Le dossier – Hépatite C

Place des marqueurs non invasifs de fibrose après l'éradication du VHC

RÉSUMÉ : Chez les patients ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), la fibrose hépatique est un facteur pronostique majeur de l'évolution. Depuis 2015, grâce à l'association d'antiviraux directs de deuxième génération, l'éradication du VHC après traitement est désormais la règle. Après éradication virale au stade de cirrhose, bien que nettement diminué, le risque de carcinome hépatocellulaire persiste et représente l'enjeu essentiel de la surveillance.

Dans l'hépatite C chronique, plusieurs tests sanguins (FibroTest, FibroMètre, Hépascore) et la mesure de l'élasticité du foie (FibroScan) ont été validés en 2008 par la Haute Autorité de Santé (HAS) pour estimer le degré de fibrose et la présence d'une cirrhose avant traitement. Toutefois, à l'heure actuelle, il n'est pas possible d'évaluer la régression de la cirrhose ou de la fibrose et de prédire le risque résiduel de carcinome hépatocellulaire après guérison virologique par un test non invasif de fibrose réalisé après le traitement antiviral. Une surveillance de la fibrose par les tests non invasifs est néanmoins nécessaire chez les patients ayant des facteurs associés de progression de la fibrose, tels qu'un alcoolisme ou un syndrome métabolique.

D. LUCIDARME
Faculté Libre de Médecine de LILLE,
Service de Pathologie digestive du Groupe Hospitalier de l'Institut Catholique de LILLE.

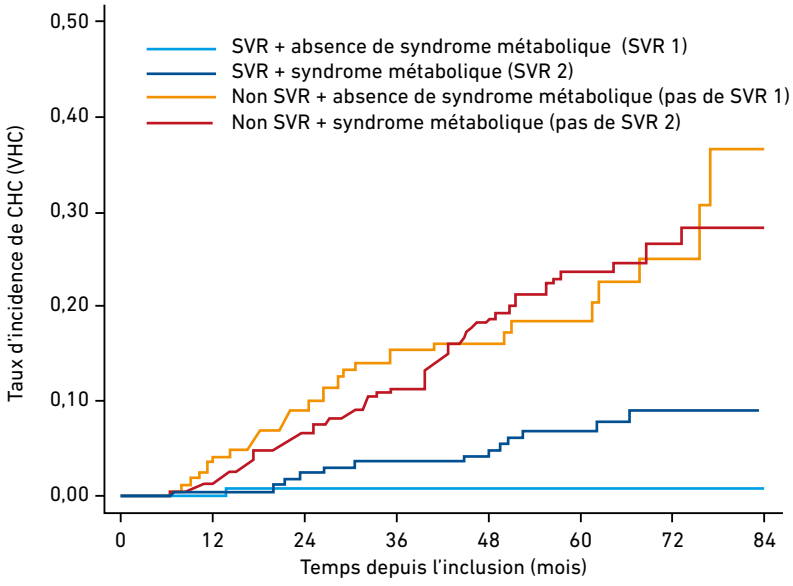
L'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) est une maladie à la fois virale et fibrosante. La morbidité et la mortalité sont essentiellement la conséquence non pas d'une toxicité directe du virus mais d'une évolution vers la cirrhose et ses complications comme l'ascite, les hémorragies digestives et le carcinome hépatocellulaire (CHC). Chez les patients atteints de cirrhose, la fréquence des complications liées à l'insuffisance hépatocellulaire et à l'hypertension portale est de 15 à 20 % à 4 ans [1]. Ces complications étaient responsables de plus de 3 000 décès par an en France avant l'arrivée des antiviraux directs [2].

Si l'évaluation avant traitement du degré de fibrose est par conséquent un enjeu important, la place de l'évaluation de la fibrose après éradication du VHC reste débattue. Appréhender cette évaluation nécessite de préciser les risques évolutifs de l'hépatite C éradiquée et les progrès enregistrés dans l'évolution de la mesure du degré de fibrose hépatique ces 20 dernières années, avec en particulier l'apport désormais incontournable des tests non invasifs.

La fibrose, un facteur pronostique majeur

Le traitement de l'hépatite C a connu ces 25 dernières années des avancées spectaculaires. Le taux de réponse virologique prolongée correspondant à l'éradication du VHC était globalement de moins de 10 % au début des années 1990. Depuis 2015, il est globalement supérieur à 90 %. L'éradication du VHC après traitement est désormais la règle. Déterminer le pronostic du sujet guéri de l'hépatite C, quel que soit le degré de fibrose initial, est devenu un enjeu important de la prise en charge de ces patients. Ainsi, l'éradication au stade d'hépatite chro-

Le dossier – Hépatite C



	Patients à risque (événements)														
SVR1	144	(0)	135	(1)	119	(0)	84	(0)	57	(0)	43	(0)	22	(0)	1
SVR2	281	(1)	257	(5)	215	(2)	187	(1)	152	(4)	110	(2)	51	(0)	5
Pas de SVR1	232	(8)	203	(10)	159	(10)	118	(1)	84	(2)	49	(3)	23	(2)	3
Pas de SVR2	447	(5)	398	(21)	330	(14)	249	(18)	172	(9)	115	(3)	52	(1)	7

Fig. 1 : Risque de CHC en fonction de l'éradication du VHC et du syndrome métabolique (d'après [3]). SVR : réponse virale soutenue.

nique permet d'améliorer la qualité de vie des patients, de prévenir l'évolution vers la cirrhose et ses complications et de diminuer la mortalité liée au VHC.

Toutefois, même en cas de guérison virologique de l'hépatite C, des facteurs associés tels qu'un alcoolisme ou un syndrome métabolique peuvent aggraver la maladie hépatique et augmenter le risque de CHC même en l'absence de cirrhose initiale. Dans un tel contexte, le maintien d'une surveillance reste justifié. Au stade de cirrhose, bien que l'éradication virale soit associée à un risque de CHC nettement diminué, ce risque persiste (***fig. 1***) [3]. Le dépistage du CHC, pierre angulaire de la surveillance après traitement, doit donc être poursuivi chez les patients ayant une cirrhose même en cas d'éradication virale.

L'évaluation de la fibrose après éradication peut-elle moduler ou modifier les modalités d'un tel dépistage ? La biopsie hépatique et l'analyse histologique du parenchyme hépatique sont apparues en pratique clinique à la fin des années 1950. Dans le contexte des maladies hépatiques virales chroniques, les lésions histologiques se répartissent en deux catégories principales :
– les lésions de nécrose et d'inflammation qui définissent l'activité d'une hépatite (ou grade) ;
– les dépôts de tissu fibreux associés aux remaniements architecturaux (ou stade) qui sont les conséquences des lésions nécrotico-inflammatoires.

La fibrose est généralement évaluée selon des scores semi-quantitatifs non linéaires. Le score le plus couramment utilisé en France dans les hépatites virales est le score METAVIR [4]. Celui-ci comporte 5 stades :
– F0 : foie normal ;
– F1 : fibrose périportale sans *septa* ;
– F2 : fibrose périportale avec quelques *septa* ;
– F3 : fibrose septale sans cirrhose ;
– F4 : cirrhose.

La fibrose sévère (ou extensive) correspond à un score de fibrose F3 selon METAVIR. À ce stade, la probabilité d'évoluer vers la cirrhose est considérée comme élevée à court terme [5]. De plus, le risque de CHC serait présent dès ce stade F3 en cas d'hépatite C chronique [6].

Après éradication du VHC, l'activité des lésions hépatiques liées au VHC s'interrompt, ce qui ralentit, voire peut permettre la régression de la fibrose. Toutefois, la régression de la fibrose peut être incomplète et des lésions de fibrose persistante ont été observées à l'examen histologique. Inversement, la réversibilité de la cirrhose a été documentée dans plusieurs études cliniques et confirmée de façon formelle par des biopsies chirurgicales. La constatation histologique d'une régression de la cirrhose définie par une diminution d'au moins deux stades de fibrose entre la biopsie initiale et la biopsie post-traitement, observée chez 18 malades guéris de l'infection par le VHC, était associée à l'absence de risque résiduel de CHC à long terme [7].

Malgré tout, la prudence reste de mise. En effet, la biopsie hépatique, longtemps considérée comme le *gold standard* pour l'évaluation de la fibrose hépatique, présente certaines limites. Une taille de prélèvement inférieure à 20 mm ou un diamètre inférieur à 1 mm exposent à une erreur d'échantillonnage, liée à l'hétérogénéité de la distribution de la fibrose dans le parenchyme hépatique qui fait, notamment, que les stades proches de fibrose puissent être difficiles à différencier. Par conséquent, ces résultats très encourageants ne sont toutefois pas considérés comme suffisants dans un tel cas de figure pour dispenser les patients d'un dépistage ultérieur du CHC.

Le dossier – Hépatite C

L'apport des tests non invasifs

En raison de son caractère invasif limitant son utilisation, des alternatives à la biopsie hépatique ont commencé à être mises au point dès le début des années 1990. En effet, la biopsie hépatique est un geste dont le taux de complication sévère (hématome intra-hépatique ou sous-capsulaire, hémorragie intrapéritonéale) est de l'ordre de 0,5 % [8]. À partir du début des années 2000, ces alternatives ont pris la forme de tests sanguins composites soit protégés par un brevet (FibroTest, FibroMètre…), soit libres d'utilisation (Hépascore, APRI, FIB-4…). Ces différents tests ont été étalonnés par rapport à la biopsie hépatique considérée comme l'examen de référence.

Parallèlement, une autre approche, physique cette fois – l'élastographie impulsionnelle ou élastométrie assimilant l'élasticité ou dureté du foie au degré de fibrose hépatique – a été commercialisée en 2005 sous le nom de FibroScan. Les résultats du FibroScan doivent toutefois être interprétés en fonction du contexte clinique et en prenant en compte les facteurs confondants qui peuvent être source de surestimation comme l'hypertransaminasémie [9], la cholestase [10] et l'insuffisance cardiaque. Les tests sanguins non invasifs (Fibrotest, FibroMètre et Hépascore) et l'élastométrie ont été officiellement validés par les autorités de santé dans un nombre restreint d'indications, en particulier dans l'hépatite C chronique non traitée et sans comorbidités chez l'adulte. Ces différents tests se sont néanmoins imposés en pratique quotidienne en quelques années en raison de leur simplicité d'utilisation et de l'existence de nouvelles données scientifiques dans des indications qui dépassent le cadre officiel.

Le score METAVIR a été établi en 1995. À cette époque, la biopsie hépatique était un préalable indispensable dans l'évaluation préthérapeutique des hépatites virales B et C. En raison d'un taux d'échec très élevé du traitement à cette époque, l'évaluation de la fibrose par la réalisation d'une nouvelle biopsie hépatique après un premier traitement était fréquente, car considérée comme un prérequis nécessaire avant l'inclusion dans un protocole de recherche clinique volontiers proposé aux patients en échec d'un premier traitement. Le développement des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose mais aussi les puissants traitements antiviraux ont limité les indications de la biopsie dans les hépatites virales chroniques. La biopsie reste indiquée en cas de comorbidités, en cas de discordances entre les résultats des tests non invasifs d'évaluation de la fibrose ou lorsque le tableau clinique est atypique. Désormais, l'évaluation de la fibrose hépatique avant traitement repose, dans la grande majorité des cas, sur les tests non invasifs.

L'apport des tests non invasifs est-il décisionnel après éradication du VHC en pratique quotidienne ? Plusieurs études ont évalué l'évolution de tests non invasifs de fibrose (FibroTest et FibroScan) à distance du traitement et en fonction du type de réponse virologique [11-14]. Une diminution des valeurs des tests est globalement constatée parmi les patients chez qui le VHC a été éradiqué, en cohérence avec les données histologiques montrant qu'il existe une régression lente et au moins partielle de la fibrose chez la majorité des malades. Cette diminution était quantitativement plus importante pour le FibroScan que pour le FibroTest [14]. Le FibroScan pourrait surestimer l'amélioration de la fibrose puisque les lésions nécrotico-inflammatoires susceptibles d'influencer les valeurs de l'élasticité du foie s'améliorent également en cas d'éradication. À l'heure actuelle, il

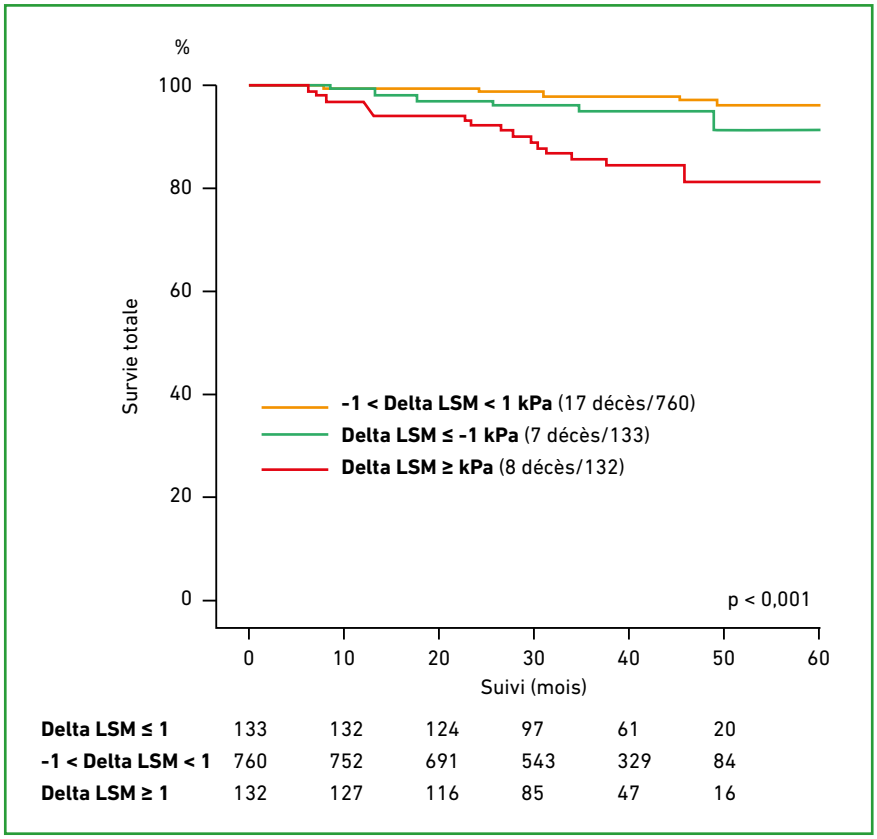


Fig. 2 : Courbes de Kaplan-Meier de survie globale en fonction du delta LSM (kPa/année) dans l'ensemble de la cohorte (d'après [15]).

n'est par conséquent pas possible d'évaluer la régression de la cirrhose ou de la fibrose ni de prédire le risque résiduel de CHC après guérison virologique par un test non invasif de fibrose réalisé après le traitement antiviral.

Un suivi longitudinal des tests non invasifs a-t-il néanmoins un intérêt pronostique ? Un travail récent a montré en analyse multivariée, dans une cohorte de 975 patients inclus entre 2004 et 2008, que la survie globale était fonction de l'obtention d'une éradication virale, de la valeur initiale du degré d'élasticité hépatique et de la variation du degré d'élasticité hépatique entre l'inclusion et la fin du suivi (***fig. 2***) [15]. Dans ce travail toutefois, seule une minorité (16 %) de patients avait obtenu une éradication par le traitement antiviral et le recul médian n'était que de 3 ans. Ces résultats suggèrent néanmoins qu'un suivi longitudinal des tests non invasifs aurait un intérêt pronostique.

En conclusion, le pronostic individuel de l'hépatite C après éradication, dominé par le risque de CHC, semble davantage lié au degré de fibrose évalué avant traitement et à la persistance ou non de facteurs de comorbidité qu'à l'évaluation du degré de fibrose après traitement. À ce jour, la possibilité de régression de la cirrhose après éradication n'a été documentée que sur des données histologiques. Le recul semble encore très insuffisant pour utiliser les tests non invasifs dans cette indication. La poursuite d'une surveillance de la fibrose par les tests non invasifs est néanmoins nécessaire chez les patients ayant des facteurs associés de progression de la fibrose, tels qu'un alcoolisme ou un syndrome métabolique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fartoux-Heymann L, Serfaty L. Prise en charge de la cirrhose virale C. In Pawlotsky JM, Dhumeaux D, eds. Hépatite C. *EDK*, 2004:241-252.
2. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E *et al.* Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*, 2008;48:200-207.
3. Nahon P, Bourcier V, Laysse R *et al.* Eradication of hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis reduces risk of liver and non-liver complications. *Gastroenterology*, 2017;152: 142-156.e2.
4. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR cooperative study group. *Hepatology*, 1996;24: 289-293.
5. Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP *et al.* Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2003;38:307-314.
6. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR *et al.* Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology,* 2009;136:138-148.
7. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J *et al.* Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*, 2008;149:399-403.
8. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the group of epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology*, 2000;32:477-481.
9. Arena U, Vizzuti F, Corti G *et al.* Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*, 2008;47:380-384.
10. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S *et al.* Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan). *Hepatology*, 2008;48:1718-1723.
11. Poynard T, Afdhal NH. Perspectives on fibrosis progression in hepatitis C: an a la carte approach to risk factors and staging of fibrosis. Antivir Ther, 2010;15:281-291.
12. Martinez SM, Foucher J, Combis JM *et al.* Longitudinal liver stiffness assessment in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. *PLoS One*, 2012;7:e47715.
13. D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M *et al.* The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. *J Hepatol*, 2013;59:251-256.
14. Poynard T, Moussali J, Munteanu M *et al.* Slow regression of liver fibrosis by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2013;59:675-683.
15. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C *et al.* Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2014 ;60:65-76.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.