

Sociétés savantes copromotrices

Avec la participation de



FEDERATION NATIONALE
DES POLES DE REFERENCES
ET RESEAUX HEPATITES

Conférence de consensus Traitement de l'hépatite C

Mercredi 27 et jeudi 28 février 2002

Maison de la Chimie - Paris

Avec le soutien de



AVEC LE CONCOURS DE

Association Nationale des Gastroentérologues des Hôpitaux Généraux
Société Française d'Immunologie
Société Française de Microbiologie
Association Pédagogique Nationale pour l'Enseignement de la Thérapeutique
Groupe Français d'Études Moléculaires des Hépatites
Association Française de Chirurgie Hépato-biliaire et de Transplantation Hépatique
Centre de Documentation et de Recherche en Médecine Générale
Collège National des Généralistes Enseignants
Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le SIDA
Groupe Francophone d'Hépatologie Gastro-Entérologie et Nutrition Pédiatrique
Société Française de Transplantation
Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale
Société Française d'Alcoologie
Société de Néphrologie
Société Francophone de Dialyse
Formation Médicale Continue en Hépato-Gastroentérologie

**LE FINANCEMENT DE CETTE CONFERENCE DE CONSENSUS A ETE ASSURE DANS SA TOTALITE
PAR DES FONDS PUBLICS**

AVANT-PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (Anaes).

Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le jury de la conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'Anaes.

COMITÉ D'ORGANISATION

- D. DHUMEAUX, président : hépato-gastro-entérologue, Créteil
P. MARCELLIN, secrétaire : hépato-gastro-entérologue, Clichy
J.-P. BRONOWICKI : hépato-gastro-entérologue, Vandœuvre-lès-Nancy
P. CACOUB : interniste, Paris
P. CALÈS : hépato-gastro-entérologue, Angers
C. CHIDIAC : infectiologue, Lyon
P. COUZIGOU : hépato-gastro-entérologue, Pessac
J.-C. DESENCLOS : épidémiologiste, Saint-Maurice
H. DESMORAT : hépato-gastro-entérologue, Toulouse
É. DORVAL : hépato-gastro-entérologue, Chambray-lès-Tours
P. DOSQUET : méthodologie Anaes, Paris
P. HILLON : hépato-gastro-entérologue, Dijon
É. LEREBOURS : hépato-gastro-entérologue, Rouen
F. LUNEL-FABIANI : virologue, Angers
L. PIROTH : infectiologue, Dijon
S. POL : hépato-gastro-entérologue, Paris
B. RIVOAL : généraliste, Voves
D. SAMUEL : hépato-gastro-entérologue, Villejuif

JURY

- É. LEREBOURS, président: hépato-gastro-entérologue, Rouen
A. ALPÉROVITCH : épidémiologiste, Paris
A. BIOSSE DUPLAN : association Arcat, Collectif hépatites virales, Paris
D. CARO : journaliste médicale, Levallois-Perret
P. CHAVANET : infectiologue, Dijon
P. CORDEIN : généraliste, Fécamp
A. DEGODET : association SOS hépatites, Collectif hépatites virales, Corcelles-les-Monts
J. DENIS : hépato-gastro-entérologue, Évry
T. FONTANGES : hépato-gastro-entérologue, Bourgoin-Jallieu
M. GARRÉ : infectiologue, Brest
J.-J. GIRARD : interniste, Loches
M. KOPP : généraliste, Illkirch-Graffenstaden
B. POZZETTO : virologue, Saint-Étienne
R. SYSTCHENKO : hépato-gastro-entérologue, Irigny
M.-J. VIAUD : infirmière, Angers

EXPERTS

- P. BEDOSSA : anatomo-pathologiste, Le Kremlin-Bicêtre
O. BERNARD : pédiatre hépato-gastro-entérologue, Le Kremlin-Bicêtre
M. BOURLIÈRE : hépato-gastro-entérologue, Marseille
J.-P. BRONOWICKI : hépato-gastro-entérologue, Vandœuvre-lès-Nancy
P. CACOUB : interniste, Paris
P. COUZIGOU : hépato-gastro-entérologue, Pessac
D. DHUMEAUX : hépato-gastro-entérologue, Créteil
B. FILOCHE : hépato-gastro-entérologue, Lomme
D. LARREY : hépato-gastro-entérologue, Montpellier
P. MARCELLIN : hépato-gastro-entérologue, Clichy
P. MATHURIN : hépato-gastro-entérologue, Clamart
P. MÉLIN : association SOS hépatites, Saint-Dizier
J.-B. NOUSBAUM : hépato-gastro-entérologue, Brest
J.- M. PAWLOTSKY : virologue, Créteil
C. PERRONNE : infectiologue, Garches
S. POL : hépato-gastro-entérologue, Paris
T. POYNARD : hépato-gastro-entérologue, Paris
F. ROUDOT-THORAVALE : épidémiologiste, Créteil
D. SAMUEL : hépato-gastro-entérologue, Villejuif
L. SERFATY : hépato-gastro-entérologue, Paris
C. TRÉPO : hépato-gastro-entérologue, Lyon
J.-C. TRINCHET : hépato-gastro-entérologue, Bondy
J.-P. ZARSKI : hépato-gastro-entérologue, Grenoble
F. ZOULIM : hépato-gastro-entérologue, Lyon

GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE

- T. ASSELAH : hépato-gastro-entérologue, Clichy
V. DE LEDINGHEN : hépato-gastro-entérologue, Pessac
J.-C. DUCLOS-VALLÉE : hépato-gastro-entérologue, Villejuif
F. DURAND : hépato-gastro-entérologue, Clichy
H. FONTAINE : hépato-gastro-entérologue, Paris
A. GERVAIS : hépato-gastro-entérologue, Clichy
J. GOURNAY : hépato-gastro-entérologue, Nantes
J.-D. GRANGÉ : hépato-gastro-entérologue, Paris
C. HÉZODE : hépato-gastro-entérologue, Créteil
V. LEROY : hépato-gastro-entérologue, Grenoble
D. LUCIDARME : hépato-gastro-entérologue, Lomme
G. PERLEMUTER : hépato-gastro-entérologue, Le Kremlin-Bicêtre

QUESTIONS POSEES AU JURY

QUESTION 1

QUELS MALADES DOIT-ON TRAITER ?

QUESTION 2

QUELS SONT LES EXAMENS LES PLUS APPROPRIES AVANT LE TRAITEMENT ?

QUESTION 3

QUEL EST LE TRAITEMENT OPTIMAL ?

QUESTION 4

COMMENT SURVEILLER LES MALADES TRAITES ?

QUESTION 5

COMMENT SUIVRE LES MALADES NON TRAITES ?

INTRODUCTION

Des progrès importants ont été réalisés au cours des dernières années dans la connaissance de l'épidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et dans la prise en charge thérapeutique des malades infectés par ce virus.

Dans deux grandes études, la prévalence des adultes ayant des anticorps anti-VHC a été évaluée en France à 1,1 et 1,2 %. Quatre-vingts pour cent de ces sujets étant virémiques, il a été estimé que 400 000 à 500 000 personnes avaient une infection chronique par le VHC en France. De grandes différences peuvent cependant être notées selon les populations étudiées. La prévalence de l'infection par le VHC est de 60 % environ chez les usagers de drogue intraveineuse (IV). Elle serait d'au moins 25 % chez les détenus. Elle est d'environ 25 % chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et 25 000 à 30 000 sujets auraient ainsi une co-infection VHC-VIH.

Les actions d'incitation au dépistage ont conduit à une augmentation importante de la proportion de personnes connaissant leur statut sérologique. La majeure partie des malades diagnostiqués correspond à des personnes généralement contaminées de longue date et leur nombre ne reflète en aucun cas celui des nouvelles contaminations, c'est-à-dire l'incidence actuelle de l'infection virale C. Celle-ci n'est pas connue avec précision, mais on estime qu'en France l'incidence annuelle des nouvelles contaminations est de l'ordre de 5 000, dont 70 % seraient associées à la toxicomanie.

Des enquêtes ont montré, au cours de ces dix dernières années, de profondes modifications des caractéristiques des malades pris en charge :

- parmi les nouveaux malades dépistés, le pourcentage de ceux ayant une hépatite chronique minime a augmenté avec comme corollaire la diminution relative du pourcentage de cirrhoses ;
- une forte proportion de patients ayant été contaminés il y a plusieurs décennies, le nombre absolu de formes sévères, à type de cirrhoses et de carcinomes hépatocellulaires (CHC), actuellement prises en charge est en augmentation ;
- les modes de contamination ont évolué : diminution progressive des cas associés à la transfusion et augmentation des cas liés à la toxicomanie IV ; cette évolution explique en grande partie les changements du profil des génotypes du VHC, avec une augmentation de la prévalence du génotype 3, qui est associé à une meilleure réponse au traitement.

Les actions de santé publique menées au cours des dernières années aboutissent au paradoxe suivant : les malades nouvellement dépistés sont proportionnellement moins gravement atteints et nécessitent donc moins souvent un traitement, alors que leur probabilité de répondre au traitement est plus élevée.

Depuis la première conférence de consensus sur l'hépatite C de 1997, des évolutions importantes sont survenues concernant l'efficacité des traitements, la performance des examens virologiques et l'appréhension de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC. Le pourcentage de malades ayant une réponse virologique prolongée (RVP) est passé de 10 % environ avec l'interféron (IFN) en monothérapie à plus de 50 % avec la bithérapie associant l'IFN pégylé (IFN PEG) et la ribavirine. Ainsi plus de la moitié des patients peuvent

actuellement guérir de leur infection avec cependant des effets indésirables non négligeables. Plusieurs études ont permis d'identifier des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement : le jeune âge, le sexe féminin et surtout les génotypes 2 et 3 pour lesquels le taux de réponse avoisine 80 % dans les essais thérapeutiques.

Des études sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC indiquent que l'évolution de cette infection est le plus souvent bénigne. Néanmoins, ces études concernent des sujets contaminés tôt dans leur vie, et on ne dispose pas encore d'un recul suffisant pour évaluer le risque de lésions sévères à long terme. En effet certains travaux suggèrent que la progression de la fibrose ne serait pas linéaire avec le temps mais s'accélérait après l'âge de 50 ou 60 ans.

L'information des malades sur l'infection virale C et ses caractéristiques s'est considérablement améliorée au cours des dernières années, grâce notamment à l'action des associations de malades. Certains patients souhaitent une éradication de leur infection alors que leurs lésions hépatiques sont minimales, voire absentes. Une telle évolution amène à réfléchir sur la cible du traitement qui ne serait plus seulement l'hépatite chronique C, c'est-à-dire les lésions hépatiques induites par le VHC, mais l'infection virale C elle-même. Un tel changement de paradigme aurait des conséquences en terme de bilan préthérapeutique et en particulier sur l'indication de la ponction biopsie hépatique (PBH).

A coté de ces formes minimales, existent des situations plus graves avec des patients ayant une fibrose extensive voire une cirrhose. Lorsque la réponse virologique n'est pas obtenue, peut se discuter, malgré l'absence de preuve formelle de son efficacité, l'utilisation d'un traitement « d'entretien » dont l'objectif est de limiter la progression de la fibrose et le risque de survenue d'un CHC. Différents facteurs sont associés à une progression plus rapide de la fibrose : le sexe masculin, l'âge élevé au moment de la contamination, la consommation d'alcool et la co-infection VHC-VIH. La consommation excessive d'alcool et la toxicomanie IV active ont été considérées comme des contre-indications relatives au traitement. La prise en charge et le pronostic des toxicomanes et des sujets co-infectés, qui représentent la majorité des nouveaux cas diagnostiqués, ont été améliorés par la diffusion des traitements de substitution et le développement des thérapies antirétrovirales. Ces progrès nécessitent de revoir la prise en charge globale de la personne malade dans son environnement social.

Pour faire le point sur ces évolutions et actualiser la stratégie de prise en charge des sujets infectés par le VHC, une nouvelle conférence de consensus s'est tenue à Paris les 27 et 28 février 2002.

Compte tenu des recherches en cours et du manque de données de niveau de preuve élevé pour certaines situations cliniques, il est probable que quelques-unes des recommandations formulées par le jury devront être revues dans un délai plus ou moins long. Elles devront également être évaluées par une approche coût-efficacité. Les conclusions de la conférence devraient permettre d'améliorer la prise en charge thérapeutique des malades et leur accès aux soins qui sont deux des volets importants du nouveau plan gouvernemental de lutte contre l'infection virale C mis en place en février 2002.

QUESTION 1. QUELS MALADES DOIT-ON TRAITER ?

Le traitement s'adresse aux malades adultes atteints d'une infection chronique par le VHC authentifiée par la présence de l'ARN viral dans le sérum. Les indications du traitement reposent sur l'évaluation des lésions histologiques du foie, mais doivent être modulées par la prise en compte de facteurs individuels (altération de la qualité de vie, âge, comorbidités, manifestations extra-hépatiques) et virologiques. Ces éléments permettent d'apprécier au mieux les bénéfices et les risques du traitement.

Les motivations du malade et celles de son entourage doivent être soigneusement évaluées avant le début du traitement. Cette phase est un élément important pour le succès thérapeutique et un temps suffisant doit y être consacré.

1. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES GÉNÉRALES

La sévérité de l'hépatite chronique C est principalement définie par le degré de fibrose. Le degré d'activité histologique est également à prendre en considération dans l'indication du traitement. L'objectif premier du traitement est l'éradication du virus, permettant la guérison de l'infection. L'autre objectif est de prévenir, stabiliser voire faire régresser les lésions hépatiques.

1.1. Patients atteints d'hépatite chronique modérée ou sévère (score METAVIR F2 ou F3)

La présence d'une hépatite chronique au stade F2 ou F3 de fibrose est une indication reconnue du traitement, quel que soit le grade d'activité nécrotico-inflammatoire (voir question 2, § 2.6.).

1.2. Patients atteints de cirrhose (score METAVIR F4)

Chez les patients atteints de cirrhose, le but du traitement n'est pas seulement d'aboutir à une RVP, mais de stabiliser la maladie et d'éviter les complications évolutives de la cirrhose dont le CHC. La diminution de l'incidence des complications semble corrélée à la réponse virologique ou biochimique prolongée. En l'absence de réponse virologique, un traitement « d'entretien » par IFN peut être proposé, pour essayer de ralentir la progression de la maladie. Ce traitement (hors AMM) ne doit être envisagé que chez les patients ayant eu une réponse biochimique (normalisation ou diminution franche des transaminases) à l'issue du traitement initial. La même attitude peut être préconisée en cas de fibrose F3. Le jury souligne que l'efficacité de cette stratégie n'est pas validée. Son évaluation implique d'inclure ces patients dans des essais thérapeutiques.

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

1.3. Patients atteints d'hépatite chronique minime (score METAVIR F0 ou F1) ou d'hépatite chronique associée à des transaminases normales

Classiquement séparées, ces deux situations posent des problèmes analogues. En l'absence de facteurs aggravants (obésité, consommation excessive d'alcool, co-infection VHC-VIH, etc.), l'évolutivité est faible et le bénéfice à long terme du traitement non établi, en particulier chez les malades ayant des transaminases normales. Une simple surveillance, sans traitement,

est généralement recommandée et des études évaluant le bénéfice à long terme d'un traitement sont nécessaires.

Néanmoins, l'existence de manifestations extra-hépatiques (en particulier vascularites) ou une forte demande du patient peuvent faire envisager un traitement (hors AMM), notamment en cas d'infection par un VHC de génotype 2 ou 3.

1.4. Patients rechuteurs et non répondeurs

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

Un traitement associant IFN PEG et ribavirine (par analogie aux résultats observés avec la bithérapie utilisant l'IFN standard) doit être proposé aux patients ayant rechuté après un traitement par IFN en monothérapie.

On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander une attitude thérapeutique chez les rechuteurs après bithérapie associant ribavirine et IFN standard ou pégylé. En cas de maladie sévère (F3 ou F4), un traitement « d'entretien » par IFN peut être proposé.

Les patients non répondeurs à l'IFN en monothérapie peuvent être traités par bithérapie associant IFN PEG et ribavirine, bien que l'efficacité de ce traitement reste à prouver. Il n'existe pas de schéma validé pour le traitement des malades non répondeurs à la bithérapie utilisant l'IFN standard ou pégylé.

1.5. Patients transplantés hépatiques

La récurrence de l'infection par le VHC est quasi constante après transplantation hépatique pour cirrhose ou CHC liés au VHC. Une charge virale élevée, la survenue d'une hépatite symptomatique ou une forte immunosuppression seraient des facteurs d'évolution défavorable, justifiant l'inclusion des patients dans les protocoles thérapeutiques en cours.

1.6. Patients au stade de primo-infection

Le diagnostic doit être fait précocement, dans les premières semaines suivant le contage, par la détection de l'ARN viral, confirmée par 2 tests successifs. En cas de primo-infection, avec ou sans hépatite aiguë, un traitement permet habituellement d'éviter le passage à la chronicité. Cette démarche s'applique en particulier aux contaminations par accident d'exposition au sang (AES).

2. MODULATIONS EN FONCTION DES FACTEURS INDIVIDUELS

2.1. Consommation chronique d'alcool

Elle semble associée à une augmentation de la réplication virale C et conduit au développement plus rapide et plus fréquent d'une cirrhose. L'efficacité du traitement antiviral, sa tolérance et son observance sont diminuées chez les personnes ayant une consommation excessive d'alcool. Il est recommandé de tenter d'obtenir un arrêt ou une réduction maximale de cette consommation pendant au moins 6 mois avant de débiter un traitement.

2.2. Usage de drogue

Certaines particularités épidémiologiques favorables caractérisent l'infection par le VHC acquise par toxicomanie IV ou per nasale : le diagnostic et la prise en charge se font en général à un âge plus jeune, la durée de l'infection est plus courte, l'atteinte histologique est le plus souvent minimale et la prévalence du génotype 3 est forte.

En revanche, certains facteurs fréquemment associés à la toxicomanie active aggravent le pronostic de l'infection par le VHC : consommation d'alcool, co-infection par le VIH ou le virus de l'hépatite B (VHB), fréquence des troubles psychiatriques et fragilité du lien social.

Les indications thérapeutiques doivent être larges chez les usagers de drogue du fait de la plus grande fréquence des facteurs de réponse virologique favorable. Pour ces patients, une prise en charge par une équipe pluridisciplinaire devrait être mise en place avant le traitement. Elle a pour objectif d'évaluer la stabilité psychologique, relationnelle et sociale (souvent favorisée par un traitement substitutif) et la nécessité d'une surveillance psychologique, de s'enquérir de l'usage ou non de psychotropes et d'informer le patient et son entourage.

Chez une personne stabilisée, l'usage ponctuel de drogue ne s'oppose pas à un traitement.

2.3. Troubles psychiatriques

Chez les patients ayant une maladie psychiatrique, il semble raisonnable de ne proposer un traitement anti-VHC qu'à titre exceptionnel. Le traitement ne sera envisagé qu'en présence d'une hépatopathie sévère et sous réserve d'une stabilisation des troubles psychiatriques en raison du risque d'apparition ou d'aggravation d'une manifestation psychiatrique grave. L'information du patient et de son entourage est indispensable, notamment sur les risques de dépression sévère. Une évaluation préalable ainsi qu'un suivi rapproché en association avec un psychiatre sont nécessaires. En cas d'antécédent dépressif, un traitement antidépresseur préventif peut être discuté.

2.4. Co-infection VHC-VIH

La co-infection VHC-VIH est associée à une sévérité accrue des lésions histologiques hépatiques et à une évolution plus fréquente et plus rapide vers la cirrhose.

L'indication du traitement de l'infection liée au VHC est principalement fonction des résultats de la PBH. En cas de lésions histologiques modérées ou sévères, la co-infection VHC-VIH pose le problème de la priorité entre le traitement de l'infection par le VIH et celui de l'infection par le VHC.

Plusieurs situations peuvent être distinguées :

- chez les patients co-infectés, non immunodéprimés, sans indication immédiate de traitement antirétroviral, celui de l'infection virale C est indiqué en premier. L'absence de traitement antirétroviral permet d'espérer une meilleure observance, ce qui facilite le contrôle virologique du VHC ; cette stratégie évite surtout les interactions médicamenteuses entre la ribavirine et les analogues nucléosidiques anti-VIH, et la majoration de l'hépatotoxicité des antirétroviraux par l'hépatopathie sous-jacente ;
- chez les patients co-infectés recevant un traitement antirétroviral, l'indication d'un traitement anti-VHC repose sur les mêmes bases histologiques que celles retenues

pour les malades ayant une infection isolée par le VHC, avec une attention particulière vis-à-vis du risque lié à l'association ribavirine / analogues nucléosidiques anti-VIH ;

- en cas d'immunodépression, le traitement anti-VHC n'est pas la priorité; l'immunodépression sévère semble associée à une diminution de la réponse virologique et de la tolérance clinique et biologique des traitements anti-VHC.

2.5. Autres pathologies associées

Les troubles constitutionnels de l'hémostase (principalement l'hémophilie) ne modifient pas les modalités thérapeutiques.

Chez les patients thalassémiques, la surcharge en fer induite par la dysérythropoïèse et les transfusions multiples aggrave l'hépatopathie et pourrait diminuer l'efficacité de l'IFN ; la ribavirine est par ailleurs généralement contre-indiquée du fait des risques d'hémolyse sévère. Selon les données de l'examen histologique du foie, un traitement par IFN peut être justifié. Sous réserve d'une surveillance renforcée, une bithérapie peut être proposée aux non répondeurs à l'IFN au prix d'une augmentation des besoins transfusionnels.

Chez l'insuffisant rénal non dialysé, l'IFN et la ribavirine sont habituellement contre-indiqués. Chez le dialysé, l'évaluation histologique est indispensable, notamment pour rechercher une cirrhose qui contre-indique une transplantation rénale isolée. La ribavirine est contre-indiquée. Un traitement par l'IFN peut être proposé, malgré une mauvaise tolérance habituelle, car il semble induire plus fréquemment que dans la population générale une RVP et une amélioration histologique. Il est justifié de traiter l'infection virale C avant d'envisager une transplantation rénale qui contre-indique l'utilisation de l'IFN.

2.6. Enfants

Chez les enfants dont l'infection a été transmise par la mère, l'évolution à moyen terme est habituellement bénigne. Les indications thérapeutiques (hors AMM) sont exceptionnelles et doivent être réservées à des centres spécialisés. Il est recommandé de traiter les enfants dans le cadre d'essais thérapeutiques.

2.7. Personnes âgées

Les comorbidités liées au vieillissement doivent être prises en compte dans la décision thérapeutique. La tolérance au traitement est moins bonne. Ces éléments ne constituent pas une contre-indication formelle au traitement chez les personnes âgées.

QUESTION 2. QUELS SONT LES EXAMENS LES PLUS APPROPRIÉS AVANT LE TRAITEMENT ?

Chez un sujet ayant des anticorps anti-VHC détectés par 2 prélèvements successifs analysés par 2 réactifs différents, il est essentiel de chercher une répllication virale par la détection qualitative de l'ARN du VHC dans le sérum.

L'absence de répllication (20 à 25 % des cas) témoigne d'une infection guérie. Dans ce cas, si la valeur des transaminases est normale, aucune exploration complémentaire n'est nécessaire. Si elle est anormale, une autre cause d'élévation des transaminases doit être cherchée.

Si une répllication virale est mise en évidence (75 à 80 % des cas), on est en présence d'une infection par le VHC. Après une enquête clinique, un bilan décisionnel permet de discuter l'indication du traitement.

1. ENQUETE CLINIQUE

Avant tout examen complémentaire, il est nécessaire de recenser les informations suivantes :

- âge, sexe, contexte socio-familial ;
- antécédents personnels, en particulier d'anomalies thyroïdiennes, de troubles neuro-psychiatriques (épilepsie, dépression), de manifestations auto-immunes, etc. ;
- date et mode présumés de la contamination ;
- conduite addictive ancienne ou actuelle ;
- traitements en cours : contraceptif, psychotrope, antihypertenseur, antidiabétique oral, hypolipémiant ;
- statut vaccinal vis-à-vis des virus des hépatites A et B.

L'enquête clinique cherche des signes extra-hépatiques éventuellement liés à l'infection virale C (asthénie, arthralgies, myalgies, signes cutanés), des signes physiques de cirrhose (hépatomégalie, manifestations d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale) ou des éléments en faveur d'une comorbidité (index de masse corporelle élevé, signes d'imprégnation alcoolique).

2. BILAN DECISIONNEL

Il précise les arguments en faveur et en défaveur de l'instauration d'un traitement antiviral.

2.1. Le bilan biologique comprend des tests hépatiques (transaminases, glutamyltranspeptidase, 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 orientant vers un traitement. En revanche, la normalité des transaminases fait évoquer une maladie peu ou pas évolutive. Cette normalité doit être confirmée par un contrôle mensuel pendant 6 mois. L'immunodépression peut être associée à des transaminases normales, même en cas d'hépatopathie sévère.

- 2.2.** La détermination du **génotype viral** est indispensable. Le génotype conditionne les indications du traitement, les modalités du bilan préthérapeutique et la stratégie thérapeutique elle-même. En effet, en cas de virus de génotype 2 ou 3, les traitements actuels sont plus efficaces et leur durée plus brève.
- 2.3.** La **charge virale** déterminée par technique moléculaire n'est pas corrélée à l'intensité des lésions hépatiques, mais est prédictive de la réponse au traitement. Sa mesure avant le traitement permet d'avoir une valeur de référence pour apprécier la réponse précoce au traitement ; cela est validé en cas d'infection par un virus de génotype 1. Le dosage quantitatif de l'antigène de capsid du VHC (**antigénémie VHC¹**), moins onéreux, pourrait remplacer la technique moléculaire lorsque la charge virale est élevée, ce test ayant une faible sensibilité.
- 2.4.** La **recherche d'une comorbidité** doit inclure :
- une sérologie VIH (avec une numération des lymphocytes CD4 en cas de positivité) ;
 - une sérologie VHB ;
 - un dosage de la TSH et une recherche d'auto-anticorps anti-thyropéroxydase ;
 - une recherche d'auto-anticorps anti-nucléaires, anti-muscle lisse et anti-LKM1 ;
 - une créatininémie et une protéinurie ;
 - une glycémie et un bilan lipidique ;
 - une ferritinémie et une mesure du coefficient de saturation de la transferrine.
- 2.5.** Une **échographie abdominale** est effectuée pour étudier le parenchyme hépatique et chercher des signes d'hypertension portale.
- 2.6.** La **PBH** permet d'établir le bilan lésionnel.

Elle est habituellement effectuée par voie transpariétale, la voie transjugulaire étant plutôt réservée aux malades ayant des troubles de l'hémostase ou en dialyse.

Pour une interprétation optimale, un échantillon d'au moins 10 mm comportant au moins 6 espaces portes est requis. 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 METAVIR, plus pertinent dans l'hépatite C que le score de Knodell.

Indications

La PBH est indispensable dans la majorité des cas parce que le degré de fibrose est le paramètre essentiel du pronostic et de la décision thérapeutique.

¹ Non disponible à la date de conférence.

Le jury estime possible de ne pas proposer de PBH si la décision de traiter a été prise et ne dépend pas du résultat histologique, c'est-à-dire :

- lorsque le but du traitement est l'éradication virale, indépendamment de l'atteinte histologique :
 - infection par un virus de génotype 2 ou 3 en l'absence de comorbidité (consommation excessive d'alcool, infection par le VIH, insuffisance rénale) car, dans ce cas, l'efficacité du traitement a été d'environ 80 % dans les essais thérapeutiques,
 - femme ayant un projet de grossesse et désirant écarter le risque de transmission mère-enfant, même si ce risque est faible,
 - cryoglobulinémie symptomatique puisque l'éradication virale est indispensable à la disparition des symptômes,
 - cas particulier d'une co-infection VHC-VIH lorsque l'indication du traitement antirétroviral peut être différée : la priorité donnée au traitement de l'infection virale C permet de réduire les risques ultérieurs d'hépatotoxicité des antirétroviraux et d'éviter les interférences entre les traitements des deux infections.
- lorsque la concordance des signes cliniques, biologiques et échographiques rend le diagnostic de cirrhose évident.

Il ne faut pas réaliser de PBH s'il n'y a pas de proposition de traitement antiviral à court terme. Cette situation correspond en particulier aux patients ayant une cirrhose « décompensée » et à ceux ayant des transaminases constamment normales sans comorbidité.

2.7. Les **marqueurs biologiques de fibrose** pourraient constituer une alternative à la PBH s'ils étaient validés par les études en cours.

2.8. La **recherche de contre-indications** définitives ou temporaires aux traitements comporte :

- un diagnostic biologique de grossesse ;
- un électrocardiogramme chez les patients de plus de 50 ans ou en cas de cardiopathie connue ;
- un examen ophtalmologique en cas de facteurs de risque ;
- un avis psychiatrique, indispensable en cas de manifestations psychiatriques anciennes ou récentes.

QUESTION 3. QUEL EST LE TRAITEMENT OPTIMAL ?

Les traitements des patients infectés par le VHC comprennent les traitements antiviraux, la transplantation hépatique et les mesures d'accompagnement.

1. LES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX

Le traitement antiviral a reposé successivement sur l'IFN standard, la bithérapie IFN + ribavirine et aujourd'hui IFN PEG + ribavirine.

L'IFN PEG est constitué par l'IFN standard lié à du polyéthylène glycol (PEG). La pégylation de l'IFN diminue la clairance rénale du médicament, prolonge sa demi-vie et augmente sa concentration plasmatique ; de ce fait une injection par semaine suffit.

1.1. IFN PEG + ribavirine en bithérapie : le traitement de référence

Il existe deux IFN PEG : -2a et -2b.

Deux études récentes randomisées portant sur plus de 2 500 malades ont comparé la bithérapie IFN PEG + ribavirine à la bithérapie IFN + ribavirine. Elles ont abouti à des résultats concordants en terme de RVP. Dans ces études, les schémas thérapeutiques les plus efficaces par rapport à la bithérapie standard étaient :

- IFN PEG - 2b (1,5 µg/kg/sem) + ribavirine (800 mg/j) ;
- IFN PEG - 2a (180 µg/sem) + ribavirine (1 000 à 1 200 mg/j selon le poids).

Une de ces études a montré qu'en cas d'infection par un virus de génotype 1, la baisse de la charge virale à la 12^{ème} semaine était prédictive de RVP.

Dans l'étude concernant l'IFN PEG - 2b, une analyse rétrospective a montré que le taux de patients ayant une RVP était plus élevé dans le sous-groupe de malades ayant reçu une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg/j. Cette analyse a conduit secondairement à proposer une posologie de ribavirine adaptée au poids.

Dans ces deux études, la durée du traitement était de 48 semaines. Toutefois, avec une bithérapie IFN + ribavirine, la durée du traitement recommandée (AMM) pour les infections liées à un virus de génotype 2 ou 3 est de 24 semaines. Par analogie avec ce schéma, une durée de 24 semaines peut être proposée pour la bithérapie IFN PEG + ribavirine chez les patients infectés par un génotype 2 ou 3.

Recommandations du jury

Un des deux schémas suivants :

- IFN PEG - 2b (1,5 µg/kg/sem) + ribavirine (800 mg/j en dessous de 65 kg, 1 000 mg entre 65 et 85 kg et 1 200 mg au-delà) ;
- IFN PEG - 2a⁽²⁾ (180 µg/sem) + ribavirine (800 mg/j en dessous de 65 kg, 1 000 mg entre 65 et 85 kg et 1200 mg au-delà).

² Non disponible hors essai thérapeutique à la date de la conférence de consensus.

Une durée, fonction du génotype, de :

- 48 semaines pour les infections liées à un génotype 1, si la mesure de la charge virale à la 12^e semaine de traitement a montré une disparition ou une réduction de plus de 2 log de l'ARN viral initial. Dans le cas contraire, si l'objectif est l'éradication virale, ce traitement peut être arrêté en raison de la forte probabilité d'échec virologique ; si l'objectif est le ralentissement de la progression des lésions hépatiques, en cas de réponse biochimique, le traitement peut être poursuivi ;
- 24 semaines pour les infections liées aux génotypes 2 et 3, par analogie avec la bithérapie IFN + ribavirine et dans l'attente des résultats des études en cours ;
- pour le génotype 4, moins sensible au traitement comme le génotype 1, il n'est pas démontré que la baisse de la charge virale de moins de 2 log à la 12^e semaine soit prédictive d'un échec virologique. Un traitement de 48 semaines peut être proposé en fonction du rapport bénéfice/risque. Faute de données spécifiques, le même schéma est proposé pour les infections liées aux génotypes 5 et 6.

Le jury souligne que ces recommandations devront être revues en fonction des résultats des études en cours ou à venir dont l'objectif est de répondre aux questions encore non résolues concernant :

- la dose optimale d'IFN PEG : l'absence de différence significative sur la RVP des posologies de 1,5 µg/kg/sem et de 1 µg/kg/sem de l'IFN PEG – 2b en monothérapie et la fréquence plus grande des effets indésirables à posologie élevée incitent notamment à conduire des essais sur la dose de 1 µg/kg/sem en bithérapie ;
- la dose optimale de ribavirine : la posologie actuelle (> 10,6 mg /kg/j) pourrait être excessive chez certains malades et majorer, sans bénéfices, les effets indésirables ;
- la modulation de la dose et de la durée du traitement en fonction de la charge virale initiale et du génotype.

Indications

Ces schémas thérapeutiques s'appliquent aux malades suivants :

- les patients n'ayant jamais été traités et sans contre-indication au traitement (population dans laquelle ces schémas ont été validés) ;
- les patients co-infectés VHC-VIH n'ayant pas reçu de traitement anti-VHC (bien que ces malades n'aient pas été inclus dans les deux grandes études de référence) ; une attention particulière doit toutefois être portée au risque d'interaction de la ribavirine avec certains analogues nucléosidiques anti-VIH (d4T et ddI) : cytopathie mitochondriale avec un risque d'acidose lactique, en particulier en cas de cirrhose, une modification du traitement de l'infection par le VIH peut être discutée ;
- les patients rechuteurs après monothérapie à l'IFN (ce type de situation étant appelé à se raréfier) ;
- les patients non répondeurs à la monothérapie IFN ; l'efficacité de ce traitement reste cependant à évaluer.

1.2. Les autres schémas thérapeutiques

1.2.1. L'IFN PEG en monothérapie

La posologie recommandée est pour l'IFN PEG -2a de 180 µg/sem et pour l'IFN PEG -2b de 1µg/kg/sem. La durée dépend des indications.

Ce traitement est proposé :

- en cas de contre-indications à la ribavirine, en particulier en cas de thalassémie ; si on est dans une perspective d'éradication virale, la durée est de 48 semaines ;
- en tant que traitement « d'entretien » pour essayer de ralentir la progression de la fibrose en cas de non réponse virologique ; la durée du traitement « d'entretien » sera fonction de la réponse biochimique et de la tolérance. La pertinence de ce schéma doit être évaluée par des essais prospectifs.

1.2.2. L'IFN standard en monothérapie

Ce schéma s'applique à deux situations distinctes : les patients ayant une primo-infection par le VHC et les patients dialysés.

– *Les primo-infections par le VHC*

Les seules études disponibles concernent l'IFN en monothérapie avec, dans les publications les plus récentes, un taux de RVP supérieur à 80 %.

Le jury recommande l'utilisation (hors AMM) de l'un des deux schémas décrits dans la littérature offrant les meilleurs résultats virologiques :

- IFN 5 MU/j pendant 4 semaines, puis 5 MU 3 fois par semaine pendant 20 semaines ;
- IFN 10 MU/j jusqu'à la normalisation des transaminases, observée après 3 à 6 semaines dans la seule étude disponible.

D'autres schémas thérapeutiques utilisant notamment l'IFN PEG, avec ou sans ribavirine, doivent être évalués dans des essais thérapeutiques.

Indications

Primo-infection par le VHC asymptomatique : en cas de contamination documentée (par exemple AES) par au moins 2 détections positives de l'ARN viral, certains proposent de commencer immédiatement le traitement. D'autres attendent l'augmentation des transaminases pour débiter le traitement. En fonction des données actuelles, le jury ne peut pas trancher entre ces deux attitudes.

Hépatite aiguë C ictérique : la recommandation est de ne pas traiter immédiatement compte tenu de la possibilité d'une guérison spontanée dans environ 50 % des cas. La recherche de l'ARN viral est effectuée 12 semaines après le début de l'ictère et le traitement est débuté si celle-ci est positive.

– *Les dialysés*

Dans l'état actuel des connaissances, l'IFN PEG et la ribavirine sont contre-indiqués chez les patients dialysés.

Le schéma proposé est l'IFN 3 MU 3 fois par semaine pendant 6 à 12 mois. L'injection est faite après chaque dialyse.

1.2.3. L'IFN dit « consensus »

Sa place doit être précisée. Ses conditions d'administration, identiques à celles de l'IFN standard, en limitent l'utilisation.

1.2.4. La ribavirine en monothérapie

Chez les patients ayant une fibrose F3 ou une cirrhose et une contre-indication ou une intolérance à l'IFN, un traitement par ribavirine en monothérapie peut être discuté bien que cette stratégie n'ait pas été suffisamment validée. Ce traitement ne devrait être poursuivi qu'en cas de réponse biochimique.

1.2.5. Les autres combinaisons thérapeutiques

Il n'existe pas de schéma validé pour le traitement des patients rechuteurs et des patients non répondeurs après bithérapie. Des associations de la ribavirine, de l'amantadine et du mycophénolate, à l'IFN PEG sont en cours d'évaluation.

2. LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Les hépatopathies virales C représentent environ 20 % des indications de transplantation hépatique en France.

La transplantation hépatique est indiquée soit en cas de cirrhose « décompensée », soit en cas de CHC (lésion unique < 5 cm ou 3 nodules < 3 cm).

Une réinfection du greffon survient dans la quasi-totalité des cas. Les modalités du traitement antiviral pour juguler cette réinfection sont actuellement discutées. L'IFN seul n'est pas indiqué ; la bithérapie est en cours d'évaluation.

3. LES MESURES D'ACCOMPAGNEMENT

Des études ont montré que certains facteurs associés à l'infection virale C peuvent influencer la réponse au traitement et l'évolution de la maladie. Il est important de les prendre en compte dans une approche globale du patient, qu'il soit ou non traité.

3.1. L'alcool

Une consommation excessive semble associée à une augmentation de la réplication virale et à une résistance au traitement antiviral, et conduit à une évolution plus rapide de l'hépatopathie.

Une consommation nulle ou très limitée (< 10 g/j) est donc recommandée.

En cas d'alcoolodépendance, le traitement antiviral peut être proposé s'il existe une prise en charge globale de celle-ci. Même en l'absence de traitement antiviral, la prise en charge de l'alcoolodépendance est importante pour limiter l'évolution de l'hépatopathie.

3.2. L'excès de poids

L'excès de poids est un facteur de stéatose, elle-même associée à une progression plus rapide de la fibrose. En outre, il réduit les chances de succès thérapeutique. Une réduction pondérale doit être recherchée.

3.3. Le tabac

Une étude suggère que le tabagisme augmente la sévérité de l'atteinte hépatique. Compte tenu du bénéfice de l'arrêt du tabac sur la santé, le jury recommande une réduction et si possible un arrêt de la consommation de tabac.

3.4. Les vaccins

La vaccination vis-à-vis du VHB est recommandée, en raison du risque de co-infection avec le VHC qui est un facteur pronostique péjoratif.

Les indications de la vaccination vis-à-vis du virus de l'hépatite A (VHA) sont les mêmes que celles de la population générale.

3.5. Les autres traitements

Aucun autre traitement ou régime n'a fait la preuve de son efficacité, en particulier les saignées et l'acide ursodésoxycholique.

QUESTION 4. COMMENT SURVEILLER LES MALADES TRAITES ?

La surveillance des malades traités concerne l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du traitement, et la qualité de vie des malades. Outre la consultation spécialisée régulière, un accompagnement de proximité, idéalement assuré par le médecin généraliste, est essentiel compte tenu des particularités de l'infection chronique par le VHC et de son traitement. Une consultation au moins mensuelle avec le médecin généraliste est indispensable, son rôle ne se réduisant pas à une simple surveillance biologique.

1. ÉVALUATION DE L'EFFICACITE DE TRAITEMENT

En l'absence de symptômes cliniques, la surveillance de l'efficacité repose sur les critères biochimiques, virologiques et histologiques.

1.1. Suivi biochimique

Chez le malade ayant initialement des transaminases élevées, leur normalisation ou leur diminution est un critère d'efficacité en cours de traitement et après son arrêt. Ce dosage est effectué tous les mois en cours de traitement, et tous les 2 mois au cours des 6 mois qui suivent son arrêt. Lorsqu'une RVP n'a pas été obtenue, un contrôle des transaminases est indiqué 1 ou 2 fois par an.

1.2. Suivi virologique

Quel que soit le génotype, la réponse virologique (disparition de l'ARN viral) doit être évaluée à la fin du traitement et 6 mois après son arrêt par une technique qualitative sensible (PCR ou technique équivalente). L'absence d'ARN viral détectable 6 mois après l'arrêt du traitement caractérise la RVP. Cela correspond, dans la très grande majorité des cas, à une guérison définitive. Une recherche qualitative de l'ARN viral peut être proposée 12 à 24 mois après la fin du traitement, pour dépister les exceptionnelles rechutes tardives.

La réalisation pendant le traitement de tests de quantification de l'ARN viral dépend du génotype.

Chez les **malades infectés par un virus de génotype 1**, la mesure de la charge virale à 12 semaines permet de prédire la RVP. En fonction de ce résultat, le traitement est adapté selon les modalités indiquées à la question 3. Une alternative au dosage quantitatif de l'ARN viral est représentée par le dosage quantitatif de l'antigène de capsid du VHC (antigénémie VHC), à condition que la charge virale préthérapeutique soit élevée du fait de la moindre sensibilité actuelle de ce test.

Chez les **malades infectés par un virus de génotype 2 ou 3**, la probabilité de RVP est forte et la mesure de la charge virale à 12 semaines n'est pas indiquée. La réponse virologique (disparition de l'ARN viral) doit être évaluée à la fin du traitement (24 semaines).

Chez les **malades infectés par un virus de génotype 4, 5 ou 6**, on ne dispose pas de données sur la valeur prédictive de la mesure de la charge virale à 12 semaines et des études sont nécessaires. La recherche qualitative de l'ARN du VHC pourrait se faire

6 mois après le début du traitement, un résultat positif devant faire discuter l'arrêt du traitement.

1.3. Suivi histologique

Une PBH n'est pas utile chez les malades ayant une RVP. En cas d'échec virologique, une nouvelle PBH n'est indiquée que si l'évaluation histologique est susceptible de modifier la prise en charge. Dans l'avenir, des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose pourraient être utilisés pour le suivi des malades. Ces tests devront être validés avant d'être proposés en pratique.

2. ÉVALUATION DE LA TOLERANCE AU TRAITEMENT

Les effets indésirables des traitements antiviraux sont dose-dépendants et souvent réversibles. Ils peuvent conduire à une réduction de dose ou à un arrêt prématuré du médicament en cause.

2.1. Effets indésirables des interférons

Certains effets indésirables, quoique compatibles avec la poursuite du traitement, sont fréquents et altèrent la qualité de vie : syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, céphalées, courbatures, etc.), fatigue, anorexie, perte de poids, diarrhée, rashes cutanés, alopecie, inflammation au point d'injection. Le syndrome pseudo-grippal peut être prévenu par une prise de paracétamol contemporaine de l'injection (sans dépasser 3 g par jour) ou, en cas d'inefficacité, de dextropropoxyphène ou d'ibuprofène (en l'absence de cirrhose pour ce dernier).

Les effets secondaires psychiatriques sont parmi les plus graves. Ils peuvent aller d'une irritabilité ou d'une instabilité de l'humeur à un syndrome dépressif sévère (1/3 des patients). La poursuite du traitement associée à la prescription d'antidépresseur doit être discutée au cas par cas après avis spécialisé, en fonction des symptômes psychiatriques, de la sévérité de l'atteinte hépatique et des facteurs prédictifs de réponse au traitement antiviral.

Les complications thyroïdiennes à type *d'hyper-* ou d'hypothyroïdie sont fréquentes, nécessitant un dosage de la TSH tous les 3 mois en règle générale, et 1 fois par mois en cas d'anomalies préexistantes.

Les effets indésirables hématologiques, neutropénie et thrombopénie, peuvent survenir très rapidement après le début du traitement. Ils sont plus marqués avec l'IFN PEG qu'avec l'IFN standard. La stabilisation du nombre des plaquettes est souvent rapide, mais la neutropénie peut s'accroître tout au long du traitement. La survenue de complications hématologiques est plus fréquente chez les patients ayant une neutropénie ou une thrombopénie préexistante, notamment en cas de cirrhose. Ces effets indésirables nécessitent une surveillance de l'hémogramme, 2 fois le 1^{er} mois, puis 1 fois par mois pendant toute la durée du traitement. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer l'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques pour pallier ces effets indésirables.

Des complications plus rares peuvent être observées : pneumopathie interstitielle, anomalies rétinienne, atteintes dermatologiques (prurit, sécheresse cutanée ou aggravation d'un psoriasis).

Les IFN sont contre-indiqués en cas de grossesse.

2.2. Effets secondaires de la ribavirine

La principale complication de la ribavirine est la survenue d'une anémie hémolytique qui justifie une surveillance régulière de l'hémogramme, à la même fréquence que pour les IFN. Une diminution de la posologie doit être envisagée en cas d'anémie sévère. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'intérêt de l'érythropoïétine dans cette indication.

La ribavirine est également responsable de nausées, de sécheresse cutanée, de prurit, de toux et d'hyperuricémie. Elle est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte en raison de son pouvoir tératogène. Une contraception des 2 partenaires est recommandée pendant le traitement. La contraception doit être poursuivie pendant 4 mois après arrêt de la ribavirine en cas de traitement chez une femme et 7 mois chez un homme. Une surveillance mensuelle des -HCG et trimestrielle de la créatininémie et de l'uricémie est recommandée.

2.3. Cas particulier des sujets co-infectés par le VIH et traités par ddI ou d4T

Il convient d'assurer une surveillance accrue clinique (poids, lipodystrophie) et biologique (hémogramme, transaminases, lipase, créatine phosphokinase). Toute anomalie significative faisant suspecter une cytopathie mitochondriale (potentiellement responsable d'acidose lactique gravissime) doit conduire à un dosage de la lactatémie et à une modification éventuelle du traitement antirétroviral. Ce risque semble plus élevé en cas de cirrhose.

3. PRISE EN COMPTE DE LA QUALITE DE VIE DES PERSONNES TRAITEES

Il est indispensable d'informer le malade et son entourage du retentissement du traitement de l'infection par le VHC sur la qualité de vie : vie personnelle, familiale, sociale, professionnelle. Des conseils d'hygiène de vie seront donnés régulièrement (hydratation suffisante, activité physique, conseils diététiques, etc.). Une surveillance des symptômes psychiatriques (notamment les idées suicidaires) et de la fatigue est recommandée par une écoute attentive de tous les intervenants.

Les troubles de l'humeur ou de la libido peuvent faire l'objet de consultations impliquant les proches. Les réseaux de soins et les associations de malades doivent jouer un rôle important dans le soutien des patients traités. Des actions de formation sont encouragées pour la mise en place et le renforcement de tels réseaux impliquant des intervenants de différentes origines (médecins généralistes, hépato-gastro-entérologues, infirmier(e)s, psychologues, travailleurs sociaux, etc.).

L'éducation à l'auto-injection est un facteur important pour l'autonomie des patients. Cependant, certains d'entre eux peuvent préférer avoir recours à un(e) infirmier(e) pour l'administration de leur traitement.

L'intégration de la mesure de la qualité de vie dans tous les essais thérapeutiques sur l'infection par le VHC est recommandée.

QUESTION 5. COMMENT SUIVRE LES MALADES NON TRAITÉS ?

Ce suivi s'adresse aux patients pour lesquels l'indication du traitement n'a pas été retenue ainsi qu'à ceux qui l'ont refusé. Il a pour objectif d'assurer un soutien du patient et d'apprécier l'évolution de l'infection par le VHC. Il est important de délivrer une information régulière sur la maladie et les traitements et de donner des conseils d'hygiène de vie. Une approche globale des problèmes de santé avec prise en compte des comorbidités éventuelles est nécessaire. Le médecin généraliste, les réseaux de soins de proximité et les associations de malades contribuent à cet objectif.

Les modalités de surveillance dépendent du stade de l'hépatite au moment du diagnostic, de l'âge et de l'évolution des transaminases. Toute augmentation des transaminases doit faire rechercher une autre cause, en particulier médicamenteuse.

Trois situations différentes peuvent être distinguées :

- **le patient n'a pas de lésions ou des lésions minimales à la PBH.** Le risque évolutif est faible, mais justifie une surveillance qui comporte un examen clinique et un dosage semestriel des transaminases. Une nouvelle PBH n'est pas préconisée avant 5 ans sauf en cas d'augmentation des transaminases ou d'existence de cofacteurs favorisant la progression de la fibrose ;
- **le patient a des transaminases normales à des examens répétés et n'a pas eu de PBH.** Si les transaminases restent normales, une surveillance clinique et un contrôle semestriel des transaminases suffisent. En cas d'augmentation des transaminases, une PBH doit être rediscutée si un traitement est envisagé ;
- **le patient a une cirrhose, prouvée ou non par PBH.** La surveillance doit être renforcée en raison des risques de décompensation ou de CHC. Aucun schéma de surveillance n'ayant été validé, l'attitude suivante reposant sur des pratiques professionnelles usuelles peut être préconisée :
 - pour le dépistage du CHC : dosage de l' -foetoprotéine et échographie abdominale tous les 6 mois. La surveillance doit être plus étroite lorsqu'il existe des facteurs prédictifs d'évolution péjorative vers le CHC (âge supérieur à 50 ans, sexe masculin, consommation d'alcool, insuffisance hépatocellulaire, élévation de l' -foetoprotéine),
 - pour la recherche de varices œsophagiennes ou gastriques : fibroscopie œso-gastro-duodénale tous les 1 à 4 ans.