

# Impact du VIH sur l'évolution de l'hépatite C chronique

Lionel Piroth

Service des maladies infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire (Dijon)

**Influence of  
HIV infection  
on the course  
of hepatitis C  
virus infection  
: a  
meta-analysis**  
Graham C.S.,  
Baden L.R.,  
Yu E., Mrus  
J.M., Carnie J.,  
Heeren T.,  
Koziel M.J.  
Clinical  
Infectious  
Diseases,  
2001, 33,  
562-569

**L'influence négative du VIH sur l'évolution de l'hépatite chronique C a déjà été mise en avant dans de nombreuses études cliniques, même si l'existence de résultats parfois contradictoires et la diversité des méthodologies utilisées ne permettent pas d'être définitif. Une méta-analyse de huit études de cohorte renforce cette notion d'un plus grand risque de complications hépatiques chez les patients infectés par le VHC, en cas \_de coinfection par le VIH.**

L'existence de coinfections par le VIH et le VHC a depuis longtemps conduit à s'interroger sur l'influence de l'un sur l'évolution naturelle de l'infection générée par l'autre. Les avancées thérapeutiques antivirales récentes et les stratégies potentielles en découlant n'ont fait que renforcer l'intérêt de ces questions. Dans le cas de l'influence du VIH sur l'hépatite chronique C, la tendance qui se dégage de l'ensemble des

travaux portant sur le sujet est que le VIH serait un facteur aggravant. Cependant, l'hétérogénéité des études menées, tant sur le plan des populations étudiées, des critères d'inclusion, que des critères d'appréciation, entre autres, rend difficile une approche synthétique et définitive du problème.

De ce fait, Graham et coll. ont conduit une méta-analyse des études évaluant l'impact du VIH sur l'infection par le VHC. Outre le fait d'avoir été publiées *in extenso*, les études retenues pour cette méta-analyse devaient porter sur des cohortes de patients infectés par le VHC ou coinfectés VIH-VHC, et permettre d'utiliser des critères de jugement objectifs. Ces critères de jugement étaient la constatation d'une cirrhose histologiquement prouvée et/ou la survenue d'une décompensation hépatique clinique (définie comme la présence d'au moins 2 des signes suivants : ascite, encéphalopathie hépatique, saignements sur varices oesophagiennes ou hyper-bilirubinémie conjuguée indépendante des thérapeutiques administrées). A partir des données quantitatives extraites de ces études, les auteurs ont pu recréer des tableaux de contingence et calculer les risques relatifs bruts et ajustés individuels et globaux.

Huit études de cohorte (dont 5 historiques) publiées entre 1993 et 1999, incluant entre 55 et 547 patients chacune, ont été retenues pour l'analyse (soit un total de 1971 patients dont 699 coinfectés par le VIH et le VHC). Quatre de ces études (611 patients) ne concernent que des patients hémophiles, et retiennent comme événement la survenue d'une décompensation hépatique clinique (plus ou moins les données histologiques hépatiques), tandis que les 4 autres considèrent uniquement la survenue d'une cirrhose prouvée histologiquement, après exclusion des sujets présentant une antigénémie HBs positive. Chacune de ces 8 études analysées individuellement suggère un sur-risque lié à l'existence d'une coinfection par le VIH, mais qui n'est statistiquement significatif que dans 4 d'entre elles (2 avec événement clinique et 2 avec événement histologique), après ajustement sur les diverses covariables prises en compte dans chacune d'elles. Les risques relatifs ajustés calculés varient entre 3,2 et 21,4 pour les études "cliniques" et entre 1,46 et 3,90 pour les études "histologiques".

Après méta-analyse de l'ensemble des 8 études regroupées, le risque relatif ajusté d'événement hépatique chez les patients coinfectés VIH-VHC par rapport aux patients infectés par le VHC seul est de 2,92 (IC 95% 1,70-5,01). Ce sur-risque reste statistiquement significatif lors des analyses de sous-groupe, à savoir 2,07 (IC 95% 1,40-3,07) pour les cirrhoses histologiquement prouvées et 6,14 (IC 95% 2,86-13,20) pour les décompensations hépatiques cliniques.

Au total, le gain de puissance statistique inhérent à la réalisation d'une méta-analyse permet de confirmer le caractère aggravant d'une coinfection par le VIH sur l'évolution d'une hépatite C chronique. Ce gain de puissance se fait aux dépens d'une finesse d'analyse et au prix d'une accumulation de biais et de limites potentiels, qui sont pour la plupart bien discutés par les auteurs. Ainsi, les patients hémophiles représentent plus de 40% de la population étudiée (830 patients dont 304 coinfectés), tandis que les patients contaminés par transfusion représentent plus de 10% de l'effectif total.

Du fait des particularités de l'infection par le VHC chez les patients hémophiles (infection VHC généralement plus ancienne avec sur-infection secondaire par le VIH, inoculations possiblement plus importantes, entre autres possibilités), on ne saurait exclure que le sur-risque mis en évidence par méta-analyse ne soit partiellement le fait de cette sur-représentation, et que les conclusions pourraient être autres chez des patients toxicomanes ou anciens toxicomanes, par exemple. Une autre limite conséquente tient à la non prise en compte systématique dans les 8 études de facteurs de confusion potentiels, tels que la consommation d'alcool, ou dans une moindre mesure le sexe, l'ancienneté des infections par le VIH et le VHC, le statut immunitaire et les traitements antiviraux en général.

De plus, il est notable que les travaux incluant des patients hémophiles étudient la survenue de décompensations hépatiques cliniques, probablement du fait d'un recul plus important, ce qui assure un certain degré d'exhaustivité, même si la lourdeur des études et le nombre moins important de patients évaluables conduit à des intervalles de confiance très larges. Les autres études utilisent une évaluation histologique, critère quantifiable et qui permet par sa répétition éventuelle de préciser la cinétique histologique de l'infection. Cependant, une telle approche expose à un risque de biais de recrutement, la réalisation de la ponction biopsie hépatique pouvant dépendre de facteurs aléatoires tels que la volonté et la disponibilité du patient ou les indications retenues par le médecin. Quoi qu'il en soit, les événements "cirrhose histologique" ou "décompensation hépatique clinique" retenus pour la méta-analyse supposent une ancienneté de l'infection par le VHC suffisamment longue pour être pleinement pertinents.

Une bonne illustration de cette exigence peut être donnée à partir des résultats de l'une des 8 études retenues<sup>1</sup>, qui avait montré clairement après ajustement que la fibrose progressait significativement plus rapidement chez les patients coinfectés que chez les patients monoinfectés VHC (durée moyenne estimée d'évolution de l'infection vers la cirrhose de 26 ans *versus* 38 ans,  $p < 0,0001$ ). Or, le risque relatif ajusté de cirrhose

calculé à partir des données de cette même étude, à l'occasion de la méta-analyse, n'est pas significativement différent entre les 2 groupes (1,46 ; IC 95 % 0,76-2,83). Cela n'est guère surprenant au vu de l'ancienneté moyenne de l'infection par le VHC dans ce même travail (environ 13 ans), mais peut conduire à des interprétations contradictoires.

Au total, cette méta-analyse permet de souligner le fait que seules des études de cohorte, comparatives, de grande ampleur, assurant un recul suffisant, prenant en compte dès l'origine tous les facteurs pronostiques connus liés au VHC comme au VIH, pourront établir formellement l'effet du VIH sur l'infection VHC. Cependant et malgré ses limites, ce travail renforce la notion d'un plus grand risque de complications hépatiques chez les patients infectés par le VHC, en cas de coinfection par le VIH. Resituée dans un contexte d'études épidémiologiques et cliniques, y compris très récentes<sup>2,3</sup>, il ne subsiste guère de doutes quant au rôle délétère exercé par le VIH sur l'évolution de l'infection VHC et quant à l'impact clinique de cette dernière chez les patients infectés par le VIH. Point n'est donc besoin d'attendre confirmation pour continuer à prendre activement en charge l'infection par le VHC chez les patients coinfectés, non pas malgré, mais à cause de cette coinfection VIH.

---

1 - Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V et al.

" Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group "  
Hepatology, 1999, 30, 1054-8

2 - Monga HK, Rodriguez-Barradas MC, Breaux K et al.

" Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with HIV infection "  
Clin Infect Dis, 2001, 33, 240-7

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

" Impact of early-untreated HIV infection on chronic hepatitis C in intravenous drug users : a case-control study "  
AIDS, 2001, 15, 2011-6