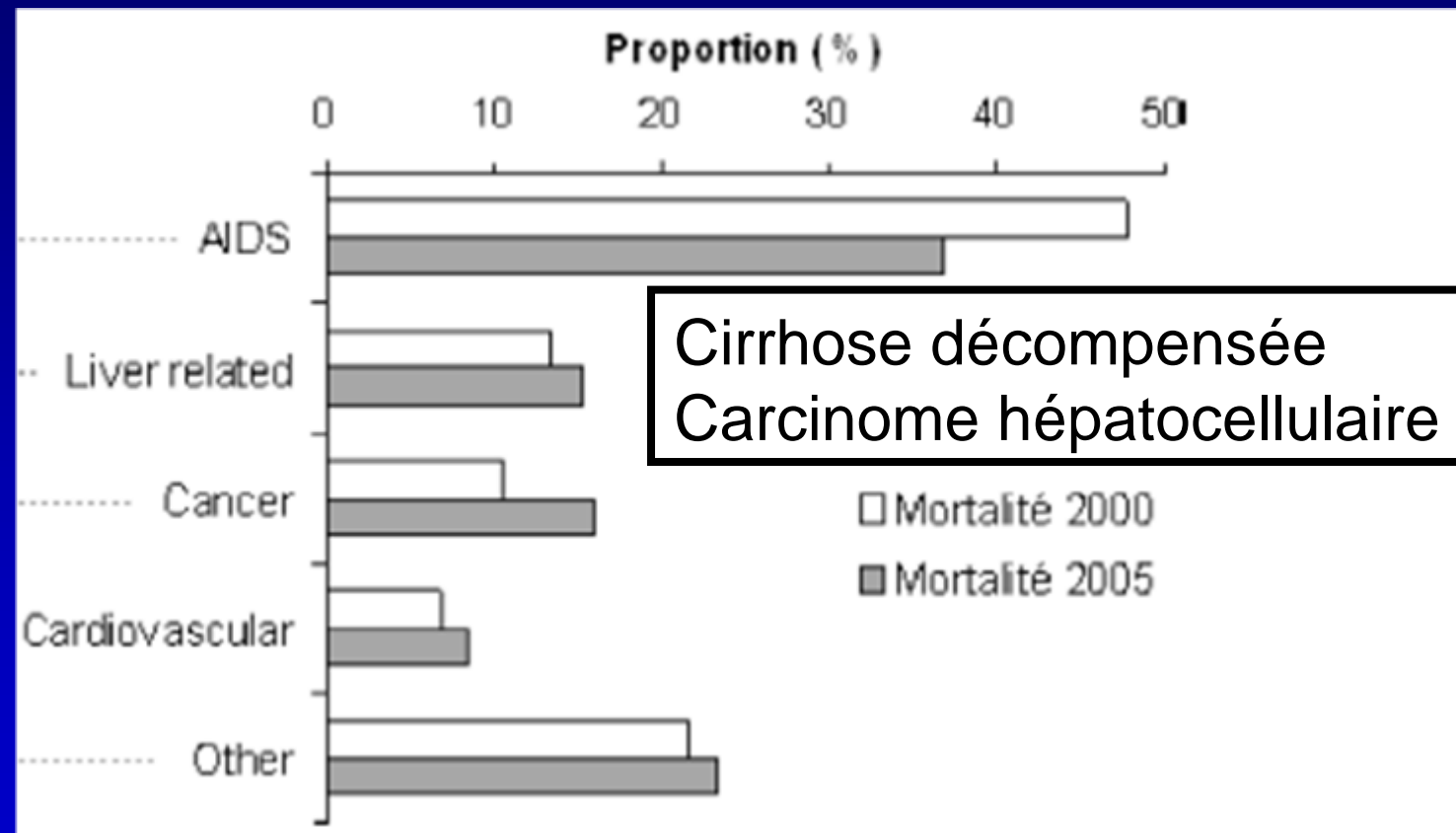

**Prise en charge du patient VIH :
nouvelles contraintes après 12
années de HAARTs
*les préoccupations hépatiques***

Y.Yazdanpanah
Service Universitaire des Maladies
Infectieuses et du Voyageur
C.H.Tourcoing

Enquête mortalité 2005

1042 décès (78000 patients)



Cirrhose décompensée 91 (66%),
Carcinome hépatocellulaire 35 (25%)

Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (Mortavic 2005 Study in collaboration with the Mortalité 2005 survey, ANRS EN19)*

E Rosenthal,¹ D Salmon-Céron,² C Lewden,³ V Bouteloup,³ G Pialoux,⁴ F Bonnet,^{3,5,6} M Karmochkine,⁷ T May,⁸ M François,³ C Burty,⁸ E Jouglu,⁹ D Costagliola,^{10,11} P Morlat,^{3,5,6} G Chêne,^{3,5,6} P Cacoub¹² and the Mortavic/Mortalité 2005 Study Group

Table 1 Comparison of mortality rates from the 1995, 1997, 2001, 2003 and 2005 Mortavic surveys

	1995	1997	2001	2003	2005	<i>P</i>
Reported deaths (<i>n</i>)	1426	543	265	215	287	
Underlying causes of death						<0.001
ESLD-related deaths [<i>n</i> (%)]	21 (1.5)	36 (6.6)	38 (14.3)	27 (12.6)	48 (16.7)	
AIDS-related deaths [<i>n</i> (%)]	1306 (91.6)	459 (84.5)	129 (48.7)	101 (47.0)	100 (34.8)	
Deaths from other causes [<i>n</i> (%)]	99 (6.9)	48 (8.8)	98 (37.0)	87 (40.5)	139 (48.4)	

Enquête mortalité 2005 : les décès liés à des problèmes hépatiques (n = 138)

• VHC	98 (71%)
• VHB	16 (12%)
• VHB/VHC	7 (5%)
• Alcool	9 (6%)
• Autres*	8 (6%)

*Cholangiocarcinome, hépatite fulminante, hépatite auto-immune, toxicité médicamenteuse , hypertension portale non liée à la cirrhose

La prise en charge des patients co-infectés VIH-VHC en France

Enquête transversale (novembre 2004, avril 2006, 50 centres)

	2004 (n=380)	2006 (n=416)
HCV RNA, génotype, évaluation histologique	47%	63%
<u>Cirrhose (n = 99)</u>		
Echo, fibroscopie OGD		84%
Cs centre transplantation		8%

La prise en charge des patients co-infectés VIH-VHC en France

Patients jamais traités

- 2004 : 54% (205/380)
- 2006 : 42% (164/216)

Lésions de fibrose minimales	47%
Alcool	31%
UDIV actifs	12%

Table 4
Main reasons for the non-treatment of HCV infection in HIV-HCV co-infected patients in the 2004 and 2006 surveys

Survey	2004		2006		<i>P</i>
	<i>N</i> = 205	%	<i>N</i> = 164	%	
Main reason					
HCV treatment deemed questionable	109	53	72	44	0.0857
Absence of liver biopsy	68	33	30	18	0.006
Low priority for HCV treatment	62	30	46	28	0.6743
Contraindication to HCV treatment	62	30	43	26	0.3963
Physician conviction of non-compliance with HCV treatment	62	30	32	20	0.0286
Patient refusal	33	16	34	21	0.2163

La prise en charge des patients co-infectés VIH-VHC en France

Patients jamais traités

- 2004 : 54% (205/380)
- 2006 : 42% (164/216)

Table 4
Main reasons for the non-treatment of HCV infection in HIV-HCV co-infected patients in the 2004 and 2006 surveys

Survey	2004		2006		<i>P</i>
	<i>N</i> = 205	%	<i>N</i> = 164	%	
Main reason					
HCV treatment deemed questionable	109	53	72	44	0.0857
Absence of liver biopsy	68	33	30	18	0.006
Low priority for HCV treatment	62	30	46	28	0.6743
Contraindication to HCV treatment	62	30	43	26	0.3963
Physician conviction of non-compliance with HCV treatment	62	30	32	20	0.0286
Patient refusal	33	16	34	21	0.2163

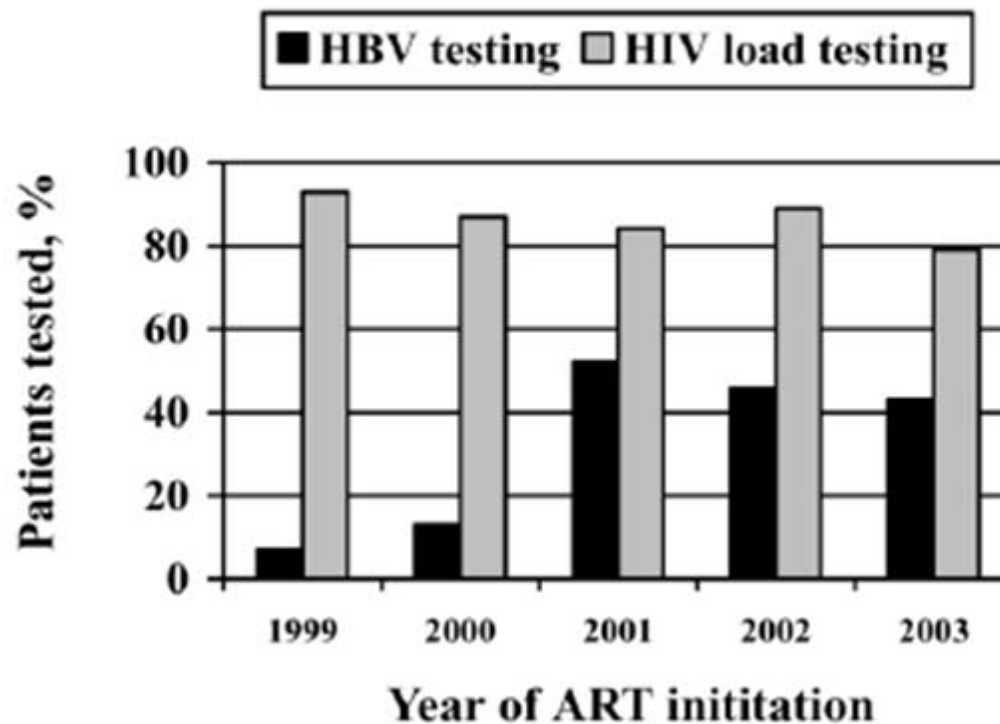
La prise en charge des patients co-infectés VIH-VHB vs. VHB en France

- Enquête rétrospective (septembre 2005, 17 centres)

	VIH-VHB (n=261)	VHB (n=216)
DNA HBV réalisé	58.5%	78.6%
évaluation histologie hépatique faite	16.1%	52.3%
Sérologie Hépatite D	77.4%	90.3%
trt anti-VHB reçu	87.0%	43.5%

Do HIV Care Providers Appropriately Manage Hepatitis B in Coinfected Patients Treated with Antiretroviral Therapy?

Mamta K. Jain, Christopher K. Opio, Chukwuma C. Osuagwu, Rathi Pillai, Philip Keiser, and William M. Lee
Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas



Enquête mortalité 2005 : les décès liés à des problèmes hépatiques (n = 138)

- VHC 98 (71%)
- VHB 16 (12%)
- VHB/VHC 7 (5%)
- Alcool 9 (6%)
- Autres* 8 (6%)

*Cholangiocarcinome, hépatite fulminante, hépatite auto-immune, toxicité médicamenteuse , hypertension portale non liée à la cirrhose

Homme de 50 ans d'origine rwandaise

Infection par le VIH diagnostiquée en 2002

Contamination hétérosexuelle

Tuberculose pulmonaire 2002

Combivir + Sustiva depuis 2003

- CD4 450/mm³,
- Charge virale VIH <40 copies/ml.

Mode de vie

Alcool 10g/semaine.

Tabac=0

Examen clinique

BMI = 25,

TA= 120/80

Examens complémentaires

TGO 2.5N, TGP 2N,

GGT 5N, PAL 1.2N

Bilirubine N.

TP 80%,

Plaquettes 165000.



Depuis
environ 1 an

Conduite à tenir ?

Échographie abdominale

Hépatomégalie homogène.

Ag HBs-, Ac antiBHs+, Ac antiHBc +. HBV DNA -. ARN VHC -.

Auto Ac négatifs (AAN, Ac antimuscles lisses, anti LKM1, antimitochondries)

Bilan fer N.

Céruleoplasmine, cuprémie, alpha-1-antitrypsine N.

Electrophorèse des protéines N.

Bilan d'hépatopathie chronique

Glycémie à jeûn 1.1

CT=2.2, HDL=0.6, TG=2.6

TSH N.

Bilan métabolique

Conduite à tenir ?

Anomalies chroniques du BH.
Bilan d'hépatopathie chronique négatif
(exclusion OH, VHB, VHC).



Biopsie hépatique

Stéatose macrovacuolaire : 40% des hépatocytes.

Ballonisation hépatocytaire, inflammation lobulaire.

Fibrose en ponts : NASH* avec fibrose F3

NASH : non-alcohol steatohepatitis,

Liver Damage Underlying Unexplained Transaminase Elevation in Human Immunodeficiency Virus-1 Mono-infected Patients on Antiretroviral Therapy

Patrick Ingiliz,¹ Marc-Antoine Valantin,² Claudine Duvivier,² Fadia Medja,³ Stephanie Dominguez,² Frédéric Charlotte,⁴ Roland Tubiana,² Thierry Poynard,¹ Christine Katlama,² Anne Lombès,³ and Yves Benhamou¹

32 pts VIH+ avec cytolysse chronique.

Exclusion de OH, VHC et VHB, hépatite autoimmune, hémochromatose

Biopsie hépatique

-hyperplasie nodulaire régénérative (n=1)

-cholangiopathie associée à VIH (n=1)

Age (years)	46 (31-67)
Male	29 (97%)
Mean BMI (kg/m ²)	23 (22-24)
HIV duration (years)	13 (9-15)
CD4-count ($\times 10^6/L$)	365 (204-921)
HIV RNA (copies/mL)	200 (200-94,600)
Patients with HIV RNA <200 copies/mL	19 (63%)
ALT (U/L)	80 (68-135)
AST (U/L)	58 (51-82)
GGT (U/L)	114 (63-244)

Biopsies : n = 30

- Stéatose = 18 (60%)
- Inflammation = 16 (53%)
- NASH (stéatose + inflammation) = 16 (53%)
- Fibrose = 19 (63%)
 - F1 13
 - F2 2
 - F3 1
 - F4 (cirrhose) 3 (10%)

Patients non VIH :	NASH
-Obèse	18.5%
-Non obèse	2.7%

Wanless et al Hepatology 1990

Hepatology. 2009;49(2):436-42

NASH et progression de fibrose

- Progression de la fibrose si NASH
 - 1/3 des patients (biopsies séquentielles tous les 3 ans)
- Probabilité d'évolution vers cirrhose si NASH :
 - 5 à 20% à 10 ans

Adams et al. J Hepatol 2005
Farrell et al. Hepatol 2006

NASH & VIH: dyslipidémie l'insulino-résistance

Table 3. Determinants of Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) in the 30 HIV-Infected Patients with Chronic Elevation of Blood Transaminases

	No NASH (n = 14)	NASH (n = 16)	P
Age (years)	46.38 (41.33-48.95)	49.14 (42.5-52.8)	0.26
BMI (kg/m ²)	21.71 (20.28-26.03)	23.78 (20.76-24.42)	0.56
Duration HIV (years)	14 (8-18)	11 (8-14)	0.5
CD4-count (×10 ⁶ /L)	292 (216-500)	477 (282-563)	0.18
HIV RNA (copies/mL)	200 (200-200)	200 (200-3410)	0.73
ALT (U/L)	78 (44-85)	81 (61-160)	0.31
AST (U/L)	62 (49-67)	60 (39-95)	0.87
GGT (U/L)	171 (30-363)	80 (52-188)	0.53
Fasting cholesterol (mmol/L)	4.63 (2.37-5.98)	4.73 (3.13-6.07)	0.74
Fasting triglycerides (mmol/L)	1.38 (0.91-3.38)	2.73 (1.61-3.89)	0.06
Fasting glycemia (mmol/L)	4.8 (4.4-5.3)	5.2 (5-5.5)	0.01
Fasting insulin (μU/mL)	10.9 (8.7-14.4)	19.4 (14.7-32.8)	0.007
HOMA	2.19 (1.14-3.46)	4.4 (3-8.2)	0.01

Absence de relation mise en évidence avec cART.

Hepatology.
2009;49(2):436-42

NASH : multifactorielle

- Obésité
- Hyperglycémie
- Hyper-triglycidémie
- insulino-résistance
- Age

- Inflammation liée à l'infection par le VIH
- cART
 - NRTIs : stéatose
 - IP : insulino-résistance

Table 4. Drugs Used to Treat NASH

Class of drug; agents	Type of Study	Effects	Comments/Adverse Effect
Insulin-sensitizing			
Metformin ¹⁴⁹	Open-label, randomized trial (n = 55) vs. vitamin E (n = 28) or prescribed diet (n = 27) for 52 weeks	Improved AT more often; reduced metabolic syndrome severity	Selected (n = 14) metformin-treated subjects had improved steatosis, necroinflammatory change and fibrosis
Pioglitazone ¹⁴⁸	Open-label	Improved AT and liver histology	N = 18; loss of steatohepatitis; weight gain average 4%
Pioglitazone + vitamin E ¹⁵²	Randomized (open-label)	Improved AT and liver histology	N = 21; both groups improved, but greater histological improvement in combination group
Rosiglitazone ¹⁴⁷	Open-label	Improved AT and liver histology	N = 30; 10% withdrew, weight gain in 67%, median 7.3% of body wt.; relapse posttreatment
Antioxidant			
Vitamin E ¹⁵¹	Open-label	Improved AT	Children, n = 11, treated 4-10 months; no histology
Vitamin E ¹⁵³	Open-label	Improved AT	N = 22; no histology
Vitamin E + C ¹⁵⁴	RCT—vs. placebo	Improved histology	N = 45, but only 9 biopsied posttreatment; AT changes not mentioned
Betaine ¹⁵⁵	RCT—vs. placebo	Improved AT	N = 191, No histology
Betaine ¹⁵⁶	Open-label	Improved AT	N = 8; improved histology
Other hepatoprotectant			
Ursodeoxycholic acid ¹⁵⁰	RCT—vs. placebo	AT improved in both groups (no difference)	N = 100, No difference between groups; no histology

Femme de 49 ans

Infection par le VIH diagnostiqué en 1996

1996 ddi + AZT + Névirapine

- 1997 : GGT 10N, PAL 5N
- 2000 : ASAT 2.5N, ALAT 1.5N

TP = 60%, plaquettes 70 000

2005 : arrêt de Trt ARV (toxicité de nevirapine)

2006 : hépatomégalie, splénomégalie, ascites,
VO grade 1

Bilan d'hépatopathie
chronique

Alcool = 0

Ag HBs-, Ac antiBHs+, Ac antiHBc +. HBV
DNA -. ARN VHC -.

Auto Ac négatifs (AAN, Ac antimuscles
lisses, anti LKM1, antimitochondries)

Bilan fer N.

Céruleoplasmine, cuprémie, alpha-1-
antitrypsine N.

Schistosomias -

Biopsie hépatique

Présence de nodules régénératives
Atteintes vasculaires hépatiques
Absence de fibrose

Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients

Vincent Mallet^{a,b,e,*}, Pierre Blanchard^{b,*}, Virginie Verkarre^{a,c},
Anaïs Vallet-Pichard^{a,b,e}, Hélène Fontaine^{b,e},
Caroline Lascoux-Combe^d and Stanislas Pol^{a,b,e}

- Hyperplasie nodulaire régénérative :
 - Présence de nodules régénératives
 - Dilatation sinusoidale
 - Absence de fibrose
- Mécanisme :
 - occlusion des branches terminales des veinules portales et/ou des artérioles hépatiques
 - adaptation non spécifique du parenchyme hépatique à une hétérogénéité de distribution du flux sanguin

Hyperplasie nodulaire régénérative (n=8)

- Cholestase anictérique, cytolyse hépatique
- Pancytopenie
- Hypertension portale :
 - Clinique (hépatomégalie, splénomégalie, ascites)
 - Biologique (pancytopénie)
 - Fibroscopie OGD (VO)
 - Echographie (organomégalie, atrophie, circulation collatérale)

-
- Insuffisance cardiaque chronique
 - Syndromes myéloprolifératives
 - Maladies auto-immunes (PR, Lupus)
 - Maladies infectieuses (tuberculose, bartonnellose)
 - Etats procoagulants
 - Toxicité médicamenteuse
 - VIH
 - Inflammation liée à l'infection par le VIH
 - cART : ddl

Les hépatopathies

- Aux premiers rangs des causes de décès des malades VIH traités
- Secondaires :
 - Aux co-infections VIH/VHC; VIH/VHB
 - A la consommation de l'alcool
 - A une toxicité des traitements
- Les causes émergentes
 - Stéatose, NASH (Sd métabolique, Insulino-résistance)
 - Les maladies vasculaires (Hyperplasie nodulaire régénérative)

-
- Cytolyse hépatique chronique patient VIH, traitement par cART
 - Exclusion de OH, VHC et VHB, hépatite autoimmune, hémochromatose
 - Echographie hépatique
 - Ponction biopsie hépatique