENCE INTERNATIONALE DE CONSENSUS (Conclusions)

26-28 février 1999, Paris

*EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER*

## QUESTIONS

QUESTION 1 : Quelles sont les implications de l'hépatite C en Santé Publique ?

QUESTION 2 : Quelle est l'histoire naturelle de l'hépatite C ? Quels sont les facteurs influençant la maladie ?

QUESTION 3 : Quels sont les tests diagnostiques ?

QUESTION 4 : Qui doit être testé pour l'hépatite C ?

QUESTION 5 : Comment la transmission de l'hépatite C peut-elle être prévenue ?

QUESTION 6 : Quels malades doivent être traités ?

QUESTION 7 : Quel est le traitement optimal ?

QUESTION 8 : Comment les malades traités et non traités doivent-ils être surveillés ?

QUESTION 9 : Principaux problèmes non résolus : traitement, vaccination.

COMITE D'ORGANISATION, JURY, EXPERTS

## **QUESTION 1 : Quelles sont les implications de l'hépatite C en Santé Publique ?**

L'hépatite C est un problème majeur de Santé Publique. La prévalence mondiale de l'hépatite chronique C est estimée à 3 % (0,1 à 5 % suivant les pays) : il y a environ 150 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite C (VHC), dont 4 millions aux Etats-Unis et 5 millions en Europe de l'Ouest. La prévalence semble plus élevée en Europe de l'Est qu'en Europe de l'Ouest. Dans les pays industrialisés, le VHC est responsable de 20 % des cas d'hépatite aiguë, de 70 % des cas d'hépatite chronique, de 40 % des cas de cirrhose décompensée, de 60 % des cas de carcinome hépatocellulaire, et de 30 % des transplantations hépatiques. L'incidence des nouveaux cas symptomatiques d'infection par le VHC a été estimée à 1 à 3 pour 100.000 par an.

L'incidence réelle des nouveaux cas d'infection par le VHC est beaucoup plus élevée (la majorité des cas étant asymptomatiques). L'incidence est en voie de diminution pour deux raisons :

- la transmission par les produits sanguins a été pratiquement réduite à zéro ;
- les mesures de précaution actuellement appliquées ont fortement réduit la transmission nosocomiale.

La toxicomanie intra-veineuse reste le principal mode de transmission ; mais, même ici, la transmission est en voie de diminution du fait de la meilleure connaissance du risque de partage de la seringue et, dans certains pays, de la vente libre de seringues.

## **QUESTION 2 : Quelle est l'histoire naturelle de l'hépatite C ? Quels sont les facteurs influençant la maladie ?**

L'hépatite C est une maladie dont l'évolution est variable. En général, l'évolution est lentement progressive. Environ 15 % des sujets infectés guérissent spontanément ; environ 25 % ont une infection chronique asymptomatique avec des transaminases normales et des lésions histologiques minimales ; ainsi environ 40 % des sujets guérissent ou ont une maladie chronique bénigne. Enfin, environ 60 % des malades ont une augmentation des transaminases témoignant d'une hépatite chronique. Chez ces malades, la majorité ont des lésions nécro-inflammatoires discrètes et une fibrose absente ou minime ; le pronostic à long terme est mal connu mais probablement la plupart des malades ne mourront pas de leur maladie du foie. Environ 20 % des malades atteints d'hépatite chronique C développent, après 10 à 20 ans d'évolution, une cirrhose susceptible d'entraîner la mort en l'absence de transplantation. Ainsi, l'hépatite C est une maladie qui entraîne la mort chez un petit nombre de sujets atteints, mais qui n'affecte pas la durée de vie de la majorité d'entre eux.

Plusieurs cofacteurs jouent un rôle important dans le développement de la cirrhose :

- l'âge au moment de la contamination (en général, les patients contaminés à un âge avancé ont une maladie d'évolution rapide alors que les sujets jeunes ont une maladie d'évolution plus lente) ;
- alcoolisme (toutes les études montrent que l'alcool est un facteur important influençant la progression de l'hépatite chronique vers la cirrhose) ;
- co-infection par le virus du SIDA (VIH) ;
- co-infection par le virus de l'hépatite B.

L'incidence du carcinome hépatocellulaire est de 1 à 4 % par an chez les malades atteints de cirrhose. Ce risque justifie la surveillance régulière des malades cirrhotiques par l'échographie du foie et le dosage de l' $\alpha$ -fœtoprotéine. La survenue d'un carcinome hépatocellulaire est rare chez les malades atteints d'hépatite chronique C sans cirrhose.

### **QUESTION 3 : Quels sont les tests diagnostiques ?**

Les tests ELISA sont d'usage facile, peu onéreux, et sont les meilleurs tests pour le dépistage. Ces tests sont fiables chez la plupart des malades immunocompétents. Ils sont moins sensibles chez les sujets hémodialysés et chez les sujets immunodéprimés.

Dans les populations à faible risque, comme les donneurs de sang ou les sujets soumis à un dépistage systématique, chez qui il peut y avoir jusqu'à 25 % de faux positifs, un test de confirmation, tel qu'un RIBA, est nécessaire.

Dans les populations à risque élevé ou chez les malades suspects d'être atteints d'hépatite C, un test ELISA positif doit être confirmé par un test qualitatif de détection de l'ARN du VHC.

Chez les patients atteints d'hépatite aiguë de cause inconnue, un test ELISA doit d'abord être effectué. Si les tests pour l'hépatite A et pour l'hépatite B sont négatifs, il conviendra d'effectuer un test qualitatif de détection de l'ARN du VHC.

Chez les patients atteints d'hépatite chronique de cause indéterminée, particulièrement chez les hémodialysés et chez les patients immunodéprimés, un test qualitatif de détection de l'ARN du VHC doit être effectué. Le génotypage et les tests quantitatifs de l'ARN du VHC ne doivent être effectués qu'avant la mise en œuvre du traitement.

#### **QUESTION 4 : Qui doit être testé pour l'hépatite C ?**

Un dépistage généralisé n'est pas recommandé. Le dépistage doit être limité aux groupes à risque :

- les personnes qui ont reçu ou pourraient avoir reçu des produits sanguins avant la mise en œuvre des tests ELISA de deuxième génération (1991) ;
- les hémophiles ;
- les hémodialysés ;
- les enfants nés d'une mère atteinte d'hépatite C ;
- toxicomanie intra-veineuse actuelle ou passée (même de courte durée) ;
- les donneurs d'organe ou de tissu.

#### **QUESTION 5 : Comment la transmission de l'hépatite C peut-elle être prévenue ?**

Les deux sources principales de contamination sont la toxicomanie intra-veineuse et l'administration de produits sanguins. Cette dernière cause a pratiquement complètement disparu depuis 1991.

La transmission sexuelle est très rare. La prévalence de l'infection par le VHC chez les partenaires d'un couple homosexuel ou hétérosexuel stable est très basse, mais elle est plus élevée chez les personnes ayant des partenaires multiples. L'usage des préservatifs dans les couples stables n'est pas justifié. L'usage des préservatifs est fortement encouragé chez les personnes ayant des partenaires multiples.

La grossesse n'est pas contre-indiquée chez les femmes infectées par le VHC. Le dépistage systématique du VHC n'est pas recommandé chez les femmes enceintes.

La transmission verticale du VHC est rare. La prévalence de la transmission de la mère à l'enfant est inférieure à 6 %. Le risque de transmission apparaît plus grand chez les femmes ayant une forte virémie ou une co-infection par le VIH. Le mode de délivrance (césarienne/naturelle) ne semble pas avoir d'effet sur la transmission du VHC de la mère à l'enfant. L'allaitement maternel n'est pas associé à la transmission de la mère à l'enfant.

On ne dispose pas de données suffisantes concernant le risque de transmission du VHC en cas de fécondation *in vitro* lorsqu'un des deux parents est infecté par le VHC.

Les contaminations nosocomiales sont efficacement prévenues par l'application des précautions universelles.

## QUESTION 6 : Quels malades doivent être traités ?

La décision de traiter doit être soigneusement pesée en tenant compte de l'âge du malade, de son état de santé, du risque de cirrhose, des chances de succès, et d'éventuelles maladies susceptibles de diminuer la durée de vie ou contre-indiquant l'emploi de l'interféron ou de la ribavirine.

### • **La décision de traiter dépend-elle des lésions histologiques ?**

Il est indispensable d'effectuer une biopsie percutanée avant la mise en œuvre du traitement. La biopsie permet d'évaluer la sévérité des lésions nécro-inflammatoires et le degré de la fibrose : ces lésions doivent être appréciées en fonction de la durée supposée de la maladie, de l'état clinique, et des anomalies biochimiques. La biopsie fournit la base d'une comparaison pour évaluer la progression des lésions. On estime que les patients ayant des lésions nécro-inflammatoires modérées ou sévères et/ou une fibrose doivent être traités.

### • **La décision de traiter dépend-elle de l'âge du malade ?**

L'âge physiologique est plus important que l'âge chronologique. Chez les malades âgés, on doit prendre en compte l'état général, en particulier l'état cardiovasculaire du fait du risque potentiel de l'anémie si la ribavirine est utilisée.

### • **La décision de traiter dépend-elle des manifestations cliniques ?**

Au stade précoce, en l'absence de cirrhose décompensée, il y a une faible corrélation entre les manifestations cliniques et les lésions histologiques. Les manifestations cliniques sont à prendre en considération dans la mesure où elles affectent la qualité de vie. Diverses études ont montré la diminution des symptômes chez les malades chez lesquels le traitement avait entraîné la disparition durable de l'ARN du VHC.

### • **La décision de traiter dépend-elle du niveau de la virémie ?**

Seuls les malades qui ont de l'ARN du VHC détectable sont candidats au traitement. Il est généralement admis que les malades avec une forte virémie (supérieure à 2 millions de génomes/ml) répondent moins bien au traitement. Cependant, le niveau de la virémie ne doit pas faire récuser un traitement.

### • **La décision de traiter dépend-elle du génotype du virus ?**

Il est généralement admis que les malades infectés par un VHC de génotype 1 répondent moins bien au traitement que les malades infectés par un VHC de génotype 2 ou 3. Toutefois, le génotype ne doit pas faire récuser un traitement.

### • **Les enfants peuvent-ils être traités ?**

Il n'y a pas de grandes études sur le traitement de l'hépatite C chez les enfants. Les études actuellement disponibles suggèrent que les enfants répondent au traitement par l'interféron comme les adultes. On ne dispose pas de données sur l'association interféron-ribavirine. La décision de traiter un enfant doit prendre en considération les mêmes facteurs que chez l'adulte. D'autres facteurs pourraient intervenir chez le jeune enfant, en particulier l'effet de l'interféron sur la croissance.

**• Les malades co-infectés par le VIH doivent-ils être traités ?**

L'hépatite chronique C est fréquente chez les malades infectés par le VIH. Il a été clairement établi que la progression de l'hépatite chronique C est accélérée chez les malades co-infectés par le VIH. Le traitement de l'hépatite C peut être mis en œuvre chez les malades chez lesquels l'infection par le VIH a été stabilisée. Il faut prendre en considération les interactions médicamenteuses possibles et le risque d'anomalies sanguines lors du traitement de ces malades co-infectés.

**• Les malades atteints de cirrhose compensée doivent-ils être traités ?**

Les malades atteints de cirrhose compensée peuvent être traités. L'effet éventuel du traitement sur la réduction du risque de décompensation et la diminution du risque de carcinome hépatocellulaire n'est pas prouvé.

**• Les malades ayant des transaminases normales doivent-ils être traités ?**

Les malades ayant de l'ARN du VHC détectable et des transaminases normales ont généralement des lésions minimales et une faible réponse à la thérapeutique. Actuellement, il n'est pas recommandé de mettre en œuvre un traitement chez ces malades. Ces malades doivent être surveillés tous les 4 à 6 mois ou être inclus dans des essais cliniques.

**• Les malades ayant des manifestations extra-hépatiques en rapport avec une infection par le VHC doivent-ils être traités ?**

Un problème particulier est posé par le traitement des malades atteints d'affections extra-hépatiques dues au VHC, telles qu'une cryoglobulinémie symptomatique, une glomérulonéphrite, ou une vascularite. Une rémission durable est rarement obtenue et le maintien d'un traitement permanent par l'interféron peut être nécessaire. L'efficacité de l'association interféron-ribavirine n'a pas été évaluée.

**• Les patients atteints d'hépatite aiguë C doivent-ils être traités ?**

La plupart des experts sont en faveur de la mise en œuvre d'un traitement en cas d'hépatite aiguë C. Toutefois, le moment du traitement et sa durée n'ont pas été clairement établis. Les patients atteints d'hépatite aiguë C doivent être informés que les chances de guérison spontanée sont de 15 % et les risques de chronicité de 85 %. La décision de traiter doit être prise au cas par cas. Idéalement ces malades devraient être inclus dans des essais cliniques. L'efficacité de l'association interféron-ribavirine n'a pas été évaluée.

**• Quels malades doivent être traités ?**

Etant donné l'efficacité faible et les effets secondaires du traitement actuel de l'hépatite C, beaucoup de malades atteints d'hépatite C ne sont pas candidats à un traitement. En particulier, les malades qui continuent à consommer de l'alcool, et les malades qui poursuivent leur toxicomanie ne doivent pas être traités à cause du risque de réinfection. En outre, la compliance au traitement est faible chez les alcooliques et chez les toxicomanes. Il n'y a pas de preuve que le traitement soit bénéfique chez les malades atteints de cirrhose décompensée. Les bénéfices du traitement en cas de lésions histologiques minimales sont incertains, spécialement chez des malades âgés et chez ceux atteints d'une autre maladie sans rapport avec l'infection par le VHC.

## QUESTION 7 : Quel est le traitement optimal ?

### • **Chez les malades naïfs**

Le traitement par l'association interféron-ribavirine doit être offert à ceux chez lesquels il n'y a pas de contre-indication à la ribavirine. La durée du traitement dépend du génotype et du niveau de la virémie. Chez les malades infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, la durée du traitement est de 6 mois (quel que soit le niveau de la virémie). Chez les malades infectés par un VHC de génotype 1, les données actuelles suggèrent qu'un traitement de 6 mois est suffisant si le niveau de la virémie est bas (inférieure à 2 millions de génomes/ml) et qu'un traitement de 12 mois est justifié si le niveau de la virémie est élevé (supérieure à 2 millions de génomes/ml). Des données préliminaires suggèrent qu'avec le traitement par l'association interféron-ribavirine 5 à 10 % des malades ayant de l'ARN du VHC au 3<sup>ème</sup> mois du traitement peuvent néanmoins se débarrasser de l'ARN du VHC au 6<sup>ème</sup> mois et développer une réponse prolongée. De ce fait, il n'y a pas eu de consensus pour recommander que la thérapeutique soit interrompue si l'ARN du VHC reste détectable après 3 mois de traitement.

### • **Chez les malades naïfs chez lesquels la ribavirine est contre-indiquée**

Le traitement par l'interféron seul (3 millions d'unités ou 9 µg 3 fois par semaine) doit être administré pendant 12 mois. La recherche de l'ARN du VHC doit être effectuée après 3 mois de traitement. Le traitement doit être poursuivi seulement chez les malades dont l'ARN du VHC a disparu. Il n'a pas été prouvé que l'augmentation des doses d'interféron, ou l'administration quotidienne, ou l'administration de fortes doses augmentent le taux de réponse prolongée.

Les contre-indications absolues à l'interféron sont les suivantes : psychose ou dépression sévère actuelle ou passée, neutropénie et/ou thrombopénie, transplantation d'organes à l'exception du foie, cardiopathie symptomatique, cirrhose décompensée, épilepsie non contrôlée. Les contre-indications relatives sont les suivantes : diabète non contrôlé, maladies autoimmunes en particulier thyroïdite.

Les contre-indications absolues à la ribavirine sont les suivantes : insuffisance rénale terminale, anémie, hémoglobinopathie, cardiopathie sévère, grossesse, absence de contraception. Les contre-indications relatives à la ribavirine sont les suivantes : hypertension artérielle, âge avancé.

### • **Chez les malades rechuteurs après traitement par l'interféron seul**

Deux options sont possibles :

- traiter par l'association interféron-ribavirine pendant 6 mois s'il n'y a pas de contre-indication à la ribavirine ;

- traiter avec de fortes doses (plus de 3 millions d'unités ou 9 µg 3 fois par semaine) d'interféron pendant 12 mois. Dans les deux cas, l'ARN du VHC doit être recherché après 3 mois de traitement et la thérapeutique doit être interrompue si l'ARN du VHC reste positif.

### • **Chez les malades n'ayant pas répondu au traitement par l'interféron seul ou par l'association interféron-ribavirine**

Il n'y a pas de données prouvant qu'un retraitement pourrait être bénéfique.

**La transplantation hépatique** est indiquée chez les malades dont la vie est menacée par une cirrhose sévère et chez les malades chez lesquels la cirrhose s'est compliquée de carcinome hépatocellulaire.

• ***Chez les malades atteints de cirrhose***

La transplantation doit être envisagée s'il se développe des complications de leur cirrhose et si leur espérance de vie est inférieure à 2 ans : ascite réfractaire ou récidivante, Child-Pugh C, hémorragie digestive incontrôlée par le traitement médical, le traitement endoscopique ou le TIPS (Transjugular Intrahepatic Portacaval Shunt), encéphalopathie hépatique sévère, péritonite bactérienne spontanée.

• ***Chez les patients dont la cirrhose s'est compliquée de carcinome hépatocellulaire***

La transplantation peut être envisagée s'il y a moins de 3 nodules de 3 cm et s'il n'y a pas d'extension extra-hépatique, notamment portale.

La réinfection par le VHC est presque constante. A 3 ans, environ 50 % des malades ont un greffon normal ou des lésions minimales, 45 % ont une hépatite chronique modérée, et seulement 5 % ont des lésions sévères. La fréquence de la cirrhose à 5 ans est d'environ 10 %. La survie à 5 et à 10 ans est respectivement de 70 et 60 % ; ce taux est comparable à celui des malades transplantés pour les autres affections non malignes du foie.

## **QUESTION 8 : Comment les malades traités et non traités doivent-ils être surveillés ?**

Les examens de laboratoire ne sont pas très utiles pour surveiller la progression de la maladie hépatique chez les malades atteints d'hépatite C. Toutefois, la numération sanguine, en particulier la numération des plaquettes, et le dosage des transaminases tous les 6 mois sont recommandés. La biopsie hépatique est nécessaire pour évaluer la progression de la fibrose et l'existence ou non d'une cirrhose. La biopsie hépatique doit être effectuée tous les 4 à 5 ans chez les malades non traités du fait du caractère minime des lésions histologiques sur la première biopsie.

Chez les malades atteints de cirrhose ou suspects de cirrhose, le dépistage du carcinome hépatocellulaire (échographie,  $\alpha$ -foetoprotéine) doit être effectué, bien que l'efficacité réelle de ce programme de surveillance n'ait pas été établie.

Avant la mise en œuvre du traitement, on doit effectuer une biopsie hépatique et un génotypage. Une mesure quantitative de l'ARN du VHC peut aider à prédire la réponse au traitement et établir sa durée chez les malades infectés par le génotype 1. La fonction thyroïdienne (TSH et anticorps (Ac) anti-thyroïdiens) doit être testée chez tous les malades. Chez les malades âgés et chez ceux ayant certains facteurs de risque, l'état cardiaque doit être évalué avant le traitement.



A cause du risque de tératogénicité dû à la ribavirine, les femmes doivent avoir un test négatif de grossesse avant le traitement.

Durant le traitement, les malades doivent avoir une numération formule sanguine, y compris une numération de plaquettes. Cette surveillance hématologique doit être effectuée toutes les semaines pendant les 4 premières semaines chez les malades traités par la ribavirine chez lesquels une chute de l'hémoglobine de 3 à 4 g/dl est fréquente. Un dosage de la TSH doit être effectué tous les 3 à 6 mois pendant le traitement et 6 mois après la fin du traitement. L'état psychique, en particulier la dépression, doit être régulièrement évalué à cause du risque de suicide.

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent appliquer une contraception stricte pendant et 6 mois après le traitement par l'association interféron-ribavirine.

La réponse à l'interféron en monothérapie doit être évaluée par la détection de l'ARN du VHC après 3 mois de traitement. Le traitement doit être interrompu en cas de persistance de l'ARN du VHC.

La réponse au traitement par l'association interféron-ribavirine doit être évaluée par la détection de l'ARN du VHC après 6 mois de traitement chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 (et ayant une forte virémie) ; le traitement doit être poursuivi pendant 6 mois supplémentaires si l'ARN du VHC n'est pas détectable. Il n'y a pas eu de consensus sur l'utilité d'effectuer une recherche de l'ARN du VHC après 3 mois de traitement.

La réponse à la fin du traitement doit être évaluée par le dosage des transaminases et par la détection de l'ARN du VHC avant l'interruption du traitement.

La réponse prolongée doit être évaluée par le dosage des transaminases et par la détection de l'ARN du VHC 6 mois après l'arrêt du traitement. Il n'est pas nécessaire de répéter la biopsie pour évaluer la réponse au traitement. Les malades ayant une réponse prolongée doivent être suivis régulièrement car l'évolution à long terme reste inconnue.

## **QUESTION 9 : Principaux problèmes non résolus : traitement, vaccination.**

L'hépatite C est un énorme problème de Santé. Même en 2010, compte tenu de la diminution de la prévalence de la maladie, il restera un grand nombre de malades infectés chez lesquels la maladie aura progressé jusqu'au stade de cirrhose avec développement possible d'un carcinome hépatocellulaire.

Les progrès dans la compréhension de l'infection par le VHC a dépendu et dépend du soutien de l'industrie pharmaceutique, en particulier dans le domaine de l'information des médecins

et de l'évaluation du traitement. Toutefois, actuellement, le coût du traitement par l'association interféron-ribavirine rend inaccessible cette thérapeutique à un large nombre de patients en Europe et dans les autres continents.

Le coût de la surveillance des malades traités doit être pris en compte. La détection de l'ARN du VHC, actuellement considérée comme le test de référence, est indispensable pour la surveillance du traitement. Le génotypage et la quantification de la virémie sont utiles, mais restent onéreux. Il conviendrait que ces tests soient plus facilement accessibles.

Les autres associations de médicaments actuellement disponibles ne donneront probablement pas des résultats bien meilleurs que l'association interféron-ribavirine. Des oligonucléotides anti-sens contre le site de liaison ribosomale de la région 5' non codante du génome du VHC sont en cours d'investigation. Des inhibiteurs des hélicases et des protéases du VHC ne sont pas encore disponibles.

Le VHC est un adversaire dangereux, qui échappe à la réponse immunitaire. De ce fait, il est peu probable qu'un vaccin efficace soit disponible dans un avenir prévisible. Il est à remarquer que les Ac neutralisants et les cellules T CD4 et CD8 sont faiblement induits en cas d'infection par le VHC.

Les difficultés dans la production d'un vaccin sont dues aux faits suivants :

- seuls l'homme et le chimpanzé peuvent être infectés par le VHC ; d'autres modèles animaux seraient utiles ;
- le VHC se réplique faiblement *in vitro* ;
- les protéines de l'enveloppe du virus varient rapidement et, de ce fait, ne permettent pas le développement d'une immunité durable.

Dans l'avenir d'autres thèmes de recherche pourraient être les suivants :

- *Dans le domaine du diagnostic* : les marqueurs indirects de la fibrose hépatique, l'évaluation du dépistage du carcinome hépatocellulaire, la standardisation des tests de détection et de quantification de l'ARN du VHC.
- *Dans le domaine de l'histoire naturelle* : le devenir à long terme des malades avec transaminases restant durablement normales, les facteurs prédictifs de la fibrose, les facteurs prédictifs de survenue du carcinome hépatocellulaire.
- *Dans le domaine virologique* : le développement de modèles *in vitro* pour évaluer l'efficacité de nouveaux médicaments, le développement de modèles animaux pour étudier les antiviraux et les vaccins.
- *Dans le domaine thérapeutique* : le bénéfice du traitement dans certains groupes (hépatite aiguë, malades avec transaminases normales, malades atteints d'une hépatite minime, malades atteints de maladie extra-hépatique, malades atteints de cirrhose compensée, malades non répondeurs, malades co-infectés par le virus de l'hépatite B ou le VIH), le bénéfice de la poursuite du traitement chez les non répondeurs.

## COMITE D'ORGANISATION

**Président** : Patrick MARCELLIN (Paris, France) ;

**Membres** : Alfredo ALBERTI (Padoue, Italie) ; Geoffrey DUSHEIKO (Londres, Royaume-Uni) ; Rafael ESTEBAN (Barcelone, Espagne) ; Michaël MANNS (Hannovre, Allemagne) ; Daniel SHOIVAL (Jérusalem, Israël) ; Ola WEILAND (Huddinge, Suède) ; Roger WILLIAMS (Londres, Royaume-Uni).

## JURY

**Président** : Jean-Pierre BENHAMOU (Paris, France) ;

**Vice-Président** : Juan RODES (Barcelone, Espagne) ;

**Membres** : Harvey ALTER (Bethesda, Etats-Unis) ; Henri BISMUTH (Paris, France) ; Valeer DESMET (Louvain, Belgique) ; Jaime GUARDIA (Barcelone, Espagne) ; Jenny HEATHCOTE (Toronto, Canada) ; Anna LOK (Ann Arbor, Etats-Unis) ; Willis C. MADDREY (Dallas, Etats-Unis) ; Karl-Heinz MEYER ZUM BÜSCHENFELDE (Mayence, Allemagne) ; Luigi PAGLIARO (Palerme, Italie) ; Gustav PAUMGARTNER (Munich, Allemagne) ; Sheila SHERLOCK (Londres, Royaume-Uni).

## EXPERTS

Sergio ABRIGNANI (Sienne, Italie) ; Alfredo ALBERTI (Padoue, Italie) ; Miriam ALTER (Atlanta, Etats-Unis) ; Ferruccio BONINO (Pise, Italie) ; Flavia BORTOLOTTI (Padoue, Italie) ; Christian BRECHOT (Paris, France) ; Miguel CARNEIRO de MOURA (Lisbonne, Portugal) ; Vicente CARREÑO (Madrid, Espagne) ; Massimo COLOMBO (Milan, Italie) ; Antonio CRAXI (Palerme, Italie) ; Gary DAVIS (Gainesville, Etats-Unis) ; Raffaele de FRANCESCO (Rome, Italie) ; Françoise DEGOS (Paris, France) ; Adrian di BISCEGLIE (Saint-Louis, Etats-Unis) ; Hans DIENES (Cologne, Allemagne) ; Geoffrey DUSHEIKO (Londres, Royaume-Uni) ; Juan ESTEBAN (Barcelone, Espagne) ; Rafael ESTEBAN (Barcelone, Espagne) ; Patrizia FARCI (Cagliari, Italie) ; Carlo FERRARI (Parme, Italie) ; Graham FOSTER (Londres, Royaume-Uni) ; Stephanos HADZIYANNIS (Athènes, Grèce) ; Jay HOOFNAGLE (Bethesda, Etats-Unis) ; Raymond KOFF (Framingham, Etats-Unis) ; Daniel LAVANCHY (Genève, Suisse) ; Karen LINDSAY (Los Angeles, Etats-Unis) ; Françoise LUNEL (Angers, France) ; Michaël MANNS (Hannovre, Allemagne) ; Patrick MARCELLIN (Paris, France) ; Mario MONDELLI (Pavie, Italie) ; Bertrand NALPAS (Paris, France) ; Nikolaï NAOUMOV (Londres, Royaume-Uni) ; Jean-Michel PAWLOTSKY (Créteil, France) ; Stanislas POL (Paris, France) ; Patrizia PONTISSO (Padoue, Italie) ; Thierry POYNARD (Paris, France) ; Jesus PRIETO (Pampelune, Espagne) ; Mario RIZZETTO (Turin, Italie) ; Michael ROGGENDORF (Essen, Allemagne) ; Mercedes RUIZ MORENO (Madrid, Espagne) ; Didier SAMUEL (Paris, France) ; Jose SANCHEZ-TAPIAS (Barcelone, Espagne) ; Solko SCHALM (Rotterdam, Pays-Bas) ; Daniel SHOIVAL (Jérusalem, Israël) ; Peter SIMMONDS

(Edimbourg, Royaume-Uni); Vicente SORIANO (Madrid, Espagne); Nicolaos TASSOPOULOS (Athènes, Grèce); Howard THOMAS (Londres, Royaume-Uni); Christian TREPO (Lyon, France); Caes L. Van der POEL (Amsterdam, Pays-Bas); Wolfgang VOGEL (Innsbrück, Autriche); Ola WEILAND (Huddinge, Suède); Roger WILLIAMS (Londres, Royaume-Uni); Rune WEJSTAL (Göteborg, Suède); Teresa WRIGHT (San Francisco, Etats-Unis); Alessandro ZANETTI (Milan, Italie); Jean-Pierre ZARSKI (Grenoble, France); Stephan ZEUZEM (Franfort, Allemagne); Fabien ZOULIM (Lyon, France).