VIH – COINFECTION

Coinfections multiples

VIH - VHC - VHB - VHD

Christine Larsen
InVS (Paris)



Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain
Arribas J.R., Gonzalez-Garcia J.J., Lorenzo A., Montero D., Ladron de Guevara C., Montes M., Hernandez S., Pacheco R., Pena J.M., Vazquez J.J.
AIDS, 2005, 19(13), 1361-5

Peu de données sont disponibles sur la prévalence des hépatites multiples chez les patients séropositifs et l'impact mutuel des différents virus sur la réplication virale. Une étude parue dans *Aids* propose des résultats intéressants, malgré certaines limites méthodologiques.

La prise en charge à la fois diagnostique et thérapeutique de la maladie hépatique liée au virus des hépatites B (VHB), Delta (VHD) et C (VHC) s'inscrit précocement dans le suivi médical des personnes atteintes par le VIH (VIH+) pour tenter de limiter l'évolution vers les complications sévères de la maladie et de diminuer, ainsi, leur impact sur la mortalité des patients.

Prévalence

Le travail présenté par Arribas dans *Aids* est une étude transversale descriptive, réalisée sur 5 mois en 2003 dans un service d'infectiologie à Madrid. Cette étude avait pour but d'estimer la prévalence des hépatites « multiples » (B-C, B-D et B-D-C) parmi les personnes VIH+ et d'étudier l'impact des coinfections virales sur l'expression de la réplication de chacun de ces virus.

La population d'étude était constituée du sous groupe de personnes VIH+ prises en charge dans le service présentant des anticorps (Ac) anti-VHC+ ou un antigène (Ag) HBs+.

Des caractéristiques sociodémographiques et des données cliniques, virologiques et thérapeutiques de l'infection à VIH étaient collectées pour chacune des personnes ainsi que les principaux marqueurs sérologiques (Ac, Ag, ARN ou ADN) des virus VHB, VHD et VHC. La cirrhose était définie soit par la présence de critères cliniques de complications hépatiques comme l'ascite, soit par des critères biologiques ou histologiques de fibrose sévère.

Dans cette étude, une hépatite virale est dite « unique » en présence d'un seul marqueur sérique positif du VHB (Ag HBs) ou du VHC (Ac anti-VHC) et en l'absence de positivité des autres marqueurs dont les Ac anti-delta totaux. L'hépatite virale est dite « multiple » devant la présence concomitante d'au moins deux des marqueurs sériques suivants : Ac anti-VHC, Ag HBs, Ac anti-delta totaux. L'hépatite delta (Ac anti-delta +) était définie comme « active » en présence « persistante » d'IgM anti-delta positifs et comme « ancienne » en cas d'IgM anti-delta négatives. Les dosages des marqueurs sériques de réplication virale (PCR VHC, ADN VHB, Ag HBe, Ac anti-HBe, IgM anti-delta) étaient réalisés pour la plupart (sauf pour l'ADN VHB) avant traitement anti-viral et les techniques de dosage utilisées étaient identiques pour tous les patients.

Parmi les personnes VIH+ prises en charge dans ce service, la population d'étude a été constituée des 423 patients VIH+ ayant des Ac anti-VHC+ ou un Ag HBs+. Les principaux modes de transmission du VIH étaient l'usage de drogue (83 %), les rapports sexuels entre hommes (5 %) et les rapports hétérosexuels (9 %). La majorité des personnes (91,5 %, n = 403) présentaient une hépatite C « unique », 16 (3,8 %) une hépatite B « unique » et 20 (4,7 %) une hépatite « multiple » (B-C, B-D ou B-D-C). Le mode de transmission du VIH de toutes les personnes ayant une hépatite « multiple » était l'usage de drogue par injection, la majorité d'entre elles (15) possédant des marqueurs sérologiques positifs pour les trois virus des hépatites B, D et C. L'hépatite delta était « ancienne » pour deux tiers des personnes présentant une hépatite B-D ou B-D-C. Comparées aux personnes présentant une hépatite « unique », les personnes à hépatite « multiple » étaient globalement plus souvent atteintes de cirrhose. Comparées aux personnes présentant une hépatite « unique » B ou C, l'Ag HBe ou l'ARN VHC étaient respectivement plus souvent négatif parmi les personnes présentant une hépatite « multiple ».

Quel impact ?

Dans ce travail, où la population d'étude est restreinte aux seules personnes VIH+ ayant au moins un marqueur sérologique (Ac ou Ag) positif d'hépatite B ou C, la proportion des hépatites « uniques » est très élevée (95 %) mais elle est en rapport avec la définition de la population d'étude choisie. Si l'objectif de l'étude était d'estimer la prévalence des hépatites « uniques » et « multiples » parmi les personnes VIH+ prises en charge dans ce service, il aurait été souhaitable d'élargir la population d'étude à toutes les personnes VIH+ prises en charge pendant la durée de l'étude. Cela aurait permis, en termes de santé publique, d'évaluer l'impact réel de ces coinfections virales sur la prise en charge de l'ensemble des personnes VIH+ du service.

Par comparaison, une étude de prévalence des coinfections VIH et virus des hépatites a été réalisée, en France, dans la population élargie à toutes les personnes VIH+ prises en charge un jour donné à l'hôpital [1]. Dans cette étude, la prévalence de la coinfection « unique » VIH-VHB et VIH-VHC définie par les critères sérologiques retenus par Arribas (Ag HBs+ et Ac anti-VHC+) était estimée respectivement à 5,3 % [4,3 - 6,5] et 19,7 % [17,2 - 22,4] des personnes VIH+ prises en charge et la prévalence de la co-infection « multiple » VIH-VHB-VHC à 1,5 % [1,0 - 2,4] (données InVS, non publiées). Or la prévalence des coinfections VIH et virus des hépatites varie en fonction des modes prévalents de transmission du VIH dans un pays considéré [2,3], les modes de transmission de ces virus étant pour certains communs. Dans l'étude de prévalence française, le mode de transmission VIH des personnes prises en charge un jour donné était l'usage de drogue pour moins de 20 % d'entre elles, les rapports sexuels entre hommes pour 30 % et les rapports hétérosexuels pour 41 %. En Espagne, où le contexte épidémiologique de l'infection à VIH est différent puisque plus d'un patient VIH+ sur deux est usager de drogue par voie injectable, le poids des coinfections VIH et virus des hépatites dans la prise en charge des personnes VIH+, et en particulier de la co-infection VIH-VHC est probablement plus important que celui estimé dans l'étude française.

Cependant, si le travail d'Arribas ne répond pas à l'objectif attendu d'ordre épidémiologique, il alerte le clinicien quant à la fréquence des

1 - Larsen C, Pialoux G, Salmon D, et al « Prévalence des coinfections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004 » BEH, 2005, n° 23

2 - Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V et al. « Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy » JID 2005 ; 192 : 992-1002

3 - Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S et al. « Hepatitis B and HIV : prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the Eurosida cohort » AIDS, 2005, 19, 593-601

hépatites « multiples » en cas d'hépatite B diagnostiquée chez une personne VIH+ dont le mode de transmission VIH est l'usage de drogue par voie injectable.

L'objectif secondaire de ce travail et son originalité était d'étudier, en cas d'hépatite « multiple », l'impact des différents virus des hépatites sur l'expression de la réplication virale de chacun d'entre eux. Il est généralement admis que la réplication du virus de l'hépatite B est diminuée en cas d'hépatite delta chez les personnes non infectées par le VIH mais peu d'études ont étudié ces interactions chez les personnes VIH+.

Interpréter les interactions entre les différents virus des hépatites exige un suivi longitudinal de ces marqueurs de réplication au cours du temps afin de tenir compte de leurs fluctuations [4]. Or cet objectif ne peut pas être rempli par l'équipe d'Arribas du fait même du type transversal de leur étude. La méthodologie transversale ne permet en effet pas de tenir compte de la cinétique et de la dynamique des marqueurs sériques de réplication virale, ni de leur fluctuation au cours du temps les uns par rapport aux autres. L'interprétation des résultats présentés doit donc être prudente, d'autant plus que le calendrier des dosages de ces marqueurs par rapport à l'inclusion des personnes dans l'étude n'est pas précisé.

Ni les limites de cette étude, ni les perspectives données à ce travail ne sont abordées dans la discussion. Les résultats sont parfois comparés à des travaux anciens, publiés et réalisés au sein de populations très différentes (patients ayant tous une hépatite B chronique, surinfectée delta, par exemple) ou avec une méthodologie autre (étude prospective de cohorte). Si les objectifs du travail d'Arribas pouvaient motiver un intérêt incontestable sur le plan épidémiologique, il est particulièrement dommage que la méthodologie adoptée et la population d'étude choisie n'aient pu y répondre. **- Christine Larsen**

4 - Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P et al. « Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/ hepatitis C virus-co-infected patients » Hepatology, 2005 (in press)

Points clés

Dans cette étude transversale espagnole, 4,7 % des patients atteints par le VIH et ayant au moins un marqueur sérique positif d'hépatite virale B ou C présentent une hépatite multiple (B-C, B-D, ou B-D-C).

Plus de la moitié des patients qui présentent une hépatite B chronique, ont une autre hépatite virale associée (D ou C).

Ces hépatites multiples, toutes liées à l'usage de drogues par voie injectable, sont plus souvent associées à une cirrhose qu'en cas d'hépatite B ou C isolée.

En présence d'une hépatite triple B-D-C, le virus Delta semble inhiber la réplication des deux autres virus hépatotropes présents.