

Prise en charge de l'hépatite C chez le patient naïf

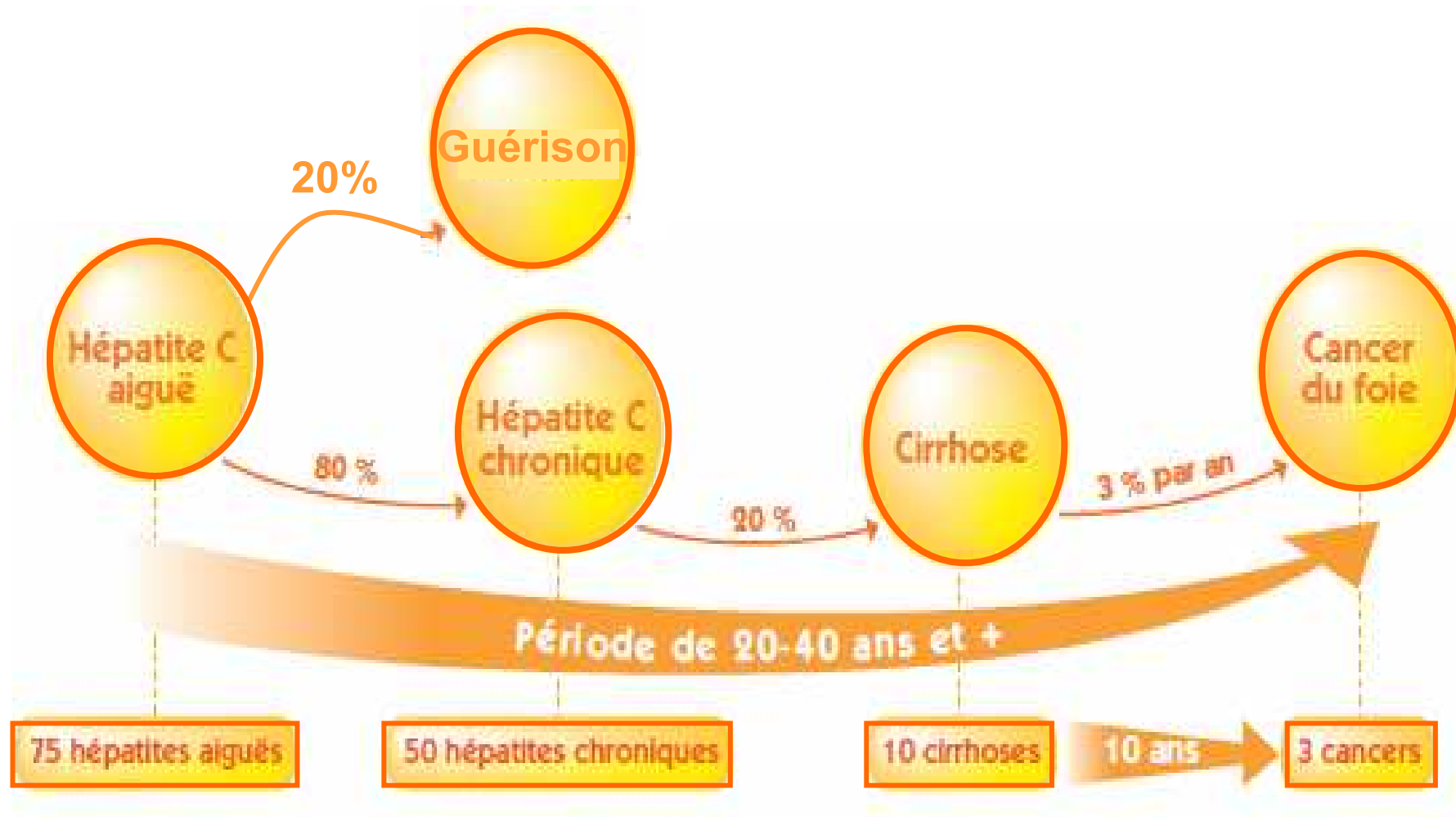
M. LAHCENE

Service de Médecine Interne
Hôpital Bachir MENTOURI
Kouba

Hépatite virale C

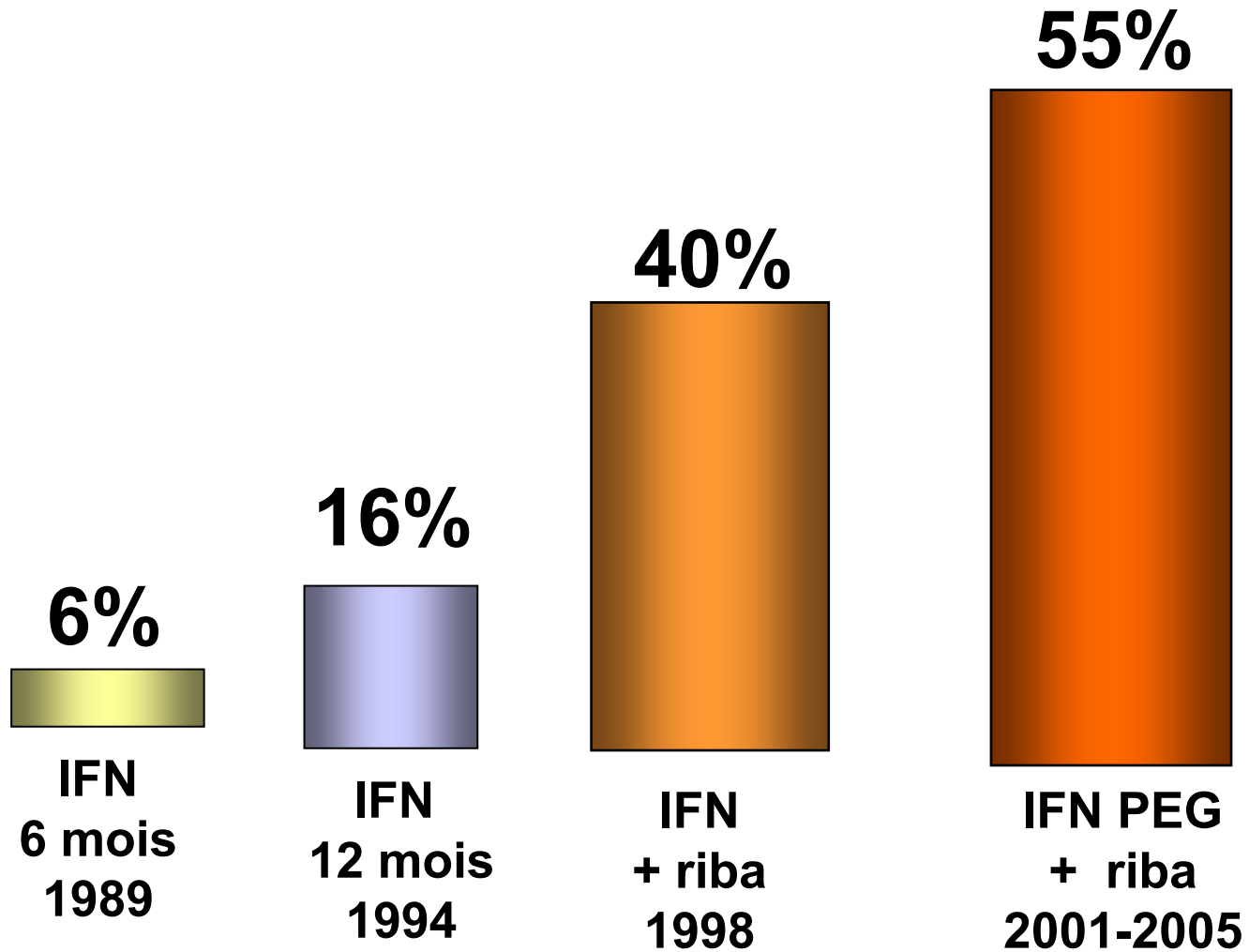
- **HVC** : cause la plus fréquente d'hépatite chronique
- **France** (2002)
 - Ac anti-VHC (+) : 1,2% de la population (500.000)
 - 20% des indications de transplantation hépatique
- **USA** (2006)
 - Ac anti-VHC (+) : 1,6% de la population (> 4 millions)
 - 60 -70% de toutes les hépatites chroniques
 - > 50% des cirrhoses
 - 10.000 -12.000 décès/an

Histoire naturelle



SOS hépatites

Evolution de l'efficacité du traitement

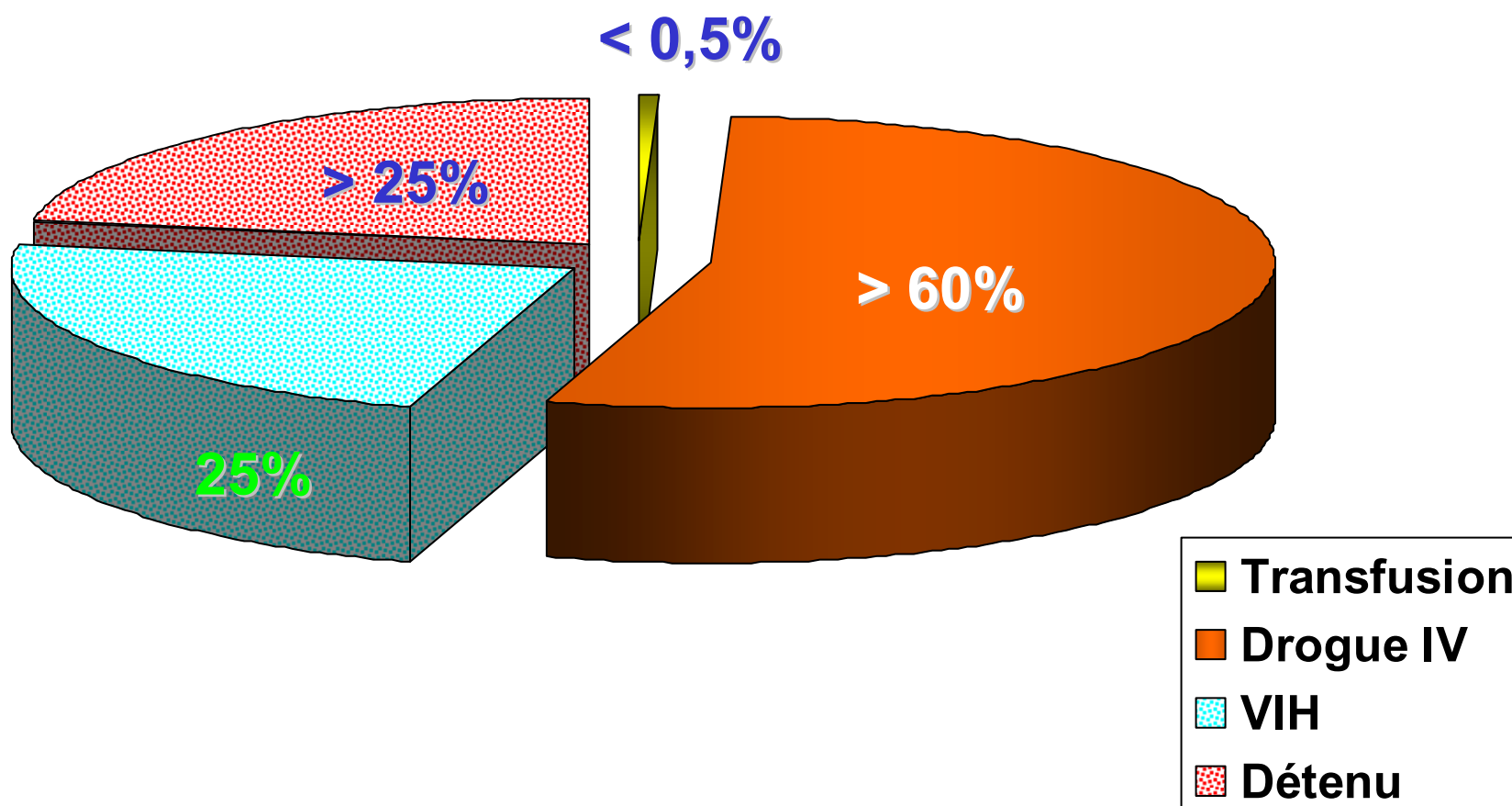


Algérie : pays à prévalence moyenne

- Dépistage systématique du VHC = avril 1995
- Prévalence de l'HVC < 1% (OMS - 2000)
- Donneurs de sang = 0,36% (ANS - 2002)
- Prévalence Ac anti-VHC (+) = 1-3% (Debzi N - 2009)

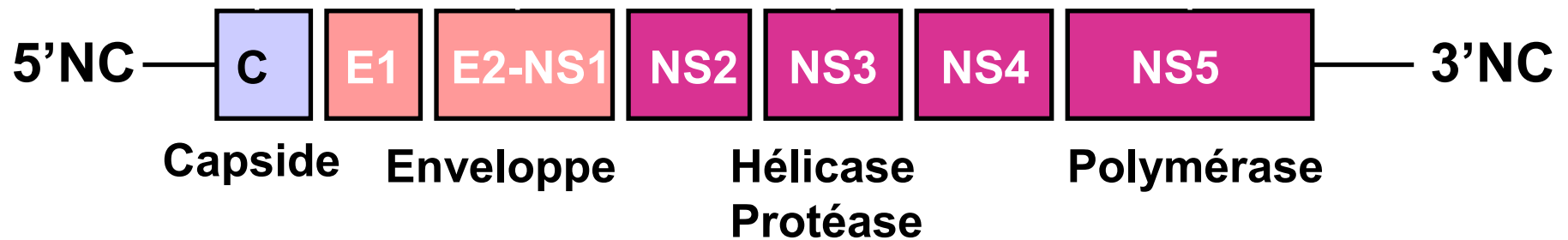
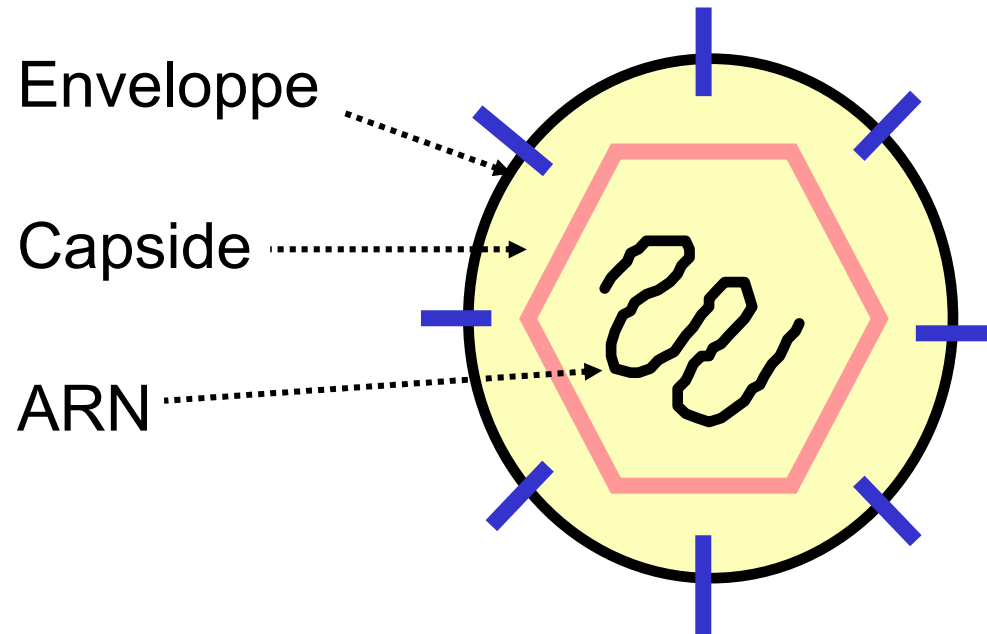
Patients Ac anti-VHC (+) = 80% virémiques

La prévalence de l'HVC varie selon les populations

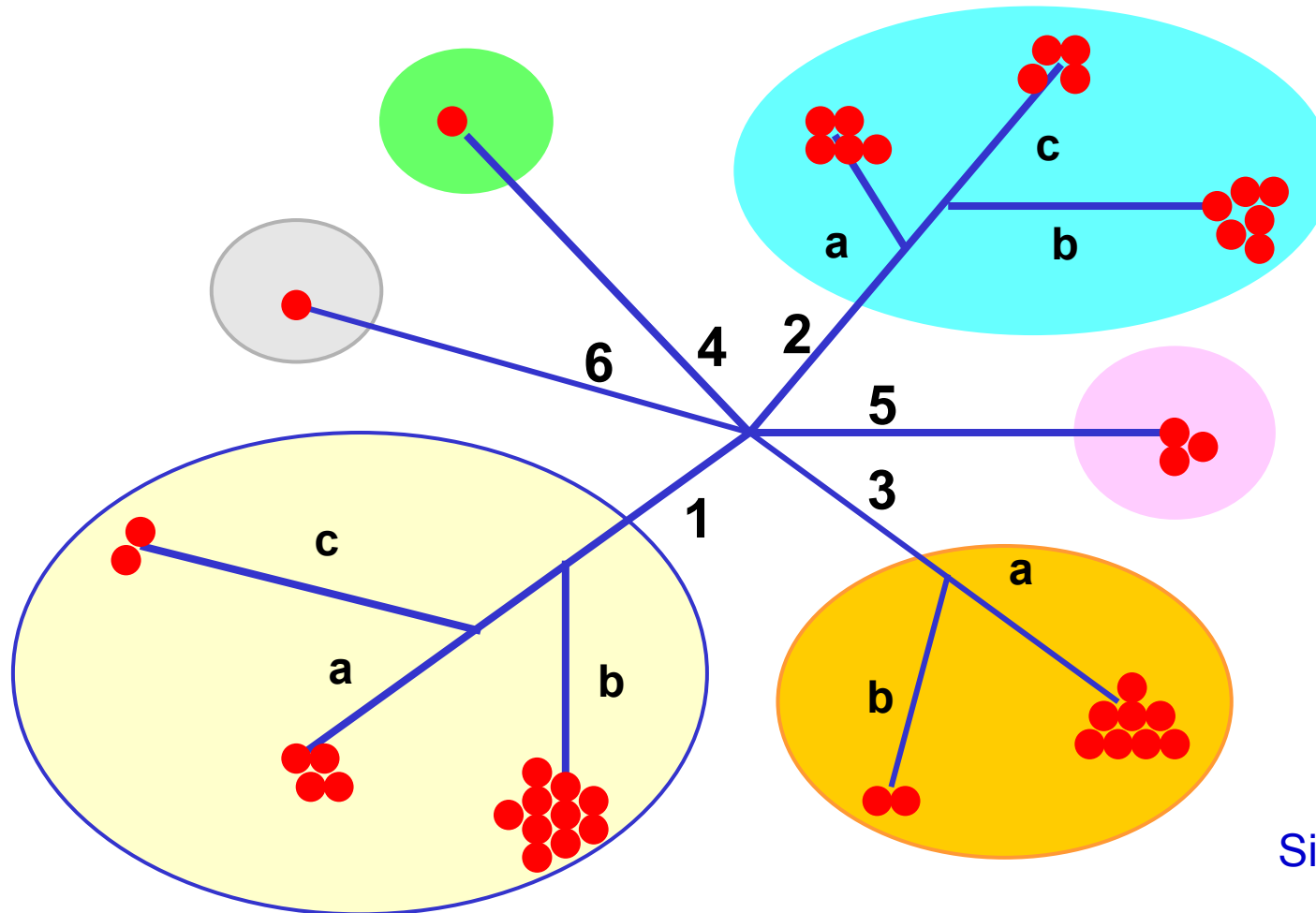


VHC = virus à ARN

Flaviviridae, identifié en 1989



Variabilité génomique du VHC



Simmonds 1997

Grande variabilité : pays, mode de contamination, individuelle
Réponse immunitaire = peu adaptée

Génomique du VHC et pronostic

- **Génotype 1** = mauvais pronostic
sensibilité au traitement : 50%
- **Génotypes 2 et 3** = bon pronostic
sensibilité au traitement > 80%
- **Génotypes 4, 5 et 6** = rares en Algérie

Génotypes du VHC en Algérie

1 = 70 - 80%

2 - 3 = 20 - 30%

Modes de contamination

Contact direct du sang d'un sujet infecté avec celui d'un sujet indemne

- Transfusion de sang et dérivés
- Toxicomanie
- Nosocomiale
- Sexuelle
- Professionnelle
- Transmission mère enfant
- Autres

Risque de transmission du VHC après transfusion sanguine



- 6% (1990)▶ < 0,5%
- Tous les produits sanguins sauf l'albumine
- Pendant la fenêtre sérologique

Risque de transmission percutanée du VHC après piqûre avec du matériel souillé

- Toxicomane IV = 60-70%
- Professionnel de santé = 5%

Risque de transmission sexuelle du VHC

- < 3%
- Plus élevé si VIH(+)
- Lésions muqueuses

Risque de transmission materno-infantile du VHC

- < 5%
- 20% si VIH (+)
- Au moment de l'accouchement



Autres modes de contamination

- **Nosocomial** : matériel souillé
endoscopie, hémodialyse, mésothérapie,
soins dentaires ...
- **Non identifié** : **20%**
coiffeur, scarification, piercing, tatouage,
dissimulé, oublié...

Quand doit-on suspecter une HVC?

Maladie silencieuse, sournoise

- Asymptomatique : le plus souvent
- Hépatite aiguë ictérique = rare
- Symptômes discrets : asthénie...

→ Nécessité d'un dépistage précoce chez la population à risque

Population à risque

- **Toxicomane, VIH**
- Transfusion ou facteurs de coagulation avant 1995
- Dialysé
- Enfant né de mère infectée par le VHC
- Partenaire sexuel de personne infectée par le VHC
- Personnel de santé après piqûre accidentelle par un sujet infecté
- Greffe d'organe

1 seule exposition au VHC suffit pour infecter

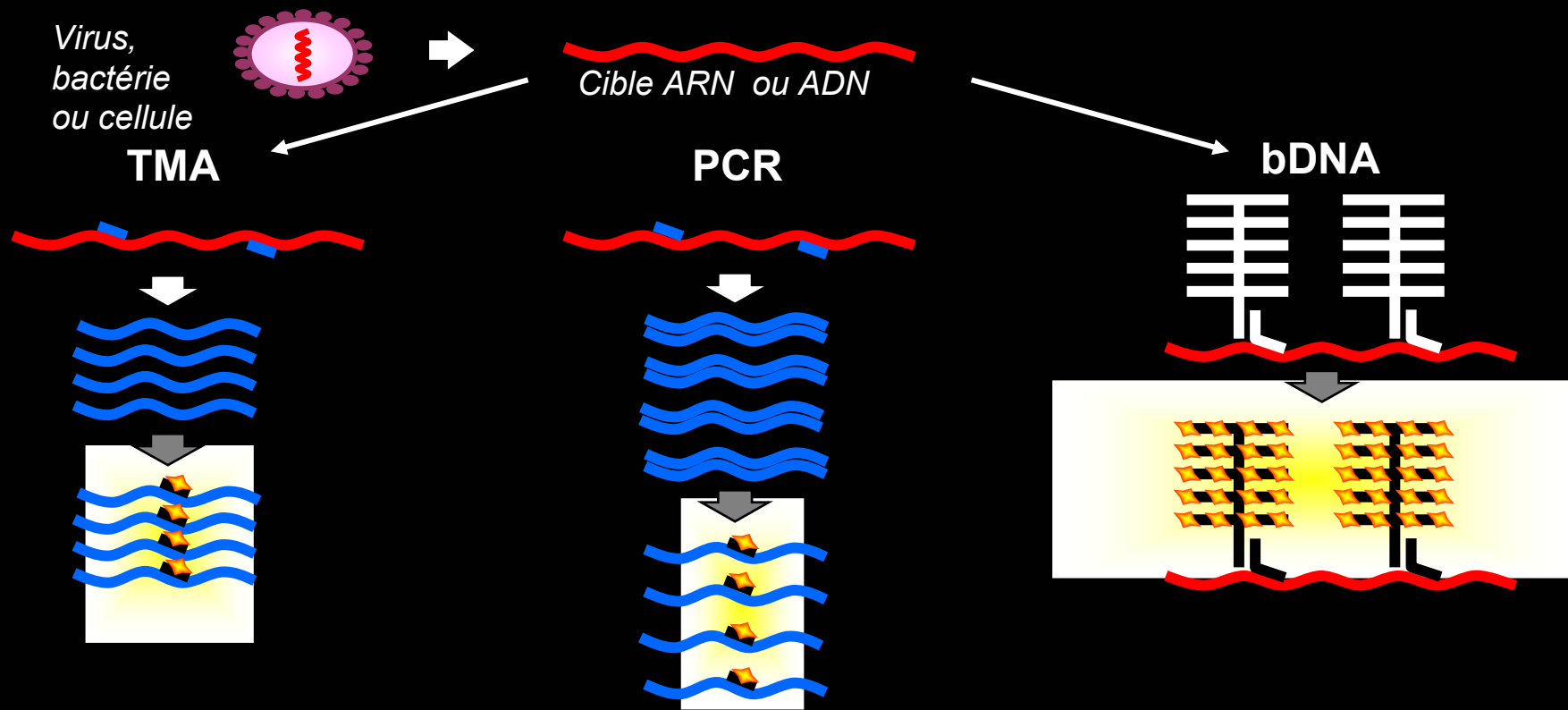
Autres circonstances du diagnostic

- ↗ **Transaminases inexpliquées**
- **Manifestations extra-hépatiques** : autoimmunes
 - Cutanées, articulaires = le plus souvent
 - Viscérales =
 - thyroïdite,
 - cryoglobulinémie, vascularite,
 - glomérulonéphrite, neuropathie périphérique,
 - anémie hémolytique, thrombopénie...
- **Cirrhose ± compliquée > 25%**

**Comment affirmer
l'infection par le VHC?**

Marqueurs du virus C

- **Marqueurs sérologiques** = Ac anti-VHC
 - Par test Elisa de 3^o génération
 - Sensibilité et spécificité > 90%
- **Recherche d'une réplication virale** = ARN viral
 - PCR qualitative = confirmation du diagnostic
 - PCR quantitative = surveillance sous traitement
 - **PCR temps réel ou TMA +++ = très sensibles**



Test qualitatif:

- Versant TMA Bayer (10 UI/ml)

Test qualitatif:

Cobas Amplicor HCV 2.0 Roche (50 UI/ml)

Tests quantitatifs:

- . Cobas Amplicor HCV Monitor Roche (600 UI/ml)
- . LCx HCV RNA Abbott (23 UI/ml)
- . RealTime HCV Abbott (PCR temps réel) (12 UI/ml)
- . **Cobas TaqMan HCV Roche (PCR temps réel) (15 UI/ml)**

Test quantitatif:

- Versant HCV 3.0 Bayer (615 UI/ml)

Marqueurs du virus C

Ac anti-VHC (+)

ARN V (-)

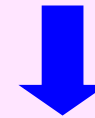
absence de réplication
(20-25%)



infection guérie

ARN V (+)

réplication virale
(75-80%)



infection par le VHC

**Quel est le bilan
préthérapeutique?**

Bilan préthérapeutique

1. Retentissement hépatique :

- Examen clinique
- Bilan biologique
- Recherche d'une HTP: échographie/endoscopie
- PBH et/ou marqueurs non invasifs de fibrose

2. Rechercher : comorbidité ou contre-indication

3. Facteurs virologiques :

- Charge virale
- Génotype viral

Examen clinique

- **Signes physiques de cirrhose** : hépatomégalie, manifestations d'insuffisance hépatocellulaire et d'HTP
- **Éléments en faveur d'une comorbidité** :
 - index de masse corporelle élevé
 - signes d'imprégnation alcoolique

Bilan biologique



- **Tests hépatiques :**
 - **Transaminases**, GGT, P. alcalines, bilirubine, TP
 - Augmentation des transaminases : en faveur d'une maladie évolutive orientant vers un traitement
 - Normalité des transaminases :
 - en faveur d'une maladie peu ou pas évolutive
 - à confirmer par un contrôle 1/ mois pendant 6 mois
- **Hémogramme**

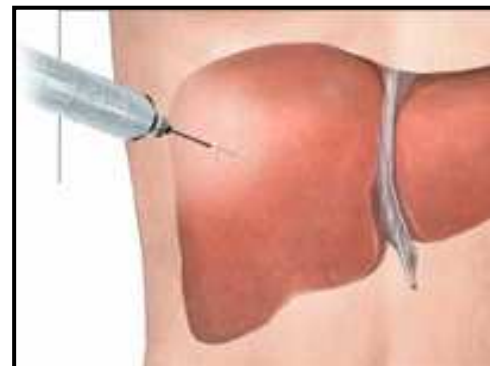
Recherche d'une hypertension portale

- **Echographie abdominale**
- **Endoscopie OGD**



Ponction biopsie hépatique

- **Examen de référence**
- Indispensable dans la majorité des cas
- Permet d'établir le bilan lésionnel
- Indication et surveillance du traitement
- Inconvénient : examen invasif



Sévérité histologique

Score de Métavir : 2 paramètres indépendants

- Score A : activité nécrotico-inflammatoire
- Score F : **degré de fibrose+++**

| Hépatite | Score A | Score F | Attitude |
|----------|---------|---------|--------------|
| Absence | 0 | 0 | Surveillance |
| Minime | A1 | F1 | |
| Modérée | A2 | F2 | Traitement |
| Sévère | A3 | F3 | |
| Cirrhose | - | F4 | |

Quand ne faut-il pas proposer de PBH?

- **Quand il existe une contre-indication**

- Trouble de la crase sanguine (TP < 50%, plaq < 100.000)
- Dilatation des voies biliaires intra-hépatiques
- Ascite
- Masse vasculaire, amylose
- Kyste hydatique
- Emphysème

Quand ne faut-il pas proposer de PBH?

- **Pas de proposition de traitement à court terme**
 - Transaminases normales
 - Cirrhose décompensée

Quand ne faut-il pas proposer de PBH?

- **Quand la décision de traiter a été prise et ne dépend pas du résultat histologique :**

1. Lorsque le but du traitement est l'éradication virale:

- Infection par un V. de génotype 2-3 : efficacité du TRT > 80%
- Femme ayant un projet de grossesse et désirant écarter le risque (faible) de transmission mère-enfant
- Cryoglobulinémie symptomatique : l'éradication virale est indispensable à la disparition des symptômes

2. Diagnostic de cirrhose évident

Quelles sont les alternatives à la PBH?

- **Marqueurs non invasifs de fibrose :**
 - Marqueurs sériques : fibrotest*, fibomètre...
 - Fibroscan* : mesure l'élasticité du foie
- **Intérêts :**
 - Simples, rapides, non invasifs et répétitifs
 - Validés au cours de l'HVC

Fibrotest*

- Marqueur sérique de fibrose le plus étudié
- Combinaison de 5 paramètres à l'aide de la méthode de régression statistique
- Haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine, GGT, α_2 macroglobuline
- Ajustement selon l'âge et le sexe

Conversion de la valeur du fibrotest* en score de fibrose (Métavir)

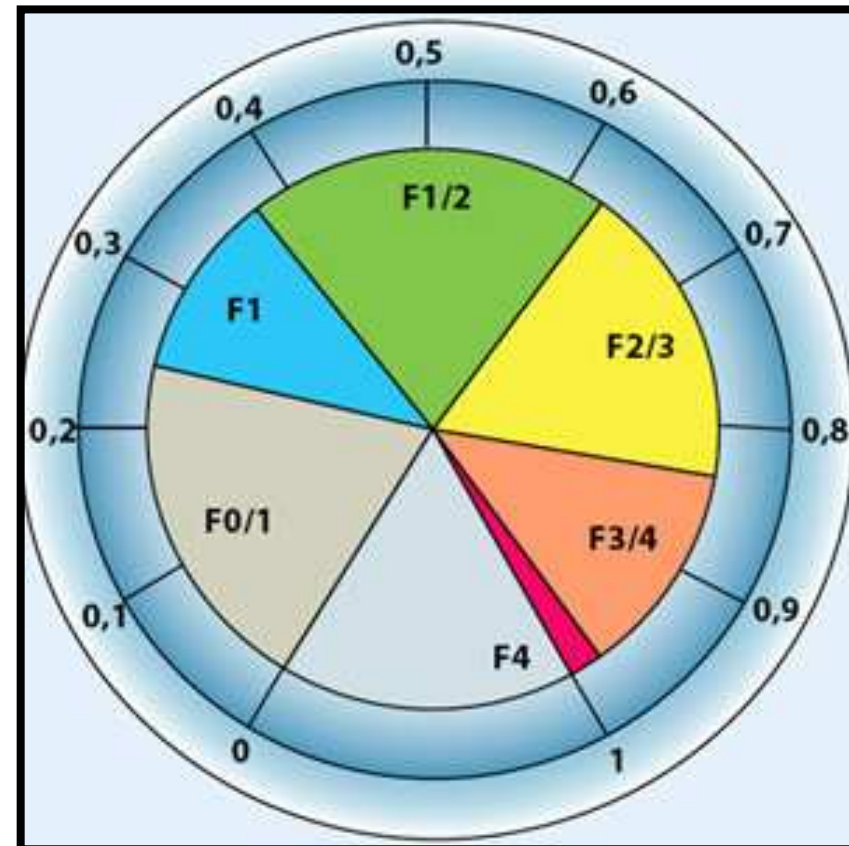
Fibrose avancée ($\geq F2$)

Valeur $\leq 0,3$

VPN = 85%

Valeur $\geq 0,6$

VPP = 78%



Fibroscan*

- Elastométrie impulsionnelle
- Mesure l'élasticité du foie
- Limite : obésité



V. de LEDINGHEN 2008



Quelle est la place des méthodes non invasives?

Sélection des patients pour PBH

- Fibroscan < 8 KPa et/ou fibrotest $\leq F1$:
 - pas ou peu de fibrose = **pas de PBH**
surveillance annuelle
- Fibroscan > 8 KPa et/ou fibrotest $\geq F2$:
 - **PBH**

Recherche d'une comorbidité

- Créatininémie et protéinurie
- Glycémie et bilan lipidique
- Ferritinémie
- Sérologies virales : VHB, VHA, VIH
- Dosage de la TSH et recherche d'Ac anti-TPO
- Recherche d'Ac antinucléaires, antimuscle lisse, anti-LKM1

Recherche d'une contre-indication

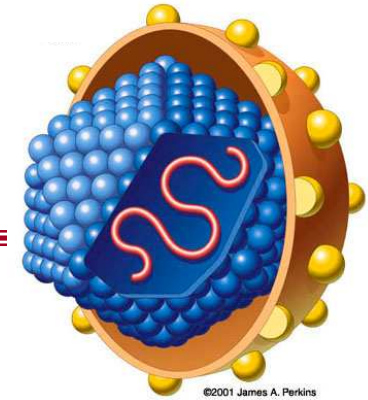
- Avis psychiatrique : indispensable en cas de manifestations psychiatriques anciennes ou récentes
- ECG si > 50 ans ou si cardiopathie connue
- Examen ophtalmologique si facteur de risque de rétinopathie

Grossesse



- Contre-indication formelle
- Contraception des 2 partenaires :
indispensable pendant le traitement
à poursuivre après arrêt de la ribavirine pendant :
Femme : 4 mois Homme : 7 mois
- Surveillance mensuelle des β -HCG

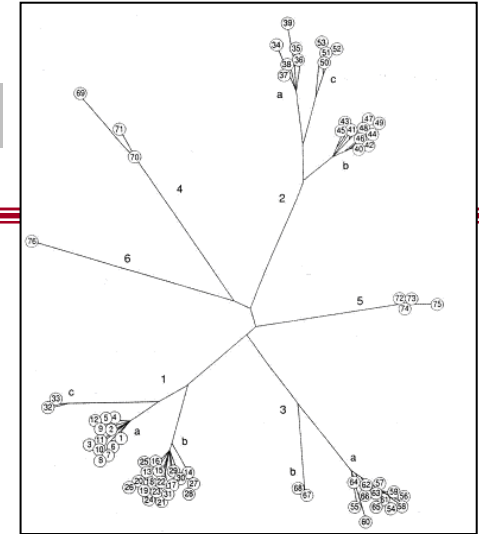
Charge virale



- Non corrélée à l'intensité des lésions hépatiques
- Prédicative de la réponse au traitement
- Mesure avant le traitement : valeur de référence pour apprécier la réponse précoce au traitement

Détermination du génotype viral

- **Indispensable**, conditionne :
 - Indications du traitement
 - Modalités du bilan préthérapeutique
 - Stratégie thérapeutique
- Virus de génotype 2 ou 3 :
 - Traitement efficace > 80%



Quels malades doit-on traiter?

Objectifs du traitement

- **Objectif premier** : éradication du virus, permettant la guérison de l'infection
- **Autre objectif** : prévenir, stabiliser voire faire régresser les lésions hépatiques

Indications du traitement

- Fonction de la sévérité des lésions histologiques
- Moduler selon :
 - Facteurs individuels (âge, comorbidité)
 - Manifestations extra-hépatiques
 - Facteurs virologiques

Indications thérapeutiques générales

1. Patients atteints d'HC modérée ou sévère (F2-F3)
2. Patients atteints de cirrhose (F4)
3. Patients atteints d'HC minime ou d'HC associée à des transaminases normales (F0-F1)
4. Patients au stade de primo-infection

Patients atteints d'HC modérée ou sévère (Score METAVIR F2 ou F3)

- Indication du traitement, quel que soit le grade d'activité nécrotico-inflammatoire

Patients atteints de cirrhose (F4)

- **Cirrhose compensée :**
diminution de l'incidence des complications =
corrélée à la réponse virologique prolongée
- **Cirrhose «décompensée»:**
traitement antiviral contre-indiqué

Patients atteints d'HC minime (F0 ou F1) ou d'HC associée à des transaminases normales

- Faible évolutivité
- Simple surveillance, sans traitement
- Exceptions:
 - présence de manifestations extra-hépatiques (vascularites, en particulier)
 - forte demande du patient surtout si génotype 2 ou 3

Patients au stade de primo-infection

- En particulier après contamination par accident d'exposition au sang
- Pas de traitement préventif (immunoglobulines, vaccin)
- Diagnostic : premières semaines suivant le contage
- But du traitement : éviter le passage à la chronicité

Modulations en fonction des facteurs individuels

1. Consommation chronique d'alcool
2. Usage de drogue
3. Troubles psychiatriques
4. Coinfection VHC-VIH
6. Insuffisance rénale
5. Pathologie hématologique associée
7. Personnes âgées

Consommation chronique d'alcool



- Associée à une augmentation de la réplication virale C et développement plus rapide et plus fréquent d'une cirrhose
- Efficacité et tolérance du traitement antiviral: diminuées
- Arrêt ou réduction maximale de cette consommation pendant au moins **6 mois avant de débuter un traitement**

Usage de drogue

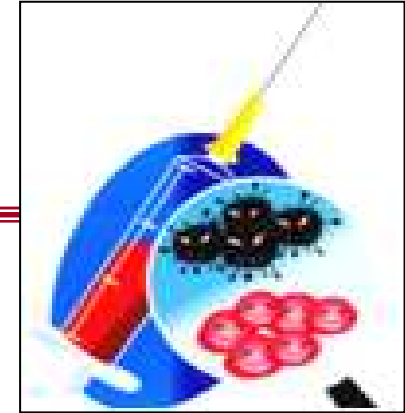


- Compatible avec un traitement anti-VHC
- Prise en charge par une équipe pluridisciplinaire : pour améliorer la compliance

Troubles psychiatriques

- Traitement anti-VHC : **à titre exceptionnel**
en cas d'hépatopathie sévère
+ troubles psychiatriques stabilisés
- Evaluation préalable et suivi rapproché en association
avec un psychiatre
- Traitement antidépresseur préventif : si ATCD dépressif
- IRS

Coinfection VHC-VIH



- Lésions histologiques plus sévères
- Evolution plus fréquente et plus rapide vers la cirrhose
- Problème de la priorité entre le traitement de l'infection par le VIH et celui de l'infection par le VHC (CD4 > 200 ou < 200)

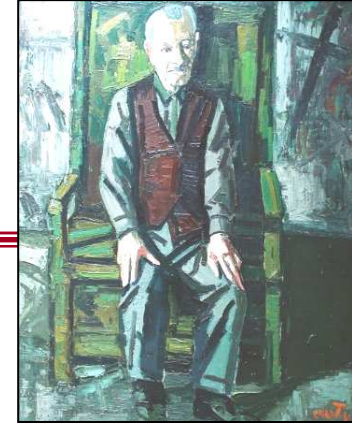
Insuffisance rénale

- **Non dialysé** : IFN, ribavirine contre-indiqués
- **Dialysé** :
 - PBH: indispensable, notamment pour rechercher une cirrhose qui contre-indique une transplantation rénale isolée.
 - Traitement anti-VHC avant une transplantation rénale qui contre-indique l'utilisation de l'IFN
 - IFN PEG et ribavirine : contre-indiqués
 - IFN standard : peut être proposé

Pathologie hématologique associée

- **Troubles constitutionnels de l'hémostase :**
pas de modification des modalités thérapeutiques
- **Hémoglobinopathies** (thalassémie, drépanocytose)
 - Aggravation de l'hépatopathie par la surcharge en fer induite par la dysérythropoïèse et les transfusions multiples
 - Traitement :
 - IFN : sous réserve d'une surveillance renforcée
 - Ribavirine : généralement contre-indiquée du fait des risques d'hémolyse sévère

Personnes âgées



- Pas de contre-indication formelle au traitement
- Tolérance au traitement : moins bonne
- Comorbidités liées au vieillissement : à prendre en compte dans la décision thérapeutique

**Quel traitement
recommander?**

Information du malade et de son entourage

- **Indispensable**
- But : améliorer la compliance
- Prise > 80% des médicaments, durée > 80%
- Retentissement du traitement sur la qualité de vie:
(personnelle, familiale, sociale, professionnelle)

Mesures générales

- Alcool < 10 g/j
- Réduction pondérale
- Arrêt du tabac
- Vaccination vis à vis du VHB et du VHA

Médicaments antiviraux

- **Interférons alpha:** IFN alpha-2a, IFN alpha-2b
 - IFN standard : 3 injections S/C /semaine
 - IFN pégylé (INF PEG) : 1 injection S/C /semaine
 - IFN standard lié à du polyéthylène glycol
 - ↘ de la clairance rénale et ↗ de la demi-vie
- **Ribavirine**

Autres interférons

- IFN «consensus» : 3 inj./semaine
- Alb-IFN : INF lié à l'albumine, 1 inj./mois
- IFN gamma

Traitement de référence = bithérapie

- **IFN PEG + ribavirine**
 - IFN PEG : alpha-2a ou alpha-2b
 - Ribavirine : **selon le poids**

Bithérapie par IFN PEG / Posologie

| Génotype | IFN PEG α 2a | Ribavirine |
|-----------------|---------------------|--------------------------------------|
| Génotype 1 | 180 μ g/sem | <75 Kg 1000 mg/j >75 Kg 1200 mg/J |
| Génotype 2 ou 3 | 180 μ g/sem | 800 mg/j |

| Génotype | IFN PEG α 2b | Ribavirine |
|-----------------|---------------------|---|
| Génotype 1 | 1,5mg/Kg/sem | < 65 Kg 800 mg/j 65-85 Kg 1000 mg/j > 85 Kg 1200 mg/j |
| Génotype 2 ou 3 | 1,5mg/Kg/sem | 800 mg/j |

IFN PEG en monothérapie

- Si contre- indication à la ribavirine et si perspective d'éradication virale.
- Durée = 48 semaines

IFN standard en monothérapie

- **Primo-infection par le VHC**
- **Hépatite aiguë C ictérique:**
 - Guérison spontanée = 50%
 - Traitement si persistance de l'ARN V. 12 S après le début de l'ictère
- **Dialysé**

Ribavirine en monothérapie

- Si contre-indication ou intolérance à l'IFN
- Ne poursuivre qu'en cas de réponse biochimique

**Comment surveiller
les malades traités?**

Quel type de consultation?

- Consultation spécialisée régulière
- Consultation avec le médecin généraliste :
 - indispensable: accompagnement de proximité
 - au moins mensuelle
 - ne se réduit pas à une surveillance biologique

Que doit-on surveiller?

- Efficacité du traitement
- Tolérance du traitement
- Qualité de vie

Évaluation de l'efficacité du traitement

- Biochimique
- Virologique
- Fibrose

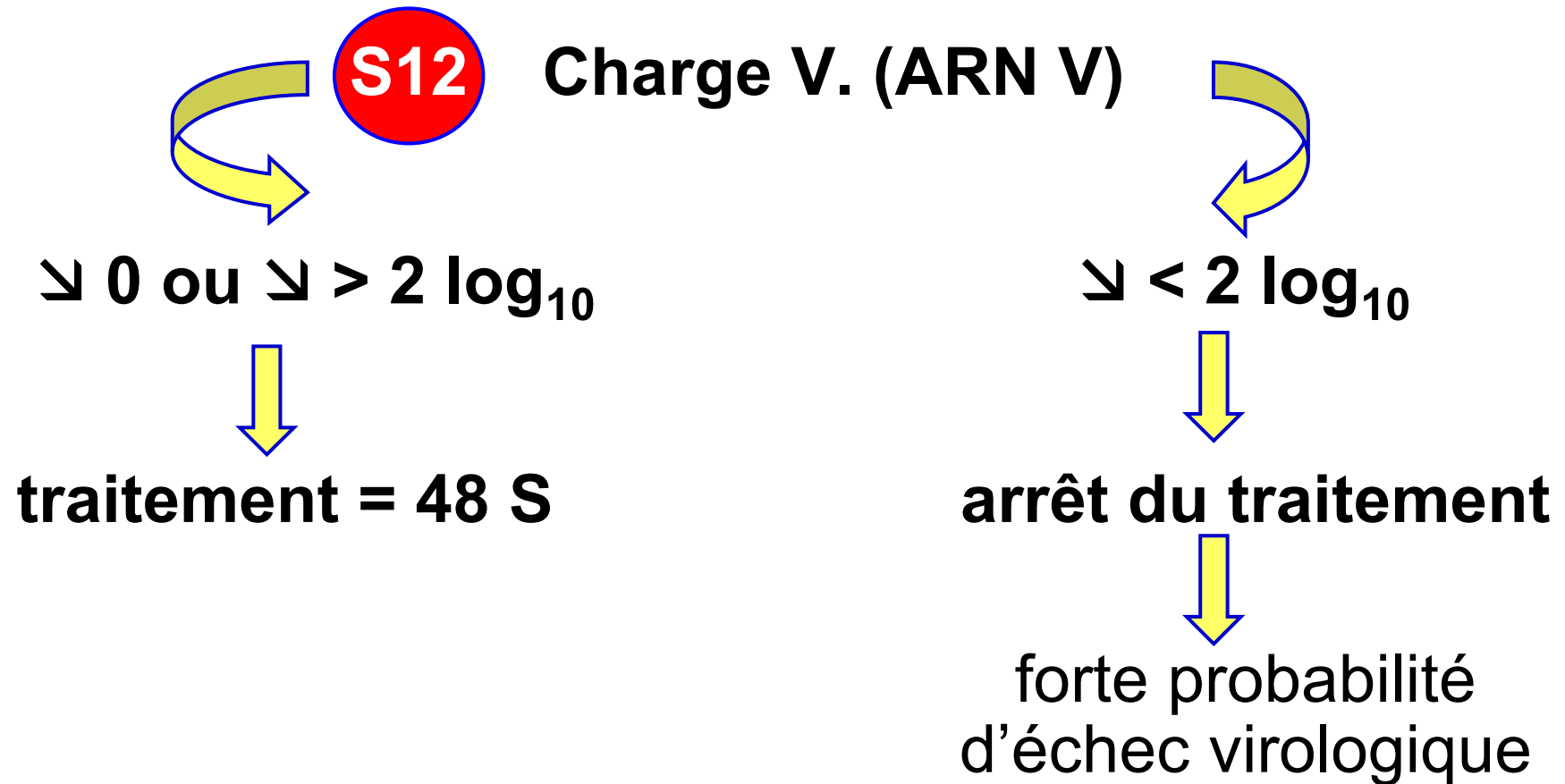
Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C . 2002

Surveillance biochimique

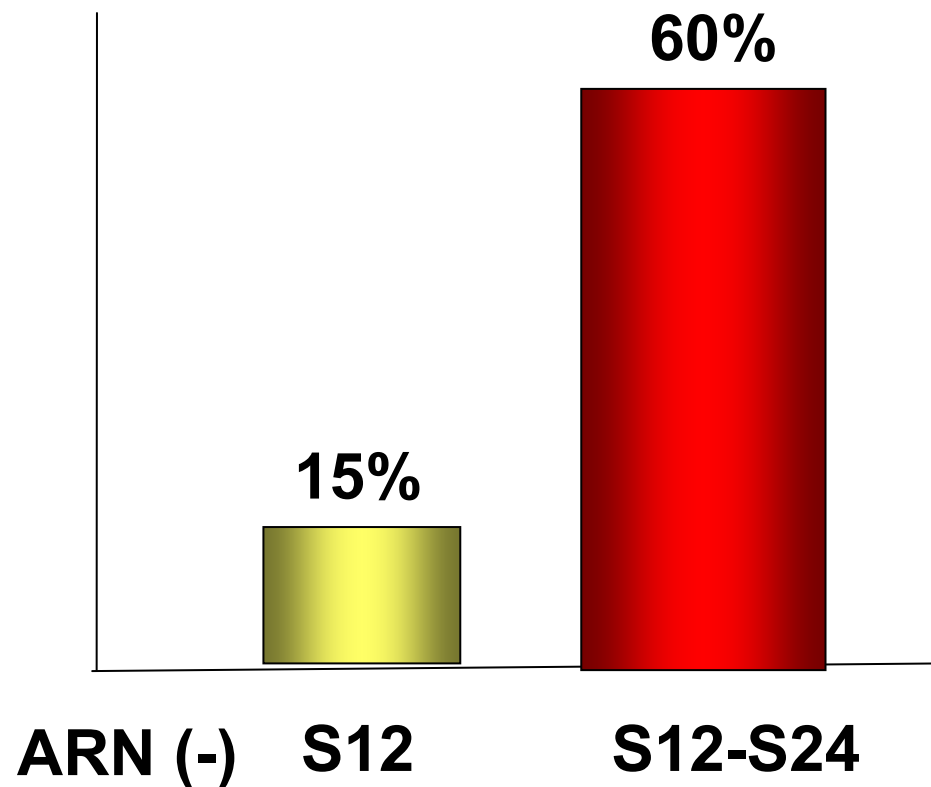
- Transaminases: normalisation ou \searrow = critère d'efficacité en cours de traitement et après son arrêt
- Dosage des transaminases :
 - 1/mois en cours de traitement
 - 1/2 mois au cours des 6 mois qui suivent son arrêt

Génotype 1 / Durée standard de la bithérapie

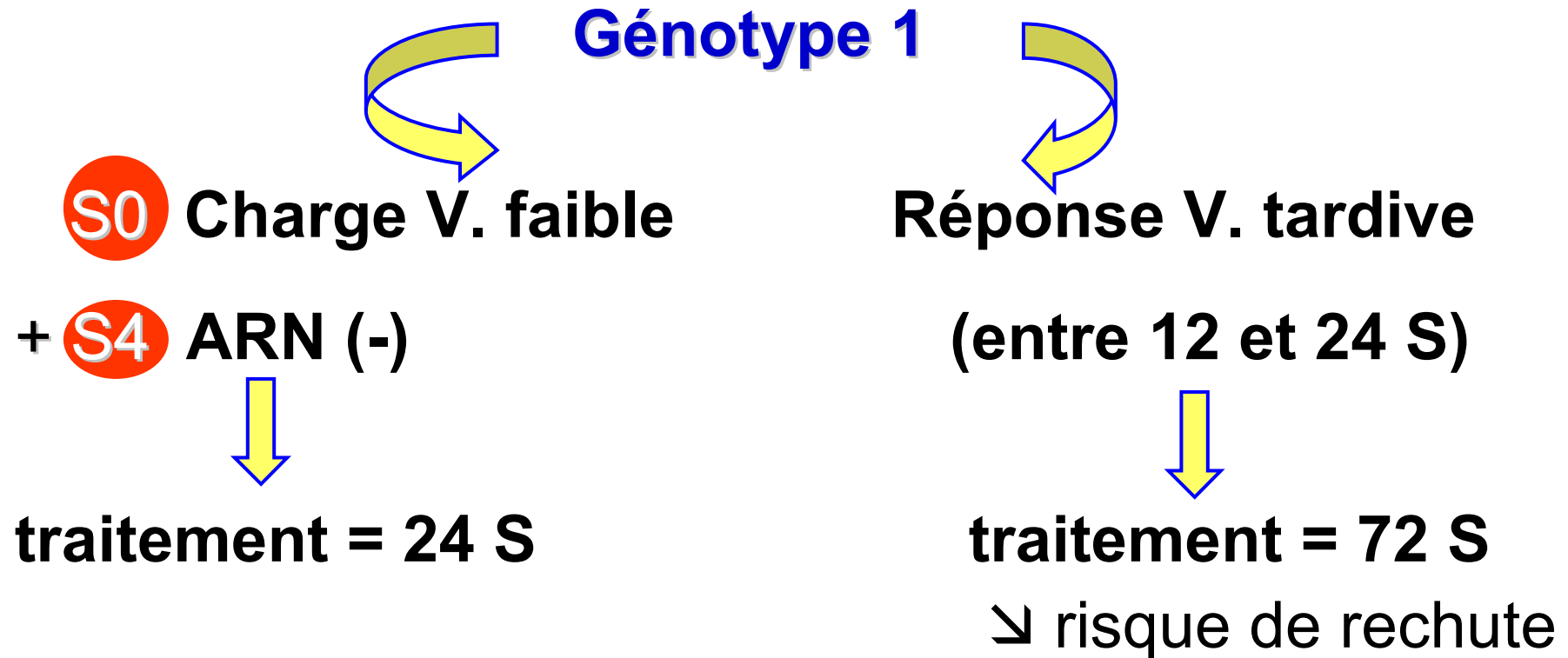
Fonction de la réponse virologique précoce



Génotype 1 / Pourcentage de rechute après bithérapie selon le moment de la négativation de l'ARN V

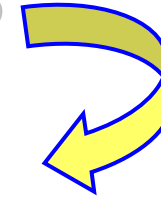


Génotype 1 / Durée à la carte en fonction de la charge virale initiale et du type de réponse?



Génotype 2 ou 3/ Durée standard de la bithérapie

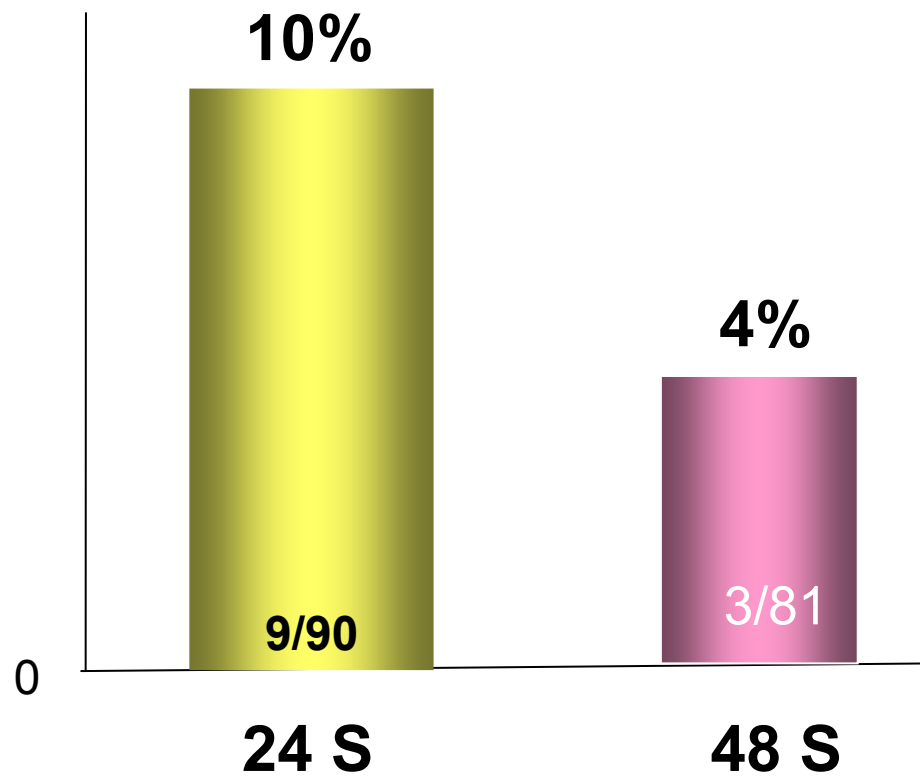
Génotype 2 ou 3



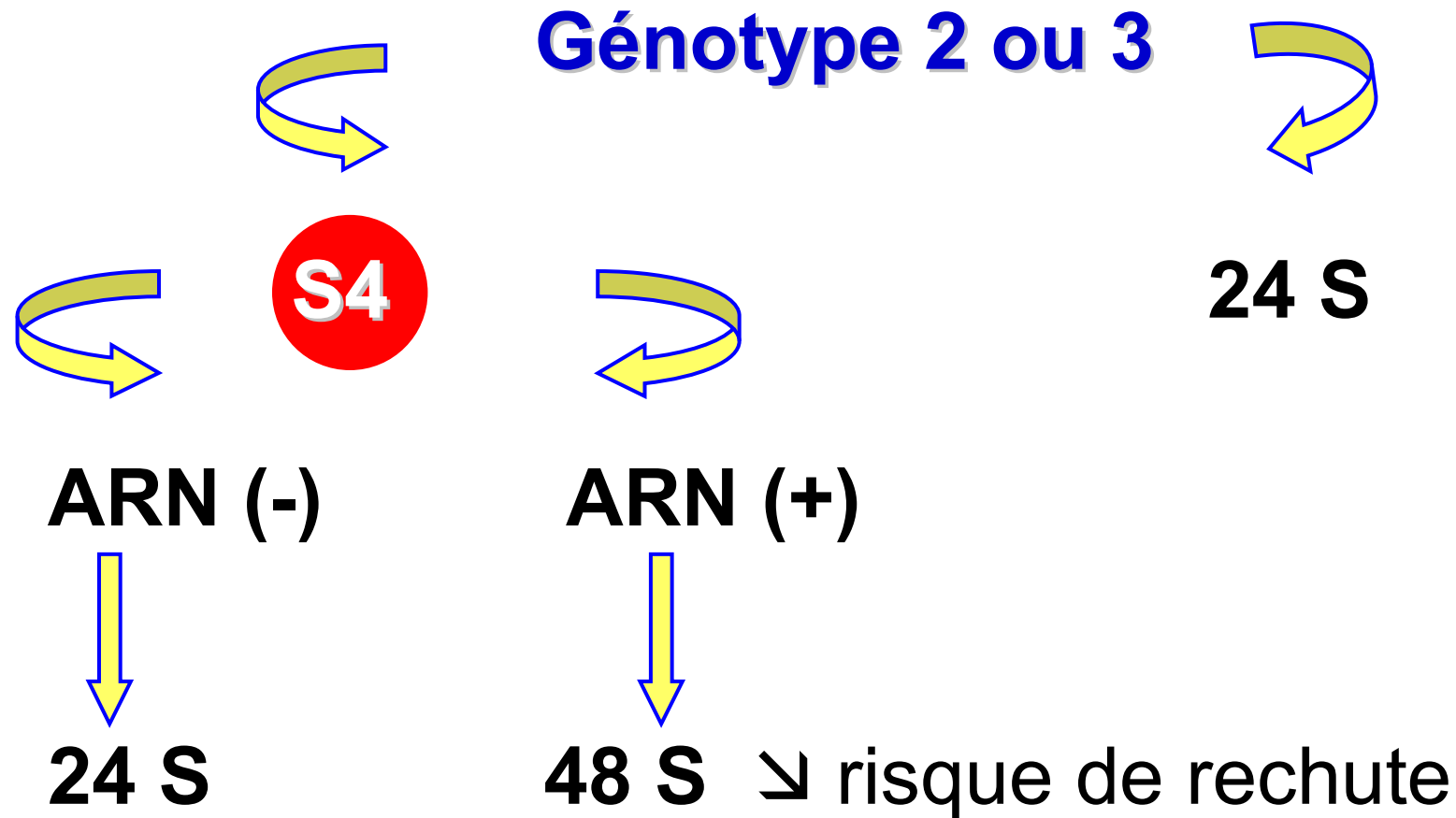
Traitement = 24 S

RVS > 80%

Génotypes 2 et 3 / Pourcentage de rechute en fonction de la durée de la bithérapie

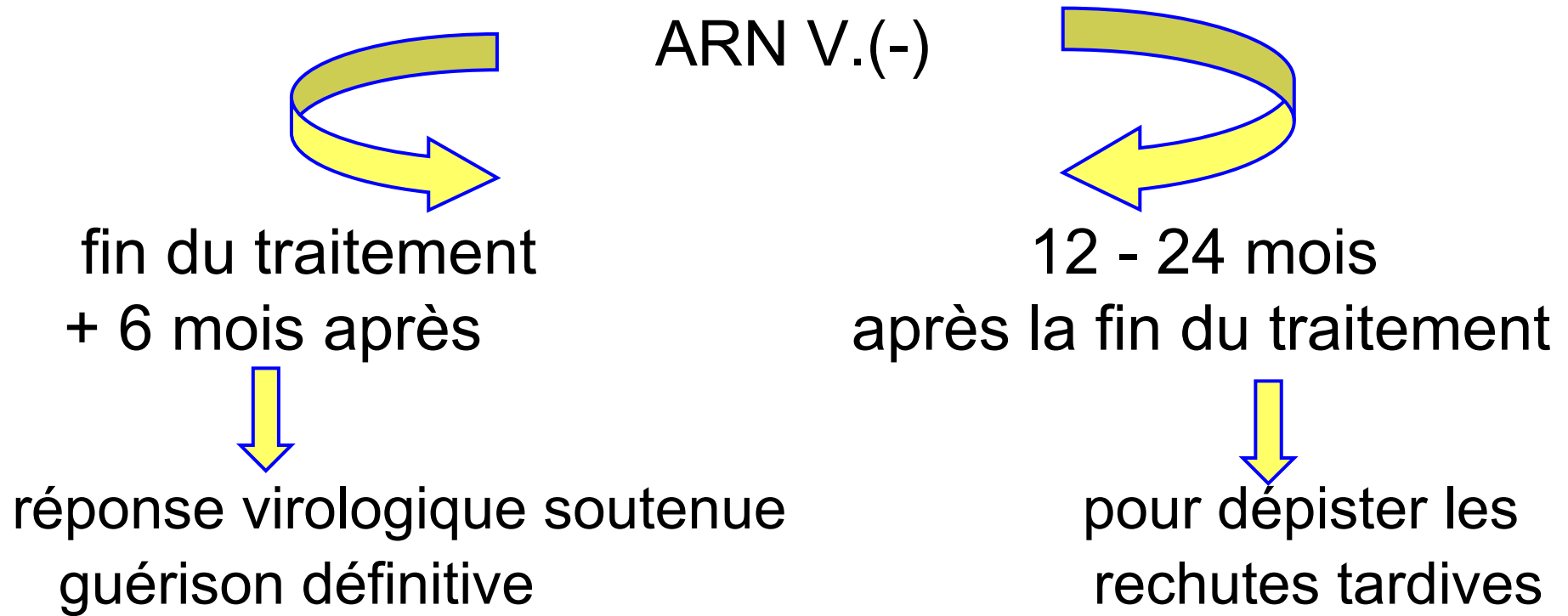


Génotype 2 ou 3/ Durée à la carte de la bithérapie



Surveillance virologique après traitement

Quel que soit le génotype



Surveillance de la fibrose hépatique

- **PBH :**
 - Non utile chez les malades ayant une RVS
 - Echec virologique : nouvelle PBH si l'évaluation histologique est susceptible de modifier la prise en charge
- **Tests non invasifs :** utiles

Évaluation de la tolérance au traitement

- Effets indésirables des traitements antiviraux :
 - fréquents
 - dose-dépendants
 - souvent réversibles
 - peuvent conduire à une ↘ de dose ou à un arrêt prématuré du médicament en cause



↘ de l'efficacité

Effets indésirables des interférons

- Mineurs
- Psychiatriques
- Hématologiques
- Thyroïdiens
- Autres

Effets indésirables mineurs des INF

- Fréquents, altèrent la qualité de vie
- Compatibles avec la poursuite du traitement
- Syndrome pseudo-grippal : prise de paracétamol contemporaine de l'inj. (< 3 g/jour)
- Asthénie, anorexie, perte de poids, diarrhée, rashes cutanés, alopécie, inflammation au point d'inj.

Effets psychiatriques des INF



- Parmi les plus graves
- Irritabilité▶ syndrome dépressif sévère
- Poursuite du traitement associée à un antidépresseur : discutée après avis spécialisé, en fonction :
 - symptômes psychiatriques
 - sévérité de l'atteinte hépatique
 - facteurs prédictifs de réponse au traitement anti-viral

Effets thyroïdiens des INF

- Fréquents
- Hyper ou hypothyroïdie
- Dosage de la TSH :
 - 1/3 mois en règle générale
 - 1/mois en cas d'anomalies préexistantes

Effets hématologiques des INF

- Neutropénie et thrombopénie
- Peuvent survenir très rapidement
- Plus marqués avec l'IFN PEG qu'avec l'IFN standard
- Facteurs de croissance: parfois utiles
- Nécessité de surveiller l'hémogramme :
 - 2 fois le 1^{er} mois
 - puis 1 fois/mois pendant toute la durée du traitement

Effets indésirables plus rares des INF

- Pneumopathie interstitielle
- Anomalies rétinienne
- Atteintes dermatologiques (sécheresse cutanée, prurit ou aggravation d'un psoriasis)

...

Effets secondaires de la ribavirine

- **Anémie hémolytique** : principale complication
diminution de la posologie en cas d'anémie sévère
+ érythropoïétine
- **Autres** :
nausées, sécheresse cutanée, prurit, toux,
hyperuricémie
- **Surveillance** :
FNS : à la même fréquence que pour les IFN
Créatininémie et uricémie 1/3 mois

Evaluation de la qualité de vie

- Intervenants :
médecins généralistes, internistes, infectiologues, hépato-gastro-entérologues, infirmiers, psychologues, travailleurs sociaux, association ...).
- Surveillance attentive des symptômes psychiatriques (idées suicidaires) et de la fatigue

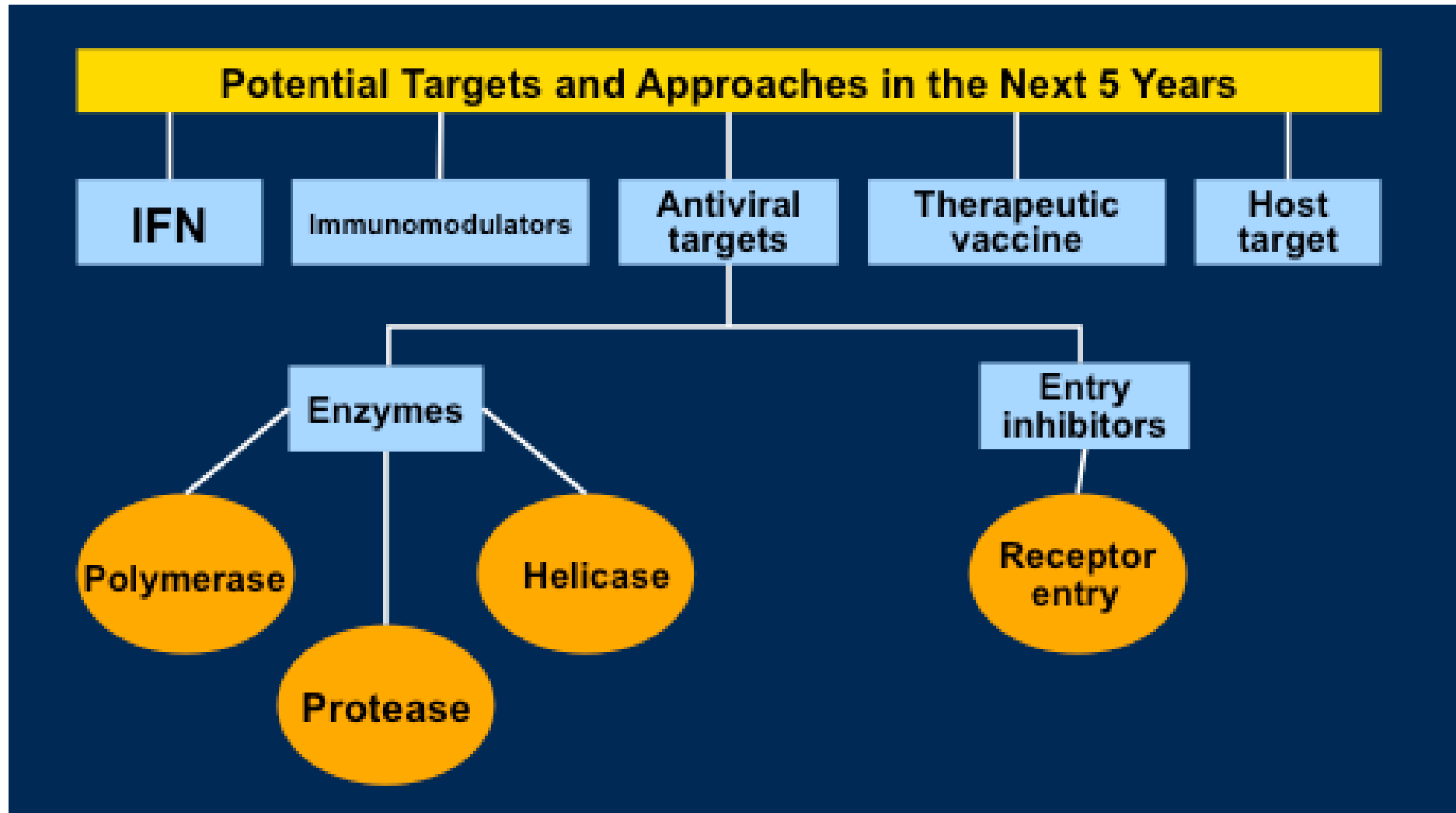
Différents types de réponse virologique au traitement

| Type de Réponse | ARN-VHC fin de traitement | ARN VHC 6 mois après la fin du traitement |
|------------------|---------------------------|---|
| Réponse soutenue | négatif | négatif |
| Rechute | négatif | positif |
| Non réponse | positif | positif |

Faut-il proposer un traitement suspensif par INF chez les patients en échec virologique?

- **Objectif** : prévenir l'aggravation de la fibrose et la survenue des complications chez les patients cirrhotiques.
- **Résultat** : décevant

Approches thérapeutiques et cibles potentielles des 5 prochaines années



Nouvelles molécules

- **Anti-viraux spécifiques du VHC:** en cours de développement
 - Anti-protéases: telaprevir, boceprevir, narlaprevir
 - Inhibiteurs de la RNA-polymérase
 - Autres : anti-hélicases, anti-récepteurs d'entrée
- **Premiers résultats : très prometteurs, RVS = 85%**
 - En association avec le traitement de référence
 - Association d'un inhibiteur de la RNA-polymérase et d'une anti-protéase

Conclusion

- HVC : cause la plus fréquente d'hépatite chronique
- Nécessité d'un dépistage précoce, ciblé
- Efficacité du traitement dépend de :
 - Génotype
 - Compliance
 - Gestion des comorbidités et des effets indésirables
- Surveillance de l'efficacité du traitement : ARN viral pendant et après traitement
- Avenir immédiat : molécules très prometteuses

Prévention

- Vaccin : non disponible
- Prévention :
 - celle de la contamination sanguine
 - de l'entourage du patient infecté