

VHC - COHORTE

Suivi à long terme de l'infection par le VHC

Alain Landau

Hôpital Broussais (Paris)

**The natural
course of
hepatitis C
virus infection
18 years after
an epidemic
outbreak of
non-A, non-B
hepatitis in a
plasmapheresis
center**

Datz C., Cramp
M., Haas T.,
Dietze O.,
Nitschko H.,
Froesner G.,
Muss N.,
Sandhofer F.,
Vogel W.
Gut, 1999, 44,
563-56

Menée durant 18 ans auprès de patients infectés par le VHC dans un centre autrichien de plasmaphérèse en 1977, cette étude permet de confirmer certains cofacteurs de l'évolution de l'hépatite C -tels que le sexe et la consommation d'alcool- mais ne règle pas la question de la progression de la fibrogénèse.

La connaissance de l'évolution de l'infection par le VHC est entravée par plusieurs facteurs limitants. Tout d'abord, il est très difficile de déterminer l'ancienneté de la contamination - et, par là même, la durée d'évolution de l'hépatopathie. En effet, rares sont les primo-infections symptomatiques (moins de 30%) et elles n'ont très souvent rien, cliniquement, de spécifique. De plus, pour environ 30% des hépatites C, le mode de

contamination reste inconnu.

Sachant la forte incidence des primo-infections au moment des deux premières années de la toxicomanie, des méthodes indirectes, comme la date des premières injections, permettent de contourner en partie cet écueil en ce qui concerne les usagers de drogues.

D'autre part, des difficultés supplémentaires pour évaluer la morbidité ou la guérison sont présentes dans ce type d'infection évoluant sur plusieurs dizaines d'années à bas bruit.

Par ailleurs, de telles évaluations impliqueraient logiquement de suivre une population naïve de tout traitement anti-VHC (ce qui n'est éthiquement pas possible) afin de ne pas modifier l'histoire naturelle de la maladie.

Ces différentes contraintes expliquent que la plupart des études sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC soient rétrospectives. Quelles que soient les limites de ce type d'études, de nombreuses informations concernant le devenir de l'infection par le VHC ont pu être obtenues: Pour résumer, le délai moyen d'apparition de la cirrhose est d'environ 25 ans chez l'immunocompétent avec, une fois la cirrhose constituée, une incidence annuelle du carcinome hépato-cellulaire d'environ 5%. De nombreux facteurs pouvant interférer avec cette histoire naturelle ont été identifiés (tableau 1) (1).

Tableau 1: Facteurs influençant l'évolution de l'hépatopathie C

facteurs liés au virus	charge virale génotype quasi-espèces
facteurs liés à l'hôte	âge race sexe HLA ?
autres facteurs	alcool co-infection VHB co-infection VIH immunosuppression thérapeutique tabagisme environnement

L'étude de Datz C. et coll. a suivi des patients infectés en 1977 par des poches utilisées pour réinfuser des érythrocytes dans un centre de plasmaphérèse autrichien. Trente patients ont été infectés et 20 ont bénéficié d'un suivi prospectif. Aucun des

patients n'était co-infecté par le VIH, le VHB, le VHA, L'EBV ou le CMV. Il n'y avait pas non plus d'antécédent patent d'alcoolisme ou d'usage de drogues.

Un chimpanzé exposé au VHA et au VHB à été inoculé par une poche suspecte afin de confirmer l'existence d'un agent pathogène dénommé à l'époque hépatite non A non B. Celui-ci développa une hépatite biologique avec des lésions histologiques caractéristiques aboutissant à la fermeture du centre.

Des perturbations sur les enzymes hépatiques furent retrouvées chez les 30 donneurs dans un délai allant de 27 à 59 jours (moyenne 41 jours) avec hospitalisation pour 27 d'entre eux. Un cortège symptomatique à type de nausées, d'anorexie et de d'asthénie étaient présent chez 16 patients (59%). Un ictère, une hyperthermie et des polyarthralgies touchant les grosses articulations étaient décrits pour 33%, 22% et 4% des patients respectivement. L'hépatite était cliniquement asymptomatique chez 11 patients (41%). L'âge moyen au moment de l'infection était 24,4 années (écart-type :19-35).

Ces patients ont été suivis prospectivement avec 9 perdus de vue, et un patient est décédé d'une cause extra-hépatique mais avec des signes biologiques d'hépatite chronique active. Tous ont bénéficié d'une PCR qualitative et d'un génotypage du VHC. Sur le plan histologique, 33 biopsies hépatiques ont été réalisées chez 14 patients. Parmi les six patients non biopsiés, deux avaient des signes cliniques de cirrhose constituée avec anomalies de l'hémostase contre-indiquant la voie transpariétale, deux patients présentaient des aminotransférases normales à plusieurs reprises avec une PCR qualitative du VHC négative, et les deux derniers ont refusé la biopsie hépatique.

L'âge moyen au moment de l'évaluation histologique était de 42 ans (écart-type 37-53) avec 18 hommes et 2 femmes. Sur les 20 patients suivis, 16 étaient asymptomatiques et quatre présentaient une asthénie avec diminution de la libido. Ces quatre patients symptomatiques présentaient une cirrhose histologiquement constituée. On retrouvait finalement des antécédents d'exogénose après la contamination chez deux patients, dont l'un présentait une cirrhose décompensée et l'autre une hépatite chronique active avec fibrose modérée. Deux patients ont eu recours à la transplantation (l'un au bout de 16 ans d'évolution de son hépatopathie, l'autre 20 ans après).

Aucun patient ne présentait d'argument clinique, biologique ou échographique en faveur d'une greffe de carcinome hépato-cellulaire. De même, à l'entrée dans cette étude en 1994, tous étaient naïfs de traitement anti-VHC ou

d'immunosuppresseur susceptible d'interférer avec le cours naturel de la maladie.

Sur le plan biologique, 18 des 20 patients avaient des aminotransférases élevées, avec une PCR qualitative positive chez 17 d'entre-eux. Tous les patients étaient infectés par un même génotype 1a et il n'y avait pas de co-infection virale B ou VIH. Parmi les patients biopsiés, onze l'ont été de façon séquentielle. Les lésions étaient réparties de la sorte : lésions minimales (n=2) ; lésions modérées (n=7) ; hépatite chronique active (n=4) ; cirrhose (n=1). Sur les onze patients biopsiés séquentiellement, quatre n'ont pas montré de progression de l'hépatopathie, cinq une progression et deux une stabilité de l'activité nécrotico-inflammatoire avec progression de la fibrose. A noter que l'un des patients n'avait pas de progression de son hépatopathie durant onze ans mais a brutalement progressé vers une cirrhose décompensée en cinq ans, avec recours à la transplantation hépatique.

Cette étude prospective de Datz et coll. dans une population essentiellement masculine infectée en 1977 dans un centre de plasmaphérèse par un même génotype 1a retrouve, 18 ans plus tard, 90% de patients virémiques avec 50% de maladies hépatiques progressives et 20 % de cirrhoses. Par rapport aux données de l'étude de Walsh et coll. (cf article de Stéphane Lévy page ...), la progression de l'hépatopathie dans cette population masculine est plus rapide. Les deux femmes infectées dans l'étude de Datz présentaient pour l'une une hépatite chronique modérée et pour l'autre une clairance spontanée du VHC sans hépatite chronique. Cette influence du sexe sur le devenir de l'infection semble donc corroborer les résultats de Walsh, avec un profil évolutif du VHC plus limité chez la femme que l'on retrouve en aval dans la distribution du sex-ratio des carcinomes hépatocellulaires.

L'alcool est aussi un facteur de dégradation important avec, pour les deux patients présentant une exogénose, la nécessité du recours à la transplantation hépatique pour l'un et la présence d'une hépatite chronique active pour l'autre. L'âge au moment de l'infection est un facteur indépendant de progression de la maladie à VHC, avec accélération de la fibrogénèse hépatique pour les patients infectés tardivement. Dans cette étude, bien que l'âge moyen au moment de l'infection était de 25 ans, près de 20% des patients ont développé une cirrhose 18 ans après la contamination, avec une présentation clinique pauci-symptomatique.

Contrairement à une étude récente de Poynard et coll. (2), où les

patients avaient une durée d'hépatopathie connue et des biopsies sériées, la progression de la fibrose hépatique n'était pas linéaire dans le travail de Datz et coll. En effet, deux patients présentaient une diminution des scores histologiques spontanément et un autre une accélération brutale de son hépatopathie sans que l'on puisse retrouver les facteurs classiques d'aggravation. Ceci souligne donc la nécessité de suivre au long cours les patients présentant initialement une hépatopathie minime, avec réévaluation histologique tous les 3 à 5 ans. Bien que l'effectif de cette étude soit limité, il est vraisemblable que le modèle de progression linéaire de la fibrose hépatique dans le temps soit quelque peu réducteur sur le plan individuel.

Une autre information importante de cette étude concerne le devenir des patients ayant présenté une hépatite initiale symptomatique. A contrario de l'infection par le VIH, il n'existe pas, dans ce travail, de caractère prédictif péjoratif sur le long terme de l'infection aiguë symptomatique par le virus de l'hépatite C.

En conclusion, le suivi de cette cohorte permet de confirmer certains cofacteurs d'évolution de l'hépatite C -tels que le sexe et l'alcool- mais ne règle pas la problématique de la progression de la fibrogénèse et du devenir histologique sur le long terme. D'autres cofacteurs liés à l'hôte doivent être identifiés afin de mieux appréhender le devenir des hépatites faiblement actives, qui peuvent " flamber " dans certaines conditions pour l'instant mal comprises. Un candidat potentiel pourrait être le système HLA 2, dont certaines allèles limiteraient l'évolution de l'hépatite C (3). - Alain Landau

1 - Di Bisceglie AM

" Hepatitis C "

Lancet, 1998, 351, 351-6.

2 - Poynard T et al.

" Natural history of liver progression in patients withg chronic hepatitis C "

Lancet, 1997, 349, 825-32

3 - Zavaglia et al.

" Association between HLA class II alleles and protection from or susceptibility to chronic hepatitis C "

J Hepatol, 1998, 28, 1-7