

Co-infection VIH-VHC à l'hôpital



Enquête nationale juin 2001

Coordination de l'enquête

Comité scientifique (ordre alphabétique)

Patrick Choutet (APPIT Tours)
Pierre Dellamonica (APPIT, Nice)
Elisabeth Delarocque-Astagneau (InVS)
Michel Dupon (APPIT, Bordeaux)
Pascal Gouëzel (InVS)
Josiane Holstein (AP-HP)
Patrick Marcellin (AP-HP)
Gilles Pialoux (APPIT, AP-HP, Paris)
Lionel Piroth (APPIT, Dijon)
Dominique Salmon (APPIT, AP-HP, Paris)
Bertrand Thélot (InVS)

Comité de pilotage (ordre alphabétique)

Elisabeth Delarocque-Astagneau
Pascal Gouëzel
Josiane Holstein
Gilles Pialoux
Dominique Salmon

Gestion de l'enquête

Pascal Gouëzel
Josiane Holstein (pour l'AP-HP)

Analyse

Pascal Gouëzel

Rapport

Pascal Gouëzel
Elisabeth Delarocque-Astagneau
Gilles Pialoux
Dominique Salmon

Citation suggérée

Pascal Gouëzel, Dominique Salmon, Gilles Pialoux, Josiane Holstein, Elisabeth Delarocque-Astagneau. « Coinfection VIH-VHC à l'hôpital, enquête nationale, juin 2001 ». InVS, collection Enquêtes-études, avril 2002.

Remerciements

Le groupe de pilotage remercie l'ensemble des cliniciens des services pour leur participation à l'enquête 2001, Martine Wcislow (DREES) pour sa participation à l'élaboration de la base de sondage et Bertrand Thélot pour la mise à disposition des données des enquêtes 1999 et 2000 de l'APPIT.

Sommaire

Résumé	9
Abstract	11
Services hospitaliers ayant participé à l'enquête	13
Introduction	17
Enjeux	17
Objectifs	17
Population et méthodes	19
Type d'enquête	19
Services enquêtés	19
Sondage	19
Données recueillies	20
Modalités de recueil	21
CNIL	21
Méthodes d'analyse	21
Comparaison avec les enquêtes 1999 et 2000 de l'APPIT	22
Résultats 1	23
Participation	23
Résultats 2	
Description des patients VIH positifs inclus dans l'enquête	25
Répartition régionale	25
Type d'établissement	26
File active VIH	26
Type de service	26
Type de recours	27
Sexe et âge	27
Stade de la maladie à VIH, groupe de transmission du VIH et nombre de lymphocytes	28
Patients VIH positifs et séropositifs pour le VHC	28

Variations de la proportion de patients à sérologie positive (analyse univariée)...	29
Comparaison globale entre patients VHC séronégatifs et séropositifs (analyse multivariée).....	29
ARN positif	32
Résultats 3	
Patients coinfectés, caractéristiques générales	33
Âge et sexe	33
Stade de la maladie à VIH et lymphocytes	33
Groupe de transmission.....	33
Comparaisons	34
Résultats 4	
Patients coinfectés, caractéristiques liées au VHC	35
Type de suivi.....	35
Alcool.....	35
ALAT	35
Biopsie hépatique	37
Analyse multivariée de la biopsie hépatique.....	38
Résultats de la biopsie hépatique.....	39
Complications cliniques.....	40
Typage du VHC	41
Traitement anti-VHC	42
Traitement anti-VHC, analyse multivariée.....	44
Nature du traitement anti-VHC	44
Résultats 5	
Comparaison des patients entre les enquêtes 1999, 2000, 2001	45
Comparaison globale des caractéristiques démographiques.....	45
Comparaison des patients coinfectés entre 2000 et 2001.....	45
Services ayant participé aux trois enquêtes	46
Résultats 6	
Recherche de groupes homogènes de patients séropositifs VIH et VHC	49
Classification en deux classes.....	49
Discussion	53
Méthodologie et représentativité de l'étude.....	53
Représentativité de l'étude	54

Proportion de patients présentant des anticorps anti-VHC.....	54
Proportion de toxicomanes parmi les patients VIH-VHC positifs.....	55
Proportion de patients coinfectés (ARN-VHC positifs)	55
Déplétion lymphocytaire CD4 et cirrhose	56
Population lymphocytaire CD8.....	57
Biopsie chez les patients ARN-VHC positifs	57
Type de VHC	58
Conclusion	59
Recommandations.....	59
Bibliographie	61
Annexes	
Annexe 1 - Questionnaire.....	63
Annexe 2 - Recherche de groupes homogènes de patients VIH et VHC séropositifs.....	67



Résumé

Introduction : L'introduction des multithérapies a transformé le pronostic de l'infection à VIH. L'évolution vers le sida est retardée et la survie prolongée. Chez les patients coinfectés VIH-VHC, on observe maintenant des complications spécifiques graves liées au VHC. Les objectifs de l'étude étaient d'estimer la proportion de patients VIH également séropositifs pour le VHC et de faire le point, en 2001, sur les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques des hépatites chez les patients coinfectés.

Méthode : Une enquête nationale transversale hospitalière « un jour donné » a été réalisée auprès des patients VIH positifs de 220 services tirés au sort parmi 271 services de maladies infectieuses, de médecine interne et d'immuno-clinique. L'enquête était proposée à l'ensemble des patients, en hospitalisation ou en consultation.

Le questionnaire comprenait des variables démographiques (âge, sexe), des variables sur l'infection à VIH (stade, mode de contamination, nombre de CD4/CD8), des variables sur l'infection à VHC (sérologie, ARN, complications cliniques, type viral, biopsie hépatique) ainsi que sur la consommation d'alcool, les transaminases et les traitements anti-VHC.

Résultats : 1813 patients VIH séropositifs ont été inclus. Ils représentaient environ 82 % du total des patients VIH séropositifs présents à l'hôpital ce jour là dans les services.

Parmi ces 1813 patients VIH, 71 % ont été inclus dans un CHU, 48 % en Ile-de-France, 68 % dans un service de maladies infectieuses, 51 % en consultation. Le sex-ratio était de 2, la moyenne d'âge était de 41 ans. On comptait 24 % de patients contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue et 40 % de patients au stade sida.

La proportion de patients également séropositifs pour le VHC a été estimée à 28 % IC₉₅ % [27 %-31 %]. Cette proportion variait avec le groupe de transmission du VIH (84 % chez les toxicomanes, 53 % chez les transfusés, 6 % chez les homosexuels et 9 % chez les hétérosexuels) et avec le stade de la maladie à VIH.

Parmi les patients VHC séropositifs, 83 % (311/376) étaient virémiques (ARN-VHC positif). Parmi les patients coinfectés VIH-VHC virémiques, 28 % (77/270) consommaient plus de 40 g d'alcool par jour, 64 % (194/305) avaient des ALAT augmentées, 22 % (68/306) étaient suivis par un hépatologue.

Parmi les patients coinfectés, 49 % avaient bénéficié d'une biopsie hépatique.

L'analyse multivariée (régression logistique) a montré que la réalisation de la biopsie était toujours associée au groupe de transmission du VIH (toxicomanie OR=2,3 [1,2-4,4]), à la consommation d'alcool (>40g/jour OR=0,3 [0,1-0,6]), à des ALAT augmentées (OR=2,4 [1,3-4,2]), à des CD4 élevés (>200 CD4 OR=3,3 [1,7-6,3]), à un suivi par un hépatologue (OR=3,0 [1,5-6,1]) et à une file active importante (>30 patients VIH le jour de l'enquête OR=2,2 [1,3-4,0]).

Lorsqu'ils avaient été biopsiés, 16 % des patients coinfectés présentaient une cirrhose histologique. En analyse multivariée, la cirrhose était toujours associée à des CD4 inférieurs à 200 (OR=4,9 [1,3-18,9], au sida (OR=4,8 [1,1-21,7]), à l'âge et à l'alcool.

65 % des patients coinfectés avaient bénéficié d'un typage viral (type 1 : 58 %, type 2 : 5 %, type 3 : 23 %, type 4 : 13 % et type 6 : 1 %).

Après biopsie et lorsqu'ils présentaient une hépatite active ou une cirrhose histologique, 69 % des patients coinfectés avaient bénéficié d'un traitement (40 % IFN+riba et 40 % peg-interféron+-riba).

En analyse multivariée, le traitement était toujours associé à la gravité de l'hépatite (active ou cirrhose (OR=11,8 [3,6-38,4] et au suivi par un hépatologue (OR=4,8 [1,8-13,1]).

Une classification automatique et une analyse des correspondances multiples ont complété l'analyse multivariée et montré l'existence de deux classes sans chevauchement : la classe des patients biopsiés et la classe des patients non biopsiés. La première regroupait des patients souvent traités, à ARN souvent positif, à ALAT ou CD4 souvent élevés et souvent suivis par un hépatologue. La seconde regroupait des patients aux ALAT souvent normales, souvent au stade sida, souvent à ARN négatif et souvent suivi sans le concours d'hépatologue.

Discussion conclusion : L'enquête a permis d'établir, grâce à un effort méthodologique et à une bonne participation, une estimation probablement peu biaisée de la proportion de patients coinfectés.

L'enquête a confirmé chez les patients coinfectés l'association entre cirrhose et déplétion CD4.

L'enquête a montré la disparité des prises en charge VHC. Un patient coinfecté sur deux n'avait pas bénéficié d'une biopsie hépatique.

L'intérêt de l'association clinicien-hépatologue et l'intérêt d'une file active importante ont clairement été démontrés en terme de bénéfice pour le patient.



Abstract

Introduction: The introduction of highly active antiretroviral therapies (HAARTs), has transformed the prognosis of HIV infection. The progression to AIDS is delayed and survival prolonged. In patients coinfecting with HIV and HCV, serious complications specifically related to HCV are now observed. The objectives of the study were to estimate the proportion of HCV seropositive patients among HIV infected patients, and to describe the current HCV clinical management (diagnostic and treatment) of coinfecting patients.

Method: A national « one day » cross-sectional survey was carried out among HIV positive patients in 220 hospital departments, randomly selected from 271 infectious disease and internal medicine departments.

Demographic items (age, sex), items on HIV infection (stage, mode of infection, CD4/CD8 counts), HCV infection (serostatus, HCV RNA, HCV serotype, liver biopsy, ALT levels, decompensated liver disease, HCV treatment) and alcohol consumption were examined.

Results: 1 813 HIV positive patients were included, accounting for about 82% of the HIV-positive patients present in the hospitals that day. Among these 1 813 HIV patients, 71% attended a university hospital, 68% an infectious disease department, 48% were from the Paris region, 51% were out-patients. The male:female ratio was 2; mean age 41 years. 24 % were HIV-infected through drug use, 40% had AIDS. The proportion of patients who were also positive for HCV was estimated at 28% IC_{95%} [27%-31%]. The proportion varied with the HIV transmission group (84% in drug users, 53% in transfusion recipients, 6% in homosexuals, 9% in heterosexuals) and with the stage of HIV infection.

Among the HCV-positive patients, 83% (311/376) were HCV RNA-positive. Among the HIV-HCV co-infected patients, 28% (77/270) drank over 40g alcohol per day, 64% (194/305) had high ALT levels, 22% (68/306) were followed by an hepatologist.

Among the co-infected patients, 49% had undergone a liver biopsy.

Multivariate analysis (logistic regression) showed that having a biopsy was associated with the HIV transmission group (injecting drug use OR=2.3 [1.2-4.4]), alcohol consumption (>40 g/day OR=0.3 [0.1-0.6]), high ALT levels (OR=2.4 [1.3-4.2]), high CD4 (>200 CD4 OR=3.3 [1.7-6.3]), being followed by an hepatologist (OR=3.0 [1.5-6.1]) and having a large number of HIV-infected patients attending the hospital (>30 HIV patients on the survey day OR=2.2 [1.3-4.0]).

Among the biopsied co-infected patients, 16% presented with cirrhosis. In multivariate analysis, cirrhosis was always associated with CD4 <200 (OR=4.9[1.3-18.9]), AIDS (OR=4.8[1.1-21.7]), age and alcohol consumption.

Viral typing had been carried out on 65% of the co-infected patients (type 1: 58%, type 2: 5%, type 3: 23%, type 4: 13%, type 6: 1%).

After biopsy, 69% of the co-infected patients with active hepatitis or histological cirrhosis were treated (40% IFN+riba and 40% peg-interferon+-riba).

In multivariate analysis, treatment was always associated with the seriousness of hepatitis (active or cirrhosis (OR=11.8 [3.6-38.4]) and being followed by an hepatologist (OR=4.8 [1.8-13.1]).

Clustering method and multiple correspondence analysis completed the multivariate analysis and revealed the existence of two distinct classes: biopsied and non-biopsied patients. In the biopsied class, the patients were often treated, RNA positive, had high ALT or CD4 levels and were often followed by a liver specialist. In the non-biopsied class, the patients often had normal ALT levels, AIDS, negative RNA and were often followed without having an hepatologist.

Discussion: Given the careful design of the study, the estimate of the proportion of co-infected patients was obtained with the minimum of bias.

This study clearly demonstrated the disparity between clinical management of HCV patients. Half the co-infected patients did not undergo liver biopsy.

The results also showed the association between cirrhosis and CD4 depletion.

The results also suggested that combination of clinicians in charge of HIV and hepatologists and having a large number of HIV-infected patients attending the hospital was beneficial for the patients. Following the results, recommendations have been made regarding the clinical management in order to harmonise practical experiences.

Services hospitaliers ayant participé à l'enquête

Département	Etablissement	Ville	Service	Nombre de patients VIH+ Enquête 2001
02	CH de Laon	Laon	Médecine interne	2
03	Centre Hospitalier de Montluçon	Montluçon	Médecine interne hémato-oncologie	0
05	CH des Escartons Briançon	Briançon	Médecine polyvalente	0
06	CH d'Antibes Juan Les Pins	Antibes	Médecine interne 3	18
06	CH d'Antibes Juan Les Pins	Antibes	Pneumologie	1
06	CH Pierre Nouveau Cannes	Cannes	Médecine D	0
06	CH Pierre Nouveau Cannes	Cannes	Médecine - Dépistage	8
06	CH Pierre Nouveau Cannes	Cannes	Médecine A médecine Interne	10
06	CH de Grasse	Grasse	Médecine interne	2
06	Hôpital de l'Archet I	Nice	Maladies infectieuses et tropicales	37
06	Hôpital de l'Archet I	Nice	Médecine interne	10
10	Centre Hospitalier de Troyes	Troyes	Médecine interne maladies infectieuses	9
13	Hôpital de La Conception	Marseille	Médecine interne et Gériatrie	0
13	Hôpital de La Conception	Marseille	Médecine interne	0
13	Hôpital de La Conception	Marseille	Maladies infectieuses	45
13	Hôpital Nord Marseille	Marseille	Maladies infectieuses et tropicales	8
13	Hôpital Sainte Marguerite	Marseille	Médecine interne	0
13	Hôpital Sainte Marguerite	Marseille	Hématologie VIH	33
13	CH de Martigues	Martigues	Médecine interne	1
14	CHU Côte de Nacre	Caen	Maladies infectieuses	22
16	Centre Hospitalier de Cognac	Cognac	Médecine interne	2
16	Centre Hospitalier d'Angoulême	Saint Michel	Médecine B médecine Interne	2
16	Centre Hospitalier d'Angoulême	Saint Michel	Médecine A Pneumologie	0
18	CH de Vierzon	Vierzon	Médecine A Service C2	0
20	Centre Hospitalier de Bastia	Bastia	Hôpital de jour, médecine polyvalente	0
21	Hôpital du Bocage	Dijon	Maladies infectieuses et tropicales	9
22	Centre Hospitalier Saint Briec	Saint Briec	Médecine interne - Maladies	10
25	CHU Saint-Jacques Jean Minjot	Besançon	Médecine interne	1
25	CHU - Hôpital Saint Jacques	Besançon	Service des maladies infectieuses	3
28	Centre Hospitalier de Dreux	Dreux	Médecine B Hôpital de semaine	0
28	Centre Hospitalier de Dreux	Dreux	Médecine Interne A	0
29	CHRU Hôpital Cavale Blanche	Brest	Médecine interne et maladies	3
30	CHU Nîmes «Hôpital Carremeau»	Nîmes	Médecine interne B	1
31	Hôpital de Purpan CHU Toulouse	Toulouse	Médecine interne	2
31	Hôpital de Purpan CHU Toulouse	Toulouse	Maladies infectieuses et tropicales	39
31	Hôpital de Purpan CHU Toulouse	Toulouse	Hospitalisation à domicile	1
31	Hôpital de Purpan CHU Toulouse	Toulouse	Néphrologie - Immunologie clinique	0
31	Hôpital de Rangueil CHU Toulouse	Toulouse	Médecine interne	0
33	CHU Hôpital St. André	Bordeaux	Médecine interne et maladies	21
33	CHU Pellegrin	Bordeaux	Médecine interne et Maladies	19
33	Groupe Hospitalier Pellegrin	Bordeaux	Département des maladies infectieuses	5
33	Hôpital St. André	Bordeaux	Médecine interne et Médecine tropicale	0

Département	Etablissement	Ville	Service	Nombre de patients VIH+ Enquête 2001
33	CTRE Hospit. R. Boulin-Libourne	Libourne Cedex	Médecine interne	0
33	Hôpital Haut Leveque	Pessac	Maladies infectieuses	16
34	CHU Hôpital Saint-Eloi	Montpellier	Maladies infectieuses et tropicales	5
34	Centre Gui de Chauillac	Montpellier	Maladies infectieuses et tropicales	40
34	CHI du Bassin de Thau	Sete	Médecine interne	8
35	CHU Pontchaillou	Rennes	Maladies infectieuses - CISIH	26
36	Centre Hospitalier de La Chatre	La Chatre	Médecine polyvalente	0
37	CHRU - Clocheville - Tours	Tours	Pédiatrie R	1
37	Hôpital Bretonneau	Tours	Maladies infectieuses	6
38	Hôpital La Tronche	Grenoble	Maladies infectieuses	20
39	Centre Hospitalier General	Lons Le Saunier	Médecine Interne	0
40	Centre Hospitalier	Dax	Médecine Interne	4
42	Hôpital de Bellevue (CHR)	St. Etienne	Maladies infectieuses et tropicales	10
45	Centre Hospitalier Regional d'Orleans	Orleans	Médecine interne - infectiologie	11
45	CHR d'Orleans - La Source	Orleans	Maladies infectieuses et tropicales	3
47	CTRE Hospit. Villeneuve/Lot	Villeneuve sur Lot	Médecine interne	0
49	CHU	Angers	Maladies infectieuses et tropicales	11
50	Hôpital d'Avranche-Grandville	Grandville	Médecine Interne	0
51	Hôpital Robert Debré CHR Reims	Reims	Maladies infectieuses et tropicales	20
54	Hôpital Central CHU Nancy	Nancy	Médecine interne immunologie clinique	0
54	CHU de Brabois	Vand. les Nancy	Maladies tropicales	12
54	CHU de Brabois	Vand. les Nancy	Maladies infectieuses et réanimation	0
56	CH Bretagne Atlantique	Vannes	Médecine interne Maladies infectieuses	12
57	CHR Metz - Hôpital Bon Secours	Metz	Médecine Interne Hématologie clinique	2
59	Centre Hospitalier Gustave Dron	Tourcoing	Service maladies infectieuses (SRUMIV)	53
60	Centre Hospitalier	Clermont/Oise	Médecine polyvalente	1
60	Centre Hospitalier General	Creil	Médecine interne oncologie	6
63	CHU - Hôpital G. Montpied	Clermont-Ferrand	Médecine interne	0
63	Hôpital de l'Hôtel Dieu	Clermont-Ferrand	Maladies infectieuses et tropicales	27
64	C.H.I. Côte Basque	Bayonne	Médecine interne et maladies	18
64	Centre Hospitalier d'Orthez	Orthez	Médecine polyvalente	0
66	Centre Hospitalier Marechal Joffre	Perpignan	Service de Médecine B	0
67	CHRU de Strasbourg	Strasbourg	Clinique médicale A	26
67	CHU de Strasbourg / Hôpital Civil ...	Strasbourg	Médecine interne A	0
68	Hopitaux Civils de Colmar - Pasteur	Colmar	Onco-hématologie Immunologie	2
68	Hopitaux Civils de Colmar - Pasteur	Colmar	Médecine Interne	0
69	Hôpital de la Croix-Rousse	Lyon	Maladies infectieuses CISIH	12
69	Hôpital Edouard Herriot	Lyon	Médecine interne	0
69	Centre Hospitalier	Villefr. s/s Sôane	Médecine Interne Endocrinologie	0
73	Centre Hospitalier	Chambery	Maladies infectieuses	10
74	Centre Hospitalier Region Annecienne	Annecy	Maladies infectieuses	15
74	Centre Hospitalier Intercommunal	Annemasse	Médecine Interne Maladies Infectieuses	2
75	Beaujon	Clichy	Médecine Interne	0
75	Bichat	Paris	Maladies infectieuses	53
75	Bichat	Paris	Maladies infectieuses	28
75	Cochin	Paris	Médecine Interne	44
75	Fernand Widal	Paris	Médecine Interne	4
75	HE Georges Pompidou	Paris	Médecine Interne	1
75	HE Georges Pompidou	Paris	Médecine Interne	0
75	HE Georges Pompidou	Paris	Immunologie	74
75	Hôpital de la Croix St-Simon	Paris	Médecine interne et maladies	4
75	Hôpital Saint-Joseph	Paris	Maladies infectieuses	8
75	Hôtel-Dieu	Paris	Médecine Interne	0

Département	Etablissement	Ville	Service	Nombre de patients VIH+ Enquête 2001
75	Hôtel-Dieu	Paris	Médecine Interne	0
75	Institut Mutualiste Montsouris	Paris	Médecine-maladies infectieuses	18
75	Lariboisiere	Paris	Maladies infectieuses	27
75	Lariboisiere	Paris	Médecine Interne	0
75	Necker	Paris	Immunologie	28
75	Necker	Paris	Maladies infectieuses	0
75	Pitié-Salpêtrière	Paris	Médecine Interne	10
75	Pitié-Salpêtrière	Paris	Maladies infectieuses	62
75	Rothschild	Paris	Médecine Interne	0
75	Rothschild	Paris	Maladies infectieuses	92
75	Saint-Antoine	Paris	Maladies infectieuses	23
75	Saint-Antoine	Paris	Médecine Interne	10
75	Saint-Louis	Paris	Médecine Interne	3
75	Saint-Louis	Paris	Immunologie	11
75	Saint-Louis	Paris	Maladies infectieuses	38
75	Tenon	Paris	Médecine Interne	13
76	CHU Charles Nicolle	Rouen	Maladies infectieuses et tropicales	49
77	CH Arbeltier	Coulommiers	Médecine interne	5
77	Centre Hospitalier de Fontainebleau	Fontainebleau	Médecine Interne	7
77	CH de Lagny Marne La Vallee	Lagny sur Marne	Médecine interne	9
77	Centre Hospitalier	Montereau	Département des médecines	1
78	Centre Hospitalier Mignot Versailles	Le Chesnay	Médecine interne 2	0
78	CH François Quesnay	Mantes La Jolie	Maladies infectieuses	11
78	CH Intercommunal	Poissy	Médecine interne, Néphrologie	1
78	Centre Hospitalier Rambouillet	Rambouillet	Médecine interne	0
80	Hôpital Nord - Hôpital de Jour	Amiens	Pathologies Infectieuses	9
83	CH Toulon - La Seyne / Chalucet	Toulon	Infectiologie et soins de suite	48
83	CH Toulon - La Seyne / Chalucet	Toulon	Médecine interne	0
84	CHG d'Avignon Henri Duffaut	Avignon	Maladies infectieuses, Hématologie	11
84	Centre Hospitalier	Cavaillon	Maladie des reins	0
85	CHD Les Oudairies	La Roche sur Yon	Médecine interne	7
86	Centre Hospital. Camille Guerin	Chatelleraut	Médecine interne	3
86	CHU La Milettrie	Poitiers	Maladies infectieuses et tropicales	5
87	CHU Dupuytren	Limoges	Maladies infectieuses	16
88	Centre Hospitalier de Saint-Die	St. Die	Médecine interne	0
90	CH Belfort	Belfort	Médecine interne	1
91	Centre Hospitalier	Juvisy sur Orge	Service médecine	0
92	Ambroise Pare	Boulogne	Médecine Interne	1
92	Ambroise Pare	Boulogne	Médecine Interne	3
92	Antoine Beclere	Clamart	Immunologie	13
92	Louis Mourier	Colombes	Maladies infectieuses	15
92	Louis Mourier	Colombes	Médecine Interne	0
92	Raymond Poincare	Garches	Médecine Interne	0
92	Raymond Poincare	Garches	Maladies infectieuses	19
92	Hôp. N-D du Perpetuel Secours	Levallois Perret	Médecine interne Maladies infectieuses	15
92	CASH de Nanterre	Nanterre	Médecine interne	4
92	Hôpital Foch	Suresnes	Médecine interne hop de jour	5
93	Centre Hospitalier Robert Ballanger	Aulnay sous Bois	Médecine interne	16
93	Avicenne	Bobigny	Médecine Interne	6
93	Avicenne	Bobigny	Maladies infectieuses	20
93	CHI André Gregoire	Montreuil	Médecine interne	9
93	CHG St-Denis Delafontaine	St. Denis	Médecine interne II	0
93	CHG St-Denis Delafontaine	St. Denis	Maladies infectieuses et tropicales	2

Département	Etablissement	Ville	Service	Nombre de patients VIH+ Enquête 2001
94	Bicêtre	Bicêtre	Maladies infectieuses	50
94	Hôpital Saint-Camille	Bry sur Marne	Médecine générale	3
94	CTRE Hosp. Intercommunal	Creteil	Médecine interne	8
94	Henri Mondor	Creteil	Médecine Interne	0
94	Henri Mondor	Creteil	Médecine Interne	1
94	Henri Mondor	Creteil	Immunologie	24
94	Charles Foix	Ivry	Médecine Interne	0
94	Hôpital Militaire Bégin	Saint-Mandé	Maladies infectieuses et tropicales	2
94	Hôpital National de St. Maurice	St. Maurice	Maladies infectieuses	7
94	CHI de Villeneuve-St-Georges	Villeneuve St. G.	Maladies infectieuses et tropicales	16
95	CHI Eaubonne	Eaubonne	Médecine	7
95	Centre Hospitalier	Gonesse	Médecine interne	24
971	Centre Hospitalier B-T/St-Claude	Basse Terre	Médecine maladies infectieuses	5
971	CHU de Pointe-a-Pitre/Abymes	Les Abymes	Maladies infectieuses CISIH	16
971	CH de Marigot	St. Martin	Médecine Polyvalente	11
972	Hôpital Zobda-Quitman	Fort de France	Médecine interne C.I.S.I.H.	25
972	Hôpital Zobda-Quitman	Fort de France	Médecine interne 3B	1
972	Centre Hospitalier du Lamentin	Le Lamentin	Médecine polyvalente 1	0
973	Centre Hospitalier de Cayenne	Cayenne	Dermatologie	29
974	Centre Hospitalier Felix Guyon	St. Denis	Immunologie	17
Total				1 813



Introduction

Les coinfections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite C (VHC) sont fréquentes, 10 % à 30 % des patients VIH-positifs sont également infectés par le VHC [1]. La proximité des modes de transmission, en particulier sanguin (transfusion, usage de drogues) explique la fréquence de cette coinfection.

Enjeux

L'introduction des multithérapies a transformé le pronostic de l'infection à VIH. L'évolution vers le sida est retardée et la survie est prolongée [2]. Chez les patients coinfectés, la prise en charge du VHC, auparavant considérée comme « secondaire » (les patients décédaient rapidement du sida avant de développer une pathologie VHC) est maintenant une préoccupation essentielle.

La diffusion récente des protocoles entraîne une évolution rapide des modes de prise en charge et une modification des tableaux cliniques. Dans ce contexte évolutif, une enquête faisant le point sur les pratiques de prise en charge diagnostique et thérapeutique trouvait sa légitimité.

L'Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale (APPIT) avait pris l'initiative d'organiser en 1999 et en 2000, avec l'Assistance-Publique-Hôpitaux-de-Paris (AP-HP), une enquête transversale hospitalière sur les patients coinfectés par le VIH et le VHC [3] afin de les décrire. Ces enquêtes avaient été pour l'essentiel cantonnées à la région Ile-de-France et aux établissements de l'AP-HP.

En 2001, l'APPIT a souhaité reconduire l'enquête hospitalière coinfectés VIH-VHC en lui donnant un caractère national afin d'améliorer la représentativité des résultats. L'APPIT a sollicité l'aide méthodologique et logistique de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et lui a confié la coordination nationale de l'enquête.

L'enquête 2001 a été conduite, à l'initiative de l'APPIT, sous l'égide d'un triple partenariat associant l'APPIT, l'InVS et l'AP-HP.

Objectifs

Plusieurs objectifs spécifiques ont été fixés à l'enquête :

- 1 - Estimer la proportion de patients VIH positifs également porteurs d'anticorps anti-VHC,
- 2 - Décrire le stade évolutif de l'hépatite C chez ces patients,
- 3 - Décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hépatite C chez les patients coinfectés,
- 4 - Caractériser les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques et mettre en évidence des facteurs pouvant expliquer les différences.



Population et méthodes

Type d'enquête

Pour répondre à l'objectif principal de l'enquête qui était d'estimer à l'hôpital la proportion de patients VIH positifs également séropositifs pour le VHC, une enquête transversale de prévalence hospitalière « un jour donné », portant sur l'ensemble des patients VIH positifs présents le jour de l'enquête dans les services hospitaliers enquêtés, a été réalisée.

Services enquêtés

L'enquête a été menée dans des services connus pour recevoir des patients VIH-positifs (enquête à point de départ VIH). Cette orientation a fondé le choix de ne pas enquêter au niveau national les services d'hépatologie ou les réseaux VHC ville-hôpital, puisque la question de l'identification des patients VIH et de l'adaptation du questionnaire se serait posée.

L'étude a été conduite seulement dans les services de maladies infectieuses, de médecine interne et d'immunologie clinique des établissements hospitaliers de court-séjour accueillant des patients VIH. Les établissements de soins de suite et de réadaptation, les établissements de long-séjour et les autres structures d'accueil ou d'aide aux patients n'ont pas été inclus.

En revanche, lorsqu'un service était sélectionné, l'ensemble des modes de recours (hospitalisation complète, hospitalisation de semaine, hospitalisation de jour ou consultation) étaient pris en compte.

L'enquête a été réalisée le 20 juin 2001 dans l'ensemble des sites retenus.

La participation des sites, comme celle des patients, était fondée sur le volontariat.

Sondage

Pour assurer la représentativité des résultats, un tirage au sort aléatoire a été réalisé.

Des services ont été tirés au sort parmi les services d'immunologie clinique, de maladies infectieuses ou de médecine interne qui avaient indiqué la présence d'au moins un patient VIH positif lors de la dernière enquête « VIH un jour donné » pilotée par le ministère de l'emploi et de la solidarité (DREES) en 2000 [4]. Cette enquête est répétée chaque année dans le but de planifier l'offre de soins et de l'adapter aux besoins. Les patients VIH positifs sont recensés de manière exhaustive, un jour donné, dans l'ensemble des structures de soins.

La base de sondage, alimentée par la DREES et par l'AP-HP, comprenait l'identification du service et le nombre de patients VIH positifs vus le jour du recensement 2000.

Pour pouvoir estimer avec une précision de 5 % la proportion d'une caractéristique (relative par exemple à la gravité de l'hépatite ou au traitement) qui serait présente chez environ 50 % des patients coinfectés (cas le plus péjoratif en terme de nombre de sujets nécessaires) et en consentant un risque de première espèce (alpha) de 5 %, le nombre de sujets coinfectés nécessaire était de 350. Pour obtenir ce total, selon l'hypothèse que 20 % des patients VIH positifs étaient également infectés par le VHC, l'étude devait inclure environ 1750 sujets VIH positifs.

Avec ce nombre de sujets (1 750), l'estimation de la proportion de patients coinfectés (probablement située entre 15 % et 25 %) pouvait être donnée avec une précision de 2 %.

Lors de la précédente enquête « VIH un jour donné » 2000 de la DREES, 271 services de court séjour de maladies infectieuses, de médecine interne ou d'immunologie clinique (241 hors AP-HP et 30 AP-HP), avaient « vu » au moins un patient VIH le jour de l'enquête. Au total, 2118 patients (1 418 hors AP-HP et 700 AP-HP) étaient présents le jour de l'enquête dans ces services, quel que soit le type de recours (hospitalisation complète, hospitalisation de jour ou consultation). 132 services avaient vu 1 ou 2 patients VIH positifs (environ la moitié des services, 175 patients), 43 en avaient vu de 3 à 5 (167 patients), 40 en avaient vu de 6 à 10 (322 patients), 32 en avaient vu de 11 à 20 (454 patients), 11 en avaient vu de 21 à 30 (277 patients), 8 en avaient vu de 31 à 50 (312 patients) et 5 en avaient vu plus de 50 (411 patients).

Pour atteindre le nombre de patients requis tout en limitant la logistique de l'enquête, le sondage a différé selon l'activité VIH des services : l'étude a été proposée à la totalité des services qui avaient vu au moins 6 patients VIH positifs lors de l'enquête 2000 de la DREES, à la moitié des services (tirage au sort d'un service sur 2) qui avaient vu de 3 à 5 patients et à un tiers des services (tirage au sort d'un service sur 3) qui avaient vu 1 ou 2 patients. Au total, l'enquête a été proposée à 220 (81 %) des 271 services d'immunologie clinique, de maladies infectieuses et de médecine interne qui avaient indiqué au moins un patient VIH positif lors de l'enquête 2000 de la DREES « VIH un jour donné ».

En faisant l'hypothèse que le nombre de patients VIH positifs présents le 20 juin 2001 dans les services de maladies infectieuses, de médecine interne et d'immunologie clinique, ne serait pas très différent de ce qu'il avait été en juin 2000 lors de la dernière enquête de la DREES, le plan de sondage devait permettre l'inclusion d'environ 1 900 patients tout en limitant d'un tiers la logistique de l'enquête. En anticipant un taux de refus ou de non-réponse de 10 %, les 1 750 patients VIH positifs requis pour l'étude devaient pouvoir être inclus.

Données recueillies

Un questionnaire devait être rempli pour chaque personne VIH positive présente dans le service le jour de l'enquête, quel que soit le type de recours, hospitalisation complète, de semaine, de jour ou consultation. Le questionnaire était renseigné par un médecin du service.

Le questionnaire comportait 15 questions. Ces questions décrivaient le patient (âge, sexe, groupe de transmission VIH) et sa pathologie VIH (stade de l'infection à VIH, nombre de CD4 et de CD8). Elles précisaient également son statut sérologique VHC et le résultat de la recherche d'ARN-VHC et décrivaient les variables suivantes: consommation d'alcool, dosage des ALAT, réalisation d'une biopsie hépatique, résultat histologique de la biopsie (score), réalisation d'un typage viral (sérotypage ou génotypage), type de VHC, complication clinique (cirrhose décompensée ou carcinome hépatocellulaire) et traitement anti-VHC (passé ou en cours).

Modalités de recueil

Afin de favoriser la participation des services et d'augmenter l'exhaustivité et la qualité du recueil, un médecin référent pour l'enquête a été identifié par le chef de service dans chaque service enquêté. Ce médecin a assuré la répartition des questionnaires entre les différents sites (hospitalisation, consultations etc.), a rappelé les consignes aux praticiens, a eu un contact privilégié avec un médecin du comité de pilotage de l'enquête et a assuré le retour des questionnaires.

L'AP-HP a souhaité mettre l'enquête à profit pour répondre également à des objectifs particuliers de planification qui nécessitaient le recensement des files actives et des pratiques. L'AP-HP a saisi l'opportunité de l'enquête pour la proposer aussi à ses services de réanimation et d'hépatologie. Les données de ces services « non VIH » n'ont pas été incluses dans l'enquête nationale.

L'AP-HP a présenté l'enquête à l'ensemble des services de l'AP-HP (services « VIH » et services « non VIH », membres ou non de l'association APPIT, retenus ou non dans le tirage au sort). L'InVS a présenté l'enquête à l'ensemble des services retenus hors AP-HP. L'AP-HP d'une part et l'InVS d'autre part ont personnalisé chacun leurs courriers de présentation, l'affiche d'information aux patients et la couverture des questionnaires.

La participation des sites tirés au sort a été fondée sur le volontariat ; ces services ont été fortement incités à participer (relance, présentation particulière des enjeux etc.) et un effort particulier sur la qualité des données leur a été demandé.

L'AP-HP s'est chargée de la récupération des questionnaires dans ses établissements. L'AP-HP a transmis à l'InVS seulement les questionnaires des sites de l'AP-HP qui avaient été inclus dans l'échantillon national par tirage au sort.

L'ensemble des questionnaires ont été saisis par l'InVS.

CNIL

Les partenaires ont été autorisés par la CNIL (saisine n° 01004689 et récépissé de modification du 18 avril 2001) à mettre en œuvre en 2001 un traitement automatisé relatif aux coinfections VIH-VHC hospitalières. Dans le respect des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 relatives au droit d'information (article 40.5) et de rectification (chapitre V) une affiche d'information a été apposée dans les services retenus pour l'étude.

Méthodes d'analyse

Les données nationales issues du tirage au sort ont été analysées par l'InVS.

Le sondage a été stratifié sur l'activité des services, avec un pas de sondage différent dans chaque strate. La proportion de patients séropositifs pour le VHC a été redressée afin de corriger la sur-représentation des services à forte activité VIH.

L'analyse monovariée a décrit les patients et les prises en charge. Les fréquences ont été comparées par test de CHI². Les comparaisons ont été effectuées sur logiciel Epi-info.

L'analyse multivariée s'est appuyée :

- d'une part sur des méthodes descriptives à la recherche de groupes homogènes de patients coinfectés; ces recherches (classification automatique et analyse des correspondances multiples [5]), ont été réalisées avec le logiciel SPAD®,
- d'autre part sur des méthodes analytiques à la recherche d'associations entre variables après ajustement sur d'autres variables. Ces recherches, faites par méthode de régression logistique, ont été réalisées à l'aide du logiciel BMDP®.

Les modèles de régression logistique ont été construits pas à pas descendant, par test du maximum de vraisemblance. Les interactions ont été testées. L'adéquation des modèles aux données a été jugée par test de Hosmer-Lemeshow.

Comparaison avec les enquêtes 1999 et 2000 de l'APPIT

L'Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale (APPIT) avait pris l'initiative d'organiser en 1999 une enquête transversale hospitalière sur les patients coinfectés par le VIH et le VHC. Cette enquête a été répétée en 2000 [3]. Ces enquêtes n'étaient pas nationales.

Le questionnaire utilisé pour l'enquête coinfection hospitalière VIH-VHC de 2001 est resté volontairement proche de ce qu'il avait été dans ses versions précédentes. Les caractéristiques des patients coinfectés pouvaient ainsi être comparées entre années.

Pour rechercher des évolutions de pratique entre années, les comparaisons ont été faites pour les services qui avaient participé aux trois enquêtes (limitation des biais dus à l'extension nationale de l'enquête en 2001).

Résultats 1

Participation

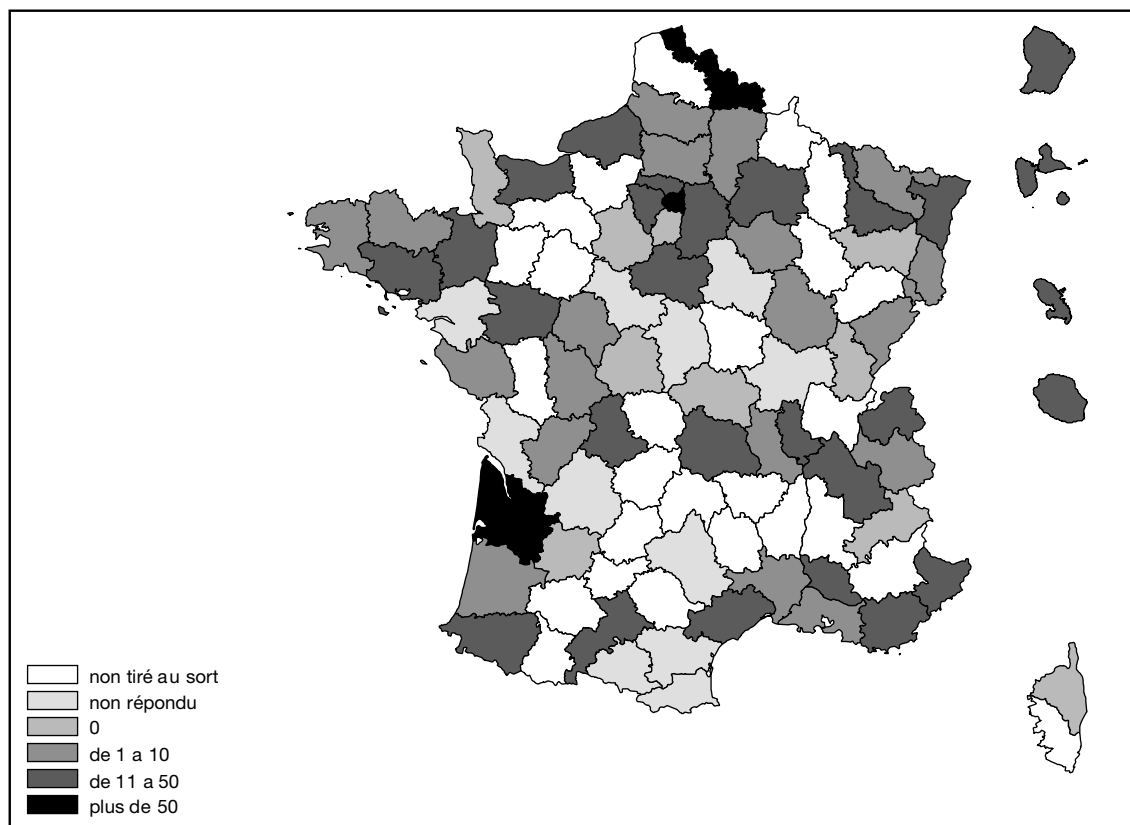
Participation des services :

L'enquête a été proposée à 220 services tirés au sort parmi 271 services de maladies infectieuses, de médecine interne ou d'immunologie clinique, répartis sur l'ensemble du territoire. Parmi ces services, 168 ont répondu (76 %).

Participation des patients :

Les 168 services répondant ont recensé 1 813 patients VIH positifs ; tous ont été inclus dans l'analyse. Ces patients provenaient de l'ensemble des régions françaises (figure 1).

FIGURE 1 : Répartition par département des patients inclus dans l'enquête nationale hospitalière VIH-VHC 2001.



Les 52 services qui n'ont pas répondu à l'enquête 2001 avaient, en 2000, recensé 391 patients VIH positifs (327 hors AP-HP et 64 à l'AP-HP).

Globalement, pour les services qui avaient répondu à la fois à l'enquête de la DREES « VIH un jour donné » de juin 2000 et à l'enquête 2001 sur les coinfections hospitalières, le nombre de patients VIH est apparu stable d'une année à l'autre. Ces services avaient recensé 1 891 patients en 2000 (1 140 hors AP-HP et 747 à l'AP-HP) et 1 813 patients en 2001 (1 147 hors AP-HP et 666 à l'AP-HP).

En se fondant d'une part sur les résultats de l'enquête DREES 2000 et sur les progressions entre 2000 et 2001 du nombre de patients VIH, il était possible d'estimer à 403 (346 hors AP-HP et 57 à l'AP-HP) le nombre de patients qui n'avaient pas été inclus du fait de la non participation des services non répondants.

La participation en terme de nombre de patients VIH positifs pouvait alors être estimée à 82 % $[1\ 813 / (1\ 813 + 403)]$.

Résultats 2

Description des patients VIH positifs inclus dans l'enquête

Le jour de l'enquête, 1 813 patients VIH positifs étaient présents dans les services enquêtés participants. Ils ont tous été inclus dans l'analyse.

Répartition régionale

L'Ile de France et la région Provence-Alpes-Côte-d'azur ont été les deux régions à avoir inclus le plus grand nombre de patients VIH positifs le jour de l'enquête (60 % pour ces deux régions).

TABLEAU 1 : Nombre de patients VIH positifs inclus dans l'enquête par région, nombre et proportion de patients VHC positifs. Coinfection VIH-VHC, enquête hospitalière juin 2001.

Région	Nombre de patients VIH inclus	Nombre de patients sérologie VHC inconnue	Nombre de patients Séropositifs VHC	Nombre de patients Séronégatifs VHC	Proportion de séropositifs VHC ¹
ALSACE	28	1	5	22	–
Aquitaine	81	1	30	50	38 %
Auvergne	27	3	9	15	–
Basse-Normandie	20	0	7	13	–
Bourgogne	9	0	3	6	–
Bretagne	51	0	16	35	31 %
Centre	21	0	5	16	–
Champagne-Ardennes	29	0	4	25	–
Franche-Comté	5	0	3	2	–
Haute-Normandie	49	3	10	36	22 %
Ile-de-France	864	28	209	627	25 %
Languedoc-Roussillon	51	3	17	31	35 %
Limousin	16	1	2	13	–
Lorraine	14	0	2	12	–
Midi-Pyrénées	42	3	5	34	13 %
Nord-Pas-de-calais	53	2	7	44	14 %
Pays-de-Loire	18	0	3	15	–
Picardie	18	0	2	16	–
Poitou-Charentes	12	0	4	8	–
Provence-Alpes-Côte-d'Azur	232	13	94	125	43 %
Rhône-Alpes	69	1	18	50	26 %
Antilles-Guyane	87	7	8	72	10 %
Réunion	17	1	2	14	–
Total	1 813	67	465	1 281	27 %

¹ pour les effectifs régionaux >30

La proportion de patients VHC séropositifs (voir paragraphe patients VHC séropositifs) différait selon les régions (tableau 1). Parmi les régions ayant inclus dans l'enquête au moins 30 patients VIH positifs, la proportion la plus basse a été retrouvée en Antilles-Guyane (10 %) et la plus élevée en région PACA (43 %).

Type d'établissement

Globalement, 29 % des patients VIH positifs ont été recensés dans un établissement de santé non universitaire et 71 % l'ont été dans un CHU.

Les patients inclus en Ile-de-France représentaient 48 % du total (864/1 813). En région parisienne, 79 % des patients VIH positifs ont été inclus dans un établissement de l'AP-HP et 21 % dans un autre établissement.

File active VIH

Parmi les services qui ont répondu à l'enquête, 27 % (46/168) n'avaient vu aucun patient VIH positif le 21 juin 2001 (ni en hospitalisation, ni en consultation) et 15 % (25/168) en avaient vu un ou deux.

La médiane du nombre de patients VIH positifs inclus par service le jour de l'enquête (tout type de recours confondu) était de 5.

Un service sur quatre a vu plus de 15 patients VIH positifs le jour de l'enquête. Le nombre maximum de patients inclus le jour de l'enquête pour un service a été de 92.

Au total, 18 % des patients ont été inclus dans un service ayant vu de 1 à 10 patients VIH positifs le jour de l'enquête (67 % des services), 41 % dans un service en ayant vu de 11 à 30 (24 % des services), 23 % dans un service ayant vu de 31 à 50 patients (6 % des services) et 18 % dans un service ayant vu plus de 50 patients VIH positifs le jour de l'enquête (3 % des services).

L'importance de la file active a été liée au caractère universitaire des établissements : 58 % des patients inclus dans un CHU et 20 % des patients inclus dans un CHG ont été inclus dans un établissement qui avait vu plus de 30 patients VIH positifs le jour de l'enquête.

Type de service

Certains services de médecine à orientation spécialisée ayant participé à l'enquête pour des raisons d'articulation spécifique avec un service de médecine interne ont été regroupés avec les services de médecine interne.

Parmi les 1 813 patients VIH positifs inclus dans l'enquête (hospitalisation ou consultation), 1 229 (68 %) fréquentaient un service de maladies infectieuses, 416 (23 %) un service d'immuno-clinique et 168 (9 %) un service de médecine interne.

Dans les CHU, 73 % des patients ont été vus dans un service de maladies infectieuses, c'était le cas pour 54 % dans les autres hôpitaux.

Type de recours

Le jour de l'enquête, 51 % (930/1 813) des patients VIH positifs ont été vus en consultation, 24 % (431/1 813) en hôpital de jour et 25 % (452/1 813) en hospitalisation complète (hospitalisation classique ou hospitalisation de semaine).

Le type de recours différait ($p=0,003$) selon le caractère universitaire des établissements. Les consultations et les hospitalisations complètes étaient proportionnellement plus fréquentes dans les CHU (53 % et 26 %) que dans les autres établissements (48 % et 23 %).

L'hospitalisation de jour était plus fréquente dans les établissements non universitaires (29 %) que dans les CHU (22 %). L'écart était encore plus grand à l'APHP de Paris (15 % des patients vus en hôpital de jour).

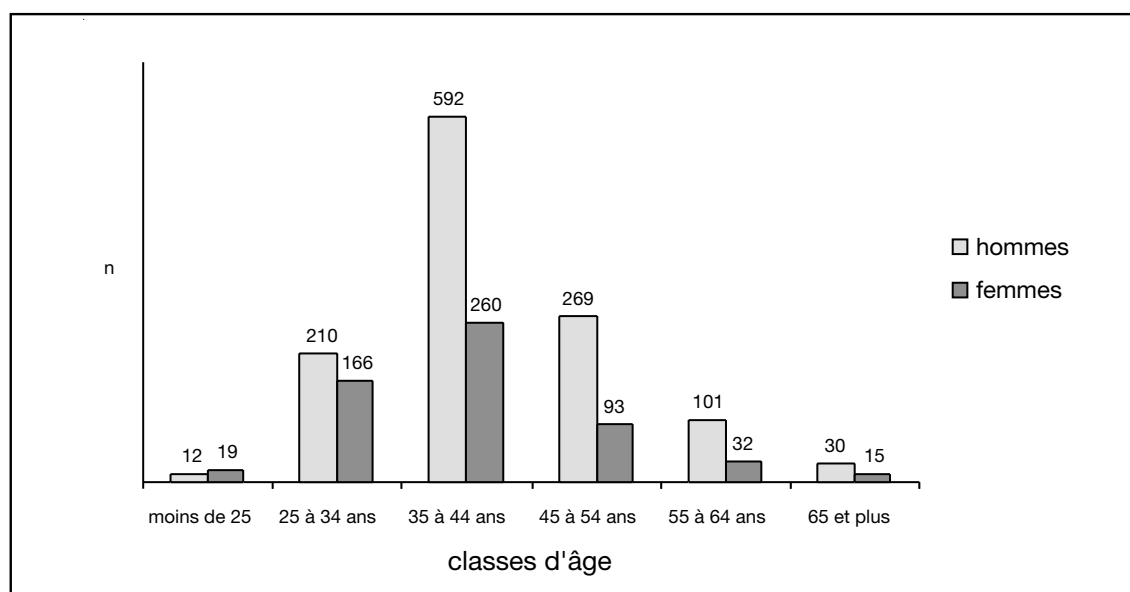
Le type de recours différait également selon l'importance de la file active VIH : dans les établissements les plus importants (plus de 50 patients VIH le jour de l'enquête), 59 % des patients VIH positifs ont été vus en consultation. Ils étaient 41 % dans les établissements qui avaient vu moins de 10 patients le jour de l'enquête.

Sexe et âge

Parmi les 1 813 patients inclus, le sexe n'avait pas été précisé pour 2 patients et l'âge était inconnu pour 12 patients. Parmi les patients à âge et sexe connus ($n=1 799$), il y avait 590 femmes (33 %) et 1 221 hommes (67 %). Le sexe ratio H/F était de 2,1.

La moyenne d'âge était de 40,8 ans. La classe d'âge la plus représentée était celle des 35-45 ans (47 %), puis celle des 25-34 ans (21 %) et celle des 45-54 ans (20 %) (figure 2).

FIGURE 2 : Répartition des âges chez les patients VIH positifs ($n=1 799$), effectifs masculins et féminins, enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.



Globalement, les femmes étaient en moyenne un peu plus jeunes (38,9 ans) que les hommes (41,7 ans) ($p<10^{-4}$).

La proportion d'hommes et de femmes différait selon la classe d'âge et le sex-ratio H/F augmentait avec l'âge. Le sex-ratio H/F était de 0,60 chez les moins de 25 ans, de 1,3 chez les 25-34 ans, de 2,3 chez les 35-44 ans, de 2,9 chez les 45-54 ans et de 3,2 chez les 55-64 ans.

Stade de la maladie à VIH, groupe de transmission du VIH et nombre de lymphocytes

Parmi l'ensemble des patients inclus dans l'enquête (et pour lesquels le groupe de transmission du VIH était connu), 38 % (652/1 699) s'étaient contaminés lors de rapports hétérosexuels, 34 % (583/1 699) s'étaient contaminés lors de rapports homosexuels, 24 % (399/1 699) s'étaient contaminés lors d'un usage intraveineux de drogue et 4 % (65/1 699) avaient été transfusés ou étaient hémophiles.

Parmi l'ensemble des patients inclus dans l'enquête (lorsque le stade de la maladie à VIH avait été précisé), 37 % (653/1 784) étaient au stade A de la maladie à VIH, 23 % (412/1 784) étaient au stade B et 40 % (719/1 784) étaient au stade sida.

Parmi les cas de sida, 74 % étaient des hommes et 26 % étaient des femmes ; 19 % avaient moins de 35 ans, 29 % avaient de 35 à 39 ans, 18 % avaient de 40 à 44 ans et 33 % avaient au moins 45 ans.

Parmi les cas de sida, on comptait 24 % de patients contaminés lors d'un usage de drogue (163/673), 38 % contaminés lors de pratiques homosexuelles (253/673) et 35 % contaminés lors de pratiques hétérosexuelles (232/673).

Parmi l'ensemble des patients inclus dans l'enquête, (pour lesquels le nombre de lymphocytes avait été précisé), 30 % (525/1 770) avaient au moins 500 CD4 /ml, 40 % (702/1 770) en avaient de 200 à 499 et 31 % (543/1 770) avaient moins de 200 CD4.

La médiane des CD4 était de 490/ml lorsque les patients étaient au stade A, de 345/ml lorsqu'ils étaient au stade B et de 173/ml lorsque les patients étaient au stade sida.

Lorsqu'ils étaient au stade sida, les patients n'avaient pas tous des CD4 bas : 53 % avaient moins de 200 CD4 par ml, 34 % en avaient de 200 à 500 et 13 % avaient plus de 500 CD4 par ml.

Le fait d'avoir plus de 500 CD4 par ml lorsqu'on était au stade sida dépendait du groupe de transmission du VIH ($p=0,05$). Lorsqu'ils étaient au stade sida, 16 % des « transfusés », 15 % des « toxicomanes », 12 % des « homosexuels » et 7 % des « hétérosexuels » avaient plus de 500 CD4/ml.

Parmi les patients pour lesquels le nombre de CD8 avait été précisé, 37 % avaient au moins 1 000 CD8 par ml, 42 % en avaient de 500 à 999 et 21 % des patients avaient moins de 500 CD8 par ml.

Patients VIH positifs et séropositifs pour le VHC

Parmi l'ensemble des 1 813 patients VIH positifs, le résultat positif ou négatif de la sérologie VHC était précisé dans 96 % des cas (le résultat était inconnu pour 14 patients et la donnée était manquante pour 53 patients).

Parmi les 1 746 patients pour lesquels un résultat de sérologie VHC avait été précisé, 465 soit 27 % (465/1 746) possédaient des anticorps anti-VHC (sérologie VHC positive).

La proportion de séropositifs VHC ne différait pas ($p=0,13$) selon le type de service (maladies infectieuses, médecine interne ou immuno-clinique). Elle ne différait ni entre établissements universitaires et établissements non universitaires ($p=0,43$) ni entre établissements de l'AP-HP et les autres ($p=0,50$) (tableau 2).

En revanche, cette proportion différait selon l'importance de la file active VIH des services enquêtés.

Pour des raisons d'organisation et de logistique, le sondage a été stratifié sur l'activité des services et les services à faible activité ont été sous représentés (tirage au sort d'un service sur deux ou d'un service sur trois).

Pour corriger les effets du sondage, il était possible de redresser les résultats sur l'activité.

Après redressement, la proportion de patients positifs a été estimée à 28 % (IC à 95 % [27 %-31 %]).

Variations de la proportion de patients à sérologie VHC positive (analyse univariée)

Le tableau 2 indique la proportion de patients VIH séropositifs également séropositifs pour le VHC, selon les caractéristiques de l'établissement, les caractéristiques démographiques des patients et les caractéristiques liées au VIH.

En analyse univariée, seuls le groupe de transmission du VIH, l'âge et la région différenciaient les patients VHC séronégatifs des patients VHC séropositifs (tableau 2).

Les proportions les plus élevées de séropositifs pour le VHC étaient retrouvées chez les patients contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue (84 % IC_{95%}[81 %-87 %]), chez les patients contaminés par le VIH lors d'une transfusion (53 % IC_{95%}[41 %-65 %]), en région PACA (43 % IC_{95%}[37 %-49 %]) et chez les personnes âgées de 35 à 44 ans (38 % IC_{95%}[35 %-41 %]).

Il existait des différences régionales (tableau 3).

Les différences régionales de proportion de patients séropositifs pour le VHC étaient principalement liées à des différences de répartition des différents groupes de transmission du VIH (tableau 3).

Les régions à plus forte proportion de séropositifs pour le VHC étaient les régions où les toxicomanes étaient proportionnellement les plus nombreux.

Comparaison globale entre patients VHC séronégatifs et séropositifs (analyse multivariée)

La région n'a pas été introduite dans les modèles de régression pour des raisons de colinéarité avec le groupe de transmission du VIH.

TABLEAU 2 : Proportion de sérologies positives selon les caractéristiques démographiques ou liées au VIH, enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.

Caractéristiques	Patients VIH (n)	Proportion de sérologies VHC positives	p
Nature de l'établissement			
CHU	1 248	26 %	0,50
Non CHU	498	27 %	
Nature de l'établissement			
AP-HP	657	26 %	0,44
Hors AP-HP	1 089	27 %	
File active (VIH) de l'établissement *			
Jusqu'à 30 patients	935	26 %	0,27
Plus de 30 patients	811	28 %	
Type de service			
Maladies infectieuses	1 184	27 %	0,14
Médecine interne	398	29 %	
Immuno-clinique	164	21 %	
Région			
PACA	219	43 %	P<10 ⁻⁶
Ile-de-france	836	25 %	
Autres régions	691	23 %	
Sexe			
Hommes	1 175	27 %	0,40
Femmes	569	26 %	
Âge			
Moins de 35 ans	392	18 %	<10 ⁻⁶
35 à 44 ans	821	38 %	
45 ans et plus	521	15 %	
Stade de la maladie à VIH			
Stade A	627	25 %	0,05
Stade B	400	31 %	
Sida	693	25 %	
Groupe de transmission du VIH			
Toxicomanes	394	84 %	<10 ⁻⁶
Transfusés	64	53 %	
Homosexuels	562	6 %	
Hétérosexuels	621	9 %	
Compte de lymphocytes CD4			
Moins de 200 CD4	519	25 %	0,73
200 à 499 CD4	686	27 %	
500 CD4 et plus	374	26 %	
Compte de lymphocytes CD8			
Moins de 500 CD8	299	31 %	0,12
500 à 999 CD8	619	25 %	
1 000 CD8 et plus	550	25 %	

TABLEAU 3 : Nombre de patients VIH positifs inclus dans l'enquête, proportion de patients contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue et proportion de patients VHC positifs, par région. Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.

Région ¹	Nombre de patients VIH inclus dans l'enquête	Proportion de patients toxicomanes ou transfusés	Proportion de patients séropositifs VHC
Provence-Alpes-Côte-d'Azur	232	41 %	43 %
Aquitaine	81	47 %	38 %
Languedoc-Roussillon	51	29 %	35 %
Bretagne	51	31 %	31 %
Rhône-Alpes	69	29 %	26 %
Ile-de-France	864	28 %	25 %
Haute-Normandie	49	23 %	22 %
Nord-Pas-de-calais	53	16 %	14 %
Midi-Pyrénées	42	10 %	13 %
Antilles-Guyane	87	9 %	10 %
Total France	1 813	28 %	27 %

¹ pour les effectifs >30

Lorsque les variables liées aux établissements, les variables démographiques et les variables liées au VIH étaient considérées ensemble dans un modèle de régression logistique, afin de déterminer ce qui après ajustement différenciait les patients séronégatifs des patients séropositifs pour le VHC, les résultats étaient les suivants:

Après ajustement sur l'ensemble des variables, le fait d'être séropositif pour le VHC était associé seulement au groupe de transmission du VIH, au stade de l'infection à VIH et au nombre de lymphocytes (tableau 4).

TABLEAU 4 : Sérologie positive pour le VHC. Modèle de régression logistique*, ensemble des patients VIH positifs. Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.

		Patients VIH positifs	Positifs VHC	OR ajusté	IC 95%		
Groupe	Hétéro/Homosexuels	1 183	8 %	1			
	Toxicomanes	394	84 %	89,3	55,9	143,0	
	Hémophiles/transfusés	64	53 %	20,2	10,2	40,0	
Maladie à VIH	si CD8 <500	Stade A ou B	127	37 %	1		
		Sida	167	26 %	0,2	0,01	0,5
CD4	Inférieurs à 200	519	25 %	1			
	supérieurs à 200	1 193	27 %	1,6	1,0	2,8	

* Modèle simplifié sans perte de vraisemblance, avec une interaction significative. Test d'adéquation d'Hosmer-Lemeshow $p=0,2$. Modèle pas à pas descendant, critère de sortie du modèle : $p>0,10$.

Les patients séropositifs pour le VHC étaient toujours plus souvent des patients contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue (OR ajusté = 89) ou lors d'une transfusion (OR ajusté = 20) que des patients contaminés lors de pratiques sexuelles.

Les patients séropositifs pour le VHC avaient globalement des CD4 plus élevés (supérieurs à 200, OR =1,6) que les patients séronégatifs (limite de signification $p=0,07$).

Lorsqu'ils possédaient moins de 500 CD8/ml, les patients séropositifs pour le VHC étaient cinq fois moins souvent au stade sida que les patients séronégatifs (OR=0,2). Une interaction était significative entre le stade de la maladie à VIH et le compte de lymphocytes CD8 : il n'y avait pas de différence de stade VIH entre patients VHC séropositifs et séronégatifs lorsque les CD8 étaient élevés (>500).

Cette différence pouvait être expliquée en partie par un nombre accru de décès parmi les patients coinfectés les plus graves (CD8 bas), que ces patients aient été au stade sida, ou qu'ils n'aient pas eu le temps de l'atteindre (progression de la maladie à VHC et décès avant l'apparition d'une infection opportuniste).

Après ajustement sur le groupe de transmission du VIH, la séropositivité VHC ne dépendait pas de l'âge ($p=0,5$). Le nombre élevé de patients contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue expliquait les différences par âge : 72 % des patients de ce groupe avaient de 35 à 44 ans.

Après ajustement sur le groupe de transmission du VIH, la séropositivité VHC ne dépendait ni du sexe ($p=0,4$) ni d'une caractéristique de l'établissement (activité universitaire $p=0,5$, importante de la file active $p=0,2$, spécialité du service $p=0,9$).

ARN positif

Parmi les 465 patients à sérologie VHC positive, 311 avaient un ARN VHC positif, 65 avaient un ARN négatif, 77 avaient un résultat d'ARN inconnu et 12 ne portaient pas d'indication sur l'ARN.

Parmi les patients possédant des anticorps anti-VHC (et pour lesquels l'ARN avait été précisé positif ou négatif), 83 % (311/376) étaient infectés par le virus (ARN positif), intervalle de confiance $_{95\%}$ [78,9 %-86,5 %].



Résultats 3

Patients coinfectés virémiques (ARN-VHC positifs), 311 patients

Caractéristiques générales

Âge et sexe

Les patients infectés par les deux virus étaient plus souvent des hommes (67 %, sex-ratio H/F=2).

Quatorze pour cent des patients (44/307) avaient de 25 à 34 ans, 67 % (206/307) avaient de 35 à 45 ans, 14 % (44/307) avaient de 45 à 54 ans. Les autres tranches d'âges représentaient moins de 5 % du total.

La médiane et la moyenne des âges étaient de 39 ans, chez les hommes comme chez les femmes.

Stade de la maladie à VIH et lymphocytes

Lorsque les patients étaient virémiques (ARN-VHC positif), 37 % étaient au stade A de la maladie à VIH, 29 % au stade B et 34 % (103/304) étaient au stade sida.

Parmi les patients virémiques, 27 % (81/303) avaient moins de 200 CD4 au moment de l'enquête, 43 % en avaient de 200 à 500 et 30 % en avaient plus de 500 ; 23 % des patients virémiques avaient moins de 500 CD8, 41 % en avaient entre 500 et 1 000 et 37 % en avaient plus de 1 000/ml.

Parmi les patients virémiques, le stade sida était toujours associé à un petit nombre de CD4 et à un âge jeune (modèle de régression logistique). Après ajustement, les patients au stade sida avaient 4,2 fois plus souvent des CD4 inférieurs à 200 que les patients au stade A ou B ($p<10^{-6}$) et presque 2 fois plus souvent un âge inférieur à 35 ans ($p=0,06$).

En revanche, chez les patients virémiques, les patients au stade sida ne se différenciaient pas des patients au stade A ou B pour ce qui concernait les CD8 ($p=0,6$), le sexe ($p=0,5$), le groupe de transmission ($p=0,4$), la consommation d'alcool ($p=0,2$), ou les ALAT ($p=0,4$).

Groupe de transmission

Le groupe de transmission du VIH était connu pour 303 patients coinfectés (virémiques VHC). Parmi eux, on dénombrait 74 % de patients contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue (224/303), 10 % contaminés lors de pratiques hétérosexuelles (32/303), 8 % lors d'une transfusion (24/303) et 8 % contaminés lors de pratiques homosexuelles (23/303).

Les patients contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue étaient le plus souvent des hommes (66 %). La proportion d'hommes variait selon le groupe de transmission du VIH : elle

était de 79 % chez les patients contaminés lors d'une transfusion de 50 % chez les patients contaminés lors de pratiques hétérosexuelles.

Les patients virémiques contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue étaient plus jeunes que les patients des autres groupes ($p=0,02$).

Les patients virémiques contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue étaient un peu plus souvent ($p=0,08$) au stade sida (36 % 80/220) que les patients des autres groupes (26 % 20/78). Cette proportion accrue de stade sida au sein du groupe des « toxicomanes » persistait après ajustement sur l'ensemble des autres variables (modèle de régression logistique, OR ajusté = 1,7 [0,9-3,3], $p=0,11$).

Comparaison des caractéristiques générales entre patients virémiques (n=311), patients séropositifs mais non virémiques (ARN négatifs n=65) et patients séronégatifs pour le VHC (n=1 279)

Pour les patients dont le résultat de la recherche d'anticorps anti-VHC et d'ARN-VHC était connu (1 655 patients), il était possible de comparer les caractéristiques générales entre patients virémiques (ARN VHC positif, $n=311$), patients séropositifs mais non virémiques (ARN négatif, $n=65$) et patients séronégatifs ($n=1 279$).

Il n'y avait aucune différence de sexe ($p=0,8$), d'âge ($p=0,5$), de stade de la maladie à VIH ($p=0,5$), de groupe de transmission du VIH ($p=0,9$), de nombre de CD4 ($p=0,9$) ou de CD8 ($p=0,8$) entre patients virémiques et patients séropositifs non virémiques.

Comparaison entre patients VHC virémiques et patients VHC séronégatifs

On retrouvait les mêmes différences entre patients virémiques et patients séronégatifs que celles mises en évidence entre patients séropositifs et patients séronégatifs (voir page 21).

Lorsqu'on comparait les patients VHC virémiques et les patients VHC séronégatifs, c'est sur le groupe de transmission du VIH que les différences étaient les plus grandes : 5 % des patients séronégatifs pour le VHC mais 74 % des patients ARN-VHC positifs s'étaient contaminés lors d'un usage de drogue intraveineux.

Une fois encore, il y avait proportionnellement plus de sida chez les patients VHC négatifs que chez les patients coinfectés (virémiques). Lorsqu'on comparait la proportion de sida chez les patients séronégatifs et les patients virémiques (modèle de régression logistique avec deux interactions, l'une entre le groupe de transmission et l'âge, l'autre entre le groupe de transmission et le sexe ; test de Hosmer-Lemeshow $p=0,4$), le sida dépendait toujours de la coinfection (1,8 fois plus de sida chez les séronégatifs, OR ajusté = 1,8 [1,2-2,9], $p=0,008$).



Résultats 4

Patients coinfectés virémiques (ARN-VHC positifs), 311 patients

Caractéristiques liées au VHC

Type de suivi

Chez les patients coinfectés, le suivi de l'infection à VHC pouvait être assuré soit par un clinicien du service des maladies infectieuses ou de médecine, soit par un hépatologue : 78 % des patients virémiques (238/306) étaient suivi dans le service de suivi du VIH, sans intervention d'un hépatologue et 22 % (68/306) étaient suivi avec le concours d'un hépatologue (suivi conjoint, avis ou consultation, ou hospitalisation dans le service d'hépatologie IC₉₅ % [18 %-26 %]).

Alcool

La consommation d'alcool avait été précisée pour 87 % des patients virémiques (ARN-VHC positifs).

Chez 72 % d'entre eux (193/270), la consommation ne dépassait pas 40 grammes d'alcool par jour en moyenne ; 20 % (55/270) en consommaient de 40 à 80 grammes et 8 % (22/270) consommaient plus de 80 grammes d'alcool par jour.

Après ajustement sur l'ensemble des variables (analyse multivariée par régression logistique), la consommation d'alcool dépendait toujours du groupe de transmission du VIH. Les patients contaminés lors d'un usage de drogue intraveineux consommaient trois fois plus souvent que les autres au moins 40 g d'alcool par jour (OR ajusté 2,9 IC₉₅% [1,3-6,1], p=0,004). La consommation de plus de 40 g d'alcool par jour était également associée à des ALAT augmentées (OR ajusté 2,2 IC₉₅% [1,2-4,1], p=0,01).

La consommation d'alcool n'était pas associée au sexe masculin (OR ajusté 1,6 IC₉₅% [0,9-3,1], p=0,12 non significatif).

ALAT

Pour 36 % (111/305) des patients, les ALAT étaient normales et pour 64 % (194/305) des patients, elles étaient supérieures à la normale (régulièrement élevées).

Le niveau des ALAT (ALAT normales ou ALAT augmentées) ne différait ni selon le sexe (p=0,7) ni selon l'âge (p=0,5) ni selon le stade de la maladie à VIH (p=0,4), ni selon le groupe de transmission du VIH (p=0,3) ni selon le compte des CD4 (p=0,3) (tableau 5).

En revanche, il différait selon la consommation d'alcool (p=0,006) : les ALAT étaient supérieures à la normale chez 58 % des patients qui consommaient moins de 40 g d'alcool par jour et chez 90 % de ceux qui en consommaient plus de 80 g. Les ALAT différaient également selon le

nombre de CD8 ($p=0,03$), les ALAT étaient plus souvent augmentées chez les patients avec des CD8 inférieurs à 500. Les ALAT étaient supérieures à la normale chez 64 % des patients qui avaient plus de 1 000 CD8 par ml et chez 72 % de ceux qui en avaient moins de 500.

TABLEAU 5 : Nombre de patients virémiques et proportion de patients présentant des ALAT augmentées selon les caractéristiques des patients. Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.

Caractéristiques		Patients (n) virémiques	% ALAT augmentées	p
Sexe	Hommes	204	63 %	0,7
	Femmes	101	65 %	
Âge	Moins de 35 ans	48	58 %	0,5
	35 à 44 ans	201	64 %	
	45 ans et plus	54	69 %	
Stade de la maladie à VIH	Stade A	111	61 %	0,4
	Stade B	86	70 %	
	Sida	102	62 %	
Groupe de transmission du VIH	Toxicomanes	218	63 %	0,3
	Transfusés	24	46 %	
	Homosexuels	23	74 %	
	Hétérosexuels	32	69 %	
Compte de lymphocytes CD4	Moins de 200 CD4	79	68 %	0,3
	200 à 499 CD4	130	59 %	
	500 CD4 et plus	88	65 %	
Compte de lymphocytes CD8	Moins de 500 CD8	57	72 %	0,02
	500 à 999 CD8	103	52 %	
	1 000 CD8 et plus	91	64 %	
Consommation d'Alcool	Moins de 40 g par jour	191	58 %	0,006
	De 40 à 80 g. par jour	55	69 %	
	Plus de 80 g. par jour	22	91 %	
Biopsie hépatique	Biopsie réalisée	147	71 %	0,01
	Biopsie non faite	154	57 %	
Gravité histologique sur biopsie	Hépatite minime	32	63 %	0,2
	Hépatite active	71	72 %	
	cirrhose	20	85 %	
Typage	Typage fait	125	73 %	0,2
	Typage non fait	67	64 %	
Traitement (ancien ou en cours)	Pas de traitement	204	59 %	0,02
	Traitement	86	73 %	
Traitement après biopsie (ancien ou en cours)	Pas de traitement	66	64 %	0,1
	Traitement	79	76 %	

Après ajustement sur l'âge, le sexe, le groupe de transmission du VIH, le stade de la maladie à VIH, le compte de CD8 (analyse multivariée par régression logistique), le risque d'avoir des ALAT élevées lorsqu'on consommait plus de 40 g d'alcool était de 2,2 (risque statistiquement significatif, IC_{95%} [1,1-4,4], $p=0,01$).

Toujours après ajustement sur l'ensemble des autres variables (y compris l'alcool), le risque d'avoir des ALAT élevées lorsque le nombre de CD8 était inférieur à 500 était de 2,0 (risque non significatif, IC_{95%} [0,9-4,3] $p=0,15$).

Biopsie hépatique chez les patients coinfectés (VIH et VHC virémiques)

Parmi la totalité des patients séropositifs pour le VHC (n=456), 171 patients ont bénéficié d'une biopsie ; 13 avaient un ARN-VHC négatif, 151 avaient un ARN-VHC positif et 7 n'avaient pas de précision sur leur ARN.

Parmi les patients biopsiés à ARN négatif (n=13), il y avait 10 hommes, 11 « toxicomanes », 11 patients au stade A ou B de la maladie à VIH, 11 buveurs de moins de 40g d'alcool par jour, 11 patients avec des ALAT normales, 11 patients avec une hépatite active ou une cirrhose ; 8 avaient bénéficié d'un traitement (8 traités, 4 non traités et 1 sans précision de traitement) et 10 avaient été suivis seulement dans le service VIH, sans intervention d'un hépatologue.

Pour certains de ces patients (biopsie avec ARN négatif), le résultat de l'ARN pouvait correspondre à une recherche faite après traitement (des patients ont pu voir leur ARN se négativer à la suite d'un traitement anti-VHC). Il n'était cependant pas possible d'en déterminer le nombre.

TABLEAU 6 : Proportion de patients coinfectés (virémiques VHC) ayant bénéficié d'une biopsie hépatique. Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.

Caractéristiques	Patients (n) virémiques	% biopsiés	p
Etablissement			
	Hors CHU	76	47 %
	CHU	229	50 %
File active VIH le jour de l'enquête ¹			
	Moins de 30 patients VIH	162	44 %
	Plus de 30 patients VIH	143	55 %
Type de service			
	Maladies infectieuses	211	49 %
	Médecine interne	70	51 %
	Immunologie clinique	24	46 %
Suivi de la pathologie VHC			
	Sans hépatologue	233	44 %
	Avec hépatologue ²	65	66 %
Sexe			
	Hommes	204	45 %
	Femmes	101	57 %
Âge			
	Moins de 35 ans	48	33 %
	35 à 39 ans	124	55 %
	40 à 44 ans	77	48 %
	45 ans et plus	54	52 %
Stade de la maladie à VIH			
	Stade A	112	58 %
	Stade B	86	51 %
	Sida	101	35 %
Groupe de transmission			
	Toxicomanes	219	52 %
	Transfusés	24	25 %
	Homosexuels	22	41 %
	Hétérosexuels	32	56 %
Compte de lymphocytes CD4			
	Moins de 200 CD4	79	23 %
	200 à 499 CD4	128	52 %
	500 CD4 et plus	90	63 %
Compte de lymphocytes CD8			
	Moins de 500 CD8	58	41 %
	500 à 1000 CD8	101	45 %
	1 000 CD8 et plus	92	60 %
ALAT			
	Normales	110	39 %
	Augmentées	191	55 %
Consommation d'Alcool			
	Moins de 40 g par jour	189	54 %
	De 40 à 80 g. par jour	55	44 %
	Plus de 80 g. par jour	22	36 %

¹ pour l'ensemble d'un établissement ² simple avis, consultation ou hospitalisation en hépatologie.

Pour 305 des 311 patients coinfectés virémiques (à ARN-VHC positifs), il était possible de savoir si une biopsie hépatique avait été ou non réalisée.

Une biopsie avait été réalisée dans 49 % des cas (151/305) ; IC_{95 %} [44 %-54 %].

Chez les patients coinfectés, la proportion de patients biopsiés variait selon les caractéristiques des patients et des établissements (tableau 6).

Une biopsie avait été réalisée chez 57 % des femmes et 45 % des hommes (p=0,04), chez 52 % des « toxicomanes » et 42 % des « non toxicomanes » (p=0,1), chez 28 % des patients avec moins de 200 CD4 et 57 % des patients avec plus de 200 CD4 (p=10⁻⁵), chez 54 % des patients qui consommaient moins de 40g d'alcool par jour et 42 % des patients qui en consommaient plus de 40 (p=0,06), chez 44 % des patients suivis sans hépatologue et 66 % des patients suivis par un hépatologue (p=0,001), chez 39 % des patients à ALAT normales et 55 % des patients à ALAT augmentées (p=0,01).

Il existait également des différences selon l'activité des établissements enquêtés : une biopsie avait été faite chez 44 % des patients dans les établissements qui avaient dénombré moins de 30 patients VIH le jour de l'enquête et chez 55 % des patients dans les établissements qui en avaient dénombré au moins 30 (p=0,07).

Analyse multivariée de la biopsie hépatique chez les patients coinfectés (VHC virémiques)

En analyse multivariée par régression logistique, après ajustement des variables sur chacune des autres variables, la biopsie apparaissait d'autant plus réalisée que les patients avaient des CD4 élevés, qu'ils buvaient peu d'alcool, que leurs ALAT étaient augmentées, qu'ils avaient été contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue, qu'ils étaient suivis par un hépatologue et qu'ils avaient été vus dans un établissement à forte activité VIH (tableau 7).

TABLEAU 7 : Réalisation d'une biopsie chez les patients coinfectés (ARN-VHC positifs). Modèle de régression logistique*. Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.

		Patients ARN positifs	Proportion de patients biopsiés	OR ajusté	IC _{95%}
Alcool	Moins de 40 g / jour	189	54 %	1	
	Plus de 40 g / jour	77	41 %	0,3	[0,1-0,6]
ALAT	ALAT normales	110	39 %	1	
	ALAT augmentées	191	54 %	2,4	[1,3-4,2]
CD4	Moins de 200 CD4	79	28 %	1	
	Plus de 200 CD4	218	57 %	3,2	[1,7-6,3]
Suivi VHC	Service VIH	233	44 %	1	
	Hépatologue ²	65	66 %	3,0	[1,5-6,1]
File active (H) ¹	Moins de 30 patients VIH	162	44 %	1	
	Plus de 30 patients VIH	143	55 %	2,2	[1,3-4,0]
Groupe	Autre groupe	78	42 %	1	
	Toxicomanes	219	52 %	2,3	[1,2-4,4]

*Modèle simple sans interaction (test des interactions non significatif), modèle simplifié sans perte de vraisemblance. Test d'adéquation d'Hosmer-Lemeshow p=0,6. Modèle pas à pas descendant, critère de sortie du modèle : p>0,05.

¹ pour l'hôpital dans son ensemble, ² simple avis, consultation d'un hépatologue ou hospitalisation en hépatologie.

Après ajustement, la réalisation de la biopsie de ne dépendait ni de l'âge, ni du sexe, ni des activités universitaires de l'établissement de santé.

Résultats de la biopsie hépatique chez les patients VHC virémiques biopsiés

Un score histologique a été précisé pour 132 des 151 patients virémiques biopsiés (87 %). Les lésions ont été décrites le plus souvent à l'aide du score métavir (63 patients décrits seulement à l'aide du score métavir, 61 décrits à l'aide des deux scores et 8 décrits seulement avec le score de Knodell).

Les lésions hépatiques observées sur prélèvement biopsique ont été regroupées en trois ensembles : hépatite minime, hépatite active (modérée ou sévère) et cirrhose. Le score ne détaillait pas toujours l'importance de la fibrose et le reclassement en 3 stades de gravité n'a pu être fait que pour 125 patients.

Parmi ces patients : 26 % (32/125) avaient une hépatite minime, 58 % (73/125) avaient une hépatite active (modérée ou sévère) et 16 % (20/125) avaient une cirrhose histologique (IC_{95%} [10 %-22 %]).

Une hépatite active ou une cirrhose était retrouvée chez 74 % des patients. Cette proportion différait selon les caractéristiques des patients (tableau 8).

TABLEAU 8 : Proportion de patients coinfectés (virémiques VHC) biopsiés et porteurs d'une hépatite active ou d'une cirrhose histologique. Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.

Caractéristiques		Patients virémiques (n)	Hépatite active ou cirrhose %	p
Sexe	Hommes	75	76 %	0,9
	Femmes	50	73 %	
Âge	Moins de 35 ans	15	87 %	0,1
	35 à 39 ans	55	80 %	
	40 à 44 ans	31	71 %	
	45 ans et plus	23	61 %	
Stade de la maladie à VIH	Stade A	55	63 %	0,02
	Stade B	39	79 %	
	Sida	29	86 %	
Groupe de transmission	Toxicomanes	92	75 %	0,4
	Transfusés	6	67 %	
	Homosexuels	8	50 %	
	Hétérosexuels	16	82 %	
Compte de lymphocytes CD4	Moins de 200 CD4	20	89 %	0,001
	200 à 499 CD4	55	73 %	
	500 CD4 et plus	47	70 %	
Compte de lymphocytes CD8	Moins de 500 CD8	19	83 %	0,1
	500 à 1 000 CD8	38	71 %	
	1 000 CD8 et plus	46	70 %	
ALAT	Normales	35	66 %	0,2
	Augmentées	89	77 %	
Consommation d'Alcool	Moins de 40 g par jour	86	73 %	0,9
	De 40 à 80 g. par jour	23	73 %	
	Plus de 80 g. par jour	6	83 %	

La cirrhose était associée avant tout à un faible nombre de CD4 ($p=0,001$) : 45 % des patients (9/20) avec moins de 200 CD4 et 10 % des patients (10/102) avec plus de 200 CD4 présentaient une cirrhose.

La cirrhose était également associée au stade de la maladie à VIH ($p=0,02$). Elle était retrouvée chez 31 % des patients au stade sida (9/29), chez 18 % des patients au stade B (7/39) et 7 % (4/55) des patients au stade A.

Une cirrhose était retrouvée chez 18 % des hommes et 15 % des femmes ($p=0,9$), chez 18 % des patients contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue et 10 % de ceux contaminés par un autre mode ($p=0,4$), chez 17 % des consommateurs de plus de 40g d'alcool par jour (5/29) et 14 % (12/86) des consommateurs de moins de 40 g ($p=0,9$).

En analyse multivariée par régression logistique, après ajustement sur l'ensemble des variables (tableau 9), la cirrhose hépatique (résultat de la biopsie) chez les patients virémiques restait seulement associée à un compte de CD4 inférieur à 200 ($p=0,02$), au stade sida ($p=0,04$) et à un âge supérieur à 40 ans ($p=0,04$).

Après ajustement, en dehors des CD4 (OR=4,9), du stade de la maladie à VIH (OR=4,8) et de l'âge (OR=3,6), la consommation de plus de 40 grammes d'alcool par jour était la variable la plus étroitement associée à la cirrhose (OR ajusté = 3,1 [0,7-13,3] $p=0,12$). La non-signification statistique du risque « alcool » pourtant élevé (OR=3,1) pouvait être due soit à un défaut de puissance (effectifs réduits), soit au fait que la consommation d'alcool précisée sur les questionnaires pouvait se rapporter à la consommation actuelle : des patients buveurs excessifs dans le passé qui avaient modéré leur consommation depuis leur prise en charge, apparaissaient comme non buveurs.

TABLEAU 9 : Cirrhose hépatique histologique chez les patients ARN-VHC positifs biopsiés pour lesquels le résultat histologique était précisé. Modèle de régression logistique*. Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.

		Patients ARN positifs biopsiés	Proportion de cirrhose histologique	OR ajusté	IC _{95%}
Maladie à VIH	Stade A ou B	82	12 %	1	
	Sida	25	31 %	4,8	[1,1-21,7]
CD4	Supérieurs à 200	91	10 %	1	
	Inférieurs à 200	16	45 %	4,9	[1,3-18,9]
Âge	Moins de 40 ans	58	13 %	1	
	40 ans et plus	49	20 %	3,6	[1,0-13,8]

* Modèle simple sans interaction (test des interactions non significatif), modèle simplifié sans perte de vraisemblance. Test d'adéquation d'Hosmer-Lemeshow $p=0,21$. Modèle pas à pas descendant, critère de sortie du modèle : $p>0,05$.

Complications cliniques

Le questionnaire renseignait l'existence de complications cliniques, cirrhose décompensée ou carcinome hépato-cellulaire.

Parmi l'ensemble des patients séropositifs pour le VHC ($n=465$), la présence ou non d'une complication clinique avait été indiquée pour 397 d'entre eux (85 %). Parmi ces 397 patients, 353 (89 %) ne présentaient pas de complication clinique, 29 (7 %) présentaient une cirrhose décompensée, 1 présentait un carcinome hépato-cellulaire et 14 (4 %) présentaient d'autres complications non précisées.

Parmi les 29 patients présentant une cirrhose clinique décompensée, on comptait 62 % d'hommes, 52 % de plus de 40 ans, 18 % de stade A (VIH), 61 % de patients avec des CD4 inférieurs à 200, 96 % de patients à ARN-VHC positif, 48 % de buveurs de plus de 40 g d'alcool par jour, 76 % de patients à ALAT augmentées, 75 % de patients biopsiés. Parmi les patients biopsiés (n=21), 50 % avaient une hépatite active et 50 % une cirrhose histologique ; 55 % avaient été traités.

Typage du VHC

Parmi l'ensemble des patients séropositifs pour le VHC (n= 465), l'information sur le typage viral VHC (génométypage ou sérotypage) avait été précisée dans 56 % des cas (259/465).

Le typage viral (sérotypage ou génotypage) avait été réalisé dans 52 % des cas (135/259).

Parmi les 311 patients virémiques (ARN-VHC positifs), il avait été réalisé dans 65 % des cas (125/193).

Lorsqu'une biopsie avait été réalisée chez les patients coinfectés virémiques (ARN-VHC positifs n=151), le typage avait été réalisé dans 76 % des cas (79/104) IC_{95%} [68 %-84 %].

Pour l'ensemble des patients, les types, tels qu'ils avaient été précisés sur les questionnaires, étaient les suivants :

TABLEAU 10 : Répartition des différents type de VHC. Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.

Type	Ensemble des patients avec typage (n)	Patients virémiques biopsiés (n)
1	24	15
1 et 4	1	1
1a	34	18
1b	19	12
2	3	1
2a	1	0
2a2c	1	1
2b	2	2
3	9	5
3a	22	14
4	15	8
4a	1	1
4c4d	2	0
6	1	1
Total	135	79

Après regroupement, on dénombrait (ensemble des patients).

58 %	type 1	(78/135)
5 %	type 2	(7/135)
23 %	type 3	(31/135)
13 %	type 4	(18/135)
1 %	type 6	(1/135)

Chez les patients ARN positifs et biopsiés et lorsque le typage avait été réalisé, la répartition des types, après regroupement, était la même :

58 %	type 1	(46/79)
5 %	type 2	(4/79)
24 %	type 3	(19/79)
11 %	type 4	(9/79)
1 %	type 6	(1/79)

La répartition des types viraux ne différait pas selon la gravité de l'hépatite (atteinte histologique) (p=0,7).

La répartition des types viraux ne différait pas selon le groupe de transmission du VIH : les patients contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue représentaient 75 % des patients porteurs d'un virus de type 1 et 74 % des patients porteurs d'un autre type (p=0,9).

Parmi les patients séropositifs pour le VHC, le typage (géotypage ou sérotypage) avait intéressé 65 % (125/193) des patients virémiques (ARN-VHC positifs) et 5 % (7/30) des patients non virémiques.

En analyse univariée, pour les patients virémiques et lorsque l'existence d'un typage avait été précisée (n=193), la réalisation d'un typage était plus fréquente ($p=0,02$) lorsqu'un hépatologue était intervenu dans le suivi (83 %, 33/40) que lorsqu'il n'était pas intervenu (61 %, 90/148) et plus fréquente ($p=0,0003$) lorsqu'une biopsie avait été réalisée (76 %, 79/104) que lorsqu'elle n'avait pas été réalisée (51 %, 45/88).

En revanche, elle n'était pas plus fréquente ($p=0,14$) dans les CH (73 %, 40/55) que dans les CHU (62 %, 85/138). Il n'y avait aucune autre différence selon les caractéristiques des patients (démographiques, liées au VIH ou au VHC).

En analyse multivariée par régression logistique, la réalisation d'un typage chez les patients virémiques était seulement associée à la réalisation d'une biopsie.

En analyse multivariée, aucune caractéristique ne distinguait significativement les patients porteurs d'un virus de type 1 de ceux porteurs d'un autre type.

Les ALAT étaient la variable la plus associée au type de virus (non significatif). Après ajustement, les patients porteurs du type 1 avaient plus souvent des ALAT normales que les patients porteurs d'un autre type viral (OR ajusté = 2,5 $p=0,13$ IC_{95%} [0,6-14,3]).

Traitement anti-VHC

Pour 148 patients (98 %) parmi les 151 patients coinfectés virémiques et biopsiés, l'existence d'un traitement anti-VHC, passé ou en cours était précisée.

Parmi eux, 54 % (80/148) bénéficiaient ou avaient bénéficié d'un traitement anti-VHC (traitement actuel ou traitement dans le passé).

Chez les patients virémiques biopsiés, la proportion de patients traités dépendait du résultat de la biopsie hépatique ($p<10^{-4}$): 19 % (6/32) des patients avec une hépatite minime, 66 % (48/73) des patients avec une hépatite active et 80 % (16/20) des patients avec une cirrhose histologique bénéficiaient ou avaient bénéficié d'un traitement (tableau 11).

La proportion de patients traités était également liée à la réalisation d'un typage viral (64 % des patients typés et 40 % des patients non typés avaient été traités) et du lieu de suivi de la pathologie VHC (70 % de patients traités lorsqu'un hépatologue était intervenu dans le suivi, versus 48 %).

En revanche, la proportion de patients traités ne dépendait pas du type de virus ($p=0,10$).

La mise sous traitement a concerné 80 patients virémiques biopsiés, 5 patients virémiques non biopsiés, 8 patients biopsiés mais non virémiques, 2 patients biopsiés mais sans indication sur l'ARN et 3 patients sans indication ni sur la biopsie ni sur l'ARN.

Parmi les 8 patients biopsiés et traités mais non virémiques, certains ont pu voir leur virémie se négativer grâce au traitement. Pour eux, le résultat de la virémie a été indiqué négatif, alors qu'il était positif avant traitement.

TABLEAU 11 : Patients coinfectés (virémiques VHC) biopsiés ayant bénéficié d'un traitement anti-VHC(n et %). Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.

Caractéristiques		Patients VHC virémiques biopsiés (n)	Traitement anti-VHC %	p
Type d'établissement	CH et CHR	36	53 %	0,9
	CHU	112	54 %	
File active VIH ¹	Moins de 30 patients le jour de l'enquête	72	54 %	0,8
	Plus de 30 patients VIH	76	53 %	
Suivi de la pathologie VHC	Suivi par infectiologue service VIH	100	48 %	0,01
	Intervention hépatologue ²	43	70 %	
Sexe	Hommes	90	52 %	0,5
	Femmes	58	57 %	
Âge	Moins de 35 ans	16	69 %	0,6
	35 à 39 ans	67	50 %	
	40 à 44 ans	36	53 %	
	45 ans et plus	28	57 %	
Stade de la maladie à VIH	Stade A	63	45 %	0,3
	Stade B	44	59 %	
	Sida	35	57 %	
Groupe de transmission	Toxicomanes	111	51 %	0,4
	Transfusés	6	50 %	
	Homosexuels	9	44 %	
	Hétérosexuels	18	72 %	
Compte de lymphocytes CD4	Moins de 200 CD4	23	50 %	0,7
	200 à 499 CD4	67	52 %	
	500 CD4 et plus	54	57 %	
Compte de lymphocytes CD8	Moins de 500 CD8	25	46 %	0,4
	500 à 1 000 CD8	44	48 %	
	1 000 CD8 et plus	54	59 %	
ALAT	Normales	43	44 %	0,1
	Augmentées	103	59 %	
Consommation d'Alcool	Moins de 40 g par jour	100	53 %	0,6
	Plus de 40 par jour	33	47 %	
Atteinte histologique	Hépatite minime	32	19 %	P<10-4
	Hépatite active	73	65 %	
	cirrhose	20	80 %	
Réalisation d'un typage	Typage viral non fait	25	40 %	0,03
	Génotypage ou sérotypage réalisé	78	64 %	
Type 1	Type autre	33	53 %	0,1
	Type 1	45	71 %	

¹ établissement ² Avis, consultation ou hospitalisation

Traitement anti-VHC, analyse multivariée

Pour une raison habituelle de chronologie (décision de traiter puis réalisation du typage), la réalisation d'un typage viral (pourtant associée au traitement en analyse univariée) n'a pas été introduite dans les modèles multivariés cherchant à mettre en évidence des caractéristiques associées à la mise sous traitement.

Après ajustement par méthode de régression logistique (tableau 12), le traitement anti-VHC après biopsie restait seulement associé à la gravité de l'hépatite et à l'intervention d'un hépatologue dans le suivi de la pathologie VHC.

TABLEAU 12 : Traitement chez les patients ARN-VHC positifs biopsiés. Modèle de régression logistique*. Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.

	Patients ARN positifs biopsiés ¹	Proportion de patients traités	OR ajusté	IC 95%	
Gravité de l'hépatite					
Hépatite minime	29	19 %	1		
Hépatite active ou cirrhose	77	68 %	11,8	3,6	38,4
Prise en charge VHC					
Service VIH	84	47 %	1		
Intervention de l'hépatologue ¹	37	70 %	4,8	1,8	13,1

* Modèle sans interaction ; test des interactions non significatif ; modèle simplifié sans perte de vraisemblance. Test d'adéquation d'Hosmer-Lemeshow $p=0,9$. Modèle pas à pas descendant, critère de sortie du modèle : $p>0,10$.

¹ simple avis, consultation ou hospitalisation

Après ajustement, il y avait pas de différence socio-démographique ou liée au VIH entre patients traités et non traités. Il n'y avait pas non plus de différence de consommation d'alcool ($p=0,2$) ou d'ALAT ($p=0,6$).

Lorsqu'un typage (génotypage ou sérotypage) avait été réalisé, les patients porteurs d'un virus de type 1 étaient plutôt plus fréquemment traités (OR ajusté = 2,9) que ceux porteurs d'un autre type (non significatif, $p=0,10$).

Certains patients avaient été traités alors qu'ils n'avaient pas bénéficié d'une biopsie ($n=5$).


Parmi ces 5 patients, (4 hommes et 1 femme), on comptait 3 patients contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue, 1 lors d'une transfusion et 1 lors de pratiques homosexuelles.

Ces patients étaient à un stade évolué de la maladie à VIH : 3 patients sur 5 étaient au stade sida, 4 sur 5 avaient moins de 200 CD4, 5 sur 5 étaient virémiques pour le VHC, 3 sur 5 avaient des ALAT normales, 4 sur 5 n'avaient pas été suivis par un hépatologue.

Nature du traitement anti-VHC

Lorsqu'un traitement avait été mis en œuvre chez des patients virémiques biopsiés et pour lesquels le résultat de la biopsie montrait une hépatite active ou une cirrhose, les traitements étaient les suivants :

IFN+Riba	40 %	(25/63)
PEG-IFN + Riba	35 %	(22/63)
IFN	16 %	(10/63)
PEG-IFN	5 %	(3/63)
Autre	5 %	(3/63)



Résultats 5

Coinfections VIH-VHC hospitalières

Comparaison des patients entre les enquêtes 1999, 2000 et 2001

Une enquête transversale hospitalière « un jour donné » sur les coinfections VIH-VHC avait été menée en 1999 et en 2000, à l'aide d'un questionnaire très proche de celui utilisé en 2001.

En 2001, l'enquête a été étendue à l'ensemble des départements. Cette extension s'est traduite, entre 2000 et 2001, par une augmentation de 45 % des effectifs (1 255 patients inclus en 2000, 1 813 inclus en 2001) et à un rééquilibrage des effectifs entre l'AP-HP (602 en 2000 et 680 en 2001) et les autres établissements (653 en 2000 et 1 133 en 2001).

La part des services n'a pas été modifiée : 70 % des patients en 2000 et 68 % en 2001 ont été vus dans un service de maladie infectieuse ou tropicale.

La proportion de patients en hospitalisation complète était identique en 2000 (24 %) et en 2001 (25 %). En revanche, en 2000, 45 % des patients avaient été vus en consultation (51 % en 2001) et 31 % en hôpital de jour (24 % en 2001).

Comparaison globale des caractéristiques démographiques de l'enquête 2000 et de l'enquête 2001

Il y avait un peu plus de femmes en 2001 qu'en 2000. La proportion de femmes était de 28 % en 2000 et de 32 % en 2001 ($p=0,01$).

Les âges se répartissaient également de manière différente ($p=0,001$) et les patients étaient un peu plus âgés en 2001 qu'en 2000.

Comparaison des patients coinfectés entre 2000 et 2001

Parmi l'ensemble des patients coinfectés (virémiques pour le VHC), il n'y avait pas de différence entre les années 2000 et 2001 pour ce qui concernait les caractéristiques des patients en dehors de la manière dont ils avaient été pris en charge (tableau 13).

La biopsie était un peu moins fréquente en 2001 qu'en 2000. Cette différence était attendue puisque l'enquête 2001 a été étendue à des services de moindre activité dans lesquels la biopsie est plutôt moins fréquemment réalisée.

Il reste cependant possible que les pratiques ont évolué d'une année à l'autre (diffusion du type viral).

TABEAU 13 : Comparaisons des patients des enquêtes coinfections hospitalières VIH-VHC juin 2000 et juin 2001.

	Enquête 2000		Enquête 2001		p
<i>Caractéristiques des patients virémiques</i>					
« Toxicomanes »	79 %	200/252	74 %	224/303	NS
ALAT normales	37 %	91/246	36 %	111/305	NS
Plus de 40 grammes d'alcool	29 %	66/228	28 %	77/270	NS
<i>Chez les patients ARN positifs et biopsiés</i>					
CD4<200	16 %	21/131	15 %	22/146	NS
Cirrhose	28 %	34/120	16 %	20/125	0,02
ALAT normales	27 %	36/136	29 %	43/147	NS
<i>Prise en charge des patients virémiques</i>					
Typage réalisé	65 %	90/139	76 %	79/104	0,06
Réalisation d'une biopsie	56 %	139/247	49 %	151/305	0,09

Pour s'affranchir des biais dus à la participation de nouveaux services en 2001 et compte tenu du fait que les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques variaient avec le type d'établissement, les comparaisons de pratiques ne devaient être faites qu'après standardisation sur le type de service et d'hôpital.

Il était également possible de ne comparer que les patients des services qui avaient participé aux trois enquêtes successives réalisées en 1999, en 2000 et en 2001.

46 Comparaison 1999, 2000 et 2001 des patients coinfectés des services ayant participé aux trois enquêtes

Trente et un services hospitaliers parmi les plus importants (l'enquête avait été limitée en 1999 aux principaux établissements) ont participé à l'enquête ces trois années.

Ces services ont inclus :

- 215 patients séropositifs pour le VHC en 1999,
- 200 en 2000,
- 212 en 2001 (soit environ 50 % des patients séropositifs VHC retrouvés dans l'enquête 2001).

TABEAU 14 : Comparaisons des patients séropositifs VHC des enquêtes coinfections hospitalières VIH-VHC de 1999, 2000 et 2001, dans les services ayant participé aux trois enquêtes successives.

	Enquête 1999		Enquête 2000		Enquête 2001 ¹		p
	%	n	%	n	%	n	
Âge moyen	38,7 ans	215	38,2 ans	200	39,5 ans	212	
Médiane des CD4	197/ml		177/ml		367/ml		
Stade sida	38 %	82/215	43 %	85/200	38 %	79/207	0,07
Toxicomanes	-		77 %	148/192	74 %	153/208	0,7
ARN positif	93 %	140/151	81 %	122/150	83 %	144/174	0,008
Plus de 40 g d'alcool	28 %	53/192	23 %	39/168	30 %	53/178	0,2
ALAT augmentées	54 %	111/206	47 %	90/191	55 %	112/205	0,2
Biopsie hépatique si ARN positif	43 %	58/134	55 %	66/120	51 %	73/143	0,2
Cirrhose histologique après biopsie	17 %	6/36	21 %	10/47	17 %	10/59	0,8
Réalisation d'un typage	29 %	48/163	42 %	62/147	46 %	50/109	0,01
Réalisation d'un typage si ARN positif	41 %	48/118	62 %	59/95	58 %	47/81	0,003
Traitement	19 %	34/180	27 %	41/152	26 %	51/196	0,2
Traitement après biopsie si ARN positif	48 %	27/56	52 %	33/63	58 %	42/72	0,5
Traitement si biopsie et hépatite active	70 %	21/30	63 %	24/38	70 %	32/46	0,7

¹ proportions différentes de celles présentées dans les analyses précédentes, car établies sur seulement 31 services.

Les effectifs étaient réduits, la période d'observation des pratiques (trois ans) était courte et des évolutions pouvaient être masquées par des fluctuations d'échantillonnage.

Cependant, entre 1999 et 2001, les enquêtes successives ont montré le vieillissement de la population et :

- une remontée des CD4 alors que la proportion de patients au stade sida restait identique,
- une diminution de la proportion d'ARN positifs (93 % en 1999 et 83 % en 2001),
- une augmentation de la fréquence du typage viral (41 % en 1999 et 58 % en 2001),
- une augmentation de la fréquence des biopsies (43 % en 1999 et 51 % en 2001),
- une augmentation des traitements après biopsie (48 % en 1999 et 58 % en 2001), non constatée lorsque le résultat de la biopsie avait été précisé et qu'il s'agissait d'une hépatite active ou d'une cirrhose (70 % en 1999 et 70 % en 2001).

Ces évolutions étaient délicates à interpréter en raison du manque de données sur certains aspects : les traitements anti-VIH pouvaient avoir participé à la remontée des CD4 mais l'enquête n'abordait pas le traitement du VIH ; la diminution de la proportion d'ARN positif anti-VHC pouvait être reliée à des traitements (négativisation de l'ARN), mais les enquêtes ne permettaient pas de repérer les dates des événements.

D'autres évolutions pouvaient être masquées par le fait que les services qui avaient participé aux enquêtes 1999 et 2000 avaient été sélectionnés et qu'ils ne représentaient pas l'ensemble des services. Ces services étaient peut-être déjà en 1999 « pionniers » dans la prise en charge des patients coinfectés (traitement anti-VHC des hépatites actives et des cirrhoses : 70 % en 1999 et 70 % en 2001). Une comparaison limitée à ces services ne permettait pas de juger de la diffusion d'une pratique à l'ensemble des établissements.

Des évolutions dans la nature du traitement ont été mises en évidence (tableau 15).

TABLEAU 15 : Comparaisons des traitements anti-VHC chez les patients coinfectés VIH-VHC, enquêtes hospitalières VIH-VHC 1999, 2000 et 2001, pour les services qui ont participé aux trois enquêtes successives.

	Enquête 1999 n=21		Enquête 2000 n=24		Enquête 2001 n=31		p
	n	%	n	%	n	%	
IFN	11	52 %	5	21 %	5	16 %	0,004
IFN+Riba	10	48 %	15	62 %	13	42 %	
PEG ± autre	-	-	4	17 %	11	36 %	
autre	0	-	0	-	2	6 %	
total	21	100 %	24	100 %	31	100 %	

Les enquêtes successives ont témoigné de l'introduction et de la diffusion de nouveaux protocoles (diffusion des traitements par PEG-interféron

Résultats 6

Recherche de groupes homogènes de patients séropositifs VIH et VHC

Une classification automatique et une analyse des correspondances multiples (méthodes descriptives) ont complété l'analyse multivariée des données (l'annexe 2 présente une analyse plus approfondie, détaillant la méthode).

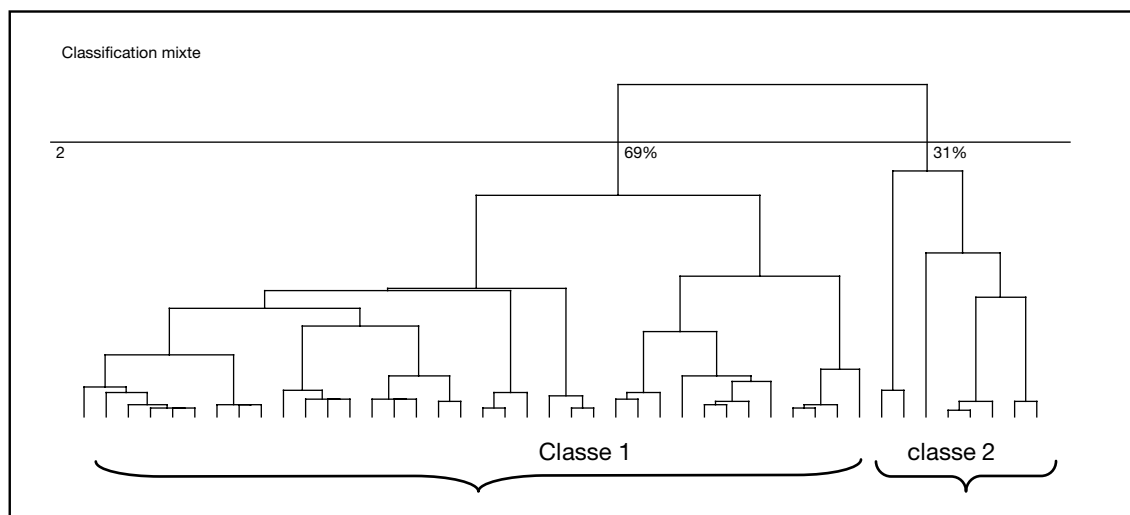
Il s'agissait de rechercher une partition de l'ensemble des patients séropositifs pour les deux virus en groupes homogènes et distincts.

Classification en deux classes

Après avoir représenté les données sous la forme d'un nuage de points, la méthode a conduit à agglomérer les points qui étaient « proches » et à regrouper les individus en classes. Chaque classe a été décrite afin de mettre en évidence ses caractéristiques.

Les résultats de la classification automatique pouvaient être visualisés sur un dendrogramme (figure 3).

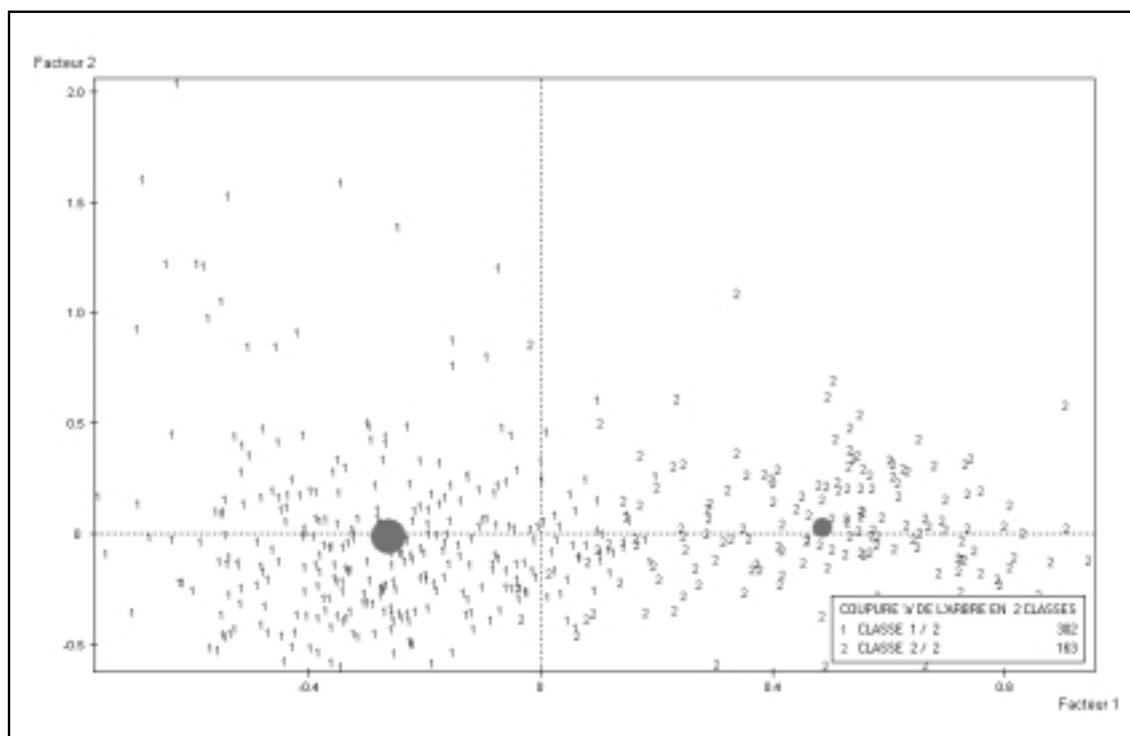
FIGURE 3 : Patients séropositifs pour le VIH et pour le VHC, classification automatique, dendrogramme, coupure de l'arbre en deux classes. Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.



Au sein de l'ensemble des patients VIH et VHC séropositifs ($n=465$), la figure 3 montre l'existence de deux populations différentes. Sur le dendrogramme, plus la hauteur du pont entre deux groupes est élevée, plus la différence entre ces groupes est importante. La première classe regroupait 302 patients (69 %) et la seconde 163 patients (31 %).

La projection des individus sur le plan factoriel illustre l'éloignement de ces deux classes, il n'y avait pratiquement pas de chevauchement (figure 4).

FIGURE 4 : Patients séropositifs pour le VIH et pour le VHC, classification automatique, projection des deux classes sur le plan factoriel. Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001.



L'analyse des correspondances multiples a permis d'illustrer ces deux classes en mettant en évidence ce qui les caractérisait (tableau 16 et tableau 17).

La classe 1 (tableau 16) regroupait principalement des patients qui n'avaient pas eu de biopsie hépatique (97,48 % des patients sans biopsie étaient dans cette classe) et des patients qui n'avaient pas été traités (78,9 % des patients non traités étaient dans cette classe).

Dans cette classe, les patients avaient plus souvent que les autres des ALAT normales, étaient plus souvent au stade sida, avaient un plus souvent des CD4 bas ou un ARN négatif. Les patients de la classe 1 étaient davantage suivis sans intervention d'un hépatologue et étaient plutôt un peu plus jeunes que les autres.

En contraste, la classe 2 (tableau 17) regroupait principalement des patients qui avaient bénéficié d'une biopsie hépatique (91,2 % des patients biopsiés étaient dans cette classe) et des patients qui avaient été ou étaient traités (91 % des traités étaient dans cette classe).

Dans la classe 2, on retrouvait fréquemment des patients à ARN positif, à ALAT augmentées, avec des CD4 élevés ou pas encore au stade sida. Les patients de la classe 2 étaient plus fréquemment que les autres suivis par un hépatologue.

TABLEAU 16 : Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001. Classification automatique. Coupure de l'arbre en 2 classes, caractérisation de la classe 1/2 n=302

Valeur test	P	*3 Classe / modal %	*2 modalité / classe %	*1 modalité / total %	Modalité de la variable	Variable	n total
19,39	0,000	91,44	99,01	70,32	Non précisé	Résultat de la biopsie	327
19,07	0,000	97,48	89,74	59,78	Biopsie non faite	Biopsie hépatique	278
9,52	0,000	78,90	85,43	70,32	Non traité	Traitement anti-VHC	327
7,67	0,000	87,20	47,35	35,27	Réalisation non précisée	Typage VHC	164
16,71	0,000	97,06	21,85	14,62	Non précisée	Complication clinique	68
5,87	0,000	92,21	23,51	16,56	ARN inconnu	ARN viral	77
5,23	0,000	77,42	55,63	46,67	ALAT normales	ALAT	217
4,54	0,000	81,45	33,44	26,67	Typage non fait	Typage VHC	124
4,53	0,000	78,03	44,70	37,20	Sida	Stade de la maladie à VIH	173
3,81	0,000	92,11	11,59	08,17	Non précisé	Traitement anti-VHC	38
3,70	0,000	78,03	34,11	28,39	Moins de 200 CD4	CD4	132
3,19	0,006	68,99	81,79	76,99	Service VIH	Lieu de prise en charge VHC	358
2,99	0,001	81,54	17,55	13,98	ARN négatif	ARN	65
2,52	0,006	78,57	18,21	15,05	Moins de 35 ans	Âge	70

*1 : proportion de patients ayant cette modalité dans la population totale, ensemble des classes

*2 : proportion de patients ayant cette modalité, dans cette classe

*3 : proportion de cette la classe parmi l'ensemble des patients ayant cette modalité

TABLEAU 17 : Enquête nationale coinfection VIH-VHC à l'hôpital, juin 2001. Classification automatique. Coupure de l'arbre en 2 classes, caractérisation de la classe 2/2 n=163

Valeur test	P	*3 Classe / modal %	*2 modalité / classe %	*1 modalité / total %	Modalité de la variable	Variable	n total
20,53	0,000	91,18	95,09	36,56	Biopsie faite	Biopsie hépatique	170
13,25	0,000	91,00	55,83	21,51	Mis sous traitement	Traitement anti-VHC	100
11,33	0,000	98,36	36,81	13,12	Hépatite Active	Résultat de la biopsie	61
9,37	0,000	68,15	56,44	29,03	Typage VHC fait	Typage viral VHC	135
8,65	0,000	95,35	25,15	9,25	Cirrhose	Résultat de la biopsie	43
8,37	0,000	100,00	20,86	7,31	Hépatite Minime	Résultat de la biopsie	34
7,49	0,000	46,30	88,34	66,88	ARN-VHC positif	ARN-VHC	311
6,59	0,000	93,10	16,56	6,24	Cirrhose décompensée	Complication clinique	29
5,98	0,000	48,29	69,33	50,32	ALAT augmentées	ALAT	234
3,89	0,000	64,29	16,56	9,03	Non précisé	Typage viral VHC	42
3,75	0,000	55,56	24,54	15,48	Suivi conjoint VIH / VHC	Lieu de prise en charge VHC	72
3,17	0,001	46,62	38,04	28,60	Plus de 500 CD4	CD4	133
2,88	0,002	44,30	42,94	33,98	Stade A	Stade de la maladie à VIH	158

*1 : proportion de patients ayant cette modalité dans la population totale, ensemble des classes

*2 : proportion de patients ayant cette modalité, dans cette classe

*3 : proportion de cette la classe parmi l'ensemble des patients ayant cette modalité

Ces deux classes pouvaient être détaillées en sous-classes (voir également en annexe).

La classe 1 regroupait en fait deux sous-populations distinctes, celle des patients qui n'avaient pas eu de biopsie hépatique et celle des patients pour lesquels les réponses sur les complications cliniques, le typage, l'ARN, l'alcool, le lieu de prise en charge du VHC, les CD8, n'étaient pas disponibles.

La classe 2 (patients qui avaient bénéficié d'une biopsie hépatique et/ou d'un traitement) regroupait également deux sous-populations : celle des patients atteints de cirrhose (qui avaient plus souvent que les autres des CD4 bas, des ALAT augmentées et étaient plus souvent en hospitalisation complète au moment de l'enquête) et celle des patients atteints d'hépatite minime ou active (qui avaient plus souvent que les autres des CD4 élevés, des CD8 élevés, des ALAT augmentées, une consommation modérée d'alcool et avaient plus souvent été vus en consultation au moment de l'enquête).



Discussion

L'enquête nationale « coinfection VIH-VHC à l'hôpital en 2001 » a permis d'établir, grâce à un effort méthodologique et à une bonne participation, une estimation probablement peu biaisée de la proportion de patients coinfectés VIH-VHC en 2001 en milieu hospitalier (28 %).

L'infection à VIH est apparue comme un facteur péjoratif aggravant la pathologie à VHC et l'enquête a retrouvé une association entre la cirrhose hépatique et la déplétion en lymphocytes CD4.

L'enquête a également permis de décrire les prises en charges diagnostiques et thérapeutiques et d'analyser les différences de pratiques. En 2001, un patient coinfecté sur deux n'a pas bénéficié de biopsie hépatique et un tiers des patients virémiques biopsiés présentant une hépatite active ou une cirrhose n'ont jamais bénéficié de traitement. Pour certains de ces patients coinfectés, il a pu s'agir d'une perte de chance.

Méthodologie et représentativité de l'étude

L'enquête a été limitée aux services de maladies infectieuses, de médecine interne ou d'immuno-clinique. Ce choix était légitime compte tenu de l'objectif principal de l'enquête qui était d'obtenir une estimation de la proportion de patients VIH positifs également séropositifs pour le VHC.

L'idéal aurait été de réaliser un tirage au sort parmi l'ensemble des sites qui avaient vu des patients VIH, quel que soit le type d'établissement (court-séjour, rééducation, maison de repos...) et quelle que soit la spécialité (service « VIH », réanimation, pneumologie, pédiatrie, maternité, néphrologie etc.). Lors de l'enquête « VIH un jour donné » de l'année 2000, pilotée par la DREES, plus d'un tiers des patients VIH avaient été vus dans un service autre qu'un service « VIH » de court-séjour.

Pour explorer les prises en charge VHC diagnostiques et thérapeutiques, il aurait été possible de conduire simultanément deux bras, l'un dans les services « VIH » et l'autre dans les services d'hépatologie, avec des questionnaires différents, l'un à point de départ VIH et l'autre à point de départ VHC.

Sur le plan pratique, ces deux options (exploration de l'ensemble des structures et bras VHC) étaient complexes à mettre en œuvre dans les délais impartis pour l'enquête, les autres spécialités n'ayant pas été associées dès le départ à la définition de l'enquête. L'extension nationale de l'enquête et l'effort sur la qualité des données ont été les objectifs prioritaires retenus pour l'année 2001 et l'enquête a été cantonnée au domaine du VIH et aux services le prenant directement en charge.

L'enquête fondée seulement sur les établissements de court-séjour et sur les services « VIH » (immuno-clinique, maladies infectieuses ou médecine interne), n'a donc pas pu être totalement

représentative de l'ensemble des patients VIH. En revanche elle a eu l'avantage de minimiser le nombre de doublons et de se fonder sur l'ensemble des patients séropositifs VIH de ces services.

La limitation de l'enquête aux services hospitaliers de court séjour a pu sélectionner les patients VIH positifs nécessitant un recours (hospitalisation) et les plus jeunes en écartant les patients en soins de suite ou en réadaptation et les patients les plus âgés. En revanche, le fait que l'enquête ait été conduite en consultation, en hôpital de jour et en hospitalisation classique a pu limiter la sélection en permettant l'inclusion de l'ensemble des stades de la maladie à VIH.

Représentativité de l'étude

Les caractéristiques des patients atteints de sida inclus dans l'enquête nationale coinfection VIH-VHC hospitalière 2001 pouvaient être comparées à celles des patients atteints de sida et notifiés au niveau national par le système de déclaration obligatoire des cas de sida [2].

Il n'y avait pas de différence de sexe entre les patients de l'enquête au stade sida (74 % d'hommes et 26 % de femmes) et les cas de sida déclarés du 1 janvier 1995 au 30 juin 2001 (76 % d'hommes et 24 % de femmes).

Lorsqu'on les comparait, les groupes de transmission étaient également en proportion équivalente ($p=0,12$) : « toxicomanes » (24 % dans l'enquête hospitalière, 24 % parmi les déclarations), « homosexuels » (38 % dans l'enquête hospitalière, 39 % parmi les déclarations), « hétérosexuels » (35 % dans l'enquête hospitalière, 35 % parmi les déclarations), transfusés/hémophiles (4 % dans l'enquête hospitalière, 2 % parmi les déclarations).

En revanche, dans l'enquête, les patients au stade sida étaient un peu plus âgés que les patients déclarés entre 1995 et 2000.

Ces similitudes sont en faveur d'une représentativité satisfaisante de l'étude et pour une inclusion « indépendante » du statut VHC. Le statut VHC étant fortement lié à la toxicomanie, ce groupe aurait été sur-représenté en cas de biais important d'inclusion (patients au stade sida inclus avec des probabilités différentes selon la connaissance du statut VHC).

Proportion de patients présentant des anticorps anti-VHC

La proportion de patients VIH positifs présentant des anticorps anti-VHC (28 %) est apparue moins importante dans l'enquête coinfection VIH-VHC hospitalière 2001 qu'elle ne l'était dans l'enquête coinfection hospitalière 2000 (34 %) ou dans d'autres enquêtes (33 % à 39 %) [6] [7].

Pour ce qui était de la comparaison entre les enquêtes coinfection hospitalière de 2000 et de 2001, l'estimation fournie en 2001 est probablement plus proche de la réalité que celle fournie en 2000. L'élargissement de l'enquête à la France entière et l'effort méthodologique accompli en 2001 ont probablement permis de limiter les biais de sélection.

En effet, en 2000, les patients VIH positifs n'avaient probablement pas été inclus avec la même probabilité selon que leur statut VHC était positif ou négatif, connu ou inconnu. Les patients connus comme étant VHC positifs ont peut-être été davantage inclus (sur-estimation de la proportion de patients VHC positifs). La sur-représentation de la région Ile-de-France en 2000 aurait du participer à une sous estimation de la proportion de patients VHC positifs (peu de toxicomanes), d'autant plus qu'en 2000, les services à file active importante (AP-HP) étaient

également sur-représentés (inclusion moins biaisée, proportion moindre de positifs dans les services à forte activité).

Le fait que la proportion en 2001 ait été inférieure à celle de 2000, alors que région la PACA (proportion élevée de toxicomanes) a plus participé, va dans le sens d'une atténuation du biais de sélection et d'une amélioration de la qualité des données.

Il n'était pas toujours possible de comparer les résultats de l'enquête « coinfection VIH-VHC à l'hôpital en 2001 » avec d'autres enquêtes menées dans d'autre pays. La proportion de patients coinfectés retrouvée dans l'étude était inférieure à celles retrouvées aux Etats-Unis (33 % à 39 % dans la cohorte HAVACS de Los Angeles) [6] ou en Suisse (37 % dans la cohorte suisse) [7]. Cependant, les comparaisons étaient difficiles lorsque la proportion d'usagers de drogue intraveineux n'avait pas été précisée ou lorsque les méthodologies étaient différentes.

Dans le cas de la cohorte suisse, la proportion de patients VIH positifs usagers de drogue était de 35,6 % (contre 23 % dans l'enquête coinfection VIH-VHC à l'hôpital en 2001). De tels écarts étaient suffisants pour expliquer les différences de prévalence.

Les comparaisons étaient rendues difficiles par l'absence de précision sur les modalités de dépistage du VHC. Ces études ne précisaient pas si un test de confirmation avait été réalisé ; elles ne précisaient pas non plus si la prévalence était fondée sur les sérologies positives connues (pas de test fait systématiquement chez les patients) ou sur une recherche systématique du VHC. Dans ces conditions, les différences de prévalence pouvaient également refléter des différences de politique de dépistage (incitation au dépistage, accès etc.).

Proportion de toxicomanes parmi les patients VIH-VHC positifs

L'enquête a montré une forte représentation des patients contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue parmi les patients coinfectés (74 %). Parmi l'ensemble des patients contaminés par le VIH lors d'un usage de drogue (n=399), 84 % possédaient des anticorps anti-VHC. Cette proportion était comparable à celle retrouvée dans la cohorte suisse (88 %) ou dans l'étude de 350 vétérans d'Atlanta en 1999 (83 %) [8]. Lorsqu'ils ont été touchés par le VIH, quatre patients « toxicomanes » sur cinq ont également été en contact avec le VHC.

Dans l'enquête, la proportion de « toxicomanes » coinfectés (84 %) était située dans la fourchette haute des estimations habituellement données (50 %-90 %) [9].

Proportion de patients coinfectés (ARN-VHC positifs)

La proportion de patients infectés par le VHC (ARN positifs) était identique dans les deux études coinfection VIH-VHC hospitalières de 2000 et de 2001 : 84 % (252/299) en 2000 et 83 % (311/383) en 2001.

Cette proportion était identique à celle retrouvée chez les patients VHC positifs de la population générale (80 %) non infectés par le VIH (enquête auprès d'un échantillon aléatoire d'assurés sociaux volontaires pour un examen de santé dans 4 régions de France) [10] et légèrement inférieure à celle retrouvée (88 %) chez les patients VHC pris en charge à l'hôpital en France (observatoire de l'hépatite C) [11].

Déplétion lymphocytaire CD4 et Cirrhose

La proportion de patients présentant une cirrhose histologique (16 %) ou une hépatite active (58 %) était élevée.

En France, pour 1980 patients séropositifs pour le VHC pris en charge entre avril 2000 et décembre 2001 (pôles de référence hépatite C) [12] la proportion de cirrhoses était de 11 % et celle d'hépatites modérées à sévères de 51 %.

L'infection à VIH est apparue comme un facteur aggravant de la pathologie à VHC. Une méta-analyse récente, reprenant huit essais a conclu dans le même sens : chez les patients infectés par le VHC, l'infection à VIH était toujours associée à une fréquence accrue de cirrhoses (OR=2,9) [14].

L'enquête nationale « coinfection VIH-VHC à l'hôpital en 2001 » a montré une association entre la cirrhose (observée sur la biopsie hépatique) et la déplétion lymphocytaire CD4 (CD4 inférieurs à 200). Cette association était importante (OR ajusté = 11,7 $p < 10^{-3}$) et persistait après ajustement sur la consommation d'alcool, l'âge, le sexe, les ALAT, le groupe de transmission, le stade de la maladie à VIH ou le type de virus VHC.

Cette association a parfois été mise en évidence par d'autres travaux, mais de façon inconstante.

Dans l'enquête nationale « coinfection VIH-VHC à l'hôpital en 2001 », l'ajustement n'a pas pu être fait sur l'existence, la nature ou la durée d'un traitement anti-VIH (données non disponibles). Pourtant ces traitements sont parfois liés (inhibiteurs des protéases) à des perturbations hépatiques ; non pris en compte dans l'analyse, ils ont pu jouer en partie un rôle de confusion dans la liaison entre CD4 bas et fibrose hépatique.

En revanche, l'étude de l'association entre fibrose et CD4 bas a été menée seulement sur des patients virémiques (ARN-VHC positifs), c'est à dire réellement infectés par le virus et c'est probablement une des raisons qui ont permis d'établir une association si importante. En effet, la plupart des études qui n'ont pas montré cette association avaient mêlé indifféremment sérologie VHC positive avec ARN négatif ou positif. En minorant le contraste entre patients séropositifs et séronégatifs (seulement 75 % de patients infectés (ARN-positifs) parmi les patients porteurs d'anticorps anti-VHC dans la cohorte suisse) [13], ces études ont pu se rendre insuffisamment puissantes. Ainsi, aucune relation entre les CD4 (seuil à 50) et la morbidité hépatique (sans précision) n'a été mise en évidence sur la cohorte d'Atlanta.

L'enquête « coinfection VIH-VHC à l'hôpital en 2001 » a retrouvé des résultats similaires aux résultats italiens de Brescia ou américains de Los-Angeles [16]. Dans ces études (204 patients coinfectés biopsiés), le stade F3 ou F4 du score métavir était toujours associé à ces CD4 inférieurs à 500 (OR ajusté = 3,2). Les patients au stade sida, ou contaminés (VIH) autrement que lors d'un usage de drogue avaient été exclus pour limiter les facteurs de confusion.

Les résultats de l'étude du groupe hospitalier Pitié-salpêtrière à Paris [17] portant sur 182 patients coinfectés (CD4 inférieurs à 200, OR ajusté = 3 [1,2-6,4]) vont dans le même sens, avec l'avantage d'avoir intégré dans le modèle multivarié les thérapeutiques antirétrovirales (inhibiteurs des protéases).

L'étude du groupe hospitalier Beaujon [15] a également montré dans sa comparaison de 160 toxicomanes séropositifs pour le VHC (80 VIH négatifs et 80 VIH positifs) un lien entre la fibrose et la diminution des CD4 (RR=4).

Les mécanismes d'interférence entre CD4 bas et cirrhose ne sont qu'imparfaitement élucidés. Le VHC pourrait influencer la cinétique des CD4 [13] soit en favorisant l'apoptose des CD4 soit en empêchant la restauration immunitaire sous traitement. A l'inverse, la déplétion CD4 pourrait jouer un rôle propre sur les cytokines hépatiques (existence d'un lien entre le phénotype immunitaire et la nature de la réponse fibreuse) et activer les cellules stellaires et les dépôts de collagène [16]. Pour les auteurs de ces études, le maintien de CD4 élevés, en limitant la progression vers la cirrhose, pourrait être particulièrement bénéfique chez les patients coinfectés. Les traitements associant des anti-VIH et des anti-VHC devraient être étudiés plus en détail.

L'enquête « coinfection VIH-VHC à l'hôpital en 2001 » était une enquête transversale. Il n'était donc pas possible de savoir, lorsqu'une association était établie, si un terme était la cause ou la conséquence de l'autre. Les interrelations entre VIH et VHC (comme par exemple entre le nombre de lymphocytes CD4 et la fibrose) ne pouvaient pas être interprétées en terme de genèse ou de chronologie.

Population lymphocytaire CD8

La comparaison des caractéristiques liées au VIH entre patients séronégatifs pour le VHC et patients infectés par le VHC (ARN positifs), a montré des différences de nombre de CD8. Lorsque les patients n'étaient pas encore au stade sida, les patients seulement infectés par le VIH avaient des CD8 plus élevés que ceux qui étaient coinfectés.

Les CD8 interviennent dans le contrôle négatif de la réplication du VIH par la production de molécules « suppressives ». Depuis 1986, on a montré que les CD8 pouvaient sécréter des facteurs capables d'inhiber la réplication virale. Il s'agit d'une ligne puissante de l'immunité naturelle déclenchée contre le virus qui diminue avec la progression de la maladie. Cette capacité semble jouer également contre le VHC.

Biopsie chez les patients ARN-VHC positifs

En terme de bénéfice pour le patient coinfecté, la réalisation d'un bilan hépatique complet incluant une biopsie n'est plus à discuter. C'est sur le résultat de la biopsie que peut être posée l'indication du traitement. Dans l'étude, seulement 49 % des patients VHC viraux ont bénéficié d'une biopsie.

Cette proportion était légèrement inférieure à celle observée dans l'enquête coinfection VIH-VHC de l'année précédente (56 % $p=0,09$). Une des raisons a pu être l'extension de l'enquête en 2001 à la France entière et la participation accrue de services plus petits.

L'enquête a montré clairement le bénéfice (en terme de biopsie et de traitement) pour le patient coinfecté d'un suivi conjoint associant infectiologue et hépatologue. Dans l'étude, 22 % des patients coinfectés (ARN-VHC positifs) avaient bénéficié de l'avis d'un hépatologue, d'une consultation ou d'une hospitalisation en hépatologie.

L'importance de la file active (VIH) a semblé jouer un rôle important. Plus les établissements accueillent un nombre important de patients VIH, plus les biopsies étaient fréquemment réalisées, qu'il y ait eu ou non présence d'un hépatologue. C'est seulement ce facteur qui différenciaient les établissements.

A activité égale, il n'y avait pas de différence dans la réalisation d'une biopsie, entre hôpitaux universitaires et non-universitaires ($p=0,53$), entre ceux d'une région et ceux d'une autre.

L'enquête n'a pas permis d'analyser les raisons de cette différence de pratiques liée à la file active. Il reste probable que l'intérêt des médecins, la dynamique des services, le besoin de formation continue, la spécialisation des unités ou la mise à disposition de personnel dédié sont d'autant plus aisés à mobiliser que la prise en charge de la pathologie est perçue comme importante pour l'établissement.

Type de VHC

Dans l'enquête coinfection VIH-VHC à l'hôpital en 2001, la répartition des types viraux (VHC) était identique ($p=0,5$) à la répartition mise en évidence lors l'étude de faisabilité pour la création d'un observatoire national des sous-types du VHC (1 486 patients séropositifs pour le VHC inclus sur une période de 4 mois) [11].

La répartition des types entre ces deux études était également identique lorsqu'on s'intéressait à un groupe de transmission du VIH en particulier ($p=0,8$ chez les usagers de drogues).

L'enquête coinfection VIH-VHC à l'hôpital de 2001 n'a pas retrouvé les différences mises en évidence en France [11] (types 1a et 3 plutôt associés au jeune âge, au sexe masculin et à l'usage de drogue, types 1b et 2 plutôt associés à l'âge, le sexe féminin et aux transfusions).



Conclusion

L'enquête nationale « coinfection VIH-VHC à l'hôpital en 2001 » portant sur 1 813 patients VIH positifs a montré que 28 % des patients étaient également séropositifs pour le VHC. Cette proportion était de 84 % chez les patients contaminés par le VIH au cours d'un usage intraveineux de drogue.

L'enquête a fait le point des pratiques diagnostiques et thérapeutiques de l'hépatite C : en 2001, 83 % des patients VHC séropositifs étaient virémiques (ARN-VHC positifs). Parmi les patients virémiques, 49 % avaient bénéficié d'une biopsie, 16 % des patients biopsiés présentaient une cirrhose histologique et 69 % des patients qui présentaient une hépatite active ou une cirrhose histologique avaient bénéficié d'un traitement anti-VHC (40 % par interféron et ribavérine et 35 % par peg-interféron).

La cirrhose histologique était toujours associée à un nombre bas de lymphocytes CD4 et au sida. En cas de coinfection, les évolutions péjoratives de la pathologie à VIH et de la pathologie à VHC sont apparues liées. L'analyse multivariée a montré l'existence de facteurs étroitement associés à la biopsie hépatique ou au traitement. L'association clinicien-hépatologue et l'importance de la file active ont montré leur bénéfice.

Recommandations

Recommandations pour la prise en charge

Afin d'offrir à chaque patient coinfecté VIH-VHC un maximum de chance, il conviendrait :

- d'harmoniser la prise en charge de l'hépatite C chez les patients coinfectés VIH-VHC, particulièrement pour ce qui concerne la démarche diagnostique et l'indication d'une biopsie hépatique,
- de faire systématiquement bénéficier les patients coinfectés VIH-VHC d'une consultation par un hépatologue et favoriser, à l'heure des projets de services, la constitution d'équipes multidisciplinaires,
- d'encourager, à l'heure des projets d'établissements, la constitution de pôles multidisciplinaires à forte activité.

Recommandations pour la reconduction de l'enquête « coinfections »

Les évolutions entre années étaient peu marquées. La période d'observation était probablement trop courte pour mettre en évidence des tendances. L'association du VIH avec d'autres hépatites est mal connue et pose également des problèmes de prise en charge. Les prises en charges extrahospitalières n'ont pas été explorées par ce type d'enquête. A l'avenir, il conviendrait :

- de ne répéter l'enquête qu'en 2003. Un rythme plus espacé (2 ans) semble mieux adapté à l'objectif de surveillance des évolutions des pratiques, tant diagnostiques que thérapeutiques,
- d'étudier également l'association du VIH avec d'autres hépatites en particulier avec l'hépatite B,
- d'associer à la prochaine enquête « coinfection » les services d'hépatologie mais également les réseaux de ville qui assument la prise en charge de nombreux patients, parfois sans lien avec l'hôpital dans les premières années de la maladie à VIH.



Bibliographie

1. S. POL. « La coinfection par le virus de l'hépatite C et de l'immunodéficience humaine ». *Gastroenterol clin biol* 2001 ; 25(4 suppl) : B152-6.
2. InVS. « Surveillance du sida en France ». *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, InVS*, 2001 ; 24 : 111-7.
3. B. THÉLOT, G. PIALOUX, A. DELHOMMEAU, L. PIROTH, D. SALMON-CÉRON et l'Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et tropicale (APPIT). « Epidémiologie hospitalière des patients coinfectés par le VIH et le VHC ». *BEH* : 2000 ; 39 : 171-2.
4. C. DE PERETTI, M. WCISLOW, J.M. NADAL. « les patients soignés pour infection à VIH en 1999 dans les services hospitaliers de court séjour ». Direction de la recherche, des études, de l'évaluation, et des statistiques (DREES). Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. *Recherches et études* : 149 ; décembre 2001.
5. J.P NAKACHE, J. CONFAIS. « Méthodes de classification ». Cisia-Ceresta éditeurs, 261 rue de paris 93556 Montreuil cedex ISBN 2-906711-47-0.
6. HARPREET K. MONGA, MARIA C. RODRIGUEZ, KATHARINE BREAU, KAMRAN KHATTAK, CATHERINE TROISI, MARIA VELEZ, BORIS YOFFE. « Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection (Veterans Affairs Medical Center (VAMC) Houston). *Clinical Infectious Diseases* 2001 ; 33: 240-7.
7. G. GREUB, B. LEDERBERGER, M. BATTEGAY et collaborateurs. « Clinical progresion, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patienst with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection : the Swiss HIV cohort study ». *Lancet* 2000 ; 356 : 1800-05.
8. C.T. STAPLES JR., D. RIMLAND, D. DUDAS. « Hepatitis C in the HIV Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) cohort study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. » *Clinical Infectious Diseases* 1999 ; 29(7) : 150-4.
9. Centers for Disease Control and Prevention *MMWR* 1998 ; 47(RR19) : 1-39.
10. F. DUBOIS, J.C. DESENCLOS, N. MARIOTTE, A. GOUDEAU. « Hepatitis C in a french population based survey, 1994, distribution and risks factors ». *Hepatology* 1997 ; 25 : 1490-6.
11. R. HAUS, C. ALLOUI, S. ALAIN, M. BOUVIER et le groupe VHC ANRS AC11, France. « Etude de faisabilité pour la création d'un observatoire national des sous-types du virus de l'hépatite C, novembre 2000 - avril 2001 ». *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH), InVS France*, 2002 ; soumis.

12. E. DELAROCQUE-ASTAGNEAU, C. CAMPESE, O. GORIA, P. COUZIGOU, D. GUYADER, J.P. ZARSKI, J.P. BRONOWICKI, F. ROUDOT-THORAVALL, J.P. MIGUET, P. HILLON, P. MARCELLIN. « Mise en place du système de surveillance de l'hépatite C à partir des pôles de référence en 2000. InVS, communication aux Journées Scientifiques de l'inVS. St-Maurice, France, décembre 2001.
13. C.S. GRAHAM, M. J. KOZIEL. « Why should hepatitis C affect immune reconstitution in HIV-1 infected patients ? »
Lancet 2000 ; 356 ; 1865-6.
14. C.S. GRAHAM, L.R. BADEN, E. YU, J.M. MRUS, J. CARNIE, T. HEEREN, M.J. KOZIEL. « Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection : a meta analysis ». Clinical Infectious Diseases 2001 ; 33 : 562-9.
15. V. DI MARTINO, P. RUFAT, N. BOYER, P. RENARD, F. DEGOS, M. MARTINOT-PEIGNOUX, S. MATHERON, V. LE MOING, F. VACHON, C. DEGOTT, D. VALLA, P. MARCELLIN. « The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in infection drug users : A long-term retrospective cohort study ». Hepatology 2001 ; 34(6) : 1193-6.
16. M. PUOTI, M. BONACINI, A. SPINETTI, V. PUTZOLU, et collaborateurs avec le HIV-HCV coinfection study group. « Liver fibrosis progression is related to CD4 cell depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus ». The Journal of Infectious Diseases 2001 ; 183 : 134-7.
17. Y. BENHAMOU, V. DI MARTINO, M. BOCHET, G. COLOMBET, V. THIBAUT, A. LIOU, C. KATLAMA, T. POYNARD et le groupe multivirC. « Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfecting patients : impact of protease inhibitor therapy ». Hepatology 2001 ; 34(2) : 283-7.

Annexe 1



Association des Professeurs de
pathologie infectieuse et tropicale

ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Enquête co-infectés VIH et VHC

Hospitalisation (complète et semaine)

20 juin 2001

feuille à renvoyer à :
InVS 12 rue du Val d'Osne 94415 St-Maurice cedex

HÔPITAL : _____

VILLE : _____

SERVICE SPÉCIALITÉ : _____

CHEF DE SERVICE : _____

MÉDECIN RÉFÉRENT (POUR L'ENQUÊTE)

TÉLÉPHONE : _____

Très important : Remplir une ligne par patient VIH présent le

	Sexe	Age	Stade VIH	Groupe de transmission VIH	CD4 et CD8 (derniers)	Sérologie VHC	Lieu de prise en charge de la pathologie VHC	ARN VHC	Alcool actuel 1 verre=10 g, quelle que soit la boisson alcoolisée
						Voir 6	7		9
Patient VIH n°1	Sexe <input type="checkbox"/> 1 Homme <input type="checkbox"/> 2 Femme	âge ----- ans	Stade VIH <input type="checkbox"/> 1 A <input type="checkbox"/> 2 B <input type="checkbox"/> 3 Sida	Groupe de transmission VIH <input type="checkbox"/> 1 Toxico IV <input type="checkbox"/> 2 Trans/hém <input type="checkbox"/> 3 Homo-bi <input type="checkbox"/> 4 Autre <input type="checkbox"/> 5 ?	CD4 ----- /mm ³ CD8 ----- /mm ³	Sérologie VHC <input type="checkbox"/> 1 Positive <i>continuer</i> <input type="checkbox"/> 2 Négative <input type="checkbox"/> 3 Inconnue	Lieu de prise en charge VHC <input type="checkbox"/> 1 service du suivi VIH <input type="checkbox"/> 2 Suivi conjoint hépato/VIH <input type="checkbox"/> 3 Hépatologie <input type="checkbox"/> 4 Autre	ARN VHC <input type="checkbox"/> 1 Positif <input type="checkbox"/> 2 Négatif <input type="checkbox"/> 3 ?	Alcool <input type="checkbox"/> 1 < 40 g/j <input type="checkbox"/> 2 40 à 80 g/j <input type="checkbox"/> 3 >80 g/j <input type="checkbox"/> 4 ?
Patient VIH n°2	Sexe <input type="checkbox"/> 1 Homme <input type="checkbox"/> 2 Femme	âge ----- ans	Stade VIH <input type="checkbox"/> 1 A <input type="checkbox"/> 2 B <input type="checkbox"/> 3 Sida	Groupe de transmission VIH <input type="checkbox"/> 1 Toxico IV <input type="checkbox"/> 2 Trans/hém <input type="checkbox"/> 3 Homo-bi <input type="checkbox"/> 4 Autre <input type="checkbox"/> 5 ?	CD4 ----- /mm ³ CD8 ----- /mm ³	Sérologie VHC <input type="checkbox"/> 1 Positive <i>continuer</i> <input type="checkbox"/> 2 Négative <input type="checkbox"/> 3 Inconnue	Lieu de prise en charge VHC <input type="checkbox"/> 1 service du suivi VIH <input type="checkbox"/> 2 Suivi conjoint hépato/VIH <input type="checkbox"/> 3 Hépatologie <input type="checkbox"/> 4 Autre	ARN VHC <input type="checkbox"/> 1 Positif <input type="checkbox"/> 2 Négatif <input type="checkbox"/> 3 ?	Alcool <input type="checkbox"/> 1 < 40 g/j <input type="checkbox"/> 2 40 à 80 g/j <input type="checkbox"/> 3 >80 g/j <input type="checkbox"/> 4 ?
Patient VIH n°3	Sexe <input type="checkbox"/> 1 Homme <input type="checkbox"/> 2 Femme	âge ----- ans	Stade VIH <input type="checkbox"/> 1 A <input type="checkbox"/> 2 B <input type="checkbox"/> 3 Sida	Groupe de transmission VIH <input type="checkbox"/> 1 Toxico IV <input type="checkbox"/> 2 Trans/hém <input type="checkbox"/> 3 Homo-bi <input type="checkbox"/> 4 Autre <input type="checkbox"/> 5 ?	CD4 ----- /mm ³ CD8 ----- /mm ³	Sérologie VHC <input type="checkbox"/> 1 Positive <i>continuer</i> <input type="checkbox"/> 2 Négative <input type="checkbox"/> 3 Inconnue	Lieu de prise en charge VHC <input type="checkbox"/> 1 service du suivi VIH <input type="checkbox"/> 2 Suivi conjoint hépato/VIH <input type="checkbox"/> 3 Hépatologie <input type="checkbox"/> 4 Autre	ARN VHC <input type="checkbox"/> 1 Positif <input type="checkbox"/> 2 Négatif <input type="checkbox"/> 3 ?	Alcool <input type="checkbox"/> 1 < 40 g/j <input type="checkbox"/> 2 40 à 80 g/j <input type="checkbox"/> 3 >80 g/j <input type="checkbox"/> 4 ?
Patient VIH n°4	Sexe <input type="checkbox"/> 1 Homme <input type="checkbox"/> 2 Femme	âge ----- ans	Stade VIH <input type="checkbox"/> 1 A <input type="checkbox"/> 2 B <input type="checkbox"/> 3 Sida	Groupe de transmission VIH <input type="checkbox"/> 1 Toxico IV <input type="checkbox"/> 2 Trans/hém <input type="checkbox"/> 3 Homo-bi <input type="checkbox"/> 4 Autre <input type="checkbox"/> 5 ?	CD4 ----- /mm ³ CD8 ----- /mm ³	Sérologie VHC <input type="checkbox"/> 1 Positive <i>continuer</i> <input type="checkbox"/> 2 Négative <input type="checkbox"/> 3 Inconnue	Lieu de prise en charge VHC <input type="checkbox"/> 1 service du suivi VIH <input type="checkbox"/> 2 Suivi conjoint hépato/VIH <input type="checkbox"/> 3 Hépatologie <input type="checkbox"/> 4 Autre	ARN VHC <input type="checkbox"/> 1 Positif <input type="checkbox"/> 2 Négatif <input type="checkbox"/> 3 ?	Alcool <input type="checkbox"/> 1 < 40 g/j <input type="checkbox"/> 2 40 à 80 g/j <input type="checkbox"/> 3 >80 g/j <input type="checkbox"/> 4 ?
Patient VIH n°5	Sexe <input type="checkbox"/> 1 Homme <input type="checkbox"/> 2 Femme	âge ----- ans	Stade VIH <input type="checkbox"/> 1 A <input type="checkbox"/> 2 B <input type="checkbox"/> 3 Sida	Groupe de transmission VIH <input type="checkbox"/> 1 Toxico IV <input type="checkbox"/> 2 Trans/hém <input type="checkbox"/> 3 Homo-bi <input type="checkbox"/> 4 Autre <input type="checkbox"/> 5 ?	CD4 ----- /mm ³ CD8 ----- /mm ³	Sérologie VHC <input type="checkbox"/> 1 Positive <i>continuer</i> <input type="checkbox"/> 2 Négative <input type="checkbox"/> 3 Inconnue	Lieu de prise en charge VHC <input type="checkbox"/> 1 service du suivi VIH <input type="checkbox"/> 2 Suivi conjoint hépato/VIH <input type="checkbox"/> 3 Hépatologie <input type="checkbox"/> 4 Autre	ARN VHC <input type="checkbox"/> 1 Positif <input type="checkbox"/> 2 Négatif <input type="checkbox"/> 3 ?	Alcool <input type="checkbox"/> 1 < 40 g/j <input type="checkbox"/> 2 40 à 80 g/j <input type="checkbox"/> 3 >80 g/j <input type="checkbox"/> 4 ?
Patient VIH n°6	Sexe <input type="checkbox"/> 1 Homme <input type="checkbox"/> 2 Femme	âge ----- ans	Stade VIH <input type="checkbox"/> 1 A <input type="checkbox"/> 2 B <input type="checkbox"/> 3 Sida	Groupe de transmission VIH <input type="checkbox"/> 1 Toxico IV <input type="checkbox"/> 2 Trans/hém <input type="checkbox"/> 3 Homo-bi <input type="checkbox"/> 4 Autre <input type="checkbox"/> 5 ?	CD4 ----- /mm ³ CD8 ----- /mm ³	Sérologie VHC <input type="checkbox"/> 1 Positive <i>continuer</i> <input type="checkbox"/> 2 Négative <input type="checkbox"/> 3 Inconnue	Lieu de prise en charge VHC <input type="checkbox"/> 1 service du suivi VIH <input type="checkbox"/> 2 Suivi conjoint hépato/VIH <input type="checkbox"/> 3 Hépatologie <input type="checkbox"/> 4 Autre	ARN VHC <input type="checkbox"/> 1 Positif <input type="checkbox"/> 2 Négatif <input type="checkbox"/> 3 ?	Alcool <input type="checkbox"/> 1 < 40 g/j <input type="checkbox"/> 2 40 à 80 g/j <input type="checkbox"/> 3 >80 g/j <input type="checkbox"/> 4 ?
Patient VIH n°7	Sexe <input type="checkbox"/> 1 Homme <input type="checkbox"/> 2 Femme	âge ----- ans	Stade VIH <input type="checkbox"/> 1 A <input type="checkbox"/> 2 B <input type="checkbox"/> 3 Sida	Groupe de transmission VIH <input type="checkbox"/> 1 Toxico IV <input type="checkbox"/> 2 Trans/hém <input type="checkbox"/> 3 Homo-bi <input type="checkbox"/> 4 Autre <input type="checkbox"/> 5 ?	CD4 ----- /mm ³ CD8 ----- /mm ³	Sérologie VHC <input type="checkbox"/> 1 Positive <i>continuer</i> <input type="checkbox"/> 2 Négative <input type="checkbox"/> 3 Inconnue	Lieu de prise en charge VHC <input type="checkbox"/> 1 service du suivi VIH <input type="checkbox"/> 2 Suivi conjoint hépato/VIH <input type="checkbox"/> 3 Hépatologie <input type="checkbox"/> 4 Autre	ARN VHC <input type="checkbox"/> 1 Positif <input type="checkbox"/> 2 Négatif <input type="checkbox"/> 3 ?	Alcool <input type="checkbox"/> 1 < 40 g/j <input type="checkbox"/> 2 40 à 80 g/j <input type="checkbox"/> 3 >80 g/j <input type="checkbox"/> 4 ?
Patient VIH n°8	Sexe <input type="checkbox"/> 1 Homme <input type="checkbox"/> 2 Femme	âge ----- ans	Stade VIH <input type="checkbox"/> 1 A <input type="checkbox"/> 2 B <input type="checkbox"/> 3 Sida	Groupe de transmission VIH <input type="checkbox"/> 1 Toxico IV <input type="checkbox"/> 2 Trans/hém <input type="checkbox"/> 3 Homo-bi <input type="checkbox"/> 4 Autre <input type="checkbox"/> 5 ?	CD4 ----- /mm ³ CD8 ----- /mm ³	Sérologie VHC <input type="checkbox"/> 1 Positive <i>continuer</i> <input type="checkbox"/> 2 Négative <input type="checkbox"/> 3 Inconnue	Lieu de prise en charge VHC <input type="checkbox"/> 1 service du suivi VIH <input type="checkbox"/> 2 Suivi conjoint hépato/VIH <input type="checkbox"/> 3 Hépatologie <input type="checkbox"/> 4 Autre	ARN VHC <input type="checkbox"/> 1 Positif <input type="checkbox"/> 2 Négatif <input type="checkbox"/> 3 ?	Alcool <input type="checkbox"/> 1 < 40 g/j <input type="checkbox"/> 2 40 à 80 g/j <input type="checkbox"/> 3 >80 g/j <input type="checkbox"/> 4 ?

20 juin 2001 • Même si son statut VHC est inconnu ou négatif

ALAT	Ponction Biopsie hépatique	Résultat PBH (dernière, métavir ou knodell)	Complication clinique	Génotype ou sérotype VHC	Traitement antérieur	Traitement en cours
12						
ALAT <input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Supérieures à la normale <input type="checkbox"/> ?	PBH <input type="checkbox"/> Faite <input type="checkbox"/> Non faite <input type="checkbox"/> ?	Résultat PBH <input type="checkbox"/> Métavir A_ F_ <input type="checkbox"/> Knodell total NP NL I F	Complication clinique <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Cirrhose décompensée <input type="checkbox"/> Carcinome hépatocellulaire <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> ?	type _____ <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> ?	Traitement antérieur <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre	Traitement en cours <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre
ALAT <input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Supérieures à la normale <input type="checkbox"/> ?	PBH <input type="checkbox"/> Faite <input type="checkbox"/> Non faite <input type="checkbox"/> ?	Résultat PBH <input type="checkbox"/> Métavir A_ F_ <input type="checkbox"/> Knodell total NP NL I F	Complication clinique <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Cirrhose décompensée <input type="checkbox"/> Carcinome hépatocellulaire <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> ?	type _____ <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> ?	Traitement antérieur <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre	Traitement en cours <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre
ALAT <input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Supérieures à la normale <input type="checkbox"/> ?	PBH <input type="checkbox"/> Faite <input type="checkbox"/> Non faite <input type="checkbox"/> ?	Résultat PBH <input type="checkbox"/> Métavir A_ F_ <input type="checkbox"/> Knodell total NP NL I F	Complication clinique <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Cirrhose décompensée <input type="checkbox"/> Carcinome hépatocellulaire <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> ?	type _____ <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> ?	Traitement antérieur <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre	Traitement en cours <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre
ALAT <input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Supérieures à la normale <input type="checkbox"/> ?	PBH <input type="checkbox"/> Faite <input type="checkbox"/> Non faite <input type="checkbox"/> ?	Résultat PBH <input type="checkbox"/> Métavir A_ F_ <input type="checkbox"/> Knodell total NP NL I F	Complication clinique <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Cirrhose décompensée <input type="checkbox"/> Carcinome hépatocellulaire <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> ?	type _____ <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> ?	Traitement antérieur <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre	Traitement en cours <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre
ALAT <input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Supérieures à la normale <input type="checkbox"/> ?	PBH <input type="checkbox"/> Faite <input type="checkbox"/> Non faite <input type="checkbox"/> ?	Résultat PBH <input type="checkbox"/> Métavir A_ F_ <input type="checkbox"/> Knodell total NP NL I F	Complication clinique <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Cirrhose décompensée <input type="checkbox"/> Carcinome hépatocellulaire <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> ?	type _____ <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> ?	Traitement antérieur <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre	Traitement en cours <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre
ALAT <input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Supérieures à la normale <input type="checkbox"/> ?	PBH <input type="checkbox"/> Faite <input type="checkbox"/> Non faite <input type="checkbox"/> ?	Résultat PBH <input type="checkbox"/> Métavir A_ F_ <input type="checkbox"/> Knodell total NP NL I F	Complication clinique <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Cirrhose décompensée <input type="checkbox"/> Carcinome hépatocellulaire <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> ?	type _____ <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> ?	Traitement antérieur <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre	Traitement en cours <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre
ALAT <input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Supérieures à la normale <input type="checkbox"/> ?	PBH <input type="checkbox"/> Faite <input type="checkbox"/> Non faite <input type="checkbox"/> ?	Résultat PBH <input type="checkbox"/> Métavir A_ F_ <input type="checkbox"/> Knodell total NP NL I F	Complication clinique <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Cirrhose décompensée <input type="checkbox"/> Carcinome hépatocellulaire <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> ?	type _____ <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> ?	Traitement antérieur <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre	Traitement en cours <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre
ALAT <input type="checkbox"/> Normales <input type="checkbox"/> Supérieures à la normale <input type="checkbox"/> ?	PBH <input type="checkbox"/> Faite <input type="checkbox"/> Non faite <input type="checkbox"/> ?	Résultat PBH <input type="checkbox"/> Métavir A_ F_ <input type="checkbox"/> Knodell total NP NL I F	Complication clinique <input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Cirrhose décompensée <input type="checkbox"/> Carcinome hépatocellulaire <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> ?	type _____ <input type="checkbox"/> Non fait <input type="checkbox"/> ?	Traitement antérieur <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre	Traitement en cours <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui le(s)quel(s) : <input type="checkbox"/> IFN <input type="checkbox"/> RIBA <input type="checkbox"/> Peg-IFN <input type="checkbox"/> Autre

Guide de remplissage du questionnaire.
Attention : remplir une ligne par patient VIH présent dans le service le jour de l'enquête

Remplir une ligne par patient VIH positif, se présentant le 20 juin 2001

- **Sexe**
Sexe.
- **Age**
Age en années.
- **Stade VIH**
Stade de l'infection VIH : stade A stade B ou sida
A = VIH asymptomatique B = Pauci-symptomatique
- **Groupe de transmission VIH**
Groupe de transmission du VIH lorsqu'il est connu :
 - Transfusé ou hémophile
 - usage de drogues par voie IV
 - pratiques homosexuelles/bisexuelles
 - pratiques hétérosexuelles
 - autre
- **CD4 et CD8 derniers**
Derniers comptes connus des CD4 et des CD8.

- 6** - **Sérologie VHC**
 Chez certains patients VIH positifs, la sérologie VHC peut-être négative. Le statut VHC positif est alors établi grâce à la PCR. Dans ce cas, indiquer sérologie positive.

Si le patient a un statut VHC inconnu ou négatif, arrêter ici le questionnaire. Si sérologie positive, continuer

- 7** - **Lieu de prise en charge de la pathologie VHC**
 Il s'agit d'indiquer le service qui prend en charge la pathologie VHC.
 Il peut s'agir du service qui prend en charge la pathologie VIH (maladies infectieuses, immuno-clinique, médecine interne etc.), ou du service d'hépatologie. Il peut également s'agir d'un suivi conjoint, par les deux services (suivi VIH et hépatologie). Dans ce cas, le patient est suivi dans le service VIH et a vu un hépatologue (consultation, visite, avis sur traitement, PBH,...)

- **ARN VHC**
Indique le résultat de la recherche d'ARN-VHC.
Recherche positive = au moins une fois positive, quelle que soit l'époque.
Si la recherche n'a pas été faite, ou si le résultat n'est pas connu, indiquer ?

- 9** - **Alcool actuel 1 verre=10 g**
 10 grammes = 1 verre, *quel que soit l'alcool* (1 verre de bière = 1verre de calva = 1 verre de vin = 10 grammes d'alcool pur).
 Pour une consommation essentiellement de week-end, estimer une moyenne journalière (consommation de la semaine/7).

- **ALAT**
ALAT élevées = supérieures à la normale donnée par le laboratoire, (régulièrement élevées).

- **Ponction Biopsie hépatique (PBH)**

- 12** - **Résultat PBH (dernière). Indiquer l'un ou l'autre des scores**
 Résultat de la dernière PBH réalisée : Score de Métavir OU de Knodell

Score de Métavir

Nécrose parcellaire	A=activité			F=fibrose	
	Nécrose lobulaire			Fibrose	
	absente	modérée	sévère		
Absente	A0	A1	A2	pas de fibrose	F0
Minime	A1	A1	A2	fib. Portale sans septa	F1
Modérée	A2	A2	A3	fib. Portale avec septa	F2
Sévère	A3	A3	A3	fib. Septale sans cirrhose	F3
				Cirrhose	F4

Score de Knodell Total (score global) = NP+NL+I+F (coté de 0 à 22)
 NP = nécrose périportale et nécrose en pont : cotation de 0 à 10
 NL = Nécrose lobulaire et lésions dégénératives : cotation de 0 à 4
 I = Inflammation portale : cotation de 0 à 4 et F = Fibrose : cotation de 0 à 4

- **Complication clinique**
Deux événements sont à considérer : la décompensation d'une cirrhose et l'existence d'un carcinome hépato-cellulaire. Par décompensation, on entend présence d'hémorragie digestive ou d'ascite.
- **Type VHC**
Type du virus, obtenu par sérotypage ou génotypage.
- **Traitement antérieur**
Cocher plusieurs cases pour rendre compte des associations prescrites.
- **Traitement en cours**
Cocher plusieurs cases pour rendre compte des associations prescrites.



Annexe 2

Recherche de groupes homogènes de patients VIH et VHC séropositifs

Il s'agissait de rechercher une partition d'un ensemble d'individus séropositifs pour les deux virus en groupes homogènes et distincts.

Classification automatique et analyse des correspondances multiples

La première étape (analyse factorielle) a consisté à représenter géométriquement le tableau de données « dans l'espace » sous la forme d'un nuage de points particuliers. Ce nuage pouvait être projeté sur des plans. Pour avoir une image fidèle du nuage projeté, il fallait rechercher le plan qui déformait le moins le nuage. L'analyse factorielle a construit des axes (des facteurs) tels que la projection du nuage sur les deux premiers soit un reflet fidèle du nuage.

La seconde étape (classification hiérarchique ascendante mixte) a constitué, après avoir défini une distance et un critère d'agrégation, à mesurer la distance géométrique entre chaque point du nuage, dans l'espace et à agglomérer les points qui étaient « proches ». La méthode a conduit à regrouper les points (les individus repérés par leurs coordonnées factorielles) en sous-groupes (en classes) les plus homogènes possible et les plus contrastés entre eux.

La troisième étape (analyse multiple des correspondances) a permis de décrire chaque classe afin de mettre en évidence leurs caractéristiques propres. Enfin, les classes ont été projetées sur les plans des facteurs, pour vérifier leur éloignement.

Classification en deux classes

Les résultats de la classification automatique pouvaient être visualisés sur un dendrogramme (figure 1) : Sur le dendrogramme, la hauteur des ponts entre chaque groupe visualise l'écart entre ces groupes ; plus la hauteur du pont entre deux groupes est élevée, plus la différence entre ces groupes est importante.

La figure montre l'existence de deux populations très différentes. Une coupure de l'arbre en deux classes a été faite pour illustrer ces deux populations. La première classe regroupait 69 % des patients et la seconde 31 %.

La projection des individus sur le plan factoriel illustre l'éloignement de ces deux classes, il n'y avait pratiquement pas de chevauchement (figure 2).

L'analyse des correspondances multiples a permis d'illustrer ces deux classes en mettant en évidence ce qui les caractérisait.

FIGURE 1 : Classification automatique, dendrogramme, coupure de l'arbre en deux classes.

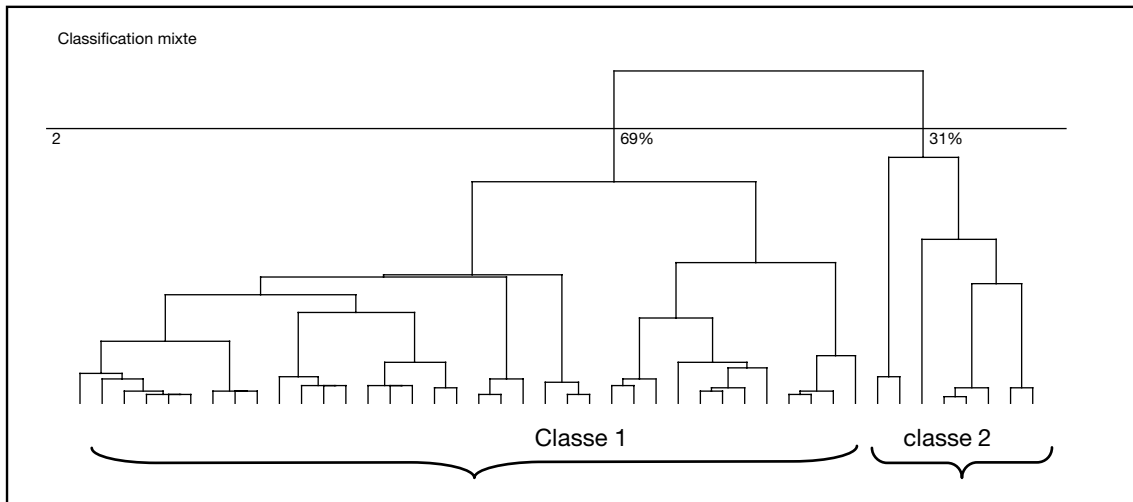
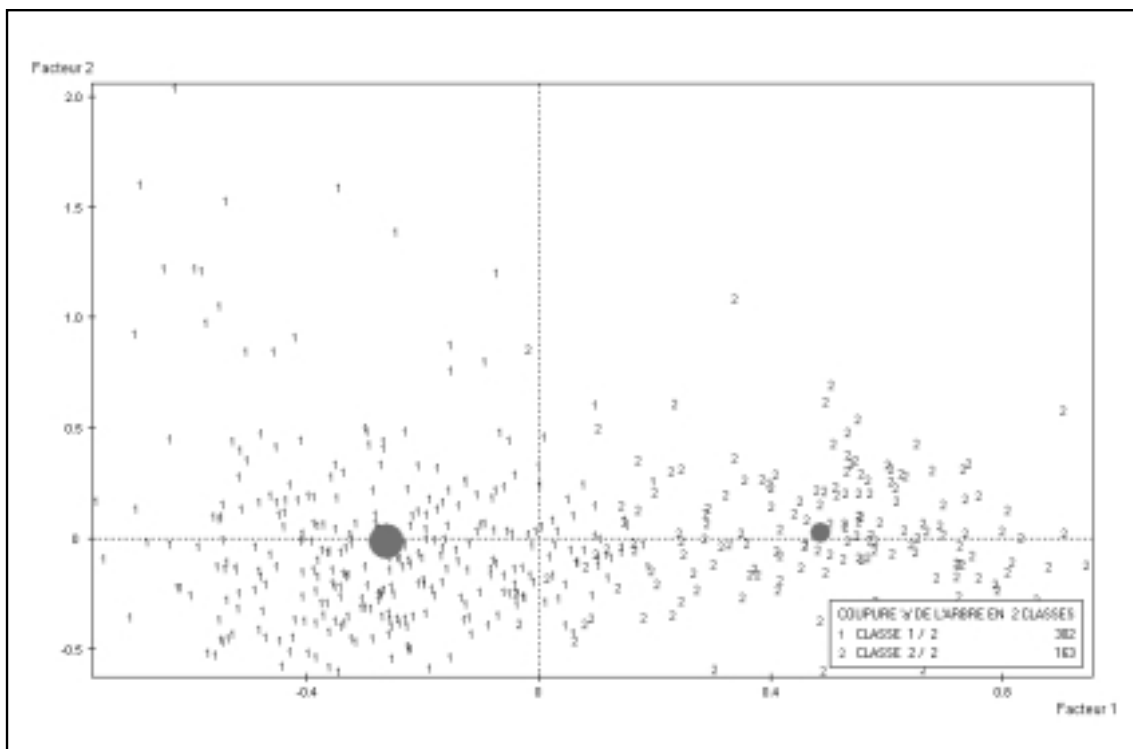


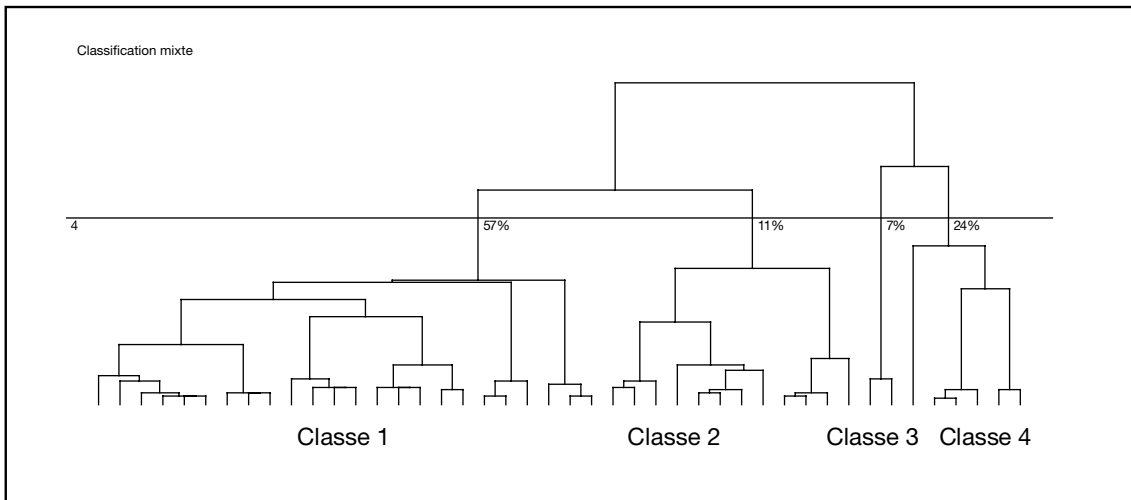
FIGURE 2 : Coinfections VIH-VHC, Enquête hospitalière 2001, classification automatique, projection des deux classes sur le plan factoriel.



Classification en 4 classes

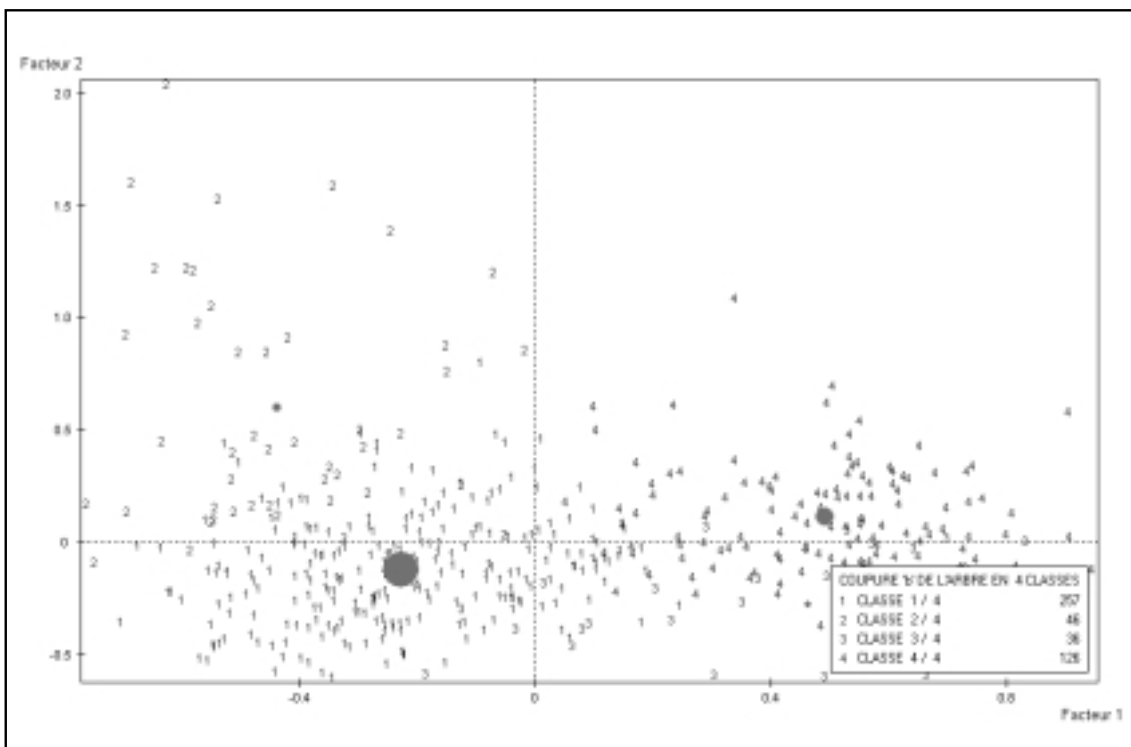
La classification en 4 classes permettait de détailler chacune des 2 classes identifiées par la classification automatique dans l'étape précédente.

FIGURE 3 : Coinfections VIH-VHC, Enquête hospitalière 2001. Classification automatique, coupure de l'arbre en 4 classes, dendrogramme.



La projection des individus sur le plan factoriel illustre le bon éloignement de ces quatre classes (figure 4).

FIGURE 4 : Coinfections VIH-VHC, Enquête hospitalière 2001, classification automatique, projection des quatre classes sur le plan factoriel.



De la même manière que précédemment, chacune des classes pouvait être illustrée par analyse des correspondances multiples.

Les classes 1/4 et 2/4 détaillaient la classe 1/2 de la classification précédente en 2 classes.

Les classes 3/4 et 4/4 détaillaient la classe 2/2 de la classification précédente en 2 classes.

TABLEAU 1 : Coupure de l'arbre en 4 classes. Caractérisation de la classe 1/4 n=257 Coïnfections VIH-VHC, Enquête hospitalière 2001, classification automatique.

Valeur test	p	Classe / modal %	modalité / classe %	modalité / total %	Modalité de la variable	Variables	N (total)
16,30	0,000	77,98	99,22	70,32	Non précisé	Hépatite histologique (biopsie)	327
16,15	0,000	84,53	91,44	59,78	PBH non faite	Biopsie hépatique	278
14,93	0,000	76,45	97,28	70,32	Non traité	Traitement anti VHC	327
6,05	0,000	78,23	37,74	26,67	Typage non fait	Typage viral VHC	124
5,57	0,000	69,12	58,37	46,67	ALAT normales	ALAT	217
4,92	0,000	80,52	24,12	16,56	ARN inconnu	ARN viral VHC	77
4,09	0,000	70,45	36,19	28,39	Moins de 200 CD4	CD4	132
4,06	0,000	67,63	45,53	37,20	Stade Sida	Stade de la maladie à VIH	173
3,79	0,000	60,34	82,88	75,91	Pas de complication	Complication clinique	353
3,46	0,000	59,78	83,27	76,99	Service VIH	Lieu prise en charge du VHC	358
2,93	0,002	75,51	14,40	10,54	Non précisé	Consommation d'alcool	49
2,89	0,002	72,31	18,29	13,98	ARN négatif	ARN viral VHC	65
2,46	0,007	76,47	10,12	7,31	Transfusés	Groupe de transmission	34
2,44	0,007	63,46	38,52	33,55	500 a 1 000 CD8	CD8	156
2,33	0,010	63,97	33,85	29,25	Hospitalisation complète	Type de recours (VIH)	136

La classe 1/4 regroupaient principalement des patients qui n'avaient pas eu de biopsie hépatique (tableau 1).

La classe 2/4 regroupaient principalement des patients pour lesquels les réponses sur les complications cliniques, le typage, l'ARN, l'alcool, le lieu de prise en charge du VHC, les CD8, n'étaient pas disponibles. Ces patients (non-réponse) avaient été individualisés par la classification automatique et versés dans une classe à part (classe 2/4, n=46).

Les classes 3/4 (tableau 4) et 4/4 (tableau 5) détaillaient la classe 2/2 de la classification précédente en 2 classes.

Les classes 3/4 et 4/4 regroupaient principalement des patients qui avaient bénéficié d'une biopsie hépatique et des patients qui avaient été ou étaient traités.

En revanche, la classification automatique séparait nettement les patients atteints de cirrhose (classe 3/4, tableau 2) des patients atteints d'hépatite minime ou active (classe 4/4, tableau 3).

TABLEAU 2 : Coupure de l'arbre en 4 classes. Caractérisation de la classe 3/4 n=36 Coïnfections VIH-VHC, Enquête hospitalière 2001, classification automatique.

Valeur test	p	Classe / modal %	modalité / classe %	modalité / total %	Modalité de la variable	Variables	N (total)
99,99	0,000	83,72	100,00	9,25	Cirrhose	Hépatite histologique (biopsie)	43
13,16	0,000	100,00	80,56	6,24	Cirrhose décompensée	Complication clinique	29
5,08	0,000	16,47	77,78	36,56	PBH faite	Biopsie hépatique	170
4,11	0,000	16,67	61,11	28,39	Moins de 200 CD4	CD4	132
3,80	0,000	18,00	50,00	21,51	Mis sous Traitement	Traitement anti VHC	100
3,42	0,000	19,44	38,89	15,48	Suivi conjoint	Lieu prise en charge du VHC	72
3,31	0,000	44,81	55,56	29,03	Typage fait	Typage viral VHC	135
2,96	0,002	11,54	75,00	50,32	ALAT augmentées	ALAT	234
2,92	0,002	13,97	52,78	29,25	Hospitalisation complète	Type de recours (VIH)	136
2,49	0,006	9,97	86,11	66,88	ARN VHC positif	ARN VHC	311

TABLEAU 3 : Coupure de l'arbre en 4 classes. Caractérisation de la classe 4/4 n=126 Coïnfections VIH-VHC, Enquête hospitalière 2001, classification automatique.

Valeur test	p	Classe / modal %	modalité / classe %	modalité / total %	Modalité de la variable	Variables	N (total)
17,12	0,000	71,76	96,83	36,56	PBH faite	Biopsie hépatique	170
12,95	0,000	98,36	47,62	13,12	Active	Hépatite histologique (biopsie)	61
11,27	0,000	74,00	58,73	21,51	Mis sous Traitement	Traitement anti-VHC	100
8,96	0,000	97,06	26,19	7,31	Minime	Hépatite histologique (biopsie)	34
8,03	0,000	54,07	57,94	29,03	Typage fait	Typage viral VHC	135
6,42	0,000	36,01	88,89	66,88	ARN positif	ARN VHC	311
6,13	0,000	33,71	94,44	75,91	Aucune	Complication clinique	353
4,70	0,000	41,14	51,59	33,98	Stade A	Stade de la maladie à VIH	158
4,65	0,000	36,75	68,25	50,32	ALAT augmentées	ALAT	234
4,62	0,000	42,86	45,24	28,60	Plus de 500 CD4	CD4	133
4,17	0,000	36,36	63,49	47,31	Consultation	Type de recours (VIH)	220
3,01	0,001	66,67	7,94	3,23	Suivi par Hépatologue	Lieu de prise en charge du VHC	15
2,86	0,002	36,76	39,68	29,25	plus de 1 000 CD8	CD8	136
2,76	0,003	31,62	73,02	62,58	Moins 40 grammes	Consommation d'alcool	291

Les patients de la classe « cirrhose » (tableau 2) avaient plus souvent que les autres des CD4 bas, des ALAT augmentées et étaient plus souvent que les autres en hospitalisation complète au moment de l'enquête.

Les patients de la classe « hépatite minime ou active » (tableau 3) avaient plus souvent que les autres des CD4 élevés, des CD8 élevés, des ALAT augmentées, une consommation modérée d'alcool et avaient plus souvent que les autres été vus en consultation au moment de l'enquête.

Notes