

# **Réunion Tunisienne de Consensus**

**Organisée par**

**La Société Tunisienne de Gastro-entérologie**

**Sous l'égide de**

**La Société Tunisienne des Sciences Médicales**

**Traitement des Hépatites Chroniques Virales B et C**

**Tunis, le 27 Octobre 2006**

## **Experts**

Abdelli Nabil  
Azzouz Moussadak  
Bel Hadj Brik Najet  
Ben Mami Nabil  
Bouali Riadh  
Bouzaidi Slim  
Chaabouni Hatem  
Cheikh Imed  
Debbech Radhouane  
Dougui Mohamed Hedi  
Ghorbel Abdel jabbar  
Gorgi Yousr  
Kchir Nidhameddine  
Khediri Faouzi  
Loueslati Hédi  
Najjar Taoufik  
Safer Leila

## **Orateurs**

Abdelli Nabil  
Azzouz Moussadak  
Bel Hadj Brik Najet  
Cheikh Imed  
Debbech Radhouane  
Kallel Lamia

## **Ont assisté et participé activement :**

Amouri Ali, Bel Kahla Naziha, Ben Hariz Fethia, Ben Yaghlène Lamia, Gargouri Dalila, Elloumi Hela, Jmaa Ali, Kallel Lamia, Kilani Afef, Kochlef Asma, Maamouri Nadia, Mouelhi Leila, Ouakaa Asma, Ouerghi Hajer, Sakka Mohamed Taher, Zargouni Hayet

## **Comité d'organisation : Société Tunisienne de Gastro-Entérologie**

Taoufik Najjar, Nabil Ben Mami, Najet Bel Hadj Brik, Nabil Abdelli, Mohamed Hedi Dougui, Moussadak Azzouz, Jalel Boubaker, Jamel Kharrat.

**Coordinateur :** Najet Bel Hadj Brik

## Introduction

Les hépatites virales B et C constituent un véritable problème de santé publique en Tunisie et dans le monde.

Elles représentent les principales causes de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire avec tout ce que peuvent engendrer ces deux affections comme dépenses de santé.

Au cours des dernières années, des progrès considérables ont été réalisés, non seulement dans le domaine de l'épidémiologie avec une meilleure connaissance des génotypes et une performance croissante des outils permettant la quantification de la virémie, mais surtout dans le domaine du traitement qui est devenu plus efficace augmentant le pourcentage de malades susceptibles de guérir. Toutefois, ce traitement est onéreux et dans notre pays nous sommes confrontés à de réels problèmes de coût.

Par ailleurs, la multiplication des actions d'incitation au dépistage systématique et l'amélioration de l'information médicale dans notre pays ont conduit à une augmentation importante de la proportion de malades connaissant leur statut sérologique et réclamant des soins.

Pour faire le point sur ces évolutions et à l'instar des réunions et des conférences de consensus organisées dans le monde, nous avons jugé utile d'organiser une réunion de consensus afin :

- D'actualiser la stratégie de prise en charge de nos malades.
- D'élaborer des recommandations adaptées à la Tunisie.

Un comité d'organisation, représenté par la Société Tunisienne de Gastro-entérologie, a rédigé des questions et a sélectionné les orateurs. Des experts tunisiens dans le domaine de l'immunologie, la pharmacologie et le traitement des hépatites B et C ont participé à sept réunions de présentations et de discussions et ont élaboré des recommandations en répondant, aussi bien pour l'hépatite chronique B que pour l'hépatite chronique C, aux six questions suivantes :

- 1- Quelle est l'épidémiologie et quelles sont les implications de santé Publique ?
- 2- Comment faire le diagnostic ?
- 3- Quels malades doit-on traiter ?
- 4- Quel est le bilan pré-thérapeutique ?
- 5- Quel est le traitement optimal ?
- 6- Comment doit-on surveiller les patients traités et non traités ?

D'un point de vue méthodologique, chaque expert a fait l'exposé du thème qui lui a été confié. En séance plénière, il a répondu aux questions de l'assistance. Le jury a fait une synthèse rapportée dans ce document. Nous avons opté pour la recherche et l'identification de la preuve scientifique (évidence) quand celle-ci existe afin d'en souligner la force (grade de la recommandation). Dans les situations où l'évidence n'existe pas, nous avons opté de nous contenter de le souligner.

Le niveau d'évidence sur lequel les recommandations faites par le jury est le suivant :

<b>Essais thérapeutiques</b>	<b>Niveau de la recommandation</b>
Méta-analyse incluant des ERC* homogènes	<b>A</b>
ERC unique avec intervalle de confiance étroit	
.....	
Revue systématique d'études de cohorte	<b>B</b>
Revue systématique d'études cas témoins	
Etude cas - témoins unique	
.....	
Séries de cas	<b>C</b>

\*ERC : Etude Contrôlée Randomisée

# Hépatite chronique B

## I. Quelle est l'épidémiologie de l'hépatite B et quelles sont les implications de santé publique ?

Malgré la disponibilité d'un vaccin efficace, l'hépatite chronique B demeure un problème de santé publique à l'échelon mondial. En effet, l'infection par le virus de l'hépatite B touche 2 milliards d'individus de part le monde avec environ 400 millions de porteurs chroniques et 500000 décès par an.

En **Tunisie**, sa prévalence est de l'ordre de **7,1%** dans la population générale et de **3,7 %** chez les hémodialysés avec un gradient Nord – Sud. Dans notre pays, la prévalence du **virus mutant** est de **70%** et le génotype le plus fréquent est le **génotype D** qui est rapporté chez **80%** des malades. Le portage du **virus Delta** par les porteurs de l'antigène HBs est apprécié par l'enquête nationale à **2,15%**.

Le retentissement économique de l'infection par le VHB est considérable à cause de la morbidité et la mortalité importantes associées à la cirrhose et au carcinome hépato-cellulaire. En effet, au cours de l'hépatite chronique B, le taux annuel de survenue d'une cirrhose est globalement de 1 à 2% et en cas de cirrhose virale B, le taux de survenue d'une décompensation est de l'ordre de 4% par an et celui de carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 2% par an.

En **Tunisie**, l'impact de l'infection par le virus de l'hépatite B peut être mesuré par l'estimation de la prévalence des complications hépatiques attendues au cours des années et décennies à venir. On estime qu'il existe aujourd'hui près de **700.000 porteurs chroniques du VHB** dont **plus de 350.000 seraient évolutifs vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire**.

## II. Comment faire le diagnostic d'une hépatite chronique B ?

L'histoire naturelle de l'hépatite B est très complexe et variable selon les individus. Il est classique de distinguer :

- Une phase initiale dite ***d'immunotolérance***, caractérisée par une forte réplication virale, des transaminases normales ou peu élevées et des lésions d'activité histologique minimales ou absentes. A ce stade, la fibrose évolue peu ou pas. Cette phase est plus fréquente chez les patients contaminés à la naissance ou dans l'enfance. Elle est de durée variable de quelques années à plusieurs dizaines d'années.
- Une deuxième phase dite ***d'activité immunitaire***, caractérisée par une faible réplication virale, des transaminases élevées et des lésions d'activité histologique modérées à sévères. A ce stade, la fibrose évolue rapidement avec un risque élevé de constitution d'une cirrhose, mais c'est à cette phase que les traitements antiviraux sont les plus efficaces. Cette phase est plus fréquente chez les sujets contaminés à l'âge adulte.
- Une dernière phase dite ***d'inactivité***, qui se caractérise par une faible réplication virale et une disparition de l'activité histologique, mais une réactivation peut survenir.

L'évaluation initiale des malades atteints d'infection chronique par le VHB comporte un interrogatoire, un examen minutieux et une combinaison d'analyses sanguines : biochimiques, sérologiques, virologiques et histologiques.

Le diagnostic d'une hépatite chronique B repose sur :

- Le dosage des transaminases
- La recherche des marqueurs viraux (Ag HBs, Ag HBe, anti HBs, anti HBe, anti HBc IgG et IgM)
- La quantification de l'ADN sérique du VHB. C'est un élément capital dans l'évaluation de l'infection chronique. Toutefois, le choix fait dans les recommandations et les conférences de consensus, d'une valeur seuil de 20.000 UI/ml ( $10^5$  copies/ml), à partir de laquelle un traitement est recommandé ne semble plus pertinent depuis les dernières recommandations de l'AASLD. En effet, de larges fluctuations de l'ADN viral ont été observées chez beaucoup de malades, et d'authentiques hépatites chroniques, cirrhoses et carcinomes hépatocellulaires ont été diagnostiqués chez des malades ayant des taux d'ADN viral bien inférieurs à ce seuil. Ceci est particulièrement vrai pour l'hépatite chronique B Ag HBe négatif, où la valeur retenue est de  $10^4$  copies/ml (niveau C).

### ***Recommandation***

***La virémie doit être considérée à partir de  $10^5$  Copies/ml pour l'hépatite chronique B Ag HBe positif et à partir de  $10^4$  Copies/ml pour l'hépatite chronique B Ag HBe négatif.***

- La ponction biopsie du foie : est indiquée surtout lorsque les tests biochimiques et virologiques ne permettent pas d'indiquer ou de reporter l'initiation du traitement antiviral (dernières recommandations de l'AASLD). Elle permet de mettre en évidence des lésions évoquant l'origine virale B et d'apprécier la sévérité des lésions histologiques grâce à des scores semi-quantitatifs dont les plus utilisés sont le score de Knodell modifié et le score de Métavir.
- Des tests sériques et d'imagerie pour évaluer la fibrose hépatique sont actuellement disponibles, mais leur place dans la prise en charge en charge de l'hépatite chronique est en cours d'évaluation et la biopsie hépatique reste l'examen de référence dans l'appréciation de la fibrose hépatique.

### ***Recommandation***

***La ponction biopsie du foie est l'examen de référence pour évaluer la sévérité de la maladie hépatique.***

***Les tests de fibrose sont en cours d'évaluation.***

En fonction de la présence ou de l'absence de l'Ag HBe, on distingue deux types d'hépatite chronique B :

- **L'hépatite chronique B Ag HBe positif** : elle est due à un virus sauvage et elle est caractérisée par la présence de l'Ag HBe. L'ADN du VHB est présent dans le sérum à des taux supérieurs à  $10^5$  copies/ml.
- **L'hépatite chronique B Ag HBe négatif** : généralement due à la présence majoritaire d'un VHB présentant une mutation pré-C ou dans la région promotrice du core. Elle est définie par la présence de l'Ag HBs, la présence de l'anticorps anti HBe et d'une réplication virale attestée par la présence d'un taux d'ADN du VHB supérieur à  $10^4$  copies/ml. Au cours de l'hépatite chronique B Ag HBe négatif, il est important de surveiller les transaminases car elles sont souvent fluctuantes avec des périodes où les transaminases sont normales et l'ADN viral très faible ou

indélectable posant un véritable problème de diagnostic différentiel avec le portage inactif de l'Ag HBs.

### **III. Quels malades doit-on traiter ?**

L'indication thérapeutique d'une hépatite chronique virale B dépend de plusieurs facteurs : l'âge du patient, la sévérité de la maladie hépatique, les chances de réponse au traitement antiviral, les risques et les complications de ce traitement.

- L'âge est fixé par la majorité des études à 65 ans (niveau B). Au-delà de 65 ans, l'effet du traitement est mal connu. Compte tenu de ceci et devant l'augmentation de l'espérance de vie du tunisien, la limite d'âge pour la prise en charge du traitement de l'hépatite chronique B, qui était fixée arbitrairement à 60 ans par les caisses de sécurité sociale, devrait augmenter à 65 ans.

#### ***Recommandation***

***Le traitement de l'hépatite chronique B de l'adulte doit concerner les malades âgés de 18 à 65 ans.***

- La sévérité de la maladie hépatique est appréciée au mieux par l'étude histologique de la biopsie hépatique en évaluant le degré d'activité (lésions de nécrose et d'inflammation) et de fibrose (niveau B). Un traitement antiviral est indiqué chez les malades ayant une fibrose modérée ou sévère et/ou une activité modérée ou sévère. Ainsi, selon le score de Métavir, le traitement est recommandé chez les patients ayant un score d'activité d'au moins A2 et/ou un score de fibrose d'au moins F2.

Au cours de l'hépatite chronique virale B, le traitement est indiqué lorsqu'il existe une répllication virale, une hypertransaminasémie et/ou des lésions hépatiques sévères.

- **En cas d'hépatite chronique B Ag HBe positif :**
  - Si les transaminases sont normales et la charge virale est négative ou faible ( $< 10^5$  copies/ml), il n'y a pas d'indication au traitement, seule une surveillance est requise (niveau A)

- Si les transaminases sont augmentées  $\geq 2N$  et la charge virale est élevée ( $\geq 10^5$  copies/ml), un traitement est indiqué quelque soit la sévérité des lésions histologiques (niveau A)
- Si les transaminases sont normales ou modérément augmentées  $< 2N$  avec une charge virale élevée ( $\geq 10^5$  copies/ml), une biopsie hépatique doit être réalisée et un traitement est indiqué s'il existe des lésions hépatiques modérées à sévères ( $A \geq 2$  et/ou  $F \geq 2$ ) (niveau A)

### **Recommandation**

***Il faut traiter une hépatite chronique B Ag HBe (+) si :***

- ***Virémie  $\geq 10^5$  copies/ml***
- ***ALAT  $\geq 2N$  et/ou Hépatite modérée à sévère ( $A \geq 2$  et/ou  $F \geq 2$ )***

- En cas d'**hépatite chronique virale B Ag HBe négatif**, le traitement est indiqué lorsqu'il existe une réplication virale significative (ADN du VHB  $\geq 10^4$  copies/ml) associée à une augmentation des transaminases ( $\geq 2N$ ) et/ou une hépatite modérée à sévère à l'histologie ( $A \geq 2$  et/ou  $F \geq 2$ ) (niveau A).

Si la virémie est inférieure à  $10^4$  copies/ml et les transaminases sont normales, une simple surveillance est recommandée.

### **Recommandation**

***Il faut traiter une hépatite chronique B Ag HBe (-) si:***

- ***Virémie  $\geq 10^4$  copies/ml***
- ***ALAT  $\geq 2N$  et/ou Hépatite modérée à sévère ( $A \geq 2$  et/ou  $F \geq 2$ )***

- En cas de **cirrhose compensée**, un traitement est indiqué lorsque la virémie est détectable (niveau A) :
  - Si la virémie est  $\geq 10^4$  copies/ml, un traitement est indiqué quelque soit le taux des transaminases.
  - Si la virémie est  $< 10^4$  copies/ml, le traitement n'est indiqué que si les ALAT sont élevées.

Toutefois, il faut signaler qu'en cas de traitement par Interféron, une surveillance étroite doit être instaurée, car le pic de cytololyse parfois observé avec ce type de traitement, peut s'accompagner d'une décompensation de l'hépatopathie. Les analogues nucléos(t)idiques doivent également être manipulés avec précaution, car l'émergence de

mutants peut s'accompagner d'un pic cytolytique mal supporté sur un terrain d'hépatopathie sévère.

- En cas de **cirrhose décompensée**, où une transplantation hépatique est souvent discutée à plus ou moins long terme, un traitement est indiqué lorsque la virémie est détectable afin d'obtenir un effet antiviral qui peut s'associer à une amélioration spectaculaire de la maladie hépatique pouvant faire retirer le patient de la liste d'attente.
- Il y a aussi une indication à un traitement « **préventif ou préemptif** » chez des porteurs de l'antigène HBs ou chez ceux ayant des anticorps anti-HBc positifs, sans réplication virale, mais exposés à un risque élevé de réactivation par une immunosuppression comme c'est le cas des transplantés rénaux, les allogreffés de moelle, les malades devant recevoir une chimiothérapie anticancéreuse et ceux récemment infectés par le VIH.

#### IV. Quel est le bilan pré-thérapeutique ?

Ce bilan recherchera des comorbidités et des contre-indications au traitement.

1. **La recherche de comorbidités** doit comporter :
  - Une sérologie de l'hépatite virale B
  - Une sérologie VIH
  - Un bilan thyroïdien avec un dosage de T4, de la TSH et des anticorps antithyroïdiens.
  - Un bilan immunologique avec une recherche d'auto-anticorps (anti-nucléaires, anti-muscle lisse et anti-LKM1)
  - Une créatinémie, une protéinurie, une glycémie, un bilan lipidique et une ferritinémie
2. **La recherche de contre-indications** au traitement comportera :
  - Un diagnostic biologique de grossesse chez la femme
  - Un E.C.G, chez les sujets âgés de plus de 50 ans ou ayant une cardiopathie connue.
  - Un examen ophtalmologique, en présence de facteurs de risque de rétinopathie (diabète, HTA...).
  - Un avis psychiatrique, surtout en cas d'antécédents psychiatriques.
  - Une numération formule sanguine

## V. Quel est le traitement optimal ?

Les buts du traitement sont **l'obtention d'une suppression prolongée de la réplication virale et la rémission des lésions hépatiques**. L'objectif ultime est de prévenir la cirrhose, l'insuffisance hépatique et le carcinome hépatocellulaire. De nombreuses études ont en effet montré la corrélation entre le **niveau de la charge virale** et le degré d'inflammation intra-hépatique, ainsi que le risque ultérieur de développer une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire.

### • Facteurs prédictifs de réponse

Les principaux facteurs associés à une bonne réponse sont pratiquement les mêmes pour les médicaments actuellement disponibles. Les chances de réponse sont meilleures au cours de la phase de réaction immunitaire, au cours de laquelle la diminution de la réplication virale peut favoriser la clairance des hépatocytes infectés grâce à une réponse immunitaire efficace.

**Ainsi la probabilité de réponse est plus élevée en cas de maladie active (transaminases élevées supérieures à 2 fois la normale, score d'activité histologique élevé supérieur ou égal à 2) avec une charge virale relativement faible (inférieure à  $10^7$  copies/ml).**

Au contraire la probabilité de réponse est plus faible en cas de maladie peu active (transaminases inférieures à 2 fois la normale, score d'activité histologique faible inférieur à 2) avec une charge virale relativement forte (supérieure à  $10^7$  copies/ml). En général, en dehors d'une maladie sévère, il est utile d'observer une période de surveillance de 6 à 12 mois pour apprécier l'évolution de la maladie, afin de choisir le moment favorable pour débiter le traitement.

Le génotype pourrait être un facteur prédictif de réponse au traitement par l'Interféron pégylé. Les génotypes A et B semblent être associés à un taux de réponse supérieur à celui des génotypes C et D.

### • Traitements disponibles

1. **Interféron standard** : c'est une cytokine qui possède à la fois un effet antiviral et immunomodulateur. D'après une méta-analyse publiée par Wong en 1993, l'interféron classique, administré pendant 4 à 6 mois chez des malades Ag HBe positif et pendant 12 à 24 mois chez des malades Ag HBe négatif, induit une réponse prolongée chez uniquement 10 à 30% des malades et s'accompagne d'une tolérance médiocre qui limite la durée du traitement.

2. **Interféron pégylé** : il est constitué d'interféron standard conjugué à du polyéthylène glycol aboutissant à une augmentation importante de sa demi vie et permettant d'obtenir une concentration plasmatique d'interféron plus stable et prolongée permettant une injection par semaine.

Les résultats à court terme de l'administration de l'Interféron pégylé indiquent une baisse de la charge virale d'environ 4 log aussi bien chez les patients Ag HBe positif que chez les patients Ag HBe négatif. Une étude publiée par Cooksley en 2003 a montré une efficacité supérieure de l'interféron pégylé alpha 2a par rapport à l'interféron classique avec des taux de séroconversion HBe qui sont respectivement de 37% et 25%. Deux larges études contrôlées randomisées récentes incluant plus de 500 malades ont conclu à l'efficacité aussi bien de l'interféron pégylé alpha 2b dans l'hépatite chronique B Ag HBe positif que de l'interféron pégylé alpha 2a dans l'hépatite chronique B Ag HBe négatif avec respectivement 36 % et 43% de réponse au traitement à 24 semaines. Ces études ont également montré des taux relativement élevés de négativation de l'Ag HBs avec une rémission complète et prolongée de la maladie dans respectivement 7% et 4% des cas.

La tolérance de l'interféron pégylé est globalement comparable à celle de l'interféron standard. Il est même intéressant de noter que la fréquence du syndrome dépressif est inférieure par rapport à l'hépatite chronique C.

### 3. **Analogues nucléos(t)idiques**

- ❖ **Lamivudine** : c'est un analogue nucléosidique qui inhibe directement l'ADN polymérase du virus de l'hépatite B. C'est un traitement peu coûteux et bien toléré. Plusieurs études contrôlées randomisées ont démontré que la Lamivudine est capable de baisser le taux d'ADN de 4 à 6 log avec une diminution de l'activité histologique, mais un traitement prolongé est nécessaire. En effet, l'arrêt du traitement, 6 mois après la séroconversion HBe, est associé à un taux de réactivation virale d'au moins 50% et la prolongation du traitement expose à un risque de résistance de 20% par an, atteignant approximativement 70% après 5 ans.
- ❖ **Adéfovir** : c'est un analogue nucléotidique de l'adénosine monophosphate qui est bien toléré et efficace même chez les patients résistants à la Lamivudine. Il entraîne une baisse de la charge virale de l'ordre de 4 à 5 log, mais un traitement prolongé

est nécessaire. En effet, après 5 ans d'administration, 70% des patients ont une charge virale indétectable et des transaminases normales.

Toutefois, ce traitement présente des inconvénients qui sont un taux de séroconversion HBe faible, un coût relativement élevé et un taux de résistance à 5 ans de l'ordre de 30%.

- ❖ **Entécavir** : c'est un analogue nucléosidique qui a démontré une efficacité supérieure à la Lamivudine dans 2 essais contrôlés récents, aussi bien chez les malades Ag HBe positif que chez les malades Ag HBe négatif. Après 3 ans de traitement, on peut obtenir une négativation de la virémie chez 90% des malades. Il est plus efficace chez les malades naïfs que chez les malades résistants à la Lamivudine. Il est administré par voie orale à la dose de 0,5 mg/j pour les malades naïfs et de 1 mg/j pour les patients résistants à la Lamivudine. Il est bien toléré et les premières données semblent indiquer un taux de résistance inférieur à 2% à 3 ans de traitement. Cependant, chez les malades résistants à la Lamivudine, le taux de résistance à l'Entécavir est plus important de l'ordre de 30% après 1 an de traitement.
- ❖ **Ténofovir** : il a l'avantage d'être actif à la fois sur le virus du SIDA (VIH) et le Virus de l'hépatite B (VHB) et a une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'infection à VIH. Comme l'Adéfovir, il est actif aussi bien chez les malades naïfs que résistants à la Lamivudine. Son efficacité a été démontrée dans plusieurs petites études pilotes et études rétrospectives, avec une baisse de la virémie (ADN viral) d'environ 4 log. Il semble même d'après un essai randomisé récent réalisé chez 52 patients, que le Ténofovir a une puissance antivirale plus forte que l'Adéfovir.

## • **Choix de la meilleure option thérapeutique**

Le traitement de première intention doit tenir compte du type d'hépatite chronique B, du stade histologique, de l'efficacité du traitement, des chances de réponse, du risque de résistance, de la tolérance et du coût.

### 1. **Hépatite chronique B antigène HBe positif**

Le **but** du traitement est d'obtenir la **séroconversion HBe** (perte de l'antigène HBe et apparition de l'anticorps anti HBe).

Cette séroconversion HBe est très importante car elle est associée à une normalisation des ALAT, une diminution de l'ADN du virus B, une

rémission clinique et dans quelques cas une séroconversion HBs. Chez ces patients, et du fait de sa relative courte durée, le traitement par **l'Interféron pégylé en monothérapie pendant 48 semaines** doit être envisagé en première intention (niveau A).

En cas d'échec, de contre-indication ou de mauvaise tolérance de l'Interféron pégylé, il faudrait prescrire un **analogue nucléos(t)idique** (niveau A). Malgré son taux de résistance élevé, du fait de son coût faible et de sa disponibilité dans notre pays, c'est la **Lamivudine** qui doit être prescrite.

- En cas de séroconversion HBe, la Lamivudine sera poursuivie pendant au moins 6 mois après la séroconversion pour diminuer le risque de réactivation à l'arrêt du traitement.
- En l'absence de séroconversion HBe, il est recommandé de poursuivre le traitement tant qu'il est efficace.
- En cas de suspicion d'échappement, il est recommandé d'associer à la Lamivudine l'Adéfovir ou l'Entécavir.

## **2. Hépatite chronique B antigène HBe négatif**

L'objectif du traitement est différent. Le **but** est d'obtenir la **négativation de la virémie** (négativation de l'HBV-DNA) **ou la baisse de la virémie à moins de 4 log associée à la normalisation des ALAT.**

L'hépatite chronique B Ag HBe négatif est associée habituellement à une charge virale plus faible, une évolution plus sévère et une réponse plus difficile au traitement. Chez ces patients, le choix thérapeutique est lié à la nécessité d'une durée de traitement prolongée. La plupart des études et des consensus, tenus un peu partout dans le monde, recommandent un traitement prolongé par les analogues nucléosidiques type Adéfovir et Entécavir qui semblent être le meilleur compromis entre une bonne tolérance clinique et une faible fréquence de virus mutants résistants.

Malgré ceci, nous recommandons plutôt un traitement par **l'Interféron pégylé en monothérapie pendant 48 semaines** et ceci du fait de sa durée courte et bien définie et de sa disponibilité dans notre pays (niveau A).

En cas d'échec, de contre-indication ou de mauvaise tolérance de l'Interféron pégylé, il faudrait prescrire un **analogue nucléos(t)idique** (niveau A). Malgré son taux de résistance élevé, du fait de son coût faible et de sa disponibilité dans notre pays, c'est la **Lamivudine** qui doit être prescrite et poursuivie tant qu'elle est efficace.

En cas de suspicion d'échappement, il est recommandé d'associer à la Lamivudine, l'Adéfovir ou l'Entécavir.

### **Recommandation**

***L'Interféron pégylé alpha 2a doit constituer le traitement de 1ère intention de l'hépatite chronique B AgHBe (+) et de l'hépatite chronique B AgHBe (-).***

***En cas d'échec, de contre-indication ou de mauvaise tolérance de l'Interféron pégylé, il faudrait prescrire la Lamivudine.***

- ***Si séroconversion HBe : Poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois***
- ***Si pas de séroconversion HBe ou en cas d'hépatite chronique B Ag HBe négatif, il faudrait poursuivre le traitement tant qu'il est efficace***
- ***Si suspicion d'échappement, il faudrait associer l'Adéfovir ou l'Entécavir***

3. **Cirrhose compensée**, l'administration d'interféron est difficile et doit être particulièrement surveillée. Il y a un risque de décompensation hépatique liée à une éventuelle poussée cytolytique. Chez ces patients, il est recommandé de préférer un traitement par les analogues nucléosidiques (niveau B). Etant donné le risque de résistance élevé avec la Lamivudine, l'Adéfovir et l'Entécavir semblent préférables afin de diminuer le risque de réactivation virale pouvant être délétère sur ce terrain.

### **Recommandation**

***La cirrhose compensée est une indication au traitement quelque soit la virémie si les ALAT > 2N et à partir d'une virémie  $\geq 10^4$  si les ALAT  $\leq 2N$ .***

***Le traitement de 1ère intention est un analogue nucléos(t)idique.***

4. **Cirrhose décompensée** : dans cette situation où une transplantation hépatique est souvent discutée à plus ou moins long terme, une combinaison **d'analogues nucléos(t)idiques** parait la meilleure option thérapeutique, afin d'obtenir un effet antiviral rapide et de réduire le risque de résistance pendant le temps d'attente pour la greffe. L'effet antiviral peut parfois s'accompagner d'une amélioration spectaculaire de la maladie hépatique pouvant faire retirer le malade de la liste d'attente.

5. **Chez les malades transplantés** : le traitement sera les **analogues nucléos(t)idiques** au mieux en combinaison, associés à des immunoglobulines anti HBs.
6. **Chez les malades devant recevoir une chimiothérapie ou un traitement immunosuppresseur**, un traitement par **Lamivudine** doit être démarré avant la chimiothérapie ou le traitement immunosuppresseur et prolongé 6 mois après l'arrêt de ce traitement chez les malades Ag HBs positif et/ou chez ceux ayant des anticorps anti HBc positifs.

## VI. Surveillance des malades traités et non traités

### ➤ Surveillance des patients traités

#### 1) *Surveillance de la tolérance du traitement*

**Pour l'Interféron**, les effets indésirables les plus fréquents (fatigue, anorexie, perte de poids, diarrhée, rash cutané, alopecie, inflammation au point d'injection) sont compatibles avec la poursuite du traitement. Le syndrome pseudo-grippal peut être prévenu par la prise de Paracétamol avant l'injection.

D'autres effets indésirables plus sérieux, notamment des signes de dépression ou des idées suicidaires, doivent être recherchés lors des visites régulières et imposent une prise en charge spécialisée.

La surveillance des effets indésirables repose également sur des bilans biologiques réguliers :

- Une numération formule sanguine mensuelle est nécessaire à la recherche de cytopénies. L'utilisation de facteurs de croissance pourrait être envisagée en cas de neutropénie persistante.
- Un bilan thyroïdien trimestriel
- Une surveillance trimestrielle de la fonction rénale et de la glycémie.

**Les analogues nucléos(t)idiques** sont généralement bien tolérés. L'Adéfovir peut être néphrotoxique à fortes doses ce qui implique un contrôle trimestriel de la fonction rénale.

## 2) *Surveillance de l'efficacité du traitement*

Le but de cette surveillance est d'évaluer la réponse au traitement. Que l'hépatite chronique B soit Ag HBe positif ou Ag HBe négatif, le jury recommande de surveiller les **ALAT** et l'**ADN du virus B** tous les **3 mois** (niveau A) et ceci pour deux raisons :

- ❖ Initialement ces dosages ont une valeur prédictive de réponse virologique (diminution de l'ADN viral et séroconversion anti HBe)
- ❖ Au long cours, leur élévation permet chez les malades sous analogues nucléos(t)idiques, un diagnostic précoce de la résistance virologique, et une adaptation rapide du traitement antiviral avant l'aggravation clinique.

Après l'arrêt du traitement, chez les malades qui ont répondu, cette surveillance se fera par les ALAT et l'ADN viral tous les **6 mois pendant 2 ans**.

### *Recommandation*

*La surveillance des malades traités se fera par le dosage des ALAT et de l'ADN viral tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois pendant 2 ans chez les répondeurs après l'arrêt du traitement.*

## ➤ Surveillance des malades non traités

- 1) *Patients en phase d'immunotolérance* : chez ces patients ayant une forte réplication virale sans cytolyse, il est préconisé de contrôler les transaminases tous les 3 mois durant la première année puis tous les 6 mois. En cas d'élévation des ALAT à plus de deux fois la normale sur une durée de 3 à 6 mois, une biopsie hépatique et un traitement seront envisagés.
- 2) *Patients en phase de portage inactif* : ce sont les patients porteurs de l'Ag HBs sans cytolyse et sans réplication virale. Etant donné le faible risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire, le jury recommande :
  - ❖ Un dosage des ALAT et de l'ADN viral tous les ans.
  - ❖ Une échographie abdominale et un dosage de l'alphafoetoprotéine tous les 3 ans.

***Recommandation***

***Les porteurs inactifs du virus de l'hépatite B seront surveillés par :***

***❖ Un dosage des ALAT et un dosage quantitatif de l'ADN viral tous les ans.***

***et***

***❖ Un dosage de l'alphafoetoprotéine et une échographie abdominale tous les 3 ans.***

# Hépatite chronique C

## I. Quelle est l'épidémiologie de l'hépatite C et quelles sont les implications de santé publique ?

L'infection par le virus de l'hépatite C touche **3%** de la population mondiale. En **Tunisie**, d'après des statistiques récentes, sa prévalence serait de **1,6%** dans la population générale avec un **gradient Sud-Nord**. Cette prévalence est de 0,26% au sud et de 2,9% au nord ouest (niveau B).

Chez les hémodialysés, et selon l'enquête de M. Ayed, la prévalence est élevée, atteignant les 20%. Le **génotype 1b** est le génotype le plus fréquemment rencontré, en effet, il est rapporté chez environ **75%** des malades (niveau B).

Le mode de contamination le plus fréquent est nosocomial ; et on incrimine **les soins dentaires dans 50% des cas**.

Le retentissement économique de l'infection par le VHC est considérable du fait d'une importante morbidité et mortalité associées à la cirrhose et au carcinome hépato-cellulaire.

En Tunisie, l'impact de l'infection par le virus de l'hépatite C peut être mesuré par l'estimation de la prévalence des complications hépatiques attendues au cours des années et décennies à venir. On estime qu'il existe aujourd'hui près de **160.000 porteurs du VHC** dont **plus de 110.000 seraient évolutifs vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire**.

Chaque année dans notre pays, l'infection virale C serait responsable d'environ 48000 hospitalisations pour cirrhose et 1000 hospitalisations pour carcinome hépatocellulaire.

## II. Comment faire le diagnostic ?

Chez un sujet ayant **des anticorps anti-VHC** détectés sur 2 prélèvements successifs, il est impératif de rechercher une répllication virale par la **détection qualitative de l'ARN du VHC** dans le sérum.

- L'absence de répllication virale (20 à 25% des cas) témoigne d'une infection guérie et aucune exploration complémentaire n'est alors nécessaire si les transaminases sont normales. Cependant, l'existence d'une cytololyse, devra faire rechercher une autre cause pouvant expliquer l'augmentation des transaminases.
- Si une répllication virale est mise en évidence (75 à 80% des cas), on est alors en présence d'une **infection par le VHC** et un bilan

décisionnel après une enquête clinique, permettra de discuter l'indication du traitement.

**A. Enquête clinique** : il est nécessaire de préciser :

- L'âge, le sexe, le contexte socioéconomique du patient
- La date et le mode de contamination
- Les antécédents personnels en particulier thyroïdiens, neuropsychiatriques et auto-immuns
- Les traitements en cours, contraceptifs oraux, psychotropes...
- L'indice de masse corporelle, les signes d'imprégnation alcoolique et les éléments en faveur d'une comorbidité
- Le statut vaccinal vis-à-vis des virus des hépatites A et B

**B. Bilan décisionnel** : il précisera les arguments en faveur ou contre l'instauration d'un traitement antiviral et comprendra donc un bilan diagnostique et un bilan pré thérapeutique.

- 1) **Bilan biologique** : il repose sur le dosage des **transaminases**, mais comprend également des tests hépatiques (gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine, taux de prothrombine) et un hémogramme.  
L'augmentation des transaminases, malgré l'absence de corrélation stricte avec les lésions histologiques, est en faveur d'une maladie évolutive. Aussi, il a été démontré actuellement qu'un taux de transaminases normal, n'élimine en aucun cas une atteinte hépatique, et une cirrhose ou une fibrose avancée est rapportée chez 10% des sujets dont les transaminases sont constamment normales.
- 2) **Détermination du génotype viral** : elle est nécessaire car le génotype a une valeur pronostique importante et conditionne la durée du traitement.
- 3) **Dosage quantitatif de l'ARN viral** : la charge virale, déterminée par une technique moléculaire, n'est pas corrélée à l'intensité des lésions hépatiques, mais elle est prédictive de la réponse au traitement particulièrement pour le génotype 1. Sa mesure avant le traitement permet d'avoir une valeur de référence permettant d'apprécier la réponse précoce au traitement.
- 4) **Une échographie abdominale et une fibroscopie digestive** : elles permettent d'étudier le parenchyme hépatique et rechercher des signes d'hypertension portale.

- 5) **Une ponction biopsie du foie** : est indispensable dans la majorité des cas car, le **degré de fibrose** est le paramètre essentiel du pronostic et de la décision thérapeutique (niveau A). L'activité nécrotico-inflammatoire, cotée de A0 à A3, et le degré de fibrose, coté de F0 à F4, constituent les deux paramètres du **score de Métavir**, plus pertinent dans l'hépatite C que le score de Knodell.

**L'indication principale au traitement est l'existence d'une fibrose  $F \geq 2$  selon Métavir.**

En l'absence de comorbidités, il **n'y a pas d'indication à la ponction biopsie du foie pour les malades infectés par un virus de génotype 2 ou 3** car, dans ce cas l'efficacité du traitement est de 80% (niveau A).

Les limites de la ponction biopsie du foie ont conduit au développement de méthodes alternatives et non invasives pour la quantification de la fibrose telles que le Fibrotest, l'Elastométrie ou le Fibroscan, mais ces tests de fibrose sont encore en cours d'évaluation et ne devraient être proposés qu'en cas de contre-indications à la ponction biopsie du foie.

#### *Recommandation*

*La ponction biopsie du foie est l'examen de référence pour évaluer la fibrose. Elle n'est pas nécessaire pour les génotypes 2 et 3.*

*Les tests de fibrose sont en cours d'évaluation.*

## **II. Quels malades doit-on traiter ?**

Le traitement s'adresse aux malades adultes ayant une hépatite chronique C active authentifiée par la **présence de l'ARN du VHC** dans le sérum. Les indications thérapeutiques reposent surtout sur l'évaluation des lésions histologiques du foie, et **une indication thérapeutique n'est théoriquement retenue que lorsqu'il existe une atteinte hépatique significative qui se caractérise par un score de fibrose selon METAVIR  $\geq F2$**  (niveau A).

Ces indications, basées sur des constatations histologiques, sont cependant modulées par la considération de facteurs virologiques (génotype, charge virale) et de facteurs individuels (âge, comorbidités, altération de la qualité de vie, manifestations extra-hépatiques) qui vont permettre une meilleure appréciation des bénéfices et des risques du traitement.

### **1) Hépatite chronique modérée à sévère (METAVIR F2 ou F3)**

La présence d'une hépatite chronique au stade F2 ou F3 de fibrose est une indication au traitement quel que soit le grade d'activité nécrotico-inflammatoire.

#### ***Recommandation***

***Il faut traiter les malades ayant une hépatite chronique C lorsque :***

- ***La virémie est positive***
- ***La fibrose est  $\geq$  F2***

### **2) La cirrhose compensée (METAVIR F4)**

Chez les patients atteints de cirrhose, le but du traitement n'est pas seulement d'obtenir une réponse virologique prolongée, mais aussi, stabiliser la maladie et éviter les complications de la cirrhose surtout les décompensations et le carcinome hépatocellulaire. En effet, la diminution de l'incidence des complications semble être corrélée à une réponse virologique ou biochimique prolongées.

Le traitement antiviral est contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée.

### **3) Les patients rechuteurs**

***La rechute*** se définit par la réapparition de l'ARN viral sérique dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement alors que sa recherche était négative en fin de traitement.

Chez les malades rechuteurs, si le traitement initial n'était pas un traitement de référence (le traitement de référence étant la bithérapie pégylée), il faudrait alors préconiser une bithérapie pégylée (INF pégylé + Ribavirine), mais si le traitement initial était un traitement de référence, les données sont actuellement insuffisantes pour recommander une attitude thérapeutique (niveau B).

### **4) Les patients non répondeurs**

***La non-réponse*** se définit par la persistance de l'ARN viral sérique à la fin du traitement.

Chez les malades non répondeurs, si le traitement initial n'était pas un traitement de référence, une bithérapie pégylée est recommandée. Par contre, si le traitement initial était une bithérapie pégylée, aucun traitement n'est préconisé (niveau B).

### **5) La primo-infection par le V.H.C**

Le diagnostic doit être fait précocement, dans les premières semaines suivant le contage, par la détection de l'ARN viral, confirmée sur 2 tests successifs. En cas de primo-infection, avec ou sans hépatite aigue, un traitement permet habituellement d'éviter le passage à la chronicité (niveau C). Cette attitude s'applique particulièrement aux contaminations accidentelles.

## **III. Quel est le bilan pré thérapeutique ?**

Ce bilan recherchera des comorbidités et des contre-indications au traitement.

### **1. La recherche de comorbidités doit comporter :**

- Une sérologie de l'hépatite virale B
- Une sérologie VIH
- Un bilan thyroïdien avec un dosage de T4, de la TSH et des anticorps antithyroïdiens
- Un bilan immunologique avec une recherche d'auto-anticorps (anti-nucléaires, anti-muscle lisse et anti-LKM1)
- Une créatinémie, une protéinurie, une glycémie, un bilan lipidique et une ferritinémie
- La recherche d'une cryoglobulinémie

### **2. La recherche de contre-indications au traitement comportera :**

- Un diagnostic biologique de grossesse chez la femme
- Un E.C.G, chez les sujets âgés de plus de 50 ans ou ayant une cardiopathie connue
- Un examen ophtalmologique, en présence de facteurs de risque de rétinopathie (diabète, HTA...).
- Un avis psychiatrique, surtout en cas d'antécédents psychiatriques
- La recherche d'une anémie ou d'une hémoglobinopathie

## **IV. Quel est le traitement optimal ?**

### ***1. Critères influençant la réponse au traitement***

Avant de parler du traitement optimal proprement dit, nous avons jugé utile de rapporter, à travers les données de la littérature récente, les principaux critères qui influencent la réponse au traitement, afin d'argumenter nos recommandations concernant ce traitement.

- **L'âge du patient**

Classiquement, on considérait que l'âge inférieur à 40 ans était prédictif d'une meilleure réponse au traitement, cependant plusieurs études mondiales récentes menées chez des patients dont l'âge arrive jusqu'à 65 ans, montrent des résultats similaires à ceux obtenus chez les malades plus jeunes (niveau B). Ces constatations font que la limite d'âge pour le traitement antiviral, qui était de 60 ans, doit s'étendre à 65 ans et ceci d'autant plus qu'on assiste actuellement à une augmentation de la moyenne de survie du tunisien.

### ***Recommandation***

***Le traitement de l'hépatite C de l'adulte doit concerner les malades âgés de 18 à 65 ans.***

- **La consommation d'Alcool**

L'efficacité du traitement antiviral, sa tolérance et son observance sont diminuées chez les personnes ayant une consommation excessive d'alcool. Il est recommandé d'obtenir un sevrage en alcool pendant au moins 6 mois avant le début du traitement.

- **Obésité et insulino-résistance**

La présence d'une stéatose hépatique est plus fréquente chez les patients infectés par le VHC et en particulier s'il s'agit d'un génotype 3. Cette stéatose, dans le cadre d'une obésité et d'un syndrome métabolique est associée à une progression plus rapide de la fibrose et à une plus mauvaise réponse au traitement.

Ceci souligne l'intérêt de la prise en charge d'un diabète et/ou d'une surcharge pondérale chez un malade ayant une hépatite chronique C avant de débiter le traitement.

- **Génotype viral**

Le taux de réponse virologique prolongée après bithérapie à l'Interféron pégylé varie considérablement avec le génotype viral. Schématiquement, ce taux est de 40 à 50 % pour les génotypes 1 et 4 qui sont de plus mauvais pronostic contre 75 à 80 %, voire même 100 % selon les séries pour les génotypes 2 et 3 qui eux sont de meilleur pronostic.

- **Les facteurs psychoaffectifs et l'instabilité socioéconomique**

Ils sont également, d'après plusieurs séries, des facteurs d'échec du traitement.

## 2. Comment traiter de façon optimale

L'objectif principal du traitement de l'hépatite chronique C est la réduction de la morbidité et de la mortalité liées à la fibrose hépatique.

Il comporte un traitement anti-viral et des mesures d'accompagnement.

### a) Le traitement antiviral

Le but du traitement antiviral reste la réponse virologique soutenue ou prolongée, définie par la négativation de l'ARN du virus de l'hépatite C six mois après la fin du traitement antiviral. Cette réponse virologique soutenue est associée à une amélioration histologique, à une diminution de l'incidence du carcinome hépatocellulaire et de l'incidence des complications de la maladie hépatique.

Plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être recommandés selon les circonstances.

#### ❖ *La bithérapie pégylée ( interféron alpha pégylé + ribavirine):*

Elle constitue le traitement de référence qui doit être préconisé en l'absence de contre-indications.

#### ▪ Posologies

Selon le type d'Interféron  $\alpha$  pégylé utilisé, les posologies sont les suivantes :

**INF PEG  $\alpha$ -2a** : 180  $\mu$ g/ semaine associé à la **Ribavirine** à la dose de 1g/j si le poids du patient est < 75 kg , 1,2 g/j si le poids du patient est > 75 kg en cas de génotype 1 ou 4 et de 800 mg/j indépendamment du poids du patient pour les génotypes 2 et 3.

**INF PEG  $\alpha$ -2b** : 1,5  $\mu$ g/kg/semaine associé à la **Ribavirine** à la dose de 800 mg/j si le poids du patient est < 65 kg, 1 g/j si le poids du patient est compris entre 65 et 85 kg, 1,2 g/j si le poids du patient est > 85 kg, en cas de génotype 1 et 4 et de 800 mg/j indépendamment du poids du patient, pour les génotypes 2 et 3.

Il est important de souligner que l'efficacité de la bithérapie pégylée est augmentée par :

- La bonne observance du traitement et le maintien pendant ce traitement des doses optimales
- La non interruption, même brève du traitement
- L'amélioration de la tolérance de ce traitement.

Ces objectifs peuvent être atteints à l'aide du monitoring virologique. En effet, la connaissance d'un ARN du virus C indétectable au 3<sup>ème</sup> mois est souvent une aide pour le patient pour continuer le traitement.

L'utilisation de l'Erythropoétine (EPO) en cas d'anémie liée à la Ribavirine et des facteurs de croissance (G-CSF) en cas de neutropénie profonde est associée à une amélioration de la qualité de vie, une meilleure observance et une meilleure efficacité du traitement. Cette stratégie doit être préférée aux réductions des doses des médicaments.

### ***Recommandation***

***Le traitement de référence de l'hépatite chronique C est :***

***Interféron pégylé + Ribavirine***

***Importance***

- ***De la bonne observance du traitement***
- ***Du maintien des doses optimales pendant le traitement***
- ***D'éviter les interruptions mêmes brèves du traitement***

#### ▪ **Durée du traitement**

Elle dépend du génotype viral :

Pour le **Génotype 1** : un dosage de la charge virale est réalisé à 3 mois de traitement. En cas de réponse (définie par une négativation ou une diminution de la charge virale d'au moins 2 Log par rapport à la charge initiale), la durée du traitement préconisée est de **48 semaines** (niveau A). En cas de non réponse, un deuxième dosage de la charge virale est effectué à 6 mois de traitement, pour détecter une réponse tardive (définie par une négativation de l'ARN viral). En cas de réponse tardive, la durée du traitement sera de **72 semaines** (niveau B), mais en l'absence de réponse, le traitement est arrêté à 6 mois.

### ***Recommandation***

***La durée du traitement en cas de génotype 1 est de 48 semaines. Cependant, les malades non répondeurs à la 12<sup>ème</sup> semaine doivent bénéficier d'un contrôle de la charge virale à la 24<sup>ème</sup> semaine et s'ils sont répondeurs, la durée du traitement doit être de 72 semaines.***

Pour le **Génotype 4** : la durée du traitement préconisée est de **48 semaines**.

Pour les **Génotypes 2 et 3**: la durée du traitement est de **24 semaines** (niveau A).

### ***Recommandation***

***Pour les génotypes 2 et 3, la durée du traitement est de 24 semaines. Le contrôle de la charge virale à la 12ème semaine n'est pas nécessaire.***

#### ***❖ L'interféron alpha pégylé en monothérapie***

Ce schéma thérapeutique est recommandé en cas de contre-indication à la Ribavirine. Il donne des taux de R.V.P variant entre 40 et 45 %. Ce schéma peut être également discuté en traitement d'entretien dans certaines situations particulières, surtout chez des patients jeunes, ayant une réponse biochimique, sans réponse virologique et une bonne tolérance, dans le but de ralentir la progression de la fibrose.

#### **b) Les mesures d'accompagnement consistent en :**

- Une contraception efficace, en cas d'utilisation de la Ribavirine, pendant le traitement et après sa fin, durant 4 mois pour la femme et 7 mois pour l'homme.
- L'arrêt d'une éventuelle consommation alcoolique
- L'arrêt d'un éventuel tabagisme
- Une réduction pondérale en cas d'obésité
- Une vaccination contre l'hépatite B.

### ***3. Traitement de certains cas particuliers***

#### **a. Les répondeurs - rechuteurs**

- Si le traitement initial n'est pas un traitement de référence, il faut préconiser une bithérapie : INF pégylé + Ribavirine.
- Si le traitement initial est un traitement de référence, les données sont actuellement insuffisantes pour recommander une attitude thérapeutique. Toutefois, l'Interféron pégylé en traitement d'entretien peut être discuté pour les stades de fibrose F3 et F4.

#### **b. Les non répondeurs**

- Si le traitement initial n'est pas un traitement de référence, une bithérapie : INF pégylé + Ribavirine est préconisée.
- Si le traitement initial est un traitement de référence, aucun traitement n'est recommandé.

Lors des échecs au traitement, il est important de reconstituer l'histoire de l'échec. Il apparaît que des patients considérés comme non répondeurs sont en fait des patients qui ont interrompu leur traitement ou chez lesquels les doses de traitement ont du être baissées de façon importante pour mauvaise tolérance. Par conséquent, en cas de traitement non optimal, un nouveau traitement peut être tenté dans de meilleures conditions.

### **c. La cirrhose compensée**

Le schéma thérapeutique recommandé dans ce cas est le même que celui chez les patients non cirrhotiques.

Un traitement d'entretien par Interféron pégylé en monothérapie, peut être discuté chez les patients jeunes ayant une réponse biochimique et une bonne tolérance sans réponse virologique.

### ***Recommandation***

***La cirrhose compensée active C est une indication au traitement par une bithérapie pégylée***

### **d. L'hépatite chronique C chez les insuffisants rénaux en hémodialyse**

La Ribavirine étant contre indiquée, le schéma thérapeutique recommandé consiste à donner l'Interféron  $\alpha$  en monothérapie. D'habitude, l'Interféron classique est préconisé mais des études récentes ont montré que l'Interféron pégylé  $\alpha$  2a peut être également utilisé.

### **e. Primo-infection par le V.H.C**

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été essayés dans ce cas. Ceux qui donnent les meilleurs résultats sont les suivants :

- INF  $\alpha$  : 5 millions d'unités/j x 4 semaines, puis 5 millions d'unités 3 fois /semaine x 20 semaines
- INF  $\alpha$  : 10 millions d'unités/j jusqu'à la normalisation des transaminases, généralement au bout de 3 à 6 semaines.
- Actuellement, on a tendance de plus en plus à préconiser l'Interféron  $\alpha$  pégylé en mono ou bithérapie pendant 24 semaines.

## **f. Coinfection V.H.C – V.I.H**

La co-infection VIH-VHC est fréquente dans la population VIH et représente désormais un problème émergent de santé publique. La prise en charge médicale de l'hépatite C chez les sujets VIH est plus difficile du fait de l'immunosuppression sous-jacente. Le traitement repose sur la bithérapie pégylée.

- Chez les patients non immunodéprimés, le traitement de l'infection virale C est indiqué en premier.
- Chez les malades sous traitement antiviral, le traitement de l'hépatite C répond aux mêmes critères que ceux des malades ayant une infection virale C isolée.
- En cas d'immunodépression sévère, le traitement anti-rétroviral est indiqué en premier vu la diminution de la réponse virologique et la mauvaise tolérance du traitement anti-VHC.

### ***Recommandation***

***La bithérapie pégylée est également indiquée en cas de :***

- ***Non réponse à un traitement non optimal***
- ***Manifestations extra-hépatiques symptomatiques même en l'absence d'atteinte hépatique.***
- ***Primo-infection par le VHC***
- ***Il n' y a pas d'indication à retraiter les rechuteurs et les non répondeurs à un traitement optimal***

## **VI. Surveillance des malades traités et non traités**

### **➤ Surveillance des patients traités**

#### **1) *Surveillance de la tolérance du traitement***

**Pour l'Interféron**, les effets indésirables les plus fréquents (fatigue, anorexie, perte de poids, diarrhée, rash cutané, alopecie, inflammation au point d'injection) sont compatibles avec la poursuite du traitement. Le syndrome pseudo-grippal peut être prévenu par la prise de Paracétamol avant l'injection.

D'autres effets indésirables plus sérieux, notamment des signes de dépression ou des idées suicidaires, doivent être recherchés lors des visites régulières et imposent une prise en charge spécialisée.

La surveillance des effets indésirables repose également sur des bilans biologiques réguliers :

- Une numération formule sanguine mensuelle est nécessaire à la recherche de cytopénies. L'utilisation de facteurs de croissance pourrait être envisagée en cas de neutropénie persistante.
- Un bilan thyroïdien trimestriel
- Une surveillance trimestrielle de la fonction rénale et de la glycémie.

**Pour la Ribavirine**, la principale complication est la survenue d'une anémie hémolytique qui justifie une surveillance régulière de l'hémogramme à la même fréquence que pour l'Interféron. Une diminution de la posologie doit être envisagée en cas d'anémie sévère. La Ribavirine est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte en raison de son risque tératogène. Une contraception des deux parents est indispensable pendant le traitement et doit être poursuivie 4 mois après l'arrêt de la Ribavirine chez la femme et 7 mois chez l'homme.

## 2) *Surveillance de l'efficacité du traitement*

L'objectif de cette surveillance est d'évaluer la réponse au traitement.

En cas de **génotype 1** : outre la surveillance des ALAT tous les mois, la détermination de la **charge virale** au **3<sup>ème</sup> mois** est capitale (niveau A). En cas de négativation ou de baisse de la charge virale d'au moins 2log, le traitement sera poursuivi pendant 48 semaines. Si la charge virale ne diminue pas, la plupart des auteurs recommandent actuellement de continuer le traitement et de refaire un **dosage qualitatif de la virémie à 6 mois**, à la recherche d'une négativation de la virémie qui traduit une réponse tardive et qui impose alors un traitement de 72 semaines.

En cas de génotype 2 ou 3, la détermination de la charge virale au 3<sup>ème</sup> mois n'est pas nécessaire.

Après l'arrêt du traitement, chez les malades qui ont répondu, un **dosage qualitatif de la virémie** se fera **6 mois** après l'arrêt du traitement à la recherche d'une réponse soutenue puis tous les 6 mois pendant 2 ans.

### *Recommandation*

*La surveillance de la virémie chez les malades traités n'est nécessaire pendant le traitement, que pour les génotypes 1 et 4. Elle se fera par le dosage de l'ARN viral quantitatif à 3 mois et à 6 mois en cas de non réponse à 3 mois.*

*Après l'arrêt du traitement, la surveillance se fera chez les répondeurs quelque soit le génotype, par un dosage qualitatif de la virémie tous les 6 mois pendant 2 ans*

#### ➤ **Surveillance des malades non traités**

Pour les patients ayant des anticorps anti-HCV positifs sans cytolysse et sans réplication virale, le risque de passage à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire étant très faible voire nul, le jury recommande une surveillance par un dosage des ALAT et de l'ARN viral qualitatif tous les ans.

### *Recommandation*

*Les patients ayant des ALAT normales et un ARN VIRAL négatif seront surveillés par un dosage des ALAT et un ARN VIRAL qualitatif tous les ans.*

## ***ABREVIATIONS***

ADN-VHB	: acide désoxyribonucléique du virus de l'hépatite B
ALAT	: alanine amino-transférase
ASAT	: aspartate amino- transférase
IFN	: Interféron
PCR	: polymérase chain reaction
VHB	: virus de l'hépatite B
VHC	: virus de l'hépatite C
VHD	: virus de l'hépatite D
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
$\alpha$	: alpha

## ***REFERENCES***

- Janssen et al, Lancet 2005; 365: 123- 9
- Lau et al, N Eng J Med 2005; 352: 268-95
- VanNunen et al, Gut 2003; 52: 420-4
- Marcellin et al, N EngJ Med 2003; 348:808-16
- Marcellin et al, N EngJ Med 2004; 351: 1206-17
- Papatheodoris et al, Hepatology 2002; 36: 219- 26
- Hadziyannis et al, N EngJ Med 2003; 348: 800-7
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. Consensus Statement. J Hepatol 2003; 39: S3- S25
- Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B. Liver International 2005; 25: 472-489
- Chang et al, N EngJ Med 2006; 354: 1001-10
- Berg et al, Gastroenterology 2006; 130: 1086-97
- Conférence Française de Consensus sur le traitement de l'hépatite C Paris, 27-28 Février 2002.
- Von Wagner et al, Gastroenterology 2005; 129 : 522-7
- Castera et al, Gastroenterology 2005; 128 : 343-350
- Shiffman et al, Gastroenterology 2004; 126 : 1015-23

## ***Recommandations pour l'hépatite chronique B***

### ***1<sup>ère</sup> Recommandation***

*La ponction biopsie du foie est l'examen de référence pour évaluer la sévérité de la maladie hépatique jugée sur l'activité nécrotico-inflammatoire et/ou la fibrose.*

*Les tests de fibrose sont en cours d'évaluation.*

### ***2<sup>ème</sup> Recommandation***

*La virémie doit être considérée à partir de*

*10<sup>5</sup> Copies/ml pour l'hépatite chronique B Ag HBe positif*

*10<sup>4</sup> Copies/ml pour l'hépatite chronique B Ag HBe négatif.*

### ***3<sup>ème</sup> Recommandation***

*Le traitement de l'hépatite chronique B de l'adulte doit concerner les malades âgés de 18 à 65 ans.*

### ***4<sup>ème</sup> Recommandation***

*Il faut traiter une hépatite chronique B Ag HBe (+) si :*

*-Virémie  $\geq 10^5$  copies/ml*

*-ALAT  $\geq 2N$  et/ou Hépatite modérée à sévère ( $A \geq 2$  et/ou  $F \geq 2$ )*

### ***5<sup>ème</sup> Recommandation***

*Il faut traiter une hépatite chronique B Ag HBe (-) si:*

*-Virémie  $\geq 10^4$  copies/ml*

*-ALAT  $\geq 2N$  et/ou Hépatite modérée à sévère ( $A \geq 2$  et/ou  $F \geq 2$ )*

### **6<sup>ème</sup> Recommandation**

*L'Interféron pégylé doit constituer le traitement de 1ère intention de l'hépatite chronique B AgHBe (+) et de l'hépatite chronique B AgHBe (-)*

### **7<sup>ème</sup> Recommandation**

*En cas d'échec, de contre-indication ou de mauvaise tolérance de l'interféron pégylé, il faudrait prescrire la Lamivudine si:*

- *Séroconversion HBe (+) : Poursuivre le traitement pendant au moins 6 mois*
- *Pas de séroconversion HBe ou HCB Ag HBe (-) : Poursuivre le traitement tant qu'il est efficace*
- *Suspicion d'échappement : associer Adéfovir ou Entécavir*

### **8<sup>ème</sup> Recommandation**

*La cirrhose compensée est une indication au traitement quelque soit la virémie si ALAT > 2N et à partir d'une virémie  $\geq 10^4$  si ALAT  $\leq 2N$ . Le traitement de 1ère intention est un analogue nucléos(t)idique.*

### **9<sup>ème</sup> Recommandation**

*La surveillance des malades traités se fera par le dosage des ALAT et de l'ADN viral tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois pendant 2 ans chez les répondeurs après l'arrêt du traitement.*

### **10<sup>ème</sup> Recommandation**

*Les porteurs inactifs du virus de l'hépatite B seront surveillés par :*

- *Un dosage des ALAT et un ADN viral quantitatif tous les ans.*
- *Un dosage de l'alphafoetoprotéine et une échographie abdominale tous les 3 ans.*

## ***Recommandations pour l'hépatite chronique C***

### ***1<sup>ère</sup> Recommandation***

*La ponction biopsie du foie est l'examen de référence pour évaluer la fibrose. Elle n'est pas nécessaire pour les génotypes 2 et 3. Les tests de fibrose sont en cours d'évaluation.*

### ***2<sup>ème</sup> Recommandation***

*Il faut traiter les malades ayant une hépatite chronique C lorsque :*

- La virémie est positive*
- La fibrose est  $\geq$  F2*

### ***3<sup>ème</sup> Recommandation***

*Le traitement de l'hépatite C de l'adulte doit concerner les malades âgés de 18 à 65 ans.*

### ***4<sup>ème</sup> Recommandation***

*Le traitement de référence de l'hépatite chronique C est :*

#### ***Interféron pégylé + Ribavirine***

*Importance:*

- De la bonne observance*
- Du maintien des doses optimales pendant le TTT*
- D'éviter les interruptions mêmes brèves+++*

### ***5<sup>ème</sup> Recommandation***

*La durée du traitement en cas de génotype 1b est de 48 semaines. Cependant, les malades non répondeurs à la 12<sup>ème</sup> semaine doivent bénéficier d'un contrôle de la charge virale à la 24<sup>ème</sup> semaine et s'ils sont répondeurs, la durée du traitement doit être de 72 semaines*

### ***6<sup>ème</sup> Recommandation***

*Pour les génotypes 2 et 3, la durée du traitement est de 24 semaines. Le contrôle de la charge virale à la 12<sup>ème</sup> semaine n'est pas nécessaire.*

### **7<sup>ème</sup> Recommandation**

*La cirrhose compensée active C est une indication au traitement par une bithérapie pégylée.*

### **8<sup>ème</sup> Recommandation**

*La bithérapie pégylée est également indiquée en cas de :*

- *Non réponse à un traitement non optimal*
- *Manifestations extra hépatiques symptomatiques même en l'absence d'atteinte hépatique.*
- *Primo-infection par le VHC*

*Il n' y a pas d'indication à retraiter les rechuteurs et les non répondeurs à un traitement optimal*

### **9<sup>ème</sup> Recommandation**

*La surveillance de la virémie chez les malades traités n'est nécessaire pendant le traitement, que pour les génotypes 1 et 4. Elle se fera par le dosage de l'ARN viral quantitatif à 3 mois et à 6 mois en cas de non réponse à 3 mois.*

*Après l'arrêt du traitement, la surveillance se fera chez les répondeurs quelque soit le génotype, par un dosage qualitatif de la virémie tous les 6 mois pendant 2 ans*

### **10<sup>ème</sup> Recommandation**

*Les patients ayant des ALAT normales et un ARN VIRAL négatif seront surveillés par un dosage des ALAT et un ARN VIRAL qualitatif tous les ans.*

