

ENQUÊTE

ÉPIDÉMIOLOGIE HOSPITALIÈRE DES PATIENTS COINFECTÉS PAR LE VIH ET LE VHC

B. Thélot¹, G. Pialoux², A. Delhommeau¹, L. Piroth³, D. Salmon-Céron⁴ et l'APPIT⁵

INTRODUCTION

On estime à 1,2 % la proportion de personnes dans la population générale qui sont ou ont été atteints par le virus de l'hépatite C (VHC) [1]. Parmi les personnes atteintes par le VIH, on estime qu'il y en a environ entre 10 % et 30 % également infectées par le VHC. Cette proportion élevée de coïnfectés par le VIH et le VHC, liée au fait que les modes de transmission des deux virus sont en partie communs, est variable selon les groupes : 4 à 5 % chez les homosexuels, 11 % chez les hétérosexuels, 60 à 90 % chez les patients contaminés par toxicomanie [2-4]. La fréquence de la transmission materno-foetale du VHC est augmentée en cas de coïnfection par le VIH : très faible si la mère est uniquement contaminée par le VHC, elle atteint 20 % en cas de coïnfection par le VIH. Il en est probablement de même pour la transmission sexuelle du VHC, très faible en dehors de facteurs de risque identifiés, mais qui peut atteindre 3 % en cas de coïnfection du partenaire.

Chez les patients coïnfectés, l'hépatite aiguë initiale passe plus souvent inaperçue, la virémie C est plus élevée et les lésions histologiques sont plus sévères que chez les non coïnfectés. Si la modification du risque de passage à la chronicité n'a pas été démontrée, la cirrhose semble 2 à 3 fois plus fréquente en cas de coïnfection, et elle survient plus rapidement, en moins d'une dizaine d'années, contre plus de 20 ans chez les patients non coïnfectés [3-6]. A l'inverse, il n'a pas été établi jusqu'à présent d'impact de l'infection VHC sur l'évolution de l'infection VIH, les études sur ce sujet n'étant pas concordantes [3, 4].

Le nombre de patients coïnfectés VIH-VHC est en augmentation, du fait de la diminution depuis 1996 de la mortalité due au VIH. Traités efficacement pour leur VIH, ces patients requièrent désormais une prise en charge spécifique de leur atteinte VHC, ce qui nécessite notamment de coordonner les traitements contre le VIH et contre le VHC [4].

Cet article rapporte les résultats d'une enquête réalisée en juin 1999 portant sur les patients coïnfectés VIH-VHC pris en charge à l'hôpital public.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'enquête « Coïnfection VIH-VHC » a été organisée à l'initiative de cliniciens infectiologues sous la responsabilité conjointe de l'Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale (APPIT) et de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP). L'objectif de l'enquête était de mieux connaître le profil épidémiologique des patients coïnfectés VIH-VHC accueillis à l'hôpital, ce qui doit à terme profiter aux patients en permettant d'améliorer les conditions de leur traitement et de leur suivi. L'enquête a été proposée à tous les services en France dans lesquels travaillent des infectiologues de l'APPIT et à tous les services de maladies infectieuses de l'AP-HP. Elle a pu également être proposée à d'autres services, principalement de médecine interne et d'hépatogastro-entérologie.

Cette enquête transversale un jour donné, a été menée le mercredi 23 juin 1999, le même jour que l'enquête nationale un jour donné sur les patients VIH, les deux enquêtes restant indépendantes du point de vue de leur organisation. Le dossier d'enquête comprenait, outre l'affiche à apposer dans le service au titre de l'information aux patients, conformément à la demande de la CNIL, trois fiches de couleurs différentes pour chaque type de prise en charge (hospitalisation complète, hospitalisation de jour, consultation). Le verso de chaque fiche permettait de recueillir les données pour dix patients. Pour un patient donné, il fallait remplir une ligne dans une seule fiche.

1. Direction de la politique médicale, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP),
2. Hôpital Rothschild, AP-HP
3. Hôpital du Bocage, Dijon,
4. Hôpital Cochin, AP-HP
5. APPIT : Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale.

Les services hospitaliers ont participé à l'enquête sur une base volontaire. Lorsqu'un service était volontaire, la règle était que tous les patients VIH pris en charge le 23 juin 1999 soient enquêtés, quels que soient leur statut VHC (positif, négatif ou inconnu) et leur type de prise en charge, en respectant toutefois un éventuel refus du patient, qui restait libre d'accepter ou non d'être enquêté.

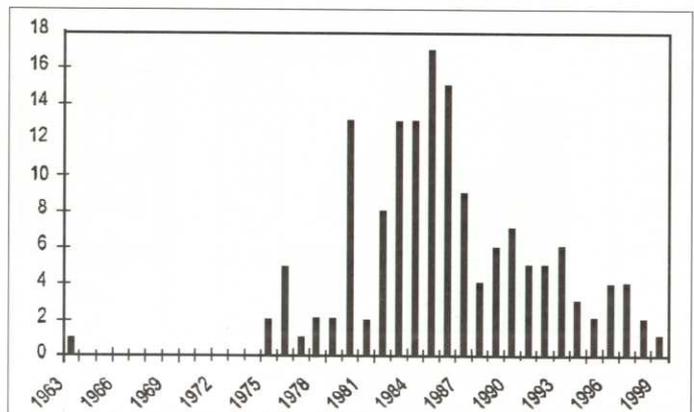
Le questionnaire, destiné à enregistrer les caractéristiques socio-démographiques, biologiques et de prise en charge de chaque patient, a bénéficié pour sa mise au point d'un test dans plusieurs services, à Bordeaux (hôpital Pellegrin), à Paris (hôpital Rothschild, hôpital Cochin) et à Dijon (hôpital du Bocage). Finalement ont été retenus les items suivants : stade VIH, sexe, âge, date de première exposition au risque, consommation quotidienne d'alcool, ALAT, ARN-VHC, date et résultat en score Knodell ou Méta-vir d'une ponction biopsie hépatique (PBH), numération CD4 à la date de la PBH, génotypage et son résultat, caractéristiques du dernier traitement anti-VHC (jamais traité, traité par interféron avec ou sans ribavirine, traitement en cours ou terminé). L'exploitation statistique des données a été faite globalement, pour l'ensemble des patients enregistrés dans les 46 hôpitaux répartis à travers la France (Outre-mer inclus) ayant participé à l'enquête (voir liste en annexe).

RÉSULTATS

Nombre, âge, sexe - Sur les 990 patients VIH+ enquêtés, 666 (67 %) l'ont été dans des services de maladies infectieuses, 186 (19 %) dans des services de médecine interne, le reste (138 patients, 14 %) dans d'autres services. La sérologie VHC était connue dans 95 % (938/990) des cas, et positive dans 33 % (314/938) des cas. Ces patients coïnfectés VIH-VHC étaient majoritairement des hommes (sex-ratio 2,5), l'âge médian était 38 ans.

Virémie, exposition, alcool, ALAT - La PCR ARN-VHC, disponible dans 68 % (213/314) des cas, était positive chez 90 % (192/213) des patients. Parmi ces 192 malades coïnfectés et virémiques (ARN-VHC+), la durée moyenne d'exposition au risque était de 13 ans, avec des variations entre 0 et 25 ans, sauf pour un patient exposé il y a 36 ans (Fig. 1). Les buveurs (consommant plus de 8 verres de boisson alcoolisée par jour, soit plus de 80 grammes d'alcool par jour) représentaient 29 % (51/175) de ces malades. Les transaminases (ALAT) étaient normales dans 40 % (76/188) des cas, cette proportion n'était pas différente chez les buveurs et les non buveurs.

Figure 1. Nombre de malades exposés pour la 1^{re} fois au risque VHC en fonction de l'année (192 patients coïnfectés et ARN-VHC+)



Ponction biopsie hépatique, génotype - Parmi les patients coinfectés et virémiques, 46 % (84/184) ont eu une ponction biopsie hépatique (PBH). Cette proportion n'était pas significativement différente qu'il s'agisse des malades à ALAT élevées (50 %, 55/111) ou des malades à ALAT normales (41 %, 29/71), qu'il s'agisse des buveurs (41 %, 21/51) ou des non buveurs (48 %, 56/117). Parmi les patients ayant eu une PBH, les CD4 étaient inférieurs à 200 dans 24 % (17/72) des cas, compris entre 200 et 499 dans 54 % (39/72) des cas, et supérieurs ou égaux à 500 dans 22 % (16/72) des cas. Le génotype 1 a été retrouvé dans deux tiers des cas où il était renseigné (16 patients sur 24) ; étaient également représentés le génotype 3 (6 patients) et les génotypes 2 et 4 (1 patient chacun).

Stade histologique - La répartition selon le stade histologique était la suivante : 17 % (10/60) d'hépatite minime (définies par Knodell \leq 5 ou Métavir = A1F0 ou A1F1), 68 % (41/60) d'hépatite modérée ou sévère (définies par Knodell $>$ 5 ou Métavir A \geq 2 ou F2,F3 quel que soit A), 15 % (9/60) de cirrhose.

Chez les patients ayant des ALAT augmentées, 10 % (4/41) avaient une hépatite minime, 71 % (29/41) une hépatite modérée ou sévère, et 20 % (8/41) une cirrhose tandis que chez les patients ayant des ALAT normales, 32 % (6/19) avaient une hépatite minime, 63 % (12/19) une hépatite modérée ou sévère et 5 % (1/19) une cirrhose. Chez les patients ayant des CD4 inférieurs à 200, 14 % (2/14) avaient une hépatite minime, 57 % (8/14) une hépatite modérée ou sévère, et 29 % (4/14) une cirrhose tandis que chez les patients ayant des CD4 supérieurs à 200, 16 % (7/44) avaient une hépatite minime, 73 % (32/44) une hépatite modérée ou sévère et 11 % (5/44) une cirrhose. Les différences de répartition de stade histologique en fonction des niveaux d'ALAT ou de CD4 n'ont pu être testées par manque d'effectifs.

Traitement - Moins de la moitié des patients biopsiés (49 %, 39/80) avaient eu un traitement (Fig. 2). Seulement 10 % (1/10) des hépatites minimes, 56 % (23/41) des hépatites modérées ou sévères, et 67 % (6/9) des cirrhoses étaient traitées. La proportion de malades traités, tous stades d'hépatite confondus, n'était pas significativement différente selon que les ALAT étaient élevées ou non, ou selon que les CD4 étaient inférieurs à 200 ou non ; en revanche (Fig. 3), il existait significativement ($p=0,003$) plus de malades traités parmi les non buveurs (58 %, 31/53) que parmi les buveurs (20 %, 4/20).

Figure 2. Dernier traitement anti-VHC chez 80 patients coinfectés, ARN-VHC+ et biopsiés

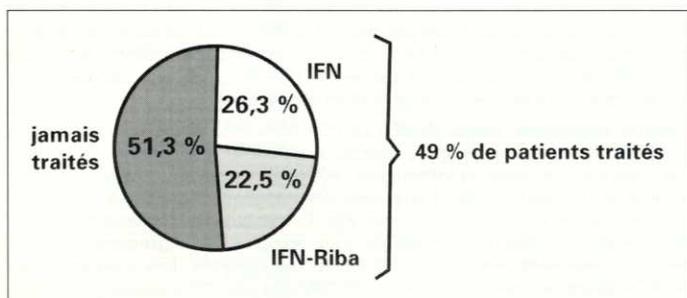
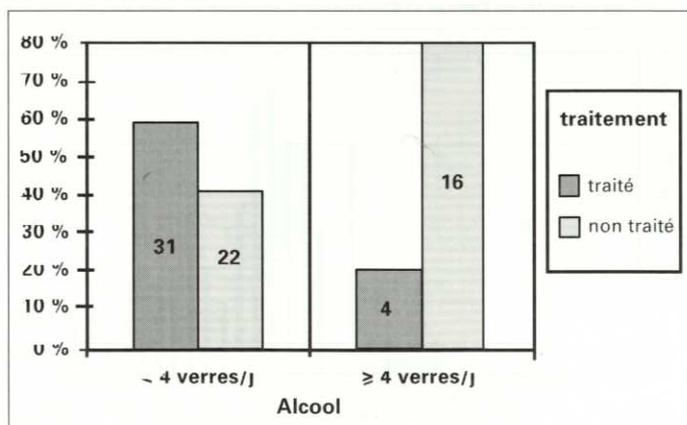


Figure 3. Patients traités en fonction de leur consommation d'alcool



DISCUSSION

Les limites méthodologiques des enquêtes transversales un jour donné sont connues : ce sont principalement le fait que les enregistrements des données se font sur base déclarative, et que l'enquête soit limitée à une journée dont le choix est forcément arbitraire. Les résultats peuvent donc être relativisés en fonction de ces caractéristiques. Par ailleurs, les effectifs de patients coinfectés ont été trop faibles pour tester certaines liaisons statistiques, comme la répartition des stades histologiques selon le niveau d'ALAT.

Sur les 990 patients enregistrés dans l'enquête, plus de la moitié (505) l'ont été dans les hôpitaux de l'AP-HP ; l'enquête un jour donné VIH quant à elle a enregistré sur ce champ 668 malades. Ce sont donc seulement 76 % de ces derniers (505/668) qui ont été repris dans l'enquête coinfection (au lieu de 100 %). On peut supposer que les services participant volontairement à l'enquête ont été surtout motivés pour enregistrer les malades coinfectés, il est alors probable que le sous-enregistrement a principalement concerné des malades seulement atteints par le VIH (non coinfectés). De plus, la participation des services de maladies infectieuses a été largement majoritaire. Pour ces deux raisons, il est probable que le pourcentage de coinfectés obtenu (33 %) soit supérieur à celui que l'on trouverait dans l'ensemble de la population atteinte par le VIH et recourant aux soins hospitaliers.

Compte tenu de la pauvreté des données de la littérature, ces résultats apparaissent cependant précieux et constituent une base documentaire pour les études à venir. On notera particulièrement la proportion de malades coinfectés parmi les séropositifs VIH (un tiers), la faible proportion des patients coinfectés et virémiques ayant eu une PBH (moins de la moitié), le fait que des stades histologiques sévères coexistent avec des ALAT normales, la forte proportion de patients non traités et qui pourraient ou devraient l'être (plus de la moitié).

CONCLUSION

Selon cette enquête de juin 1999, seulement 56 % des hépatites modérées ou sévères sont ou ont été traitées. Le traitement est plus fréquent chez les non buveurs que chez les buveurs, il ne dépend pas du niveau d'ALAT ou de CD4. Compte tenu de la sévérité des lésions histologiques dans la population enquêtée (83 % d'hépatites modérées ou sévères ou de cirrhoses chez les patients biopsiés) et du fait que des lésions histologiques sévères (hépatites modérées ou sévères, cirrhoses) soient présentes chez 68 % des patients à ALAT normales, on doit conclure que les patients coinfectés par le VIH et le VHC sont insuffisamment pris en charge sur les plans diagnostique et thérapeutique. Des actions de prévention contre l'alcool devraient également être entreprises.

Ce type d'enquête descriptive permet de documenter simplement et à faible coût des activités hospitalières et des populations de malades nouvelles et mal connues. Une nouvelle édition de cette enquête, en juin 2000, portant sur davantage de patients, permettra d'améliorer la connaissance des malades coinfectés VIH-VHC pris en charge à l'hôpital.

RÉFÉRENCES

- Desenclos J-C, Dubois F, Couturier E, Pillonel J, Roudot-Thoraval F, Guignard E, Brunet J-B, Drucker J. Estimation du nombre de sujets infectés par le VHC en France, 1994-1995. Bull Epidemiol Hebdo 1996 ; 5 : 22-3.
- Six C, Hamers F, Brunet J-B. Infections à VIH, VHC et VHB chez les résidents des centres de soins spécialisés pour toxicomanes avec hébergement 1993-1998. Bull Epidemiol Hebdo 1999 ; 32 : 133-5.
- Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. Coinfection par les virus de l'immunodéficience humaine et de l'hépatite C : données actuelles. Document d'information, janvier 1999.
- Perronne C, Bani-Sadr F. Coinfection par le VIH et le virus de l'hépatite C. Med Mal Inf 2000 ; 30 : 344-6.
- Pol S, Lamorthe B, Trinh Thi N, Thiers V, Carnot F, Zylberberg H, Berthelot P, Brechot C, Nalpas B ; Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. J Hepatol 1998 ; 28 : 945-50.
- Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L *et al.* Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. J Hepatol 1997 ; 26 : 1-5.

ANNEXE

Hôpitaux ayant participé à l'enquête coinfection VIH-VHC 1999

CHU NORD AMIENS, CHU ANGERS, CHU PELLEGRIN BORDEAUX, CHU SAINT-ANDRE BORDEAUX, CHU LA CAVALE B BREST, CHU CAEN, CHU HOTEL-DIEU CLERMONT-FERRAND, CH DE COMPIEGNE, CHU BOCAGE DIJON, CHU GRENOBLE, CHU LIMOGES, LA CROIX ROUSSE LYON, HOU-
PHOUET BOIGNY MARSEILLE, CHU CHAULIAC MONTPELLIER, CHU NANCY-BRABOIS-VANDOEUVRE, CHU HOTEL-DIEU NANTES, CHU

ARCHET 1 NICE, CHU ARCHET 2 NICE, CHU PASTEUR NICE, CHU TENDE NICE, AMBROISE PARE, AVICENNE, BICETRE, BICHAT, COCHIN, CROIX-ROUGE, LA CROIX ST SIMON, LOUIS MOURIER, LARIBOISIERE, PAUL BROUSSE, PITIE-SALPETRIERE, PRISON SANTE - COCHIN, RAYMOND POINCARE, ROTHSCHILD, ST ANTOINE, ST LOUIS, TENON (PARIS), CHU POINTE-A-PITRE, CHU POITIERS, CHU PONTCHAILLOU RENNES, CHU CHARLES NICOLLE ROUEN, HOPITAL NATIONAL SAINT-MAURICE, CHU HOPITAUX STRASBOURG, CHU PURPAN TOULOUSE, CH TOURCOING, CHU BRETONNEAU TOURS, CHI VILLENEUVE ST GEORGES.

NOTE D'INFORMATION

INFECTION À VIRUS WEST NILE CHEZ DES CHEVAUX DANS LE SUD DE LA FRANCE, SEPTEMBRE 2000

Institut de Veille Sanitaire, Centre National de Référence pour les arbovirus, Direction Générale de la Santé,
Direction Générale de l'Alimentation, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments,
Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales de l'Hérault, du Gard et des Bouches du Rhône.

Le virus West Nile est un flavivirus couramment rencontré en Afrique, en Asie de l'ouest, au Moyen-Orient et dans certaines régions de l'Europe. Une épidémie est survenue pour la première fois aux Etats-Unis, en 1999 (New-York et les comtés environnants). Le vecteur de transmission du virus est un moustique, les oiseaux sauvages servant de réservoirs. Les hommes et certains animaux domestiques peuvent être infectés de manière accidentelle. La survenue de cas chez les chevaux doit rendre vigilant quant à l'apparition de cas humains.

Le 3 septembre, l'Institut de Veille Sanitaire a été informé de cas suspects d'encéphalites à virus West Nile chez des chevaux à Lansargues (département de l'Hérault). Le 8 septembre, le Centre National de Référence des arbovirus a confirmé le diagnostic par détection d'IgM spécifiques dans le sang et détection du virus West Nile par PCR dans le cerveau d'un cheval.

La zone où les cas ont été rapportés est proche de la Camargue, dans le delta du Rhône, une zone marécageuse où un grand nombre d'oiseaux migrent en provenance d'autres régions du monde. Le virus West Nile a été isolé pour la première fois en Camargue en septembre 1964 et les derniers cas chez l'homme et le cheval y ont été signalés à la fin des années 1970.

A la suite de cette alerte, une équipe de coordination composée de membres des ministères de la Santé et de l'Agriculture, des agences de santé publique, du Centre National de Référence et d'experts autres a été mise en place au niveau national et local.

Le 9 septembre, un programme de contrôle des moustiques ciblé sur les gîtes larvaires du *Culex Modestus* a été mis en œuvre à Lansargues. La population locale a été informée des mesures préventives à prendre (utilisation de répulsifs, protection individuelle).

En ce qui concerne les chevaux, une surveillance active a été mise en place et une étude de séroprévalence sera réalisée dans les zones infectées. Les déplacements de chevaux dans cette région ont été limités. Il est prévu de réaliser des études sur les oiseaux sauvages et les moustiques.

En termes de surveillance chez l'homme, une recherche active des cas d'encéphalite d'étiologie inconnue a été mise en place par l'intermédiaire des hôpitaux, des services des urgences, des services des maladies infectieuses, des neurologues et des laboratoires situés dans 3 départements (Hérault, Gard et Bouches du Rhône). Dans le reste de la France, un système de surveillance passive a été organisé de manière à détecter tous les cas d'encéphalite d'étiologie inconnue déclarés chez des personnes s'étant rendues en Camargue dans les deux semaines précédant l'apparition des symptômes.

Le 19 septembre, 39 chevaux dans les départements de l'Hérault et du Gard ont présenté des symptômes cliniques, et le diagnostic a déjà été confirmé par le Centre National de Référence pour 8 d'entre eux. La distance maximale qui sépare les cas est de 15 kilomètres. Aucun cas chez l'homme n'a été détecté à cette date.

ERRATUM

En raison d'un problème d'impression, 2 figures parues dans le BEH 36/2000 doivent être remplacées par les suivantes.

Figure 1. Epidémie de salmonellose à *Salmonella Typhimurium*.
Distribution des cas selon la semaine de début des signes
et le lieu d'acquisition (N = 35 cas).
Alpes de Haute-Provence, septembre 1999 - janvier 2000.

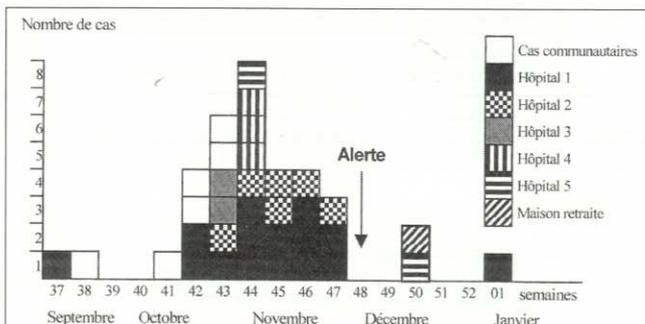


Figure 2. *Salmonella Coeln*.
Taux d'incidence départementaux par million d'habitants
et zone de distribution de la viande hachée produite dans l'établissement C.
France, novembre 1998.

