



2 0 0 0

La prise

en charge de

Lignes directrices recommandées à l'intention des médecins

l'hépatite virale

Association canadienne pour l'étude du foie



Association canadienne pour l'étude du foie

Conférence consensus sur la prise en charge de l'hépatite virale

Participants au groupe de consensus :

**UNIVERSITÉ DE LA
COLOMBIE-BRITANNIQUE**
Richard Schreiber
Christopher Sherlock
Eric Yoshida

**CENTRES DE LUTTE CONTRE
LA MALADIE DE LA C.-B.**
Mel Krajden

UNIVERSITÉ DE L'ALBERTA
Klaus Gutfreund
Mark Joffe
Jutta Preiksaitis
Winnie Wong

UNIVERSITÉ DE CALGARY
Sam Lee
Eldon Shaffer

UNIVERSITÉ DU MANITOBA
Kelly Kaita
Gerry Minuk
Barry Rosser

UNIVERSITÉ WESTERN ONTARIO
Cameron Ghent

UNIVERSITÉ MCMASTER
Helga Witt-Sullivan

UNIVERSITÉ DE TORONTO
Victor Feinman
Jenny Heathcote
Susan King
Eve Roberts
Morris Sherman (*Président*)
Florence Wong

UNIVERSITÉ D'OTTAWA
Linda Scully

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL
Fernando Alvarez
Steven Martin
Jean-Pierre Villeneuve
Bernard Willems

UNIVERSITÉ MCGILL
Marc Deschênes
Averell Sherker

UNIVERSITÉ DALHOUSIE
Kevork Peltekian

UNIVERSITÉ LAVAL
Pierre Paré

UNIVERSITÉ QUEEN'S
William Depew

Association canadienne pour l'étude du foie

Lignes directrices recommandées fondées sur la Conférence consensus
sur la prise en charge de l'hépatite virale qui a eu lieu en 1999 à Ottawa, Canada

Publié aussi en anglais sous le titre
Management of Viral Hepatitis: Recommended Guidelines for Physicians

**La division de l'hépatite C de Santé Canada a assuré le financement
complet de l'élaboration et de la diffusion de cette publication.**

Introduction

Les lignes directrices à l'intention des médecins présentées dans ce guide sont fondées sur les actes de la conférence consensus sur la prise en charge de l'hépatite virale, parrainée par l'Association canadienne pour l'étude du foie (ACEF) et Santé Canada. Au cours de cette conférence sans pareille, des experts de divers aspects de l'hépatite virale ont présenté des opinions et des constatations sur l'hépatologie, la maladie infectieuse, l'épidémiologie, la virologie, la microbiologie médicale et la santé publique.

Le document complet est disponible sur le site Web de l'ACEF à l'adresse : www.lhsc.on.ca/casl/cont.htm.

Le présent guide contient des informations nouvelles sur l'hépatite. Les recommandations qui y sont présentées seront utiles autant à l'omnipraticien qu'au spécialiste.

TABLE DES MATIÈRES

1.	L'hépatite B	5
2.	Virus de l'hépatite C	8
3.	Infections combinées	12
4.	Dépistage du carcinome hépatocellulaire	13
5.	Lignes directrices recommandées sur la vaccination	14
	L'ACEF	15

Historique et Recommandations



Pour obtenir des renseignements complets,
on peut consulter la version intégrale du
document disponible sur le site Web de l'ACEF

www.lhsc.on.ca/casl/cont.htm

1. L'hépatite B

Le traitement de l'hépatite B chronique est complexe et évolue rapidement. Seuls les médecins qui connaissent bien la maladie et sa prise en charge devraient entreprendre un traitement de l'hépatite B chronique. Il peut être nécessaire de consulter des experts pour administrer une thérapie appropriée, car une mauvaise thérapie peut limiter les options thérapeutiques ultérieures.

Épidémiologie de l'hépatite B au Canada

La prévalence de l'infection par l'hépatite B (VHB) varie considérablement d'un bout à l'autre du Canada à cause de l'hétérogénéité de la population canadienne. Les immigrants, et plus particulièrement ceux qui proviennent de régions où les taux d'endémie du VHB sont élevés, comme l'Asie, constituent le groupe le plus important de sujets porteurs du VHB. Les jeunes immigrants constituent la majorité des cas porteurs de l'AgHBe.

À la suite d'une infection aiguë par le VHB, le pourcentage des patients infectés qui deviennent porteurs varie en fonction de l'âge. Le risque est le plus élevé chez les sujets très jeunes et chez les personnes âgées. Même si l'hépatite B aiguë demeure un important problème clinique au Canada, la majorité des cas aigus se résoudront et élimineront l'AgHBs spontanément. Établie lorsque l'AgHBs est détectable pendant plus de six mois avec ou sans anomalies persistantes des enzymes hépatiques, l'infection chronique par le VHB constitue le fardeau morbide le plus important.

Histoire naturelle de l'hépatite B chronique

L'évolution de l'hépatite B chronique varie énormément : elle est caractérisée, chez certains patients, par des flambées et des rémissions de l'inflammation hépatique, chez d'autres, par une hépatite active continue dont la gravité varie, et chez d'autres encore, par une inflammation sans conséquence. On peut décrire la maladie par trois phases. La première phase, celle de l'immunotolérance, est caractérisée par la présence de taux élevés de virus dans le sérum et d'une inflammation minimale ou nulle du foie. Ces patients sont AgHBe positifs. Suit la phase «active» pendant laquelle le sujet est atteint d'une hépatite intermittente ou continue dont la gravité varie. Il peut y avoir séroconversion en anti-HBe positif pendant cette phase, mais l'activité inflammatoire ne cesse pas toujours. La troisième phase est la phase inactive pendant laquelle les concentrations virales sont faibles et l'activité inflammatoire est minimale dans le foie.

En général, les patients qui éliminent l'AgHBe ont un meilleur pronostic que ceux qui demeurent positifs pendant longtemps.

Les patients atteints d'hépatite B chronique sont vulnérables à l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire. (Le lecteur trouvera à la section 4 page 13, davantage d'information sur le dépistage.)

ÉVALUATION DU PATIENT AGHBS POSITIF

Qui faut-il soumettre à des épreuves de dépistage?

Il faut considérer que tout patient dont les résultats d'épreuves cliniques ou de laboratoire révèlent une hépatopathie aiguë ou chronique peut être infecté par le VHB. Les personnes qui se livrent à des activités très risquées comme la consommation de drogues injectées ou les activités sexuelles très risquées sont des sujets à risque, tout comme les personnes exposées au sang dans le contexte de leurs activités professionnelles. Le fait d'appartenir à une population où le taux endémique de VHB est élevé constitue en outre un facteur de risque d'infection.

Pour diagnostiquer une infection par le VHB, il faut détecter la présence d'AgHBs dans le sérum. Toutes les personnes porteuses de l'AgHBs doivent se soumettre à une évaluation détaillée plus poussée qui vise à caractériser la nature de l'infection et l'étendue et la gravité de toute hépatopathie sous-jacente. Cette évaluation vise aussi à repérer les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement aux agents antiviraux, du diagnostic rapide et de la prise en charge de la cirrhose et de ses complications, de la détection rapide d'un carcinome hépatocellulaire associé au VHB et de l'immunisation de ses contacts à risque.

Hépatite B chronique - premiers examens

Le tableau 1 contient la liste des analyses de laboratoire nécessaires pour procéder à la première évaluation dans tous les cas d'infection chronique par le VHB. Le dosage des aminotransférases permet de mesurer l'inflammation persistante, tandis que la bilirubine, l'albumine et le RIN permettent d'estimer la fonction hépatique. Une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopénie peuvent indiquer la présence d'une cirrhose avec hypertension portale. On associe un sujet AgHBe positif à la présence continue du VHB qui se réplique activement dans le foie et de l'ADN du VHB détectable dans le sang. Ces patients sont exposés à un traumatisme hépatique persistant. *Leur sang et leurs liquides biologiques sont très infectieux.*

Les patients anti-HBe positifs peuvent avoir une charge virale beaucoup plus faible dont la présence peut être impossible à détecter dans le sang au moyen des dosages normaux. Ces patients ont habituellement peu de dommages persistants au foie. Les patients anti-HBe positifs peuvent être infectés par ce qu'on appelle le mutant «pré-nucléocapsidique» qui ne produit pas d'AgHBe. Ces patients peuvent être porteurs d'ADN du VHB détectable et être atteints d'une hépatopathie progressive qui entraîne l'apparition d'une cirrhose et il peut donc être justifié de les suivre pendant toute leur vie. Dans certains cas, il faut procéder à des épreuves supplémentaires. Il faudrait soumettre à une épreuve de dépistage de l'anti-VHC les patients à risque élevé (UDIV, expositions sexuelles très risquées, originaires de pays où la prévalence du VHC est élevée). Dans le cas des sujets à risque de carcinome hépatocellulaire (infections de longue durée et infantiles, antécédents familiaux positifs) et de ceux chez lesquels on soupçonne la présence d'une cirrhose, on recommande fortement une échographie.

Tableau 1. Investigation initiale du sujet porteur de l'hépatite B

Tests d'inflammation hépatique	AST ALT
Tests de fonction hépatique	Bilirubine Temps de prothrombine/RIN Albumine
Sérologie virale	AgHBe/anti-HBe Anti-HCV
Autres tests importants	Azote uréique du sang ou créatinine Hémogramme et formule leucocytaire

Hépatite B chronique - Investigations spéciales

ÉPREUVES DE DÉPISTAGE DE L'ADN DU VHB

Plusieurs méthodes disponibles sur le marché permettent de détecter la présence de l'ADN du VHB dans le sérum. Comme la normalisation entre les épreuves est médiocre et compte tenu des variations importantes de la même épreuve, il importe pour le clinicien de comprendre la méthodologie utilisée et ses limites et d'utiliser *la même pour toutes les épreuves*. Il faudrait limiter les épreuves de dépistage de l'ADN du VHB aux patients que l'on envisage de traiter et évaluer leur réaction au traitement. Cette épreuve n'est pas indiquée de façon routinière dans l'évaluation de tous les patients AgHBs positifs. Les praticiens qualifiés qui traitent régulièrement des cas de VHB devraient avoir facilement accès aux épreuves de dépistage de l'ADN du VHB.

BIOPSIE DU FOIE

Les épreuves biochimiques ou sérologiques, y compris l'épreuve de dépistage de l'ADN du VHB, ne peuvent prédire l'histopathologie avec une précision suffisante. C'est pourquoi il peut être nécessaire de procéder à une biopsie du foie pour déterminer la gravité de l'hépatopathie permanente (fibrose ou cirrhose). L'apparence du spécimen de biopsie peut aider à choisir la thérapie qui convient.

ÉPREUVES SECONDAIRES

La détection de l'anti-HBc de l'IgM dans le sérum ne constitue pas un substitut fiable de l'épreuve de dépistage de l'ADN du VHB et n'est pas recommandée à cette fin.

TRAITEMENT DU PATIENT INFECTÉ PAR L'HÉPATITE B

En 1992, la Food and Drug Administration (agence américaine pour le contrôle des produits alimentaires et pharmaceutiques) approuva l'utilisation de l'interféron alpha 2b pour le traitement de l'hépatite B chronique (VHB). On fit les premiers tests de traitement de l'hépatite B au moyen d'analogues de nucléoside il y a vingt ans, mais cette première génération de drogues ne supprimait pas efficacement la réplication virale et causait de graves effets secondaires. L'interféron alpha 2b donne des taux de rémission soutenue de 35% pour les patients atteints de l'hépatite B chronique.

L'autorisation de la lamivudine, analogue de nucléoside, a augmenté considérablement le nombre de traitements possibles pour la prise en charge de patients infectés par le VHB. Des études cliniques indiquent que les taux de réponse varient de 17 % à 33 % et sont comparables aux taux de séroconversion documentés dans le cas de la thérapie à l'interféron. On établit un lien entre la réponse à la thérapie à la lamivudine et une amélioration de l'histologie hépatique. Des résultats préliminaires indiquent qu'une thérapie combinée à l'interféron et à la lamivudine n'offre aucun avantage par rapport à l'utilisation de l'un ou l'autre médicament seul. La lamivudine est bien tolérée et a des effets secondaires minimes. On associe son utilisation à l'apparition de mutants viraux, appelés mutants YMDD, qui peuvent se former chez de 16 % à 32 % des patients traités après un an de traitement. Même si ces mutants semblent souvent moins virulents que le VHB de type sauvage, on les a associés à une hépatite à évolution rapide chez certains patients. Il n'y a pas de données sur les avantages à long terme d'une thérapie à la lamivudine. À l'heure actuelle, il n'existe pas de bonnes lignes directrices permettant de déterminer quand il convient de cesser un traitement à la lamivudine.

Le facteur initial qui pousse à envisager un traitement est un taux d'ALT anormal, défini comme un taux élevé d'ALT constaté à au moins trois occasions consécutives en trois mois. On définit une réponse à la thérapie comme une perte de l'AgHBe, l'apparition de l'anti-HBe, la clairance de l'ADN du VHB du sérum et la normalisation des aminotransférases. On constate cette réponse à la fin de la thérapie à l'interféron ou dans les trois à six mois qui suivent, tandis que dans le cas d'une thérapie à la lamivudine, on la constate habituellement pendant le traitement.

Les recommandations ci-dessous s'appliquent seulement aux patients de 18 ans et plus.

- La biopsie du foie est fortement recommandée dans le cas des patients AgHBe positifs qui ont des taux anormaux d'ALT, mais elle n'est pas obligatoire.
- Le traitement est recommandé peu importe le stade de la fibrose. Le degré de la fibrose peut toutefois avoir une incidence sur le choix de la thérapie.
- On peut choisir la thérapie à l'interféron ou à la lamivudine. L'interféron est administré par doses de 27-35 mu par semaine (5-6 mu par jour ou 9-10 mu TIW) pendant 16 semaines. La lamivudine est administrée par doses de 100 mg par jour pendant 52 semaines. Les facteurs dont il faut tenir compte dans le choix d'un régime approprié comprennent notamment l'âge, l'histologie hépatique avant le traitement (importance de la fibrose), la charge virale VHB et les effets secondaires possibles des médicaments. Les autres facteurs importants dont il faut tenir compte sont le risque d'apparition de virus mutants et les répercussions de ces risques sur une thérapie future aux agents antiviraux, ainsi que la probabilité de grossesse. La thérapie à l'interféron retarde mais améliore la clairance de l'AgHBs comparativement à ce qui se passe chez les patients non traités.

On ne dispose pas pour le moment de suffisamment de renseignements pour appuyer le dépistage de routine de l'infection par le VHB chez les patients immunosupprimés.

CAS SPÉCIAUX

Le virus de l'hépatite D peut être acquis comme co-infection simultanée avec l'hépatite B ou comme sur-infection chez un patient qui est déjà porteur du VHB. Les patients infectés par une hépatite D active devraient être traités dans des centres spécialisés.

Cirrhose décompensée sur hépatite B : Les patients qui ont une hépatopathie décompensée associée au VHB ont un pronostic médiocre, particulièrement ceux chez lesquels on constate une réplication virale active. Il faudrait les envoyer à un centre de transplantation du foie pour traitement.

Hépatite B chronique chez les enfants : Les infections par l'hépatite B chez les nouveau-nés et les tout-petits risquent beaucoup de devenir chroniques. En outre, la plupart des nourrissons et des jeunes enfants infectés par l'hépatite B ont des taux normaux d'aminotransférases et ne sont pas candidats à une thérapie. Les enfants infectés pour la première fois après l'âge de sept ans risquent peu que la maladie devienne chronique. Le pronostic chez les enfants infectés par l'hépatite B est en général bon. Les indications relatives au traitement sont semblables à celles qui existent chez les adultes. Il n'existe pas d'information sur l'utilisation de la lamivudine chez les enfants. Il faut normalement attendre que l'enfant ait deux ans pour commencer le traitement.

2. Virus de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN positif, monocaténaire, hétérogène qui appartient à la famille des Flaviviridae. Comme beaucoup d'autres virus à ARN, le VHC a un taux de mutation naturellement élevé et entraîne une hétérogénéité génétique importante dans tout le génome. Cette hétérogénéité génétique subdivise le virus de l'hépatite C en six grands génotypes dont la distribution varie dans le monde. Le génotype 1 semble être le type dominant au Canada.

Au cours des 10 à 20 prochaines années, on prévoit que l'hépatite C chronique deviendra un fardeau important pour le système de santé du Canada, à mesure que des patients qui ne présentent actuellement aucun symptôme et dont la maladie est à l'état relativement bénin évolueront vers une maladie hépatique au stade ultime et que le carcinome hépatocellulaire fera son apparition chez eux.

L'information sur les taux d'évolution vers l'état chronique après une infection initiale par le VHC provient principalement d'études sur l'hépatite posttransfusionnelle. Ces études ont révélé que le virus est éliminé du sérum chez environ 20 % à 30 % des patients infectés au début par l'hépatite C. On ne sait pas si c'est aussi le cas de l'hépatite C acquise autrement.

Pour être certain que le virus a été éliminé, il faut utiliser des dosages à base de PCR. Les épreuves de dépistage de l'ARN du VHC par dosage PCR qui donnent un résultat négatif indiquent que le virus a été éliminé du sérum, mais ne donnent aucune information sur l'état du VHC dans le foie ou à d'autres endroits privilégiés comme les lymphocytes. Ainsi, compte tenu de l'état actuel du savoir, il est impossible de déterminer avec certitude que le virus a été éliminé complètement. Il faudrait continuer de suivre périodiquement, au moyen de dosages PCR, les patients anti-VHC positifs qui ont produit spontanément de l'ARN de VHC pour déterminer la présence d'une hépatopathie.

Le résultat d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C n'est pas bien défini. La cirrhose et le carcinome hépatocellulaire finiront par faire leur apparition chez un pourcentage des patients. Des rapports ont indiqué que le risque total de cirrhose chez des sujets porteurs du VHC s'établit entre 20 % et 50 % et l'on a défini plusieurs facteurs qui accroissent ce risque, y compris la consommation d'alcool.

Épreuves de dépistage de l'ARN de l'hépatite C

Comme dans le cas des épreuves de dépistage de l'ADN du VHB, il y a une importante variation entre les épreuves et dans la même épreuve dans le cas des épreuves de dépistage de l'ADN du VHC. Le médecin devrait bien connaître les caractéristiques de l'épreuve utilisée et une épreuve devrait toujours être utilisée de la même façon. Il faut tenir compte de cette variabilité lorsqu'on adapte à la pratique locale des résultats tirés de publications.

Il y a deux types de dosages de l'ARN du virus de l'hépatite C.

- *Les dosages qualitatifs donnent un résultat positif ou négatif.*
- *Les dosages quantitatifs indiquent la concentration ou la charge virale.*

Le seul dosage qualitatif disponible est l'épreuve AMPLICOR^{MD} de Roche. Les dosages quantitatifs disponibles comprennent notamment l'épreuve de dépistage de l'ADN_b de Chiron et l'épreuve Monitor^{MD} de Roche.

Utilisation des épreuves de dépistage de l'ARN du VHC

Il n'est pas essentiel de procéder à une épreuve qualitative de dépistage de l'ARN du VHC pour diagnostiquer une hépatite C chez les patients typiques qui sont anti-VHC positifs. L'épreuve de dépistage de l'ARN du VHC est indiquée chez les patients qui sont anti-VHC positifs et qui ont des taux d'ALT normaux. Le tableau 2 présente une interprétation des résultats de ces épreuves. Il faut aussi procéder parfois à des épreuves de dépistage de l'ARN du VHC chez des patients immunosupprimés chez lesquels on constate des élévations inexplicables des taux d'aminotransférases. Ces patients peuvent donner un résultat faussement négatif au dosage de l'anti-VHC.

Le dosage qualitatif de l'ARN du VHC peut aussi servir à déterminer si les nouveau-nés de mères infectées sont infectés eux aussi et à trancher les résultats indéterminés d'épreuves sérologiques. La surveillance qualitative de l'ARN du VHC aide aussi à évaluer la réponse à la thérapie.

L'épreuve quantitative de dépistage de l'ARN du VHC n'est généralement pas obligatoire.

Tableau 2. Interprétation des résultats de l'épreuve de dépistage de l'ARN du virus de l'hépatite C chez des patients anti-VHC positifs.

CONCENTRATION ALT	RÉSULTAT ARN VHC	INTERPRÉTATION
Normale	Positif	- Patient infecté, hépatopathie impossible à détecter
Normale	Négatif	- Anti-VHC faussement positif - Clairance virale spontanée - ARN du VHC faussement négatif - Infection dormante et hépatopathie minimale ou nulle
Élevée	Positif	- Sujet infecté par une hépatopathie active
Élevée	Négatif	- Faussement positif - Clairance virale spontanée - ARN du VHC faussement négatif - Infection dormante par l'hépatite C, mais l'hépatopathie est attribuable à une autre cause

Transmission du virus de l'hépatite C par voie sexuelle

L'inoculation transcutanée directe est la façon la plus efficace de transmettre le VHC, même si la transmission sexuelle, domestique, professionnelle et verticale est aussi possible. La transmission du VHC entre conjoints semble rare en l'absence de risque parentéral chez le partenaire. Dans les études cas témoins, on n'a pas considéré la cohabitation sexuelle avec un sujet anti-VHC positif comme un risque d'infection et c'est pourquoi *l'infection par le VHC n'est pas considérée comme une maladie transmise sexuellement*. On associe toutefois certains facteurs comme la promiscuité sexuelle, les co-infections par le VIH et le VSH2 à la transmission de l'hépatite C par voie sexuelle.

La personne infectée devrait informer ses partenaires sexuels et il faut leur offrir de se soumettre à des tests. Il faut conseiller aux patients d'éviter de partager des articles d'hygiène personnelle. On recommande d'utiliser le condom dans le contexte de relations sexuelles à court terme. Il faut éviter les relations sexuelles non protégées pendant les menstruations. Il faut informer les couples au sujet des risques de transmission et des précautions qui peuvent réduire ces risques. Le comité ne formule aucune recommandation pour ou contre l'utilisation du condom dans le contexte de relations monogames stables et laisse au couple averti le soin de prendre ses propres décisions.

Transmission du virus de l'hépatite C de la mère au nouveau-né

Les taux de transmission de l'hépatite C de la mère au nouveau-né varient de 0 % à 3 %, selon différents rapports. On a défini deux facteurs de risque : infection par le VIH chez la mère et charge virale élevée chez celle-ci.

On n'a pas démontré que le recours à la césarienne évite la transmission du VHC. On n'a pas documenté de transmission par le lait maternel. *On considère que l'allaitement est sans danger* et il n'est pas contre-indiqué.

Les épreuves de dépistage de l'anti-VHC chez le nouveau-né ne sont pas utiles parce qu'il y a transfert passif d'anticorps à travers la membrane placentaire et la clairance des anticorps peut prendre de 12 à 18 mois. Le dépistage de l'infection par l'hépatite C au cours des 18 premiers mois de la vie devrait se faire au moyen de dosages PCR. L'information sur le caractère chronique de l'infection après la transmission au nouveau-né est plutôt limitée et le virus peut être éliminé plus souvent que chez un adulte.

Traitement de l'hépatite C chronique

Un taux d'ALT qui dépasse de plus de 1,5 fois la limite supérieure de la plage normale à trois occasions consécutives sur plus de trois mois constitue la principale indication pour le traitement de l'hépatite C chronique. Les patients dont les taux d'ALT ne dépassent pas 1,5 fois la limite supérieure sont habituellement atteints légèrement et présentent un excellent pronostic. Le traitement n'est peut-être pas nécessaire dans leurs cas. La seule façon de déterminer avec précision le stade de l'hépatite C est d'effectuer une biopsie du foie. Il y a beaucoup de facteurs dont il faut tenir compte avant de décider de traiter un patient. On recommande :

- une évaluation des possibilités d'apparition de cirrhose et d'insuffisance hépatique chez le patient;
- une évaluation des patients de plus de 50 ans, dans les cas où d'autres causes de mortalité sont plus ou moins susceptibles de provoquer la mort;
- de procéder au besoin à une biopsie du foie chez les patients que l'on n'envisage pas de traiter afin d'évaluer l'étendue de l'hépatopathie.

Il faudrait définir la réponse au traitement en fonction de la virologie, car l'utilisation des taux d'ALT pour définir la réponse n'est plus recommandée. La réussite du traitement est indiquée par la clairance de l'ARN du virus de l'hépatite C qui est éliminé du sérum (comme le démontrent des épreuves sensibles à base de PCR) six mois après la fin de la thérapie.

Dose et durée du traitement

On recommande comme traitement de l'hépatite C chronique une combinaison d'interféron alpha 2b et de ribavirine. La dose d'interféron est de 3 mu TIW et la dose de ribavirine est de 1 000 mg pour les patients de moins de 75 kg et de 1 200 mg par jour chez ceux qui pèsent plus de 75 kg. On n'a pas signalé l'utilisation de l'interféron alpha 2a ou d'autres interférons combinés à la ribavirine. Au total, environ 40 % des patients traités au moyen de cette combinaison d'agents présenteront une réaction soutenue. Les patients qui ont le génotype 2 ou 3 présentent un taux de réponse d'environ 65 %. Ce taux atteint environ 30 % chez les patients qui ont le génotype 1. Les taux de réponse avec les autres génotypes ne sont pas aussi bien définis.

Les taux de réponse s'améliorent aussi lorsque les charges virales sont plus faibles ($<2 \times 10^6$ copies/ml, nombre déterminé par l'épreuve du NGI) chez les patients de moins de 40 ans, chez les femmes et en l'absence de fibrose.

Le génotype viral détermine la durée du traitement à l'interféron et à la ribavirine. Les patients porteurs des génotypes 2 ou 3 peuvent être traités pendant 24 semaines. Les patients porteurs de n'importe quel autre génotype doivent être traités pendant 48 semaines. La charge virale peut servir à prévoir la réponse au traitement, mais les données sur la charge virale comme indicateur de la durée du traitement étaient plus faibles que dans le cas du génotype et la charge virale ne devrait pas servir à ce stade-ci pour déterminer la durée du traitement.

Un nombre limité de patients traités à l'interféron et à la ribavirine qui finissent par répondre à long terme éliminent d'abord l'ARN du VHC entre 12 et 24 semaines après le début du traitement, ce qui diffère de la réponse produite par la monothérapie à l'interféron. Il n'y a pas encore suffisamment de données pour recommander que la règle de l'arrêt à 12 semaines décrite dans le cas de la monothérapie à l'interféron (voir ci-dessous) s'applique aussi à la thérapie combinée. Environ 14 % des patients qui obtiennent des résultats positifs à l'épreuve de dépistage de l'ARN du VHC à 12 semaines produiront une réponse soutenue. Il est toutefois clair que les patients qui n'éliminent pas l'ARN du VHC après 24 semaines de traitement ne produiront pas de réponse soutenue. Une épreuve de dépistage de l'ARN du VHC après 24 semaines de thérapie qui donne un résultat positif indique donc qu'il est préférable d'arrêter le traitement. Il faudra maintenant réserver la monothérapie à l'interféron aux patients qui ne peuvent tolérer la ribavirine (p. ex., patients atteints d'anémie).

La durée prévue du traitement par monothérapie à l'interféron est de 48 semaines. On évalue la réponse à trois mois au moyen de l'épreuve qualitative de dépistage de l'ARN du VHC. Si le sujet n'élimine pas l'ARN du VHC après trois mois de thérapie, il ne pourra produire une réponse soutenue. Il faudrait mettre fin au traitement si l'épreuve de dépistage de l'ARN du VHC donne un résultat positif après trois mois.

Surveillance pendant la thérapie

L'addition de rabivirine à la thérapie augmente la probabilité d'effets secondaires. La ribavirine provoque l'hémolyse, comme prévu. Le taux d'hémoglobine tombe au cours des deux à quatre premières semaines pour se stabiliser ensuite chez la plupart des patients. On recommande de réduire la dose de ribavirine si l'hémoglobine tombe au dessous de 100 gm/l. Le contrôle de routine des effets indésirables comprend un hémogramme hebdomadaire pendant le premier mois et ensuite un hémogramme mensuel et une TRH au trois mois (la thérapie à l'interféron augmente l'incidence de la thyroïdite, particulièrement chez les patients atteints d'hépatite C chronique). Il faudrait contrôler les symptômes par l'épreuve ALT et la détermination de la concentration de l'ARN du VHC. L'épreuve ALT est un marqueur substitut imparfait de la clairance virale et c'est pourquoi les épreuves de dépistage de l'ARN du VHC sont obligatoires au moment approprié (12 ou 24 semaines de traitement et 24 semaines après la fin du traitement).

L'épreuve qualitative de dépistage de l'ARN du VHC suffit pour déterminer la réponse. L'épreuve quantitative n'est pas nécessaire. Le traitement à l'interféron 2b et à la ribavirine a comme effets secondaires les plus fréquemment notés des symptômes semblables à ceux de la grippe, l'anémie, la dépression et l'alopécie. Les tests de laboratoire peuvent faire ressortir des changements dans le taux d'hémoglobine, la numération des polynucléaires neutrophiles et des thrombocytes (plaquettes), ainsi qu'au niveau de la fonction thyroïdienne et de l'acide urique.

Contre-indications de la thérapie

Lorsqu'il faut déterminer si un patient est un bon candidat pour une thérapie à l'interféron et à la ribavirine, il est essentiel de tenir compte des avantages et des risques pour la personne en cause. Les facteurs qui peuvent réduire la probabilité d'un avantage à long terme du traitement comprennent une espérance de vie plus courte comme dans le cas des personnes âgées, une comorbidité, une hépatopathie décompensée et l'abus actif d'alcool ou de drogues. Les patients devraient idéalement s'abstenir totalement de consommer de l'alcool pendant le traitement. Les facteurs qui peuvent prédisposer à un risque plus élevé d'incidents indésirables comprennent les suivants : troubles psychiatriques importants, affections cardio-vasculaires comme des arythmies importantes, insuffisance cardiaque globale majeure, hypertension non contrôlée ou cardiopathie ischémique, maladies auto-immunes actives, troubles épileptiques mal contrôlés, rétinopathie d'origine diabétique (l'interféron peut exacerber la rétinopathie diabétique), affection thyroïdienne (contre-indication relative).

La ribavirine est tératogène : les patients qui suivent une thérapie combinée et leurs partenaires doivent donc utiliser une méthode de contraception adéquate. Il se peut que les patients qui risquent de mal suivre le traitement ou qui présentent un risque important de réinfection (comme dans le cas d'abus actif de substances) ne soient pas de bons candidats pour le traitement. D'autres problèmes comme l'asthme grave, le psoriasis et des antécédents de maladies auto-immunes ou de troubles psychiatriques constituent des contre-indications relatives.

Une hépatopathie décompensée, l'abus actif d'alcool, une grossesse ou la non-utilisation de moyens appropriés de contraception, ainsi qu'une inobservation prévue du traitement, constituent des contre-indications absolues à la thérapie.

CAS SPÉCIAUX

Thalassémie : On peut offrir une thérapie aux patients atteints de thalassémie s'ils comprennent bien que leurs besoins en transfusions augmenteront probablement de 40 % à 90 % pendant le traitement. Il peut être possible de réduire la dose de ribavirine.

Hémophilie : On peut offrir une thérapie aux patients atteints d'hémophilie. L'évaluation avant le traitement devrait inclure une biopsie du foie.

Traitement d'entretien à la méthadone : Il ne faudrait pas exclure les patients qui suivent un traitement d'entretien à la méthadone.

Détenus : Dans le cas des détenus, le traitement devrait être fondé sur l'observation qu'on attend d'eux et le risque de réinfection.

ÉCHECS DES TRAITEMENTS

Rechute après une monothérapie à l'interféron : il s'agit de patients chez lesquels le taux d'ALT s'est normalisé ou chez lesquels la clairance virale est apparue de façon transitoire durant la monothérapie à l'interféron, mais qui ont fait une rechute après la fin de la thérapie. Il convient d'offrir à ces patients un traitement à l'interféron et à la ribavirine. On doit s'attendre à un taux de réponse semblable à celui des patients novices aux essais cliniques.

Cas des patients ne répondant pas à une monothérapie à l'interféron : il s'agit là des patients chez lesquels le taux d'ALT n'est pas revenu à la normale au cours de la thérapie ou chez lesquels la clairance virale du sérum ne s'est pas produite. Plusieurs options de traitements, donnant chacun un taux de réponse allant de 10 % à 15 %, s'offrent à ces patients. Les options comprennent une reprise du traitement à l'interféron et à la ribavirine, un traitement à l'interféron consensus ou encore une thérapie d'induction à l'interféron. Il n'existe pas suffisamment de renseignements quant à l'efficacité de ces options thérapeutiques pour faire des recommandations aux patients n'ayant pas répondu à la monothérapie à l'interféron.

Echec de la thérapie combinée : les patients qui ne réagissent pas au traitement ou qui font une rechute après un thérapie combinée devraient être pris en charge en collaboration avec un centre doté de spécialistes en la matière. Il n'y a pas pour le moment de traitement qui a fait ses preuves chez ces patients, mais ces derniers peuvent constituer des candidats pour des thérapies expérimentales.

Infection par l'hépatite C chez les enfants

Auparavant, la prévalence de l'hépatite C était très élevée chez les enfants qui avaient reçu de multiples transfusions de produits dérivés du sang avant qu'on mette en œuvre les épreuves de dépistage de l'hépatite C. À l'heure actuelle, la distribution de l'infection selon l'âge est probablement liée aux tendances différentes de l'exposition. La transmission verticale chez les nouveau-nés et le perçage, les tatouages et l'abus des drogues chez les adolescents sont les voies d'infection les plus courantes. On ne sait toujours pas à quelle vitesse l'infection initiale devient chronique chez les nouveau-nés. Même si l'évolution de la maladie semble plus bénigne chez les enfants que chez les adultes, une fibrose importante fait son apparition chez certains enfants. On n'a pas défini adéquatement les indications pour le traitement chez les enfants infectés par l'hépatite C. L'hépatite C chronique chez les enfants doit être traitée seulement dans le contexte d'études contrôlées.

Hépatite C aiguë

Depuis 1991, les épreuves de dépistage de routine auxquelles sont soumis les produits sanguins ont ramené à des niveaux négligeables l'incidence d'infections posttransfusionnelles aiguës par le VHC. C'est pourquoi l'infection aiguë par le VHC se manifeste maintenant surtout chez les sujets piqués accidentellement par une aiguille. Même si le risque d'infection est relativement faible, car il n'atteint pas 5 % parce que la majorité de ces personnes sont des travailleurs de la santé, il faudrait faire tous les efforts possibles pour poser rapidement un diagnostic et réduire ainsi au minimum le risque de transmission nosocomiale.

En se fondant sur l'avis des experts, on recommande que les travailleurs de la santé ou les autres personnes victimes d'une piqûre d'aiguille ou d'une exposition équivalente se soumettent à une épreuve de dépistage de l'infection à l'anti-VHC au moment de la blessure et 12 semaines après l'incident. Il faudrait traiter les intéressés par une thérapie combinée standard à l'interféron et à la ribavirine pendant la durée normale, même si aucune étude ne démontre l'efficacité de ce traitement. Comme il est urgent de recueillir des données sur de tels cas, nous recommandons vivement que les patients atteints d'hépatite C aiguë soient traités dans le contexte d'une étude clinique ou d'un registre.

3. Infections combinées

Hépatite B et hépatite C

On ne connaît pas la prévalence au Canada des infections combinées par ces deux organismes. Diverses études ont démontré qu'une infection combinée a des effets plus graves que l'infection par l'un ou l'autre des deux virus seulement. Dans la plupart des cas, une infection domine tandis que l'autre est dormante. Ainsi, dans un cas où le VHB est dominant, l'ADN du VHB peut être détectable tandis que l'ARN du VHC peut ne pas l'être, et vice versa. Il arrive à l'occasion que les deux maladies sont actives. Le risque de CHC augmente aussi comparativement au risque posé par l'hépatite B ou l'hépatite C seule.

Les rapports de traitement sont rares. Lorsqu'une infection domine et que l'autre est dormante, les indications relatives au traitement, à la dose et à la durée sont identiques à celles qui existent lorsque la maladie dominante est présente seule.

Hépatite B et VIH

Comme l'hépatite B et le VIH sont propagés par des voies semblables, les patients montrent souvent des signes d'infection par les deux agents. Environ 10 % seulement des sujets infectés par le VIH sont toutefois porteurs chroniques de l'hépatite B. Lorsqu'il y a infection par le VIH, la répllication de l'hépatite B est à la hausse, les hépatopathies sont plus répandues et elles ont tendance à évoluer plus rapidement. Avant l'avènement de thérapies très actives aux antirétroviraux, la plupart des patients infectés à la fois par l'hépatite B et le VIH mourraient toutefois du SIDA plutôt que des complications de l'hépatite B. Ce n'est peut-être plus le cas, maintenant qu'une thérapie anti-VIH plus efficace est disponible. Le traitement à l'interféron de l'hépatite B chez les patients infectés par le VIH a en grande partie échoué. La thérapie à la lamivudine réussit à supprimer la répllication virale, mais il n'existe actuellement aucun

compte rendu sur les résultats à long terme à la suite d'une thérapie à la lamivudine dans cette population. Il ne faut pas traiter une hépatite B chronique chez des patients infectés par le VIH au moyen d'une monothérapie à la lamivudine, car elle provoque l'apparition rapide d'un virus du VIH résistant.

Hépatite C et VIH

La fréquence de l'infection par l'hépatite C chez les patients infectés par le VIH varie de 50 % à 90 %. L'évolution en cirrhose est rapide et est marquée par des degrés croissants d'immunosuppression. Le taux de succès de la monothérapie à l'interféron n'est pas très différent de celui qu'on obtient dans le cas de l'hépatite C sans VIH. Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'une thérapie combinée à l'interféron et à la ribavirine chez ces patients. Il n'y a pas de recommandation non plus sur la thérapie chez les patients infectés simultanément par l'hépatite C et le VIH.

4. Dépistage du carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) constitue une complication bien connue de l'infection par l'hépatite B chronique (VHB). Le risque semble lié à la durée de l'infection. Lorsque le CHC fait son apparition, le pronostic est très médiocre. Il est rare que les patients qui ont des tumeurs symptomatiques non traitées survivent plus de trois ans.

Outre la cirrhose, d'autres facteurs alourdissent pour le patient le risque d'apparition du CHC, notamment les suivants : infection qui dure depuis longtemps, sexe masculin, personnes de plus de 55 ans, consommation d'alcool continue et co-infection par le VHB/VHC. La réponse au traitement à l'interféron semble protéger contre l'apparition du CHC. Même si les épreuves de routine de dépistage du CHC chez les patients infectés par le VHC ne sont pas aussi répandues que chez les patients infectés par le VHB, ces analyses sont encore effectuées dans certains groupes de la collectivité.

Comme le dépistage général ne présente pas d'avantage documenté, le comité ne formule aucune recommandation pour ou contre le dépistage du CHC chez les patients AgHBs positifs, ni chez les patients qui ont une hépatite C chronique. Le dépistage peut être justifié dans les cas à risque élevé (cirrhose, infection de longue durée, co-infection par le VHB/VHC, résection curative antérieure d'un CHC, antécédents familiaux de CHC [VHB seulement]).

5. Lignes directrices recommandées sur la vaccination

L'HÉPATITE B

Les politiques actuelles sur la vaccination contre l'hépatite B varient d'une province à l'autre au Canada. Toutes les provinces ont une forme ou l'autre de vaccination universelle offerte à tous les nouveau-nés ou aux adolescents, ainsi qu'une politique de vaccination des personnes très exposées à l'hépatite B. Comme les situations à risque élevé ne sont pas toujours définies comme il se doit, certains sujets vulnérables risquent de ne pas être vaccinés. Les stratégies qui visent les pré-adolescents ne protègent pas contre la transmission horizontale chez les enfants de collectivités où l'hépatite B est endémique.

RECOMMANDATION : Une politique sur la vaccination universelle contre l'hépatite B devrait viser à éliminer la transmission verticale (de la mère à l'enfant), ainsi que la transmission horizontale au début de l'enfance. La politique devrait aussi protéger contre les risques liés à l'hépatite B qui proviennent de l'environnement, des comportements ou de la profession.

La stratégie de vaccination au Canada devrait être la suivante :

- Vaccination universelle de tous les nouveau-nés conjuguée au dépistage chez toutes les femmes enceintes.
- Les nouveau-nés de mères infectées devraient recevoir une immunoglobuline antihépatitique B en plus du vaccin.
- Il faudrait lancer un programme « de rattrapage » à l'intention de tous les enfants et les jeunes adultes qui n'ont pas encore été vaccinés.
- La politique devrait être normalisée et nationale afin de garantir la vaccination de tous les enfants lorsque leur famille déménage d'une province à une autre.
- On ne recommande pas les épreuves sérologiques de routine après l'immunisation, mais elles sont recommandées chez les sujets dont l'exposition est continue ou répétée comme les nouveau-nés de mères infectées, les partenaires sexuels de porteurs chroniques et les personnes exposées au travail. Pour obtenir plus de détail, voir le *Guide canadien d'immunisation*, cinquième édition, 1998.

L'HÉPATITE A

La distribution selon l'âge et le nombre des personnes vulnérables à l'hépatite A au Canada ont changé depuis 20 ans. De plus en plus d'adultes n'ont jamais été exposés à l'hépatite A et risquent d'être infectés. L'hépatite A infantile est habituellement une maladie bénigne. Chez les adultes, l'hépatite A peut toutefois être grave et entraîner une morbidité importante. Elle peut même être mortelle. Les vaccins contre l'hépatite A sont sûrs et efficaces.

RECOMMANDATION : Les recommandations en vigueur du CCNI au sujet des populations qu'il convient de vacciner valent toujours. Ces recommandations sont les suivantes. Vaccination recommandée contre l'hépatite comme prophylaxie avant l'exposition.

- Voyageurs qui se rendent dans des pays où l'hépatite A est endémique, surtout lorsqu'ils voyagent en milieu rural ou dans des conditions primitives.
- Résidents de collectivités où l'infection par le VHA est très endémique ou provoque des éclosions répétitives.
- Membres des forces armées, travailleurs d'organismes de secours d'urgence et autres personnes susceptibles d'être envoyées rapidement à l'étranger dans des régions où les taux d'infection par le VHA sont élevés.
- Résidents et membres du personnel d'établissements pour personnes qui ont des troubles du développement, où la transmission du VHA pose un problème continu.
- Détenus d'établissements correctionnels qui ont un problème constant d'infection par le VHA.
- Personnes dont les risques d'infection sont liés au mode de vie, y compris celles qui consomment des drogues illicites par voie orale ou intraveineuse dans des conditions non sanitaires.
- Hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes.
- Personnes atteintes d'une hépatopathie chronique qui ne sont peut-être pas plus exposées à l'infection mais sont exposées davantage à l'hépatite A fulminante.
- Autres personnes, comme des patients atteints d'hémophilie A ou B qui reçoivent des facteurs de coagulation substitués tirés du plasma, les préposés aux jardins zoologiques, les vétérinaires et les chercheurs qui manipulent des primates non humains, certains travailleurs qui participent à des recherches sur le virus de l'hépatite A ou à la production du vaccin contre l'hépatite A.

Association canadienne pour l'étude du foie

L'ACEF



L'Association canadienne pour l'étude du foie (ACEF) représente un groupe multidisciplinaire de médecins, de scientifiques et de travailleurs de la santé dont les compétences spécialisées portent avant tout sur le foie. L'ACEF est déterminée à assurer un leadership national dans tous les aspects de la recherche, de l'enseignement et du soin des patients qui ont trait au domaine du foie.

Nous voulons améliorer la qualité des soins de santé, appuyer l'éducation, promouvoir la recherche, offrir une tribune de dialogue sur la recherche et rehausser notre rôle de chef de file mondial dans le domaine de l'hépatologie.



2 0 0 0

La prise en charge de l'hépatite virale

*Lignes directrices
recommandées à
l'intention des médecins*

Association canadienne pour
l'étude du foie