

VHC - VIH

Etude de la progression de la fibrose hépatique chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC

Marc Bourlière

Service d'hépto-gastro-entérologie, Fondation Hôpital Saint-Joseph (Marseille)

**Liver fibrosis
progression in
human
immunodeficiency
virus and
hepatitis C virus
coinfecting
patients**
Benhamou Y.,
Bochet M., Di
Martino V.,
Charlotte F., Azria
F., Coutellier A.,
Vidaud M.,
Bricaire F., Opolon
P., Katlama C.,
Poynard T.
Hepatology, 1999,
30, 1054-58

Une étude publiée dans Hepatology montre que la vitesse de progression de la fibrose est plus rapide chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC que chez ceux infectés par le VHC seul. Chez les sujets co-infectés, la vitesse de progression de la fibrose est accélérée par trois facteurs indépendants : une consommation d'alcool supérieure à 50 g/j, une immunodépression sévère (CD4 < 200/mm³) et un âge supérieur à 25 ans.

L'amélioration de la survie liée aux traitements antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH pose le problème de l'influence de l'infection à VHC sur le pronostic de ces patients. L'infection liée au VHC semble plus sévère chez les patients

co-infectés. La fréquence de la cirrhose est trois fois plus importante chez ces patients par rapport à ceux infectés par le VHC seul (1), et un tiers des patients co-infectés vont décéder de leur maladie hépatique (2). Ces résultats ont été obtenus en comparant des groupes de patients infectés par le VHC seul ou co-infectés par le VIH et le VHC sans tenir compte de facteurs tels que leur consommation d'alcool, la durée de la contamination ou l'âge à l'infection qui sont, chez les patients infectés par le VHC seul, des facteurs indépendants liés à la vitesse de progression de la fibrose (3).

Benhamou et coll. ont étudié le rôle du VIH sur le taux de progression de la fibrose hépatique chez les patients coinfectés par le VHC et le VIH. Ils ont étudié les facteurs de risques indépendants liés à la progression de la fibrose en tenant compte de facteurs de risque de progression de la fibrose déjà connus chez les patients infectés par le VHC seul. Une cohorte de 122 patients co-infectés par le VIH et le VHC avec une biopsie hépatique et une date de contamination connue a été comparée d'une part à 122 patients infectés par le VHC seul, appariés pour l'âge, le sexe, la consommation d'alcool, l'âge au moment de l'infection, la durée et le mode de contamination, et d'autre part à un groupe simulé de patients virtuels.

Le taux de progression de la fibrose était déterminé par le rapport entre le stade METAVIR de fibrose et la durée de l'infection en tenant compte de quatre paramètres précédemment validés (3): âge au moment de l'infection, durée de l'infection, sexe et consommation d'alcool. La fréquence d'une fibrose sévère et d'une activité modérée à sévère était plus grande chez les patients co-infectés (respectivement 60 % et 54 %) que chez les patients infectés par le VHC seul (47 % et 30 %). Le taux médian de progression de la fibrose était plus élevé chez les sujets co-infectés (0,153 unité de fibrose par an) que chez les sujets infectés par le VHC seul ou le groupe simulé (0,106 unité de fibrose par an, $p < 0,001$). Ceci a été confirmé sur 12 patients co-infectés chez qui 2 biopsies hépatiques étaient disponibles à 3,7 ans d'intervalle. Le taux de progression de la fibrose était de 0,142 unité de fibrose par an.

En analyse multivariée, la séropositivité VIH ($p < 0,001$), la consommation d'alcool > 50 g/j ($p = 0,002$), l'âge au moment de l'infection > 25 ans ($p < 0,001$) et une immunodépression sévère $CD4 < 200/mm^3$ ($p < 0,001$) étaient indépendamment associés à un taux de progression plus élevé de la fibrose. Chez les sujets co-infectés, la consommation d'alcool > 50 g/j ($p = 0,002$), l'âge au moment de l'infection > 25 ans ($p < 0,001$) et une immunodépression sévère $CD4 < 200/mm^3$ ($p < 0,001$) étaient indépendamment associés à une vitesse de progression plus rapide de la fibrose. Le délai médian de constitution de la

cirrhose était de 26 ans (22 à 34) chez les patients co-infectés et de 38 ans (32 à 47) chez les patients infectés par le VHC seul. Ainsi par exemple, chez un sujet co-infecté avec des CD4 < 200/mm³ et buvant plus de 50 g/j d'alcool, la vitesse de progression de la fibrose est de 0,250 unité de fibrose par an, aboutissant à une cirrhose en 16 ans. Chez un sujet co-infecté avec des CD4 >200/mm³ et buvant < 50 g/j d'alcool, la vitesse de progression de la fibrose est plus lente : 0,111 unité de fibrose par an, aboutissant à une cirrhose en 36 ans. Enfin, chez un jeune patient abstinent infecté par le VHC seul, la vitesse de progression de la fibrose est de 0,101 unité de fibrose par an aboutissant à une cirrhose en 40 ans.

L'influence des traitements antirétroviraux a été étudiée chez 74 patients. Il n'y avait pas de différence sur la vitesse de progression de la fibrose entre les patients traités ou non traités. Seul le petit groupe (12) de patients traités avec des thérapeutiques antirétrovirales très actives associant un inhibiteur de protéase et 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse avait une tendance à une vitesse de progression plus lente de la fibrose (0,099 unité de fibrose par an). L'intérêt de cette étude repose, d'une part, sur l'appariement entre les deux groupes de patient qui tient compte de facteurs de risques connus de progression de la fibrose chez les patients infectés par le VHC, et, d'autre part, sur la méthode utilisée pour quantifier la fibrose, qui est reproductible et validée. Les limites de cette étude sont liées d'une part à la progression supposée linéaire de la fibrose, qui n'est pas démontrée, et d'autre part au fait que la fibrose puisse préexister avant le contact avec le VHC du fait d'une consommation alcoolique préexistante. Cependant, le modèle utilisé semble valable puisque dans cette étude comme dans l'étude précédente chez les sujets non co-infectés, le taux de progression de la fibrose dans les groupes de patients ayant eu deux biopsies hépatiques donne des résultats comparables.

La durée de contamination et l'âge au moment de l'infection sont toujours délicats à apprécier, mais en utilisant uniquement les groupes de patients transfusés ou contaminés par toxicomanie intraveineuse, le risque d'erreurs était limité. Les auteurs n'ont pas étudié le rôle du génotype et de la virémie VHC sur la progression de la fibrose. Cependant, le génotype n'intervient pas sur la vitesse de progression de la fibrose chez les patients infectés par le VHC seul, et son influence sur l'évolution de la maladie VHC chez les transplantés reste controversée. On sait par ailleurs que la virémie VHC est plus importante chez les sujets coinfectés, et que celle-ci est inversement corrélée au niveau d'immunodépression évalué par le taux de CD4, mais aucune corrélation n'avait été notée dans une précédente étude avec l'activité histologique (4). Le rôle des traitements antirétroviraux sur la vitesse de progression de la

fibrose hépatique semble limité à l'exception des thérapeutiques antirétrovirales très actives associant un inhibiteur de protéase et 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Cependant, le nombre de malades avec ce type de traitement est trop limité dans cette étude pour pouvoir conclure.

L'intérêt de ce travail est, grâce à une méthodologie originale, d'avoir identifié des facteurs de risque associés à une augmentation de la vitesse de progression de la fibrose chez les patients co-infectés, permettant ainsi de les prendre en compte dans les stratégies thérapeutique anti-VHC.

1 - Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L et al.

" HIV infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis "

J Hepatol, 1997, 26, 1-5

2 - Darby SC, Ewart DW, Giangrande PLF et al.

" Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C "

Lancet, 1997, 350, 1425-31

3 - Poynard T, Bedossa P, Opolon P

" Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C "

Lancet, 1997, 349, 825-32

4 - Serfaty L, Costagliola D, Wendum D et al.

" Does HIV infection aggravate chronic hepatitis C in IV drug users ? a case-control study "

Hepatology, 1998, 28 (suppl), 462A