

Histoire naturelle de l'hépatite C et Impact du traitement antiviral

Philippe Mathurin

Services Maladies de l'appareil digestif, Hôpital Claude Huriez, INSERM U995, Université Lille Nord de France, Lille

Chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite C (VHC), la persistance de l'infection virale entraîne l'apparition de lésions d'hépatite chronique et le développement d'une fibrose, pouvant aboutir à la cirrhose généralement plusieurs décennies après la contamination. L'évolution de la fibrose et sa vitesse de progression est très variable selon les individus. L'histoire naturelle de l'hépatite C peut être appréciée à l'aide d'un indice évaluant la progression annuelle de la fibrose. Cet indice se calcule en divisant le score de fibrose par le délai de contamination. La vitesse de progression de la fibrose serait un phénomène exponentiel avec une accélération dépendante de l'âge. Les premiers travaux avaient observé que l'âge élevé à la contamination, le sexe masculin et la consommation excessive d'alcool étaient les trois principales variables prédictives indépendantes de progression de la fibrose. A titre d'exemple, la progression annuelle de la fibrose était significativement plus élevée chez les buveurs excessifs que chez les abstinents : 0,125 vs 0,167. Plus récemment, il a été observé que d'autres variables telles que le surpoids, le diabète, la co-infection virale VHB et VHC, la co-infection virale VIH et VHC étaient des variables associées au risque de progression rapide de la fibrose.

La mortalité du VHC est liée à la décompensation d'une cirrhose ou au carcinome hépatocellulaire survenant presque exclusivement au stade de cirrhose. Il est important de souligner que la plupart des facteurs associées à la progression de la cirrhose sont aussi

impliqués dans la décompensation de la cirrhose ou dans le développement d'un carcinome hépatocellulaire.

L'objectif de la prise en charge thérapeutique est la guérison de la maladie avec l'éradication virale qui permet de réduire la mortalité en prévenant le développement de la cirrhose et de ces complications.

Bien qu'il soit possible de prédire les risques de morbidité et de mortalité au niveau d'une cohorte, la prédiction au niveau individuel n'est pas fiable. En conséquence, la stratégie qui semble le plus optimale pour réduire la mortalité serait le traitement à large échelle. La modélisation mathématique a permis de montrer qu'en France le traitement de l'hépatite C y compris des formes mineures par bithérapie pégylée a réduit la mortalité de 24%, soit la prévention de 14000 décès tous phénotypes confondus, un bénéfice bien supérieur par rapport aux pays où le dépistage est moins actif ou ne traitant que les formes sévères. Les modèles prédictifs de mortalité indiquent aussi que les anti-protéases devraient permettre de réduire la mortalité de 15% supplémentaires. Cet impact de mortalité des anti-protéases est plus important si on n'analyse que les malades ayant le génotype 1 car les anti-protéases récemment mises sur le marché ne sont pas efficaces sur les autres génotypes. L'AMM récemment accordée aux anti-protéases constituera une opportunité majeure pour réduire la mortalité dans les vingt prochaines années de l'infection virale C.

Selon l'INVS 2004, 0.68% de la population française serait atteint d'hépatite C. Mais 46% des sujets contaminés par l'hépatite C en France l'ignorent ; un chiffre qui est loin d'être optimal même s'il est supérieur à celui d'autres pays européens comme la Belgique et l'Allemagne où seulement 40% des patients auraient été dépistés à la même époque, 35% en Italie et en

Angleterre. Non les sujets non dépistés ne bénéficient pas des traitements antiviraux mais ils ne reçoivent aucune information vis-à-vis des facteurs favorisant la progression de la maladie comme l'alcool par exemple, qui pourtant réduit de 10 ans l'espérance de vie dans l'hépatite C. Diagnostiquer tard, c'est aussi augmenter le risque de complications et réduire la sensibilité au traitement alors que l'on dispose de modalités thérapeutiques plus efficaces pour éradiquer le virus. La réduction de la morbi-mortalité escomptée avec les anti-protéases ne prendra toute son ampleur que si on relance la politique de dépistage et qu'on traite massivement tous les patients à l'exception probablement des formes mineures des patients âgés.

Références

1. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*, 1997; 349: 825-832.
2. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet*, 2003; 362: 2095-100.
3. Amin J, Law MG, Bartlett M, Kaldor JM, Dore GJ. Causes of death after diagnosis of hepatitis B or hepatitis C infection: a large community-based linkage study. *Lancet*, 2006; 368: 938-45.
4. Davis GL, Alter, MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology*, 2010; 138: 513-21, 521 e1-6.
5. Deuffic-Burban S, Babany G, Lonjon-Domanec I, Deltenre P, Canva-Delcambre V, Dharancy S, Louvet A, Roudot-Thoraval F, Mathurin P. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. *Hepatology*, 2009; 50: 1351-9.
6. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, Boitard J, Henrion J, Yazdanpanah Y, Mathurin P. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol*, 2008; 49: 175-83.
7. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*, 2009; 49: 1335-74.
8. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1195-206.
9. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*, 2011; 364: 1207-17.
10. Jacobson I M, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2405-2016.
11. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*, 2011; 364: 2417-28.