

Foie et VIH.

Actualités 2024

PROGRAMME

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
ARS
COHEP
Coordination Hépatites Occitanie

Les ateliers de la Grande Motte
Hépatites Virales, maladies du foie et addictions

Vendredi 6 septembre
de 8h30 à 16h00 **2024**

H AUMAÎTRE
SMIT PERPIGNAN

CENTRE HOSPITALIER
PERPIGNAN

HIV aux congrès d'hépatite ?

 **VHC : à la recherche des populations « oubliées »**

- Dépistage du VHC dans une structure de soins (*Italian Hospital Group*) incluant des patients institutionnalisés
- 434 patients : 3 % anti-VHC et 2.3 % ARN VHC+ (avec 46 % dans l'unité psychiatrique)

► Hépatite C: Identifier les populations oubliées du dépistage

Facteurs socio-éco, précarité, usage drogues (pas que UDIV), expatriés

VIH: plus que des populations, des individus:

- Dépistage au stade SIDA
- Perdus de vue
- Sans papiers ou hors système de santé
- UDIV « persistants »

59^e congrès EASL
Milan, du 5 au 8 juin 2024

Coordination
Marc Bourlière - Hôpital Saint-Joseph, Marseille
Stanislas Pol - Hôpital Cochin - Paris

Rédaction
Jean-Pierre Bronowicki - CHU Nancy
Georges-Philippe Pageaux - CHU Montpellier
Dominique Thabut - Hôpital Pitié-Salpêtrière - Paris

Le contenu du compte rendu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du directeur de la publication qui sont garants de son objectivité. Attention, ceci est un compte-rendu de congrès et/ou un recueil de résumés de communications dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par les autorités de santé françaises et ne doivent donc pas être mises en pratique. Le contenu est sous la seule responsabilité du coordonnateur, des auteurs et du Directeur de la Publication qui sont garants de son objectivité.

 Hepatonews
www.hepatonews.com


Avec le soutien institutionnel

 GILEAD

▶ Hépatite B:

- vérifier si statut HBV connu
- revoir Anti-HBc isolés
- retester CV si modif ARV (épargne NUC)

▶ Hépatite Delta: retester toutes les cohortes (jusqu'à 40% statut inconnu)

 **VHD : une expérience espagnole du « reflex-testing »**

- « Reflex testing » VHD chez tous les patients nouvellement dépistés AgHBs+ à l'hôpital Val Hebron (Barcelone) en 2022 et 2023
- Les patients AgHBs+ ont eu une sérologie VHD (Murex®) et une charge virale VHD en cas de sérologie +
- Dans la population totale, la séroprévalence VHD était de 5,3 % et 1,6 % avaient une infection VHD active

	Dépistage VHD, n (%)	Anti-VHD+, n (%)	ARN VHD+, n (%)
Population totale	699/727 (96,1 %)	37 (5,3 %)	11 (29,7 %)
Soins primaires	320/332 (96,4 %)	14 (4,4 %)	3 (21,4 %)
Hôpitaux	361/375 (96,3 %)	20 (5,5 %)	7 (35,0 %)
Centres d'addiction et prisons	18/20 (90,0 %)	3 (16,7 %)	1 (50,0 %)*

* Recherche d'ARN VHD réalisée uniquement dans 2 cas

- La prévalence VHD varie en fonction du lieu de dépistage
- Elle semble 3 fois plus élevée chez les usagers de drogues et en prison, sous réserve d'un nombre très faible de patients testés dans ces populations

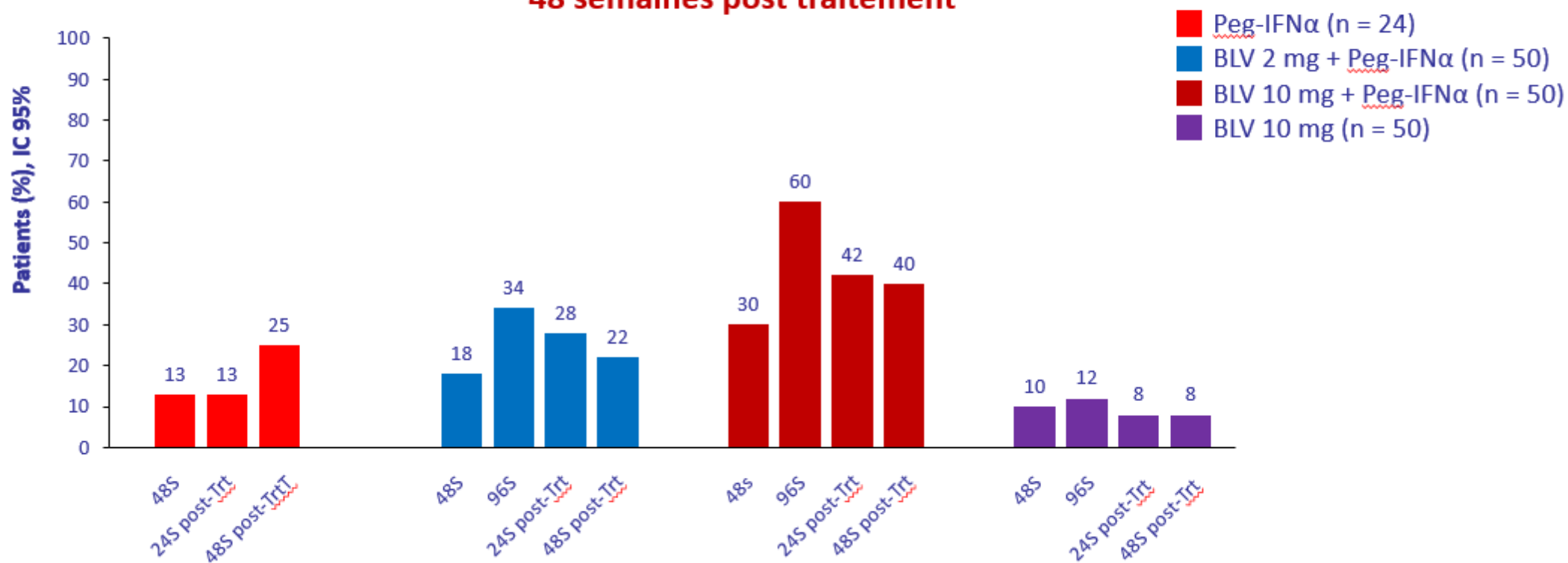
Tejero-Zuhinos I. Espagne, EASL 2024, Abstr. WFD-435 actualisé

En termes de traitement



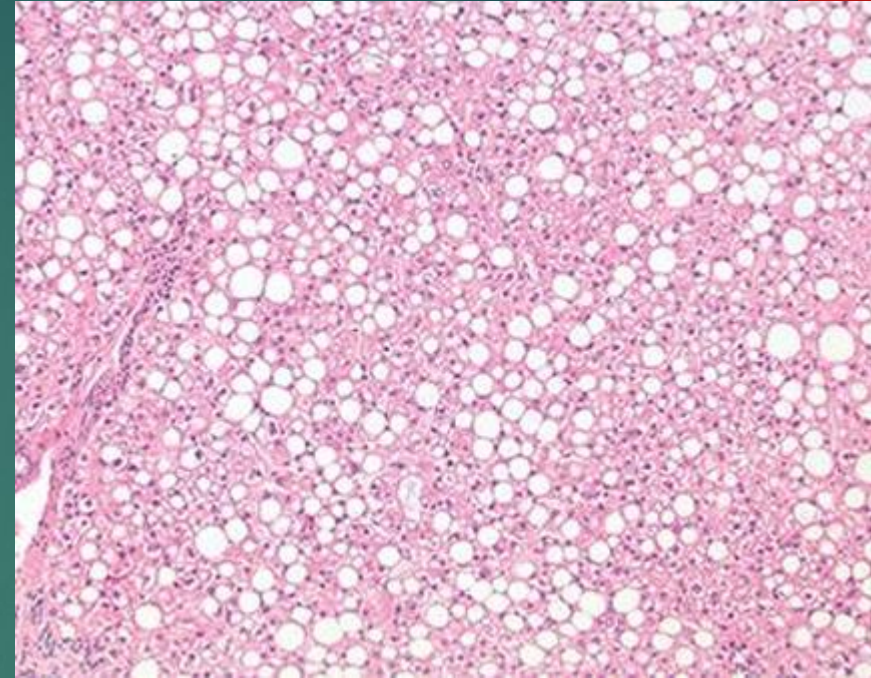
- ▶ HCV/VIH: - ré-explorer les motifs de non traitement
- parler AAD aux « déçus de l'IFN »
- efficacité AAD: VIH + = VIH -
- ▶ HBV/VIH: - nouvelles molécules: pas testées/benef tenofovir/TAF
- quid règles arrêt des NUC
- ▶ HBV/Delta: - efficacité du bulevirtide mais pbl tolérance IFN

Normalisation des ALAT et ARN VHD indétectable 48 semaines post traitement



- Le bras BLV 10 mg + Peg-IFNα a la meilleure réponse composite 24 et 48 semaines après l'arrêt du traitement

Foie gras et VIH



Stéatose hépatique et VIH



Victor de Lédighen MD PhD

CHU Bordeaux
France

Hammamet, 21 novembre 2021

Foie gras et VIH

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Liver Steatosis is Prevalent in Lean People With HIV and Associated With Exposure to Antiretroviral Treatment—A Cross-sectional Study

Louise E. van Eekeren,^{1,✉} Nadira Vadaq,¹ Wilhelm A.J.W. Vos,² Marc J.T. Blaauw,^{1,3} Albert L. Groenendijk,⁴ Jan van Lunzen,¹ Janneke E. Stalenhoef,² Marvin A.H. Berrevoets,³ Annelies Verbon,⁴ Gert Weijers,⁵ Mihai G. Netea,^{1,6} André J.A.M. van der Ven,¹ Quirijn de Mast,¹ Leo A.B. Joosten,^{1,7} and Eric T.T.L. Tjwa⁸

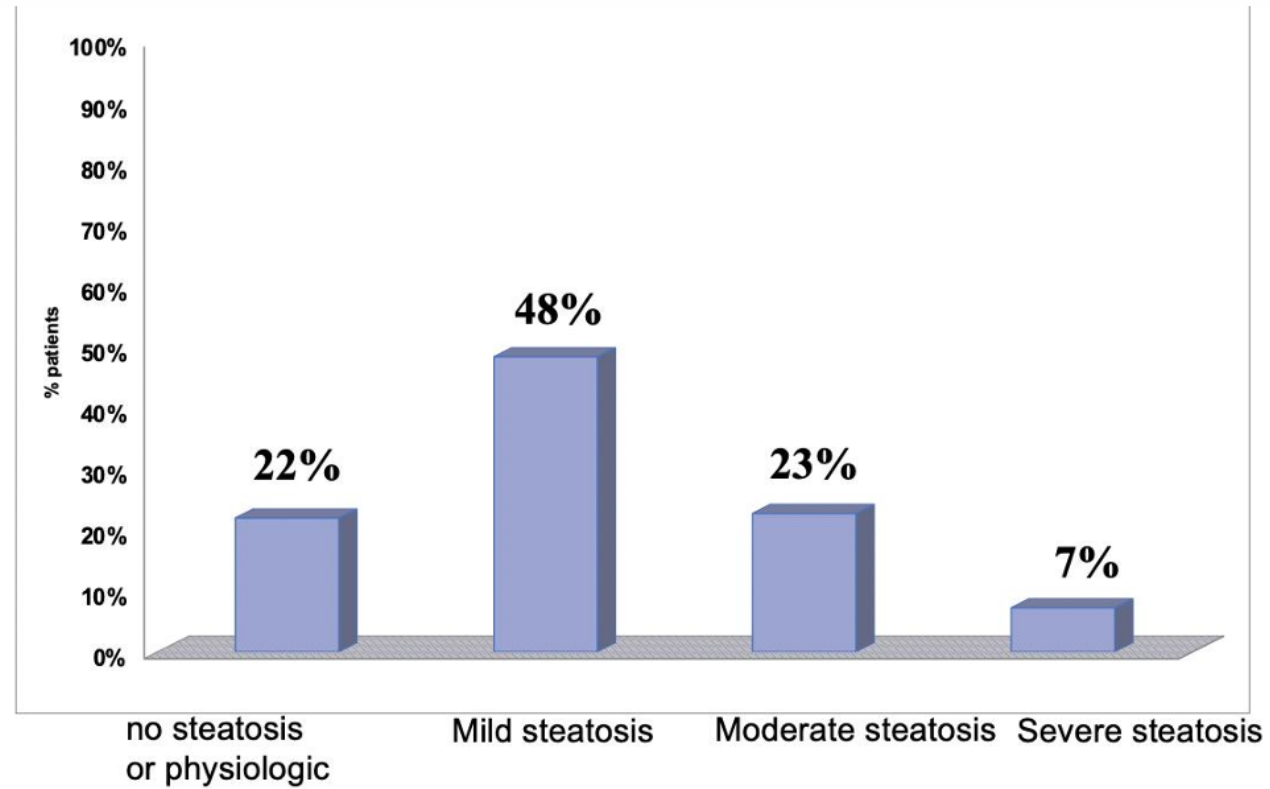
scientific reports

Check for updates

OPEN **Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in people living with HIV**

Maurice Michel^{1,2}, Christian Labenz^{1,2}, Angelo Armandi^{1,3}, Leonard Kaps², Wolfgang Maximilian Kremer², Peter R. Galle², Daniel Grimm², Martin Sprinzl² & Jörn M. Schattenberg^{1,2,✉}

Prévalence de la stéatose chez les patients VIH



Facteurs associés à la stéatose



- ▶ Faibles revenus
- ▶ Moins éduqués
- ▶ Moins dans le monde du travail
- ▶ Vivent isolés
- ▶ Risque élevé d'élasticité augmentée

Quelques définitions

- **Stéatopathie métabolique ou NAFLD:**

- **Stéatose sans lésions hépatocytaires.**

- La stéatose se définit par:

- Plus de 5% d'hépatocytes stéatosique (biopsie)
 - IRM ou spectroscopie (1H-MRS) avec fraction graisseuse > 5,6%

- **Stéatohépatite ou NASH: Non-Alcoholic Steatohepatitis**

- **Stéatose**

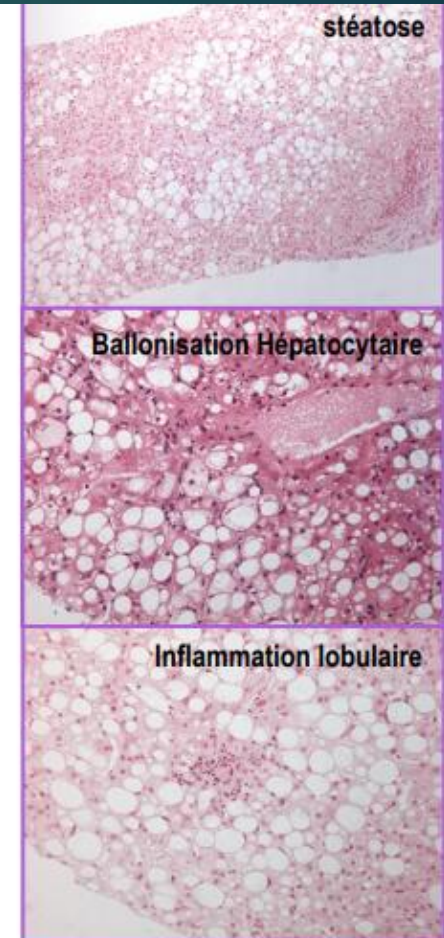
- + **Inflammation lobulaire,**

- + **lésions de souffrance hépatocytaire (ballonisation)**

- +/- **Fibrose**

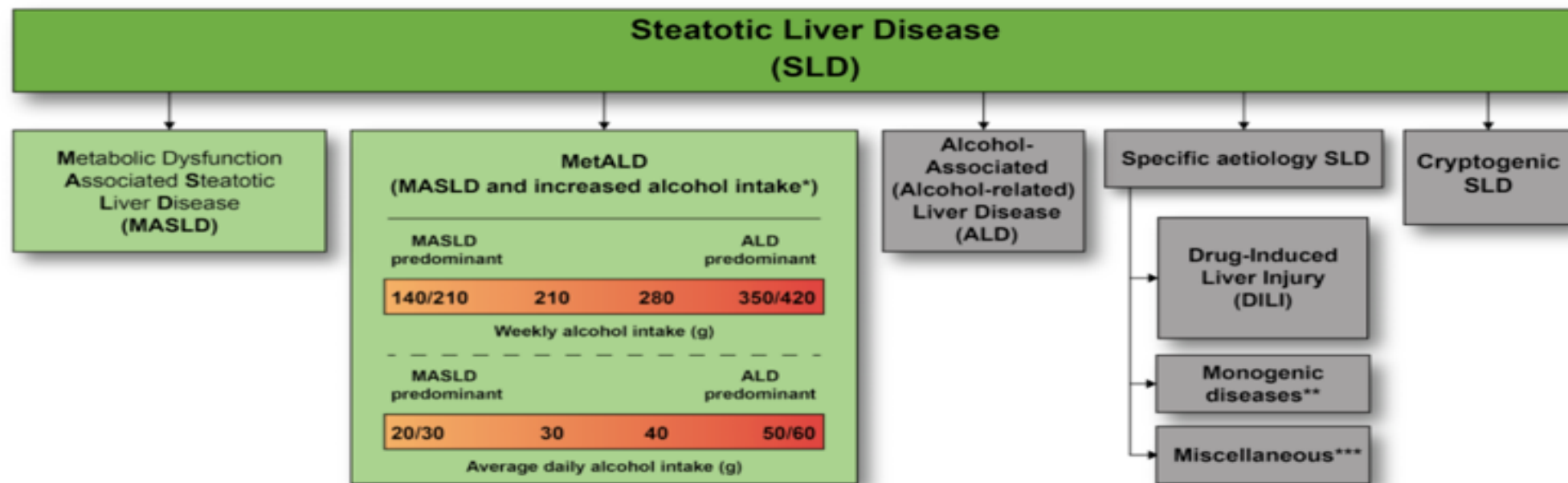
En l'absence de:

- Consommation d'alcool (30 g/jour chez l'homme et 20g/jour chez la femme
 - Autres causes d'hépatopathies: Médicaments (corticostéroïde, methotrexate, amiodarone, tamoxifène...) Génétique (Wilson, lipodystrophie congénitale ...), etc



Steatotic Liver Disease Classifications

Steatotic Liver Disease Sub-classification



*Weekly intake 140-350g female, 210-420g male (average daily 20-50g female, 30-60g male)

**e.g. Lysosomal Acid Lipase Deficiency (LALD), Wilson disease, hypobetalipoproteinemia, inborn errors of metabolism

***e.g. Hepatitis C virus (HCV), malnutrition, celiac disease

This depicts the schema for Steatotic Liver Disease (SLD) and its sub-categories. SLD, diagnosed histologically or by imaging, has many potential etiologies. MASLD, defined as the presence of hepatic steatosis in conjunction with one CMRF and no other discernible cause, ALD, and an overlap of the 2 (MetALD), comprise the most common causes of SLD. Within the MetALD group there exists a continuum across which the contribution of MASLD and ALD will vary. To align with current literature, limits have been set accordingly for weekly and daily consumption, understanding that the impact of varying levels of alcohol intake are evolving. Other causes of SLD need be considered separately, as is already done in clinical practice, given their distinct pathophysiology. Multiple etiologies of steatosis can coexist. If there is uncertainty and the clinician strongly suspects metabolic dysfunction despite the absence of CMRF then the term possible MASLD can be considered pending additional testing (e.g., HOMA-IR, OGTT). Those with no identifiable cause (cryptogenic SLD) may be recategorized in the future pending developments in our understanding of disease pathophysiology. Lastly, the ability to provide an affirmative diagnosis allows for the coexistence of other forms of liver disease with MASLD, e.g., MASLD + autoimmune hepatitis or viral hepatitis.

Citation : Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. Published online June 24, 2023. doi:10.1097/HEP.0000000000000520

© 2023 American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL), and Fundación Clínica Médica Sur, A.C. Published by Wolters Kluwer/Elsevier B.V/ Elsevier España, S.L. U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

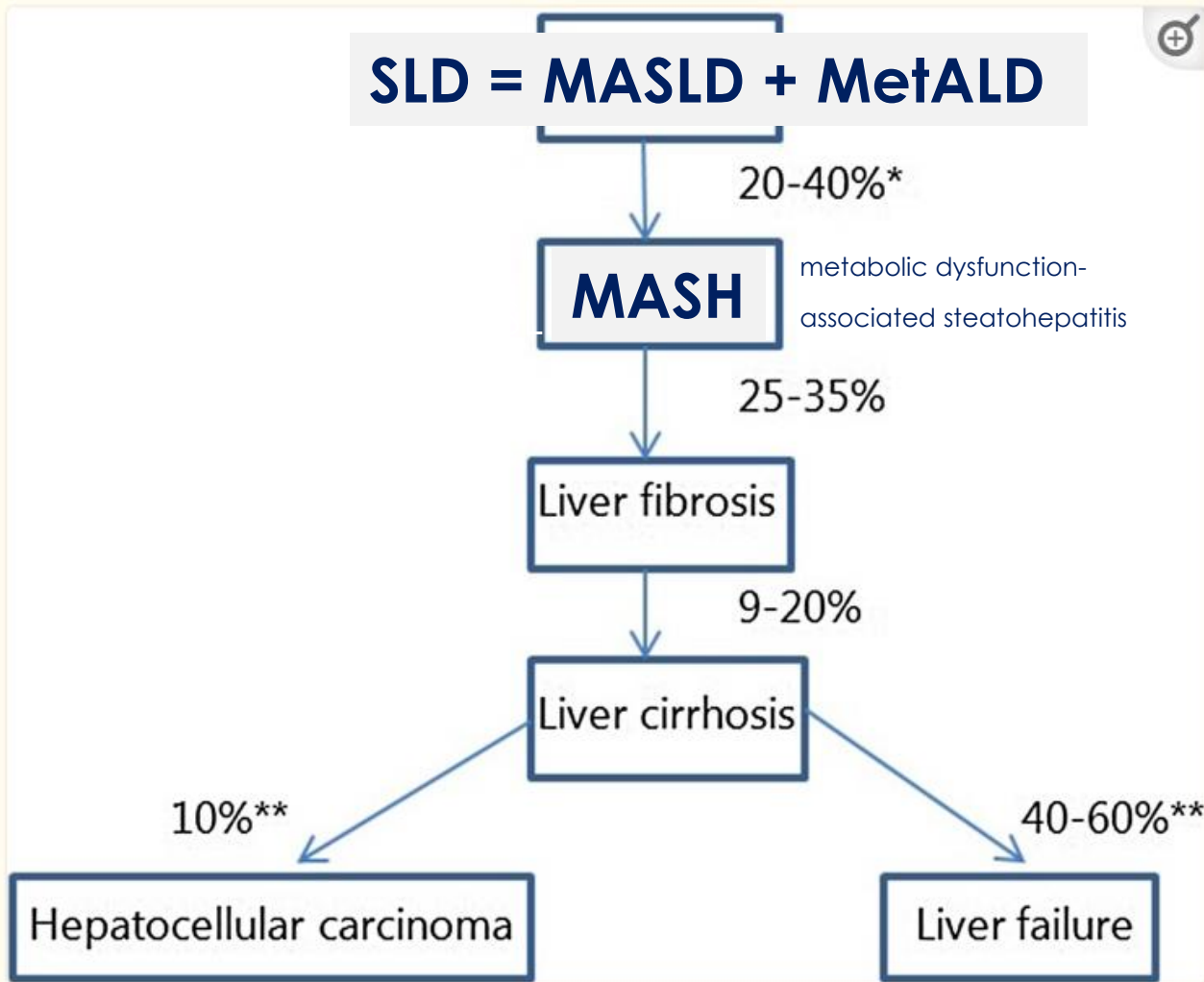
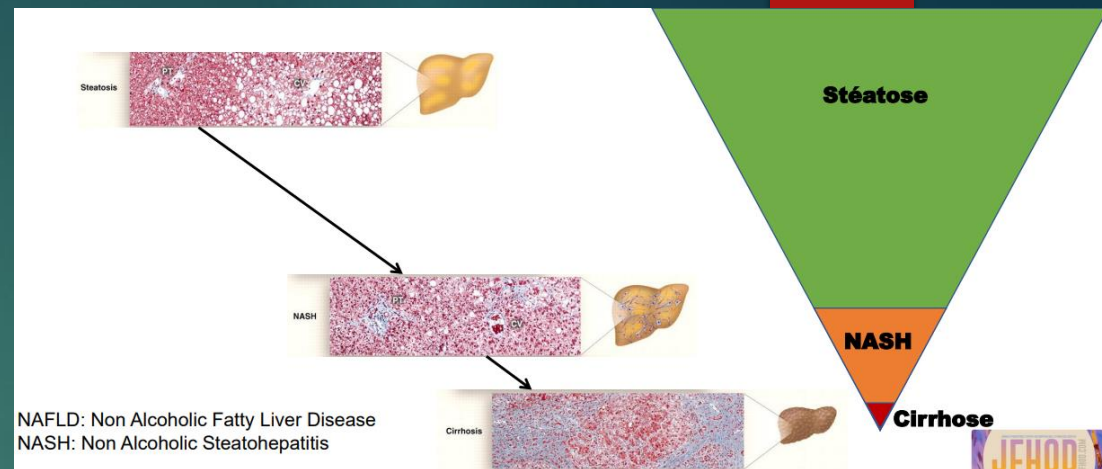


Fig. 1

Schematic representation of the natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NASH non-alcoholic steatohepatitis. *In 3-6 years of follow-up **In 5-7 years of follow-up





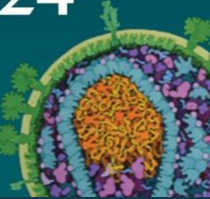
... de CROI 2024

NAFLD et fibrose avancée chez les PVVIH (1)

SAVE THE DATE

CROI 2024

March 3-6, 2024
Denver, Colorado



- Cohorte prospective, 8 centres Etats-Unis
- Adultes sous ARV ≥ 6 mois avec **CV < 200** c/ml, sans maladie chronique hépatique (VHB, VHC, Alcool, etc.) ni cancer. Grossesses exclues
- Elastographie impulsionnelle à vibration contrôlée
 - NAFLD/Stéatose si paramètre d'atténuation contrôlée ≥ 263 dB/m
 - Fibrose avancée par mesure de la rigidité hépatique ≥ 11 kPa

Caractéristiques des participants

	n = 654
Age moyen	53,5 ans
Hommes	73 %
IMC (kg/m ²)	30,5
Hypertension	55 %
Diabète	19 %
Hyperlipidémie	39 %
Durée infection VIH	19,1 ans
CV indétectable	83 %
CD4/mm ³	727
Sous INI	84 %
HbA1c	5,94 %
ALAT, UI/l	29,9
ASAT, UI/l	27,6
Fib-4 > 2,67	5 %
NAFLD (PAC ≥ 263 dB/m)	53 %
Elastométrie ≥ 11 kPa	6 %

- Facteurs associés avec NAFLD
 - Âge plus avancé
 - Homme
 - IMC élevé
 - Tour de taille élevé
 - ALAT élevées
 - Triglycérides élevées
- Facteurs associés avec fibrose avancée
 - IMC élevé
 - Tour de taille élevé
 - ASAT élevées
 - Phosphatases alcalines élevées
 - Plaquettes basses
- NAFLD et fibrose avancées chez les noirs non hispaniques moins fréquentes



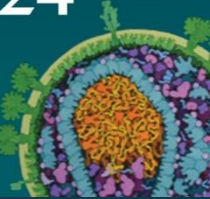
... de CROI 2024

NAFLD et fibrose avancée chez les PVVIH (2)

SAVE THE DATE

CROI 2024

March 3-6, 2024
Denver, Colorado



- **Sous-étude histologique (PBH)**

- 107 PVVIH avec NAFLD
- 107 participants non infectés par le VIH avec NAFLD
- Appariement sur âge, sexe, ethnicité, IMC, diabète, ALAT
- Lecture centralisée des PBH : NASH CRN histological scoring system (*Kleiner, Hepatology 2005*)

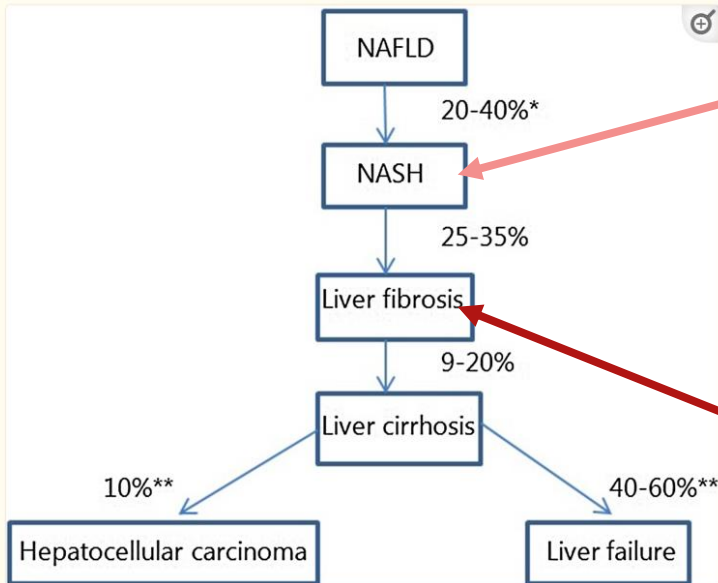
Résultats histologiques

	NAFLD VIH	NAFLD Non VIH	p
Stéatose modérée grade 1-2	63 %	47 %	0,01
Inflammation modérée	70 %	60 %	0,03
<u>Ballooning</u> hépatocytaire			
Aucun	61 %	45 %	0,03
Important	15 %	27 %	
Inflammation portale > modérée	8 %	21 %	
Score activité NAFLD	3,2 ± 1,6	4,0 ± 1,6	< 0,001

Comparaison VIH vs témoins (analyse de régression logistique)

	Odds ratio (IC 95 %)	p
Stéatose grade 0-3	0,66 (0,46 - 0,95)	0,03
Inflammation portale chronique 0-2	0,34 (0,18 - 0,65)	0,001
<u>Ballooning</u> hépatocytaire 0-2	0,55 (0,34 - 0,88)	0,01
Fibrose 0-4	1,42 (1,03 - 1,97)	0,03

- **Conclusion** : bien que les facteurs traditionnels favorisant la fibrose (stéatose, inflammation, ballooning) soient moins prononcés chez les PVVIH avec NAFLD, leur degré de fibrose hépatique est plus important que chez les patients non VIH avec NAFLD



Stéatose

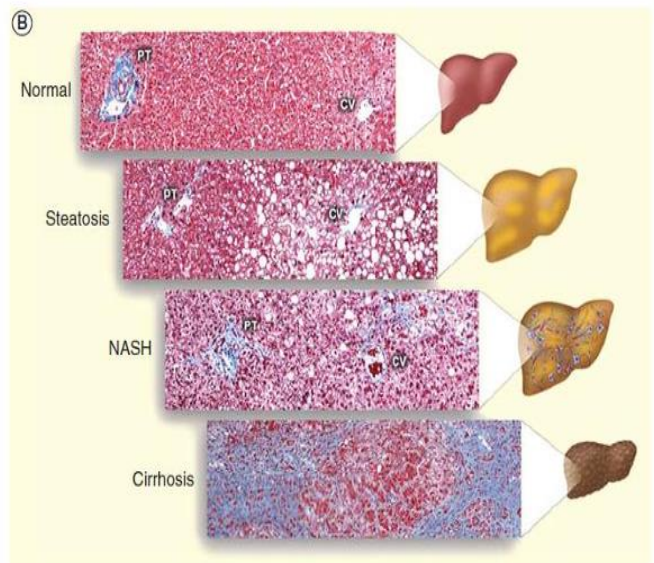
ALAT
Ferritine
Triglycérides
Leptine
CD4

Fibrose

Durée exposition
ART
HOMA
MRI-PDFF > 10%

Facteurs associés à la maladie hépatique

Fig. 1
Schematic representation of the natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). NASH non-alcoholic steatohepatitis. *In 3-6 years of follow-up **In 5-7 years of follow-up



<p>Facteurs métaboliques</p> <ul style="list-style-type: none"> -Obésité abdominale -Insulino-résistance -Diabète -Ménopause 	<p>Traitement ART prolongé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipodystrophie - Hepatotoxicité -Insulino resistance
VIH	
<p>Facteurs liés au VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> - Charge virale - Effet pro-apoptotique du VIH 	<p>Facteurs liés au patient</p> <ul style="list-style-type: none"> -Age, sexe -Alcool, médicaments - Coinfection VHC, VHB

En synthèse

NAFLD

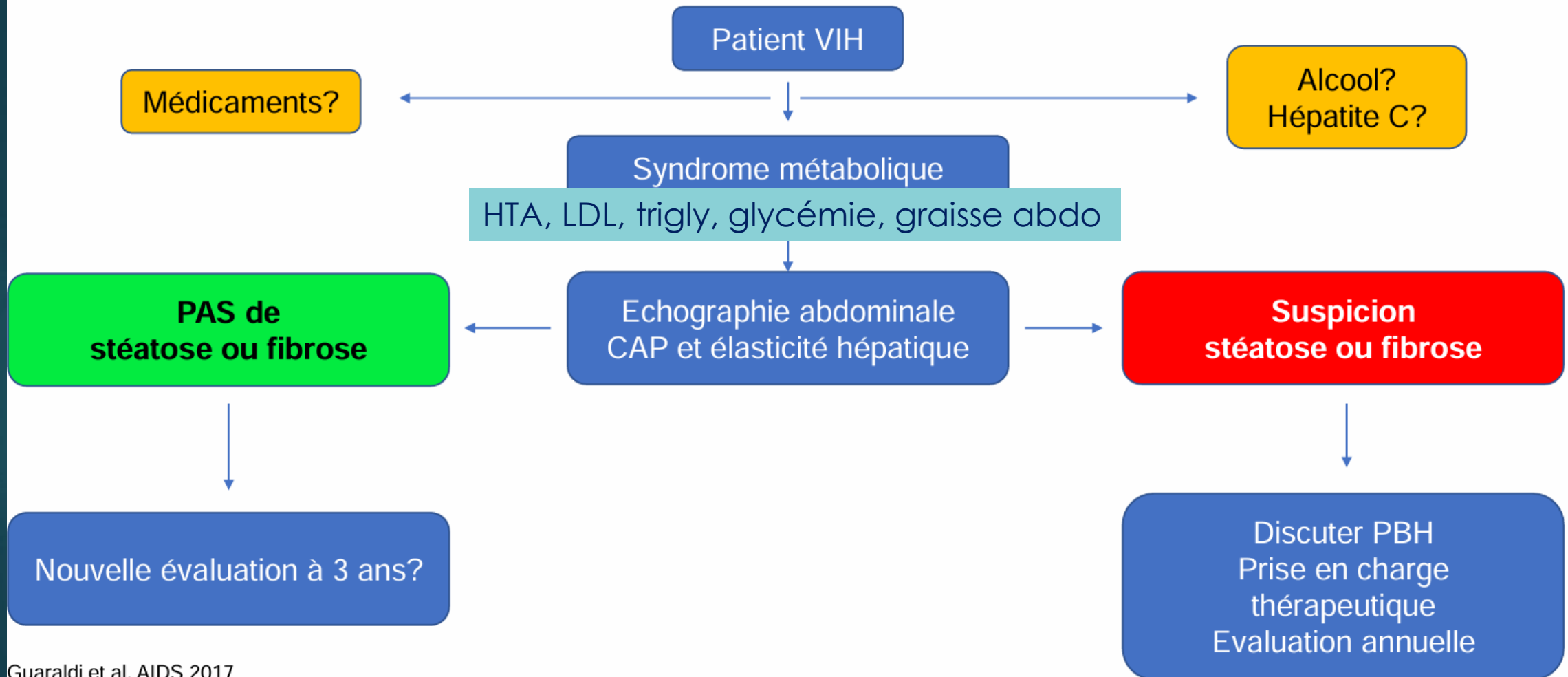
- BMI FDR= id VIH-
- Tour de taille
- Diabète de type 2
- Hypertension
- Triglycérides
- CD4 élevées

NASH

Pathologie multifactorielle

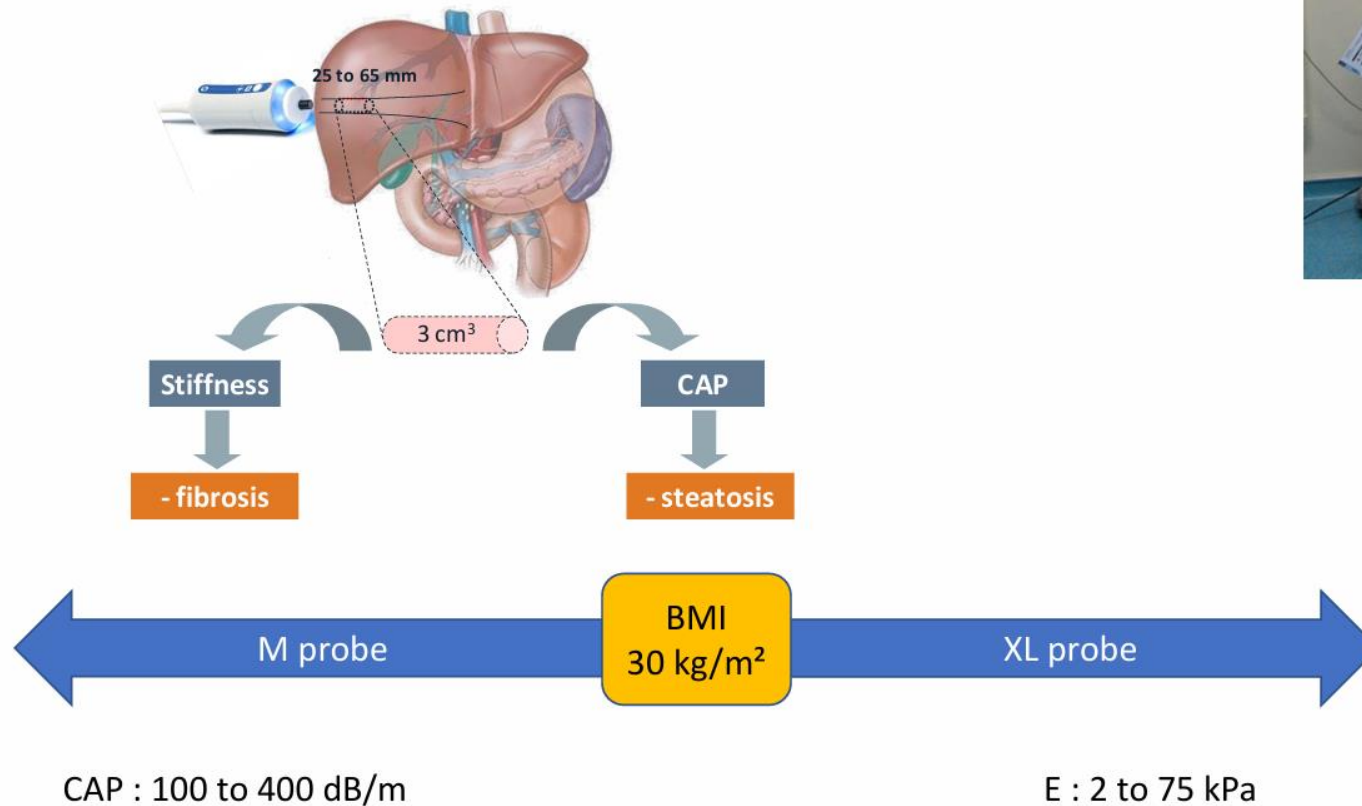
- ✓ Traitement anti-retroviral
- ✓ Charge virale
- ✓ Alcool
- ✓ Lipodystrophie
- ✓ Syndrome métabolique
- ✓ Microbiote intestinal

Diagnostic de la maladie hépatique



Evaluation fibrose et foie gras

Elasticité hépatique et CAP



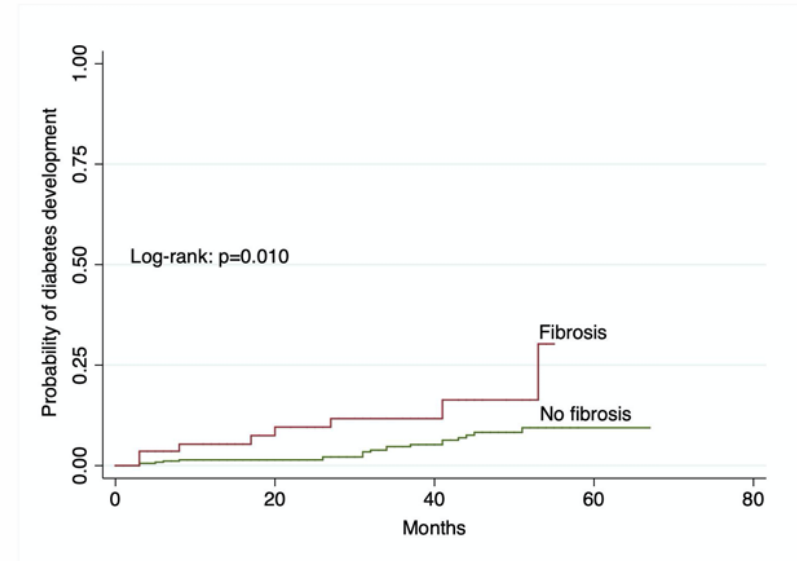
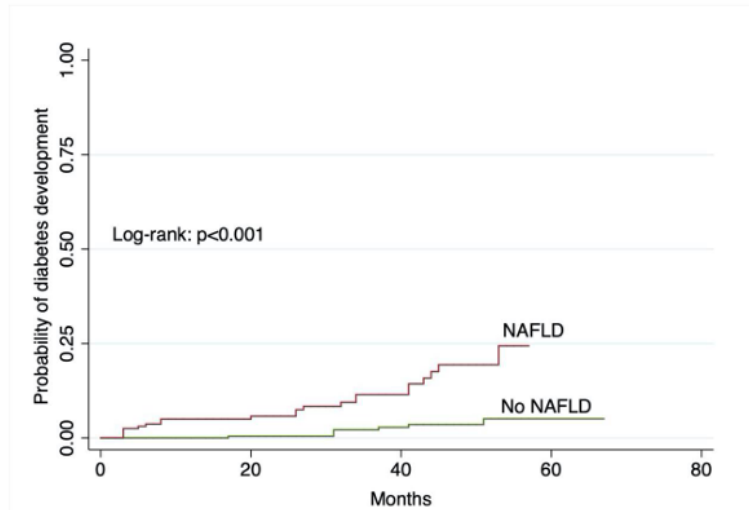
Recommandations pratiques

Aire	Intervention suggérée
Restriction énergétique	Diminution de la ration calorique de 500 à 1000 kcal afin d'induire une perte de poids de 500 à 1000 g/semaine Objectif perte de 7 à 10 % du poids initial Approche au long cours, à combiner avec l'augmentation de l'activité physique selon les principes de thérapie cognitivo-comportementale
Composition en macronutriments	Régime méditerranéen Régime pauvre en graisse et riche ou modéré en hydrate de carbone
Apport en fructose industriel	Eviter les sodas et les aliments riches en fructose industriel
Prise d'alcool	Garder des apports inférieurs aux recommandations (30g/j chez l'homme, 20g/j chez la femme)
Café	Pas de limitation hépatique
Exercice/activité physique	150-200 mn/semaine d'activité physique modérée aérobie en 3 à 5 sessions (marche rapide, vélo statique...) Les exercices en résistance sont aussi efficaces Le type d'activité physique doit dépendre des préférences du patients afin d'être maintenue au long cours

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines: for the management of NAFLD. J Hepatol 2016

+ contrôler maladie VIH et épargne NUC et IP

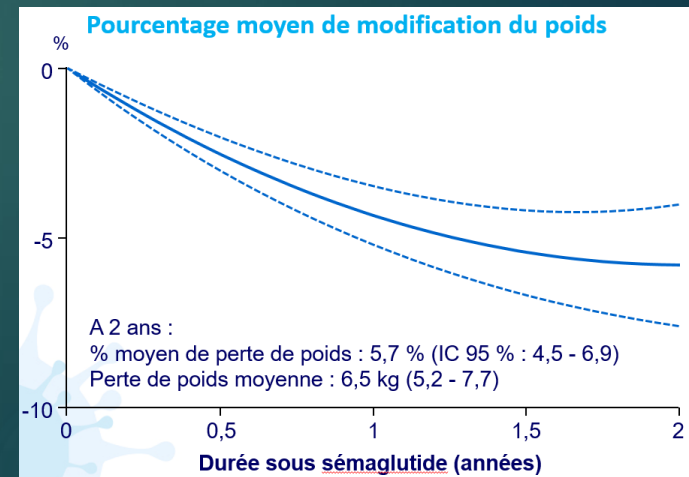
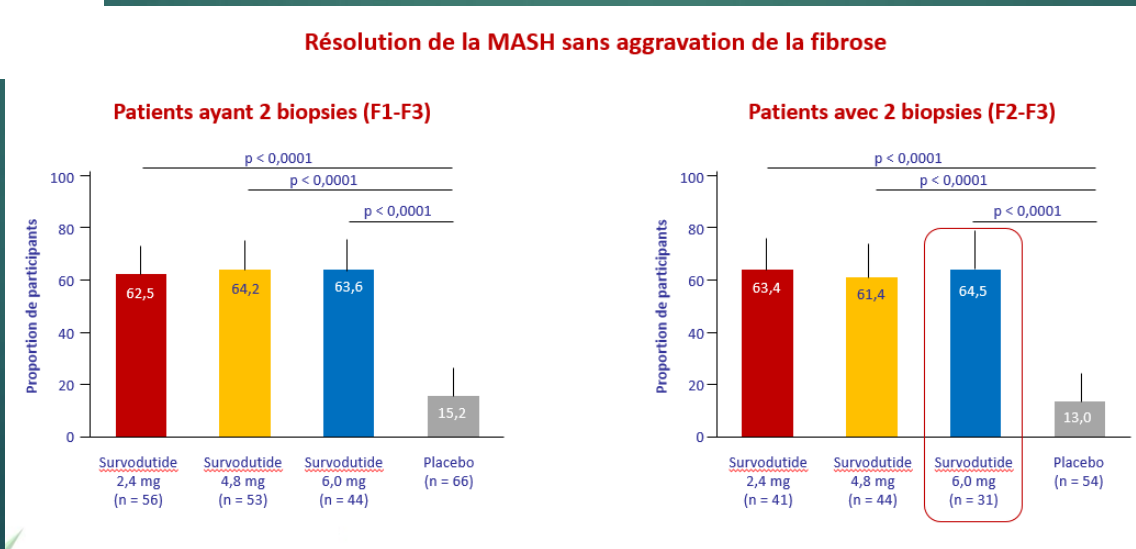
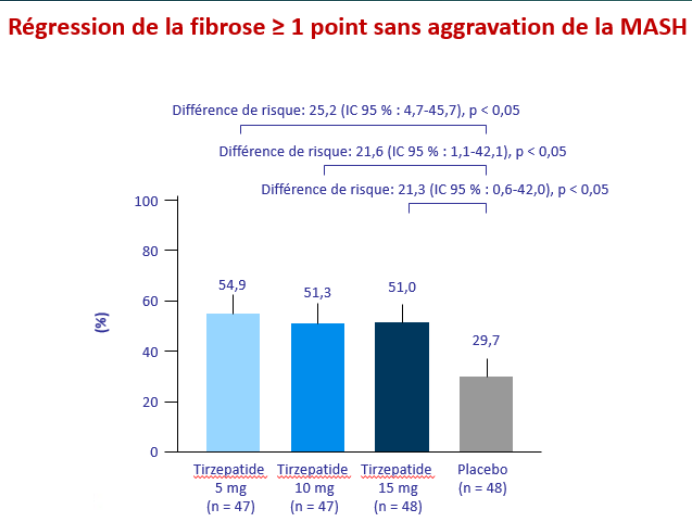
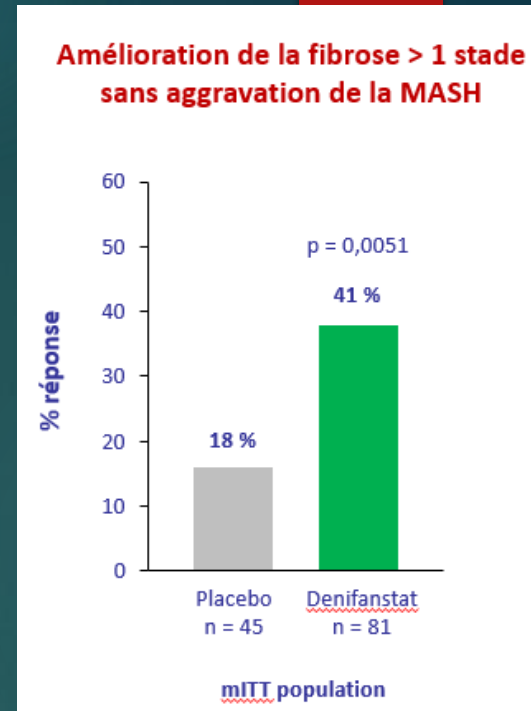
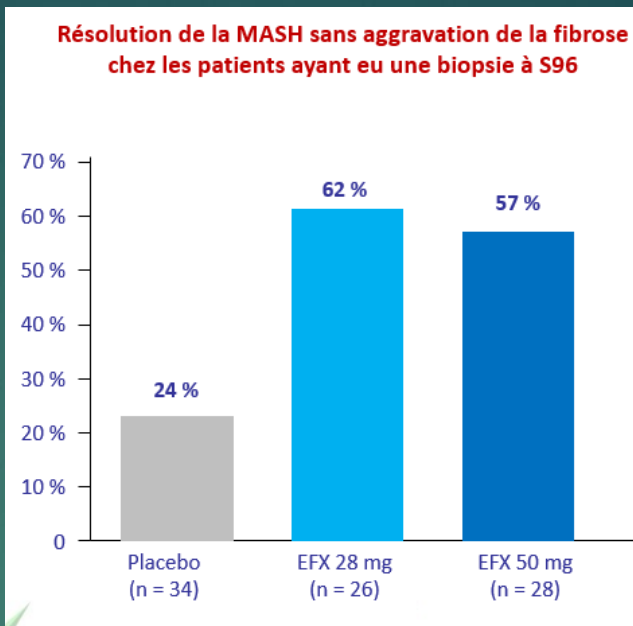
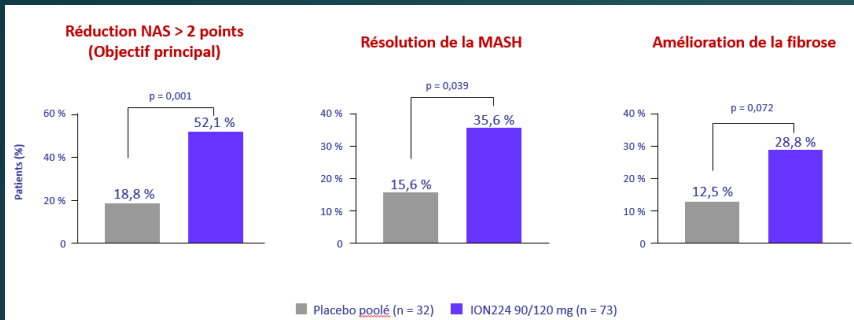
Les patients VIH avec NAFLD sont à risque de diabète



Canada
N=485 HIV+
Suivi médian 40 mois

AASLD – nouvelles molécules

- Tirzepatide agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1
- ION224 médicament antisens
- Efruxifermine facteur de croissance des fibroblastes 21
- Denifanstat inhibiteur oral des acides gras synthase
- survodutide, un double agoniste GLP-1 et glucagon



Et pour les PVVIH ?

► Semaglutide (ozempic)

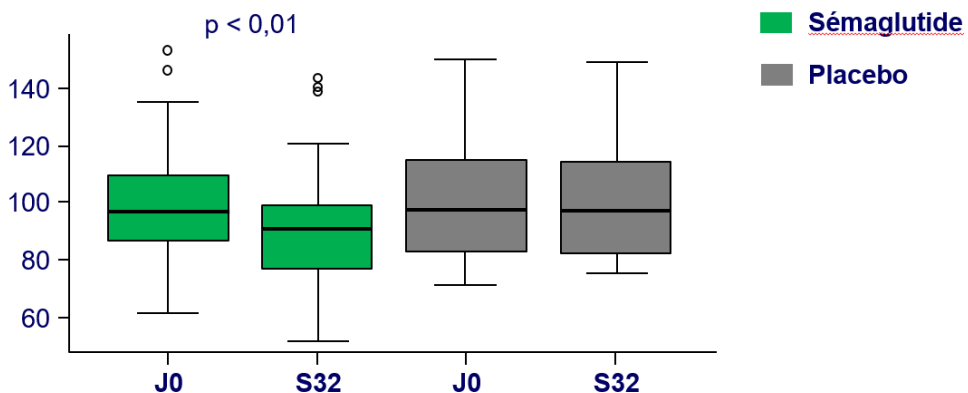


Sémaglutide chez les PVVIH obèses : effets sur le tissu adipeux (3)

161

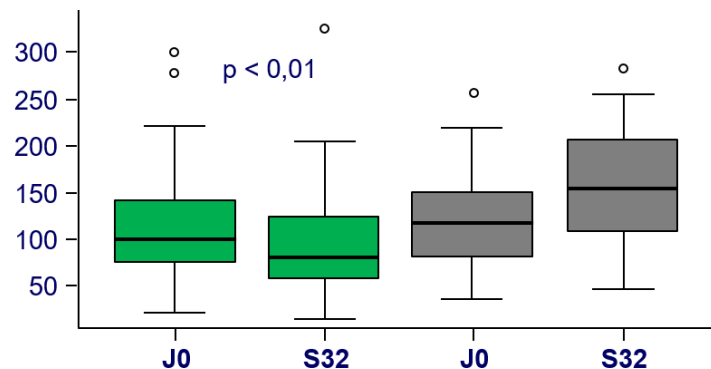
Résultats à S32

Poids, kg



- Poids : -10,4 %
- Masse musculaire totale (DXA) : - 5,7 %

Graisse viscérale abdominale, cm²



- Tissu adipeux viscéral : - 30,6 %
- Tissu adipeux sous-cutané : - 11,2 %

- En synthèse, après 32 semaines de sémaglutide, baisse importante du poids et du tissu graisseux, mais baisse également de la masse musculaire

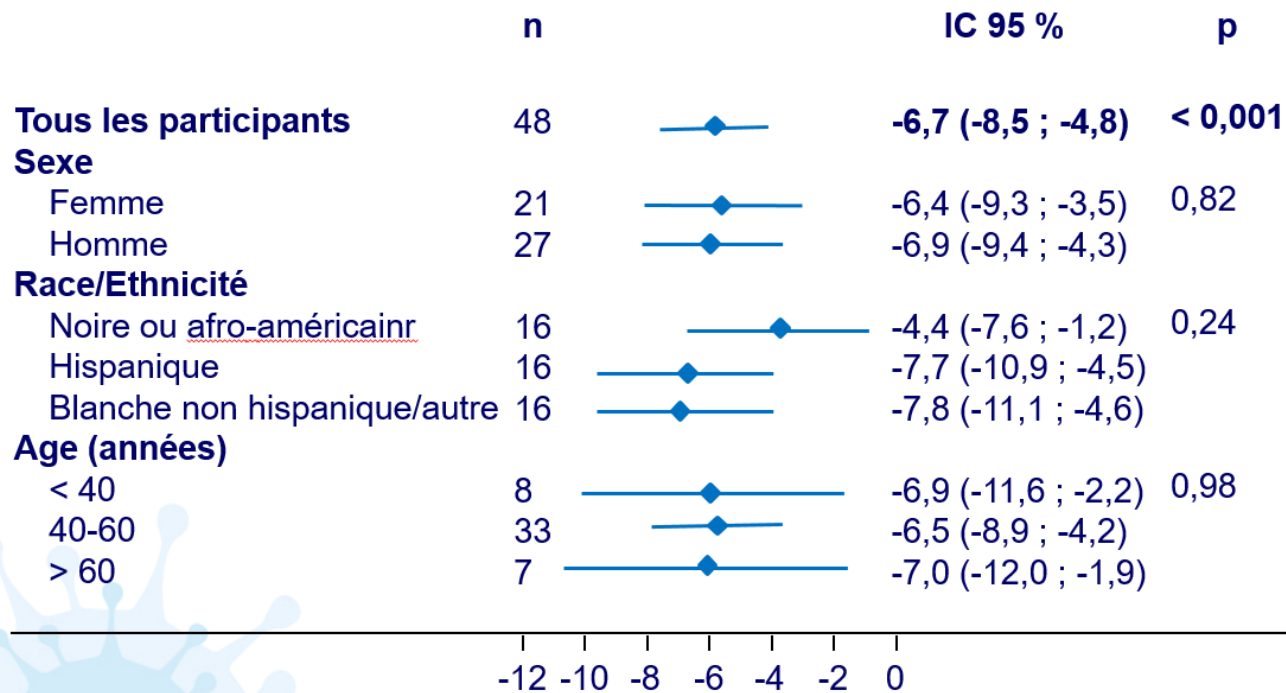
• Evénements indésirables

- 96 % des patients du groupe sémaglutide vs 91 % du groupe placebo
- EI ≥ 5 % dans groupe sémaglutide :
 - nausées/vomissements
 - douleurs abdominales
 - constipation
 - élévation des triglycérides



Sémaglutide chez les PVVIH avec MASLD : étude SLIM LIVER (ACTG A5371) (3)

Modification du tour de taille (cm) à S24



- Perte de poids moyenne : - 7,8 kg
- Perte de poids plus importante chez
 - Femmes
 - Hispaniques et blancs non hispaniques
 - Participants ≥ 40 ans
- Amélioration significative des paramètres métaboliques : glucose, HOMA-IR, HbA1c, HDL-cholestérol, triglycérides
- Bonne tolérance de sémaglutide
- Mais perte de la masse musculaire : diminution du volume du muscle psoas avec toutefois maintien de la capacité physique

Et pour les PVVIH ?

► Tirzepatide

Weight loss associated with semaglutide treatment among people with **HIV**.

Haidar L, Crane HM, Nance RM, Webel A, Ruderman SA, Whitney BM, Willig AL, Napravnik S, Mixson LS, Leong C, Lavu A, Aboulatta L, Dai M, Hahn A, Saag MS, Bamford L, Cachay E, Kitahata MM, Mayer KH, Jacobson J, Moore RD, Delaney JAC, Drumright LN, Eltonsy S.

AIDS. 2024 Mar 15;38(4):531-535. doi: 10.1097/QAD.0000000000003791. Epub 2023 Nov 16.

PMID: 37976053

OBJECTIVE: There is limited real-world evidence about the effectiveness of semaglutide for weight loss among people with **HIV** (PWH). We aimed to investigate weight change in a US cohort of PWH who initiated semaglutide treatment. ...

GLP-1 Receptor Agonists Promote Weight Loss Among People with **HIV**.

Nguyen Q, Wooten D, Lee D, Moreno M, Promer K, Rajagopal A, Tan M, Tang M, Duren K, Yin J, Hill L.

Clin Infect Dis. 2024 Mar 19;ciae151. doi: 10.1093/cid/ciae151. Online ahead of print.

PMID: 38501237

BACKGROUND: Weight gain and associated metabolic complications are increasingly prevalent among people with **HIV** (PWH). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are incretin-based therapies for diabetes and weight management that have been shown to result in sub ...

↓ poids, BMI et HbA1C
id/VIH -

Loomba R. N Engl J Med. 2024

Agonistes du récepteur du GLP1 - Synthèse

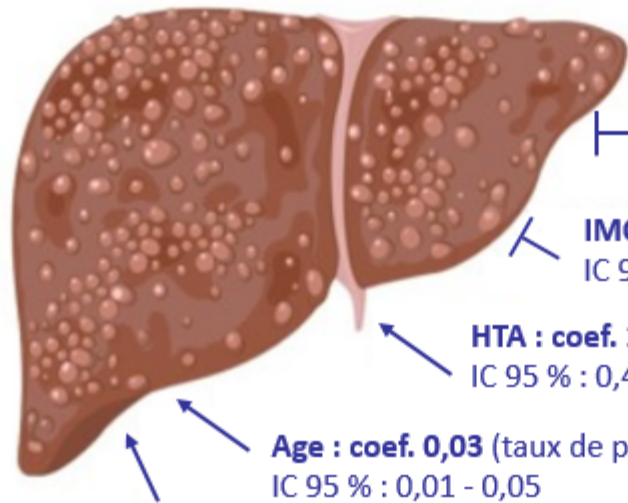
Possibles bénéfiques à long terme

- Prévention du diabète
- Réduction du risque de maladie CV (diminution de 20 % des événements CV majeurs)
- Réduction de la graisse intra-hépatique
- Diminution de l'inflammation systémique et adipocytaire
- Diminution de la graisse ectopique
- Préservation de la fonction rénale
- Amélioration de la performance physique (SF-36)

Effets indésirables possibles

- Nausées/diarrhée
- Pancréatite
- Gastroparésie
- Obstruction intestinale
- Diminution de la masse musculaire
- Lipoatrophie faciale (« Visage Ozempic »)
- Cancer thyroïde médullaire ?

Facteurs influençant la progression de la fibrose



Sexe masculin : coef. -0,137 (taux de progression annuel de la fibrose pour le sexe masculin)
IC 95 % : -0,63 - 0,36

IMC : coef. 0,012 (taux de progression annuel de la fibrose par kg/m²)
IC 95 % : -0,02 - 0,05

HTA : coef. 1,34 (taux de progression annuel de la fibrose en présence d'HTA)
IC 95 % : 0,44 - 2,23

Age : coef. 0,03 (taux de progression annuel de la fibrose par an)
IC 95 % : 0,01 - 0,05

Alcool : coef. 0,003 (taux de progression annuel de la fibrose par unité d'alcool (12 g)/semaine)
IC 95 % : 0,001 - 0,005

Taux de progression de la fibrose

- 0,2 stade de fibrose par an
- 1 stade tous les 5 ans