

Stéatose hépatique dans une cohorte de 243 patients coinfectés VIH-VHC

Frixon- Marin V, Pradel V, Benhaim S, Vion- Dury F, Poluzzi JC, Gastaut JA, I Poizot Martin



Centre de soins de l'infection par le VIH
et des Hépatites Virales -
Centre d'Investigation Clinique- Secteur Sud
CHU Sainte - Marguerite
Assistance Publique Hôpitaux de Marseille

Introduction (1)

- Certaines molécules antirétrovirales exposent les patients monoinfectés par le VIH à l'apparition d'une stéatose

CID 2000;31:162-66,Hepatology 2004; 39:311-17

- Syndrome métabolique/ syndrome de lipodystrophie restent en 2007 deux des complications les plus fréquemment observées chez les patients sous multithérapies antirétrovirales, deux facteurs de risque de stéatose reconnus chez le patient monoinfecté VHC.

Hepatology 2001;33:1358-1364

Introduction (2)

- La stéatose hépatique au cours de l'infection par le VHC est un facteur prédictif indépendant de la sévérité et de la progression de la fibrose hépatique et de la réponse au TRT antiVHC.

Hepatology 2001;33: 1358-1364, J Hepatol 2004;40 484-490

- Deux études récentes ont analysées les facteurs de risque associés à la stéatose hépatique chez des patients coinfecteds dans le cadre d'essais cliniques

Clin Infect Dis 2006;432:365-72, AIDS 2006;20: 525-31

- La stéatose hépatique en pratique ?

Introduction (3)

- Forte prévalence de la coinfection VIH-VHC en région PACA
- File active CISIH-Sud CHU Sainte Marguerite \approx 1000 patients VIH+:
45,9% sont coinfectés VIH-VHC



Mise en place en 1998 d'une cohorte prospective observationnelle de patients coinfectés VIH-VHC avec recueil des données:

- Epidémiologiques
(âge, sexe, mode de contamination VIH, date Dc VIH)
(stade CDC, traitement anti-VIH, TRT anti-VHC)
- Virologiques (VIH, VHC), Immunologique (taux de CD4 et de CD8)
- Biologiques (SGOT, SGPT, γ GT, Phosphatases alcalines, TP)
- Histologiques (score METAVIR et Knodell)

Bourse d'aide à la recherche clinique d' « Ensemble contre le SIDA » pour un poste de Moniteur d'Etudes Cliniques sur 12 mois: 1998-99



Objectifs:

- Evaluer la prévalence et l'intensité de la stéatose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC pris en charge dans un Centre d'Informations et de Soins de l'Immunodéficience Humaine dans le Sud de la France
- Déterminer les facteurs associés

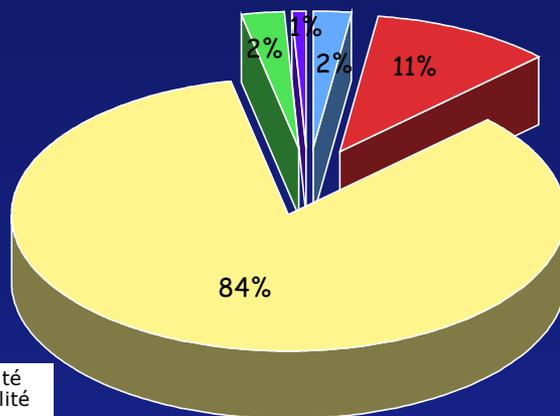
Méthodes:

- Analyse transversale des ponctions biopsies hépatiques (PBH) réalisées entre 1999 et 2005:
- Caractéristiques à la date de réalisation de la PBH*:
 - Epidémiologiques et démographiques
 - Thérapeutiques (antirétroviraux en cours (ARV) et historique)
 - Biologiques (CD4, charge virale VIH, génotype VHC, ASAT, ALAT, γ GT)
- Logiciel SPSS 13.0, Inc.

*L'analyse a porté sur les PBH réalisées avant TRT anti-VHC

Patients

- n= 243 patients
- 166 Hommes(68,3%) et 77 Femmes (31,7%)
Age médian: 38,3 ans (IQ: 35,2- 41,6)
- Médiane de Suivi VIH: 12,6 ans (IQ:11-12,4)
- Stade CDC: A:36,6%/ B: 46,5%/ C: 16,9% Classe CD4 « 3 »: 57,2%



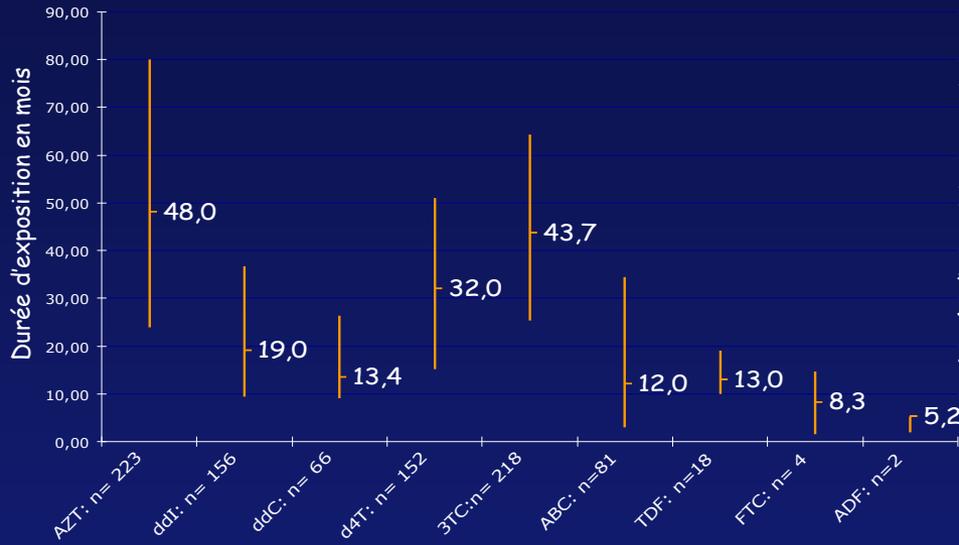
• Statut Immuno- Virologique:

- CD4: 417/mm³(272- 594); 25% (18- 31)
- CV: 200 copies/ml (50-2000)
(CV < 400 : 145 (60, 2 %))

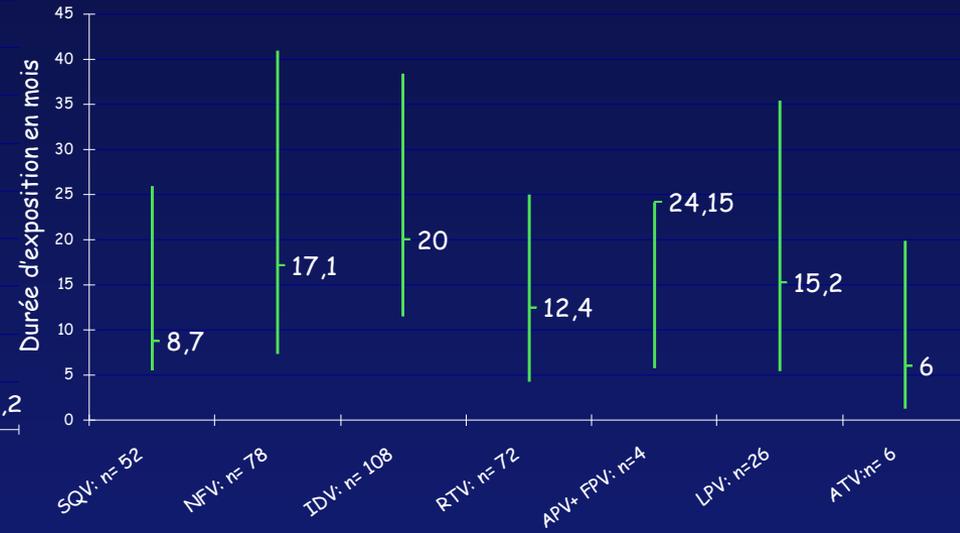
• Statut Thérapeutique:

- Médiane d'exposition aux ARV: 6,5 ans (6,25-7,25)
- Nbre de lignes de TRT (moy.): 5 ± 3,73 (1-24)
- Nbre de lignes d'IP (moy.): 2 ± 2,3 (0- 14)
- Nbre de lignes de NNRTI (moy.): 1 ± 1,3 (0-8)

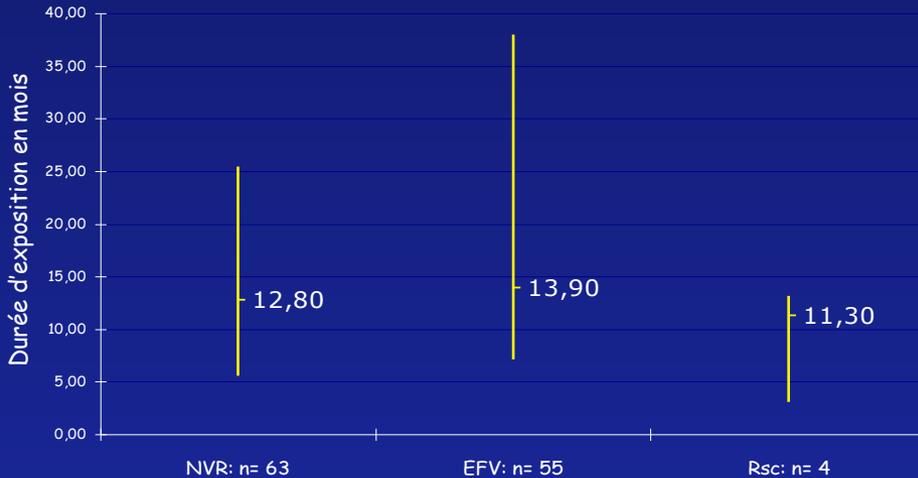
- Médiane de la durée Cumulée d'exposition aux NRTI: 11,48Ans (IQ:7,88- 15,76)



- Médiane de la durée Cumulée d'exposition aux IP: 3,53Ans (IQ:1,77- 5,64)



- Médiane de la durée Cumulée d'exposition aux NNRTI: 1,38Ans (IQ:0,84- 2,74)



- Naifs d'IP: 30,5%
- Naifs de NNRTI: 58,8%

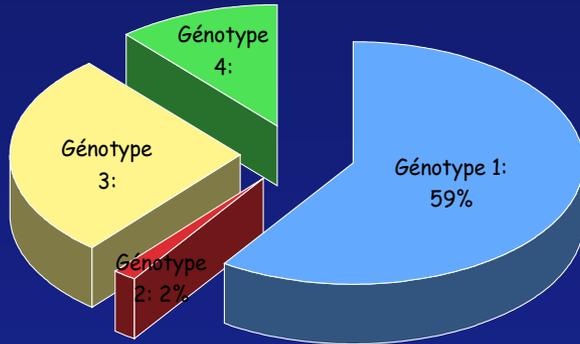
- TRT en cours lors de la PBH:
 - 2NRTI+1IP: 33% dont 32%IPr
 - 2NRTI+1NNRTI:16,4%
 - 3NRTI: 15,2%
 - Autres: 35,4%

Patients

• Profil enzymatique

| | Médiane | IQ |
|-----------|---------|------------|
| ASAT UI/L | 50 | 33,8- 80,5 |
| ALAT UI/L | 61,5 | 35- 96 |
| GGT UI/L | 83,5 | 40- 171 |
| PAL UI/L | 88 | 73- 110 |

• Génotype VHC (n= 236)



• Date PBH:

| | |
|-----------|-------------|
| < 1 an | 13 (5,3%) |
| 1 à 3 ans | 33 (13,6%) |
| > 3 ans | 197 (81,1%) |

| | ASAT | ALAT | PAL |
|---------|-------|---------|-------|
| Grade 0 | 64,2% | 38,3% | 71,2% |
| Grade 1 | 26,3% | 39,5% | 25,9% |
| Grade 2 | 8,2% | 16,9% | 2,1% |
| Grade 3 | 0,8% | 4,5% | 0,4% |
| Grade 4 | - | 0,4% | - |
| H Vs F | pNS | p=0,005 | pNS |

| | < Nle | > Nle |
|--------|-------|-------|
| GGT | 18% | 80,7% |
| H Vs F | pNS | |

• Consommation d'alcool: n= 213

79,4% !!

| | Total | Hommes n= 143 | Femmes n= 70 | p |
|----------|-------|------------------|-----------------|------------------|
| Absence | 20,6% | 18,2% | 25,7% | |
| ≤ 30g/j | 59,2% | 65% | 47,14% | 10 ⁻³ |
| > 30g/j* | 20,2% | 16,78% | 27,14% | |

* dont 5 > 100 g/j

Résultats

• Score Métavir* (n= 243)

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| A | 11 4,5% | 109 44,9% | 105 43,2% | 17 7% | |
| F | 42 17,3% | 79 32,5% | 47 19,3% | 46 18,9% | 29 11,9% |

*Période de réalisation de la PBH: pNS

 $\geq F2$: 50,2%
F3-F4: 30,9%

- Stéatose / Données DémoG.et Epidémiologiques
- Stéatose / TRT antirétroviral
- Stéatose / Profil Enzymatique
- Stéatose /Génotype VHC
- Stéatose / Fibrose



• Stéatose (n= 241): + n= 102

- Forme histologique (n=70)
MicroVacuolaire: 8 (11,4%)
Macrovacuolaire: 12 (17,2%)
Mixte: 50 (71,4%)

• Intensité (n= 99)

- <10%: 60 (60,6%)
- 10 à 30%: 17 (17,2%)
- 30 à 70%: 18 (18,2%)
- > 70%: 4 (4%)

 Stéatose +: 42%
 $\geq 30\%$: 22,2%

Résultats

| Moyenne | Stéatose - n= 134 | Stéatose+ n= 102 | p |
|---------------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| Age | 37,6 ±4,7 | 39,7 ±5,7 | 0,001 |
| Durée de Suivi VIH | 10,9 ±4,8 | 12,6 ±4,3 | 0,007 |
| Durée Expo ARV | 6,8 ±4,1 | 6,8 ±3,8 | 0,97 |
| NRTI | | | |
| Durée d'Exposition Cumulée (année) | 11,9± 6,5 n=134 | 12,3 ± 6,4 n= 102 | 0,59 |
| IP Non | 57% | 43% | 0,52 |
| IP Oui | 56,3% | 43,7% | |
| Durée d'Exposition Cumulée (année) | 3,9 ± 2,9 n=93 | 3,8± 2,6 n= 71 | 0,76 |
| NNRTI Non | 51,8% | 48,2% | 0,07 |
| NNRTI Oui | 63,6% | 36,2% | |
| Durée d'Exposition Cumulée (année) | 2,04 ± 1,9 n=63 | 1,85 ± 1,28 n= 36 | 0,59 |

pNS:
Sexe, CDC, LogCV, CD4



ARV et intensité Stéatose: pNS
ARV et Fibrose: pNS

Résultats

| Moyenne | Stéatose - n= 134 | Stéatose+ n= 102 | p |
|----------------|----------------------|---------------------|-------|
| ASAT | 56,8 ± 41,5 | 78,7 ± 57,2 | 0,001 |
| ALAT | 66 ± 51,9 | 91 ± 73,9 | 0,003 |
| GGT | 114 ± 142 | 139,5 ± 116,5 | 0,14 |
| Génotype VHC: | | | |
| G1 n=137 | 85 (62%) | 52 (38%) | 0,124 |
| G3 n=62 | 29 (47%) | 33 (53%) | |
| G4 n=26 | 14 (54%) | 12 (46%) | |
| *G3 n=62 | 29 (47%) | 33 (53%) | 0,059 |
| Autres G n=174 | 99 (60,7%) | 64 (39,3%) | |



Grade ASAT: p= 0,047
 Grade ALAT: p= 0,002
 GGT Nle/Anle: p= 0,001



*Ajusté sur la Consommation d'Alcool (O/N):
 Stéatose/G3: p= 0,016

Résultats

• Stéatose / Fibrose

| | Stéatose - n= 134 | Stéatose+ n= 102 | p |
|-------|----------------------|---------------------|------------------|
| F0-F1 | 86 71,1% | 35 28,9% | 10 ⁻³ |
| F2 | 21 45,7% | 25 54,3% | |
| F3-F4 | 27 39,1% | 42 60,9% | |

• Intensité Stéatose/Fibrose

| | <30% n= 77 | ≥ 30% n= 22 | p |
|-------|---------------|----------------|------|
| F0-F1 | 26 76,5% | 8 23,5% | 0,90 |
| F2 | 19 76% | 6 24% | |
| F3-F4 | 32 80% | 8 20% | |

• Intensité Stéatose/ Génotype

| | <30% n= 75 | ≥ 30% n= 19 | p |
|--------|---------------|----------------|------|
| G3 | 23 72% | 9 28,1% | 0,17 |
| Autres | 52 83,9% | 10 16,1% | |

• Facteurs indépendants associés à la stéatose hépatique (Analyse multivariée)

Régression logistique en ajustant sur la consommation d'alcool

| | OR | p |
|-----------------------------------|-------|-------|
| Durée de Suivi de l'infection VIH | 1,073 | 0,036 |
| Génotype 3 | 2,056 | 0,026 |
| Alcool O/N | 1,316 | 0,386 |

Conclusion (1)

- Dans cette cohorte observationnelle majoritairement infectée par un génotype 1, cette étude met en évidence:
 - La prévalence élevée de la stéatose hépatique qui concerne 42% des patients.
 - Bien qu'elle soit le plus souvent minime à modérée (22% \geq 30%), son type histologique majoritairement mixte (72%) témoigne de son origine plurifactorielle.
 - Un score de Fibrose élevé avec 31 % de score F3-F4 et 50% des patients qui relèvent d'un traitement anti- VHC.
- Cette étude confirme également l'existence d'une corrélation entre fibrose et stéatose comme cela a été rapporté chez le patient mono-infecté VHC et dans la cohorte RIBAVIC.

Conclusion (2)

- L'impact du génotype VHC (G3) n'est retrouvé qu'après ajustement sur la consommation d'alcool, mais aucun lien entre l'intensité de la stéatose, le génotype VHC ou la fibrose n'a été mis en évidence contrairement à la cohorte RIBAVIC.
- Contrairement à d'autres études publiées, aucun lien avec le traitement antirétroviral n'a été mis en évidence en dépit d'une exposition conséquente aux différentes classes d'antirétroviraux et notamment aux NRTI.
- Le lien significatif entre stéatose et élévation des taux plasmatiques des transaminases et des GGT pourrait constituer un élément d'orientation en faveur de la PBH lors de l'évaluation du score METAVIR chez le patient coinfecté.

Remerciements

Centre de Soins de l'infection par le VIH
Et les Hépatites Virales - Service Pr JA Gastaut
CHU Ste Marguerite

Unité de Consultations VIH

Dr S Bréigigeon

Dr F Brun

Dr MP Drogoul-Vey (MEC, DR)

Dr V Frixon-Marin (MEC,DR)

Pr JA Gastaut

Dr JL Mattéi

Dr ME Mars-Kallee

Dr A Menard

Dr M Orticoni

Dr E Peyrouse (MEC,DR)

Dr I Poizot-Martin (DR)

Dr C Seyler

Dr MJ Soavi

Laboratoire d'Anatomopathologie

Dr JC Poluzzi

Département de Recherche (DR)

Mme G Fabre,TEC

Mme V Roguet,Ingénieur de Recherche

Mme F Vion-Dury,TEC

Mme Y Brouri, Secrétariat

Equipe Coinfection VIH-VHC

Dr H Bertone- Psychiatre

Dr S Benhaim- Hépatogastroentérologue

Dr C De Stoppeleire- Psychiatre

Mme Saoul, Diététicienne

M C Boccardi, Psychologue

Equipe IDE Counselling/ Education TRT

Laboratoire de Virologie

Dr C Tamalet

Ph Colson

Département de Santé Publique

Dr V Pradel

L'équipe paramédicale Et les patients qui nous font confiance