

8

Facteurs associés à la progression de la fibrose

La fibrose hépatique est actuellement considérée comme le principal marqueur intermédiaire du développement de lésions sévères (Marcellin et coll., 2002). De ce fait, les facteurs associés au développement des lésions hépatiques sont habituellement dénommés « facteurs associés à la progression de la fibrose ». Il faut cependant souligner que les lésions hépatiques au cours de l'hépatite chronique C ne se limitent pas au développement de la fibrose, mais associent également des perturbations architecturales, hémodynamiques et génétiques, notamment en cas de cirrhose.

L'étude des facteurs associés à la progression de la fibrose a pour but de répondre à deux problèmes cliniques principaux :

- l'évaluation de la sévérité des lésions hépatiques, sorte de photographie instantanée de l'état hépatique du malade, pour lequel la ponction-biopsie hépatique (PBH) est actuellement la méthode de référence : l'identification des paramètres associés pourrait permettre d'évaluer le degré de fibrose par des méthodes non invasives et de suivre son évolution spontanée ou sous traitement ;
- la prédiction de l'évolution des lésions hépatiques, permettant d'identifier les groupes de malades à risque de développer les lésions les plus graves (une cirrhose notamment), mais aussi de mettre en évidence le rôle causal aggravant de certains facteurs pouvant justifier une intervention médicale (par exemple, arrêt de la consommation d'alcool).

Les facteurs prédictifs de la progression de la fibrose qui ont été étudiés concernent le malade, l'environnement et le virus C.

Facteurs liés au malade

Des facteurs liés au malade participent à la progression de la fibrose.

Âge

L'âge du sujet au moment de la contamination par le VHC est un facteur très important, identifié dans de nombreuses études (Marcellin et coll., 2002). 117

Plusieurs études suggèrent que les sujets contaminés après l'âge de 40-50 ans ont une progression de la fibrose beaucoup plus rapide que si la contamination intervient avant cet âge, et ce quel que soit leur stade de fibrose (Poynard et coll., 1997 ; Matsumura et coll., 2000 ; Poynard et coll., 2001 ; Ortiz et coll., 2002). Par ailleurs, certaines études suggèrent que la progression des lésions hépatiques n'est pas linéaire, et qu'il existerait une accélération importante après l'âge de 50 ans, quel que soit l'âge de contamination (Poynard et coll., 2001). Ce point est discuté plus loin, dans le paragraphe consacré aux modèles prédictifs. Pour expliquer ces faits, on invoque le vieillissement de différents mécanismes de défense et celui du système immunitaire.

Sexe

Les femmes ont dans l'ensemble une progression de la fibrose plus lente que les hommes (Poynard et coll., 1997). Cette différence serait surtout nette en cas de fibrose importante (F3 ou F4) et après 20 ans d'infection (Poynard et coll., 2001). On invoque un effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogenèse, suggéré par certains travaux expérimentaux (Bissell, 1999).

Surpoids, obésité et troubles métaboliques

Le surpoids, l'obésité et les troubles métaboliques fréquemment associés (diabète de type 2, hyperlipidémie) pourraient accélérer la progression de la fibrose (Ortiz et coll., 2002). L'obésité viscérale (reflétée par la mesure du tour de taille) serait plus en cause que l'obésité globale (reflétée par l'indice de masse corporelle) (Adinolfi et coll., 2001a). Dans l'étude récente de Ratziu et coll. (2001), le surpoids et ses complications métaboliques semblaient surtout intervenir aux stades de fibrose évoluée (F3 ou F4). Le rôle néfaste du surpoids et des troubles métaboliques associés sur la progression de la fibrose se ferait par l'intermédiaire d'une insulino-résistance responsable du développement d'une stéatose hépatique (Hourigan et coll., 1999 ; Adinolfi et coll., 2001a ; Monto et coll., 2002). Une stéatose d'intensité variable est en effet souvent associée aux lésions d'hépatite chronique, notamment en cas d'infection par le VHC de type 3. La responsabilité et les mécanismes présumés de cette stéatose sont discutés plus loin.

La confirmation de l'influence néfaste du surpoids pourrait déboucher sur des conseils pratiques d'amaigrissement et de correction des troubles métaboliques (Heathcote, 2002). Une étude préliminaire récente (Hickman et coll., 2002) suggère que l'amaigrissement entraîne une réduction de l'activité sérique des transaminases et, chez les quelques malades biopsiés, une diminution de la fibrose. Cette étude ne porte cependant que sur un faible nombre de malades et une brève période de temps ; elle nécessite confirmation.

Facteurs génétiques

L'intervention de facteurs génétiques, comme les groupes HLA (Renou et coll., 2002) ou certains polymorphismes enzymatiques impliqués dans les mécanismes de défense aux agressions (Sonzogni et coll., 2002) et dans le métabolisme de la matrice extracellulaire (Gewaltig et coll., 2002) ont été étudiés, mais aucune conclusion ferme ne peut en être tirée actuellement. Le rôle éventuel des mutations du gène *HFE*, impliqué dans l'hémochromatose héréditaire, est discuté plus loin avec celui de la surcharge en fer.

Facteurs histologiques et biochimiques

Des facteurs histologiques et biochimiques sont clairement identifiés comme associés à un risque d'évolution de la maladie hépatique.

Activités biochimique et histologique

L'influence de l'activité biochimique (évaluée par le taux sérique de l'ALAT – alanine aminotransférase –) et histologique sur l'évolution de la maladie hépatique est suggérée chez les patients monoïnfectés ou coïnfectés par le VHC et le VIH. Dans la plupart des études, l'activité nécrotico-inflammatoire de la maladie hépatique semblait associée au risque de progression de la fibrose en analyse multivariée (Ortiz et coll., 2002). Ceci est suggéré par des études longitudinales montrant d'une part une moindre sévérité de la fibrose chez les patients ayant une maladie moins active et une plus grande progression de la fibrose chez les patients ayant une maladie plus active (Fontaine et coll., 2001) : ainsi, en analyse multivariée, l'activité nécrotico-inflammatoire élevée était le facteur prédictif indépendant principalement associé au risque de progression de la fibrose chez des patients non traités ayant eu deux PBH à 4 ans d'intervalle en moyenne (risque relatif : 25, intervalle de confiance : 7-238, $p = 0,004$).

L'influence de l'activité biochimique et histologique peut se résumer de la façon suivante : une activité marquée est associée à un risque de progression de la fibrose (Yano et coll., 1996 ; Fontaine et coll., 2001) et à un risque accru de CHC en cas de cirrhose (Tarao et coll., 1999) ; l'absence d'activité paraît au contraire associée à une stabilité histologique (Stanley et coll., 1996 ; Mathurin et coll., 1998 ; Jamal et coll., 1999 ; Persico et coll., 2000 ; Martinot-Peignoux et coll., 2001) et à un moindre risque de CHC en cas de cirrhose (7 % *versus* 70 %) (Tarao et coll., 1999). Ce résultat est conforté par les études comparant les patients ayant des transaminases sériques constamment normales aux patients ayant des transaminases sériques constamment anormales : la vitesse de progression de la fibrose est significativement plus élevée chez les seconds (Mathurin et coll., 1998).

Fibrose

L'existence d'une fibrose histologique significative, à un moment donné de l'évolution, paraît prédictive de sa propre aggravation ultérieure (Yano et coll., 1996).

Fer

En cas d'hépatite chronique C, il existe fréquemment une surcharge histologique en fer, hépatocytaire mais surtout macrophagique ou mixte. Cette surcharge est le plus souvent modérée. Dans l'étude de Hezode et coll. (1999a), la prévalence de cette surcharge était surtout importante chez les malades atteints de cirrhose : entre 40,8 % et 35,6 % des malades en cas de score Metavir F0 à F3 *versus* 78,9 % en cas de cirrhose. La surcharge en fer pourrait avoir un rôle aggravant sur la progression de la fibrose et favoriser la carcinogenèse hépatique. Le mécanisme conduisant à cette surcharge n'est pas connu ; il ne paraît pas faire intervenir la mutation hétérozygote C282Y du gène *HFE* (Smith et coll., 1998 ; Hezode et coll., 1999b ; Hourigan et coll., 1999 ; Kazemi-Shirazi et coll., 1999 ; Thorburn et coll., 2002), mais ce point est controversé (Bonkovsky et coll., 1998 ; Hezode et coll., 1999a ou b). En revanche, en cas de mutation homozygote C282Y associée (Diwakaran et coll., 2002) ou de surcharge secondaire à des transfusions répétées pour thalassémie (Angelucci et coll., 2002), il existait une aggravation des lésions hépatiques et notamment de la fibrose.

Au plan pratique, l'intérêt de la détection de la surcharge en fer et de son traitement éventuel (saignées répétées) n'est pas connu. Il faut signaler que l'effet favorable des saignées sur les résultats du traitement antiviral, observé dans certaines études, est en fait controversé. La réalisation d'une déplétion en fer n'a pas été recommandée par les conférences de consensus française et américaine.

Stéatose

Comme souligné précédemment, l'existence d'une stéatose hépatique est fréquente au cours de l'hépatite chronique C. À titre d'exemple, elle était observée dans 61 % des cas dans l'étude de Hourigan et coll. (Hourigan et coll., 1999), son intensité étant très variable d'un malade à l'autre : inférieure à 30 % des hépatocytes dans 41 % des cas, comprise entre 30 et 70 % dans 11 % des cas, et supérieure à 70 % des hépatocytes dans 9 % des cas. Elle paraît favorisée par différents facteurs. Certains facteurs sont indépendants de l'infection par le VHC : le surpoids, évalué par l'indice de masse corporelle, ou l'obésité viscérale (Hourigan et coll., 1999 ; Adinolfi et coll., 2001a ; Monto et coll., 2002 ; Castera et coll., 2003), mais aussi la consommation excessive d'alcool (Serfaty et coll., 2002), sont des facteurs bien connus de stéatose hépatique. Le VHC de génotype 3 entraînerait une stéatose beaucoup plus marquée que les autres génotypes viraux (Hofer et coll., 2002), qui serait

susceptible de régresser en cas de guérison virologique après traitement (Kumar et coll., 2002). Dans une étude, le génotype 3 était le facteur explicatif principal de la stéatose lorsque l'on excluait les malades ayant un surpoids ou une consommation excessive d'alcool (Westin et coll., 2002a).

La stéatose serait un facteur pathogénique responsable de l'aggravation des lésions hépatiques chez les malades infectés par le VHC (Hourigan et coll., 1999 ; Monto et coll., 2002 ; Adinolfi et coll., 2001a et b), mais ce point nécessite d'être confirmé. Si l'on se fonde sur les études impliquant la stéatose dans la genèse des lésions de stéatohépatite non alcoolique en dehors de toute infection par le VHC, il paraît raisonnable d'admettre le rôle aggravant de cette lésion en cas d'hépatite chronique C. Cette constatation renforce l'intérêt des mesures d'interruption de la consommation d'alcool (voir ci-dessous) mais aussi d'amaigrissement, comme précédemment souligné.

Facteurs liés à l'environnement

Certains comportements, de même que des coinfections, peuvent entraîner une aggravation de la maladie hépatique.

Consommation d'alcool

La consommation excessive d'alcool est un facteur majeur de progression de la fibrose identifié dans la plupart des études cliniques (Roudot-Thoraval et coll., 1997 ; Degos, 1999 ; Poynard et coll., 2001 ; Peters et Terrault, 2002 ; Vento et Cainelli, 2002). Expérimentalement, l'alcool augmente la réplication du VHC, la complexité des quasi-espèces, la mort hépatocytaire et la surcharge en fer, et diminue la réponse immunitaire. Chez les malades infectés par le VHC, la virémie quantitative est proportionnelle à l'importance de la consommation quotidienne d'alcool (Pessione et coll., 1998). Son rôle aggravant de la progression de la fibrose est bien établi pour une consommation quotidienne d'alcool supérieure à 40-50 grammes (Poynard et coll., 1997 ; Wiley et coll., 1998 ; Poynard et coll., 2001). L'influence de ce facteur serait surtout nette chez les malades ayant une fibrose significative (F2 à F4) après 10 ans d'infection, et ne concernerait pas (ou peu) les sujets ayant une fibrose minime (F1) (Poynard et coll., 2001). L'interruption de la consommation d'alcool est généralement suivie, en tout cas à court terme, d'une diminution de l'activité biochimique et histologique de l'hépatite chronique.

L'influence néfaste de quantités plus faibles d'alcool est controversée ; son étude se heurte à la difficulté pratique d'obtenir une évaluation précise de la consommation quotidienne. Une faible consommation d'alcool pourrait aggraver les lésions hépatiques (Westin et coll., 2002b), notamment en cas de stéatose associée (Serfaty et coll., 2002). En pratique, il est habituellement conseillé aux malades atteints d'hépatite chronique C de cesser toute consommation régulière d'alcool.

Consommation de tabac

Un rôle aggravant de la consommation de tabac sur la progression de la fibrose a été suggéré récemment par plusieurs études (Pessione et coll., 2001 ; Wang et coll., 2002 ; Hezode et coll., 2003). Ce rôle néfaste nécessite confirmation compte-tenu de la forte prévalence du tabagisme. La conséquence pratique pour les malades serait l'arrêt du tabac, mais les conséquences réelles de cette mesure sur la progression de la fibrose sont encore inconnues.

Coinfection par le virus de l'hépatite B (VHB)

L'impact d'une infection virale B associée à l'infection virale C est clair : la cirrhose est plus fréquente chez les patients ayant une double infection par le VHB et le VHC, par comparaison aux patients mono-infectés par le VHC (Zarski et coll., 1998). Ceci est vrai dans la population générale et aussi dans les populations immunodéprimées, notamment les transplantés rénaux.

Coinfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) – Immunodépression

L'effet de l'immunosuppression sur la progression des lésions hépatiques est clairement établi comme étant défavorable (Gervais, 2002 ; Thomas, 2002). L'hépatite chronique C étant considérée comme principalement immuno-médiée, la diminution de la cytotoxicité liée à l'immunosuppression aurait pu rendre compte d'une maladie hépatique moins nécrotico-inflammatoire que celle observée dans le cadre de la mono-infection et par là-même moins fibrosante. Au contraire, l'ensemble des situations d'immunosuppression s'accompagnent de maladies hépatiques plus sévères. Ceci a été clairement montré chez les patients co-infectés par le VIH (Zylberberg et Pol, 1996 ; Soriano et coll., 1999) et chez les transplantés rénaux ou hépatiques. Ainsi, chez les patients co-infectés par le VIH, la morbidité en termes d'hospitalisations est trois fois supérieure. La plus grande sévérité de l'hépatopathie virale C chez les immunodéprimés rend compte d'une mortalité accrue. La mortalité liée à la maladie du foie (cirrhose et CHC) est de fréquence croissante ces dix dernières années, rendant compte d'environ 10 % des décès des sujets infectés par le VIH. Si, dans le cadre de la co-infection, l'intrication de facteurs confondants peut être évoquée pour rendre compte de cette sévérité supérieure (cytotoxicité directe du virus, cytotoxicité immuno-médiée dans le cadre d'hépatites de restauration, stéatohépatites liées aux médicaments anti-rétroviraux, hépatotoxicités médicamenteuses et autres hépatites toxiques liées à l'alcool, aux stupéfiants ou à des médicaments psychotropes), la plus grande sévérité de la maladie chez les transplantés rénaux ou hépatiques (le risque de cirrhose est de 20 % à 5 ans) reflète très probablement l'impact négatif de l'immunosuppression (Legendre et coll., 1998). Celle-ci, possiblement du fait de l'augmentation de la charge virale, conduit à une vitesse de progression plus rapide de la fibrose.

Facteurs liés au virus C

Certaines caractéristiques du virus et de sa multiplication pourraient avoir une influence aggravante.

Génotype

Un grand nombre d'études suggèrent que le génotype viral n'influence pas la sévérité de la maladie hépatique. Une influence délétère du génotype 1, évoquée par certaines études (Pistello et coll., 1994 ; Nousbaum et coll., 1995 ; Silini et coll., 1996) a été attribuée à la présence de facteurs confondants (tels que l'ancienneté de l'infection ou l'âge au moment de la contamination), ce qui ne permet pas de conclusion définitive (Pozzato et coll., 1994 ; Yamada et coll., 1994 ; Simmonds et coll., 1996 ; Zeuzem et coll., 1996 ; Benvegna et coll., 1997 ; Adinolfi et coll., 2000). Cependant, plusieurs études cas-témoins appariant les patients sur l'âge au moment de la contamination ou l'ancienneté de l'infection, ainsi que le modèle de la transplantation hépatique – qui suggère dans au moins deux (Fera y et coll., 1995 ; Gane et coll., 1996) des trois études principales un effet délétère de l'infection par le génotype 1b –, justifient de poursuivre les recherches sur un lien potentiel.

Virémie

Bien que l'on considère que la physiopathogénie de l'infection virale C soit principalement immuno-médiée (et donc indépendante du niveau de multiplication virale), un plus grand nombre d'études suggèrent une influence aggravante de la virémie quantitative (Kato et coll., 1993 ; Gordon et coll., 1994 ; Gretch et coll., 1994 ; Zeuzem et coll., 1996 ; Jamal et coll., 1999) que l'absence d'influence (Duvoux et coll., 1999a). En effet, une augmentation de l'index d'activité histologique était observée de façon parallèle à celle de la virémie C (Adinolfi et coll., 2001b) ; parallèlement, l'index de fibrose croissait avec la charge virale, suggérant une influence directe de la virémie quantitative sur la fibrogenèse, indépendante de la stéatose et de la surcharge en fer. Les résultats chez les transplantés hépatiques vont dans le même sens. Si la récurrence virale C est constante après transplantation, son impact est variable, des patients gardant un foie normal, d'autres développant une hépatite aiguë lobulaire ou une hépatite chronique ; six ans après la transplantation, environ 20 % des sujets infectés par le VHC développent une cirrhose. Il a été montré que la charge virale est plus élevée chez les patients développant une hépatite lobulaire ou chronique (Fera y et coll., 1994). Ceci est vrai lorsqu'on s'intéresse non plus à la charge virale du sang périphérique mais à la quantification intra-hépatique de l'ARN du VHC, qui est plus élevée chez les patients développant une hépatite lobulaire qu'une hépatite chronique (Di Martino et coll., 1997). Cet impact direct de la multiplication virale est aussi suggéré chez les sujets coinfectés par le VIH dont la maladie hépatique est plus

sévère malgré des caractéristiques générales comparables, les seuls éléments distinctifs sur le plan virologique étant la charge virale C intra-hépatique significativement plus élevée et positivement corrélée à la présence des antigènes du VHC détectés par immunohistochimie dans le foie (communication personnelle).

Quasi-espèces

Il n'a pas été montré d'influence des quasi-espèces sur la sévérité de l'hépatopathie. Il a été suggéré que des quasi-espèces pathogènes pouvaient être sélectionnées par les traitements antiviraux ou antirétroviraux, mais ceci n'a jamais été clairement démontré et reste du domaine spéculatif. Au contraire, il est clairement montré que plus le nombre de quasi-espèces est élevé, plus les chances de réponse au traitement sont basses (Le Guen et coll., 1997 ; Squadrito et coll., 1997).

Modèles prédictifs

Des modèles théoriques de progression de la fibrose prenant en compte les différents facteurs identifiés précédemment ont été établis, avec pour objectif d'identifier des profils de malades ayant une vitesse de progression différente et de tenter de prévoir le délai d'évolution vers la cirrhose. Ces modèles ont principalement été élaborés à partir de populations de malades ayant eu une seule PBH et dont la date de contamination était considérée comme connue (avec plus ou moins de précision).

Trois facteurs indépendants principaux influençant la progression de la fibrose ont été identifiés : l'âge au moment de la contamination, la consommation d'alcool et le sexe (Poynard et coll., 1997 et 2000 ; Freeman et coll., 2001 ; Poynard et coll., 2001). Ces facteurs expliqueraient au moins un tiers de la variabilité de la vitesse de progression de la fibrose (Poynard et coll., 2000). Dans le modèle de Poynard et coll. (1997), en l'absence de traitement, la médiane globale de progression vers la cirrhose était de 30 ans. Les malades ont été séparés en trois groupes : les « fibroseurs rapides », les « fibroseurs intermédiaires » et les « fibroseurs lents » : 33 % des sujets aboutissaient à la cirrhose en moins de 20 ans, et 31 % en plus de 50 ans (Poynard et coll., 2000). À titre d'exemple, une femme contaminée avant 40 ans et consommant moins de 50 g/j d'alcool avait un risque très faible de progression vers la cirrhose (médiane : 42 ans) ; à l'opposé, un homme contaminé après 40 ans avait une médiane de progression vers la cirrhose de 13 ans.

Le premier modèle proposé par Poynard et coll. considérait que la vitesse de progression de la fibrose était un phénomène linéaire (Poynard et coll., 1997). En fait, cette linéarité n'a pas été démontrée à long terme. Des études plus récentes suggèrent que la vitesse de progression de la fibrose pourrait

augmenter avec le temps. Dans une étude de Poynard et coll. (2001), l'histoire naturelle a été remodelée en quatre périodes successives. La progression de la fibrose, à peu près linéaire au sein de chaque période, augmentait d'une période à l'autre : très lente pendant dix ans, lente les quinze années suivantes, intermédiaire pendant dix ans, et rapide les cinq dernières années. L'augmentation était surtout importante après l'âge de 50 ans : la vitesse de progression de la fibrose était 300 fois plus rapide entre 61 et 70 ans qu'entre 21 et 40 ans (Deuffic et coll., 1999). Cette hypothèse d'une accélération de la progression de la fibrose après 50 ans pourrait tempérer les jugements optimistes concernant l'évolution des sujets contaminés très jeunes dont le devenir réel à long terme est encore inconnu.

Ces modèles restent néanmoins des simulations fondées sur des hypothèses issues des données fragmentaires disponibles, reposant sur une seule biopsie hépatique. De plus, dans ces études, la date de contamination est souvent imprécise, et les malades chez lesquels elle est inconnue en sont exclus. Des études prospectives, avec des biopsies hépatiques répétées, sur de larges cohortes de patients sont nécessaires. Quelques études réalisées chez des malades ayant eu au moins deux biopsies sont actuellement disponibles (Alberti et coll., 2001 ; Fontaine et coll., 2001 ; Marcellin et coll., 2001 ; Deuffic-Burban et coll., 2002 ; Ghany et coll., 2003 ; Zarski et coll., 2003). Les conclusions sont limitées par le faible délai séparant les PBH (de l'ordre de 3 à 5 ans) au regard de la longueur d'évolution de l'hépatite chronique C, et le fait que ces études incluent des malades très sélectionnés, ayant habituellement des lésions minimales à l'inclusion et donc non traités. Néanmoins, certaines de ces études ont permis de mettre en évidence des discordances entre les prédictions des modèles théoriques (fondés sur une seule PBH) et l'évolution réelle des lésions (mise en évidence par la comparaison des PBH successives) (Ghany et coll., 2003). De même, les facteurs de progression identifiés peuvent différer en fonction de la méthode utilisée. Ces résultats confirment donc que les modèles actuels sont amenés à être modifiés. En particulier, l'influence de certains facteurs (surpoids et troubles métaboliques, tabagisme) sur la progression de la fibrose est encore imprécise et il existe probablement d'autres facteurs encore inconnus.

Évaluation de la fibrose – Diagnostic de la cirrhose

L'évaluation du degré de fibrose hépatique, de même que le diagnostic de cirrhose, sont actuellement fondés sur l'histologie hépatique (Gebo et coll., 2002). Plusieurs scores semi-quantitatifs ont été proposés (Brunt, 2000). Le score Metavir est actuellement le plus utilisé en France et possède une bonne reproductibilité intra- et inter-observateurs pour l'évaluation de la fibrose (Bedossa et coll., 1994). L'histologie a cependant des limites :

- elle nécessite la réalisation d'une PBH, qui implique une hospitalisation, reste grevée d'un pourcentage faible mais non nul de complications, et possède

une acceptabilité relativement faible chez les malades comme chez les médecins non spécialistes ;

- pour les mêmes raisons, la répétition fréquente de cet examen chez le même malade est difficilement envisageable ;
- surtout, cette méthode ne permet pas toujours une évaluation fiable du degré de fibrose, en raison principalement des fluctuations d'échantillonnage (Regev et coll., 2002), le prélèvement biopsique percutané représentant environ 1/50 000^e de la totalité du parenchyme hépatique : en cas de cirrhose, on estime que le pourcentage de faux négatifs de la PBH est de l'ordre de 15 % ;
- les scores histologiques ne sont pas linéaires, le passage d'un stade à l'autre ne correspondant pas à une augmentation proportionnelle de la quantité de fibrose ; de plus, la plupart des classifications attribuent le même score à tous les malades atteints de cirrhose alors que la quantité de fibrose est en réalité très variable. Les méthodes de morphométrie quantitative pourraient augmenter la sensibilité d'évaluation de la fibrose, notamment après traitement (Caballero et coll., 2001), mais restent soumises aux limites dues aux fluctuations d'échantillonnage.

De ce fait, de nombreuses équipes ont cherché à mettre au point des méthodes non (ou moins) invasives permettant d'évaluer le degré de fibrose hépatique de façon plus simple et plus fiable que la PBH. Les méthodes d'imagerie (échographie, doppler...) et endoscopiques (recherche de varices œsophagiennes) ont été surtout étudiées pour améliorer la détection des malades ayant une cirrhose constituée et ne seront pas détaillées (Pilette et coll., 1999). Les marqueurs sériques étudiés peuvent être classés dans deux catégories principales : les marqueurs indirects de fibrose, qui traduisent les altérations de la fonction hépatique (comme l'abaissement du taux de prothrombine – TP –) ou les conséquences de l'hypertension portale (comme la thrombopénie) secondaires au développement de la fibrose, et ne seront pas détaillés ; les marqueurs directs de fibrose, concernant des molécules de la matrice extracellulaire. Ces différents marqueurs sériques ont été combinés pour constituer des scores non invasifs.

Marqueurs sériques

La physiopathogénie de la fibrose est un phénomène dynamique qui associe une production excessive des composants de la matrice extracellulaire dans le foie et une altération des mécanismes normaux (fibrolyse) de renouvellement de cette matrice (Friedman et coll., 1993 ; Alcolado et coll., 1997). L'activité nécrotico-inflammatoire associée à l'infection virale C est liée à la réaction des cellules immunocompétentes vis-à-vis des antigènes viraux exprimés à la surface des hépatocytes (Gerber, 1995). Cette activité provoque une production locale de très nombreuses cytokines – notamment de TGF bêta, de PDGF et de TGF alpha – ainsi que de produits de la peroxydation lipidique des membranes et d'espèces réactives de l'oxygène, qui sont à l'origine d'une

transformation phénotypique des cellules étoilées du foie en myofibroblastes. Ces myofibroblastes prolifèrent sous l'action de cytokines produites dans leur environnement, s'accumulent dans le foie et synthétisent des quantités élevées de composants de la matrice extracellulaire, notamment du collagène de type I. à cette accumulation de myofibroblastes synthétisant les composés matriciels en excès, s'associe une faillite des mécanismes normaux de la dégradation de la fibrose (Schuppan, 1990). En effet, la dégradation de la matrice extracellulaire est un processus physiologique assuré par une large famille d'enzymes hydrolytiques, les métalloprotéinases, dont l'activité est modulée par des molécules inhibitrices, les inhibiteurs de métalloprotéinases (TIMP1, TIMP2) (Arthur, 1990). Au cours des hépatopathies chroniques, ce processus de fibrolyse est altéré en raison d'une augmentation de la production de TIMP par les myofibroblastes hépatiques. Enfin, des travaux cliniques et expérimentaux récents indiquent que la fibrogenèse est un phénomène potentiellement réversible. En effet, comme cela a bien été montré dans des modèles expérimentaux de fibrogenèse, la disparition de l'activité nécrotico-inflammatoire s'accompagne d'une apoptose des myofibroblastes et surtout d'une restauration des mécanismes normaux de fibrolyse qui peut conduire à une diminution, voire à une régression, de la fibrose. Cependant cette régression spontanée n'est vraisemblablement possible qu'en cas de fibrose « jeune », ne comportant pas trop de liaisons covalentes associant les molécules hydrolytiques (Benyon et Iredale, 2000).

La physiopathogénie de la fibrose explique le choix des marqueurs sériques les plus étudiés : le collagène 4, le fragment 7S du collagène 4, la laminine, et surtout en pratique clinique l'acide hyaluronique et le propeptide N-terminal du collagène 3 (PIIINP).

L'acide hyaluronique est principalement synthétisé par les cellules étoilées du foie et normalement éliminé de la circulation par les cellules sinusoidales hépatiques. Au cours des hépatopathies chroniques, l'élévation de sa concentration traduit une augmentation de la synthèse et/ou une diminution de la captation et dégradation par les cellules endothéliales. Cette élévation est beaucoup plus importante au cours de la cirrhose qu'au cours des autres maladies du foie (stéatose, hépatite aiguë ou chronique) et semble être un marqueur utile au diagnostic de cirrhose (Pares et coll., 1996 ; Tsutsumi et coll., 1997). La capillarisation des sinusoides observée au cours de la cirrhose pourrait être un facteur important dans l'augmentation de la concentration sérique de l'acide hyaluronique, par diminution de sa clairance. Oberti et coll. (1997) ont montré que ce marqueur était, avec le taux de prothrombine, le meilleur facteur prédictif de l'existence d'une cirrhose. Au cours de l'hépatite chronique virale C, la sensibilité et la spécificité du dosage de la concentration sériques de l'acide hyaluronique pour établir le diagnostic de cirrhose ont été évaluées à 79 % et 43 % respectivement, sans seuil établi (Ramadori et coll., 1991).

Le PIIINP est libéré par le clivage enzymatique du procollagène III à l'extérieur de la cellule, et est ainsi un bon reflet de l'activité de synthèse de collagènes interstitiels (Rojkind, 1984). Son taux sérique au cours des maladie du foie semble corrélé à la fibrogenèse hépatique, comme le montre la relation entre les taux sériques de PIIINP et le taux d'ARN messager du procollagène III dans le foie (Castilla et coll., 1991). Mais sa libération peut également témoigner d'une fibrolyse. De plus, l'élimination du PIIINP diminue au cours de la progression de la fibrose, car son élimination se fait principalement par les cellules sinusoïdales. Au cours des hépatopathies alcooliques ou non alcooliques (virales ou auto-immunes), le taux sérique de PIIINP semble principalement corrélé à l'activité histologique (McCullough et coll., 1987 ; Trinchet et coll., 1991). Compte tenu de la relation physiopathologique étroite entre activité et fibrogenèse, le PIIINP peut être considéré comme un bon marqueur de fibrogenèse. La sensibilité et la spécificité du PIIINP pour faire le diagnostic de cirrhose ont été évaluées à 91 % et 73 % respectivement au cours des hépatites virale C (Ramadori et coll., 1991). La valeur diagnostique de ces marqueurs reste faible, compte tenu du chevauchement des valeurs mais, dans une étude, la diminution significative de ceux-ci corroborait les données histologiques (communication personnelle).

Scores non invasifs

Plusieurs scores associant un certain nombre de données biochimiques et/ou morphologiques ont été proposés, comme le score d'Oberti (Oberti et coll., 1997), le Fibrotest (Imbert-Bismut et coll., 2001 ; Myers et coll., 2002) et le score de Forns (Forns et coll., 2002). D'autres scores sont en cours d'élaboration (Winkfield et coll., 2002). La place de ces scores par rapport à la PBH (possibilité de substitution ou information complémentaire) reste à préciser. La limite principale de ces scores est qu'ils permettent surtout de bien classer les patients situés aux extrêmes, ayant soit une fibrose minimale soit une cirrhose. Ainsi, la mesure de l'albuminémie ou du TP permet de suggérer statistiquement le diagnostic de fibrose extensive ou de cirrhose du fait de leur diminution dès le stade 2 de fibrose (Oberti et coll., 1997). Néanmoins, ces scores ont une sensibilité trop limitée pour le diagnostic individuel de la fibrose. Le Fibrotest (Imbert-Bismut et coll., 2001 ; Myers et coll., 2002), associant l'alpha 2 macroglobuline, la bilirubine et la gamma GT (augmentées avec la fibrose croissante), l'apolipoprotéine A1 et l'haptoglobine (diminuées avec la fibrose croissante), permet un rendu pratique concernant la fibrose calqué sur celui des scores de la classification Metavir. Il permettrait d'éviter 46 % des biopsies (Imbert-Bismut et coll., 2001), performance qui serait comparable à celle d'autres scores non encore publiés. Ces tests pourraient permettre aussi de suivre l'évolution de la fibrose de façon longitudinale (Poynard et coll., 2002).

L'intérêt potentiel de ces scores est indiscutable en termes de décision médicale en santé publique car ils sont facilement applicables, reproductibles et

peu onéreux. Leur limite principale est l'information qu'ils fournissent à l'échelle individuelle du fait d'un pourcentage persistant, de l'ordre de 10 à 15 % – comparable à celui de la PBH –, de sujets mal classés, dans le sens d'une surestimation ou d'une sous-estimation de la fibrose. L'ensemble de ces scores non invasifs de fibrose (et d'activité) doit encore rester entre les mains de spécialistes, qui pourront confronter les données clinico-biologiques et morphologiques, discuter la pertinence du résultat du test et conclure à l'absence d'intérêt d'une PBH ou au contraire à l'intérêt d'en réaliser une (Fontana et Lok, 2002). Leur évaluation prospective par des équipes indépendantes de celles les ayant proposés est indispensable avant leur utilisation à large échelle.

En conclusion, le pronostic et la surveillance des sujets ayant une hépatite chronique reposent actuellement sur la ponction-biopsie hépatique. La mise au point de méthodes non invasives, permettant d'éviter (ou de limiter) le recours à la PBH, est un domaine de recherche important.

Pour les sujets ayant des lésions hépatiques sans cirrhose, la lutte contre les facteurs incriminés dans l'aggravation des lésions (consommation excessive d'alcool notamment) est indispensable. L'identification de nouveaux facteurs de progression (surpoids ou obésité, tabac) pourrait conduire à conseiller d'autres mesures, comme l'amaigrissement ou l'arrêt du tabagisme. L'amélioration des modèles prédictifs actuels permettra de mieux identifier ces malades.

Pour les sujets ayant une cirrhose constituée, il apparaît nécessaire de mettre au point des indicateurs simples permettant d'évaluer le risque de décompensation ou de CHC.

BIBLIOGRAPHIE

ADINOLFI LE, UTILI R, ANDREANA A, TRIPODI MF, ROSARIO P et coll. Relationship between genotypes of hepatitis C virus and histopathological manifestations in chronic hepatitis C patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000, **12** : 299-304

ADINOLFI LE, GAMBARDELLA M, ANDREANA A, TRIPODI MF, UTILI R et coll. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001a, **33** : 1358-1364

ADINOLFI LE, UTILI R, ANDREANA A, TRIPODI MF, MARRACINO M et coll. Serum HCV RNA levels correlate with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2001b, **46** : 1677-1683

ALBERTI A, BOCCATO S, FERRARI A, BENVIGNO L, PONTISSO P et coll. Outcome of initially mild chronic hepatitis (abstract). *Hepatology* 2001, **34** : 225A

ALCOLADO R, ARTHUR MJ, IREDALE JP. Pathogenesis of liver fibrosis. *Clin Sci (Lond)* 1997, **92** : 103-112

ANGELUCCI E, MURETTO P, NICOLUCCI A, BARONCIANI D, ERER B et coll. Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation. *Blood* 2002, **100** : 17-21

ARTHUR MJ. Matrix degradation in the liver. *Semin Liver Dis* 1990, **10** : 47-55

BEDOSSA P, BIOULAC-SAGE P, CALLARD P, CHEVALLIER M, DEGOTT C et coll. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994, **20** : 15-20

BENVEGNI 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

BENYON RC, IREDALE JP. Is liver fibrosis reversible ? *Gut* 2000, **46** : 443-446

BISSELL DM. Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology* 1999, **29** : 988-989

BONKOVSKY HL, POH-FITZPATRICK M, PIMSTONE N, OBANDO J, DI BISCEGLIE A et coll. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* 1998, **27** : 1661-1669

BRUNT EM. Grading and staging the histopathological lesions of chronic hepatitis : the Knodell histology activity index and beyond. *Hepatology* 2000, **31** : 241-246

CABALLERO T, PEREZMILENA A, MASSEROLI M, OVALLE F, SALMERON FJ et coll. Liver fibrosis assessment with semiquantitative indexes and image analysis quantification in sustained-responder and non-responder interferon-treated patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001, **34** : 740-747

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

CASTERA L, HEZODE C, ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, ZAFRANI ES et coll. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003, **52** : 288-292

CASTILLA A, PRIETO J, FAUSTO N. Transforming growth factors β 1 and α in chronic liver disease. Effects of interferon alfa therapy. *N Engl J Med* 1991, **324** : 933-940

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

DEUFFIC S, BUFFAT L, POYNARD T, VALLERON AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999, **29** : 1596-1601

DEUFFIC-BURBAN S, POYNARD T, VALLERON AJ. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. *J Viral Hepatitis* 2002, **9** : 114-122

DI MARTINO V, SAURINI F, SAMUEL D, GIGOU M, DUSSAIX E et coll. Long-term longitudinal study of intrahepatic hepatitis C virus replication after liver transplantation. *Hepatology* 1997, **26** : 1343-1350

DIWAKARAN HH, BEFELER AS, BRITTON RS, BRUNT EM, BACON BR. Accelerated hepatic fibrosis in patients with combined hereditary hemochromatosis and chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002, **36** : 687-691

DUVOUX C, PAWLITSKY 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

FERAY C, GIGOU M, SAMUEL D, PARADIS V, MISHIRO S et coll. Influence of the genotypes of hepatitis C virus on the severity of recurrent liver disease after liver transplantation. *Gastroenterology* 1995, **108** : 1088-1096

FONTAINE H, NALPAS B, POULET B, CARNOT F, ZYLBERBERG H et coll. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001, **32** : 904-909

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

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

FORNS X, AMPURDANES S, LLOVET JM, APONTE J, QUINTO L et coll. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002, **36** : 986-992

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

FRIEDMAN SL, FLIER JS, EPSTEIN F, GLICKMAN R, SCHEELE G. The cellular basis of hepatic fibrosis : mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993, **328** : 1828-1835

GANE EJ, PORTMANN BC, NAOUMOV NV, SMITH HM, UNDERHILL JA et coll. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996, **334** : 815-820

GEBO KA, HERLONG HF, TORBENSON MS, JENCKES MW, CHANDER G et coll. Role of liver biopsy in management of chronic hepatitis C : a systematic review. *Hepatology* 2002, **36** : S161-172

GERBER MA. Pathobiologic effects of hepatitis C. *J Hepatol* 1995, **22** : 83-86

GERVAIS A. Chronic hepatitis C in HIV-HCV coinfecting patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** Spec No 2 : B121-132

GEWALTIG J, MANGASSER-STEPHAN K, GARTUNG C, BIESTERFELD S, GRESSNER AM. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with the rate of progression of HCV-induced liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2002, **316** : 83-94

GHANY MG, KLEINER DE, ALTER H, DOO E, KHOKAR F et coll. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003, **124** : 97-104

GORDON SC, KODALI VP, SILVERMAN AL, DMUCHOWSKI CF, URDEA MS et coll. Levels of hepatitis C virus RNA and liver histology in chronic type C hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994, **89** : 1458-1461

GRETCH D, COREY L, WILSON J, DELAROSA C, WILLSON R et coll. Assessment of hepatitis C virus RNA levels by quantitative competitive RNA polymerase chain reaction : high-titer viremia correlates with advanced stage of disease. *J Infect Dis* 1994, **169** : 1219-1225

HEATHCOTE J. Weighty issues in hepatitis C. *Gut* 2002, **51** : 7-8

HEZODE C, CAZENEUVE C, COUE O, ROUDOT-THORAVALE F, LONJON I et coll. Liver iron accumulation in patients with chronic active hepatitis C : prevalence and role of hemochromatosis gene mutations and relationship with hepatic histological lesions. *J Hepatol* 1999a, **31** : 979-984

HEZODE C, CAZENEUVE C, COUE O, ROUDOT-THORAVALE F, PAWLITSKY JM et coll. Hemochromatosis C282Y mutation and histological fibrosis in patients with C virus chronic hepatitis. *Hepatology* 1999b, **29** : 1338

HEZODE C, LONJON I, ROUDOT-THORAVALE F, MAVIER JP, PAWLITSKY JM et coll. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003, **52** : 126-129

HICKMAN IJ, CLOUSTON AD, MACDONALD GA, PURDIE DM, PRINS JB et coll. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002, **51** : 89-94

HOFER H, BANKL HC, WRBA F, STEINDL-MUNDA P, PECK-RADOSAVLJEVIC M et coll. Hepatocellular fat accumulation and low serum cholesterol in patients infected with HCV-3a. *Am J Gastroenterol* 2002, **97** : 2880-2885

HOURIGAN LF, MACDONALD GA, PURDIE D, WHITEHALL VH, SHORTHOUSE C et coll. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999, **29** : 1215-1219

IMBERT-BISMUT F, RATZIU V, PIERONI L, CHARLOTTE F, BENHAMOU Y et coll. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection : a prospective study. *Lancet* 2001, **357** : 1069-1075

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

KATO N, YOKOSUKA O, HOSODA K, ITO Y, OHTO M et coll. Quantification of hepatitis C virus by competitive reverse transcription polymerase chain reaction. Increase of the virus in advanced liver disease. *Hepatology* 1993, **18** : 16-20

KAZEMI-SHIRAZI L, DATZ C, MAIER-DOBERSBERGER T, KASERER K, HACKL F et coll. The relation of iron status and hemochromatosis gene mutations in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1999, **116** : 127-134

KUMAR D, FARRELL GC, FUNG C, GEORGE J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes : Reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology* 2002, **36** : 1266-1272

LEGENDRE C, GARRIGUE V, LE BIHAN C, MAMZER-BRUNEEL MF, CHAIX ML et coll. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998, **65** : 667-670

LE GUEN B, SQUADRITO G, NALPAS B, BERTHELOT P, POL S et coll. Hepatitis C virus genome complexity correlates with response to interferon therapy : a study in French patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1997, **25** : 1250-1254

MARCELLIN P, AKREMI R, CAZALS D, BOYER N, AUPERIN A et coll. Genotype 1 is associated with a slower progression of fibrosis in untreated patients with mild chronic hepatitis (abstract). *J Hepatol* 2001, **34** Suppl. 1 : 159

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

MATSUMURA H, MORIYAMA M, GOTO I, TANAKA N, OKUBO H et coll. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C. A study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 2000, **7** : 268-275

MCCULLOUGH AJ, STASSEN WN, WIESNER RH, CZAJA AJ. Serum type III procollagen peptide concentrations in severe chronic active hepatitis : relationship to cirrhosis and disease activity. *Hepatology* 1987, **7** : 49-54

MONTO A, ALONZO J, WATSON JJ, GRUNFELD C, WRIGHT TL. Steatosis in chronic hepatitis C : relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002, **36** : 729-736

MYERS RP, RATZIU V, IMBERT-BISMUT F, CHARLOTTE F, POYNARD T. Biochemical markers of liver fibrosis : a comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002, **97** : 2419-2425

NOUSBAUM JB, POL S, NALPAS B, LANDAIS P, BERTHELOT P et coll. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995, **122** : 161

OBERTI F, VALSESIA E, PILETTE C, ROUSSELET MC, BEDOSSA P et coll. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997, **113** : 1609-1616

ORTIZ V, BERENGUER M, RAYON JM, CARRASCO D, BERENGUER J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002, **97** : 2408-2414

PARES A, DEULOFEU R, GIMENEZ A, CABALLERIA L, BRUGUERA M et coll. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology* 1996, **24** : 1399-1403

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

PESSIONE F, DEGOS F, MARCELLIN P, DUCHATELLE V, NJAPOUM C et coll. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998, **27** : 1717-1722

PESSIONE F, RAMOND MJ, NJAPOUM C, DUCHATELLE V, DEGOTT C et coll. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001, **34** : 121-125

PETERS MG, TERRAULT NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology* 2002, **36** : S220-225

PILETTE C, CROQUET V, VUILLEMIN E, OBERTI F, CALES P. Diagnostic précoce et non invasif de la cirrhose du foie. *Gastroenterol Clin Biol* 1999, **23** : 557-565

PISTELLO M, MAGGI F, VATTERONI L, CECCONI N, PANICUCCI F et coll. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in Italy. *J Clin Microbiol* 1994, **32** : 232-234

POYNARD T, BEDOSSA P, OPOLON P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997, **349** : 825-832

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, RATZIU V, CHARLOTTE F, GOODMAN Z, MCHUTCHISON J et coll. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001, **34** : 730-739

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

POZZATO G, KANEKO S, MORETTI M, CROCE LS, FRANZIN F et coll. Different genotypes of hepatitis C virus are associated with different severity of chronic liver disease. *J Med Virol* 1994, **43** : 291-296

RAMADORI G, ZOHRENS G, MANNS M, RIEDER H, DIENES HP et coll. Serum hyaluronate and type III procollagen aminoterminal propeptide concentration in chronic liver disease. Relationship to cirrhosis and disease activity. *Eur J Clin Invest* 1991, **21** : 323-330

RATZIU V, MUNTEANU M, BONYHAY L, CHARLOTTE F, OPOLON P et coll. Impact du surpoids dans la progression de la fibrose au cours de l'hépatite C (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 2001, **25** : A15

REGEV A, BERHO M, JEFFERS LJ, MILIKOWSKI C, MOLINA EG et coll. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002, **97** : 2614-2618

RENOU C, HALFON P, POL S, CACOUB P, JOUVE E et coll. Histological features and HLA class II alleles in hepatitis C virus chronically infected patients with persistently normal alanine aminotransferase levels. *Gut* 2002, **51** : 585-590

ROJKIND M. The blue glass and the predictive value of serum amino-terminal propeptide of type III procollagen as a marker of liver fibrosis. *Hepatology* 1984, **4** : 977-978

ROUDOT-THORAVAL F, BASTIE A, PAWLOTSKY JM, DHUMEAUX D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus related disease : a French survey of 6 664 patients. The study group for the prevalence and the epidemiological of hepatitis virus. *Hepatology* 1997, **26** : 485-490

SCHUPPAN D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver : collagens and glycoproteins. *Semin Liver Dis* 1990, **10** : 1-10

SERFATY L, POUJOL-ROBERT A, CARBONELL N, CHAZOUILLERES O, POUAPON RE et coll. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002, **97** : 1807-1812

SILINI E, BOTTELLI R, ASTI M, BRUNO S, CANDUSSO ME et coll. Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis : a case-control study. *Gastroenterology* 1996, **111** : 199-205

SIMMONDS P, MELLOR J, CRAIXI A, SANCHEZ-TAPIAS JM, ALBERTI A et coll. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *J Hepatol* 1996, **24** : 517-524

SMITH BC, GORVE J, GUZAIL MA, DAY CP, DALY AK et coll. Heterozygosity for hereditary hemochromatosis is associated with more fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998, **27** : 1695-1699

SONZOGNI L, SILVESTRI L, DE SILVESTRI A, GRITTI C, FOTI L et coll. Polymorphisms of microsomal epoxide hydrolase gene and severity of HCV-related liver disease. *Hepatology* 2002, **36** : 195-201

SORIANO V, RODRIGUEZ-ROSADO R, GARCIA-SAMANIEGO J. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 1999, **13** : 539-546

SQUADRITO G, LEONE F, SARTORI M, NALPAS B, BERTHELOT P et coll. Mutations in the nonstructural 5A region of hepatitis C virus and response of chronic hepatitis C to interferon alfa. *Gastroenterology* 1997, **113** : 567-572

STANLEY AJ, HAYDON GH, PIRIS J, JARVIS LM, HAYES PC. Assessment of liver histology in patients with hepatitis c and normal transaminase levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996, **8** : 869-872

TARAO K, RINO Y, OHKAWA S, SHIMIZU A, TAMAI S et coll. Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer* 1999, **86** : 589-595

THOMAS DL. Hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2002, **36** : S201-209

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

TRINCHET JC, HARTMANN DJ, PATERON D, LAARIF M, CALLARD P et coll. Serum type I collagen and N-terminal peptide of type III procollagen in chronic hepatitis. Relationship to liver histology and conventional liver tests. *J Hepatol* 1991, **12** : 139-144

TSUTSUMI M, URASHIMA S, TAKASE S, UESHIMA Y, TSUCHISHIMA T et coll. Characteristics of serum hyaluronate concentrations in patients with alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 1716-1721

VENTO S, CAINELLI F. Does hepatitis C virus cause severe liver disease only in people who drink alcohol ? *Lancet Infect Dis* 2002, **2** : 303-309

WANG CS, WANG ST, CHANG TT, YAO WJ, CHOU P. Smoking and alanine aminotransferase levels in hepatitis C virus infection : implications for prevention of hepatitis C virus progression. *Arch Intern Med* 2002, **162** : 811-815

WESTIN J, NORDLINDER H, LAGGING M, NORKRANS G, WEJSTAL R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002a, **37** : 837-842

WESTIN J, LAGGING LM, SPAK F, AIRES N, SVENSSON E et coll. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatitis* 2002b, **9** : 235-241

WILEY TE, MCCARTHY M, BREIDI L, LAYDEN TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998, **28** : 805-809

WINKFIELD B, OBERTI F, AUBE C, VUILLEMIN E, ROUSSELET MC et coll. Le score « SNCF » permet de réduire le taux de faux négatifs de la PBH pour la cirrhose (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 2002, **26** : A137

YAMADA M, KAKUMU S, YOSHIOKA K, HIGASHI Y, TANAKA K et coll. Hepatitis C virus genotypes are not responsible for development of serious liver disease. *Dig Dis Sci* 1994, **39** : 234-239

YANO M, KUMADA H, KAGE M, IKEDA K, SHIMAMATSU K et coll. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996, **23** : 1334-1340

ZARSKI JP, BOHN B, BASTIE A, PAWLOTSKY JM, BAUD M et coll. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998, **28** : 27-33

ZARSKI JP, MCHUTCHISON J, BRONOWICKI JP, STURM N, GARCIA-KENNEDY R et coll. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2003, **38** : 307-314

ZEUZEM S, FRANKE A, LEE JH, HERRMANN G, RUSTER B et coll. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates and their correlation to viremia, liver function tests, and histology. *Hepatology* 1996, **24** : 1003-1009

ZYLBERBERG H, POL S. Reciprocal interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections. *Clin Infect Dis* 1996, **23** : 1117-1125