

**RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES
ALD N°23 : HEPATITE VIRALE CHRONIQUE C**



**RECOMMANDATIONS DES BONNES
PRATIQUES MEDICALES**

ALD N°23 :

HEPATITE VIRALE CHRONIQUE C

Pathologie : hépatites chroniques

Décembre 2009



PLAN

Page

1. INTRODUCTION.....	9
1. 1. Objet	
1. 2. Contexte	
1. 3. Processus / Méthodologie	
1. 3. 1. Cadre réglementaire	
1. 3. 2. Méthodologie générale	
1. 3. 3. Groupe de travail	
1. 3. 4. Recherche bibliographique	
1. 3. 5. Groupe de lecture	
1. 3. 6. Validation	
2. PRESENTATION DE LA MALADIE.....	15
2. 1. Définition	
2. 2. Prévalence du virus de l'hépatite virale C chronique dans le monde et au Maroc	
2. 3. Modes de transmission de l'hépatite virale C	
2. 4. Histoire naturelle de l'hépatite virale C chronique	
2. 5. Prévention	
2. 5. 1. Les facteurs de risque de transmission de l'infection virale C :	
2. 5. 1. 1. La transfusion de produits sanguins :	
2. 5. 1. 2. La transmission nosocomiale :	
2. 5. 1. 3. L'usage de drogue intraveineuse :	
2. 5. 1. 4. Les autres modes de transmission:	
2. 5. 1. 5. Des modes de transmission encore non identifiés :	
2. 5. 1. 6. Co-infections: VHC/VIH; VHC/VHB	
2. 5. 2. Les mesures préventives de l'infection par le virus de l'hépatite C	
2. 5. 2. 1. La prévention primaire	
2. 5. 2. 2. La prévention secondaire	
2. 5. 2. 3. Les populations à dépister	
2. 5. 3. Perspectives	
3. DIAGNOSTIC DE L'HEPATITE CHRONIQUE VIRALE C.....	39
3. 1. Diagnostic biologique	
3. 1. 1. Diagnostic sérologique	
3. 1. 1. 1. Introduction	
3. 1. 1. 2. Tests sérologiques	
3. 1. 1. 3. Détection qualitative et quantitative de l'ARN viral C	
3. 1. 1. 4. Diagnostic virologique d'une infection virale chronique C	
3. 1. 1. 5. Détermination du génotype viral	



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



3. 1. 2. Diagnostic biochimique
 3. 1. 2. 1. Aminotransférases
 3. 1. 2. 2. Bilirubine
 3. 1. 2. 3. Phosphatases alcalines (PAL)
 3. 1. 2. 4. Gamma-Glutamyl Transférase (GGT)
 3. 1. 2. 5. Electrophorèse des protéides (EPP)
 3. 1. 2. 6. Taux de prothrombine (TP)
3. 2. Diagnostic de la sévérité de l'hépatite virale C
 3. 2. 1. Biopsie du foie
 3. 2. 1. 1. Biopsie transpariétale
 3. 2. 1. 2. Biopsie transjugulaire
 3. 2. 1. 3. Limites de la biopsie du foie
 3. 2. 2. Marqueurs sériques de la fibrose
 3. 2. 2. 1. Fibrotest – Actitest
 3. 2. 2. 2. Autres tests sanguins: Score de fibrose
 3. 2. 2. 3. Limites aux marqueurs biologiques sanguins de la fibrose
 3. 2. 3. Elastométrie impulsionnelle ultrasonore « Fibroscan » et fibrose hépatique
 3. 2. 3. 1. Technique, résultats et limites
 3. 2. 3. 2. Comparaison et association (FibroScan, tests sérologiques)
 3. 2. 4. Utilisation des méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique dans la prise en charge du patient hépatite chronique C
 3. 2. 4. 1. Hépatite chronique C : malade traité ou en présence de cause de comorbidité associée
 3. 2. 4. 2. Hépatite chronique C naïf, sans comorbidité associée
 3. 2. 4. 3. Surveillance de l'hépatite chronique C. Evaluation des traitements antiviraux

4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....61

4. 1. Bilan préthérapeutique
 4. 1. 1. Les critères de sélection préthérapeutique
 4. 1. 2. Le bilan préthérapeutique
4. 2. Traitement de l'hépatite virale C
 4. 2. 1. Opportunité du traitement
 4. 2. 2. Les objectifs du traitement
 4. 2. 3. Le traitement optimal de l'hépatite virale chronique C
 4. 2. 3. 1. L'interféron
 4. 2. 3. 2. La ribavirine
 4. 2. 4. Les autres traitements de l'hépatite virale chronique C
 4. 2. 4. 1. Nouveaux interférons
 4. 2. 4. 2. Molécules « ribavirine like »
 4. 2. 4. 3. Inhibiteurs enzymatiques
 4. 2. 4. 4. Adjonction de Nitasoxanide à l'Interféron pégylé + ribavirine chez les patients de génotype 4
 4. 2. 4. 5. Traitements autres que le traitement antiviral
 4. 2. 5. Le traitement des patients naïfs
 4. 2. 6. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- 4. 2. 6. 1. Facteurs favorisant un taux de réponse soutenue élevé
- 4. 2. 6. 2. Facteurs prédictifs de réponse au traitement
- 4. 2. 6. 3. Apport du suivi virologique
- 4. 2. 6. 4. La réponse virale précoce
- 4. 2. 6. 5. La réponse virale rapide
- 4. 2. 7. Le traitement des patients en échec thérapeutique
 - 4. 2. 7. 1. Les patients rechuteurs
 - 4. 2. 7. 2. L'impact d'une durée de traitement de 72 semaines chez les patients de génotype 1.
 - 4. 2. 7. 3. Patients non répondeurs
 - 4. 2. 7. 4. Retraitement d'entretien
- 4. 2. 8. Le traitement de l'hépatite virale aiguë C
- 4. 2. 9. Le traitement des patients transplantés
- 4. 3. Gestion des effets secondaires
 - 4. 3. 1. Le syndrome pseudo-grippal
 - 4. 3. 2. L'asthénie
 - 4. 3. 3. La perte de poids
 - 4. 3. 4. Les manifestations hépatiques :
 - 4. 3. 5. Les anomalies hématologiques
 - 4. 3. 5. 1. Anémie
 - 4. 3. 5. 2. Neutropénie
 - 4. 3. 5. 3. Thrombopénie
 - 4. 3. 6. Les dysthyroïdies
 - 4. 3. 7. Les symptômes psychiatriques
 - 4. 3. 8. Les manifestations dermatologiques
 - 4. 3. 9. Les troubles digestifs
 - 4. 3. 10. Les manifestations cardiovasculaires
 - 4. 3. 11. Les manifestations auditives
 - 4. 3. 12. Le diabète
 - 4. 3. 13. D'autres effets secondaires rares
 - 4. 3. 14. La toxicité aiguë

5. LE SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE CHRONIQUE C.....93

- 5. 1. Suivi des patients traités
 - 5. 1. 1. Objectif
 - 5. 1. 2. Fréquence des consultations
 - 5. 1. 3. Evaluation de la tolérance
 - 5. 1. 4. Evaluation de l'efficacité
 - 5. 1. 4. 1. Hépatite chronique C à génotype 1
 - 5. 1. 4. 1. 1. Virémie à S4
 - 5. 1. 4. 1. 2. Virémie à S12
 - 5. 1. 4. 1. 3. ARN qualitatif en fin de traitement
 - 5. 1. 4. 2. Hépatite chronique C à génotype 2, 3
 - 5. 1. 4. 2. 1. Virémie à S4
 - 5. 1. 4. 2. 2. ARN qualitatif en fin de traitement
 - 5. 1. 4. 3. Hépatite chronique C à génotype 4
 - 5. 1. 5. Evaluation après traitement
- 5. 2. Suivi des patients non traités ou non répondeurs



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- 5. 2. 1. Quelque soit le stade de fibrose (F0 à F4)
- 5. 2. 2. En présence de cirrhose (F4)

6. PRISE EN CHARGE DE L'HEPATITE VIRALE C : SITUATIONS PARTICULIERES100

- 6. 1. Les manifestations extra-hépatiques
 - 6. 1. 1. Introduction
 - 6. 1. 2. Les Cryoglobulinémies mixtes
 - 6. 1. 3. Le syndrome de fatigue chronique
 - 6. 1. 4. Le syndrome sec
 - 6. 1. 5. Proliférations lymphoïdes B malignes
 - 6. 1. 6. Les auto-anticorps
 - 6. 1. 7. Vascularites systémiques
 - 6. 1. 8. Thrombopénie auto-immune
 - 6. 1. 9. Porphyrie cutanée tardive
 - 6. 1. 10. Les autres manifestations extra-hépatiques de l'hépatite chronique C :
- 6. 2. L'hépatite virale C et maladies rénales
 - 6. 2. 1. Introduction :
 - 6. 2. 2. L'hépatite virale C chez les malades rénaux chroniques
 - 6. 2. 3. Evaluation de l'infection virale C chez les malades rénaux chroniques et les hémodialysés
 - 6. 2. 4. Evaluation de l'infection virale C chez les hémodialysés
 - 6. 2. 5. Traitement de l'hépatite virale C chez les patients malades rénaux chroniques / Hémodialysés
 - 6. 2. 6. Efficacité thérapeutique chez les patients malades rénaux chroniques atteints d'hépatite virale C
 - 6. 2. 7. Prévention de la transmission de l'hépatite virale C dans les centres d'hémodialyse
 - 6. 2. 8. L'hépatite virale C en greffe rénale
 - 6. 2. 3. L'hépatite virale C en greffe rénale
- 6. 3. Hépatite chronique C chez l' enfant
 - 6. 3. 1. Introduction
 - 6. 3. 2. Epidémiologie - Modes de transmission
 - 6. 3. 2. 1. Transmission sanguine
 - 6. 3. 2. 2. Transmission au cours de la grossesse
 - 6. 3. 2. 3. Transmission au cours de l'allaitement
 - 6. 3. 2. 4. Les autres modes de contamination
 - 6. 3. 3. diagnostic d'une hépatite C chez l'enfant
 - 6. 3. 4. Histoire naturelle
 - 6. 3. 5. Traitement

7. Hépatite chronique C : Information, Education, Conseil.....140

Annexe n°1 : Composition du groupe de travail et liste des participants à l'élaboration des R.B.P.M (Conflit d'intérêt)



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Annexe n°2 : Liste des actes et prestations nécessaires à la prise en charge de l'hépatite chronique virale C

Annexe n° 3 : Liste des prestataires concernés par la prise en charge de l'hépatite chronique virale C

Annexe n°4 : Liste des médicaments et dispositifs médicaux nécessaires à la prise en charge de l'hépatite virale C



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Composition du groupe de travail et liste des participants à l'élaboration des R.B.P.M

Nom + Prénom	Spécialité	Secteur	Institution
Alaoui Rhimou (présidente)	Hépto-gastro-entérologie	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca
Haddad Fouad (Rapporteur)	Hépto-gastro-entérologie	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca
Benhayoun Kamal	Hépto-gastro-entérologie	Libéral	Centre privé, Casablanca
Tahiri Mohamed	Hépto-gastro-entérologie	Publique	Hôpital Ibn Rochd, Casablanca
Alami Jaafar	Hépto-gastro-entérologie	Libéral	Centre privé, Rabat
Akoudad Nourredine	Hépto-gastro-entérologie	CHU	CHU Hassan II, Fès
Zahraoui Majida	Infectiologie	Libéral	Centre privé, Casablanca
Elkabli Hassan	Médecine interne	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca
Abkari Abdelhak	Pédiatrie	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca
Fellah Hassan	Biologie	CHU	Faculté de Médecine, Casablanca
Farouki Brahim	Biologie	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca
Filali Houda	Pharmacologie	CHU	Faculté de Médecine, Casablanca
Fassi Fihri Saad	Néphrologie	CHU	CHU ibn Sina, Rabat
Salma Siham Elkhayat	Néphrologie	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca
Alaoui Zakia	Médecine générale	Publique	CDS Boussmara, Casablanca
Kharrasse Tarik	Hépto-gastro-entérologie	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Composition du groupe de lecture

Nom et Prénom	Spécialité	Ville
Ibrahimi Adil	Gastro-Entérologue	Fès
Essaid El Feydi Abdellah	Gastro-Entérologue	Rabat
Badre Wafaa	Gastro-Entérologue	Casablanca
Hliwa Wafaa	Gastro-Entérologue	Casablanca
Boutaleb Mohamed	Gastro-Entérologue	Casablanca
Allouch Abdelouahab	Gastro-Entérologue	Nador
Gunoun Nezha	Gastro-Entérologue	Marrakech
Alaoui Fatima Zahra	Interniste	Casablanca
Hachim Khadija	Néphrologue	Casablanca
Idrissi Azami Amina	Médecin de travail	Casablanca
Hachim Jamila	Pédiatre	Casablanca



1. INTRODUCTION

1. 1. Objet

L'objet de ces recommandations est de fournir aux professionnels de santé une synthèse de la littérature scientifique. Le but est de proposer une référence qui peut aider dans la décision médicale pour une prise en charge la plus optimale d'un patient souffrant d'une affection de longue durée (ALD) au titre de l'ALD n° 23 : Hépatite virale chronique C. (HVCC)

Pour ceci, un groupe de travail pluridisciplinaire a développé, discuté et validé un certain nombre de recommandations afin d'établir une stratégie de prise en charge de l'hépatite virale chronique C, avec le souci d'offrir au patient toutes les chances que le développement scientifique peut présenter, mais sans oublier d'adapter ce qui est utile ou inutile en fonction du cas clinique en question.

Ces recommandations ne peuvent pas envisager toutes les situations particulières à chaque patient, et donc ne se substituent pas à la responsabilité du médecin vis-à-vis de son patient.

Ces recommandations constituent la structure générale de la prise en charge de l'hépatite chronique C, et seront remises à jour en fonction de la validation des études scientifiques nouvelles.

Ces recommandations constituent un outil de qualité et de coordination entre les différents acteurs intervenant dans le parcours de soins des patients atteints d'hépatite chronique C.

1. 2. Contexte

L'hépatite virale chronique C constitue un problème de santé de part le monde. On estime à 180 millions de porteurs chroniques de virus C. En Europe, la prévalence des sujets infectés par le virus C suit un gradient nord-sud, avec 1,1 à 1,2 % comme prévalence en France.

Au Maroc, aucune étude épidémiologique nationale n'est disponible. Cependant, des fréquences de portage chronique du virus C sont rapportées dans des études de groupes particuliers. Ainsi, la fréquence du portage chronique est évaluée à :

- 7 % chez les consultants d'un centre de santé.
- 3 % chez les consultants pour IST.
- 18 % chez les séropositifs VIH.
- 39 % chez les hémodialysés.
- 43 % chez les hémophiles.
- 1 % chez les donneurs de sang.

Ces chiffres, très variables, sont une base de données qui a fait de l'hépatite chronique C un problème de santé. Ceci doit être confirmé par des études à l'échelle nationale afin de dégager la prévalence réelle de cette pathologie.

Le groupe de travail juge que ces études sont indispensables, afin de mieux fonder des recommandations dans la prise en charge de l'hépatite chronique C.

L'histoire naturelle de l'infection virale C est bien connue actuellement. Après contamination par le virus C, l'hépatite virale aiguë est asymptomatique dans 90 % des cas. Le portage chronique secondaire à l'infection aiguë se fait dans 70 à 80 % des cas.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



L'hépatite chronique C évolue vers une hépatite chronique active dans environ la moitié des cas, nécessitant une prise en charge clinique et thérapeutique. Cette étape d'hépatite chronique C peut être asymptomatique et passer inaperçue pour évoluer vers la cirrhose environ 20 ans après la contamination, d'où l'importance du dépistage en particulier chez les sujets à risque.

Au stade de cirrhose, la personne est exposée à des complications graves par une décompensation (ascite, rupture de varices oesophagiennes, coma hépatique...). Si le patient ne décède pas par une des complications de la cirrhose, il est exposé au risque du cancer du foie (CHC) estimé à 3% par an. La mortalité de la cirrhose est de 2 à 5% par an.

La prise en charge de la cirrhose décompensée et du CHC est lourde nécessitant des centres spécialisés et du personnel qualifié. Cette prise en charge est coûteuse. En effet, la transplantation hépatique constitue actuellement le seul traitement radical dans ces situations. Cette transplantation hépatique est non disponible au Maroc, nécessite un déplacement à l'étranger, ceci ne va faire qu'augmenter le prix de l'acte.

Les études comparatives des coûts de prise en charge d'hépatite chronique non compliquée et au stade de complications ne font que plaider pour une prise en charge très large et précoce des hépatites chroniques C.

La qualité de vie (QDV) des personnes avec une hépatite chronique C est altérée même avant le traitement d'après toutes les études prospectives réalisées pour évaluer l'impact de l'hépatite virale chronique C sur les différentes dimensions des échelles utilisées. Cette altération est aussi bien physique que psychique. Une étude prospective marocaine a permis de confirmer ces constatations.

Nous pensons que l'altération de la QDV par l'impact négatif de l'hépatite virale chronique C sur les dimensions socio-économiques et culturelles du patient impose un changement dans la relation médecin-malade. Cette altération de la QDV doit inciter à la création et au développement d'organismes et réseaux offrant à ces patients l'aide et le soutien matériel et moral nécessaires.

Des progrès importants en matière de moyens diagnostiques sérologiques de confirmation virologique ont été faits. La sévérité des lésions hépatiques est plus facilement évaluée depuis l'utilisation des techniques non invasives comme alternative à la ponction biopsie du foie.

L'hépatite chronique C active est curable dans 80 % pour les génotypes 2-3 et dans 50 % pour le génotype 1 avec la bithérapie antivirale (interféron peg. + Ribavirine). Des études sont en cours pour évaluer d'autres molécules.

Le virus C peut infecter des sous-groupes particuliers (hémodialysés, co-infection, enfants...) ce qui nécessite une prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée en multidisciplinarité.

La bithérapie expose le patient à des effets secondaires dont certains sont graves et nécessitent une prise en charge clinique et thérapeutique spécialisée.

Nous pensons que la prise en charge d'une infection chronique C constitue un volet dans la prévention de cette endémie. En effet, en l'absence de vaccin, la prévention du fléau hépatite C comporte deux volets : le premier est d'éviter l'infection par le virus C par une éducation sanitaire aussi bien individuelle que collective. Il est donc nécessaire de développer des programmes nationaux dans ce sens. Le deuxième volet consiste à réduire le réservoir du virus, en l'occurrence par le traitement des patients virémiques.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Si le dépistage et le suivi peuvent être assurés par le praticien non spécialiste, le diagnostic de gravité, le traitement et sa gestion sont du ressort du spécialiste.

1. 3. Processus / Méthodologie

1. 3. 1. Cadre réglementaire

La convention de partenariat signée le 08 Janvier 2007 entre le Ministère de la Santé, l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie et la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM), et intégrée par le Conseil National de l'Ordre des Médecins en tant que partie signataire le 30 Mai 2007, confiée à la SMSM et son conseil d'administration (représentant de l'ensemble des sociétés savantes à caractère national) la mission d'encadrer et de coordonner les travaux des groupes de travail chargés d'élaborer les recommandations de bonnes pratiques médicales. Ces dernières, une fois validées, seront retenues comme référentiels de prise en charge de maladies dans le cadre de l'Assurance Maladie Obligatoire.

C'est dans ce cadre que le groupe de travail ALD n° 23 : Hépatite virale chronique C a été mis en place par le conseil d'administration de la SMSM et que la présidence de ce groupe a été confiée à la Société Marocaine des Maladies de l'Appareil Digestif.

Cette convention stipule que les recommandations de bonnes pratiques médicales doivent obéir aux termes de références et aux canevas standards prévus par la dite convention. Ces recommandations doivent être régulièrement actualisées, en fonction des données nouvelles de la science.

1. 3. 2. Méthodologie générale

Les sociétés savantes des différentes spécialités (qui composent le groupe de travail) ont été consultées par la Société Marocaine des Sciences Médicales pour proposer des représentants susceptibles de participer au groupe de travail et au groupe de lecture.

Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

1. 3. 3. Groupe de travail

Le groupe de travail a regroupé des experts de compétence (Hépatogastro-entérologues, internistes, pédiatres, néphrologues, généralistes...) de mode d'exercice (hospitalo-universitaire, libéral ou hospitalier) et d'origine géographique divers. Le groupe de travail est dirigé par un président.

Chaque membre du groupe de travail, dans la partie qui lui incombe de traiter, a procédé à une synthèse de la littérature scientifique et la rédaction de la dite partie qu'il a présenté aux autres membres. Les recommandations et le texte long ont été discutés et corrigés en plusieurs séances de travail par les membres du groupe. Une dernière lecture et recorection ont été aussi assurées en plénière par le groupe de travail.

Le rapporteur du groupe a assuré la coordination des réunions, ainsi que le courrier pour tous les membres. Le président et le rapporteur ont procédé à une mise en forme finale du document, aidés par deux membres du groupe.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



1. 3. 4. Recherche bibliographique

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE et Cochrane Library. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les essais cliniques, les méta-analyses, les analyses de décisions et les revues de synthèse, publiées en langue française ou anglaise sur une période de 10 ans.

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié ont été dépouillés. De plus, les références bibliographiques citées dans les articles identifiés dans les bases de données ont fait l'objet d'une analyse. Enfin, les membres du groupe de travail et du groupe de lecture ont pu transmettre d'autres articles.

Les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information ont été systématiquement recherchés (par contacts directs auprès de sociétés savantes et des services universitaires, par Internet ou par tout autre moyen).

Les recommandations concernant ce thème ont été établies par le groupe de travail selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposées par l'ANAES. Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique.

Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (voir tableau ci-dessous). Lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été établies à partir d'un accord professionnel fort pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Niveau	Niveau de preuves scientifiques
Ia	Meta-analyse et études randomisées contrôlées
Ib	Au moins une étude randomisée
IIa	Au moins une étude non randomisée
IIb	Au moins une étude avec bonne méthodologie quasi expérimentale
III	Etude descriptive, cas témoin, étude de cas
IV	Opinion d'experts, rapport de commission d'experts

Tableau : Niveau d'évidence des recommandations

Grade	Recommandation
A (niveau d'évidence Ia Ib)	Au moins une étude randomisée contrôlée, littérature de bonne qualité.
B (niveau d'évidence IIa IIb III)	Etudes non randomisées.
C (niveau d'évidence IV)	Comité d'experts et/ou avis d'experts. Absence d'études cliniques de bonne qualité.
GPP (Good Practice Point)	Bonnes pratiques, expériences cliniques du groupe de travail

Grade des recommandations

1. 3. 5. Groupe de lecture

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



1. 3. 6. Validation

Les recommandations ont été discutées par le comité de suivi en vue de vérifier le respect de la méthodologie d'élaboration, des termes de références et du canevas standard. Les commentaires du comité de suivi ont été pris en compte dans la rédaction des recommandations.

Le texte a ensuite été soumis à l'approbation du comité de coordination de la Société Marocaine des Sciences Médicales chargé de la validation des Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales. Les commentaires du comité de coordination ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte dans la rédaction des recommandations.

2. PRESENTATION DE LA MALADIE

2. 1. Définitions

Recommandation n°1

- L'hépatite virale chronique C est définie par une infection du foie par le virus C au delà de six mois après la contamination. (Persistance de la réplication virale)

- L'évolution chronique peut se faire avec ou sans manifestations cliniques hépatiques et/ou extrahépatiques.

Niveau A

- L'hépatite virale chronique C est une maladie fréquente. On estime que 3 % de la population mondiale a une infection chronique par le virus de l'hépatite C et que ce dernier est responsable d'environ 20 % des cas d'hépatites aiguës et de 70 % des cas d'hépatites chroniques.

Niveau C

- L'hépatite virale chronique C est une cause majeure de cirrhose et de cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire). En outre, la cirrhose décompensée liée à l'hépatite C est la première cause de transplantation hépatique.

Niveau A

- L'hépatite virale chronique C est généralement asymptomatique. Son diagnostic n'est fait, dans la plupart des cas, qu'à un stade tardif de la maladie.

Niveau C

Découvert par recombinaison génétique au Japon en 1989, le virus de l'hépatite C (VHC) appartient à la famille Flavivirus (flaviviridae, du latin flavus : jaune). Le virus



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



de l'hépatite C, qui est un virus à ARN et pour lequel le terme de hepacavirus ou hepacivirus avait été également proposé, semble affecter uniquement l'homme et les grands singes anthropoïdes, de mœurs arboricoles et dont les diverses races vivent en Afrique, de la Guinée aux grands lacs, le chimpanzé. Environ 170 millions de personnes (probablement plus), sont contaminées dans le monde et 80% environ des affections chroniques sont susceptibles de se compliquer de cirrhose ou de cancer.

L'hépatite C est une maladie fréquente. On estime que 3 % de la population mondiale a une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) et que ce dernier est responsable d'environ 20 % des cas d'hépatites aiguës et de 70 % des cas d'hépatites chroniques.

Même en 2010, compte tenu de la diminution de la prévalence de la maladie, 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.

L'hépatite chronique C est une cause majeure de cirrhose et de cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire). En outre, la cirrhose décompensée liée à l'hépatite C est la première cause de transplantation hépatique en Europe.

L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité expliquent l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés. Ainsi, bien que le virus de l'hépatite C ne soit pas très contagieux, il est transmis largement, essentiellement par voie parentérale. L'hépatite aiguë C est habituellement asymptomatique, ce qui explique que le diagnostic soit rarement fait au stade aigu de la maladie. L'hépatite chronique est également généralement asymptomatique et son diagnostic n'est réalisé dans la plupart des cas, qu'à un stade tardif de la maladie.

2. 2. Prévalence du virus de l'hépatite virale C chronique dans le monde et au Maroc.

Recommandation n°2

- **Les infections par le virus de l'hépatite C sévissent dans le monde entier. La prévalence de l'hépatite chronique C au niveau mondial est de 3%**
- **Ainsi l'hépatite C au Maroc est de transmission essentiellement parentérale, une prévalence moyenne de 1 % a été retrouvée chez les groupes témoins. Des taux plus élevés sont observés au sein des groupes à risque**
- **En ce qui concerne le Maroc, le génotype 1b est la cause la plus fréquente d'hépatite virale C. D'autres génotypes tels que le 2a et le 2c sont également fréquents**

Niveau C



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Les infections par le virus de l'hépatite C sévissent dans le monde entier. La prévalence de l'hépatite chronique C au niveau mondial est de 3% (0,1 à 5% suivant les pays, parfois plus de 10% dans certains pays d'Afrique, en particulier en Egypte). Il y'a environ 170 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite C, dont 4 millions aux Etats Unis et 5 millions en Europe de l'Ouest. En Europe, la proportion de sujets atteints varie de 0,5% à 2% en fonction des pays, avec un gradient Nord-Sud. En Europe de l'est certains pays sont particulièrement touchés avec jusqu'à 3 à 4% de prévalence.

En France, on estime que 550.000 à 600.000 personnes sont porteuses de ce virus, soit 1 à 1,2% de la population, et 90% des sujets contaminés n'ont aucun symptôme.

Les hépatites virales constituent un problème de santé publique au Maroc. Les différents travaux réalisés ont contribué à clarifier la situation épidémiologique de l'infection à virus C et à caractériser les souches virales circulantes. Ainsi l'hépatite C au Maroc est de transmission essentiellement parentérale, une prévalence moyenne de 1 % a été retrouvée chez les groupes témoins (donneurs de sang). Des taux plus élevés sont observés au sein des groupes à risque.

L'étude de la distribution génotypique du virus de l'hépatite C a mis en évidence une prédominance des sous types 1b (44 %) et 2a2c (39 %) chez les porteurs chroniques. Le sous-type 1b prédomine chez les patients atteints d'une cirrhose. Par ailleurs, des taux élevés de co-infection VHC/VHB ont été enregistrés nécessitant une adaptation des prises en charge biologique et thérapeutique. Entre 10 et 30% des malades sont également infectés par le VIH. Six génotypes ont été mis en évidence mais seulement 3 de ces génotypes sont à l'origine de la presque totalité des hépatites C survenant sur un mode chronique (s'étalant dans le temps). En ce qui concerne le Maroc, le génotype 1b est la cause la plus fréquente d'hépatite virale C. D'autres génotypes tels que le 2a et le 2c sont également fréquents. Après contamination par le virus C, l'hépatite virale aiguë est asymptomatique dans 90 % des cas. Le portage chronique secondaire à l'infection aiguë se fait dans 70 à 80 % des cas. L'hépatite chronique C est source de cirrhose et de cancer primitif du foie de type carcinome hépatocellulaire. D'autre part, la cirrhose C quand elle est décompensée est la première cause de transplantation de foie en Europe.

2. 3. Modes de transmission de l'hépatite virale C

Recommandation n°3

- La transmission de l'hépatite virale C se fait avant tout par le sang : La toxicomanie intraveineuse, l'hémodialyse, les transfusions de sang et dérivés sanguins (avant 1994)...

Niveau A

- D'autres voies de contamination sont possibles : contamination verticale, iatrogène, sexuelle ...

Niveau C

La transmission de l'hépatite virale C se fait avant tout par le sang. La toxicomanie intraveineuse, les transfusions de dérivés de produits sanguins (avant 1994 au Maroc), l'hémodialyse, les infections nosocomiales (lors d'endoscopie entre autres),



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



certaines techniques de soins (acupuncture entre autres), les tatouages, les percements divers, la chirurgie dentaire, le partage d'objet de toilette et plus rarement les contacts sexuels ou encore la transmission au moment de l'accouchement entre autres peuvent être à l'origine d'une hépatite virale C.

L'hépatite aiguë C post-transfusionnelle est devenue extrêmement rare et de plus en plus de sujets sont maintenant infectés par usage de drogues par voie intraveineuse (UDIV). Le tableau clinique de l'hépatite aiguë C a surtout été décrit chez les patients transfusés. Aussi, les caractéristiques de l'hépatite aiguë C liées à d'autres modes d'infection, comme l'UDIV ou l'exposition nosocomiale ou professionnelle, sont mal connues.

Au Maroc le mode de transmission dit horizontal est certainement très important vu la pratique de soins illicites ou de gestes traditionnels (barbiers, arracheurs de dents, tatouages). En témoigne la pratique de petites études de cohortes.

2. 4. Histoire naturelle de l'hépatite virale C chronique

Recommandation n°4

- La sévérité de la maladie hépatique liée au virus de l'hépatite C est très variable mais peut, dans certains cas, être responsable d'une cirrhose puis d'un carcinome hépatocellulaire, dans un délai qui varie de quelques années à plusieurs décennies

- L'évolution retardée de la maladie ainsi que la disponibilité de mesures de lutte et de traitements plus efficaces justifient une prise en charge médicale aussi précoce que possible

- Plusieurs données permettent de suggérer que l'hépatite post transfusionnelle est responsable d'une forme plus agressive d'hépatite C que par le biais des autres voies de transmission et ceci serait lié à l'importance de l'inoculum

Niveau C

- Le premier marqueur de l'infection par le virus de l'hépatite C est l'apparition d'ARN viral détectable dans le sérum par PCR dès la première semaine après la contamination

Niveau B

- La guérison spontanée de l'hépatite aiguë C n'est observée que dans 20% des cas environ

- L'hépatite chronique C à lésions minimales évolue généralement très lentement et le risque, à long terme, de développer une cirrhose est faible

- Environ 20% des malades atteints d'hépatite chronique développeront une cirrhose en 20 ans

- Chez les patients ayant une cirrhose liée à une hépatite chronique C, la mortalité liée à l'hypertension portale,



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



l'insuffisance hépatocellulaire ou le carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 2% à 5% par an

Niveau C

La sévérité de la maladie hépatique liée au virus de l'hépatite C est très variable mais peut, dans certains cas, être responsable d'une cirrhose puis d'un carcinome hépatocellulaire, dans un délai qui varie de quelques années à plusieurs décennies. Cette évolution retardée de la maladie ainsi que la disponibilité de mesures de lutte et de traitements plus efficaces justifient une prise en charge médicale aussi précoce que possible.

Après un contage par le virus C, 70 à 80% des sujets évoluent vers la chronicité et 20 à 30 % environ guérissent. En cas d'évolution vers la chronicité, des lésions d'hépatite chronique, puis de cirrhose se constituent à bas bruit, en 20 à 30 ans après la contamination virale. Il existe un risque de carcinome hépatocellulaire, 5 à 10 ans après la constitution de la cirrhose. L'importance de ces risques est encore mal connue. On estime que le risque de cirrhose est de l'ordre de 20 %. L'incidence du carcinome hépatocellulaire sur foie cirrhotique est de 3 à 5% par an. Plusieurs, données permettent de suggérer que l'hépatite post transfusionnelle est responsable d'une forme plus agressive d'hépatite C que par le biais des autres voies de transmission et ceci serait lié à l'importance de l'inoculum.

2. 4. 1. Hépatite aiguë

La période d'incubation et la sévérité de l'hépatite aiguë pourraient être liées à l'importance de l'inoculum. L'incubation moyenne, d'après les études prospectives post-transfusionnelles, est de 7 à 8 semaines, mais elle peut être très variable (2 à 26 semaines). La phase prodromique est rare. L'hépatite aiguë C n'est ictérique que dans une minorité de cas (20%) et est anictérique avec absence ou peu de symptômes dans la plupart des cas (80%). L'ictère semble encore moins fréquent chez les sujets infectés par usage de drogues intra-veineuses.

Les symptômes ne sont pas spécifiques : fatigue, nausées, douleurs de l'hypochondre droit, suivies par l'apparition d'urines foncées et d'un ictère. Ils sont semblables à ceux observés au cours d'autres hépatites virales. Ainsi, le diagnostic clinique de l'hépatite aiguë C est rarement fait. Le diagnostic est fondé sur la sérologie virale.

L'hépatite aiguë sévère est rare et la réalité de l'hépatite fulminante est controversée. Dans les formes symptomatiques, la maladie dure généralement de 2 à 12 semaines.

Le premier marqueur de l'infection par le virus de l'hépatite C est l'apparition d'ARN viral détectable dans le sérum par PCR dès la première semaine après la contamination. Les anticorps anti-VHC sont détectables au stade aigu de l'hépatite dans La plupart des cas mais, dans certains cas, il arrive que la séroconversion survienne tardivement, une à plusieurs semaines après le pic des transaminases.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Les transaminases s'élèvent avant l'apparition des symptômes. Le pic des transaminases est le plus souvent supérieur à dix fois la normale, même si des valeurs plus basses peuvent être observées.

En cas de guérison de l'hépatite aiguë C, les transaminases se normalisent et l'ARN viral devient indétectable; les anticorps anti-VHC diminuent très progressivement mais restent détectables pendant de nombreuses années. En cas de passage à la chronicité, les transaminases peuvent se normaliser ou rester discrètement ou modérément élevées. Cependant, L'ARN viral reste détectable malgré une négativation transitoire dans certains cas.

La guérison spontanée de l'hépatite aiguë C n'est observée que dans 20% des cas environ. Chez la plupart des patients, l'infection devient chronique. La fréquence du passage à la chronicité est de l'ordre de 80%; elle varie de 50% à 90% en fonction des études. La grande fréquence du passage à la chronicité est liée à la forte variabilité génomique du virus de l'hépatite C. La multiplication du virus, dont le génome est un ARN, entraîne des mutations permanentes qui lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire.

2. 4. 2. Hépatite chronique

On peut distinguer trois tableaux d'hépatite chronique C:

- L'hépatite chronique avec transaminases normales;
 - L'hépatite chronique minime;
 - L'hépatite chronique modérée ou sévère.
- Hépatite chronique avec transaminases normales

Un certain nombre de patients, ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), ont des transaminases normales vérifiées en permanence malgré la présence d'une virémie détectable (ARN viral détectable par PCR dans le sérum). Ces patients sont souvent identifiés lors d'un dépistage. Ce groupe représente environ 25% des patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite C (10% à 40% en fonction des études). La définition de ce groupe de patients doit être stricte : positivité des anticorps anti-VHC, positivité de l'ARN viral C par PCR et transaminases strictement normales à plusieurs reprises. Cela nécessite un contrôle des transaminases sur une période d'au moins 6 mois.

Ces patients n'ont habituellement aucun symptôme, mais environ 90% d'entre eux ont des lésions d'hépatite chronique à la biopsie hépatique. Cependant, les lésions histologiques hépatiques sont généralement minimales et les lésions sévères, en particulier la cirrhose, sont rares en l'absence d'autres facteurs hépatotoxiques (antécédents de consommation excessive d'alcool, co-infection VIH). Les caractéristiques virologiques de ces patients (génotype et charge virale) ne semblent pas différentes de celles observées chez les patients atteints d'hépatite chronique C avec transaminases élevées. L'évolution à long terme de ce groupe de patients n'est pas connue et une surveillance régulière des transaminases (deux fois par an) est recommandée, bien que le pronostic paraisse a priori tout à fait favorable.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- Hépatite chronique minime

Un autre groupe de patients atteints d'hépatite chronique C est caractérisé par une maladie du foie minime avec de l'ARN viral détectable dans le sérum par PCR et des transaminases modérément élevées ($< 2N$), parfois fluctuantes et transitoirement normales. La biopsie hépatique montre des lésions d'activité et de fibrose minimales ($\leq F1$). Ce groupe de patients représente actuellement environ 50% des patients atteints d'hépatite chronique C.

Ces patients sont généralement asymptomatiques mais peuvent se plaindre, dans certains cas, d'une fatigue anormale. Ce type d'hépatite chronique C évolue généralement très lentement et le risque, à long terme, de développer une cirrhose est faible. L'hépatite chronique minime est la forme la plus fréquente d'hépatite chronique C chez les patients jeunes. Cependant, une minorité de ces patients peut éventuellement développer ultérieurement une maladie plus évolutive.

- Hépatite chronique modérée ou sévère

Le troisième groupe de patients atteints d'une hépatite chronique modérée ou sévère représente environ 25% des patients atteints d'hépatite chronique C. Ces patients sont difficiles à distinguer de ceux atteints d'une hépatite chronique minime. Cliniquement, bien que la maladie hépatique soit plus sévère, la plupart des patients sont asymptomatiques et, s'il existe une fatigue, l'intensité de celle-ci n'est pas corrélée à la sévérité de la maladie.

L'examen clinique est généralement normal. En outre, bien que ces patients aient tendance à avoir des transaminases plus élevées que les patients atteints d'hépatite chronique minime, le taux des transaminases n'est pas un facteur pronostique pour un malade donné. Une augmentation de la gamma GT, de la ferritine ou des immunoglobulines, ou une thrombopénie sont les indices d'une maladie plus sévère, mais ils ne sont pas toujours présents. L'échographie hépatique peut apporter des informations utiles mais elle est le plus souvent normale. Ainsi, la biopsie hépatique est l'examen le plus fiable pour distinguer l'hépatite chronique modérée ou sévère de l'hépatite chronique minime. Elle permet d'établir le pronostic et l'indication du traitement.

La biopsie hépatique montre des lésions plus marquées d'activité et une fibrose plus ou moins extensive. Cette forme d'hépatite chronique C est plus fréquente et progresse plus vite chez les patients âgés, chez les hommes et chez les patients ayant un co-facteur tel que l'alcool ou un déficit immunitaire. On estime qu'environ 20% des malades atteints d'hépatite chronique développeront une cirrhose en 20 ans.

2. 4. 3. Cirrhose et carcinome hépatocellulaire

La cirrhose induite par l'hépatite chronique C peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. Les signes d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatocellulaire apparaissent tardivement. Ainsi la cirrhose, habituellement asymptomatique, est le plus souvent découverte lors de la biopsie hépatique. Dans d'autres cas, la cirrhose est diagnostiquée à l'occasion d'une complication (hémorragie par rupture de varices oesophagiennes, ascite, ictère, encéphalopathie).



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Dans certains cas, le diagnostic de cirrhose est fait au stade de carcinome hépatocellulaire. L'examen clinique, l'échographie et les tests hépatiques peuvent suggérer l'existence d'une cirrhose.

Chez les patients ayant une cirrhose virale C, la mortalité liée à l'hypertension portale, l'insuffisance hépatocellulaire ou le carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 2% à 5% par an. La cirrhose décompensée due à l'hépatite chronique C est la deuxième cause de transplantation hépatique en France (après la cirrhose alcoolique) et la première cause en Europe. En cas de cirrhose, l'incidence du carcinome hépatocellulaire est élevée (3 % à 10 % par an) et justifie un dépistage systématique par échographie et dosage de l'alpha-foetoprotéine tous les 6 mois. Le carcinome hépatocellulaire est exceptionnel en l'absence de cirrhose ; il survient habituellement sur une cirrhose compensée et reste asymptomatique longtemps.

Références

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. ». 1989. Science. . Science. 244. 4902. 359-62.
2. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. Seminar Liver Dis 1995; 15 : 5-14.
3. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. J Hepatol, 1999; 30: 956-61.
4. Abdoul H Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique Volume 56, numéro 3 page 220 (juin 2008)3.
5. Benjelloun S, Bennani A, Sekkat S, Benslimane A. Les hépatites virales au MAROC: Aspects épidémiologique et moléculaire = Viral hepatitis in Morocco. Seroprevalence and molecular epidemiology. Médecine et armées : 2003, vol. 31, n°4, NS, pp. 352-356
6. Cacoub P, Ohayon V, Sekkat S, et al. Etude épidémiologique et virologique des infections par le virus de l'hépatite C au Maroc. Gastroenterol Clin Biol 2000 ; 24 : 169-73.
7. Zahraoui-Mehadji M. Zahraoui Baakrim M. Laraqui S. Laraqui O. El Kabouss Y, et al. Risque infectieux lié au sang chez les coiffeurs-barbiers traditionnels et leurs clients au Maroc. Santé 2004. Vol. 14, 4. ISSN 1157-5999. 211-216.
8. Dienstag JL. NANB hepatitis I. Recognition, epidemiology and clinical features. Gastroenterology 1993 ; 85 : 439-462.
9. Gordon (S.C.), Bayati (N), Silverman (A.L) Hepatology. Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission. Hepatology ; 28, 2 ISSN 0270-9139 Pages 562-567, 24
10. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure : summary of a workshop. Hepatology 1995 ; 21: 240-252.
11. Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, Purcell RH. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. N Engl J Med 1991 ; 325 : 98-104.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



12. Puoti M, Zonaro A, Ravaggi A, Mann MG, Castelnuovo F, Caniani E. Hepatitis C virus RNA and antibody response in the clinical course of acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1992; 16: 877-881.
13. Hino K, Sainokami S, Shimoda K, Niwa H, Iino S. Clinical course of acute hepatitis C and changes in HCV markers. *Dig Dis Sci* 1994 ; 39: 19-27.
14. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989 ; 321 / 1494-4500.
15. Mattsson L, Sönnnerborg A, Weiland O. Outcome of acute symptomatic non-A, non-B hepatitis: a 13-year follow-up study of hepatitis C virus markers. *Liver* 1993; 13 : 274-278.
16. Asselah T, Martinot M, Boyer N, Marcellin P. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C: implications cliniques. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 : 24: 175-184.
17. Esteban JI, Lopez-Talavera JC, Genescà J, Madoz P, Viladomiu L, Muñoz E, Martín-Vega C, et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 : 443-449.
18. Alberti A, Morsica G, Chemello L, Cavalletto D, Noventa F, Pontisso P, Ruol A. Hepatitis C viremia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet* 1992 ; 340 : 697-698.
19. Prieto M, Olaso V, Verdu C, Córdoba J, Gisbert C, Rayon M, Carrasco D, et al. Does the healthy hepatitis C virus carriers state really exist ? An analysis using polymerase chain reaction. *Hepatology* 1995 ; 22 : 413-417.
20. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, Hayashi P, Kleiner DE, Tedeschi V, Krawczynski K et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus : clinical, biochemical, virologic and histologic features. *Ann Intern Med* 1995: 123 : 330-337.
21. Serfaty L, Noursbaum JB, Elghouzzi MH, Giral P, Legendre C, Poupon R. Prevalence, severity, and risk factors of liver disease in blood donors positive in a second-generation anti-hepatitis C virus screening test. *Hepatology* 1995 ; 21: 725-729.
22. Conry-Cantilena C, Van Raden M, Gible J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C infection. *N Engl J Med* 1996 ; 334: 1691-1696.
23. Persico M, Persico B, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L, Palmentieri B, Sasso FC, Torella R. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000; 118 : 760-764.
24. Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C :patients with normal aminotransferase levels. *Hepatology* 1997 ; 26 (Supl. 1): 133S-137S.
25. Martinot-Peignoux M, Marcellin P. Goumay J, Gabriel F, Countois F, Branger M, Wild AM, Erlinger S, Benhamou JP. Detection and quantitation of serum hepatitis C virus (HCV) RNA by branched DNA amplification in anti-HCV positive blood donors. *J Hepatol* 1994; 20: 676-678.
26. Silini E, Bono F, Cividini A, Cerino A, Bruno S, Rossi S, Belloni G, et al. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology* 1995 ; 21: 285-290.
27. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993 ; 14 : 969-974.
28. Roudot-Thoraval F, Bastié A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D and the Study Group for the prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. Epidemiological factors



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. *Hepatology* 1997 ; 26 : 485-490.

29. Poynard T, Bedossa P, Opolon P for the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOS VIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997 ; 349: 825-832.

30. Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis. *J Hepatol.* 2000 ; 32 (Suppl 1): 98-112.

31. Thélot B, Pialoux G, Delhommeau A, Piroth L., Salmon —Ceron D et l'APPIT. *BEH.* 2000 ;39 :171-173

32. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence and sequelae in hepatitis C virus infection : a perspective on long-term outcome. *Sem Liv Dis* 2000 ; 30: 1735.

33. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens E, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schaim SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112 : 463-472.

34. Rosmorduc O, Paterlini P, Poupon R, Bréchet C. Virus des hépatites et carcinome hépatocellulaire. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23 : 363-375.

35. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999 ; 29: 1596-1601.

36. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi J P, Degott C, Guettier C, Trinchet JC, Beaugrand M, Chevret S. Hepatitis C virus related cirrhosis : time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000 ; 47: 13 1-136.

2. 5. Prévention

2. 5. 1. Les facteurs de risque de transmission de l'infection virale C :

Recommandation n°1

Les facteurs de risque de transmission du virus de l'hépatite C au Maroc sont :

- La transmission nosocomiale : soins dentaires, injections parentérales...
- La transfusion sanguine avant 1994
- La toxicomanie : rare

Niveau C

La transmission du virus de l'hépatite C est essentiellement parentérale, résultant de la mise en contact direct du sang d'un sujet indemne avec le sang d'un sujet contact. Si la toxicomanie intraveineuse est actuellement la cause la plus fréquente de contamination par le virus de l'hépatite C dans les pays occidentaux, la transmission nosocomiale et la transfusion (avant 1994) restent les causes les plus fréquentes de transmission de ce virus dans les pays en voies de développement.

Au Maroc, les principaux modes de transmission du virus de l'hépatite C retrouvés dans l'étude de Cacoub et de l'Institut Pasteur Maroc, respectivement, sont les soins dentaires dans 55 et 66% des cas, des injections intramusculaires ou intraveineuses thérapeutiques dans 66% et 49% des cas, de chirurgie dans 40 et 38% des cas, les antécédents de transfusion sont retrouvés chez 21,7% et 16 % des malades, aucun



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



cas de toxicomanie intraveineuse n'a été rapporté dans ces 2 études. Dans une étude multicentriques Marocaine sur les malades traité pour hépatite virale C, des antécédents de soins dentaires étaient rapportés par 44% des malades, des injections parentérales ou de chirurgie par 26% des patients, les antécédents de transfusion sanguine étaient retrouvés chez 15% des malades et de la toxicomanie chez seulement 0,3% des malades.

2. 5. 1. 1. La transfusion de produits sanguins :

Recommandation n°2

La transfusion sanguine au Maroc :

- Ce mode de transmission a joué un rôle majeur dans la diffusion du virus de l'hépatite C jusqu'à l'année 1994.

Niveau A

- Les efforts pour diminuer le risque transfusionnel sont axés sur l'élimination des unités du sang contenant de l'Ag HBs, des Ac anti-VHC (depuis 1994), anti-VIH, des valeurs de transaminases supérieure à la normale, une sérologie syphilitique positive et une sélection stricte des donneurs de sang.

Ce mode de transmission a joué un rôle majeur dans la diffusion du virus de l'hépatite C jusqu'à l'année 1994. Les dernières années ont été marquées par une diminution progressive du risque post-transfusionnel en rapport avec différents facteurs : a) l'introduction d'étape d'inactivation virale dans la préparation des facteurs coagulants (1987), puis des poches de plasma frais congelé (1992) ; b) un ensemble de mesures prises pour l'éviction des dons de sang à risque : élimination des unités de sang ayant une valeur d'alanine aminotransférase (ALAT) supérieure à deux fois la normale et contenant des Ac anti Hbc (1988), élimination des unités de sang contenant des Ac anti-hépatite virale C par les tests ELISA de première génération (1990) puis de deuxième génération (1991), éviction des donneurs dont la valeur d'ALAT est strictement supérieure à la normale (1992), utilisation des tests anti-VHC de 3^{ème} génération (1993) et sélection clinique stricte des donneurs de sang, allant jusqu'à éliminer du don du sang tout sujet ayant des antécédents transfusionnels, une exploration endoscopique dans les 6 mois précédent le don du sang (1997) ; le dépistage de génome viral (2001).

Toutes ces mesures ont permis de réduire considérablement le risque de transmission du virus de l'hépatite C par les produits sanguins dans les pays développés. Le risque résiduel est actuellement estimé à 1/ 6 650 000 dons (IC à 95% : 0-1/1 000 000).

Au Maroc, les efforts pour diminuer le risque transfusionnel sont axés sur l'élimination des unités du sang contenant de l'Ag Hbs, des Ac anti-VHC (depuis 1994), anti-VIH, des valeurs de transaminases supérieure à la normale, une sérologie syphilitique positive et une sélection stricte des donneurs de sang.

2. 5. 1. 2. La transmission nosocomiale :



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Recommandation n°3

Les principaux facteurs de risque de la transmission nosocomiale du virus de l'hépatite C au Maroc :

- **L'hémodialyse**
- **Les injections parentérales par des seringues en verre**
- **Les interventions chirurgicales**
- **Les soins dentaires**

Niveau C

Ce mode de transmission est possible et peut être secondaire à l'utilisation de matériel non ou mal stérilisé et au non respect de règles universelles de ramassage du matériel tranchant souillé potentiellement contaminant qui peut être laissé à la portée. Le risque de transmission de malade à malade, par l'intermédiaire d'objets souillés, a été bien démontré dans des centres d'hémodialyses chez des malades non transfusés. Beaucoup d'études ont rapporté que l'incidence et la prévalence des Ac anti-VHC augmentent avec la durée de l'hémodialyse indépendamment de la transfusion sanguine. En effet, les publications concernant la transmission nosocomiale de l'hépatite virale C dans des centres d'hémodialyse font référence à trois types de cause :

- Transfusion sanguine : exceptionnelle, grâce à la détection sérologique du virus de l'hépatite C chez le donneur de sang ;
- Transmission manu portée par le personnel par défaut d'application des règles de base d'hygiène et des précautions standards à fortiori lors des situations d'urgence ou en cas de personnel en sous effectif ;
- Transmission par l'intermédiaire de matériel : flacons multidoses ou dispositifs médicaux partagés en raison de la réutilisation de matériel à usage unique ou surtout de procédure de désinfection ou d'utilisation inadaptées dans le cas de matériel réutilisable (ex : générateurs).

La prévalence des Ac anti-VHC chez les hémodialysés varie entre 10 et 65% en fonction des zones géographiques. Au Maroc, des chiffres allant de 35% à 53% ont été rapportés.

D'autres modes de transmission nosocomiale ont été démontrés, il s'agit des explorations endoscopiques digestives avec des biopsies et de l'utilisation inadéquates d'auto-piqueurs pour dosage de la glycémie. Ce mode de contamination a pu être très important avant 1970, à une époque où les injections et les actes chirurgicaux se faisaient avec du matériel non jetable et seulement stérilisé par chauffage et où les vaccinations pouvaient être faites « à la chaîne ». Des études cas-témoin effectuées dans plusieurs régions de France en population générale montrent le rôle possible des contaminations nosocomiales. Ainsi, elles rapportent une fréquence plus élevée d'antécédents de certains actes médicaux ou chirurgicaux chez les sujets positifs pour le VHC que chez les témoins, tels que : endoscopie digestive, chirurgie urologique, fausses couches spontanées et interruption thérapeutique de grossesse. A côté de la transmission de malade à malade d'exceptionnels cas de transmission de médecin à malade ont été rapportés, à l'occasion d'intervention chirurgicale sanglante. Au Maroc, des antécédents d'injections parentérales thérapeutiques par des seringues en verre ont été retrouvés chez 49,5% des malades infectés par le virus de l'hépatite C dans une étude réalisée à l'institut Pasteur en 1996. Dans cette même étude des antécédents d'interventions



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



chirurgicales ont été notés dans 38% des cas. Dans une autre étude réalisée chez 783 marocains hospitalisés à l'hôpital militaire Mohamed V ou consultant dans des dispensaires urbains de Rabat, des antécédents d'injection parentérale thérapeutique ou de chirurgie ont été retrouvés, respectivement, chez 66% et 40% des malades infectés par le virus de l'hépatite C, mais sans différence statistiquement significative avec le groupe de patients HVC négative.

Un meilleur respect des règles d'hygiène universelles et des recommandations de désinfection du matériel à usage multiple, ainsi que l'utilisation de matériel à usage unique devraient permettre à terme une quasi-disparition de ce type de risque nosocomial.

2. 5. 1. 3. L'usage de drogue intraveineuse :

Recommandation n°4

La toxicomanie intraveineuse : ce mode de transmission du virus de l'hépatite C est rarement retrouvé chez les malades marocains ayant une hépatite virale C, ceci est probablement dû à la rareté de la toxicomanie intraveineuse dans notre pays
Niveau C

Ce mode de contamination s'est développé à la fin des années 1960 dans une population jeune à prédominance masculine. La pratique de partage des seringues était très fréquente avant l'épidémie de virus de l'immunodéficience humaine (VIH), expliquant la forte séroprévalence du VHC chez les anciens usagers de drogue, estimé entre 50 et 80%. Malgré la prise de conscience du risque viral lié à l'épidémie du VIH et l'autorisation de vente libre des seringues en pharmacie, le risque de contamination par toxicomanie ne semble pas diminué. Sa persistance pourrait être liée au partage de seringue lors de l'injection initiale ou à l'occasion d'une incarcération, ou plus tard au partage du petit matériel nécessaire aux injections (filtre, cuillère). La mise à disposition récente de Kits Steribox comportant également un petit matériel de préparation stérile pourrait permettre une diminution de risque de ce mode de transmission.

La diffusion du VHC semble aussi possible chez les toxicomanes utilisant la voie nasale. Le partage de la paille utilisée pour sniffer, associé à des lésions de la muqueuse nasale, pourrait expliquer ce mode de contamination. Au Maroc, ce mode de transmission n'a pas été retrouvé chez des malades infectés par le VHC dans l'étude de Cacoub ou de l'institut Pasteur. Dans une étude multicentrique marocaine un antécédent de toxicomanie intraveineuse a été noté chez 0,3% des malades traités pour une hépatite virale C. Ceci est probablement dû à la rareté de toxicomanie intraveineuse dans notre pays. En effet, dans une étude réalisée en milieu universitaire à Rabat sur 1208 étudiant, seulement 1,4% ont déclaré avoir consommé au moins une fois de la cocaïne ou de l'héroïne. Le nombre de toxicomane susceptible d'utiliser la voie intraveineuse dans la population générale marocaine est estimé à 19000.

2. 5. 1. 4. Les autres modes de transmission:

Recommandation n°5



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Les autres modes de transmission du VHC :

- **L'exposition professionnelle : bien démontrée**

Niveau A

- **La transmission intrafamiliale :**

- **Transmission sexuelle : rare (<5%)**
- **Transmission non sexuelle (personne vivant sous le même toit) par le partage d'objet tranchant : exceptionnelle.**
- **Transmission mère-enfant :**
 - **Au cours de l'accouchement : 5 à 10% ; mais la grossesse n'est pas contre-indiquée.**

Niveau B

- **Au cours de l'allaitement : non démontrée, l'allaitement doit être encouragé, cependant il devrait être évité en cas de lésion mamelonnaire ou buccale chez le nourrisson.**

Accord professionnel

L'exposition professionnelle : ce mode de transmission est lié à une blessure accidentelle avec du matériel souillé. La probabilité d'être contaminé par le VHC après une exposition accidentelle est estimée à 0,5%, ce risque pourrait atteindre 10% si le sujet source est très virémique. Ce risque de transmission de VHC dépendrait aussi de l'importance de l'inoculum, de la gravité de l'exposition, de la fréquence des accidents, de la durée de l'exposition et du lieu de l'exercice. Si la transmission du VHC lors de l'éclaboussement de taches du sang d'un patient source sur la conjonctive d'un personnel de santé a été décrite, aucune étude n'a démontré la transmission du VHC en cas de contact entre du sang d'un patient source, avec le tissu cutané blessé (écorchures) d'un professionnel. Cependant, la prévalence de l'hépatite virale C chez les professionnels de santé n'est pas supérieure à celle de la population générale, variant de 1 à 2%, et elle est 10 fois moindre que celle de l'hépatite virale B (HVB). Au Maroc la prévalence des Ac anti VHC chez les professionnels de santé varie de 3,5% au CHU de Rabat à 7,6% au CHU de Fès. La prévalence élevée des Ac anti VHC chez les professionnels de santé au CHU de Fès pourrait être expliquée en partie par le nombre réduit de sujet dépisté (n=77).

La transmission intrafamiliale du VHC : Les données de la littérature sur la transmission intrafamiliale du VHC sont controversées. Certains auteurs ont rapporté une prévalence intrafamiliale du VHC de 16 à 20%, alors que d'autres auteurs ont rapporté une prévalence de 7,3% et 8,9%, voire même moins : 1,33%. Ces données contradictoires sont, probablement, en rapport avec le test ELISA (génération) utilisé pour le dépistage, la répartition géographique de l'endémie du VHC et la nature des études. Dans une étude que nous avons réalisée au service d'hépatogastro-entérologie de CHU Hassan II de Fès nous avons trouvé une prévalence des Ac anti-VHC de 7,4% chez les 54 membres de familles testés de 18 cas index (patient source infecté par le VHC).

La transmission familiale du VHC correspondrait à trois différents modes mineurs de contamination : la transmission sexuelle, la transmission mère enfants, et la



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



transmission entre sujets vivants sous le même toit par le partage d'objets tranchants (rasoirs, brosse à dent, coupe ongle....). Cependant les études sur la transmission sexuelle du VHC sont contradictoires. Les études en faveur de ce mode de transmission ont rapporté la présence de même génotype chez le couple contaminé. Par contre d'autres études n'ont retrouvé le même génotype que chez peu de couples contaminés par le VHC, suggérant que le risque de transmission sexuelle est très faible. D'autre part la présence de l'ARN du VHC dans les liquides naturels est très faibles (10 à 100 fois inférieur à celle retrouvée dans le sang) et une large étude n'avait retrouvé aucune trace de l'ARN VHC dans le liquide séminal de patients infectés par le VHC. D'autres facteurs comme la durée de mariage, la coexistence de maladie sexuellement transmissible, la co-infection par le VIH, le nombre de partenaire sexuels, la charge virale, des rapports sexuels pendant la période menstruelle pourraient favoriser la transmission sexuelle du VHC. Cependant Caporaso et al ont rapporté qu'en analyse multivariée et en ajustant sur l'âge, le type de contact familial (sexuel ou non), la durée de mariage et l'exposition parentérale antérieure au VHC, seul l'âge >45ans et l'exposition parentérale ressortaient comme variables indépendantes significativement associées à la positivité des AC anti VHC chez des membres de la famille de patients infectés par le VHC. Une étude française n'a pas retrouvé une augmentation statistiquement significative du risque de transmission intrafamiliale du VHC en cas de co-infection par le VIH. McCahland et al ont rapporté une faible prévalence de l'infection par le VHC chez les conjoints des patients transplantés hépatiques pour cirrhose virale C malgré, généralement, une virémie élevée.

La transmission mère-enfant a été bien démontrée. Sur l'ensemble de séries européennes publiées, le risque de transmission est faible. Il a été estimé à 5% en l'absence de co-infection par le VIH, et il pourrait atteindre 10% en ne prenant en compte que les mères virémiques. Elle est beaucoup plus élevée en cas de co-infection par le VIH (20 à 30%). Cette transmission survient le plus souvent à la naissance et pourrait être favorisée par l'utilisation de forceps au cours des accouchements longs et difficiles et diminuée par une césarienne programmée, mais les études sont encore insuffisantes pour recommander la pratique systématique de césarienne. L'allaitement n'apparaît pas comme un risque supplémentaire de transmission du VHC et n'est donc pas contre indiqué. Cependant, l'allaitement devrait être évité en cas de crevasse mamelonnaire ou de lésion buccale chez le nourrisson.

La transmission familiale non sexuelle du VHC varie de 0 à 21%. Dans une étude marocaine, elle n'était que de 2,5%. Cette transmission pourrait être en rapport avec le partage d'objet de toilettes responsable de petites plaies (rasoirs, coupe ongles, brosses à dents...) une forte promiscuité et des conditions d'hygiène défectueuses. Ce mode de transmission paraît jouer un rôle plus important que celui de la transmission sexuelle du VHC.

2. 5. 1. 5. Des modes de transmission non encore identifiés:

Recommandation n°6

Les autres modes de transmission possible du VHC spécifiques au Maroc :

- Le piercing, le tatouage**
- Les arracheurs de dents**



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- **Les mécaniciens dentistes**
- **Les chirurgiens dentistes**
- **Les saignées (ALHIJAMA)**
- **Les compagnes de circoncision**
- **Les campagnes de vaccination en masse**
- **Les coiffeurs...**

Niveau C

Dans environ 20% des cas, le mécanisme de la transmission du VHC demeure inconnu. Plusieurs hypothèses peuvent être émises : a) un facteur de risque dissimulé par le malade (usage de drogue) ; b) un facteur de risque méconnu ou oublié (transfusion) ; c) une transmission percutanée méconnue, qu'il s'agisse de soins médicaux, dentaires ou de vaccination de masse, d'autres pratiques telles que la scarification rituelle, les tatouages, le piercing, l'acupuncture, ou d'autres modes anecdotiques (rixes, barbier.....). Cette dernière hypothèse est décrite comme facteur important dans certains pays asiatiques à forte prévalence du VHC. Au Maroc, dans l'étude de Cacoub des antécédents de soins dentaires ont été retrouvés chez 55% des malades infectés par le VHC contre 8,3% chez les sujets non infectés par le VHC ($p < 0,0001$). Un pourcentage aussi élevé (62%) d'antécédents de soins dentaires a été retrouvé chez les malades infectés par le VHC dans l'étude de Bennani. Des études épidémiologiques incluant un grand nombre de malades sont nécessaires pour démontrer le rôle de ces différents facteurs dans la propagation du VHC.

2. 5. 1. 6. Co-infections: VHC/VIH; VHC/VHB

Recommandation n°7

- **La co-infection par le VIH chez les malades infectés par le VHC au Maroc est rare, ce qui peut être expliqué par la rareté de la toxicomanie dans notre pays.**

Niveau C

- **La co-infection par le VHB est fréquente chez les malades infectés par le VHC au Maroc.**

Niveau C

La prévalence de VIH parmi les patients infectés par le VHC varie de 10 à 30% en fonction de mode de contamination par le VHC ainsi que la présence d'une stratégie de lutte contre le VIH. Une prévalence élevée de VIH a été retrouvée parmi les patients toxicomanes infectés par le VHC. Au Maroc, aucun cas de co-infection par le VIH n'a été retrouvé dans l'étude de Cacoub. Cet auteur a expliqué cette particularité marocaine par la rareté de la toxicomanie intraveineuse au Maroc. Cependant dans l'étude de Benjelloun, parmi 116 patients HIV positive 19,8% avaient des Ac anti-VHC positifs. A noter que dans cette étude 67/116 malades avaient été contaminés par le VIH par voie sexuelle. Si l'infection par le VHC ne semble pas avoir d'influence sur la progression de l'infection par le VIH, à l'inverse, l'infection par le VIH aggrave l'histoire naturelle de l'infection par le VHC : a) une augmentation de la charge virale du VHC, pouvant rendre compte d'une plus fréquente transmission mère-enfant ou



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



sexuelle du VHC ; b) la progression vers la cirrhose et sa décompensation est 2 à 6 fois, respectivement, plus importante ; c) apparition du carcinome hépatocellulaire (CHC) à un âge plus jeune ; d) l'hépatotoxicité des anti-rétroviraux est 3 fois plus importante en cas de co-infection VIH/VHC .

Le nombre de malades co-infectés VHC/VHB dans le monde n'est pas bien connu. Cependant cette co-infection paraît être faible dans des populations sélectionnées. Dans des régions asiatiques, parmi les patients infectés par le VHC au moins 2% ont aussi un Ag HBs positif, alors que 3 à 20% des patients infectés par le VHB ont aussi des anticorps anti-VHC positifs. Au Maroc, dans l'étude de Cacoub, 5% des malades infectés par le VHC avaient aussi de l'Ag HBs. Cependant l'application d'une technique de PCR ultrasensible a permis de mettre en évidence la présence de l'ADN du VHB chez 44,5% des patients présentant des anti HBc isolé. Le taux relativement bas d'Ag HBS peut être lié à une diminution de la réplication virale du VHB par la co-infection VHC. Malgré l'effet dominant d'un seul virus (généralement le VHC) en cas de cette co-infection, la progression vers la cirrhose et sa complication paraît plus rapide qu'en cas de mono-infection.

2. 5. 2. Les mesures préventives contre l'infection par le VHC :

Recommandation n°8

Pour éviter l'infection par le don de sang, d'organes et de tissus, on recommande :

- **Une sélection clinique stricte des donneurs du sang**
- **Une sélection biologique : dépistage de tout donneur de sang par le test ELISA 3^{ème} génération et éventuellement par la recherche de l'Ag HVC; éliminer du don les sujets avec des transaminases élevées, ou ayant une sérologie positive du VHB et VIH, l'inactivation virale dans les différentes préparations coagulantes ainsi que des poches de plasma.**

Pour éviter la transmission nosocomiale, on recommande:

- **Encourager et exiger l'utilisation du matériel à usage unique**
- **Exiger le respect des règles universelles de désinfection du matériel réutilisable : désinfection à l'autoclave++ du matériel autoclavable ; respect des différentes étapes de désinfection du matériel non autoclavable (de préférence désinfection à la machine)**
- **Créer un comité national de contrôle de respect des règles d'hygiène et de stérilisation dans les différents secteurs de santé publique et privé.**



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- **Information et éducation du personnel de santé et de la population générale sur les risques de transmission de ce virus.**
 - **Éviction des gestes à risque pour le personnel de santé (proscription de manœuvre de recapuchonnage, utilisation de conteneurs pour aiguilles usagers et de matériel sécuritaire à usage unique).**
 - **Destruction des déchets hospitaliers par incinération et création obligatoire de comité de lutte contre les infections nosocomiales dans tous les hôpitaux du Maroc.**
-
- **La déclaration et le suivi des accidents d'exposition au sang (AES).**
 - **Maintenir le programme de lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le SIDA**
- Pour les autres modes de transmission, on recommande :***
- **Lutter contre la toxicomanie.**
 - **Organiser des campagnes de sensibilisation, sur l'infection du VHC, des différentes catégories de la population générale à travers les associations, les écoles...**
 - **Améliorer le niveau de vie et de santé au Maroc.**
 - **Prise en charge médicale précoce des patients infectés par le virus de l'hépatite C afin de réduire le nombre des porteurs (potentiellement contagieux) de ce virus.**

Niveau B

Afin d'établir un programme de lutte contre la transmission du VHC il faut avoir des connaissances sur la particularité de l'épidémiologie de cette infection virale au Maroc, ce qui va nous permettre de savoir les vrais risques résiduels de contamination par le VHC dans notre pays. Ceci ne peut être obtenu qu'à partir de la création des pôles de références et des observatoires régionaux pour la prise en charge de l'infection virale C.

Toutefois à partir des données retrouvées dans la littérature sur le VHC au Maroc, on retient que dans la plupart des études, l'infection par ce virus est fréquente et qu'elle est principalement en rapport avec une transmission nosocomiale. Les actions préventives prioritaires doivent donc, probablement, être dirigées principalement vers les professionnels de santé.

Nous envisagerons dans ce chapitre les différentes mesures préventives primaires et secondaires.

2. 5. 2. 1. La prévention primaire :

Inclue :

a- La sélection stricte des donneurs de sang et le dépistage de tout donneur de sang, d'organes, de tissus ou de liquide séminal, l'inactivation virale dans les



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



différentes préparations coagulantes ainsi que des poches de plasma ; nous pensons qu'il est nécessaire d'introduire la recherche du génome viral dans le sang des donneurs afin de réduire au maximum ce mode de transmission dans notre pays.

b - Le respect des règles d'hygiène universelle d'utilisation de matériel médical et de stérilisation, surtout en encourageant l'utilisation de matériel à usage unique.

c - Information et éducation du personnel de santé et de la population générale sur les risques de transmission de ce virus.

d - Eviction des gestes à risque pour le personnel de santé (proscription de manœuvre de recapuchonnage, utilisation de conteneurs pour aiguilles usagers et de matériel sécuritaire à usage unique).

e - Destruction des déchets hospitalière par incinération et création obligatoire de comité de lutte contre les infections nosocomiales dans tous les hôpitaux du Maroc.

f - Maintien du programme de lutte contre les infections sexuellement transmissibles et le SIDA.

g - Campagnes de sensibilisation, sur l'infection du VHC, des différentes catégories de la population générale à travers les associations, les écoles...

2. 5. 2. 2. La prévention secondaire :

Est basé essentiellement sur le dépistage des patients à risque, la déclaration et le suivi des accidents d'exposition au sang (AES) (figure I : conduite à tenir devant un AES) et prise en charge médicale précoce des patients infectés par le VHC afin de réduire le nombre des porteurs (potentiellement contagieux) de ce virus.

2. 5. 2. 3. Les populations à dépister

Le dépistage systématique du VHC dans la population générale n'est pas justifié. D'une part, les populations à risque élevé de contamination sont identifiées ; d'autre part, le rapport coût bénéfice est en faveur du dépistage ciblé. De ce fait, un dépistage ciblé est recommandé.

- Les sujets ayant reçu des produits sanguins stables avant 1988 ou des produits sanguins labiles avant 1994 ou une greffe de tissu, de cellules ou d'organes avant 1992.

- Les sujets ayant pu être transfusés du fait de la gravité des traitements médicaux ou chirurgicaux effectués : intervention chirurgicale lourde, séjour en réanimation, accouchement difficile, hémorragie digestive, etc. Une attention particulière doit être portée à repérer les sujets qui ont pu être transfusés du fait de soins en néonatalogie ou en pédiatrie : anciens grands prématurés, enfants nés avec une pathologie grave, antécédents d'exsanguino-transfusion, etc.

- Les sujets ayant utilisé au moins une fois dans leur vie des drogues par voie intraveineuse, quelle que soit la date d'utilisation. De plus, les toxicomanes qui restent actifs doivent être dépistés régulièrement.

- Les enfants nés de mère séropositive pour le VHC.

- Les patients hémodialysés.

- Les sujets découverts séropositifs pour le VIH ou le VHB.

- Les partenaires sexuels de sujets contaminés par le VHC.

- Les membres de l'entourage familial des patients contaminés, du fait du risque d'exposition au VHC par le partage d'objets souillés de sang (objets de toilette notamment).



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- Les sujets incarcérés ou ayant été incarcérés, du fait des antécédents possibles de toxicomanie et des risques possibles liés à la promiscuité (partage d'objets de toilette par exemple).
- Les sujets ayant eu un tatouage ou un piercing avec du matériel non à usage unique.
- Les sujets ayant eu de la mésothérapie sans matériel à usage unique ou de l'acupuncture sans utilisation d'aiguilles personnelles ou à usage unique.
- Les sujets chez lesquels est trouvé un taux élevé de transaminases.
- Les professionnels de santé doivent être dépistés en cas d'accident d'exposition au sang.
- Les sujets ayant eu des actes invasifs (endoscopie, intervention chirurgicale sans transfusion, etc.) avant que soient rendues obligatoires les mesures de désinfections universelles en 1996.

2. 5. 3. Perspectives :

Vaccination contre le VHC : jusqu'à présent il n'existe pas de vaccin contre le VHC, mais des recherches sont en cours pour mettre à notre disposition un vaccin efficace contre ce virus. De ce fait toutes les précautions doivent être prises pour prévenir l'infection. Dans les pays en voies de développement, comme le notre, la prévention doit principalement consister à réduire le risque de la transmission iatrogène par l'utilisation du matériel à usage unique, le respect des règles universelles de stérilisation du matériel réutilisable et à sécuriser le don du sang par la sélection et le dépistage des donneurs par une méthode efficace.

Nouveaux traitements : voir chapitre traitement.

Bibliographie :

1. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global of epidemiology of hepatitis C infection. *Lancet Infect Dis.* 2005 Sep;5(9):558-67.
2. Cacoub P, Ohayon V, Sekkat S, Dumont B, Sbai A, Lunel F, Benslimane A, Godeau P, Archane MI. [Epidemiologic and virologic study of hepatitis C virus infections in Morocco] *Gastroenterol Clin Biol.* 2000 Feb;24(2):169-73.
3. Bennani A. Institut Pasteur du Maroc. [Données IPM 2002-2003]
4. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med.* 1989 Nov 30;321(22):1494-500.
5. Donahue JG, Muñoz A, Ness PM, Brown DE Jr, Yawn DH, McAllister HA Jr, Reitz BA, Nelson KE. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1992 Aug 6;327(6):369-73.
6. Pillonel J, Laperche S, Saura C, Desenclos JC, Couroucé AM; Transfusion-Transmissible Agents Working Group of the French Society of Blood Transfusion. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000. *Transfusion.* 2002 Aug;42(8):980-8.
7. Simon N, Couroucé AM, Lemarrec N, Trépo C, Ducamp S. A twelve year natural history of hepatitis C virus infection in hemodialyzed patients. *Kidney Int.* 1994 Aug;46(2):504-11.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



8. Niu MT, Coleman PJ, Alter MJ.; Multicenter study of hepatitis C virus infection in chronic hemodialysis patients and hemodialysis center staff members. *Am J Kidney Dis.* 1993 Oct;22(4):568-73.
9. Hardy NM, Sandroni S, Danielson S, Wilson WJ. Antibody to hepatitis C virus increases with time on hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1992 Jul;38(1):44-8.
10. Savey A, Simon F, Lepoutre A, Izopet J, Desenclos JC, Fabry J. Investigation de 22 cas de contamination par le virus de l'hépatite C dans un centre d'hémodialyse, Béziers, 2001-2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2003; 16-17:104-107.
11. Fontaine H. [Hepatitis C in certain patient populations: children, patients with hemophilia and thalassemia, the hemodialyzed and kidney transplant recipients] *Gastroenterol Clin Biol.* 2002 Apr;26 Spec No 2:B91-104.
12. Benjelloun S, Bahbouhi B, Sekkat S, Bennani A, Hda N, Benslimane A.[Anti-HCV seroprevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in Moroccan population groups]. *Res Virol.* 1996 Jul-Aug;147(4):247-55.
13. Benamar L, Rhou H, Ezzaitouni F., Kouider N, Ouzeddoun N, B ayahya R, Balafrej L. Hépatite virale C chez les hémodialysés chroniques au CHU de Rabat, prévalence et facteurs de risque. *Médecine du Maghreb* 2001 n°89
14. Bronowicki JP, Venard V, Botté C, Monhoven N, Gustin I, Choné L, Hudziak H, Rihn B, Delanoë C, LeFaou A, Bigard MA, Gaucher P. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med.* 1997 Jul 24;337(4):237-40
15. Desenclos JC. *Bull Epidemiol Hebd* 1997.
16. Merle V, Gorla O, Gourier-Frery C, Benguigui C, Michel P, Huet P, Czernichow P, Colin R. [Risk factors of contamination by hepatitis C virus. Case-control study in the general population]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1999 Apr;23(4):439-46.
17. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology.* 1997 Aug;26(2):485-90.
18. Lucidarme D, Foutrein P, Creusy C, Forzy G, Foutrein-Comes MC, Muysen A, Bailly D, Parquet PJ, Filoche B. [Prevalence of hepatitis C, B and D markers and histopathological aspects in a group of intravenous drug addicts]. *Gastroenterol Clin Biol.* 1994;18(11):964-8
19. Roudot-Thoraval F. [Modifications of epidemiological characteristics of hepatitis C]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002 Apr;26 Spec No 2:B138-43.
20. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1996 Jun 27;334(26):1691-6.
21. Kjiri S. Boulayoun F., Rammouz I., Cherkaoui I. et Ktiouet J.E.. La toxicomanie féminine en milieu Universitaire. *La Revue de Santé de la Méditerranée orientale*, Vol. 11, No 3, 2005
22. Aceijas C, Stimson GV, Hickman M, Rhodes T & United Nations Reference Group on HIV/AIDS Prevention and Care among IDU in Developing and Transitional Countries (2004) Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. *AIDS* 18(17): 2295-2303
23. Puro V, De Carli G, Cicalini S, Soldani F, Balslev U, Begovac J, Boaventura L, Campins Martí M, Hernández Navarrete MJ, Kammerlander R, Larsen C, Lot F, Lunding S, Marcus U, Payne L, Pereira AA, Thomas T, Ippolito G; European Occupational Post-Exposure Prophylaxis Study Group. European recommendations



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Euro Surveill.* 2005 Oct;10(10):260-4.
24. Germanaud J, Causse X, Dhumeaux D. [Transmission of hepatitis C by accidental needlestick injuries. Evaluation of the risk]. *Presse Med.* 1994 Jun 18;23(23):1078-82.
 25. MMWR.Recommandation and report.October 16, 1998 / 47(RR19);1-39
 26. Sartori M, La Terra G, Aglietta M, Manzin A, Navino C, Verzetti G. Transmission of hepatitis C via blood splash into conjunctiva. *Scand J Infect Dis.* 1993;25(2):270-1
 27. Ippolito G, Puro V, Petrosillo N, De Carli G, Micheloni G, Magliano E. Simultaneous infection with HIV and hepatitis C virus following occupational conjunctival blood exposure. *JAMA.* 1998 Jul 1;280(1):28.
 28. Thomas DL, Gruninger SE, Siew C, Joy ED, Quinn TC.Occupational risk of hepatitis C infections among general dentists and oral surgeons in North America. *Am J Med.* 1996 Jan;100(1):41-5.
 29. Oudghiri B. Ibrahim A. thèse de Med N°91 ;2003.
 30. Global surveillance and control of hepatitis c. Report of a who consultation organized in collaboration with the viral hepatitis prevention board, antwerp, belgium. *J Viral Hepat* 1999;6:35-47.
 31. Wasley A, Alter MJ: Epidemiology of hepatitis c: Geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20:1-16.
 32. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS: The prevalence of hepatitis c virus infection in the united states, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-562.
 33. Thomson BJ, Finch RG: Hepatitis c virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:86-94.
 34. Roudot-Thoraval F: [modifications of epidemiological characteristics of hepatitis c]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26 Spec No 2:B138-143.
 35. Benjelloun S, Bahbouhi B, Sekkat S, Bennani A, Hda N, Benslimane A: Anti-hcv seroprevalence and risk factors of hepatitis c virus infection in moroccan population groups. *Res Virol* 1996;147:247-255.
 36. Cacoub P, Ohayon V, Sekkat S, Dumont B, Sbai A, Lunel F, Benslimane A, Godeau P, Archane MI: [epidemiologic and virologic study of hepatitis c virus infections in morocco]. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:169-173.
 37. Andrieu J, Barny S, Colardelle P, Maisonneuve P, Giraud V, Robin E, Breart G, Coste T: [prevalence and risk factors of hepatitis c virus infection in a hospitalized population in a gastroenterology unit. Role of endoscopic biopsies]. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:340-345.
 38. Serfaty L: [non-transfusional and non-intravenous drug addiction related transmission of hepatitis c virus]. *Presse Med* 1999;28:1135-1140.
 39. Everhart JE, Di Bisceglie AM, Murray LM, Alter HJ, Melpolder JJ, Kuo G, Hoofnagle JH: Risk for non-a, non-b (type c) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. *Ann Intern Med* 1990;112:544-545.
 40. David XR, Blanc P, Pageaux GP, Desprez D, Diaz D, Lemaire JM, Tognarelli B, Larrey D, Michel H: [familial transmission of hepatitis c virus]. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:150-155.
 41. Hajiani E, Masjedizadeh R, Hashemi J, Azmi M, Rajabi T: Hepatitis c virus transmission and its risk factors within families of patients infected with hepatitis c virus in southern iran: Khuzestan. *World J Gastroenterol* 2006;12:7025-7028.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- 42.** Stroffolini T, Lorenzoni U, Menniti-Ippolito F, Infantolino D, Chiaramonte M: Hepatitis c virus infection in spouses: Sexual transmission or common exposure to the same risk factors? *Am J Gastroenterol* 2001;96:3138-3141.
- 43.** Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O: Intrafamilial transmission of hepatitis c virus: A systematic review. *J Viral Hepat* 2000;7:93-103.
- 44.** Caporaso N, Ascione A, Stroffolini T: Spread of hepatitis c virus infection within families. Investigators of an italian multicenter group. *J Viral Hepat* 1998;5:67-72.
- 45.** La Torre G, Miele L, Mannocci A, Chiaradia G, Berloco F, Gabrieli ML, Gasbarrini G, Ficarra MG, Matera A, Ricciardi G, Grieco A: Correlates of hcv seropositivity among familial contacts of hcv positive patients. *BMC Public Health* 2006;6:237.
- 46.** Pasha O, Luby SP, Khan AJ, Shah SA, McCormick JB, Fisher-Hoch SP: Household members of hepatitis c virus-infected people in hafizabad, pakistan: Infection by injections from health care providers. *Epidemiol Infect* 1999;123:515-518.
- 47.** Akhtar S, Moatter T, Azam SI, Rahbar MH, Adil S: Prevalence and risk factors for intrafamilial transmission of hepatitis c virus in karachi, pakistan. *J Viral Hepat* 2002;9:309-314.
- 48.** Chang TT, Liou TC, Young KC, Lin XZ, Lin CY, Shin JS, Wu HL: Intrafamilial transmission of hepatitis c virus: The important role of inapparent transmission. *J Med Virol* 1994;42:91-96.
- 49.** Mejri S, Salah AB, Triki H, Alaya NB, Djebbi A, Dellagi K: Contrasting patterns of hepatitis c virus infection in two regions from tunisia. *J Med Virol* 2005;76:185-193.
- 50.** Zylberberg H, Thiers V, Lagorce D, Squadrito G, Leone F, Berthelot P, Brechot C, and Pol S: Epidemiological and virological analysis of couples infected with hepatitis c virus. *Gut* 1999;45:112-116.
- 51.** Semprini AE, Persico T, Thiers V, Oneta M, Tuveri R, Serafini P, Boschini A, Giuntelli S, Pardi G, Brechot C: Absence of hepatitis c virus and detection of hepatitis g virus/gb virus c rna sequences in the semen of infected men. *J Infect Dis* 1998;177:848-854.
- 52.** Akahane Y, Kojima M, Sugai Y, Sakamoto M, Miyazaki Y, Tanaka T, Tsuda F, Mishiro S, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M: Hepatitis c virus infection in spouses of patients with type c chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1994;120:748-752.
- 53.** Nakashima K, Kashiwagi S, Hayashi J, Noguchi A, Hirata M, Kajiyama W, Urabe K, Minami K, Maeda Y: Sexual transmission of hepatitis c virus among female prostitutes and patients with sexually transmitted diseases in fukuoka, kyushu, japan. *Am J Epidemiol* 1992;136:1132-1137.
- 54.** Giuliani M, Caprilli F, Gentili G, Maini A, Lepri AC, Prignano G, Palamara G, Giglio A, Crescimbeni E, Rezza G: Incidence and determinants of hepatitis c virus infection among individuals at risk of sexually transmitted diseases attending a human immunodeficiency virus type 1 testing program. *Sex Transm Dis* 1997;24:533-537.
- 55.** Mele A, Stroffolini T, Tosti ME, Corona R, Santonastasi F, Gallo G, Ragni P, Balocchini E, Bernacchia R, Moiraghi A: Heterosexual transmission of hepatitis c in italy. *J Med Virol* 1999;57:111-113.
- 56.** Silverman AL, Puccio JE, Kulesza GW, McCray DG, Gordon SC: Hcv rna is present in the menstrual blood of women with chronic hepatitis c infection. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1201-1202.
- 57.** Huet C, Dabis F, Saillour F, Trimoulet P, Morlat P, Rispal P, Dupon M, De La Taille C, Partisani M, Bertrand M, Ragnaud JM, Couzigou P: [multicenter study of



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



intrafamilial transmission of hepatitis c virus in human immunodeficiency virus infection]. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:611-617.

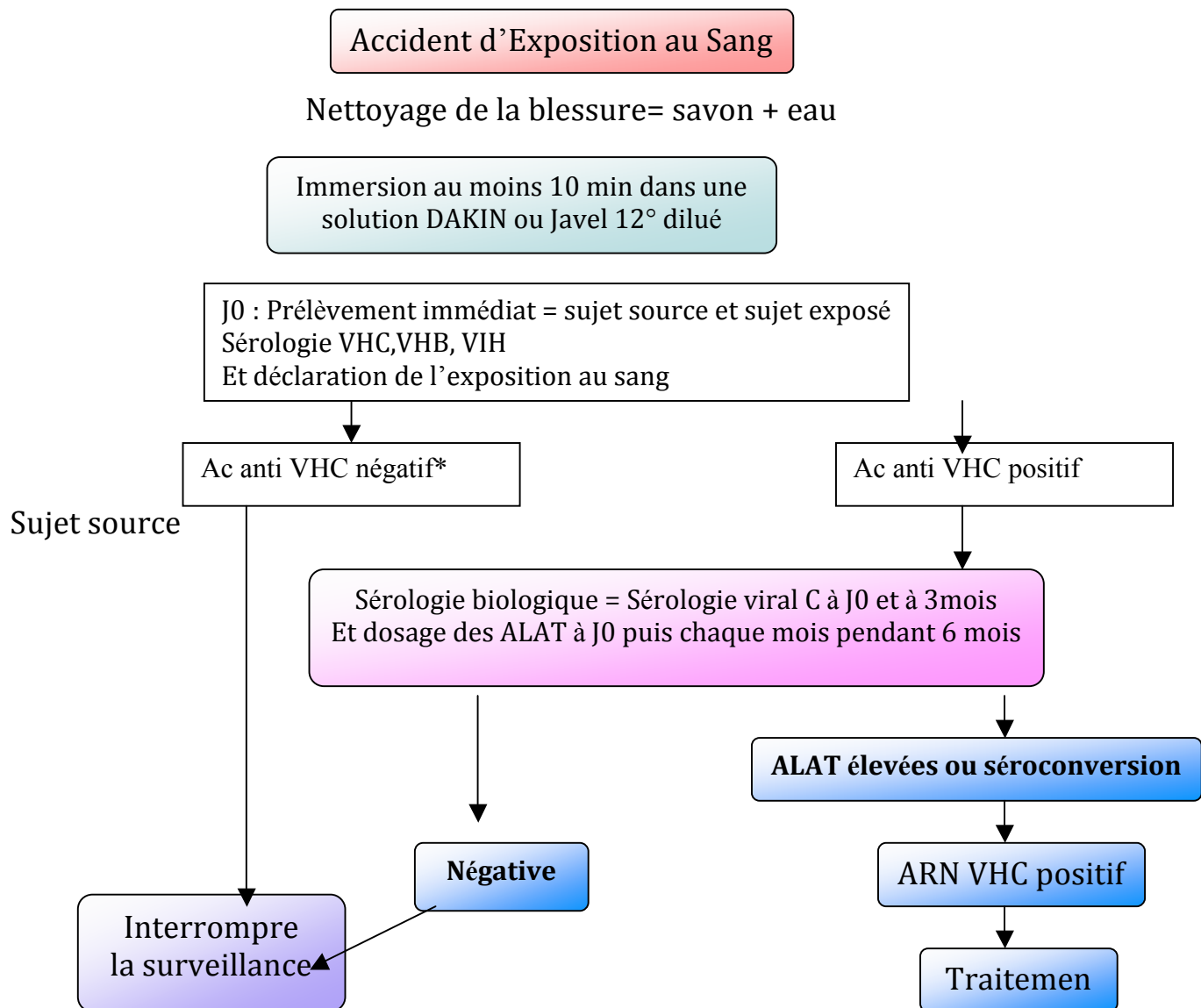
58. McCashland TM, Wright TL, Donovan JP, Schafer DF, Sorrell MF, Heffron TG, Langnas AN, Fox IJ, Shaw BW, Jr., Zetterman RK: Low incidence of intraspousal transmission of hepatitis c virus after liver transplantation. Liver Transpl Surg 1995;1:358-361.

59. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, 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.

60. Sciacca C, Pellicano R, Berrutti M, Smedile A, Durazzo M, Palmas P, Palmas F, Rizzetto M: Sexual transmission of hepatitis c virus: The turin study. Panminerva Med. 2001;43:229-231.

61. Asian Pacific Consensus HVC. Journal of Gastroenterol and Hepatol 2007

Figure 1 : conduite à tenir devant un accident d'exposition au sang



* si sujet source HIV+ ou immunodéprimé : même surveillance pour le patient exposé à un sujet HVC+



3. DIAGNOSTIC DE L'HEPATITE CHRONIQUE VIRALE C

3. 1. Diagnostic biologique

3. 1. 1. Diagnostic sérologique

3. 1. 1. 1. Introduction

La mise en évidence d'une infection par le virus de l'hépatite C est souvent effectuée chez des sujets ne présentant aucun symptôme d'atteinte hépatique. Ceci implique que l'utilisation des tests disponibles, sérologiques ou basés sur la caractérisation du matériel nucléaire, doit se faire en éliminant au maximum le risque de faux négatifs quand la recherche a pour but d'éviter tout risque de diffusion du virus et celui de faux positifs quand il s'agit de poser un diagnostic.

Le diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C (HCV) est un diagnostic sérologique et par détection de l'ARN viral. Les tests sérologiques permettant la mise en évidence d'anticorps anti VHC totaux se classent en tests de dépistage et tests de validation.

3. 1. 1. 2. Tests sérologiques

Recommandation n°1

- **Le diagnostic sérologique de l'hépatite virale C repose sur la détermination de l'Ac anti virus C par ELISA 3^{ème} génération**
- **L'Ac anti VHC ne se négative jamais chez l'immunocompétent**
- **L'Ac anti VHC est positif à partir de la 3^{ème} semaine après l'infection**
- **Toute sérologie virale C faiblement positive ou douteuse doit être suivie par un contrôle sérologique, réalisé sur un second prélèvement, ou par une recherche directe de l'ARN viral par PCR.**

Niveau C

La détection des anticorps (Ac) anti-VHC de classe IgG est basée sur des tests de type ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Test) de 3^{ème} génération. Ils permettent la détection d'Ac dirigés contre un mélange de différentes protéines de l'HCV : capsid, NS3, NS4, NS5 et pour certains d'entre eux, protéines d'enveloppe, il peut détecter des anticorps 4 à 10 semaines après la contamination.

L'Ac anti-VHC reste détectable pendant et après traitement, même en cas de guérison. La répétition de ce test n'a donc aucun intérêt. Mais ce test, très sensible, peut cependant être pris en défaut dans trois circonstances :

- Une erreur pré analytique (défaut de prélèvement, d'étiquetage, d'aliquotage...)
- Une phase aiguë avant l'apparition des Ac (phase séronégative plus ou moins longue en fonction du contexte)
- Une infection chez un immunodéprimé (exemple infection par le VIH)



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



3. 1. 1. 3. Détection qualitative et quantitative de l'ARN viral C

Recommandation n°2

- La détection qualitative et quantitative de l'ARN viral C repose sur la technique de biologie moléculaire : PCR qui se positive à partir du 10^{ème} jour après l'infection.

- On recommande la technique PCR en temps réel dont le seuil de détection est de 15 UI/ml

- L'ARN positive confirme une hépatite Virale C chronique chez l'immunodéprimé.

- Il faut exiger les résultats de la charge virale en UI/ml.

Niveau C

La détection de l'ARN du virus C dans le sang périphérique par des techniques de biologie moléculaire nécessite la mise en œuvre préalable d'une étape d'amplification du fait de la très faible quantité de virus circulant. Après extraction de l'ARN viral et transcription inverse en ADN complémentaire, les molécules d'ADN complémentaire sont utilisées dans une réaction enzymatique cyclique conduisant à la production d'un grand nombre de copies d'ADN doubles brins détectables. Les produits amplifiés sont détectés par hybridation à des sondes oligonucléotidiques spécifiques. La technique la plus employée est la PCR, en temps réel avec amplification de région 5' non codante. Son seuil de détection est de 15 UI/ml.

La recherche de l'ARN viral est le premier marqueur à apparaître et confirme l'infection dès le 10e-15e jour après la contamination. La disparition de la virémie VHC spontanément (en moyenne $77,4 \pm 25,3$ jours après la contamination) de façon durable, ou après traitement, signe la guérison. En revanche, quand la virémie persiste plus de six mois, l'infection devient chronique. La recherche de l'ARN doit être systématique chez le sujet immunodéprimé et doit également faire partie du bilan d'une hépatite aiguë en phase pré-sérologique.

Les résultats peuvent varier d'un laboratoire à un autre. C'est pour cette raison que la plupart des experts recommandent que les tests de la charge virale soient effectués par le même laboratoire, pour obtenir des résultats comparables.

En fonction de la technique et de la trousse utilisées, les résultats sont exprimés en copies d'ARN VHC/ml et/ou en termes logarithmiques. Désormais, il existe un standard international (Unité Internationales « UI »), où 2 millions de copies /ml correspondent à 800 000 UI/ml.



3. 1. 1. 4. Diagnostic virologique d'une infection virale chronique C

Recommandation n°3

Le diagnostic virologique d'une infection virale chronique C repose sur:

- **La présence de l'Ac anti-VHC positif avec ARN positif**
- **la présence de l'ARN positif seul en cas de :**
 - * **sérologie faiblement positive ou douteuse**
 - * **immunodépression**
 - * **hémodialyse**

Niveau C

Le diagnostic d'une infection chronique à HCV repose sur la présence concomitante des Ac et de l'ARN viral. En cas de sérologie positive, la recherche de l'ARN viral par amplification génique est indispensable pour permettre de déterminer s'il existe ou non une réplication virale. Une recherche d'ARN par PCR en temps réel est indiquée en premier lieu dans les cas suivants :

- Une sérologie faiblement positive ou douteuse.
 - Une hépatite virale C suspectée chez une personne séronégative pour HCV (immunodéprimés et hémodialysés)
 - Pour exclure une infection néonatale chez un nouveau-né de mère séropositive.
- La chronicité de l'infection est confirmée par une virémie VHC positive (RT-PCR), contrôlée classiquement après 6 mois.

3. 1. 1. 5. Détermination du génotype viral

Recommandation n°4

- **Le virus de l'hépatite virale C comporte six génotypes de 1 à 6 et trois sous types a, b, et c.**
- **le génotype conditionne la durée du traitement**

- **Au Maroc les génotypes prépondérants sont 1b et 2a/2c.**

Niveau C

Une nomenclature internationale établit une classification des virus C en génotype et sous-type viraux. Les génotypes en nombre de six sont exprimés en chiffre arabes (génotype 1, 2, 3...), les sous types par une lettre minuscule (génotype 1a, 1b, 2a,...).

Au Maroc, les génotypes les plus souvent rencontrés sont les génotypes 1b (40%) et 2a/2c (40%). La détermination du génotype est importante car certains génotypes (2 et 3) sont prédictifs d'une bonne réponse au traitement. Le génotype conditionne, de fait la durée de traitement.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Références:

- 1- Poynard T., L'HEPATITE C. Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française. Fiche technique, juillet 2002.
- 2- Dény P., D. Roulot - Virus de l'Hépatite C – Elsevier ; Edition 2003
- 3- Référentiel de virologie médicale – Révir. Groupe Révir de la Société Française de Virologie; 2ème Edition 2007. Chapitre 18
- 4- Forestier F. Intérêt et indications des examens biologiques concernant l'hépatite C : trois nouveaux tests remboursés. Mise au point. Revue Médicale de l'Assurance Maladie volume 32 n°3/ juillet-septembre 2001
- 5- Alan Franciscus. Test de la charge virale du VHC. Hépatite C Support Project. HCSP.VERSION 1.0. Février 2004

3. 1. 2. Diagnostic biochimique

Recommandation n°1

Bilan biochimique à demander au cours d'une hépatite chronique C :

- L'Alanine aminotransférase (ALAT) et l'Aspartate aminotransférase (ASAT)
- Bilirubine
- Phosphatases alcalines (PAL) – Gamma-Glutamyl Transférase (GGT)
- Electrophorèse des protides (EPP)
- Taux de prothrombine (TP)

Niveau C

Les tests biochimiques utiles au cours de l'hépatite chronique C comprennent les aminotransférases (alanine et aspartate aminotransférase), la bilirubine sérique (conjuguée et non conjuguée), les phosphatases alcalines, la gamma-glutamyl transférase, l'électrophorèse des protides et le taux de prothrombine.

3. 1. 2. 1. Aminotransférases

Au cours de l'hépatite chronique C, les aminotransférases sont modérément élevés, habituellement moins de 5 fois la limite supérieure de la normale. L'alanine aminotransférase (ALAT) est plus élevée que l'Aspartate aminotransférase (ASAT). Un rapport ASAT/ALAT supérieur à l'unité suggère la présence de cirrhose plutôt qu'une hépatite chronique. Une valeur normale n'exclut donc pas le diagnostic.

3. 1. 2. 2. Bilirubine

Au cours de l'hépatite chronique C, le taux de bilirubine sérique est normal ou inférieur à 30 micromoles / L.

3. 1. 2. 3. Phosphatases alcalines (PAL)



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Les phosphatases alcalines peuvent être normales ou élevées. Elles sont habituellement inférieures à 3 fois la limite supérieure de la normale.

3. 1. 2. 4. Gamma-Glutamyl Transférase (GGT)

La Gamma-Glutamyl Transférase est un test plus sensible que les aminotransférases ou les phosphatases alcalines chez un patient suspecté d'avoir une hépatite chronique. Cependant la spécificité est mauvaise lorsque le test est utilisé seul.

3. 1. 2. 5. Electrophorèse des protides (EPP)

L'électrophorèse des protides est habituellement normale dans l'hépatite chronique C. la concentration de l'albumine peut être diminuée au cours de la cirrhose, contrairement aux globulines qui peuvent être augmentées. Il en résulte une fusion des pics des béta et des gammaglobulines (bloc béta-gamma).

3. 1. 2. 6. Taux de prothrombine (TP)

Le taux de prothrombine est généralement normal. Il sert à apprécier de façon quantitative la fonction hépatocellulaire.

REFERENCES:

- 1- William ALB and Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology, 1988; 95: 734- 9.
- 2- Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodès J. Hépatologie Clinique 2ème édition 2002: 629- 41.

3. 2. Diagnostic de la sévérité de l'hépatite virale chronique C

L'hépatite virale chronique C peut évoluer vers la cirrhose dans environ 20 % des cas après 20 ans d'évolution. Au stade de cirrhose, le risque de cancer du foie est de 3 % par an.

La sévérité de l'hépatite virale chronique C est essentiellement définie par le stade de la fibrose au niveau du foie. Le degré de l'activité nécrotico-inflammatoire est à prendre en considération dans cette évaluation.

Ces dix dernières années, la dangerosité de l'infection chronique C a été mieux cernée grâce au concept de la progression de fibrose.

Le degré de fibrose est un facteur décisif pour l'indication thérapeutique, il permet aussi de suivre l'évolution des hépatites chroniques C aussi bien traitées que non traitées. Ceci est d'autant plus vrai que les études ont démontré que les lésions de fibrose peuvent se stabiliser voire régresser sous traitement antiviral.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Pour évaluer les lésions hépatiques d'activité et de fibrose, nous disposons actuellement de trois moyens :

- L'étude histologique du foie grâce à la biopsie du foie (PBH) (test invasif).
- L'étude de score de marqueurs biologiques de fibrose (test non invasif).
- L'étude de l'élasticité du foie grâce à l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (FibroScan : test non invasif).

3. 2. 1. Biopsie du foie

3. 2. 1. 1. Biopsie transpariétale

Recommandation n°1

- Biopsie du foie peut être faite en transpariétal.
 - Biopsie du foie peut être faite en transjugulaire si contre-indication à la voie transpariétale.
 - C'est l'examen de référence pour évaluer la fibrose et l'activité de l'hépatite chronique C.
 - Sert comme comparateur pour la validation des autres tests non invasifs
- Niveau A**

L'étude des lésions au niveau du foie est possible grâce à la ponction biopsie hépatique (PBH). Elle est l'examen de référence pour évaluer le degré de sévérité de la fibrose et de l'activité nécrotico-inflammatoire. La PBH a servi de comparateur pour l'évaluation des autres tests (non invasifs) de la fibrose.

Elle est réalisée le plus souvent par voie transpariétale intercostale à l'aide d'un trocart (Kit jetables) sous repérage échographique obligatoire.

En cas de contre-indication à la voie transpariétale, la biopsie est réalisée par voie transjugulaire.

Recommandation n°2

- Avant de ponctionner le foie par voie transpariétale, on doit éliminer les contre-indications par un examen clinique et biologique.
- Un bilan pré biopsie est obligatoire : taux de plaquettes, bilan d'hémostase, échographie hépatique, groupage, arrêt des anticoagulants, antiagrégants et anti-inflammatoires.

Niveau C

Les contre-indications à la biopsie transpariétale sont :

- Anomalie de l'hémostase.
- Obstacle biliaire extra-hépatique avec dilatation des voies biliaires.
- Anomalie constitutionnelle de l'hémostase non corrigée (hémophilie).
- Angiocholite.
- Ascite cliniquement décelable.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- Impossibilité de disposer d'une transfusion sanguine en cas d'hémorragie.
- Kyste hydatique non traité.
- Amylose.
- Foie vasculaire (foie cardiaque, peliose, maladie veino-occlusive, maladie de Rendu-Osler).
- Emphysème, insuffisance rénale, hémodialyse (thrombopathie associée).
- Refus du patient.

En l'absence de ces contre-indications, il faut réaliser le bilan pré biopsique suivant :

- Numération plaquettaire, temps de Quick, temps de céphaline + activateur.
- Groupage sanguin + Rhésus.
- Arrêt 10 jours avant le geste de l'acide acétyl salicylique et des autres anti-agrégants.
- L'arrêt des anti-inflammatoires non stéroïdiens est recommandé en raison de leur activité antiplaquettaire.
- Echographie hépatique récente (moins de 6 mois) pour s'assurer de la taille du foie, de sa position, taille et position de la vésicule biliaire, absence d'une lésion focale : nodule, angiome.

Recommandation n°3

- **La biopsie transpariétale est réalisée sous anesthésie locale.**
- **L'anesthésie générale peut se justifier devant certaines situations.**

Niveau C

- **Utilité des kits jetables d'aiguilles tranchantes.**

Accord Professionnel Fort

- **Une hospitalisation de 10 à 24 heures est nécessaire pour surveiller la survenue de complications.**

- **Un jeûne de 6 heures est recommandé.**

- **Un seul passage sous repérage échographique obligatoire ramène un fragment satisfaisant. A défaut, un deuxième passage est autorisé.**

Niveau B

La sédation systématique semble atténuer l'inconfort du geste et augmenter l'acceptabilité d'une biopsie ultérieure d'après certains auteurs. Mais ceci ne fait pas l'unanimité.

La fréquence de survenue d'un malaise vagal au cours de la PBH et la possibilité d'un choc vagal justifie une prémédication par voie sous-cutanée (en absence de contre-indication à l'atropine).

Après désinfection du site, une anesthésie locale plan par plan jusqu'à la capsule de Glisson à la lidocaïne (xylocaïne) est réalisée (sauf allergie).

Dans certaines situations, on peut faire le geste sous anesthésie générale (réalisée dans 11 % des centres français).

Le lieu de ponction est repéré par une échographie obligatoirement réalisée par l'opérateur de la biopsie juste avant la PBH.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Plusieurs études ont démontré que le risque de complications est plus élevé en l'absence de repérage ou de guidage échographique.

Un seul passage est suffisant pour obtenir un fragment biopsique de qualité satisfaisante. Le nombre de complications augmente à partir de deux passages. Trois passages exposent le patient aux complications sévères.

Un jeûne de 6 heures avant le geste est recommandé. Une hospitalisation de 10 à 24 heures est nécessaire pour surveiller les complications éventuelles.

Recommandation n°4

- Un fragment de 10 mm minimum est exigé (6 à 8 espaces portes).

- La performance diagnostique des lésions histologiques augmente avec la taille et le nombre d'espaces portes du fragment.

- L'étude histologique évalue le degré et la distribution des lésions hépatiques : Activité nécrotico-inflammatoire, fibrose, stéatose, surcharge ferrique, lésions biliaires, lésions vasculaires...

- L'histologie peut dépister une hépatopathie associée à l'hépatite chronique C.

- Les scores histologiques validés sont le score METAVIR et le score ISHAK.

Niveau B

Selon les dernières études, pour une interprétation satisfaisante, un fragment de 10 mm (6 à 8 espaces portes) est indispensable.

Selon les dernières études, pour une interprétation optimale des lésions hépatiques, un échantillon d'au moins 20 mm avec 11 espaces portes est exigé par l'anatomo-pathologiste qui doit être informé des données clinicobiologiques du patient.

L'étude histologique de la carotte hépatique permet d'apprécier le degré et la distribution des lésions hépatiques : Activité nécrotico-inflammatoire, fibrose, stéatose, surcharge ferrique, lésions biliaires, lésions vasculaires, infiltrat lymphocytaire.

Ainsi, la biopsie peut dépister une hépatopathie associée (hémochromatose, NASH, hépatite alcoolique, hépatite auto-immune...) qui va accélérer la progression de la fibrose et aggraver le pronostic du patient.

L'importance de la fibrose et de l'activité est exprimée d'une façon semi quantitative en utilisant des scores de précision variable.

En Europe et au Maroc, le score Metavir a détrôné progressivement le score de Knodell peu reproductible. Aux Etats-Unis, le score d'Ishak reste la référence.

Ainsi, on peut classer le patient selon le niveau de l'activité nécrotico-inflammatoire cotée de A0 à A3, et le degré de la fibrose cotée de F0 à F4 selon le score Metavir plus pertinent en cas d'hépatite chronique C.

Tableau : Score METAVIR simplifié



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



L'activité (A0 à A3) et la fibrose (F0 à F4) sont quantifiées séparément.

	Activité (nécrose et inflammation)	Fibrose
Absente	A0	F0
Minime	A1	F1
Modérée	A2	F2
Sévère	A3	F3
Cirrhose		F4

3. 2. 1. 2. Biopsie transjugulaire

Recommandation n°5

- La biopsie transjugulaire est réalisée en cas de contre-indication de la PBH transpariétale et devant une indication justifiée de l'étude histologique du foie.

- Elle doit être faite dans des centres experts par un opérateur entraîné.

Niveau B

La biopsie transjugulaire du foie permet de récupérer un fragment hépatique sans traverser la capsule de Glisson.

Elle est réalisée dans une salle de cathétérisme vasculaire à travers la paroi d'une veine sus hépatique.

Elle est réalisée en cas de contre-indication de la PBH transpariétale (voir chapitre plus haut) avec une indication justifiée de l'étude histologique du foie.

Les contre-indications de la PBH par voie transjugulaire sont : le kyste hydatique, l'angiocholite, les déficits constitutionnels de l'hémostase non corrigés.

Elle est réalisée dans des centres experts par des opérateurs entraînés.

3. 2. 1. 3. Limites de la biopsie du foie

Recommandation n°6

- La PBH transpariétale est un examen redouté et souvent refusé par le patient.

- La PBH comporte un certain nombre de complications plus ou moins sévères :

- Douleur : 30 %.

- Hémopéritoine, pneumothorax... : 3 ‰.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- **Mortalité : 0.3 ‰.**
 - **L'étude histologique du fragment ne reflète pas le degré de la fibrose de toute la glande.**
 - **Une variabilité de 10 % inter et intra pathologistes est notée.**
 - **L'histologie hépatique n'évalue pas la dynamique du processus de fibrose.**
-
- **La PBH reste la référence de comparaison pour les autres tests**

Niveau B

La PBH est un examen redouté par le patient avec une hépatite chronique C d'autant plus que la patient est asymptomatique.

L'acceptabilité de la PBH est médiocre. Selon une étude française réalisée auprès de 1177 médecins généralistes, 59 % des patients atteints d'hépatite chronique C et 22 % de leurs médecins ne souhaitent pas réaliser une PBH.

La PBH comporte un risque non négligeable de complications plus ou moins sévères :

- Une douleur post examen peut être rencontrée dans 30 % des cas.
- Une complication sévère (hémopéritoine, pneumothorax...) est rencontrée dans 3 cas pour mille.
- Une mortalité liée à l'examen est estimée à 0.3 pour mille.

Ceci fait que la PBH ne peut être renouvelée facilement.

L'étude histologique ne concerne qu'un petit fragment qui ne reflète que partiellement les lésions hépatiques.

En effet, l'hétérogénéité des lésions au sein du foie fait que le risque de sous-estimer une cirrhose par la PBH est évalué à 25 %. Dans le même sens, certains auteurs ont rapporté une différence de score d'au moins un point selon que la biopsie a été réalisée au niveau du foie droit ou gauche. La performance diagnostique est plus grande quand le fragment mesure autour de 20 à 25 mm (avec 11 espaces portes).

En plus du problème d'échantillonnage, et de la discordance entre deux biopsies, vient s'ajouter la variabilité non négligeable (10 %) inter et intra pathologistes.

Toutes ces données permettent de nuancer le caractère « d'examen de référence » de la PBH pour évaluer la fibrose. Les limites de la PBH ont fait que les auteurs ont développés des tests non invasifs comme alternative à la PBH (test invasif) pour évaluer la fibrose au cours de l'hépatite chronique C.

Cependant, malgré toutes les limites qu'on peut reprocher à la biopsie hépatique, il faut rappeler qu'elle a servi comme référence de comparaison pour les tests non invasifs de fibrose.

3. 2. 2. Marqueurs sériques de la fibrose

Au niveau sanguin, on dispose de marqueurs directs de fibrose qui sont des molécules directement impliquées dans la constitution de la matrice extracellulaire, et de marqueurs indirects de fibrose.

Les scores utilisés en clinique dosent les marqueurs indirects de fibrose.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Les scores de fibrose sont calculés à partir d'algorithmes utilisant plusieurs paramètres de fibrose dosés simultanément.

Les scores ont été développés afin d'améliorer la performance diagnostique de la fibrose hépatique. En effet, les différents paramètres pris individuellement avaient une performance diagnostique insuffisante pour la fibrose.

L'objectif à travers un score de marqueurs sériques de fibrose est de proposer un indice reproductible, facilement réalisable et reflétant le plus sensiblement possible le stade de fibrose.

3. 2. 2. 1. Fibrotest – Actitest

Recommandation n°7

- **Le FibroTest-ActiTest est le score le plus connu et le mieux validé.**
- **Le FibroTest est calculé selon un algorithme à partir du taux de cinq paramètres (Haptoglobine, Apolipoprotéine A1, Alpha-2 macroglobine, Bilirubine et Gamma Glutamyl Transpeptidase). Il repose sur un score dont la valeur varie de 0 à 1.**
- **L'ActiTest, en plus des paramètres du FibroTest dose les ALAT. Il repose sur un score dont la valeur varie de 0,36 à 0,6.**
- **Une conversion du score obtenu par le FibroTest-ActiTest en score METAVIR et ISHAK est possible.**

Niveau B

Le plus connu, développé par l'équipe de T. Poynard. Ce score est calculé selon un algorithme à partir de cinq paramètres (haptoglobine, apolipoprotéine A1, alpha-2 macroglobine, bilirubine et gamma glutamyl transpeptidase.) avec ajustement selon l'âge et le sexe. Ce test a été testé et validé par l'équipe sur les patients atteints d'hépatite virale chronique C. Le fibrotest repose sur un score dont la valeur varie de 0 à 1.

Dans l'échantillon de validation, un score $\leq 0,1$ permettait d'éliminer une fibrose $\geq F2$ avec une valeur prédictive négative de 100 %. Alors qu'un score $\geq 0,6$ confirme une fibrose $\geq F2$ avec une valeur prédictive positive de 90 %. En utilisant ces seuils, la biopsie du foie a pu être évitée chez 46% des patients hépatite chronique C.

A partir des scores obtenus, une conversion en score METAVIR et Ishak est possible.

L'Actitest associe aux cinq paramètres du Fibrotest le dosage des Alanine AminoTransférases, il reflète l'activité nécrotico-inflammatoire au niveau du foie. Pour une valeur seuil de l'Actitest $\leq 0,36$ la valeur prédictive négative est de 85 % pour éliminer une activité nécrotico-inflammatoire significative ($\geq A2$). De même, pour une valeur $\geq 0,6$ la valeur prédictive positive est de 78 % pour confirmer une activité significative.

Une conversion est possible du score entre Actitest, score METAVIR, et Ishak.

Depuis ces résultats ont été confirmés dans plusieurs études indépendantes. Deux études rétrospectives ont montré l'intérêt du fibrotest pour le suivi longitudinal des patients hépatite chronique C traités.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Recommandation n°8

La prescription du FibroTest-ActiTest doit respecter un certain nombre de précautions :

- Contre-indications au FibroTest-ActiTest : Hémolyse aigue, hépatite aigue, inflammation aigue bactérienne ou virale, cholestase extrahépatique.

- L'interprétation du test doit tenir compte de la prise d'anti-rétroviraux, de l'éventualité d'un syndrome de Gilbert ou encore d'une hémolyse chronique.

- FibroTest-ActiTest n'est pas validé chez les transplantés et les insuffisants rénaux

Niveau B

L'utilisation du Fibrotest-Actitest doit respecter certaines précautions de prescription:

- Ne pas demander ce test dans les situations suivantes:
 - Hémolyse aigue qui entraîne une augmentation de la bilirubine et une diminution de l'haptoglobine (ex. Azathioprine, ribavirine...).
 - Hépatite virale aigue car la nécrose massive entraîne une augmentation des transaminases et de la bilirubine.
 - L'inflammation aigue, bactérienne ou virale est à l'origine d'une augmentation de l'haptoglobine.
 - La cholestase extrahépatique: Lithiase biliaire...
- L'interprétation du Fibrotest-Actitest doit faire appel à un spécialiste dans les situations suivantes (il faut donc les mentionner lors de la demande d'examen):
 - Hémolyse chronique notamment en cas de prothèse cardiaque.
 - Le syndrome de Gilbert, dans ce cas le test doit être calculé à partir de la médiane pour la bilirubine (10 mmol/l).
 - La prise d'anti-rétroviraux qui peut faire augmenter la bilirubine libre ou la Gamma GT ou les ALAT.
 - Le Fibrotest-Actitest n'est pas validé pour les transplantés et les insuffisants rénaux.
- La présence d'une valeur extrême pour une composante du test doit alerter le clinicien pour être vigilant dans l'interprétation des résultats.
 - Une haptoglobine < 0,12 g/l doit faire rechercher une hémolyse.
 - Une haptoglobine > 3,2 g/l ou une alpha-2 macroglobine > 5 g/l doivent faire rechercher un sepsis ou une inflammation.
 - ALAT > 15 fois la normale doit faire rechercher une hépatite aigue.
 - Une bilirubine > 30 mmol/l associée à un taux de Gamma GT < 50 UI/l doit faire rechercher un syndrome de Gilbert.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



3. 2. 2. Autres tests sanguins: Score de fibrose

Recommandation n°9

- Fibromètre, Hepascore, E.L.F : des scores très prometteurs
- En phase de recherche clinique

- Méritent d'être validés par des études indépendantes

Niveau B

- Score Fibromètre :
 - Calculé à partir de la numération plaquettaire, le taux de prothrombine, Aspartate aminotransférase, Alpha-2 macroglobine, acide hyaluronique et urée.
 - Il est ajusté en fonction de l'âge et du sexe.
 - Il paraît performant aussi bien dans les étiologies virales qu'alcooliques.
 - En phase de recherche clinique.
- Hépascore :
 - Calculé à partir de l'Alpha-2 macroglobine, l'acide hyaluronique la bilirubine, la Gamma GT, l'âge et le sexe.
 - Un seuil de 0,5 permet de prédire la présence de fibrose significative avec une sensibilité de 63 % et une spécificité de 89 %.
 - Il est du domaine de recherche clinique.
- Le score de « European Liver Fibrosis Group » (ELF) :
 - Etabli sur une cohorte de 1021 patients infectés par le VHC.
 - Associe l'âge, l'acide hyaluronique, la partie N-terminale du pro-collagène de type III (PIIINP) et l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéase de type 1.
 - Il a une bonne performance pour détecter l'absence de fibrose.
 - Il est en phase de recherche clinique
- Beaucoup d'autres tests et scores pour la fibrose hépatique se sont développés les dernières années. (APRI, FORNS, score de Grenoble...), mais sont encore du domaine de validation.
- De même que certains auteurs sont en train d'évaluer l'association de scores pour augmenter la performance diagnostique.

3. 2. 2. 3. Limites aux marqueurs biologiques sanguins de la fibrose :

Recommandation n°10

- La principale limite aux marqueurs biologiques de fibrose réside dans le manque de standardisation des méthodes de dosage des laboratoires.

- Les laboratoires doivent respecter les recommandations internationales en vigueur.



Certaines limites sont communes aux marqueurs biologiques de la fibrose, ce sont :

- La principale limite réside dans la standardisation des méthodes de dosage (réactifs, automates, calibrateurs, et un contrôle de qualité).
- Les laboratoires disposent d'un parc d'analyseurs hétérogène (non respect des recommandations internationales).
- Des modifications physiologiques ou pathologiques peuvent être à l'origine de variations sériques des concentrations des marqueurs de fibrose.

3. 2. 3. Elastométrie impulsionnelle ultrasonore « Fibroscan » et fibrose hépatique

3. 2. 3. 1. Technique résultats et limites

Recommandation n°11

- **Le FibroScan est un dispositif médical de diagnostic et de mesure de la fibrose hépatique.**

- **Examen non invasif, mesure la vitesse de propagation de l'onde de choc à travers le parenchyme hépatique : la vitesse est plus élevée quand le foie est dur ; exprimée en KiloPascal. Les valeurs varient de 2.5 à 75 KPa.**

- **Le volume hépatique exploré est 100 fois supérieur à celui obtenu par la PBH.**

Niveau B

- **La principale limite est l'impossibilité d'avoir une mesure dans 5 % des cas : obésité, espace intercostal étroit...**

- **La variabilité inter et intraobservateur est faible (3 %). Cependant, une formation est indispensable.**

Niveau C

- **Résultat = Médiane de 10 mesures validées avec un interquartile range < 30% et un taux de réussite > 60%.**

Le Fibroscan est un dispositif médical de diagnostic et de quantification de la fibrose hépatique.

Méthode non invasive, son fonctionnement repose sur la technique d'élastographie impulsionnelle. La mesure de la vitesse de propagation d'une onde de choc de faible amplitude à travers le parenchyme hépatique permet d'estimer l'élasticité du foie (la vitesse est d'autant plus élevée que le foie est dur).

Le volume exploré correspond à un cylindre de 1cm de diamètre sur 4cm de longueur (100 fois supérieur à celui d'un fragment obtenu par PBH). Seules les



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



ondes dont la vitesse est constante dans le parenchyme hépatique sont validées par l'appareil ce qui permet d'éliminer les artefacts.

La principale limite à l'utilisation du Fibroscan est l'impossibilité d'avoir une mesure dans environ 5 % des cas (obésité, espace intercostal étroit, ascite...).

La variabilité inter et intraobservateur est faible (3 %).

Le Fibroscan, examen indolore fait rapidement au lit du malade en ambulatoire, donne un résultat immédiat.

Les résultats sont exprimés en Kilopascal (KPa), et correspondent à la médiane de 10 mesures valides.

Les valeurs sont comprises entre 2,5 et 75KPa.

L'interquartile range (IQR) inférieur à 30 % de la médiane, et le TDR (taux de réussite = nombre de mesures valides / nombre de mesures effectuées) supérieur à 60 % sont deux éléments à prendre en considération lors de l'interprétation.

Le Fibroscan a été étudié en premier chez les patients atteints d'hépatite chronique C. Plusieurs études internationales ont démontré une bonne corrélation entre les valeurs d'élasticité du foie et le degré de fibrose, évalué selon la classification METAVIR. Par contre, il n'y a pas de corrélation avec l'activité et la stéatose.

Des valeurs seuils ont été définies pour chaque stade de fibrose. Ainsi lorsque la valeur d'élasticité hépatique est inférieure à 7 KPa, il est probable qu'il n'existe pas de fibrose ou une fibrose minime (F0, F1 selon le score METAVIR). Lorsque la valeur d'élasticité hépatique est supérieure à 10 KPa, la fibrose est probablement sévère (F3, F4). Au delà de 14 KPa, la cirrhose est très probable.

Les performances diagnostiques du Fibroscan pour les différents stades de fibrose sont comparables à celles du Fibrotest.

Deux études ont montré que les valeurs d'élasticité pourraient aider à prédire le risque de décompensation et la présence ou non de signes d'hypertension portale (varices oesophagiennes).

3. 2. 3. 2. Comparaison et association (FibroScan, tests sérologiques)

Recommandation n°12

- La combinaison du Fibrotest et du Fibroscan améliore les performances diagnostiques pour la fibrose significative et sévère.

- L'utilisation de cette combinaison en premier lieu peut éviter la biopsie du foie dans 77 % des cas.

- Un algorithme d'utilisation de cette association est proposé tout en sachant qu'il n'y a pas de recommandation consensuelle.

Niveau C

La combinaison du Fibroscan et du Fibrotest améliore les performances diagnostiques de fibrose significative (F2) et de fibrose sévère (F3, F4) chez 80% des patients.

Les résultats sont confirmés par la PBH dans 84 % pour une fibrose \geq F2, dans 95 % pour une fibrose \geq F3, et dans 94 % pour une fibrose \geq F4.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



L'utilisation de cette combinaison (Fibroscan-Fibrotest) en première intention permet d'éviter la PBH dans 77 % des cas.

L'intérêt de la combinaison du Fibroscan et du Fibrotest a été récemment suggéré pour détecter la progression de la fibrose chez les patients hépatite chronique C à transaminases normales.

Il est probable que le Fibroscan devienne un outil incontournable dans l'évaluation de la fibrose en cas d'hépatite chronique C, d'autant plus que l'association du Fibroscan et du Fibrotest, selon une étude récente, semble augmenter les performances diagnostiques.

On peut ainsi éviter la biopsie du foie chez un grand nombre de patients.

En attendant une recommandation consensuelle, cette notion mérite d'être validée par d'autres études indépendantes.

3. 2. 4. Utilisation des méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique dans la prise en charge du patient hépatite chronique C

Afin d'adapter le traitement et la surveillance du patient hépatite chronique C, le clinicien doit évaluer la sévérité des lésions hépatiques d'une manière fiable. La PBH était la technique incontournable pour décrire les lésions histologiques d'activité et de fibrose.

Actuellement chez l'adulte, seuls le Fibroscan et le Fibrotest sont retenus comme validés comme tests non invasifs pour évaluer la fibrose. Les limites d'utilisation de chaque technique doivent être connues du clinicien afin d'adopter une démarche logique devant chaque situation.

3. 2. 4. 1. Hépatite chronique C : malade traité ou en présence de cause de comorbidité associée

Recommandation n°13

Le groupe de travail recommande devant un patient hépatite chronique C avec comorbidité associée (alcool, VHB, NASH...), la réalisation systématique de la PBH. Elle est la méthode de choix pour l'évaluation de la fibrose et des lésions associées.

Niveau A

Seule la PBH est la méthode de choix pour l'évaluation de la fibrose hépatique au cours de comorbidités hépatiques suspectées par la présence de :

- Signes phénotypiques de l'insulinrésistance, définie par la coexistence d'au moins trois des anomalies métaboliques suivantes :
 - Excès de poids avec répartition abdominale, BMI > 30 kg/m² (tour de taille > 95 cm chez la femme, et > 100 cm chez l'homme).
 - L'hypertension artérielle (même modérée).
 - Anomalie de tolérance au glucose (diabète type II ou une glycémie à jeun entre 1,1 et 1,25g/l).
 - élévation modérée des triglycérides et diminution du HDL-Cholestérol.
 - élévation de Gamma G-T (1^{er} signe de stéatose hépatique).



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- Micro-albuminurie (obésité + insulino-résistance).
- Elévation du fibrinogène s'accompagne d'une élévation de CRP et ferritine.
- Co-infection virale (VHB-VIH...).
- Suspicion de maladie de surcharge du foie (hémochromatose, Wilson...).
- Prise d'alcool significative > 30 g/j chez l'homme et > 20 g/j chez la femme.

3. 2. 4. 2. Hépatite chronique C naïf, sans comorbidité associée

Recommandation n°14

Le groupe de travail recommande devant un patient hépatite chronique C naïf et sans comorbidité :

En dehors d'un diagnostic évident de cirrhose, la fibrose hépatique doit être évaluée par l'une des trois méthodes validées : PBH, FibroTest ou FibroScan.

- En premier lieu, on recommande un test non invasif : FibroTest ou FibroScan.

- En cas de non concordance du résultat du test avec l'état clinique du patient (analyse critique du clinicien) un autre test est prescrit pour évaluer la fibrose hépatique :

- Soit l'autre test non invasif.

- Soit une PBH.

- En cas de non concordance des résultats de la combinaison FibroTest-FibroScan, une PBH s'impose.

Niveau A

En dehors de diagnostic évident de la cirrhose, l'évaluation de la fibrose peut être faite par l'une des trois méthodes (PBH, Fibroscan, Fibrotest).

En première intention, on recommande la prescription d'un test non invasif (Fibroscan ou Fibrotest...).

Le choix est conditionné par la possibilité de réalisation, et en tenant compte des situations qui risquent de perturber l'interprétation des résultats.

Le résultat du test doit être interprété par un clinicien expérimenté pour s'assurer de concordance du test avec l'état clinique du patient.

En cas de non concordance, ou en cas d'anomalie pouvant influencer le résultat du test en question, il faut évaluer la fibrose hépatique par une autre technique. On peut proposer alors la deuxième méthode non invasive.

La PBH reste une option qu'on peut recommander après un premier test non invasif (non satisfaisant), comme on peut la faire devant une discordance de la combinaison Fibroscan-Fibrotest.

Cette recommandation est à réviser en fonction de l'avancée des connaissances dans ce domaine.

3. 2. 4. 3. Surveillance de l'hépatite chronique C. Evaluation des traitements antiviraux



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Recommandation n°15

- L'utilisation du FibroScan et du FibroTest n'est pas totalement validée dans la surveillance de l'évolution des hépatites chroniques C ; de même que dans l'évaluation des résultats des traitements antiviraux.

- Cependant, les résultats encouragent des études dans ces situations. Le groupe de travail recommande de réaliser des études longitudinales afin de dégager l'indication de ces tests non invasifs dans la prédiction des complications de l'hépatite chronique C.

Niveau B

L'utilisation du Fibroscan et du fibrotest n'est pas totalement validée dans la surveillance de l'évolution de l'hépatite chronique C. De même qu'ils ne sont validés dans l'évaluation des résultats des traitements antiviraux.

Cependant, vu la facilité de leur réalisation et de répétition de ces tests et vu les résultats encourageants des études faites dans ces situations, nous encourageons de réaliser des études prospectives longitudinales pour évaluer les tests non invasifs dans la surveillance et des patients traités et non traités.

On recommande aussi de prolonger suffisamment longtemps ces études afin de dégager l'intérêt des tests non invasifs dans la prédiction et la prise en charge des principales complications de l'hépatite chronique C et sa mortalité.

Références

1. Consensus NIH. Statement on management of hepatitis C: 2002. Hepatology 2002 ; 36 : S3-20
2. Les marqueurs sanguins non invasifs de fibrose hépatique au cours de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C. P. Halfon et al. / La revue de médecine interne 2006.
3. R. Alaoui, M. Tahiri, A. Cherkaoui. Hépatite virale chronique C en 2006 : ponction biopsie hépatique ou fibrotest-actitest ? Rev. Mar. Mal. App. Dig. Tome 1- num 1, 2006
4. Grant A, Neuberger J. – Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. British society of Gastroenterology. Gut 1999; 45 suppl 4: IV1-IV11.
5. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The Metavir cooperative study group. Hepatology 1996; 24: 289-93.
6. Bonny C, Rayssiguier R, Ughetto S, Aublet-Cuvelier B, Baranger J, Blanchet G, et al. Pratiques et attentes des médecins généralistes en matière d'hépatite C dans la région Auvergne. Gastroenterol Clin Biol 2003 ; 27: 1021-5.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



7. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. – Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000; 32: 477-481.
8. Alexander JA, Smith BJ. – Midazolam sedation for percutaneous liver biopsy. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2209-2211.
9. Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. – Patient-administered nitrous oxide/oxygen inhalation provides safe and effective analgesia for percutaneous liver biopsy: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1553-1557.
10. Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA et al. – The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1996; 23: 1079-1083.
11. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-57.
12. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the simple, the milder the disease. *J Hepatol* 2003; 39: 239-44.
13. Lebec D, Goldfarb G, Degott et al. – Transvenous liver biopsy: an experience based on 1000 hepatic tissue samplings with this procedure. *Gastroenterology* 1982; 83: 338-340.
14. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2614-8
15. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004; 50: 1344-55. Epub 2004 Jun 10.
16. Rossi E, Adams L, Prins A, Bulsara M, De Boer B, Garas G, MacQuillan G, Speers D, Jeffrey G. Validation of the FibroTest Biochemical markers score in Assessing Liver Fibrosis in Hepatitis C Patients. *Clin Chem* 2003; 49: 450-454
17. Koukoulis GK, Koso-Thomas AK, Zardi L, et al. Enhanced tenascin expression correlates with inflammation in primary sclerosing cholangitis. *Pathol Res Pract* 1999; 195: 727-31.
18. Koukoulis GK, Shen J, Virtanen I, Gould VE. Vitronectin in the cirrhotic liver: an immunomarker of mature fibrosis. *Hum Pathol* 2001; 32: 1356-62.
19. Cadranel JF, Castera L, Cales P. La ponction-biopsie du foie dans le diagnostic et la prise en charge des maladies chroniques du foie. *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ; 30: 1221-1223.
20. Orlando R, Lirussi F, Okolicsanyi L. Laparoscopy and liver biopsy: further evidence that the two procedures improve the diagnosis of liver cirrhosis. A retrospective study of 1003 consecutive examinations. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 47-52.
21. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, et al. The role of laparoscopy in diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 568-71.
22. Siddique I, El-Naga HA, Madda JP, Memon A, Hasan F. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 427-32.
23. Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratzu V, Naveau S, Thabut D, Lebec D, Halfon P, Zoulim F, Bourliere M, Messous D, Thibaut V, Munteanu M. An overview of biochemical markers' (Fibrotest-Actitest) diagnostic value in chronic liver



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- diseases: a non-invasive alternative to liver biopsy. *Hepatology* 2003; 38:430A. (Abstract).
24. 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* 2001; 357: 1069-75.
 25. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (fibrotest, HCV fibrosure) and necrosis (actitest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004; 3:8.
 26. Halfon P, Bourlière M, Deydier R, Botta-Fridlund D, Renou C, Tran A, et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* ; (In press).
 27. Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Chevret S, Jardel C, Moussalli J, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: Longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat* 2002; 9: 128-33.
 28. Poynard T, Mchutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003; 38: 481-92.
 29. Halfon P. Les limites du fibrotest dans la prise en charge de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 117-20.
 30. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005; 42: 1373-81.
 31. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127: 1704-13.
 32. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-26.
 33. Forms X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a sample predictive model. *Hepatology* 2002; 36: 986-92.
 34. Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparaison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 271-9.
 35. Lessinger JM, Schiele F, Vialle A, Ferard G, Myara A, Guechot J, et al. Enzyme calibrators: principle and practical use. *Ann Biol Clin (Paris)* 2002; 60: 281-6.
 36. Ferard G, Imbert-Bismut F, Messous D, Piton A, Abella A, Burnat P, et al. Influence of pyridoxal phosphate in measuring aminotransferases activities in patients with viral hepatitis. *Ann Biol Clin (Paris)* 2004; 62: 717-20.
 37. Idobe Y, Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Kawasaki H. Post-prandial serum hyaluronan concentration in patients with chronic liver disease. *Intern Med* 1998; 37: 568-75.
 38. Munteanu M, Messous D, Thabut D, Imbert-Bismut F, Jouys M, Massard J, et al. Intra-individual fasting versus postprandial variation of biochemical markers of liver fibrosis (fibrotest) and activity (actitest). *Comp Hepatol* 2004; 3:3.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



39. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-13.
40. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-50.
41. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Cristidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 48-54.
42. Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Bertet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:411-2.
43. Castera L, Le Bail B, Foucher J, Bertet J, Darriet M, Couzigou P, et al. Prospective analysis of discordance between FibroScan and FibroTest when used in combination as first-line assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C (Abstract). *Hepatology* 2005; 42(suppl.1): 440A.
44. Castera L, Foucher J, Bertet J, Couzigou P, De Ledinghen V. FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases. *Hepatology* 2006; 43: 373-4.
45. Moreno-Otero R, Trapero-Marugan M, Mendoza J, Liver fibrosis assessment by transient elastography in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferases. *Gut* 2006; 55: 1055-6.
46. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan) : a prospective study. *Gut* 2006; 55(3): 403-8.
47. Ganne-Carrié N, Ziol M, De Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006; 44: 1511-7.
48. Poynard T, Halfon P, Castera L, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Ratziu V, et al. La prévalence de chaque stade de fibrose est un facteur majeur de variabilité de l'estimation de la valeur diagnostique des marqueurs de fibrose par les courbes ROC (abstract). *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ; 30 : 1039.
49. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006; 45(2): 230-5.
50. Castera L, Denis J, Babany G, Roudot-Thoraval F. Evolving practices of non invasive markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C in France: time for new guidelines? *J Hepatol* 2007; 46: 528-30.
51. Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques : Synthèse, conclusion et perspectives. Haute autorité de santé / SEAP-SRP-SEMESP / Décembre 2006.
52. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Myers RP, Albrecht J. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2003; 38: 481-92.
53. Poynard T, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Lebrech D, et al. An overview of biochemical markers (fibrotest-actitest) diagnostic value in chronic liver diseases: a non-invasive alternative to liver biopsy. *Hepatology* 2003.



4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge de l'hépatite chronique C est un enjeu important de santé publique. L'histoire naturelle et les risques évolutifs graves potentiels, ainsi que le coût élevé et les effets indésirables possibles des traitements actuellement disponibles, sont des éléments importants de cet enjeu. Ils imposent des stratégies adaptées, optimisées et évolutives, en adéquation avec les progrès considérables réalisés dans les connaissances des facteurs influant sur l'évolutivité de la maladie d'une part et sur l'efficacité croissante des traitements d'autre part.

Les objectifs du traitement sont de prévenir les complications et les causes de décès dues à l'infection par le VHC. Le traitement de l'hépatite chronique virale C repose aujourd'hui sur l'association interféron pégylé et ribavirine.

Ce traitement permet de guérir plus de la moitié des patients. Néanmoins, il apparaît comme relativement long (6 à 12 mois voire plus), souvent pénible. Son efficacité dépend de la possibilité de pouvoir apporter la dose optimale de chacune des deux molécules pendant la bonne durée adéquate. Un malade sur cinq abandonne son traitement avant terme. Par ailleurs, le coût élevé du traitement est un écueil majeur à la prise en charge de l'hépatite C chronique dans notre pays.

Informé un patient ne suffit pas, il faut aussi établir une relation de confiance et le soutenir tout au long de son traitement. L'efficacité du traitement dépend en partie de la qualité de ce soutien.

4. 1. Bilan préthérapeutique

4. 1. 1. Les critères de sélection préthérapeutique

Recommandation n°1

- La décision thérapeutique doit tenir compte de la sévérité de la maladie hépatique, des potentialités à développer des effets indésirables sévères, des possibilités de développer une réponse virale prolongée, de la présence de conditions de comorbidités et de la compliance du malade au traitement

Niveau C

- le traitement est indiqué chez les patients de génotype 2 et 3 quelque soit le stade de fibrose et chez les patients de génotype 1, 4 et 6 lorsque le score de fibrose est ≥ 2 et lorsqu'il n'existe pas de contre-indication au traitement

Niveau B

- L'ARN viral C doit être recherché par un test quantitatif hautement sensible peu de temps avant le début du traitement ou au moment de l'initiation de ce dernier

Niveau A



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Les patients pour lesquelles un traitement peut être entrepris sont les patients âgés de 18 ans et plus ayant un ARN viral C positif (ce critère est suffisant pour les génotypes 2 et 3) ; pour le génotype 1 on exige une fibrose \geq F2. Cette hépatopathie doit être compensée. Le profil biochimique et hématologique doit également être acceptable (un bilan d'hémostase correct, un taux de plaquettes \geq 75000/mm³, l'absence d'une décompensation hépatique qu'elle soit clinique ou biochimique, hémoglobine > 13 g/dl pour les hommes et > 12 g/dl pour les femmes, taux de neutrophiles > 1500/mm³, créatinine sérique < 1.5 mg/dl).

Ces patients doivent accepter d'adhérer au traitement et n'ont aucune contre-indication au traitement.

Les situations à individualiser sont multiples. Il s'agit des échecs thérapeutiques (non répondeurs, et les rechuteurs) à l'interféron alpha +/- ribavirine ou à l'interféron pégylé alpha en monothérapie, de la mise en évidence d'une fibrose discrète ou d'une absence de fibrose, l'hépatite virale C aiguë, la co-infection avec le VIH, les patients âgés de moins de 18 ans, les insuffisants rénaux chroniques (hémodialysés ou non), la cirrhose décompensée, les patients ayant eu une transplantation hépatique.

Les situations où le traitement est habituellement contre-indiqué sont la dépression majeure incontrôlée, la transplantation autre qu'hépatique (reins, cœur, poumons), l'hépatite auto immune ou d'autres situations d'auto immunité risquant d'être exacerbées par l'association interféron pégylé + ribavirine, la maladie thyroïdienne non traitée, la grossesse ou la non compliance à une méthode contraceptive efficace, une maladie concomitante sévère (Hypertension artérielle sévère ou maligne, insuffisance cardiaque, maladie coronarienne évidente, diabète mal contrôlé, pneumopathie chronique obstructive), les enfants âgés de moins de 2 ans, une hypersensibilité connue aux médicaments utilisés dans le traitement de l'hépatite virale C chronique.

4. 1. 2. Le bilan préthérapeutique

Recommandation n°2

En préthérapeutique le bilan sera :

- Un dosage de l'ARN viral C par PCR quantitative, la recherche du génotype viral, une étude histopathologique par biopsie hépatique ou par test d'inflammation et de fibrose (Fibrotest-Actitest) et/ou Fibroscan

- Une NFS Plaquettes, le dosage de la TSHus, T4us

- Une Glycémie à Jeun, une cholestérolémie, une triglycéridémie, le dosage d'urée sanguine et de la créatininémie, de l'uricémie, la recherche de l'Ag HBs

- Recherche d'anticorps anti-LKM1

- Recherche de cryoglobulinémie mixte

- Une consultation de cardiologie et de psychiatrie si nécessaire

En pré-thérapeutique, le patient doit avoir eu :



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- Un dosage de l'ARN viral C par PCR quantitative, la recherche du génotype viral, une évaluation de la l'activité virale et du stade de fibrose par biopsie hépatique ou par test d'inflammation et de fibrose (Fibrotest-Actitest) et/ou fibroscan.
- Une NFS Plaquettes, le dosage de la TSHus, T4us.
- Une Glycémie à Jeun, une cholestérolémie, une triglycéridémie, le dosage d'urée sanguine et de la créatininémie, de l'uricémie, la recherche de l'Ag HBs.
- Recherche d'anticorps anti-LKM1 : leur présence doit évoquer la co-existence d'une hépatite auto-immune, et donc adopter une autre stratégie thérapeutique
- Recherche de symptômes cliniques évoquant une cryoglobulinémie mixte
- Une consultation de cardiologie et de psychiatrie si nécessaire.

4. 2. Traitement de l'hépatite virale C

4. 2. 1. Opportunité du traitement

Recommandation n°3

L'histoire naturelle de l'hépatite virale C (avec 55 à 85% d'évolution vers la chronicité et 5 à 25% d'évolution vers la cirrhose), l'existence de facteurs aggravants d'évolutivité, la présence de manifestations extrahépatiques sont des raisons majeures de traiter une hépatite virale C chronique

Niveau A

Des études de l'histoire naturelle indiquent que 55% à 85% des individus qui ont développé une hépatite C aiguë resteront infectés par le VHC.

D'autres études rétrospectives ont démontré que la progression vers la cirrhose est accélérée chez les personnes plus âgées, les obèses et les patients immunodéprimés (exemple co-infections à VIH) et celles qui consomment plus de 50 grammes d'alcool par jour.

Le risque de développer une cirrhose après 25 à 30 ans d'évolutivité varie de 5 à 25% selon les études.

Les patients atteints de cirrhose C ont beaucoup plus de risques de développer une insuffisance hépatocellulaire (93% après 10 ans) ou un carcinome hépatocellulaire. Actuellement, la meilleure approche de l'évolutivité de la maladie est l'évaluation du degré de fibrose basée sur l'examen anatomopathologique ou les tests de fibrose en utilisant un système de stadification (Metavir, Ishak,).

Les patients ayant une fibrose minimale ou absente (Metavir 0-1) doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée mais ne sont pas traités. Cependant, la présence de fibrose significative (Metavir 2 et plus) est une indication au traitement. La présence de fibrose en ponts est un important facteur prédictif de progression future vers la cirrhose. L'infection par le VHC peut être à l'origine de manifestations extra hépatiques incluant cryoglobulinémie mixte de type II et III. La cryoglobulinémie symptomatique est une indication du traitement antiviral quel que soit le stade de la maladie hépatique.

4. 2. 2. Les objectifs du traitement



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Recommandation n°4

Les objectifs du traitement de l'hépatite chronique liée au virus de l'hépatite C sont : arrêter la réplication virale, favoriser l'élimination des cellules hépatiques infectées, réduire l'activité de la maladie, diminuer la progression de fibrose, éviter la survenue d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire

Niveau A

Les objectifs du traitement de l'hépatite chronique liée au virus de l'hépatite C (VHC) sont : arrêter la réplication virale, favoriser l'élimination des cellules hépatiques infectées, réduire l'activité de la maladie, diminuer la progression de fibrose, éviter la survenue d'une cirrhose et d'un carcinome hépatocellulaire.

Un certain nombre de définitions sont nécessaires (tableau 1):

L'absence de détection virale à la 24ème ou à la 48ème semaine de traitement est désignée comme "une réponse de fin de traitement". Une réponse de fin de traitement isolée est une condition nécessaire mais non suffisante pour obtenir une réponse virologique soutenue.

Une réponse virologique rapide (RVR) est définie par un ARN viral C indétectable en temps réel à la 4ème semaine de traitement. Elle est hautement évocatrice d'une réponse virale soutenue.

Une réponse virale précoce à 12 semaines est définie par une réduction d'au moins 2 log (partielle) ou une absence de détection d'ARN viral (totale). L'échec de réponse virale précoce est hautement prédictif d'un échec de réponse virale soutenue.

La surveillance de la virémie est par conséquent très utile pour prédire l'obtention d'une réponse virale soutenue en fin de traitement.

L'échappement correspond à la réapparition de l'ARN viral C sous traitement après une négativation initiale (qu'elle soit totale ou partielle)

La rechute virologique correspond à la réapparition de l'ARN viral C après arrêt du traitement alors qu'une réponse virologique de fin de traitement a été authentifiée. Les patients qui n'ont pas eu une baisse d'au moins 2 logs de la virémie VHC sont considérés comme non répondeurs. Ceux qui ont eu une baisse de cette charge autour de 2 log et n'ont jamais négativé leur charge virale en cours de traitement sont des non répondeurs partiels.

Réponse virologique	Définition	Intérêt Clinique
Réponse virologique rapide (RVR)	ARN viral C négatif à la quatrième semaine de traitement (par méthode PCR quantitative sensible)	Permettrait de réduire la durée du traitement pour les génotypes 2-3 et éventuellement 1 lorsqu'ils avaient au départ une faible charge virale.
Réponse virale précoce (RVp)	- Réponse précoce partielle : baisse de l'ARN viral C \geq 2 logs. - Réponse précoce totale : ARN viral C négatif à 12 semaines	Permet de prédire la réponse virale soutenue après traitement
Réponse en fin de traitement (RFT)	ARN viral C négatif la 24ème ou à la 48ème semaine	



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



	de traitement	
Réponse virale soutenue (RVS) ou prolongée (RVP)	Persistance d'un ARN viral C négatif 24 semaines après arrêt du traitement	Meilleur facteur prédictif d'une réponse virale prolongée
Echappement	Réapparition de l'ARN viral C après négativation en cours de traitement	
Rechute	Réapparition de l'ARN viral C après arrêt du traitement	
Non réponse	Pas d'élimination du virus du sérum après 24 semaines de traitement	
Réponse partielle	Baisse de 2 logs mais persistance de l'ARN viral C à la 24ème semaine	

Tableau 1 : Types de réponses virologiques

Depuis l'identification du virus il y a plus de dix ans, les modalités du traitement ont beaucoup évolué.

Plusieurs types de réponses au traitement antiviral sont pris en compte. Les réponses biochimiques et virologiques sont caractérisées respectivement par la normalisation de l'activité de l'ALAT et l'absence de détection de l'ARN viral par PCR pendant le traitement. Elles sont dites prolongées lorsqu'elles persistent six mois après l'arrêt du traitement.

Dans l'ensemble des essais thérapeutiques, le principal critère de jugement de l'efficacité à court terme du traitement est la réponse virologique prolongée (ARN VHC indétectable par PCR) qui est corrélée à la réponse biochimique prolongée (normalisation prolongée de l'ALAT). La sensibilité des tests virologiques évaluant la réponse s'est nettement accrue au cours du temps. À l'heure actuelle, le seuil de détection de l'ARN viral par PCR à 50 copies/ml est le critère le plus précis. Enfin, la réponse histologique est caractérisée par une diminution du score d'activité histologique ou par une diminution du score de fibrose.

Plusieurs types de réponses sérologiques peuvent être retenus (tableau), si l'on considère le temps de réponse. Le plus important est représenté par la réponse virale prolongée (RVP) définie par l'absence d'ARN du VHC dans le sérum recherché par un test PCR de sensibilité satisfaisante, 24 semaines après arrêt du traitement (Tableau 1). Ceci traduit généralement une guérison virologique en sachant qu'un cancer du foie peut être identifié des années plus tard, surtout si une cirrhose existait à la fin d'une RVP.

4. 2. 3. Le traitement optimal de l'hépatite virale chronique C

Recommandation n°5

- Le traitement de référence de l'hépatite chronique virale C est aujourd'hui une association d'interféron alpha pégylé et de ribavirine. L'interféron pégylé est administré par voie sous cutanée une seule fois par semaine, la ribavirine sous forme orale matin et soir au milieu des repas



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- En cas de non disponibilité pour raison matérielle ou autres d'interféron pégylé, le traitement par interféron standard peut encore être utilisé chez les patients naïfs
- L'interféron pégylé alpha 2a est administré à la dose de 180 ug par voie sous cutanée avec de la ribavirine à la dose de 800 mgs par jour pour les génotypes 2,3 et entre 1000 mgs et 1200 mg pour les génotypes 1 en fonction d'une valeur seuil du poids qui est de 75 kgs (1000 mg pour un poids inférieur à 75 kgs et 1200 mgs pour un poids supérieur à 75 kg)
- La dose optimale d'interféron alpha 2b est de 1,5 ug /kg/semaine+ ribavirine 800 mgs pou les génotypes 2,3 et 1 si le poids est inférieur à 65 kgs, 1000 mg entre 65 et 85 kgs et 1200 mgs pour les patients pesant entre 85 et 105 kgs. Pour ceux dont le poids est supérieur à 105 kgs, une dose de 1400mg est plus efficace.
- La durée optimale du traitement par bithérapie est de 48 semaines pour les patients ayant un génotype 1, 4 et 6, et de 24 semaines pour les génotypes 2 et 3

Niveau A

Le traitement de référence de l'hépatite chronique virale C est aujourd'hui une association d'interféron alpha pégylé et de ribavirine. L'interféron pégylé est administré par voie sous cutanée une seule fois par semaine, la ribavirine sous forme orale matin et soir au milieu des repas. Ce traitement est théoriquement indiqué chez tous les malades ayant un ARN du VHC détectable et des lésions de fibrose modérées ou sévères sur la biopsie hépatique. Il ne peut être envisagé sans une détermination préalable du génotype. Au Maroc, le génotype 1b est responsable d'environ 44% des infections, tandis qu'environ 39 % des malades sont infectés par les génotypes 2a2c.

En cas de non disponibilité pour raison matérielle ou autre d'interféron pégylé, le traitement par interféron standard peut encore être utilisé chez les patients naïfs.

L'évolution croissante de l'efficacité des traitements, la meilleure connaissance des facteurs de réponse au traitement, et l'évolution incertaine de la maladie, sont autant de facteurs qui contribuent à la définition des objectifs du traitement.

4. 2. 3. 1. L'interféron

L'interféron (IFN) possède un effet antiviral démontré avec une diminution rapide du taux d'ARN viral C sérique suivie d'une diminution du taux sérique des transaminases (ALAT). Les interférons sont des cytokines endogènes sécrétées en réponse à de nombreux stimulus, en particulier les infections virales.

Il y a 2 interférons pégylés disponibles : le peginterferon alfa-2b lié de façon covalente à une molécule d'interféron standard alfa-2b, et le peginterferon alfa-2a lié de manière covalente à une molécule standard d'interféron alfa-2a. Les doses administrées de ces 2 interférons diffèrent.

La dose optimale d'interféron alpha-2b est de 1,5 µg /kg/semaine+ ribavirine 800 mg pour les génotypes 2,3 et 1 si le poids est inférieur à 65 kg, 1000 mg entre 65 et 85



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



kg et 1200 mg pour les patients pesant entre 85 et 105 kg. Pour ceux dont le poids est supérieur à 105 kg, une dose de 1400mg est plus efficace.

L'interféron pégylé alpha 2a est administré à la dose de 180 µg par voie sous cutanée avec de la ribavirine à la dose de 800 mg par jour pour les génotypes 2,3 et entre 1000 mg et 1200 mg pour les génotypes 1 en fonction d'une valeur seuil du poids qui est de 75 kg (1000 mg pour un poids inférieur à 75 kg et 1200 mg pour un poids supérieur à 75 kg).

4. 2. 3. 2. La ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléotidique de la guanosine qui a été découvert en 1972 et possède un large spectre d'action antivirale. La ribavirine agirait davantage par des mécanismes immunomodulateurs que par des effets directs antiviraux. Curieusement, l'association de la ribavirine à l'IFN augmente nettement l'efficacité du traitement en augmentant la proportion de patients ayant une réponse virologique. Les mécanismes d'action de la ribavirine sur le virus de l'hépatite C restent inconnus. Dans les différents essais cliniques, il apparaît que l'association de ribavirine est d'un grand apport dans la réponse virologique en fin de traitement mais aussi dans la diminution du taux de rechutes lorsque la bithérapie est comparée à la monothérapie par interféron pégylé.

La durée optimale du traitement par bithérapie est de 48 semaines pour les patients ayant un génotype 1, 4 et 6 et de 24 semaines pour les génotypes 2 et 3. Certaines études avancent qu'une durée de 36 semaines serait suffisante pour traiter une hépatite virale C chronique de génotype 4 si le patient a eu une réponse virale précoce mais de tels résultats méritent d'être confirmés. Il n'existe pas assez de résultats pour avancer des recommandations pour le génotype 5.

Actuellement, on a tendance à tenir compte en priorité de la réponse virale soutenue, en particulier pour les patients de génotype 1 ayant une forte charge virale.

4. 2. 4. Les autres traitements de l'hépatite virale chronique C

Recommandation n°6

- L'indication d'une transplantation peut être justifiée par l'existence d'une cirrhose compliquée, d'un carcinome hépatocellulaire ou l'association des deux.

Niveau C

De nombreuses nouvelles molécules sont en cours d'évaluation et devraient permettre d'augmenter l'efficacité du traitement actuel et d'obtenir des taux de RVP intéressants chez les malades non répondeurs. On doit distinguer trois familles de molécules : les nouveaux interférons, les molécules pouvant remplacer la ribavirine et surtout, les inhibiteurs enzymatiques (Tableau II).

Nouveaux types d'interféron	Albuféron
Nouvelles « ribavirines »	Lévovirine
	Mérimépodib
	Viramidine
	Antipolymérase



4. 2. 4. 1. Nouveaux interférons

- L'interféron conjugué à l'albumine (albuféron) a montré, dans des études de phase 2, une efficacité qui pourrait être légèrement supérieure aux interférons pégylés, mais avec une fréquence d'effets secondaires et un taux d'arrêt de traitement un peu supérieurs. Un avantage important de l'albuféron est qu'il peut être administré une fois toutes les 2 à 4 semaines.
- Un autre interféron, résultat d'une nouvelle technologie permettant d'obtenir un interféron de synthèse optimisé (« gene-shuffled » interféron) est en phase 1.
- D'autres immuno-modulateurs (cytokines, agonistes des « toll like » récepteurs, vaccins thérapeutiques) sont à un stade préliminaire et n'ont pas fait la preuve de leur réelle efficacité et de leur tolérance.

4. 2. 4. 2. Molécules « ribavirine like »

Jusqu'à présent, les tentatives pour développer des molécules ayant les propriétés de la ribavirine avec moins d'anémie ont été assez décevantes.

- La lévovirine, forme lévogyre de la ribavirine, a été rapidement abandonnée du fait de son inefficacité.
- Le mérimépodib a montré un effet significatif seul et en association avec l'interféron et la ribavirine in vitro (réplicon), mais des résultats préliminaires modestes in vivo.
- La taribavirine est sans doute le meilleur candidat. Deux larges études de phase 3 de la taribavirine associée avec l'interféron pégylé alpha-2b (VISER 1) et l'interféron pégylé alpha-2a (VISER 2) ont montré une nette amélioration de l'anémie mais, malheureusement, au détriment du taux de RVP plus faible avec la bithérapie avec taribavirine par rapport à la bithérapie avec ribavirine.

4. 2. 4. 3. Inhibiteurs enzymatiques

Ce sont sans doute les molécules dont les résultats sont les plus spectaculaires et qui sont les plus prometteuses en termes d'efficacité. De nombreux inhibiteurs enzymatiques sont en cours d'évaluation, essentiellement en phase 1 pour la plupart d'entre eux et en phase 2 pour certains d'entre eux. On peut distinguer les antiprotéases et les antipolymérasés.

➤ Antiprotéases

Les deux principales antiprotéases en cours d'évaluation pour lesquelles on dispose déjà d'un certain nombre de données cliniques sont le télaprevir (VX950 de Vertex) et le boceprévir (Schering-Plough). Ces deux antiprotéases ont un puissant effet antiviral en monothérapie, mais ils sont susceptibles de sélectionner rapidement des mutations associées à une résistance. C'est la raison pour laquelle les études actuelles évaluent leur efficacité essentiellement en trithérapie avec l'interféron pégylé et la ribavirine. Des résultats préliminaires du télaprevir ont apporté le « proof of concept » que la trithérapie associant télaprevir-interféron pégylé-ribavirine pouvait induire une RVP après seulement 12 semaines de traitement dans un sous-groupe



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



de malades naïfs de génotype 1. Ces résultats sont prometteurs, mais doivent être confirmés par les études en cours qui permettront de déterminer la durée optimale de traitement, la tolérance et la fréquence de résistance éventuelle.

➤ Antipolymérasés

On dispose essentiellement de résultats concernant deux antipolymérasés : la valopicitabine (NM283 d'Idenix Novartis) et le R1626 de Roche. Ces deux molécules montrent également un effet antiviral associé semble-t-il à une moindre résistance que les antiprotéases. Des études de phase 2 sont en cours pour évaluer leur efficacité et leur tolérance en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine.

Avec l'ensemble des données disponibles actuellement, on peut considérer que ces molécules seront probablement dans un premier temps utilisées en trithérapie avec l'interféron pégylé et la ribavirine. Seulement à long terme, on peut envisager que des combinaisons d'inhibiteurs enzymatiques (antiprotéases et antipolymérasés) permettent de ne pas utiliser l'interféron pégylé. C'est dire que l'interféron pégylé restera probablement pendant longtemps la pierre angulaire du traitement de l'hépatite chronique C. Il faudra sans doute de l'ordre de 3 à 5 ans pour aboutir aux trithérapies et probablement de l'ordre de 10 ans pour aboutir à des combinaisons d'inhibiteurs enzymatiques sans interféron pégylé ni ribavirine. Il faut donc rester prudent et prévenir les patients que les nouveaux traitements ne seront pas disponibles à court terme. Toutefois, on peut raisonnablement penser qu'on approchera 100 % de guérison dans l'hépatite chronique C dans un délai de l'ordre de 10 ans.

4. 2. 4. 4. Adjonction de Nitazoxanide à l'Interféron pégylé + ribavirine chez les patients de génotype 4

Une étude randomisée en double aveugle avec contrôle placebo semble prouver que l'adjonction de nitazoxanide à l'interféron pégylé et à la ribavirine augmente le pourcentage de patients ayant une réponse virale précoce et soutenue quand on les compare aux patients sous bithérapie par interféron pégylé + ribavirine sans augmentation des effets secondaires.

4. 2. 4. 5. Traitements autres que le traitement antiviral :

Recours à la transplantation hépatique

L'hépatite chronique C est la première cause (environ 30 %) de transplantation hépatique aux États-Unis et en Europe.

La transplantation peut être justifiée par l'existence d'une cirrhose compliquée, d'un carcinome hépatocellulaire ou l'association des deux. Les résultats de la transplantation sont essentiellement limités par la récurrence quasi constante de l'infection par le VHC sur le greffon, qui se traduit par la réapparition, en moyenne deux semaines après la transplantation, de l'ARN viral dans le sérum.



4. 2. 5. Le traitement des patients naïfs

Recommandation n°7

Les infections à génotype 1 et 4 :

Un traitement avec interféron pégylé plus ribavirine pourrait être planifié sur 48 semaines.

- **La dose d'interféron pégylé alpha 2a est de 180µg sous cutanée par semaine associée à de la ribavirine à la dose de :**
 - **1000 mg/jour pour les patients dont le poids est \leq 75 kg**
 - **1200 mg/jour pour ceux dont le poids est > 75 kg.**
- **La dose d'interféron pégylé alpha 2b est de 1,5µg/kg en sous cutanée par semaine associée à de la ribavirine à la dose de :**
 - **800 mg/jour pour les patients dont le poids est < 65 kg**
 - **1000 mg/jour pour ceux dont le poids est entre 65 kg et 85 kg**
 - **1200 mg/jour pour ceux dont le poids varie de 85 kg à 105 kg**
 - **1400 mg/jour pour les plus de 105 kg**

Niveau A

Le traitement peut être interrompu chez des patients qui n'ont pas eu de réponse virologique précoce : baisse de la charge virale < 2 log

Niveau A

Les patients qui ont eu une réponse virologique précoce partielle doivent être retestés à la 24 ème semaine et si le dosage de l'ARN viral C reste positif, le traitement pourrait être arrêté

Niveau A

Une décision d'étendre le traitement à 72 semaines doit être prise chez les patients ayant un génotype 1 qui ont tardé à éliminer leur virus (l'ARN viral C ne s'est négativé qu'après 12 à 24 semaines)

Niveau B

Les patients dont le traitement a été maintenu au delà de 48 à 72 semaines et dont le dosage de l'ARN viral C par méthode ultra sensible est négatif en fin de traitement doivent avoir une recherche de l'ARN viral C 24 semaines plus tard pour



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



évaluer la réponse virale prolongée (RVP : ARN viral C négatif 24 semaines après arrêt du traitement)

Niveau A

Hépatite virale C de génotype 2 ou 3 :

- Un traitement par interféron pégylé + ribavirine doit être administré pendant 24 semaines, en utilisant une dose de 800 mg de ribavirine

- Les patients dont le traitement est prolongé au delà de 24 semaines et dont le dosage de l'ARN viral C par méthode PCR ultrasensible doivent avoir une nouvelle recherche de l'ARN viral C 24 semaines plus tard pour évaluer la réponse virale prolongée

Niveau A

L'association de ribavirine à l'interféron pégylé augmente le taux de réponse en fin de traitement.

La durée optimale de traitement est étroitement liée au génotype viral.

Génotype 1 et 4	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
PegIFN dose hebdomadaire	180 µg	1.5 µg/kg
Ribavirine dose quotidienne	1000 mg si ≤ 75 kg 1200 mg si > 75 kg	800 mg si ≤ 65 kg 1000 mg si > 65 à 85 kg 1200 mg si > 85 à 105 kg 1400 mg si > 105 kg
Durée planifiée	48 semaines	48 semaines

Tableau III : traitement des patients de génotype 1 et 4

Génotype 2 et 3	PegIFN alfa-2a	PegIFN alfa-2b
PegIFN dose hebdomadaire	180 µg	1.5 µg/kg
Ribavirine dose quotidienne	800 mg	800 mg
Durée planifiée	24 semaines	24 semaines

Tableau IV : traitement des patients de génotype 2 et 3

4. 2. 6. Les facteurs prédictifs de réponse au traitement

Recommandation n°8



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- Le Génotype viral (génotype non 1) et un taux de ARN viral C à ($\leq 600,000$ IU/ml) en prétraitement sont considérés comme des facteurs hautement prédictifs d'une réponse favorable au traitement
- La réponse virale précoce est un bon facteur prédictif de réponse virale soutenue chez les patients de génotype 1
- Une réponse virale rapide complète est hautement prédictive de réponse virale prolongée quelque soit le génotype et le régime thérapeutique

Niveau B

4. 2. 6. 1. Facteurs favorisant un taux de réponse soutenue élevé :

Ils sont utiles pour éclairer le patient sur les chances de succès thérapeutique représenté par une réponse virale prolongée. L'absence de facteurs favorables ne doit pas être utilisée pour rejeter le traitement.

4. 2. 6. 2. Facteurs prédictifs de réponse au traitement :

Facteur prédictif majeur	
Génotype viral (génotype non 1)	ARN viral C à ($\leq 600,000$ IU/ml) en prétraitement
Moins souvent utilisés	
Dose de PegIFN (1.5 vs 0.5 μ g/kg/semaine)	Poids optimal (≤ 75 kg)
Dose de RBV (> 10.6 mg/kg)	Absence d'insulinorésistance
Sexe féminin	Elévation du taux de l'ALT (3 x ULN)
Âge plus jeune (moins de 40 ans)	Absence de fibrose en ponts et de cirrhose

Tableau V : Facteurs prédictifs de réponse au traitement

4. 2. 6. 3. Apport du suivi virologique

La mesure du taux de clearance virale est utile pour prédire les chances de réponse au traitement, déterminer la durée optimale du traitement, établir des règles d'arrêt du traitement. Le suivi virologique va permettre la mise au point à l'avenir de régimes à la carte adaptés à chaque patient en étudiant sa cinétique virale.

Réponse		Définition
RVR		ARN viral C négatif à la 4 ^{ème} semaine (en temps réel)
RVP	RVP complète	ARN viral C positif à la 4 ^{ème} semaine mais négatif à la 12 ^{ème} semaine



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



	Réponse virale précoce partielle	ARN viral C positif à la 4 ^{ème} et à la 12 ^{ème} semaine mais baisse de ≥ 2 log de la charge virale de départ à la 12 ^{ème} semaine.
Non RVP		Baisse de < 2 log de la charge virale de départ à la 12 ^{ème} semaine

Tableau VI : Suivi virologique

RVR : réponse virale rapide, RVP : réponse virale précoce

4. 2. 6. 4. La réponse virale précoce est un bon facteur prédictif de réponse virale soutenue chez les patients de génotype 1, comme en témoigne :

L'échec d'une réponse virale précoce qui est hautement corrélée avec la non réponse chez les patients de génotype 1 : ainsi 97% à 100% des patients qui n'ont pas eu une réponse virale précoce satisfaisante ont également un échec en réponse virale prolongée. En effet, les patients qui n'ont pas eu une réponse virale précoce peuvent arrêter le traitement.

La réponse virale précoce est moins efficace pour prédire les chances de réponse virale prolongée : 65 à 72 % seulement des patients ayant une réponse virale précoce maintiennent une réponse virale prolongée.

Une réponse virale précoce complète est un meilleur facteur de prédiction de réponse virale prolongée qu'une réponse virale précoce partielle : 83% versus 21% on maintenu leur réponse virale prolongée dans une étude.

La valeur prédictive de la réponse virale précoce est plus faible chez les patients de génotype 2,3

4. 2. 6. 5. La réponse virale rapide:

Une réponse virale rapide complète est hautement prédictive de réponse virale prolongée quelque soit le génotype et le régime thérapeutique

Une réponse virale rapide est notée chez 15 à 20% des patients de génotype 1 et 66% des patients de génotype 2/3.

Les patients ayant eu une réponse virale rapide complète pourraient voir la durée de leur traitement raccourcie.

L'absence de réponse virale rapide ne peut pas être retenue comme une règle de l'arrêt du traitement.

D'après certaines études, les patients ayant eu une réponse virale rapide complète peuvent voir la durée de traitement passer de 24 à 12, 14 ou mieux 16 semaines pour les génotypes 2/3 et de 48 à 24 semaines pour les patients de génotype 1.

Cependant les patients de génotype 1 avec faible charge virale ne gagnent pas à voir la durée de leur traitement raccourcie sur cette simple donnée.

4. 2. 7. Le traitement des patients en échec thérapeutique



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Recommandation n°9

- Le retraitement par interféron pégylé + Ribavirine après un traitement préalable par interféron pégylé + ribavirine est recommandé chez les rechuteurs et les non répondeurs
- Le retraitement par interféron pégylé + Ribavirine doit être arrêté si on n'obtient pas une réponse virologique précoce complète
- Un retraitement par interféron pégylé plus ribavirine peut être envisagé chez des patients non répondeurs ou rechuteurs qui ont été préalablement traités avec de l'interféron non pégylé avec ou sans ribavirine, ou sous interféron pégylé en monothérapie particulièrement s'ils ont une fibrose en pont ou une cirrhose
- Un traitement d'entretien peut être conseillé chez les patients ayant une cirrhose compliquée d'hypertension portale, et qui ont eu un premier échec avec une bithérapie par interféron pégylé+ribavirine

- En dehors du taux de transaminases, la décision de démarrer un traitement par interféron pégylé et ribavirine repose sur la sévérité de la maladie hépatique jugée sur l'examen histopathologique du foie, la probabilité de survenue de sérieux effets indésirables, la probabilité de réponse et la présence de comorbidités
- Le protocole thérapeutique utilisé pour des patients ayant des transaminases normales est le même que celui utilisé pour des patients ayant des transaminases élevées

Niveau B

- Les patients ayant une cirrhose C compensée (Child Pugh A) peuvent être traités par interféron pégylé + ribavirine mais doivent bénéficier d'une surveillance étroite des effets secondaires

Niveau A

- Pour les patients ayant une cirrhose C décompensée, seuls les patients ayant jugulé leur première décompensation peuvent être candidats à un traitement antiviral. Au delà de la première décompensation, seule la transplantation hépatique est envisageable.

Niveau B

- Les facteurs de croissance peuvent être utilisés pour la correction de l'anémie et de la leucopénie et pour améliorer la



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



qualité de vie. Ces traitements peuvent aider à limiter les réductions de doses d'interféron chez les patients ayant une cirrhose décompensée

Niveau C

4. 2. 7. 1. Les patients rechuteurs:

Dans la majorité des cas, la rechute virologique survient dans les 12 premières semaines. La rechute vers 24 semaines est très rare. Les patients ayant eu une rechute virologique ont des chances de répondre après une deuxième cure mais peuvent également subir une nouvelle rechute. Des études ont été menées chez des patients rechuteurs sous bithérapie avec interféron standard + ribavirine. Les patients ont été mis sous fortes doses d'interféron pégylé 91,5ug/kg/semaine + 800 mg de ribavirine versus faibles doses 1 ug/kg/semaine /kg/semaine + ribavirine 1000 à 1200 mg par jour. Le taux de réponse virale prolongée était de 42% et était plus important dans le groupe traité avec fortes doses d'interféron des doses plus élevées de peginterferon (50% versus 32%).

Par ailleurs, des régimes thérapeutiques avec fortes doses d'interféron pégylé alpha en induction sont généralement inefficaces, lorsque l'on garde les doses standard de ribavirine, pour améliorer le taux de réponse en fin de traitement ou le taux de réponse virale prolongée.

Des régimes avec fortes doses d'interféron pégylé alpha et de ribavirine sont en cours, avec en particulier, une étude pilote menée chez des patients difficiles à traiter (génotype 1, ARN viral C de départ supérieur 800000 UI/ml, et un poids supérieur à 85 kgs). Ces patients ont eu un meilleur taux de réponse virale prolongée mais au prix d'une plus grande fréquence d'effets secondaires.

Des régimes avec des doses fixes de ribavirine :

Une petite étude pilote est en cours chez des patients de génotype 1 avec des doses standard d'interféron pégylé associées à un taux plus élevé de réponse virale prolongée mais avec une mauvaise tolérabilité du traitement.

4. 2. 7. 2. L'impact d'une durée de traitement de 72 semaines chez les patients de génotype 1.

Prolonger la durée de traitement de 48 à 72 semaines pourrait être bénéfique :

Aux patients qui sont des répondeurs lents (clearance de l'ARN viral C entre 12 et 24 semaines).

Pour une meilleure réponse virale prolongée avec 72 versus 48 semaines de traitement.

Aux patients qui ont eu un échec de réponse virale rapide.

Avec une meilleure réponse virale prolongée significative : avec 72 versus 48 semaines de traitement.

D'autres études nécessitent de déterminer l'impact d'une thérapie étendue aux patients qui n'ont réussi à éliminer le virus entre la 4^{ème} et la 12^{ème} semaine.

Prolonger le traitement chez des patients de génotype 1 naïfs avec une réponse virale lente :

On observe un taux de réponse virale prolongée significativement plus élevé chez des patients répondeurs lents * traités pendant 72 versus 48 semaines avec Peg IFN alpha 2b 1,5 ug/kg/jour + RBV 800-1400 mg/ jour (*Une réponse virale lente est



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



définie comme une baisse de plus de 2 log de la charge virale de départ à la 12^{ème} semaine (mais toujours détectable) et un ARN viral C indétectable à la 24^{ème} semaine de traitement).

4. 2. 7. 3. Patients non répondeurs

Environ 50 % des malades atteints d'hépatite chronique C ne répondent pas au traitement (absence de négativation de la charge virale) ou présentent une rechute après avoir répondu au traitement. Ce pourcentage de malades non répondeurs varie en fait avec le génotype, il est de 60 % pour le génotype 1 et 20 % pour le génotype 2 : les deux variétés de génotypes habituellement rencontrés dans notre pays.

Il faut distinguer les patients « faux » non répondeurs, qui n'ont pas eu un traitement optimal c'est-à-dire un traitement correctement suivi en termes de compliance, de dose, de durée et de tolérance, des « vrais » non répondeurs qui ont eu un traitement optimal.

L'indication du retraitement chez ces malades non répondeurs dépendra de la probabilité d'obtenir des résultats meilleurs que lors du traitement précédent. L'évaluation de cette probabilité se basera essentiellement sur les informations recueillies sur le déroulement du traitement précédent et sur l'existence ou non d'une fibrose sévère ou une cirrhose (F 3 ou F4). Le retraitement dépendra également de la motivation du patient et du degré de gêne fonctionnelle liée à la maladie.

L'objectif du retraitement peut être l'éradication virale est donc la guérison lorsqu'il existe une bonne probabilité de meilleur résultat ou lorsque la cause de non réponse au traitement précédent peut être prévenue ou corrigée. Dans le cas contraire, l'objectif peut être un traitement d'entretien en vue d'une stabilisation de la progression de la maladie.

Le retraitement à visée d'éradication virale sera proposé lorsqu'il existe une bonne probabilité de meilleure réponse. Dans ces cas, les chances de succès thérapeutique dépendent des trois facteurs prédictifs : le génotype, la sévérité de la fibrose et la cinétique virale. Le génotype 2 et 3, l'absence de cirrhose et une réponse virologique rapide sont des facteurs de bonne réponse

Ainsi, ce type de retraitement peut être envisagé dans les situations suivantes :

1. Une réponse partielle ou lente (ARN VHC ayant diminué de plus de 2 log, mais restant détectable à 12 semaines du traitement) lors du traitement précédent.
2. Un traitement précédent non optimal avec l'interféron standard en monothérapie ou la bithérapie associant l'interféron standard et la ribavirine.
3. Un génotype 2 ou 3.
4. Absence de cirrhose.

Le retraitement à visée d'éradication virale sera proposé également lorsque la cause potentielle de non réponse au traitement précédent peut être identifiée et traitée ou améliorée avant ou pendant le retraitement (voir Tableau III).

Cause	Prise en charge
Liée au malade	Traiter avant
• Alcool	• Arrêter / diminuer
• Excès pondéral	• Maigrir
• Insulinorésistance	• Traiter
• Surcharge en Fer	• Saigner
• Psychologiques	• Préparer



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Liée à une diminution de posologie	Traiter pendant
<ul style="list-style-type: none">• Anémie• Neutropénie• Dépression	<ul style="list-style-type: none">• EPO• GCSF• Antidépresseurs

Tableau VII : Non réponse au traitement : causes et prise en charge.

Deux causes majeures de non réponse doivent attirer tout particulièrement l'attention et être prises en charges avant le retraitement : l'insulinorésistance et l'état psychologique du patient. De même, le rôle de l'éducation thérapeutique du malade et son impact positif sur le résultat sont actuellement scientifiquement prouvés.

Une attention particulière doit être portée sur la dépression et son traitement ou au mieux sa prévention lorsqu'il existe des facteurs de risque. Aussi, le traitement précoce des effets secondaires hématologiques, en particulier l'anémie, permet de maintenir des doses suffisantes des traitements en particulier pendant les premières semaines, ce qui est un facteur important de réponse.

Des études récentes ont suggéré que l'efficacité du traitement pourrait être augmenté en augmentant la dose d'interféron pégylé ou en augmentant la durée du traitement, ou en adaptant mieux la dose de ribavirine en fonction du poids.

Pour ce qui est de la dose et de la durée du traitement (voir chapitre consacré aux patients naïfs)

4. 2. 7. 4. Retraitement d'entretien

Le traitement d'entretien, également appelé traitement « virosuppresseur » ou « antifibrosant » peut être envisagé lorsque la probabilité d'éradication virale est quasi-nulle. L'utilisation de faibles doses d'interféron pégylé en monothérapie est habituellement proposée

Actuellement, le bénéfice du retraitement d'entretien avec une diminution des complications, en particulier celles liées à l'hypertension portale a été rapporté dans quelques études (Copilot) ; Cependant les résultats des études récentes (HALT-C) ne retrouvent pas de bénéfice concernant l'avènement de complications.

4. 2. 8. Le traitement de l'hépatite virale aigue C

Recommandation n°10

- Il faut discuter un traitement antiviral comportant de l'Interféron chez les patients ayant eu une hépatite virale C aiguë
- La décision de traiter doit être retardée de 8 à 12 semaines après le début d'une hépatite virale C aiguë pour attendre la survenue d'une résolution spontanée éventuelle et pour s'abstenir de traiter en phase ictérique si elle existe
- Malgré les résultats excellents obtenus avec l'Interféron standard en monothérapie, il est préférable de prescrire de l'Interféron pégylé en raison de son utilisation plus aisée pour le patient



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- La durée optimale nécessaire pour le traitement de l'hépatite virale C aiguë n'est pas encore clairement établie par manque de données suffisantes ; cependant une durée minimale de 12 semaines a été retenue alors qu'une durée de 24 semaines de traitement semble être envisageable

Niveau B

- Aucune recommandation ne peut être retenue contre l'adjonction de ribavirine et la décision sera prise au cas par cas

Niveau C

Le taux de réponse est plus élevé chez les personnes atteintes d'hépatite virale C aiguë que chez celles ayant une hépatite virale chronique. Cependant, les données sur le traitement optimal et la date de début du traitement restent incertaines. Il faut discuter un traitement antiviral comportant de l'Interféron chez les patients ayant eu une hépatite virale C aiguë.

Il existe des données évidentes prouvant que le traitement de l'hépatite virale C chronique à la phase aiguë réduit le risque de passage à la chronicité. Des études utilisant des doses élevées d'Interféron (5 à 10 Millions d'Unités) pendant au moins 12 semaines ou jusqu'à la normalisation du taux des transaminases ont permis d'obtenir des pourcentages de réponse virale soutenue allant de 83% à 100% ce qui est beaucoup plus élevé que toute estimation de réponse spontanée. La décision de traiter doit être retardée de 8 à 12 semaines après le début d'une hépatite virale C aiguë pour attendre la survenue d'une résolution spontanée éventuelle.

Les résultats excellents obtenus avec l'Interféron standard en monothérapie sont excellents mais il est préférable de prescrire de l'Interféron pégylé en raison de son utilisation plus aisée pour le malade. Il n'existe pas de preuve formelle de l'intérêt de l'utilisation de la ribavirine.

La durée optimale nécessaire pour le traitement de l'hépatite virale C aiguë n'est pas encore clairement établie par manque de données suffisantes ; cependant une durée minimale de 12 semaines a été retenue alors qu'une durée de 24 semaines de traitement semble être envisageable.

4. 2. 9. Le traitement des patients transplantés

Recommandation n°11

- Le traitement de la maladie hépatique C faisant suite à une transplantation doit être initié chez des candidats appropriés après mise en évidence d'une maladie histologique récurrente mais doit être entreprise avec précaution par un spécialiste expérimenté dans le domaine de la transplantation

Niveau A

- L'Interféron alpha pégylé avec ou sans ribavirine est le traitement de référence lors du traitement de l'hépatite virale C chronique après transplantation hépatique



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Niveau B

- Le traitement par interféron pégylé ne doit pas être utilisé chez des transplantés cardiaques, de poumons ou de reins à l'exception de ceux développant une hépatite fibrosante cholestatique associée

Niveau C

Le traitement de la maladie hépatique C faisant suite à une transplantation doit être initié chez des candidats appropriés après mise en évidence d'une maladie histologique récurrente mais doit être entreprise avec précaution par un spécialiste expérimenté dans le domaine de la transplantation. L'Interféron alpha pégylé avec ou sans ribavirine est le traitement de référence lors du traitement de l'hépatite virale C chronique après transplantation hépatique. Le traitement par interféron pégylé ne doit pas être utilisé chez des transplantés cardiaques, de poumons ou de reins à l'exception de ceux développant une hépatite fibrosante cholestatique.

REFERENCES

1. Kobayashi S, Takeda T, Enomoto M, Tamori A, Kawada N, Habu D, et al. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients. *Liver Int* 2007; 27: 186-191
2. Levine RA, Sanderson SO, Ploutz-Snyder R, Murray F, Kay E, Hegarty J, et al. Assessment of fibrosis progression in untreated Irish women with chronic hepatitis C contracted from immunoglobulin anti-D. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1271-1277.
3. Strader DB, Seeff LB. The natural history of chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 324-328.
4. Seeff LB, Hoofnagle JH. National Institutes of Health Consensus Development Conference: management of hepatitis C: 2002. *HEPATOLOGY* 2002; 36(Suppl): S1-S2.
5. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *HEPATOLOGY* 1999; 30: 1054-1058.
6. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *HEPATOLOGY*
7. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 1996; 23: 1334-1340.
8. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825-832.
9. Fontaine H, Nalpas B, Poulet B, Carnot F, Zylberberg H, Brechot C, et al. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001; 32: 904-909.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



10. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-472.
11. Ghany MG, et al. *Hepatology*. 2009;49:1335-1374). Du fait de la lente évolution de l'infection chronique C sur plusieurs décades, il est difficile démontrer, en particulier aux malades, que le traitement prévient les complications de la maladie.
12. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, 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 randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-965.
13. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-982.
14. Yu JW, Wang GQ, Sun LJ, Li XG, Li SC. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 832-836.
15. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *HEPATOLOGY* 2006; 43: 954-960.
16. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *HEPATOLOGY* 2003; 38: 645-652.
17. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncales FL Jr, et al. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 2005; 43: 425-433.
18. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140: 346-355.
19. Cacoub P, Ohayon V, Sekkat S, Dumont Br, Sbai A, Lunel F, Benslimane A, Godeau P, Archane, *Gastroentérol clin biol*: 2000; 24: 169-173
20. Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis* 2003; 23(Suppl 1): 23-28.
21. Jacobson IM, Brown RS Jr, Freilich B, Afdhal N, Kwo PY, Santoro J, et al. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *HEPATOLOGY* 2007; 46: 971-981.
22. Khuroo MS, Khuroo MS, Dahab ST. 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.
23. Nguyen MH, Trinh HN, Garcia R, Nguyen G, Lam KD, Keeffe EB. Higher rate of sustained virologic response in chronic hepatitis C genotype 6 treated with 48 weeks versus 24 weeks of peginterferon plus ribavirin. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1131-1135.
24. Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. *HEPATOLOGY* 2007; 46: 1732-1740.
25. Vogin GD: DDW Annual Meeting: Abstracts 107224, 101352, 107199. May 19-20, 2002.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



26. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G et al., « Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection », *N Engl J Med*, 2009, 360, 1839-50
27. Poordad F, Lawitz E, Pozza R et al., « Efficacy and safety of weigh-based regimens of taribavirin or ribaviringiven with peginterferon alfa-2b at 12 weeks after treatment in naive patients with genotype 1 chronic hepatitis C (abstract) », *J Hepatol*, 2009, 50 suppl 1, S8
28. Gane EJ, Roberts SK, Stedma C et al., « First-in man demonstration of potent antiviral activity with a nucleoside polymerase (R7128) and protease (R7227/ITMN-191) inhibitor combination in HCV : safety pharmacokinetics and virologic results from inform1 » (abstract), *J Hepatol*, 2009, 50 suppl 1, S380
29. Shiffman ML, et al. *N Engl J Med*. 2007;357:124-134. 29 bis. Rossignol JF, Elfert A, El gohary Y, Keeffe EB. Improved Virologic Response in Chronic Hepatitis C Genotype 4 treated With Nitazoxanide, Peginterferon, and Ribavirin. *GASTROENTEROLOGY* 2009;136:856–862
30. Jensen DM, et al. *Hépatology*. 2006;43:954-960.
31. Dalgard O, et al. *Hepatology*. Treatment with pegylated interferon and ribavarin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: A pilot study (p 1260-1265)2004;40:1260-1265
32. Zeuzem S, et al. *J. Hepatol*. 2006;44:97-103
33. Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, Lebovics E, Min AD, Bodenheimer HC Jr, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2453-2462.
34. Buti M, et al. *Hepatology*. 2002;35:930-936.
35. Brady DE, et al. *AASLD* 2008. Abstract 208.
36. Fried MW, et al. *Hepatology*. 2008;48:1033-1043.
37. Lindahl K, et al. *Hepatology*. 2005;41:275-279
38. Berg T, et al. Extended Treatment Duration for Hepatitis C Virus Type 1: Comparing 48 Versus 72 Weeks of Peginterferon-Alfa-2a Plus Ribavirin *Gastroenterology*. 2006;130: 1086-1097.
- 39 . Pearlman BL, et al. *Hepatology*. 2007;46:1688-1694.
- 39 bis. Poynard t et al: Peginterferon alfa-2b and Ribavirin: Effective in Patients With Hepatitis C who Failed Interferon alfa/Ribavirin Therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618–1628
40. Sanchez-Tapias JM, et al. *Gastroenterology*. 2006;131:451-460.
41. Soza A, et al. *Hepatology*. 2002;36:1273-1279.
42. Afdhal NH, et al. *Gastroenterology*. 2004;126:1302-1311.
43. Pockros PJ, et al. *Hepatology*. 2004;40: 1450-1458.
44. Del Rio RA, et al. *Hepatology*. 2006;44:1598-1606.
45. Bennett CL, et al. *JAMA*. 2008;299:914-924.
46. McHutchison JG, et al. *N Engl J Med*. 2007;357:2227-2236.
- 47 Vogel W, Graziadei I, Umlauf F, Datz C, Hackl F, Allinger S, et al. High-dose interferon-alpha2b treatment prevents chronicity in acute hepatitis C: a pilot study. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 81S-85S.
48. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med* 2001; 345: 1452-1457.
49. 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: 1056-1062



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



50. Mazzaferro V, Tagger A, Schiavo M, Regalia E, Pulvirenti A, Ribero ML, et al. Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transplant Proc* 2001; 33: 1355-1357.
51. Sugawara Y, Makuuchi M, Matsui Y, Kishi Y, Akamatsu N, Kaneko J, et al. Preemptive therapy for hepatitis C virus after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1308-1311.
52. Gane EJ, Lo SK, Riordan SM, Portmann BC, Lau JY, Naoumov NV, et al. A randomized study comparing ribavirin and interferon alfa monotherapy for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *HEPATOLOGY* 1998; 27: 1403-1407
53. Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Reed A, Hemming A, Howard R, et al. Combination of interferon alfa-2b and ribavirin in liver transplant recipients with histological recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8: 1000-1006.
54. Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003; 124: 642-650.
55. Bizollon T, Ahmed SN, Radenne S, Chevallier M, Chevallier P, Parvaz P, et al. Long term histological improvement and clearance of intrahepatic hepatitis C virus RNA following sustained response to interferon-ribavirin combination therapy in liver transplanted patients with hepatitis C virus recurrence. *Gut* 2003; 52: 283-28

4. 3. Gestion des effets secondaires

Actuellement, le traitement de référence de l'hépatite chronique C associe l'interféron et la ribavirine. Ce traitement s'accompagne de nombreux effets secondaires qui entraînent fréquemment une diminution de la posologie (33 à 42 %) voire un arrêt des traitements (10 à 13 %). Les principaux effets indésirables du traitement s'articulent autour de quatre grands types : généraux, neuropsychiatriques, hématologiques et hépatiques.

Dans ce chapitre seront traités les effets indésirables les plus marqués du traitement combiné interféron+ribavirine avec les modalités de leur prise en charge particulière.

4. 3. 1. Le syndrome pseudo-grippal

Recommandation n°1

Le syndrome pseudo-grippal :

- Fréquent
- Délai de survenu : 2 à 8H après injection (premières injections)
- CAT :
 - Injection d'interféron le soir, paracétamol 500 mg à 3g/j.

Niveau B

- L'ibuprofène voire tramadol à faible doses en cas de persistance.

Accord professionnel



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Effet indésirable imputé à l'administration de l'interféron. Fait de frissons, céphalées, asthénie et/ou arthromyalgies. C'est un syndrome habituel dans les deux à huit heures après l'injection, notamment au cours des premières semaines de traitement, mais s'estompe classiquement après. Sa sévérité semble atténuée si l'injection est pratiquée le soir.

La prise de paracétamol est conseillée, au moins en début de traitement, en particulier pour encadrer l'injection d'interféron retard. Il peut être utile de poursuivre l'administration de ce médicament dans les jours après l'injection, voire de façon continue, surtout lors du premier mois de traitement et lorsque les manifestations sont marquées. La dose à administrer est de 500 à 3000 mg/j (en respectant le délai de 6 heures entre les prises). En cas d'insuffisance de traitement, d'autres antalgiques peuvent être utilisés tel l'ibuprofène à faibles doses en évitant sa prescription chez les patients ayant une cirrhose. Au dernier recours, le tramadol peut également être utilisé à faibles doses. Le cas échéant, lors de myalgie ou d'algies articulaires persistantes, la gestion des manifestations douloureuses peut inclure un traitement homéopathique ou une phytothérapie, en vérifiant bien entendu que les produits utilisés ne soient pas toxiques, et éventuellement aussi, des soins de relaxation ou de kinésithérapie.

4. 3. 2. L'asthénie

Recommandation n°2

Asthénie : fréquente, Prise en charge symptomatique

Symptôme très fréquent (70-100 % des patients), semble le résultat d'une composante psychologique et neuromusculaire. Avec l'IFN bêta et alpha, des épisodes transitoires d'hypertonie et/ou de faiblesse musculaire sévère empêchant tous mouvements volontaires peuvent se produire en début de traitement. Une prise en charge symptomatique et surtout psychologique serait de mise pour garantir une bonne observance du traitement nécessaire à la guérison.

4. 3. 3. La perte de poids

Recommandation n°3

Perte de poids : transitoire, prescription de compléments protéiques si importante

Fréquente et peut atteindre les 10 kg en 48 semaines de traitement. Elle est réversible en 6 mois à l'arrêt du traitement. Cette perte de poids peut être diminuée par l'utilisation de compléments protéiques.

4. 3. 4. Les manifestations hépatiques :

Recommandation n°4

Hépatotoxicité :

- Adaptation posologique si ASAT et/ou ALAT > 3 à 5N



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- Suspension du traitement en cas de cytolyse > 5N

Une augmentation isolée des transaminases peut être notée chez 25 à 30 % des patients traités avec des fortes doses. Des ictères ont été décrits. Un traitement par IFN alpha peut aggraver ou révéler une hépatite auto-immune sous jacente. Une diminution des posologies est nécessaire en cas d'élévation modérée (on commence par une réduction de 25% de la posologie initiale) et un arrêt est imposé lors d'une cytolyse importante. L'association d'un immunosuppresseur reste controversée lors de l'induction d'une hépatite auto-immune.

4. 3. 5. Anomalies hématologiques

4. 3. 5. 1. L'anémie

Recommandation n°5

Anémie :

- Si taux Hb < 10g/dl ou réduction taux Hb de 0.2g/dl/Sem :
Erythropoïétine SC à 30 000 UI /Sem**
- Objectif : garder un taux d'Hb entre 11.5 et 12.5 g/dl**

Accord professionnel

Il a été bien montré que l'interféron alpha en monothérapie pouvait entraîner une anémie peu sévère avec en général une baisse du taux d'hémoglobine d'environ 1g/dl ; mais très rarement une anémie hémolytique.

En revanche, l'anémie hémolytique est constante au cours du traitement par ribavirine avec une réduction du taux d'hémoglobine à moins de 10 g observée chez 10 % des patients traités 24 semaines et 15 % des patients traités 48 semaines.

L'érythropoïétine recombinante réduit la diminution de l'hémoglobine au cours du traitement par interféron pégylé associé à la ribavirine, permettant ainsi une moindre diminution des posologies de ribavirine et une amélioration significative des items physiques et psychiques de qualité de vie.

L'utilisation d'érythropoïétine permet d'augmenter la réponse virologique prolongée avec des doses plus fortes de ribavirine. En l'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'érythropoïétine dans cette indication, une réflexion a été engagée par l'AFSSAPS validant l'utilisation jugée scientifiquement acceptable de l'érythropoïétine en cas d'anémie chez les patients infectés par le VHC et traités tout en rappelant le profil de risque problématique de ces agents et la nécessité d'effectuer un suivi particulier lors de leur utilisation.

Ainsi, l'administration de l'érythropoïétine est favorable chez les patients ayant une diminution inférieure à 10 g/dL d'hémoglobine ou éventuellement une cinétique suggérant pendant le premier mois de traitement une réduction de plus de 0,2 g/dl par semaine de l'hémoglobine. Le traitement est basé sur l'utilisation d'érythropoïétine (Néorecormon 30 000 unités sous-cutanées par semaine) de façon à maintenir une hémoglobine supérieure à 11,5 g/dL compatible avec un confort de vie acceptable, sans dépasser une hémoglobine supérieure à 12,5 g/dl. Les études ont démontré l'intérêt de l'érythropoïétine dans cette indication.



4. 3. 5. 2. Neutropénie

Recommandation n°6

Neutropénie < 500/mm³ : Neupogen® 30. 1 inj.sc/Sem. En cas de persistance, Neupogen®48 1 inj.sc/Sem, voire Neupogen® 30 en 2 inj.sc/Sem

Accord professionnel

En dehors de l'anémie, le traitement par interféron pégylé et ribavirine s'accompagne souvent d'une neutropénie qui est inférieure à 700 /mm³ chez 10 à 21 % des patients.

Les facteurs de croissance leucocytaires et notamment le G-CSF permettent une restitution efficace des polynucléaires neutrophiles. Les molécules utilisées sont le filgrastin (Neupogen®), le lenograstin (Granocyte®) et le pegfilgrastin (Neulasta®). Il existe une grande disparité dans le seuil déclenchant la prescription (400 à 750/mm³) et dans les posologies et le rythme d'administration du fait de l'absence de données solides sur le rôle du G-CSF sur la réponse virologique prolongée et la diminution des infections. Dans l'attente de données plus précises et de conduite pragmatique, il est recommandé de débiter le traitement pour des taux de polynucléaires neutrophiles inférieurs à 500/mm³ avec une adaptation posologique en fonction de la réponse thérapeutique. Habituellement: 1 injection sous-cutanée hebdomadaire de Neupogen® 30 permettant dans plus de 2/3 des cas une reconstitution satisfaisante ; en cas d'inefficacité, un passage à 1 injection hebdomadaire de Neupogen® 48 voire 2 injections hebdomadaires de Neupogen® 30 sera suggéré. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'intérêt des facteurs de croissance leucocytaires dans cette indication.

4. 3. 5. 3. Thrombopénie

Une thrombopénie sévère est observée plus rarement au cours des traitements par interféron pégylé (3 à 4%).

L'eltrombopag, un agoniste oral du récepteur de la thrombopoïétine, permettant de corriger la thrombopénie, est actuellement en phase de développement (phase III). Il est indiqué particulièrement dans les situations où une intervention à risque hémorragique est programmée.

4. 3. 6. Les dysthyroïdies

Recommandation n°7

Dysthyroïdie :

- **Dépistage pré-thérapeutique**
- **Surveillance régulière du bilan thyroïdien**
- **Hypothyroïdie : THS + traitement de base**
- **Hyperthyroïdie : arrêt du traitement**



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Manifestations assez fréquentes, surviennent le plus souvent dans les premiers mois de traitement. En effet, l'apparition d'anticorps antithyroïdiens et de thyroïdite auto-immune est une des atteintes immunitaires les plus fréquentes au cours d'un traitement par interféron (IFN) avec une fréquence de 7 à 12%. L'hypothyroïdie peut être corrigée par un traitement hormonal substitutif (THS) associé au traitement de base. Cependant, l'hyperthyroïdie impose l'arrêt du traitement. L'apparition ou l'aggravation d'une Dysthyroïdie au cours du traitement par IFN n'est pas rare. Un dépistage pré-thérapeutique d'un dysfonctionnement thyroïdien est recommandé chez tous les patients candidats à un traitement par IFN avec une surveillance régulière du bilan thyroïdien.

4. 3. 7. Les symptômes psychiatriques

Recommandation n°8

Troubles psychiatriques :

- **La présence de troubles psychiatriques serait une contre-indication au traitement par Interféron-a.**
- **Dépression : prescription d'inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (tricycliques déconseillés)**
Accord Professionnel
- **Dépression + hypomanie : neuroleptiques à faibles doses**
Accord Professionnel
- **Dépression sévère : consultation psychiatrique, diminution posologique de l'IFN-a voire l'arrêt.**

Des manifestations neuropsychiatriques sont presque constamment observées au cours du traitement par IFN-alpha et souvent avec le bêta : il s'agit principalement de dépression (20-40%), d'anxiété, de labilité émotionnelle, de tentatives de suicide, de confusion et de somnolence.

La dépression est parmi les causes les plus fréquentes à l'origine d'une réduction ou de l'arrêt du traitement par interféron et ribavirine. Les symptômes émotionnels et les troubles du sommeil à l'initiation du traitement ainsi que des facteurs de vulnérabilité comportementaux prédisent la sévérité des symptômes dépressifs après un mois de traitement par interféron.

Les manifestations subaiguës et chroniques se manifestent à partir de la deuxième ou troisième semaine de traitement, elles sont souvent difficiles à mettre en évidence et doivent être recherchées spécifiquement à l'interrogatoire. Des épisodes maniaques en cours de traitement ou à l'arrêt de l'interféron et des virages maniaques sous antidépresseurs ont été rapportés et posent la question de la bipolarité sous-jacente. De rares cas d'états aigus psychotiques ont été mentionnés. Ainsi, les effets secondaires psychiatriques du traitement de l'hépatite C sont fréquents et sévères. Ils sont à l'origine d'une mauvaise observance ou de l'arrêt prématuré du traitement et de répercussions sociales, familiales et professionnelles. En raison de ces complications, selon la Conférence de Consensus 2002 sur l'hépatite C, la présence de troubles psychiatriques serait une contre-indication au traitement par IFN-a.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



La dépression peut être efficacement traitée notamment par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram). Les antidépresseurs tricycliques sont déconseillés en raison du risque d'aggravation de la fatigue et des effets secondaires. Les neuroleptiques (NL) à faible dose semblent particulièrement utiles en cas d'échec des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine et en cas de dépression avec hypomanie. Dans tous les cas, le traitement antidépresseur doit être poursuivi après l'arrêt du traitement et diminué progressivement. La prise en charge conjointe avec le psychiatre est indispensable en cas de syndrome dépressif sévère. Le traitement par IFN-a sera diminué, voire interrompu, en cas de l'apparition d'un état délirant ou d'idées suicidaires.

Les cas d'insomnie sont traités par un anxiolytique à faible dose en favorisant une bonne hygiène de vie.

Un suivi régulier est nécessaire et permet de prendre en charge au plus tôt les effets secondaires psychiatriques afin de poursuivre le traitement antiviral. De même qu'un suivi durant au moins six mois après l'arrêt du traitement antiviral vu le risque plus élevé de conduite suicidaire au cours de cette période.

4. 3. 8. Des manifestations dermatologiques

Recommandation n°9

Troubles cutanéomuqueux :

- **Une xérose cutanée : application quotidienne d'émollients.**
- **Lésions eczématiformes : application de dermocorticoïdes + émollients, si sévères : arrêt transitoire du traitement.**
- **Affections dermatologiques dysimmunitaires avec atteinte viscérale : diminution ou arrêt du traitement en fonction de la sévérité+/-une corticothérapie générale.**

Accord Professionnel

Les effets secondaires cutanéomuqueux des interférons sont fréquents. L'association de l'interféron à la ribavirine favorise l'apparition ou la modification de ces effets indésirables dermatologiques. Les réactions au site d'injection sont fréquentes avec l'interféron b et l'interféron a pégylé. S'observe le plus souvent un érythème, une induration survenant quelques heures après l'injection, le plus souvent transitoire. Plus rarement, il s'agit d'une plaque scléreuse, de nodules sous-cutanés. Exceptionnellement, apparaît une nécrose dans un délai de quelques semaines à plusieurs mois après le début du traitement, pouvant conduire à l'arrêt de celui-ci. Les manifestations dermatologiques systémiques sont surtout dues à l'interféron a. Une sécheresse cutanée, parfois associée à une sécheresse buccale, est fréquente avec l'IFN pégylé associé ou non à la ribavirine. Cette xérose cutanée peut être à l'origine d'un prurit important, de lésions de prurigo. L'utilisation quotidienne d'émollients permet d'améliorer ces symptômes. Des lésions eczématiformes surviennent dans un délai variable après le début du traitement, de quelques semaines à plusieurs mois. Chez certains patients, l'eczéma débute au site d'injection puis devient ensuite diffus. Dans d'autres cas, les lésions sont diffuses d'emblée, avec parfois un aspect nummulaire. Ces lésions sont habituellement



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



contrôlées par l'application de dermocorticoïdes et d'émollients mais elles imposent parfois, lorsqu'elles sont sévères, l'arrêt au moins transitoire du traitement et récidivent souvent lors de la reprise de celui-ci

Une alopecie de type effluvium télogène, est fréquente, apparaissant dans les premières semaines de traitement chez près de la moitié des patients, régressant à l'arrêt de celui-ci. Des modifications de la texture des cheveux, des troubles de la coloration ou encore une hypertrichose peuvent également s'observer. Des troubles vasculaires, à type d'acrocyanoose, de livedo, de syndrome de Raynaud, parfois de nécroses des extrémités, l'induction ou l'aggravation d'affections dermatologiques dysimmunitaires, vitiligo, lichen, psoriasis, lupus, maladies bulleuses auto-immunes, l'apparition de lésions de sarcoïdose cutanée mais aussi viscérale, en particulier pulmonaire : ces lésions régressent avec la diminution des doses d'interféron ou à l'arrêt de celui-ci et une corticothérapie générale est exceptionnellement nécessaire.

4. 3. 9. Troubles digestifs

Recommandation n°10

Les diarrhées sont prévenues par l'utilisation de pansements digestifs.

Accord Professionnel

Des symptômes digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie ou anorexie, surviennent dans environ 30 % des cas, mais sont en règle transitoires et d'intensité faible ou modérée. Les diarrhées sont prévenues par l'utilisation de pansements digestifs.

4. 3. 10. Les manifestations cardiovasculaires

Recommandation n°11

Troubles cardio-vasculaires :

Une surveillance ECG est nécessaire chez des malades ayant des antécédents cardiaques.

Consultation cardiologique et adaptation posologique en cas de troubles significatifs

Sont doses dépendantes, et peuvent comporter une hypertension ou une hypotension modérée et une tachycardie bien tolérée. Des complications plus rares ont été décrites : arythmie type de tachycardie ou de fibrillation ventriculaire ou mort subite, quelques cas isolés de bloc auriculo-ventriculaire. Une surveillance ECG est nécessaire chez des malades ayant des antécédents cardiaques. Une consultation spécialisée et une adaptation posologique seraient de mise en cas de troubles cardio-vasculaires significatifs.

4. 3. 11. Les manifestations auditives

Recommandation n°12



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Troubles auditifs : consultation ORL, diminution de posologie et surveillance par audiogramme

Sont classiques avec l'IFN alpha et bêta atteignant 45 % des malades avec des acouphènes (29 %) ou une surdité de perception (35 %) définie comme une perte d'au moins 20 dB du seuil de sensibilité. Cet effet serait lié à la dose cumulative d'IFN alpha. Une adaptation posologique est hautement nécessaire en cas de problème auditif, avec une surveillance par audiogramme.

4. 3. 12. Le diabète

Recommandation n°13

Diabète :

- **Surveillance particulière des diabétiques au cours et après traitement.**
- **En cas de diabète survenant au cours du traitement : adaptation posologique, parfois arrêt transitoire du traitement et mise du patient sous insulinothérapie transitoire jusqu'au contrôle de la glycémie.**

Peut survenir dix jours à deux ans après le début du traitement. L'induction de trouble du métabolisme glucidique est responsable de l'apparition ou de l'aggravation d'une intolérance glucidique ou d'un diabète préexistant. Celui-ci peut également s'expliquer par une accélération des phénomènes de destruction auto-immune aboutissant au diabète et production d'anticorps anti-insuline. Les cas décrits dans la littérature restent sporadiques et insuffisamment documentés. Toutefois, il semble que ces troubles soient régressifs à l'arrêt du traitement. Une insulinothérapie transitoire peut être nécessaire. Par ailleurs, une surveillance des glycémies et une vigilance particulière chez les diabétiques s'imposent au cours et après traitement.

4. 3. 13. D'autres effets secondaires rares

- Réactions d'hypersensibilité (urticaire, angio-oedème, broncho-constriction, anaphylaxie).
- Atteintes pulmonaires (pneumopathies interstitielles, observation de bronchiolite oblitérante).
- Atteinte ophtalmologique (ischémie rétinienne peut être en rapport avec une occlusion des capillaires rétiens).
- Effet sur la fécondité (irrégularité des cycles menstruels, diminution des concentrations sériques d'œstradiol et de progestérone, baisse de la libido en début de traitement).
- Modifications lipidiques (hypocholestérolémie ou hypertriglycéridémie).

4. 3. 14. La toxicité aiguë



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Entraîne dans les trois à six heures, voire 30 et 120 minutes suivant l'injection, céphalées, malaises, nausées vomissements, et myalgies. Une syncope peut survenir après l'injection en début de traitement. Les crises sont soit de type vagal soit de type comitial. Ces effets peuvent persister plusieurs heures.

Conclusion

Les résultats virologiques du traitement par interféron et ribavirine au cours de l'hépatite C sont étroitement liés au dépistage et à la prise en charge précoce et active des effets secondaires directement liés aux traitements, permettant ainsi une optimisation de la réponse virologique prolongée.

Points essentiels

La prise en charge des effets secondaires doit commencer avant la première prise de médicament. Avant de débuter un traitement, le patient et son entourage doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets secondaires et de leurs éventuelles conséquences sur la vie personnelle et socioprofessionnelle du patient. Il faut aussi déterminer avec le patient le meilleur moment de la semaine pour réaliser l'injection d'interféron en fonction de son activité et des effets secondaires attendus. Il faut lui conseiller, pendant le traitement, de maintenir une hydratation suffisante, une activité physique modérée, et d'encadrer l'injection d'interféron par la prise d'antipyrétiques ou d'analgésiques pour diminuer les effets secondaires. Il faut prévenir le patient et son entourage de l'asthénie sexuelle qui est fréquente et souvent douloureusement vécue. Compte tenu du risque élevé de survenue de troubles de l'humeur sous interféron, il faut informer le patient et son entourage des risques durant le traitement et lui apprendre, ainsi qu'à son entourage, à reconnaître les symptômes qui doivent l'alarmer. En cas d'antécédents de dépression, de troubles psychiatriques (notamment maniacodépressifs), d'antécédents familiaux de dépression ou de suicide ou de dépression active, il est nécessaire d'avoir un avis psychiatrique avant d'initier le traitement. En cas de dépression caractérisée au moment de l'initiation du traitement, il faut d'abord traiter la dépression et ne commencer la bithérapie que lorsque la dépression est contrôlée et sous surveillance étroite, à la recherche d'une



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



rechute. Pendant le traitement, la prévention des complications nécessite d'abord une surveillance régulière avec au minimum une consultation médicale mensuelle. Il été démontré qu'un suivi téléphonique des patients associé à un traitement précoce et adéquat des effets secondaires diminue le risque des arrêts de traitement et améliore la qualité de vie dans les 12 premières semaines de traitement. De même, une étude multicentrique française a montré l'impact des consultations infirmières sur l'observance des traitements avec une diminution des arrêts de traitement et une amélioration de la réponse virologique pendant les 24 premières semaines de traitement. Ces consultations médicales permettent d'évaluer l'efficacité virologique mais surtout la tolérance du traitement en dépistant précocement les troubles de l'humeur, les manifestations hématologiques, ainsi que les autres complications possibles.

Tableau 1. Effets indésirables de l'interféron

(nécessitant une visite médicale par mois)

cliniques

- syndrome grippal, asthénie ++
- anorexie, amaigrissement ++
- insomnie, hypersomnie +
- perte de cheveux +
- instabilité, dépression
- éruption cutanée, troubles oculaires
- dysthyroïdie clinique
- aggravation maladie auto-immune
- rarement : cardiomyopathie, pneumopathie interstitielle

biologiques

- neutropénie, thrombopénie
- dysthyroïdie biologique

tableau 2. Principaux effets indésirables de la ribavirine

(nécessitant une visite médicale par mois)

anémie hémolytique hyperuricémie

- liée à l'hémolyse/risque de goutte

effet tératogène

- pas de grossesse pendant le traitement et 4 mois supplémentaires chez la femme et 7 mois supplémentaires chez l'homme

Tableau III : Effets indésirables de l'association médicamenteuse interféron alfa-2b et ribavirine



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Effets indésirables*	
Symptômes grippaux (céphalées, fatigue, fièvre, myalgie, arthralgie...)	Jusqu'à 68 %
Symptômes psychiatriques (insomnie, dépression, irritabilité...)	Jusqu'à 39 %
Symptômes gastro-intestinaux (nausées, anorexie, diarrhées...)	Jusqu'à 38 %
Symptômes dermatologiques (Alopécie, prurit, éruptions cutanées...)	Jusqu'à 21 %
Symptômes respiratoires (dyspnée, toux, pharyngite...)	Jusqu'à 19 %
Anémie : hémoglobine < 100 g/L	8-9 %
Thrombopénie : plaquettes < 100 x 10 ⁹ /L	2-5 %
Neutropénie : neutrophiles absolus < 0,5 x 10 ⁹ /L	1-2 %

Note : * Entre parenthèses, on retrouve les principaux effets indésirables, du plus fréquent au moins fréquent.

Références

- 1- F. Lunel-Fabiani et al. Traitement de l'anémie des patients atteints d'une hépatite C chronique sous interféron/ribavirine par l'érythropoïétine Pathologie Biologie 51 (2003) 520–524
- 2- N. Belkahla , H. Kchir , N. Maamouri et col. Dysthyroïdies et traitement de l'hépatite chronique C par interféron. La Revue de médecine interne 30 (2009) S77–S151
- 3- D. Devendra and G.S. Eisenbarth Interferon alpha—a potential link in the pathogenesis of viral-induced type 1 diabetes and autoimmunity . Clinical Immunology 111 (2004) 225–233
- 4- C. De Stoppeleire , M. Adida, N. Labrune, Ch. Lançon Troubles psychiatriques associés à l'hépatite C et à son traitement par l'interféron alpha : revue de la littérature Annales Médico Psychologiques 164 (2006) 201–206
- 5- Martin Schaefer, Marc A. Engelbrecht, Oliver Gut Interferon alpha (IFN α) and psychiatric syndromes A review Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 26 (2002) 731–746
- 6- M.-S. Doutre Toxidermies aux médicaments du XXI^e siècle Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 48 (2008) 227–231
- 7- T. Papo Interféron alpha et auto-immunité Revue de médecine interne 23 Suppl. 4 (2002) 501s-510s



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



8- Gimbert S et al High prevalence of diabete mellitus in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterol Clin Biol. 1996;20:544-8

9- Masson AL et al Association of diabete mellitus and chronic hepatitis C virus infections. Hepatology 1999;29(2):328-33

10- J.-L. MICHEL, C. VALANCONNY, F. TCHAPLYGUINE Surveillance ophtalmologique des patients sous Interferon : Pourquoi ? Comment ? Ann Dermatol Venereol 2001;128:257-60

11- LUISA GARCIA-BUEY; Latent Autoimmune Hepatitis Triggered During Interferon Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C GASTROENTEROLOGY 1995;108:1770-1777

5. LE SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE CHRONIQUE C

5. 1. Suivi des patients traités

5. 1. 1. Objectif

Chez les patients traités, le but du suivi est d'évaluer la tolérance et l'efficacité du traitement.

5. 1. 2. Fréquence des consultations

Recommandation n°1

- **Premier mois du traitement : 2 consultations à 15 jours d'intervalle**
- **Consultation mensuelle jusqu'à la fin du traitement**
- **Consultations spécialisées selon les effets indésirables**

Niveau C

En l'absence de comorbidités importantes, ou d'effets indésirables nécessitant des schémas de suivis particuliers, il est recommandé de faire 2 consultations le premier mois à 15 jours d'intervalle, puis une consultation mensuelle jusqu'à la fin du traitement.

En présence d'effets indésirables importants, des consultations spécialisées peuvent être justifiées devant :

- L'anémie, la neutropénie et la thrombopénie peuvent nécessiter une consultation d'hématologie.
- La dysthyroïdies peut nécessiter une consultation d'endocrinologie.
- Les troubles psychiatriques où une consultation de psychiatrie est obligatoire.
- Les atteintes cutanées peuvent nécessiter une consultation de dermatologie.
- Les troubles visuels peuvent nécessiter une consultation d'ophtalmologie.
- Les manifestations cardiaques peuvent nécessiter une consultation de cardiologie.
- Les troubles respiratoires peuvent nécessiter une consultation de pneumologie.
- Les troubles auditifs peuvent nécessiter une consultation ORL

5. 1. 3. Evaluation de la tolérance



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Recommandation n°2

- **Examen clinique à chaque consultation**
- **NFS avec plaquettes, tous les 15 jours les 2 premiers mois, puis tous les mois jusqu'à la fin du traitement**
- **Transaminases tous les mois**
- **TSH chaque 3 mois**
- **Uricémie chaque mois**
- **Créatinémie tous les 3 mois**
- **βHCG chaque mois chez la femme en âge de procréation**

Niveau C

Au cours de chaque consultation, un examen clinique minutieux s'attardera à rechercher les signes cliniques relatifs aux effets indésirables du traitement. Il précisera les signes locaux et les signes généraux.

Les signes locaux sont représentés par des réactions cutanées au site d'injection. Il peut s'agir d'un érythème, d'une induration, d'une plaque scléreuse, de nodules sous-cutanés ou d'une nécrose.

Les signes généraux sont représentés par :

- L'asthénie.
- La perte de poids.
- La pâleur cutanéomuqueuse en rapport avec l'anémie.
- Les troubles psychiatriques, dont les principaux sont une dépression, une anxiété, des épisodes maniaques, des tentatives de suicide, une confusion et une somnolence.
- L'atteinte cutanéomuqueuse : il peut s'agir de sécheresse cutanée et buccale, un prurit, un eczéma, une alopecie.
- Les symptômes digestifs sont à type de nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie ou anorexie.
- Les manifestations cardiovasculaires peuvent comporter une hypertension ou une hypotension modérée, et une tachycardie.
- Les manifestations auditives avec des acouphènes ou une surdité de perception.
- Sur le plan biologique, Il est recommandé de réaliser :
 - Numération formule sanguine (en précisant le taux d'hémoglobine et de polynucléaires neutrophiles) et plaquettes, 4 fois à 15 jours d'intervalle, puis tous les mois jusqu'à la fin du traitement.
 - Transaminases tous les mois.
 - TSH tous les 3 mois.
 - Uricémie tous les mois.
 - Créatinémie tous les 3 mois.
- Si femme en âge de procréation, βHCG tous les mois malgré l'obligation de contraception du couple.

En cas de complication, le rythme du bilan peut être revu à la hausse.

5. 1. 4. Evaluation de l'efficacité



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



L'évaluation de l'efficacité du traitement repose essentiellement sur le dosage de l'ARN quantitatif. Le rythme de surveillance virologique dépend du génotype.

5. 1. 4. 1. Hépatite chronique C à génotype 1

Recommandation n°3

Pour le génotype 1, il est recommandé de :

- Réaliser le dosage de l'ARN viral C par une méthode quantitative à S4 afin d'individualiser les patients susceptibles de bénéficier d'un schéma court.

Niveau B

- Réaliser le dosage de l'ARN viral C par une méthode quantitative à S12 afin d'évaluer l'opportunité de continuer le traitement. En cas de réponse virologique précoce partielle, se pose l'indication du dosage de l'ARN viral C par une méthode quantitative à S24.

Niveau A

- Réaliser le dosage de l'ARN viral C par une méthode qualitative en fin de traitement.

Niveau C

5. 1. 4. 1. 1. Virémie à S4

On recommande le dosage de l'ARN quantitatif à S4 du traitement. Son absence définit la réponse virologique rapide (RVR) qui est prédictive d'une réponse virologique prolongée (RVP), appelée aussi réponse virologique soutenue (RVS). Ainsi, la RVR est observée dans 15 à 20% pour l'hépatite chronique C à génotype 1.

En cas d'obtention de RVR, 2 études suggèrent la possibilité de réduire la durée du traitement de 48 à 24 semaines. La première étude a retrouvé une RVS de 89% en cas d'obtention de RVR, contre 19% de RVS en l'absence de RVR. La deuxième étude a retrouvé une RVS de 89% en cas d'obtention de RVR, contre 20% de RVS en cas de non obtention de RVR.

5. 1. 4. 1. 2. Virémie à S12

Si la charge virale est négative à S4, on recommande le dosage de l'ARN viral par méthode quantitative à la 12^{ème} semaine. Son absence définit la réponse virologique précoce, qui est prédictive de la RVS. Les résultats de 2 études multicentriques indiquent que l'absence de diminution de 2 Log de l'ARN viral C à S12 est corrélée à la non réponse au traitement chez les patients de génotype 1 (97 à 100% des patients qui baissent leur charge virale à moins de 2 Log n'arrivent pas à atteindre la RVS).



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



En cas de réponse virologique précoce partielle définie par une diminution de plus de 2 Log sans négativation de la charge virale à S12, il est recommandé de réaliser une charge virale à S24.

5. 1. 4. 1. 3. ARN qualitatif en fin de traitement

Il est recommandé de réaliser un ARN qualitatif en fin de traitement qui définit la réponse virologique lorsqu'elle est négative.

5. 1. 4. 2. Hépatite chronique C à génotype 2,3

Recommandation n°4

Pour le génotype 2,3, il est recommandé de :

- Réaliser le dosage de l'ARN viral C par une méthode quantitative à S4 afin d'individualiser les patients susceptibles de bénéficier d'un schéma court.

Niveau A

- Réaliser le dosage de l'ARN viral C par une méthode qualitative en fin de traitement.

Niveau C

5. 1. 4. 2. 1. Virémie à S4

En cas d'obtention de RVR, 4 études suggèreraient la possibilité de réduire la durée du traitement de 24 semaines à 12 ou 16 semaines chez les patients infectés par le génotype 2 et 3. Une étude a retrouvé une RVS de 62 à 94% pour un traitement de 12 à 16 semaines, et une RVS de 70 à 95% pour un traitement de 24 semaines. Cependant le taux de rechute était plus important (10 - 30%) en cas de traitement de 12 à 16 semaines, contre uniquement 3 – 13% en cas de traitement de 24 semaines.

5. 1. 4. 2. 2. ARN qualitatif en fin de traitement

Il est recommandé de réaliser un ARN qualitatif en fin de traitement pour dépister les patients rechuteurs.

5. 1. 4. 3. Hépatite chronique C à génotype 4

Recommandation n°5

Pour le génotype 4, il est recommandé de :

- Réaliser le dosage de l'ARN viral C par une méthode quantitative à S4 afin d'individualiser les patients susceptibles de bénéficier d'un schéma court.

Niveau A



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- Réaliser le dosage de l'ARN viral C par une méthode qualitative en fin de traitement.

Niveau C

Les résultats d'une étude incluant des patients ayant un génotype 4, suggère la possibilité d'un raccourcissement du traitement en cas de RVR.

5. 1. 5. Evaluation après traitement

Recommandation n°6

- Suivi après RVS :
 - Transaminases tous les mois pendant 6 mois
 - ARN viral à 6 mois, qui doit être répété à 12 et à 24 mois après la fin du traitement
- En cas de RVS avec fibrose avancée (F3-F4):
 - Echographie abdominale tous les 6 mois.

Niveau C

Quelque soit le génotype, il est recommandé de doser les transaminases tous les mois pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Il est recommandé également de doser l'ARN 6 mois après l'arrêt du traitement pour définir la réponse virologique soutenue quand l'ARN reste négatif.

En cas de négativation, un nouveau dosage d'ARN peut être effectué une fois par an pendant au moins deux ans, puis tous les 2 à 3 ans par la suite.

Les patients ayant atteint une RVS, et qui ont une fibrose avancée (F3-F4) doivent être surveillés périodiquement (une échographie abdominale toutes les 6 mois) afin de détecter l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire.

5. 2. Suivi des patients non traités ou non répondeurs

Recommandation n°7

- Quelque soit le stade de fibrose (F0 à F4) :
 - Transaminases, GGT et taux de prothrombine tous les 6 mois.
- En cas de cirrhose (F4) :
 - Echographie abdominale tous les 6 mois.
 - Fibroscopie digestive haute tous les 1 à 3 ans.

Niveau C

5. 2. 1. Quelque soit le stade de fibrose (F0 à F4)

Il est recommandé de réaliser une surveillance biochimique semestrielle par le dosage des transaminases, GGT et taux de prothrombine.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



5. 2. 2. En présence de cirrhose (F4)

Il est recommandé de dépister le carcinome hépatocellulaire par une échographie abdominale tous les 6 mois.

Il est recommandé également de dépister les varices œsogastriques tous les 1 à 3 ans, en fonction de la taille initiale de ces varices.

REFERENCES:

- 1- HAS. Hépatite chronique C. Guide – affection de longue durée. Mai 2006.
- 2- Gournay J, Richou C. Conférence de consensus – traitement de l'hépatite chronique C : effets secondaires, tolérance et qualité de vie. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2002 ; 26 : 60-75.
- 3- Conférence de consensus-traitement de l'hépatite C. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2002 ; 26 : 303-311.
- 4- Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Chaneac M, Reddy KR. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol.* 2005 Sep; 43(3):425-33.
- 5- Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, Ferenci P, Ackrill AM, Willems B. Early identification of HCV génotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology.* 2006 May; 43(5):954-60.
- 6- Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, Ibranyi E, Weiland O, Noviello S, Brass C, Albrecht J. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006 Jan; 44(1):97-103.
- 7- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 Sep 26; 347(13):975-82.
- 8- Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003 Sep; 38(3):645-52.
- 9- Dalgard O, Bjørø K, Hellum KB, Myrvang B, Ritland S, Skaug K, Raknerud N, Bell H. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: a pilot study. *Hepatol.* 2004 Dec; 40(6):1260-5.
- 10- Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M, Vinelli F, Scotto G, Bacca D, Annese M, Romano M, Zechini F, Sogari F, Spirito F, Andriulli A. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med.* 2005 Jun 23; 352(25):2609-17.
- 11- Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Häussinger D, Herrmann E, Zeuzem S. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterol.* 2005 Aug; 129(2):522-7.
- 12- Yu ML, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, Chiu CF, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Chang WY, Chuang WL. A randomised study of



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C.

Gut. 2007 Apr; 56(4):553-9.

13- Kamal SM, El Kamary SS, Shardell MD, Hashem M, Ahmed IN, Muhammadi M, Sayed K, Moustafa A, Hakem SA, Ibrahiem A, Moniem M, Mansour H, Abdelaziz M. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with genotype 4 chronic hepatitis C: The role of rapid and early virologic response. Hepatol. 2007 Dec; 46(6):1732-40.

14- Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HL. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Ann Intern Med. 2007 Nov 20; 147(10):677-84.

15- Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatol. 2005 Nov; 42(5):1208-36.

6. PRISE EN CHARGE DE L'HEPATITE VIRALE C : SITUATIONS PARTICULIERES

6. 1. Les manifestations extra-hépatiques

6. 1. 1. Introduction

Recommandation n°1

Manifestations extra-hépatiques liées à l'infection par le virus de l'hépatite C :

- **Cryoglobulinémies mixtes**
- **Syndrome de fatigue chronique**
- **Syndrome sec**
- **Proliférations lymphoïdes B malignes**
- **Autoanticorps sériques**
- **Thrombopénie auto-immune**
- **Porphyrie cutanée tardive**

Niveau A

Depuis la découverte du virus de l'hépatite C (VHC) en 1989 et la mise au point des techniques de dépistage de l'infection en 1990, l'implication de l'infection par le virus de l'hépatite C a été suspectée puis démontrée dans de nombreuses pathologies, secondairement dénommées manifestations extra-hépatiques (MEH) liées au virus de l'hépatite C. Parmi ces dernières, beaucoup ne sont que des cas rapportés ou ne sont pas étayées par des preuves suffisantes. D'autres, en revanche, parmi les quelles les Cryoglobulinémies et leurs manifestations cliniques, certains types de lymphomes, en particulier le lymphome splénique à cellules villeuses ou le syndrome sec, semblent clairement associées au virus de l'hépatite C, même si les mécanismes physiopathologiques ne sont pas tous élucidés.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Dans cette partie, nous aborderons la prise en charge des principales manifestations extrahépatiques liées au virus de l'hépatite C.

6. 1. 2. Les Cryoglobulinémies mixtes

Recommandation n°2

Cryoglobulinémies mixtes :

Diagnostic : Biologique : recherche de cryoglobulines, immuno-électrophorèse des cryoglobulines (types II et III)

Clinique : Vascularite des petits vaisseaux

Purpura vasculaire

Arthralgie inflammatoire (arthrite)

Mononévrite

Polynévrite sensitivomotrice

Glomérulonéphrite membrano-proliférative

Indication thérapeutique : La cryoglobulinémie symptomatique justifie un traitement en dehors de la sévérité de l'atteinte hépatique.

- Interféron pégylé – Ribavirine durant 12 mois

- En cas d'échec : Rituximab (anti CD20) 375 mg/m²/semaine durant 4 semaines ; semble donner des résultats encourageants (étude en cours).

Niveau B

Les cryoglobulinémies mixtes (CM) représentent la plus fréquente des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C; elles sont retrouvées chez 36 à 55% des patients.

Sur le plan immuno-clinique, elles peuvent être de type II, avec composant monoclonal dans 20 à 65% des cas, ou de type III sans composant monoclonal dans 35 à 80%. Plusieurs facteurs sont associés à leur survenue : l'âge avancé, le sexe féminin et une fibrose hépatique extensive.

Sur le plan clinique, la majorité des patients ayant une cryoglobulinémie mixte restent asymptomatiques, alors que près du quart peuvent présenter des symptômes dont le substratum anatomique est en général une vascularite des petits vaisseaux. Les facteurs associés à la survenue des manifestations cliniques sont : le type II, des taux sériques élevés et une durée d'infection plus longue. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont cutanées, articulaires, neurologiques et rénales. Elles peuvent prendre dans certains cas la forme de vrais tableaux de vascularite systémique avec atteinte polyviscérale sévère.

L'atteinte cutanée est la plus fréquente (31 à 100% des patients ayant une cryoglobulinémie mixte), à type de purpura vasculaire et de phénomène de Raynaud. L'atteinte articulaire (50 à 80%) se manifeste par des arthralgies d'allure inflammatoire touchant les grosses articulations (mains, genoux, chevilles et coudes) bilatérales, symétriques, et non déformantes. Une arthrite vraie ou une atteinte du



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



rachis est plus rare. L'atteinte neurologique est présente chez 9 à 36% des patients avec une atteinte prédominante du système nerveux périphérique sous la forme d'une polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice distale prédominant aux membres inférieurs. Il peut s'agir aussi d'une mononévrite multiple des membres supérieurs. L'atteinte rénale est présente chez 8 à 50% à type de glomérulonéphrite membrano-proliférative.

Sur le plan thérapeutique, le traitement des CM symptomatiques nécessite un traitement associant : Interféron pégylé – Ribavirine. La durée de ce traitement est de 12 mois en moyenne. Cette association est meilleure que l'interféron classique seul ou avec la ribavirine.

La vraie innovation thérapeutique est l'utilisation croissante des anticorps anti CD20 (Rituximab), dans le traitement des vascularites cryoglobulinémiques. Le rationnel est de diminuer de manière significative la production de la cryoglobuline en favorisant une déplétion lymphocytaire B. Les premiers résultats de l'utilisation du Rituximab (375 mg/m² par semaine, quatre semaines de suite) étaient très encourageants avec une amélioration très significative des signes de vascularite cryoglobulinémique. En effet, à partir de deux études comprenant le plus grand nombre de patients infectés par le virus de l'hépatite C avec vascularite cryoglobulinémique, Sansonno et al. (20 patients) et Zaja et al (15 patients dont 12 infectés par le le virus de l'hépatite C), plus de 80% des patients présentent une réponse partielle ou complète plus d'un an après les injections de Rituximab, avec amélioration franche et rapide de l'atteinte cutanée (purpura, urticaires, vascularite urticarienne), articulaire et neurologique.

Dans tous les cas, l'amélioration clinique est associée à une amélioration biologique (diminution ou négativation du facteur rhumatoïde et des immunoglobulines). La rechute clinique et biologique survient en général après les six premiers mois de traitement et est souvent sensible à un nouveau cycle de Rituximab.

La place du Rituximab dans l'algorithme de la prise en charge thérapeutique des vascularites cryoglobulinémiques reste encore à déterminer.

Il apparaît certain que cette molécule est efficace et bien tolérée mais seule l'association avec un traitement antiviral efficace évitera les rechutes en permettant une éradication définitive de l'infection et donc des manifestations associées.

6. 1. 3. Le syndrome de fatigue chronique

Recommandation n°3

Syndrome de fatigue chronique :

- **Fréquence** : 35 à 67% dont 17 à 20% sévère
- **Facteurs de risque** : sexe féminin, âge > 50 ans, cirrhose, dépression

- **Traitement** : traitement antiviral
+ Traitement anti-dépresseur

Niveau B

La prévalence de la fatigue oscille en fonction des critères retenus entre 35 et 67% des patients infectés par le le virus de l'hépatite C avec 17 à 20% de fatigue sévère (retentissement sévère sur les activités sociales).



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Les principaux facteurs de risque sont : le sexe féminin, l'âge supérieur à 50 ans, la présence d'une cirrhose, d'une dépression, d'arthralgies, de myalgies ou de purpura. L'évolution est partiellement associée à la qualité de la réponse virologique sous traitement antiviral, puisque 50 à 70% des patients présentant une réponse virologique prolongée présente une amélioration significative de leur syndrome de fatigue. Il est important d'évaluer, avant la mise sous traitement antiviral, le type et l'importance d'un syndrome de fatigue qui peut révéler ou cacher une dépression sous-jacente. La mise sous traitement anti-dépresseur adapté, avant et pendant le traitement améliore la symptomatologie et permet une meilleure tolérance du traitement antiviral et autorise le maintien de l'interféron à des doses et durée suffisantes.

6. 1. 4. Syndrome sec

Recommandation n°4

- Association VHC et syndrome sec buccal et/ou oculaire est fréquente**
- En cas de suspicion de syndrome de Gougerot-Sjögren, un avis spécialisé est nécessaire.**
- Le traitement :**
 - Traitement anti-viral**
 - Traitement symptomatique de la sécheresse oculaire et buccale**

Niveau B

Les données initiales suggérant un lien entre le virus de l'hépatite C et le syndrome de Gougerot-Sjögren, reposaient sur la forte association de ces deux pathologies, avec les cryoglobulinémies mixtes essentielles et un certain tropisme salivaire du le virus de l'hépatite C. Cette hypothèse initiale a été renforcée par la première étude de Haddad et al qui rapportait une sialadénite lymphocytaire chez 57% des patients infectés par le VHC versus 5% d'un groupe de sujets témoins. Toutefois, seulement un tiers des patients avaient une xérostomie, aucun n'avait de xérophtalmie ou d'anticorps anti SSA ou anti SSB.

Au cours de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C, les écarts de prévalence du syndrome sec et/ou syndrome de Gougerot-Sjögren sont essentiellement liés aux critères très variables de définition du syndrome de Gougerot-Sjögren. Ainsi, dans l'étude de Loustand-Retti et al qui incluait 45 patients infectés par le virus de l'hépatite C, la prévalence du syndrome de Gougerot-Sjögren variait de manière significative selon les critères diagnostiques, critères européens : 24 patients (53%), et critères de Fox : 4 patients (9%). Globalement, 11 à 13% des patients présentent une xérostomie et/ou xérophtalmie.

La présentation clinique du Gougerot-Sjögren avec hépatite virale C diffère peu du syndrome de Gougerot-Sjögren primaire en dehors de la survenue plus fréquente de cryoglobulinémie et d'hypo-complémentémie, d'une moindre fréquence des anticorps



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



anti SSA et SSB et d'un profil cytokinétique TH2. Sous traitement anti viral C et même à distance de ce traitement, après une réponse virologique prolongée, l'amélioration du syndrome sec est inconstante, peut être du fait des lésions canalaire et/ou glandulaires irréversibles.

Au total, si un syndrome sec buccal et/ou oculaire est fréquemment présent chez les patients chroniquement infectés par le virus de l'hépatite C, l'association hépatite virale C-Gougerot est beaucoup plus rare.

6. 1. 5. Proliférations lymphoïdes B malignes

Recommandation n°5

Proliférations lymphoïdes B malignes :

- **Lymphome splénique à lymphocytes villeux : lymphome viro-induit par VHC**
- **Traitement : traitement antiviral seul (interféron pégylé, ribavirine)**

Niveau A

La réalité d'un lien entre les lymphomes B malins et le virus de l'hépatite C reste toujours discutable. En revanche, parmi les différents types de lymphome non hodgkiniens, le lymphome splénique à lymphocytes villeux (SLVL) est clairement un des rares modèles de lymphome humain viro-induit par le virus de l'hépatite C. Après une première étude française rapportée par Hermine et al portant sur 9 patients, la même équipe a récemment publié une série plus importante incluant 18 patients infectés par le VHC présentant un SLVL et tous une cryoglobulinémie mixte de typell. Quatre patients (78%) ont présenté une réponse virologique soutenue et une rémission complète hématologique obtenue uniquement grâce au traitement antiviral (sans chimiothérapie, ni corticothérapie). Il s'agit du seul modèle de lymphoprolifération B maligne dont l'évolution est fortement associée à la clairance virale du virus de l'hépatite C sous traitement anti-viral.

6. 1. 6. Les auto-anticorps

Recommandation n°6

Auto-anticorps et VHC

- **Différents types d'auto-Anticorps :**

Anticorps anti-nucléaires : 17 à 40%

Anticorps anti-muscles lisses : 9 à 40%

Anticorps anti LKM1 : 5%

Facteur rhumatoïde : 38-70%

Anticorps anti-cardiolipide : 27%

Anticorps anti-thyroglobulines : 7 à 13%

- **La signification de la présence des auto-anticorps est variable au cours de l'hépatite virale chronique C.**



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- La présence d'anti-LKM1 évoque l'hypothèse d'une hépatite auto-immune → ponction biopsie hépatique systématique pour rechercher des signes histologiques d'hépatite auto-immune.
- L'association d'hépatite auto-immune et hépatite chronique virale C contre-indique la prescription d'interféron.

Niveau A

De nombreux auto-anticorps sont retrouvés chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C. Le facteur rhumatoïde est le plus fréquent, avec une prévalence fortement associée à la prévalence d'une cryoglobulinémie mixte (35 à 68% en présence versus 30% en l'absence) ou de manifestations articulaires (54% en présence vs 27% en l'absence). Les autres auto-anticorps fréquemment retrouvés sont : anticorps anti-nucléaires (17-41%), anticorps anti-muscles lisses (9-40%), anticorps anti-thyroglobulines (8-13%), anticorps anti-cardiolipine (20-27%) et anticorps anti-cellules endothéliales (41%).

Les anticorps anti-LKM1 sont retrouvés chez 3-6% des patients infectés par le virus de l'hépatite C. Leur présence témoigne d'un mimétisme moléculaire puisqu'ils reconnaissent aussi des épitopes spécifiques des protéines NS3 et NS5a du virus de l'hépatite C. De surcroît, ils sont plus rarement dirigés directement contre des épitopes spécifiques du cytochrome P45011D6 (CYP2D6) contrairement aux hépatites auto-immunes.

En dehors du facteur rhumatoïde souvent associé aux cryoglobulinémies mixtes et aux manifestations articulaires, et des anticorps anti-cellule endothéliale associés aux vascularites cryoglobulinémiques, aucun de ces auto-anticorps n'est clairement associé à un tableau spécifique.

L'association d'une infection par le virus de l'hépatite C avec une hépatite auto-immune reste rare.

Si le traitement par interféron apparaît sans danger chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C ayant des anticorps anti-muscles lisses et/ou anti LKM1 sans signes histologiques d'hépatite auto-immune, il convient d'être prudent en cas de forte suspicion d'hépatite auto-immune (autres manifestations cliniques ou biologiques d'auto-immunité, preuve histologique). Dans ce cas, et même en cas de doute, l'introduction d'interféron sur une hépatite auto-immune est contre-indiquée.

Certains tableaux cliniques peuvent générer des confusions. L'association arthralgies-myalgies-asthénie très fréquente chez une patiente infectée par le virus de l'hépatite C et porteuse d'anticorps anti-nucléaires peut rendre délicate la distinction entre des manifestations auto-immunes liées au virus de l'hépatite C et une véritable connectivite débutante, telle que lupus ou polyarthrite rhumatoïde. On peut alors s'aider de la recherche d'autres auto-anticorps absents au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C, mais sensibles et spécifiques pour ces connectivites : Ac anti-DNA natifs, anti-nucléosomes, anti-antigènes nucléaires solubles pour le lupus ; anticorps anti-peptide cyclique citrulliné pour la polyarthrite rhumatoïde.

Le devenir sous traitement anti-viral des auto-anticorps, présents au cours de l'infection par VHC reste encore à déterminer.

En pratique, chez un malade atteint d'hépatite chronique C ayant des anticorps anti-tissus, la situation est différente en fonction du type d'auto-anticorps présent, s'il s'agit d'anticorps anti-nucléaires, une maladie auto-immune est généralement



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



écartée par la négativité d'anticorps plus spécifiques. S'il s'agit d'anticorps anti-muscles lisses, une vraie hépatite auto-immune est rare et peut être éliminée par l'absence d'hypergamma-globulinémie et d'autres manifestations auto-immunes associées, un traitement antiviral peut être envisagé.

S'il s'agit d'anticorps anti-LKM1, une vraie hépatite auto-immune doit être suspectée ; le traitement anti-viral est habituellement contre-indiqué.

La pratique d'une biopsie hépatique en cas de suspicion d'hépatite auto-immune est systématique.

6. 1. 7. Vascularites systémiques

Recommandation n°7

- PAN (Périartérite noueuse) : vascularite des vaisseaux de moyen calibre

Altération profonde état général, purpura vasculaire, multinévrite, hypertension artérielle, douleurs abdominales, insuffisance rénale, micro-anévrysmes rénaux et/ou hépatiques.

- Traitement :

- Interféron pégylé – ribavirine**
- Corticothérapie parfois avant bithérapie**

Niveau C

Différents types de vascularite ont été associés à l'infection chronique par le virus de l'hépatite C. A côté des vascularites cryoglobulinémiques touchant préférentiellement les vaisseaux de petite taille, des observations de vascularites touchant les vaisseaux de moyen calibre, de type PAN (périartérite noueuse), ont été rapportées. La prévalence des anticorps anti-VHC chez les malades ayant une PAN est de 5 à 12%. Dans une étude prospective portant sur 1614 malades atteints d'hépatite C, les vascularites systémiques sont notées dans 1% des cas.

Le tableau clinique de la PAN liée au virus de l'hépatite C diffère de celui des cryoglobulinémies mixtes par la profonde altération de l'état général avec d'importants signes systémiques : fièvre, amaigrissement, mononévrite sévère sensitivomotrice multifocale, hypertension artérielle maligne, douleurs abdominales ischémiques, microanevrysmes rénaux et/ou hépatiques, insuffisance rénale.

Le traitement de cette PAN liée au virus de l'hépatite C rejoint celui des vascularites cryoglobulinémiques systémiques, déjà décrit dans le paragraphe des cryoglobulinémies mixtes ; à savoir bithérapie interféron pégylé-ribavirine, certains auteurs proposent même une corticothérapie à forte dose précédant la bithérapie.

6. 1. 8. Thrombopénie auto-immune

Recommandation n°8 :

- Thrombopénie auto-immune est définie par un taux de plaquettes inférieur à 150 000/mm³ avec des anticorps anti-



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



plaquettes en l'absence : d'hypersplénisme, de syndrome des anticorps anti-phospholipides et d'atteinte centrale.

- Au cours de l'hépatite virale chronique C, la présence de thrombopénie nécessite la recherche d'anticorps anti-plaquettes.

- La présence d'anticorps anti-plaquettes au cours d'une thrombopénie signe son caractère auto-immun.

- Le traitement n'est pas codifié :

- corticothérapie

- Immunoglobulines intraveineuses

- Parfois effet favorable du traitement anti-viral : interféron pégylé + ribavirine

Niveau C

La présence fréquente d'une thrombopénie chez les malades infectés chroniquement par le virus de l'hépatite C peut relever de plusieurs mécanismes : atteinte périphérique (hypersplénisme, thrombopénie auto-immune par anticorps anti-plaquettes, ou anticorps anti-phospholipides) ou atteinte centrale (ARN du virus de l'hépatite C dans les mégacaryocytes, lymphoprolifération maligne).

Au cours des purpuras thrombopéniques immunologiques, la présence d'anticorps anti-VHC est retrouvée chez 10 à 19% des malades, inversement une thrombopénie est retrouvée chez 41% des 368 malades ayant une infection chronique par le virus C versus 19% des malades ayant une infection chronique par le virus B. Au cours de l'hépatite virale chronique C, la présence d'une thrombopénie doit faire rechercher les anticorps anti-plaquettes ; en général, la thrombopénie accompagnant l'hépatite virale chronique C ne s'associe pas aux anticorps anti-plaquettes. Cette situation pose le problème d'indication thérapeutique : la corticothérapie est discutée avant le traitement anti-viral avec tous les risques qu'elle comporte sur la réplication virale. Toutefois, l'effet favorable du traitement anti-VHC, peginterféron et/ou ribavirine, dans certaines thrombopénies auto-immunes résistantes aux traitements habituels (corticoïdes, disulone, dapsons, immunoglobulines par voie intraveineuse, immunosuppresseurs) semble renforcer l'hypothèse d'un lien non fortuit entre thrombopénie auto-immune et infection par le virus de l'hépatite C.

6. 1. 9. Porphyrurie cutanée tardive

La porphyrie cutanée tardive (PCT) est une pathologie rare caractérisée par une anomalie du métabolisme des porphyrines, liée à un déficit enzymatique, en uroporphyrinogène décarboxylase, dont il existe deux types : la forme familiale à transmission autosomique dominante caractérisée par un déficit enzymatique des hépatocytes et des érythrocytes.

Dans la forme sporadique, le déficit enzymatique n'est trouvé que dans les hépatocytes. Plusieurs facteurs jouent un rôle favorisant ou déclenchant des manifestations cliniques des PCT sporadiques : alcool, soleil, œstrogène, médicaments, surcharge martiale et infections virales.

La prévalence dans le sud de l'Europe, d'anticorps anti VHC et d'ARN du virus de l'hépatite C dans le sérum de malades présentant des formes sporadiques de PCT



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



est de 58 à 100%. Le rôle précis du virus de l'hépatite C dans la physiopathologie des PCT est mal connu.

En cas de PCT sporadique associée au virus de l'hépatite C, on propose l'attitude thérapeutique suivante : dans un premier temps déplétion en fer par saignées qui améliore souvent les aminotransférases et dans un deuxième temps, traitement antiviral en fonction des lésions histologiques hépatiques.

6. 1. 10. Les autres manifestations extra-hépatiques de l'hépatite chronique C :

- Le prurit est noté en moyenne chez 15% des patients atteints d'hépatite virale chronique C. Le prurit n'est pas corrélé à une cholestase biologique. Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet du traitement anti-viral C sur le prurit.

- Les manifestations rhumatologiques associées au virus de l'hépatite C sont fréquentes. Elles représentent dans une étude prospective chez 1614 malades atteints d'infection virale C, la première manifestation extra-hépatique, notée chez 23% des malades pour les arthralgies et 15% pour les myalgies. Les arthrites vraies en dehors des cryoglobulinémies mixtes sont beaucoup plus rares.

Sous traitement anti-viral C, une diminution de moitié de la prévalence des manifestations rhumatologiques a été observée, tant pour les arthralgies de 33% à 14% que pour les myalgies de 22 à 12%.

- La prévalence des anticorps anti-VHC chez les malades atteints de lichen plan varie suivant les études, de 4% dans l'est de France à 33% en Italie, voire 38% en Espagne.

L'effet de l'interféron chez les malades suivis pour hépatite virale chronique C avec lichen plan a été parfois paradoxal avec une aggravation des lésions cutanées et muqueuses imposant l'arrêt de l'interféron.

- De nombreuses autres manifestations extra-hépatiques ont été rapportées, généralement sous forme de cas cliniques isolés et avec des données peu convaincantes chez des malades infectés par le virus de l'hépatite C ; nous ne ferons que les citer : ulcère cornéen de Mooren, fibrose pulmonaire, leucoencéphalite multifocale progressive, polyradiculonévrite chronique, érythème noueux, diabète sucré.

6. 1. 11. Conclusion

Les manifestations extra-hépatiques associées au virus de l'hépatite C restent toujours d'actualité, surtout les cryoglobulinémies mixtes, les lympho-proliférations B malignes, le syndrome de fatigue, le syndrome sec et les auto-anticorps. En raison de leur impact potentiel dans la prise en charge des patients, elles doivent faire encore l'objet d'une exploration clinicobiologique et d'une prise en charge spécifique si nécessaire. Elles permettent d'étendre le spectre pathogène du virus de l'hépatite C en dehors du foie, et justifient la poursuite d'études clinicopathologiques et fondamentales pour mieux en appréhender les mécanismes physiopathologiques intimes.

Sur le plan physiopathologique, plusieurs questions demeurent en suspens et méritent plus d'investigations : les mécanismes physiopathologiques des lymphomes



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



B, des sialadénites lymphocytaires et enfin le devenir des anomalies immunologiques sous traitement antiviral.

Sur le plan thérapeutique, les traitements ciblés de type anti CD20 semblent assez utiles dans le cadre des vascularites cryoglobulinémiques. Leur place dans l'algorithme thérapeutique fait l'objet d'études prospectives.

Références

- 1-** Cacoub P., Fakani FL., Musset L., Penin M., Frangeul, Layer JM et al. Mixed cryoglobulinemia and hepatitic C virus. *Am J Med* 1994 ; 96 : 124-32.
- 2-** Nagasaka A., Tahashi T., Sasaki T., Takimoto K., Miyshita K., Nakamura M et al. Cryoglobulinemia in Japeneese patients with chronic hepatitis C virus infection : host genetic and virological study. *J Med Viral* 2001 ; 65 : 52-7.
- 3-** Diana V Stefanova – Petrova, Anelia H Tvetanka, Elisaveta J Maumava, Anastasia P Miherilova, Eugenic A Hadjiev et al. Chronic hepatitic C virus infection : Prevalence of extra-hepatic manifestation and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patient. *World J Gastroenterol* 2007 December 28 ; 13 (48) : 6518-6528.
- 4-** Alexandro Galossi, Riccardo Guarisco, Lia Bellis, Claudio Pvoti. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointestin Liver Dis* March 2007 ; 16 (1) : 65-73.
- 5-** Sène P, Saadoune D, Limal N, Piette JC, Cacoub B. Actualités des manifestations extrahépatiques associées au virus de l'hépatite C. *Rev Med Intern* 2007 ; 28 : 388-393.
- 6-** Cacoub P, Renon C, Roanthal E, Cohen P, Loury I, Loustand Ralti V et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *The Germivic Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. Médecine (Baltimor)* 2000 ; 79 : 47-56.
- 7-** Sène D, Ghillani-Dalkin P, Thibault V, Guies L, Musset T, Duhant P et al. Long terme course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatic C virus. *J Rheumatol* 2004 ; 31 : 2191-206.
- 8-** Cacoub P. Virus de l'hépatite C et atteintes neurologiques. *Gastroentérol Clin Biol* 1998; 22: 889-890.
- 9-** Cacoub P, Saadoune D, Limal N, Sene D, Lidove O, Piette JC. Pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus related systemic vasculitis-arthritis *Rheum* 2005 ; 52 : 911-5.
- 10-** Zaja F, Rumo D, Fuga G, Patriarca F, Eumacora A, Baccaracci M. Rituximab for the treatment on type II mixed cryoglobulinemia. *Haematologia* 1999 ; 84 : 1157-8.
- 11-** Lamprecht P, Levia-Lozano C, Merz H, Oemnin RH, Ganse A, Yoswinkel J et al. Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinemic vasculitis. *Ann Theuma Dis* 2003 ; 62 : 1230-3.
- 12-** Sansonno D, DC Re V, Lanletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CM20. *Blood* 2003 ; 101 : 3818-26.
- 13-** Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiacci D, De Marfchi CT et al. Efficacy and safety of Rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 2003 ; 101 : 3827-34.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- 14-** Goh J, Coughlan B, Quivu J, O'Kealle JC, Crow J. Fatigue does not correlate with degree of hepatitis or the presence of auto-immune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 ; 11 : 833-8.
- 15-** Poynard T, Cacoub P, Ratzu Y, Myers RP, Dezailles MH, Mercadier H et al. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2002 ; 9 : 295-303.
- 16-** Haddad J, Deny P, Monz-Gotheil C, Amvrosini JC, Trinchet JC, Pateroz D et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus Liver Disease. *Lancet* 1992 ; 339 : 321-3.
- 17-** Verbana H, Carlson J, Erikson S, Larson H, LOiedholm R, Maathrope R et al. Extrahepatic manifestation of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjögren's Syndrome and hepatitis C in Swedish patients. *J Inter Med* 1999 ; 245 : 127-32.
- 18-** Loustand Ratti V, Riche A, Liozon E, Labrousse F, Sonia P, Rogez S et al. Prevalence and characteristics of Sjogren's syndrome or Siccas syndrome in chronic hepatitis C virus infection : a prospective study. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 2245-51.
- 19-** Ramos Catala M, Font J. Extrahepatic manifestation in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Curr Opin Rheumatol* 2005 ; 17 : 447-55.
- 20-** Ramos Catala M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, Filella X, Trejo O, De la Red CT et al. Th1/Th2 cytokine imbalance in patients with Sjogren syndrome secondary to hepatitis C virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 2002 ; 32 : 56-63.
- 21-** Cacoub P, Ratzia V, Meyers RP, Guillami P, Piette JC, Monssalli J et al. Impact of treatment on extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002 ; 36 : 812-8.
- 22-** Hermine O, Le Frere F, Boronowicki JP, Mariche X, Jondeau K, Eclache Sandrean V et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 89-94.
- 23-** Saadoun D, Suarez F, Lefree F, Valensi F, Mariette X, Aouta A et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes, associated with type II cryoglobulinemia and HCV infection : a new entity ? *Blood* 2005 ; 105 : 74-6.
- 24-** Cacoub P, Guillain P, Revelen R, Thibault V, Calvez V, Charlotte F et al. Anti-endothelial and cell auto-antibodies in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia. *J Hepatol* 1999 ; 31 : 598-603.
- 25-** Christodoulou DK, Dalcko CTN, Merkouronpoulous MH, Kistis KG, Georgitis G, Zerveu E et al. Cryoglobulinemia due to chronic viral hepatitis infection's is not major problem in clinical practice 2001 ; 12 : 435-41.
- 26-** Cassacri F, Cataliter M, Valentia P, Muratori P, Ctriostrua F, Francesconi R et al. Serum antibodies in chronic hepatitis C : comparaison with auto-immune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997 ; 26 : 561-6.
- 27-** Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SB et al. Evidence against hepatitis viruses as important causes of severe auto-immune hepatitis in the United States. *J Hepatol* 1993 ; 18 : 342-52.
- 28-** Sene D, Ghillani-Dallin P, Limlal N, Thibault V, Van Bockel T, Piette JC et al. Anti-cyclic citrullinated peptide anti-bodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestation and Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 394-7.
- 29-** Marcelli P, Deschamys V, Martinot-Perignoux M, Lazul D, Xu L., Boyer N et al. Cryoglobulinemia with vasculitis associated with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1993 ; 104 : 272-7.
- 30-** Cacoub P, Lunel-Fakiani F et al. Le Fhi Huong D. Polyarteritis nodosa and hepatitis C infection. *Ann Inter Med* 1992 ; 116 : 605-6.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- 31-** Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M; Piette JC et al. Extra-hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2204-12.
- 32-** Cacoub P, Lidove O, Hansfater P, Maisonobe T, Thibault V, Charlotte F et al. Antiviral treatment and outcome in patients with hepatitis C virus systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 556.
- 33-** Cacoub P. Traitement des manifestations extrahépatiques associées au virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 : 3210-19.
- 34-** Cribier B, Petrian P, Keller F, Schmitt C, Vetter D, Heid E et al. Porphyria cutanea tarda and hepatitis C virus infection : a clinical and virological study. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1-9.
- 35-** Herrero C, Vicente A, Bruguera M, Ercilla MG, Barreta JM, Vidal J et al. Is hepatitis C virus infection a trigger of porphyria cutanea tarda ? *Lancet* 1993 ; 34 : 788-9.
- 36-** Siegel LB, Cohn L, Nashel D, Rheumatic manifestations of hepatitis C infection. *Semin Arthritis Rheum* 1993 ; 23 : 149-54.
- 37-** Sanchez-Peres J, De Castro M, Buezo GF, Fernandez-Herera J, Borque MJ, Garcia Diez A. Lichen planus and hepatitis C virus : Prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 715-9.

6. 2. L'hépatite virale chronique C et maladies rénales

6. 2. 1. Introduction :

L'hépatite virale chronique C est une cause fréquente de maladie rénale chronique. En effet, certaines glomérulopathies, dont essentiellement les glomérulonéphrites membrano-prolifératives, peuvent être dues à l'infection virale C. De même une relation statistiquement significative a été retrouvée entre cette infection et certains marqueurs de la maladie rénale chronique (micro albuminurie, protéinurie).

L'hépatite virale C est également une conséquence fréquente de la maladie rénale chronique puisque sa prévalence chez les insuffisants rénaux chroniques terminaux et les greffés est plus élevée que dans la population générale. Chez les hémodialysés, cette prévalence varie de 1% à 70% selon les pays (5% en Europe du nord, 10% en Europe du sud, 10 à 50% dans les pays en voies de développement, 23% au Maroc) et varie même au sein d'un même pays selon les centres de dialyse. Les principaux facteurs de risque incriminés sont les transfusions sanguines, la durée de dialyse et la dialyse en région de haute prévalence.

Chez les patients atteints de maladie rénale chronique avant la dialyse ou la transplantation rénale, la prévalence de l'hépatite virale C est mal évaluée, mais selon plusieurs séries de cas elle paraît plus élevée chez les patients suivis de maladie rénale chronique stade 3-5 par rapport à la population générale.

L'hépatite virale C est associée de manière significative à une moindre survie aussi bien chez les dialysés que chez les greffés.

Le traitement de L'hépatite virale C (Interféron, Ribavirine) impose, du fait de la baisse du débit de filtration glomérulaire chez les insuffisants rénaux chroniques, une adaptation posologique et expose les greffés rénaux au risque de rejet.

6. 2. 2. L'hépatite virale C chez les malades rénaux chroniques



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



En 2002, un nouveau cadre nosologique a été établi : la maladie rénale chronique. La maladie rénale chronique est définie par « Toutes les situations où les reins sont affectés avec le potentiel de causer la perte progressive de la fonction rénale ou d'entraîner les complications résultant de la réduction de la fonction rénale »

La maladie rénale chronique est définie par :

- Une atteinte rénale à type d'anomalie de la fonction rénale (urinaire ou sanguine) et/ou d'anomalie de structure (histologie, imagerie)
- Ou un débit de filtration glomérulaire < 60ml/mn
- Sur une période supérieure à 3mois pour attester du caractère chronique.

Les marqueurs d'atteinte rénale sont :

- Microalbuminurie: Albuminurie peu importante et non détectée par les méthodes traditionnelles de mesure ou de dépistage (bandelette) de la protéinurie.
- Macroalbuminurie ou Protéinurie: peut être recherchée à la bandelette urinaire. En cas de positivité, elle doit être confirmée et quantifiée.
- Hématurie: recherchée à la bandelette urinaire et confirmée par la cytologie urinaire quantitative.
- Leucocyturie: recherchée à la bandelette urinaire et confirmée par la cytologie urinaire quantitative.
- Anomalies morphologiques à l'échographie: asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petite taille ou gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose.

Une classification en 5 stades a été adoptée (Annexe I).

6. 2. 3. Evaluation de l'infection virale C chez les malades rénaux chroniques et les hémodialysés

Recommandation 1 :

Les patients atteints de maladie rénale chronique doivent bénéficier d'un dépistage de l'hépatite virale C

Niveau C

L'infection virale C a été retrouvée associée à différentes glomérulopathies telles que la glomérulonéphrite cryoglobulinémique, la glomérulonéphrite membrano-proliférative, la hyalinose segmentaire et focale et la glomérulonéphrite extramembraneuse.

Ainsi la recherche d'une infection virale C paraît indiquée chez les malades rénaux chroniques présentant une hématurie et/ou une protéinurie orientant vers une glomérulopathie.

Par ailleurs, chez les diabétiques avec maladie rénale chronique, l'infection virale C est un facteur indépendant de déclin rapide de la fonction rénale

Enfin la prévalence de l'infection virale C tend à être plus élevée chez les malades rénaux chroniques non encore dialysés par rapport à la population générale, d'où l'avantage relatif de l'institution d'un traitement antiviral suite à un dépistage positif.

6. 2. 4. Evaluation de l'infection virale C chez les hémodialysés



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Recommandation 2 :

Le dépistage de l'hépatite virale C doit être effectué chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés

Niveau A

La prévalence de l'infection virale C est plus élevée chez les hémodialysés (maladie rénale chronique 5D) par rapport à la population générale et est associée à un taux de mortalité élevé.

Selon l'étude DOPPS, cette prévalence serait de 13% en moyenne dans les pays développés (3% en Angleterre, 23% en Espagne). Elle est beaucoup plus élevée dans les pays en voie de développement (Jordanie 35%, Arabie Saoudite 43%).

Les facteurs incriminés sont :

- Le type de dialyse : l'hémodialyse > dialyse péritonéale
- L'ancienneté en hémodialyse
- Antécédents de transfusion sanguine ou de greffe d'organe
- Prévalence de l'hépatite virale C dans l'unité de dialyse.

Recommandation 3 :

- Tout patient hémodialysé doit bénéficier d'un dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite C avant l'initiation de la dialyse ou lors d'un changement du centre de dialyse

Niveau A

- Dans les centres à faible prévalence de l'hépatite virale C le dépistage se fera initialement par ELISA 3^{ème} génération, suivi par la recherche de l'ARN viral par PCR en cas de positivité

- Dans les centres à haute prévalence de l'hépatite virale C le dépistage initial se fera d'emblée par la recherche d'ARN viral

Niveau B

Chez l'hémodialysé et le greffé rénal, les taux d'ALAT suite à l'infection virale C sont plus bas que chez la population générale, et ce de manière encore inexpliquée. Ainsi, une simple mesure du taux d'ALAT ne constitue pas un bon moyen de détection ou d'exclusion d'une infection aiguë ou chronique par l'hépatite virale C chez ces patients.

La détection d'anticorps anti-hépatite virale C est basée sur le test ELISA 3^{ème} génération, test reproductible, peu coûteux et adapté pour le dépistage d'une infection par le virus de l'hépatite C.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



L'évaluation qualitative et quantitative de l'ARN du virus de l'hépatite C repose sur la PCR.

Malgré le fait que ces deux tests évaluent deux états différents de la maladie (réponse anticorps face à une infection récente ou ancienne et virémie respectivement), ils sont néanmoins utilisés en pratique comme marqueurs de l'infection virale C.

Les patients hémodialysés doivent bénéficier d'un dépistage de l'hépatite virale C pour identifier d'une part ceux infectés pouvant de ce fait être traités, et d'autre part les nouveaux cas infectés, et ce pour pouvoir contrôler l'infection au sein de l'unité de dialyse.

Le choix du test approprié (ELISA ou PCR) dépend de la prévalence de l'hépatite virale C dans l'unité de dialyse, et ce dans le but de baisser le nombre de faux positifs et de faux négatifs.

Les conséquences des faux négatifs à l'ELISA (erreur ou dysfonction immune suite à la virémie) sont le retard ou l'absence de diagnostic de l'infection virale C, d'où risque de transmission nosocomiale de la maladie et de mortalité élevée dans le centre d'hémodialyse.

D'autre part, les faux positifs impliqueront la réalisation d'un test supplémentaire (PCR) non nécessaire.

Dans les centres de haute prévalence de l'hépatite virale C, le taux élevé de faux négatifs pose la problématique de la valeur de l'ELISA dans le dépistage de la maladie. Ainsi, un pourcentage élevé de patients négatifs à l'ELISA est en fait positif à la PCR.

De plus, un grand pourcentage de patients, aussi bien les vrais positifs que les faux positifs, nécessitera un test de confirmation par PCR, d'où un coût supplémentaire pour le dépistage.

Dans les centres de faible prévalence de l'hépatite virale C, la probabilité de faux positifs par ELISA est élevée, toutefois le nombre exact de faux positifs (de même que les vrais positifs) est réduit, d'où une infime dépense supplémentaire pour le test de confirmation (PCR) en comparaison avec les centres de haute prévalence.

Recommandation 4 :

Les patients hémodialysés indemnes de l'hépatite virale C seront contrôlés tous les 6 à 12 mois par ELISA

Niveau B

Les patients testés négatifs à l'ELISA et à la PCR, donc déclarés indemnes de l'infection virale C, doivent bénéficier d'un contrôle par ELISA tous les 6 à 12 mois. En l'absence d'un risque supplémentaire d'infection virale C (élévation des transaminases, usage de drogues en intraveineux...), ces patients ont une basse probabilité de contracter la maladie.

En effet, les études observationnelles dans différents pays ont retrouvé un risque très bas d'infection virale C dans les 6 à 12 mois, même dans les unités de dialyse à haute prévalence.

Cependant, un dosage mensuel des transaminases est indiqué pour identifier les patients à haut risque d'infection virale C.

Recommandation 5 :



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Le dépistage de l'hépatite virale C par PCR est indiqué chez les patients hémodialysés ayant des taux de transaminases anormaux inexplicés.

Niveau A

La suspicion d'une infection virale aigue C sans détection d'anticorps anti-HVC n'exclut pas l'infection. En effet, après l'exposition au virus, l'ARN de l'hépatite virale C est détecté dans un délai de 1 à 2 semaines, alors que les anticorps ne le sont qu'après une moyenne de 8 semaines chez les sujets immunocompétents.

Le taux de transaminases s'élève lors d'une infection virale aigue C; ainsi leur élévation chez l'hémodialysé par rapport à une valeur de base suggère une infection récente, d'où l'intérêt de la réalisation d'une PCR, d'autant plus que la fenêtre sérologique chez les hémodialysés (délai entre l'infection et la séroconversion) peut être de plusieurs mois.

Recommandation 6 :

- Devant la détection d'un nouveau cas d'infection virale C dans un centre d'hémodialyse avec suspicion de transmission nosocomiale, la recherche par PCR doit être effectuée chez tous les patients ayant pu être exposés.

Niveau A

- La PCR doit être refaite dans les 2 à 12 semaines chez les patients initialement négatifs à la PCR.

Niveau C

Devant la suspicion d'une transmission nosocomiale de l'hépatite virale C chez un hémodialysé, le diagnostic précoce par PCR d'autres cas d'infection virale aigue C au sein du centre d'hémodialyse permettra :

- de limiter la transmission et de renforcer les mesures d'hygiène
- de traiter précocement les patients atteints avec plus de chance de succès thérapeutique.

6. 2. 5. Traitement de l'hépatite virale C chez les malades rénaux chroniques / Hémodialysés

Recommandation 7 :

- Les malades rénaux chroniques atteints d'hépatite virale C doivent être évalués pour un traitement antiviral.

- La décision de traiter doit tenir compte du rapport bénéfique/risque du traitement, de l'espérance de vie, de la possibilité de transplantation rénale et des comorbidités.

Niveau C



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



La décision de traiter l'infection virale C chez les malades rénaux chroniques est basée sur l'histologie hépatique, l'âge, les comorbidités et la tolérance du traitement. Les guidelines de l'AASLD (Association Américaine pour l'étude de la maladie hépatique) recommandent un traitement individualisé des malades rénaux chroniques et contre-indiquent le traitement chez les transplantés rénaux.

Les études réalisées chez la population générale sans atteinte rénale ont montré que les patients HVC (+) avec cirrhose compensée, non traités, avaient une survie à 3, 5, et 10 ans de 96%, 91% et 76% respectivement. En présence d'une cirrhose décompensée, le taux de survie à 5 ans n'est que de 50%.

Ces données ne peuvent être extrapolées chez l'ensemble des malades rénaux chroniques, mais il paraît raisonnable de suggérer que ces taux de survie ne sont pas significativement différents de ceux de la majorité des malades rénaux chroniques stades 1 et 2.

La survie à 5 ans chez les malades rénaux chroniques stade 3 non infectés par le virus de l'hépatite C serait de 76%, et de 54% chez les malades rénaux chroniques stade 4.

Ainsi, la décision de traiter doit prendre en compte les comorbidités (diabète, coronaropathie...) qui peuvent influencer la survie ou contre-indiquer un traitement dont le bénéfice est mesuré par le gain de survie à long terme.

Contrairement aux malades rénaux chroniques stades 1-4, ceux du stade 5 ont une survie remarquablement réduite par rapport à la population générale à fonction rénale normale. La décision de traiter ces patients doit considérer le gain de survie estimé (âge, comorbidités) et l'objectif thérapeutique (Réponse virale soutenue avant une transplantation rénale).

Le traitement n'est généralement pas recommandé chez les patients ayant une survie estimée à moins de 5 ans du fait de comorbidités (ex : maladie cardiovasculaire grave).

La décision de traiter dépend du contexte clinique. Chez certains patients (patient candidat à une transplantation rénale, glomérulonéphrite associée à l'hépatite virale C), l'intérêt du traitement paraît plus évident que pour d'autres malades rénaux chroniques, notamment aux stades avancés. En effet, un malade rénal chronique infecté par le virus de l'hépatite C a 4 fois plus de risques de décéder d'un événement lié à sa maladie rénale chronique (ex : maladie cardio-vasculaire) que d'une insuffisance hépatique.

Ainsi, la décision de traiter ces patients doit prendre en compte la mortalité élevée liée à leur maladie rénale chronique, aggravée par l'infection virale C.

Différentes études se sont intéressées aux bénéfices et risques d'un traitement antiviral à base d'interféron chez les patients hémodialysés. Chez ces patients, la tolérance à l'interféron est moindre, le profil des effets secondaires est différent et la cause de l'arrêt du traitement en dehors du syndrome pseudo-grippal est souvent d'ordre neurologique ou cardiovasculaire.

Seulement environ un tiers des patients hémodialysés HVC (+) ont obtenu une réponse virale soutenue par monothérapie à base d'interféron contrairement aux malades sans atteinte rénale (42-46% pour le génotype 1, 76-82% pour les génotypes 2 et 3 sous interféron et ribavirine).

Une réponse virologique précoce (obtenue 12 semaines après le début du traitement antiviral avec une baisse minimale de 2 log du titre en ARN viral) est hautement prédictive de la réponse virale soutenue.

Ainsi, il a été admis que l'échec d'une réponse virale précoce peut être utilisé dans la décision de continuer le traitement au delà de 12 semaines chez les malades rénaux



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



chroniques. En présence d'une réponse virale précoce, une durée de 48 semaines est recommandée chez les malades rénaux chroniques HVC (+) génotype 1 et 4, et de 24 semaines pour les génotypes 2 et 3.

Recommandation 8 :

Chez les malades rénaux chroniques (à l'exception des transplantés rénaux) qui développent une infection virale C aiguë, un délai d'attente au delà de 12 semaines en vue d'une rémission spontanée n'est pas justifié et un traitement antiviral doit être débuté.

Niveau C

Différents écrits préconisent l'usage d'un traitement antiviral chez les patients hémodialysés ayant contracté le virus de l'hépatite C durant les séances de dialyse. Paradoxalement, le taux de réponse virale soutenue rapporté est plus élevé chez ce groupe de patients par rapport aux patients ayant une hépatite virale C chronique, non dialysés.

Une rémission spontanée et permanente survient chez 5 à 30% des patients hémodialysés, 12 semaines après le début de l'infection aiguë par le virus de l'hépatite C, avec une clairance virale soutenue à 12 mois.

Ainsi, avant de démarrer un traitement antiviral, un délai d'attente de 12 semaines est recommandé chez les malades rénaux chroniques ayant contracté une hépatite virale C aiguë, et ce pour déterminer si une rémission spontanée est survenue.

Recommandation 9 :

Chez les patients HVC (+) avec maladie rénale chronique stade 1 et 2, une bithérapie par PEG-INF et Ribavirine doit être suggérée comme dans la population générale.

- La dose de Ribavirine doit être titrée en fonction de la tolérance du patient.

- Chez les patients HVC (+) avec maladie rénale chronique stade 3, 4 et 5, non encore dialysés, la monothérapie par PEG-INF à dose adaptée à la fonction rénale doit être suggérée.

- Chez les patients HVC (+) hémodialysés, une monothérapie par Interféron standard ajusté à un débit de filtration glomérulaire <15ml/min/1,73 m² est suggérée.

Niveau C

Il n'existe pas de données dans la littérature guidant le traitement de l'hépatite virale C chez les malades rénaux chroniques aux stades 1 et 2 ; cependant, chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire supérieur à 50ml/min, l'atteinte



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



rénale n'affecte pas de manière significative l'efficacité et la sécurité d'une bithérapie à base d'interféron et de Ribavirine.

Ainsi, ces patients devraient être traités comme des patients à fonction rénale normale.

Chez les malades rénaux chroniques stades 3 et 4, la clairance de l'interféron serait réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique avancée, non encore dialysés, d'où la nécessité d'un ajustement posologique.

Un débit de filtration glomérulaire <50 ml/min exposerait à une aggravation des effets secondaires sous bithérapie (Interféron + Ribavirine). L'usage de la Ribavirine est limité par l'anémie hémolytique qui se surajoute à d'autres comorbidités chez les insuffisants rénaux chroniques telles que l'anémie ou l'ischémie myocardique.

Ainsi, l'usage de la Ribavirine est contre indiqué si le débit de filtration glomérulaire <50 ml/min.

Toutefois, chez les malades rénaux chroniques stade 4, une bithérapie avec des doses ultra réduites de Ribavirine peut être tentée sous réserve d'un contrôle rigoureux de ses concentrations plasmatiques.

Devant l'intolérance à la Ribavirine, le choix d'une monothérapie par PEG-interféron chez des malades rénaux chroniques stades 3 et 4 est pertinent.

Chez les hémodialysés HVC (+), un traitement par INF standard est préconisé, à la dose de 3MU trois fois par semaine. En effet, chez ces patients la réponse virologique sous INF standard est plus élevée que chez les patients HVC(+) sans atteinte rénale, et la forme pégylé n'aurait pas plus de bénéfice ou moins d'effets secondaires que la forme standard.

Traitement recommandé de l'hépatite virale C chez les malades rénaux chroniques

Stade MRC	INF	Ribavirine
1 et 2	PEG IFN alfa-2a: 180 mg/ sem en SC PEG IFN alfa-2b: 1.5 mg/kg/sem en SC	800 à 1200 mg/j en 2 prises
3 et 4	PEG IFN alfa-2a: 135 mg/ sem en SC PEG IFN alfa-2b: 1mg/kg/sem en SC	Stade 3: 400 à 800 mg/j en 2 prises Contre indiquée si DFG<50 ml/min
5	PEG IFN alfa-2a: 135 mg/ sem en SC PEG IFN alfa-2b: 1mg/kg/sem en SC	Contre indiquée
5D	IFN Alfa-2a : 3Mu x 3/ sem en SC IFN Alfa-2b : 3Mu x 3/sem en SC	Contre indiquée

* Sem: semaine, SC: voie sous-cutanée, DFG: débit de filtration glomérulaire

6. 2. 6. Efficacité thérapeutique chez les malades rénaux chroniques atteints d'hépatite virale C

Recommandation 10 :



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



La réponse virale soutenue, définie par l'absence de virémie 6 mois après l'arrêt du traitement antiviral, permet l'évaluation de la réponse au traitement.

Niveau C

L'évaluation de la réponse au traitement antiviral se fait par PCR pour objectiver l'absence de virémie 6 mois après l'arrêt du traitement.

Le traitement de l'hépatite virale C par interféron donnerait une réponse virale soutenue chez 19-71% des patients hémodialysés.

Il n'existe pas de données démontrant l'amélioration de la survie chez les malades rénaux chroniques HVC (+) après l'obtention d'une réponse virale soutenue, cependant certains auteurs rapportent l'amélioration des lésions histologiques hépatiques, de même qu'une normalisation du taux des transaminases.

Recommandation 11 :

- Si la réponse virale soutenue est obtenue, le contrôle de la virémie par PCR doit être réalisé annuellement pour s'assurer de la guérison.

- Chez les hémodialysés, la recherche de virémie par PCR doit être faite tous les 6 mois

Niveau C

L'évaluation annuelle de la virémie chez les malades rénaux chroniques ayant obtenu une réponse virale soutenue permet d'évaluer la durabilité de la réponse virale. Elle est particulièrement importante chez les patients traités en attente d'une transplantation rénale.

Chez les hémodialysés, l'évaluation biannuelle permet un meilleur contrôle de l'infection au sein du centre de dialyse.

Recommandation 12 :

- Tous les patients ayant une infection virale C, indépendamment du traitement ou de la réponse au traitement, doivent bénéficier d'une surveillance des comorbidités associées à l'hépatite virale C.

- Les patients ayant des signes cliniques ou histologiques de cirrhose doivent bénéficier d'une surveillance tous les 6 mois.

Niveau A

- Les patients n'ayant pas de signes de cirrhose bénéficieront d'une surveillance annuelle.

Niveau C

Comme pour la population générale, et indépendamment de l'atteinte rénale, les malades rénaux chroniques ayant une cirrhose présumée causée par l'hépatite virale



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



C doivent être examinés par un hépatologue et bénéficier d'un dépistage de carcinome hépato cellulaire ou d'autres séquelles relative à l'infection virale C ou la cirrhose.

6. 2. 7. Prévention de la transmission de l'hépatite virale C dans les centres d'hémodialyse

Recommandation 13 :

Les centres d'hémodialyse doivent instituer des mesures strictes de lutte contre les infections transmises par le sang, y compris l'hépatite virale C.

Niveau A

La transmission de l'hépatite virale C se produit essentiellement par exposition percutanée au sang infecté.

Une revue systématique des études ayant utilisé de l'épidémiologie moléculaire pour identifier les foyers et modes de contamination dans les centres de dialyse, a confirmé la transmission patient-patient comme voie principale. Seulement une seule étude a impliqué le circuit interne du générateur de dialyse.

Ainsi, des mesures de contrôle de l'infection rigoureuses, identiques à celles utilisées pour prévenir la transmission hématogène de l'hépatite virale B, ou du VIH, doivent être instituées pour lutter contre la transmission nosocomiale. Ces mesures comprennent l'éducation hygiénique du personnel soignant, l'hygiène des mains avant et après chaque contact avec le patient et l'utilisation de matériel médical à usage unique.

Les unités de dialyse doivent être désinfectées après chaque séance de dialyse ; une désinfection supplémentaire doit être réalisée devant la constatation d'une contamination du matériel par des produits suspects.

Recommandation 14 :

- L'isolement des patients infectés n'est plus recommandé comme alternative au contrôle de la transmission de l'infection

Niveau C

- L'utilisation de générateurs de dialyse dédiés aux patients infectés n'est plus recommandée

Niveau B

- Lorsque la réutilisation du générateur d'hémodialyse est inévitable, les appareils de dialyse de patients infectés par le



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



virus de l'hépatite C peuvent être réutilisés à la condition de strictes procédures de contrôle des infections.

Niveau C

Selon plusieurs grandes études prospectives, l'isolation des patients hémodialysés infectés par le virus de l'hépatite C ne réduit pas la transmission nosocomiale de la maladie.

D'autres études observationnelles prospectives ont rapporté une réduction de la transmission de l'hépatite virale C par simple renforcement des mesures d'hygiène sans recours à l'isolation des patients.

L'utilisation de machines d'hémodialyse dédiées aux patients infectés par le virus de l'hépatite C n'est également pas recommandée du fait que pratiquement toutes les études ont exclu la transmission de l'hépatite virale C par le circuit interne de la machine de dialyse correctement désinfectée.

La réutilisation du générateur de dialyse n'a pas été identifiée comme facteur de risque de transmission de l'hépatite virale C, mais sous réserve de mesures d'hygiène rigoureuses dans le processus de stérilisation.

Recommandation 15 :

- Les procédures de contrôle de transmission des infections doivent inclure des mesures d'hygiène prévenant la contamination des patients par le sang (ou par les liquides contaminés), de façon directe ou indirecte (matériel ou surfaces contaminés).

Niveau A

- Des audits observationnels réguliers des procédures de contrôle des infections devraient être intégrés dans l'évaluation des centres d'hémodialyse.

Niveau C

L'absence de nouveaux cas d'infection virale C lors de la réalisation de dépistages réguliers prouve le respect des procédures d'hygiène dans les centres de haute prévalence.

Les résultats de dépistage ne remplacent cependant pas l'évaluation de l'application des précautions d'hygiène, particulièrement dans les centres à faible prévalence de l'hépatite virale C.

La fréquence de ces audits dépendra du rythme de travail de l'équipe soignante, de sa formation et des résultats d'audits antérieurs.

Lors de la mise en place d'un nouveau programme d'évaluation, ces audits devraient être à intervalles ne dépassant pas 6 mois, pour permettre au personnel d'acquérir de l'expérience et vérifier l'efficacité de toutes les mesures correctives instituées.

6. 2. 8. L'hépatite virale C en greffe rénale

La transplantation rénale confère par rapport à l'hémodialyse un gain de survie significatif pour les insuffisants rénaux chroniques, aussi bien en l'absence qu'en



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



présence d'une infection virale C. Elle constitue donc le traitement de choix chez les patients insuffisants rénaux chroniques HVC (+).

La prévalence de l'infection virale C chez les receveurs de rein varie de 7 à 40% avec de grandes variations géographiques et démographiques, notamment chez ceux déjà traités par hémodialyse périodique.

L'impact de l'infection virale C sur la morbi-mortalité des receveurs de rein est bien démontré. Il implique une évaluation clinico-biologique et histologique et justifie un traitement antiviral qu'il faut entreprendre avant la transplantation rénale. En effet, l'évolution de ces hépatites virales est péjorative après transplantation et le traitement antiviral a des conséquences néfastes en induisant des rejets souvent difficiles à contrôler.

Recommandation 16 :

- Tous les patients candidats à la transplantation rénale doivent bénéficier d'un dépistage de l'hépatite virale C.

Niveau A

- En situation de faible prévalence, le dépistage initial de l'hépatite virale C se fait par ELISA, et le suivi des patients ELISA (+) se fait par PCR.

- En situation de forte prévalence, le dépistage initial se fait d'emblée par PCR

Niveau B

Tout patient candidat à une transplantation rénale doit être évalué par rapport à l'infection virale C.

Comme détaillé dans le commentaire de la recommandation n°3, en région de basse prévalence, l'ELISA permet d'exclure l'infection si le test est négatif et doit être confirmée par PCR si elle revient positive.

En région de haute prévalence, le dépistage initial doit se faire par PCR.

Bien que la transplantation rénale représente le traitement de choix des insuffisances rénales chroniques terminales HVC (+), la survie rénale et générale chez ces patients reste basse par rapport aux autres receveurs HVC (-) du fait de complications post-transplantation rénale hépatiques (progression de la maladie hépatique) et extra hépatiques (diabète, glomérulonéphrite du transplant liée à l'hépatite virale C, sepsis).

Recommandation 17 :

- L'infection virale C n'est pas considérée comme une contre indication à la transplantation rénale.

Niveau B

Différentes études réalisées chez les transplantés rénaux ont démontré l'effet permissif du traitement immunosuppresseur sur la réplication virale, d'où risque de progression de l'atteinte hépatique après transplantation rénale.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Cependant, l'infection virale C ne doit pas être une contre indication à la transplantation rénale pour plusieurs raisons :

- la meilleure survie des insuffisants rénaux chroniques terminaux en transplantation rénale en comparaison avec l'hémodialyse
- tous les patients HVC (+) receveurs de reins n'aggraveront pas obligatoirement leur atteinte hépatique, et même si cette progression survient elle se fait très lentement sur plusieurs années après la greffe.

Il est toutefois indispensable d'expliquer au candidat à la transplantation rénale HVC (+) tous ces risques potentiels avant toute décision de greffe.

Recommandation 18 :

Les patients infectés par le virus de l'hépatite C candidats à la transplantation rénale doivent bénéficier d'une biopsie hépatique avant la transplantation rénale.

Niveau C

Tout candidat à la transplantation rénale HVC (+) (confirmée par PCR) doit bénéficier d'une biopsie hépatique avant transplantation rénale pour déterminer la sévérité de l'atteinte hépatique et évaluer le pronostic et décider de la prise en charge du patient avant et après transplantation rénale.

Les raisons de l'indication de la biopsie hépatique sont diverses :

- les transaminases ne reflètent pas chez ces patients la sévérité de la maladie hépatique.
- Selon les données de la littérature, plus de 25% des candidats à la transplantation rénale HVC (+) auraient de la fibrose ou de la cirrhose à l'histologie hépatique.
- L'existence d'une cirrhose sur les données histologiques avant la transplantation rénale est associée à une survie à 10 ans de 26% seulement.
- Les résultats histologiques permettent de guider le traitement antiviral avant la transplantation rénale.

Recommandation 19 :

Les patients infectés par le virus de l'hépatite C, ayant une cirrhose du foie confirmée à la biopsie hépatique et sans signes cliniques de décompensation, peuvent bénéficier d'une transplantation rénale mais uniquement dans le cadre d'un programme de recherche.

Niveau C

L'existence d'une cirrhose hépatique avant la transplantation rénale expose le receveur à un risque de surmortalité (procédures opératoires, état nutritionnel), à des complications post-greffe infectieuses et métaboliques et à une décompensation hépatique.

Ainsi, en cas de cirrhose mise en évidence à la biopsie hépatique, c'est une transplantation hépatorénale qui est indiquée chez les candidats à la greffe HVC (+)



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Une transplantation rénale isolée n'est recommandée que dans un contexte de recherche scientifique, et uniquement si la cirrhose a été constatée sur les seules données histologiques, sans manifestations cliniques.

Recommandation 20 :

Les patients infectés par le virus de l'hépatite C candidats à la transplantation rénale doivent être traités par interféron standard avant la transplantation.

Niveau C

La survie rénale et générale réduite chez les transplantés rénaux HVC (+) est due aux complications hépatiques et extra hépatiques de l'hépatite virale C.

Ainsi, l'obtention d'une réponse virale soutenue avant la transplantation rénale réduirait considérablement le risque de ces complications liées à la virémie.

Plusieurs raisons expliquent l'intérêt d'un traitement par interféron standard :

- Le traitement par interféron non pégylé chez les hémodialysés HVC (+) permettrait une réponse virale soutenue dans 40% des cas.
- Aucun cas de diabète post transplantation n'aurait été retrouvé chez les candidats ayant eu une réponse virale soutenue suite à un traitement par interféron.
- La réponse virale soutenue est associée à moins de glomérulonéphrites du transplant liées à l'hépatite virale C.
- L'absence de traitement par interféron chez les candidats à la transplantation rénale est associée à un risque significatif de néphropathie chronique d'allogreffe

Il est recommandé d'interrompre le traitement par interféron en l'absence d'une réponse virale précoce dans les 12 semaines (Commentaire recommandation n°7).

Les candidats sous interféron ne doivent bénéficier d'une transplantation rénale qu'après un délai moyen de 28 jours de l'arrêt du traitement. En effet, l'interféron est à l'origine de lésions rénales aiguës chez 40 à 100% des transplantation rénale du fait de ses propriétés immunomodulatrices favorisant le rejet.

Recommandation 21 :

- Les patients candidats à la transplantation rénale ayant déjà reçu un traitement antiviral avec une réponse virale soutenue doivent être réévalués par PCR répétée au moins annuellement en attente de la greffe.

- En cas de repositivation de la virémie, ils doivent bénéficier d'une nouvelle évaluation de leur hépatopathie.

- Les candidats à la transplantation rénale HVC (+) déjà évalués par biopsie hépatique, n'ayant pas bénéficié d'un traitement antiviral ou l'ayant refusé, doivent bénéficier d'une nouvelle biopsie hépatique tous les 3 à 5 ans en attente de la greffe.

Niveau C



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Il est important, chez les candidats en attente d'une transplantation rénale ayant eu une réponse virale soutenue, de réaliser annuellement un dépistage par PCR pour confirmer la durabilité de la réponse virale soutenue, d'autant plus que les délais d'attente de greffe sont de plus en plus longs, notamment pour la transplantation à partir de donneur cadavérique. (Ex : USA : 3-4 ans).

En cas de rechute, une mise en attente et une réévaluation par l'hépatologue s'imposent.

Les patients toujours virémiques, du fait d'un échec ou d'un refus de traitement antiviral par interféron, doivent être réévalués annuellement pour estimer la stabilité de l'atteinte hépatique. Une biopsie hépatique doit être faite tous les 3 ans (Metavir à 3) ou 5 ans (Metavir à 1 ou 2).

Recommandation 22 :

- Tous les donneurs de rein doivent être dépistés pour l'hépatite virale C.

Niveau A

- Le dépistage se fait par ELISA et PCR.

- La transplantation rénale par un rein HVC (+) doit être réservée pour un receveur HVC (+).

Niveau C

La recherche d'une hépatite virale C chez le donneur de rein s'impose pour plusieurs raisons :

- Risque de transmission de la maladie aux receveurs de rein non infectés
- Les receveurs de rein à partir de donneurs HVC (+) ont un risque élevé de maladie hépatique et de mortalité.

La recherche d'anticorps anti-hépatite virale C ne permet pas de distinguer les donneurs ayant une virémie de ceux ayant acquis une immunité après une primo-infection, d'où l'intérêt de la PCR.

Recommandation 23 :

Toutes les thérapeutiques immunosuppressives anti-rejet conventionnelles peuvent être utilisées chez les receveurs infectés par le virus de l'hépatite C.

Niveau C

Les données de la littérature indiquent que toutes les thérapies immunosuppressives d'induction ou de maintien peuvent être utilisées chez les receveurs de rein HVC (+). Malgré que l'immunosuppression puisse causer ou contribuer aux complications de l'hépatite virale C chez le receveur, peu de preuves incriminent la susceptibilité de nuisance d'un agent immunosuppresseur particulier, à l'exception du tacrolimus qui est associé à un risque élevé de diabète post transplantation rénale.

Recommandation 24 :



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Les transplantés rénaux infectés par le virus de l'hépatite C doivent bénéficier d'une évaluation hépatique biologique et morphologique au moins tous les six mois.

Niveau C

Tous les receveurs HVC (+) doivent bénéficier d'une surveillance de leur hépatopathie du fait du risque :

- De mortalité élevée à cause des complications hépatiques
- Des immunosuppresseurs qui peuvent favoriser la réplication virale après la transplantation rénale et aggraver l'atteinte hépatique.

Ainsi, il est recommandé d'effectuer :

- Un dosage mensuel des transaminases les 6 premiers mois post transplantation rénale puis tous les 3 mois ; la détection de taux élevés doit motiver une évaluation urgente chez l'hépatologue.
- Une évaluation hépatique biologique et morphologique, au moins tous les six mois, chez les patients ayant des signes histologiques de cirrhose.

Recommandation 25 :

Les transplantés rénaux HVC (+) ne doivent recevoir un traitement antiviral que si le bénéfice du traitement dépasse largement le risque de rejet du greffon induit par l'interféron.

Niveau C

L'interféron est efficace pour éradiquer le virus chez les patients HVC (+) de manière générale, notamment s'il est associé à la Ribavirine. Cependant, l'administration d'interféron après transplantation rénale peut être délétère pour l'allogreffe, et devrait généralement être évitée chez les receveurs de rein en dehors d'une aggravation de l'atteinte hépatique (hépatite cholestatique fibrosante, vascularite menaçante) mettant en jeu le pronostic vital.

Recommandation 26 :

- Une protéinurie doit être recherchée au moins tous les 3 à 6 mois chez tout transplanté rénal HVC (+).
- L'apparition récente d'une protéinurie (rapport protéinurie / créatininurie > 1 ou protéinurie de 24h > 1gramme à plus de 2 reprises) impose la réalisation d'une ponction biopsie rénale avec examen en immunofluorescence et microscopie électronique.

Niveau C

L'hépatite virale C a été impliquée dans la pathogenèse des glomérulopathies aussi bien sur les reins natifs que transplantés.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Ainsi les transplantés rénaux HVC (+) ont un risque accru de développer une glomérulopathie post transplantation rénale avec éventuelle dysfonction et perte du greffon.

De ce fait, la recherche d'une protéinurie s'impose chez tout transplanté rénal HVC (+) tous les 3 mois la première année puis deux fois par an par la suite.

Seul un examen histologique en microscopie optique, en immunofluorescence et en microscopie électronique permet de confirmer et de préciser le type de glomérulopathie.

Bibliographie :

1. Dalrymple LS, Koepsell T, Sampson J, et al : Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency. Clin J Am Soc Nephrol 2 : 715 – 721, 2007
2. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, O'Hare AM : Relationship between hepatitis C and chronic kidney disease : Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Am Soc Nephrol 17: 1168 -1174, 2006
3. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, et al: Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. Arch Intern Med 167: 1271- 1276, 2007
4. Huang JF, Chuang WL, Dai CY et al. Viral hepatitis and proteinuria in an area endemic for hepatitis B and C infections: another chain of link? J Intern Med 2006; 260: 255–262.
5. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. Kidney Int 2004; 65: 2335–2342.
6. Hmaied F, Ben Mamou M, Saune-Sandres K et al. Hepatitis C virus infection among dialysis patients in Tunisia: incidence and molecular evidence for nosocomial transmission. J Med Virol 2006; 78: 185–191.
7. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G: Meta-analysis: Effect of hepatitis C virus infection on mortality in dialysis. Aliment Pharmacol Ther 20 :1271-1277, 2004
8. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G: Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: Meta-analysis of observational studies. Am J Transplant 5: 1452-1461, 2005
9. Levey AS et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney International 2007 ; 72: 247 – 259
10. Sabry AA, Sobh MA, Irving WL et al. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 239–245
11. Crook ED, Penumalee S, Gavini B et al. Hepatitis C is a predictor of poorer renal survival in diabetic patients. Diabetes Care 2005; 28: 2187–2191.
12. Soma J, Saito T, Taguma Y et al. High prevalence and adverse effect of hepatitis C virus infection in type II diabetic-related nephropathy. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 690–699.
13. Fabrizi F, Marcelli D, Bacchini G et al. Antibodies to hepatitis C virus (HCV) in chronic renal failure (CRF) patients on conservative therapy: prevalence, risk factors and relationship to liver disease. Nephrol Dial Transplant 1994; 9: 780–784.
14. Garcia-Valdecasas J, Bernal C, Garcia F et al. Epidemiology of hepatitis C virus



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- infection in patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:186–192.
- 15.** Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36: 3–10.
 - 16.** Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Miller LG. Clinical characteristics and mortality in hepatitis C-positive haemodialysis patients: a population based study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1662–1669.
 - 17.** Nakayama E, Akiba T, Marumo F et al. Prognosis of anti-hepatitis C virus antibody-positive patients on regular hemodialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1896–1902.
 - 18.** Fabrizi F, Lunghi G, Andrulli S et al. Influence of hepatitis C virus (HCV) viraemia upon serum aminotransferase activity in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1394–1398.
 - 19.** Perez RM, Ferreira AS, Medina-Pestana JO et al. Is alanine aminotransferase a good marker of histologic hepatic damage in renal transplant patients with hepatitis C virus infection? *Clin Transplant* 2005; 19: 622–625.
 - 20.** Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998; 27: 1700–1702.
 - 21.** Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* 2006; 3: 35–40.
 - 22.** Hanuka N, Sikuler E, Tovbin D et al. Hepatitis C virus infection in renal failure patients in the absence of anti-hepatitis C virus antibodies. *J Viral Hepat* 2002; 9: 141–145.
 - 23.** Schneeberger PM, Keur I, van der Vliet W et al. Hepatitis C virus infections in dialysis centers in The Netherlands: a national survey by serological and molecular methods. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1711–1715.
 - 24.** Rigopoulou EI, Stefanidis I, Liaskos C et al. HCV-RNA qualitative assay based on transcription mediated amplification improves the detection of hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis: results from five hemodialysis units in central Greece. *J Clin Virol* 2005; 34: 81–85.

 - 25.** Garinis G, Spanakis N, Theodorou V et al. Comparison of the enzymelinked immunosorbant assay III, recombinant immunoblot third generation assay, and polymerase chain reaction method in the detection of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. *J Clin Lab Anal* 1999; 13: 122–125.
 - 26.** Reddy AK, Dakshinamurty KV, Lakshmi V. Utility of HCV core antigen ELISA in the screening for hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 55–57.
 - 27.** Dalekos GN, Boumba DS, Katopodis K et al. Absence of HCV viraemia in anti-HCV-negative haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1804–1806.
 - 28.** Abdelnour GE, Matar GM, Sharara HM et al. Detection of anti-hepatitis C virus antibodies and hepatitis C-virus RNA in Lebanese hemodialysis patients. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 863–867.
 - 29.** Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney International* (2008) 73 (Suppl 109), S91–S99
 - 30.** Kumagai J, Komiya Y, Tanaka J et al. Hepatitis C virus infection in 2744 hemodialysis patients followed regularly at nine centers in Hiroshima during November 1999 through February 2003. *J Med Virol* 2005; 76: 498–502.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- 31.** KDOQI US commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in CKD. Craig E Gordon et al. American Journal of Kidney Diseases, Vol 52, n° 5 (November), 2008: 811-825
- 32.** Strader DB, Wright T, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39: 1147–1171.
- 33.** Izopet J, Sandres-Saune K, Kamar N et al. Incidence of HCV infection in French hemodialysis units: a prospective study. *J Med Virol* 2005; 77: 70–76.
- 34.** Savey A, Simon F, Izopet J et al. A large nosocomial outbreak of hepatitis C virus infections at a hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 752–760.
- 35.** Salama G, Rostaing L, Sandres K et al. Hepatitis C virus infection in French hemodialysis units: a multicenter study. *J Med Virol* 2000; 61: 44–51.
- 36.** Sypsa V, Psychogiou M, Katsoulidou A et al. Incidence and patterns of hepatitis C virus seroconversion in a cohort of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 334–343.
- 37.** Keith DS, Nichols GA, Gullion CM et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 164: 659–663.
- 38.** Campistol JM, Esforzado N, Martinez J et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha (2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients. Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2704–2709.
- 39.** Fernandez JL, Rendo P, del Pino N et al. A double-blind controlled trial of recombinant interferon-alpha 2b in haemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection and abnormal aminotransferase levels. Nephrologists' Group for the Study of HCV infection. *J Viral Hepat* 1997; 4: 113–119.
- 40.** Huraib S, Iqbal A, Tanimu D et al. Sustained virological and histological response with pretransplant interferon therapy in renal transplant patients with chronic viral hepatitis C. *Am J Nephrol* 2001; 21: 435–440.
- 41.** Rocha CM, Perez RM, Ferreira AP et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Liver Int* 2006; 26: 305–310.
- 42.** Yildirim B, Durak H, Ozaras R et al. Liver steatosis in hepatitis C positive hemodialysis patients and factors affecting IFN-2a treatment. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1235–1241.
- 43.** Degos F, Pol S, Chaix ML et al. The tolerance and efficacy of interferon-alpha in haemodialysis patients with HCV infection: a multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1017–1023.
- 44.** Buargub M, El Huni S, Tagdi M. Tolerance and efficacy of interferon-alpha in hemodialysis patients in Tripoli. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006; 17: 338–343.
- 45.** Ozdemir FN, Akcay A, Sezer S et al. A six-year follow-up after interferon-alpha monotherapy for chronic hepatitis C infection in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2004; 26: 583–588.
- 46.** Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM et al. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1610–1615.
- 47.** Gursoy M, Gur G, Arslan H et al. Interferon therapy in haemodialysis patients with



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



acute hepatitis C virus infection and factors that predict response to treatment. *J Viral Hepat* 2001; 8: 70–77.

48. Suleymanlar I, Sezer T, Isitan F et al. Efficacy of interferon alpha in acute hepatitis C in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1998; 79: 353–354.

49. Urbanek P, Tesar V, Prochazkova-Francisci E et al. Treatment of early diagnosed HCV infection in hemodialyzed patients with interferon-alpha. *Treatment of hepatitis C. Blood Purif* 2004; 22: 344–350.

50. Espinosa M, Martin-Malo A, Alvarez de Lara MA et al. Natural history of acute HCV infection in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 58: 143–150.

51. Furusyo N, Hayashi J, Kakuda K et al. Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: a prospective 9-year study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1592–1600.

52. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S35–S46

53. Bruchfeld A, Lindahl K, Reichard O et al. Pegylated interferon and ribavirin treatment for hepatitis C in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 2006; 13: 316–321.

54. Jen JF, Glue P, Gupta S et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 555–565.

55. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–1492.

56. Davis GL, Balart LA, Schiff ER et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501–1506.

57. Thevenot T, Regimbeau C, Ratziu V et al. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naive patients: 1999 update. *J Viral Hepat* 2001; 8: 48–62.

58. Chan TM, Wu PC, Lau JY et al. Interferon treatment for hepatitis C virus infection in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1414–1419.

59. Huraib S, Tanimu D, Romeh SA et al. Interferon-alpha in chronic hepatitis C infection in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 55–60.

60. Espinosa M, Rodriguez M, Martin-Malo A et al. Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection induces a high rate of long-term sustained virological and biochemical response. *Clin Nephrol* 2001; 55: 220–226.

61. Kamar N, Toupance O, Buchler M et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after alpha-interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2092–2098.

62. Rivera M, Gentil MA, Sayago M et al. Treatment of hepatitis C virus with interferon in hemodialysis patients awaiting kidney transplant. *Transplant Proc* 2005; 37: 1424–1425.

63. Pol S, Thiers V, Carnot F et al. Efficacy and tolerance of alpha-2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1995; 47: 1412–1418.

64. Castell J, Gutierrez G: Outbreak of 18 cases of hepatitis C in a haemodialysis unit. *Gaceta Sanitaria/SESPA* 19: 214-220, 2005

65. Le Pogam S et al. Hepatitis C in a haemodialysis unit: Molecular evidence for nosocomial transmission. *J Clin Microbiol* 36: 3040-3043, 1998

66. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D et al. Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1004–1010.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- 67.**Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou C. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int* 1998; 53: 1022–1025.
- 68.**Valtuille R, Moretto H, Lef L et al. Decline of high hepatitis C virus prevalence in a hemodialysis unit with no isolation measures during a 6- year follow-up. *Clin Nephrol* 2002; 57: 371–375.
- 69.**Sartor C, Brunet P, Simon S et al. Transmission of hepatitis C virus between hemodialysis patients sharing the same machine. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 609–611.
- 70.**Kokubo S, Horii T, Yonekawa O et al. A phylogenetic-tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis C virus in a haemodialysis unit. *J Viral Hepat* 2002; 9: 450–454.
- 71.**Kondili LA, Genovese D, Argentini C et al. Nosocomial transmission in simultaneous outbreaks of hepatitis C and B virus infections in a hemodialysis center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 527–531.
- 72.**McLaughlin KJ, Cameron SO, Good T et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a British dialysis centre. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 304–309.
- 73.**Mizuno M, Higuchi T, Kanmatsuse K et al. Genetic and serological evidence for multiple instances of unrecognized transmission of hepatitis C virus in hemodialysis units. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2926–2931.
- 74.**Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou C. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis: a prospective study. The UCL Collaborative Group. *Kidney Int* 1993; 44: 1322–1326.
- 75.**Bloom RD, Sayer G, Fa K et al. Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant* 2005; 5: 139–144.
- 76.**Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY et al. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 608–614.
- 77.**Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66: 471–476.
- 78.**Vosnides GG. Hepatitis C in renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 52: 843–861.
- 79.**Pedroso J et al. Impact of hepatitis C virus on renal transplantation : association with poor survival. *Transplant Proc* 2006; 38(6): 1890-4
- 80.**Seth Ak et al. Rapid progression of hepatitis C induced liver failure in renal allograft recipients. *Indian J Gastroenterol* 2006; 25: 155-6
- 81.**Sharma RK et al. Chronic hepatitis C infection in renal transplant: treatment and outcome. *Clin Transplant* 2006; 20(6): 677-83
- 82.**Carbognin SJ et al. Acute renal allograft rejection following pegylated IFN-alpha treatment for chronic HCV in a repeat allograft recipient on hemodialysis : a case report. *Am J Transplant* 2006; 6: 1746-51
- 83.**Batty DS, Jr., Swanson SJ, Kirk AD et al. Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and patient survival. *Am J Transplant* 2001; 1: 179–184.
- 84.**Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C et al. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 667–670.
- 85.**Gentil MA, Luna E, Rodriguez-Algarra G et al. Incidence of diabetes mellitus



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



requiring insulin treatment after renal transplantation in patients with hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 887–891.

86. Hestin D, Guillemin F, Castin N et al. Pretransplant hepatitis C virus infection: a predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 741–744.

87. Rostaing L, Izopet J, Sandres K et al. Changes in hepatitis C virus RNA viremia concentrations in long-term renal transplant patients after introduction of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2000; 69: 991–994.

88. Roth D, Zucker K, Cirocco R et al. A prospective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. *Transplantation* 1996; 61: 886–889.

89. Kamar N, Rostaing L, Selves J et al. Natural history of hepatitis C virus related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1704–1712.

90. Pereira BJ, Wright TL, Schmid CH et al. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 799–805.

91. Furusyo N, Hayashi J, Kanamoto-Tanaka Y et al. Liver damage in hemodialysis patients with hepatitis C virus viremia: a prospective 10-year study. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2221–2228.

92. Caramelo C, Ortiz A, Aguilera B et al. Liver disease patterns in hemodialysis patients with antibodies to hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 822–828.

93. Sterling RK, Sanyal AJ, Luketic VA et al. Chronic hepatitis C infection in patients with end stage renal disease: characterization of liver histology and viral load in patients awaiting renal transplantation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3576–3582.

94. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257–263.

95. Sherlock S. The liver in Digestive Disease Week 1997. *J Hepatol* 1997; 27: 938–940.

96. Okuda K, Hayashi H, Yokozeiki K et al. Interferon treatment for chronic hepatitis C in haemodialysis patients: suggestions based on a small series. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 616–620.

97. Uchihara M, Izumi N, Sakai Y et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in hemodialysis patients: increased serum levels of interferon. *Nephron* 1998; 80: 51–56.

98. Gursoy M, Koksall R, Karavelioglu D et al. Pretransplantation alpha interferon therapy and the effect of hepatitis C virus infection on kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2000; 32: 580–582.

99. Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J et al. Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus-associated glomerulonephritis in renal allografts by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 2003; 3: 357–360.

100. Mahmoud IM, Elhabashi AF, Elsayy E et al. The impact of hepatitis C virus viremia on renal graft and patient survival: a 9-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 131–139.

101. Gotoh A, Hara I, Fujisawa M et al. Pharmacokinetics of natural human IFN-alpha in hemodialysis patients. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 1117–1123.

102. Izzedine H, Lebon P, Launay-Vacher V et al. Tolerance and pharmacokinetics of high doses of interferon-alpha-2a in a hemodialysis patient. *Nephron* 2001; 87: 91–92.

103. Chan TM, Lok AS, Cheng IK et al. Chronic hepatitis C after renal transplantation. Treatment with alpha-interferon. *Transplantation* 1993; 56: 1095–



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



1098.

104. Kovarik J, Mayer G, Pohanka E et al. Adverse effect of low-dose prophylactic human recombinant leukocyte interferon-alpha treatment in renal transplant recipients. Cytomegalovirus infection prophylaxis leading to an increased incidence of irreversible rejections. *Transplantation* 1988; 45: 402–405.

105. Pereira BJ, Milford EL, Kirkman RL et al. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 454–460.

106. Pereira BJ, Wright TL, Schmid CH et al. A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Lancet* 1995; 345: 484–487.

107. Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ et al. Donor hepatitis C seropositivity: clinical correlates and effect on early graft and patient survival in adult cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2974–2982.

108. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipient. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (Suppl 3): S1- 131

109. Morales JM. Hepatitis C virus infection and renal disease after renal transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 760–762.

Annexe I

Stades de la maladie rénale chronique selon la classification proposée par la NKF (National Kidney Foundation/ USA)

Stade	MRC et IRC	DFG	Termes apparentés
1	MRC à DFG normal ou augmenté	≥ 90	Albuminurie, protéinurie, hématurie
2	DFG légèrement diminué	$60 \leq < 90$	Albuminurie, protéinurie, hématurie
3	DFG modérément diminué	30-59	IRC modérée
4	DFG sévèrement diminué	15-29	IRC sévère
5	Insuffisance rénale terminale	< 15	IRCT (terminale)

*DFG : débit de filtration glomérulaire; **l'IRT est définie indépendamment du début du traitement de suppléance. Pour les transplantés (T) : 5 stades de T1 à T5. Pour les dialysés (D) : un seul stade : D5

Liste des abréviations



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
EIA : Enzyme Immuno Assay
GN : GloméruloNéphrite
GNEM : GloméruloNéphrite Extra Membraneuse
GNMP : glomérulonéphrite membrano-proliférative.
HSF : Hyalinose Segmentaire et focale
HVB : Hépatite Virale B
HVC : Hépatite Virale C (ou infectés par)
IFN : Interféron
IRC : Insuffisance Rénale Chronique/ Insuffisant Rénal Chronique
IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale/ Insuffisant Rénal Chronique terminal
MRC : Maladie Rénale Chronique / Malade Rénal Chronique
MU : Million d'Unités
NAT : nucleic acid test(ing)
PEG-INF : Interféron pégylé
RVS : Réponse Virale Soutenue
TR : transplantation rénale / Transplanté Rénal
VIH : Virus d'Immunodéficience acquise Humaine

6. 3. Hépatite chronique C chez l' enfant

6. 3. 1. Introduction

Compte tenu des modalités de contamination, la prévalence de l'infection chronique par le VHC est plus faible chez l'enfant que chez l'adulte. De plus, la mise en place d'un dépistage efficace de l'infection par le VHC chez les donneurs de sang, a modifié les modalités de contamination chez les enfants qui sont actuellement essentiellement contaminés au moment de la naissance par des mères elles-mêmes porteuses du VHC.

Si le tableau clinique de l'infection chronique par le virus C est chez l'enfant similaire à celui observé chez l'adulte, l'évolution vers une cirrhose semble par contre moins fréquente et les indications de traitement semblent réservées à un nombre plus limité de patients.

6. 3. 2. Epidémiologie – Modes de transmission

Recommandation n°1

- **En raison des modes de transmission différents, la prévalence de l'hépatite virale C chez l'enfant est plus faible que chez l'adulte**
- **La transmission par les produits sanguins est devenue rare**
- **La transmission est essentiellement maternofoetale**
- **La transmission maternofoetale n'est possible que si la mère est ARN-HVC positive par PCR**

Niveau B



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- Le risque de la transmission maternofoetale est augmenté par la co-infection par le VIH et la forte charge virale de l'ARN viral C chez la mère.

Niveau B

La prévalence de l'infection virale C en France a été estimée chez l'adulte à 0,86 % en 2004. Toutes les études ont concerné des adultes, il manque des données fiables concernant l'enfant. Toutefois, on peut noter que les estimations chez l'enfant dans les pays développés font apparaître une prévalence probable comprise entre 0,1 à 0,9 % et elle est estimée à 0,2-0,4 % aux USA.

6. 3. 2. 1. La transmission sanguine

La transfusion de produits dérivés du sang est incriminée dans la transmission de l'hépatite virale C dans 43 % des cas, surtout chez les enfants ayant des maladies héréditaires de la coagulation (hémophilie, maladie de Willebrand) ou des maladies responsables d'anémie chronique (thalassémie majeure).

En France Avant 1992 (année de la disponibilité de tests sérologiques de troisième génération), la plupart des cas pédiatriques ont été transmis par voie transfusionnelle. La transfusion de produits sanguins a donc été chez l'adulte, comme chez l'enfant, la première cause reconnue de contamination et a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection. Le risque résiduel de transmission du VHC par transfusion est maintenant minime en France (< 1 sur 1 million de dons).

6. 3. 2. 2. Transmission au cours de la grossesse

Le mécanisme de la transmission materno-infantile est encore mal connu. Certains cas publiés sont en faveur d'une infection in utero. Pour d'autres auteurs, la transmission se ferait essentiellement au moment de l'accouchement.

La transmission du VHC de la mère à l'enfant est évoquée sur la persistance d'anticorps anti-VHC chez l'enfant plus de six mois après l'accouchement et confirmée par la présence d'ARN du VHC dans le sérum de l'enfant à distance de l'accouchement. En effet, la présence d'anticorps anti-VHC au cours des premiers mois de la vie témoigne seulement d'un transfert passif des anticorps maternels. Cependant, la présence d'anticorps anti-VHC peut persister plus de 12 mois après l'accouchement, notamment chez les enfants nés de mères virémiques. Au cours du suivi de 258 enfants nés de mères infectées par le virus C, la recherche d'anticorps anti-VHC était positive chez 50 d'entre eux à 12 mois (19 %) alors qu'elle était négative chez la totalité des enfants à 20 mois.

En résumé, une transmission materno-infantile du VHC peut être affirmée par la positivité de la recherche de l'ARN du VHC chez l'enfant à partir du 3ème mois de la vie. La réalisation d'un dépistage par la seule recherche des anticorps anti-VHC 18 mois après l'accouchement serait une attitude à la fois efficace et économique, mais dont l'observance n'a pas été testée.

La co-infection VIH-HVC augmente les risques de la transmission materno-infantile de l'hépatite C. La transmission materno-infantile a été rapportée uniquement chez



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



des enfants nés de femmes ARN-VHC positives entre 0 et 9,5% versus 0% en cas d'ARN-VHC négatif.

Le risque serait plus important en cas de co-infection VHC et VIH et forte charge virale chez la mère où le risque peut atteindre 30 à 50 %. Dans 2 études ayant concerné 2 populations de 155 et 165 femmes co-infectées par le VHC et le VIH, le risque de transmission verticale du VHC était respectivement de 8,4 et 15,1 %. Ces deux facteurs de risque n'ont pas été mis en évidence par tous les auteurs.

Certains facteurs n'ont pas trouvé une unanimité comme étant à risque accru de transmission materno-infantile : le génotype viral, la durée de la toxicomanie, des antécédents d'intoxication alcoolique, des antécédents d'infection par le virus de l'hépatite B, le mode d'accouchement, l'âge maternel, le terme de la grossesse, le poids de naissance, et le sexe de l'enfant. L'absence de validation de ces facteurs de risque hypothétiques pourrait être en rapport avec la faiblesse des effectifs inclus dans la plupart de ces études.

Au total, dans l'état actuel des connaissances, aucune mesure thérapeutique ne peut être proposée au cours de la grossesse ou lors de l'accouchement pour diminuer le risque de transmission materno-infantile.

6. 3. 2. 3. Transmission au cours de l'allaitement

Recommandation n°2

- **L'allaitement maternel doit être discuté cas par cas devant la virémie confirmée de la mère.**

Niveau C

- **Le médecin doit expliquer qu'en absence de lésions du mamelon le risque de transmission est très faible.**

Niveau C

La présence du VHC dans le colostrum ou le lait maternel est très discutée. Alors que certains auteurs n'ont pas mis en évidence d'ARN du VHC dans le colostrum ou dans le lait maternel de femmes virémiques, d'autres auteurs ont trouvé de l'ARN du VHC dans le colostrum, dans le surnageant et en quantité moindre dans le précipité. Le génome du VHC a été trouvé dans le lait de mères virémiques dans huit études sur 15, en l'absence même de toute plaie mamelonnaire cliniquement décelable au moment du prélèvement (le risque d'une transmission favorisée par des Ulcérations du téton ne peut être exclu). Il a ainsi été mis en évidence dans le lait de 94 des 260 mères virémiques (36 %) avec des variations allant de 0 à 100 % selon les études.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



La plupart des études cliniques concluent à un risque de transmission virale après allaitement maternel très faible ou nul, Cependant, les conférences de consensus française, européenne et américaine ont émis des avis divergents, la première déconseillant l'allaitement maternel, les deux dernières (plus récentes) l'autorisant.

6. 3. 2. 4. Les autres modes de contamination :

L'usage de drogues administrées par voie intraveineuse, l'utilisation de matériels mal désinfectés (acupuncture, hémodialyse, endoscopie...) sont bien sûr moins fréquents que chez l'adulte.

6. 3. 3. diagnostic d'une hépatite C chez l'enfant

Recommandation n°3

- La transmission maternofoetale de l'hépatite virale C est affirmée par la positivité de l'ARN à partir au moins de deux mois après l'accouchement

Niveau B

- Ou bien par la présence des anticorps anti HVC 18 mois après l'accouchement

Niveau B

La présence d'anticorps anti HVC chez le nouveau né de mère virémique peut être liée à un passage passif des anticorps. Ces derniers disparaissent en règle vers le 6ème mois, mais leur persistance parfois prolongée jusqu'au 20 mois nous oblige à attendre pour conclure l'hépatite C chez le nourrisson qu'à partir de cet âge. Par conséquent pour faire le diagnostic de l'hépatite C avant cet âge il faut faire appel à l'identification de l'ARN-HVC désormais possible à partir de deux mois.

6. 3. 4. Histoire naturelle

Recommandation n°4

- **Après la transmission maternofoetale, l'évolution de l'hépatite virale C chez l'enfant vers la chronicité se fait dans 60% des cas**
- **Les lésions de fibroses une fois constatées sont discrètes**
- **L'évolution vers la cirrhose est moins fréquent que chez l'adulte**
- **La surveillance des charges virémiques repose sur la PCR de façon périodique**
- **L'évaluation de la fibrose doit être faite 10 ans après la contamination**

Niveau B



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Lorsque les enfants sont contaminés après une transfusion ou un accouchement, l'infection par le virus C évolue vers la chronicité dans plus de 60 % des cas. L'infection chronique est en règle asymptomatique, caractérisée par des virémies souvent fluctuantes et des taux d'ALAT modérément augmentés. Malgré son caractère a priori peu sévère, une évolution progressive vers la cirrhose est possible bien que semblant moins fréquente que chez l'adulte.

Ainsi dans l'étude de Vogt, on notait que chez les 67 enfants contaminés après transfusion lors d'une chirurgie cardiaque (âge moyen 2,8 ans), après un intervalle moyen de 19,8 ans, 55 % des patients (37 malades) étaient virémiques. Un seul des 37 enfants avait une augmentation des transaminases et 3 patients avaient des lésions de fibrose (l'un d'eux ayant aussi une défaillance cardiaque et un autre une infection par le virus B).

Dans l'étude Jara, sur les 200 enfants virémiques (dans 45 % des cas contaminés en période périnatale) suivis en moyenne pendant 6,2 ans, seuls 6 % ont éliminé leur virus et normalisé leurs ALAT. Parmi les 92 enfants chez lesquels une biopsie de foie a été réalisée, l'importance de la fibrose était corrélée à la durée de l'évolution de la maladie mais dans 98 % des cas, les lésions histologiques étaient minimales ou modérées. De plus il faut noter que chez les enfants contaminés en période périnatale, la disparition du VHC du sang circulant est observée chez plus de 25 % des enfants à l'âge de 2ans.

Toutefois, ces observations nous obligent à surveiller l'enfant asymptomatique au moins annuellement, afin de détecter le plus tôt possible le développement d'une fibrose. L'examen physique, associé à une échographie abdominale, semble raisonnable initialement. On peut aussi proposer une biopsie hépatique après 10 ans de maladie, ou plus tôt en présence de co-morbidités significatives, pour aider à prendre la décision d'une thérapie antivirale.

Cette surveillance permet de prédire l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire à l'âge adulte.

6. 3. 5. Traitement

Recommandation n°5

- **Le traitement n'est indiqué que chez l'enfant de plus de 3 ans.**
- **Il est basé sur l'association interféron et ribavirine**
- **Dose de l'interféron α 2b pégylé est de 1,5 μ /kg/semaine donnée par voie sous-cutanée, avec une dose de ribavirine entre 15mg/kg/j pendant 48 semaines**



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- **Un traitement raccourci de 24 semaines semble parfois suffisant pour les génotypes 2 et 3**

Niveau B

La décision de traiter une infection chronique par le VHC chez l'enfant par interféron et ribavirine doit prendre en considération l'âge et le poids de l'enfant et sa capacité d'avaler les produits actuellement disponibles, la sévérité de la maladie, l'efficacité de la thérapie proposée, les effets secondaires connus et inconnus et la bonne adhérence thérapeutique.

Il n'y a pas d'indication de traiter le jeune enfant (< 3 ans) car la maladie hépatique est d'habitude peu avancée, il existe une possibilité réelle de résolution spontanée et des effets secondaires neuro-développementaux de l'interféron qui sont possibles, mais pas bien étudiés, ne justifient pas le risque.

On peut commencer le traitement à la fin de l'année scolaire pour éviter des difficultés à l'école, quoique les enfants tolèrent bien la thérapie. Une légère baisse d'hémoglobine, des neutrophiles et des plaquettes est souvent observée, mais nécessite rarement une modification des médicaments. Une dysfonction thyroïdienne, rarement permanente, est observée chez 10-15 % des patients. Le seul effet secondaire qui survient plus souvent chez l'enfant que chez l'adulte est une perte pondérale transitoire durant les deux premiers mois de traitement.

Le concept bien établi chez l'adulte d'une réponse virale précoce (EVR), où on retrouve soit le VHC-ARN négatif soit une baisse > 2 logs de charge virale à 12 semaines de traitement semble avoir la même valeur prédictive négative chez l'enfant que chez l'adulte, permettant un arrêt de traitement.

Parfois, les complications d'une cirrhose nécessitent une transplantation hépatique à un âge pédiatrique. Les résultats sont moins bons (55 % de survie du greffon à 5 ans), car le greffon se réinfecte toujours et les moyens de guérir le VHC post-transplantation demeurent assez limités. Les résultats d'une ré-transplantation sont également assez sombres (33 % survie du greffon).

6. 3. 6. Conclusion

L'hépatite c reste moins fréquente chez l'enfant. La transmission maternofoetale est le mode le plus important en Europe et aux USA. L'évolution est relativement bénigne. Les traitements sont très discutables. Au Maroc il y a peu ou pas de données sur l'hépatite C chez l'enfant d'où la nécessité d'une étude nationale.

HEPATITE C CHEZ LES MALADES HEMOPHILES ET THALASSEMIQUES

Recommandation n°6

- **La prévalence de l'hépatite C chez les hémophiles et les thalassémiques est corrélée à la sévérité des troubles de la coagulation en raison d'un besoin transfusionnel important**

Niveau B



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- L'évolution vers la fibrose et la cirrhose ne diffère en rien de celle observée chez la population pédiatrique normale, par contre le risque de développer un carcinome hépatocellulaire semble supérieur à celui observé dans la population générale

Niveau B

- Chez l'hémophile :

- le génotype 1 est prédominant (50%)
- la fréquence élevée de l'infection par plusieurs génotypes par rapport aux enfants non hémophiles
- La possibilité de contamination successive par des génotypes différents suggère l'absence d'immunité croisée entre ces derniers

Niveau B

LE TRAITEMENT DE L'HEPATITE C CHEZ LES HEMOPHILES ET LES THALASSEMIQUES

Recommandation n°7

- L'efficacité de traitement peut être entravée par la surcharge en fer liée aux transfusions itératives.

Niveau B

- La majorité de patients est contaminée par le génotype 1b, celui-ci est moins sensible à l'interféron et à la bithérapie.

Niveau A

- Le meilleur pourcentage de RVP est obtenu pour des posologies initialement élevées.

Niveau A

- La ribavirine est peu utilisée chez les thalassémiques car elle aggrave l'anémie chronique. Si la bithérapie est décidée l'usage de l'érythropoïétine pourrait favoriser la tolérance.

Niveau B

REFERENCES

1. CONFERENCE INTERNATIONALE DE CONSENSUS SUR L'HEPATITE C. Gastroenterol Clin Biol, 1999, 23, 730-735
2. O.BERNAR. Hépatite c chez l'enfant. j ped et de periculture n°2 1995
3. S.-R. MARTIN : L'hépatite C chez l'enfant. Archives de Pédiatrie 2009;16:715-716



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



4. F. LACAILLE ;N. MICALI ; A. LACHAUX . Traitement de l'hépatite chronique C par l'interféron chez l'enfant. *A.Arch Pédiatr* 2002 ; 9 : 339-40.
5. A.M. JULLIEN. Hépatite C en pratique transfusionnelle. *Med Mal Infect.* 1995 ; 25, Spécial : 1074-83
6. POL, S ;FONTAINE, H. Hépatites virales. *Encycl Méd Chir , Maladies infectieuses*, 4-310-C-10, 1998, 22 p
7. Hépatite C chez l'enfant et l'adolescent. Réseaux.Hépatites. Septembre.2005
8. MAY K SLOWIK; MD, RAVI ;JHAVERI, MD. Hepatitis B and C Viruses in Infants and Young Children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005,16:296-305 ,
9. P-A TOVO; L LAZIER; A VERSACE. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in children. *Curr Opin Infect Dis* 2005,18:261–266.
10. NIZAR N. ZEIN. Hepatitis C in children: recent advances. *Curr Opin Pediatr* 2007,19:570–574.
- 11.M. RUIZ-MORENO, A. LEAL-OROZCO A. MILLAN. Hepatitis C virus infection in children. *Journal of Hepatology* 1999: 31: (Suppl. 1): 124129
- 12.J ROBERTO . AFIRPI , R DAVID . R NELSON. Management of viral hepatitis in hematologic malignancies. *Blood Reviews* 2008 22, 117–126
- 13.A. ELIRA DOKEKIAS , J. P. OKANDZE-ELENGA , A. S. GOUARY KINKOUNA. Séroprévalence de l'hépatite virale C chez les malades polytransfusés au CHU de Brazzaville. *Bull Soc Pathol Exot*, 2003, 96, 4, 279-282
- 14.S HELLERA ; P,VALENCIA-MAYORALB. Treatment of Viral Hepatitis in Children. *Archives of Medical Research* 38 (2007) 702-710
- 15.H ,FONTAINE. L'hépatite C dans certaines populations de malades : les enfants, les hémophiles et les thalassémiques, les hémodialysés et les transplantés rénaux. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:B91-B104
- 16.F BORTOLOTTI, R IORIO, M RESTI, An Epidemiological Survey of Hepatitis C Virus Infection in Italian Children in the Decade 1990–1999
- 17.T NICOT , S ROGEZ , F DENIS. Épidémiologie de l'hépatite C en Afrique *Gastroenterol Clin Biol*, 1997, 21, 596-606
- 18.F, BORTOLOTTI; R, JORIO, M ,RESTI3; C ,CAMMA. Epidemiological profile of 806 Italian children with hepatitis C virus infection over a 15-year period. *Journal of Hepatology* 46 (2007) 783–790
- 19.M, VOYER ;R, NOBRE ; J.F. MAGNY. Allaitement au sein et virus de l'hépatite C (VHC) : une mise en examen nécessaire. *Arch Pédiatr* 2001 ; 8 : 66-77
- 20.J-D, GRANGÉ ; J-M ANTOINE ;X ,AMIOT. Virus de l'hépatite C et grossesse. *Gastroenterol Clin Biol*, 1999, 23, 1033-1039
- 21.A. BENOUDA ;Z. BOUJDIYA ;S. AHID ;R. ABOUQAL ;M. ADNAOUI. Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite-C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie. *Pathologie Biologie* , July 2009 ,Volume 57, Issue 5, Pages 368-372
- 22.H. BONKOVSKY; S MEHTA. Hepatitis C: A Review and Update. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:159-79.
- 23.F. LACAILLE. Hépatite chronique chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 2002 ; 9 : 539-542



7. Hépatite chronique C : Informations, Educations, Conseils

Ce document est adressé aux patients, leurs familles, leurs entourages et au grand public. Nous avons jugé que ce document sera de compréhension plus aisée s'il est fait sous forme de questions- réponses.

Question : Qu'est-ce qu'une hépatite ?

Réponse :

- L'hépatite est une inflammation des cellules du foie qui peut être aiguë ou chronique.
- Cette inflammation peut être provoquée par une consommation d'alcool dite «à risque», certains médicaments, une surcharge en graisse, un trouble du système de défense de l'organisme.
- Elle est surtout causée par des virus : hépatite virale en particulier l'hépatite virale C.

Niveau A

L'hépatite est une inflammation des cellules du foie le plus souvent causée par des virus (hépatite virale).

L'hépatite est appelée «aiguë» au moment du contact de l'organisme avec le virus de l'hépatite. L'hépatite aiguë peut ne donner aucun symptôme et passer inaperçue. C'est le plus souvent le cas.

L'hépatite est dite «chronique» quand elle persiste au-delà de six mois après l'infection initiale de l'organisme par le virus C.

Seuls les virus B, C et D peuvent provoquer une hépatite chronique.

Question : Comment je peux être contaminé ?

Réponse :

- La transmission par voie sanguine
- La transmission de la mère à l'enfant
- La transmission par voie sexuelle
- Transmission de cause inconnue

Niveau C

La transmission par voie sanguine se fait par :

La contamination par le virus de l'hépatite C (VHC) se produit principalement par voie sanguine lorsque le sang d'une personne infectée par le VHC entre en contact avec le sang d'une personne indemne. C'est le cas de :

- Avant 1994, l'administration de produits sanguins

Souvent les personnes ignorent qu'elles ont reçu des produits sanguins (transfusions de sang, injections de ses dérivés : plasma ; PPSB ; fractions coagulantes, par exemple facteurs anti-hémophiliques...).

On considère que des produits sanguins ont pu être administrés au cours de certaines situations tel que: (une intervention chirurgicale, une hospitalisation en



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



réanimation, une hémorragie digestive, des soins en néonatalogie, en pédiatrie pour une maladie grave...)

- Depuis 1994, un test de dépistage du VHC performant sur les dons de sang, associé à d'autres mesures, a permis de réduire considérablement le risque au Maroc.
- Quelle que soit la date, la toxicomanie par voie intraveineuse

L'usage de drogues par voie intraveineuse, passé ou actuel, même une seule fois, peut être source de contamination du fait du partage des seringues et/ou du partage du matériel de préparation souillés de sang infecté.

Cette pratique est actuellement le mode le plus fréquent de contamination par le VHC dans les pays développés mais elle est en développement au Maroc. L'usage de drogues par voie nasale est aussi un mode de contamination du fait du partage d'une même paille.

- Le contact avec du sang infecté peut se produire dans d'autres circonstances.

- Actes invasifs et effractions cutanées

Des instruments ou des aiguilles souillés de sang infecté et insuffisamment désinfectés peuvent être source de contamination lorsqu'ils sont mis en contact avec des muqueuses (bouche, tube digestif...) ou lorsqu'ils sont utilisés pour percer ou couper la peau :

- au cours d'actes dits «invasifs», tels qu'une endoscopie, lors d'une hospitalisation, et de l'hémodialyse. On parle, dans ces cas, de contamination «nosocomiale» ;
- lors de séances d'acupuncture, si les aiguilles ne sont pas jetables ou à usage personnel ;
- lors de la mésothérapie si le matériel n'est pas à usage unique ;
- au cours d'actes non médicaux (tatouage, piercing, rasage...)
- et du fait du partage, avec une personne atteinte, d'objets de toilette coupants ou pouvant faire saigner.

La transmission de la mère à l'enfant :

Le risque de transmission du virus de l'hépatite C de la mère à l'enfant est d'environ 5 %. La transmission a lieu très probablement lors de l'accouchement.

En cas de co-infection de la mère (VIH/VHC), le risque de transmission du VHC à l'enfant est augmenté. Il est d'au moins 20 %.

Le diagnostic de l'infection par le virus C chez l'enfant né de mère séropositive pour le VHC repose sur la recherche du virus dans le sang (PCR). Ce test peut être proposé entre 12 et 18 mois.

La transmission par voie sexuelle :

Le risque de transmission du VHC par voie sexuelle est très faible, qu'il s'agisse de rapports hétérosexuels ou homosexuels. Elle est toutefois possible, en particulier à l'occasion de rapports pendant les règles ou en cas d'infections génitales (herpès...) ou de lésions des organes sexuels.

Cause inconnue

Parfois la situation à risque à l'origine de l'infection n'est pas retrouvée (contamination ancienne, causes multiples...).



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Question : Quels sont les signes cliniques de l'hépatite virale C chronique ?

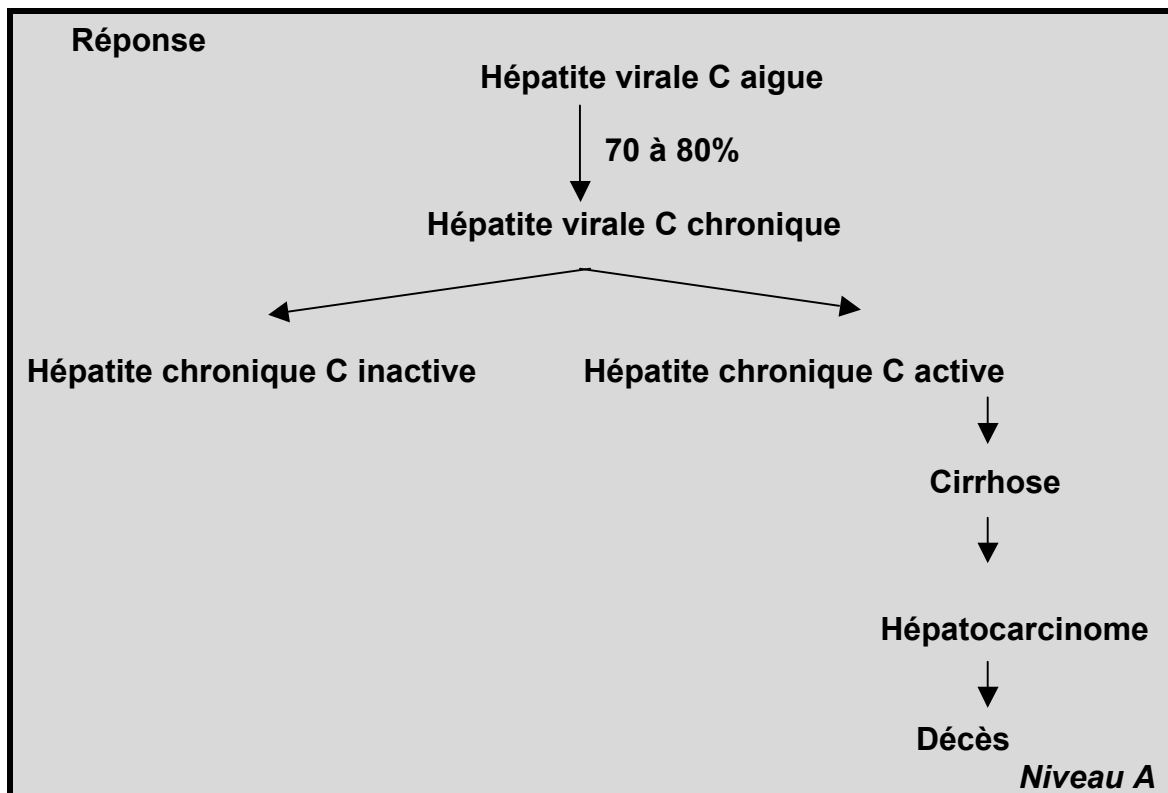
Réponse :

- Asymptomatique (sans symptômes)
- Fatigue prolongé et inexpliqué
- Prurit (démangeaisons)
- Une gêne dans la région du foie (quart supérieur droit de l'abdomen)
- Manifestation extra hépatique (douleurs ostéoarticulaires, signes cutanés (Porphyrie cutanée tardive, érythème noueux), cryoglobulinémie mixte, atteinte rénale (glomérulonéphrite) ...)
- Cirrhose compensé
- Cirrhose décompensé (hémorragie digestive, ascite (présence de liquide dans l'abdomen), œdèmes, ictère (jaunisse), encéphalopathie)
- cancer du foie

Niveau A

L'hépatite aiguë C est habituellement asymptomatique, ce qui explique que le diagnostic soit rarement fait au stade aigu de la maladie. L'hépatite chronique est également généralement asymptomatique et son diagnostic est fortuit dans la plupart des cas, parfois à un stade tardif de la maladie (cirrhose compensé ou décompensé et Carcinome hépatocellulaire « CHC ») ou lors de manifestations extra-hépatiques.

Question : Comment évolue l'hépatite virale C chronique?





RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Tableau 1 : Histoire naturelle de l'infection par l'hépatite virale C chronique

L'hépatite chronique C est une cause majeure de cirrhose et de cancer primitif du foie (carcinome hépato-cellulaire : CHC). La fibrose est comme une «cicatrice» apparaissant après l'atteinte des cellules du foie par le virus C. C'est à partir de cette fibrose que peut se constituer une cirrhose. La cirrhose est une désorganisation de l'architecture du foie, avec présence importante de fibrose. La vitesse d'évolution est très variable d'une personne infectée par le VHC à une autre et dépend principalement de deux facteurs : âge au moment de la contamination, temps écoulé depuis la contamination. Lorsqu'une hépatite C s'aggrave, c'est toujours progressivement, sur de longues années. La cirrhose peut entraîner des complications, et parfois évoluer vers un cancer du foie.

En outre, la cirrhose décompensée liée à l'hépatite C est la première cause de transplantation hépatique en Europe, des efforts sont encore nécessaire pour développer la transplantation hépatique au Maroc.

L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité expliquent l'existence d'un grand réservoir de sujets infectés. Ainsi, bien que le VHC ne soit pas très contagieux, il est transmis largement, essentiellement par voie sanguine.

Question : Quel examen faire pour dépister l'hépatite virale C chronique ?

Réponse :
Test ELISA de 3ème génération : Ac anti HVC

Niveau A

Le test de dépistage se fait à partir d'une prise de sang, ce test dépiste des anticorps témoins d'un contact avec le virus de l'hépatite C.

La positivité du test n'implique pas forcément l'existence d'une hépatite virale C.

Question : Quel bilan faire devant un Ac anti HVC positif pour confirmer l'hépatite virale C ?

-Chez un sujet ayant une sérologie de l'hépatite C positive (anticorps anti-VHC détectables par ELISA), il convient, dans un premier temps, d'effectuer un test simple (la PCR quantitative qui permet la détection de l'ARN viral C) afin de distinguer les sujets guéris des sujets ayant une hépatite chronique.

-Si la PCR est négative et les ALAT normales, il s'agit probablement d'une hépatite C ancienne et guérie.

- Si la PCR est positive, il faut alors identifier le génotype, réaliser un bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma GT, échographie abdominale).

- La biopsie hépatique est le gold standard pour évaluer le degré de fibrose, en cas de réticence et/ou de refus, les méthodes non invasives comme les marqueurs biologiques de fibrose ou le FibroScan sont une alternative actuellement validée.

Niveau A



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Quelques explications :

Les transaminases : les transaminases (ALAT/ASAT) sont des enzymes libérées dans le sang par le foie en cas d'agression. Leur dosage nécessite une prise de sang. L'augmentation des transaminases suggère en général qu'il y a une hépatite, c'est-à-dire une inflammation du foie.

Il n'y a pas de relation directe entre l'augmentation des transaminases et les symptômes de l'hépatite, ni entre le niveau des transaminases et l'importance des lésions du foie (fibrose).

La recherche du virus C dans le sang : se fait, à partir d'une prise de sang, de détecter le génome (ARN) du virus, qui se trouve ainsi directement mis en évidence par une technique dite de «PCR».

La mesure de la charge virale sert à déterminer la quantité de virus présente dans le sang. Elle permet de suivre la réponse aux traitements.

La détermination du génotype du virus. Elle sert à apprécier la durée du traitement.

La biopsie du foie consiste en un prélèvement et une analyse au microscope d'un fragment du foie. Habituellement, elle est réalisée lorsqu'il y a élévation des transaminases et que la PCR est positive.

La biopsie du foie est nécessaire actuellement pour évaluer de manière précise :

- L'activité de l'hépatite C ;
- Les éventuelles conséquences sur le foie, l'importance de la fibrose ;
- L'indication ou non d'un traitement de l'hépatite C.

Elle seule donne une information sur l'importance de la fibrose et sur l'activité de l'hépatite.

-L'état du foie sera évalué soit par une biopsie hépatique, soit par d'autres techniques non invasives comme les marqueurs biologiques de fibrose ou le FibroScan®.

-De cette évaluation dépend l'indication du traitement par une bithérapie qui associe l'interféron pégylé et la ribavirine. Le traitement est indiqué lorsque les lésions de fibrose sont modérées ou sévères.

-Chez les patients atteints d'hépatite chronique minime, sans facteur aggravant (obésité, co-infection VIH-VHC, consommation excessive d'alcool ou de drogue, etc.), une simple surveillance tous les 6 mois sans traitement est recommandée.

Question : A quoi servent les traitements antiviraux de l'hépatite chronique C ?

Réponse :

- Il est destiné à éliminer ou à neutraliser le virus C
- Ralentir l'éventuelle progression de la fibrose hépatique
- Inverser la fibrose hépatique
- Casser l'histoire naturelle : éviter la cirrhose
- Réduire les risques d'évolution vers le cancer du foie
- Améliorer la qualité de vie des personnes atteintes.

Niveau C



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Question : Comment se déroule le traitement antiviral?

Réponse :

- Le traitement se fait par une bithérapie qui associe l'interféron pégylé et la ribavirine

- Le prix est d'environ 13000 DH par mois

- La posologie dépend du poids du sujet infecté par le virus de l'hépatite C

- La durée du traitement antiviral :

Pour les génotypes 2, 3 et 5 un traitement de 24 semaines est recommandé.

Pour les génotypes 1, 4 et 6 la durée de traitement dépend de la réponse virologique précoce à la 12^e semaine (définie par une diminution de 2 log de la charge virale). En cas de réponse favorable, la poursuite du traitement est recommandée jusqu'à 48 semaines au total.

Des traitements à la carte personnalisée existent ce qui permet de réduire la durée du traitement

De nouvelles thérapeutiques plus efficaces sont en cours d'évaluation

- L'efficacité dépend du génotype et de l'observance :

Génotype 1, 4 et 6 : 40 % à 80 % de chance d'obtenir une réponse virologique prolongée avec un traitement de 48 semaines

Génotype 2, 3 et 5 : 80 % de chance d'obtenir une réponse virologique prolongée avec un traitement de 24 semaines.

L'observance du traitement est un facteur indispensable pour atteindre ces taux de réponse

Niveau A

L'interféron pégylé (IFN-PEG) existe sous deux formes: l'IFN-PEG alpha-2a et alpha-2b. L'administration a lieu une fois par semaine en injection sous-cutanée.

La ribavirine est administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir), au moment des repas, la dose est fonction du poids et/ou du génotype.

Des contre-indications existent.

Des personnes qui ne répondent pas au traitement existent, dans ce cas, on est parfois amené à doubler les doses d'interféron peg et de prolonger la durée du traitement.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES **ALD N°23 : Hépatite virale chronique C**



Question : Quels sont les précautions à prendre avant de démarrer le traitement antiviral ?

Réponse :

Avant de démarrer le traitement :

- Faire un test de grossesse
- Avoir une contraception efficace et jusqu'à 7 mois après la fin du traitement
- Faire un bilan pour optimiser la réponse thérapeutique, rechercher :
 - L'âge
 - Un alcoolisme
 - Une insulino-résistance
 - Une obésité
 - Une stéatose hépatique
 - Une cryoglobulinémie
 - Une dysthyroïdie
 - Une co-infection par le virus de l'hépatite B et le VIH
 - Une dépression (demander un avis psychiatrique)

Niveau C

- C'est au patient d'étudier avec son médecin le moment le plus favorable pour commencer le traitement. En effet, il faudra tenir compte :
 - Des conséquences sur la vie professionnelle (arrêt de travail, incidence sur la conduite d'un véhicule...)
 - Des conséquences possibles sur l'entourage, des modifications temporaires dans le caractère et dans les comportements du patient



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Question : Quels sont les contres indications du traitement antiviral?

Réponse :

Contre-indications au traitement par l'interféron

- Hypersensibilité connue à l'interféron.
- Affection cardiaque sévère préexistante.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère.
- Antécédents d'épilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central.
- Hépatite chronique avec cirrhose décompensée.
- Hépatite auto-immune, antécédents de maladie auto-immune.
- Patients transplantés sous traitement immunosuppresseur.
- Troubles thyroïdiens préexistants, sauf s'ils sont contrôlés par un traitement conventionnel.
- Grossesse et allaitement.
- Antécédents ou état psychiatrique sévère, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Contre-indications au traitement par la ribavirine

- Hypersensibilité à la ribavirine.
- Femme enceinte : compte tenu du risque tératogène, la ribavirine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte ou susceptible de l'être.
- Femme allaitante.
- Antécédents de pathologie cardiaque sévère préexistante, dont les maladies cardiaques non contrôlées ou instables dans les 6 derniers mois.
- Hémoglobinopathies (telles que thalassémies, drépanocytose).
- État clinique sévère, notamment insuffisance rénale chronique ou clairance de la créatinine < 50 ml par minute.

Niveau A

Question : comment optimiser la réponse aux traitements ?

Réponse :

- Collaboration entre le médecin et le patient est nécessaire
- Le médecin et le patient doivent parler le même langage
- Observance du traitement, et du suivi de la part du patient

Niveau C

-L'implication du patient dans sa prise en charge est essentiel pour une bonne réponse thérapeutique.

-Le médecin doit savoir écouter le patient et doit parler dans un langage clair.

-Il faut que le patient soit accompagné et soutenu pendant son traitement: par son entourage et une équipe multidisciplinaire (médecin généraliste, hépatologue, psychiatre, infirmière, pharmacien).



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Question : Comment surveiller le traitement antiviral ?

Réponse :

Rechercher un :

- **Trouble psychiatrique : fatigue et irritabilité à l'anxiété, voire la dépression avec conduite suicidaire. La prise en charge de ces effets secondaires comprendra un soutien psychothérapeutique et, si nécessaire, un traitement psychotrope adapté.**
- **Trouble cutané : signes cutanés inflammatoires au point d'injection, sécheresse cutané, jugulé par traitement symptomatique (glaçon, pommade hydratante, antihistaminique ...)**
- **Trouble sexuel : Impuissance, diminution de la libido, d'effet temporaire qui disparaît à l'arrêt du traitement**
- **Syndrome pseudo grippal répondant habituellement au paracétamol, anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)**
- **Trouble musculo-squelettique répondant aux massages, myorelaxants, AINS**
- **Sécheresse muqueuse surtout oculaire nécessitant des collyres, hydratation, mastication, inhalation de corticoïdes**
- **Dysthyroïdie pouvant justifier des adaptations posologiques.**
- **Trouble hématologique anémie (améliorer par l'érythropoïétine), Leucopénie (répondant aux facteurs de croissance), Thrombopénie (jugulé par l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes). Ces troubles hématologiques peuvent justifier d'adaptations posologiques.**

La surveillance se fait par :

- **Numération formule sanguine et numération plaquettaire: Contrôler aux semaines 2 et 4 et réaliser un suivi régulier tous les mois.**
- **Un suivi mensuel des transaminases devra également être assuré.**
- **En raison de l'hémolyse induite par la ribavirine, l'acide urique devra être régulièrement dosé (tous les trois mois) pour prévenir l'apparition d'une crise de goutte.**
- **En cas de signes compatibles avec un dysfonctionnement thyroïdien, la TSH devra être dosée tous les trois mois.**
- **Chez la femme, il convient de vérifier tous les mois l'absence de grossesse.**
- **Une surveillance clinique de l'apparition de trouble de l'humeur, de trouble visuel ou cardiovasculaire est nécessaire.**

Niveau C

-Le patient doit consulter son médecin traitant dès l'apparition de ses troubles.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Question : Quel est l'hygiène de vie en cas d'hépatite C?

Réponse :

-L'existence d'un excès de poids est un facteur de moins bonne réponse au traitement. Aussi il peut être nécessaire d'obtenir une perte de poids par un régime équilibré.

-Il est très important de ne pas consommer de boissons alcoolisées. En effet, en cas d'hépatite C, la consommation d'alcool accélère la constitution des lésions hépatiques : la fibrose progresse plus rapidement et le virus se multiplie beaucoup plus, l'alcool contribue aussi à la stéatose hépatique et c'est un co-facteur important dans la progression de la maladie du VHC vers la cirrhose et le CHC. L'alcool peut exacerber les effets secondaires reliés aux thérapies actuelles antivirales et entraver l'action de défense immunitaire que le corps oppose au VHC. L'alcool peut réduire l'appétit, et ainsi, prendre la place d'aliments plus riches en nutriments et peut aussi causer des carences en micronutriments. C'est pourquoi la consommation d'alcool est fortement déconseillée.

-Il est conseillé aussi le sevrage tabagique, de cannabis et de drogue.

-seuls les médicaments prescrits ou recommandés par un médecin devraient être employés.

-La pratique d'une activité physique régulière est souhaitable (au minimum 30 min, 3 fois par semaine), dans les limites des capacités physiques du malade de VHC.

-Les préparations à base d'herbes médicinales sont utilisées par 20% des malades du foie. Aux Etats-Unis, le national center for complementary and alternative Medicine a publié une revue des options de soins pour l'hépatite C. A ce stade-ci l'organisme estime que tous ces soins de rechange devraient être tenu pour expérimentaux.

-L'utilisation de tout supplément de vitamines, de minéraux, ou d'herbes devrait être soigneusement évaluée dans le contexte de l'état de santé du patient ; Les patients qui prennent des suppléments de vitamines et de minéraux ne doivent pas dépasser les doses recommandées puisqu'un excès de certains nutriments peut être nocif ;

Des quantités excessives de certaines vitamines peuvent être une autre source de toxicité pour le foie, notamment la vitamine A, la vitamine D ou la niacine. Il faudrait généralement éviter de prendre des quantités supérieures à celles qui sont présentes dans une multivitamine.

Niveau C



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Question : Quel est l'objectif du régime alimentaire en cas d'hépatite virale C chronique ?

Réponse : Objectifs de l'intervention nutritionnelle pour l'hépatite C

- Fournir l'énergie et les protéines appropriées pour favoriser la régénération des hépatocytes, ce qui aura pour effet d'améliorer le métabolisme hépatique et l'état nutritionnel général ;
- Favoriser et maintenir le bilan azoté, évitant une production excessive d'ammoniac dans le catabolisme endogène et exogène des protéines
- Eviter les complications associées au rôle du foie dans le métabolisme intermédiaire des glucides, des protides et des lipides ;
- Fournir des vitamines et des minéraux appropriés ;
- Eviter le déséquilibre des liquides et électrolytes ;
- Employer les suppléments appropriés au besoin ;
- Soigner ou atténuer les symptômes ou effets secondaires des traitements
- Prévenir la morbidité et la mortalité accrues dues aux facteurs nutritionnels.

Niveau C



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Question : Quel est le régime alimentaire adéquat en cas d'hépatite virale C chronique ?

Réponse : l'intervention nutritionnelle pour l'hépatite virale C :

I- L'infection aigue au VHC, et l'infection chronique au VHC aux stades précoces (pré cirrhotiques) peuvent adopter un régime normal, bien équilibré qui comprend :

- Une variété d'aliments des 4 groupes : viandes, féculents, fruits et légumes, laitages ;
- Un apport adéquat mais sans excès d'énergie, réparti sur l'ensemble de la journée ;
- Un apport adéquat en protéines pour combattre l'infection et régénérer le foie ;
- 5 fruits ou légumes par jour pour optimiser les antioxydants détruisant les radicaux libres
- Des aliments riches en vitamine A et vitamine C ;
- L'évitement de l'alcool pour protéger le foie et lui permettre de se régénérer ;
- Limitation des aliments à forte teneur en gras et en sucres ;
- Un apport alimentaire conjugué de manière équilibrée à un certain niveau d'activité, dans les limites de la capacité physique.

II- L'infection chronique au VHC au stade de cirrhose:

Les besoins énergétiques sont plus accrus chez les patients infectés par le VHC au stade de cirrhose et paraissent croître de pair avec la charge virale du VHC

Niveau C

Question : Quelle est la place de la vaccination ?

Réponse :

-Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite virale C.

-Par contre se faire vacciner contre l'hépatite virale A et B est souhaitable lorsqu'on est atteint de l'hépatite virale C. En effet être atteint d'une hépatite C n'est pas une contre-indication pour les vaccins existant contre d'autres maladies.

-Avant d'être vacciné contre l'hépatite A ou B, un test de dépistage est à envisager. Ce test permet de détecter la présence d'anticorps protecteurs. La vaccination est inutile lorsqu'ils sont présents.

Niveau A



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Question : Quelles sont les précautions à prendre vis-à-vis de son entourage lorsqu'on est atteint par l'hépatite C ?

Réponse 1 : Réponse usuelle

- Il n'y a pas de risque de transmission par la salive, le simple baiser, la toux, la sueur ou en serrant la main.
- Toucher une personne atteinte d'une hépatite C ne comporte pas de risque de transmission, sauf en cas de contact avec une plaie.
- Le port de gants est recommandé pour tout contact direct avec le sang d'une personne, que celle-ci soit porteuse du virus C ou non.
- Les objets usuels (verres, vaisselle, cuvette de toilette, etc.) ne nécessitent pas de désinfection.

Vous devez informer de votre hépatite les médecins que vous consultez et votre dentiste, ainsi que les infirmier(e)s qui vous font des prélèvements de sang.

Réponse 2 : quelques règles d'hygiène pour éviter de transmettre le virus à son entourage (par le sang).

- Ne pas partager ses objets de toilette (brosse à dents, rasoir, pince à épiler, coupe-ongles, matériel de détartrage dentaire, ciseaux...) afin d'éviter le risque de transmission du VHC.
- Placer les objets souillés par du sang (tampons, fil ou soie dentaire, aiguilles, pansements, etc.) dans un récipient protecteur.
- En cas de coupure ou de plaie cutanée, nettoyer, désinfecter avec du Dakin® ou de l'eau de Javel diluée à 1/10e, puis effectuer immédiatement un pansement recouvrant largement la plaie.

Réponse 3 : Réponse relatives à la vie sexuelle

En cas de vie sexuelle stable, lorsque la femme a une hépatite chronique C, l'utilisation de préservatifs est recommandée seulement pendant les règles ou en cas d'infection (herpès...) ou de lésion génitale. Comme les autres femmes, une femme atteinte par le VHC doit avoir un suivi gynécologique régulier. Lorsque l'homme a une hépatite chronique C, l'utilisation de préservatifs est recommandée en cas d'infection (herpès...) ou de plaie des organes sexuels.

En cas de partenaires sexuels multiples, l'utilisation du préservatif est recommandée afin de se protéger du risque de contamination par le virus de l'hépatite B, le virus du sida et d'autres maladies sexuellement transmissibles.

Réponse 4 : Réponse chez les usagés de drogues par voie intraveineuse



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Ne jamais prêter ou emprunter une seringue, ni l'ensemble du matériel servant à la préparation du produit ou à son injection (coton, cuillère, cupule, eau, etc.). Ne pas réutiliser son matériel, utiliser des aiguilles et seringues neuves. En cas de produit sniffé, utiliser sa propre paille.

Si, exceptionnellement, la personne ne peut se procurer du matériel d'injection neuf, le nettoyage avec de l'eau de Javel peut limiter mais n'exclue absolument pas les risques de transmission des virus des hépatites B et C et du sida, à condition de respecter strictement le mode d'emploi suivant:

1 – remplir la seringue d'eau courante. Vider la seringue.

Effectuer l'opération deux fois;

2 – remplir la seringue d'eau de Javel. Attendre 30 secondes. Vider la seringue.

Effectuer l'opération deux fois;

3 – remplir la seringue d'eau courante. Vider la seringue.

Effectuer l'opération deux fois.

Accord professionnel

Question : Quel est l'attitude à adopter vis-à-vis de son employeur lorsqu'on est atteint d'hépatite virale C ?

Vous n'êtes pas tenu d'informer votre employeur ni vos collègues de travail.

En respectant les règles d'hygiène déjà décrites, il n'y a pas de risque de transmission du virus C à vos collègues. Si vous faites partie des professions de santé, vous devez savoir que la déclaration comme maladie professionnelle implique d'indiquer à un médecin du travail que vous êtes atteint d'une hépatite C.

Accord professionnel

Question : quelle est la mission des associations de patients ayant une hépatite C ?

- Elles ont pour objectifs l'information, la prévention, le soutien des personnes atteintes, et de leurs proches et d'aider les malades sur le plan moral et financier.

-Eduquer le patient à participer de façon active à la prise en charge des différentes étapes de sa maladie

-Insister sur le respect des doses des médicaments et de la durée du traitement

-Initier le patient à l'apprentissage de l'auto-injection hebdomadaire afin de lui éviter une certaine dépendance

-Informé le patient sur les effets secondaires du traitement et de l'intérêt de la surveillance régulière et programmée

- Nous souhaitons que les réseaux et les associations soient encouragés et développés dans notre pays.

Accord professionnel



Bibliographie

- 1- Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 30: 1735.
- 2- Agence nationale de l'accréditation et de l'évaluation en santé : Dépistage de l'hépatite C, populations à dépister et modalités du dépistage. Recommandations du Comité d'experts : Anaes/service des recommandations et références professionnelles janvier 2001.
- 3- Buffet C Hépatite chronique virale C
Revue Française des Laboratoires, décembre 2003, N ° 358
- 4- Bailly F, Barange K, Benhamou Y, Pol S.
Comite français d'éducation pour la santé Novembre 2001 - Réf : 13-01383
- 5- Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis. *J Hepatol* 2000; 32 (suppl. 1): 98-112.
- 6- Couzigou P. Hépatites virales C actualités et gestion des effets secondaires
3ème journée d'hépatologie des gastro-entérologues privés de Casablanca 2009
- 7- Couzigou P., Mathurin P., Serfaty L., Cacoub P., Moussalli J., J. Pialoux J., Chossegros P., Cattan L., Pol S. Alcool, stéatohépatite métabolique, insulino-résistance et hépatite C *Gastroentérologie clinique et biologique* 32 (2008) S74–S81
- 8- Couzigou P. Zarski JP. Chossegros P. Marcellin P. Pol S. Lang JP. Roudot-Thoraval F. Dépistage, clinique, prise en charge et conseil aux patients 2007
- 9- 30ème congrès annuel de la SMMAD 2007.
- 10- EASL International consensus conference on hepatitis C. Consensus statement. *J Hepatol* 1999; 30: 956-61.
- 11- Esteban JL, Lopez-Talavera JC, Genescà J, Madoz P, Viladomiu L, Muniz E, Martin-Vega C, et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991; 115: 443-9.
- 12- Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, Nevens E, Solinas A, Mura D, Brouwer JT, Thomas H, Njapoum C, Casarin C, Bonetti P, Fuschi P, Basho J, Tocco A, Bhalla A, Galassini R, Noventa F, Schalm SW, Realdi G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-72.
- 13- Hépatite C : soins nutritionnels Lignes directrices canadiennes pour les intervenants de la santé 2003
- 14- Hépatite C : prévalence mondiale. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 1997; 72: 341-348
- 15- Marcellin P, Lévy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. *Hepatology* 1997; 26 (suppl. 1): 133S-7S.
- 16- Persico M, Persico E, Suozzo R, Conte S, De Seta M, Coppola L, Palmentieri B, Sasso FC, Torella R. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000; 118: 760-4.
- 17- Pol S., Marcellin P. Prise en charge de l'hépatite C en 2008 *Gastroentérologie clinique et biologique* 32 (2008) S121–S124



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



- 18-** Roudot-Thoraval F, Bastié 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: 485-90.
- 19-** Silini E, Bono F, Cividini A, Cerino A, Bruno S, Rossi S, Belloni G, et al. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology* 1995; 21: 285-90.
- 20-** Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, Doi T, Endo H, Tsuji T. Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 14: 969-74.
- 21-** Thélot B, Pialoux G, Delhommeau A, Piroth L, Salmon-Ceron D et l'APPIT. Epidémiologie hospitalière des patients co-infectés par le VIH et le VHC. *BEH* 2000; 39: 171-3.



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



Annexe n°1

Composition du groupe de travail et liste des participants à l'élaboration des R.B.P.M (Conflit d'intérêt)

Nom + Prénom	Spécialité	Secteur	Institution	Conflits d'intérêt
Alaoui Rhimou (présidente)	Hépatogastro-entérologie	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca	Absence de conflit
Haddad Fouad (Rapporteur)	Hépatogastro-entérologie	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca	Absence de conflit
Benhayoun Kamal	Hépatogastro-entérologie	Libéral	Centre privé, Casablanca	Absence de conflit
Tahiri Mohamed	Hépatogastro-entérologie	Publique	Hôpital Ibn Rochd, Casablanca	Absence de conflit
Alami Jaafar	Hépatogastro-entérologie	Libéral	Centre privé, Rabat	Absence de conflit
Akoudad Nourredine	Hépatogastro-entérologie	CHU	CHU Hassan II, Fès	Absence de conflit
Zahraoui Majida	Infectiologie	Libéral	Centre privé, Casablanca	Absence de conflit
Elkabli Hassan	Médecine interne	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca	Absence de conflit
Abkari Abdelhak	Pédiatrie	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca	Absence de conflit
Fellah Hassan	Biologie	CHU	Faculté de Médecine, Casablanca	Absence de conflit
Farouki Brahim	Biologie	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca	Absence de conflit
Filali Houda	Pharmacologie	CHU	Faculté de Médecine, Casablanca	Absence de conflit
Fassi Fihri Saad	Néphrologie	CHU	CHU ibn Sina, Rabat	Absence de conflit
Salma Siham Elkhayat	Néphrologie	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca	Absence de conflit
Alaoui Zakia	Médecine générale	Publique	CDS Boussmara, Casablanca	Absence de conflit
Kharrasse Tarik	Hépatogastro-entérologie	CHU	CHU Ibn Rochd, Casablanca	Absence de conflit



Annexe n°2

Liste des actes et prestations nécessaires à la prise en charge de l'hépatite chronique virale C

1. Biologie

Examens	Situations particulières
Anticorps anti-VHC	Bilan initial : 2 sérologies sur 2 échantillons différents
Détection qualitative de l'ARN du VHC sérique	Bilan initial En fin de traitement et 24 semaines après son arrêt En cas de négativation, une nouvelle recherche peut être effectuée 12 à 24 mois après la fin du traitement
Quantification de l'ARN du VHC sérique	Bilan initial si décision de traitement A 4 semaines, sur avis spécialisé Pour génotypes 1, 4, 5 et 6 : à 12 semaines de traitement à 24 semaines si persistance virale à 12 semaines
Détermination du génotype viral	Bilan initial
Transaminases (ASAT, ALAT)	Bilan initial À 15 jours du début du traitement puis tous les mois pendant le traitement antiviral Tous les 2 mois pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement antiviral Surveillance, pour les patients non traités
Gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine	Bilan initial
Hémogramme, y compris plaquettes	Bilan initial À 15 jours, puis tous les mois pendant le traitement
Uricémie	Pendant le traitement antiviral
Taux de prothrombine	Bilan initial Surveillance d'une cirrhose
Alphafœtoprotéine	Surveillance d'une cirrhose, d'un carcinome hépatocellulaire
Diagnostic biologique de grossesse	Bilan initial, si une grossesse est possible Pendant le traitement, si une grossesse est possible
Sérologies VIH, VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc), anti-VHA(Ac IgG anti-VHA)	Bilan initial Si le patient a été vacciné contre le VHB, Ac



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



	anti-HBc sur avis spécialisé
Dosage de la TSH	Bilan initial Tous les 3 mois pendant le traitement par IFN alpha ou PEG et 6 mois après son arrêt
Auto-anticorps antithyropéroxydase, auto-anticorps antinucléaires, antimuscle lisse et anti-LKM1	Bilan initial
Créatininémie, protéinurie, clairance créatinine	Bilan initial
Glycémie	Bilan initial
Ferritinémie et mesure du coefficient de saturation de la transferrine	Bilan initial
Cholestérol total, HDL et triglycérides	Bilan initial
Cryoglobulinémie	Si manifestations symptomatiques de cryoglobulinémie
Examen anatomopathologique	Si PBH
Score Fibrotest Score Fibromètre Score Hepascore	Bilan initial, en cas d'hépatite chronique C isolée, jamais traitée et sans comorbidité Sur avis spécialisé

2. Actes techniques

Actes	Situations particulières
PBH avec établissement du score METAVIR - transpariétale - transjugulaire si contre-indication	Bilan initial (non indispensable en cas de génotype 2 ou 3) Sur avis spécialisé
Elastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan)	Bilan initial, en cas d'hépatite chronique C isolée, jamais traitée et sans comorbidité Sur avis spécialisé
Échographie abdominale	Bilan initial Surveillance d'une cirrhose
Fibroscopie OGD	Si cirrhose
Transplantation Hépatique	En cas de cirrhose sévère (CHILD C) En cas de carcinome hépatocellulaire (lésion unique ≤ 5 cm ou ≤ 3 nodules ≤ 3 cm chacun)
ECG	Bilan initial, si patients de plus de 40 ans ou en cas de cardiopathie connue



Annexe n° 3

Liste des prestataires concernés par la prise en charge de l'hépatite chronique C

professionnels	
Recours systématique	
Hépatogastro-entérologue	Diagnostic, bilan de gravité et pré-thérapeutique, traitement, suivi
Médecin généraliste	Dépistage, surveillance pendant et post traitement
Radiologue	Bilan pré-biopsie du foie
Anatomo-pathologiste	Diagnostic histologique de l'activité et de la fibrose hépatique
Biologiste	Diagnostic biochimique, sérologique, virologique et de fibrose hépatique
Cardiologue	Bilan pré-thérapeutique (personne âgée ou à risque cardiovasculaire)
Psychiatre	Recours systématique en cas d'antécédents de dépression
Infirmier	Perfusion, prélèvement, éducation thérapeutique.
Assistante sociale	Aide dans le circuit de la prise en charge
Recours non systématique	
Interniste Endocrinologue Psychiatre Neurologue Dermatologue Néphrologue Pédiatre Hématologue Oto-rhino-laryngologiste Infectiologue	Un recours aux avis spécialisés s'impose devant : - Les manifestations extra-hépatiques de l'hépatite chronique C. - Les complications et leur gestion, soit de l'hépatopathie soit de son traitement - Quand l'hépatite chronique C survient sur un terrain particulier (enfant, comorbidité ...)



Annexe n°4

**Liste des médicaments et dispositifs médicaux nécessaires
à la prise en charge de l'hépatite virale C**

1- Liste des médicaments

DCI	posologie	Présentation
Peginterféron alfa-2b (VIRAFERONPEG®)	posologie 1,5 µg/kg/sem. en bithérapie 1 µg/kg/sem. en monothérapie	Poudre (blanche) et solvant (limpide, incolore) pour solution injectable (SC) à 50 µg, 80 µg, 100 µg, 120 µg, 150 µg : Stylo pré rempli à usage unique
Peginterféron alfa-2a (PEGASYS®)	180 µg/sem. mono ou bithérapie	Solution injectable SC à 135 µg et à 180 µg : Seringue pré- remplie de 0,5 ml
Interféron standard alpha-2b (INTRONA®) alpha-2a (ROFÉRON®)	monothérapie dialysés chronique : 3 MU 3 fois par semaine pendant 6 à 12 mois	INTRONA® : Solution injectable SC ou pour perfusion IV à 10 M UI/1 ml ; 18 M UI/3 ml ; 18 M UI/1,2 ml, à 30 M UI/1,2 ml et à 60 M UI/1,2 ml ROFÉRON® : Solution injectable SC à 3 MUI/0,5 ml, 4,5 MUI/0,5 ml, 6 MUI/0,5 ml, 9 MUI/0,5 ml solution injectable SC, IM à 18 MUI/0,5 ml
Ribavirine	posologie différente en fonction de l'interféron utilisé : <ul style="list-style-type: none">• IFN-PEG α-2a : 1000 mg/j pour un poids < 75 kg 1200mg/j pour un poids ≥ 75 kg• IFN-PEGα-2b : 800 mg/j pour un poids < 65 kg 1000mg/j pour un poids entre 65 et 85 Kg 1200mg/j pour un poids	COPEGUS® cp 200/400mg REBETOL®gélule à 200mg



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



	entre 85 et 105kg 1400mg pour un poids entre 105 et 125Kg	
Erythropoïétine	40 000 U/sem.	forme simple : époïétine- α (Eprex®) et l'époïétine- β (Néorecormon®) forme retard : darbépoïétine- α (Aranesp®)
Facteurs de croissance G-CSF PNN < 500	Neupogen® (300 ou 480 μ g) ou Granocyte® (13,4 MUI ou 33,6 MUI) 1 injection SC entre J-2 et J0 de celle du PEG-IFN Neulasta® (Neupogen pegylé) : 1 injection SC toutes les 2 semaines	Neupogen 30 MU (0,6 mg/ml) : Solution injectable à 300 μ g/0,5 ml Neupogen 48 MU (0,96 mg/ml) : Solution injectable à 480 μ g/0,5 ml Granocyte® solution injectable SC ou pour perfusion IV à 13,4 MUI ou à 33,6 MUI Neulasta® : Solution injectable SC à 6 mg
Interleukine -11 si thrombopénie <50000	50 μ g/kg/j en sous cutanée	Neumega® thrombopac
Antioxydants : Vit-E	800 UI/j	
Rituximab (en cas de cryoglobulinémie non répondeur au traitement antiviral	375mg/m ² en perfusion une fois par semaine à renouveler chaque 4 semaines	Mabthera® 100 mg Solution pour perfusion Boîte de 2 Flacons de 10 ml Mabthera® 500 mg perfusion boite de 1 flacon de 50 ml

2- Dispositifs médicaux

Dispositifs	Situations particulières
Kit pour biopsie du foie	Bilan initial Sur avis spécialisé
Kit pour ligature de varices œsophagiennes	Sur avis spécialisé
Dispositifs contraceptifs	Si une grossesse est possible au cours du traitement par la ribavirine et dans les 6 mois suivant son arrêt Les hommes traités par la ribavirine et dans les 6 mois suivant son arrêt doivent être informés d'utiliser un préservatif

3- Traitements : situations particulières

Traitements pharmacologiques	Situations particulières
Traitements antiviraux	
IFN PEGa-2a ou IFN PEGa-2b + ribavirine	Traitement de référence : La durée du traitement (de 24 à 48



RECOMMANDATIONS DES BONNES PRATIQUES MEDICALES

ALD N°23 : Hépatite virale chronique C



	semaines) est à moduler en fonction du génotype, de la charge virale, de la tolérance, et de la présence de co-infection (par exemple avec le VIH)
IFN PEGa-2a ou IFN PEGa-2b	En monothérapie, si contre-indication à la ribavirine
IFN-a ou IFN PEGa- 2a ou IFN PEGa-2b	En monothérapie en cas de primo-infection au VHC et/ou chez les patients dialysés
Autres traitements pharmacologiques	
Paracétamol	Si syndrome pseudo-grippal lors des injections d'IFN
Contraceptif oral	Si une grossesse est possible au cours du traitement par la ribavirine et dans les 6 mois suivant son arrêt
Sevrage tabagique (dont éventuel recours aux substituts nicotiques ou aide médicamenteuse au sevrage	Aide au sevrage tabagique chez les patients dépendants - substituts nicotiques (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation) - Aide médicamenteuse au sevrage tabagique : (prestation dont le remboursement n'est pas prévu par la législation)
Vaccinations	
Vaccination anti VHB Vaccination anti VHA	Si nécessaire