

VHC-HISTOIRE NATURELLE

Complications hépatiques sévères dans une cohorte d'usagers de drogue

Bertrand Nalpas

Unité d'hépatologie et Inserm U 370, Hôpital Necker (Paris)

The natural history of hepatitis C virus infection. Host, viral and environmental factors

Thomas D.L., Astemborski J., Rai R.M., Anania F.A., Schaeffer M., Galai M., Nolt K., Nelson K.E., Strathdee S.A., Johnson L., Laeyendecker O., Boitnott J., Wilson L.E., Vlahov D.
JAMA, 2000, 284, 450-456

Menée dans une population de sujets toxicomanes infectés par le VHC suivis prospectivement, une étude s'est attachée à déterminer la fréquence de l'arrêt de la multiplication du VHC et celle de la survenue de complications hépatiques sévères. Mais si elle confirme quelques données, elle n'apporte que peu d'informations sur l'histoire clinique de l'infection VHC.

L'histoire naturelle de l'infection par le VHC est encore mal

connue, essentiellement en raison de difficultés méthodologiques pour obtenir un suivi à long terme sur un nombre suffisant de patients infectés. Un travail collaboratif mené par D.L. Thomas, du Johns Hopkins Hospital (Baltimore, Etats-Unis), apporte une pierre supplémentaire à l'édifice. L'objectif de ce travail a été de déterminer la fréquence de l'arrêt de la multiplication du VHC, caractérisé par la négativation de l'ARN viral plasmatique, et celle de la survenue de complications hépatiques sévères dans une population de 1667 sujets toxicomanes infectés par le VHC suivis prospectivement.

La cohorte a été constituée entre 1988 et 1989 ; l'objectif principal était d'étudier l'histoire naturelle de l'infection par le VIH et des autres infections (VHB, VHC) survenant chez les toxicomanes n'ayant pas de sida avéré lors de l'inclusion. Lors de cette dernière, un examen médical était réalisé et un questionnaire comportant des données démographiques, les drogues consommées et la consommation d'alcool était rempli. Le protocole prévoyait une visite tous les 6 mois ; à cette occasion, les données médicales et celles concernant la consommation de drogues et d'alcool étaient collectées, une prise de sang était effectuée et les tests VIH et VHC réalisés tant que les sérologies restaient négatives. En cas de décès, les certificats étaient analysés et une recherche dans la base de données nationale des décès était effectuée pour tout participant dont les auteurs étaient sans nouvelles depuis plus d'un an.

La recherche d'anticorps anti-VHC et l'analyse qualitative et quantitative de l'ARN VHC ont été effectuées avec les tests du commerce (bDNA de Chiron, Cobas Amplicor et Cobas Monitor de chez Roche). L'arrêt de multiplication virale était défini par la négativité de l'ARN VHC par le test qualitatif Amplicor sur des sérums obtenus à au moins 2 visites consécutives distantes de 5 mois minimum ; de plus, au moins un des sérums testés devait être négatif par le test Monitor.

Une complication hépatique sévère (*end-stage liver disease*, ESLD) était définie par la constatation de varices œsophagiennes, d'une ascite, d'une encéphalopathie hépatique sur les dossiers médicaux ou sur le certificat de décès ou encore lorsque ce dernier comportait la mention "insuffisance hépatique" ou ESLD comme cause principale ou fortement associée de décès ; n'était pas considérée comme ESLD une insuffisance hépatique due à un sepsis. Par contre, les données biologiques recueillies (albumine, bilirubine, prothrombine, plaquettes) n'ont pas été utilisées pour définir un ESLD car elles n'avaient pas été collectées de manière uniforme.

Une analyse de l'histologie hépatique a été effectuée au cours des années 1996-98 chez 209 patients sélectionnés à partir de 3 groupes définis par la valeur des transaminases lors de 2 dosages consécutifs : toujours normale, toujours supérieure à 1,5 fois la normale ; le 3^e groupe était constitué de ceux ne rentrant pas dans les 2 premiers schémas. Il n'est pas spécifié dans l'article comment les patients avaient été sélectionnés pour la biopsie hépatique, par contre, il est stipulé que ceux qui étaient séropositifs pour le VIH et avaient un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ étaient exclus de la sélection.

La date de censure était la survenue d'un ESLD, du décès, ou le 21 décembre 1997 pour ceux ne rentrant pas dans les 2 premières catégories.

Sur les 2946 sujets inclus, 2226 étaient revenus au moins une fois pour une visite de contrôle et ont constitué la cohorte initiale du présent travail. Cinq cent cinquante-neuf sujets ont finalement été exclus de l'analyse pour diverses raisons : statut VHC inconnu (n = 440), perdu de vue après séroconversion VHC (n = 1), VHC négatif tout au long de l'étude (n = 106), motif de décès inconnu (n = 12), laissant un total de 1667 participants.

Il s'agissait en majorité d'hommes (78%), de race noire (94%), de niveau socio-économique faible (74% avaient des revenus - on suppose annuels quoique cela ne soit pas spécifié - inférieurs à 5 000 dollars), dont l'âge médian était de 34 ans. Un tiers (33,4%) étaient VIH positifs à l'inclusion.

L'arrêt de multiplication virale a été analysé sur un sous-groupe de 919 sujets qui avaient eu une visite de contrôle entre janvier 1995 et mars 1996. Pour chaque sujet, un certain nombre (médiane = 5) de sérums collectés sur une période de 7 ans ont été testés. Un arrêt de multiplication virale a été observé chez 90 patients (9,8%) alors que sa persistance ou sa fluctuation étaient notées chez respectivement 722 (78,6%) et 107 patients (11,6%). En analyse univariée, la négativation virale était associée à la race non-noire, au sexe féminin, à la positivité de l'AgHBs, à la négativité du virus VIH ; en analyse multivariée, seules persistaient les variables race non-noire (RR 5,15 ; IC 2,6-10,2), statut VIH négatif (RR 2,2 ; IC 1,3-3,5) mais aussi, quoique moins nettement sur le plan statistique, la positivité de l'AgHBs (RR 2,7 ; IC 1,0-7,6).

Les 1667 sujets de la cohorte ont été suivis pendant une durée médiane de 8,8 ans. A l'inclusion, la durée médiane de la toxicomanie était de 13,7 ans. En prenant pour date de début de l'infection VHC celle de la toxicomanie, le recul en fin d'étude était supérieur à 15 ans pour plus de 75% des participants. Un seul d'entre eux a déclaré avoir été traité pour son infection VHC

au cours de la période d'observation.

Un ESLD a été observé chez 40 sujets (taux égal à 3,1/1000 personnes/an) ; au terme du suivi, 1 patient avait reçu une transplantation hépatique, 4 étaient encore vivants et 35 étaient décédés. Parmi ces 35 décès, 21 étaient imputables à une maladie hépatique ou à une de ses complications.

Outre les 35 décès par atteinte du foie, 374 autres ont été dénombrés (total = 409, soit 24,5% de la cohorte). Quarante pour cent d'entre eux étaient liés à l'infection VIH, 19% à une overdose, 12% à des infections bactériennes et le reste à des causes variées (homicide, suicide, AVC...).

L'analyse histologique, réalisée chez 209 sujets cliniquement indemnes d'ESLD sélectionnés selon les conditions énoncées plus haut, n'a montré une cirrhose que dans 2 cas ; le score médian de fibrose était égal à 0. Par contre, sur 39 sujets biopsiés ayant eu au moins une fois une anomalie biologique évoquant une insuffisance hépatique, 3 avaient un score de fibrose égal à 3. De plus, sur les 71 autopsies effectuées sur les sujets décédés d'overdose, une cirrhose était présente 5 fois (7%), alors qu'aucun signe d'ESLD n'était manifeste.

Les variables associées à la survenue d'un ESLD étaient le temps : âge lors de l'inclusion (> 38), durée de la toxicomanie ; l'alcool ; le sexe mâle, la fréquence des injections de drogue. La positivité VIH n'était pas associée au risque d'ESLD. En analyse multivariée, l'âge (> 38) et une consommation élevée d'alcool (≥ 260 g/semaine, soit ≥ 4 verres) étaient significativement liés à la survenue d'un ESLD (RR = 3,7 [IC 2,0-6,9] ; RR = 3,6 [IC 1,7-7,5] respectivement).

Ce travail contribue à la connaissance de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC chez les toxicomanes en confirmant des données acquises : la durée de l'infection, donc l'âge, ainsi qu'une consommation élevée d'alcool sont des facteurs de risque de survenue de complications hépatiques. Cela engage à favoriser un dépistage précoce, une entrée rapide dans le réseau de soins et à promouvoir inlassablement les conseils de modération de la consommation d'alcool. On est par contre étonné de l'absence de rôle de la coinfection VIH qui est pourtant bien connue pour aggraver l'infection VHC ; la mortalité élevée des sujets VIH positifs suivis pourrait être un biais.

En ce qui concerne la négativation de l'ARN VHC, les données présentées par les auteurs sont intéressantes (9,8% de négativation) mais insuffisantes. En effet, il ne pourrait bien s'agir que d'une forte diminution de la réplication virale qui deviendrait indétectable avec les tests usuels, peut-être en rapport avec une régulation opérée par une infection

concomitante VHB ou VIH ou encore par un traitement associé. Les auteurs ne détaillent pas les cas individuels ; toutefois, on relève dans l'analyse multivariée que la positivité HBs, tout comme la négativité du VIH, accroît la probabilité de négativation de l'ARN VHC. Il aurait été également intéressant de ne pas négliger dans l'analyse le groupe de sujets ayant une virémie intermittente (n = 107) qui, par hypothèse, doivent certainement plus ressembler au groupe "négativation" qu'au groupe "persistance" ; au cas où la comparaison avec le groupe persistance aurait donné des résultats se rapprochant de ceux ayant négativé la virémie C, cela aurait renforcé les conclusions relatives à ce groupe.

En ce qui concerne le paramètre "race non noire" comme facteur favorisant l'arrêt spontané de multiplication virale, l'analyse aurait pu être plus fouillée ; en effet, les sujets "non noirs" (N = 44) étaient blancs (n = 34), hispaniques (n = 3), asiatiques (n = 5) ou autres (n = 6) sans précision et il n'est pas stipulé dans l'article quelle était la couleur de peau des 16 de ces 44 qui avaient négativé l'ARN VHC. Enfin, on est toujours un peu gêné lorsque le nombre de sujets sur lequel est effectuée l'analyse n'est pas le même à chaque étape, 919 pour l'analyse virologique, 812 pour l'analyse univariée et 773 pour l'analyse multivariée, dans la mesure où il n'est pas certain que cela n'influe pas sur la qualité des résultats.

Les informations sur l'histoire clinique de l'infection VHC sont modestes en raison d'insuffisances méthodologiques, peut-être dues au fait que ce n'était pas l'objectif initial du travail. On peut certes accorder crédit aux chiffres et aux critères d'imputabilité des décès : la mortalité par ESLD liée au VHC est faible et de loin inférieure à celle due au VIH, aux overdoses et autres causes. Par contre, les données relatives à la fréquence des hépatopathies ne sont guère dignes de confiance. Premièrement, on ne sait pas si les sujets ayant eu une biopsie hépatique étaient représentatifs du groupe duquel ils étaient issus et si l'effectif du nombre de biopsiés était ajusté en fonction de la taille de son groupe d'origine ; deuxièmement, la présentation des résultats ne permet guère de se faire une opinion sur la sévérité respective des lésions hépatiques dans chaque groupe ; troisièmement, les analyses autopsiques démontrent une fréquence de cirrhose bien supérieure à celle observée par l'analyse histologique *in vivo*. Au total, le titre de l'article "Natural history of hepatitis C virus" apparaît présomptueux en regard de son contenu.

Les études " observationnelles " prospectives de cohorte, consistant à attendre et à colliger sur des dossiers la survenue de manifestations cliniques, sont indispensables mais elles font parfois frémir par l'absence, ici particulièrement criante, de

bénéfices par manque d'intervention. Comment ne pas s'insurger contre la dramatique pénurie de soins qu'ont subie les participants : près de 10 années de suivi, un seul traitement par interféron (sur 1667 sujets), pas un mot concernant le traitement VIH (33% des participants étaient positifs) et encore moins celui du VHB qui, à la lecture fine de l'article, devait concerner environ 20% des inclus. Certes, les auteurs s'en inquiètent en fin d'article et suggèrent que des recherches doivent être menées à cet égard, mais ils précisent qu'"ils n'ont pas enquêté sur les raisons pour lesquelles l'interféron n'était pas administré". Il est à espérer, par contre, qu'ils ont alerté les structures locales du champ médico-social bien avant la fin de l'enquête. L'épidémiologie, pour être respectée, ne peut se départir de l'éthique.