



Etat des lieux : Dossier Hépatite C

Hépatites virales et vih

par Stanislas Pol

Le virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) et les virus des hépatites B (VHB) et C (VHC) partagent les mêmes voies de transmission (principalement parentérale et à un moindre degré sexuelle et verticale). Cette communauté de transmission explique la fréquence élevée des co-infections, très variable selon les facteurs de risques.

Le problème des hépatites virales est longtemps resté au second plan derrière la nécessaire priorité accordée au traitement de l'infection VIH et de ses complications, des problèmes socio-psychologiques et économiques liés à l'usage de drogues.

La prise en charge de l'infection par le VIH chez les usagers de drogues vient d'être révolutionnée par deux événements : l'élargissement de la trithérapie de l'infection rétrovirale et l'accès possible à la substitution. Ces deux événements majeurs ont de multiples implications, notamment sur la prise en charge de ceux (environ 85 %) infectés par des virus hépatotropes.

En effet, la trithérapie, en augmentant l'espérance de vie pourrait " démasquer " une morbidité, voire une mortalité liées aux infections hépatotropes que l'on voyait peu antérieurement. Il importe donc de se poser la question de l'indication des traitements antiviraux anti-hépatites chez les sujets coinfectés par les virus des hépatites.

Pour l'infection virale B, l'interféron-alpha était moyennement efficace antérieurement ; au contraire, la lamivudine (3TC ou epivir), habituellement prescrite dans les bi ou trithérapies antirétrovirales, a une efficacité pratiquement constante (sous réserve des risques d'échappement de l'ordre de 15 %) permettant d'espérer une inactivité de l'hépatopathie virale B chez les sujets co-infectés par le VIH.

L'infection par le virus de l'hépatite B ne devrait donc plus être un problème réel, et ne doit pas empêcher une politique active de vaccination prophylactique.

Le VIH est associé à une plus grande fréquence de l'infection VHC, en modifie les expressions sérologiques et la sévérité histologique (augmentation du nombre des cirrhoses et accélération de leur temps de survenue) et on sait que l'interféron-alpha seul a un effet inconstant sur le contrôle de la répllication virale C en cas de co-infection VIH. Ainsi des associations ribavirine-interféron devraient-elles être évaluées d'autant plus que la trithérapie antirétrovirale modifiera peu les chances de succès du traitement de l'hépatite C, car elle ne diminue pas la charge virale C qui conditionne la réponse au traitement.

Le but principal des traitements des hépatites chroniques est d'obtenir, non pas une guérison de l'infection (rarement obtenue), mais une inactivité de la maladie hépatique

qui mettra les sujets à l'abri du risque de détérioration histologique ultérieure, de survenue de la cirrhose et de ses complications.

La substitution, en permettant la resocialisation de l'usager de drogues et ainsi l'accès aux soins, en a aussi modifié la prise en charge ; celle-ci sera couplée à une discussion qui vise l'obtention d'un arrêt de la surconsommation d'alcool, facteur de dégradation de la maladie hépatique et contre-indication relative à l'utilisation de l'Interféron. La pluridisciplinarité permettra le traitement non seulement de l'infection rétrovirale mais aussi des infections hépatotropes, des problèmes de surconsommation de toxiques (psychotropes ou alcool) et des problèmes sociaux (précarité) ou psychologiques.

Ainsi la combinaison de la trithérapie antirétrovirale et de la substitution de l'usage de drogues intraveineux va-t-elle permettre d'espérer une meilleure prise en charge, non seulement en termes pratiques, mais aussi en termes d'efficacité. On ne méconnaîtra pas enfin l'indispensable information sur :

- L'importance d'une tempérance voire d'une abstinence d'alcool ;
- les possibles traitements antiviraux précoces contre les infections virales B ou C au moment de la contamination (qui permettent d'obtenir des résultats très supérieurs au traitement des hépatites chroniques) ;
- la nécessité, certes, des programmes d'échanges de seringues, mais aussi la nécessité d'éviter le partage du coton ou de toute autre procédure qui expose à la contamination par le virus C : la politique de réduction des risques a permis de diminuer la fréquence des infections par le VIH mais pas celle du VHC chez les usagers de drogues.

De l'infection par le VIH sur l'évolution des hépatites B et C

par A. Landau

La prévalence des infections chroniques par le virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) chez les toxicomanes co-infectés par le VIH est respectivement de 10 et de 70 %. Le présent article s'efforce d'évaluer les différentes interactions entre virus de l'hépatite B (VHB), virus de l'hépatite C (VHC), alcool et VIH.

Influence du VIH sur le VHB

La co-infection VIH-VHB favorise le passage à la chronicité ainsi qu'une majoration de la réplication du VHB dans le sang et dans le foie. Il existe aussi un risque de réactivation spontanée du VHB chez des patients présentant une sérologie faussement rassurante (présence d'anticorps anti-HBc ou anti-HBs isolés).

Dans tous les cas, l'infection par le VIH favorise la persistance du VHB à un niveau de réplication plus élevé que les patients immunocompétents.. L'activité des transaminases peut être faussement rassurante, elle n'est pas corrélée avec la sévérité de la maladie hépatique.. L'évolution vers la cirrhose semble plus fréquente. L'infection par le VIH favorise la transmission mère-enfant du VHB pendant la grossesse.

Traitement de la co-infection VHB-VIH

L'AZT et le DDI n'ont pas d'action sur le VHB.

La vidarabine, sous forme d'injection quotidienne intramusculaire pendant un mois, semble peu active chez les patients co-infectés par le VIH.

L'interféron-alpha à la dose de six millions d'unités trois fois par semaine en sous-cutané peut permettre d'obtenir une réponse souvent transitoire en diminuant la réplication virale du VHB et l'activité des transaminases.

Le 3TC, qui fait partie des combinaisons thérapeutiques pour le VIH, est un analogue nucléosidique qui possède une activité inhibitrice puissante sur le VHB à la dose de 150 mg par jour par voie orale (prescrit à la dose de 300 mg par jour dans l'infection par le VIH) avec une nette diminution de la réplication du virus associée à une séroconversion dans le système e (apparition d'anticorps anti-HBe et disparition de l'antigène HBe témoin indirect de l'arrêt de la multiplication virale). Il est probable que l'activité du 3TC, prescrit en monothérapie chez l'immunocompétent ou inclus dans les multithérapies en cas de co-infection par le VIH diminue après six mois d'utilisation avec apparition de mutants résistants. D'où la nécessité de traitements combinés anti-VHB.

Le famciclovir prodrogue du penciclovir à la dose de 500 mg trois fois par jour par voie orale pourrait être une association de choix dans les stratégies de lutte anti-VHB.

Influence des antiprotéases sur le VHB et le VHC

La restitution sous antiprotéase d'une certaine qualité dans la réponse immunologique va pouvoir entraîner une diminution de la réplication du VHB avec apparition des anticorps anti-HBe.. Toutefois, la restauration de la réponse immune ne va pas sans poser de problèmes chez ces patients co-infectés par le VIH, avec en particulier le risque de décompensation et une hépatopathie sévère sous-jacente (d'où la nécessité d'évaluer la gravité de la maladie hépatique par une biopsie hépatique en amont de la mise en route des traitements antiviraux) avant amélioration secondaire de l'hépatite B.

Pour l'infection par le VHC, des phénomènes de dégradation histologiques de la maladie hépatique par restauration d'un certain degré d'immunité cellulaire ont déjà été décrits.

Influence du VIH sur le VHC

Le risque de passage à la chronicité se situe autour de 80 % avec évolution fréquente vers la cirrhose. Comme chez l'immunocompétent, on retrouve des transaminases sub-normales, ce qui complique le dépistage d'autant que dans cette population, il existe dans 20 % des cas des tests sérologiques de dépistage (Elisa/Riba) indéterminés d'où l'intérêt de la PCR (recherche de l'ARN du VHC) dans ce groupe. De plus, il existe des phénomènes de séroconversion (négativité d'une sérologie VHC antérieurement positive) justifiant là aussi le recours à la PCR. Comme pour le VHB, la réplication du VHC dans cette situation est majorée. La transmission materno-fœtale de l'infection par le VHC est augmentée dans cette situation puisqu'elle est estimée à environ 40 %. La répartition des génotypes est identique à la population non infectée par le VIH. On retrouve essentiellement des génotypes de type 3a, lesquels répondent bien au traitement dans la population des toxicomanes récemment co-infectés VIH et VHC.

Traitement de la co-infection VHC-VIH

L'interféron-alpha à la dose de trois millions d'unités trois fois par semaine pendant six mois entraîne une réponse prolongée (définie par la normalisation des transaminases et la négativité de l'ARN du VHC) chez 15 % des patients, tous génotypes confondus.. Toutefois, lorsque l'on analyse les sous-groupes, on observe une réponse long terme dans environ 35 % chez les patients porteurs du génotype 3a. Il n'existe pas de corrélation évidente entre la réponse au traitement et l'importance du déficit immunitaire. Des traitements combinés chez les non-répondeurs associant l'interféron à la ribavirine (sous forme de trois comprimés par jour) pourraient augmenter le pourcentage de patients répondeurs.

Une antiprotéase active sur la réplication du VHC est en cours d'élaboration.

Alcool/VIH/hépatites virales

Il convient de souligner que l'alcool est un cofacteur souvent méconnu d'aggravation de la maladie hépatique, qu'elle soit liée au VHB ou au VHC. La consommation de boissons alcoolisées dans ce contexte doit être évaluée et discutée.

Vaccination contre l'infection par le VHB et le VHC chez les patients VIH+

L'immunosuppression diminue les réponses vaccinales. Les schémas classiques de vaccination évalués chez les homos ou bisexuels et les usagers de drogues ont montré un taux de réponse significativement inférieur et de durée raccourcie par rapport à la population générale. Il semble donc nécessaire d'augmenter le nombre d'injections ou de doses. Cependant, une fois la réponse obtenue, la protection contre l'infection par le VHB paraît efficace. Cette protection doit s'appliquer aussi pour l'entourage. Il n'existe malheureusement pas pour l'instant de vaccin contre le VHC disponible.

Conclusions

La modification du profil évolutif de l'infection par le VIH grâce aux avancées des traitements antirétroviraux a souligné l'aspect délétère de certains virus associés qui ne s'exprimaient pas auparavant en terme de surmorbidité ou de surmortalité puisque masqué par les infections opportunistes.

Aujourd'hui, il est inconcevable de ne pas prendre en compte ces facteurs de surmortalité d'autant que des thérapeutiques efficaces existent. Il est fondamental que des équipes multidisciplinaires incluant des médecins généralistes, des spécialistes de la toxicomanie, du VIH, de l'alcoologie et de l'hépatologie se rassemblent afin que chaque patient puisse bénéficier d'une prise en charge globale. Ce type d'activité pourrait être développée au sein des réseaux VIH et VHC. Tout cela permettrait d'évaluer sur le plan clinique, virologique et histologique tout les patients co-infectés devant bénéficier d'une modification de leur traitement anti-VIH et avant d'initier un traitement spécifique contre le VHB ou le VHC.

La réduction des risques à l'épreuve du VHC

par Brigitte Reboulot

Si les stratégies de réduction des risques ont montré leur efficacité pour limiter la progression de l'infection à VIH chez les usagers de drogues par voie intraveineuse, beaucoup de questions restent par contre en suspens concernant l'incidence de l'infection par le VHC dans cette population et l'impact des programmes de réduction des risques.

Une équipe australienne a mené une étude parmi les usagers de drogues bénéficiant d'un traitement de substitution dans le cadre des programmes méthadone.

Une enquête de 1994 estimait à moins de 4 % la proportion d'usagers de drogue infectés par le VIH dans l'Etat de Victoria, sur une population de 50000 à 80000 toxicomanes. La politique de réduction des risques était basée sur l'éducation des usagers de drogues, l'échange et la distribution de seringues, la mise à disposition de désinfectant pour les injections. En outre, l'accent avait été mis sur la nécessité de diminuer la fréquence des injections parmi les usagers de drogues ou tout au moins les pratiques de partage.

Une présentation de la situation montre qu'il existe un très large accès au matériel stérile avec 167 points d'échange de seringues et la délivrance par 70 % des 1300 pharmacies de l'Etat. Le délai d'attente pour entrer dans un programme méthadone est inférieur à un jour et plus de 3 200 personnes ont intégré un tel programme entre 1992 et 1994.

L'étude rétrospective ⁽¹⁾ menée par Crofts concerne 1741 personnes consultant pour un programme méthadone entre 1991 et 1995. Ces patients ont bénéficié d'une recherche d'anticorps anti-VHC lors de leur première consultation. Les sujets, qui étaient initialement séronégatifs et qui ont eu un test répété, ont été inclus dans la deuxième partie de l'étude.

Une enquête rétrospective a permis d'identifier ces personnes suivant leur âge, la durée d'usage de drogues par voie intraveineuse, l'usage de drogue intraveineuse pendant le traitement par méthadone, les doses de méthadone prescrites et de retrouver parfois une phase symptomatique au moment de la primo-infection par le VHC, c'est-à-dire antérieurement à la séroconversion.

Les détails de l'histoire de ces sujets initialement séronégatifs vis-à-vis du VHC ont permis de comparer les caractéristiques de ceux qui avaient séroconverti et de ceux qui étaient restés négatifs, en essayant d'identifier des facteurs de risques pour le VHC.

Prévalence VHC élevée

Les résultats globaux de l'enquête mettent en évidence que parmi la population étudiée, l'exposition au VHC est beaucoup plus fréquente que pour le VIH avec 68 % des sujets ayant des anticorps anti-VHC. Cette proportion décroît sensiblement de 1991 à 1995, de 71,1 % à 52,3 %.

Au cours de ces cinq ans, 73 sujets séronégatifs au premier test de dépistage ont bénéficié d'un deuxième test. Les proportions sont à peu près identiques dans les trois groupes déterminés :

- sous traitement de méthadone en continu entre les deux tests (25 personnes) ;
- traitement par la méthadone interrompu ou intermittent (26) ;

- jamais traités par la méthadone (22).

Les résultats de cette étude mettent en évidence une haute incidence de l'infection par le VHC parmi les usagers de drogues initialement séronégatifs et retestés, que ceux-ci soient ou non sous méthadone. 26 % des sujets, soit 19 patients, ont séroconverti pendant cette période. Il n'y a pas de différence significative du taux d'incidence cumulée sur cinq ans, entre les trois groupes.

Les résultats comparés entre sujets séroconvertis et non-séroconvertis (toujours VHC-) sont résumés dans le tableau suivant :

	séroconvertis	non-séroconvertis (VHC-)	<i>p</i>
Nombre	19	54	
Proportion d'hommes	47,4 %	53,7 %	NS
Age moyen à la 1ère injection	21,7 (4,5)	25,2 (6,6)	0,01
Age moyen lors du 1er test VHC	29,2 (4,3)	32,8 (6,3)	0,09
Durée moyenne UDVI	7,5 (3,2)	7,9 (2,9)	NS
Exposition antérieure au VHB	6 (31,6 %)	5 (9,2 %)	0,03
Transaminases élevées	9 (47,4 %)	5 (9,02 %)	0,001
Méthadone :			
- dose moyenne initiale (mg)	33,9 (16,4)	35,3 (15,5)	NS
- dose moyenne maximum (mg)	44,5 (18,4)	49,2 (22,4)	NS
Méthadone entre les 2 tests :			
- en continu	9	16	NS
- interrompue	6	20	
- jamais sous méthadone	4	18	
Usage d'héroïne prouvé entre les deux tests			
	17 (89,5 %)	50 (92,7 %)	NS

Les usagers de drogues par voie intraveineuse qui se sont infectés par le VHC sont plus jeunes, ont commencé leur pratique d'injection plus tôt et ont plus fréquemment été exposés au VHB antérieurement. Ce sont les seules différences significatives entre les deux groupes.

Il est important de noter que l'on retrouve dans les deux groupes, la même proportion très élevée, autour de 90 %, d'usagers qui ont eu des pratiques d'injection. Il est à noter que la deuxième recherche d'anticorps anti-VHC n'a pas été faite systématiquement à tous les sujets initialement séronégatifs de la population étudiée, ce qui introduit probablement un biais. On peut supposer que pour les sujets, pour lesquels le deuxième test n'a pas été jugé utile, la continuité d'une pratique d'injection n'a pas été mise en évidence. L'incidence du VHC est peut-être moins élevée chez les non-injecteurs.

De nombreux patients sous méthadone, dans cette étude, interrompent parfois leur traitement, voire ont un traitement par intermittence, et ont des pratiques d'injection au moins occasionnelles.

La substitution ne suffit pas

Il est évident que l'inclusion dans un programme méthadone ne garantit pas l'arrêt des pratiques d'injection, mais il est important de

noter que si l'infection par le VIH reste à des taux très faibles parmi les usagers de drogues en Australie, l'infection par le VHC continue à progresser.

L'enquête ne met pas en évidence, comme pour le VIH, de relation entre un dosage suffisant de méthadone et une diminution de l'incidence du VHC, ce qui laisse supposer que la persistance des pratiques d'injection n'est pas le seul facteur en cause.

Les auteurs soulignent l'importance que pourrait revêtir un *counselling* vis-à-vis de l'hépatite C pour tous les patients, soit pour se protéger, soit pour minimiser le risque de transmission. En effet, on sait maintenant qu'il existe un risque de transmission du VHC par le partage du matériel, autre que la seringue et l'aiguille. Il est donc important d'informer et d'éduquer les usagers de drogues, comme on a pu le faire pour le VIH, en insistant sur la nécessité de ne partager aucun matériel et d'éviter la contamination des surfaces et des objets par du sang souillé.

Il serait nécessaire de faire une étude prospective avec des tests de dépistage du VHC systématiques et répétés chez les patients inclus dans les programmes méthadone, compte tenu de la prévalence élevée dans cette population et du fait que la primo-infection est le plus souvent asymptomatique. Cela permettrait d'avoir une idée réelle de l'incidence de l'hépatite C dans cette population et d'évaluer le rôle de la substitution dans la réduction des risques vis-à-vis du VHC.

Cette étude rétrospective australienne menée de 1991 à 1995, malgré ses imperfections, a le mérite de démontrer dans ce pays, où l'épidémie de VIH ne touche que 4 % des usagers de drogues par voie intraveineuse, grâce aux stratégies de réduction des risques mises en place depuis de nombreuses années, que le problème posé par le VHC est sensiblement différent et ne peut être résolu en appliquant stricto sensu les mêmes méthodes. Mais il ne faut également pas perdre de vue que les modes de transmission du virus de l'hépatite C sont encore mal connus. En France, par exemple, pour 30 % des quelque 100000 personnes diagnostiquées infectées par le VHC, le mode de transmission n'a pas été mis en évidence et aucun facteur de risque n'a été retrouvé.

(1) N. Crofts, L. Nigro, K. Oman, E. Stevenson, J. Sherman, Methadone maintenance and hepatitis C virus infection among injecting drug users, *Addiction*, 1997, 92(8), 999-1005.

L'hépatite C dans les départements de médecine interne et de maladies infectives

par Gilles Raguin

L'infection par le virus de l'hépatite C est aujourd'hui un problème majeur de santé publique par l'importance de ses conséquences cliniques pour la population touchée, et financières pour le système de santé. Le nombre élevé de cas qui surviennent en l'absence de facteurs de risques reconnus, la propension du virus à causer une maladie hépatique infraclinique et l'efficacité limitée des thérapeutiques actuelles devraient être à l'origine d'un grand nombre de cirrhoses hépatiques dans le futur.

Les enquêtes épidémiologiques les plus récentes suggèrent que les hépatites C sont beaucoup plus fréquentes qu'on ne le pensait initialement ⁽¹⁾. En France, 1,15 % de la population générale serait infectée ^(2,3,4). Une bonne connaissance de l'épidémiologie de cette infection devient indispensable pour définir les meilleures stratégies préventives et prévoir à moyen terme l'importance des besoins thérapeutiques.

Jusqu'à présent, l'ampleur et les caractéristiques de l'épidémie ont été essentiellement décrites dans et par les services d'hépatologie, les services d'hémodialyse et les centres de transfusion sanguine. Cette situation tend à sous-estimer la prévalence et les caractéristiques de cette infection chronique dans la population générale, et notamment dans la population consommatrice de drogues intraveineuses.

Nous avons donc mené en 1995 une enquête nationale dans les départements de médecine interne et de maladies infectieuses afin de préciser les caractéristiques de l'épidémie au sein d'une population où l'infection par le virus C est plus souvent découverte à l'occasion d'un bilan de santé de routine ou d'une autre pathologie (5).

Enquête nationale

Il s'agissait d'une enquête nationale, multicentrique, prospective, d'une durée d'un mois, recensant tous les patients séropositifs pour le virus de l'hépatite C, vus en hospitalisation ou en consultation, dans un service de médecine interne ou de maladies infectieuses français.

Le taux de réponse à notre enquête parmi les membres des deux sociétés de médecine interne et de maladies infectieuses fut de 30 %. 2002 patients ont ainsi été identifiés (sexe ratio M/F 1,5 âge moyen 42,5 - +9,6). 62 % des patients avaient entre 25 et 40 ans. Géographiquement, 72 % d'entre eux ont été identifiés dans la région parisienne ou le sud de la France où l'on sait que l'épidémie prédomine en France. Un facteur de risque reconnu était retrouvé chez 83 % d'entre eux : usage de drogues intraveineuses (72 %), transfusion (23 %), transmission professionnelle (0,9 %), autres (3,2 %). Pour 10 % d'entre eux, le diagnostic d'infection par le virus C fut réalisé durant la période d'étude, soulignant ainsi le nombre élevé de cas encore non diagnostiqués. A la date du diagnostic, 47 % des 2002 patients ne présentaient ni symptômes ni anomalies biologiques. Une cirrhose était présente chez 7,4 %, des manifestations dysimmunitaires chez 5,7 % et un carcinome hépatocellulaire chez 0,85 %.

La co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) était fréquente (59 %). 22 % présentaient une co-infection avec le virus de l'hépatite B. Seulement 20 % des patients recevaient ou avaient reçu un traitement spécifique par interféron.

Dans les services de maladies infectieuses, le nombre de personnes co-infectées par le VIH était plus important que dans les services de médecine interne (89 % vs 45 %, p<10-

9) ainsi que le nombre de contaminations attribuées à l'usage de drogues intraveineuses (81,5 % vs 56 %, $p < 10^{-9}$). La proportion de patients traités par interféron était plus faible (10 % vs 23,8 %, $p < 10^{-9}$).

En conclusion, cette étude montrait qu'un nombre tout à fait significatif de patients infectés par le VHC est suivi hors des circuits classiques hépatogastroenterologiques de prise en charge et que ce groupe de patients comprend notamment une forte proportion de patients co-infectés par le VIH et une prédominance nette de contaminations liées à l'usage de drogues intraveineuses. La proportion de patients traités par interféron était faible, sans que l'on puisse en préciser plus avant les raisons, la présence d'une co-infection par le VIH et de ses complications ou contre-indications intervenant vraisemblablement pour une forte part dans les décisions de non traitement.

1 - Heintges T., Wands J.R., Hepatitis C virus : Epidemiology and transmission. *Hepatology*, 1997 ; 26 : 521-526.

2 - Lefrere J.J. Epidémiologie descriptive de l'infection par le virus de l'hépatite C en France en 1996. *Transfus. clin. Biol.* 1997 ; 4 : 299-319.

3 - Desenclos J.C., Dubois F., Couturier E., Pillonel J., Roudot-Thoraval F., Guignard E. et coll. Estimation du nombre de sujets infectés par le VHC en France, 1994-1995. *Bull. Epidemiol. Hebd.* 1996 ; 5 : 22-23.

4 - Dubois F., Desenclos J.C., Mariotte N., Godeau A. and the Study Group. Seroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C dans un échantillon national d'assurés sociaux volontaires à un examen de santé de la sécurité sociale. *Bull. Epidemiol. Hebd* 1996 ; 5 : 17-18.

5 - Raguin G., Cacoub P., Veyssier P., Micoud M., Godeau P. and the Members of the GERMIVIC, Hepatitis C in France : A national survey in the departments of Internal Medicine and Infectious Diseases. Soumis pour publication.

Soigner le VIH pour aggraver le VHC ?

par Gilles Pialoux

La prévalence des anticorps anti-VHC dans la population VIH + est de 4 à 8 % et varie considérablement selon le mode de transmission. Chez les hémophiles, la prévalence est de 60 à 85 %, et de 50 à 70 % chez les usagers de drogues intraveineuses. Cette fréquence élevée de co-infections rend compte des voies de transmission communes au VIH et au VHC.

L'influence des stratégies antirétrovirales à base d'antiprotéase est multiple :

1 - l'amélioration du statut immunitaire, et plus encore de la survie, peut mettre au premier plan les problèmes liés à l'hépatopathie VHC. Ne pas accéder à une prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection VHC chez un patient VIH + stabilisé par une trithérapie peut s'apparenter à une "perte de chance";

2 - l'utilisation des antiprotéases se traduit non seulement par une restauration quantitative et qualitative de l'immunité CD4+ mais aussi par une hyperlymphocytose CD8. Le rôle de l'activité CTL spécifique (médiée par les cellules CD8 +), a été récemment précisé tant vis-à-vis de la baisse de lavirémie VHC que de l'augmentation de l'intensité de l'hépatopathie ;

3 - la toxicité hépatique des antiprotéases a été rapportée notamment avec l'association ritonavir + saquinavir chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC.

Par ailleurs, la description de cas cliniques mettant en évidence une évolution rapidement fibrosante (après transplantation rénale) ou rapidement cirrhogène (après trithérapie anti-VIH) vient renforcer les doutes quant à l'utilisation des antiprotéases chez ces patients.

Plusieurs éléments de recherche clinique éclairent cette question :

L'infiltrat inflammatoire intra-hépatique dans l'hépatite chronique C est composé de CD8+ et de CD4+. L'activité de l'hépatite virale C est corrélée avec l'augmentation de l'expression des molécules HLA I et II, des molécules d'adhésion et des marqueurs d'apoptose. La réponse CD4 + dans le foie in vivo et in vitro contre différents Ag du VHC semble plus fréquente en cas d'évolution bénigne. L'analysis du répertoire des cellules CD4 infiltrant le foie a montré des sensibles différences avec le répertoire des cellules CD4 circulantes.

Qui plus est, on retrouve des précurseurs CTL spécifiques du VHC au niveau hépatique mais pas dans le sang périphérique.

Les patients ayant une activité CTL spécifique au niveau hépatique (CD8+ au niveau des lésions de peace meal necrosis) ont une virémie plus faible et une hépatite active.

Dans l'état actuel des connaissances, on peut supposer que lors de l'initiation d'un traitement anti-VIH comportant un inhibiteur de protéase, il y a exacerbation de la réponse immune, a fortiori de la réponse des lymphocytes T cytotoxiques dont on sait qu'elle joue un rôle important dans la physiopathogénie de l'hépatopathie VHC. Cela serait une situation quasi expérimentale de confrontation entre une réponse immune et le VHC.

Quelques indications

En pratique, il est possible de donner quelques indications :

- 1** - Les sérologies VHC et VHB doivent être réalisées chez tout patient VIH +;
- 2** - L'exploration d'une hépatite C (PCR VHC qualitative et si résultat positif : PBH) doit être conduite chez toute personne séropositive pour le VIH et ce indépendamment de la poursuite de l'usage de drogues ou du bilan immunitaire;
- 3** - Il est nécessaire d'évoquer la co-infection par le VHC en dépit d'une sérologie VHC négative chez les personnes infectées par le VIH dès lors que les transaminases sont élevées;
- 4** - Avant toute décision de traitement antirétroviral incluant un inhibiteur de protéase, il convient d'effectuer une Ponction Biopsie Hépatique chez les personnes co-infectées par le VIH et le VHC;
- 5** - Toute aggravation du bilan hépatique chez une personne co-infectée par le VIH et le VHC doit faire suspecter, outre l'hépatotoxicité directe du traitement antirétroviral, une aggravation de l'hépatopathie C.