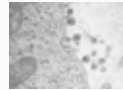


HISTOIRE NATURELLE DE L'HEPATITE C

Aspects particuliers de la co-infection VIH-VHC

Lionel PIROTH
CHU Dijon
11 janvier 2005



VHC

VIH



- Localisation cytoplasmique - pas d'intégration dans génome cellulaire
- Cinétique virale biphasique-triphasique
- 10^{12} virions/jour
- 1/2vie cellule infectée = 2-70 jours
- Résistances au traitement
- ARN transcrit en ADN par une RT s'intégrant dans le génome cellulaire
- Cinétique virale biphasique-triphasique
- $10^9 - 10^{10}$ virions/jour
- 1/2vie cellule infectée = 1 jour
- Déséquilibre réponse immunitaire (Th2>Th1)
- Résistances au traitement



VHC

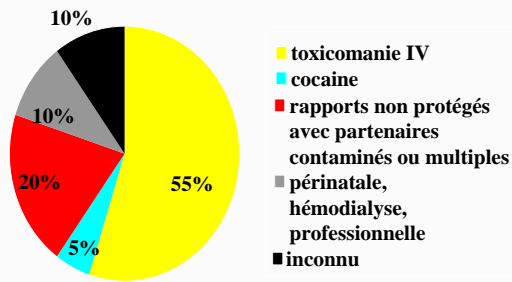
VIH



- Famille des *Flaviviridae*
- ARN simple brin
- grande hétérogénéité ==> 'quasiespèces'
- 6+ géotypes
- Cible: hépatocytes, PBMC,...
- Récepteurs cellulaires: LDL, CD81
- Famille des *Retroviridae*
- ARN double brin
- grande hétérogénéité ==> 'quasiespèces'
- 11+ types
- Cible: lymphocytes T4, macrophages, ...
- Récepteurs cellulaires: CD4, CCR5, CXCR4

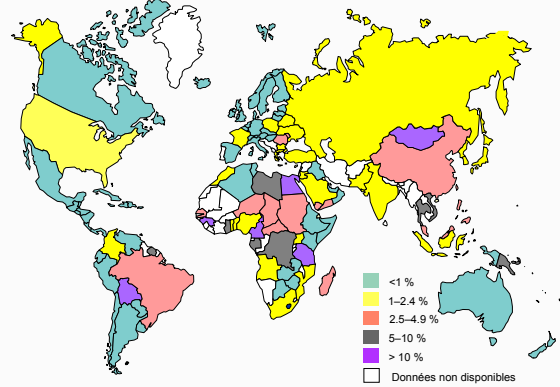
EPIDEMIOLOGIE

Facteurs de risque d'infection par le VHC



http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c_training/edu/transmission_modes_2000

PREVALENCE GLOBALE DU VHC



EPIDEMIOLOGIE - TRANSMISSION

- Transmission par voie sanguine

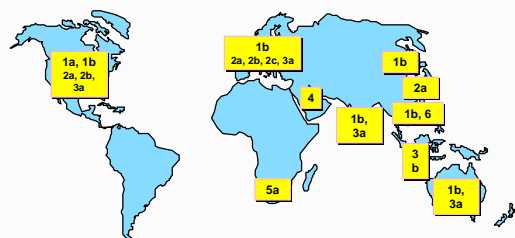
- Transmission materno-fœtale

	VIH - / VHC +	VIH + / VHC +
Taux global de transmission	4 à 6 %	15 à 19 %

- Transmission par voie sexuelle

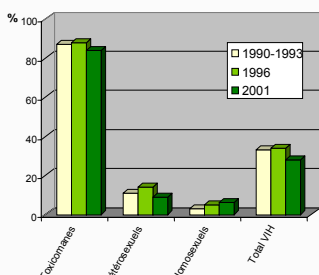
	VIH - / VHC +	VIH + / VHC +
Taux global de transmission	0 à 6 %	3 à 9 %

DISTRIBUTION GENOTYPIQUE



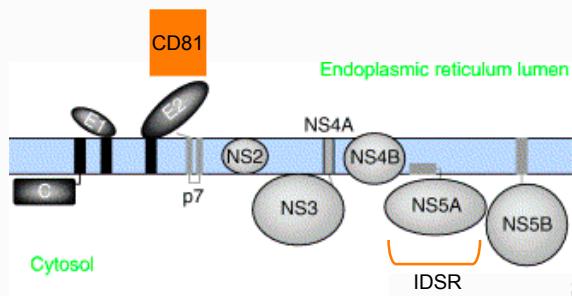
Fang J, Clin Liver Dis, 1997; :1-503

EPIDEMIOLOGIE COINFECTION VIH-VHC



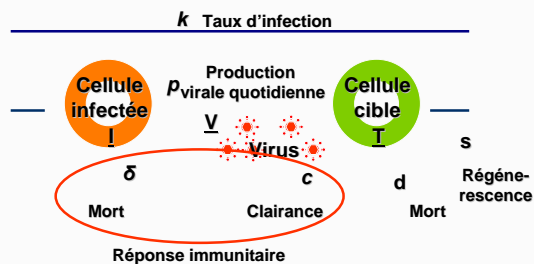
Séroprévalence VHC chez les patients infectés par le VIH en France selon l'année d'observation

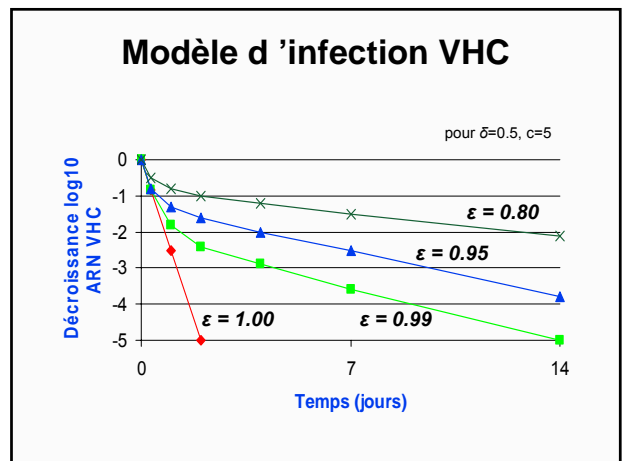
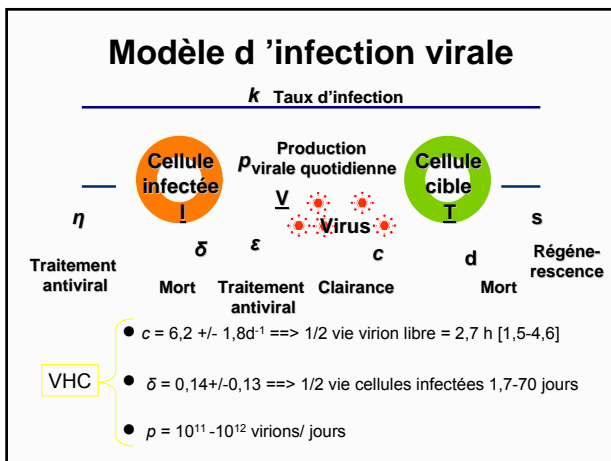
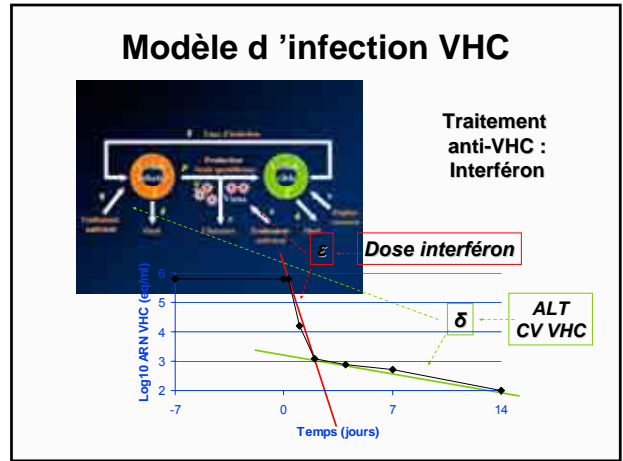
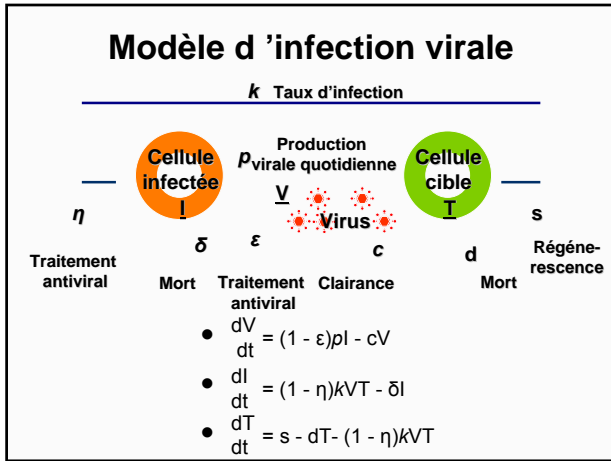
Virologie



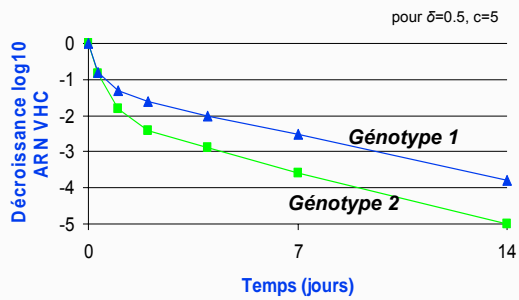
VIROLOGIE - IMMUNOLOGIE

Modèle d'infection virale





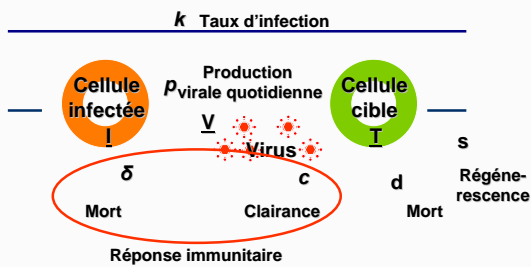
Modèle d'infection VHC



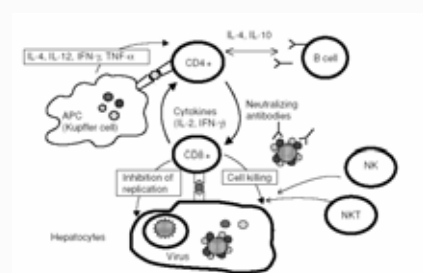
IMMUNO-PATHOGENIE VHC

- Effet cytopathogène direct (qualitatif - quantitatif)
 - Mais pas de corrélation évidente entre charge virale VHC et lésions hépatiques
 - Pas de corrélation directe génotype VHC et lésions hépatiques (sauf stéatose)
- Réponse immunitaire
 - Lymphocytaire
 - Réponse CD4+ (phase aiguë+++ - virions circulants/coopération B- CD8)
 - Réponse CD8+ (CTL – cellules infectées)
 - Cytokines
 - Réponse de type Th1 (IFN gamma, IL2) → « protecteur »
 - TNFalpha → cascade profibrosante

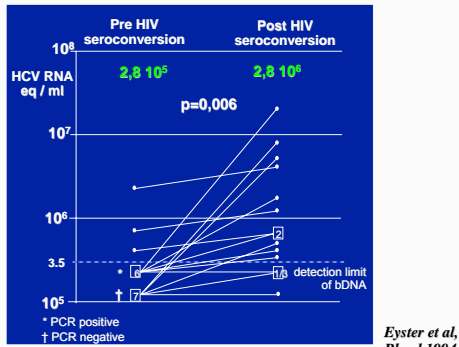
Modèle d'infection virale



IMMUNO-PATHOGENIE VHC



Virologie VHC / VIH



Virologie VHC / VIH

Auteur	Nb Sujets VIH+	Corrélation entre lymphocytes CD4+ et ARN-VHC	analyse statistique	seuil (mm ³)	p	Conclusion
Berger	20	univariée (r)	-	-	NS	non
Cribier	75	univariée (r)	-	-	NS	non
Di Martino	31	multivariée	400	0,04	oui	
Eyster	56	univariée (r)	-	0,01	oui	
Ghany	37	univariée (r)	-	0,04	oui	
Sato	32	univariée (U)	500	<0,05	oui	
Serfaty	34	univariée (r)	-	0,01	oui	
Sherman	13	univariée (r)	-	NS	non	
Soriano	56	univariée (χ ²)	100	0,004	oui	
Thomas	75	multivariée	200	0,004	oui	

Virologie VHC / VIH

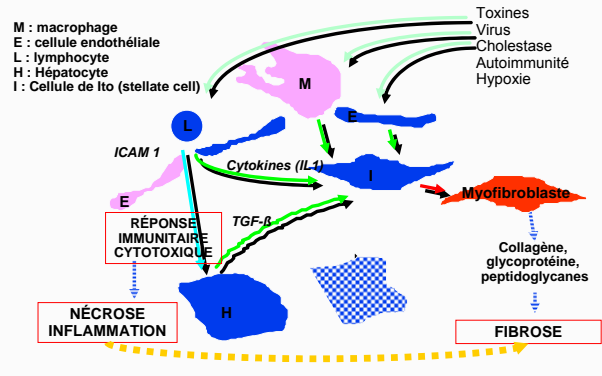
Auteur	Méthode	Nb sujets VIH+	Résultat (x10 ⁶ Eq/ml)		
			VIH+	VIH-	p
Areias	bDNA 1.0	20	28,6	3,5	<0,05
Berger	Monitor	20	NC	NC	NS
Cribier	bDNA 1.0	75	14,3	4,2	<10 ⁻⁷
Di Martino	bDNA 1.0	31	9,3	3,6	<0,01
Eyster	bDNA 1.0	17	+1,6/an	+0,2/an	<0,01
Ghany	bDNA 1.0	37	21,3	17,5	NS
Mazza	Monitor	19	141	32	<10 ⁻⁴
Sanchez-Quijano	Monitor	11	10x	1x	0,07
Sherman	bDNA 1.0	10	51,6	9,4	<0,05
Thomas	bDNA 2.0	75	2,6	1,1	<0,02

INTERACTION VHC-VIH

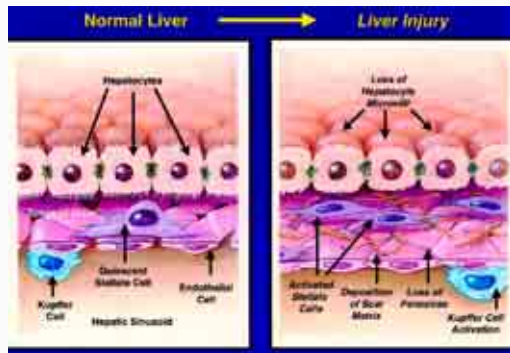
- Augmentation charge virale VHC après infection par VIH mais avant déplétion significative CD4+
- Le VIH infecterait préférentiellement des lymphocytes activés contre le VHC
 - diminution de la réponse immunitaire CD4
- Altération de la réponse CD4 (Th) anti-VHC mesurée dans le sang périphérique en cas de co-infection VIH
 - Orientation préférentielle Th2 (*Woitas et al, AIDS 1999*)
 - Faible réponse anti-NS3 associée à une augmentation de la charge virale VHC (*Valdez et al, AIDS 2000*)
- Diminution chez les patients VIH-VHC de la réponse lymphocytaire CD8 anti-VHC (*Lauer, J Virol, 2002*)

HISTOLOGIE

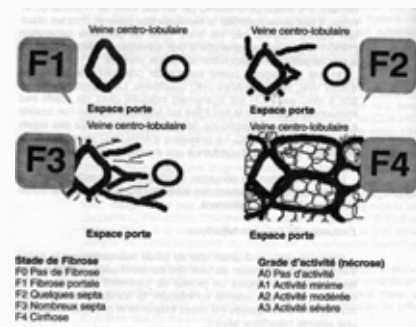
Physiopathologie de l'atteinte hépatique

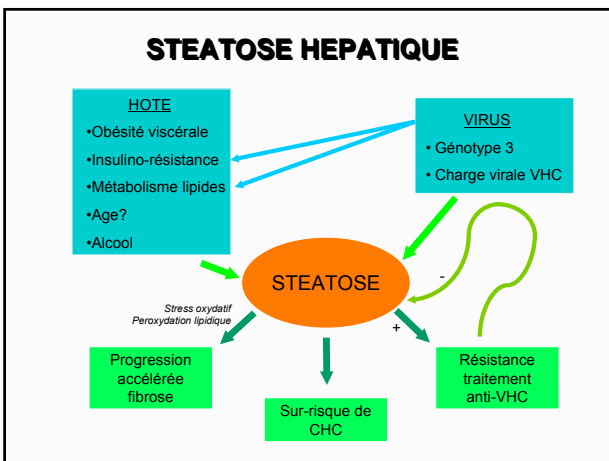
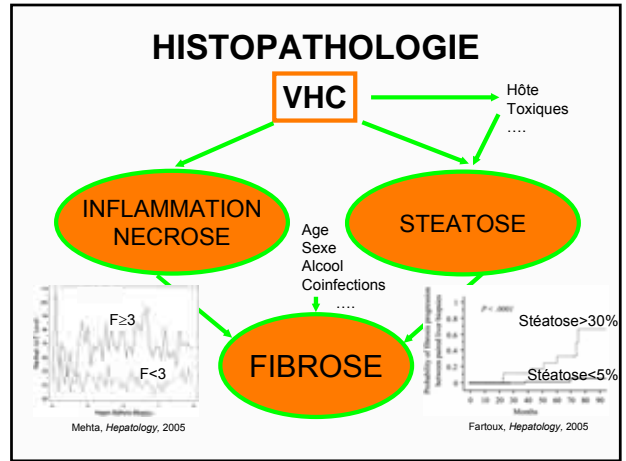
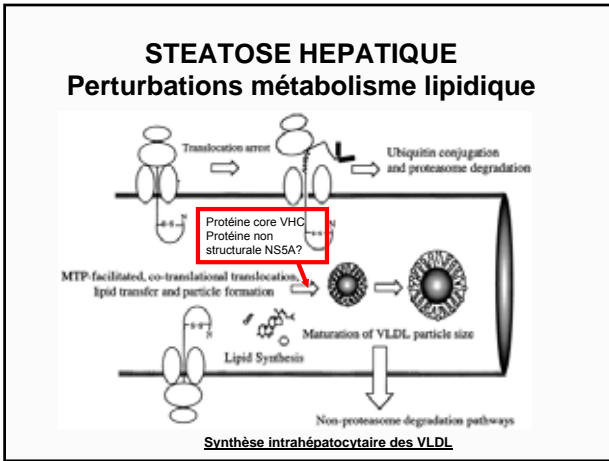


Physiopathologie de l'atteinte hépatique



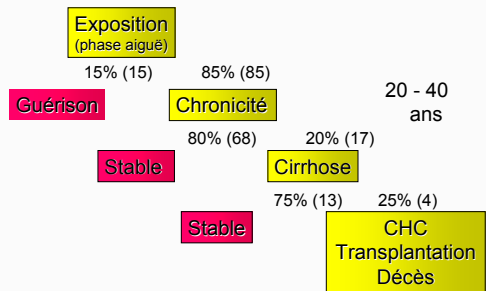
HISTOLOGIE





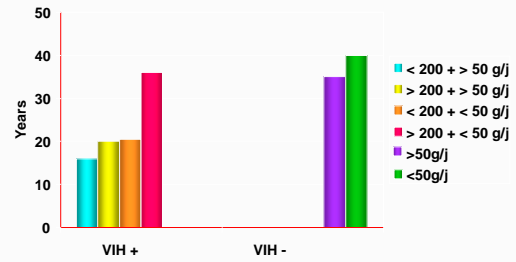
CLINIQUE

Histoire naturelle de l'infection VHC



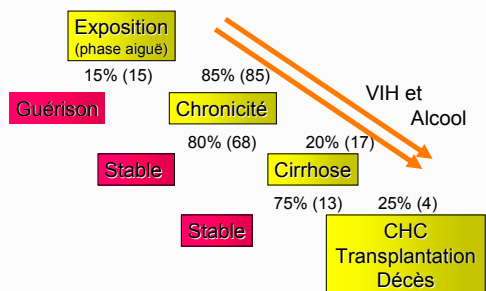
Alter MJ. *Semin Liver Dis.* 1995
Afdhal N. *Hepatology*, 2000

Impact de l'alcool et du taux de CD4+ sur la progression de la cirrhose



Benhamou Y et al. *Hepatology* 1999

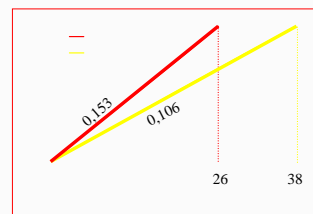
Histoire naturelle de l'infection VHC



Alter MJ. *Semin Liver Dis.* 1995
Afdhal N. *Hepatology*, 2000

Impact de l'infection par le VIH sur la progression de la fibrose

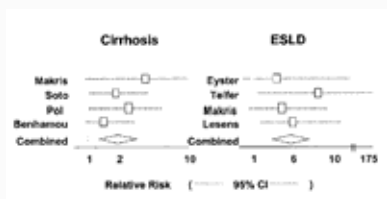
- 122 patients VIH+VHC+ appariés à 122 patients VHC+
- Taux de progression de fibrose = $\frac{\text{degré de fibrose}}{\text{durée infection VHC}}$



- Facteurs pronostiques de fibrose: OR
- âge 1,64
 - CD4<200 1,30
 - alcool 1,65
 - infection VIH 1,22

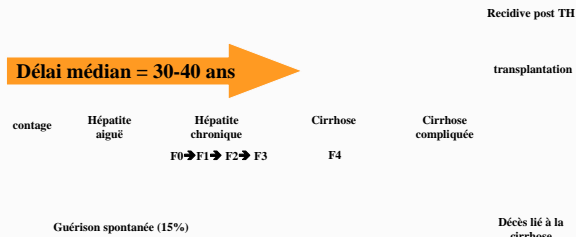
Benhamou Y. *Hepatology*, 1999

Impact de l'infection par le VIH sur la progression de la maladie hépatique

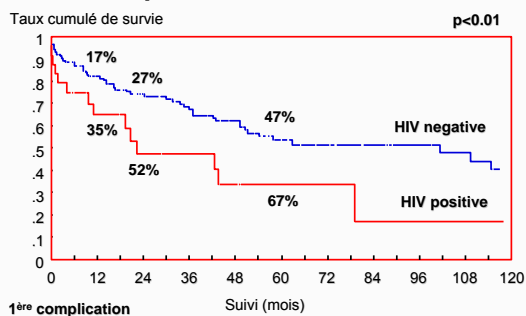


Graham, CID, 2001

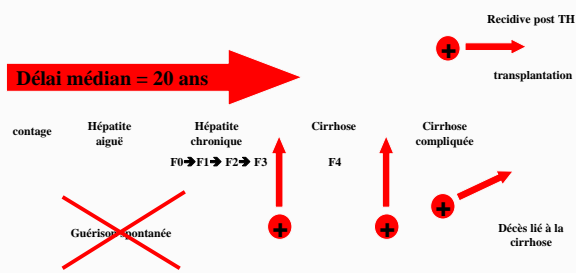
Histoire naturelle de l'hépatite C



Impact de l'infection par le VIH sur la survie des patients après première décompensation d'une cirrhose C



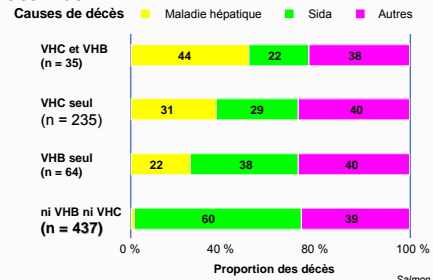
Histoire naturelle de l'hépatite C chez les patients VIH positifs



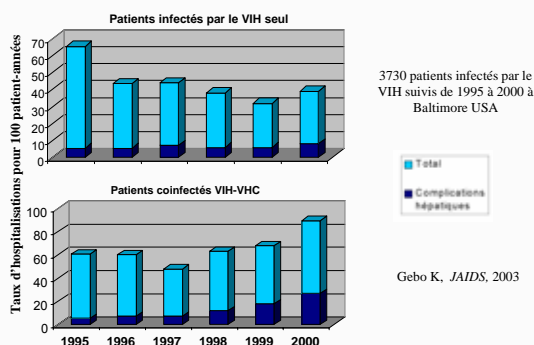
MORBIDITE – MORTALITE CO-INFECTION VIH-VHC

MORTALITE DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH

- Enquête mortalité 2000 : 822 patients infectés par le VIH décédés en 2000 dont le statut pour le VHB et le VHC étaient connus



HOSPITALISATIONS DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH



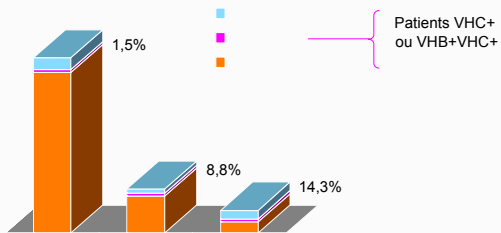
MORTALITE D'ORIGINE HEPATIQUE DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH

	Avant l'ère des AP		Depuis les AP	
Puoti et al, ¹ Italie	1987	13%	1996	35%
Bica et al, ² USA	1991	11.5%	1998-99	50%
Soriano et al, ^{3,4} Espagne	1991-95	4.8%	2000	45%
Cacoub et al, ⁵ France	1995	1.5%	2001	14.3%
Lewden et al, ⁶ France	-	-	2000	10%

1. Puoti M, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000. 2. Bica I, et al. Clin Infect Dis. 2001 3. Soriano V, et al. J Hepatol. 1999. 4. Soriano V, et al. Clin Infect Dis. 2001 . 5. Cacoub P, et al. Clin Infect Dis. 2001. 6. Lewden, et al. CROI 2002.

MORTALITE D'ORIGINE HEPATIQUE DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH

Étude MORTAVIC Rosenthal, AIDS, 2003



MORTALITE D'ORIGINE HEPATIQUE DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH

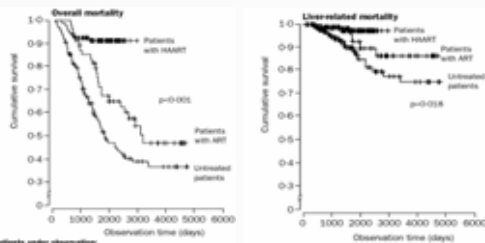
Facteurs de risque

Clinical factor	Outcomes with HAART		Outcomes with Non-Angular treatment	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Diagnosis				
HBsAg	0.15 (0.02-0.95)	0.04	0.12 (0.02-0.82)	<0.001
Anticoagulant therapy	0.28 (0.02-3.78)	0.35	0.18 (0.03-0.93)	<0.001
CD4 count				
Low CD4 count	0.15 (0.02-0.95)	<0.001	0.12 (0.02-0.82)	0.005
High CD4 count	0.28 (0.02-3.78)		0.18 (0.03-0.93)	
Low CD4 count	0.15 (0.02-0.95)		0.12 (0.02-0.82)	
Cholesterol				
Low cholesterol	0.15 (0.02-0.95)	0.002	0.12 (0.02-0.82)	<0.001
High cholesterol	0.28 (0.02-3.78)		0.18 (0.03-0.93)	0.005
Age (years)	1.08 (1.01-1.15)	0.001	1.03 (1.01-1.06)	0.001
Diabetes	1.15 (1.01-1.31)	0.03	1.08 (1.01-1.15)	<0.001

Qurishi et al, Lancet, 2003

MORTALITE D'ORIGINE HEPATIQUE DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH

- Cohorte allemande Qurishi et al, Lancet, 2003
- 285 patients coinfectés VIH VHC suivis de 1990 à 2002



Mortalité totale (/100 pa)

1,82
3,31
7,18

Patients under observation:	HAART group	ART group	Untreated group
93	79	33	0
55	46	30	15
137	94	49	37

Patients under observation:	HAART group	ART group	Untreated group
93	79	33	0
55	46	30	15
137	94	49	37

VIH-VHC EN 2005

- Surmortalité VIH-VHC / VIH seul plus marquée depuis HAART
 - Surmortalité VIH (-)
 - Surmortalité VHC (+)
 - en part relative
 - mais plutôt stabilité en nombre absolu
- Explications:
 - Facteur temps ? (espérance de vie allongée mais pas encore assez de recul)
 - Particularités / impact du traitement antirétroviral

VIH-VHC EN 2005

- Particularités/ impact du traitement anti-rétroviral
 - Surmorbidity-surmortalité VIH
 - Effet propre VHC sur VIH
 - Moins bonne réponse intrinsèque au ttt ARV
 - Particularités pharmacologiques
 - Tolérance / hépatotoxicité
 - Observance (autres comorbidités facteurs de confusion)
 - Surmorbidity-surmortalité VHC
 - Effet propre virologique sur VHC
 - Effet sur l'évolution histologique de l'infection par le VHC
 - Direct
 - Indirect = moins bonne réponse VIH → accélération de l'évolution VHC

VHC sur VIH

Influence VHC sur VIH	Non	Oui	
Diminution des T4	<ul style="list-style-type: none"> • Dorucci [☞], <i>JID</i>, 1994 • (Piroth, <i>AIDS</i>, 1998) • Haydon [☞], <i>EJGH</i>, 1998 	<ul style="list-style-type: none"> • Staples, <i>CID</i>, 1999 • Piroth [☞], <i>JVH</i>, 2000 • Sulkowski, <i>JAMA</i>, 2002 	
Progression SIDA	<ul style="list-style-type: none"> • Wright, <i>HepatoI</i>, 1994 • Dorucci [☞], <i>JID</i>, 1994 • Piroth, <i>AIDS</i>, 1998 • Haydon [☞], <i>EJGH</i>, 1998 	<ul style="list-style-type: none"> • Staples, <i>CID</i>, 1999 • Piroth [☞], <i>JVH</i>, 2000 • Sulkowski, <i>JAMA</i>, 2002 	<ul style="list-style-type: none"> • Sabin [*], <i>JID</i>, 1997 • Lesens [*], <i>JID</i>, 1999 • Daar [*], <i>JID</i>, 2001
Survie réduite (VHC facteur pronostique)	<ul style="list-style-type: none"> • Wright, <i>HepatoI</i>, 1994 • Dorucci [☞], <i>JID</i>, 1994 • Haydon [☞], <i>EJGH</i>, 1998 • Macias, <i>EJCMID</i>, 1998 	<ul style="list-style-type: none"> • Staples, <i>CID</i>, 1999 • Chaillou, <i>Presse Med</i>, 1999 • Sulkowski, <i>JAMA</i>, 2002 • Tedaldi, <i>CID</i>, 2003 	<ul style="list-style-type: none"> • Ockenga, <i>J HepatoI</i>, 1997 • Lesens [*], <i>JID</i>, 1999 • Daar [*], <i>JID</i>, 2001 • Greub, <i>Lancet</i>, 2000
Détérioration clinique		<ul style="list-style-type: none"> • Piroth, <i>AIDS</i>, 1998 • Piroth [☞], <i>JVH</i>, 2000 	
Restauration immunitaire sous HAART		<ul style="list-style-type: none"> • Greub, <i>Lancet</i>, 2000 • Klein, <i>JAIDS</i>, 2003 	

^{*}cohorte d'hémophiles ☞ cohorte primo-infectés

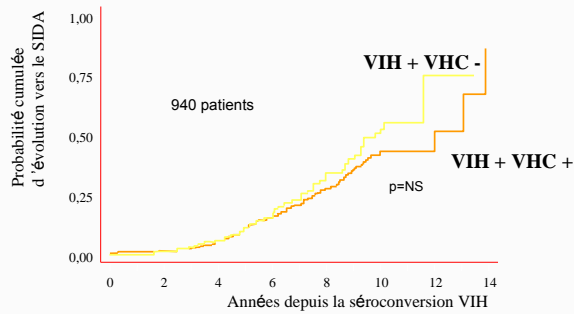
VIH-VHC EN 2005

- Particularités/ impact du traitement anti-rétroviral
 - Surmorbidity-surmortalité VIH
 - Effet propre VHC sur VIH
 - Moins bonne réponse intrinsèque au ttt ARV
 - Particularités pharmacologiques
 - Tolérance / hépatotoxicité
 - Observance (autres comorbidités facteurs de confusion)
 - Surmorbidity-surmortalité VHC
 - Effet propre virologique sur VHC
 - Effet sur l'évolution histologique de l'infection par le VHC
 - Direct
 - Indirect = moins bonne réponse VIH → accélération de l'évolution VHC

VHC sur VIH

- Cohorte Canadienne *Klein et al, JAIDS, 2003*
 - 125 patients coinfectés VHC+ et 1076 VIH+VHC-
 - Pas de sur-risque d'IO, d'hospitalisation ou de décès avant l'ère HAART pour VHC+/VHC-
 - Sur-risque d'IO (NS), d'hospitalisation ou de décès (HR 3,4 et 2,8) après avènement des HAART pour VHC+/VHC-

Probabilités cumulées d'évolution vers le SIDA : période pré-HAART (1991-1996)

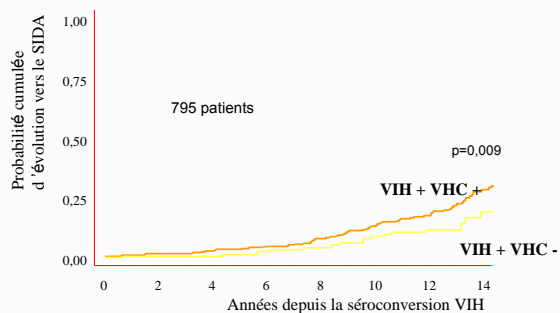


M. Dorrucci et al, AIDS 2004

VIH-VHC EN 2005

- Particularités/ impact du traitement anti-rétroviral
 - Surmorbidité-surmortalité VIH
 - Effet propre VHC sur VIH
 - Moins bonne réponse intrinsèque au ttt ARV
 - Particularités pharmacologiques
 - Tolérance / hépatotoxicité
 - Observance (autres comorbidités facteurs de confusion)
 - Surmorbidité-surmortalité VHC
 - Effet propre virologique sur VHC
 - Effet sur l'évolution histologique de l'infection par le VHC
 - Direct
 - Indirect = moins bonne réponse VIH → accélération de l'évolution VHC

Probabilités cumulées d'évolution vers le SIDA : période HAART (1996-2001)



M. Dorrucci et al, AIDS 2004

REPONSE AU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

- Cohorte Suisse *Greub et al, Lancet, 2000*
 - 3111 patients (1157 VHC+), sous HAART
 - 179 nouveaux cas de SIDA, 181 décès
 - à 2 ans, probabilité d'un événement=
 - 6,6 % si VHC -
 - 9,7 % si VHC + sans toxicomanie active
 - 15 % si VHC + et toxicomane actif
 - HR de progression clinique VHC+/VHC- = 2,1 [1,4-3,1]

REPONSE AU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

- Cohorte Suisse *Greub et al, Lancet, 2000*
 - HR de gain immunologique VHC+/VHC- = 0,8 [0,7-0,9]

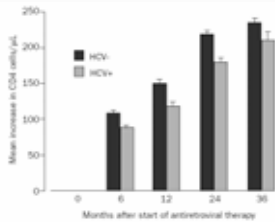
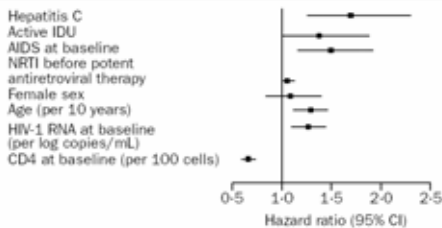


Figure 4. Evolution of CD4-cell count after start of potent antiretroviral therapy according to HCV serostatus

VIH-VHC EN 2005

- Particularités/ impact du traitement anti-rétroviral
 - Surmorbidité-surmortalité VIH
 - Effet propre VHC sur VIH
 - Moins bonne réponse intrinsèque au ttt ARV
 - Particularités pharmacologiques
 - Tolérance / hépatotoxicité
 - Observance (autres comorbidités facteurs de confusion)
 - Surmorbidité-surmortalité VHC
 - Effet propre virologique sur VHC
 - Effet sur l'évolution histologique de l'infection par le VHC
 - Direct
 - Indirect = moins bonne réponse VIH → accélération de l'évolution VHC

REPONSE AU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL



HR de SIDA ou de mortalité liée au SIDA

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL Tolérance

- **Hépatotoxicité (14 études de cohorte)**

<i>Rodriguez-Rosado, AIDS, 1998</i>	<i>John, AIDS, 1998</i>
<i>Gisolf, CID, 2000</i>	<i>Puoti, JAIDS, 2000</i>
<i>Sulkowski, JAMA, 2000</i>	<i>Den Bricker, AIDS, 2000</i>
<i>Savès, AAC, 2000</i>	<i>Monforte, JAIDS, 2001</i>
<i>Bonfanti, Biomed Pharmacother, 2001</i>	<i>Nunez, JAIDS, 2001</i>
<i>Aceti, JAIDS, 2002</i>	<i>Sulkowski, Hepatol, 2002</i>
<i>Puoti, JAIDS, 2003</i>	<i>Livry, HIV Clin Trials, 2004</i>
- Perturbation du bilan hépatique grade 3 ou 4 OMS
- Prévalence: de 2,2 à 17,7%
- FDR= VHC dans 11 études sur 14
- **Terrain + important** que l'antirétroviral lui même
 - Cooper, CID, 2002*
 - Livry, HIV Clin Trials, 2004*
- Rôle de la **restauration immunitaire?**

VIH-VHC EN 2005

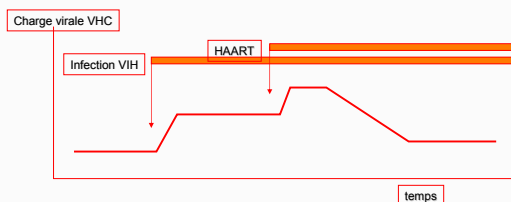
- Particularités/ impact du traitement anti-rétroviral
 - Surmorbidity-surmortalité VIH
 - Effet propre VHC sur VIH
 - Moins bonne réponse intrinsèque au ttt ARV
 - Particularités pharmacologiques
 - Tolérance / hépatotoxicité
 - Observance (autres comorbidités facteurs de confusion)
 - Surmorbidity-surmortalité VHC
 - Effet propre virologique sur VHC
 - Effet sur l'évolution histologique de l'infection par le VHC
 - Direct
 - Indirect = moins bonne réponse VIH → accélération de l'évolution VHC

VIH-VHC EN 2005

- Particularités/ impact du traitement anti-rétroviral
 - Surmorbidity-surmortalité VIH
 - Effet propre VHC sur VIH
 - Moins bonne réponse intrinsèque au ttt ARV
 - Particularités pharmacologiques
 - Tolérance / hépatotoxicité
 - Observance (autres comorbidités facteurs de confusion)
 - Surmorbidity-surmortalité VHC
 - Effet propre virologique sur VHC
 - Effet sur l'évolution histologique de l'infection par le VHC
 - Direct
 - Indirect = moins bonne réponse VIH → accélération de l'évolution VHC

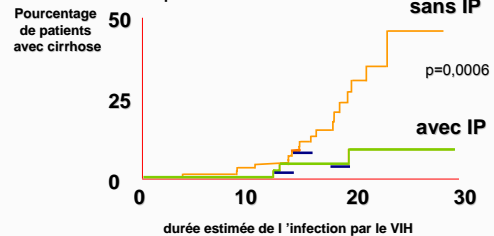
TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL Impact sur le VHC

- **Impact sur l'évolution de l'hépatite chronique C**
 - Virologie: probablement petite aggravation transitoire sans modification significative par la suite de la réplication du VHC
 - quelques rares cas de négativation



TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL Impact sur le VHC

- Bénéfice histologique?
 - 182 patients coinfectés ayant eu une PBH / rétrospectif



Benhamou et al. Hepatology 2001

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL Impact sur le VHC

- Bénéfice histologique?
 - 152 patients coinfectés ayant eu une PBH / rétrospectif

Table 3. Association between advanced fibrosis (stages 3 and 4) and other factors.

	Advanced fibrosis n (%)	P	AOR (95% CI)	P
Age at HIV infection				
< 20 years	13 (23)	0.003	0.79 (0.19-0.02)	0.02
≥ 20 years	41 (40)			
Presence of histologic therapy ^a		0.02	0.39 (0.19-0.78)	0.008
No	20 (49)			
Yes	21 (31)			
Non-nucleoside therapy ^b		0.06	2.34 (1.02-6.30)	0.04
No	40 (36)			
Yes	14 (56)			
Presence of lipid therapy ^c		0.1	0.7 (0.2-1.4)	0.3
No	13 (42)			
Yes	3 (28)			

^aHepatitis C step criteria compared to the median. ^bAntiretroviral drug prescribed at any time before liver biopsy. AOR, Adjusted odds ratio; CI, confidence interval; CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

Macias et al. AIDS 2004

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL Impact sur le VHC

- Bénéfice histologique?
 - 112 patients coinfectés avec PBH 2001-2002
 - Facteurs associés à une fibrose élevée:
 - * âge (>50 ans, OR=2,8),
 - * alcool (OR=3,1),
 - * ALT constamment élevées (OR=5,0),
 - * Score nécro-inflammatoire >=5 (OR= 4,3),
 - * Stéatose (OR=2,5)
 - Facteurs associés à une nécrose/inflammation élevée:
 - * sexe (féminin, OR=3,5),
 - * alcool (OR=2,6),
 - * réplication VIH (OR=3,4)

Mehta et al. Hepatology 2005

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL Impact sur le VHC

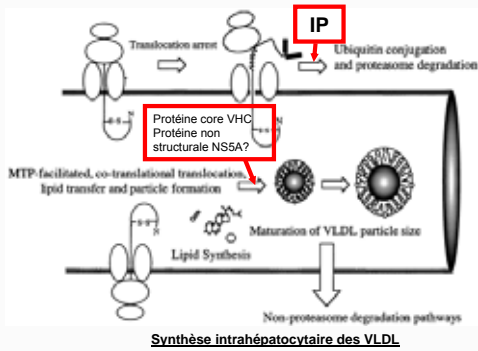
- Bénéfice histologique?
 - 914 patients coinfectés VIH-VHC avec ALT élevées et PBH (Martin Carbonero et al. CID 2004)
 - Facteurs associés à une fibrose élevée:
 - * âge (>35 ans, OR=2,95),
 - * alcool (>50g/j, OR=1,61),
 - * T4 <500/mm3 (OR=1,49),
 - * pas d'effet propre des différents ARV

(Martin Carbonero et al. CID 2004)

VIH-VHC EN 2005

- Particularités/ impact du traitement anti-rétroviral
 - Surmorbidity-surmortalité VIH
 - Effet propre VHC sur VIH
 - Moins bonne réponse intrinsèque au ttt ARV
 - Particularités pharmacologiques
 - Tolérance / hépatotoxicité
 - Observance (autres comorbidités facteurs de confusion)
 - Surmorbidity-surmortalité VHC
 - Effet propre virologique sur VHC
 - Effet sur l'évolution histologique de l'infection par le VHC
 - Direct
 - Indirect = moins bonne réponse VIH → accélération de l'évolution VHC

STEATOSE HEPATIQUE Perturbations métabolisme lipidique



CONCLUSION PERSPECTIVES

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL Impact sur la stéato-fibrose

- Risque hépatique théorique associé aux anomalies métaboliques induites par les traitements ARV?

Anomalie et prévalence	Médicaments concernés	Risque hépatique
Intolérance glucose (27%) Hyperinsulinisme (40%) Diabète type 2 (5-10%)	Antiprotéases (Indinavir)	Augmentation de la fibrogénèse liée au VHC directe (Ratziu, AGA 2002) ou liée à la stéatose (Westin, J Hepatol 2002)
Hypertriglycéridémie (15-70%) Hypercholestérolémie (20-50%) Lipodystrophie (18-70%)	Antiprotéases	Stéato-hépatite Augmentation de la fibrogénèse liée au VHC (Westin, J Hepatol 2002)

Modélisation mathématique du devenir des infections par le VIH et de l'hépatite C en France

