

THERAPEUTIQUE, CLINIQUE

Le VHC accélère-t-il l'évolution clinique et immunologique de l'infection par le VIH ?

Loïk Geffray

Service de médecine interne et maladies infectieuses, centre hospitalier
(Compiègne)

**Does hepatitis
C virus co-
infection
accelerate
clinical and
immunological
evolution of
HIV-infected
patients ?**

Piroth L.,
Duong M.,
Quantin C.,
Abrahamowicz
M.,
Michardi_re
R., Aho L.S.,
Grappin M.,
Buisson M.,
Waldner A.,
Portier H.,
Chavanet P.
AIDS, 1998,
12, 381-388

Dans les relations complexes qui unissent VHC et VIH se pose la question d'une possible aggravation de l'infection VIH liée à la co-infection par le VHC.

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est fréquente chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Si le retentissement délétère de l'infection VIH sur l'infection VHC semble désormais bien établi, en revanche, l'infection par le VHC ne paraissait pas jusqu'à récemment responsable d'une aggravation de l'évolution de l'infection VIH.

Piroth et coll. rapportent les résultats d'une étude longitudinale s'intéressant au retentissement de l'infection par le VHC sur l'évolution clinique et immunologique de l'infection par le VIH chez les co-infectés. Cent dix-neuf patients VHC+ VIH+ jamais traités par interféron alpha ont été appariés à 119 patients VHC - VIH+, comparables pour le sexe, l'âge, le stade CDC 1987 de l'infection VIH, le taux initial de CD4 ($\pm 50/\text{mm}^3$) et d'antigène P25 ($\pm 50 \text{ UI/l}$), la date de prise en charge initiale (afin d'avoir des patients ayant bénéficié de stratégies thérapeutiques équivalentes), et la nature de leurs traitements (mono- ou bithérapies; pas de trithérapie). Les seules différences statistiquement différentes entre ces 2 groupes étaient la fréquence de la toxicomanie (74,8% des VHC+, 6,7% des VHC-) et de l'alcoolisme chronique (18,5% des VHC+, 5,9% des VHC-). Les patients ont été étudiés rétrospectivement depuis leur prise en charge initiale jusqu'à mai 1996, soit en moyenne 33,5 mois. Les paramètres suivants ont été étudiés : poids, indice de Karnofsky, événements cliniques, CD4, Ag P25, $\beta 2$ -microglobuline, ALAT.

La progression immunologique était définie par une baisse de plus de 50% des CD4 (les patients ayant lors de la prise en charge initiale un taux de CD4 $< 100/\text{mm}^3$ étaient exclus de cette analyse).

La progression clinique était définie par une baisse de 30% de l'index de Karnofsky, ou une baisse de poids de 20%, ou un événement classant sida (CDC 1993), ou la mort (à l'exception des décès par suicide, accident ou overdose).

L'analyse statistique des résultats utilisait la méthode de Kaplan-Meier pour les courbes de progression, les tests de significativité de log-rank et de Peto en analyse univariée, et le modèle de Cox en analyse multivariée.

Les résultats sont les suivants :

- Une progression clinique a été observée chez 87 patients (36,6%) [55 patients (23,1%) VHC+, et 32 patients (13,4%) VHC-] [$p < 0,002$ - test X^2]. Parmi ceux de ces patients qui avaient un taux initial de $CD4 > 600/mm^3$, la progression clinique a été observée chez 13 VHC+ et 3 VHC- ($p < 0,01$). Les causes de progression clinique, non décrites par les auteurs, étaient réparties de manière similaire entre les 2 groupes ($p = 0,57$ - test X^2). Le taux de progression clinique est significativement plus élevé chez les patients VHC+ que chez les VHC-, en analyse univariée à la fois pour l'ensemble de la cohorte ($p = 0,003$ - log rank), pour les patients à taux initial de $CD4 > 600/mm^3$ ($p = 0,003$), et pour les patients à taux initial de $CD4 < 600/mm^3$ ($p = 0,01$).

En analyse multivariée, le risque relatif (RR) de progression des patients VHC+ *versus* VHC- est de 1,64 (intervalle de confiance [IC] 1,06-2,06) pour l'ensemble de la cohorte, mais atteint 10,9 (IC 1,09-109,3 ; $p = 0,04$) chez les patients à taux initial de $CD4 > 600/mm^3$. Les autres variables significatives sur la progression sont le taux de $CD4$ initial (RR 0,80 pour un gain de 100 $CD4/mm^3$) et l'index de Karnofsky (RR 0,47 pour un gain de 10%).

- Une progression immunologique a été observée chez 83 patients, 40 VHC+ et 43 VHC- ($p = 0,66$, X^2), sans différence significative entre les 2 groupes. Mais en analyse stratifiée, parmi les patients à taux initial de $CD4 > 600/mm^3$, les patients VHC+ ont une progression immunologique significativement plus rapide que les VHC- aussi bien en analyse univariée ($p = 0,05$ -test de Pétó) que multivariée (risque relatif VHC+ *versus* VHC- = 2,31, intervalle de confiance 1,16-4,62, $p = 0,02$).

Au total, cette étude semble montrer que le VHC est un facteur pronostique significatif de progression clinique de l'infection VIH chez les patients co-infectés, y compris après ajustement des autres facteurs de risque que sont le taux de $CD4$ et l'indice de Karnofsky. Par ailleurs, chez les patients à taux initial de $CD4 > 600/mm^3$, ce taux décroît plus rapidement de 50% chez les patients VHC+. Les auteurs proposent des hypothèses pour expliquer le rôle du VHC dans

cette baisse plus rapide des CD4 chez les patients aux stades précoces de l'infection VIH : le VHC induirait une prolifération CD4 initiale, notamment au niveau hépatique, qui elle même favoriserait une augmentation de la réplication virale. Les cellules infectées par le VHC produiraient et présenteraient des antigènes viraux en surface, induisant une réponse lymphocytaire T cytotoxique d'où déplétion CD4.

Jusqu'à ce jour, hormis une étude (1), la littérature médicale n'apportait pas d'arguments en faveur d'une aggravation de l'évolution de l'infection VIH par la co-infection VHC (2).

Les limites de ce travail, bien soulignées par les auteurs, doivent rester présentes à l'esprit. C'est une étude rétrospective. Sa puissance statistique selon la formule de Freedmann est moyenne. Les 2 groupes ne sont pas strictement comparables, avec une proportion élevée d'alcooliques et de toxicomanes dans le groupe VHC+. Les charges virales VIH ne sont pas connues, et pourraient expliquer la différence d'évolution entre les 2 groupes. Les auteurs ont choisi comme critères de progression clinique, outre les événements classant sida et la mort (en excluant accidents, suicides, overdoses) 2 critères (baisse de 30% de l'indice de Karnofsky et perte de poids de 20%), qui ne sont pas spécifiques de l'infection VIH, et sont fréquemment observés chez les toxicomanes et alcooliques, surreprésentés chez les VHC+.

En outre, ne connaissant pas le nombre et le détail des causes de décès dans cette étude, on peut aussi se demander si la surmortalité dans le groupe VHC+ n'est pas due au retentissement de l'infection VHC (décès par cirrhose ou carcinome hépatocellulaire ?) plutôt qu'à une évolution accélérée de l'infection VIH. Récemment ont été rapportées des aggravations rapides d'hépatites C lors de l'instauration de trithérapies de l'infection VIH.

Si les conclusions du travail analysé ici sont confirmées, comme le souhaitent les auteurs, par des études prospectives, elles constitueront, avec la description récente d'aggravations d'hépatites C lors de l'instauration de trithérapies actives(3), un argument important en faveur de la prise en charge thérapeutique précoce de l'hépatite C, chez les patients VIH à immunité conservée.

1 - Sabin CA, Telfer P, Philips AN et al.

" The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of haemophilic men "

J Infect Dis, 1997, 175, 164-168

2 - Zylberberg H, Pol S

" Reciprocal interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections "

Clin Infect Dis, 1996, 23, 1117-1125

3 - Pialoux G, Landau A, Eliazewicz M et al.

" Rapidly evolving hepatitis C virus infection in HIV coinfecting patients treated with HAART "

12th World AIDS Conference. Geneva. June 28- July 3 1998. Abstract 17*/22243