



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ALD 6

HÉPATITE CHRONIQUE C

GUIDE MEDECIN

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
INTRODUCTION	3
GUIDE MEDECIN POUR L'ALD 6 - VHC	4
I. BILAN INITIAL	4
I.1. Objectifs	4
I.2. Professionnels impliqués	4
I.3. Rappel du bilan de base	4
I.4. Recherche de comorbidités	4
I.5. Recherche de contre-indications au traitement	5
II. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	6
II.1. Objectifs	6
II.2. Professionnels impliqués	6
II.3. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	6
II.4. Traitements pharmacologiques	6
II.5. Transplantation hépatique	7
III. SUIVI	7
III.1. Objectifs	7
III.2. Professionnels impliqués	7
III.3. Examens complémentaires	8
REFERENCES	10

INTRODUCTION

L'objectif de ce guide médecin est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un malade admis en ALD pour hépatite chronique C au titre de l'ALD 6 : maladies chroniques actives du foie et cirrhoses.

La prise en charge de l'hépatite C est un enjeu important de santé publique. En France, on estime que près de 400 000 personnes sont actuellement porteuses d'anticorps contre le virus de l'hépatite C (VHC), ce qui correspond à 0,84 % de la population française. Le risque majeur de transmission du VHC étant parentéral, cette prévalence globale varie fortement selon les populations étudiées, atteignant jusqu'à 70 % des usagers de drogue par voie intraveineuse. Par ailleurs, 25 % des sujets infectés par le VIH sont co-infectés par le VHC.

En termes d'incidence, on estime qu'il y a environ 5 000 nouveaux cas par an en France. Les usagers de drogues intraveineuses en représentent la grande majorité (de l'ordre de 70 %).

L'enjeu actuel porte sur le dépistage des sujets à risque et sur la prise en charge des patients infectés. C'est en effet l'infection chronique par le VHC (détecté par l'ARN viral C dans le sang) qui est source de complications engageant le pronostic vital, telles que le développement d'une cirrhose et à plus long terme d'un carcinome hépatocellulaire.

Du fait de la disponibilité de molécules antivirales actives contre le VHC, le premier objectif thérapeutique est l'éradication du virus. Toutefois, ces traitements antiviraux étant inconstamment efficaces et source d'effets indésirables, les professionnels de santé s'accordent généralement pour traiter les formes les plus actives de l'infection et surveiller sans traiter les formes peu évolutives. Ces dernières peuvent en effet rester longtemps quiescentes. Elles nécessitent cependant une surveillance régulière, l'indication du traitement devant être reconsidérée en cas d'aggravation.

L'objectif d'un guide médecin est d'être un outil pragmatique auquel le médecin traitant puisse se référer pour la prise en charge de la pathologie considérée. Le contenu du guide médecin est discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire. Il présente la déclinaison pratique des recommandations pour la pratique clinique (RPC) et/ou des conférences de consensus (CDC) disponibles, secondairement complétée par des avis d'experts lorsque les données sont manquantes. L'avis des experts est en effet indispensable pour certains champs, tels que le suivi des patients où le rythme de surveillance du patient par exemple dépend plus d'un consensus de professionnels que de données comparatives obtenues dans le cadre d'études cliniques.

Le guide médecin ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques : toutes les comorbidités, la non-réponse du patient au traitement, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce guide médecin reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient infecté par le VHC et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

GUIDE MEDECIN POUR L'ALD 6 - VHC

I. BILAN INITIAL

Sur le plan du diagnostic, des tests de fibrose sont en cours d'évaluation et pourraient limiter les indications de la ponction biopsie hépatique (PBH). L'évaluation de ces tests est prévue au programme de travail de la HAS de 2006. Ce guide médecin sera mis à jour en fonction des conclusions de cette évaluation.

I.1. Objectifs

- Affirmer le portage chronique du VHC et préciser le degré d'atteinte hépatique.
- Dans l'optique d'un traitement antiviral :
 - évaluer l'indication du traitement ;
 - identifier les comorbidités (en apportant notamment une attention particulière aux patients hémophiles ainsi qu'à la co-infection avec le VIH), l'impact d'éventuelles addictions (alcool, drogues, tabac) et les contre-indications au traitement antiviral ;
 - informer le patient des bénéfices apportés par le traitement antiviral, mais aussi des contraintes et complications possibles inhérentes au traitement.
- Si un traitement antiviral n'est pas instauré, disposer de données de base en cas de complications ultérieures.

I.2. Professionnels impliqués

- La détection et l'évaluation du patient sont du domaine du médecin généraliste et/ou du médecin spécialiste (hépato-gastro-entérologue, infectiologue, interniste). Le spécialiste interviendra nécessairement au moment de la ponction-biopsie hépatique (PBH).
- Ophthalmologue : au moment du bilan initial si le patient présente des facteurs de risque.
- Avis psychiatrique : au moment du bilan initial, indispensable en cas d'antécédents psychiatriques ou de dépression.
- Les enfants doivent bénéficier d'un suivi spécialisé (si possible une équipe spécialisée) coordonné par le médecin traitant. Chez l'enfant, les traitements sont insuffisamment validés (hors AMM) et doivent être prescrits dans le cadre de protocoles.

I.3. Rappel du bilan de base

- Transaminases (ASAT, ALAT), gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine, taux de prothrombine (TP), hémogramme y compris plaquettes
- Anticorps anti-VHC
- Détection qualitative de l'ARN du VHC sérique
- Détermination du génotype viral
- Alphafoetoprotéine
- Échographie abdominale
- PBH avec établissement du score METAVIR
 - *La PBH peut ne pas être effectuée lorsque la décision thérapeutique a été prise et qu'elle ne dépend pas du résultat histologique.*
- Quantification de la virémie (ARN quantitatif) si décision de traitement.

I.4. Recherche de comorbidités

- Sérologies VIH, VHB (Ag HBs, si négatif Ac anti-HBc et anti-HBs), VHA (Ac IgG anti-VHA),
- Dosage de la TSH et recherche d'auto-anticorps antithyroperoxydase, d'auto-anticorps antinucléaires, antimuscle lisse et anti-LKM1
- Créatininémie, protéinurie, clairance de la créatinine
- Glycémie
- Cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol en cas de stéatose
- Ferritinémie et mesure du coefficient de saturation de la transferrine pour le dépistage de l'hémochromatose.

I.5. Recherche de contre-indications au traitement

- Diagnostic biologique de grossesse
- ECG chez les patients de plus de 40 ans ou en cas de cardiopathie connue
- Examen ophtalmologique à la recherche d'une xérophtalmie en cas de symptomatologie évocatrice
- Avis psychiatrique, qui doit être indispensable en cas d'antécédents de manifestations psychiatriques.

II. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

II.1. Objectifs

- Obtention d'une :
 - réponse virale (ARN du VHC négatif) persistant 6 mois après la fin du traitement ;
 - normalisation des transaminases ;
 - stabilisation, voire régression des lésions histologiques.

II.2. Professionnels impliqués

La prescription antivirale initiale doit être effectuée par un spécialiste (hépato-gastro-entérologue, infectiologue, interniste). En cas de co-infection VHC-VIH, une concertation avec l'infectiologue est nécessaire.

II.3. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

II.3.1. Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension du patient ayant une hépatite chronique C : intelligibilité de sa maladie, maîtrise des gestes techniques. Elle comporte :

- une information, qui porte sur les thérapeutiques disponibles, les effets indésirables possibles du traitement reçu par le patient, la planification des examens de routine ou de dépistage de complications éventuelles et leurs résultats ;
- un apprentissage, qui porte sur les gestes techniques (auto-injection en cas de traitement par interféron).

II.3.2. Modification du mode de vie

- L'arrêt de la consommation d'alcool est recommandé. Si la consommation d'alcool ne peut être stoppée, elle doit être extrêmement réduite.
L'arrêt de la consommation de tabac est recommandé, associé si besoin à un accompagnement du sevrage tabagique. Chez les patients restant dépendants, un recours pharmacologique est possible : substituts nicotiques (patch, gomme, pastille, inhalateur) en première intention, bupropion en deuxième intention.
- Une prise en charge spécialisée est recommandée chez les personnes fortement dépendantes ou souffrant de coaddictions multiples ou présentant un terrain anxio-dépressif.
- En cas d'excès de poids, une réduction pondérale doit être recherchée, ainsi qu'une normalisation du bilan lipidique et de la glycémie, surtout s'il existe une stéatose hépatique associée.

II.3.3. Autres mesures de prévention

- Au cours du traitement et dans les 6 mois suivant l'arrêt de la ribavirine, la contraception est recommandée pour les femmes en âge de procréer. Il en est de même pour les hommes traités et leurs partenaires. Les hommes dont les partenaires sont enceintes doivent être informés de l'obligation d'utiliser un préservatif.

II.4. Traitements pharmacologiques

Pour des raisons de simplicité, les guides médecins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue

sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

II.4.1. Traitements antiviraux

— Traitement de référence :

- IFN PEG α -2a ou IFN PEG α -2b + ribavirine.

La durée du traitement (de 6 mois à 1 an) est à moduler en fonction du génotype, de la charge virale, de la tolérance, de l'importance de la fibrose et de la présence de co-infection (VIH).

— Alternatives :

- IFN PEG en monothérapie, si contre-indication à la ribavirine ;
- IFN standard ou IFN PEG en monothérapie en cas d'hépatite aiguë C ;
- IFN standard ou IFN PEG en monothérapie chez les patients dialysés.

D'autres alternatives thérapeutiques antivirales sont possibles mais le bénéfice de ces thérapeutiques n'est pas démontré.

II.4.2. Autres traitements pharmacologiques

- Substitut nicotinique ou bupropion, en aide au sevrage tabagique (cf. II.3.2. Modification du mode de vie).
- Contraceptif oral, si une grossesse est possible au cours du traitement par la ribavirine et dans les 6 mois suivant son arrêt (cf. II.3.3. Autres mesures de prévention).

II.4.3. Vaccinations

- Les vaccinations vis-à-vis du VHB et du VHA sont recommandées si les Ac IgG anti-VHA sont négatifs.

II.5. Transplantation hépatique

- Indiquée soit en cas de cirrhose sévère (CHILD C), soit en cas de carcinome hépatocellulaire (lésion unique ≤ 5 cm ou ≤ 3 nodules ≤ 3 cm chacun).

III. Suivi

III.1. Objectifs

- Chez les patients recevant le traitement spécifique, évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement.
- Surveillance de l'évolution du degré de cytolyse, de cholestase, de fibrose, d'insuffisance hépatocellulaire et dépistage du carcinome hépatocellulaire.
- Chez les patients ne recevant pas le traitement spécifique ou non répondeurs, surveillance de la non-évolutivité du processus hépatique.

III.2. Professionnels impliqués

- Le médecin traitant peut assurer le renouvellement du traitement et le suivi du patient. Au cours du suivi, en particulier à la 12^e, 24^e semaine et à la fin du traitement, une concertation est souhaitable entre médecin traitant et spécialiste.
- Le médecin traitant doit être sensibilisé aux effets indésirables fréquents du traitement antiviral afin de pouvoir les dépister. Ces effets indésirables peuvent justifier des consultations spécialisées : hématologue, psychiatre, cardiologue, endocrinologue, ophtalmologue, dermatologue, pneumologue.
- Les patients ayant une atteinte hépatique sévère (stade F3-F4), une comorbidité (par exemple une co-infection VIH ou VHB) ou non répondeurs au traitement spécifique doivent bénéficier d'une concertation régulière entre le médecin traitant et le spécialiste.

- Infirmier : lorsque le patient ne peut s'injecter lui-même son traitement, et éducation thérapeutique : apprentissage de la technique d'injection (IFN), gestion des traitements, gestion des effets indésirables et de l'observance.

III.2.1. Fréquence des consultations

En dehors de situations particulières (certaines comorbidités, effets indésirables justifiant une consultation supplémentaire), une consultation par le médecin traitant ou le médecin spécialiste toutes les 4 semaines est recommandée pendant le traitement antiviral.

Après le traitement antiviral, en cas de réponse virale prolongée et d'absence de fibrose sévère, une consultation tous les 6 mois est conseillée pendant 2 ans.

III.3. Examens complémentaires

III.3.1. En cours de traitement

Suivi biochimique

- Transaminases, hémogramme y compris plaquettes à 15 jours du début du traitement puis tous les mois
- TSH tous les 3 mois
- Uricémie tous les mois
- Test de grossesse tous les mois, si une grossesse est possible
- Cryoglobulinémie si symptômes évocateurs.

Suivi virologique

- ARN quantitatif à 4 semaines sur avis spécialisé
- Pour tous les génotypes, ARN qualitatif en fin de traitement
- Pour les génotypes 1, 4, 5 ou 6, ARN quantitatif à 12 semaines, et à 24 semaines si persistance virale à 12 semaines.

Consultations et suivis spécifiques

Les traitements antiviraux peuvent provoquer des effets indésirables (anémie, neutropénie, thrombopénie, dysthyroïdie, symptômes psychiatriques, troubles cutanés...) qui peuvent justifier une consultation spécialisée.

III.3.2. Après traitement, quel que soit le stade* (F0 à F4)

Suivi biochimique

- Transaminases tous les 2 mois pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement
- TSH 6 mois après l'arrêt du traitement.

Suivi virologique

- ARN qualitatif 6 mois après l'arrêt du traitement.
- En cas de négativation, une nouvelle recherche peut être effectuée 12 à 24 mois après la fin du traitement.

Patients aux stades F3 ou F4, cf. aussi III.3.5.

III.3.3. Chez les patients non répondeurs, quel que soit le stade* (F0 à F4)

- Les patients non répondeurs doivent bénéficier d'un suivi biochimique et échographique régulier, de fréquence établie par le spécialiste.

Patients aux stades F3 ou F4, cf. aussi III.3.5.

III.3.4. Chez les patients non traités, quel que soit le stade* (F0 à F4)

Suivi biochimique

- Transaminases semestrielles
- Gamma-GT, taux de prothrombine tous les 6 mois.

Patients aux stades F3 ou F4, cf. aussi III.3.5.

III.3.5. Chez les patients cirrhotiques ou atteints d'hépatite chronique sévère (stades* F3-F4)

- Dépistage du carcinome hépatocellulaire par échographie et alphafœtoprotéine tous les 6 mois, la fréquence de l'échographie pouvant dans certains cas être plus rapprochée, sur avis spécialisé.
- Fibroscopie OGD tous les 1 à 3 ans. La fréquence dépend du contexte clinique, notamment de la taille des varices œsogastriques.

** Le score METAVIR mesure l'état histologique du foie. La classification en F (F0 à F4) mesure la fibrose. Les stades F3- F4 désignent un stade précirrotique à cirrotique.*

REFERENCES

Première conférence européenne de consensus sur le traitement de l'hépatite B et C chez des patients co-infectés par le VIH, et le VHC ou le VHB. *Med Mal Infect* 2005;35(3):109-20.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus). Paris: Anaes; 2001.

Association française pour l'étude du foie, Société nationale française de gastro-entérologie. Hépatite C : dépistage et traitement. Conférence de consensus, Cité des sciences et de l'industrie - La Villette, 16 et 17 janvier 1997. Paris: AFEF; 1997.

Association française pour l'étude du foie, Société nationale française de gastro-entérologie, Société nationale française de médecine interne, Société de pathologie infectieuse de langue française, Fédération nationale des pôles de référence et réseaux hépatites. Traitement de l'hépatite C. Conférence de consensus, Maison de la chimie - Paris, 27 et 28 février 2002. Paris: AFEF; 2002.

Comité stratégique du programme national hépatites virales. Propositions d'actions pour renforcer le dépistage et la prévention et améliorer la prise en charge des hépatites B et C. Paris: ministère de la Santé et des Solidarités; 2005.

National Institutes of Health. Management of hepatitis C. Consensus conference, NIH campus - Bethesda, 2002 June 10-12. *Hepatology* 2002;36(5B):S3-S20.