

L'hépatite C



<http://www.alto.ssmg.be>



Matinée de formation continue – 6 avril

Orateurs :

Dr Jean-pierre Mulkay, gastro-entérologue CHU St Pierre (épidémiologie et traitement)
Dr Boris Bastens, gastro-entérologue CHC Liège (suivi sous traitement)
Dr Chantal de Galocsy, gastro-entérologue Anderlecht (sérologie et PCR)
Dr Véronique Lefebvre, gastro-entérologue CHR Namur (grossesse)

Organisation et modération de la séance :

Dr Geneviève Oldenhove, médecin généraliste

Rédaction du compte-rendu (avalisé par les orateurs) :

Dr Sophie Lacroix, coordinatrice du mouvement Alto

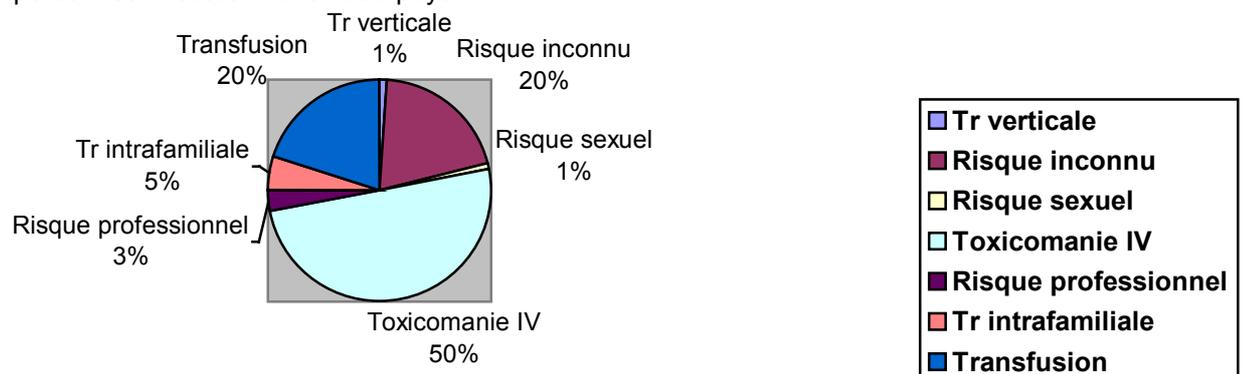
Epidémiologie

En Belgique, la prévalence globale n'est pas connue de façon précise. En effet, les pouvoirs publics n'y ont structuré ni la prévention, ni le dépistage, ni la prise en charge de l'infection par ce virus. La prévalence belge peut néanmoins être évaluée à 1%.

En Europe, ce virus est la première cause d'hépatite chronique et d'hépatocarcinome.

Modes de transmission

Pour 100 personnes infectées dans notre pays...



Toxicomanie par voie intraveineuse (50 à 70%)

L'usage de drogues par voie intraveineuse est à la base de 50 à 70% des infections dans notre pays. En cause, le partage du matériel d'injection d'une part (aiguilles, seringues, coton surtout) et d'autre part la grande résistance du virus en dehors du milieu biologique.

Chez les usagers de drogues par voie intraveineuses (UDI), la prévalence de l'infection est de 40 à 80%. Une étude menée à Charleroi en 1995 (GEMT) fait état d'une prévalence de 80% au sein de cette population et montre que 70% de ces usagers sont infectés durant la première année d'exposition.

Transfusion sanguine (20%)

Dans notre pays, les personnes contaminées faisant état de ce risque ont été transfusées avant 1992.

Risque inconnu (20%)

Derrière cet item se cachent :

- une anamnèse incomplète (dans le chef du médecin ou du patient)
- un risque tel des soins dentaires (ici ou ailleurs), une transmission du chirurgien ou de l'anesthésiste vers le patient, ...
- percement d'oreilles chez le bijoutier
- ...

Transmission intrafamiliale (5%)

Via le partage de brosse à dents, rasoir, pince à épiler, peigne.
(attention aux partenaires d'(ex)-toxicomane par voie IV)

Transmission dans le cadre professionnel (3%)

Le risque de séroconversion après exposition parentérale est de 3 à 10%.

Transmission à l'accouchement (1%)

Transmission lors des relations sexuelles (1%)

La faible prévalence de personnes infectées lors de relations sexuelles ne justifie pas de conseiller l'usage de préservatif dans un couple stable si les relations sexuelles sont « non traumatisantes ». En effet, au sein d'un couple dit « stable », la transmission est quasi nulle. Il convient d'être attentif à la possibilité de transmission lors de relations sexuelles impliquant un contact sanguin (menstruations, pénétrations anales).

Autres modalités de transmission

- le partage du matériel de snif (paille,...) lors de l'utilisation de cocaïne ou d'autres produits irritant les muqueuses nasales
- les tatouages, piercing et procédés d'acupuncture ne respectant pas les règles de stérilisation. Attention notamment aux piercing et tatouages faits en prison.

Le virus de l'hépatite C ne se transmet pas via

- l'allaitement maternel
- la salive

Dépistage

Quel test ?

Le test consiste en la recherche des anticorps contre le virus (Ac anti-HCV)

Tarif Inami de ce test : 7,16 €. La quote-part due par le patient dépend du montant total de sa demande de biologie, et est en tout cas toujours nulle pour un montant de < 10 euros.

A qui proposer le test ?

Les risques ont été évalués par l'ANAES (Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en Santé) (France) en 2001 de la façon suivante :

- Risque quantifié et élevé (prévalence > 2%) si
 - toxicomanie IV ou nasale récente ou ancienne
 - transfusion ou greffe antérieure à 1992
 - antécédent de chirurgie « lourde » avant 1992
 - hémodialysé
 - enfant de mère HCV+
 - patient HIV+
- Risque non quantifié ou faible (prévalence < 2%) si
 - piercing, tatouage, mésothérapie, acupuncture, avec du matériel non à usage unique
 - population carcérale ou antécédent carcéral (partage d'objets à risque de contamination)
 - ressortissant d'un pays réputé ou présumé à forte prévalence
 - ALAT (GPT) élevées sans cause connue
 - partenaire sexuel de sujet HCV+
 - entourage familial (partage d'objets à risque de contamination)
- Dépistage systématique en cas d'accident d'exposition au sang (professionnel de la santé)

Evolution naturelle post-contamination

L'hépatite aiguë est asymptomatique dans 90% (symptomatique dans 10% ; l'hépatite fulminante est excessivement rare). Dans le décours de cette infection aiguë, 20% des sujets éliminent spontanément le virus, 80% deviennent porteurs chroniques (portage viral supérieur à 6 mois). Pour ces derniers, le virus peut agresser le foie à des degrés divers : 50% seront soit porteurs sains (aucune atteinte hépatique) soit ne développeront qu'une hépatite chronique peu évolutive, les autres 50% développeront une hépatite chronique évolutive. Cette dernière fait le nid d'une cirrhose dans 20 à 50% des cas, et ce en 10 à 20 ans. Une fois la cirrhose installée, le risque de décompensation est de 5% l'an, et le risque de développer un hépatocarcinome est de 5 à 15% (3 à 5% par an)

Il existe des facteurs influant l'évolution de l'infection de façon défavorable

- une consommation d'alcool \geq 4 verres /jour
- une coinfection avec le HIV ou le HBV
- l'âge croissant
- le sexe masculin
- la durée croissante de l'infection

Evaluation

Examen clinique

Evaluation biologique

- La sérologie virale C : Ac anti-HCV
 - *Test positif : il y a eu contact avec le virus*
Un résultat positif signifie que le labo a d'emblée fait un test de confirmation ou un test Elisa. Il n'est donc pas opportun de demander ces tests. Dans la mesure où ces anticorps restent à vie, il ne sert à rien de répéter le test.
 - *Test négatif : il n'y a pas eu de contact avec le virus*
Attention cependant aux faux négatifs : lorsque le test est réalisé pendant la période-fenêtre (< 6 mois après la contamination) ou en cas d'immunodépression due au virus HIV ou chez les hémodialysés
- Les transaminases
- La recherche de l'ARN viral (ARN qualitatif¹) + génotypage (intérêt pour le traitement : indication et probabilité de réponse)
- Le dosage ARN viral (ARN quantitatif²)
Ce dosage n'est indiqué que et uniquement si un traitement est envisagé ou en cours. L'indication de dosage est donc posée par le gastro-entérologue.

Imagerie : l'échographie

Histologie : la biopsie hépatique

Réalisée par voie transcutanée ou transjugulaire, elle permet d'évaluer le degré de fibrose et d'inflammation

Trois situations sont dès lors possibles :

Ac anti HCV	+	+	+
Transaminases	normales	normales	anormales
ARN qualitatif	-	+	+
	<i>Elimination virale spontanée, le patient est guéri, plus aucun contrôle n'est nécessaire</i>	<i>Hépatite chronique à transaminases normales</i>	<i>Hépatite chronique à transaminases élevées</i>

¹ coût labo : 22,29€

Si le médecin généraliste souhaite faire le prélèvement lors de sa consultation : le prélèvement (sérum) doit impérativement arriver dans les deux heures au laboratoire (pour y être centrifugé puis congelé) il existe différents tests dont les seuils de détection varient de 5-10 à 600 UI/ml

² coût labo : 22,29€. Il existe différents tests dont les seuils de détection varient de 30 à 615 UI/ml

Traitement

Eléments en faveur du traitement de l'hépatite chronique

- la prévalence de la maladie : 1%, et en augmentation
- l'HCV est le principal responsable de maladies chroniques du foie
- la cirrhose liée à l'HCV est la principale indication de transplantation hépatique dans les pays occidentaux
- pour ceux qui répondent au traitement, il existe un bénéfice à long-terme
- pour ceux qui répondent au traitement, une amélioration de la qualité de vie

Eléments en défaveur du traitement de l'hépatite chronique

- Arguments généraux :
 - tous les patients ne vont pas évoluer vers une maladie grave
 - la thérapie est coûteuse et n'est pas toujours efficace : guérison dans +/- 50% des cas si génotype 1 ou 4, et dans +/- 80 % des cas si génotype 2 ou 3
 - le traitement est long et difficile à supporter
- Arguments individuels :
 - un patient âgé
 - un éthyliste actif – une toxicomanie active (compliance)
 - un trouble psychiatrique grave
 - une absence de désir de traitement dans le chef du patient

Arguments d'évaluation dans la décision de traiter ou non le patient

- symptômes
- age
- souhait du patient
- PCR
- fibrose

Facteurs prédictifs de réponse au traitement

- hôte
 - age < 40 ans
 - sexe féminin
 - absence de consommation d'alcool
- contamination récente
- ferritine basse
- absence de cirrhose
- virus
 - génotype viral ≠ 1 (chez les UDI, le génotype 3a est le plus fréquemment rencontré)
 - charge virale basse

Qui traiter ? Le consensus belge

Tous les patients avec PCR+ (HCV-RNA +)

et un des éléments suivants :

- transaminases élevées
- score METAVIR ≥ F2
- manifestations extrahépatiques

Il s'agit de considérer individuellement

- les génotypes 2 & 3 (meilleure réponse au traitement, durée de traitement plus courte, biopsie non-requise pour le remboursement du traitement)
- les femmes désirant éviter une transmission verticale

Contre-indications au traitement

- grossesse et allaitement
- hypersensibilité à la ribavirine ou à l'interféron³
- cirrhose décompensée
- épilepsie non contrôlée
- cardiopathie ischémique
- hépatite auto-immune

Coût du traitement

1700€/mois. Après remboursement de la mutuelle, 25 € restent mensuellement à charge du patient (15€ pour les VIPO).

Médications

Peginterferon α 2 a ou α 2 b + ribavirine

- Pegasys® - Peg-Intron®
- Copegus® - Rebetol®

Durée de traitement

- Génotypes 2 et 3 : 24 semaines
- autres génotypes : 48 semaines
- Génotype 1 : Arrêt du traitement à 12 semaines si la chute virale n'est pas supérieure à 2 logarithmes

Critères de remboursement

- élévation des ALAT (GPT) à 2 reprises à au moins 1 mois d'intervalle
- PCR +
- si génotype 1,4,5 ou 6
 - biopsie hépatique montrant une inflammation ou une fibrose
 - arrêt après 12 semaines si pas d'efficacité

Pour les génotypes 2 et 3, la biopsie n'est pas obligatoire. Pour rappel, chez les UDI, le génotype 3a est le plus fréquemment rencontré.

Le remboursement est limité à un seul traitement.

Le remboursement prend fin en cas de réponse insuffisante à 12 semaines pour les génotypes 1,4,5 et 6.

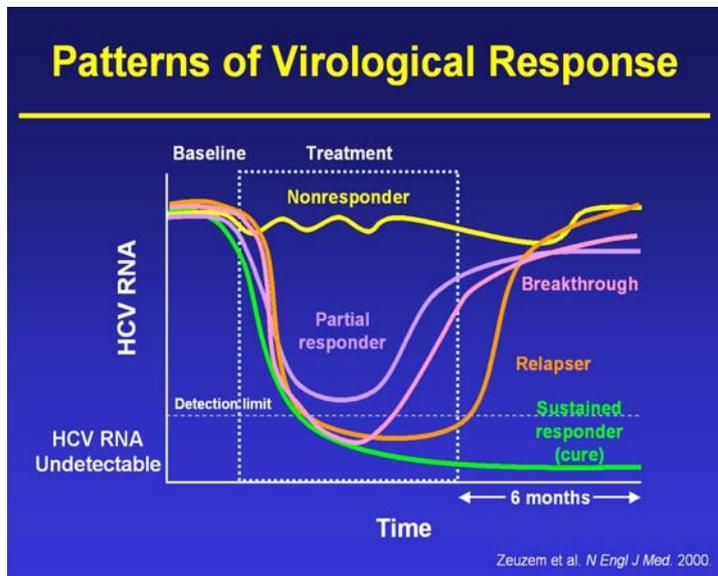
Suivi du traitement

- Informer de la durée, de l'efficacité et des effets secondaires liés au traitement
- Encourager et stimuler la compliance : l'efficacité du traitement est conservée tant que la durée et les doses médicamenteuses de l'IFN et de la ribavirine sont respectées à raison de 80% minimum. Sous 80%, les chances de guérison chutent
- Encourager et stimuler l'arrêt de consommation d'alcool : l'alcool augmente la virémie, diminue l'immunité, et diminue l'efficacité du traitement
- Encourager et stimuler l'arrêt de consommation d'autres drogues ou les conduites à risque de re-contamination
- Pour les patients en traitement de substitution à base de méthadone, informer qu'il n'y a pas d'interaction médicamenteuse entre ce produit et le traitement
- Vu l'effet tératogène de la ribavirine, il est recommandé d'être vigilant quant à la contraception : combiner éventuellement l'utilisation de la pilule contraceptive à celle du préservatif, être vigilant quant à la contraception de la partenaire d'un patient en traitement
- L'allaitement est contre-indiqué

³ une monothérapie à l'interféron peut être envisagée si la ribavirine est contre-indiquée mais avec un taux de réponse moindre

- Surveillance via le spécialiste : 1X/15j, puis 1X/mois
- Biologie : 1X/mois
- Tests thyroïdiens : 1X/3 mois

Patterns de réponse virologique



- Réponse en fin de traitement : ARN viral sous le seuil de détection en fin de traitement
- Réponse virologique soutenue : ARN viral sous le seuil de détection en fin de follow-up (24 semaines après la fin du traitement) – Le patient est guéri (plus aucun contrôle n'est nécessaire sauf si le patient est à risque de réinfection ou que les ALAT sont élevées)
- Absence de réponse : ARN viral détectable à la fin du traitement ou en fin de follow-up
- « Breakthrough » : ARN viral redevient détectable pendant le traitement après un passage sous le seuil de détection
- Rechute : ARN viral redevient détectable après la fin du traitement alors qu'il était sous le seuil de détection pendant le traitement

Effets secondaires

Une vérité incontournable : pendant le traitement, le patient est moins bien

Syndrome pseudo-grippal

- céphalées
- fatigue
- fièvre – frissons
- myalgies – arthralgies

Il s'agit d'un syndrome très fréquent touchant 2 à 3 patients sur 4, surtout en début de traitement (température dans les 24h, céphalées pendant plusieurs jours)

→ prévenir et rassurer, R/ paracétamol, ibuprofène

Il est à noter que la température peut être cause de déshydratation et donc de céphalées

→ veiller à une hydratation correcte

Asthénie

Variable en intensité et en durée, elle touche 70% des patients

→ prévoir en terme d'organisation et d'entourage adéquat

Troubles du sommeil

Ces troubles divers (insomnie ou autre) touchent 30% des patients

→ veiller à une hygiène de vie adéquate

Troubles de la concentration

Troubles fréquents

→ *conseiller les post-it*

Troubles hématologiques

- anémie hémolytique (due à la ribavirine, contacter le spécialiste si Hb < 10)
- neutropénie (contacter spécialiste si < 750)⁴
- thrombopénie (contacter spécialiste si < 50 000)

Ces troubles sont à discuter avec le gastro-entérologue dans une perspective éventuelle d'adaptation des doses et de poursuite du traitement.

Troubles digestifs

- nausées : elles surviennent chez 25 % des patients
→ *prendre la ribavirine pendant le repas et fractionner les repas*
- dyspepsie – anorexie : troubles présents chez 25 % des patients également, à l'origine d'un amaigrissement
→ *conseil : prendre des petits repas fractionnés*

Troubles dermatologiques

- peau sèche, prurit, voire eczéma
→ *crème hydratante, savon neutre, voire corticostéroïdes locaux*
- lichen plan, psoriasis : peu fréquents
- chute des cheveux (voire alopecie)
→ *rassurer : le chute est surtout visible sur la brosse ; conseiller des shampoings doux, éviter les colorations et permanentes*
- érythème au site d'injection
→ *pommade corticoïdes*

Troubles thyroïdiens

Hyper ou hypothyroïdie sont observés. Ces troubles se présentent surtout en cas d'antécédents familiaux ou si des anticorps antithyroïdiens sont présents avant le début de traitement par IFN. Ces troubles n'empêchent pas de poursuivre le traitement moyennant traitement adéquat.

Troubles psychologiques

Il s'agit d'être vigilant, surtout les 12 premières semaines

Si le patient présente des antécédents de troubles psychologiques ou psychiatriques, il peut être utile d'apprécier la situation actuelle via une échelle d'évaluation (échelle de Beck par exemple) et de demander un avis spécialisé

- dépression : d'intensité variable, elle touche 16 à 30 % des patients sous peg-IFN. Elle est parfois accompagnées d'idées suicidaires, voire d'états maniaques. La médication antidépressive de choix est un SSRI. Des études ont porté sur l'efficacité d'une médication préventive.
→ *Informez le patient et son entourage sur l'existence du risque et sur les symptômes d'alarme : irritabilité, agressivité, humeur labile, crises de larmes,...*
- irritabilité, sautes d'humeur : 20 à 30 % des patients
- anxiété : 10 à 20% des patients

Autres troubles

- fragilité émotionnelle
- perte de la libido

Effets secondaires spécifiques à la ribavirine

- anémie hémolytique
- tératogenèse
- toux et dyspnée
- rash et prurit
- insomnie
- anorexie

⁴ il est à noter que, dans l'expérience clinique des orateurs présents, les neutropénies sous traitement d'hépatite chronique due au virus HCV, n'ont quasi jamais eu de conséquences néfastes)

Grossesse

Hépatite C chronique & grossesse

L'hépatite C chronique n'a pas d'effet sur

- le déroulement de la grossesse
- sur le poids de naissance du bébé

Le nombre d'avortements spontanés est égal à celui observé au sein d'une population normale

Pendant la grossesse

- souvent, normalisation des transaminases pendant le troisième trimestre, et réaugmentation 3 à 6 mois après l'accouchement
- parfois, passage de l'ARN viral sous le seuil de détection, puis à nouveau détectable après l'accouchement

Le traitement PEG-IFN + ribavirine est contre-indiqué pendant la grossesse et dans les 6 mois précédant la grossesse en raison surtout de l'effet tératogène de la ribavirine.

Transmission verticale

Avec la toxicomanie IV, la transmission mère-enfant sera la cause la plus fréquente d'hépatite C dans les années à venir.

La transmission foeto-maternelle du virus HCV est le mode principal d'acquisition chez l'enfant.

La transmission se fait pendant ou juste avant l'accouchement.

Quantification du risque de transmission

- si PCR négative (et transaminases élevées) : 1.7%
- si PCR positive : 4.3%
- risque accru si coinfection HIV-HCV (sauf si HAART)
- risque accru si virémie élevée
→ *mesurer la virémie au 3ème trimestre afin d'être le plus proche possible du taux à l'accouchement*

Revue de la littérature

De nombreuses études ont été présentées lors de cette matinée. Elles portent sur

- la question du dépistage anténatal systématique de l'hépatite C chez la mère
- la transmission mère-enfant
 - le moment de transmission : in utero, à l'accouchement (période intrautérine/intrapartum tardive)
 - la quantification du risque de transmission
 - l'influence de l'âge de la mère, d'une toxicomanie active pendant la grossesse
 - l'influence du stade « hépatite chronique active ou non », du degré de virémie, du génotype viral
 - l'influence de l'existence d'une co-infection avec le HIV
 - l'influence de l'âge gestationnel, d'une rupture des membranes, de la prématurité, du sexe de l'enfant, d'une hypoxie fœtale, d'une lacération périnéale ou vaginale, d'une épisiotomie
- la présence de l'ARN viral dans le liquide amniotique, dans le sang du cordon
- la question de l'amniocentèse
- le mode de délivrance
 - vaginal
 - césarienne élective (décidée avant le déclenchement du travail)
 - utilisation des forceps
 - utilisation des cathéters de veines de scalp
- la discordance entre les preuves actuelles fiables quant à la pratique médicale et l'implémentation réelle de ces preuves en pratique clinique par les obstétriciens (Australie et Nouvelle Zélande)
- l'allaitement maternel : l'état de mamelons
- l'histoire naturelle de l'infection chez l'enfant et les possibilités thérapeutiques

En guise de conclusions quant au suivi de la grossesse d'une femme Ac HCV positifs sont proposées les informations suivantes, combinaison des résultats des recherches du *EPHN* (European Paediatric HCV Network) *et d'autres groupes*.

Les niveaux de preuve ont été établis comme suit

Niveau A : méta-analyse ou essai randomisé contrôlé

Niveau B : autres preuves incluant les études cliniques de cohorte, les études épidémiologiques bien conçues

Niveau C : consensus ou opinion d'expert

Le dépistage doit être proposé à toute patiente à risque (B)

L'infection HCV n'est pas une contre indication à la grossesse (B)

Bien que le risque de transmission verticale soit en rapport avec le portage viral de la mère, il n'existe pas de traitement que l'on puisse proposer à l'heure actuelle pendant la grossesse (B)

Les femmes infectées par le virus HCV et dont l'ARN viral est négatif pendant la grossesse peuvent être rassurées : le risque de transmission du virus à l'enfant est très bas (B)

Chez les patientes co-infectées HCV/HIV, les guidelines HIV doivent être suivies (B) :

- césarienne électorale pour protéger de la transmission HIV
- éviter l'allaitement maternel si des alternatives sont possibles

La césarienne n'est pas indiquée en cas de portage HCV seul (B)

Il n'y a pas de preuve que l'allaitement augmente le risque de transmission ; l'allaitement maternel ne doit pas être découragé (B)

Bien que le dépistage anténatal ne soit pas recommandé⁵, il est important d'identifier les patientes porteuses de l'HCV pour prévenir la transmission par contacts sanguins et pour une prise en charge optimale de leur infection, le moment le plus approprié étant avant la grossesse, pour qu'un traitement puisse être proposé (B/C)

Les femmes porteuses du virus HCV doivent recevoir des soins anténatals « de routine » (C)

Il est conseillé d'éviter une amniocentèse, une délivrance vaginale par instrumentation et une rupture prolongée des membranes, particulièrement en cas de portage viral élevé. Ces procédures doivent cependant être utilisées pour éviter une morbidité fœtale ou maternelle (C)

Enfants nés de mères Ac HCV positifs

Il fut question de la pertinence du dépistage de l'infection chez l'enfant. En effet,

- le risque de transmission est faible
- si transmission il y a, trois enfants sur quatre guérissent
- si infection il y a, on ne traite pas l'enfant avant l'âge de 2 ans

Les critères de transmission mère-enfant et d'infection chez l'enfant sont

- le portage des Ac anti-HCV chez un enfant de plus de 18 mois
- une PCR positive, à minimum deux reprises, chez un enfant âgé de 3 à 6 mois
- la présence du même génotype chez la mère et l'enfant

L'*EPHN* propose les lignes de conduites suivantes, avec niveaux de preuve comme énoncés précédemment

Vu sa faible sensibilité dans les premiers mois, ne pas faire de PCR chez l'enfant avant l'âge de 2 mois (B)

La première recherche d'Ac anti HCV ne doit pas être pratiquée avant l'âge de 12 à 18 mois, âge auquel les enfants non infectés auront éliminé les Ac reçus à la naissance (B)

⁵ Arguments en faveur d'un dépistage anténatal : l'infection HCV est un problème de santé publique important, il existe un test de dépistage validé, fiable et reproductible, et, une grande proportion de femmes porteuses du virus sont détectées à l'occasion de la grossesse

Arguments en défaveur d'un dépistage anténatal : le traitement actuel est formellement contre indiqué pendant la grossesse, le risque de transmission est faible (de 3 à 7%), l'histoire naturelle de la maladie chez l'enfant est encore peu claire, un résultat positif pendant la grossesse est souvent associé à une grande anxiété d'autant que l'on ne peut proposer d'intervention thérapeutique efficace à ce moment

L'allaitement maternel ne doit pas être découragé (B)⁶

Meilleure suivi proposé : Ac anti HCV à l'âge de 18 mois avec PCR de confirmation si positif (B/C)

Le taux des transaminases n'aide pas à déterminer le status de l'infection (C)

Tous les enfants infectés (Ac HCV positifs) y compris ceux avec PCR négative devront être suivis régulièrement, vu que cela peut refléter un taux bas de charge virale plutôt qu'une élimination réelle du virus (C)

⁶ virus inactivé par l'acidité de l'estomac