

VHC - VIH

Le risque d'affection hépatique évolutive liée au VHC serait plus important en cas de co-infection par le VIH

Lionel Piroth

Service des maladies infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire (Dijon)

Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in HIV-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection

Lesens O.,
Deschênes M.,
Steben M.,
Bélangier G.,
Tsoukas C.M
The Journal of
Infectious
Diseases,
1999, 179,
1254-8

L'influence du virus de l'hépatite C sur l'évolution clinique des patients infectés par le VIH reste toujours controversée. Une étude prospective incluant 147 patients hémophiles suivis plus de 15 ans renforce l'idée que, pour certains groupes de patients, l'infection par le VHC est délétère et nécessiterait une prise en charge thérapeutique active.

Si les conséquences de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) sont assez bien connues chez les sujets non infectés par le VIH, leur importance chez les sujets co-infectés par le VIH reste très discutée. En particulier, l'influence de

l'infection par le VIH sur l'évolution de l'hépatite chronique C, et à l'inverse l'impact de la co-infection par le VHC sur l'évolution naturelle de l'infection par le VIH sont encore imparfaitement connus. Par extension, le bénéfice éventuel des thérapeutiques anti-VHC chez les patients co-infectés par le VIH reste à déterminer.

Afin d'apporter des éléments de réponse, 147 patients hémophiles, infectés par le VIH et le VHC entre 1978 et 1985, ont été inclus dans une cohorte prospective canadienne entre 1982 et 1985. La date de contamination par le VIH était établie comme étant la date médiane entre la dernière sérologie négative et la première sérologie positive, ou comme la date de première administration de concentré de facteurs de la coagulation en cas d'absence de sérologie négative. La date de contamination par le VHC correspondait également à la date de première administration de concentré. La date d'origine de la cohorte était la date de contamination par le VIH. A partir de leur inclusion dans la cohorte, une évaluation clinique, immunologique, et biologique était réalisée tous les 6 mois pour chaque patient inclus. Deux critères de jugement ont été utilisés:

- le diagnostic d'affection hépatique évolutive liée au VHC était établi (en l'absence d'affections hépatiques d'autres causes) par l'apparition d'une hyperbilirubinémie prolongée ($>21 \mu\text{mol/l}$), et/ou d'une ascite avec hypertension portale, et/ou une encéphalopathie hépatique, et/ou un hépatocarcinome ou une cirrhose histologiquement prouvés, et/ou des varices œsophagiennes ou gastriques;
- le diagnostic de sida défini selon les critères de la classification 1993 du CDC.

Les patients n'ayant pas évolué ont été censurés à la date du 1er janvier 1998. Les différences d'évolution vers l'un ou l'autre des critères de jugement ont été étudiées selon la méthode de Kaplan-Meier, avec test du Log-rank en analyse univariée et modélisation de Cox en multivariée.

Quatre-vingt-un patients inclus (âgés en moyenne de $19,7 \pm 1,3$ ans au moment de l'infection par le VHC) porteurs d'une hémophilie VIII, sévère dans 78% des cas, étaient co-infectés par le VIH et le VHC. Parmi eux, 54 (67%) ont développé un sida et 49 (61%) sont décédés. Vingt-deux patients (27%) ont présenté une affection hépatique évolutive (dans tous les cas une élévation de la bilirubinémie) avec un délai médian par rapport à la date de contamination par le VHC de 17 ans. Vingt d'entre eux sont décédés, d'un sida dans 16 cas ou du fait de l'affection hépatique dans 4 cas.

En comparant les patients co-infectés ayant présenté ou non une

affection hépatitique C évolutive, la progression vers le sida était significativement plus rapide dans le premier groupe que dans le second, tant en analyse univariée qu'en analyse multivariée (risque relatif = 2, intervalle de confiance 1,08-3,7, $p=0,03$). L'âge plus élevé au moment de la contamination par le VHC était aussi un facteur de risque significatif, tandis que le taux de lymphocytes CD4+ ne l'était pas.

En comparant les patients co-infectés ayant développé une affection hépatique évolutive à ceux n'ayant pas évolué en analyse multivariée, l'existence d'un sida était le seul facteur de risque significatif d'évolution (risque relatif = 3,6, intervalle de confiance 1,3-10).

Enfin, la comparaison des 81 patients co-infectés avec 53 patients hémophiles non infectés par le VIH mais infectés par le VHC a montré que les patients séronégatifs pour le VIH présentaient une hémophilie moins sévère que les patients co-infectés. Seuls 3 patients VIH-négatifs ont présenté une affection hépatitique C évolutive (2 hyperbilirubinémies, un hépatocarcinome), avec un risque de survenue d'affection hépatique progressive associé au statut VIH positif de 7,4 en analyse multivariée (risque relatif = 2,2-22,5).

La principale conclusion des auteurs est que le VHC doit être considéré comme un pathogène opportuniste chez les sujets infectés par le VIH, car le risque d'affection hépatique évolutive liée au VHC est plus important en cas d'infection par le VIH, et plus encore chez les patients présentant un sida. De plus, les patients présentant une telle affection hépatique évolutive seraient plus à risque de développer un sida ou de décéder que les autres.

La force principale de ce travail est de porter sur une cohorte prospective homogène de patients hémophiles sur une longue durée, supérieure à 15 ans. Mais plusieurs limites viennent pondérer ces résultats, liées à la difficulté d'étudier de façon prospective la co-infection VIH-VHC, dès lors que l'on prend en compte aussi les répercussions hépatiques et pas seulement le retentissement sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH comme l'ont fait les premières études sur le sujet. Le fait de n'avoir inclus que des hémophiles ne permet pas d'extrapoler ces résultats à l'ensemble des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Les répercussions de l'infection par le VHC semblent plus fréquentes et plus sévères chez les hémophiles, en particulier ceux qui ont été suivis pour la première fois dans les années 70. De fait, comme cela est retrouvé dans cette étude, la durée de l'infection par le VHC est souvent plus longue que la durée de l'infection par le VIH chez ces patients, même s'il existe un degré d'incertitude (non précisé par les auteurs dans

cette étude) quant aux dates réelles de contamination par le VIH et le VHC.

Une autre difficulté majeure dans l'étude de la co-infection VIH-VHC réside dans le choix du critère d'évolution de l'infection par le VHC. Si un critère clinique ou histologique semble être a priori le plus satisfaisant, il est difficile de dater exactement l'apparition de varices, d'une cirrhose ou d'un hépatocarcinome, en dehors de la réalisation systématique et répétée d'examen invasifs sans bénéfice individuel direct. Un tel protocole d'étude n'est pas compatible avec l'étude d'une cohorte historique et nécessiterait de constituer une cohorte *de novo*, n'apportant pas de réponse avant probablement une dizaine d'années, alors que les questions se posent maintenant de façon aiguë. Dans l'étude de Lesens et coll., qui porte sur une cohorte en partie historique, l'existence d'une affection hépatique évolutive a été retenue dans 21 des 22 cas sur l'apparition d'une hyperbilirubinémie prolongée, critère biologique évocateur de cirrhose. Cette hyperbilirubinémie s'est complétée au cours du suivi dans 17 cas par une manifestation clinique hépatique ou dans 1 cas par une histologie hépatique *post mortem*. Les précautions prises par les auteurs (exigence de l'apparition d'une élévation persistante et prolongée de la bilirubine sérique, exclusion des patients présentant des atteintes hépatiques autres, exclusion des causes médicamenteuses) garantissent la fiabilité de ce critère biologique, même s'il n'a pas été pratiqué de confirmation histologique chez ces patients hémophiles.

Enfin, concernant l'étude de l'influence de l'infection par le VHC sur l'évolution vers le sida, le fait que les lymphocytes CD4+ n'apparaissent pas comme des facteurs pronostiques d'évolution est surprenant, possiblement lié à un manque de puissance statistique. De plus, l'absence de charges virales plasmatiques VIH itératives et le manque de données quant aux traitements antirétroviraux pris par les patients ne permettent pas de tirer des conclusions définitives à partir des résultats présentés.

Au total, cette étude montre que chez les patients hémophiles infectés par le VIH, l'infection par le VHC peut être délétère du fait de la survenue d'affections hépatiques parfois sévères. Si l'on retient le concept d'infection dont la fréquence et/ou la sévérité est augmentée chez le patient immunodéprimé pour définir une infection opportuniste, le VHC peut être considéré de ce fait comme un agent opportuniste. Ces résultats plaident pour une prise en charge active de la co-infection par le VHC, et ce même si des études prospectives tenant notamment compte des possibilités thérapeutiques actuelles tant vis-à-vis du VIH que du VHC sont nécessaires. - Lionel Piroth