

Synthèse des recommandations HAS Hépatites B et C



Journée COREVIH Bretagne 23 janvier 2025



Dr Antonia Le Gruyer
Hépatologue
CH St Brieuc

Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

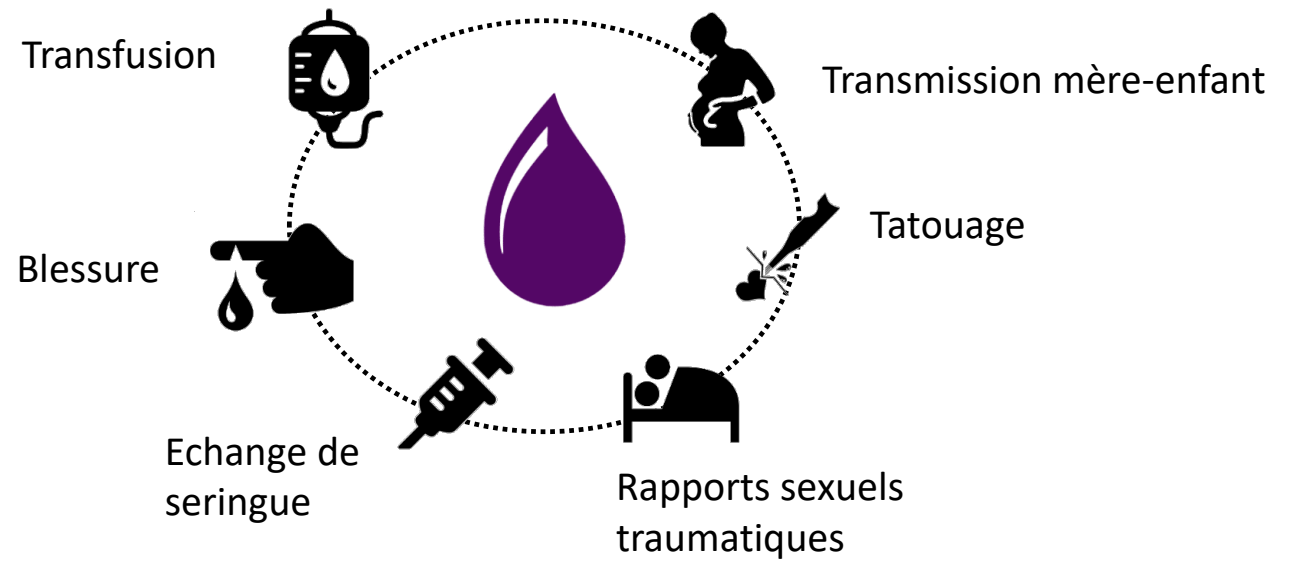
RECOMMANDATION

**Recommandations
de prise en charge
des personnes
infectées par le
virus de l'hépatite C**

Validé par le Collège le 11 janvier 2024

Mis à jour en janvier 2024

- Hépatite C: maladie virale et hépatique
- Enjeu de santé publique
- Transmission sanguine



- 2017: antiviraux action directe pangénotypiques très efficaces bien tolérés
=> Traitement pour tous

- Objectif OMS: Éradication VHC pour 2030
 - Diminution de 90% des nouvelles infections
 - Réduction de 65% de la mortalité liée au VHC

=> Améliorer le dépistage

=> Avoir les moyens de traiter les populations difficiles

- Professionnels concernés:
 - Hépatologues, infectiologues, internistes, addictologues, généralistes...
 - IDE
 - Intervenants dans structures médico-psychosociales
 - Associations de patients..



1. Quelles sont les présentations cliniques de l'hépatite C ?

Grade A

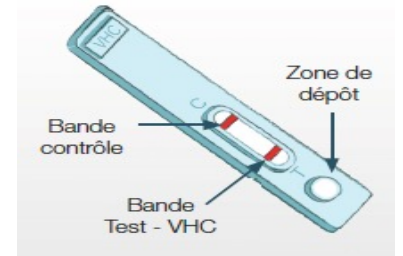
- Infection: présence d'ARN du virus C dans le sang
- Infection chronique: > 6 mois et/ou absence de critères de VHC récemment acquise
- Hépatite : présence d'une cytolyse hépatique
- Rechute: détection de l'ARN du VHC 12 à 24 semaines suivant la fin du traitement
- Réinfection: réapparition de l'ARN du VHC > 12 à 24 semaines après RVS ou clairance spontanée du virus, si FDR poursuivis

2. Comment faire le dépistage ?

Grade A

- Recherche Anticorps anti-VHC- sérologie VHC
- Si positif: recherche ARN VHC = charge virale VHC (test reflexe)
- ARN positif: confirmation de l'infection
- ARN négatif: pas d'infection, recontrôle 12 à 24 semaines après
- À dépister régulièrement en cas de poursuite des FDR

Test Rapide d'Orientation Diagnostique (TROD)



/ Test qui consiste à **recueillir du sang prélevé au bout du doigt**.

Résultat interprétable à l'œil nu, en moins de 30 minutes et généralement sous la forme d'un trait de couleur ⁽¹⁶⁾

/ Test qui permet la **recherche des anticorps spécifiques anti-VHC** .

/ **En cas de résultat positif, il est nécessaire de réaliser un prélèvement veineux de confirmation** afin d'éliminer un éventuel faux positif et de conclure ou non à une chronicité de l'hépatite C (= recherche de l'ARN viral) ⁽³⁸⁾.

Avantages ^(16,37)

- Réalisable partout
- Résultat rapide (< 30 minutes)
- Facilité de prélèvement : prélèvement possible par toute personne (médicale et non médicale) de structures habilitées et formées à la technique
- Acceptabilité par les patients notamment UDI
- Conservation du prélèvement et du résultat à température ambiante

Inconvénients ⁽¹⁶⁾

- Sensibilité moindre par rapport au prélèvement sérique ou plasmatique
- Lecture subjective (nécessité d'une formation préalable)
- Absence de traçabilité et d'archivage des résultats en laboratoire

Qui dépister?

- Tout adulte au moins 1 fois dans sa vie (*AFEF*)
- Toute personne qui a pu avoir un contact avec le VHC
 - Personnes ayant eu avant 1992:
 - Une transfusion ou ayant pu être transfusés
 - Une greffe de tissu, cellules ou organe
 - Hémodialyse
 - Drogue IV ou pernasale
 - Né de mère VHC+
 - Partenaires sexuels de VHC+
 - HSH
 - Entourage de VHC+
 - Prisonnier
 - Tatouage, piercing, mésothérapie, acupuncture
 - Immigré, soigné ou séjour prolongé en zone d'endémie (Égypte, Pakistan, Europe de l'Est et méditerranéenne, Afrique et Asie)
 - ALAT élevées sans cause connue
 - VIH+ ou VHB+
 - Professionnel de santé lors d'un AES

3. Quels sont les objectifs du traitement ?

Grade A

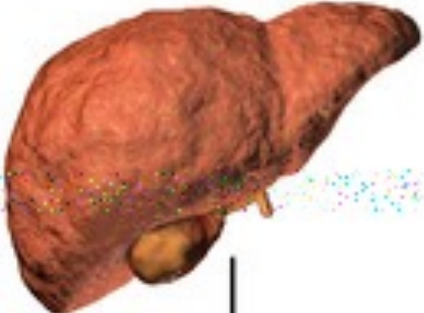
Guérison de l'infection virale C

Prévenir, réduire ou annuler complications hépatiques, manifestations extra hépatiques et décès liés au VHC

Healthy liver



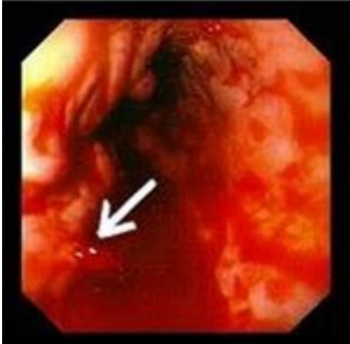
Chronic hepatitis

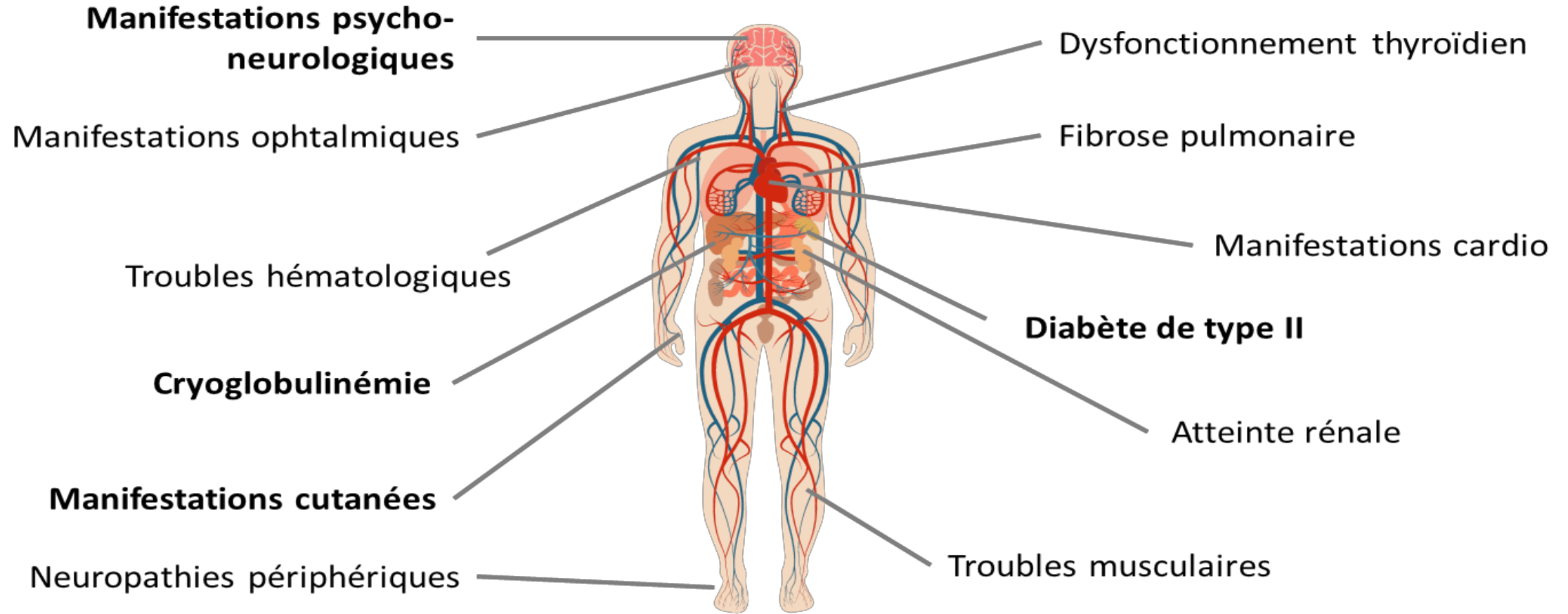


Cirrhosis



Hepatocellular carcinoma





3. Quels sont les objectifs du traitement ?

Grade A

Guérison de l'infection virale C

Prévenir, réduire ou annuler complications hépatiques, manifestations extra hépatiques et décès liés au VHC

Améliorer la qualité de vie des personnes

Éviter la transmission

4. Quels patients doit-on traiter ?

Grade A

Tous les patients ayant une hépatite C

Traitement urgent:

- Fibrose F2 F3 F4
- Récidive virale après Transplantation hépatique
- Transplantation organe solide non hépatique ou de moelle
- Co-infection VIH, VHB, diabète
- Manifestations extra-hépatiques: vascularite cryoglobulinémique, néphropathie, lymphome B non hodgkinien
- Patient à haut risque de transmission: UDIV, HSH avec pratiques sexuelles à risque, femmes en âge de procréer, hémodialyse, prisonniers

5. Qui n'est pas éligible au traitement ?

Grade A

Femmes enceintes

Patients dont l'espérance de vie est limitée

6. Quel est le bilan pré-thérapeutique ?

Grade A

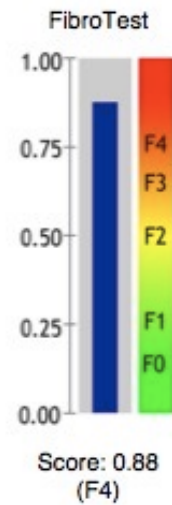
- Génotype viral: ne doit pas retarder le traitement
Patients en échec/certains migrants/patients à risque de recontamination
- Évaluation de la fibrose hépatique: Fibromètre, Fibrotest, Fibroscan, (PBH)

Évaluation de la fibrose hépatique

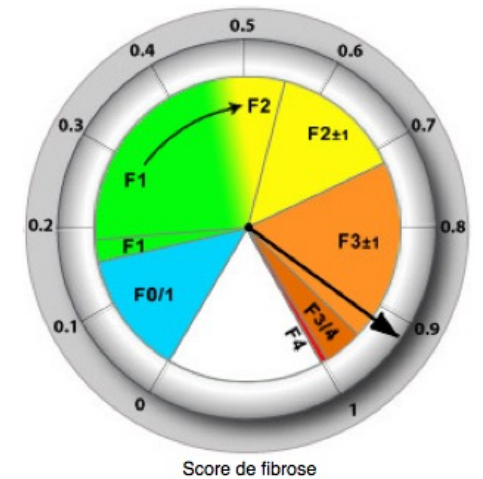
FIBROSCAN®



FIBROTEST®



FIBROMETRE V®



6. Quel est le bilan pré-thérapeutique ?

Grade A

- Génotype viral: ne doit pas retarder le traitement
Patients en échec/certains migrants/patients à risque de recontamination
- Évaluation de la fibrose hépatique: Fibromètre, Fibrotest, Fibroscan, (PBH)
- Recherche de comorbidités et mise en œuvre de mesures correctrices
- Recherche VHA, VIH, VHB => vaccination VHA, VHB
- Évaluation fonction rénale
- Recherche diabète, (cryoglobulinémie)
- ECG

7. Quels sont les différents traitements disponibles en France ?

Traitements pangénotypiques	Traitements non pangénotypiques
Sofosbuvir SOF Sovaldi®	Grazoprevir/elbasvir GZR/EBR Zepatier®
Sofosbuvir/velpatasvir SOF/VEL Epclusa®	Sofosbuvir/ledipasvir SOF/LDV Harvoni®
Glecaprevir/pibrentasvir GLE/PIB Maviret®	Ribavirine RBV
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir SOF/VEL/VOX Vosevi®	

7. Quels sont les différents traitements disponibles en France ?

Traitements pangénotypiques	Traitements non pangénotypiques
Sofosbuvir SOF Sovaldi®	Grazoprevir/elbasvir GZR/EBR Zepatier®
Sofosbuvir/velpatasvir SOF/VEL Epclusa®	Sofosbuvir/ledipasvir SOF/LDV Harvoni®
Glecaprevir/pibrentasvir GLE/PIB Maviret®	Ribavirine RBV
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir SOF/VEL/VOX Vosevi®	

8. Quels sont les principes généraux pour le traitement des patients infectés par le VHC n'ayant pas de cirrhose ou ayant une cirrhose compensée Child-Pugh A ?

Grade A

Une dose fixe de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) en 1 seul comprimé 1 fois par jour pendant 12 semaines

Ou

Une dose fixe de GLE (300mg) + PIB (120 mg) en 3 comprimés 1 fois par jour avec de la nourriture pendant 8 semaines.

9. A qui peut-on proposer le traitement pan-génomique sans génotypage/sous-typage ?

Grade A

9.1. Sans présentation du dossier en RCP

Patients naïfs

Pas de fibrose avancée (F3 F4)

Grade A

Test	Fibrose F3 F4
Fibroscan®	≥ 10 kPa
Fibromètre®	$> 0,786$
Fibrotest®	$> 0,58$

9. A qui peut-on proposer le traitement pan-génomique sans génotypage/sous-typage ?

Grade A

9.1. Sans présentation du dossier en RCP

Patients naïfs

Pas de fibrose avancée (F3 F4)

Pas de coinfection VHB, VIH

Pas d'insuffisance rénale sévère (DFGe > 30 ml/min/1,73m²)

Pas de comorbidité mal contrôlée : OH, diabète

Ne venant pas de zones géographiques à risque d'infection par des génotypes non usuels (Chine, Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne)

9. A qui peut-on proposer le traitement pan-génotypique sans génotypage/sous typage ?

Grade A

9.1. Sans présentation du dossier en RCP

Patients naïfs

Pas de fibrose avancée (F3 F4)

Pas de coinfection VHB, VIH

Pas d'insuffisance rénale sévère (DFGe > 30 ml/min/1,73m²)

Pas de comorbidité mal contrôlée : OH, diabète

Ne venant pas de zones géographiques à risque d'infection par des génotypes non usuels (Chine, Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne)

=> Médecin généraliste formé ou addictologue

Traitement

Grade A

Une dose fixe de SOF (400 mg) + VEL (100 mg) en 1 seul comprimé 1 fois par jour pendant 12 semaines

Ou

Une dose fixe de GLE (300mg) + PIB (120 mg) en 3 comprimés 1 fois par jour avec de la nourriture pendant 8 semaines.

=> Médecin généraliste formé ou addictologue

Précautions avant traitement

Grade A

Rechercher interactions médicamenteuses et faire adaptations thérapeutiques si nécessaire

www.hep-druginteractions.org ou application HEP iChart

Privilégier la bithérapie GLE/PIB : troubles du rythme ou de conduction

Vérifier l'observance du traitement

Contre-indication millepertuis, pamplemousses, oranges sanguines

Suivi après le traitement

Grade A

Réponse virologique soutenue (RVS) :

recherche de l'ARN du VHC

12 à 24 semaines après l'arrêt du traitement.

9. A qui peut-on proposer le traitement pan-génomique sans génotypage/sous-typage ?

9.2. Après présentation du dossier en RCP

=> Médecin spécialiste: hépatologue, interniste, infectiologue

17. Quel traitement en cas d'usage de drogue intraveineuse et/ou de traitement de substitution ?

Grade A

- Dépistage régulier:
 - Minimum une fois par an voire tous les 6 mois et après toute prise de risque
 - Si sérologie positive : dépistage par ARN
- Fournir du matériel d'injection stérile dans le cadre de programmes de réduction des risques
- Proposition de traitement de substitution
- Traitement à grande échelle: éradication VHC dans la population
 - Tous les UDIV infectés: sous TSO, usagers anciens ou actifs

17. Quel traitement en cas d'usage de drogue intraveineuse et/ou de traitement de substitution ?

Grade A

- Éducation thérapeutique
 - Transmission du VHC
 - Facteurs de risque de progression de la fibrose, dont la consommation d'alcool,
 - Traitement antiviral
 - Risques de réinfection
 - Stratégies de réduction des risques.
- Pas d'ajustement des doses d'AADs sous TSO
- Poursuite du dépistage après RVS de tous les UDIV avec pratiques à risque
- Traitement de toute réinfection
- Idem pour usagers de drogues par voie non IV

18. Quel traitement chez les prisonniers ?

Grade A

- Dépistage ++
- Traitement dans les meilleurs délais selon les recommandations générales.
- Programmes d'échanges de seringues et de petits matériels
- Introduction de TSO (grade B)

19.2.3. Co-infection par le VIH

Grade A

- Traitement selon les mêmes indications et recommandations que population générale
- Après discussion en RCP
- Évaluation des interactions médicamenteuse entre AADs et anti-rétroviraux.
- Modifications thérapeutiques avant de débiter le traitement par AADs

19.2.4. Mésusage de l'alcool

19.2.5. Comorbidité psychiatrique

19.3.3. Migrants

Grade A

- Mêmes recommandations que dans la population générale.
- Chine, Asie du Sud-Est ou Afrique subsaharienne
 - Génotype viral et analyse phylogénique protéine NS5B, si accès facile
 - Si pas d'accès: traitement selon recommandations: risque plus élevé d'échec

21. Quel traitement en cas d'hépatite C récemment acquise ?

Grade B

- Traitement dès le diagnostic
- Mêmes recommandations que population générale
- Pas de traitement prophylactique post-exposition (Grade A)

22. Quel est le suivi des patients pendant et après le traitement de l'hépatite C en cas de RVS ou en cas d'échec des AADs?

- Pendant le traitement
 - Effets secondaires
 - Observance
 - Interactions médicamenteuses
- Après le traitement
 - Charge virale 12 à 24 semaines après arrêt du traitement
 - Pas de suivi si RVS, fibrose F0 F2 et pas de FDR hépatiques: GUERISON
 - Suivi pour les autres
 - Poursuite du dépistage en cas de pratiques à risque (UDIV, HSH...)

22. Quel est le suivi des patients pendant et après le traitement de l'hépatite C en cas de RVS ou en cas d'échec des AADs?

- En cas d'échec: suivi spécialisé

En conclusion

- Hépatite C maladie potentiellement grave à risque de transmission
- Traitement universel
 - Simple
 - Bonne tolérance
 - Très bonne efficacité (>98%)
- Suivi spécialisé dans cas spécifiques
 - Risque d'interactions médicamenteuses
 - Maladie hépatique avancée
 - Comorbidités hépatiques
- Intérêt du dépistage en vu d'obtenir une éradication!!!

RECOMMANDATION

**Recommandations
de prise en charge
des personnes
infectées
chroniquement par
le virus de l'hépatite
B**

Validé par le Collège le 21 septembre 2023

- VHB: morbi-mortalité élevée: risque d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC).
- Problème de santé publique mondial:
 - 316 millions de personnes porteuses chroniques du VHB en 2019
 - 820 000 décès liés au VHB en 2015
- En France métropolitaine:
 - Prévalence du portage chronique du VHB : 0,3% en 2016, soit 135 700 personnes,
 - Taux de mortalité du VHB est de 2,2 pour 100 000

- OMS: objectif d'élimination en 2030

⇒ Dépistage

⇒ Vaccination

- Diagnostic tardif en l'absence de dépistage car asymptomatique
- Facteur de propagation de la maladie

- Transmission

- Voie sanguine



- Voie sexuelle



- Au cours de l'accouchement



- Personnes vivant sous le même toit



- Pathogénie : hépatique, parfois atteintes extrahépatiques

- Dépistage du VHB
 - Suspicion d'hépatopathie
 - Facteurs de risque d'infection par le VHB
 - Personnes issues d'une zone à forte endémie (Afrique subaharienne, Afrique du Nord, Europe orientale, extrême-Orient, Amérique du sud)
 - Personnes ayant des rapports sexuels non protégés avec partenaires multiples ou partenaires connus porteurs chroniques du VHB
 - Personnes vivant au contact de proches porteurs chroniques du VHB
 - Exposition professionnelle à des personnes infectées par le VHB
 - Antécédents d'usages de drogues intraveineux
 - Infection par le VHC ou le VIH, IST
 - Patients dialysés...
 - Risque de réactivation du VHB
 - Risque de transmission du VHB
- Avant vaccination anti-VHB

- Professionnels concernés:
 - Hépatologues, infectiologues, internistes, addictologues, généralistes...
 - IDE
 - Intervenant dans structures médico-psychosociales
 - Associations de patients..



1. Quels sont les différents stades du portage chronique du VHB ?

Grade A

	Infection chronique Ag HBe + = immunotolérance (phase non inflammatoire)	Hépatite chronique Ag HBe + (phase inflammatoire)	Infection chronique Ag HBe - = portage inactif (phase non inflammatoire)	Hépatite chronique Ag HBe - (virus mutant « pré-core ») (phase inflammatoire)	Phase Ag HBs - = guérison fonctionnelle
Ag HBs	+	+	+	+	-
Ac anti-HBs	-	-	-	-	- ou +
Ac anti-HBc	+	+	+	+	+
Ag HBe	+	+	-	-	-
Ac anti-HBe	-	-	+	+	+
ADN VHB	+++ > 1 000 000 UI/mL	++ > 20 000 UI/mL, souvent fluctuant	- ou faible < 20 000 UI/mL	+ > 2 000 UI/mL	-
ALAT	Normales	Élevées	Normales	Élevées ou normales	Normales
Activité nécrotico-inflammatoire / Fibrose	Pas ou peu	Modérée à sévère Progression accélérée	Minimes	Modérées	Absente Dépend de l'évolution antérieure

2. Quel bilan faire en cas de portage chronique du VHB ?

Grade A

- Ag HBe, Ac anti-HBe, ADN VHB quantitatif
- Sérologies VHC, VHD, VIH, (éventuellement IST)
- Numération formule-sanguine, plaquettes, ASAT, ALAT, TP, albumine
- Clairance de la créatinine
- Echographie-Doppler hépatique
- Elastométrie hépatique, PBH à discuter en fonction

- Dépistage de l'entourage et vaccination si négatif

3. Quels sont les objectifs du traitement ?

- Obtention d'une viro-suppression stable sur le long terme:
 - ADN VHB quantitatif indétectable (ADN VHB < 10-15 UI/mL)
- Objectifs secondaires
 - Stabilisation voire amélioration de l'inflammation du foie et de la fibrose
 - Diminution du risque de complications (cirrhose, CHC).
 - Perte de l'Ag HBe chez les patients porteurs de l'Ag Hbe
 - Perte de l'Ag HBs

4. Quelles sont les indications thérapeutiques chez les personnes infectées chroniquement par le VHB ?

Grade A

- Cirrhose avec ADN VHB détectable
- Hépatite Ag HBe +
- Hépatite Ag HBe –
- Carcinome hépatocellulaire
- Manifestations extra-hépatiques liées au VHB
- Coinfection par le VHD ou le VIH.
- Antécédent familial de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire, si l'Ag HBs est positif (grade C).

4. Quelles sont les indications thérapeutiques chez les personnes infectées chroniquement par le VHB ?

- Traitement non recommandé si infection chronique sauf
- Traitement discuté si infection chronique VHB Ag Hbe + au-delà de 30 ans (grade C)
- Avant traitement immunosuppresseur ou immunothérapie
- Chez les femmes enceintes si ADN VHB > 200 000 UI/mL
- Patient avec ADN VHB positif et risque élevé de transmission (grade B)

5. Quelle est la prise en charge des malades non éligibles au traitement ?

Grade B

- Réévaluation régulière
 - Biologie tous les 3 à 12 mois
 - Clinique tous les ans
 - Réévaluation de la fibrose hépatique tous les 1 à 3 ans
- Echographie hépatique de dépistage du CHC
 - tous les 6 mois chez les patients à risque
- Dosage quantitatif de l'Ag HBs < 1 000 UI/mL

6. Quels sont les traitements à utiliser, la durée du traitement et les règles d'arrêt éventuel du traitement ?

Grade A

- Analogues nucléos(t)idiques à haute barrière de résistance:
 - Entecavir (ETV)
 - Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)
- Recommandé jusqu'à disparition de l'Ag HBs
- Interruption discutée au cas par cas chez les patients sans cirrhose avec ADN VHB indétectable
 - Sous réserve de la possibilité de maintien d'un suivi rapproché

6. Quels sont les traitements à utiliser, la durée du traitement et les règles d'arrêt éventuel du traitement ?

Grade B

- Interferon pégylé
 - Faible probabilité de réponse durable
 - Nombreux effets secondaires
 - Nombreuses contrindications
 - Rarement utilisé

7. Quelle est la stratégie thérapeutique des patients co-infectés par le VIH ou le VHC ?

Grade A

Co-infection VIH

- Indication à un traitement antiviral contre le VHB
- Quel que soit le stade de l'infection VHB
- Molécule active contre VHB dans traitement antirétroviral: tenofovir TDF ou TAF
- Risque de réactivation fonctionnelle si Ag HBs- et Ac anti HBc+ en cas d'arrêt du traitement, à surveiller (grade B)

7. Quelle est la stratégie thérapeutique des patients co-infectés par le VIH ou le VHC ?

Grade A

Co-infection VHB-VHC:

- Indications au traitement identique à mono-infectés VHB
- En cas d'Ag HBs positif,
 - Introduire un traitement anti-VHB
 - Pendant le traitement du VHC
 - Prévenir une réactivation du VHB
- Guérison fonctionnelle (Ag HBs –, Ac anti-HBc +)
 - Pas de prophylaxie anti-VHB
 - Surveillance du risque de réactivation VHB (grade C).

8. Quelles sont les mesures de prévention d'une éventuelle transmission mère-enfant ?

Grade A

- Dépistage de l'Ag HBs obligatoire en France au 6ème mois de grossesse depuis 1992
- Recommandé dès la première consultation prénatale, associé à la recherche d'Ac anti-HBs et anti-HBc et VHC et du VIH.
- Risque de transmission mère-enfant associé au taux de réplication du VHB
- Traitement antiviral par tenofovir disoproxil fumarate (TDF),
 - A visée prophylactique de la transmission mère-enfant,
 - Au troisième trimestre de grossesse (entre 24 et 28 SA)
 - Si l'ADN VHB est supérieur à 200 000 UI/mL.
 - Jusqu'à 12 semaines après l'accouchement
 - Surveillance d'une potentielle réactivation ou ascension des transaminases à l'arrêt du traitement`

8. Quelles sont les mesures de prévention d'une éventuelle transmission mère-enfant ?

Grade A

- Sérovaccination à la naissance des enfants nés de mère Ag HBs positif,
 - avec administration d'immunoglobulines anti-HBs et 1ère dose de vaccin dans les 12 heures suivant la naissance
 - Poursuite de la vaccination contre le VHB à 1 mois et à 6 mois
- Accouchement par voie basse et l'allaitement non contre-indiqués
- Vaccination anti-VHB d'une femme enceinte et compagnon recommandée si sérologie négative

En conclusion

- Hépatite B maladie potentiellement grave avec risque de transmission
- Dépistage
- Éducation thérapeutique pour limiter transmissions
- Traitement efficace mais suspensif rarement curatif
- Vaccination ++