Le dossier – Hépatite C

Guérison de l'hépatite C, quelle prise en charge après ?

RÉSUMÉ : Le traitement de l'hépatite C avec les nouveaux agents antiviraux à action directe (AAD) permet maintenant la guérison dans 95 % des cas quel que soit le génotype. Cette avancée thérapeutique majeure permet une amélioration significative de la survie et la diminution des complications hépatiques en comparaison aux patients non guéris. Néanmoins, même significativement diminué, le risque de complications hépatiques persiste, notamment le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC). La prise en charge du patient guéri va donc dépendre du stade de la fibrose hépatique et en particulier du fait qu'il existe ou non une cirrhose.

Il est par ailleurs primordial d'identifier les facteurs susceptibles de faire progresser la fibrose hépatique malgré la guérison virologique : ainsi, la consommation d'alcool, l'existence d'un diabète ou d'un surpoids dans le cadre d'un syndrome métabolique sont clairement des facteurs aggravant la fibrose. Leur contrôle est donc primordial dans le suivi du patient.

I. ROSA
Service d'Hépato-gastroentérologie,
CHI de CRÉTEIL.

Le traitement de l'hépatite a considérablement évolué ces dernières années. Nous sommes passés d'un traitement long et difficile à supporter à un traitement court, d'une durée de 8 à 12 semaines, sans réels effets indésirables sévères. Ce traitement permet actuellement d'obtenir une réponse virologique soutenue dans 95 % des cas, tous stades de fibrose confondus.

Depuis le mois de mai 2016, ce traitement est devenu accessible à tous, quel que soit le stade de fibrose, et n'est donc plus réservé aux patients ayant un stade de fibrose significatif. Néanmoins, l'éradication du virus ne doit pas faire oublier la maladie hépatique et sa surveillance. En effet, le pronostic est principalement lié au stade de fibrose provoqué par le virus : la surveillance d'un patient est donc radicalement différente s'il existe une cirrhose ou une fibrose sévère, ou au contraire s'il existe une simple fibrose minime. Par ailleurs, lorsqu'il n'existe pas de fibrose significative, le but de la surveillance est également de prévenir l'aggravation des lésions hépatiques en contrôlant les comorbidités hépatiques qui pourraient se développer après la guérison de l'hépatite C.

Surveillance d'un patient guéri avec une fibrose hépatique sévère

On définit la fibrose hépatique sévère comme correspondant aux stades F3 et F4 de la classification METAVIR, le stade F4 correspondant à la cirrhose avérée.

La survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) est la complication majeure de la cirrhose. On estime que le risque de survenue de CHC sur cirrhose est de 3 à 5 % par an. Malgré les progrès thérapeutiques récents, notamment le meilleur accès aux traitements curatifs, le CHC est une des principales causes de décès des patients atteints de cirrhose et son pronostic reste parmi les plus mauvais de tous les cancers (survie médiane : 9 mois ; survie à 5 ans : 10-15 %).

S'agissant de la cirrhose liée à l'hépatite C, le risque de CHC est significativement plus élevé chez les patients n'ayant pas de réponse virologique soutenue en comparaison avec les patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue. Dans le travail de Nahon *et al.* issu de la cohorte prospective de suivi de cirrhoses virales CirVir, le risque de CHC à 5 ans était de 21,8 % chez les patients ayant une cirrhose virale C non guérie *versus* 3,3 % chez les patients cirrhotiques avec réponse virologique soutenue. La survie globale à 5 ans des patients était également différente de façon significative : de 97 % chez les patients guéris *versus* seulement 83 % chez les patients non guéris [1].

Dans le but de détecter le CHC à un stade précoce accessible à un traitement curatif, un dépistage fondé sur la réalisation périodique d'un ou plusieurs tests de détection, principalement une échographie du foie, est recommandé chez les patients à risque : les sociétés savantes et instances nationales et internationales préconisent la mise en œuvre du dépistage périodique du CHC chez tous les malades :
– d'une part, à risque de CHC (cela s'applique essentiellement aux malades atteints de cirrhose quelle que soit son origine, aux patients atteints d'hépatite C avec fibrose hépatique mutilante F3) ;
– d'autre part, éligibles pour un traitement à visée curative en cas de diagnostic avéré de CHC. Les malades doivent avoir une cirrhose compensée (dans le cas contraire, le traitement de la cirrhose décompensée est prioritaire) et une absence de contre-indication aux traitements curatifs du CHC.

L'échographie est l'élément majeur du dépistage alors que le dosage sérique de l'alpha-fœtoprotéine est probablement peu utile. Celui-ci n'est actuellement plus recommandé en pratique. L'échographie doit être réalisée par un opérateur ayant l'expérience de cet examen chez les malades atteints de cirrhose. En l'absence d'argument scientifique objectif, une périodicité semestrielle est recommandée [2].

	Facteur étiologique	Rythme de surveillance endoscopique
Maladie compensée Pas de VO	Contrôlé Pas de comorbidité	3 ans
	Non contrôlé	2 ans
Maladie compensée Petite VO	Contrôlé Pas de comorbidité	2 ans
	Non contrôlé	1 ans

Tableau I : Rythme de surveillance du dépistage des VO. VO : varice œsophagienne.

Quelques travaux ont mis en évidence la possibilité de réversibilité à long terme de la cirrhose après la guérison virologique de l'hépatite C. Une régression de la fibrose était retrouvée chez la moitié des patients en moyenne 6 ans après la guérison. Néanmoins, ces travaux portent sur de faibles effectifs et il n'a pas été établi qu'une régression histologique de la cirrhose entraînait une diminution du risque de CHC.

De même, les résultats des tests de fibrose réalisés après la guérison sont d'interprétation difficile : la diminution des valeurs du FibroScan ou du FibroTest en dessous des valeurs seuils de cirrhose ne doivent pas conduire à un arrêt de la surveillance échographique.

Le délai de survenue du CHC sur cirrhose guérie peut être très long : d'après une étude récente rétrospective, le délai moyen de survenue du CHC était de 51 mois, les extrêmes allant de 13 mois à 11 ans. Dans cette étude, les comorbidités telles que l'obésité étaient le principal facteur associé à la survenue du CHC. Les résultats issus de la cohorte CirVir ont également montré que le risque de CHC était plus élevé lorsqu'un syndrome métabolique était présent, indépendamment de la réponse virologique [1].

Surveillance de l'hypertension portale

L'hypertension portale (HTP) est la 2e complication la plus fréquente de la cirrhose. La mortalité par rupture de varices œsophagiennes (VO) ou gastriques est élevée, de l'ordre de 15 % à 6 semaines. Le dépistage de l'hypertension portale est donc crucial pour le pronostic du patient. Ce dépistage consistait en la réalisation d'une endoscopie digestive haute à la recherche de varices œsophagiennes ou œsogastriques chez tous les patients ayant une cirrhose ou une fibrose sévère.

Depuis la conférence de Baveno VI de 2015, la présence de signes d'HTP à l'imagerie (circulation collatérale) suffit pour affirmer la présence d'une HTP cliniquement significative. De même, les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose permettent d'identifier un groupe de patients sans risque d'avoir une HTP cliniquement significative : si les mesures du FibroScan sont inférieures à 20 kPa et si le taux de plaquettes est supérieur à 150 g/L alors le risque de développer une hypertension portale cliniquement significative est nul et l'endoscopie peut être évitée. L'éradication du virus de l'hépatite C a clairement un rôle bénéfique sur l'hypertension portale, aussi le rythme de surveillance endoscopique diffère que le patient soit guéri ou non (***tableau I***).

Surveillance du patient avec fibrose minime ou modérée associée à des comorbidités

Il est clairement établi que les comorbidités telles que l'existence d'un diabète de type 2 et d'une obésité représentent un risque majeur d'aggravation de la mala-

Le dossier – Hépatite C

die hépatique chez les patients guéris de l'hépatite C. La stéatopathie métabolique associée à l'hépatite chronique C est responsable de lésions hépatiques plus sévères. La persistance de la stéatopathie métabolique après la guérison de l'hépatite C va être responsable d'une évolution vers une fibrose hépatique sévère et ses complications (CHC, HTP).

La persistance d'anomalies du bilan hépatique malgré la guérison virologique doit faire évoquer une autre cause telle qu'une stéatopathie métabolique et parfois même faire envisager une biopsie hépatique à visée diagnostique. Il a par ailleurs été suggéré que l'augmentation du taux de gamma-GT chez un patient guéri était associée à la survenue de CHC même en l'absence de cirrhose. La consultation de suivi doit donc permettre une surveillance de la prise de poids. Un travail récent portant sur 284 patients a montré qu'il existait une prise de poids chez 44 % des patients 1 an après la guérison. Cette prise de poids n'était pas différente selon le stade de fibrose : le seul facteur indépendant lié à la prise de poids était l'âge. En effet, la prise de poids était plus marquée chez les patients de moins de 60 ans [4].

Le dépistage des facteurs de survenue d'un syndrome métabolique va donc faire partie de la surveillance des patients guéris : surveillance de la prise de poids après la guérison, développement d'une obésité androïde, d'une hypertension artérielle ou d'un diabète, contrôle du bilan hépatique et de la glycémie.

De même, il existe un risque, chez certains patients guéris du VHC, de reprendre une consommation d'alcool qu'ils avaient souvent diminuée ou arrêtée avant le traitement. Dans la cohorte écossaise de suivi de patients ayant une hépatite C, il ressortait que la reprise d'une consommation d'alcool après la guérison virologique était responsable des surmortalité et morbidité hépatiques observées [5].

Dans le rapport Dhumeaux, il est ainsi clairement spécifié que la consultation de suivi devait permettre d'évaluer les modifications du comportement du patient après sa guérison vis-à-vis de sa consommation excessive d'alcool et d'une éventuelle prise de poids. Des consultations régulières personnalisées, au moins tous les 6 mois, sont nécessaires. L'éducation thérapeutique individuelle ou en groupe a un rôle important à jouer pour que le patient guéri puisse comprendre et contrôler les facteurs de risque d'aggravation de sa maladie hépatique, avec l'aide de professionnels de santé tels que des addictologues, diététiciens et kinésithérapeutes ou coachs sportifs [6].

Patients à haut risque de réinfection

Chez les patients à risque persistant de réinfection (usagers de drogues, personnes exposées au risque de transmission sexuelle), la recherche de la réinfection par le VHC doit être réalisée tous les 6 mois. Elle doit consister en la réalisation d'une PCR du VHC sérique et non d'une sérologie, celle-ci restant positive même après la guérison virologique et n'étant donc pas informative. Chez les patients usagers de drogues, le taux de réinfection par le VHC après traitement par les nouveaux agents antiviraux à action directe (AAD) est faible, de l'ordre de 8 % patients-années [7].

Dans un essai australien récent portant sur 120 patients VHC traités et guéris entre 2004 et 2015, le taux de réinfection était de 7,4 % patients-années. La moitié des patients était infectée par le VIH et avait des pratiques sexuelles à risque, l'autre moitié était constituée d'usagers de drogues. Les facteurs de risque de réinfection étaient la poursuite ou la reprise de la toxicomanie occasionnelle ou non après la fin du traitement, indépendamment du statut VIH (virus de l'immunodéficience humaine) [8].

Le risque de réinfection VHC semble plus important dans la population homosexuelle masculine (HSH), notamment lors de la pratique du *slam* (pratiques d'injection de drogues en contexte sexuel). Les patients sont, dans la grande majorité des cas, infectés par le VIH. La réinfection par le VHC se fait parfois de façon concomitante avec une autre infection sexuellement transmissible telle que la syphilis. Un 3e voire un 4e épisode de réinfection peut être observé chez certains patients, ce qui témoigne de l'échec des stratégies actuelles de prévention de la réinfection dans ce sous-groupe de patients.

Patients avec fibrose minime ou modérée sans comorbidités

Le patient ayant un stade de fibrose minime ou modéré et ne présentant pas de comorbidités ne relève pas d'une surveillance hépatologique particulière une fois la réponse virologique obtenue. En effet, le risque de survenue d'une complication hépatique dans ce sous-groupe de patients est très faible et un programme de dépistage des complications hépatiques n'est dans ce cas pas justifié.

Conclusion

Après la guérison virologique, il est primordial d'instaurer un suivi chez les patients ayant un stade de fibrose sévère. Ce suivi doit être semestriel et repose sur une consultation et sur la réalisation d'une échographie hépatique. Chez les patients ayant une fibrose minime à modérée et qui présentent des comorbidités telles que le diabète, une surveillance est également indiquée et la correction des facteurs de risque d'aggravation de la maladie du foie mise en œuvre : des programmes d'éducation thérapeutique pourraient dans ce cas se révéler très utiles.

Par ailleurs, il est primordial de dépister les réinfections dans les groupes à risque par la mise en place d'une surveillance virologique régulière.

Enfin, les patients ayant une fibrose minime à modérée et sans facteur de risque, chez lesquels une réponse virologique soutenue est atteinte, ne nécessitent pas de surveillance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C *et al.* Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology*, 2015;62:737-750.
2. European Association For the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012;56:908-943.
3. De Franchis R, Baveno VI. Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*, 2015; 63:743-752.
4. Schlevogt B, Deterding K, Port K *et al.* Weight gain after IFN-free cure of chronic hepatitis C: a potential concern? J Hepatol, 2016;64:S750.
5. Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S *et al.* Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. *Hepatology*, 2011;54:1547-1558.
6. Dhumeaux D *et al.* Prise en charge thérapeutique et le suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C – Rapport et Recommandations 2016. http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_.pdf.
7. Dore GJ, Altice F, Litwin AH *et al.* Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*, 2016;165:625-634.
8. Martinello M, Grebely J, Petoumenos K *et al.* HCV reinfection incidence among individuals treated for recent infection. *J Viral Hepat*, 2017;24:359-370.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

FotoFinder Trichovision® : nouvelle technologie pour les consultations capillaires

FotoFinder Tricho**vision®** élargit les consultations capillaires sur plusieurs axes. Les caméras **medicam 1 000** ou **leviacam** fournissent de superbes images trichoscopiques et cliniques qui permettent d'étudier le cuir chevelu et les unités folliculaires avec une très grande précision.

Grâce au service exclusif Tricho**LAB**, il est possible d'obtenir une évaluation trichoscopique sans rasage ni biopsie. D'un clic, les images sont transférées au laboratoire Tricho**LAB** où des experts les analysent et les évaluent. Le médecin reçoit un rapport détaillé incluant une recommandation de diagnostic émise par des médecins spécialistes du cuir chevelu.

Dans certains cas, il peut être nécessaire de réaliser un trichogramme numérique. Pour ce faire, le logiciel FotoFinder Tricho**scale® pro** permet de déterminer automatiquement le taux anagène-télogène ainsi que tous les paramètres trichologiques importants tels que la densité des cheveux, leur épaisseur, les unités folliculaires, etc.

Découvrez également la nouvelle édition Antonella Tosti de FotoFinder !

www.fotofinder.fr

J.N.

D'après un communiqué de presse de la société Fotofinder