

7

Histoire naturelle de l'infection

Les étapes successives de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) sont bien connues (Lauer et Walker, 2001 ; Hoofnagle, 2002 ; Marcellin et coll., 2002 ; Seeff, 2002 ; Trinchet, 2002) :

- la contamination par le VHC entraîne une hépatite aiguë, le plus souvent inapparente ;
- la majorité des sujets infectés restent porteurs chroniques du virus ;
- 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 ;
- les complications cliniques, notamment le carcinome hépatocellulaire (CHC), surviennent presque exclusivement au stade de cirrhose et sont responsables de la mortalité de l'affection.

De nombreuses incertitudes demeurent néanmoins. La principale controverse concerne la proportion réelle de sujets infectés développant des lésions hépatiques sévères. En effet, à côté des malades évoluant vers la cirrhose, dont la vie est menacée à court ou moyen terme, il existe une population importante de sujets dont les lésions hépatiques sont minimales, même plusieurs décennies après la contamination, et semblent peu évolutives (Hirsch et Wright, 2000). L'intervention de facteurs associés, indépendants de l'infection virale C et modulant l'évolution des lésions hépatiques, a donc été évoquée.

En théorie, l'histoire naturelle de l'infection virale C devrait être décrite à partir de cohortes de malades suivis sans traitement depuis la contamination jusqu'au décès, ayant régulièrement une PBH pour évaluer l'évolution des lésions hépatiques. Ce type d'étude, quasiment impossible à réaliser en pratique, n'est pas disponible :

- chez un malade donné, la date de contamination est souvent imprécise : l'infection aiguë est le plus souvent inapparente ;
- les malades ayant une infection chronique sont généralement asymptomatiques : les complications cliniques surviennent plusieurs décennies après la contamination et la durée de suivi est encore trop courte dans beaucoup d'études ;
- la répétition de la PBH est difficile pour des raisons éthiques et pratiques ;
- enfin, un nombre croissant de malades sont traités par les antiviraux.

Ce chapitre sera limité aux lésions hépatiques de l'infection virale C, les atteintes extra-hépatiques faisant l'objet d'un autre chapitre. En particulier,

les déterminants responsables du lymphotropisme (une cryoglobulinémie est observée chez 40 % des patients mais n'entraîne que rarement une vascularite, et encore plus rarement un lymphome) restent inconnus et ne seront pas discutés (Negro, 2002).

Infection aiguë

L'infection aiguë par le VHC est cliniquement inapparente dans la plupart des cas (Alberti et coll., 1999 ; Marcellin, 1999 ; Poynard et coll., 2000 ; Orland et coll., 2001). Son histoire naturelle est donc surtout connue dans les formes symptomatiques, ou en cas de suivi systématique après transfusion de sang ou de produits dérivés.

Le déroulement de l'infection aiguë peut être résumé comme suit (Alberti et coll., 1999 ; Marcellin, 1999 ; Orland et coll., 2001) :

- l'ARN du VHC est le premier marqueur détectable dans le sérum, il apparaît 7 à 21 jours après la contamination ;
- l'augmentation des transaminases sériques, dont le taux devient souvent supérieur à 10 fois la limite supérieure de la normale (mais moins important qu'en cas d'hépatite aiguë A ou B), survient au-delà du 15^e jour, souvent au-delà de 4 semaines, après la contamination ;
- les symptômes cliniques, en particulier l'ictère, ne sont observés que dans 10 % des cas, 2 à 12 semaines après la contamination, et disparaissent rapidement ;
- les anticorps anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination et sont donc souvent absents au moment de l'élévation des transaminases sériques ; l'apparition de ces anticorps est cependant l'élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë, la positivité de l'ARN viral sérique ne permettant pas à elle seule de distinguer une infection aiguë d'une infection chronique. L'hépatite aiguë C n'est jamais fulminante en l'absence de cofacteurs ; sa survenue pourrait être favorisée par l'existence d'un portage chronique de l'AgHBs (Chu et coll., 1999).

La guérison de l'infection aiguë est définie par l'absence constante d'ARN du VHC détectable dans le sérum. Dans l'étude de Villano et coll. (1999), 6 des 43 malades (14 %) atteints d'infection aiguë (attestée par l'apparition des anticorps anti-VHC dans le sérum) ont guéri. Chez 5 d'entre eux (la virémie n'ayant jamais été positive chez le sixième), l'ARN du VHC est devenue indétectable dans le sérum dans un délai médian de 19 mois (extrêmes : 15 à 45 mois) et l'est demeurée ultérieurement. Chez les 41 malades de l'étude de Martinot-Peignoux et coll. (2001) ayant une sérologie positive et une absence d'ARN viral dans le sérum, les transaminases sériques étaient normales et la PBH (réalisée dans 51 % des cas) ne montrait pas de lésion significative ; après un suivi de plusieurs années, aucune augmentation des transaminases n'était observée et l'ARN du VHC restait constamment indétectable dans le sérum.

La négativité persistante de la recherche d'ARN du VHC dans le sérum serait associée à l'absence d'ARN du VHC dans le foie, ce qui traduirait l'élimination complète du virus (Barrett et coll., 2001a ; Martinot-Peignoux et coll., 2001), même si ce point reste controversé (Haydon et coll., 1998 ; Dries et coll., 1999). La guérison serait plus fréquente chez les sujets ayant eu un ictère (Villano et coll., 1999 ; Barrett et coll., 2001b). à l'inverse, la positivité persistante de l'ARN viral dans le sérum traduit l'évolution vers un état d'infection chronique (Villano et coll., 1999 ; Barrett et coll., 2001a). Chez certains malades, l'ARN du VHC devient transitoirement indétectable dans le sérum avant de réapparaître de façon permanente (Poynard et coll., 2000). La normalisation des transaminases sériques est fréquente malgré la persistance de l'infection, de l'ordre de 15 %, et ne permet donc pas de conclure seule à la guérison (Villano et coll., 1999). Les mécanismes déterminant le passage ou non de l'infection virale à la chronicité sont mal connus. Ils concernent aussi bien la réponse immunitaire de l'hôte que la capacité d'échappement du virus à cette réponse.

On considère habituellement que le pourcentage de guérison ne dépasse pas 15 à 20 % des sujets infectés (Alberti et coll., 1999 ; Marcellin, 1999 ; Orland et coll., 2001). Néanmoins, ce pourcentage a été déterminé d'après des études effectuées chez des sujets contaminés par transfusion sanguine, et pourrait être plus élevé dans d'autres populations. Dans les études réalisées chez des femmes contaminées par des préparations d'Ig anti-D (Kenny-Walsh, 1999 ; Barrett et coll., 2001b) ou chez des sujets toxicomanes (Rodger et coll., 2000), la proportion de guérison était d'environ 45 %. Le pourcentage global de guérison pourrait aussi être sous-estimé du fait de l'existence de sujets contaminés séronégatifs, et par conséquent non identifiables par la sérologie. En effet, certains sujets en contact répété avec de faibles quantités de virus (attesté par l'existence d'une immunité cellulaire) pourraient ne pas développer ou perdre rapidement les anticorps (Orland et coll., 2001). Enfin, la sérologie VHC peut devenir négative chez certains sujets guéris, même si les anticorps persistent généralement très longtemps : 7 des 44 sujets guéris de l'étude de Rodger et coll. (2000) avaient des anticorps anti-VHC indétectables dans le sérum 25 ans après une contamination transfusionnelle.

Infection chronique

En pratique, les sujets infectés sont identifiés longtemps après l'infection aiguë par la détection d'anticorps sériques anti-VHC. L'infection chronique est attestée par la présence d'ARN du VHC dans le sérum. L'ARN du VHC reste constamment détectable tout au long de l'évolution de l'infection chronique (Gordon et coll., 1998 ; Pontisso et coll., 1999 ; Yokosuka et coll., 1999 ; Fanning et coll., 2000 ; Yeo et coll., 2001), bien que certains malades puissent avoir ponctuellement une virémie négative (Kuramoto et coll., 2002). La

charge virale paraît globalement stable (Gordon et coll., 1998 ; Fanning et coll., 2000), mais pourrait diminuer fortement, voire devenir indétectable, en cas de cirrhose très sévère (Duvoux et coll., 1999a) ou de CHC (Yokosuka et coll., 1999). Cette évolution pourrait être la conséquence de la réduction de la masse hépatocytaire.

Évaluation des lésions hépatiques – Sujets « à transaminases normales »

Les malades ayant l'ARN du VHC présent dans le sérum et une augmentation des transaminases ont généralement des lésions d'hépatite chronique. Du fait de l'absence de corrélation entre le degré d'augmentation des transaminases et la sévérité des lésions histologiques (Saadeh et coll., 2001), la réalisation d'une PBH est recommandée (EASL *International consensus conference on hepatitis C*, 1999).

Vingt-cinq à 40 % des sujets ayant une sérologie VHC positive ont des transaminases sériques normales de façon répétée (Mathurin et coll., 1998 ; Jamal et coll., 1999 ; Martinot-Peignoux et coll., 2001). La situation de ces sujets reste controversée. En effet, la définition de la normalité « persistante » des transaminases sériques est imprécise. Dans l'étude d'Inglesby et coll. (1999) réalisée chez 647 sujets ayant des transaminases sériques initialement normales, 49 % avaient au moins un résultat anormal dans les 25 mois qui suivaient. Dans les études de Persico et coll. (2000) et de Martinot-Peignoux et coll. (2001), 20 % environ des malades avaient au moins un résultat anormal pendant un suivi de 3 à 4 ans. Il existe un consensus concernant la nécessité de disposer de plusieurs résultats normaux successifs avant de conclure que le malade appartient au groupe « à transaminases normales ». Cependant, le nombre et l'intervalle de réalisation des dosages restent imprécis. La plupart des études requièrent l'obtention d'au moins 3 à 4 résultats normaux sur une période de 6 à 12 mois (Mathurin et coll., 1998 ; Persico et coll., 2000 ; Martinot-Peignoux et coll., 2001).

Lorsqu'une PBH est réalisée chez les malades virémiques « à transaminases normales », les lésions histologiques observées sont habituellement discrètes : 25 % des malades n'ont pas de lésion ou présentent des anomalies non spécifiques, 50 à 55 % ont une hépatite chronique minime, 20 % ont des lésions d'hépatite chronique modérée et une cirrhose est présente dans moins de 1 % des cas (Marcellin, 1999 ; Pradat et coll., 2002). Des études récentes ont évalué l'évolution des lésions entre deux PBH successives : les malades ayant des lésions initialement minimales n'avaient aucune progression significative (Persico et coll., 2000 ; Cividini et coll., 2001 ; Martinot-Peignoux et coll., 2001). Cependant, l'intervalle entre les deux biopsies ne dépassait pas 7 ans et l'on ne peut exclure une progression des lésions à plus long terme. Dans l'étude de Mathurin et coll. (1998), la progression de la fibrose, évaluée sur une seule biopsie à l'aide d'un modèle théorique, paraissait très faible, en

tout cas très inférieure à celle des sujets ayant une augmentation des transaminases ; dans cette étude, les trois malades qui avaient une cirrhose avaient une consommation excessive d'alcool.

Bien que le terme « porteurs sains » soit déconseillé (Marcellin, 1999), la plupart des sujets virémiques « à transaminases normales » n'ont pas de lésions hépatiques ou ont des lésions minimales qui semblent peu évolutives. De ce fait, la réalisation systématique d'une PBH, préconisée par certaines équipes (Poynard et coll., 2000), a été déconseillée par la conférence de consensus européenne de 1999 (*EASL International consensus conference on hepatitis C*, 1999) et par la conférence française récente (Conférence de consensus, 2002). Si l'on veut néanmoins identifier les rares malades ayant des lésions sévères, le critère « transaminases normales » n'est pas le seul à prendre en compte pour l'indication de la PBH. Outre une définition stricte de la normalité des transaminases, cette indication dépend aussi de la coexistence d'autres causes d'atteinte hépatique (alcoolisation chronique, surpoids, coinfection virale) ou de la présence de signes cliniques, échographiques ou biologiques suggérant l'existence d'une maladie chronique du foie évoluée.

Manifestations cliniques de l'hépatite chronique

En l'absence de maladie hépatique évoluée, les sujets atteints d'hépatite chronique C sont habituellement asymptomatiques. En fait, de nombreux malades se plaignent spontanément d'asthénie et de troubles somatiques variés, notamment de douleurs articulaires ou musculaires (Poynard et coll., 2000). La prévalence élevée des troubles psychologiques, notamment la dépression et l'anxiété, a également été soulignée (Foster, 1999). Plusieurs études récentes, utilisant de façon prospective des questionnaires standardisés, ont confirmé ces faits. Dans l'étude de Barrett et coll. (2001b), la prévalence de la dépression était de 23 %, celle de l'anxiété était de 43 %, et 77 % des malades étaient considérés comme ayant une souffrance psychologique. Dans l'étude de Fontana et coll. (2002), 35 % des 220 malades étudiés consécutivement avaient une souffrance émotionnelle contre 10 % dans la population témoin. Ces troubles sont souvent associés à une altération de la qualité de la vie, parfois très importante (Bonkovsky et Woolley, 1999 ; Foster, 1999 ; Koff, 1999 ; Ware et coll., 1999 ; Fontana et coll., 2002).

L'origine de ces troubles reste imprécise (Koff, 1999). Les toxicomanes ont souvent des troubles psychologiques en l'absence de toute infection virale (Foster, 1999). Néanmoins, ces troubles semblent plus fréquents chez les toxicomanes infectés par le VHC que chez ceux qui ne le sont pas (Foster, 1999). De plus, la prévalence des troubles psychologiques est aussi augmentée chez les sujets non toxicomanes en comparaison avec une population témoin (Foster, 1999). Beaucoup d'arguments plaident en faveur de l'origine réactionnelle de ces troubles, résultant de la connaissance par le malade du risque potentiel de complications et de l'incertitude sur l'avenir qui en découle, en particulier chez les sujets jeunes. Dans l'étude de Barrett et coll. (2001b) chez

des femmes contaminées par des Ig anti-D, l'intensité des troubles psychologiques dépendait de la « publicité médiatique » entourant l'hépatite C : les femmes évaluées après les campagnes d'information étaient significativement plus anxieuses que celles dont l'évaluation avait été réalisée auparavant. Dans cette même étude, les femmes guéries avaient même davantage de symptômes non spécifiques que celles ayant une infection chronique. Dans l'étude de Rodger et coll. (1999), les sujets qui connaissaient la positivité de la sérologie du VHC au moment de l'évaluation avaient un score de qualité de vie inférieur à celui des sujets qui l'ignoraient. Dans l'étude de Fontana et coll. (2002), les malades qui pensaient mourir rapidement de l'hépatite C avaient le score de souffrance psychologique le plus élevé. Enfin, l'intensité de ces troubles ne paraît pas corrélée à celle des lésions hépatiques (Bonkovsky et Woolley, 1999 ; Foster, 1999 ; Fontana et coll., 2002).

On ne peut cependant exclure une origine au moins en partie somatique pour expliquer ces troubles. L'asthénie pourrait résulter de la production de cytokines (ou d'autres substances) liée à l'infection virale chronique ou aux lésions inflammatoires hépatiques (Gershon et coll., 2000). L'étude de Piche et coll. (2000) a montré l'existence d'une augmentation de la dépense énergétique basale, qui disparaissait après traitement antiviral efficace. Les sujets infectés par le VHC pourraient avoir des anomalies cérébrales (Forton et coll., 2001 et 2002). Dans certaines études, les troubles psychologiques s'amélioraient après traitement antiviral efficace (Bonkovsky et Woolley, 1999 ; Foster, 1999 ; Ware et coll., 1999). Cet effet pourrait cependant résulter des conséquences psychologiques favorables de l'efficacité du traitement.

Évolution de l'hépatite chronique

Les résultats hétérogènes des études concernant l'évolution des malades atteints d'hépatite chronique C ont généré une controverse. Maladie bénigne, sans impact détectable sur la survie dans certaines études, l'hépatite C est au contraire considérée dans d'autres comme une maladie grave, un « tueur silencieux » (Hirsch et Wright, 2000) responsable d'une mortalité élevée à court ou moyen terme. En effet, au moment du diagnostic, souvent fait 10 à 20 ans après la contamination, la première PBH montre des lésions très variables d'un patient à l'autre. La majorité des malades ont des lésions histologiques minimales, une minorité ont des lésions modérées et les lésions sévères sont rares. Le premier facteur identifié expliquant ces discordances concerne le mode de sélection des malades dans les études de cohortes (Kenny-Walsh, 1999 ; Rodger et coll., 2000 ; Barrett et coll., 2001b).

Tout d'abord, les cohortes de malades pour lesquels la date de contamination est connue avec précision rapportent dans l'ensemble un faible risque d'évolution vers la cirrhose, et donc un nombre très faible d'événements cliniques en rapport avec la maladie hépatique (Datz et coll., 1999 ; Kenny-Walsh, 1999 ; Rodger et coll., 2000 ; Wiese et coll., 2000 ; Barrett et coll., 2001b ; Franchini et coll., 2001 ; Seeff et coll., 2001 ; Harris et coll., 2002) (tableau 7.1).

Tableau 7.1 : Évolution à long terme (≥ 15 ans) de l'infection par le VHC chez des malades dont la date de contamination est connue

Référence	Mode de contamination	Nb de patients	Âge lors de la contamination ^a	Suivi depuis la contamination ^a	Infection chronique ^b	Cirrhose	Décompensation	Carcinome hépatocellulaire	Décès
Datz et coll., 1999	matériel de plasmaphérèse	20 ^c	24 ans	18 ans	18 (90 %) ^d	4 (20 %)	2 ^e	0	0
Kenny-Walsh, 1999	Ig anti-D	-	28 ans	17 ans	376 ^f	7 (2 %)	0	0	0
Rodger et coll., 2000	toxicomanie intraveineuse	95	19 ans	25 ans	51 (54 %)	6 (6 %)	1	0	nd
Wiese et coll., 2000	Ig anti-D	917	16-38 ans	20 ans	500 (55 %)	4 (0,4 %)	2	0	2
Barrett et coll., 2001b ^g	Ig anti-D	145	28 ans	22 ans	87 (60 %)	0	0	0	0
Seeff et coll., 2001	transfusion	90 ^h	nd	25 ans	69 (77 %)	15 (17 %)	4	1	nd
Franchini et coll., 2001	dérivés sanguins	102 ⁱ	20 ans	25 ans	88 (86 %)	6 (7 %)	4	2	3 ^j

^a : âge et durée de suivi exprimés en moyenne ou médiane ; ^b : définie par une recherche positive de l'ARN du VHC dans le sérum à plusieurs reprises ; ^c : il y avait 10 autres sujets contaminés : un est décédé pour une cause extra-hépatique et 9 ont été perdus de vue ; ^d : un malade atteint de cirrhose n'avait pas d'ARN viral détectable dans le sérum ; ^e : les deux malades ont eu une transplantation hépatique ; ^f : sous-groupe des 376 malades ayant une infection chronique, représentant 55 % des femmes initialement infectées ; ^g : sous-groupe représentatif de la cohorte de femmes irlandaises contaminées par les Ig anti-D (Kenny-Walsh, 1999) ; ^h : issus d'un groupe de 129 personnes vivantes ayant eu une hépatite aiguë ; ⁱ : tous les sujets étaient indemnes d'infection par le VIH ; ^j : en rapport avec la maladie hépatique
nd : non déterminé ; Ig : immunoglobulines

Dans ces études, les sujets étaient habituellement jeunes lors de la contamination. La population totale infectée est souvent identifiée, permettant de déterminer la proportion des sujets ayant spontanément guéri. Les cohortes de femmes contaminées par des Ig anti-D à la fin des années 1970 en Irlande (Kenny-Walsh, 1999 ; Barrett et coll., 2001b) et en Allemagne (Wiese et coll., 2000) en sont un exemple démonstratif. Par exemple, près de 20 ans après la contamination, les femmes irlandaises ayant une infection chronique (55 % des sujets initialement contaminés) avaient des lésions inflammatoires minimales ou modérées dans respectivement 41 % et 52 % des cas ; une fibrose minimale ou modérée était observée dans 51 % des cas, mais seules 2 % des malades avaient une cirrhose (Kenny-Walsh, 1999). Un résultat similaire a été observé dans l'étude réalisée en Allemagne (Wiese et coll., 2000). Dans ces études, les complications cliniques étaient très rares (Wiese et coll., 2000) ou absentes (Kenny-Walsh, 1999) (tableau 7.1). Dans une autre étude, réalisée après 45 ans de suivi chez 17 jeunes recrues de l'armée américaine identifiées *a posteriori* comme ayant une sérologie C positive (Seeff et coll., 2000), un seul des 7 décès observés était lié à la maladie hépatique. Ces études, bien que globalement rassurantes, ont cependant des limites :

- le jeune âge des sujets au moment de la contamination est probablement un facteur important de faible progression des lésions (voir ci-dessous) ;
- le suivi après la contamination est probablement encore trop court pour voir survenir les lésions sévères ;
- les sujets avaient moins de 50 ans au moment de leur évaluation, et il est possible que la progression des lésions s'accélère à partir de cet âge (voir ci-dessous). De ce fait, la poursuite de la surveillance de ces cohortes paraît indispensable.

Dans d'autres études, la mortalité globale est plus élevée mais paraît surtout en rapport avec l'évolution d'affections extra-hépatiques indépendantes de l'infection virale C. Dans l'étude de Seeff et coll. (2001), réalisée chez 222 malades ayant fait une hépatite aiguë post-transfusionnelle dans les années 1970, la mortalité globale après 25 ans de suivi était élevée (67 %), supérieure à celle de la population générale, mais non différente de celle d'une population témoin transfusée n'ayant pas fait d'hépatite (65 %) ; le pourcentage de décès en rapport avec la maladie hépatique était très faible (4,1 %) mais néanmoins significativement supérieur à celui de la population témoin transfusée (1,3 %, $p = 0,05$). Dans une étude de Rodger et coll. (2000) concernant 98 toxicomanes ayant fait une hépatite aiguë, seuls 8 % des sujets ayant une infection chronique avaient une cirrhose après 25 ans d'évolution ; le risque de décès par surdose ou suicide était 8 fois supérieur à celui lié à la maladie du foie.

Les résultats des études issues de centres spécialisés dans le traitement des maladies du foie contrastent fortement, et concernent clairement des populations de malades ayant des caractéristiques différentes (Tong et coll., 1995 ;

Ikeda et coll., 1998 ; Niederau et coll., 1998 ; Yoshida et coll., 1999 ; Khan et coll., 2000 ; Forns et coll., 2001) (tableau 7.II).

La date de la contamination est souvent inconnue. Les malades sont plus âgés au moment du diagnostic de l'infection (tableau 7.II) et ont été souvent adressés au centre spécialisé en raison d'anomalies cliniques ou biologiques évocatrices de maladie chronique du foie. De ce fait, la prévalence au moment du diagnostic de lésions hépatiques évoluées, notamment cirrhose, est nettement plus élevée (tableau 7.II). Malgré un suivi ne dépassant pas quelques années, l'incidence des complications et de la mortalité en rapport avec la maladie hépatique est plus élevée que dans les cohortes précédentes (tableau 7.II). Dans l'étude de Tong et coll. (1995) plus de la moitié des malades avaient une cirrhose au moment de l'inclusion ; à la fin du suivi de 4 ans en moyenne, 8 % des malades avaient eu une décompensation de la cirrhose, 10 % un CHC, et 15 % étaient décédés, principalement du fait de la maladie hépatique. Dans les études qui ont exclu les malades ayant initialement une cirrhose (Ikeda et coll., 1998 ; Forns et coll., 2001), la mortalité était encore notablement influencée par les affections extra-hépatiques associées, mais la part revenant directement à la maladie hépatique était déjà significative. Il est donc très probable que les études provenant des centres spécialisés sélectionnent des malades ayant une maladie hépatique déjà évoluée, et de ce fait surestiment l'impact global des complications cliniques et la mortalité par rapport à l'ensemble de la population contaminée par le VHC.

Néanmoins, les différences concernant le mode de recrutement des malades ne suffisent pas à expliquer les différences individuelles : à durée d'infection égale, les lésions hépatiques et la vitesse de progression vers la cirrhose sont très variables d'un malade à l'autre (Freeman et coll., 2001). Les facteurs influençant la progression de la fibrose et les principaux modèles prédictifs sont envisagés dans la seconde partie de ce chapitre.

Cirrhose

C'est presque exclusivement à ce stade que surviennent les complications responsables de la morbidité et de la mortalité de la maladie, la décompensation de la cirrhose et le CHC (Niederau et coll., 1998). En France, l'hépatite chronique C est la deuxième cause de cirrhose et de CHC, après la consommation excessive d'alcool, ces deux causes étant assez souvent associées (Chevret et coll., 1999).

Décompensation et carcinome hépatocellulaire

Un malade atteint de cirrhose peut être longtemps asymptomatique (cirrhose « compensée »). Il est néanmoins menacé par la décompensation de la

Tableau 7.II : Évolution de malades atteints d'hépatite chronique C recrutés et suivis dans des centres spécialisés

Référence	Nb de patients	Âge lors du diagnostic ^a	Cirrhose lors du diagnostic	Suivi depuis le diagnostic ^a	Décompensation	Carcinome hépatocellulaire	Transplantation	Décès
Tong et coll., 1995	131	57 ans	67 (51 %)	3,9 ans	≥ 11 (8,4 %)	14 (10 %) ^b	4 (3 %)	20 (15 %)
Ikeda et coll., 1998	1 500	49 ans	0 ^c	4,1 ans	nd	64 (4 %) 15 ans : 26 %	nd	15 ans : 10 %
Niederau et coll., 1998	838	49 ans	130 (16 %)	4,2 ans	nd	17 (2 %)	12 (1,4 %)	62 (8 %) ^d
Yoshida et coll., 1999	490 ^e	54 ans	107 (22 %)	4,3 ans	nd	59 (12 %) incid/an : 3,2 %	nd	nd
Khan et coll., 2000	455	37 ans	91 (20 %)	4,7 ans	44 (10 %) ^f	15 (3 %)	4 (0,9 %)	28 (6 %) ^g
Forns et coll., 2001	116	43 ans	0 ^h	> 21 ans	12 (10 %) 20 ans : 20 %	7 (6 %)	nd	25 (22 %) ⁱ

^a : âge et durée de suivi exprimés en moyenne ou médiane ; ^b : 7 cas au moment du diagnostic et 7 cas survenus au cours du suivi ; ^c : 35,3 % des malades avaient une fibrose mutilante (F3) ; ^d : 31 décès en rapport avec la maladie hépatique ; ^e : groupe non traité par l'interféron ; ^f : toutes complications d'origine hépatique confondues ; ^g : 17 décès en rapport avec la maladie hépatique ; ^h : 11,3 % des malades avaient une fibrose mutilante (F3) ; ⁱ : 7 décès en rapport avec la maladie hépatique
nd : non déterminé ; incid/an : incidence annuelle

cirrhose et la survenue d'un CHC. La décompensation (traduite cliniquement par une ascite, un ictère, ou une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes) résulte de la détérioration de la fonction hépatique et de l'aggravation de l'hypertension portale, du fait de la persistance et de l'aggravation des lésions d'hépatite chronique. Le développement du CHC résulte principalement des altérations précancéreuses du parenchyme cirrhotique. En effet, ce parenchyme présente fréquemment des altérations génétiques (Thorgeirsson et Grisham, 2002), et le caractère monoclonal de la moitié environ des micronodules (Paradis et coll., 2001) et macronodules (Paradis et coll., 1998) de régénération d'aspect bénin suggère fortement que la cirrhose est une maladie pré-néoplasique. Le rôle carcinogène direct du VHC est resté longtemps controversé, en raison notamment de l'absence d'intégration de son génome dans celui de la cellule hôte (Colombo, 1999). Cependant, certaines protéines virales pourraient intervenir dans les mécanismes de carcinogénèse, en particulier la protéine de capsid (Lai, 2002).

L'incidence de survenue des complications de la cirrhose a été évaluée dans plusieurs études réalisées chez des malades atteints de cirrhose C compensée (Benvegna et coll., 1997 ; Bruno et coll., 1997 ; Fattovich et coll., 1997 ; Romeo et coll., 1997 ; Serfaty et coll., 1998 ; Hu et Tong, 1999 ; Valla et coll., 1999 ; Degos et coll., 2000 ; Gramenzi et coll., 2001 ; Nishiguchi et coll., 2001) (tableau 7.III).

L'évaluation de l'histoire naturelle de la cirrhose C est gênée par l'hétérogénéité du suivi d'une étude à l'autre, et par le fait qu'une proportion notable de malades a été traitée par l'interféron, ce qui pourrait modifier l'incidence du CHC (Nishiguchi et coll., 2001). Au moins pendant les 5 premières années d'évolution, l'incidence annuelle de survenue de la décompensation est de l'ordre de 3 à 5 %, et celle du CHC de 2 à 4 % (tableau 7.III). Le risque de survenue d'un CHC n'est cependant pas identique d'un malade à l'autre. Les facteurs principaux indépendamment associés sont l'âge supérieur à 55-60 ans (Bruno et coll., 1997 ; Romeo et coll., 1997 ; Degos et coll., 2000 ; Hamada et coll., 2002), le sexe masculin (Bruno et coll., 1997 ; Romeo et coll., 1997 ; Degos et coll., 2000), la présence de varices œsophagiennes (Degos et coll., 2000 ; Gramenzi et coll., 2001), un nombre de plaquettes bas (Degos et coll., 2000), une bilirubinémie augmentée (Degos et coll., 2000) et une augmentation de la concentration de l'alpha-fœtoprotéine dans le sérum (Romeo et coll., 1997 ; Gramenzi et coll., 2001). Le rôle carcinogène additionnel de l'alcool est controversé (Degos, 1999). L'existence fréquente d'une coinfection occulte par le VHB (Cacciola et coll., 1999 ; Kazemi-Shirazi et coll., 2000), si elle est confirmée, pourrait également favoriser le développement du CHC.

Survie – Transplantation hépatique

Globalement, le risque annuel de décès chez les malades atteints de cirrhose C est de l'ordre de 2 à 5 % (tableau 7.III). à la différence de ce qui est observé

Tableau 7.III : Évolution de malades atteints de cirrhose virale C compensée

Référence	Nb de patients	Traitement antiviral (%)	Durée de suivi (mois) ^a	Décompensation	Carcinome hépatocellulaire	Transplantation	Décès
Benvegna et coll., 1997	109	nd	67	21 (19 %)	23 (21 %)	5 (4,5 %)	24 (22 %)
Fattovich et coll., 1997	384	207 (54 %)	60	65 (18 %) 5 ans : 18 % 10 ans : 29 % incid/an : 3,9 %	29 (8 %) 5 ans : 7 % 10 ans : 14 % incid/an : 1,4 %	6 (1,6 %)	51 (13 %) 5 ans : 9 % 10 ans : 21 % incid/an : 1,9 %
Bruno et coll., 1997	163	83 (51 %)	68	nd	22 (13,5 %) incid/an : 2,5 %	nd	nd
Romeo et coll., 1997	246	nd	120	nd	56 (%) incid/an : 3,1 %	nd	nd
Serfaty et coll., 1998	103	59 (57 %)	40	19 (18 %) 4 ans : 20 %	11 (11 %) 4 ans : 11,5 % incid/an : 3,3 %	3 (3 %)	16 (16 %) 4 ans : 16 % incid/an : 5,5 % ^b
Hu et coll., 1999	112	49 (44 %)	54	24 (21,1 %) 5 ans : 22,2 % incid/an : 4,4 %	9 (8 %) 5 ans : 10,1 % incid/an : 2,0 %	3 (2,7 %)	15 (13 %) 5 ans : 17,2 % ^b incid/an : 3,4 % ^b
Valla et coll., 1999	49	10 (20 %) ^c	36	5 (10 %)	9 (18 %)	nd	7 (14 %)
Degos et coll., 2000	416	223 (54 %)	68	29 (7 %)	60 (14 %) 5 ans : 13,4 %	nd	83 (20 %) ^d 5 ans : 15,3 %
Gramenzia et coll., 2001	72	0 ^e	55	13 (18 %)	19 (26 %) 5 ans : 27 %	2 (2,8 %)	9 (12,5 %)
Nishiguchi et coll., 2001	45	0 ^f	98	25 (56 %)	33 (73 %)	nd	26 (58 %)

^a : durée de suivi exprimée en moyenne ou médiane ; ^b : en comptant les malades ayant eu une transplantation hépatique ; ^c : groupe témoin d'un essai randomisé, traité par l'interféron après la fin de l'essai ; ^d : décès ou transplantation ; ^e : groupe non traité par l'interféron d'un essai contrôlé ; ^f : groupe non traité par l'interféron d'un essai randomisé
nd : non déterminé ; incid/an : incidence annuelle

dans les cohortes de malades atteints d'hépatite chronique sans cirrhose (tableau 7.II), la plupart de ces décès sont en rapport avec la maladie hépatique, qu'il s'agisse d'un CHC ou d'une insuffisance hépatocellulaire terminale. Les facteurs prédictifs indépendants du décès ne sont pas spécifiques de la cirrhose C. Il s'agit principalement de l'âge supérieur à 55 ans (Degos et coll., 2000) et du sexe masculin (Nishiguchi et coll., 2001), ainsi que de facteurs reflétant le caractère évolué de la cirrhose : la bilirubinémie (Fattovich et coll., 1997 ; Gramenzi et coll., 2001), le nombre de plaquettes (Fattovich et coll., 1997 ; Degos et coll., 2000), l'albuminémie (Serfaty et coll., 1998 ; Hu et Tong, 1999 ; Degos et coll., 2000 ; Gramenzi et coll., 2001 ; Nishiguchi et coll., 2001), le taux de prothrombine (Gramenzi et coll., 2001) et la présence de varices œsophagiennes (Degos et coll., 2000).

Après la survenue de la première décompensation de la cirrhose, le risque de décès augmente de façon importante. L'incidence annuelle du décès est alors de l'ordre de 10 % (Fattovich et coll., 1997 ; Hu et Tong, 1999 ; Gramenzi et coll., 2001). L'espérance de vie à 5 ans est donc inférieure à 50 % en l'absence de transplantation hépatique. Cette dernière est envisagée principalement en cas de décompensation clinique de la cirrhose (ascite réfractaire, infection spontanée du liquide d'ascite), d'un risque non contrôlé d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, ou en cas de survenue d'un CHC (Berenguer et Wright, 1999).

La cirrhose C est actuellement la première indication de transplantation hépatique en Europe et aux États-Unis (Berenguer et Wright, 1999 ; Duvoux et coll., 1999b). Entre 1988 et 1998, elle a représenté 19 % des indications en Europe (Duvoux et coll., 1999b). En France, c'est la deuxième cause de transplantation après la cirrhose alcoolique : 17 % des cas de transplantation (*versus* 27 % pour la cirrhose alcoolique) en 1998 (Duvoux et coll., 1999b). Si l'on rajoute les cas de CHC liés au VHC transplantés, la cirrhose C représente donc environ 20 % des 700 à 800 transplantations hépatiques réalisées chaque année dans notre pays. En 2000, 144 malades atteints de cirrhose C ont été inscrits en France sur une liste de transplantation (14 % de la totalité des malades inscrits) (Établissement français des greffes, 2000).

La figure 7.1 représente schématiquement les différents stades de la maladie hépatique.

En conclusion, l'amélioration de la connaissance de l'histoire naturelle de l'infection chronique par le VHC, même si elle est encore imparfaite, permet schématiquement d'identifier 4 groupes principaux de malades.

Les sujets ayant une sérologie VHC positive et un ARN du VHC indétectable dans le sérum n'ont généralement pas de lésions histologiques hépatiques significatives et sont probablement guéris. Néanmoins, la réalité de l'éradication virale complète et la stabilité de cette situation à long terme doivent encore être confirmées.

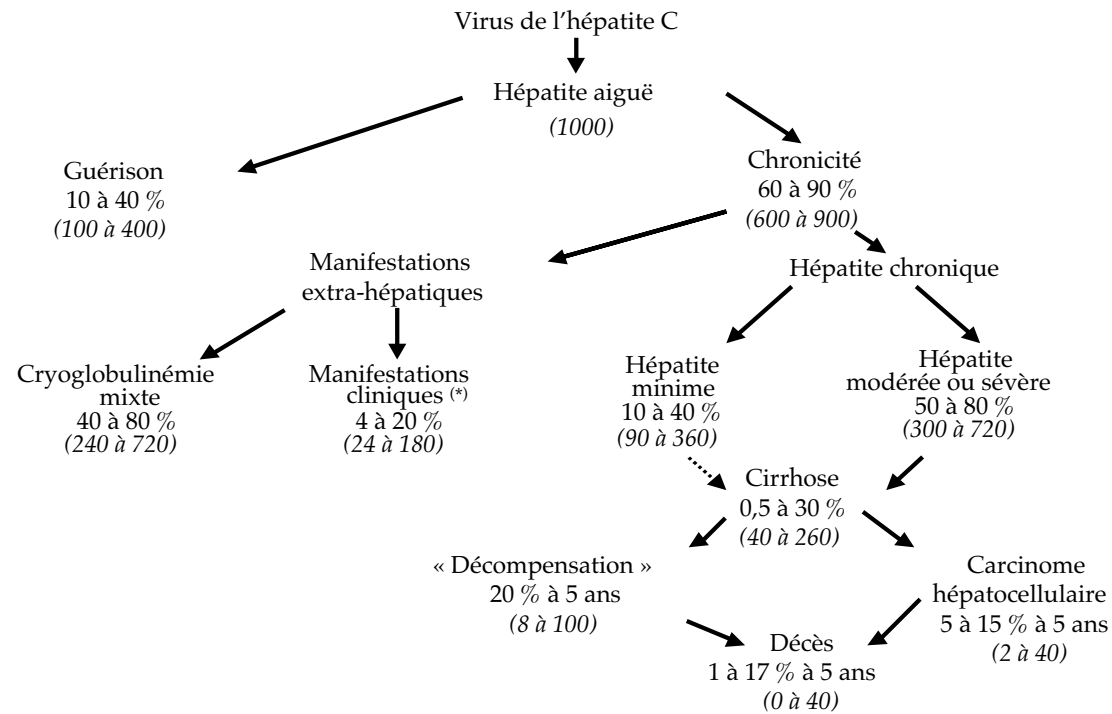


Figure 7.1 : Représentation schématisée de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C (d'après de Lédighen, 2002)

Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de malades pour chacune des situations à partir de 1 000 sujets contaminés.

* Les manifestations cliniques extra-hépatiques prises en compte sont celles en relation avec une vascularite associée à une cryoglobulinémie.

Les sujets ayant une infection chronique, des lésions hépatiques minimales et une absence de facteurs favorisant la progression de la cirrhose sont souvent des sujets jeunes ayant des transaminases sériques normales (ou peu élevées) de façon permanente. Il est peu probable qu'un traitement antiviral efficace modifie significativement leur espérance de vie à court ou moyen terme. Ce pronostic favorable doit néanmoins être tempéré par la possibilité d'une accélération de la progression des lésions à partir d'un certain âge (après l'âge de 50 ans ?).

Les sujets ayant des lésions hépatiques significatives sans cirrhose constituée et/ou des facteurs de risque d'aggravation des lésions doivent être pris en charge afin d'éviter la constitution de lésions hépatiques sévères, surtout une cirrhose. Ces malades correspondent actuellement à l'indication privilégiée du traitement, l'éradication virale permettant d'obtenir la stabilisation, voire même la régression, des lésions hépatiques.

Les sujets ayant une cirrhose constituée sont menacés à court terme de complications graves et de décès. Le risque est cependant variable d'un malade à l'autre. La prise en charge des malades est fondée sur des mesures communes à tous les malades atteints de cirrhose, quelle qu'en soit la cause : arrêt de toute consommation d'alcool, traitement préventif des ruptures de varices œsophagiennes, dépistage et traitement précoce du CHC (Gebo et coll., 2002). De plus, s'il parvient à éradiquer l'infection virale, le traitement pourrait réduire l'incidence de ces complications (Castera et coll., 2001 ; Bronowicki, 2002). Il est possible également que l'interféron joue un rôle propre par un effet anti-fibrosant. Enfin, il est urgent de permettre aux malades les plus sévères un accès plus large et surtout plus rapide à la transplantation hépatique, seul traitement permettant d'obtenir une survie à long terme en cas d'insuffisance hépatocellulaire terminale ou de CHC.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERTI A, CHEMELLO L, BENVIGNO L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999, **31** : 17-24
- BARRETT S, KIERAN N, RYAN E, O'KEANE JC, CROWE J. Intrahepatic hepatitis C viral RNA status of serum polymerase chain reaction-negative individuals with histological changes on liver biopsy. *Hepatology* 2001a, **33** : 1496-1502
- BARRETT S, GOH J, COUGHLAN B, RYAN E, STEWART S et coll. The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort : spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. *Gut* 2001b, **49** : 423-430
- BENVIGNO L, PONTISSO P, CAVALLETTO D, NOVENTA F, CHEMELLO L et coll. Lack of correlation between hepatitis C virus genotypes and clinical course of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1997, **25** : 211-215
- BERENQUER M, WRIGHT TL. Hepatitis C and liver transplantation. *Gut* 1999, **45** : 159-163

BONKOVSKY HL, WOOLLEY JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999, **29** : 264-270

BRONOWICKI JP. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** Spec No 2 : B220-224

BRUNO S, SILINI E, CROSIGNANI A, BORZIO F, LEANDRO G et coll. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a prospective study. *Hepatology* 1997, **25** : 754-758

CACCIOLA I, POLLICINO T, SQUADRITO G, CERENZIA G, ORLANDO ME et coll. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease. *N Engl J Med* 1999, **341** : 22-26

CASTERA L, ROULOT D, TRINCHET JC, BEAUGRAND M. Faut-il traiter par les antiviraux les malades atteints de cirrhose virale C ? *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : 509-513

CHEVRET S, TRINCHET JC, MATHIEU D, RACHED AA, BEAUGRAND M et coll. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol* 1999, **31** : 133-141

CHU CM, YEH CT, LIAW YF. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C : increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut* 1999, **45** : 613-617

CIVIDINI A, REBUCCI C, SILINI E, MONDELLI MU. Is the natural history of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase really benign ? (letter). *Gastroenterology* 2001, **121** : 1526-1527

COLOMBO M. Natural history and pathogenesis of hepatitis C virus related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999, **31** : 25-30

CONFÉRENCE DE CONSENSUS. Consensus conference. Treatment of hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** Spec. No 2 : B303-320

DATZ C, CRAMP M, HAAS T, DIETZE O, NITSCHKO H et coll. The natural course of hepatitis C virus infection 18 years after an epidemic outbreak of non-A, non-B hepatitis in a plasmapheresis centre. *Gut* 1999, **44** : 563-567

DEGOS F. Hepatitis C and alcohol. *J Hepatol* 1999, **31** : 113-118

DEGOS F, CHRISTIDIS C, GANNE-CARRIE N, FARMACHIDI JP, DEGOTT C et coll. Hepatitis C virus related cirrhosis : time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000, **47** : 131-136

DE LÉDINGHEN V. Natural history of hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : B9-B22

DRIES V, VON BOTH I, MULLER M, GERKEN G, SCHIRMACHER P et coll. Detection of hepatitis C virus in paraffin-embedded liver biopsies of patients negative for viral RNA in serum. *Hepatology* 1999, **29** : 223-229

DUVOUX C, PAWLOTSKY JM, BASTIE A, CHERQUI D, SOUSSY CJ et coll. Low HCV replication levels in end-stage hepatitis C virus-related liver disease. *J Hepatol* 1999a, **31** : 593-597

DUVOUX C, MALASSAGNE B, METREAU JM, HEZODE C, CHERQUI D. Transplantation hépatique de l'adulte : indications, résultats et suivi post-opératoire. *Gastroenterol Clin Biol* 1999b, **24** : 557-566

EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol* 1999, **31** Suppl. : 3-8

ETABLISSEMENT FRANÇAIS DES GREFFES. Rapport d'activité, 2000

FANNING L, KENNY-WALSH E, LEVIS J, CHOUDHURY KR, CANNON B et coll. Natural fluctuations of hepatitis C viral load in a homogeneous patient population : a prospective study. *Hepatology* 2000, **31** : 225-229

FATTOVICH G, GIUSTINA G, DEGOS F, TREMOLADA F, DIODATI G et coll. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C : a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997, **112** : 463-472

FONTANA RJ, LOK AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S57-64

FONTANA RJ, HUSSAIN KB, SCHWARTZ SM, MOYER CA, SU GL et coll. Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. *J Hepatol* 2002, **36** : 401-407

FORNS X, AMPURDANES S, SANCHEZ-TAPIAS JM, GUILERA M, SANS M et coll. Long-term follow-up of chronic hepatitis C in patients diagnosed at a tertiary-care center. *J Hepatol* 2001, **35** : 265-271

FORTON DM, ALLSOP JM, MAIN J, FOSTER GR, THOMAS HC et coll. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001, **358** : 38-39

FORTON DM, THOMAS HC, MURPHY CA, ALLSOP JM, FOSTER GR et coll. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002, **35** : 433-439

FOSTER GR. Hepatitis C virus infection : quality of life and side effects of treatment. *J Hepatol* 1999, **31** : 250-254

FRANCHINI M, ROSSETTI G, TAGLIAFERRI A, CAPRA F, DE MARIA E et coll. The natural history of chronic hepatitis C in a cohort of HIV-negative Italian patients with hereditary bleeding disorders. *Blood* 2001, **98** : 1836-1841

FREEMAN AJ, DORE GJ, LAW MG, THORPE M, VON OVERBECK J et coll. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001, **34** : 809-816

GEBO KA, CHANDER G, JENCKES MW, GHANEM KG, HERLONG HF et coll. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C : a systematic review. *Hepatology* 2002, **36** : S84-92

GERSHON AS, MARGULIES M, GORCZYNSKI RM, HEATHCOTE EJ. Serum cytokine values and fatigue in chronic hepatitis C infection. *J Viral Hepat* 2000, **7** : 397-402

GORDON SC, DAILEY PJ, SILVERMAN AL, KHAN BA, KODALI VP et coll. Sequential serum hepatitis C viral RNA levels longitudinally assessed by branched DNA signal amplification. *Hepatology* 1998, **28** : 1702-1706

GRAMENZI A, ANDREONE P, FIORINO S, CAMMA C, GIUNTA M et coll. Impact of interferon therapy on the natural history of hepatitis C virus related cirrhosis. *Gut* 2001, **48** : 843-848

HAMADA H, YATSUHASHI H, YANO K, DAIKOKU M, ARISAWA K et coll. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. *Cancer* 2002, **95** : 331-339

HARRIS HE, RAMSAY ME, ANDREWS N, ELDRIDGE KP. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection : cohort study. *Br Med J* 2002, **324** : 450-453

HAYDON GH, JARVIS LM, BLAIR CS, SIMMONDS P, HARRISON DJ et coll. Clinical significance of intrahepatic hepatitis C virus levels in patients with chronic HCV infection. *Gut* 1998, **42** : 570-575

HIRSCH KR, WRIGHT TL. « Silent killer » or benign disease ? The dilemma of hepatitis C virus outcomes. *Hepatology* 2000, **31** : 536-537

HOOFNAGLE JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S21-29

HU KQ, TONG MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999, **29** : 1311-1316

IKEDA K, SAITOH S, SUZUKI Y, KOBAYASHI M, TSUBOTA A et coll. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis : a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol* 1998, **28** : 930-938

INGLESBY TV, RAI R, ASTEMBORSKI J, GRUSKIN L, NELSON KE et coll. A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use. *Hepatology* 1999, **29** : 590-596

JAMAL MM, SONI A, QUINN PG, WHEELER DE, ARORA S et coll. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States. *Hepatology* 1999, **30** : 1307-1311

KAZEMI-SHIRAZI L, PETERMANN D, MULLER C. Hepatitis B virus DNA in sera and liver tissue of HBsAg negative patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000, **33** : 785-790

KENNY-WALSH E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999, **340** : 1228-1233

KHAN MH, FARRELL GC, BYTH K, LIN R, WELTMAN M et coll. Which patients with hepatitis C develop liver complications ? *Hepatology* 2000, **31** : 513-520

KOFF RS. Impaired health-related quality of life in chronic hepatitis C : the how, but not the why. *Hepatology* 1999, **29** : 277-279

KURAMOTO IK, MORIYA T, SCHOENING V, HOLLAND PV. Fluctuation of serum HCV-RNA levels in untreated blood donors with chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2002, **9** : 36-42

LAI MM. Hepatitis C virus proteins : direct link to hepatic oxidative stress, steatosis, carcinogenesis and more. *Gastroenterology* 2002, **122** : 568-571

112 LAUER GM, WALKER BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001, **345** : 41-52

- MARCELLIN P. Hepatitis C : the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999, **31** : 9-16
- MARCELLIN P, ASSELAH T, BOYER N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S47-56
- MARTINOT-PEIGNOUX M, BOYER N, CAZALS-HATEM D, PHAM BN, GERVAIS A et coll. Prospective study on anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum alanine transaminase with or without detectable serum hepatitis C virus RNA. *Hepatology* 2001, **34** : 1000-1005
- MATHURIN P, MOUSSALLI J, CADRANEL JF, THIBAUT V, CHARLOTTE F et coll. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998, **27** : 868-872
- NEGRO F. Hepatitis C virus and lymphomagenesis : Another piece of evidence. *Hepatology* 2002, **36** : 1539-1542
- NIEDERAU C, LANGE S, HEINTGES T, ERHARDT A, BUSCHKAMP M et coll. Prognosis of chronic hepatitis C : results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998, **28** : 1687-1695
- NISHIGUCHI S, SHIOMI S, NAKATANI S, TAKEDA T, FUKUDA K et coll. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001, **357** : 196-197
- ORLAND JR, WRIGHT TL, COOPER S. Acute hepatitis C. *Hepatology* 2001, **33** : 321-327
- PARADIS V, LAURENDEAU I, VIDAUD M, BEDOSSA P. Clonal analysis of macronodules in cirrhosis. *Hepatology* 1998, **28** : 953-958
- PARADIS V, DARGERÉ D, BONVOUST F, RUBBIA-BRANDT L, BIOULAC-SAGE P et coll. La cirrhose est une maladie néoplasique : étude de la clonalité des micronodules cirrhotiques (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** Suppl 1 : A17
- PERSICO M, PERSICO E, SUOZZO R, CONTE S, DE SETA M et coll. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000, **118** : 760-764
- PICHE T, SCHNEIDER SM, TRAN A, BENZAKEN S, RAMPAL P et coll. Resting energy expenditure in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000, **33** : 623-627
- PONTISSO P, BELLATI G, BRUNETTO M, CHEMELLO L, COLLOREDO G et coll. Hepatitis C virus RNA profiles in chronically infected individuals : do they relate to disease activity ? *Hepatology* 1999, **29** : 585-589
- POYNARD T, RATZIU V, BENHAMOU Y, OPOLON P, CACOUB P, BEDOSSA P. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000, **14** : 211-228
- POYNARD T, IMBERT-BISMUT F, RATZIU V, CHEVRET S, JARDEL C et coll. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus : longitudinal validation in a randomized trial. *J Viral Hepat* 2002, **9** : 128-133
- PRADAT P, ALBERTI A, POYNARD T, ESTEBAN JI, WEILAND O et coll. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C : a European collaborative study. *Hepatology* 2002, **36** (4 Pt 1) : 973-977

RODGER AJ, ROBERTS S, LANIGAN A, BOWDEN S, BROWN T et coll. Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975. *Hepatology* 2000, **32** : 582-587

ROMEO R, RUMI MG, DELNINNO E, COLOMBO M. Hepatitis C virus genotype 1b and risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997, **26** : 1077

SAADEH S, CAMMELL G, CAREY WD, YOUNOSSI Z, BARNES D et coll. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001, **33** : 196-200

SEEFF LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S35-46

SEEFF LB, MILLER RN, RABKIN CS, BUSKELL-BALES Z, STRALEY-EASON KD et coll. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000, **132** : 105-111

SEEFF LB, HOLLINGER FB, ALTER HJ, WRIGHT EC, CAIN CM et coll. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis : A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. *Hepatology* 2001, **33** : 455-463

SERFATY L, AUMAITRE H, CHAZOUILERES O, BONNAND AM, ROSMORDUC O et coll. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998, **27** : 1435-1440

THORBURN D, CURRY G, SPOONER R, SPENCE E, OIEN K et coll. The role of iron and haemochromatosis gene mutations in the progression of liver disease in chronic hepatitis C. *Gut* 2002, **50** : 248-252

THORGEIRSSON SS, GRISHAM JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2002, **31** : 339-346

TONG MJ, ELFARRA NS, REIKES AR, CO RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995, **332** : 1463-1466

TRINCHET JC. [Natural history of HCV infection]. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** Spec No 2 : B144-153

VALLA DC, CHEVALLIER M, MARCELLIN P, PAYEN JL, TRÉPO C, et coll. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis : a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999, **29** : 1870-1875

VILLANO SA, VLAHOV D, NELSON KE, COHN S, THOMAS DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999, **29** : 908-914

WARE JE Jr, BAYLISS MS, MANNOCCHIA M, DAVIS GL. Health-related quality of life in chronic hepatitis C : impact of disease and treatment response. The Interventional Therapy Group. *Hepatology* 1999, **30** : 550-555

WIESE M, BERR F, LAFRENTZ M, PORST H, OESSEN U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany : a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000, **32** : 91-96

YEO AE, GHANY M, CONRY-CANTILENA C, MELPOLDER JC, KLEINER DE et coll. Stability of HCV-RNA level and its lack of correlation with disease severity in asymptomatic chronic hepatitis C virus carriers. *J Viral Hepat* 2001, **8** : 256-263

YOKOSUKA O, KOJIMA H, IMAZEKI F, TAGAWA M, SAISHO H et coll. Spontaneous negativation of serum hepatitis C virus RNA is a rare event in type C chronic liver diseases : analysis of HCV RNA in 320 patients who were followed for more than 3 years. *J Hepatol* 1999, **31** : 394-399

YOSHIDA H, SHIRATORI Y, MORIYAMA M, ARAKAWA Y, IDE T et coll. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma : national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999, **131** : 174-181