

Histoire naturelle du VHC : 28% des patients vont évoluer vers une maladie hépatique sévère



Marc BOURLIERE
Service d'hépatogastroentérologie,
Hôpital Saint Joseph
26 Boulevard de Louvain,
13008 Marseille, France

Environ 170 millions de personnes dans le monde (3 %) sont porteurs du virus de l'hépatite C (VHC). Les individus porteurs chroniques du VHC peuvent évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Ces données illustrent le fait que le VHC constitue un problème mondial de santé publique et explique l'importance de son histoire naturelle.

On admet généralement que 80 à 85 % des individus qui rencontrent le VHC n'éliminent pas spontanément le virus dans un délai de six mois. Cependant certaines études montrent un taux d'élimination spontanée du virus plus important, entre 25 et 45 %. Parmi les sujets qui gardent le VHC, un certain nombre vont développer une hépatite chronique puis une cirrhose et chez certains un CHC dans un délai de 20 à 30 ans.

Si cette séquence de progression de la maladie est admise par tous, il persiste des divergences concernant la fréquence et la rapidité de progression de la maladie qui s'explique d'une part par le caractère silencieux et asymptomatique de l'infection par le VHC et d'autre part par les méthodes d'approche différentes de l'histoire naturelle.

Une histoire naturelle dont l'appréciation diffère en fonction de la nature des études

Il existe trois méthodes d'étude de l'histoire naturelle de l'hépatite C : a) les études prospectives qui sont l'approche idéale mais rendues délicates par le fait que le début de l'infection, le plus souvent silencieux, est difficile à préciser et que le suivi doit être long (> 30 ans) pour voir apparaître les maladies hépatiques mortelles (cirrhose et CHC) ; b) les études rétrospectives qui sont une bonne approche mais qui ont l'handicap de s'intéresser à une population sélectionnée, issue le plus souvent de centres de référence qui voient les formes les plus graves de la maladie, constituant un biais de recrutement important et pour qui là encore le début de l'infection est difficile à préciser, et c) les études rétrospectives / prospectives qui sont un compromis et qui nécessitent d'avoir identifié correctement un mode et un moment précis de contamination (par exemple l'injection sur une année donnée d'immunoglobulines contaminées), suivi d'une période prospective d'évaluation qui est donc souvent courte.

Les quatre études prospectives rapportées dans la littérature, incluant 341 patients, montrent une histoire naturelle plutôt rassurante mais la période de suivi est courte (7,6 à 16 ans). On observe une cirrhose chez 7 à 15% des patients, un CHC chez 0 à 1,3%, et une mortalité hépatique chez 1,3 à 3,7% des patients (1-4).

Les six études rétrospectives rapportées dans la littérature, incluant 1680 patients, montrent une évolution plus inquiétante. La durée de la maladie est variable de 10 à 30 ans, mais ces études sont toujours sujettes à caution à cause de leur mode de recrutement dans les centres de référence. Elles suggèrent qu'il s'agit ici, sans doute, des patients les plus graves. Dans ces études la cirrhose s'observe chez 17 à 51% des patients, le CHC chez 1 à 23,4% des patients et la mortalité hépatique chez 3,7 à 15,3% (5-9). Les sept études rétrospectives / prospectives rapportées dans la littérature montrent une évolution plus réaliste et variable suivant les populations étudiées avec une période de suivi bien identifiée variant entre 17 à 50 ans.

Chez les enfants, l'histoire naturelle semble rassurante. Ainsi, chez 458 adolescents transfusés dans les trois premières années

de vie à l'occasion d'une chirurgie cardiaque et suivis pendant en moyenne 17 ans, 45% ont spontanément éliminé le virus. Parmi les infectés chroniques seul un patient avait des transaminases anormales associées à un foie cardiaque. Parmi les 17 adolescents ayant eu une biopsie hépatique, deux avaient une fibrose avec un foie cardiaque et un patient avait une cirrhose (10).

Chez les jeunes femmes, à partir de deux cohortes de patientes contaminées au décours de l'accouchement par des lots infectés d'immunoglobuline anti-rhésus, l'histoire naturelle semble là aussi rassurante. Dans l'étude irlandaise portant sur 376 femmes infectées suivies pendant 17 ans, 45% avaient spontanément guéri, 43% avaient des transaminases normales et 2% (7 patientes) avaient une cirrhose dont deux associées à un alcoolisme important (11). Dans l'étude allemande portant sur 917 patientes suivies 20 ans, 45% avaient spontanément guéri, 53% avaient des transaminases normales. Quatre patientes (0,4%) avaient une cirrhose clinique souvent associée à un alcoolisme et deux patientes sont décédées, l'une d'une hépatite fulminante B, l'autre d'une cirrhose C et alcoolique. Parmi les 264 femmes ayant eu une biopsie hépatique, aucune n'avait de cirrhose et 3% avaient une fibrose modérée ou sévère. Dans les deux études aucun cas de CHC n'a été rapporté (12).

Une histoire naturelle plus inquiétante chez les patients contaminés par transfusion

Chez les patients contaminés par transfusions, l'histoire naturelle semble plus inquiétante. Une grande étude américaine a montré après 23 ans de suivi, que parmi 300 patients ayant eu une hépatite C, 58% étaient décédés, ce qui n'était pas différent des groupes contrôles transfusés sans hépatite. 70% des hépatites NANB (non A, non B) étaient attribuées au VHC. 77% des patients étaient virémiques après 23 ans. 35% des patients virémiques avaient une cirrhose, ce qui représente 17% des patients infectés par le VHC. 3,1% des patients VHC sont morts de maladie hépatique contre 1,3% chez les contrôles. Cette étude montre aussi une forte corrélation entre la mortalité hépatique et la consommation d'alcool (13-14).

Chez les patients usagers de drogue par voie intraveineuse, l'histoire naturelle semble plus rassurante mais là aussi d'autres facteurs de co-mortalité semblent jouer un rôle important. Une étude montre que chez 1667 patients atteints d'hépatite C suivis pendant 9 ans, 2,4% ont développé une atteinte hépatique sévère et 2,1% sont décédés de celle-ci. Par ailleurs 22,4% des patients sont morts d'une autre cause, essentiellement une infection par le VIH ou une overdose. Une biopsie hépatique réalisée chez 210 patients sans maladie hépatique sévère évidente montre que seuls deux patients avaient une cirrhose (15).

Chez les patients dont la contamination est sporadique, l'évolution semble rassurante. Dans une étude sur le personnel de l'US Air Force avec un suivi de 45 à 50 ans, 17 patients avaient une hépatite C, et 11 (65%) étaient virémiques. 7 patients sont morts

dont un de maladie hépatique et 10 patients sont vivants dont un seul avec une hépatite chronique cliniquement décelable (16). Dans une étude australienne, portant sur 95 patients suivis pendant 25 ans, 54% étaient virémiques. Parmi ces patients, 8% ont développé une cirrhose et aucun un CHC ; la mortalité hépatique était de 1%. Dans cette population, les patients VHC positifs avaient 8 fois plus de chance de mourir de suicide ou d'overdose que de maladie hépatique (17).

La cirrhose est une étape importante dans l'histoire naturelle de l'hépatite C

Dans une étude allemande portant sur 838 patients atteints d'hépatite C suivis pendant 50,2 mois, le taux de mortalité était de 0,9 chez les patients sans cirrhose contre 3,9 chez ceux ayant une cirrhose (8). Dans l'étude de Fattovich et coll. portant sur des patients atteints de cirrhose VHC, le taux annuel de CHC était de 1,4% et le taux annuel de mortalité de 1,9% (18). Dans l'étude de Serfaty, sur les mêmes populations, le taux annuel de CHC était de 3,3% et le taux annuel de mortalité de 5,5% (19).

La vitesse de progression de la fibrose est sans doute différente selon les individus. Parmi les nombreux cofacteurs qui peuvent influencer l'histoire naturelle, plusieurs semblent jouer un rôle prépondérant. Ainsi, plusieurs études montrent que l'alcoolisme est un facteur important de progression de la fibrose. Le sexe masculin, l'âge tardif de contamination (> 40 ans), la coinfection par le VIH ou le VHB sont aussi des facteurs de progression plus rapide vers la cirrhose (20).

Conclusion

L'histoire naturelle du VHC est complexe, l'apparente contradiction entre les différentes études publiées s'explique par la différence des populations étudiées. Parmi 100 personnes infectées par le VHC, 20 (20%) vont guérir spontanément (sans doute plus chez les enfants et les jeunes femmes) et 80 vont avoir une infection persistante. Parmi ces 80 personnes, 24 (30%) auront une hépatite chronique persistante, 32 (40%) auront une hépatite chronique active et 24 (30%) auront une hépatite chronique active avec progression rapide de la fibrose. Parmi les 56 derniers patients qui nécessiteront un traitement, 28 (50%) vont avoir une réponse prolongée. On peut estimer aujourd'hui que 72% des patients infectés par le VHC auront une évolution favorable et 28% risquent de progresser vers une maladie hépatique sévère.

Références

- 1) Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG et al. Long term clinical and histopathological followup of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991; 14: 969-974.
- 2) Koretz RL, Abbey H, Coleman E, et al. Non-A non-B post-transfusion hepa-

titis: looking back in the second decade. *Ann Intern Med* 1993; 119:110-115.

3) Mattson L, Sonnerborg A, Weiland O. Outcome of acute asymptomatic non-A non-B hepatitis: a 13 year follow-up study of hepatitis C virus markers. *Liver* 1993;13: 274-278.

4) Tremolada E, Casarin C, Albert A et al. Long term follow-up of non-A non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16: 273-281.

5) Kiyoeawa K, Sodeyama T, Tanaka E et al. Inter-relationship of blood transfusion non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671-675.

6) Tong MJ, El-Ferra NS, Reikes AR et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332:1463-1466.

7) Yano M, Kumada H, Kage M et al. The long term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 23:1334-1340.

8) Niederau C, Lange S, Heintges T et al. Prognosis of chronic hepatitis C; results of a large prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687-1695.

9) Gordon SC, Eloway RS, Long JC, et al. The pathology of hepatitis C as a function of mode of transmission: blood transfusion versus intravenous drug use. *Hepatology* 1993; 18: 1338-1343.

10) Vogt M, Lang T, Frosner G et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood donor screening. *N Engl J Med* 1999; 341: 866-870.

11) Kenny-Wlash E for the Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis infection from contaminated anti-globulin. *N Engl J Med* 1999; 340: 1228-1233.

12) Wiese M, Berr F, Lafrenz M et al. Low frequency of cirrhosis in hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany : a 2a year multicenter study. *Hepatology* 2000; 32: 91-96.

13) Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC et al. Long term mortality after transfusion associated non-A non-B hepatitis . *N Engl J Med* 1992; 327: 1906-1911.

14) Wright EC, Seeff LB, Hollinger FB et al. Updated long-term mortality of transfusion associated hepatitis non-A non-B named C. *Hepatology* 1998; 28: 272A.

15) Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection : host, viral and environmental factors. *JAMA* 2000; 284: 450-456.

16) Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000; 132: 105-111.

17) Rodger AJ, Roberts S, Lanigan A , et al. Assessment of long term outcome of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975. *Hepatology* 2000; 32: 582-587.

18) Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-472.

19) Serfaty L, Aumitre H , Chazouillieres O et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis virus related cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 1435-1440.

20) Poynard T, Bedossa M, Opolon P. Natural history of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825-832.

La SETHS
la revue En Ligne
Connectez-vous à
www.seths.org

Stéribox à un Euro

en pharmacie depuis le 22 avril

En novembre dernier, cent cinquante professionnels de santé (chercheurs, pharmaciens, médecins) et acteurs de la réduction des risques lançaient un appel* à Bernard Kouchner pour que le prix du Stéribox en pharmacie n'excède pas 1 Euro, et que l'aide de l'Etat soit réévaluée en conséquence.

Leur appel a été entendu : le Stéribox sera désormais disponible en pharmacie au prix de 1 Euro à partir de la dernière semaine du mois d'avril (au lieu de 1,20 Euro jusqu'ici). L'arrêté qui réévalue l'aide de l'Etat va être publié au Journal Officiel.

Cette mesure est financée pour un tiers (cent cinquante mille euros) par des crédits du Plan National Hépatite C. En effet, l'épidémie de l'hépatite C se poursuit de façon préoccupante chez les usagers de drogues : ainsi entre 10 et 20 usagers de drogues se contamineraient chaque jour selon les premiers résultats d'une étude menée dans le Nord et l'Est de la France.

L'accès facilité au matériel stérile d'injection a montré la preuve de son efficacité sur le sida et sur l'hépatite C. La plupart des usagers de drogues acquièrent ce matériel en pharmacie. Le Stéribox est acheté chaque jour par 8.000 usagers de drogue. Depuis deux ans, il contient, outre les seringues, le matériel de préparation à l'injection (récipient stérile, filtre stérile). L'usage unique de ce matériel permettrait de réduire les nouvelles contaminations.

**La Lettre à B. Kouchner (oct. 2001) est sur le site www.steribox.tm.fr*

Association Apothicom
CMS
 64 Avenue Georges Gosnat
 94200 - Ivry-sur-Seine
 Tél.: 01.46.70.70.72 - Fax : 01.46.71.74.87
 Site Web : <http://www.steribox.tm.fr>
 E-Mail : info@steribox.tm.fr