

Hépatite chronique C à transaminases normales

Philippe Sogni

Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Cochin et
Faculté de Médecine Cochin Port-Royal (Université Paris 5)

Au cours du suivi d'une hépatite chronique C, les transaminases (essentiellement les ALAT) fluctuent habituellement entre la normale et 2 à 3 fois la limite supérieure de la normale. Cependant, une minorité de ces patients ont des ALAT normales de façon répétée malgré une PCR positive. Des travaux récents ont permis de préciser la fréquence, la gravité de l'histologie initiale, l'histoire naturelle et les chances de réponse virologique aux traitements dans ce sous-groupe de patients.

Définition

La définition de l'hépatite C à transaminases normales peut différer d'une étude à l'autre. Le plus fréquemment, le nombre de 3 dosages d'ALAT tous les 2 mois pendant 6 mois est retenu (Tableau 1). Le terme d'hépatite minime utilisé dans la littérature (« mild hepatitis ») peut regrouper des hépatites à transaminases normales ou à transaminases peu élevées ($< 1,5 \times$ limite supérieure) mais aussi des hépatites dont l'histologie montre une inflammation et une fibrose minime (METAVIR : A = 0 ou 1 et F = 0 ou 1) quelque soit le taux de transaminases.

En dehors de l'évaluation initiale du taux de transaminases, la surveillance de ce taux au cours du suivi est un élément important. Entre _ et _ des patients initialement à transaminases normales vont rester dans cette catégorie. Il s'agit d'un point important pour apprécier l'histoire naturelle de ces patients.

Enfin, il faut se rappeler de la valeur relative de la normalité des transaminases. En effet ces normes dépendent du mode de calcul, de la population initiale de référence et de facteurs individuels comme le sexe ou l'indice de masse corporelle (Tableau 2).

Fréquence et facteurs associés

La fréquence des patients à transaminases normales est variable et dépend bien évidemment de la définition choisie mais aussi du recrutement des patients. Lorsqu'il s'agit d'analyser des cohortes hospitalières, la fréquence est comprise entre 5 et 10 % (Mathurin 1998 ; Persico 2000). En revanche lorsqu'on dépiste l'hépatite C systématiquement au sein d'une population asymptomatique (donneurs de sang, campagnes de dépistage systématique...) la fréquence augmente pour atteindre 30 à 50 % des patients VHC positifs (Prati 2002 ; Alberti 2002).

Parmi les facteurs associés à des ALAT normales, le sexe féminin est celui qui est retrouvé le plus constamment. D'autres facteurs sont inconstamment retrouvés comme l'âge jeune ou une charge virale faible. A l'opposé d'études plus anciennes, le génotype ne semble pas être un facteur associé. Enfin, peu de données physiopathologiques sont disponibles. On peut citer l'association plus fréquente avec certains groupes HLA dont HLA-DRB1*11, ce groupe HLA ayant déjà montré une association avec l'élimination spontanée du virus chez le patient contaminé (Renou 2002).

Histologie initiale et évolution histologique

Lorsque dans une même cohorte l'histologie initiale des patients atteints d'hépatite chronique C à transaminases normales a été comparée à celle des patients à transaminases

élevées, elle s'est avérée systématiquement plus modérée (Tableau 3). La fréquence des hépatites chroniques C avec une fibrose extensive ou une cirrhose chez les patients atteints d'hépatite chronique C à ALAT normales varie de 0 à 5 % dans la littérature (Tableau 4). De même, l'activité nécrotico-inflammatoire est dans la majorité des cas faible en cas de transaminases normales (Tableau 4).

Ces résultats rassurants ne sont pas applicables en cas d'immunodépression (transplantation hépatique, hémodialysés chroniques ou co-infection VIH). En effet, en cas de co-infection VIH par exemple, il existe habituellement une vitesse de progression plus rapide de la fibrose. Dans l'étude RIBAVIC (ANRS HC02), comparant l'effet d'une bithérapie pégylée à une bithérapie standard chez des patients co-infectés VIH-VHC, alors que 40 % des patients inclus étaient initialement F3 ou F4, environ 1/5 avaient des ALAT normales (Pol 2003).

Peu d'études dans la littérature ont évalué l'évolution histologique des patients atteints d'hépatite chronique C à transaminases normales (et le restant). Cependant, cette évolution semble nulle (Persico 2000) ou faible (Mathurin 1998). Dans cette dernière étude, le calcul de la progression de la fibrose montrait une vitesse 2 fois plus faible dans le groupe de patients à transaminases normales (Mathurin 1998). Un autre élément à prendre en compte pourrait être l'histologie initiale. En effet, Hui et al. ont montré que pour les patients à ALAT normales initialement F0 ou F1, plus de 80 % restaient F0 ou F1 au bout de 2 ans (et les autres ne dépassaient pas F2), alors que ceux qui étaient initialement F2 pouvaient progresser à F3 ou F4 dans 20 % des cas environ (Hui 2002). Malgré l'effectif faible de ce dernier groupe, il semble que les rares patients avec une fibrose modérée puisse donc évoluer de façon péjorative.

Aucune étude spécifique n'a étudié la validité des tests non invasifs de fibrose en cas d'hépatite C à transaminases normales et leur évolution. Cependant, il est à noter que dans un test comme le fibrotest, la valeur des transaminases n'est pas prise en compte ce qui semble être un élément favorable à son utilisation dans cette indication. Par ailleurs, le fibrotest a été étudié non seulement pour le diagnostic initial (Imbert-Bismut 2001) mais aussi dans le suivi (Poynard 2002) et chez les patients co-infectés VIH-VHC (Myers 2003). Enfin dans l'étude initiale, 43 patients (13 %) avaient un taux d'ALAT < 35 UI/l, parmi ceux-ci, 29 avaient un score < 0,20 dont 25 avec une fibrose nulle ou minime, correspondant à une spécificité de 86 % (Imbert-Bismut 2001). Etant donné la faible prévalence des fibroses extensives et des cirrhoses chez ces malades et la réticence normale à envisager une biopsie du foie chez des patients à bilan hépatique normal, les tests non invasifs de fibrose semblent particulièrement intéressants.

Réponse aux traitements

Des travaux déjà anciens ont montré que l'interféron standard en monothérapie entraînait un taux de réponse virologique prolongée quasiment nul pour des complications non négligeables chez des patients le plus souvent asymptomatiques avec une maladie du foie peu évoluée.

L'arrivée de la bithérapie standard (interféron standard x 3 / semaine plus ribavirine) a permis d'obtenir des taux de réponse virologique prolongée proche de ceux obtenus chez les patients avec transaminases élevées (Tableau 5).

Une seule étude a été présentée (pour l'instant en résumé) sur l'effet d'une bithérapie pégylée chez les patients atteints d'hépatite chronique C à transaminases normales (Zeuzem 2003) en comparant 24 semaines de traitement à 48 semaines et aucun traitement (randomisation 3/3/1). Les résultats de cette étude incluant plus de 450 malades sont comparables à ceux des études ayant inclus des malades avec des ALAT élevées (Tableau 6). En effet, pour les géotypes 1, un traitement de 48 semaines est plus efficace qu'un traitement

de 24 semaines et entraîne une réponse virologique prolongée dans 40 % des cas. En revanche, pour les génotypes 2 et 3, un traitement de 24 semaines est aussi efficace qu'un traitement de 48 semaines et entraîne une réponse virologique prolongée dans _ des cas environ (Tableau 6).

Propositions de prise en charge en 2004

Etant donné les résultats récents des études thérapeutiques et du développement des tests non invasifs de fibrose, une prise en charge adaptée peut être proposée. Elle doit être modulée pour chaque patient et repose d'avantage sur la pratique quotidienne en 2004 que sur les dernières conférences de consensus datant de 2002.

Si le patient a des transaminases normales au moins à 3 reprises en 6 mois, s'il n'existe aucun argument clinique, biologique ou échographique pour une maladie du foie évoluée et s'il n'est pas immunodéprimé (critères restrictifs Tableau 7), la biopsie du foie ne semble pas nécessaire en raison du risque très faible (nul ?) de fibrose modérée à extensive. L'utilisation dans cette indication d'un test non invasif de fibrose semble souhaitable. Par exemple, un score de fibrotest < 0,2 dans ce cas renforce cette attitude. Un suivi régulier des transaminases (tous les 6 mois par exemple) et éventuellement du fibrotest (tous les 2 ans ?) est cependant nécessaire pour s'assurer de l'absence de modification. En cas de doute sur une maladie du foie évoluée ou en cas d'immunodépression, la biopsie du foie doit être envisagée malgré la normalité des transaminases. En cas de co-infection VIH-VHC, l'utilisation du fibrotest en préalable à la biopsie peut cependant être proposé.

L'indication du traitement peut être posée dans 2 circonstances et doit comporter l'association interféron-pégylé et ribavirine pendant 6 ou 12 mois :

- De façon rare, sur l'existence d'une maladie du foie significative
- Plus fréquemment en cas de facteurs de bon pronostic à une réponse virologique prolongée : génotype 2 ou 3, charge virale faible, absence d'immunodépression, absence de contre-indication et volonté du patient. Dans ce cas, des indications autres que spécifiquement hépatologiques peuvent être prises en compte (virologiques, manifestations extra-hépatiques, asthénie,...)

Références

- Alberti et al. Ann Intern Med 2002 ; 137 : 961-4
- DiBisceglie et al. Hepatology 2001 ; 33 : 704-7
- Hui et al. J Hepatol 2003 ; 38 : 511-7
- Imbert-Bismut et al. Lancet 2001 ; 357: 1069–75
- Jacobson et al. Gastroenterology 2002 ; 122 : A627
- Martino-Peignoux et al. Hepatology 2001 ; 34 : 1000-5
- Mathurin et al. Hepatology. 1998 ; 27 : 868-72
- Myers et al. AIDS 2003, 17:721–5
- Naito et al. Hepatology 1994 ; 19 : 871-5
- Persico et al. Gastroenterology. 2000; 118: 760-4
- Piton et al. Hepatology 1998 ; 27 : 1213-9
- Poynard et al. J Viral Hepat 2002; 9: 128-33
- Pol et al. J Hepatol 2003 ; 38 (S1) : A32
- Pradat et al. Hepatology 2002 ; 36 : 979-7
- Prati et al. Ann Intern Med 2002 ; 137 : 1-9
- Puoti et al. J Hepatol 2002 ; 37 : 117-23
- Renou et al. Gut 2002 ; 51 : 585-90
- Schiffman et al. Hepatology 2003 ; 38 : 434A
- Sponseller et al. Hepatology 2002 ; 36 : 579A
- Zeuzem et al. Hepatology 2003 ; 38 : 208A

Tableau 1 : Définitions et fréquences des patients atteints d'hépatite chronique C (PCR +) à transaminases normales

Références	Définitions	Population de référence VHC
Mathurin 1998	x 3 en 6 mois	8 %
Persico 2000	x 3 en 12 mois	10 %
Alberti 2002	x 5 en 12 mois	46 %
Prati 2002	x 3 en 6 mois	39 %

Tableau 2 : Pourcentage de sujets à ALAT normales ou supérieures à la normale en fonction du mode de calcul chez 1033 donneurs de sang présumés sains (d'après Piton et al. 1998)

ALAT (%)	Méthodes de calcul des valeurs normales des ALAT						
	1	2	3	4	5	6	7
N	95	95	96	95	82	95	95
> N	5	5	4	5	18	5	5

- 1 - 95^{ième} percentile sans stratification
- 2 - 95^{ième} percentile avec stratification sur le sexe
- 3 - 10 (moyenne \log_{10} ALAT + 1,96 SD) avec stratification sur le sexe
- 4 - 45 UI/l
- 5 - 35 UI/l pour les hommes et 26 UI/l pour les femmes
- 6 - 95^{ième} percentile avec stratification sur BMI
- 7 - 95^{ième} percentile avec stratification sur sexe et BMI

Tableau 3 : Fréquence des formes histologiquement évoluées (Fibrose METAVIR) chez les patients suivis pour une hépatite chronique C (PCR +) à ALAT normales ou élevées

Références	Equivalent F3-F4	
	ALAT N	ALAT > N
Mathurin 1978	4 %	21 %
Alberti 2002	3 %	26 %
Hui 2003	5 %	24 %

Tableau 4 : Fréquence des formes histologiquement évoluées (METAVIR) chez les patients suivis pour une hépatite chronique C (PCR +) à ALAT normales

Références	n	Equivalent A2-A3	Equivalent F3-F4
Naito 1994	22	5 %	5 %
Mathurin 1978	53	6 %	4 %
Persico 2000	24	?	0
Martinot-Peignoux 2001	87	1 %	0
Alberti 2002	35	0	3 %
Pradat 2002	66	?	2 %
Prati 2002	40	3 %	3 %
Puoti 2002	159	?	5 %
Hui 2003	40	35 %	5 %
Schiffman 2003	491	1 %	1 %

Tableau 5 : Réponse virologique prolongée après traitement par interféron standard plus ribavirine chez des patients atteints d'hépatite chronique C à ALAT normales

Références	n	Génotype 1	F0-F1	Réponse virologique prolongée
DiBisceglie 2001*	24	80 %	50 %	25 %
Jacobson 2002	56	75 %	64 %	32 %
Sponseller 2002	24	64 %	71 %	50 %

* : non répondeurs à l'interféron standard en monothérapie

Tableau 6 : Etude randomisée comparant la réponse virologique prolongée après traitement par interféron pégylé alpha2a (180 µg/sem) + ribavirine (800 mg/j) pendant 48 ou 24 semaines (d'après Zeuzem AASLD 2003)

Traitement	48 semaines			24 semaines		
n	210			212		
RVP	52 %			30 %*		
Génotypes	1	2-3	4	1	2-3	4
n	141	61	8	144	57	9
RVP	40 %	78 %	56 %	13 %*	72 %	13 %

RVP : réponse virologique prolongée ; * : significativement différent de 48 semaines.

Bras contrôle (pas de traitement ; n = 69) : RVP = 0 %.

Tableau 7 : Définition restrictive d'un patient avec hépatite chronique C à ALAT normales

1. Anticorps anti-VHC + & PCR-VHC +
2. ALAT < limite supérieure de la normale : x 3 en 6 mois
3. Surveillance : ALAT restent normales (tous les 6 mois)
4. Pas d'argument pour une maladie évoluée du foie (clinique : palpation du foie ; biologie : TP, albuminémie, plaquettes ; Echo-Doppler du foie)
5. Non immuno-déprimé (transplantés et co-infectés VIH), non hémodialysé