

Cirrhose virale non compliquée : analyse descriptive des 774 premiers patients inclus dans une cohorte nationale prospective (ANRS CO12 CirVir) en France

Jean-Claude Trinchet¹ (jean-claude.trinchet@jvr.aphp.fr), Valérie Bourcier¹, Mohand Aït Ahmed¹, Cendrine Chaffaut², Alise Delabre¹, Laurence Allain³, Sylvie Chevet²

1/ Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Jean Verdier, AP-HP et Université Paris 13, Bondy, France 2/ DBIM, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris 3/ Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS), Paris

Résumé / Abstract

Introduction - L'histoire naturelle de la cirrhose virale est encore mal connue. La cohorte ANRS CO12 CirVir a pour objectif d'améliorer cette connaissance et d'identifier les facteurs prédictifs des complications.

Méthodes - Les patients sont inclus en cas de cirrhose prouvée histologiquement, de positivité des anticorps anti-VHC et/ou de l'AghBs dans le sérum, et d'absence de complication. Une bibliothèque d'échantillons biologiques est constituée. Le nombre final d'inclusions souhaité est de 3 000.

Résultats - Les 36 centres participants ont actuellement inclus 917 patients. Les résultats concernent les 774 premiers patients : 80 % sont atteints de cirrhose C et 18,5 % de cirrhose B. Les patients atteints de cirrhose B sont moins âgés (52,6 ans vs. 57,6 ans), plus souvent de sexe masculin (83 % vs. 64 %), et ont une prévalence plus faible de consommation excessive d'alcool et de stéato-hépatite dysmétabolique (5 % vs. 18 %). Les événements déjà rapportés sont un carcinome hépatocellulaire (n=11), une infection bactérienne (n=10), et une décompensation de la cirrhose (n=3).

Discussion et conclusion - L'analyse séparée de l'évolution des patients atteints de cirrhose B et C permettra de déterminer s'il existe des différences de nature et d'incidence des complications, et de définir des facteurs prédictifs spécifiques de chaque étiologie.

Mots clés / Key words

Cirrhose, VHC, VHB, carcinome hépatocellulaire, cohorte prospective / *Cirrhosis, HCV, HBV, hepatocellular carcinoma, prospective cohort*

Introduction

La cirrhose est le stade avancé des maladies chroniques du foie. Elle se constitue après des années ou des décennies d'exposition au facteur causal, principalement le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) et la consommation excessive d'alcool. Avant le stade de cirrhose, les patients sont asymptomatiques et le risque de survenue de complications est très faible [1]. Par contraste, lorsque la cirrhose est constituée, les patients sont exposés à la survenue d'événements de nature variée : hémorragie digestive (principalement par rupture de varices œsophagiennes), ascite et insuffisance rénale, infection bactérienne (en particulier infection du liquide

d'ascite), carcinome hépatocellulaire (CHC) [2]. Ces complications sont responsables de la morbidité et de la mortalité de la cirrhose. Le VHB et le VHC sont les causes principales de cirrhose au niveau mondial du fait de l'importance quantitative des infections chroniques (respectivement 350 et 180 millions de porteurs chroniques du VHB et du VHC). En France, bien que la cause principale reste la consommation excessive d'alcool, une proportion importante de cirrhoses est d'origine virale (30 à 40 % des cas). En effet, de nombreux malades infectés par le VHC dans les années 1970-1980 arrivent maintenant au stade de cirrhose. De plus, le nombre de porteurs chroniques du VHB reste élevé, 280 821 d'après

la dernière enquête de l'Institut de veille sanitaire (InVS) [3].

Si des progrès importants ont été accomplis dans la prise en charge des hémorragies digestives de l'hypertension portale, les autres complications représentent toujours un tournant très péjoratif dans l'histoire naturelle de la cirrhose [2]. La transplantation hépatique est le seul traitement radical en cas d'insuffisance hépatique terminale, mais le nombre de patients transplantés reste faible du fait de la fréquence des contre-indications et de la pénurie de greffons. Le CHC est encore souvent diagnostiqué à un stade avancé contre-indiquant la mise en œuvre d'un traitement curatif. De ce fait, l'identification des

patients au stade de cirrhose compensée (ou non compliquée) [4] et la mise en œuvre de mesures de prévention et du traitement précoce des complications sont actuellement des enjeux majeurs [1]. Les mesures principales sont la détection endoscopique périodique des varices œsophagiennes (tous les un à trois ans) et la prévention de leur rupture (ligature endoscopique ou traitement bêta-bloquant), ainsi que la surveillance échographique périodique du foie (tous les six mois) afin de détecter le CHC lorsqu'il est de petite taille et accessible à un traitement curatif [1]. De plus, un traitement efficace (guérison virologique après interféron pégylé et ribavirine pour le VHC, contrôle de la réplication virale par les analogues nucléos(t)idiques pour le VHB) pourrait réduire fortement le risque de complications (CHC et décompensation), même si la preuve formelle doit être encore établie [1].

Beaucoup d'inconnues persistent cependant. Il est actuellement recommandé de surveiller tous les patients atteints de cirrhose de façon identique [1], mais cette attitude n'est probablement pas adaptée. Le risque de développer une complication est en effet très variable d'un patient à l'autre, comme cela a été démontré pour le CHC [5], mais les facteurs qui modulent ces risques sont encore mal connus. La cohorte prospective ANRS CO12 Cirvir a pour but d'améliorer la connaissance de l'histoire naturelle des cirrhoses virales B et C et d'identifier les facteurs prédictifs des complications, afin d'adapter la prise en charge des patients et d'améliorer la connaissance des mécanismes pathogéniques. L'objectif de ce texte est de présenter l'organisation générale de la cohorte et les caractéristiques principales des premiers malades inclus, ainsi que de décrire les premières complications observées.

Patients et méthodes

Les patients peuvent être inclus dans la cohorte lorsqu'ils possèdent les critères principaux suivants : un âge supérieur à 18 ans, une cirrhose prouvée histologiquement (quelle qu'en soit la date), une positivité des anticorps anti-VHC (définissant la cirrhose virale C) et/ou de l'AgHBs (définissant la cirrhose virale B) dans le sérum, et l'absence de complication, antérieurement et au moment de l'inclusion (ascite, encéphalopathie hépatique, rupture de varices œsophagiennes, CHC). Le suivi des patients est conforme aux recommandations de la Haute autorité de santé [1] et comporte notamment une échographie hépatique semestrielle et la réalisation périodique (tous les un à trois ans en fonction du résultat de l'examen initial) d'une endoscopie œso-gastro-duodénale. Une attention particulière est apportée au recueil des données virologiques

(charge virale, génotype, traitement éventuel, sérologie du virus de l'hépatite D (VHD) en cas de positivité de l'AgHBs) et des comorbidités (consommation d'alcool en grammes par jour, consommation de tabac, index de masse corporelle, diabète). La réalisation périodique de tests « non invasifs » de fibrose (marqueurs sanguins, élastométrie impulsionnelle) est également prévue. Un prélèvement sanguin est réalisé à l'inclusion puis tous les ans afin de constituer une bibliothèque d'échantillons biologiques (sérum, plasma, cellules nucléées). En cas de survenue d'un événement clinique significatif, un recueil complémentaire de données est effectué afin de déterminer sa nature précise et sa sévérité, ainsi que la démarche diagnostique et le traitement mis en œuvre. Le nombre d'inclusions souhaité est de 3 000. Ce nombre a été calculé en fonction de l'incidence prévisible des principales complications, afin de conférer une puissance statistique permettant de détecter des facteurs prédictifs ayant un risque relatif supérieur ou égal à 2, un an après la fin des inclusions.

Le promoteur de cette cohorte est l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS), qui en assure également le financement. L'étude a obtenu l'avis favorable du Comité de protection des personnes. Une information adaptée est fournie aux patients et leur consentement écrit est recueilli. Les 36 services d'hépatogastroentérologie des centres hospitaliers généraux (n=8) et universitaires (n=28) participant à l'étude font partie d'un groupe coopératif ayant déjà à son actif la réalisation de plusieurs essais randomisés. Ils sont répartis dans toute la France, permettant de prendre en compte les disparités régionales de prévalence des infections virales et des comorbidités (figure). Enfin, un conseil scientifique supervise le fonctionnement de la cohorte et l'utilisation scientifique des données et des prélèvements.

Résultats

Les 36 centres participant à l'étude ont été progressivement ouverts entre mars 2006 et septembre 2007. À la date de point du 20 novembre 2008, 917 patients ont été inclus dans l'étude. Six patients ont secondairement retiré leur consentement de participation. Les données ont été actuellement validées chez 774 des 917 patients inclus (84,4 %). Les résultats présentés concernent donc ces 774 patients. La répartition dans les cinq zones géographiques définies dans l'enquête de l'InVS est la suivante [3] : région Île-de-France : n=289 ; région Nord-Est : n=52 ; région Ouest : n=104 ; région Sud-Est : n=219 ; région Sud-Ouest : n=110.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion sont rapportées dans le tableau 1. Environ 80 % des patients ont une cirrhose C et 18,5 % une cirrhose B. Une coinfection VHC-VHB est observée chez 1,5 % des patients. Les patients atteints de cirrhose virale B sont moins âgés (52,6 ans vs 57,6 ans) et plus souvent de sexe masculin (83 % vs. 64 %) que ceux atteints de cirrhose C. Les principaux modes présumés de la contamination virale diffèrent également entre les deux groupes : sanguine dans 67 % des cas chez les patients atteints de cirrhose C (transfusion, usage de drogues, tatouage ou piercing), et attribuée plutôt à une contamination périnatale (incluant la naissance en zone de forte endémie) dans 35 % des cas chez les patients atteints de cirrhose B. Une consommation excessive d'alcool ou une stéato-hépatite non alcoolique (*non alcoholic steatohepatitis* ou NASH) est rapportée chez 18 % des patients atteints de cirrhose C et chez seulement 5 % des patients atteints de cirrhose B. Une coinfection par le VHD est observée chez 9 % des patients atteints de cirrhose B. Les cas rapportés de coinfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont de 2 % dans l'ensemble de la cohorte. Enfin, la proportion de patients traités au moins une fois par les antiviraux (avant ou après l'inclusion) est supérieure à 90 % quelle que soit l'étiologie de la cirrhose.

Certaines données virologiques complémentaires sont disponibles. Le génotypage du VHC est connu pour 543 patients (88 %) : génotype 1 dans 359 cas (66,1 %), génotype 3 dans 85 cas (15,6 %), génotype 2 dans 46 cas (8,5 %), génotype 4 dans 46 cas (8,5 %), génotype 5 dans 4 cas (0,7 %), et génotype 6 dans 3 cas (0,6 %). En cas de cirrhose virale B, la sérologie HBe est connue chez 131 patients (91 %) : l'AgHBe est positif dans 38 cas (29 %) et l'anti-HBe est positif dans 93 cas (71 %).

À la date de point, 15 % des patients avaient un suivi supérieur à deux ans et 49,2 % avaient un suivi compris entre un et deux ans. Les premières complications liées à la cirrhose sont rapportées dans le tableau 2. Les événements les plus fréquents sont le CHC (n=11) et les infections bactériennes (n=10). Une décompensation de la cirrhose a été observée dans 3 cas (2 poussées d'ascite, et 1 cas d'encéphalopathie hépatique). Aucun cas d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes n'a encore été rapporté. Toutes les complications sauf une ont été observées chez des patients atteints de cirrhose C. Enfin, 3 patients (0,4 %) étaient décédés à la date de point (endocardite bactérienne grave, accident de la voie publique, et un cas de cause non précisée). Aucun patient n'a été transplanté.

cinq premières années du suivi [1,5]. Le nombre de complications rapportées à la date de point dans la cohorte est encore faible, concernant seulement 24 patients. Ceci est probablement lié aux critères stricts de sélection pour l'inclusion. Les patients ayant des antécédents de décompensation sont exclus et l'absence de CHC en imagerie est systématiquement recherchée. De ce fait, la survenue d'une complication est exceptionnelle au cours de la première année du suivi, et les événements significatifs ne surviennent qu'à partir de la deuxième année. Dans la cohorte, seuls 15 % des patients ont actuellement plus de deux ans de suivi.

Malgré leur faible nombre, la nature des événements rapportés est déjà démonstrative, le CHC et les infections bactériennes étant les complications les plus fréquentes (tableau 2). À la différence de la cirrhose alcoolique où l'insuffisance hépatique est souvent au premier plan, le CHC est probablement la complication la plus fréquente en cas de cirrhose virale C [6]. Un autre élément marquant est la fréquence élevée des infections bactériennes, qui sont une complication fréquente en cas de cirrhose évoluée et font actuellement l'objet d'une attention croissante en termes de recherche clinique et fondamentale [2]. Ces infections sont de gravité variée, mais une endocardite bactérienne a déjà été responsable d'un décès (tableau 2). Enfin, il faut aussi noter l'absence d'hémorragie digestive qui traduit probablement le fait que les patients inclus dans la cohorte sont systématiquement soumis à un dépistage initial des lésions d'hypertension portale, à un suivi endoscopique régulier, et à un

traitement préventif en cas de détection de varices œsophagiennes.

Un autre fait notable est le taux très élevé (plus de 90 %) de patients traités au moins une fois, avant ou après l'inclusion, par les antiviraux. La cirrhose virale C a longtemps été considérée comme une contre-indication au traitement du fait de la mauvaise tolérance fréquente de l'association interféron-ribavirine et des chances réduites d'éradication virale. Il est maintenant recommandé de tenter d'éradiquer le VHC, même en cas de cirrhose, à chaque fois que cela est possible [1], le risque de complications paraissant diminué en cas d'éradication virale. Néanmoins, le fait que 93 % des patients atteints de cirrhose C aient eu au moins une tentative de traitement ne signifie pas que la guérison virologique a été obtenue. Ce point doit être précisé ultérieurement. En cas de cirrhose B, le contrôle de la répllication virale a été grandement facilité par l'avènement des analogues nucléos(t)idiques dont l'efficacité et la tolérance sont excellentes. Un essai récent a suggéré que le traitement par lamivudine pourrait diminuer d'environ 50 % le risque de survenue du CHC [7].

À terme, la cohorte devrait comporter environ 2 000 à 2 500 patients atteints de cirrhose virale C et 500 à 1 000 patients atteints de cirrhose virale B. L'analyse séparée de l'évolution des patients atteints de cirrhose B et C permettra probablement de déterminer s'il existe des différences de nature et d'incidence des complications, mais aussi de définir des facteurs prédictifs spécifiques de chaque étiologie.

Conclusion

Les résultats d'une cohorte prospective ne peuvent se juger qu'après plusieurs années de suivi des patients et la survenue d'un nombre suffisant d'événements. Outre la meilleure connaissance de l'histoire naturelle et des facteurs prédictifs des complications, la réalisation d'études ancillaires dans différents domaines est plus rapidement (et plus économiquement) réalisable. Enfin, il faut aussi souligner que la mise en place d'une telle cohorte permet de standardiser et de contrôler plus aisément la surveillance des patients inclus, leur procurant possiblement un suivi de meilleure qualité.

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des investigateurs et des personnels de recherche des 36 centres participants pour leur implication dans ce projet.

Références

- [1] Oberti F, Bismuth M, Petitprez K, Trinchet JC. Guidelines for the surveillance of patients with uncomplicated cirrhosis and for the primary prevention of complications. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008; 32:898-905.
- [2] Bismuth M, Oberti F, Petitprez K, Trinchet JC. Guidelines for the management of complications in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008; 32:887-97.
- [3] Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2007; 112 p.
- [4] Fontaine H, Petitprez K, Roudot-Thoraval F, Trinchet JC. Guidelines for the diagnosis of uncomplicated cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2007; 31:504-9.
- [5] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127:S35-50.
- [6] Benvegnu L, Gios M, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53:744-9.
- [7] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, Tanwandee T, *et al.* Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004; 351:1521-31.