

# Place du médecin généraliste dans la prise en charge de l'hépatite C

## *The general practitioner facing hepatitis C*

**M. Adler**

Service de Gastro-Entérologie et d'Hépatopancréatologie, Hôpital Erasme, U.L.B.

### RESUME

L'infection par le virus de l'hépatite C constitue aujourd'hui un problème de santé publique majeur, tant dans le monde qu'en Belgique. En effet, 200 millions d'individus (3 % de la population mondiale, 1 % de la population belge) sont infectés avec, dans 80 % des cas, le développement d'une infection chronique entraînant des maladies chroniques graves (hépatite chronique fibrosante, cirrhose, hépatocarcinome).

Le médecin généraliste est un des acteurs essentiels de la prise en charge de l'hépatite C. Son rôle est de prévenir l'infection en informant sur les facteurs de risque, de dépister en priorité les groupes à risque, de prendre en charge le patient après un dépistage positif en lui proposant éventuellement un traitement après avoir exclu les contre-indications et de collaborer avec l'hépatogastro-entérologue tant au niveau de l'observance du traitement que de la gestion des effets secondaires et enfin, d'assurer le suivi du patient non traité ou non répondeur.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 404-9

### ABSTRACT

Infection due to hepatitis C virus is currently a major public health problem, worldwide but also in Belgium.

Indeed, 200 million people (3 % of the world population, 1 % of the Belgian population) are infected with, in more than 80 % of the cases, an evolution toward chronic infection with the potential development of severe liver disease (chronic hepatitis with fibrosis, cirrhosis, hepatocarcinoma).

The general practitioner has a central position in the management of hepatitis C. His role is to prevent the infection, giving advice on the risk factors, to screen high risk groups, to monitor infected patients and to discuss with him the indications and contra-indications for antiviral therapy and to follow the treated patient in close collaboration with the hepatogastroenterologist to ensure adherence, to manage the side effects and to monitor the non treated patient as well as the non responder.

Rev Med Brux 2004 ; 25 : A 404-9

Key words : hepatitis C, management

### L'HEPATITE C : UNE EPIDEMIE SILENCIEUSE

Transmis de personne à personne par le sang, le virus de l'hépatite C (VHC) s'est répandu de manière silencieuse à travers le monde par la transfusion sanguine, parfois administrée à mauvais escient et par tout contact avec du sang contaminé.

Le pic épidémique date des années 1940-1980 mais, connaissant l'évolution naturelle de l'atteinte hépatique (Figure), nous connaissons maintenant et encore jusqu'en 2015-2020<sup>1</sup> les conséquences médicales de cette affection chronique qui touche 200 millions (3 %) de personnes dans le monde. Elle est 10 fois plus fréquente que le virus HIV, 10 fois plus conta-

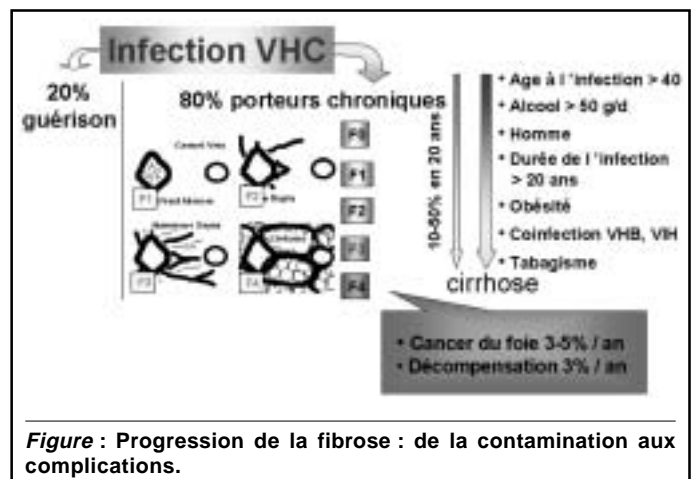


Figure : Progression de la fibrose : de la contamination aux complications.

gieuse et tue 3 fois plus<sup>2</sup>.

En Belgique, la prévalence des anticorps anti-VHC en population générale n'est pas connue de façon précise car les pouvoirs publics n'ont structuré ni la prévention, ni le dépistage, ni la prise en charge de cette infection. Une étude faite en Flandres en 1977<sup>3</sup> démontre une prévalence de 0,87 %. Lors de l'affaire Cidex, concernant 3.485 patients consultant les cliniques ou hôpitaux en vue de réaliser un acte technique, une prévalence de 1,5 % a été observée à Bruxelles<sup>4</sup>. La séropositivité augmente avec l'âge, avec un taux de 0,2 %, 1,6 % et 2,9 % chez les personnes de moins de 19 ans, 20 à 29 ans et de plus de 30 ans respectivement.

Lors d'une journée de dépistage gratuit parrainée par l'industrie pharmaceutique, plus de 1.000 personnes ont souhaité se faire dépister, plus par inquiétude vis-à-vis de leur santé que sur base de facteurs de risque. Une séropositivité a été observée chez 2 % d'entre eux.

### DEPISTAGE CIBLE

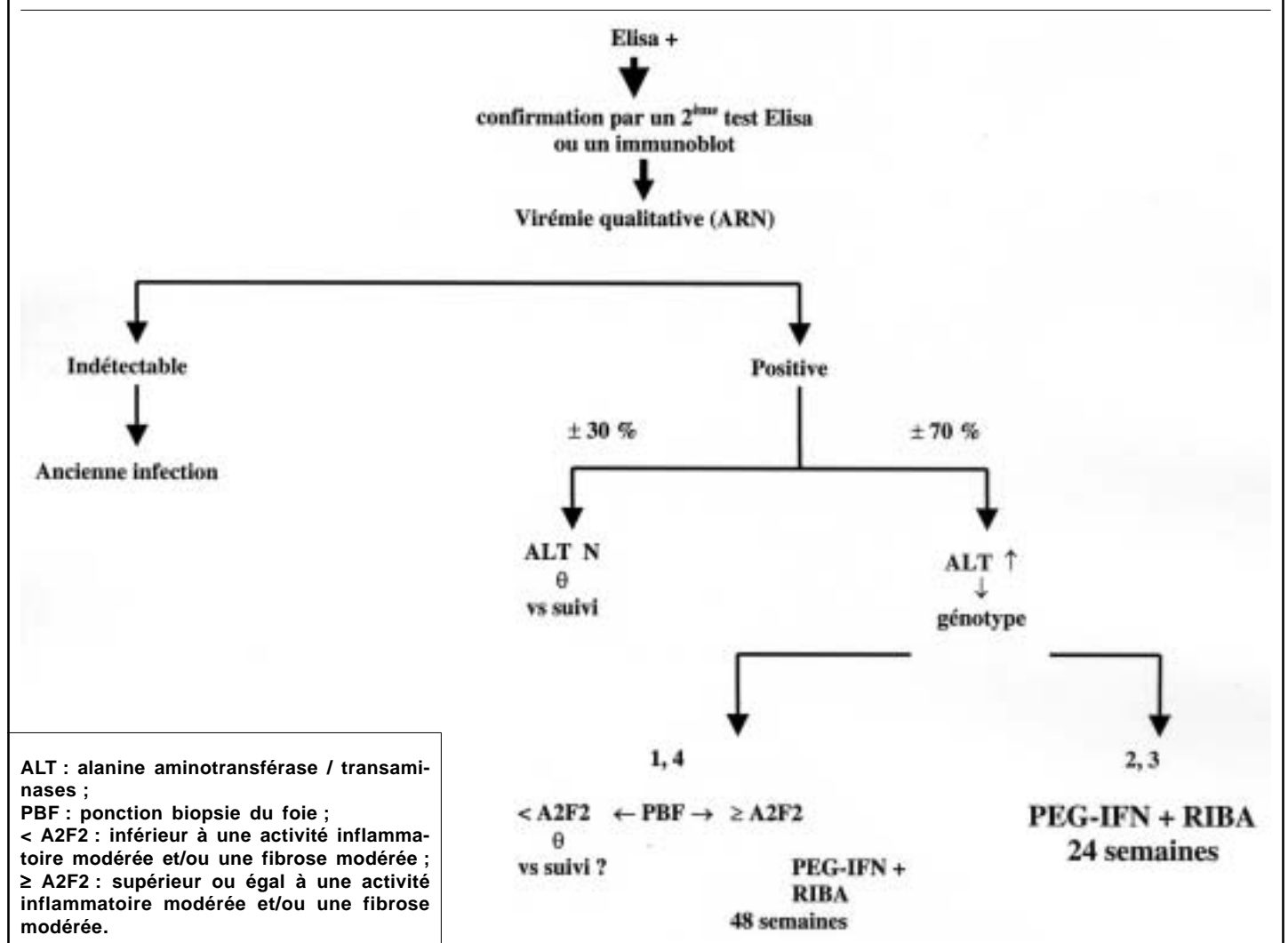
Sachant que l'infection est silencieuse sur le plan clinique, que les modes de transmission et les facteurs

de risque sont bien connus (Tableau 1), que le traitement antiviral a fait des progrès énormes en 10 ans avec, actuellement, un espoir de guérison chez plus de la moitié des patients (80 % en cas d'infection par les génotypes 2 et 3), il est indispensable de dépister les personnes à risque. Le rôle du médecin généraliste est ici essentiel mais il ne se limite pas à cela : il conseillera le patient séropositif sur les possibilités thérapeutiques, assurera son suivi et collaborera avec l'hépatogastro-entérologue dans l'éventualité de la mise en route d'un traitement.

**Tableau 1 : Facteurs de risque de l'hépatite C.**

- Avant 1990 :
  - transfusion de sang, produits du sang ;
  - situations à risque de transfusion : chirurgie lourde, trauma, hémorragie, réanimation, accouchement compliqué ;
  - contact avec du sang, actes invasifs avec effraction cutanée, hémodialyse.
- Usage de drogue(s) par voie intraveineuse/nasale.
- Risque sexuel : contact avec prostituées, partenaires sexuels multiples.
- ↑ ALT ou asthénie inexplicquée.
- Enfants de mère VHC ⊕.
- Contact avec objets contaminés par du sang provenant d'une personne VHC ⊕ (coupe-ongle, ciseaux familiaux, etc.), piercing, aiguille, tatouage.

**Tableau 2 : Conduite à tenir après un dépistage VHC positif.**



## PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION A VHC

En cas de sérologie positive pour le VHC, une infection sera attestée par la présence d'ARN. Certains patients ayant une sérologie positive et des tests hépatiques normaux peuvent avoir un ARN négatif, ce qui signe une guérison d'une infection ancienne.

Le Tableau 2 décrit la conduite à tenir après un dépistage VHC positif selon que le patient a des tests hépatiques régulièrement normaux ou anormaux.

### • Sujets à transaminases normales (20 à 30 % des patients).

Du fait de l'absence de corrélation entre le degré d'augmentation des transaminases et celui des lésions histologiques, la réalisation d'une biopsie de foie doit être discutée au cas par cas. Chez 75 % des malades, les lésions sont absentes ou minimales, 20 % ont des lésions modérées et 5 % des lésions sévères de type cirrhose<sup>5</sup>.

### • Sujets à transaminases élevées (70 % des patients). La plupart sont asymptomatiques. Si une biopsie est réalisée, on trouvera un éventail des lésions hépatiques<sup>5</sup> :

- fibrose absente ou minime ( $\leq$  F1) : 40-50 % ;
- fibrose significative (F2-F3) : 33-50 % ;
- cirrhose : 10-18 %.

*La biopsie sera conseillée* chez un patient pour lequel il y a une indication potentielle de traitement, *a fortiori* s'il existe des signes cliniques de cirrhose (angiomes stellaires, hépatomégalie dure) ou biologiques (baisse du PTT, des plaquettes, hypergammaglobulinémie).

Son but est de grader la fibrose, évaluer l'activité et détecter les lésions associées (stéatose liée à l'alcool ou l'obésité, surcharge en fer, etc.).

*La biopsie sera déconseillée* :

- chez un patient pour lequel il y a une contre-indication au traitement (Tableau 3) ;
- chez un patient âgé.

*La biopsie ne doit pas être réalisée* en cas d'infection par le génotype 2 et 3.

La mise au point récente de tests biologiques non invasifs de fibrose (tel que le fibrotest) permet d'évi-

ter ou de limiter le recours à la biopsie<sup>6</sup>, un acte assorti d'une potentielle morbidité, de l'ordre de 1 %<sup>7</sup>.

Le fibrotest a également un intérêt certain pour suivre la progression ou la régression de la fibrose avec ou sans traitement antiviral.

## INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTIVIRAL DE L'HEPATITE C

Un traitement doit être proposé :

- en cas d'hépatite aiguë ;
- en cas d'hépatite chronique avec lésions inflammatoires et/ou fibrose hépatique et/ou cirrhose associée ou non au VIH ;
- en cas de manifestations extra-hépatiques sévères : cryoglobulinémie avec atteinte cutanée, neurologique, glomérulaire ; porphyrie cutanée tardive ; lichen plan.

Le but du traitement est d'éradiquer le virus, éviter la constitution et l'évolution des lésions hépatiques (surtout une cirrhose), prévenir les complications de la cirrhose et l'hépatocarcinome pouvant mener au décès et améliorer la qualité de vie.

Les contre-indications d'un traitement antiviral sont reprises dans le Tableau 3.

## PRISE EN CHARGE DU PATIENT TRAITE

Les nouveaux interférons pégylés en association avec la ribavirine permettent d'obtenir plus de 50 % de réponse virologique prolongée (Tableau 4). On peut alors parler de guérison<sup>8,9</sup>.

Cependant, les effets secondaires ne sont pas rares, nécessitant des diminutions de doses dans 40 % des cas et un arrêt dans 10 % des cas.

Il est maintenant bien démontré qu'une bonne observance du traitement pendant > 80 % du temps, avec > 80 % de la dose d'interféron et > 80 % de la dose de ribavirine, pendant les 12 premières semaines de traitement est responsable de la réponse virologique à long terme<sup>10</sup>.

Le rôle du médecin généraliste et du spécialiste est capital et comporte l'éducation thérapeutique, le soutien du patient, le monitoring et la prise en charge des effets secondaires qu'il est important d'avoir à l'esprit (Tableaux 5 et 6) ainsi que la connaissance des conditions de remboursement (Tableaux 7 et 8). L'ob-

**Tableau 3 : Contre-indications aux traitements antiviraux de l'hépatite chronique C.**

Interféron	IFN + ribavirine
Cirrhose décompensée Hépatite auto-immune Problèmes $\Psi$ sévères Dysthyroïdie non contrôlée Coronaropathie instable Epilepsie non contrôlée Diabète non contrôlé Grossesse	Anémie Hémoglobinopathie Contraception impossible Coronaropathie sévère Insuffisance respiratoire Hémodialyse
<b>CI psychiatriques</b>	
Troubles psychotiques : schizophrénie, troubles délirants Troubles de la personnalité : antisociale, <i>borderline</i> Dépression sévère (mélancolique, psychotique, suicidaire)	

**Tableau 4 : Réponse virologique soutenue.**

	PEG-IFN2a + ribavirine	PEG-IFN2b + ribavirine
Tous génotypes	57 %	54 % (61 %)*
Génotype 1	46 %	42 % (48 %)*
Génotype 2, 3	76 %	82 % (88 %)*

\*avec des doses de ribavirine > 10,6 mg/kg.

Atteintes psychiatriques	Dépression, suicide, délire, psychose Rechute de toxicomanie
Atteintes hématologiques	Anémie, leucopénie, thrombopénie
Atteintes neurologiques et musculaires	Epilepsie, neuropathie périphérique, polymyosite
Manifestations d'auto-immunité	Dysthyroïdie auto-immune, polyarthrite rhumatoïde, lupus induits, phénomène de Raynaud, diabète
Atteintes cardiovasculaires	Hypertension artérielle, trouble du rythme, trouble de la conduction, cardiomyopathie ischémique
Atteintes rénales	Glomérulopathie
Atteintes dermatologiques	Psoriasis, vitiligo, lichen plan Rash photo-induit
Atteintes ophtalmologiques	Rétinopathie, névrite optique
Atteintes auditives	Perte de l'audition, acouphènes
Atteintes pulmonaires	Pneumopathie interstitielle
Atteintes hépatiques	Hépatite auto-immune
Patients transplantés	Rejet
* rapportés jusque dans 60 % des cas, ayant justifié l'arrêt du traitement (10 % des cas) ou la diminution de la posologie (40 % des cas).	

Effets secondaires non sévères	Toux, dyspnée d'effort, insomnie, prurit, éruption cutanée, élévation de l'uricémie
Effets secondaires sévères	Anémie hémolytique, tératogénicité

servance du traitement pendant les 12 premières semaines est indispensable au succès de la bithérapie.

On surveillera l'hémogramme à deux reprises le premier mois, puis mensuellement, à la recherche d'une anémie, d'une neutropénie et d'une thrombopénie. Une modification des doses d'interféron pégylé pourra être décidée en cas de neutropénie ou thrombopénie et de ribavirine, en cas d'anémie.

Un dosage de la TSH et de la glycémie se fera tous les 3 mois. L'évolution des transaminases sera suivie tous les mois et 6 mois après l'arrêt du traitement.

L'efficacité du traitement est jugée essentiellement

<b>Première demande de remboursement : accord pour 24 semaines</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Adultes avec hépatite C chronique</li> <li>Elévation des ALT à deux reprises à au moins 1 mois d'intervalle</li> <li>ARN-VHC sérique positif</li> </ul>	
Génotypes 2/3	Génotypes 1/4/5/6
Plus de biopsie nécessaire	Biopsie montrant une inflammation ou une fibrose
Traitement de 24 semaines	Règle d'arrêt à 12 semaines (*)
<b>Renouvellement pour une seule période de 24 semaines</b>	
Uniquement pour les patients avec génotypes 1/4/5/6 ayant une réponse virologique à 12 semaines (*)	
<b>Traitement par PegIntron® 1,5 mg/kg/sem associé au Rebetol® 800 à 1.200 mg/j les 2 médicaments sont adaptés au poids du patient afin de garantir l'efficacité maximale tout en minimisant les effets secondaires.</b>	
(*) Réponse virologique à 12 semaines = négativation de la PCR ou diminution d'au moins 2 log par rapport au pré-traitement (< 1 % de la valeur initiale).	

grâce à des repères virologiques ; le détail en est repris dans le Tableau 9.

Retenons comme point essentiel, la mesure de la virémie quantitative après 12 semaines de traitement en cas de génotype 1 et l'arrêt de traitement si la charge virale ne chute pas de plus de 2 logarithmes<sup>11</sup>. Cela évite de devoir prolonger inutilement un traitement coûteux<sup>12</sup> et/ou mal supporté. Chez un patient jeune, ayant une fibrose sévère, il est conseillé de poursuivre le traitement avec une monothérapie à l'interféron pégylé à demi-dose pendant 1 an car la fibrose peut régresser même en l'absence d'éradication virale. Le médicament n'est cependant pas remboursé au-delà de 6 mois.

En cas de chute > 2 log, le traitement sera poursuivi 48 semaines.

En cas de génotype 2 ou 3, le traitement sera de 24 semaines avec uniquement une virémie qualitative à la fin du traitement et 6 mois après son arrêt.

Chez les patients ayant habituellement des transaminases normales, le traitement doit être discuté au cas par cas. Les arguments en défaveur du traitement sont le manque d'informations sur l'évolution naturelle à long terme et sur le coût/efficacité.

Les arguments en faveur d'un traitement sont la possibilité<sup>13</sup> d'une éradication du virus (52 % vs 0 %), un effet favorable sur la qualité de vie, la diminution du risque de transmission, et des données récentes<sup>14</sup> montrant que la réponse virologique diminue avec l'âge. Le fait de retarder un traitement de 10 ans, diminue la réponse virologique de 7 à 9 %<sup>15</sup>.

**Tableau 8 : Critères de remboursement du Pegasys® et Copegus®.**

1. Pegasys®

**Conditions de remboursement pour une première demande en association (pour 6 mois)**

Patient adulte présentant une hépatite C chronique prouvée par biopsie. Si la biopsie est contre-indiquée (en cas d'hémophilie ou de traitement par anti-coagulant), les ALT sont élevées depuis au moins 6 mois. Le patient est infecté par les génotypes 1,2,3,4 ou 5 et présente un ARN-VHC positif. Le patient se trouve dans une des deux situations suivantes :

- A. Patient présentant des ALT élevées et un score METAVIR d'au moins F2 (si la biopsie n'est pas contre-indiquée). En cas de cirrhose, le score de CHILD-PUGH doit être de A.
- B. Patient rechuteur avec ALT élevées après un traitement par interféron en monothérapie ayant duré au moins 4 mois et ayant occasionné une normalisation des ALT.

**Conditions de remboursement pour une première demande en monothérapie (pour 6 mois)**

La contre-indication à la ribavirine doit être documentée (anémie, hémoglobinopathie, insuffisance rénale sévère, hémodialyse). Patient adulte présentant une hépatite C chronique prouvée par biopsie. Si la biopsie est contre-indiquée (en cas d'hémophilie ou de traitement par anti-coagulant), les ALT sont élevées depuis au moins 6 mois. Le patient est infecté par les génotypes 1,2,3,4 ou 5 et présente un ARN-VHC positif. Le patient se trouve dans une des deux situations suivantes :

- A. Patient présentant des ALT élevées et un score METAVIR d'au moins F2 (si la biopsie n'est pas contre-indiquée). En cas de cirrhose, le score de CHILD-PUGH doit être de A.
- B. Patient rechuteur avec ALT élevées après un traitement par interféron en monothérapie ayant duré au moins 4 mois et ayant occasionné une normalisation des ALT.

**Conditions de remboursement pour une demande de renouvellement en association (pour 6 mois)**

Renouvellement accordé seulement pour les patients infectés par les génotypes 1,4 ou 5 chez lesquels la virémie est devenue indétectable (ARN-VHC négatif).

**Conditions de remboursement pour une demande de renouvellement en monothérapie (pour 6 mois)**

Renouvellement accordé pour les patients chez qui la virémie est devenue indétectable (ARN-VHC négatif).

2. Copegus®

**Conditions de remboursement pour une première demande (pour 6 mois)**

Patient adulte présentant une hépatite C chronique prouvée par biopsie. Si la biopsie est contre-indiquée (en cas d'hémophilie ou de traitement par anti-coagulant), les ALT sont élevées depuis au moins 6 mois. Le patient reçoit également un interféron alfa ou un peg-interféron alfa. Le patient se trouve dans une des deux situations suivantes :

- A. Patient présentant un ARN-VHC positif, des ALT élevées et de la fibrose ou de l'inflammation prouvée(s) par biopsie (si la biopsie n'est pas contre-indiquée). En cas de cirrhose, le score de CHILD-PUGH doit être de A.
- B. Patient rechuteur présentant un ARN-VHC positif et des ALT élevées après un traitement par interféron ou peg-interféron en monothérapie ayant duré au moins 4 mois et ayant occasionné une normalisation des ALT.

**Conditions de remboursement pour une demande de renouvellement (pour 6 mois)**

Renouvellement accordé pour le patient qui reçoit un interféron alfa ou un peg-interféron alfa et chez qui :

- la virémie est devenue indétectable (ARN-VHC négatif) ou
- les ALT se sont normalisées.

Le taux de réponse virologique soutenu chez le patient cirrhotique est légèrement inférieur par rapport au non cirrhotique (30 % *versus* plus de 50 %). Chez les malades répondeurs, la cirrhose peut régresser.

La tolérance au traitement est bonne mais il faut suivre de près les plaquettes et les neutrophiles.

## CONSEILS AU PATIENT PORTEUR DU VHC

Il faut insister sur les mesures préventives qui pourraient influencer défavorablement la maladie : un excès d'alcool (> 4 à 5 verres/j), le tabagisme, la surcharge pondérale et le diabète. En raison du risque de co-infection par le virus B, facteur pronostique péjoratif, on recommandera de vacciner les patients infectés par le VHC qui n'ont pas d'anticorps anti-HBs.

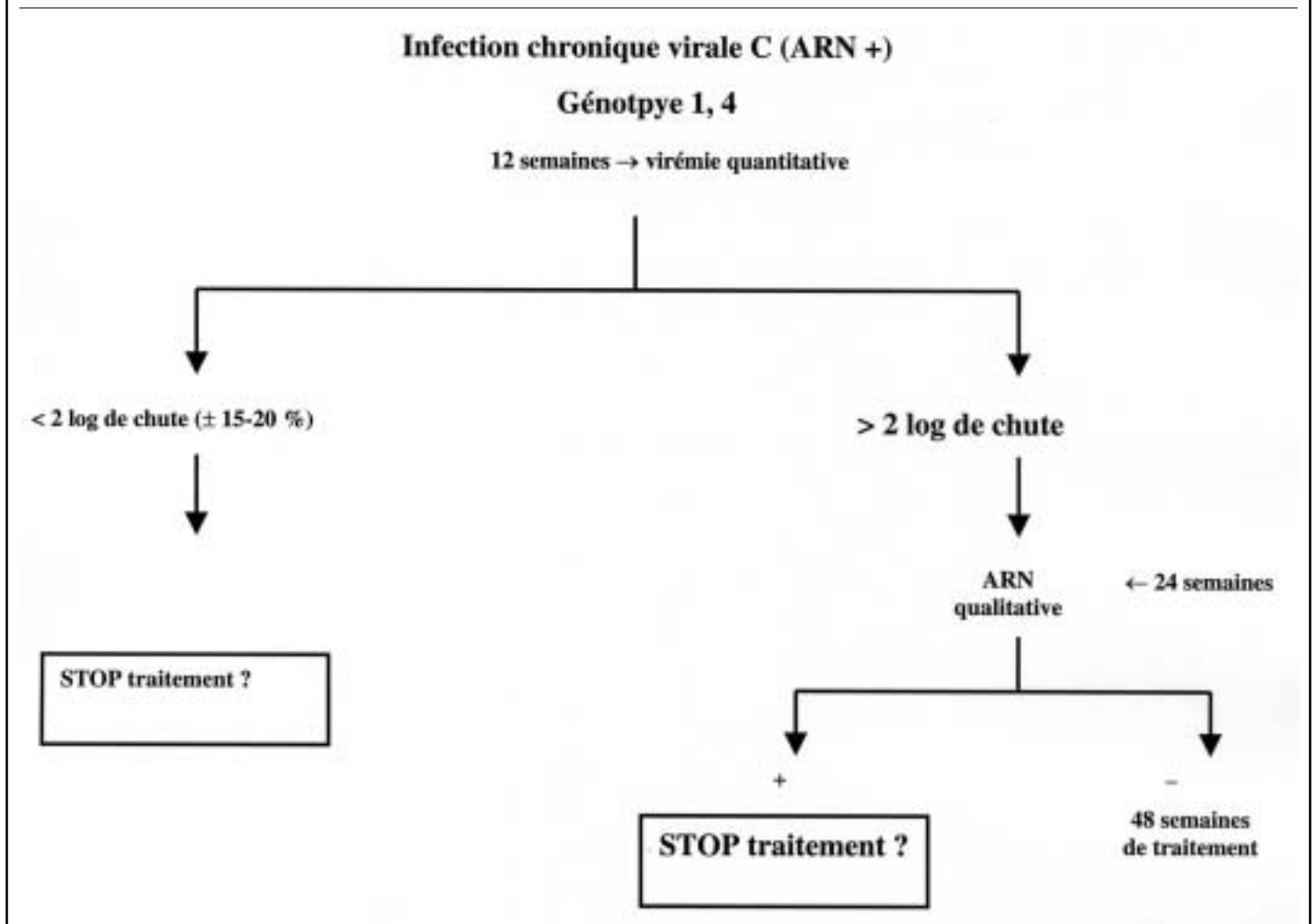
## CONCLUSION

Le médecin généraliste est un des acteurs essentiels de la prise en charge de l'hépatite C. Il intervient dans la prévention, le dépistage chez les personnes à risque, l'orientation vers le spécialiste pour une décision thérapeutique et au niveau de l'observance du traitement et de la gestion des effets secondaires.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ : Modelling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999 ; 29 : 1596-601
2. Deuffic-Burban S, Wong JB, Poynard T : Mortalité VHC *versus* mortalité VIH. Impact des nouveaux traitements. *Réseaux Hépatites* 2002 ; 22 : 29-30
3. Beutels M, Van Damme P, Aelvoet W et al : Prevalence of hepatitis A, B and C in the Flemish population. *Eur J Epidemiol* 1997 ; 13 : 275-80
4. Carsaw H, Adler M, Goubau P, Peetermans N : Investigations following the use of inactive batch of Cidex® solution in Belgian hospitals. *Acta Gastroenterologica Belgica* 2003 ; 66 : D35 (abstract)
5. Shiffman ML, Stewart CA, Hofmann CM et al : Chronic infection with hepatitis C virus in patients with elevated or persistently normal serum alanine aminotransferase levels : comparison of hepatic histology and response to interferon therapy. *J Infect Dis* 2000 ; 182 : 1595-601
6. Imbert-Bismut F, Ratzu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T ; MULTIVIRC Group : Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection : a prospective study. *Lancet* 2001 ; 357 : 1069-75
7. Poynard T, Ratzu V, Bedossa P : Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000 ; 14 : 543-8
8. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al : Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 958-65
9. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al : Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 975-82
10. McHutchison JG, Manns M, Patel K et al : International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy

**Tableau 9 : Monitoring virologique en cas de traitement d'une hépatite C liée aux génotypes 1 ou 4.**



enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1061-9

11. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J : Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003 ; 38 : 645-52

12. Wong JB, Davis GL, McHutchison JG, Manns MP, Albrecht JK ; International Hepatitis Interventional Therapy Group : Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 2354-62

13. Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy R : International multicenter randomised study for the treatment of patients with chronic hepatitis and persistently normal ALT levels with Peginterferon a-2a and ribavirin. *Hepatology* 2003 ; 38 : 106 (abstract)

14. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al ; Pegasys® International Study Group : Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C : a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 346-55

15. Foster GR, Fried MW, Hadziyannis S, Chaneac M : Treatment of chronic hepatitis C with peginterferon and ribavirin : patient age has a marked influence on the individual estimated probability of achieving a sustained virological response. *Hepatology* 2003 ; 38 : 189 (abstract)

**Correspondance et tirés à part :**

M. ADLER  
Hôpital Erasme  
Service de Gastro-Entérologie et d'Hépatologie  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles

Travail reçu le 24 mai 2004 ; accepté dans sa version définitive le 23 juillet 2004.