



**THESE**

Pour le

**DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2**

Mention : Sciences Biologiques et Médicales

Option : Epidémiologie et Intervention en Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Marc-Arthur Loko**

Le

17 Décembre 2009

**Epidémiologie clinique de la prise en charge des patients  
co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite C à partir des  
cohortes ANRS CO 03 Aquitaine et ANRS CO 13 HEPAVIH**

**Membres du jury**

Mr Rachid Salmi, Professeur, Bordeaux, France	Président
Mr Fabrice Carrat, Professeur, Paris, France	Rapporteur
Mr Lionel Piroth, Professeur, Dijon, France	Rapporteur
Me Dominique Salmon-Ceron, Professeur, Paris, France	Examineur
Mr Victor De-Ledinghen, Professeur, Bordeaux	Examineur
Mr Didier Neau, Professeur, Bordeaux, France	Directeur
Mr François Dabis, Bordeaux, France	Co-directeur

## REMERCIEMENTS

A Monsieur Lionel Piroth,

Vous m'avez fait l'honneur d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance.

A Monsieur Fabrice Carrat,

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse. Je suis très honoré que vous ayez bien voulu apporter à ce travail votre expertise d'épidémiologiste.

A Monsieur Rachid Salmi,

Merci infiniment, malgré votre agenda chargé, d'avoir accepté de présider ce jury.

A Mme Dominique Salmon,

Mes remerciements les plus sincères pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Monsieur Victor De-Ledinghen,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de faire partie du jury de cette thèse. Veuillez recevoir mes plus vifs remerciements.

A Monsieur François Dabis,

Je vous remercie de m'avoir motivé à préparer cette thèse et de m'avoir suivi tout au long de sa réalisation.

A Monsieur Didier Neau,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Grâce à votre disponibilité et votre rigueur, ce travail a pu aboutir. Je vous en suis très reconnaissant.

A Mme Geneviève Chêne,

Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en m'accueillant dans votre équipe.

A l'équipe HEPAVIH,

Vous m'avez permis pendant de longs mois d'être moins souvent impliqué dans la gestion quotidienne de la cohorte. Vos encouragements et votre soutien moral ne m'ont jamais manqués. Je vous en remercie.

**Table des matières****Introduction****Chapitre 1 : Etat actuel des connaissances**

I	L'hépatite C chez le patient immunocompétent	12
I.1	Le virus de l'hépatite C	12
I.1.1	Structure	12
I.1.2	Le diagnostic virologique de l'infection par le VHC	14
I.2	Histoire naturelle de l'infection par le VHC	15
I.2.1	Modes de transmission	17
I.2.2	L'infection aiguë	18
I.2.3	L'infection chronique	19
I.2.4	Réponse immune contre le VHC	25
I.2.5	La fibrose hépatique au cours de l'infection par le VHC	27
I.3	Traitement de l'hépatite C chez le patient immunocompétent	30
II	L'hépatite C chez le patient infecté par le VIH	31
II.1	Epidémiologie de la co-infection par le VIH et le VHC	31
II.2	Histoire naturelle de la co-infection par le VIH et le VHC	33
II.2.1	Influence de l'infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC	33
II.2.2	Influence de l'infection par le VHC sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH	44
II.3	Foie et traitement antirétroviral	46
II.3.1	Incidence de l'hépatotoxicité des antirétroviraux	46
II.3.2	Mécanismes de l'hépatotoxicité des antirétroviraux	47
II.3.3	L'hépatotoxicité des principales classes médicamenteuses	49
II.4	Traitement de l'hépatite C chez le patient infecté par le VIH	52
II.4.1	Efficacité du traitement contre le VHC chez le patient infecté par le VIH	52
II.4.2	Tolérance du traitement contre le VHC chez le patient infecté par le VIH	53
III	Stéatose hépatique et co-infection VIH-VHC	55
III.1	Définition	55
III.2	Mécanismes	57
III.3	Prévalence	58
III.4	Relation entre stéatose et fibrose hépatique	59
IV	Evaluation de la fibrose hépatique	61
IV.1	La ponction-biopsie hépatique (PBH)	61
IV.1.1	Risques et inconvénients de la PBH	62
IV.1.2	Limites de la performance de la PBH	63
IV.2	Les marqueurs sériques non invasifs de fibrose	64
IV.2.1	Les marqueurs indirects de fibrose	65
IV.2.2	Les marqueurs directs de fibrose	68
IV.2.3	Les scores ou tests sériques de fibrose au cours de la mono-infection par le VHC	70
IV.2.4	Les scores ou tests sériques de fibrose au cours de la co-infection par le VIH et le VHC	71
IV.3	L'élastométrie (FibroScan™)	74
IV.4	Les limites de l'interprétation des scores non-invasifs de fibrose	75
IV.4.1	Les limites liées à la biopsie hépatique	75
IV.4.2	Les limites liées au dosage des marqueurs sériques	77
IV.4.3	Les limites liées à la construction des scores sériques	78

**Chapitre 2 : Présentation des cohortes ANRS CO 13 Hepavih et ANRS CO3 Aquitaine**

I	La cohorte ANRS CO 13 HEPAVIH	84
I.1	Objectifs	84
I.1.1	Objectif général	84
I.1.2	Objectifs spécifiques	85
I.2	Méthodes	87
I.2.1	Critères d'inclusion	87
I.2.2	Schéma d'étude et modalités de suivi	87
I.2.3	Données recueillies	89
I.3	Bilan des inclusions et du suivi	90
I.4	Attrition	90
II	La cohorte ANRS CO 3 Aquitaine	93
II.1	Objectifs	93
II.1.1	Objectif général	93
II.1.2	Objectifs spécifiques	93
II.2	Méthodes	95
II.2.1	Critères d'inclusion	95

II.2.2	Collecte des données et modalités de suivi	95
II.3	Description de la population des patients co-infectés lors de leur dernière visite (1999-2005)	97
<b>Chapitre 3 : Présentation des résultats de nos travaux</b>		
I	Description des caractéristiques des patients co-infectés par le VIH et le VHC dans la cohorte ANRS CO 13 HEPAVIH	103
I.1	Méthodes de l'analyse statistique	103
I.2	Caractéristiques des patients co-infectés par le VIH et le VHC à l'inclusion	104
I.2.1	Epidémiologie (Tableau 4)	104
I.2.2	Biologie (Tableau 4)	104
I.2.3	Caractéristiques de l'infection par le VIH (Tableau 5)	104
I.2.4	Caractéristiques de l'infection par le VHC (Tableau 6)	105
I.3	Caractéristiques des patients répondeurs à un traitement anti-VHC, à l'inclusion (Tableaux 4 et 5)	107
I.4	Comparaison des patients cirrhotiques (co-infectés ou répondeurs) et des patients non cirrhotiques (Tableau 7)	112
I.5	Evolution clinique au cours du suivi	114
I.6	Discussion	116
II	Facteurs associés à la stéatose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC : comparaison avec les patients mono-infectés par le VHC	120
II.1	Matériels et Méthodes	120
II.1.1	Patients	120
II.1.2	Méthode d'appariement	121
II.1.3	Evaluation de la stéatose hépatique	121
II.1.4	Analyse statistique	122
II.2	Résultats	123
II.2.1	Description des populations, prévalence et facteurs associés à la stéatose chez les patients co-infectés VIH-VHC et les patients mono-infectés par le VHC, avant appariement	123
II.2.2	Description des populations, prévalence et facteurs associés à la stéatose chez les patients co-infectés VIH-VHC et les patients mono-infectés par le VHC, appariés	130
II.3	Discussion	136
III	Validation et comparaison de scores sériques pour la prédiction de la fibrose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC: Cohorte ANRS CO3 AQUITAINE	140
III.1	Matériels et méthodes	140
III.1.1	Patients	140
III.1.2	Evaluation de la fibrose hépatique sur la PBH	140
III.1.3	Evaluation de la fibrose par les scores sériques	141
III.1.4	Analyse statistique	141
III.2	Résultats	143
III.2.1	Description de la population	143
III.2.2	Performance diagnostique des scores sériques	145
III.2.3	Indices de validité et pourcentage de patients correctement classés pour la fibrose significative (F $\geq$ 2)	147
III.2.4	Indices de validité et pourcentage de patients correctement classés pour la fibrose sévère (F $\geq$ 3)	147
III.2.5	Indices de validité et pourcentage de patients correctement classés pour la cirrhose (F=4)	147
III.3	Discussion	150
IV	Analyse des discordances entre Fibrotest, Fibroscan et APRI chez les patients co-infectés VIH-VHC : Cohorte ANRS CO13 HEPAVIH	154
IV.1	Matériel et méthodes	154
IV.1.1	Patients	154
IV.1.2	Définition de la discordance	155
IV.1.3	Algorithme pour l'imputation de la discordance	155
IV.1.4	Analyse statistique	159
IV.2	Résultats	160
IV.2.1	Caractéristiques de la population	160
IV.2.2	Prévalence et facteurs associés aux discordances entre le Fibrotest (FT) et le Fibroscan (FS)	163
IV.2.3	Prévalence et facteurs associés aux discordances entre le Fibrotest (FT) et le APRI	165
IV.2.4	Prévalence et facteurs associés aux discordances entre le Fibroscan (FS) et le APRI	167
IV.2.5	Analyse de sensibilité	169
IV.2.6	Attribution des discordances et résultats de la biopsie hépatique	169
IV.3	Discussion	171
<b>Conclusion</b>		175
<b>Références bibliographiques</b>		177
<b>Liste des publications</b>		189
<b>Annexes</b>		

**Liste des tableaux**

Tableau 1 : Classification METAVIR (Bedossa P et al, Hepatology 1996)-----	61
Tableau 2 : Performances diagnostiques des scores sériques de fibrose et du Fibroscan chez les patients mono-infectés par le VHC -----	80
Tableau 3 : Performances diagnostiques des scores sériques de fibrose et du Fibroscan chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC-----	81
Tableau 4 : Caractéristiques des patients co-infectés VIH-VHC de la cohorte ANRS CO 03 Aquitaine, lors de leur dernière visite (1999-2005)-----	98
Tableau 5 : Caractéristiques épidémiologiques et biologiques à l'inclusion des patients de la cohorte ANRS CO 13 Hepavir -----	108
Tableau 6 : Caractéristiques de l'infection par le VIH, à l'inclusion, des patients de la cohorte ANRS CO 13 Hepavir -----	109
Tableau 7 : Caractéristiques de l'infection par le VHC, à l'inclusion, des patients co-infectés de la cohorte ANRS CO 13 Hepavir -----	110
Tableau 8 : Comparaison des patients cirrhotiques (co-infectés ou guéris) et des patients non cirrhotiques -----	113
Tableau 9 : Caractéristiques, lors de la biopsie hépatique, des 564 patients inclus, non appariés, en fonction du statut VIH -----	126
Tableau 10 : Caractéristiques lors de la biopsie hépatique des 92 patients co-infectés non appariés, avec une stéatose (quel que soit le grade), en fonction du type de stéatose -----	128
Tableau 11 : Facteurs associés à la stéatose chez les 427 patients mono-infectés par le VHC, non appariés -----	129
Tableau 12 : Caractéristiques des patients co-infectés VIH-VHC et mono-infectés par le VHC, appariés-----	131
Tableau 13 : Analyses univariées et multivariées des facteurs associés à la stéatose hépatiques chez les patients co-infectés VIH-VHC et les patients mono-infectés par le VHC appariés-----	135
Tableau 14 : Seuils utilisés pour la prédiction de la fibrose hépatique-----	141
Tableau 15 : Caractéristiques lors de la biopsie hépatiques des 200 patients inclus -----	144
Tableau 16 : Aire sous la courbe (IC95%) des scores sériques pour la prédiction de la fibrose significative ( $F \geq 2$ ), de la fibrose sévère ( $F \geq 3$ ) ou de la cirrhose ( $F=4$ ) -----	146
Tableau 17 : Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et pourcentage de patients correctement classés pour la fibrose significative ( $F \geq 2$ ) -----	148
Tableau 18 : Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et pourcentage de patients correctement classés pour la fibrose sévère ( $F \geq 3$ )-----	148
Tableau 19 : Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et pourcentage de patients correctement classés pour la cirrhose ( $F=4$ )-----	149
Tableau 20 : Caractéristiques des patients avec des résultats de Fibrotest, Fibroscan et-----	161
Tableau 21 : Analyse uni et multivariée des facteurs associés aux discordances entre le Fibrotest (FT) et le Fibroscan (FS)-----	164
Tableau 22 : Analyse uni et multivariée des facteurs associés à une discordance entre le Fibrotest (FT) et le APRI--	166
Tableau 23 : Analyse uni et multivariée des facteurs associés à une discordance entre le Fibroscan (FS) et le APRI-	168
Tableau 24 : Attribution des discordances pour une cirrhose entre les scores non invasifs comparés et résultats de la biopsie hépatique-----	170

**Liste des figures**

Figure 1 : Structure du VHC (d'après Choo et al, Science 1989)-----	13
Figure 2 : Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC (d'après De Lédighen et al, Gastroentérologie clinique & biologique, 2002)-----	16
Figure 3 : Influence du VIH sur la vitesse de progression vers la cirrhose (Benhamou et al, Hepatology 1999)-----	35
Figure 4 : Mécanismes d'hépatotoxicité pouvant expliquer la sévérité et de l'évolution plus rapide de l'hépatite C chez les patients infectés par le VIH (S.Pol, CID, 2004) -----	41
Figure 5 : Coupe histologique d'un foie stéatosique : Macro-vacuole (étoile) et micro-vacuole (flèche) (d'après B Guiu et al; Journal de Radiologie 2007)-----	56
Figure 6 : Causes de stéatose hépatique et mécanisme du lien entre stéatose hépatique et fibrose au cours de la co-infection par le VIH et le VHC (d'après McGovern BH, CID 2006)-----	60
Figure 7 : Etat global du suivi de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH au 30 octobre 2009 -----	92
Figure 8 : Distribution des stades de fibrose selon les trois méthodes d'évaluation utilisées dans la cohorte-----	111
Figure 9 : Probabilité de survie sans événements liés au VHC chez les patients cirrhotiques et non cirrhotiques ----	115
Figure 10 : Grade de la stéatose chez les 137 patients co-infectés VIH-VHC et les 427 -----	127
Figure 11 : Type de la stéatose chez les 92 patients co-infectés VIH-VHC et les 212 patients mono-infectés par le VHC, non appariés, qui présentaient une stéatose (quel que soit le grade) à la PBH-----	127
Figure 12 : Grade de stéatose chez les patients co-infectés VIH-VHC appariés aux mono-infectés VHC -----	133
Figure 13 : Type de la stéatose chez les 92 patients co-infectés VIH-VHC et les 57 patients mono-infectés VHC appariés -----	133
Figure 14 : Algorithme pour l'attribution de la discordance au Fibrotest ou au APRI -----	158
Figure 15 : Algorithme pour l'attribution de la discordance au Fibroscan -----	158
Figure 16 : Prévalence de la cirrhose selon le score non invasif utilisé -----	162

## INTRODUCTION

Selon l'OMS, il y aurait 4 à 5 millions de patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite C (VHC) dans le monde. D'après les estimations les plus récentes, il y aurait en France environ 230 000 personnes infectées par le VHC et 106 000 personnes mono-infectées par le VIH (1-2). La prévalence de la co-infection VIH-VHC dans la population des patients infectés par le VIH en France est estimée à 24%. Cette prévalence varie en fonction du mode de transmission de ces infections virales, allant de moins de 10% chez les homo- ou bisexuels à 90% chez les usagers de drogues injectables (3).

Avant l'arrivée des traitements hautement actifs contre le VIH (HAART) en 1996, la principale cause de décès des patients co-infectés par le VHC était la survenue d'un événement classant SIDA (4-5). Les HAART, grâce au contrôle de la réplication virale, ont changé le pronostic de l'infection par le VIH et la survie des patients s'est nettement améliorée. Dans ce contexte, l'infection par le VHC est devenue une des premières causes de morbidité et de mortalité dans cette population (6-8).

Les interactions entre les infections par le VIH et le VHC sont nombreuses et complexes. Ainsi, l'infection par le VIH joue un rôle aggravant sur l'histoire naturelle de l'hépatite C en accélérant la progression vers la cirrhose, comparativement aux patients mono-infectés par le VHC (9-10). De plus, les traitements antirétroviraux ont une hépatotoxicité potentielle (11). A l'inverse, les études réalisées à ce jour concernant l'impact du VHC sur l'évolution de l'infection par le VIH montrent des résultats contradictoires en terme de progression clinique et de restauration immunitaire sous HAART. Il en découle que la prise en charge du VHC,

auparavant considérée comme non prioritaire, est maintenant une préoccupation essentielle dans le suivi d'un patient infecté par le VIH.

Différents problèmes se posent au cours de cette prise en charge.

L'existence de co-morbidités, telles que la stéatose hépatique, est une réelle cause d'aggravation de l'hépatite C. En effet, plusieurs études ont mis en évidence une association positive entre la sévérité de la stéatose et la progression de la fibrose aussi bien chez les patients mono-infectés par le VHC (12) que chez les patients co-infectés (13). La stéatose serait également associée à une mauvaise réponse au traitement contre le VHC (14). Le dépistage et la prise en charge de la stéatose sont donc importants dans la prise en charge des patients co-infectés.

Sur le plan diagnostic, l'évaluation de l'atteinte hépatique chez le patient co-infecté en l'absence de signe évident de cirrhose a un objectif double : d'une part, discuter l'indication thérapeutique, d'autre part, diagnostiquer une fibrose sévère ou une cirrhose nécessitant une prise en charge spécifique. L'évaluation de l'histologie hépatique est donc un temps capital dans la prise en charge d'un patient co-infecté par le VIH et le VHC. Cette évaluation repose sur la ponction biopsie hépatique (PBH) qui permet d'évaluer le degré de fibrose et d'activité nécrotico-inflammatoire et de rechercher d'éventuelles lésions associées telles qu'une stéato-hépatite. Cependant, c'est une technique invasive non dénuée de complications. Pour pallier à ces difficultés, différentes méthodes comprenant des scores sériques ou des techniques comme l'élastométrie (FibroScan®) (15) ont été proposées et bien validées chez les patients mono-infectés par le VHC. Ces méthodes ont été jusqu'à ce jour peu évaluées chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC.

Cette thèse se propose :

- de décrire l'épidémiologie de la co-infection VIH-VHC, en s'appuyant sur les données des cohortes ANRS CO 13 HEPAVIH et ANRS CO3 Aquitaine ;
- d'évaluer la prévalence et les facteurs associés à la stéatose hépatique chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, comparés à un groupe contrôle de patients mono-infectés par le VHC ;
- d'évaluer et de comparer les performances des scores non invasifs de fibrose hépatique chez les patients co-infectés, ainsi que d'identifier les facteurs associés aux discordances entre les résultats de ces scores non-invasifs.

## **Etat actuel des connaissances**

## I L'hépatite C chez le patient immunocompétent

### I.1 Le virus de l'hépatite C

#### I.1.1 Structure

C'est en 1989 que Choo et ses collaborateurs ont découvert le VHC par l'obtention d'un ARN complémentaire dérivé du génome du virus responsable de l'hépatite non-A non-B (16). Le VHC est un flavivirus. C'est un virus de 55 à 65 nm de diamètre, à ARN simple brin, de polarité positive d'environ 10000 nucléotides. Cet ARN est entouré d'une capsidie protéique recouverte d'une enveloppe sur laquelle sont insérées 2 protéines distinctes E1 et E2. Le génome code pour une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés qui sera secondairement scindée en différentes protéines de maturation virale. Parmi ces protéines, E1 et E2 qui sont présentes dans l'enveloppe virale et C dans la capsidie, sont appelées protéines structurales, les autres sont nommées protéines non structurales (Figure 1). Chaque protéine a un rôle bien défini soit dans le cycle de réplication virale, soit dans la constitution du virus (17).

Le VHC est caractérisé par une réplication virale rapide et une forte variabilité génétique. La production quotidienne de virions est estimée à  $10^{12}$  particules virales au cours de la phase chronique de la maladie. Ce niveau élevé de réplication, associé à une absence de correction des erreurs de transcription aboutit à l'émergence de nombreux variants viraux. Ainsi, il existe 6 génotypes majeurs et une centaine de sous-types (18).

De plus, chaque malade infecté peut héberger plusieurs clones viraux apparus au cours de la réplication virale initiale ou secondairement acquis, appelés quasi-espèces.

## Chapitre 1 : Etat actuel des connaissances

L'hépatite C chez le patient immunocompétent

Le virus de l'hépatite C

Structure

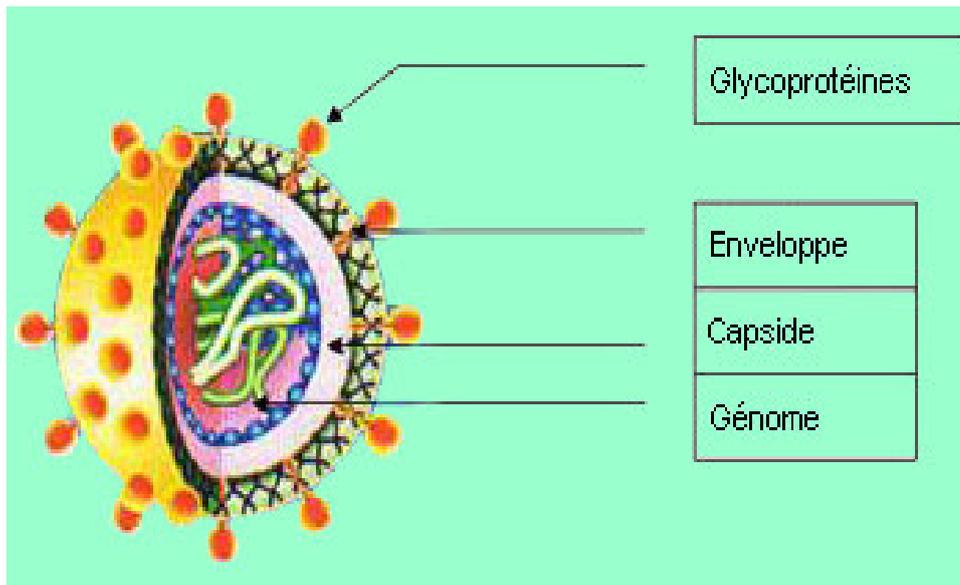


Figure1 : Structure du VHC (d'après Choo et al, Science 1989)

### **I.1.2 Le diagnostic virologique de l'infection par le VHC**

Le diagnostic de l'infection par le VHC repose sur deux types de tests virologiques : des tests permettant la détection des anticorps produits par l'organisme en réponse à l'infection virale (diagnostic indirect), et d'autres mettant en évidence le virus ou l'un de ses constituants (diagnostic direct) (19).

Le diagnostic indirect repose sur les techniques immuno-enzymatiques (ELISA). Les tests ELISA de 3ème génération peuvent détecter les anticorps dirigés contre les protéines structurales et non structurales. Ils permettent le diagnostic d'infection par le VHC 4 à 10 semaines après le début de l'infection. Des faux négatifs peuvent être observés chez les patients immunodéprimés.

Le diagnostic direct repose sur les techniques de biologie moléculaire permettant la détection et la quantification du génome viral par une technique d'amplification génomique type PCR.

L'analyse de séquences virales permet de classer les souches virales au sein de groupes phylogénétiques ayant un intérêt clinique, c'est-à-dire de déterminer le génotype du virus. Le séquençage direct des produits obtenus par PCR permet de déterminer la séquence nucléotidique et de déduire la séquence en acides aminés du fragment amplifié. L'analyse phylogénique des séquences obtenues, par comparaison aux séquences de souches prototypes, permet ainsi la détermination des génotypes (19).

## **I.2 Histoire naturelle de l'infection par le VHC**

L'histoire naturelle de l'infection par le VHC est résumée dans la figure 2.

## Chapitre 1 : Etat actuel des connaissances

L'hépatite C chez le patient immunocompétent  
Histoire naturelle de l'infection par le VHC

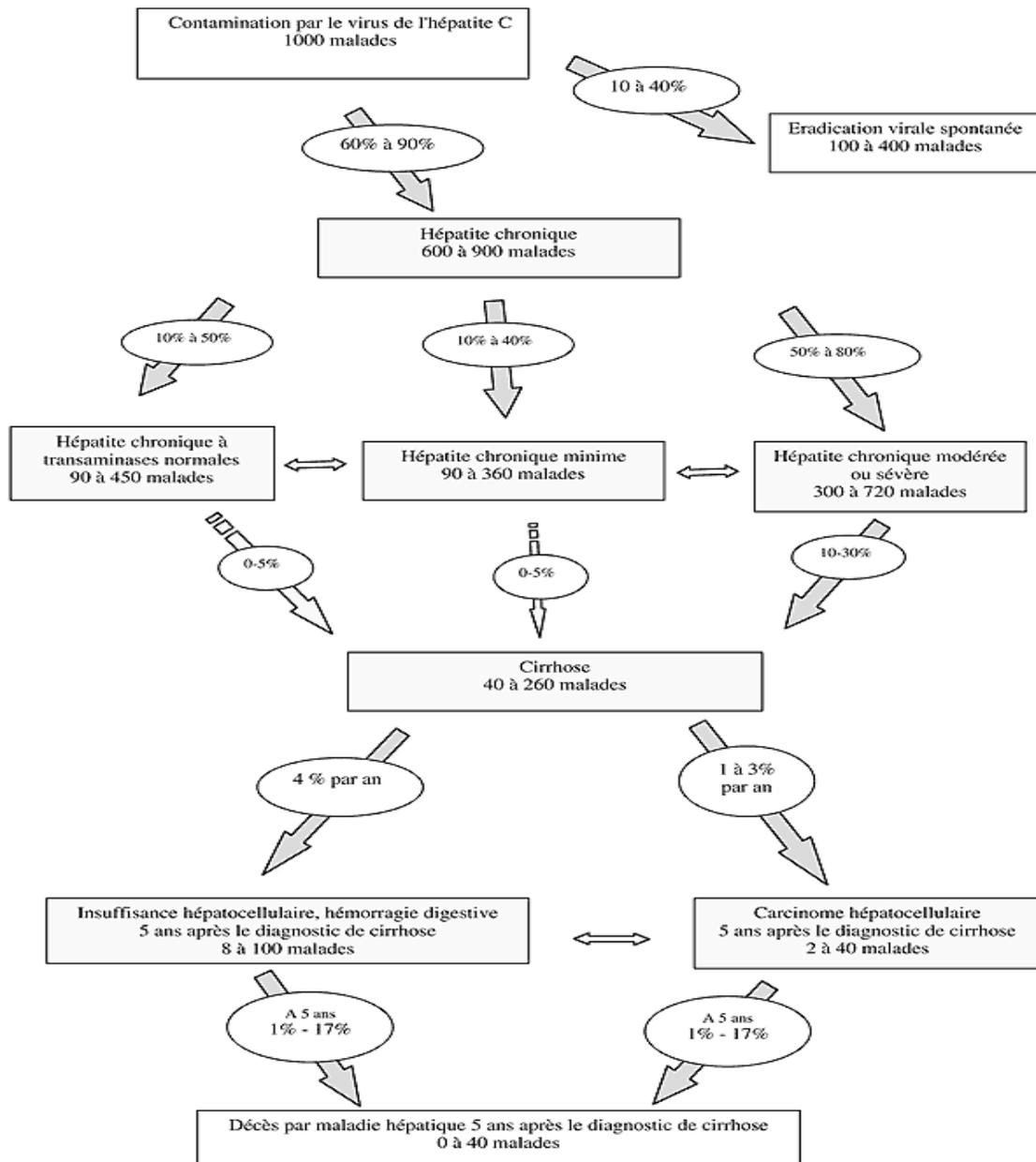


Figure 2 : Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'infection par le VHC  
(d'après De Lédinghen et al, Gastroentérologie clinique et biologique, 2002)

## **I.2.1 Modes de transmission**

Le VHC se transmet selon trois voies : la voie sanguine, la voie sexuelle et la voie materno-fœtale.

### **I.2.1.1 La voie sanguine**

La voie sanguine est le mode de contamination principal du VHC. La transmission se fait par usage de drogues injectables, lors des accidents d'exposition au sang, lors de la transfusion de produits dérivés du sang, lors des piercings et tatouages ou lors de gestes invasifs médicaux (injection, extraction dentaire, chirurgie). La transmission par usage de drogues injectables est la plus fréquente (20).

### **I.2.1.2 La transmission materno-fœtale**

Le risque de transmission materno-fœtale du VHC varie de 3 à 7% chez les femmes mono-infectées par le VHC. Ce risque est 2 à 3 fois plus élevé en cas de co-infection par le VIH (21).

### **I.2.1.3 La transmission sexuelle du VHC**

Le risque de transmission sexuelle est faible chez les patients mono-infectés par le VHC (22). Cependant, il est rapporté un nombre croissant de transmission sexuelle du VHC chez les homosexuels masculins, en particulier en cas de co-infection par le VIH (23).

## I.2.2 L'infection aiguë

L'incubation dure 4 à 8 semaines. L'infection aiguë est asymptomatique dans la majorité des cas avec une probabilité d'éradication spontanée du virus dans 10 à 40% des cas (24).

L'histoire naturelle de l'infection par le VHC est donc surtout connue dans les cas symptomatiques ou en cas de suivi systématique après transfusion de sang ou de produits dérivés du sang, ou d'accident d'exposition sanguin, d'origine professionnelle par exemple.

Le déroulement de l'infection aiguë peut être résumé comme suit (25) :

- l'ARN du VHC est le premier marqueur détectable dans le sérum et peut être mis en évidence une à trois semaines après l'infection ;
- l'augmentation de l'activité des transaminases sériques (ALAT, ASAT), souvent supérieure à 10 fois la limite supérieure de la normale, survient au-delà du 15<sup>e</sup> jour, souvent au-delà de 4 semaines, après la contamination ;
- les symptômes cliniques, en particulier l'ictère, ne sont observés que dans 10% des cas, 2 à 12 semaines après la contamination et disparaissent rapidement ;
- les anticorps anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination. Cette séroconversion, associée à la positivité de l'ARN VHC plasmatique permettent de faire le diagnostic d'infection aiguë.

La guérison de l'hépatite aiguë est définie par l'absence constante d'ARN VHC dans le sérum. A l'inverse, la positivité persistante de l'ARN VHC dans le sérum traduit une infection chronique. La normalisation des transaminases sériques est observée dans 15% des cas malgré la persistance de l'infection et ne permet donc pas de conclure à la guérison (26).

### **I.2.3 L'infection chronique**

60 à 90% des patients infectés par le VHC restent porteurs chroniques du virus (24). Ils sont souvent identifiés longtemps après l'infection aiguë par la détection d'anticorps anti-VHC dans le sérum. L'infection chronique est diagnostiquée par la présence d'ARN du VHC, constamment détectable tout au long de l'évolution.

#### **I.2.3.1 Les manifestations cliniques**

L'infection chronique est le plus souvent asymptomatique. Elle peut être diagnostiquée plusieurs années après la contamination, lors de la biopsie hépatique, avec mise en évidence d'une cirrhose. Cette cirrhose peut ensuite évoluer vers une décompensation et un hépatocarcinome. Ces deux complications sont responsables de la mortalité liée au VHC.

##### **I.2.3.1.1 La décompensation de la cirrhose**

Un malade atteint de cirrhose peut rester longtemps asymptomatique (cirrhose compensée). La décompensation de la cirrhose se traduit cliniquement par une ascite, un ictère, une encéphalopathie hépatique ou une hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes. Elle survient 20 à 27 ans après la contamination (27-28). Elle résulte de la détérioration de la fonction hépatique et de l'aggravation de l'hypertension portale du fait de la persistance et de l'aggravation des lésions d'hépatite chronique. L'incidence annuelle de décompensation de la cirrhose pendant les 5 ans suivant le diagnostic de cirrhose compensée est d'environ 4% (27, 29). L'incidence de survenue des signes cliniques de décompensation a

été évaluée dans une étude rétrospective portant sur 405 patients cirrhotiques dont 321 étaient mono-infectés par le VHC. L'incidence à 15 ans de survenue d'un épisode d'encéphalopathie hépatique était de 54,5%, celle d'un épisode d'hémorragie digestive de 61,9%, celle d'un ictère de 67,2% et celle d'une ascite de 81,9% (30). Les principaux facteurs prédictifs de décompensation de la cirrhose sont : l'âge élevé lors de la contamination, un score de fibrose élevé lors de la première biopsie, un alcoolisme, une baisse de l'albumine sérique, une baisse du taux de prothrombine et une thrombopénie (27, 31-34).

### **I.2.3.1.2 Le carcinome hépatocellulaire (35)**

Le risque de CHC chez les patients infectés par le VHC est plus élevé en cas de cirrhose. Ainsi, dans une étude évaluant l'incidence du carcinome hépatocellulaire sur 490 patients porteurs d'une infection chronique par le VHC, l'incidence annuelle du CHC augmente avec le stade de fibrose (0,4 pour 100 personnes-années, pour un stade F0/F1 ; 1,99 pour F2 ; 5,3 pour F3 et 7,9 pour F4) (36). L'incidence annuelle de survenue du CHC varie selon les études. En Europe et aux États-Unis, l'incidence annuelle chez les patients avec une cirrhose d'origine virale C varie de 1,4 à 3,3% et l'incidence cumulée à 5 ans varie de 7 à 13,4% (24, 37). Dans certaines études asiatiques, l'incidence annuelle a été estimée à 7,7% (38). Les principaux facteurs prédictifs de survenue d'un CHC sont : l'âge supérieur à 55-60 ans, le sexe masculin, le VHC de génotype 1b, la présence de varices oesophagiennes, une thrombopénie, une hyperbilirubinémie et une élévation de l'alpha-foetoprotéine (25, 37).

Le développement du CHC est un processus impliquant l'accumulation d'un grand nombre d'altérations génétiques. Ces altérations affectent des protéines qui contrôlent le cycle, la prolifération et la survie cellulaire. Les mécanismes initiateurs d'un CHC au cours de la

cirrhose ne sont pas bien connus. Plusieurs hypothèses sont avancées, comme des anomalies de la réplication des hépatocytes, l'érosion des télomères, la réponse inflammatoire chronique et l'altération du microenvironnement hépatocytaire (39).

### **I.2.3.1.3 La mortalité liée à l'infection par le VHC**

Le risque annuel de décès chez les malades atteints de cirrhose d'origine virale C est de l'ordre de 2 à 5%. La plupart de ces décès sont en rapport soit avec un carcinome hépatocellulaire, soit avec une insuffisance hépatocellulaire et ses complications. Après la survenue de la première décompensation de la cirrhose, le risque de décès augmente de façon importante. L'incidence annuelle du décès est alors de l'ordre de 10% et l'espérance de vie à 5 ans est inférieure à 50% en l'absence de transplantation hépatique (25).

### **I.2.3.2 Les manifestations biologiques**

Sur le plan biologique, il existe une élévation fluctuante des transaminases, souvent inférieure à 10 fois la normale, et prédominant sur les ALAT. Quinze à vingt cinq pour cent des patients ont des transaminases normales (au moins 3 mesures des ALAT normales dans un délai de 6 mois) (40). La charge virale paraît globalement stable au cours de l'évolution de la maladie, mais pourrait diminuer fortement, voire devenir indétectable, en cas de cirrhose décompensée (41) ou de carcinome hépatocellulaire (42). Cette faible réplication pourrait être la conséquence de la réduction de la masse hépatocytaire et non d'une moindre réplication du VHC en fin d'évolution.

### **I.2.3.3 Les lésions histologiques**

Les lésions histopathologiques observées au cours de l'infection par le VHC associent un infiltrat inflammatoire des espaces portes, essentiellement lymphocytaire, une nécrose périportale, une nécrose intralobulaire et une fibrose (43). Chez les patients à transaminases normales, les lésions histologiques sont le plus souvent discrètes : 25% des malades n'ont pas de lésion, 50 à 55% ont une hépatite chronique minime, 20% ont des lésions d'hépatite modérée, moins de 1% ont une cirrhose. Chez les patients à transaminases élevées, les lésions histologiques sont soit minimales dans 50% des cas, soit modérées ou sévères dans 50% des cas (40).

### **I.2.3.4 Les manifestations extra-hépatiques**

La réponse humorale spécifique contre le VHC a un faible pouvoir neutralisant. Elle n'est pas suffisante pour protéger d'une réinfection ou pour éviter la dissémination du virus au cours de la phase aiguë. A l'opposé, les anticorps anti-VHC seraient impliqués dans les manifestations extra-hépatiques observées au cours de l'infection par le VHC (18). Des études ont montré que trois quart des patients infectés par le VHC avaient au moins une manifestation extra-hépatique (44). Ces manifestations sont essentiellement vasculaires (cryoglobulinémie), rénales (néphropathies glomérulaires), cutanées (porphyrie cutanée tardive, prurit), rhumatologiques (myalgies, arthralgies, paresthésies). Les manifestations extra-hépatiques incluent également des anomalies dysimmunitaires comme la présence d'anticorps antinucléaires, anti-muscles lisses et anti-thyroglobuline. La signification de ces anomalies biologiques n'est pas bien connue (45).

## **I.2.4 Réponse immune contre le VHC**

Le VHC n'est pas cytopathogène. La sévérité des lésions hépatiques n'est donc pas liée au virus ou à l'intensité de la réplication virale. C'est la réponse immune, en particulier la réponse cellulaire qui est responsable des lésions hépatiques (18). Cette implication de la réponse cellulaire dans la survenue des lésions hépatiques repose sur des études expérimentales qui suggèrent l'absence d'effet cytolytique du VHC. De plus, une immunosuppression induite chez des malades atteints d'hépatite chronique C s'accompagne généralement d'une normalisation transitoire de l'activité des transaminases et d'une élévation de la charge virale plasmatique, évoquant indirectement que la cytolysé hépatique et la réplication virale sont sous le contrôle de la réponse immunitaire. A l'opposé, la levée de l'immunosuppression peut induire une poussée d'hépatite (46).

### **I.2.4.1 Réponse immune au cours de la phase aiguë**

La réponse immune joue un rôle majeur au cours de la phase aiguë pour assurer la clairance du virus et la guérison spontanée dans 10 à 40% des cas. Mais elle ne protège pas d'une éventuelle réinfection, malgré la production d'anticorps neutralisants. La clairance virale est obtenue grâce à une réponse lymphocytaire TCD4+ spécifique du VHC, forte et durable, associée à une production de cytokines de type Th1 (interleukine-2 et interféron  $\gamma$ ) et à une forte réponse lymphocytaire TCD8+ cytotoxiques. Une réponse lymphocytaire TCD4+ insuffisante pourrait expliquer la persistance virale, elle-même favorisée par une réplication rapide et la forte variabilité du virus (18).

### **I.2.4.2 Réponse immunitaire au cours de la phase chronique**

Au cours de l'infection chronique par le VHC, des lymphocytes TCD4+, principalement de type Th1, et des lymphocytes TCD8+ spécifiques du VHC s'accumulent au niveau du foie. Les hépatocytes infectés sont la cible des lymphocytes TCD8+ qui induisent leur destruction. Parallèlement, la production locale par les lymphocytes TCD4+ de grandes quantités de cytokines contribue à l'élimination loco-régionale des hépatocytes infectés, mais aussi de nombreux hépatocytes non infectés. Ce mécanisme est supposé prévenir la diffusion du virus à l'intérieur du foie, mais il participe à l'extension et à la progression des lésions hépatocytaires (18).

## **I.2.5 La fibrose hépatique au cours de l'infection par le VHC**

### **I.2.5.1 Physiopathologie de la fibrose hépatique (47)**

La fibrose hépatique est une accumulation excessive de matrice extracellulaire (MEC) due à un déséquilibre entre la synthèse, le dépôt et la dégradation de ses constituants.

L'inflammation chronique du foie provoque une destruction de cellules hépatiques et une augmentation des constituants de la matrice extracellulaire (MEC). La fibrose hépatique est donc un processus de cicatrisation excessive en réponse à cette inflammation chronique.

La synthèse de la MEC est assurée par les cellules étoilées du foie (CEF). La MEC est constituée d'un assemblage de macromolécules appartenant à plusieurs familles : les collagènes qui sont les principaux composants de la MEC (les collagènes I et III constituent 80 % du collagène total), les glycoprotéines (fibronectine, laminine), l'élastine, les protéoglycanes et les glycosaminoglycanes (acide hyaluronique). La MEC est impliquée dans différents mécanismes : communication intercellulaire, adhésion des cellules, leur migration, leur différenciation, leur croissance et la régulation de leur gènes.

Dans le foie normal, la MEC représente moins de 3 % de la masse hépatique et est surtout limitée à la capsule, autour des gros vaisseaux et dans les espaces portes. Il existe un équilibre entre la production (fibrogenèse) et la dégradation (fibrolyse) de la MEC.

Au cours des hépatopathies chroniques comme l'infection par le VHC, les CEF, sous l'effet de molécules activatrices libérées par les cellules hépatiques lors de la réaction inflammatoire initiale (cytokines, chimiokines, radicaux libres), prolifèrent et produisent en grande quantité du collagène fibrillaire caractéristique de la fibrose et de la cirrhose. L'accumulation excessive de la matrice aux dépens du parenchyme hépatique peut représenter 4 à 10 fois la quantité de matrice d'un foie normal.

Le remodelage de la MEC est régulé par une famille d'enzymes, les métalloprotéinases (MMP) et leurs inhibiteurs (tissue inhibitor of metalloproteinases ou TIMP). Les métalloprotéinases ont pour rôle la dégradation de la MEC. Au cours des hépatopathies chroniques, il existe une diminution de la synthèse d'une famille de métalloprotéinases, les collagénases, par les CEF, ainsi qu'un défaut de leur activation. Il s'y associe une inhibition de leur activité par les TIMP. Il en résulte une diminution de la dégradation du collagène (47).

### **I.2.5.2 Facteurs aggravant la fibrose**

Les principaux facteurs influençant la progression de la fibrose sont l'âge lors de la contamination par le VHC, le sexe masculin et la consommation excessive d'alcool (48-50).

Les patients contaminés après l'âge de 40 ans ont une progression de la fibrose beaucoup plus rapide que ceux contaminés avant cet âge. Ceci serait dû à un affaiblissement des mécanismes de défense immunitaire chez les patients âgés (51).

La consommation excessive d'alcool est également un facteur majeur d'aggravation de la fibrose. Son rôle est bien établi pour une consommation supérieure à 40-50 grammes/j. L'influence de ce facteur serait surtout marquée chez les malades ayant une fibrose significative après 10 ans d'infection et ne concernerait pas les malades ayant une fibrose minime (49).

Enfin, les femmes ont une progression de la fibrose plus lente que les hommes. Cette progression de la fibrose serait plus marquée en cas de fibrose sévère et après une durée d'infection de 20 ans. Cette progression plus lente de la fibrose s'expliquerait par une action inhibitrice des oestrogènes sur la fibrogénèse (52).

Récemment, l'importance d'autres facteurs tels que l'obésité, le diabète de type 2, l'insulinorésistance et l'hyperlipidémie a été reconnue (53). L'obésité viscérale (évaluée par la

mesure du tour de taille) serait plus en cause que l'obésité globale (évaluée par l'indice de masse corporelle). Ces troubles métaboliques pourraient accélérer la progression de la fibrose par l'intermédiaire d'une stéatose hépatique (12). Une stéatose hépatique macrovésiculaire peut être observée dans l'hépatite chronique C et pourrait être un co-facteur important d'augmentation de l'activité nécrotico-inflammatoire et d'accélération de la fibrose (cf chapitre stéatose).

D'autres facteurs tels que l'activité histologique, le mode de contamination, le génotype et la charge VHC plasmatique ont une influence faible voire nulle sur la progression de la fibrose (49). Enfin, la co-infection par le VHC et le VHB ainsi que l'immunodépression ont un rôle aggravant.

### **I.2.5.3 Modèle de progression de la fibrose**

La vitesse de progression de la fibrose augmenterait avec le temps et ne serait donc pas linéaire. Dans une étude de Poynard et *al*, l'histoire naturelle de l'infection par le VHC a été modélisée en 4 périodes successives. La vitesse de progression de la fibrose, à peu près linéaire au sein de chaque période, augmenterait progressivement d'une période à l'autre : très lente pendant les 10 premières années, lente pendant les 15 années suivantes, intermédiaire pendant les 10 années suivantes et rapide les 5 dernières années (49).

### I.3 Traitement de l'hépatite C chez le patient immunocompétent

L'objectif du traitement contre le VHC est l'éradication virale ou réponse virologique soutenue (RVS), définie par la négativation de l'ARN VHC 6 mois après l'arrêt du traitement. Le traitement repose sur l'association interféron  $\alpha$  pégylé (Peg-IFN) et ribavirine pendant 24 à 48 semaines. Une RVS est obtenue dans 54 à 56% des cas chez les patients mono-infectés par le VHC (54-55). Chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, le taux de RVS est de 42 à 46 %. Chez les patients de génotype 2 ou 3, il est de 76 à 80%. Enfin, chez les patients de génotype 4, il varie de 50 à 77% (54-55). La guérison s'accompagne d'une amélioration histologique dans la majorité des cas et d'un bénéfice clinique. Ainsi, dans une étude ayant évalué l'impact histologique du traitement contre le VHC chez 3010 patients mono-infectés par le VHC et ayant une biopsie pré- et post traitement, une amélioration, une stabilisation et une aggravation de la fibrose étaient observées chez 25%, 68% et 7% des patients avec une RVS, respectivement. L'aggravation de la fibrose était significativement moins fréquente chez les patients avec une RVS par rapport aux patients non répondeurs (56).

Le bénéfice clinique du traitement anti-VHC a été démontré dans une étude portant sur 403 patients mono-infectés par le VHC et traités par interféron  $\alpha$  et ribavirine. Le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire trois ans après la fin du traitement était trois fois plus élevé dans le groupe des non répondeurs que dans le groupe des répondeurs (57). Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études (58-59).

## II L'hépatite C chez le patient infecté par le VIH

### II.1 Epidémiologie de la co-infection par le VIH et le VHC

La prévalence de la co-infection par le VIH et le VHC dans la population de patients infectés par le VIH varie en fonction des régions du monde. Elle atteint 30% aux Etats-Unis et en Europe (60-61). Cette prévalence élevée s'explique par les modes de transmission communs aux deux virus.

La mise à disposition des inhibiteurs de protéase (IP) en 1996 s'est accompagnée d'une diminution des cas de SIDA et de la mortalité liée au VIH. Une conséquence de la survie prolongée des patients infectés par le VIH est une morbidité et une mortalité accrues en rapport avec la co-infection par le VHC (62-63). L'hépatite C est désormais une des principales causes de décès chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, comme le démontrent plusieurs études réalisées en Europe et aux Etats-Unis. En France, dans l'étude Mortalité 2000 menée dans 185 hôpitaux, 13% des décès recensés au cours de l'année 2000 étaient de cause hépatique. Parmi les patients co-infectés par le VIH et le VHC, les décès de cause hépatique représentaient 31% des décès, alors que ceux dus au VIH représentaient 29% (64). L'étude Mortalité 2005, réalisée dans 341 hôpitaux sur les décès recensés au cours de l'année 2005, confirme les résultats précédents avec une incidence de décès de cause hépatique de 15,4% dont la majorité est liée au VHC. Cette étude a également mis en lumière le rôle croissant du carcinome hépatocellulaire dans les décès liés au VHC chez les patients co-infectés, avec une incidence qui est passée de 15% en 2000 à 25% en 2005 (65-66).

De même, dans l'étude Mortavic 2005, menée à partir d'une cohorte de 24 000 patients infectés par le VIH, dont 19% étaient co-infectés par le VIH et le VHC, les décès de cause hépatique représentaient 17% de l'ensemble des décès enregistrés et étaient significativement

plus fréquents en 2005 par rapport à 2003 (12,6%), 2001 (14,3%), 1997 (6,6%) et à 1995 (1,5%) (67). Des résultats comparables ont été rapportés aux Etats-Unis et en Europe (68-69). Cependant, alors que la plupart des études réalisées en Europe et aux Etats-Unis montrent une augmentation croissante de la morbi-mortalité due aux maladies chroniques du foie, une étude monocentrique récente menée en Espagne rapporte que la morbi-mortalité due aux maladies hépatiques chez les patients infectés par le VIH semble avoir atteint un plateau. En effet, dans cette étude, les admissions liées à une hépatopathie sont passées de 23% entre 2001 et 2002 à 9% entre 2003-2004, et 8,7% entre 2005 et 2007. L'infection par le VHC représentait 78% de ces admissions, l'infection par le virus de l'hépatite B (VHB), 2% et la co-infection par le VHC et le VHB, 14%. Les décès de cause hépatique étaient de 42% entre 2001 et 2002, 19% entre 2003 et 2004 et 36% entre 2005 et 2007. L'infection par le VHC était responsable de 87% de ces décès. La baisse observée dans les admissions et à une moindre mesure dans les décès liés à l'infection par le VHC, serait imputable à un effet bénéfique des HAART sur l'évolution de l'infection par le VHC, à une prise en charge précoce de cette infection et à une diminution de l'utilisation des antirétroviraux hépatotoxiques.

## **II.2 Histoire naturelle de la co-infection par le VIH et le VHC**

### **II.2.1 Influence de l'infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC**

#### **II.2.1.1 Une évolution plus rapide de l'infection par le VHC**

##### **II.2.1.1.1 Une évolution plus rapide vers la cirrhose**

Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, les lésions histologiques hépatiques sont généralement plus sévères avec une évolution plus fréquente et plus rapide vers la cirrhose, en comparaison avec les patients mono-infectés par le VHC. Dans une étude rétrospective portant sur 547 patients infectés par le VHC dont 116 co-infectés par le VIH et le VHC, 14,9% des patients co-infectés avaient une cirrhose 10 ans après la contamination par le VHC; ce pourcentage était seulement de 2,6 % chez des patients non infectés par le VIH. La durée moyenne de constitution de la cirrhose était de 6,9 ans chez les patients co-infectés et de 23,2 ans chez les patients non infectés par le VIH (70).

Dans une autre étude rétrospective portant sur 553 patients dont 52 co-infectés par le VIH et le VHC, la prévalence de la cirrhose était évaluée à 19,8% chez les patients co-infectés alors qu'elle était de 11% chez les patients mono-infectés par le VHC. Le délai de survenue de la cirrhose n'était pas différent dans les deux groupes. Chez les patients mono-infectés par le VHC, le délai de survenue de la cirrhose variait selon l'âge du patient lors de la contamination par le VHC. Il était en moyenne de 13,5 ans chez les patients contaminés par le VHC avant

## Chapitre 1 : Etat actuel des connaissances

L'hépatite C chez le patient infecté par le VIH

Histoire naturelle de la co-infection par le VIH et le VHC

Influence de l'infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC

Une évolution plus rapide de l'infection par le VHC

l'âge de 40 ans et de 8,4 ans chez ceux contaminés par le VHC après l'âge de 40 ans. Cette différence n'était pas observée chez les patients co-infectés (71).

Enfin, une étude comparative portant sur 122 patients mono-infectés par le VHC et 122 patients co-infectés VIH-VHC appariés a étudié la progression de la fibrose, calculée par le rapport du score de fibrose à la biopsie hépatique et de la durée de l'infection par le VHC. Elle a mis en évidence une progression plus rapide de la fibrose chez les patients co-infectés, comparativement aux patients mono-infectés (taux médian de progression de la fibrose : 0,106 vs 0,153) (Figure 3) (72).

## Chapitre 1 : Etat actuel des connaissances

L'hépatite C chez le patient infecté par le VIH

Histoire naturelle de la co-infection par le VIH et le VHC

Influence de l'infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC

Une évolution plus rapide de l'infection par le VHC

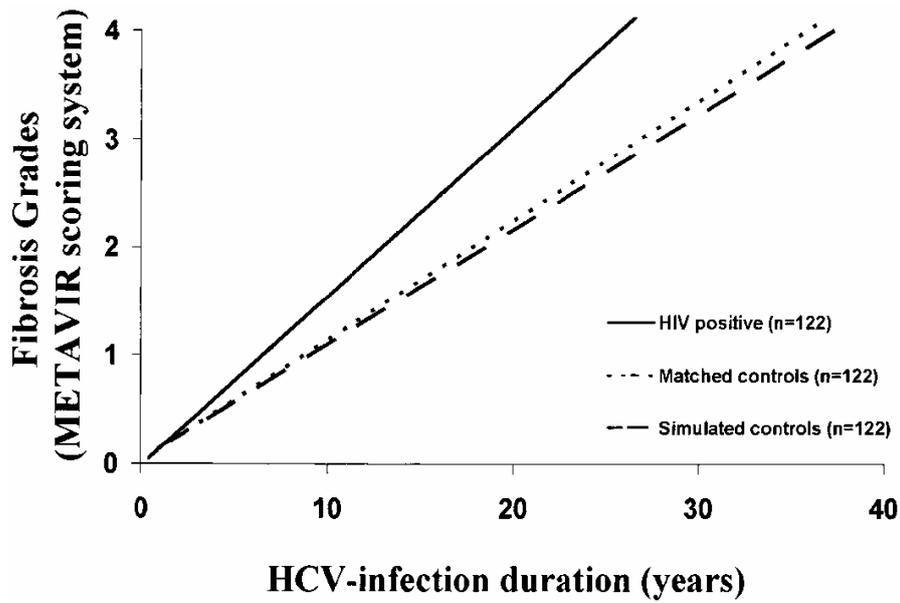


Figure 3 : Influence du VIH sur la vitesse de progression vers la cirrhose (Benhamou *et al*, Hepatology 1999)

### **II.2.1.1.2 Une incidence plus élevée de décompensation de la cirrhose**

En cas de cirrhose, le risque de décompensation est également élevé chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC. Dans une étude prospective réalisée avant l'ère des HAART portant sur 223 patients hémophiles, dont 97 co-infectés par le VIH et le VHC, le risque de développer une décompensation hépatique 10 à 20 ans après la contamination par le VHC était multiplié par 3 chez les patients co-infectés. L'incidence cumulative de décompensation hépatique était de 17%, 10 ans après l'infection par le VIH (73). Dans une autre étude de cohorte réalisée avant l'ère des HAART et portant sur 183 patients hémophiles, l'infection par le VIH et le VHC multipliait le risque de décompensation hépatique par 21, comparativement aux patients mono-infectés par le VHC (74).

L'effet bénéfique des HAART sur la survenue de décompensation de la cirrhose a été étudié dans quelques études qui ont toutes montré un effet bénéfique (7, 75). Ainsi, dans une étude portant sur 157 patients hémophiles masculins infectés par le VHC, dont 85 co-infectés par le VIH et le VHC, le risque relatif de développer une décompensation hépatique était 3 fois plus élevé chez les co-infectés que chez les mono-infectés par le VHC. Parmi les patients co-infectés, le risque relatif de survenue d'une décompensation hépatique était plus élevé chez ceux qui n'avaient pas de HAART que chez les patients traités par HAART (75).

### **II.2.1.1.3 Une incidence plus élevée d'hépatocarcinome**

L'incidence de l'hépatocarcinome est également plus élevée chez les patients co-infectés. Dans une étude portant sur 304 000 patients infectés par le VIH, le risque de développer un hépatocarcinome était multiplié par 2 chez les patients hémophiles et toxicomanes (donc à haut risque d'avoir une hépatite C), comparativement aux patients hétérosexuels ou homosexuels (76). Dans une autre étude, l'hépatocarcinome survenait à un âge plus jeune avec un délai de survenue plus court chez les co-infectés, comparativement aux patients mono-infectés par le VHC (77).

### **II.2.1.1.4 Une mortalité liée aux complications de l'hépatite C plus élevée**

Les patients co-infectés par le VIH et le VHC présentent un risque de mortalité liée au VHC plus élevé que les patients mono-infectés par le VHC. Une mortalité plus élevée chez les patients co-infectés était rapportée dans une cohorte de 4865 patients hémophiles infectés par le VHC et suivis pendant 25 ans, dont 1218 patients co-infectés par le VIH et le VHC. Le risque cumulé de mortalité à 25 ans liée à une hépatopathie chronique ou un hépatocarcinome était de 1,4% chez les patients mono-infectés par le VHC, quel que soit l'âge à la contamination par le VHC. Ce risque augmentait avec l'âge lors de la contamination et atteignait 14,3% chez les patients infectés après l'âge de 45 ans. Chez les patients co-infectés, le risque de mortalité était de 6,5%, quel que soit l'âge à la contamination par le VHC, et atteignait 18,7% chez les patients infectés après l'âge de 45 ans (78).

L'effet des HAART sur la mortalité a été étudié chez 285 patients co-infectés par le VIH et le VHC, dont 93 sous HAART, 55 sous inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

## Chapitre 1 : Etat actuel des connaissances

L'hépatite C chez le patient infecté par le VIH

Histoire naturelle de la co-infection par le VIH et le VHC

Influence de l'infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC

Une évolution plus rapide de l'infection par le VHC

(INTI) seul et 137 naïfs de tout traitement antirétroviral. Les patients sous HAART avaient une mortalité hépatique plus faible que les patients traités par INTI seuls et les patients naïfs (0,45, 0,69 et 1,7 pour 100 personnes-années, respectivement) (79). Ces résultats ont été confirmés par d'autres études (80-81).

### II.2.1.2 Les facteurs associés à l'évolution de l'hépatite C

De nombreux auteurs ont étudié les facteurs de progression de l'hépatite C au cours de la co-infection. Comme chez les patients mono-infectés par le VHC, cette progression n'est pas linéaire et la cirrhose peut survenir rapidement (82).

Avant l'ère des HAART, trois facteurs étaient identifiés comme associés à la progression de la fibrose : un nombre de lymphocytes TCD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, une consommation d'alcool supérieure à 50 grammes/j et un âge supérieur à 25 ans lors de la contamination par le VHC (72).

Depuis l'ère des HAART, le rôle bénéfique ou délétère du traitement antirétroviral sur la progression de la fibrose est débattu. La majorité des études publiées ne montre pas d'évolution plus rapide de la fibrose chez les patients traités par HAART (9-10, 83-85). Ainsi, dans l'étude EUROSIDA portant sur 914 patients co-infectés par le VIH et le VHC, les HAART n'étaient pas associées à une fibrose sévère (F3-F4). Les facteurs indépendamment associés à une fibrose sévère dans cette étude étaient l'âge lors la biopsie hépatique >35ans, une consommation d'alcool >50grammes/j et un nombre de lymphocytes TCD4 <500/mm<sup>3</sup> (10). D'autres études ont démontré un effet bénéfique des HAART, notamment celles contenant un IP (75, 86-89). Ainsi, dans une étude rétrospective ayant mesuré la progression de la cirrhose en fonction du type de HAART (avec IP versus sans IP) chez 182 patients co-infectés par le VIH et le VHC, les patients prenant un IP progressaient moins vite vers la cirrhose que les patients ne prenant pas d'IP (RR=4,74 ; p=0,016) (86). Une autre étude rétrospective portant sur 381 patients dont 85 co-infectés compare la progression de la cirrhose dans 4 groupes de patients (groupe 1 : patients mono-infectés par le VHC, 2 : patients naïfs ou recevant uniquement des INTI, 3 : patients recevant des HAART, et 4 : patients ayant reçu initialement des INTI et suivi de HAART par la suite). Cette étude a montré que le risque de développer une cirrhose plus de 25 ans après la contamination était 3 fois plus élevé dans le groupe des naïfs ou des patients traités par INTI que

dans les groupes traités par HAART (incidence :16% dans le groupe 1, 24% dans le groupe 3, 72% dans le groupe 2 et 38% dans le groupe 4) (89). En revanche, un effet délétère des HAART, notamment ceux contenant la névirapine a été rapporté dans une étude prospective comparant l'effet des HAART contenant la névirapine à celui des HAART contenant un IP, sur la progression de la fibrose. Dans cette étude, l'âge à la contamination par le VHC <20 ans, un chiffre de lymphocytes TCD4<250/mm<sup>3</sup> et l'utilisation de HAART contenant de la névirapine étaient significativement associés à une progression de la fibrose (90).

Cette plus grande sévérité et l'évolution plus rapide de l'hépatite C en cas de co-infection pourraient être dues à plusieurs mécanismes (Figure 4) (91):

- une hépatite de restauration immunitaire favorisée par les HAART ;
- une cytotoxicité directe du VHC liée à l'augmentation de la réplication virale favorisée par le déficit immunitaire ;
- une hépatotoxicité des antirétroviraux, mais aussi d'autres toxicités notamment l'alcool;
- une stéatose hépatique d'origine métabolique ou toxique.

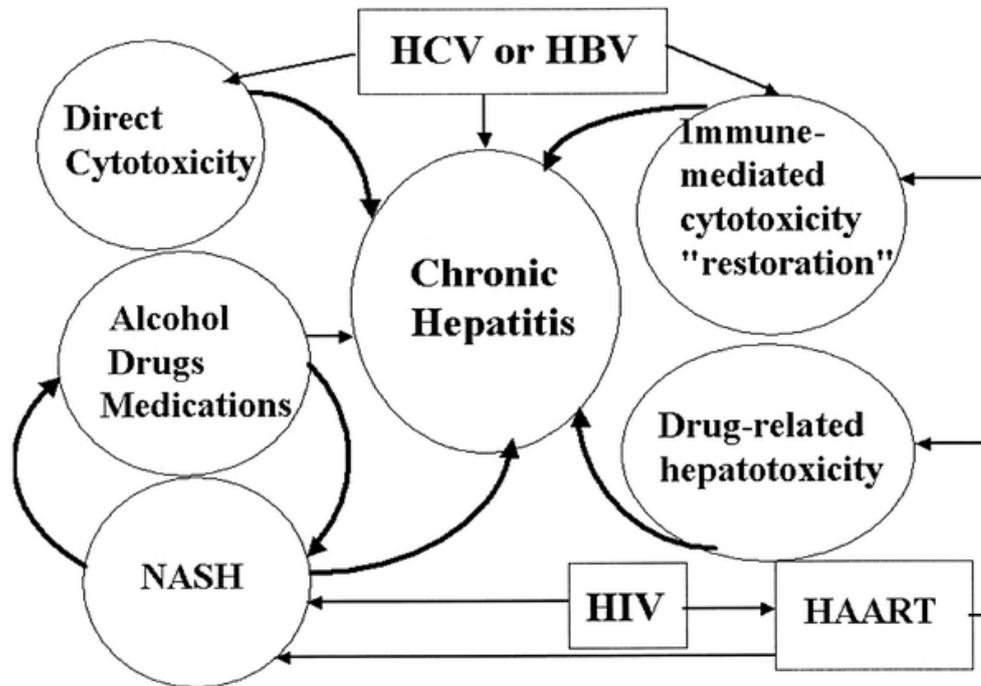


Figure 4 : Mécanismes d'hépatotoxicité pouvant expliquer la sévérité et de l'évolution plus rapide de l'hépatite C chez les patients infectés par le VIH (S. Pol et al, Clin Infect Dis, 2004)

### II.2.1.3 Une charge VHC plasmatique plus élevée

L'infection par le VIH augmente significativement la charge VHC plasmatique (92-93). Chez les patients hémophiles mono-infectés par le VHC, la charge VHC plasmatique s'élève progressivement avec le temps mais s'accroît beaucoup plus rapidement chez les patients co-infectés. Dès la séroconversion VIH, une élévation nette de la charge VHC plasmatique pouvant atteindre 58 fois la valeur pré-séroconversion est observée, puis la charge virale s'accroît au fur et à mesure que progresse l'immunodépression (94). L'augmentation de la charge VHC plasmatique s'accompagne d'un risque élevé de transmission du VHC. Ce risque passe de 6 à 20 % en cas de transmission maternofoetale et de 0 à 3 % en cas de transmission sexuelle (95-97).

L'influence des HAART sur la charge VHC plasmatique des patients co-infectés reste controversée (98). Plusieurs études ont démontré que les traitements antirétroviraux sont sans effet sur la réplication du VHC. Dans une étude portant sur 22 patients recevant des HAART incluant un inhibiteur de protéase, aucune diminution significative de la charge VHC plasmatique après 3, 6 ou 9 mois de traitement antirétroviral n'a été observée (99). Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres études (100-101).

Contrairement à ces études, d'autres ont montré une augmentation de la charge VHC plasmatique sous HAART (102-103). Ainsi, dans une étude portant sur 12 patients co-infectés, une augmentation rapide mais transitoire  $\geq 0,2$  log de l'ARN VHC a été rapportée chez 10 patients au 14 et 21<sup>e</sup> jour après l'initiation des HAART. L'augmentation de la charge VHC plasmatique était indépendante du type de HAART (avec IP vs sans IP)(102).

Enfin, dans une étude récente portant sur 112 patients co-infectés par le VIH et le VHC issus de la cohorte APROCO et initiant des HAART incluant un inhibiteur de protéase, puis suivis pendant 24 mois, aucune modification significative de la charge VHC plasmatique n'a été

## Chapitre 1 : Etat actuel des connaissances

L'hépatite C chez le patient infecté par le VIH

Histoire naturelle de la co-infection par le VIH et le VHC

Influence de l'infection par le VIH sur l'histoire naturelle de l'infection par le VHC

Une charge VHC plasmatique élevée

observée après 24 mois de traitement chez 52% des patients. A l'inverse, une augmentation significative ( $>0,5\log_{10}$ ) était observée chez 28% des patients, alors que 20% des patients avaient une baisse significative ( $>0,5\log_{10}$ ) de la charge VHC plasmatique. Le nombre de lymphocytes TCD4+, la charge VIH plasmatique et le traitement par IP n'influençaient pas la charge VHC plasmatique (104).

Il n'existe pas encore d'explication à l'augmentation de la charge VHC plasmatique sous HAART. Les hypothèses évoquées sont une activation de la réponse immune cytotoxique qui entraînerait une destruction des hépatocytes infectés et une libération du VHC dans le plasma (105-106). On évoque également une baisse de la production d'interféron  $\alpha$  due à la baisse de la charge VIH plasmatique, ce qui favoriserait une augmentation de la charge VHC plasmatique (107).

## **II.2.2 Influence de l'infection par le VHC sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH**

Les études cliniques concernant l'impact de l'infection par le VHC sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH donnent des résultats contradictoires.

Avant l'ère des HAART, les différentes études n'ont pas retrouvé de différence statistiquement significative dans la progression clinique, immuno-virologique et la survie des patients co-infectés par le VIH et le VHC par rapport aux patients mono-infectés par le VIH (60, 108-110).

Depuis l'ère des HAART, les résultats des différentes études sont contradictoires. En effet, certaines études ont démontré une progression plus rapide de l'infection par le VIH chez les patients co-infectés. Dans la cohorte suisse, l'analyse des données de 3111 patients infectés par le VIH dont 1157 patients co-infectés par le VIH et le VHC initiant un traitement antirétroviral a montré que la probabilité de survenue d'un événement classant SIDA ou d'un décès était significativement associée au VHC (111). Ce risque de progression plus élevé chez les co-infectés serait principalement dû à une plus faible augmentation des lymphocytes TCD4 un an après le début des HAART, comparativement aux patients mono-infectés par le VIH (111). Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres études (112-115).

A l'inverse, d'autres études n'ont pas retrouvé de différence statistiquement significative en terme de risque de progression clinique, immuno-virologique et de survie entre des patients co-infectés et des patients mono-infectés par le VIH (61, 116-118). Ainsi, dans la cohorte EUROSIDA, sur 5957 patients infectés par le VIH dont 1960 co-infectés par le VHC, aucune association significative n'a été trouvée entre l'incidence des événements SIDA ou les décès et le statut VHC. De même, il n'y avait aucune différence dans la réponse virologique et

**Chapitre 1 : Etat actuel des connaissances**

L'hépatite C chez le patient infecté par le VIH

Histoire naturelle de la co-infection par le VIH et le VHC

Influence de l'infection par le VHC sur l'histoire naturelle de l'infection par le VIH

immunologique au traitement antirétroviral entre les patients co-infectés et les patients mono-infectés par le VIH (61).

## II.3 Foie et traitement antirétroviral

### II.3.1 Incidence de l' hépatotoxicité des antirétroviraux

L'incidence d'une hépatotoxicité sévère sous traitements antirétroviraux varie entre 2 et 18% (119-122). Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, l'hépatotoxicité, particulièrement les formes sévères (grade 3-4), est plus fréquente avec un risque multiplié par 2 à 10 par rapport aux patients non co-infectés (123). Le risque d'hépatotoxicité serait plus élevé chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 (124-126). Ainsi, dans une étude portant sur 492 patients co-infectés initiant une HAART, l'incidence d'une hépatotoxicité de grade  $\geq 3$  était de 25 pour 100 personnes-années chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 et 11 pour 100 personnes-années chez les patients infectés par un autre génotype. Une hépatotoxicité de grade  $\geq 3$  était indépendamment associée au VHC de génotype 3, au sexe masculin, à une co-infection par le virus de l'hépatite B, à un taux élevé d'ALAT à l'initiation des HAART et à un nombre bas de lymphocytes TCD4+ à l'initiation des HAART (126).

## **II.3.2 Mécanismes de l' hépatotoxicité des antirétroviraux**

Quatre mécanismes principaux sont impliqués dans l'hépatotoxicité des antirétroviraux : une toxicité directe dose-dépendante du traitement, une réaction d'hypersensibilité, une toxicité mitochondriale et une restauration immunitaire secondaire à l'initiation du traitement antirétroviral (123, 127).

### **II.3.2.1 Toxicité directe dose-dépendante**

La toxicité directe dose-dépendante se caractérise par la possibilité d'une reproduction expérimentale et une relative constance dans l'apparition des complications et des types de l'atteinte histologique (123).

### **II.3.2.2 Réactions d'hypersensibilité**

Les hépatites immunoallergiques sont idiosyncrasiques. Elles sont imprévisibles, non dose-dépendantes et non reproductibles. Le médicament ou son métabolite se fixent à une protéine pour créer un néoantigène qui induit une immunisation spécifique responsable d'une atteinte hépatique. Elles apparaissent le plus souvent dans les 4 à 6 premières semaines de traitement (123, 128).

### **II.3.2.3 Toxicité mitochondriale**

La toxicité mitochondriale est due à l'inhibition de l'ADN polymérase  $\gamma$ , enzyme responsable de la réplication de l'ADN mitochondrial. La déplétion en ADN mitochondrial entraîne un

dysfonctionnement de la chaîne respiratoire cellulaire et inhibe les voies d'oxydation des acides gras et du pyruvate. Cette toxicité se traduit par une stéatose microvésiculaire et une baisse du nombre de mitochondries (123, 128).

#### **II.3.2.4 La restauration immunitaire**

La reconstitution immunitaire suivant l'instauration des HAART induit une restauration des réponses immunitaires anti-VHC, objectivée par une augmentation des lymphocytes TCD8, des marqueurs de la réponse immunitaire spécifique anti-VHC comme les IgG anti-core du VHC, ainsi qu'une augmentation du CD26 soluble, marqueur de l'activité immunitaire T dans les processus inflammatoires hépatiques (129). La restauration de la réponse immunitaire anti-VHC se traduit par une lyse massive des hépatocytes infectés et une augmentation des transaminases sériques (123, 127). Cependant, le rôle de la reconstitution immunitaire dans la survenue d'une hépatotoxicité sous HAART n'est pas confirmé par tous les auteurs (130-131). Ainsi, dans une étude portant sur 42 patients co-infectés initiant un traitement par HAART, une corrélation entre le degré d'augmentation des lymphocytes TCD4 et le risque de cytolyse hépatique n'a pas été observée (131).

### **II.3.3 L'hépatotoxicité des principales classes médicamenteuses**

#### **II.3.3.1 L'hépatotoxicité des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse**

##### **II.3.3.1.1 L'hépatotoxicité liée à la névirapine**

Une hépatotoxicité sévère liée à la névirapine survient chez 4 à 15% des patients infectés par le VIH avec un risque plus 2 à 4 fois plus élevé en cas de co-infection par le VIH et le VHC (132-133). Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, cette incidence varie en fonction du stade histologique de l'hépatite C. L'hépatotoxicité est plus fréquente en cas de fibrose sévère avec une incidence pouvant atteindre 25% (134).

Dans certains cas, l'hépatotoxicité survient précocement (20 à 130 jours suivant l'initiation du traitement) et s'associe à des signes d'hypersensibilité (132, 135). Cette réaction d'hypersensibilité est à l'origine des lésions hépatiques (132, 135-136). Le sexe féminin, un nombre de lymphocytes TCD4  $> 250/\text{mm}^3$ , un indice de masse corporelle (IMC) faible et la présence de l'antigène d'histocompatibilité DRB1\*0101 seraient des facteurs de risque indépendants d'hypersensibilité à la névirapine (123). Cependant, dans d'autres études, la toxicité hépatique de la névirapine survient plus tardivement après le quatrième mois, reflétant un mécanisme de toxicité cumulative directe, dose-dépendante (133, 137). Ce mécanisme de toxicité directe est étayé par les études cas-témoins montrant une association entre les concentrations plasmatiques élevées de névirapine et la présence d'une toxicité hépatique (137). Des études récentes, portant sur un nombre plus élevé de patients n'ont pas confirmé cette association (138-139).

### **II.3.3.1.2 L'hépatotoxicité liée à l'éfavirenz**

L'éfavirenz est moins hépatotoxique que la névirapine, avec une incidence d'hépatotoxicité sévère de 1 à 8% (132-133). Comme la névirapine, la toxicité hépatique de l'éfavirenz est plus fréquente en cas de coinfection, et au stade de fibrose sévère (134).

### **II.3.3.1.3 L'hépatotoxicité liée à l'étravirine**

Contrairement à la névirapine et à l'éfavirenz, aucune toxicité hépatique sévère n'a été à ce jour identifiée pour l'étravirine (140).

### **II.3.3.2 L'hépatotoxicité des inhibiteurs de protéase**

Une hépatotoxicité sévère secondaire à la prise d' IP survient chez 5,9 à 12,3% des patients co-infectés par le VIH et le VHC (130, 141). Parmi les IP, les molécules le plus souvent responsables d'atteinte hépatique sont le ritonavir, le tipranavir, et l'indinavir (123, 142-143). Le ritonavir à forte dose est le plus hépatotoxique et a été responsable de formes graves d'hépatites (141, 144-145). Utilisé à faible dose comme booster d'autres IP, son hépatotoxicité est faible (103, 146). Par contre, le risque d'hépatotoxicité semble plus faible pour le saquinavir, le nelfinavir, le lopinavir, le darunavir et rare pour l'amprénavir (123).

Les mécanismes impliqués dans l'hépatotoxicité des IP ne sont pas bien connus. Cette hépatotoxicité pourrait être liée à une toxicité directe (11, 128, 142-143) ou à un syndrome de reconstitution immunitaire (106).

### **II.3.3.3 L'hépatotoxicité des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse**

Les INTI sont responsables d'hépatites aiguës rares mais sévères liées à une cytopathie mitochondriale avec acidose lactique parfois mortelle (147-151). Son expression anatomopathologique est une stéatose hépatique microvésiculaire. En culture cellulaire, le gradient de toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, évalué par la mesure de la déplétion en ADN mitochondrial, est le suivant : zalcitabine > didanosine > stavudine > zidovudine > lamivudine = abacavir = ténofovir (35). L'abacavir et le ténofovir ont une très faible toxicité mitochondriale (35). Une toxicité mitochondriale additive est observée en cas d'utilisation combinée de ces INTI. Les combinaisons les plus hépatotoxiques sont celles utilisant la didanosine, la stavudine et l'AZT (152). En cas de traitement contre l'hépatite C, la ribavirine en association avec la didanosine ou la stavudine augmente significativement le risque d'acidose lactique (153).

## II.4 Traitement de l'hépatite C chez le patient infecté par le VIH

### II.4.1 Efficacité du traitement contre le VHC chez le patient infecté par le VIH

Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, trois grands essais thérapeutiques ont évalué l'efficacité de la bithérapie interféron  $\alpha$  pégylé + ribavirine (ACTG5071, APRICOT, RIBAVIC) (153-155). Ces différents essais ont montré la supériorité de la bithérapie interféron pégylé + ribavirine par rapport à l'interféron  $\alpha$  standard + ribavirine en terme de réponse virologique soutenue (RVS). Cependant, les taux de RVS ne dépassent pas 40% et varient selon le génotype du VHC. Dans l'essai Ribavic, le taux de RVS était de 17% chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 et 44% chez les patients infectés par le VHC de génotype 2, 3 ou 5 (153). Dans les autres essais, le taux de RVS chez les patients de génotype 2 ou 3 était plus élevé, de l'ordre de 62 à 73% (154-155). Les principaux facteurs prédictifs d'une RVS mis en évidence dans les 3 grands essais étaient une infection par un VHC de génotype 2 ou 3 et l'utilisation d'interféron  $\alpha$  pégylé. D'autres facteurs semblent importants, bien que les résultats ne soient pas tous concordants : charge VHC plasmatique inférieure à 800 000 UI/ml et âge inférieur à 40 ans (153-155). La cinétique virale précoce a aussi une très forte valeur prédictive sur la RVS. Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, une négativation de la charge VHC plasmatique à S4 a une valeur prédictive positive pour une RVS de 90 à 95% (156-157) et une réduction de la charge VHC plasmatique  $<2$  log à S12 est prédictive de l'absence de RVS dans 98% des cas (154-155).

## II.4.2 Tolérance du traitement contre le VHC chez le patient infecté par le VIH

Les effets indésirables de la bithérapie interféron  $\alpha$  pégylé + ribavirine chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC recevant un traitement antirétroviral ne sont globalement pas différents de ceux des patients mono-infectés par le VHC. En ce qui concerne l'interféron  $\alpha$ , ces effets indésirables sont un syndrome pseudo grippal, une perte de poids, des troubles neuropsychiques (dépression, irritabilité, insomnie, troubles cognitifs), une cytopénie (leucopénie, thrombopénie, lymphopénie) et des troubles thyroïdiens (hypo- ou hyperthyroïdie). En ce qui concerne la ribavirine, les effets indésirables sont une anémie hémolytique et une toxicité foetale.

A ces problèmes de tolérance du traitement anti-VHC, se surajoutent les effets secondaires des traitements antirétroviraux. Les interactions entre traitements anti-VHC et traitements antirétroviraux ne sont pas négligeables. Ainsi, la fréquence des effets secondaires liés au traitement anti-VHC est plus grande chez les patients co-infectés, conduisant à des arrêts de traitement chez 25 à 39% des patients (153, 155). Certaines complications, comme une toxicité mitochondriale, ont été décrites chez les patients co-infectés. La survenue d'une toxicité mitochondriale au cours du traitement anti-VHC résulte le plus souvent d'une interaction entre la ribavirine et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. L'INTI le plus souvent impliqué est la didanosine (153, 158-159). La ribavirine entraîne une augmentation de la phosphorylation de la didanosine par inhibition de l'iosine monophosphate déhydrogénase, avec pour conséquence une augmentation des concentrations de didanosine probablement à l'origine d'une majoration de sa toxicité (160-161). Dans l'essai Ribavic, la didanosine était fortement associée au risque de toxicité mitochondriale symptomatique définie par une acidose lactique et une pancréatite. La didanosine est

## **Chapitre 1 : Etat actuel des connaissances**

L'hépatite C chez le patient infecté par le VIH

Traitement de l'hépatite C chez le patient infecté par le VIH

Tolérance du traitement contre le VHC chez le patient infecté par le VIH

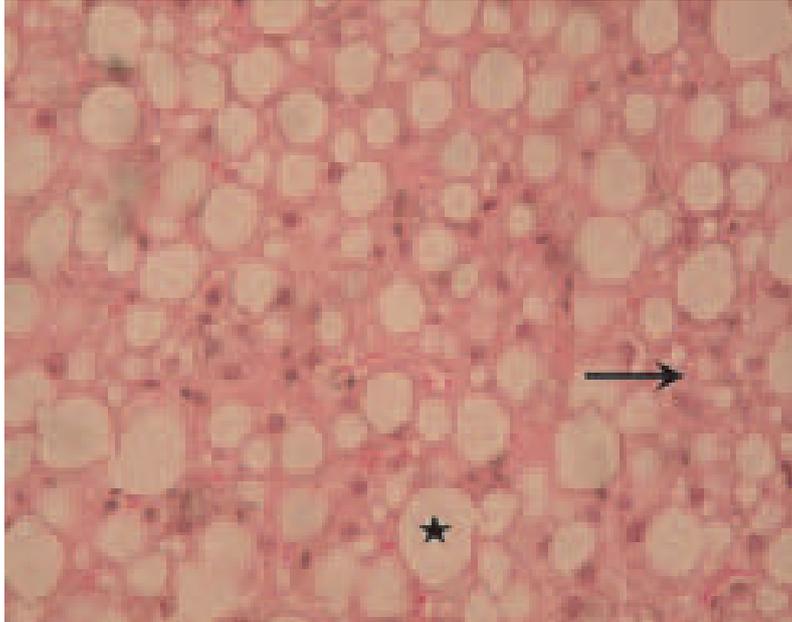
également associée à la survenue d'une décompensation hépatique au cours du traitement anti-VHC chez les patients cirrhotiques (153, 155).

### III Stéatose hépatique et co-infection VIH-VHC

#### III.1 Définition

La stéatose hépatique est définie par l'accumulation de triglycérides dans le tissu hépatique. Cette accumulation de triglycérides dans le foie résulte d'une augmentation de leur synthèse à partir des acides gras libres ou d'une diminution de leur excrétion hépatique sous forme de lipoprotéine (VLDL) (162).

Selon la taille des dépôts lipidiques, il existe deux formes histologiques de stéatose (Figure 5) (163). La stéatose macrovésiculaire est caractérisée par la présence de grandes vacuoles de graisse gonflant les cellules hépatiques et refoulant le noyau à la périphérie. La stéatose microvésiculaire est caractérisée par la présence de petites vacuoles lipidiques s'accumulant dans le cytoplasme, les cellules prenant alors un aspect spumeux avec un noyau central.



**Figure 5 : Coupe histologique d'un foie stéatosique : Macro-vacuole (étoile) et micro-vacuole (flèche) (d'après B Guiu et *al*; Journal de Radiologie 2007)**

### III.2 Mécanismes

L'augmentation de la synthèse des triglycérides peut être due à une augmentation de la libération des acides gras du tissu adipeux d'origine alimentaire, à l'augmentation de leur synthèse à partir de l'acétylcoenzyme A ou à une réduction de leur oxydation hépatique. La diminution de l'excrétion hépatique des triglycérides peut être due à une diminution de la synthèse des VLDL (162).

Comme chez les patients mono-infectés par le VHC, l'origine de ces troubles chez les patients co-infectés est de trois ordres.

La stéatose peut être de nature métabolique. Dans ce cas elle est associée à des facteurs liés à l'hôte tels que l'obésité, le diabète de type 2, l'hyperlipidémie et la consommation excessive d'alcool (164-167).

La stéatose peut aussi être de nature virale, due à un effet cytopathogène direct du VHC. En effet, la protéine core du VHC induirait une stéatose en diminuant l'incorporation des triglycérides dans les VLDL (168). L'hypothèse d'une implication directe du VHC dans la pathogenèse de la stéatose est confirmée : 1) par l'association avec le VHC de génotype 3 suggérant l'implication de séquences virales spécifiques dans l'accumulation intracellulaire des lipides (169), 2) par la corrélation entre la sévérité de la stéatose et la répllication virale C dans le sérum (14, 164, 170) et dans le foie (171), et 3) par le fait que la réponse au traitement anti-VHC est associée à la disparition de la stéatose hépatique (170, 172).

Enfin, les traitements antirétroviraux, notamment les INTI et les IP, peuvent également induire une stéatose hépatique de mécanismes différents.

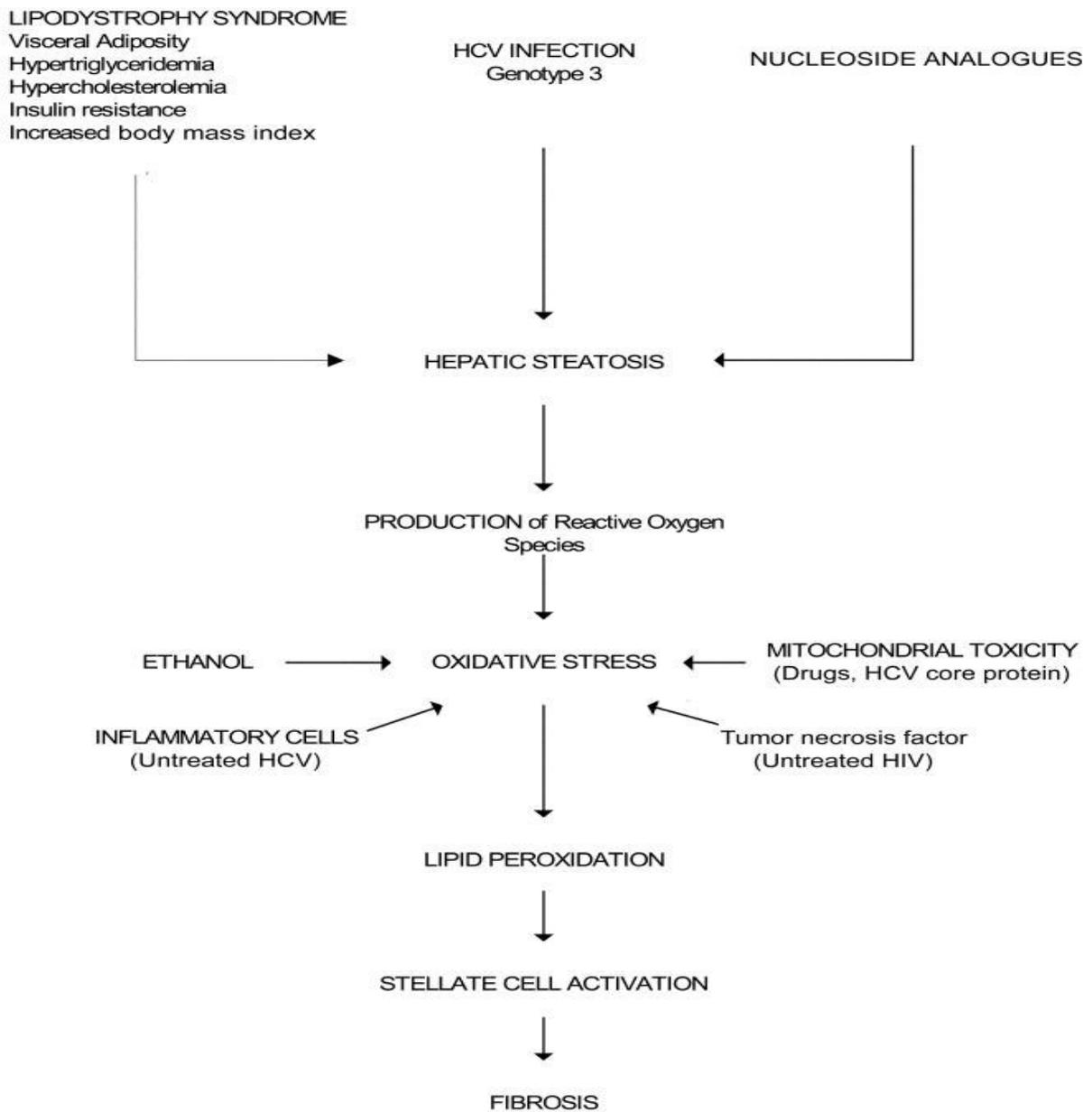
### III.3 Prévalence

La prévalence de la stéatose hépatique chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC varie de 34 à 72% selon les études (13, 173-182). Les formes modérées ou sévères (plus de 30% des hépatocytes touchés) sont présentes chez 4 à 48% des patients co-infectés (13, 173-179).

### III.4 Relation entre stéatose et fibrose hépatique

Plusieurs études ont mis en évidence une relation entre la présence et/ou la sévérité d'une stéatose et le stade de fibrose hépatique, tant chez les patients mono-infectés par le VHC (12, 171, 183-184) que chez les patients co-infectés (13, 176, 180-181). Il est maintenant bien établi que la stéatose induit un stress oxydatif et que les produits de peroxydation lipidique stimulent la production de collagène par les cellules étoilées du foie. La peroxydation lipidique pourrait être majorée par d'autres facteurs de stress oxydatif, tels que la prise d'alcool ou la toxicité mitochondriale des antirétroviraux. Elle pourrait également être induite par la protéine core du VHC et la production de  $TNF\alpha$ , en particulier chez les patients non traités par antirétroviraux (177) (Figure 6).

Outre son impact sur la fibrose, la stéatose pourrait aussi interférer sur la réponse au traitement contre le VHC. Plusieurs études réalisées chez les patients mono-infectés par le VHC ont montré une relation entre la présence d'une stéatose à la biopsie hépatique avant le traitement anti-VHC et la réponse virologique soutenue (170, 185-186). Cette relation était surtout présente chez les patients infectés par un VHC de génotype non 3. A l'inverse, chez les patients infectés par un VHC de génotype 3, les taux de réponse virologique soutenue n'étaient pas influencés par la présence d'une stéatose (170, 186). Ces résultats suggèrent donc que la stéatose en elle-même n'influence pas la réponse au traitement, mais que les facteurs métaboliques associés à la stéatose observée chez les patients infectés par un VHC de génotype non 3 (obésité, insulino-résistance, diabète) pourraient influencer la réponse thérapeutique. Ainsi, chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, certaines études ont mis en évidence un lien entre la présence d'une insulino-résistance et l'absence de réponse virologique soutenue au traitement contre le VHC (187).



**Figure 6 : Causes de stéatose hépatique et mécanisme du lien entre stéatose hépatique et fibrose au cours de la co-infection par le VIH et le VHC (d'après McGovern BH, Clin Inf Dis 2006)**

## IV Evaluation de la fibrose hépatique

### IV.1 La ponction-biopsie hépatique (PBH)

La PBH est l'examen de référence pour évaluer la fibrose hépatique. L'évaluation de l'atteinte hépatique au cours de l'hépatite C guide et conditionne l'attitude thérapeutique et la surveillance du patient. Elle a un intérêt diagnostique par la recherche d'autres co-morbidités ayant une valeur pronostique sur la progression de la fibrose telles que la stéatose. Le résultat de la PBH est interprété à l'aide de scores qualitatifs d'activité nécrotico-inflammatoire et de fibrose. Le score le plus utilisé est le score METAVIR, composé de quatre grades d'activité et de cinq stades de fibrose (Tableau 1) (188).

La PBH consiste en un prélèvement d'un petit fragment de foie, réalisé sous anesthésie locale ou générale, par voie transpariétale (percutanée intercostale droite) ou par voie transjugulaire (en cas de troubles de l'hémostase). Elle est réalisée sous guidage échographique afin d'améliorer la qualité du prélèvement (43).

**Tableau 1 : Classification METAVIR (Bedossa P et al, Hepatology 1996)**

<b>Score Activité</b>	
AO	sans activité
A1	activité minime
A2	activité modérée
A3	activité sévère
<b>Score Fibrose</b>	
F0	sans fibrose
F1	fibrose portale sans septa
F2	fibrose portale et quelques septas
F3	fibrose septale sans cirrhose
F4	cirrhose

#### **IV.1.1 Risques et inconvénients de la PBH**

Les complications les plus fréquentes qui apparaissent dans les 24 heures suivant la PBH sont le malaise vagal et la douleur décrits chez 2% et 20 à 30% des patients, respectivement (189-190). Les complications sévères sont l'hémorragie, la péritonite biliaire, la perforation d'un organe intra-abdominal, le pneumothorax. Ces complications surviennent dans 0,57 à 1,7% des cas (189-190). Le risque de décès est faible et est principalement lié aux complications hémorragiques (189). Ces complications rendent la PBH difficilement acceptable par les patients, d'autant plus si elle doit être répétée pour la surveillance de l'hépatite C.

#### **IV.1.2 Limites de la performance de la PBH**

La performance de la PBH a des limites. La variabilité de l'interprétation du stade de fibrose peut atteindre 30% (191). Cette variabilité est principalement liée à l'échantillonnage (191-193) qui ne représente qu'environ 1/50 000ème du volume total du foie. Par ailleurs, la répartition de la fibrose dans le foie est hétérogène. Il existe en effet des discordances selon la partie du foie prélevée. Ainsi, une étude a montré une concordance des résultats dans 45% des cas lorsque deux biopsies étaient réalisées au même moment en deux endroits différents du lobe droit du foie (193). Une biopsie d'une taille minimale de 25 mm est nécessaire pour une évaluation précise du stade de la fibrose (192). Les écarts liés à l'observateur sont aussi une source de variabilité de l'examen (194-195) et peuvent concerner jusqu'à 10% des biopsies interprétées (191).

## IV.2 Les marqueurs sériques non invasifs de fibrose

Les risques de la PBH, ses limites et son coût ont conduit ces dernières années de nombreuses équipes à proposer d'autres outils d'évaluation de la fibrose hépatique. Depuis longtemps, certains paramètres usuels tels que les transaminases, la numération des plaquettes et le taux de prothrombine sont reconnus comme des marqueurs indirects de fibrose (196). Plus récemment, les progrès de la connaissance des mécanismes de la fibrogenèse hépatique ont permis d'identifier d'autres marqueurs d'intérêt. Ainsi, les dosages sériques des composants de la matrice extracellulaire, de leurs produits de dégradation ou d'enzymes impliquées dans leur métabolisme ont été proposés comme marqueurs d'évaluation de la fibrose hépatique (197).

On distingue deux types de marqueurs sériques de fibrose : les marqueurs indirects et les marqueurs directs.

## **IV.2.1 Les marqueurs indirects de fibrose**

Les principaux marqueurs indirects utilisés seuls ou en association sont les suivants : haptoglobine, apolipoprotéine A1, urée, plaquettes, ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, taux de prothrombine, bilirubine totale et albumine (198-201).

### **IV.2.1.1 L'haptoglobine**

C'est une protéine synthétisée par le foie et dont la concentration sérique diminue en cas de fibrose. Sa sécrétion est diminuée par une cytokine, l'Hepatocyte Growth Factor (HGF), qui est activée lors de la fibrose (198).

### **IV.2.1.2 L'apolipoprotéine A1**

L'apolipoprotéine A1 (ApoA1) est synthétisée par les hépatocytes. C'est une protéine constitutive des HDL (High Density Lipoprotein) impliquées dans le transport du cholestérol. En cas de fibrose hépatique, il existe d'une part une diminution de la transcription de l'ApoA1, d'autre part un ralentissement de sa libération par les composants de la matrice extracellulaire déposés en excès, en particulier la fibronectine (199). Ceci expliquerait la diminution de la concentration sérique d'ApoA1.

### **IV.2.1.3 Les transaminases**

Les transaminases sont des enzymes synthétisées par les hépatocytes et dont l'activité sérique augmente en cas d'inflammation et de nécrose du tissu hépatique. Le ratio ASAT/ALAT a

fait l'objet de plusieurs études chez les patients mono-infectés par le VHC. Dans une étude portant sur 139 patients mono-infectés par le VHC, un ratio ASAT/ALAT >1 avait une bonne valeur prédictive positive et négative pour le diagnostic de cirrhose (202). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés dans d'autres études (203). Une étude portant sur 357 patients co-infectés par le VIH et le VHC a montré que le ratio ASAT/ALAT >1 avait une performance diagnostique médiocre avec une valeur prédictive positive de 23% et une aire sous la courbe ROC de 60% pour le diagnostic de cirrhose (204).

#### **IV.2.1.4 La numération des plaquettes**

Une thrombopénie inférieure à  $150\ 000/\text{mm}^3$  est corrélée à la présence d'une cirrhose (205-206). Chez les patients mono-infectés par le VHC, plusieurs études ont montré que la numération plaquettaire pouvait correctement prédire la présence ou l'absence d'une cirrhose (201, 203). La performance diagnostique de la numération plaquettaire a été étudiée chez 357 patients co-infectés par le VIH et le VHC. Les valeurs prédictives positives et négatives pour le diagnostic de cirrhose ( $<150\ 000/\text{mm}^3$ ) était de 33% et 92%, respectivement avec une aire sous la courbe ROC de 79% (204).

#### **IV.2.1.5 Les autres marqueurs indirects**

La  $\gamma$ GT est une enzyme synthétisée par les hépatocytes. Sa concentration augmente en cas de fibrose mais les mécanismes de cette augmentation sont inconnus.

Le taux de prothrombine est corrélé à la présence d'une cirrhose pour des valeurs inférieures à 70%. Dans une étude réalisée chez les patients mono-infectés par le VHC, le taux de

## Chapitre 1 : Etat actuel des connaissances

Evaluation de la fibrose hépatique

Les marqueurs sériques non invasifs de fibrose

Les marqueurs indirects de fibrose

prothrombine avait une bonne performance diagnostique pour la cirrhose (207). Mais ce résultat n'a pas été confirmé dans d'autres études (203).

La bilirubine est un pigment protéique issu de la dégradation de l'hémoglobine. Elle est normalement épurée du sang par le foie qui l'élimine dans la bile. En cas de fibrose, la concentration plasmatique de bilirubine conjuguée augmente.

L'urée est synthétisée par le foie. En cas de cirrhose, sa synthèse est diminuée du fait de l'insuffisance hépatocellulaire (208).

## **IV.2.2 Les marqueurs directs de fibrose**

Ce sont des substances impliquées dans la constitution ou la dégradation de la matrice extracellulaire. Ce sont l'alpha2-macroglobuline, l'acide hyaluronique, le peptide aminoterminal du procollagène III, la laminine, le collagène de type IV et son fragment 7S, les métalloprotéases matricielles (MMP) et leurs inhibiteurs (TIMP). Les plus connus sont l'alpha2-macroglobuline et l'acide hyaluronique (197).

### **IV.2.2.1 L'alpha2-macroglobuline**

C'est une protéine synthétisée par les cellules stellaires du foie au cours des processus inflammatoires et fibrosants. Sa concentration sérique augmente avec la fibrose (209-210). Cette augmentation est due à l'activation des cellules stellaires au cours de la fibrogénèse. L'alpha2-macroglobuline inhibe les métalloprotéases (enzymes impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire) et augmente ainsi la fibrose.

### **IV.2.2.2 L'acide hyaluronique**

Il est produit par les cellules étoilées du foie. Il entre dans la composition de la matrice extracellulaire hépatique et est éliminé de la circulation par les cellules endothéliales du foie. L'augmentation de son taux sérique est liée d'une part à une augmentation de sa synthèse, d'autre part à une diminution de sa clairance hépatique. L'acide hyaluronique est considéré comme le marqueur direct le plus fiable au cours des hépatopathies chroniques (203).

### IV.2.2.3 Les autres marqueurs directs

Le propeptide N-terminal du procollagène de type III (PIIINP) est aussi un des marqueurs sériques les plus étudiés. Le PIIINP sérique est surtout élevé en cas de lésions nécrotico-inflammatoires dans les hépatites virales ou alcooliques. Il peut être considéré comme un bon marqueur de fibrinogénèse en raison de la relation physiopathologique entre activité et fibrinogénèse. Au cours de l'hépatite C, la sensibilité et la spécificité du PIIINP pour le diagnostic de fibrose ont été évaluées respectivement à 91% et 73%. Cependant, pour le diagnostic de cirrhose, sa performance diagnostique est inférieure à celle de l'acide hyaluronique (211).

D'autres marqueurs sériques directs ont été étudiés (le collagène de type IV ou son fragment 7S, la laminine, les métalloprotéases matricielles et leurs inhibiteurs tissulaires spécifiques, les facteurs de croissance comme l'YKL-40 et le TGF $\beta$ ) mais leurs performances diagnostiques pour la cirrhose sont variables en fonction des études et non supérieures à celle de l'acide hyaluronique (212-213).

### **IV.2.3 Les scores ou tests sériques de fibrose au cours de la mono-infection par le VHC**

Les scores non invasifs de fibrose sont des scores quantitatifs permettant d'estimer le degré de fibrose. Ils comprennent l'association de plusieurs marqueurs qui sont perturbés au cours de la fibrose hépatique. Il existe plusieurs scores sériques dont les plus étudiés et les plus utilisés chez les patients mono-infectés par le VHC sont : le Forns, le Fibrotest™, le score APRI, l'Hepascore et le Fibromètre (Tableau 2). Bien que le FIB-4 ait été développé chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, ses performances ont été évaluées chez les patients mono-infectés par le VHC. Les performances diagnostiques de ces scores sont résumées dans le tableau 2.

## **IV.2.4 Les scores ou tests sériques de fibrose au cours de la co-infection par le VIH et le VHC**

Certains scores sériques ont été spécifiquement conçus pour les patients co-infectés par le VIH et le VHC. Ce sont le FIB4 et le Shasta. Les performances des scores sériques ont été dans l'ensemble peu évaluées chez les patients co-infectés. Ces performances sont résumées dans le tableau 3.

### **IV.2.4.1 Le Forns**

Le Forns distingue les patients ayant ou non une fibrose significative (Scheuer  $F \geq 2$ ). Deux valeurs seuils inférieure à 4,2 et supérieure à 6,9 ont été identifiées pour définir les patients ayant une forte ou une faible probabilité d'avoir une fibrose significative (Scheuer  $F \geq 2$ ). Le Forns a été validé dans quelques études chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC qui ont montré une aire sous la courbe (ASC) de l'ordre de 0,71 à 0,75 (204, 214-215).

### **IV.2.4.2 Le Fibrotest**

La performance diagnostique du Fibrotest a été évaluée au cours de la co-infection par le VIH et le VHC. Dans une étude portant sur 130 patients, les ASC pour le diagnostic d'une fibrose significative (METAVIR  $F \geq 2$ ) ou d'une cirrhose (METAVIR  $F=4$ ) étaient identiques (0,856) (216). La valeur prédictive positive (VPP) était de 86% pour des valeurs de Fibrotest  $> 0,60$  (METAVIR F3-F4) et la valeur prédictive négative (VPN) de 93% pour des valeurs de Fibrotest  $\leq 0,20$  (METAVIR F0-F1). Cependant, dans l'étude FIBROVIC, portant sur 272 patients ayant participé à l'essai RIBAVIC, l'ASC n'était qu'à 0,78 pour différencier les

patients ayant une fibrose  $< F2$  et  $\geq F2$ . Le pourcentage de patients bien classés était de 62%.  
Pour le diagnostic de cirrhose, l'ASC de 0,81 (215).

#### **IV.2.4.3 Le score APRI**

Le score APRI a été développé pour prédire la fibrose significative et la cirrhose. Deux cut-offs ont été identifiés pour la prédiction de la fibrose significative définie par un score Ishak  $\geq 3$  ( $< 0,50$  et  $\geq 1,50$ ). Pour la prédiction de la cirrhose, les seuils  $\leq 1$  et  $\geq 2$  ont été définis.

La performance diagnostique du score APRI a été évaluée dans plusieurs études chez les patients co-infectés. L'ASC pour le diagnostic d'une fibrose significative ou d'une cirrhose varie de 0,74 à 0,85 et de 0,70 à 0,86 respectivement (204, 214-215, 217-219).

#### **IV.2.4.4 Le Fib-4**

Il a été développé spécifiquement chez les patients co-infectés inclus dans l'essai APRICOT (220). Deux seuils ont été identifiés pour le diagnostic de fibrose significative (Ishak entre 2 et 6) ( $\leq 0,6$  et  $\geq 1$ ) ou de fibrose sévère (Ishak entre 4 et 6) ( $\leq 1,45$  et  $\geq 3,25$ ). Sa performance est plus élevée pour le diagnostic d'une fibrose sévère que d'une fibrose significative, avec une ASC de 0,765 pour différencier les patients ayant une fibrose sévère de ceux n'en ayant pas, et une ASC de 0,69 pour différencier les patients ayant une fibrose significative de ceux sans fibrose significative. Dans les études indépendantes de validation, le Fib-4 avait une ASC allant de 0,76 à 0,79 pour la fibrose sévère, une VPN de 83% pour un score Fib-4  $\leq 1,45$  et une VPP de 71% pour un score Fib-4  $\geq 3,25$ . Cependant le pourcentage de patients correctement classés avoisinait seulement 50% (214).

#### **IV.2.4.5 L' Hepascore**

Dans l'étude FIBROVIC, la performance diagnostique de l'Hepascore a été évaluée. Les seuils identifiés pour le diagnostic d'une fibrose significative et d'une cirrhose sont 0,50 et 0,84 respectivement. L'ASC était à 0,84 pour différencier les patients ayant ou non une fibrose significative (METAVIR  $F \geq 2$ ). Le pourcentage de patients bien classés était de 68% (215). Pour le diagnostic de cirrhose, l'ASC était de 0,83.

#### **IV.2.4.6 Le Fibromètre**

Sa performance a été peu évaluée chez les patients co-infectés. Dans l'étude FIBROVIC, l'ASC était à 0,86 pour différencier les patients ayant ou non une fibrose significative (METAVIR  $F \geq 2$ ) et le pourcentage de patients bien classés à 71 %. Pour le diagnostic de cirrhose, l'ASC était à 0,83 (215).

#### **IV.2.4.7 Le Shasta**

Il a été développé spécifiquement chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC. Deux seuils ( $<0,30$  et  $>0,80$ ) permettent de différencier les patients ayant ou non une fibrose sévère ( $F \geq 3$ ). Dans l'étude originale de validation, l'ASC était à 0,878 pour différencier les patients ayant ou n'ayant pas de fibrose sévère. Cependant, seulement 42% des patients étaient correctement classés par ce score (218).

### IV.3 L'élastométrie (FibroScan™)

Le principe du Fibroscan™ est de mesurer l'élasticité du foie à partir d'une onde sonore à basse fréquence qui est générée par une sonde placée à la surface de la peau. La vitesse de propagation de l'onde dans le foie, mesurée par ultrason, permet d'estimer l'élasticité du foie (15).

Plusieurs études ont montré une bonne corrélation entre l'élasticité du foie mesurée et le grade de fibrose chez les patients mono-infectés par le VHC. L'aire sous la courbe était de 0,79-0,83 pour le diagnostic d'une fibrose significative ( $F \geq 2$ ), de 0,90-0,91 pour le diagnostic de fibrose sévère ( $F \geq 3$ ) et de 0,96-0,97 pour le diagnostic de cirrhose (Tableau 2) (221-223).

De même, plusieurs études réalisées chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC ont montré une bonne corrélation entre le degré d'élasticité du foie et celui de la fibrose hépatique. L'ASC pour la fibrose significative ( $\geq F2$ ) est de l'ordre de 0,87. Pour la cirrhose, l'ASC varie de 0,87 à 0,95 (Tableau 3) (224-226).

Bien que le Fibroscan™ présente une meilleure précision diagnostique que les scores sériques chez les patients co-infectés, il existe une grande hétérogénéité dans les cut-offs utilisés pour le diagnostic de fibrose significative et de cirrhose. Ainsi, dans une étude ayant évalué la performance du Fibroscan™ chez 169 patients coinfectés, un cut-off de 7,2 kilopascals (Kpa) était associé à une VPP de 88% et une VPN de 75% pour le diagnostic de fibrose significative. Pour la cirrhose, un cut-off de 14,6 Kpa montrait une VPP de 86% et une VPN de 94% (224). Dans d'autres études, les cut-offs étaient différents, 9,3 et 12,3 Kpa pour une fibrose significative et une cirrhose, respectivement (226).

## **IV.4 Les limites de l'interprétation des scores non-invasifs de fibrose**

### **IV.4.1 Les limites liées à la biopsie hépatique**

#### **IV.4.1.1 La variabilité d'échantillonnage et la variabilité d'interprétation**

L'interprétation des résultats des scores sériques non-invasifs peut être affectée par les limites concernant la mesure du gold standard (PBH). Les limites de la valeur diagnostique de la PBH sont liées surtout à la variabilité due aux erreurs d'échantillonnage, mais aussi à la variabilité intra- et inter-observateurs.

La variabilité d'échantillonnage a été mesurée dans une étude utilisant le foie entier comme méthode de référence. Elle a démontré la proportionnalité entre la taille de la biopsie et la valeur diagnostique de la biopsie pour la quantification de la fibrose en 5 stades selon la classification METAVIR (192). Dans cette étude, la sensibilité de la biopsie par rapport à la méthode de référence était plus élevée pour les stades F0 et F4 que pour les stades intermédiaires (F1F2F3). La sensibilité de la biopsie était proportionnelle à la taille de la biopsie jusqu'à une taille maximale de 25mm (seulement 75% de sensibilité pour ce seuil). Au-delà de ce seuil de 25mm, la sensibilité de la biopsie n'était plus améliorée. Ainsi, même pour des biopsies de grande taille (>25mm), les risques d'erreur persistent.

Une autre limite de la valeur diagnostique de la PBH est la discordance entre observateurs. Dans une étude portant sur 254 lames de biopsie hépatique et 15 anatomopathologistes, la concordance inter-observateurs variait significativement selon l'expérience de l'observateur et la taille de la biopsie (195). Cette étude a également montré l'influence du nombre de classes de fibrose composant le score semi-quantitatif dans la concordance inter-observateurs. En

effet, la concordance inter-observateurs était réduite quand la fibrose était évaluée en 5 classes et était meilleure quand les classes étaient combinées (par exemple F0-F2 vs F3-F4).

Les limites de la performance de la PBH pourraient expliquer les performances faibles des scores non-invasifs dans certaines études. Elles pourraient aussi expliquer pourquoi les performances des scores n'excèdent pas un certain niveau. Par exemple, l'aire sous la courbe du Fibrotest, Fibromètre, et Hépascore excèdent rarement 90%, celle du FS, 95% et celle des autres scores excèdent rarement 80% pour la cirrhose, dans les études indépendantes de validation. Il se peut donc que ces scores non-invasifs soient au maximum de leur performance et que celle-ci ne puisse être améliorée qu'en présence d'un vrai gold standard. Une étude a ainsi montré que même dans le scénario le plus favorable d'une sensibilité et une spécificité de la biopsie de 90%, l'aire sous la courbe pour la fibrose significative d'un score non-invasif même parfait (par exemple 99% de précision diagnostique) ne pourrait pas excéder 90% (227).

#### **IV.4.1.2 Les différences dans la prévalence des stades de fibrose**

Une autre limite dans l'interprétation des résultats est la prévalence des stades de fibrose, qui est souvent différente d'une étude à une autre. Cette prévalence varie de 24 à 74% pour les stades de fibrose  $\geq$ F2 (34, 222, 228), et de 4 à 25% pour le stade de cirrhose (210, 222, 229) (F4). La valeur prédictive d'un score pour un niveau de fibrose donné étant liée à la prévalence de la fibrose dans la population étudiée, cette différence de prévalence peut expliquer les résultats divergents d'une étude à une autre rapportés dans la littérature. La généralisation des résultats et l'utilisation des scores aux cut-offs définis devraient donc être prudente et tenir compte de la prévalence de la fibrose dans la population où le score sera appliqué. Une méta-analyse récente a ainsi montré que les études avec une prévalence élevée

de fibrose significative ( $\geq F2$ ) rapportaient des performances du Fibrotest, significativement plus élevées que celles trouvées dans les études avec une faible prévalence de fibrose significative. De même, les performances du Fibroscan étaient significativement plus faibles dans les études avec une prévalence faible de fibrose significative (230).

#### **IV.4.2 Les limites liées au dosage des marqueurs sériques**

Les limites propres aux scores sériques résident principalement dans l'absence d'une standardisation des méthodes de dosage. Cette standardisation nécessite l'utilisation de réactifs et d'automates identiques. Une autre limite, notamment pour les protéines de la matrice extra-cellulaire, est la facilité et la reproductibilité des méthodes de dosage, nécessaires pour une généralisation de l'utilisation des scores (231). De même, des modifications physiologiques ou pathologiques peuvent être à l'origine de variation des concentrations sériques des marqueurs de fibrose. Ainsi, des études ont montré que le repas augmente la concentration sérique de l'acide hyaluronique, ce qui peut affecter les performances du Fibromètre (232). Les concentrations sériques des protéines de la matrice extracellulaires peuvent être augmentées au cours des connectivites et des fibroses pulmonaires (231).

Les limites du Fibrotest sont essentiellement les risques de faux positifs qui ont été identifiés dans la maladie de Gilbert, la cholestase extra-hépatique ou l'hyperbilirubinémie médicamenteuse (exemple du traitement par atazanavir), du fait d'une élévation de la bilirubine totale. Des faux positifs sont aussi observés au cours des syndromes hémolytiques du fait d'une diminution de l'haptoglobine et dans l'inflammation en raison d'une augmentation de l' $\alpha 2$  macroglobuline ou de l'haptoglobine (210).

Pour d'autres scores comme le Forns qui utilise le taux de cholestérol, la performance peut être affectée par l'utilisation de médicaments hypolipémiants. Les limites du APRI résident dans l'utilisation des ASAT exprimées en multiple de la limite supérieure de la normale. En effet, la définition de la limite supérieure de la normale est très hétérogène d'une étude à l'autre et pourrait affecter la reproductibilité du Apri (233).

Ces situations susceptibles de modifier les concentrations sériques des marqueurs biologiques utilisés dans le calcul des scores, indépendamment de l'existence ou non d'une fibrose, devraient être prises en compte dans l'interprétation des résultats de ces scores. De même, une standardisation au niveau international des méthodes de dosages est nécessaire pour une diffusion à large échelle de ces scores.

#### **IV.4.3 Les limites liées à la construction des scores sériques**

La méthode de construction de la plupart de ces scores pose également un problème pour l'interprétation des résultats.

Le plus souvent, deux cut-offs sont définis, l'un pour exclure la présence de fibrose et l'autre pour le diagnostic de la fibrose. Le choix de deux cut-offs est souvent justifié par la validité interne des scores qui est en général faible. En effet, il est difficile d'obtenir un score ayant une bonne sensibilité et spécificité (>90%) pour un cut-off donné. L'inconvénient d'avoir deux cut-offs est l'impossibilité d'interpréter les résultats compris dans la zone indéterminée. Dans ces cas, il est souvent recommandé de faire une biopsie hépatique ou d'associer un second score non-invasif afin de réduire le recours à la biopsie hépatique. L'association de deux ou plusieurs scores dans un algorithme séquentiel semble être une bonne solution pour résoudre le problème de la zone indéterminée. Plusieurs algorithmes ont été proposés et sont

actuellement en cours de validation (234-236). Deux études récentes ont montré que ces algorithmes pouvaient réduire le recours à la PBH de 46 à 92% (235-236).

Une autre limite liée à la conception des scores est le choix d'un critère de jugement binaire (fibrose significative versus non significative ou cirrhose versus absence de cirrhose) construit en combinant deux ou plusieurs classes de fibrose lorsqu'on utilise le système METAVIR ou Ishak. Cette approche binaire n'est pas informative car elle ne permet pas une évaluation précise du stade de fibrose et de la progression de la fibrose. Par exemple, un diagnostic de fibrose significative (F2F3F4), quand bien même cela permet au clinicien d'initier un traitement anti-VHC, il ne lui permet pas de savoir si le patient est également porteur d'une cirrhose (F4) ou d'une fibrose F3, nécessitant une prise en charge particulière. De même, un diagnostic d'absence de cirrhose ne permet pas de savoir si le patient est au stade F2 ou F3 (nécessitant l'initiation d'un traitement anti-VHC) ou F0 ou F1 nécessitant dans certains cas une simple surveillance.

Le choix d'un critère de jugement binaire est imposé par l'utilisation de l'aire sous la courbe (ASC) comme mesure d'évaluation de la performance diagnostique du score. En effet, l'ASC évalue la probabilité d'un test à bien distinguer un patient ayant une fibrose d'un patient n'ayant pas de fibrose. Son utilisation nécessite au préalable de dichotomiser le critère de jugement. Cependant, d'autres méthodes d'évaluation de la performance d'un test diagnostique dans les cas où le critère de jugement est exprimé dans une échelle ordinale, ont été proposées mais ne sont pas encore utilisées dans l'évaluation non-invasive de la fibrose hépatique (237).

**Tableau 2 : Performances diagnostiques des scores sériques de fibrose et du Fibroscan chez les patients mono-infectés par le VHC**

Score sérique	Référence	Formule mathématique	Fibrose significative (F≥2)		Cirrhose (F=4)	
			ASC	Patients bien classés (%)	ASC	Patients bien classés (%)
FibroTest	(203, 210, 222, 238-239)		0,79-0,87	72	0,71-0,92	79-86
FibroMètre	(228, 239-240)		0,78-0,90	74	0,94	87
Hépascore	(228, 239, 241)	$y / (1+y) ; y = \exp [-4,185818 - 0,0249 \times \text{âge} + 0,7464 \times \text{sexe} + 1,0039 \times \alpha 2\text{-macroglobuline} + 0,0302 \times \text{acide hyaluronique} + 0,0691 \times \text{bilirubine totale} - 0,0012 \times \text{GGT}]$	0,76-0,85	69	0,89-0,94	73
APRI	(222, 228, 238-240, 242-244)	$(\text{ASAT} \times 100) / \text{plaquettes}$	0,69-0,81	51-70	0,61-0,92	54-83
Forns	(34, 228, 238, 240, 244)	$7,811 - 3,131 \cdot \ln(\text{plaquettes}) + 0,781 \cdot \ln(\text{GGT}) + 3,467 \cdot \ln(\text{âge}) - 0,014 \cdot (\text{cholestérol})$	0,73-0,86	45-55		
FIB-4*	(245-246)	$(\text{âge} \times \text{ASAT}) / (\text{plaquettes} \times \text{ALAT}^{1/2})$	0,79	-	0,93	73
Fibroscan™	(221-223, 247)		0,79-0,83		0,96-0,97	90

\* développé chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC ; ASC : aire sous la courbe ROC

**Tableau 3 : Performances diagnostiques des scores sériques de fibrose et du Fibroscan chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC**

Score non invasif	Référence	Fibrose significative		Cirrhose	
		ASC	Patients bien classés (%)	ASC	Patients bien classés (%)
FibroTest	(215-216)	0,78-0,87	62	0,81-0,87	-
FibroMètre	(215)	0,86	71	0,83	-
Hepascore	(215)	0,84	68	0,83	-
APRI	(204, 214-215, 217-219, 247-248)	0,74-0,85	34	0,70-0,86	-
Forns	(204, 214-215, 217)	0,71-0,75	22-27	-	-
FIB-4	(214-215, 219-220, 247)	0,67-0,79	43	0,72-0,81	-
Shasta	(218)	0,88	42	-	-
Fibroscan™	(224-226, 247)	0,72-0,87	79-80	0,87-0,95	83

ASC : aire sous la courbe ROC



**Présentation des cohortes ANRS CO 13 HEPAVIR  
et ANRS CO 3 Aquitaine**

## **I La cohorte ANRS CO 13 HEPAVIR**

La collaboration ANRS CO13 HEPAVIR est un dispositif de cohorte prospective multicentrique de patients co-infectés par le VIH et le VHC, inclus et suivis actuellement dans 17 services hospitaliers français (CHU Cochin, Pitié-Salpêtrière, Tenon, Avicenne, Bichat - Claude-Bernard, Saint Louis, Saint Antoine, Bicêtre, Paul-Brousse, Necker, à Paris; CHU Sainte-Marguerite à Marseille, CHU Purpan et Hôpital Joseph-Ducuing à Toulouse, CHU l'Archet à Nice, CHU Pellegrin, Saint-André et Haut-Levêque à Bordeaux). Parmi les cohortes ANRS initialement pressenties comme participantes au projet (ANRS CO-02 Seroco/Hemoco, ANRS CO-07 Ribavir et ANRS CO-03 Aquitaine), seule la cohorte ANRS CO-03 Aquitaine (représentée par trois centres cliniques) participe activement au suivi des patients.

### **I.1 Objectifs**

Cette collaboration a été mise en place afin de disposer d'un outil de suivi prospectif pour répondre aux questions diverses que pose la prise en charge des patients co-infectés par le VIH et le VHC.

#### **I.1.1 Objectif général**

Décrire l'histoire naturelle de la co-infection par le VIH et le VHC en termes de morbidité et de mortalité et ses déterminants afin de mieux comprendre les interactions entre les infections virales et leurs traitements.

### I.1.2 Objectifs spécifiques

➤ **à court terme (1 à 2 ans après la fin des inclusions) :**

- décrire les caractéristiques des patients co-infectés actuellement pris en charge;
- analyser les facteurs associés à l'initiation de la prise en charge de l'hépatite C, à la mise sous traitement, à la poursuite ou à l'arrêt du traitement de l'hépatite C (facteurs socio-comportementaux, immuno-virologiques, épidémiologiques ou autres);
- valider la performance des marqueurs de substitution à la ponction biopsie hépatique, comme le Fibrotest™ ou le Fibroscan™ et définir les populations de patients co-infectés pouvant en bénéficier en routine.

➤ **à moyen terme (3 à 4 ans après la fin des inclusions)**

- disposer d'une base de données observationnelles de l'évolution des hépatites avec ou sans traitement anti-VHC dans le contexte de l'utilisation des antirétroviraux;
- étudier la tolérance clinique et biologique des antirétroviraux et des traitements anti-VHC;
- étudier l'impact du traitement anti-VHC sur l'observance du traitement antirétroviral et la qualité de vie des patients, ainsi que sur la réponse immuno-virologique au VIH.

➤ **à long terme (5 ans après la fin des inclusions)**

- étudier l'histoire naturelle de l'infection par le VHC chez les patients co-infectés, en particulier au stade de cirrhose;
- analyser les facteurs (viraux, liés à l'hôte) associés à une évolution de la fibrose, vers une maladie hépatique décompensée ou un carcinome hépatocellulaire;
- évaluer l'effet des antirétroviraux sur l'évolution des hépatites non traitées;

- étudier les interactions potentielles entre les différents virus des hépatites chez les patients infectés à la fois par le VHC, le VHB, voire le virus delta, sous réserve d'une taille suffisante des sous-groupes concernés.

Afin de concrétiser la collaboration autour de ces objectifs, six groupes de travail thématiques ont été constitués : histoire naturelle, complications et morbidité ; thérapeutique ; outils diagnostiques et suivi ; virologie ; immunologie ; sciences sociales et santé publique.

## I.2 Méthodes

### I.2.1 Critères d'inclusion

Les patients étaient inclus dans HEPAVIR s'ils réunissaient les critères suivants :

- adultes ( $\geq 18$  ans);
- infectés par le VIH-1;
- porteurs du virus de l'hépatite C lors de l'inclusion (le portage étant défini par la détection de l'ARN VHC par PCR, le résultat datant de moins d'un an), **OU** ayant une recherche négative de l'ARN VHC six mois après l'arrêt d'un traitement contre le VHC (répondeur virologique soutenu), quelle que soit la date de contage du VIH et du VHC; quel que soit le traitement de l'infection par le VIH et le VHC, quel que soit le statut vis-à-vis de l'hépatite B;
- suivis dans l'un des centres cliniques associés;
- ayant donné leur consentement écrit.

### I.2.2 Schéma d'étude et modalités de suivi

Il s'agit d'une cohorte prospective de type fermé. La participation des différents centres cliniques est volontaire.

Des questionnaires standardisés permettent la collecte confidentielle des données épidémiologiques, socio-comportementales, cliniques, biologiques, thérapeutiques, des données relatives à l'évaluation de l'atteinte hépatique (ponction biopsie hépatique, Fibroscan, Fibrotest) ainsi que des résultats d'échographie et de fibroscopie oesogastroduodénale (cf annexes).

La durée de suivi est de cinq ans renouvelables. Cette durée est justifiée par la durée de l'évolution de la maladie hépatique. Deux types de suivi sont proposés selon le stade histologique de l'hépatite C : un suivi annuel pour les patients non porteurs de cirrhose (suivi standard) et un suivi semestriel pour les patients ayant une cirrhose (suivi cirrhose).

La cirrhose est définie en suivant un algorithme hiérarchique qui considère :

- premièrement le résultat de la PBH (avec au moins 6 espaces porte) montrant un score METAVIR F4 quel que soit le moment de sa réalisation,
- ensuite, en absence de PBH, l'existence de signes cliniques indirects de cirrhose (varices oesophagiennes quel que soit le grade ou au moins un signe de décompensation hépatique : ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes),
- puis, en absence de PBH et de signes indirects de cirrhose, le résultat du Fibroscan montrant une élasticité  $\geq 12,5$ Kpa (à condition que l'IQR soit  $< 30\%$  de la valeur médiane et le taux de réussite  $> 60\%$ ),
- enfin, en absence de PBH, de signes indirects de cirrhose et de résultat de Fibroscan, le résultat du Fibrotest, à condition qu'il n'y ait pas de cause évidente d'anomalie des marqueurs du Fibrotest (pas de signe d'hémolyse, pas de traitement par atazanavir, indinavir, raltégravir, pas de maladie de Gilbert, pas de syndrome inflammatoire).

En raison des limites éventuelles liées à l'interprétation de ces examens (patients sous atazanavir, taux de réussite du Fibroscan faible ou IQR élevé, PBH avec moins de 6 espaces porte), une validation définitive du diagnostic de cirrhose obtenu grâce à l'algorithme est faite par le médecin en charge du patient.

En cas d'initiation d'un traitement contre le VHC, des visites plus rapprochées sont réalisées pendant la durée du traitement : à l'initiation du traitement, 3 mois après, à la fin du traitement et 6 mois après la fin du traitement.

La saisie informatique et le monitoring des données sont assurés par l'INSERM 897 pour les données médico-cliniques et par l'INSERM 912 pour les données sociales et comportementales.

### **I.2.3 Données recueillies**

Elles sont détaillées en annexes.

### **I.3 Bilan des inclusions et du suivi**

La période des inclusions s'est étalée sur trois ans, de janvier 2006 à décembre 2008. Au total, 1166 patients ont été inclus dans la cohorte. Ces 1166 patients comprennent 1044 patients porteurs chroniques du VHC et 122 patients répondeurs.

Au 30 octobre 2009, la durée médian de suivi pour l'ensemble de la cohorte était de 13,6 mois (IQR: 1,7-23,9). L'état global de suivi de la cohorte est représenté sur la figure 7.

### **I.4 Attrition**

Depuis le début de la cohorte, 23 patients (2%) ont retiré leur consentement et ne sont plus suivis dans la cohorte.

D'après le protocole de la cohorte, les patients sans nouvelles depuis plus de deux ans sont considérés comme perdus de vue. Parmi les 731 patients inclus avant le 30 octobre 2007, 119 (16%) n'ont pas eu de contact avec leur centre clinique jusqu'au 30 octobre 2009. Ces patients représentent 10% des patients de la cohorte entière.

La comparaison des patients perdus de vue à ceux continuant d'être suivis régulièrement dans la cohorte ne montre pas de différence significative.

Des bilans trimestriels sont envoyés aux centres investigateurs et comportent les dates de dernière visite, les dates de visite prévisionnelles pour chaque patient, avec un accent particulier sur les patients pour lesquels le centre coordinateur n'a pas de nouvelle depuis plus de deux ans. Une recherche des patients perdus de vue est menée par les centres investigateurs à l'aide de courriers et d'appels téléphoniques. Par ailleurs, le protocole de la cohorte prévoit une recherche du statut vital des patients perdus de vue par les centres et le cas

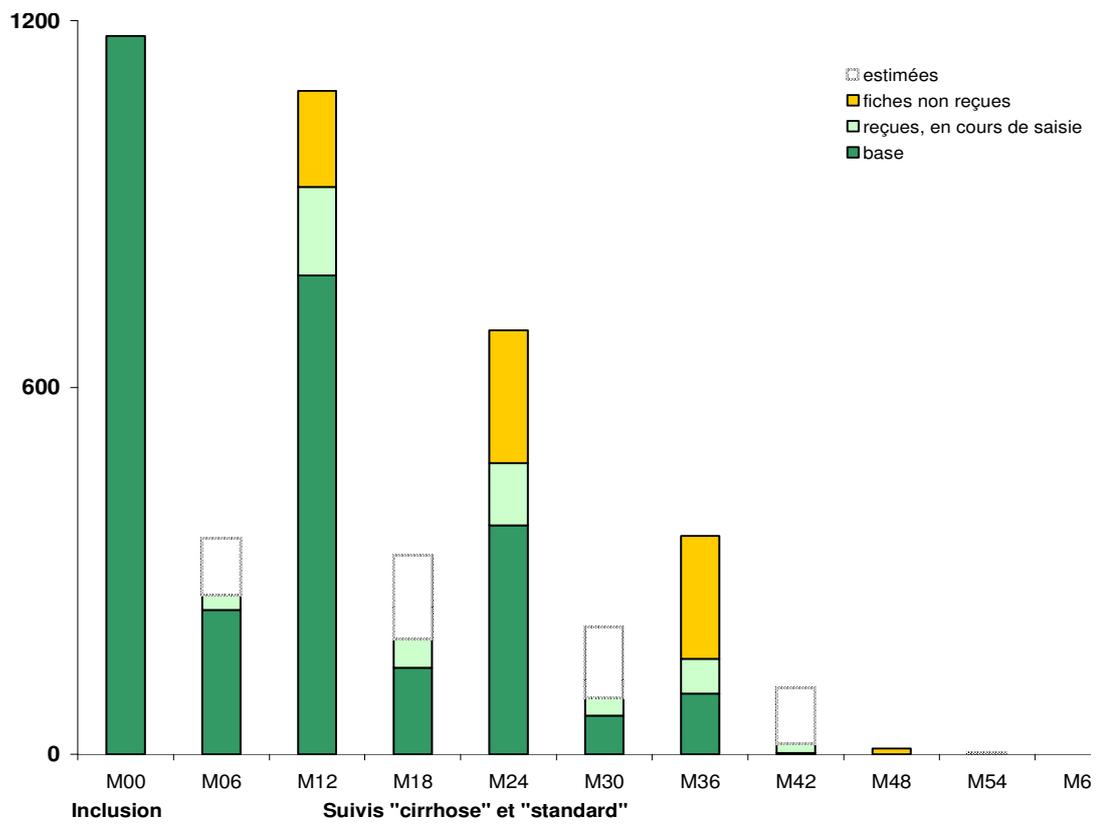
## **Chapitre 2 : Présentation des cohortes ANRS CO 13 Hepavir et ANRS CO3 Aquitaine**

La cohorte ANRS CO 13 HEPAVIR

Bilan des inclusions et du suivi

échéant de leur cause de décès tous les deux ans et demi (soit deux fois au cours de la cohorte)  
dans le Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques.

Figure 7 : Etat global du suivi de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH au 30 octobre 2009



## II La cohorte ANRS CO 3 Aquitaine

La cohorte Aquitaine est une cohorte prospective ouverte mise en place en 1987 au CHU de Bordeaux par les services hospitaliers prenant en charge la pathologie VIH. En 2008, 10 services ont contribué au recueil de données : 5 au CHU de Bordeaux (service de médecine interne et maladies infectieuses de l'hôpital Saint-André, service de médecine interne et maladies tropicales de l'hôpital Saint-André, les deux services de maladies infectieuses de l'hôpital Pellegrin, service de médecine interne de l'hôpital Haut-Levêque) et 5 appartenant aux Centres Hospitaliers Généraux (CHG) de Dax, Bayonne, Mont de Marsan, Périgueux et Libourne. Le groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA) coordonne la collecte, l'exploitation et la valorisation des informations épidémiologiques, cliniques et biologiques de la cohorte.

### II.1 Objectifs

#### II.1.1 Objectif général

Etudier l'épidémiologie clinique de l'infection par le VIH.

#### II.1.2 Objectifs spécifiques

Ce sont :

- la surveillance épidémiologique de la prise en charge de l'infection par le VIH dans la région Aquitaine,

- l'analyse de la progression de l'infection et l'étude des facteurs pronostiques de cette évolution,
- l'étude de la fréquence des co-morbidités et de leurs facteurs associés,
- l'évaluation des modalités de prise en charge des patients et leur impact sur la progression de la maladie.

A travers le suivi clinique et biologique standardisé mis en place, l'objectif de la cohorte Aquitaine est aussi :

- de faciliter la déclaration obligatoire (DO) des cas de SIDA par les cliniciens auprès des Directions Départementales de l'Action Sanitaire et Sociale (DDASS), ainsi que la DO du VIH mise en place en 2004,
- de faciliter la DO des cas de tuberculose, ainsi que leur signalement au Réseau Tuberculose Gironde (RTG), système de surveillance active mis en place dans le département depuis le 1er janvier 1994,
- de participer à la recherche clinique dans le domaine de l'infection par le VIH et en particulier de favoriser l'inclusion de patients dans des essais thérapeutiques,
- de contribuer à la formation continue des personnels médicaux et paramédicaux.

## II.2 Méthodes

### II.2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- infection par le VIH-1 confirmée, quel que soit le stade clinique;
- âge supérieur à 13 ans à l'inclusion;
- patients vus au moins une fois en consultation ou en hospitalisation dans un des services participants, après leur inclusion;
- consentement éclairé du patient.

### II.2.2 Collecte des données et modalités de suivi

La Cohorte Aquitaine est une cohorte ouverte. Les inclusions ont été rétrospectives jusqu'en 1987, puis prospectives depuis. Un questionnaire standardisé permet la collecte confidentielle des données épidémiologiques, cliniques, biologiques, et thérapeutiques lors de chaque recours au système hospitalier. Le recueil est commun avec le dossier DMI2 depuis avril 1991. Les outils de recueil sont régulièrement adaptés en fonction de l'évolution de la prise en charge de l'infection.

Le rythme de surveillance est calqué sur la pratique clinique.

La saisie informatique des données est effectuée de façon centralisée et hebdomadaire à l'INSERM 897. La collecte des données, leur codage et leur vérification sont la résultante d'un travail d'équipe entre d'une part, les médecins cliniciens sous la responsabilité d'un coordonnateur par service, et d'autre part, les techniciens d'études cliniques et les internes de

santé publique sous la responsabilité des médecins épidémiologistes responsables du projet. Une recherche systématique des patients perdus de vue est réalisée annuellement à partir des dossiers hospitaliers du CHU de Bordeaux, des CHG participants et des médecins traitants des patients. Un contrôle de qualité des données est également réalisé annuellement.

Au 31 décembre 2008, 7818 patients ont été inclus. Parmi eux,

- 1396 (17,9%) ont été inclus avant 1990
- 2926 (37,4%) entre 1990 et 1995
- 1657 (21,2%) entre 1996 et 2001
- 1839 (23,5%) entre 2001 et 2008

### **II.3 Description de la population des patients co-infectés lors de leur dernière visite (1999-2005)**

Une partie des patients infectés par le VIH et suivis dans la cohorte Aquitaine est également co-infectée par le VHC.

Un total de 754 patients avec un ARN VHC positif a eu au moins une visite médicale dans la période 1999-2005. La description des caractéristiques de ces patients est présentée dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Caractéristiques des patients co-infectés VIH-VHC de la cohorte ANRS CO 03 Aquitaine, lors de leur dernière visite (1999-2005)**

	<b>N=754</b>
Age (années)	43 (7,2)
Sexe masculin n(%)	498 (66,0)
Mode de contamination par le VIH n(%)	
Usage de drogues intraveineuses	515 (68,0)
Autres	239 (32,0)
ASAT (x normale)	2,0 (2,4)
ALAT (x normale)	1,6 (1,7)
$\gamma$ GT (UI/l)	142 (195)
Plaquettes ( $\times 10^9/l$ )	181 (82)
Nombre de lymphocytes TCD4 ( $/\mu l$ ) n(%)	
$\leq 200$	110 (16,7)
200-350	143 (21,8)
$> 350$	404 (61,5)
Charge VIH plasmatique n(%)	
Indétectable ( $< 50$ copies/ml)	213 (34)
Traitement antirétroviral n(%)	632 (84)
IP	254 (34)
INTI	586 (78)
INNTI	178 (24)
Génotype VHC n(%)	
1	106 (45%)
2	9 (4%)
3	68 (29%)
4 et autres	51 (21%)
Stade de Fibrose (METAVIR) n(%)	
F0-F1	38 (18,1)
F2	94 (45)
F3	32 (15)
F4	41 (19)

En conclusion, la cohorte Aquitaine est une cohorte ouverte mise en place depuis de plus de 20 ans et dont l'objectif initial est l'étude de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH. Les données relatives aux co-infections par les virus des hépatites n'étaient pas initialement recueillies de façon exhaustive. Ainsi, les rares données sur le VHC étaient des données de séroprévalence. Dans le dernier rapport d'activité de la cohorte, la prévalence des anticorps anti-VHC était estimée à 23,8% et celle de l'antigène HBs à 7,5% sur la file active 2008 (données d'inclusion et de suivi cumulées). Pour les patients ayant des anticorps anti-VHC positifs, le résultat de la recherche de l'ARN VHC plasmatique n'était pas toujours disponible. La plupart des études réalisées sur les patients co-infectés de cette cohorte ont donc nécessité un retour préalable aux dossiers médicaux, des dosages biologiques complémentaires sur biothèque et des relectures de lames de biopsie hépatique pour le dépistage des co-morbidités telles que la stéatose hépatique. Depuis quelques mois, les fiches de recueil de données ont été actualisées afin de collecter systématiquement toutes les informations relatives à l'infection par le VHC.

De même, les trois principaux services cliniques du CHU de Bordeaux participant à cette cohorte, font également partie de la cohorte HEPAVIH et ont inclus 204 patients qui sont suivis simultanément dans les deux cohortes.



## **Présentation des résultats de nos travaux**

La première partie des résultats aborde l'épidémiologie descriptive de la coinfection VIH-VHC. Dans ce paragraphe, je vais présenter mon travail concernant la description des caractéristiques à l'inclusion des patients co-infectés par le VIH et le VHC actuellement pris en charge dans la cohorte ANRS CO 13 HEPAVIH, ainsi que certaines données du suivi. Cette étude a donné lieu à la rédaction d'un article soumis à circulation.

La deuxième partie des résultats concerne l'étude de la prévalence et des facteurs associés à la stéatose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC inclus dans la cohorte ANRS CO 3 Aquitaine, en comparaison avec un groupe contrôle de patients mono-infectés par le VHC. Cette étude a donné lieu à la rédaction d'un article qui a été publié.

La troisième partie de nos résultats aborde la question de l'évaluation de la fibrose hépatique par des tests non invasifs chez les patients co-infectés. Dans cette partie, nous allons présenter nos travaux concernant :

- l'évaluation et la comparaison des performances diagnostiques des scores sériques de fibrose hépatique chez les patients co-infectés inclus dans la cohorte ANRS CO 3 Aquitaine. Cette étude a donné lieu à la rédaction d'un article qui a été publié
- l'étude des facteurs de discordance entre les deux scores non invasifs les plus utilisés en France, le Fibroscan et le Fibrotest. Cette étude a donné lieu à la rédaction d'un article soumis à publication.

## **I Description des caractéristiques des patients co-infectés par le VIH et le VHC dans la cohorte ANRS CO 13 HEPAVIH**

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques à l'inclusion, des 1166 patients (1044 patients porteurs chroniques du VHC et 122 patients répondeurs) actuellement suivis dans la cohorte.

### **I.1 Méthodes de l'analyse statistique**

Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour la comparaison des variables continues. Le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher a été utilisé pour la comparaison des variables catégorielles. L'incidence des événements liés au VHC a été calculée par le rapport du nombre d'événements par le nombre de personnes-années de suivi. La régression de Poisson a été utilisée pour la comparaison des incidences d'événements et le test de Log-rank pour la comparaison des courbes de survie. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS.

## **I.2 Caractéristiques des patients co-infectés par le VIH et le VHC à l'inclusion**

### **I.2.1 Epidémiologie (Tableau 5)**

L'âge médian des patients était de 45 ans (IQR :42-48ans) et le sexe masculin était prédominant (70,1%). Une consommation d'alcool excessive (>20 grammes/jour chez les femmes et 30 grammes/jour chez les hommes) était présente chez 11 % des patients. L' IMC médian était de 21,6 kg/m<sup>2</sup> (IQR :19,7-24,1). Une lipodystrophie était retrouvée chez 53,5% des patients.

### **I.2.2 Biologie (Tableau 5)**

La médiane du HOMA était de 2,1 (IQR :1,3-3,5) et 6% des patients étaient diabétiques. Les transaminases sériques étaient augmentées chez deux tiers des patients. Dix neuf patients (1.9%) avaient une infection par le virus de l'hépatite B (antigène HBs positif) associée. Une cryoglobulinémie était retrouvée chez 41% des patients.

### **I.2.3 Caractéristiques de l'infection par le VIH (Tableau 6)**

Le mode de contamination par le VIH était principalement l'injection de drogues intraveineuses et la durée médiane de l'infection depuis la date du diagnostic était de 18 ans. Les patients au stade clinique SIDA représentaient 28,7 % des patients VIH-VHC. Le nombre absolu médian des lymphocytes TCD4 était de 438/mm<sup>3</sup> (IQR :300-629) et 126 (12.2%) patients avaient un nombre de lymphocytes TCD4<200/mm<sup>3</sup>. La charge VIH plasmatique était détectable chez 32% des patients; parmi ces derniers, 47,7% avaient une charge VIH <500 copies/ml. La majorité des patients co-infectés étaient sous traitement antirétroviral à

l'inclusion (89,5%). La combinaison la plus fréquente était l'association de deux INTI et d'un IP (51,1% des patients).

## **I.2.4 Caractéristiques de l'infection par le VHC (Tableau 7)**

### **I.2.4.1 Caractéristiques générales**

Le délai depuis le diagnostic de l'infection par le VHC était de 10 ans (IQR: 6-14ans). Deux tiers des patients ont été contaminés par injection de drogues intraveineuses. Les génotypes 1 (56%) et 4 (21,8%) étaient prédominants. La médiane de la charge VHC plasmatique était de 6,2 log (IQR : 5,6-6,6). Une charge VHC plasmatique >800 000UI/ml était observée chez 64,5% des patients.

### **I.2.4.2 Stade de l'atteinte hépatique**

Une biopsie hépatique datant de moins d'un an par rapport à l'inclusion ou réalisée l'année suivante était disponible pour 188 patients. La prévalence de la cirrhose était de 16,5%. Lorsqu'une évaluation non-invasive de la fibrose était réalisée par Fibroscan (FS), cette prévalence était de 19,9%. Par contre, lorsqu'on considérait le résultat du Fibrotest (FT), sans tenir compte des patients sous atazanavir, la cirrhose était présente chez 27,6% des patients (Figure 7). Il faut noter que la PBH, le FS et le FT n'étaient pas toujours réalisés chez les mêmes patients. La validation du statut cirrhose à l'inclusion n'était pas encore disponible pour l'ensemble des patients de la cohorte. Elle avait été réalisée pour les 743 premiers patients inclus. Pour le reste des patients, cette validation est en cours de réalisation. Comparés aux patients n'ayant pas eu la validation du statut cirrhose, ceux pour lesquels cette validation a été effectuée étaient plus souvent des hommes, infectés par le génotype 1 et

avaient des CD4 plus faibles à l'inclusion. Ils étaient cependant moins âgés et avaient une durée d'infection par le VIH plus courte. Les deux groupes n'affichaient pas de différence significative pour d'autres caractéristiques telles que l'index HOMA et la consommation d'alcool.

Parmi les 743 patients ayant eu la validation cirrhose, 184 (24,8%) étaient considérés comme cirrhotique à leur inclusion dans la cohorte, dont 29 étaient à un stade cirrhose décompensée et 5 porteurs d'un hépatocarcinome (Tableau 7).

#### **I.2.4.3 Caractéristiques du traitement anti-VHC**

367 patients ont été traités au moins une fois avant inclusion pour l'infection par le VHC (Tableau 7). Depuis l'inclusion jusqu'en octobre 2009, 146 patients (14,0%) initialement naïfs de tout traitement anti-VHC, ont reçu ou sont en cours de traitement pour le VHC. Ainsi, au total 513 patients porteurs chroniques du VHC (49,1%) ont eu accès au moins une fois à un traitement de leur hépatite chronique C.

### **I.3 Caractéristiques des patients répondeurs à un traitement anti-VHC, à l'inclusion (Tableaux 5 et 6)**

L'âge médian des patients guéris était de 46 ans (IQR :43-48ans). Le sexe masculin était prédominant (71,3%). Une consommation d'alcool excessive était présente chez 7,6 % des patients. Les patients au stade clinique SIDA représentaient 19,2 % des patients. Le nombre absolu médian des lymphocytes TCD4 était de 510 /mm<sup>3</sup> et 3,3% des patients avaient un nombre de lymphocytes TCD4<200/ mm<sup>3</sup>. La charge VIH plasmatique était détectable chez 26% des patients, parmi lesquels 40,6% avaient une charge VIH <500copies/ml. La majorité des patients était sous traitement antirétroviral à l'inclusion (91,0%) et la combinaison la plus fréquente était l'association de deux INTI et d'un IP (46,7% des patients).

Peu de patients guéris ont eu une biopsie hépatique dans un délai de moins d'un an avant l'inclusion. Lorsqu'on utilisait les résultats de Fibroscan et du Fibrotest, 18,8% et 13,7% des patients avaient une cirrhose, respectivement (Figure 7).

La validation du statut cirrhose était disponible pour 74 patients. 29,7% des patients étaient considérés comme cirrhotique à leur inclusion dans la cohorte. Parmi ces patients cirrhotiques, 5 avaient une cirrhose décompensée avant leur inclusion dans la cohorte. Trois patients présentaient déjà un hépatocarcinome.

**Tableau 5 : Caractéristiques épidémiologiques et biologiques à l'inclusion des patients de la cohorte ANRS CO 13 Hepavih**

	<b>Total N = 1166</b>	<b>VIH-VHC N = 1044</b>	<b>Répondeurs N = 122</b>
Age (année)	45 [42-48]	45 [42-48]	46 [43-48]
Sexe masculin	819 (70,2)	732 (70,1)	87 (71,3)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,6 [19,7-24,1]	21,6 [19,7-24,1]	22,0[20,1-24,3]
<25	925 (81,6)	829 (81,7)	96 (81,4)
25-30	173 (15,3)	157 (15,5)	16 (13,5)
>30	35 (3,1)	29 (2,8)	6 (5,1)
Consommation d'alcool : >20gr/j (femmes) ou >30gr/j (hommes)	118 (10,6)	109 (11,0)	9 (7,6)
HOMA-IR	2,0 [1,3-3,4]	2,1 [1,3-3,5]	2,0 [1,3-3,1]
Lipodystrophie*	631 (54,1)	559 (53,5)	72 (59,0)
Diabète	69 (5,9)	63 (6,0)	6 (4,9)
Plaquettes (x10 <sup>9</sup> /l)	189 [142-237]	188 [140-236]	190 [155-242]
ALAT (x normale)	1,2 [0,8-2,0]	1,3 [0,9-2,1]	0,6 [0,4-0,8]
> normal	711 (61,8)	691 (67,0)	20 (16,8)
ASAT (x normale)	1,1 [0,8-1,8]	1,2 [0,8-1,9]	0,7 [0,5-0,9]
> normal	659 (57,6)	635 (61,8)	24 (20,3)
γGT (x normale)	1,6 [0,9-3,2]	1,7 [1,0-3,5]	0,8 [0,5-1,6]
Bilirubine totale (μmol/L)	11,1 [8-21]	12 [8-21]	10 [7-21]
Antigène HBs positif	20 (1,8)	19 (1,9)	1 (0,9)

Variables continue : Mediane [IQR]; variables qualitatives : N (%) ; \* lipodystrophie ou lipohypertrophie quel que soit le site ; HOMA-IR : homeostasis model assessment of insulin resistance =[glycémie à jeun x insuline à jeun/22,5] ; IMC : indice de masse corporelle

**Tableau 6 : Caractéristiques de l'infection par le VIH, à l'inclusion, des patients de la cohorte ANRS CO 13 Hepavih**

	<b>Total N = 1166</b>	<b>VIH-VHC N = 1044</b>	<b>Répondeurs N = 122</b>
<b>Stade CDC</b>			
A	533 (46,1)	471 (45,5)	62 (51,7)
B	303 (26,2)	268 (25,9)	35 (29,2)
C	320 (27,7)	297 (28,7)	23 (19,2)
Durée de l'infection par le VIH depuis le diagnostic (année)	18 [13-20]	18 [13-20]	18 [14-21]
<b>Mode de transmission du VIH</b>			
Toxicomanie intraveineuse	722 (62,3)	650 (62,6)	72 (59,5)
Sexuel	315 (27,2)	281 (27,1)	34 (28,1)
Transfusion	83 (7,2)	73 (7,0)	10 (8,3)
Autre ou inconnu	39 (3,4)	34 (3,3)	5 (4,1)
Nadir des lymphocytes TCD4 (/μl)	150 [66-250]	147 [65-249]	174 [107-255]
Nombre de lymphocytes TCD4 à l'initiation du traitement antirétroviral (/μl)	242 [138-357]	240 [132-354]	254 [191-396]
Nombre de lymphocytes TCD4 à l'inclusion (/μl)	442 [304-634]	438 [300-629]	510 [345-665]
<200	130 (11,3)	126 (12,2)	4 (3,3)
200-350	248 (21,5)	221 (21,5)	27 (22,1)
351-500	297 (25,8)	268 (26,1)	29 (23,8)
>500	476 (41,4)	414 (40,2)	62 (50,8)
Charge VIH plasmatique indétectable	787 (68,6)	697 (68,0)	90 (73,8)
<b>Patients sous traitement antirétroviral</b>			
2 INTI + 1 IP	591 (50,7)	534 (51,1)	57 (46,7)
2 INTI + 1 INNTI	181 (15,5)	157 (15,0)	24 (19,7)
1 INTI + 1 INNTI + 1 IP	23 (2,0)	19 (1,8)	4 (3,3)
3 INTI	84 (7,2)	72 (6,9)	12 (9,8)
Autre combinaisons (≥3 molécules)	50 (4,3)	44 (4,2)	6 (4,9)
Bithérapie	94 (8,1)	86 (8,3)	8 (6,6)
Monothérapie	22 (1,9)	22 (2,1)	0 (15,4)
Pas de traitement à l'inclusion	62 (5,3)	57 (5,5)	5 (4,1)
Naïfs d'un traitement antirétroviral	59 (5,0)	53 (5,1)	6 (4,9)

Variables continue : Mediane [IQR]; variables qualitatives : N (%)

**Tableau 7 : Caractéristiques de l'infection par le VHC, à l'inclusion, des patients co-infectés de la cohorte ANRS CO 13 Hepavir**

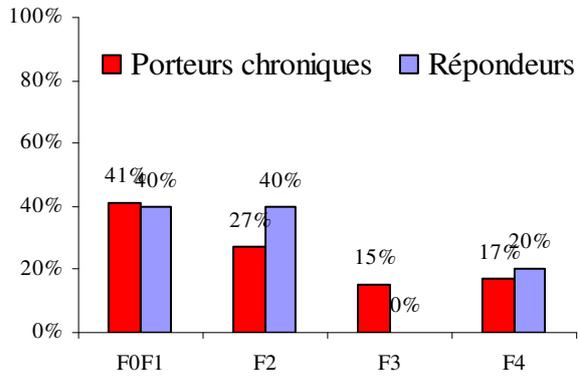
	<b>VIH-VHC N = 1044</b>
Durée de l'infection par le VHC depuis le diagnostic (année)	10 (6-14)
Génotypes du VHC	
1	576 (56,0)
2	39 (3,8)
3	187 (18,1)
4	224 (21,8)
Autres	3 (0,3)
Charge VHC plasmatique (Log <sub>10</sub> ) (UI/ml)	6,2 [5,7-6,5]
Charge VHC plasmatique >800 000 UI/ml	666 (64,5)
Traitement antérieur contre le VHC	
Interféron ou peginterféron $\alpha$ seul	33 (3,2)
Interféron $\alpha$ + ribavirine	65 (6,2)
Peginterféron $\alpha$ + ribavirine	269 (25,8)
Cirrhose validée*	184 (24,8)
Patients au stade de décompensation de la cirrhose	29 (2,8)
Hépatocarcinome	5 (0,5%)

Variables continue : Mediane [IQR]; variables qualitatives : N (%) ;

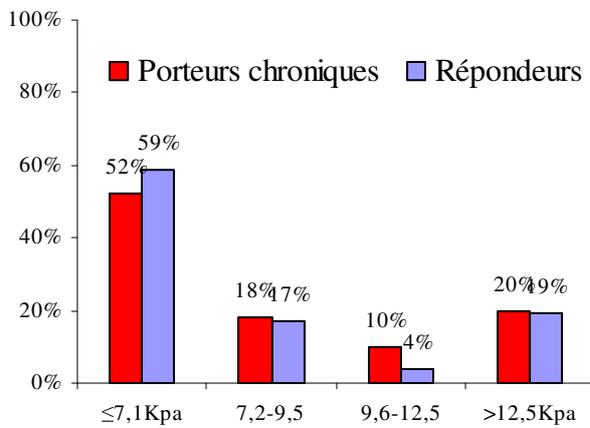
\* N=743 patients

**Figure 8 : Distribution des stades de fibrose selon les trois méthodes d'évaluation utilisées dans la cohorte**

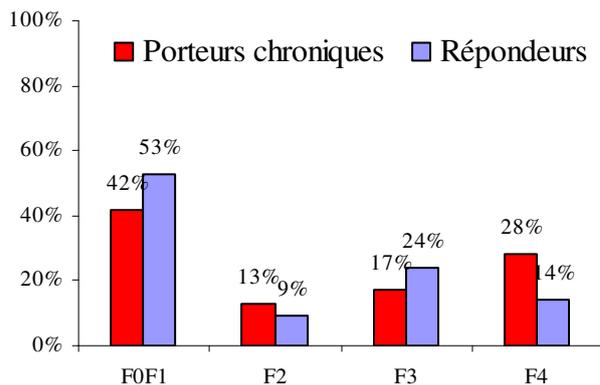
**Ponction biopsie hépatique**



**Fibroscan**



**Fibrotest**



#### **I.4 Comparaison des patients cirrhotiques (co-infectés ou répondeurs) et des patients non cirrhotiques (Tableau 8)**

Pour cette comparaison, les résultats de la validation cirrhose ont été utilisés. Au total, 817 patients (743 VIH-VHC et 74 répondeurs) avaient eu cette validation. Parmi ces patients, 206 étaient considérés comme cirrhotiques et 611 comme des non cirrhotiques.

Comparés aux patients non cirrhotiques, les patients cirrhotiques étaient plus âgés, plus souvent des hommes que des femmes et plus souvent infectés par un VHC de génotype 1. Ils avaient une durée d'infection par le VIH plus élevée. De même, les patients cirrhotiques avaient un nombre de lymphocytes TCD4 plus faible à l'initiation du traitement antirétroviral et à l'inclusion dans HEPAVIH. La prévalence de la cirrhose n'était pas différente selon la quantité d'alcool consommée lorsqu'on utilise les seuils OMS (>20gr/j chez la femme et >30 gr/j chez la femme). A l'inverse lorsqu'on utilise le seuil 40gr/j (seuil identifié comme aggravant la fibrose), on note une prévalence de cirrhose plus élevée chez les patients ayant une consommation excessive. Il n'y avait de différence statistiquement significative lorsqu'on comparait d'autres variables telles que la charge VIH plasmatique, la charge VHC plasmatique, l'IMC et le stade CDC.

**Tableau 8 : Comparaison des patients cirrhotiques (co-infectés ou guéris) et des patients non cirrhotiques**

	<b>Cirrhose N=206</b>	<b>Absence de cirrhose N= 611</b>	<b>p</b>
Age (année)	46,4 (7,1)	44,4 (6,0)	0,0006
Sexe			0,02
Homme	163 (27,4)	431 (72,6)	
Femme	43 (19,3)	180 (80,7)	
Consommation d'alcool (gr/j)			0,009
<40	179 (24,1)	563 (75,9)	
> 40	20 (40,8)	29 (59,2)	
Durée d'infection par le VIH depuis la date de diagnostic (année)	17,0 (4,9)	15,5 (5,9)	0,004
Génotype du VHC :			0,009
1	132 (28,9)	325 (71,1)	
Autres	73 (20,8)	278 (79,2)	
Nombre de lymphocytes TCD4 à l'initiation du traitement antirétroviral ( $\mu$ l)	236,9 (197,6)	269,0 (169,0)	0,008
Nombre de lymphocytes TCD4 à l'inclusion ( $\mu$ l)	414,3 (253,0)	502,2 (279,5)	<,0001
HOMA	4,9 (6,3)	2,6 (2,6)	<,0001

Variables continue : Moyenne (écart-type); variables qualitatives : N (%); HOMA-IR : homeostasis model assessment of insulin resistance =[glycémie à jeun x insuline à jeun/22,5]

## I.5 Evolution clinique au cours du suivi

Le suivi cumulé dans la cohorte est de 1547 personnes-années. La médiane de suivi est encore courte (13,6 mois ; IQR: 1,7-23,9).

Depuis l'inclusion jusqu'en octobre 2009, 11 nouveaux cas de décompensation hépatique ont été diagnostiqués, tous chez les patients co-infectés. Huit nouveaux cas d'hépatocarcinome (5 parmi les co-infectés et 3 parmi les répondeurs) ont été répertoriés. Quarante quatre décès (42 parmi les porteurs et 2 parmi les répondeurs) ont été déclarés. Dix neuf (43,3%) de ces décès ont été attribués au VHC, 5 (11%) au VIH, 13 (30%) sont dus à d'autres causes et 7 (16%) de cause inconnue.

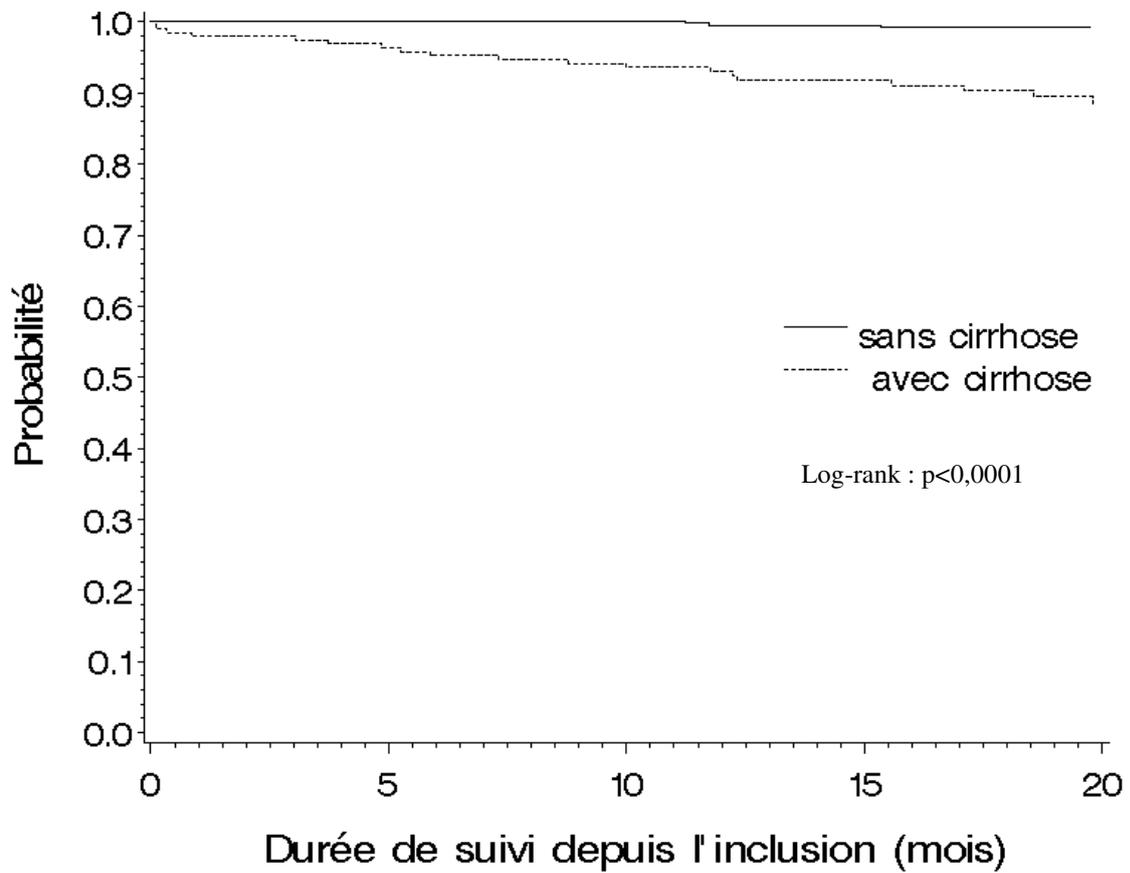
Le taux d'incidence de ces événements combinés (décompensation hépatique ou hépatocarcinome ou décès liés au VHC) était de 2/100 personnes-années (IC 95%: 1,2-2,8).

Le taux d'incidence chez les patients cirrhotiques était de 5,3/100 personnes-années (95% CI: 3,0-8,4) et de 0,3/100 personnes-années (IC 95%: 0,01-1,07) chez les patients non cirrhotiques ( $p < 10^{-4}$ ). Les courbes de survie sans événements liés au VHC (décompensation hépatique ou hépatocarcinome ou décès liés au VHC) sont présentées dans la figure 8.

Le taux d'incidence de ces événements était également plus élevé chez les patients avec un nombre de lymphocytes TCD4  $< 200/\text{mm}^3$  à l'inclusion (5,2/100 [IC 95%: 1,8-8,6] vs 1,5/100 [IC 95%: 0,8-2,2] personnes-années ;  $p=0,005$ ). Le taux d'incidence n'était pas différent selon le statut vis-à-vis du VHC (répondeur vs porteur chronique), le sexe, le génotype, la consommation d'alcool et l'âge (seuil 45 ans).

**Figure 9 : Probabilité de survie sans événements liés au VHC chez les patients**

**cirrhotiques et non cirrhotiques**



## I.6 Discussion

Trois grandes enquêtes nationales transversales avaient décrit les caractéristiques des patients co-infectés VIH-VHC pris en charge à l'hôpital, une en 2001 (249), une en 2004 (3) et une en 2006 (250).

L'enquête de 2001 a concerné 1813 patients infectés par le VIH dont 311 avaient un ARN VHC plasmatique positif. Cette enquête a montré une prévalence de la cirrhose de 16% chez les patients co-infectés. 7% des patients étaient au stade de décompensation de leur cirrhose et seulement 0,3% avait un hépatocarcinome. Un traitement contre le VHC avait été entrepris seulement chez un tiers de ces patients.

L'enquête de 2004 avait principalement pour objectif d'évaluer la prévalence des co-infections par le VHC et le VHB chez les patients infectés par le VIH. Elle a montré une prévalence de la triple infection VIH-VHB-VHC de 0,8%. Le pourcentage de patients présentant une cirrhose histologique était de 19%. Un traitement contre le VHC avait été entrepris chez 45% des patients co-infectés.

Enfin, une autre enquête a été menée en 2006 exclusivement chez les patients co-infectés VIH-VHC et avait pour objectif d'évaluer les obstacles au traitement anti-VHC chez ces patients. Elle a concerné 416 patients, dont 24% avaient un diagnostic de cirrhose. Un traitement anti-VHC avait été entrepris chez 55% de ces patients (250)

Les patients porteurs chroniques du VHC de la cohorte HEPAVIH étaient à l'inclusion, plus âgés (âge moyen 45 vs 39 ans), moins souvent au stade SIDA (28% vs 34%), moins souvent immunodéprimés ( $\text{TCD4} < 200/\text{mm}^3$ ) (12% vs 27%) que les patients de l'enquête de 2001 (249). Si la différence d'âge entre nos patients et ceux de l'enquête 2001 peut s'expliquer par le vieillissement des patients (tous les centres cliniques HEPAVIH avaient participé à l'enquête 2001), les différences en termes de lymphocytes TCD4 et de pourcentage de

patients au stade SIDA seraient dues à un meilleur contrôle du VIH induit par l'utilisation d'antirétroviraux de plus en plus efficaces.

Nos patients étaient cependant comparables à ceux de l'enquête 2006 avec un âge moyen de 45 vs 43 ans et un pourcentage similaire de patients immunodéprimés (12 vs 13%). Ces données n'étaient pas renseignées dans l'enquête de 2004.

Dans les trois enquêtes ainsi que dans l'étude HEPAVIH, le sexe masculin était prédominant (67-71%).

La part de la toxicomanie intraveineuse dans la transmission du VIH était de 62,6% dans la cohorte HEPAVIH alors qu'elle était de 71 à 77% dans les autres études. A l'inverse, la transmission sexuelle était plus fréquente dans la cohorte HEPAVIH (27 vs 16 à 18%) . Les campagnes de prévention ciblées à l'endroit des toxicomanes, l'utilisation de seringues à usage unique et l'accès plus fréquent aux traitements de substitution pourraient expliquer la baisse constatée dans la cohorte HEPAVIH par rapport aux autres enquêtes, du taux de transmission des infections virales chez les toxicomanes (251). A l'inverse, la reprise de l'épidémie du VIH observée chez les homosexuels masculins, peut expliquer la part élevée de la transmission sexuelle du VIH dans notre cohorte (251).

La prévalence du génotype 1 était identique dans la cohorte HEPAVIH et dans l'enquête 2001 (56% vs 58%) alors que le génotype 4 était plus fréquent dans la cohorte HEPAVIH (22% vs 13%). Dans l'enquête 2006, 50% et 15% des patients étaient infectés par un VHC de génotype 1 et 4, respectivement.

La prévalence d'une cirrhose histologiquement prouvée était comparable dans l'étude HEPAVIH et dans les enquêtes 2001 et 2004 (16-19%). Dans l'enquête 2006, un diagnostic de cirrhose était rapporté chez 24% des patients. Mais, ce chiffre a pu être surestimé par le

nombre élevé de patients dans cette enquête, ayant bénéficié d'une évaluation non-invasive de la fibrose (42% des patients); certains tests non-invasifs pouvant surestimer la fibrose.

Le taux de cirrhose décompensée était rapporté uniquement dans l'enquête 2001. Ce taux était plus bas dans la cohorte HEPAVIH, par rapport à l'enquête 2001 (2,8% vs 7%). Ceci pourrait s'expliquer par les différences dans l'accès aux traitements contre le VHC. En effet, le pourcentage de patients traités était plus élevé dans la cohorte HEPAVIH (49%), comparativement à l'enquête 2001 (seulement 31% de patients traités). Le pourcentage de patients traités dans l'enquête 2004 était de 45% et était donc en progression par rapport à celui de l'enquête 2001 (31%), mais plus faible que celui de la cohorte HEPAVIH (49%) et de l'enquête 2006 (55%). Ces résultats montrent une amélioration de la prise en charge des patients co-infectés par le VIH et le VHC au cours des dernières années.

En résumé, comparée aux enquêtes précédentes, la cohorte HEPAVIH semble représentative des patients co-infectés VIH-VHC pris en charge en France en 2006-2008. Le caractère représentatif de cette cohorte est également renforcé par le nombre de centres cliniques participant au suivi des patients (17 centres cliniques).

Le nombre de patients au stade de cirrhose à l'inclusion dans HEPAVIH était estimé à 25%. Ces patients étaient différents des patients non cirrhotiques pour des caractéristiques telles que l'âge, le sexe, la consommation d'alcool, le génotype du VHC, la durée de l'infection par le VIH, le nombre de lymphocytes TCD4 à l'initiation du traitement antirétroviral et à l'inclusion, ainsi que l'insulinorésistance. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature (72, 252-253). Le résultat le plus intéressant concerne le faible nombre de lymphocytes TCD4 à l'initiation du traitement antirétroviral chez les patients cirrhotiques, comparés aux patients non cirrhotiques. Ce résultat pourrait traduire une évolution plus rapide

de l'hépatite C lorsque le traitement antirétroviral est débuté à un niveau d'immunodépression marquée.

Cette analyse comparant les patients cirrhotiques aux non cirrhotiques a porté seulement sur 817 patients pour lesquels une validation du statut cirrhose à l'inclusion était disponible. La prévalence de la cirrhose parmi ces patients était de 25%. Cependant, cette prévalence a pu être biaisée par les différences qui existent entre ces 817 patients ayant eu la validation et les 349 ne l'ayant pas encore eue. En effet, certains facteurs que nous avons identifiés comme associés à la cirrhose, tels que le sexe masculin, le génotype 1 et les CD4 à l'inclusion, sont plus fréquents chez les patients ayant eu la validation cirrhose. Néanmoins, l'impact de ces facteurs sur la prévalence de la cirrhose dans notre étude pourrait être nuancé par la proportion plus faible d'autres facteurs de cirrhose tels que l'âge élevé et la durée élevée de l'infection par le VIH parmi ces patients.

Certains résultats de l'analyse descriptive de la population co-infectée de la cohorte HEPAVIH sont en cours d'analyse plus approfondie. Deux études sont actuellement menées afin d'analyser l'impact de l'immunodépression sur la progression de la fibrose, et le lien entre insulino-résistance et fibrose hépatique dans la cohorte. De même, les déterminants de l'accès au traitement anti-VHC sont en cours d'analyse afin d'identifier les obstacles à l'initiation d'un traitement anti-VHC chez les patients co-infectés inclus dans notre cohorte.

## **II Facteurs associés à la stéatose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC : comparaison avec les patients mono-infectés par le VHC**

Une première étude réalisée au sein de la cohorte Aquitaine, avait évalué la prévalence et les facteurs associés à la stéatose hépatique chez les patients co-infectés. Cette étude avait montré une prévalence de la stéatose hépatique de 67% chez les patients co-infectés. Dans cette étude, seule la présence d'une activité nécrotico-inflammatoire sévère à la biopsie hépatique était associée à la stéatose hépatique (178).

A la suite de cette première étude, nous avons réalisée une deuxième étude dont les objectifs étaient :

- d'évaluer la prévalence et les facteurs associés à la stéatose chez les patients mono-infectés par le VHC, comme cela a été fait précédemment chez nos patients co-infectés,
- de comparer la prévalence et les facteurs associés à la stéatose chez les patients co-infectés et les patients mono-infectés, en les appariant sur les déterminants connus de stéatose hépatique à savoir l'indice de masse corporelle, le génotype du VHC, l'âge et le sexe.

### **II.1 Matériels et Méthodes**

#### **II.1.1 Patients**

Le groupe de patients co-infectés VIH-VHC était issu de la cohorte Aquitaine. Le groupe de patients mono-infectés par le VHC provenait de la cohorte hospitalière de patients mono-infectés par le VHC suivis dans le service d'hépatologie de l'hôpital du Haut-Levêque (CHU de Bordeaux).

Les patients inclus étaient des adultes co-infectés par le VIH et le VHC (ARN VHC positif) ou mono-infectés par le VHC (ARN VHC positif) et avaient eu une biopsie hépatique dans le cadre de l'évaluation de leur atteinte hépatique préalable à un traitement anti-VHC. Les patients avec un antigène HBs positif, une consommation d'alcool >50 grammes/j, un traitement anti-VHC antérieur, une cirrhose décompensée ainsi qu'une biopsie dont la taille était inférieur à 10mm, n'étaient pas inclus.

### **II.1.2 Méthode d'appariement**

Au total, 137 patients co-infectés VIH-VHC et 427 patients mono-infectés VHC suivis entre 1999 et 2005 étaient inclus.

L'appariement réalisé était un appariement de type cas-témoins un à un. Chaque patient co-infecté VIH-VHC était apparié à un patient mono-infecté VHC du même sexe, du même génotype, du même BMI (avec un écart de 5 unités) et du même âge (avec un écart de 10 unités).

Parmi les 427 patients mono-infectés VHC, les 137 appariés étaient moins âgés, plus souvent de sexe masculin et infecté par le VHC de génotype 3. Ils avaient un indice de masse corporelle plus petit ainsi qu'une activité nécrotico-inflammatoire et une fibrose moins sévères que les 290 patients non appariés. La prévalence et le type de la stéatose n'étaient pas différents dans les deux groupes.

### **II.1.3 Evaluation de la stéatose hépatique**

La stéatose était évaluée sur la biopsie hépatique par un seul anatomopathologiste (Pr B. Lebail, service d'anatomopathologie, CHU Bordeaux). Cette évaluation était quantitative

(nombre d'hépatocytes concernés) et qualitative (stéatose macrovésiculaire, microvésiculaire et mixte). La stéatose était quantifiée de la manière suivante :

- absence de stéatose : aucun hépatocyte concerné,
- stéatose minimale : 1-10% des hépatocytes,
- stéatose modérée : 10 à 30% des hépatocytes,
- stéatose sévère : plus de 30% des hépatocytes.

#### **II.1.4 Analyse statistique**

Le test de Mann-Whitney et du Chi-2 ont été utilisés pour les comparaisons de variables continues ou catégorielles non appariées. Pour les variables appariées, le test de Wilcoxon et une régression logistique conditionnelle ont été utilisés. Une régression logistique pas à pas descendante a permis d'identifier les facteurs significativement associés à la stéatose hépatique aussi bien chez les patients co-infectés que chez les patients mono-infectés. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SAS.

## **II.2 Résultats**

### **II.2.1 Description des populations, prévalence et facteurs associés à la stéatose chez les patients co-infectés VIH-VHC et les patients mono-infectés par le VHC, avant appariement**

#### **II.2.1.1 Description des populations**

L'étude a porté sur 564 patients : 137 co-infectés VIH-VHC et 427 mono-infectés par le VHC.

Les caractéristiques de ces deux populations sont résumées dans le tableau 9.

Les patients co-infectés avaient au moment de la biopsie hépatique un nombre médian de lymphocytes TCD4 de  $508/\text{mm}^3$  et 91% étaient sous antirétroviraux. Ils étaient plus jeunes, plus souvent de sexe masculin, avaient un indice de masse corporelle (IMC) plus faible que les patients mono-infectés par le VHC.

Sur le plan biologique, le chiffre moyen des ALAT était significativement plus élevé chez les patients co-infectés.

Enfin, sur le plan histologique, les patients co-infectés avaient une histologie plus péjorative avec une activité nécrotico-inflammatoire et une fibrose plus sévères que les patients mono-infectés.

### **II.2.1.2 Prévalence et sévérité de la stéatose chez les 137 patients co-infectés et les 427 patients mono-infectés par le VHC non appariés**

#### Fréquence et grade de la stéatose

La stéatose (quel que soit le grade) était significativement plus fréquente chez les patients co-infectés, comparés aux patients mono-infectés (67,1% versus 49,6%) (Figure 9).

Lorsqu'une stéatose était présente, son grade était différent dans les deux groupes. La prévalence d'une stéatose modérée ou sévère (>10%) était plus élevée chez les co-infectés, comparés aux mono-infectés (32,1% vs 20,6%) (Figure 9).

#### Type de stéatose

Parmi les 92 patients co-infectés et les 212 patients mono-infectés qui avaient une stéatose, le type de stéatose était différent. Les patients co-infectés avaient plus souvent une stéatose mixte (55,4% versus 23,6%) ou microvésiculaire (6,6% versus 0,9%), alors que les patients mono-infectés présentaient souvent une stéatose macrovésiculaire (Figure 10). Parmi les 92 patients co-infectés ayant une stéatose, ceux avec une stéatose macrovésiculaire n'avaient pas des caractéristiques socio-démographiques, cliniques et biologiques différentes de ceux ayant une stéatose microvésiculaire ou mixte, excepté le génotype (Tableau 10). En effet, le génotype 1 était prédominant chez les patients avec une stéatose macrovésiculaire (54,3% vs 31,6%) alors que le génotype 3 était prédominant chez les patients avec une stéatose mixte ou microvésiculaire (43,9% vs 17,1%).

### **II.2.1.3 Facteurs associés à la stéatose hépatique chez les patients mono-infectés par le VHC non appariés**

L'analyse multivariée a identifié un IMC élevé, un VHC de génotype 3, une activité nécrotico-inflammatoire sévère et une fibrose sévère comme les facteurs associés à la stéatose hépatique chez les patients mono-infectés par le VHC (Tableau 11).

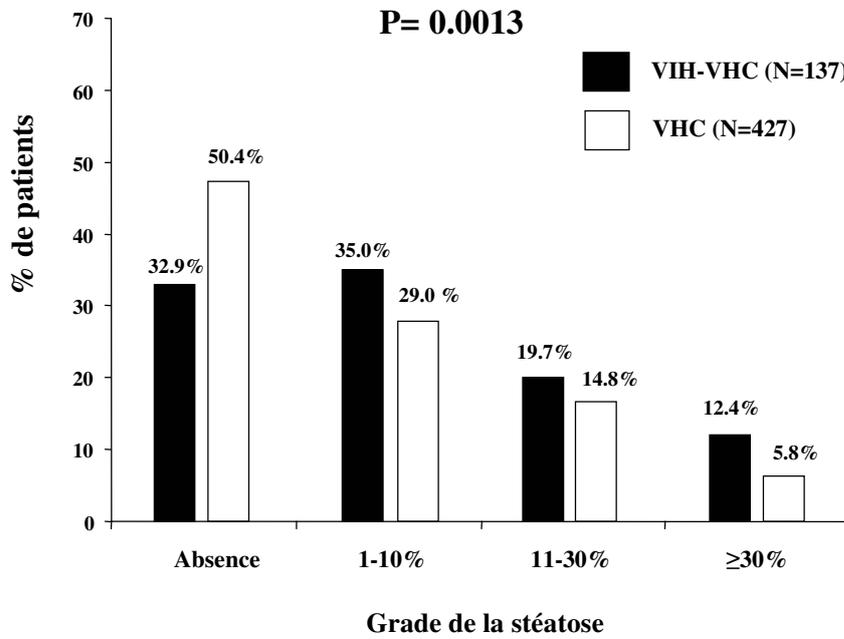
Pour mémoire, les facteurs associés à la stéatose chez les patients co-infectés VIH-VHC non appariés avaient fait l'objet d'une étude précédente publiée. Seule la présence d'une activité nécrotico-inflammatoire sévère à la biopsie hépatique était associée à la stéatose hépatique chez ces patients (178)

**Tableau 9 : Caractéristiques, lors de la biopsie hépatique, des 564 patients inclus, non appariés, en fonction du statut VIH**

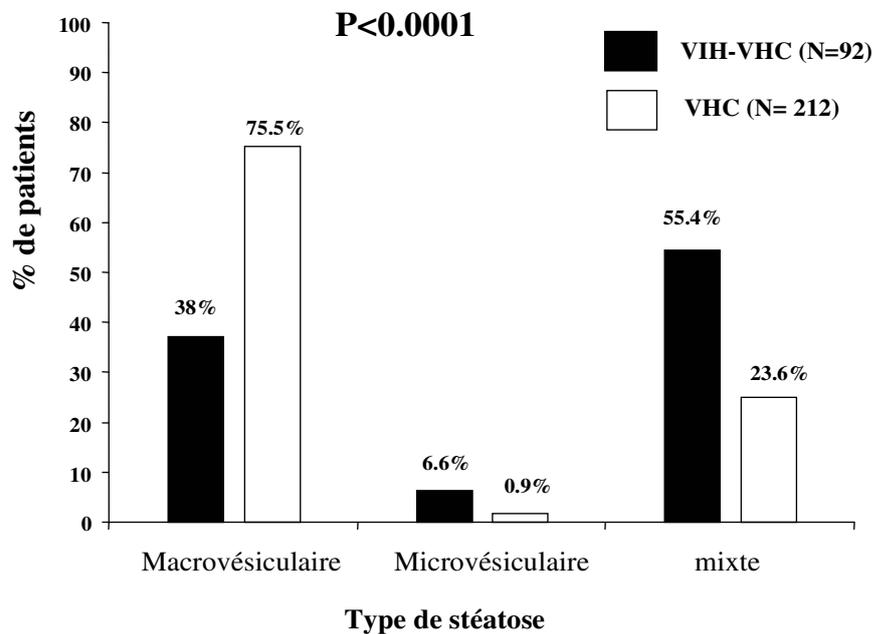
	<b>VIH-VHC (n=137)</b>	<b>VHC (n=427)</b>	<b>p</b>
Age (années)	39,3 (5,8)	48,5 (12,8)	<0,0001
Homme (%)	65,0	50,0	0,002
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,1 (3,2)	24,4 (4,0)	<0,0001
ALAT (x normal)	2,3 (2,0)	2,1 (1,9)	0,13
Génotype VHC (%)			<0,0001
1	44,5	61,6	
2	3,6	16,6	
3	30,7	10,6	
4 et autres	21,2	11,2	
Lésions histologiques (METAVIR)			
Activité (%)			0,0018
A0-A1	21,9	36,4	
A2	56,9	51,2	
A3	21,2	12,4	
Fibrose (%)			0,0045
F0-F1	23,4	39,0	
F2	44,5	39,4	
F3	13,1	10,1	
F4	19,0	11,5	

Variable continues : moyenne (écart-type) ; IMC : indice de masse corporelle

**Figure 10 : Grade de la stéatose chez les 137 patients co-infectés VIH-VHC et les 427 patients mono-infectés par le VHC, non appariés**



**Figure 11 : Type de la stéatose chez les 92 patients co-infectés VIH-VHC et les 212 patients mono-infectés par le VHC, non appariés, qui présentaient une stéatose (quel que soit le grade) à la PBH**



**Tableau 10 : Caractéristiques lors de la biopsie hépatique des 92 patients co-infectés non appariés, avec une stéatose (quel que soit le grade), en fonction du type de stéatose**

	<b>Stéatose macrovésiculaire (n=35)</b>	<b>Stéatose mixte ou microvésiculaire (n=57)</b>	<b>p</b>
Age (années)	40,6 (6,3)	38,9 (5,6)	0,26
Sexe masculin (%)	62,9	66,7	0,71
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,4 (2,7)	22,6 (3,4)	0,91
Contamination par usage de drogues intraveineuses (%)	68,6	61,4	0,49
ALAT (x normal)	2,0 (1,0)	2,7 (2,2)	0,37
Génotype VHC (%)			<0,0001
1	54,3	31,6	
2	5,7	0	
3	17,1	43,9	
4 et autres	22,9	24,5	
Nombre de lymphocytes TCD4 ≤200/μl (%)	5,7	3,5	0,61
Charge VIH plasmatique : indélectable (<50copies/ml) (%)	41,2	40,3	0,94
Traitement antiretroviral (%)	97,1	89,5	0,18
Lésions histologiques (METAVIR)			
Activité (%)			0,25
A0-A1	20	12,3	
A2	60	52,6	
A3	20	35,1	
Fibrose (%)			0,25
F0-F1	25,7	14,0	
F2	48,6	42,1	
F3	8,6	21,1	
F4	17,1	22,8	

Variable continues : moyenne (écart-type) ; variables qualitatives : % ; IMC : indice de masse corporelle

**Tableau 11 : Facteurs associés à la stéatose chez les 427 patients mono-infectés par le VHC, non appariés**

	Analyse univariée OR (IC 95%)	P-value	Analyse multivariée OR (IC 95%)	P-value
Age (années)	1,3 (1,1-1,5)	0,0003		
Homme (%)	1,3 (0,9-1,96)	0,13		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,1 (1,05-1,2)	<0,0001	1,2 (1,1-1,2)	<0,0001
Contamination par usage de drogues intraveineuses	0,9 (0,6-1,4)	0,60		
ALAT (x normal)	1,1 (1,0-1,3)	0,04		
Génotype VHC : 3 vs autres	2,5 (1,3-4,8)	0,0078	3,0 (1,5-6,1)	0,002
Activité (METAVIR) : A2-3 vs A0-1	2,5 (1,6-3,7)	<0,0001	1,7 (1,1-2,6)	0,02
Fibrose (METAVIR) : F3-4 vs F0-1-2	4,7 (2,8-8,1)	<0,0001	3,8 (2,2-6,8)	<0,0001

IMC : indice de masse corporelle

## **II.2.2 Description des populations, prévalence et facteurs associés à la stéatose chez les patients co-infectés VIH-VHC et les patients mono-infectés par le VHC, appariés**

Pour tenir compte des différences qui existent entre nos patients co-infectés et mono-infectés, en terme de prévalence de l'obésité et du VHC de génotype 3, un appariement a été réalisé sur ces facteurs de confusion potentiels, ainsi que sur l'âge et le sexe.

### **II.2.2.1 Caractéristiques des patients co-infectés et mono-infectés appariés**

Les caractéristiques des patients après appariement sur l'IMC, le génotype, l'âge et le sexe sont résumées dans le tableau 12. Les patients co-infectés avaient des ALAT plus élevées que les patients mono-infectés. De même, ils avaient une activité nécrotico-inflammatoire et une fibrose plus sévère que les patients mono-infectés.

**Tableau 12 : Caractéristiques des patients co-infectés VIH-VHC et mono-infectés par le VHC, appariées**

	<b>VIH-VHC (n=137)</b>	<b>VHC (n=137)</b>	<b>p</b>
Age (années)	39,3 (5,8)	40,1 (6,2)	NS
Homme (%)	65,0	65,0	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,1 (3,2)	22,5 (2,8)	NS
ALAT (x normal)	2,3 (2,0)	1,8 (1,5)	0,01
Génotype VHC (%)			NS
1	44,5	44,5	
2	3,6	3,6	
3	30,7	30,7	
4 et autres	21,2	21,2	
Lésions histologiques (METAVIR)			
Activité (%)			10 <sup>-4</sup>
A0-A1	21,9	44,5	
A2	56,9	48,2	
A3	21,2	7,3	
Fibrose (%)			10 <sup>-4</sup>
F0-F1	23,4	48,2	
F2	44,5	36,5	
F3	13,1	8,0	
F4	19,0	7,3	

Variable continues : moyenne (écart-type) ; NS : non significatif (p>0,05) ;  
IMC : indice de masse corporelle

### **II.2.2.2 Prévalence de la stéatose chez les patients co-infectés et mono-infectés appariés**

#### Fréquence et grade de la stéatose

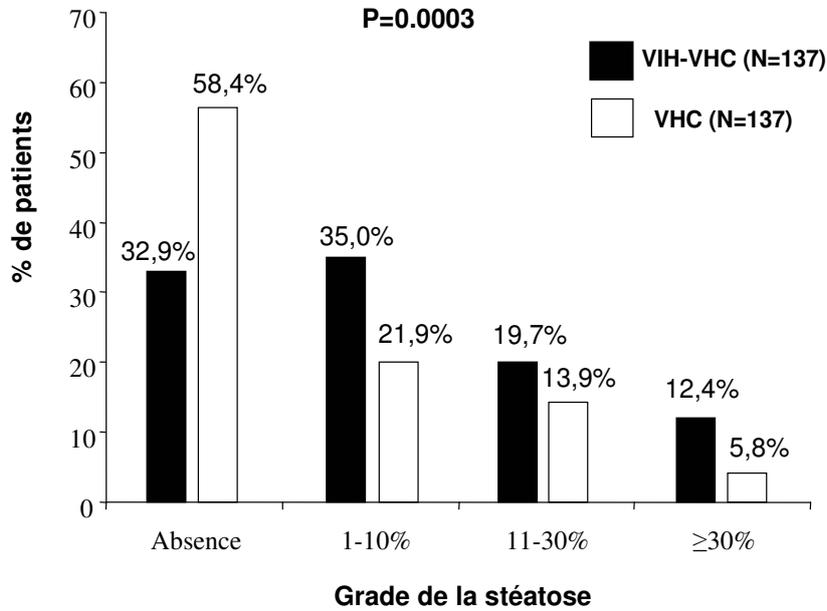
La stéatose était significativement plus fréquente chez les patients co-infectés, comparés aux patients mono-infectés (67,1% versus 41,6%) (Figure 11).

Lorsqu'une stéatose était présente, son grade était différent dans les deux groupes. La prévalence d'une stéatose modérée ou sévère (>10%) était plus élevée chez les co-infectés (Figure 11).

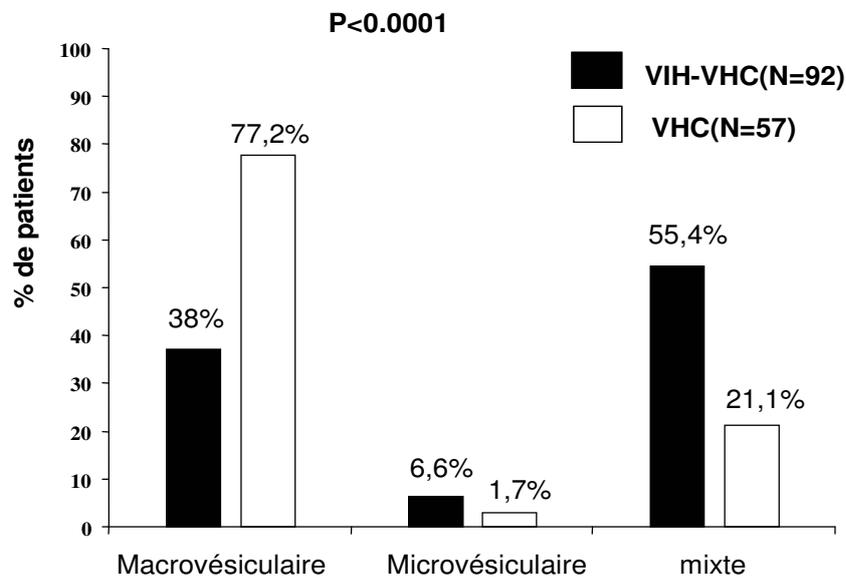
#### Type de stéatose

Parmi les 92 patients co-infectés et les 57 patients mono-infectés qui avaient une stéatose, le type de stéatose était différent. Les patients co-infectés avaient plus souvent une stéatose mixte (55,4% versus 21,1%) ou microvésiculaire (6,6% versus 1,7%), alors que les patients mono-infectés présentaient souvent une stéatose macrovésiculaire (Figure 12).

**Figure 12 : Grade de stéatose chez les patients co-infectés VIH-VHC appariés aux mono-infectés VHC**



**Figure 13 : Type de la stéatose chez les 92 patients co-infectés VIH-VHC et les 57 patients mono-infectés VHC appariés**



### **II.2.2.3 Facteurs associés à la stéatose hépatique chez les patients co-infectés et mono-infectés appariés**

Chez les patients co-infectés, la seule variable significativement associée à la stéatose dans les analyses univariées et multivariées était la présence d'une activité nécrotico-inflammatoire sévère (A2-A3) (Tableau 13). Chez les patients mono-infectés, un IMC élevé, un génotype VHC 3, la présence d'une activité nécrotico-inflammatoire sévère A2-A3 et d'une fibrose sévère F3-F4 était les facteurs indépendants associés à une stéatose hépatique (Tableau 13).

**Tableau 13 : Analyses univariées et multivariées des facteurs associés à la stéatose hépatiques chez les patients co-infectés VIH-VHC et les patients mono-infectés par le VHC appariés**

	Analyse univariée OR (IC 95%)	P-value	Analyse multivariée OR (IC 95%)	P-value	Analyse univariée OR (IC 95%)	P-value	Analyse multivariée OR (IC 95%)	P-value
Age (années)*	1,2 (0,6-2,3)	0,55			1,7 (0,97-3,0)	0,06		
Homme (%)	1,0 (0,5-2,2)	0,9			1,2 (0,9-4,1)	0,07		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,12 (1-1,3)	0,065			1,2 (1,1-1,4)	0,0036	1,3 (1,1-1,5)	0,005
Contamination par usage de drogues intraveineuses	0,6 (0,3-1,3)	0,18			1,6 (0,8-3,2)	0,18		
ALAT (x normal)	1,2 (0,9-1,5)	0,16			1,0 (0,8-1,2)	0,94		
Génotype VHC : 3 vs autres	1,6 (0,7-3,5)	0,27			5,3 (2,4-11,7)	<0,0001	5,6 (2,3-13,9)	0,0002
Activité (MEATVIR): A2-3 vs A0-1	3,1 (1,3-7,1)	0,008	3,1 (1,3-7,1)	0,008	3,8 (1,8-7,9)	0,0004	3,1 (1,3-7,3)	0,009
Fibrose (MEATVIR): F3-4 vs F0-1-2	2,0 (0,9-4,7)	0,086			8,1 (2,5-25,6)	0,0004	4,7 (1,3-17,3)	0,02
Traitement par NNRTI	0,6 (0,3-1,3)	0,18						
Traitement par NRTI	1,9 (0,6-5,7)	0,23						
Traitement par IP	1,3 (0,6-2,8)	0,44						

\* pour une augmentation de 10 ans ; IMC : indice de masse corporelle

### II.3 Discussion

Dans notre étude nous avons apparié sur les principaux déterminants de la stéatose chez les patients mono-infectés par le VHC, à savoir l'IMC et le génotype. Nous avons montré qu'après appariement sur ces facteurs, la stéatose était plus fréquente et plus sévère chez les patients co-infectés. Le seul facteur indépendant significativement associé à une stéatose chez ces patients était la présence d'une activité nécrotico-inflammatoire sévère.

Une prévalence de la stéatose similaire à celle de notre étude avait été rapportée plus tôt dans d'autres études chez les patients co-infectés VIH-VHC (13, 176-177). Dans l'étude Ribavic portant sur 395 patients co-infectés VIH-VHC, la prévalence d'une stéatose était estimée à 61%. Les facteurs indépendants associés à une stéatose étaient le génotype 3, la charge VHC plasmatique élevée, un IMC élevé, un score moyen METAVIR de fibrose élevé et une ferritinémie élevée (176).

Deux études avant la nôtre avaient évalué la prévalence et la sévérité de la stéatose chez les co-infectés, en comparaison à des patients mono-infectés VHC (13, 174). Dans une étude portant sur 464 patients infectés par le VHC dont 92 co-infectés, la prévalence de la stéatose chez les co-infectés était estimée à 47% et était donc plus faible que celle observée chez les mono-infectés VHC (59%). Dans cette étude, seul l'âge était associé à la stéatose chez les co-infectés alors que le sexe masculin, un IMC élevé, le génotype 3a et la présence d'une fibrose significative étaient associés à la stéatose chez les mono-infectés (174). Une faible prévalence d'un IMC élevé, du diabète et du VHC de génotype 3a dans la population co-infectée pourrait expliquer la faible prévalence de la stéatose observée chez ces patients (174). C'est pour tenir compte des différences en terme de prévalence d'un IMC élevé et du génotype 3 qui existent entre les patients co-infectés de la cohorte Aquitaine et les patients mono-infectés de la

cohorte hospitalière, que nous avons appariés ces deux populations sur ces facteurs de confusion potentiels que sont l'IMC et le génotype.

Le seul facteur indépendant associé à une stéatose chez nos patients co-infectés était la présence d'une activité nécrotico-inflammatoire sévère. Les mécanismes pouvant expliquer le lien entre la stéatose et l'activité inflammatoire ne sont pas encore connus. Des études *in vitro* ont montré que la protéine Core du VHC était capable d'induire un stress oxydatif, avec production de cytokines inflammatoires (254). De même, l'infection par le VHC s'accompagne d'une production de cytokines, entraînant une augmentation de l'inflammation hépatique (255). Chez les patients co-infectés, un autre mécanisme pouvant expliquer le lien entre la stéatose et l'activité inflammatoire est l'utilisation de traitements antirétroviraux. En effet, chez ces patients, l'inflammation hépatique peut être due à la toxicité de ces traitements. Or, certaines études ont montré que les traitements antirétroviraux peuvent induire une stéatose hépatique aussi bien chez les patients mono-infectés VIH (256-257) que chez les patients co-infectés VIH-VHC (175, 177). Cette stéatose, due aux antirétroviraux est souvent une stéatose de type microvésiculaire, induite par une toxicité mitochondriale des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Cela pourrait expliquer la forte prévalence de stéatose microvésiculaire ou mixte chez nos co-infectés, alors que chez les mono-infectés par le VHC, la stéatose était surtout de type macrovésiculaire. Cependant, notre étude n'a pas pu mettre en évidence une association significative entre la prise d'INTI et la présence d'une stéatose. L'analyse des durées d'exposition cumulée aux traitements antirétroviraux aurait pu mettre en évidence cette association. Cependant, cette donnée n'était pas suffisamment renseignée dans la cohorte Aquitaine pour être prise en compte.

De même, notre étude n'a pas mis en évidence un lien entre la présence d'une stéatose et l'existence d'une fibrose sévère. Cependant, l'existence d'un tel lien ne peut pas être

formellement exclu parce que nous avons montré que la stéatose était associée à la sévérité de l'activité nécrotico-inflammatoire, facteur d'aggravation de la fibrose hépatique (258).

Notre étude possède plusieurs limites. Son caractère monocentrique (CHU de Bordeaux) peut limiter l'extrapolation de nos résultats.

Les patients inclus dans notre étude étaient sélectionnés afin d'avoir une biopsie hépatique dans le cadre d'un bilan pré-thérapeutique. De ce fait, la prévalence de la stéatose trouvée dans notre étude pourrait ne pas être représentative de l'ensemble des patients co-infectés. Le caractère transversal de cette étude ne permet pas de prouver la causalité des associations que nous avons trouvées.

Il peut exister des limites concernant l'évaluation histologique de la stéatose. Des erreurs de variabilité d'interprétation peuvent exister. Cependant, la lecture centralisée des lames par un seul anatomopathologiste a pu réduire ces erreurs. De même, la gradation choisie pour apprécier la sévérité de la stéatose est arbitraire, même si elle est correspond dans l'ensemble à ce qui a été fait dans d'autres études. Certaines études considèrent la présence d'une stéatose à partir de 5% d'hépatocytes concernés (179, 181) alors que dans notre étude, nous avons retenu 1%. Ces différences dans la gradation peuvent expliquer les résultats contradictoires trouvés d'une étude à l'autre. Elles illustrent également la nécessité d'une harmonisation au niveau international.

Enfin, la taille de l'échantillon d'étude a pu constituer une limite pour la mise en évidence d'autres associations, notamment avec le traitement antirétroviral ou avec d'autres facteurs connus de stéatose. La petite taille de l'échantillon (137 patients) s'explique par le faible nombre de patients de la cohorte Aquitaine pour qui un résultat d'ARN VHC (critère essentiel de l'existence d'une hépatite C) et de génotypage était disponible. La période couverte par

l'étude (1999-2004) est une période au cours de laquelle ces examens n'étaient pas réalisés et recueillis de façon systématique.

En conclusion, nous avons montré dans cette étude comparative, que la stéatose était plus fréquente et plus sévère chez les co-infectés. Cette prévalence et cette sévérité pourraient être un des mécanismes expliquant la progression plus rapide de la fibrose chez les patients co-infectés. Ces résultats montrent que la stéatose hépatique est une co-morbidité qui doit être dépistée chez les patients co-infectés VIH-VHC. Ce dépistage doit être systématique chez les patients de génotype 3, ceux présentant des troubles métaboliques (obésité, diabète) et en cas d'alcoolisme excessif.

### **III Validation et comparaison de scores sériques pour la prédiction de la fibrose**

#### **hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC: Cohorte ANRS CO3 AQUITAINE**

Notre étude avait pour objectif d'évaluer et de comparer les performances diagnostiques des scores APRI, Forns, FIB-4, et de la numération des plaquettes, pour la prédiction de la fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHC, en utilisant la biopsie hépatique comme méthode de référence.

#### **III.1 Matériels et méthodes**

##### **III.1.1 Patients**

La population d'étude était constituée de patients co-infectés VIH-VHC suivis dans la cohorte ANRS CO3 Aquitaine. Les patients inclus étaient âgés de 18 ans ou plus, infectés par le VIH et le VHC (ARN VHC positif) et avaient eu une biopsie entre 1999 et 2005. Les patients ayant une hépatite B associée ou une consommation d'alcool >50grammes/jour n'étaient pas inclus.

##### **III.1.2 Evaluation de la fibrose hépatique sur la PBH**

Les biopsies étaient centralisées et lues par un seul anatomopathologiste. Le score METAVIR a été utilisé pour évaluer la fibrose hépatique.

### III.1.3 Evaluation de la fibrose par les scores sériques

Les marqueurs biologiques (ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, cholestérol et plaquettes) nécessaires pour le calcul des différents scores étaient mesurés le même jour que la PBH chez 55% des patients, et dans un délai de 1 mois pour 45% restants.

Les scores sériques ont été calculés en utilisant les formules déjà décrites (cf tableau 2).

Les cut-offs utilisés pour la fibrose significative ( $F \geq 2$ ), la fibrose sévère ( $F \geq 3$ ) et la cirrhose ( $F=4$ ) étaient ceux proposés par les auteurs de ces scores. Ces cut-offs sont décrits dans le tableau 14. Pour la cirrhose, un cut-off de  $150\ 000/\text{mm}^3$  a été choisi. Des études antérieures ont montré qu'une numérotation plaquettaire  $<150\ 000/\text{mm}^3$  était corrélée à la présence de cirrhose (201, 205-206).

**Tableau 14 : Seuils utilisés pour la prédiction de la fibrose hépatique**

	$F \geq 2$		$F \geq 3$		$F=4$	
	Absence	Présence	Absence	Présence	Absence	Présence
APRI	$\leq 0.5$	$\geq 1.5$			$\leq 1$	$> 2$
Forns	$< 4.2$	$> 6.9$				
Fib4	$\leq 0.6$	$\geq 1$	$\leq 1.45$	$\geq 3.25$	$\leq 1.45$	$\geq 3.25$
Plaquettes ( $/\text{mm}^3$ )					$\geq 150\ 000$	$< 150\ 000$

### III.1.4 Analyse statistique

Le premier critère de jugement était la prédiction d'une fibrose significative, définie par un score METAVIR  $F \geq 2$ . Le second critère de jugement était la prédiction d'une fibrose sévère (score METAVIR  $F \geq 3$ ) et le enfin le troisième critère de jugement était la cirrhose (score METAVIR F4).

Le seuil fibrose significative a été choisi parce qu'il constitue une indication de traitement contre le VHC. Les seuils fibrose sévère et cirrhose ont été choisis parce qu'ils sont une indication pour une surveillance plus rapprochée du patient, en raison du risque élevé de survenue de décompensation de la cirrhose et de carcinome hépatocellulaire.

Les valeurs diagnostiques des scores ont été calculées grâce aux indices de validité habituels : sensibilité (Se), spécificité (Spe), valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN). La performance globale de chaque score a été évaluée par le calcul de l'aire sous la courbe ROC (ASC) et le pourcentage de patients correctement classés. Ce pourcentage est égal à la somme des nombres de vrais positifs et de vrais négatifs, rapportée à l'effectif total. Il représente donc le pourcentage de patients chez qui une biopsie aurait pu être évitée si le score sérique était utilisé.

La comparaison des ASC a été faite selon la procédure de Hanley and McNeil (259).

L'analyse a été faite avec le logiciel STATA 9.2.

## III.2 Résultats

### III.2.1 Description de la population

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 15.

Au total, 200 patients ont été inclus dans cette analyse. Au moment de la biopsie hépatique, ils avaient un âge médian de 40 ans et 67% était des hommes. La médiane des lymphocytes TCD4 était de 500/mm<sup>3</sup> et 49% des patients avaient une charge VIH plasmatique indétectable. Un traitement antirétroviral était en cours chez 87% des patients. Le nombre moyen de plaquettes était de 188 000/mm<sup>3</sup>. Il était de 191 000/mm<sup>3</sup> chez les patients traités par antirétroviraux et de 171 000/mm<sup>3</sup> chez les patients naïfs d'antirétroviraux (différence non significative).

La prévalence de la fibrose significative était de 78,5% et celle de la cirrhose de 20%.

La taille moyenne des biopsies était de 15,7 mm. Une biopsie >10mm était retrouvée chez 81% des patients et 47% avaient une biopsie >15mm.

**Tableau 15 : Caractéristiques lors de la biopsie hépatiques des 200 patients inclus**

	<b>N=200</b>
Age (années)	39,8 (6,3)
Sexe masculin n (%)	133 (67,0)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,1 (3,2)
Mode de contamination par le VIH n(%)	
Usage de drogues intraveineuses	136 (68,0)
Autres	64 (32,0)
ASAT (x normale)	2,2 (1,6)
ALAT (x normale)	2,3 (1,9)
$\gamma$ GT <sup>a</sup> (UI/l)	154 (175,8)
Cholestérol <sup>a</sup> (mg/dl)	171,8 (50,3)
Plaquettes (x10 <sup>9</sup> /l)	188 (67,2)
Longueur biopsie hépatique (mm)	15,7 (7,5)
Nombre de lymphocytes TCD4 <sup>b</sup> (/ $\mu$ l) n (%)	
$\leq$ 200	11 (6,1)
200-350	35 (19,6)
>350	133 (74,3)
Charge VIH plasmatique <sup>c</sup> n (%)	
Indétectable (<50 copies/ml)	84 (49)
Traitement antirétroviral n (%)	174 (87)
IP	79 (39,5)
INTI	170 (85)
INNTI	62 (31)
Stade de Fibrose (METAVIR) n (%)	
F0-F1	43 (21,5)
F2	86 (43)
F3	31 (15,5)
F4	40 (20)

Variables continues: moyenne (écart-type), variables qualitatives : n(%).  
Données manquantes: <sup>a</sup> pour 48 patients, <sup>b</sup> pour 21 patients, <sup>c</sup> pour 30 patients

### III.2.2 Performance diagnostique des scores sériques

#### Evaluation des performances des scores

Pour la prédiction de la fibrose significative ( $F \geq 2$ ), les aires sous la courbe (ASC) des scores Forns, APRI et FIB4 étaient de 0,75, 0,77, et 0,79 respectivement. Pour la prédiction de la fibrose sévère ( $F \geq 3$ ), l'aire sous la courbe du Fib4 était de 0,77. Enfin, pour la prédiction de la cirrhose, l'aire sous la courbe du Fib4, du APRI et des plaquettes était de 0,80, 0,79 et 0,78, respectivement (Tableau 16).

#### Comparaison des performances des scores

Les comparaisons deux à deux des aires sous la courbe ne montraient pas de différence statistiquement significative, aussi bien pour la prédiction de la fibrose significative que pour la cirrhose (Tableau 16).

La taille de la biopsie hépatique joue un rôle important dans l'évaluation précise du stade de fibrose (192). Plus elle est importante, plus précise est l'évaluation. Pour tenir compte de ce facteur, nous avons comparé les performances diagnostiques des scores en fonction de la taille des PBH. Les ASC des scores n'étaient pas statistiquement différentes selon la longueur de la PBH (Tableau 16).

Pour tenir compte de l'effet potentiel du traitement antirétroviral sur la précision diagnostique des scores, nous avons comparé les performances diagnostiques des scores en fonction de la prise ou non de traitement antirétroviral. Les ASC des scores n'étaient pas statistiquement différentes selon la prise ou non de traitement antirétroviral (Tableau 16).

**Tableau 16 : Aire sous la courbe (IC95%) des scores sériques pour la prédiction de la fibrose significative (F $\geq$ 2), de la fibrose sévère (F $\geq$ 3) ou de la cirrhose (F=4)**

	N	F $\geq$ 2			F $\geq$ 3	F=4		
		FORNS	APRI	FIB4	FIB4	FIB4	APRI	Plaquettes
<b>Biopsie (mm)</b>								
Tous	200	0,75 <sup>a</sup> (0,66-0,84)	0,77 (0,70-0,85)	0,79 (0,72-0,86)	0,77 (0,70-0,84)	0,80 (0,73-0,87)	0,79 (0,72-0,86)	0,78 (0,69-0,87)
$\geq 10$	154	0,69 <sup>b</sup> (0,55-0,82)	0,77 (0,68-0,86)	0,80 (0,72-0,88)	0,75 (0,66-0,83)	0,78 (0,70-0,86)	0,76 (0,67-0,85)	0,76 (0,66-0,87)
$\geq 15$	89	0,68 <sup>c</sup> (0,51-0,84)	0,75 (0,61-0,88)	0,74 (0,61-0,87)	0,72 (0,61-0,84)	0,77 (0,67-0,88)	0,78 (0,67-0,88)	0,74 (0,60-0,87)
<b>Traitement ARV</b>								
Oui	174	0,75 <sup>d</sup> (0,65-0,85)	0,77 (0,69-0,85)	0,79 (0,72-0,87)	0,76 (0,69-0,84)	0,81 (0,73-0,88)	0,78 (0,70-0,87)	0,80 (0,71-0,90)
Non	26	0,82 <sup>e</sup> (0,62-1,0)	0,81 (0,61-1,0)	0,84 (0,67-1,0)	0,84 (0,69-1,0)	0,76 (0,54-0,98)	0,85 (0,69-1,0)	0,62 (0,34-0,89)

<sup>a</sup> 152 patients; <sup>b</sup> 117 patients; <sup>c</sup> 78 patients; <sup>d</sup> 132 patients; <sup>e</sup> 20 patients

### **III.2.3 Indices de validité et pourcentage de patients correctement classés pour la fibrose significative (F $\geq$ 2)**

La sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives pour la fibrose significative sont décrites dans le tableau 17. Les scores Apri, Forns et FIB4, aux seuils  $\leq 0,5$ ,  $< 4,2$ , et  $< 0,6$ , respectivement, présentent des VPN faibles, de l'ordre de 31 à 75%. Aux seuils  $\geq 1,5$ ,  $> 6,9$  et  $\geq 1$ , respectivement, les VPP pour la fibrose significative sont élevées, de l'ordre de 87 à 100%. Cependant, les pourcentages de patients correctement identifiés sont faibles notamment pour le Forns et le APRI, 25% et 39%, respectivement, et de 70% pour le Fib4.

### **III.2.4 Indices de validité et pourcentage de patients correctement classés pour la fibrose sévère (F $\geq$ 3)**

Pour la fibrose sévère, un Fib4  $\leq 1,45$  a une VPN de 82,6% pour l'exclusion d'une fibrose sévère. La VPP au seuil  $\geq 3,25$  était de 71% pour le diagnostic de fibrose sévère. Enfin, en utilisant ces seuils, 56% des patients étaient correctement classés (Tableau 18).

### **III.2.5 Indices de validité et pourcentage de patients correctement classés pour la cirrhose (F=4)**

Les scores APRI, FIB4 et les plaquettes, aux seuils  $\leq 1$ ,  $\leq 1,5$  et  $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$ , respectivement, présentent des VPN de 91 à 94%. Aux seuils  $\geq 2$ ,  $\geq 3,25$  et  $< 150\ 000/\text{mm}^3$ , respectivement, les VPP pour le diagnostic de cirrhose sont faibles, de l'ordre de 43 à 52%. Enfin, les pourcentages de patients correctement classés sont plus élevées que pour la fibrose significative, 60%, 59% et 76%, pour le APRI, le Fib4 et les plaquettes, respectivement (Tableau 19).

**Tableau 17 : Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et pourcentage de patients correctement classés pour la fibrose significative ( $F \geq 2$ )**

<b>N=200</b>	<b>Se</b> (%)	<b>Spe</b> (%)	<b>VPP</b> (%)	<b>VPN</b> (%)	<b>PCC</b> (%)
<b>APRI</b>					
$\leq 0,5$	87,9	48,8	87,9	52,5	39
$\geq 1,5$	36,1	95,4	96,6	29,1	
<b>Forns</b>					
$< 4,2$	84,1	34,6	86,2	31	25
$> 6,9$	23	100	100	21	
<b>FIB4</b>					
$\leq 0,6$	98,1	20,9	81,9	75,0	70
$\geq 1$	83,4	53,5	86,7	46,9	

Se : sensibilité, Spe : spécificité, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, PCC : patients correctement classés

**Tableau 18 : Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et pourcentage de patients correctement classés pour la fibrose sévère ( $F \geq 3$ )**

<b>N=200</b>	<b>Se</b> (%)	<b>Spe</b> (%)	<b>VPP</b> (%)	<b>VPN</b> (%)	<b>PCC</b> (%)
<b>FIB-4</b>					
$\leq 1,45$	73,2	69,8	57,1	82,6	56
$\geq 3,25$	31	93	71	71	

Se : sensibilité, Spe : spécificité, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, PCC : patients correctement classés

**Tableau 19 : Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et pourcentage de patients correctement classés pour la cirrhose (F=4)**

<b>N=200</b>	<b>Se</b> <b>(%)</b>	<b>Spe</b> <b>(%)</b>	<b>VPP</b> <b>(%)</b>	<b>VPN</b> <b>(%)</b>	<b>PCC</b> <b>(%)</b>
<b>APRI</b>					
≤ 1	85	62,5	36,2	94,3	60
> 2	47,5	84,4	43,2	86,5	
<b>FIB4</b>					
≤1,45	82,5	63,7	36,3	93,6	59
≥3,25	40	90,6	51,6	85,8	
<b>Plaquettes</b> <b>(/mm<sup>3</sup>)</b>					
< 150.10 <sup>3</sup>	67,5	77,5	42,9	90,5	76
≥ 150.10 <sup>3</sup>					

Se : sensibilité, Spe : spécificité, VPP : valeur prédictive positive, VPN : valeur prédictive négative, PCC : patients correctement classés

### III.3 Discussion

Les scores non invasifs évalués dans cette étude ont la particularité d'être composés de paramètres biologiques de routine et économiquement peu chers. Les aires sous la courbe de ces scores n'étaient pas statistiquement différentes aussi bien pour la prédiction de la fibrose significative que de la cirrhose. De même, elles n'étaient pas différentes selon la longueur de la biopsie ou la prise ou non d'un traitement antirétroviral.

Globalement, les performances de ces scores étaient plus faibles dans notre étude que dans les études de validation réalisées chez les patients mono-infectés par le VHC. En effet, pour la fibrose significative, les aires sous la courbe du Forns et du APRI dans notre étude étaient de 0,75 et 0,77 alors que dans les études originales de validation, les aires sous la courbe respectives étaient de 0,81 et 0,87. De même, le pourcentage de patients correctement classés par le Forns et le APRI était de 25% et 39% dans notre étude, alors que dans les études originales chez les mono-infectés, ce pourcentage était de l'ordre de 50% (34, 242). Cependant, d'autres études réalisées chez les mono-infectés ont rapporté des résultats similaires à ceux trouvés dans notre étude (222, 243).

Peu d'études ont évalué ces scores chez les patients co-infectés. Dans une étude rétrospective portant sur 263 patients co-infectés, l'aire sous la courbe du Forns et du APRI pour la fibrose significative, était respectivement de 0,77 et 0,80 et un tiers des patients était correctement classés (204). Dans une autre étude ayant évalué les performances diagnostiques de plusieurs tests non invasifs chez les patients co-infectés, les performances du Forns, et du APRI étaient encore plus faibles avec des aires sous la courbe respectives de 0,73 et 0,74. Le nombre de patients correctement classés était de 22% et 33%, respectivement (215). D'autres études ont trouvé des résultats similaires (214, 219).

Nos résultats et ceux déjà publiés confirment donc la faible performance du Forns et du APRI dans la population co-infectée pour le diagnostic de fibrose significative.

Plusieurs raisons peuvent expliquer la faible performance du APRI et du Forns pour la fibrose significative chez les co-infectés : 1) d'une part, les différences dans la prévalence de la fibrose significative entre les différentes études. Dans les études réalisées chez les co-infectés, la prévalence de la fibrose significative est souvent élevée, >55% (78% dans notre étude) alors que dans les études originales chez les mono-infectés cette prévalence est faible, de l'ordre de 24 à 50% ; 2) d'autre part, les performances des scores chez les co-infectés peuvent être affectées par des facteurs tels que l'hépatotoxicité des antirétroviraux, responsable d'une augmentation des paramètres biologiques utilisés pour le calcul de ces scores ; 3) enfin, les performances des scores chez les co-infectés peuvent être également affectées par l'existence d'une thrombopénie liée au VIH. Dans notre étude, les comparaisons des aires sous la courbe en fonction de la prise ou non de traitement antirétroviral a montré que les aires sous étaient globalement plus élevées chez les patients naïfs, quoique cette différence ne soit pas significative. Cependant, cette augmentation n'était pas observée pour les plaquettes. L'aire sous la courbe des plaquettes était de 80% chez les patients traités par antirétroviraux et de 62% chez les patients naïfs. Cette différence pourrait s'expliquer par un manque de puissance (seulement 26 patients naïfs dans notre étude). Elle pourrait également traduire le bénéfice induit par le traitement antirétroviral, qui diminuerait la fréquence et la sévérité des thrombopénies liées au VIH chez les patients traités, comparativement aux patients naïfs (260-261). Dans notre étude, la moyenne des plaquettes était plus élevée chez les patients traités que chez les patients non traités, mais la différence n'est pas significative (191 000 vs 171 000/mm<sup>3</sup>).

Comparativement aux Forns et au APRI, le Fib4 présentait des performances meilleures pour la fibrose significative, avec 70% de patients correctement classés. Cette performance était également retrouvée lorsque le Fib4 était utilisé pour la prédiction de la fibrose sévère. Sa VPP était de 71%, sa VPN de 82,6% et 56% des patients étaient correctement classés.

Contrairement à la fibrose significative, lorsque le APRI était utilisé pour la prédiction de la cirrhose, ses performances étaient plus élevées avec une aire sous la courbe de 0,79 et 60% de patients correctement classés. De même, le Fib4 et les plaquettes identifiaient correctement 59 et 76% des patients avec une cirrhose à la biopsie hépatique, respectivement. Cependant, les VPP de ces scores étaient faibles, de 43 à 52%, rendant ces scores peu appropriés en pratique clinique pour le diagnostic de cirrhose, alors que leurs VPN pour l'exclusion d'une cirrhose étaient élevées, de 91 à 94%. Ces résultats ont été confirmés dans d'autres études réalisées aussi bien chez les patients mono-infectés par le VHC (234, 242-243) que chez les patients co-infectés VIH-VHC (204). Cette VPN élevée n'exclut pas néanmoins la nécessité de réaliser une biopsie hépatique chez ces patients, surtout si l'objectif est de rechercher une indication pour le traitement contre le VHC.

Notre étude présente des limites, notamment sa nature rétrospective et le biais de sélection potentiel des patients qui acceptent la biopsie hépatique.

Les limites propres aux tests sériques sont nombreuses. La plupart sont conçus pour diagnostiquer une fibrose significative ou une cirrhose et très peu sont capables d'identifier tous les stades intermédiaires de fibrose.

De même, les méthodes de dosage des paramètres biochimiques ne sont pas standardisées d'une étude à une autre, ce qui peut expliquer la variabilité des résultats trouvés.

Enfin, pour la plupart des scores, deux seuils sont souvent définis, l'un pour exclure la présence du critère de jugement et l'autre pour le diagnostic du critère de jugement. Pour les résultats indéterminés, c'est-à-dire qui sont en dehors des seuils définis, une biopsie hépatique reste nécessaire afin de déterminer de façon précise le stade de fibrose.

En conclusion, les pourcentages élevés de mauvaises classifications par rapport à biopsie hépatique, aussi bien pour la fibrose significative que pour la cirrhose, ainsi que la VPP faible

pour la cirrhose, rendent ces scores sériques non appropriés pour une utilisation en routine, pour le diagnostic de fibrose hépatique dans notre population de patients co-infectés. Leur association dans des algorithmes pourrait améliorer leurs performances diagnostiques.

## **IV Analyse des discordances entre Fibrotest, Fibroscan et APRI chez les patients co-infectés VIH-VHC : Cohorte ANRS CO13 HEPAVIH**

L'association d'un test sérique (Fibrotest, Fibromètre ou Hepascore) et du Fibroscan a été recommandée par le rapport Yéni pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC (2). Cette recommandation suggère aussi de réaliser une biopsie hépatique en cas de discordance entre les résultats des tests sériques et celui du Fibroscan. Dans ce contexte, une évaluation des discordances entre les résultats des scores sériques et celui du Fibroscan ainsi que des facteurs associés à ces discordances, sont nécessaires pour une bonne interprétation des résultats de ces scores non invasifs.

L'objectif de cette étude était :

- d'évaluer la prévalence des discordances pour le diagnostic de cirrhose entre les résultats du Fibrotest (FT), du APRI et du Fibroscan (FS), comparés deux à deux,
- de rechercher les facteurs cliniques et biologiques associés à ces discordances,
- d'identifier l'examen potentiellement responsable de la discordance,
- et enfin de vérifier sur le terrain l'application de la recommandation Yéni.

### **IV.1 Matériel et méthodes**

#### **IV.1.1 Patients**

Les patients inclus dans cette étude étaient issus de la cohorte ANRS CO 13 HEPAVIH. Les critères d'inclusion étaient une co-infection par le VIH et le VHC, un résultat de Fibrotest (FT) et de Fibroscan (FS) réalisés dans un délai de plus ou moins 6 mois, ainsi que des résultats biologiques nécessaires pour le calcul du score APRI.

Les patients sous traitement anti-VHC au moment de la réalisation de ces scores n'ont pas été inclus dans cette analyse.

#### **IV.1.2 Définition de la discordance**

Le critère de jugement pour cette analyse était la cirrhose. Les seuils retenus pour le diagnostic de cirrhose (F4 dans le système METAVIR) étaient : FT >0,75, FS >12,5KPa et APRI >2. La discordance pour la cirrhose était définie lorsqu'un seul des deux scores comparés montrait un résultat de cirrhose (F4), alors que le second score montrait une absence de cirrhose ( $\leq$ F3 dans le système METAVIR).

#### **IV.1.3 Algorithme pour l'imputation de la discordance**

Cet algorithme est une approche qui permet d'attribuer la discordance à un des deux scores comparés, en confrontant les résultats des scores aux données médicales disponibles. Pour une meilleure compréhension de cet algorithme, nous définirons d'abord l'échec du FT, l'échec du APRI et l'échec du FS.

##### **IV.1.3.1 Echec du FT, du APRI et du FS**

► L'échec du FT était défini par une valeur anormale d'au moins un des 5 marqueurs du FT qui peut être expliquée cliniquement par :

- une hémolyse si l'haptoglobine < 0,30,
- une inflammation ou un sepsis si l' $\alpha$ 2-macroglobuline > 3g/l ou l'haptoglobine > 2g/l,

- une consommation d'alcool (>40gr/j) si les  $\gamma$ GT sont élevés (> à la valeur normale),
  - une maladie de Gilbert ou une hyperbilirubinémie médicamenteuse si la bilirubine totale est >17 $\mu$ mol/l,
  - enfin une cholestase extra-hépatique si la bilirubine totale est >17 $\mu$ mol/l et/ou les  $\gamma$ GT sont > à la valeur normale;
- l'échec du APRI était défini par une valeur normale des ASAT pouvant aboutir à une sous-estimation de la fibrose;
- l'échec du FS était défini par un taux de réussite des mesures d'élasticité <60% et/ou un intervalle interquartile (IQR) des mesures d'élasticité > 30% de la valeur médiane.

#### IV.1.3.2 Attribution des discordances (Figures 13 et 14)

##### Attribution des discordances au FT ou au APRI

La discordance était considérée comme hautement ou modérément attribuable au FT ou au APRI selon les critères suivants :

- 1) La discordance était considérée comme hautement attribuable au FT ou au APRI si :
  - le résultat du FT ou du APRI était  $\leq$ F3 alors que le résultat du FS était =F4, en présence de signes de cirrhose décompensée (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie par rupture de varices oesophagiennes [VO]) ou d'au moins deux autres signes indirects de cirrhose compensée (splénomégalie, réduction ou réversion du flux portal, dérivation portosystemique, reperméabilisation de la veine paraombilicale, VO grade 2 ou 3, gastropathie d'hypertension portale ou taux de prothrombine <70%);
  - il existe un échec du FT ou du APRI.

- 2) La discordance était considérée comme modérément attribuable au FT ou au APRI si :
- le résultat du FT ou du APRI était  $\leq F3$ , et celui du FS était = F4, en présence d'un seul signe indirect de cirrhose compensée ou en cas de valeur anormale inexpliquée d'un des marqueurs du FT.

### Attribution des discordances au FS

La discordance était considérée comme hautement ou modérément attribuable au FS selon les critères suivants :

- 1) La discordance était considérée comme hautement attribuable au FS si :
- le résultat du FS était  $\leq F3$  alors que le résultat du FT ou du APRI était =F4, en présence de signes de cirrhose décompensée ou d'au moins deux autres signes indirects de cirrhose compensée;
  - il existe un échec du FS.
- 2) La discordance était considérée comme modérément attribuable au FS si :
- le résultat du FS était  $\leq F3$  alors que le résultat du FT ou du APRI était =F4, en présence d'un seul signe indirect de cirrhose compensée.

### Discordance inexpliquée

La discordance était considérée comme inexpliquée lorsqu'il n'y a pas d'échec des deux scores comparés ou en cas d'échec simultané de ces scores.

Figure 14 : Algorithme pour l'attribution de la discordance au Fibrotest ou au APRI

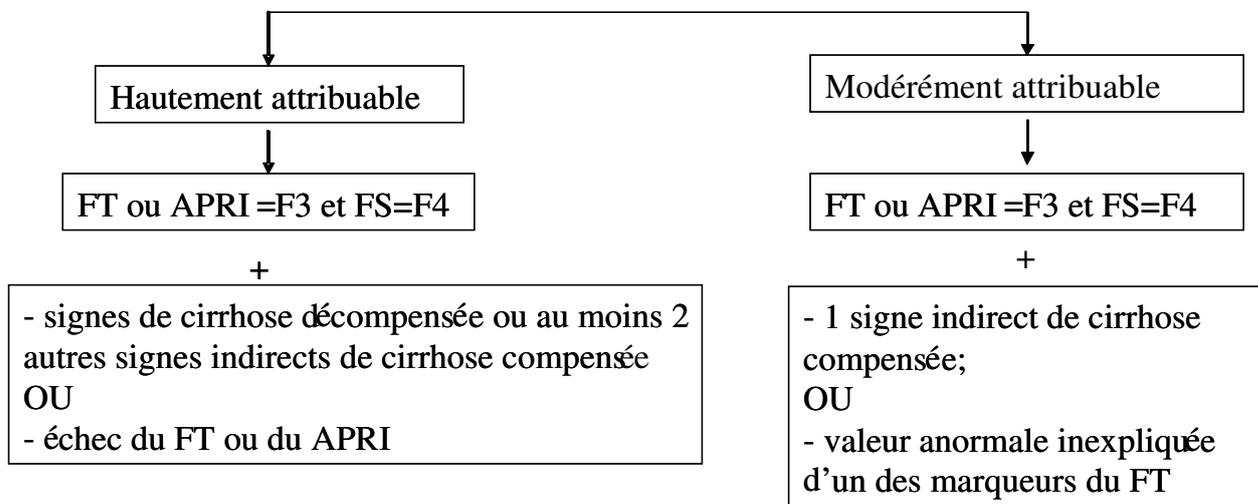
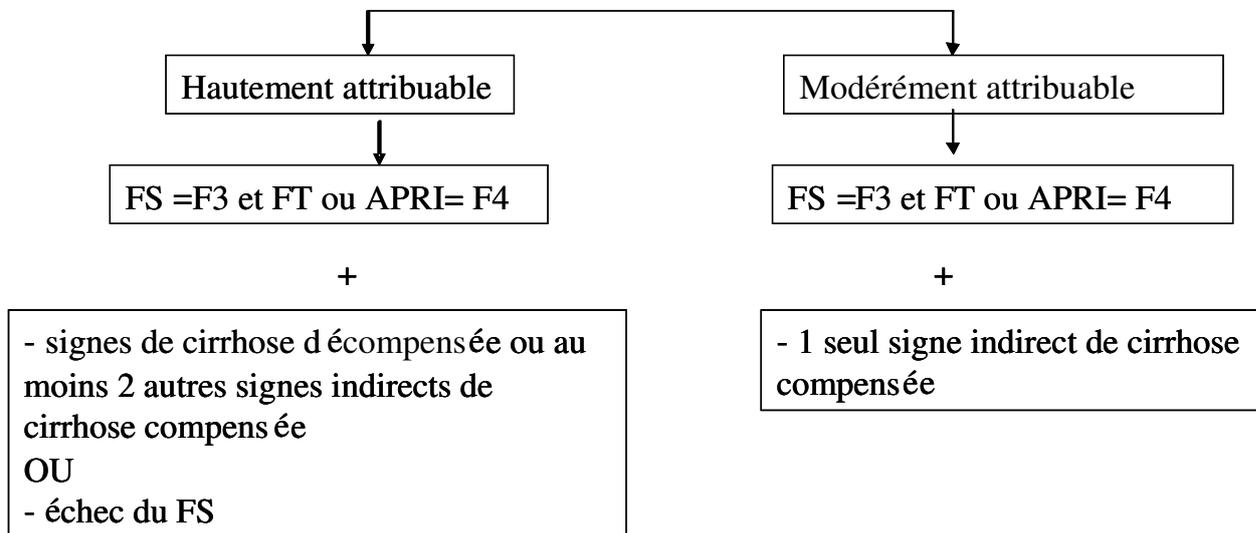


Figure 15 : Algorithme pour l'attribution de la discordance au Fibroscan



#### IV.1.4 Analyse statistique

Une régression logistique pas à pas descendante a été utilisée pour identifier les facteurs cliniques et biologiques associés à une discordance entre les scores comparés. Les variables associées à une discordance lors de l'analyse univariée avec un  $p < 0.10$  ont été introduites dans le modèle multivarié.

Une analyse de sensibilité a été réalisée en tenant compte des facteurs susceptibles de modifier les valeurs du FT et du FS. Un de ces facteurs est le traitement par atazanavir qui entraîne une augmentation de la bilirubine totale, et ainsi un résultat de FT anormalement élevé. De même, en cas d'hépatite aiguë ou lorsque le taux de réussite du FS est faible ou l'intervalle interquartile des mesures (IQR) élevé, la fiabilité du résultat du FS est remise en cause.

## IV.2 Résultats

### IV.2.1 Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des patients inclus sont décrites dans le tableau 20.

378 patients ont été inclus dans cette analyse. Leur âge médian était de 45 ans (IQR: 42-48) et 67,5% était de sexe masculin. Le mode de contamination par le VHC était l'injection de drogues intraveineuses dans 67% des cas et le génotype 1 était prédominant (67%). Le nombre médian des lymphocytes TCD4 était de 443/mm<sup>3</sup> et la majorité des patients était sous traitement antirétroviraux (88%).

Sur le plan biologique, 32% des patients avaient une bilirubine totale >17μmol/l, 8% avaient une haptoglobine <0,30g/l et 51% avait une α2 macroglobuline >3g/l.

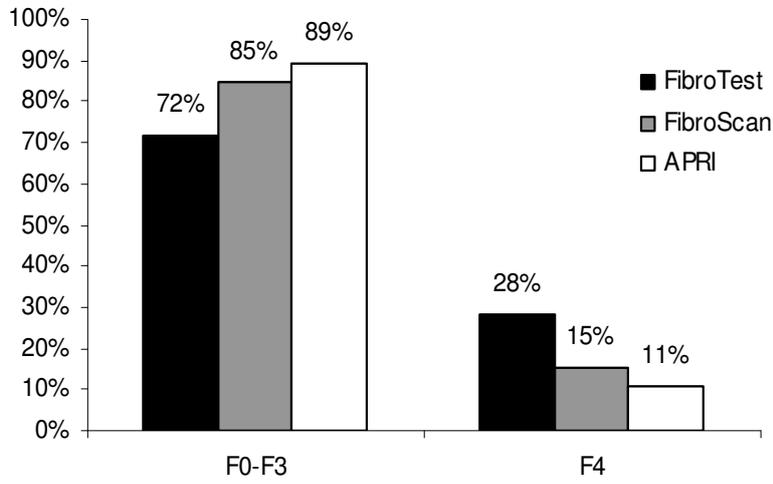
La prévalence de la cirrhose était de 28,3%, 15,1% et 11,1% avec le FT, le FS et le APRI, respectivement (Figure 15).

**Tableau 20 : Caractéristiques des patients avec des résultats de Fibrotest, Fibroscan et****APRI**

	<b>N=378</b>
Age (année)	45 (18-70)
Sexe masculine, <i>n</i> (%)	255 (67,5)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,8 (14,2-37,8)
>28 kg/m <sup>2</sup> , <i>n</i> (%)	29 (7,9)
Tour de taille (cm)	83,0 (53,0-113,0)
Lipodystrophie, <i>n</i> (%)	198 (55,6)
atrophie	164 (46,1)
hypertrophie	105 (29,5)
Mode de contamination par le VHC, <i>n</i> (%)	
Toxicomanie intraveineuse	214 (67,1)
Transfusion	15 (4,7)
Homosexuel	21 (6,6)
Autre ou inconnu	69 (21,6)
Consommation d'alcool >50 gr/j, <i>n</i> (%)	25 (7,0)
Génotype VHC, <i>n</i> (%)	
1	207 (56,1)
2 ou 3	74 (20,1)
4	86 (23,3)
5 ou autres	2 (0,5)
Nombre de lymphocytes TCD4 (/mm <sup>3</sup> )	443 (21-1859)
ALAT (x normal)	1,4 (0,2-30,8)
ASAT (x normal)	1,3 (0,3-14,2)
Bilirubine totale (µmol/L)	11,7 (3-136)
γGT (x normal)	1,5 (0,3-30,7)
α2 –macroglobuline (g/L)	3,0 (0,8-6,5)
Apolipoprotéine A1 (g/L)	1,4 (0,2-2,5)
Haptoglobine (g/L)	0,9 (0,06-3,7)
Patients sous antirétroviraux, <i>n</i> (%)	330 (87,9)
IP, <i>n</i> (%)	249 (65,9)
atazanavir	96 (25,4)
indinavir	10 (2,6)
saquinavir	28 (7,4)
fosamprenavir	43 (11,4)
lopinavir/r	67 (17,7)
INTI, <i>n</i> (%)	313 (82,8)
abacavir	107 (28,3)
ténofovir	165 (43,6)
INNTI, <i>n</i> (%)	72 (19,1)
névirapine	27 (7,1)
efavirenz	41 (10,8)

Variable continue : médiane [étendue] ; variables qualitative : *n* (%) ; IMC : indice de masse corporelle

Figure 16 : Prévalence de la cirrhose selon le score non invasif utilisé



#### **IV.2.2 Prévalence et facteurs associés aux discordances entre le Fibrotest (FT) et le Fibroscan (FS)**

La prévalence des discordances pour une cirrhose était de 22,1% entre le FT et le FS.

Les facteurs significativement associés à une discordance entre le FT et le FS sont décrits dans le tableau 21. Dans l'analyse multivariée, le sexe masculin, la présence de lipodystrophie, une bilirubine totale  $>17 \mu\text{mol/L}$ , des  $\gamma\text{GT}>1,5\text{N}$ , et une valeur d' $\alpha 2$ -macroglobuline  $>3\text{g/l}$  étaient significativement associés à une discordance entre le FT et le FS (Tableau 21).

**Tableau 21 : Analyse uni et multivariée des facteurs associés aux discordances entre le Fibrotest (FT) et le Fibroscan (FS)**

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Age>45 ans*	2,1 (1,3-3,5)	0,003		
Sexe masculin*	4,6 (2,3-9,3)	<0,0001	4,0 (1,7-9,2)	0,001
Tour de taille <sup>a</sup> (cm) *	1,2 (1,1-1,3)	0,007		
Lipodystrophie*	1,6 (1,0-2,7)	0,048	2,1 (1,1-4,2)	0,03
atrophie	1,5 (0,9-2,6)	0,09		
hypertrophie	1,7 (1,0-2,9)	0,05		
Alcool >50gr/j*	2,6 (1,1-6,1)	0,02		
ALAT (x normal)*	1,1 (1,0-1,3)	0,03		
ASAT (x normal)	1,2 (1,1-1,4)	0,003		
Bilirubine>17 µmol/L*	2,0 (1,2-3,2)	0,008	2,7 (1,4-5,3)	0,003
γGT > 1,5N*	2,4 (1,5-4,1)	0,0006	2,3 (1,2-4,5)	0,01
α2-macroglobuline >3 g/L *	5,4 (3,0-9,6)	<0,0001	5,4 (2,7-10,9)	<0,0001
Apolipoprotéine A1 (g/L)*	0,3 (0,1-0,7)	0,004		
Atazanavir	1,9 (1,1-3,2)	0,01		

\* Variables incluses dans l'analyse multivariée. ; a : pour une augmentation de 5cm

Notes : ASAT non inclus dans l'analyse multivariée en raison d'une forte corrélation avec les ALAT (r=0.83, p<0.0001); Atazanavir non inclus dans l'analyse multivariée en raison d'une forte association avec la bilirubine totale (p<0.0001).

### **IV.2.3 Prévalence et facteurs associés aux discordances entre le Fibrotest (FT) et le APRI**

La prévalence des discordances pour une cirrhose était de 20,9% entre le FT et le APRI.

Les facteurs significativement associés à une discordance entre le FT et APRI sont décrits dans le tableau 22. Dans l'analyse multivariée, l'âge >45 ans, le sexe masculin, une bilirubine totale >17  $\mu\text{mol/L}$ , des  $\gamma\text{GT}$ >1,5N, une valeur d' $\alpha$ 2-macroglobuline >3g/l ainsi qu'une baisse de l'apolipoprotéine A1 étaient significativement associés à une discordance entre le FT et le APRI (Tableau 22).

**Tableau 22 : Analyse uni et multivariée des facteurs associés à une discordance entre le Fibrotest (FT) et le APRI**

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Age >45 ans*	2,1 (1,3-3,5)	0,004	2,1 (1,1-4,0)	0,03
Sexe masculin*	4,2 (2,1-8,5)	<0,0001	3,2 (1,3-7,6)	0,009
Tour de taille <sup>a</sup> (cm)*	1,2 (1,1-1,4)	0,001		
Bilirubine >17 µmol/L*	2,8 (1,7-4,6)	<0,0001	3,1 (1,6-6,0)	0,001
γGT > 1,5N*	2,5 (1,5-4,2)	0,0007	2,4 (1,2-4,8)	0,01
α2-macroglobuline >3 g/L*	5,7 (3,1-10,6)	<0,0001	5,6 (2,7-11,6)	<0,0001
Haptoglobine <0,3 g/L*	3,2 (1,5-7,0)	0,003		
Apolipoprotéine A1 (g/L)*	0,3 (0,1-0,6)	0,002	0,3 (0,1-0,8)	0,02
Atazanavir	1,9 (1,1-3,2)	0,02		
Fosamprenavir*	0,4 (0,1-1,1)	0,06		

\* Variables incluses dans l'analyse multivariée ; a : pour une augmentation de 5cm

Notes : ASAT non inclus dans l'analyse multivariée en raison d'une forte corrélation avec les ALAT (r=0.83, p<0.0001); Atazanavir non inclus dans l'analyse multivariée en raison d'une forte association avec la bilirubine totale (p<0.0001).

#### **IV.2.4 Prévalence et facteurs associés aux discordances entre le Fibroscan (FS) et le APRI**

La prévalence des discordances pour une cirrhose était de 13,5% entre le FS et le APRI.

Les facteurs significativement associés à une discordance entre le FS et le APRI sont décrits dans le tableau 23. Dans l'analyse multivariée, l'âge >45 ans, un indice de masse corporelle >28, des  $\gamma$ GT>1,5N et une augmentation des ALAT étaient les facteurs indépendants significativement associés à une discordance entre le FS et le APRI (Tableau 23).

**Tableau 23 : Analyse uni et multivariée des facteurs associés à une discordance entre le Fibroscan (FS) et le APRI**

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Age >45 ans*	1,7 (0,9-3,1)	0,07	2,1 (1,1-4,1)	0,03
IMC >28 (kg/m <sup>2</sup> )*	2,9 (1,2-7,0)	0,02	3,3 (1,3-8,4)	0,01
Nombre de lymphocytes TCD4 (/mm <sup>3</sup> )*	1,0 (0,97-1,0)	0,05		
ALAT (x normal)*	1,2 (1,1-1,4)	0,005	1,2 (1,0-1,4)	0,01
ASAT (x normal)	1,4 (1,2-1,7)	<0,0001		
γGT > 1,5N (UI/L)*	3,6 (1,8-7,2)	0,0002	2,6 (1,2-5,4)	0,01

\* Variables incluses dans l'analyse multivariée

#### **IV.2.5 Analyse de sensibilité**

Une analyse de sensibilité a été réalisée après exclusion des patients sous atazanavir, des patients avec un taux de réussite du FS <60% ou un IQR > 30% de la valeur médiane, ainsi que des patients avec une hépatite aigüe (ALAT > 5N). Cette analyse a inclus 239 patients et a montré une légère diminution de la prévalence des discordances qui est passée de 22,1% à 18% entre le FT et le FS, de 20,9% à 19% entre le FT et le APRI, et de 13,5% à 12% entre le FS et le APRI.

#### **IV.2.6 Attribution des discordances et résultats de la biopsie hépatique**

Dans les discordances entre le FT et le FS, le FT diagnostiquait une cirrhose dans 80% des cas et le FS dans 20% des cas.

Dans les discordances entre le FT et le APRI, le FT diagnostiquait une cirrhose dans 91% des cas et le APRI dans 9% des cas.

Enfin, dans les discordances entre le FS et le APRI, le FS diagnostiquait une cirrhose dans 65% des cas et le APRI dans 35% des cas.

Selon l'algorithme pour l'attribution de la discordance, le FT était plus souvent responsable de la discordance que les autres scores, dans les comparaisons FT-FS ou FT-APRI. Dans la comparaison FS-APRI, le FS était responsable de la discordance dans 8% des cas et le APRI dans 23% des cas, alors que la discordance était inexplicée dans les autres cas.

La comparaison des résultats de la biopsie hépatique aux résultats des scores non invasifs chez les patients avec des discordances, a montré que, la biopsie hépatique confirmait plus souvent le résultat du FS ou du APRI, comparativement à celui du FT (Tableau 24).

**Tableau 24 : Attribution des discordances pour une cirrhose entre les scores non invasifs comparés et résultats de la biopsie hépatique**

Tests comparés	Nb de cas et attribution des discordances		Nb de PBH disponibles et résultats	
	Nb de discordances	Attribution des discordances	Nb de PBH	Résultats de la PBH
<b>FT / FS</b>	<b>N=84</b>			
Attribuable au FT	49	14 hautement attribuable, 35 modérément attribuable	16	11 confirmaient le résultat du FS, 5 celui du FT
Attribuable au FS	13	1 hautement attribuable, 12 modérément attribuable	4	4 confirmaient le résultat du FS
Inexpliquée	22		2	1 confirmait le résultat du FS, 1 celui du FT
<b>FT/ APRI</b>	<b>N=79</b>			
Attribuable au FT	37	10 hautement attribuable, 27 modérément attribuable	11	8 confirmaient le résultat du APRI, 3 celui du FT
Attribuable au APRI	19	3 hautement attribuable, 16 modérément attribuable	6	5 confirmaient le résultat du APRI, 1 celui du FT
Inexpliquée	23		3	3 confirmaient le résultat du APRI
<b>FS / APRI</b>	<b>N=51</b>			
Attribuable au FS	4	2 hautement attribuable, 2 modérément attribuable	1	1 confirmait le résultat du APRI
Attribuable au APRI	12	3 hautement attribuable, 9 modérément attribuable	4	4 confirmaient le résultat du FS
Inexpliquée	35		8	3 confirmaient le résultat du FS, 5 celui du APRI

### IV.3 Discussion

Cette étude avait pour but d'évaluer la prévalence des discordances pour le diagnostic de cirrhose entre le Fibrotest (FT), le Fibroscan (FS) et le APRI, comparés deux à deux, d'identifier les facteurs associés à ces discordances et le score non invasif potentiellement responsable de la discordance. Elle a montré que l'association deux à deux de ces scores non invasifs donne un taux de discordance de 13,5 à 22% et donc une concordance pour le diagnostic de cirrhose chez 78 à 86,5% des patients. Dans la majorité de ces cas de discordance, le FT surévalue la fibrose, comparativement au FS ou au APRI.

Très peu d'études chez les patients mono-infectés par le VHC ont évalué les discordances entre les scores non invasifs de fibrose (203, 262). Dans une étude récente comparant le FS à différents scores sériques, la prévalence des discordances pour le diagnostic de cirrhose entre le FT et le FS a été estimée à 19,4%. De même, dans ces discordances, le nombre de patients classés cirrhotiques par le FT n'était pas différent de celui du FS (51,8% vs 48,2%). Les seuils utilisés dans cette étude pour le diagnostic de cirrhose étaient les mêmes que ceux utilisés dans notre étude (203). Dans notre étude, la prévalence des discordances pour le diagnostic de cirrhose était de 22%, et dans la majorité de ces cas de discordance, le nombre de patients classés cirrhotiques par le FT était supérieur à celui du FS (80% vs 20%). Comparés aux travaux de Castera et al, nos résultats semblent indiquer que chez les patients co-infectés, les discordances entre le FT et le FS pour la cirrhose sont plus fréquentes et que le FT surévalue la fibrose comparativement au FS.

Notre étude a montré une prévalence de discordance entre le FS et le APRI plus faible que celle trouvée dans les comparaisons entre FS et FT et entre FT et APRI, avec 13,5% de résultats discordants. Dans ces discordances, le nombre de patients classés cirrhotiques par le

FS était supérieur à celui du APRI (65% vs 35%). Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de Castera et al chez les patients mono-infectés par le VHC (203).

Notre étude a identifié plusieurs variables associées aux discordances pour le diagnostic de cirrhose entre le FT et le FS et entre le FT et le APRI. Il s'agit principalement de l'âge >45 ans, la présence de lipodystrophie, des  $\gamma$ GT >1,5 fois la normale, une valeur de bilirubine totale >17 $\mu$ mol/l, une valeur d' $\alpha$ 2-macroglobuline >3g/l et une baisse de l'apolipoprotéine A1. Parmi ces variables, l' $\alpha$ 2-macroglobuline, la bilirubine et les  $\gamma$ GT sont déjà connus comme étant des facteurs d'élévation du FT (263). Chez les patients co-infectés, plusieurs facteurs peuvent induire une modification de ces paramètres biologiques. Une élévation de l' $\alpha$ 2-macroglobuline peut être retrouvée dans les syndromes inflammatoires parfois observés chez les co-infectés. De même, certains traitements antirétroviraux (ARV) tels que l'atazanavir peuvent induire une augmentation de la bilirubine totale (264). Enfin, une augmentation des  $\gamma$ GT a été décrite chez les patients recevant des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (265). Cependant, dans notre étude, aucune association significative n'a été trouvée entre la névirapine et l'efavirenz, les deux INNTI utilisés dans notre cohorte et la présence d'une discordance, alors que l'atazanavir était significativement associé à une discordance entre le FT et le FS et entre le FT et le APRI. Ces résultats indiquent que les modifications des paramètres biologiques, dues à une toxicité ou à des effets indésirables des antirétroviraux, affectent la fiabilité du FT.

Notre étude a également mis en évidence la présence de lipodystrophie comme un facteur associé aux discordances entre le FT et le FS. Ce résultat peut être le témoin indirect de l'impact de la toxicité des ARV sur la modification des paramètres biologiques impliqués dans le calcul du FT. De même, il pourrait traduire l'existence d'une stéatose ou d'un syndrome métabolique, qui sont des pathologies pouvant affecter le résultat du FS (266).

Enfin, l'âge et le sexe ont été également identifiés comme des facteurs associés aux discordances entre le FT et le FS et entre le FT et le APRI. Nous n'avons pas d'explication

claire à ce résultat. Mais dans une étude évaluant les discordances entre le FT et la biopsie hépatique chez les patients mono-infectés par le VHC, un résultat similaire a été trouvé et a été interprété comme un artefact technique car l'âge et le sexe sont inclus dans le calcul du FT (263).

Les facteurs associés aux discordance entre le FS et le APRI étaient l'âge >45 ans, un IMC>28, une élévation des  $\gamma$ GT >1,5 fois la normale et une élévation des ALAT. Dans une étude récente chez les patients mono-infectés par le VHC, un âge élevé ou un IMC élevé ont été identifiés comme des facteurs associés à une baisse du taux de réussite du FS (267). De même, dans les cas d'hépatite aiguë avec des valeurs d'ALAT et de  $\gamma$ GT élevées, une élévation anormale de la valeur du FS peut être observée (268-269). Ainsi, une augmentation de l'IMC, des ALAT, des  $\gamma$ GT ou de l'âge pourrait affecter la fiabilité du résultat du FS et aboutir à une discordance entre ce résultat et celui du APRI.

Les principaux facteurs associés aux discordances dans notre étude étaient les paramètres biologiques utilisés dans le calcul du FT. Cela suggère que le FT devrait être évité chez les patients présentant les facteurs suivants : des  $\gamma$ GT >1,5N, une valeur de bilirubine totale >17 $\mu$ mol/L, une valeur d' $\alpha$ 2-macroglobuline >3g/l, une valeur d'apolipoprotéine A1 basse ainsi qu'une lipodystrophie. De même, dans certains cas particuliers, notamment chez les patients présentant une anhaptoglobinémie (baisse congénitale de la valeur d'haptoglobine observée chez 20 à 40% des personnes de race noire ou asiatique) (270), le FT devrait être évité car une élévation anormale du FT peut être observée chez ces patients. Enfin, chez les patients sous atazanavir, qui représentent 25% des patients de notre cohorte, un FT corrigé peut être réalisé en remplaçant la valeur élevée de bilirubine totale par la valeur obtenue avant le début de l'atazanavir. Mais cette procédure mérite d'être préalablement validée.

Dans notre étude, parmi les patients avec des discordances entre le FT et le FS (84 patients au total), seuls 22 avaient une biopsie hépatique. Pour 11 de ces 22 patients, la biopsie a été réalisée après le FT et le FS. Pour les autres patients, les résultats de biopsie hépatique disponibles ont été réalisés plus de 2 ans avant les résultats de FT et de FS. Ce faible nombre de biopsie hépatique pratiquée chez nos patients avec des discordances, indique que la recommandation du rapport Yéni qui est de faire une biopsie en cas de discordance entre le FS et le FT n'est pas respectée sur le terrain.

En conclusion, notre étude a montré que chez les patients co-infectés VIH-VHC, le Fibrotest, le Fibroscan et le APRI utilisés en association deux à deux, donnent une concordance pour le diagnostic de cirrhose chez 78 à 86,5% des patients, sans recours à la biopsie hépatique. Ces patients pourraient donc être suivis comme des cirrhotiques avec un suivi plus rapproché. En revanche, dans certains cas de discordance, où il existe au moins un facteur de risque potentiel de discordance ou lorsque la discordance est inexpliquée, une biopsie hépatique devrait être réalisée.

## CONCLUSION

L'étude des patients co-infectés inclus dans les cohortes ANRS CO13 Hepaviv et ANRS CO3 Aquitaine nous a permis de décrire la population des patients co-infectés par le VIH et le VHC en 2006-2008 et pris en charge, en France.

Nous avons montré, à partir des données de la cohorte ANRS CO 3 Aquitaine, que les patients co-infectés VIH-VHC avaient une prévalence de stéatose hépatique élevée (67%). La stéatose pourrait donc être un des mécanismes expliquant l'évolution plus rapide de la fibrose chez ces patients. Un dépistage systématique de la stéatose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC, en particulier ceux infectés par un VHC de génotype 3 et ceux présentant des troubles métaboliques (obésité, insulino-résistance) devrait être préconisé. En cas de stéatose, un traitement du VHC pourrait être entrepris, notamment chez les patients de génotype 3. La correction des troubles métaboliques (exercice physique, traitement du diabète et des hyperlipidémies) devrait aussi être envisagé.

Nos travaux ont également montré les limites de certains scores sériques pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC. Dans cette population, une évaluation de la fibrose par le Forns, le Apri, le Fib4 et la numération plaquettaire devrait être évitée, en raison du risque élevé de mauvaises classifications par rapport à la biopsie hépatique. Leur association à d'autres scores non invasifs plus performants pourrait augmenter leur performance diagnostique. Ainsi, nous avons montré qu'une association du Fibroscan et du Apri montrait une concordance pour le diagnostic de cirrhose chez 87% des patients co-infectés. De même, l'association du Fibrotest avec le Fibroscan ou le Apri montrait 78% de résultats concordants pour la cirrhose. Le Fibrotest était responsable de la majorité des cas de discordance. Le Fibrotest devrait être évité chez les patients présentant des

$\gamma$ GT élevées ( $>1,5N$ ), une bilirubine totale  $>17\mu\text{mol/L}$ , une valeur d' $\alpha$ 2-macroglobuline  $>3\text{g/l}$ , une valeur d'apolipoprotéine A1 bas ou une lipodystrophie.

Même associées, les techniques non invasives d'évaluation de la fibrose hépatique ne permettent pas de s'affranchir entièrement de la biopsie hépatique. Le développement récent des méthodes de protéomique, basées sur l'identification de nouvelles protéines régulées au cours du développement de la fibrose hépatique, pourrait constituer une véritable alternative à la biopsie hépatique. Ces méthodes devraient permettre l'identification de nouveaux marqueurs spécifiques de la progression de la fibrose hépatique.

## REFERENCES

1. INVS. Numéro thématique - Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. BEH. 2009 19 mai(20-21).
2. YENI C-P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Rapport 2008. Paris : Medecine Sciences Flammarion. 2008.
3. Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L, et al. Prévalence des coinfections par les virus des hépatites B et C dans la population VIH+, France, juin 2004. Bull Epidemiol Hebd. 2005;23:109-12.
4. Geffray L, Rosenthal E, Cacoub P, Perronne C, Veyssier P, Raguin G, et al. [1977 mortality rate in HIV-infected patients presenting with hepatitis C cirrhosis. Results of the GERMIVC multicenter survey conducted in French departments of internal medicine or infectious disease]. Rev Med Interne. 1999 Dec;20(12):1082-7.
5. Action CGoAlaHSitCEC. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Lancet. 2000 Apr 1;355(9210):1131-7.
6. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2001;33:562-9.
7. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, Rios-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. Hepatology. 2007 Sep;46(3):622-30.
8. Moore RD, Gebo KA, Lucas GM, Keruly JC. Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell count and HAART use status. Clin Infect Dis. 2008 Oct 15;47(8):1102-4.
9. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. Gut. 2003;52:1035-40.
10. Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. Clin Infect Dis. 2004;38:128 - 33.
11. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. Aids. 2007 May 31;21(9):1073-89.
12. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. Hepatology. 2001 Jun;33(6):1358-64.
13. Gaslightwala I, Bini EJ. Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2006 Jun;44(6):1026-32.
14. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallee M, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. J Hepatol. 2004 Mar;40(3):484-90.
15. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. Ultrasound Med Biol. 2003 Dec;29(12):1705-13.
16. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
17. Brechot C. [Biology of hepatitis C viruses: clinical implications]. Rev Med Interne. 1997;18(11):893-905.
18. Jean-Pierre ZARSKI, SOUVIGNET. C. Physiopathologie de l'infection virale C. Gastroentérologie clinique & biologique. 2002;26:154-62.
19. Forns X, Costa J. HCV virological assessment. J Hepatol. 2006;44(1 Suppl):S35-9.
20. INVS. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HÉPATITE C : ÉTAT DES LIEUX. BEH. 2003;16-17.
21. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. J Hepatol. 2005 Sep;43(3):515-25.
22. Cavalheiro Nde P, De La Rosa A, Elagin S, Tengan FM, Araujo ES, Barone AA. Hepatitis C: sexual or intrafamilial transmission? Epidemiological and phylogenetic analysis of hepatitis C virus in 24 infected couples. Rev Soc Bras Med Trop. 2009 May-Jun;42(3):239-44.
23. Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, Coutinho RA, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. Aids. 2009 Jul 31;23(12):F1-7.
24. Victor de LÉDINGHEN. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol. 2002;26:9-22.

25. TRINCHE J-C. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Gastroentérologie clinique & biologique*. 2002;26:114-53.
26. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):908-14.
27. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology*. 1999 Apr;29(4):1311-6.
28. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Capra F, de Maria E, Pattacini C, et al. The natural history of chronic hepatitis C in a cohort of HIV-negative Italian patients with hereditary bleeding disorders. *Blood*. 2001 Sep 15;98(6):1836-41.
29. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997 Feb;112(2):463-72.
30. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini-Raggi V, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol*. 1997 Jan;92(1):66-72.
31. Gordon SC, Bayati N, Silverman AL. Clinical outcome of hepatitis C as a function of mode of transmission. *Hepatology*. 1998 Aug;28(2):562-7.
32. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*. 1998 Sep;28(3):805-9.
33. Khan MH, Farrell GC, Byth K, Lin R, Weltman M, George J, et al. Which patients with hepatitis C develop liver complications? *Hepatology*. 2000 Feb;31(2):513-20.
34. Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36:986-92.
35. Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Mar;46(3):716-23.
36. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med*. 1999 Aug 3;131(3):174-81.
37. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, Rossi S, Silini E, Mondelli MU. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology*. 2007 Nov;46(5):1350-6.
38. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, et al. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Br J Cancer*. 1997;76(7):968-74.
39. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007 Jun;132(7):2557-76.
40. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:9-16.
41. Duvoux C, Pawlotsky JM, Bastie A, Cherqui D, Soussy CJ, Dhumeaux D. Low HCV replication levels in end-stage hepatitis C virus-related liver disease. *J Hepatol*. 1999 Oct;31(4):593-7.
42. Yokosuka O, Kojima H, Imazeki F, Tagawa M, Saisho H, Tamatsukuri S, et al. Spontaneous negativation of serum hepatitis C virus RNA is a rare event in type C chronic liver diseases: analysis of HCV RNA in 320 patients who were followed for more than 3 years. *J Hepatol*. 1999 Sep;31(3):394-9.
43. Noursbaum JB. Place de la ponction-biopsie hépatique dans la prise en charge de l'hépatite chronique C. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002;26:168-73.
44. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum*. 1999 Oct;42(10):2204-12.
45. Cacoub P. Traitement des manifestations extrahépatiques associées au virus de l'hépatite C. *Gastroentérologie clinique & biologique*. 2002;26:210-9.
46. Gruber A, Lundberg LG, Bjorkholm M. Reactivation of chronic hepatitis C after withdrawal of immunosuppressive therapy. *J Intern Med*. 1993 Aug;234(2):223-5.
47. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005 Feb;115(2):209-18.
48. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997 Mar 22;349(9055):825-32.
49. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol*. 2001 May;34(5):730-9.
50. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2001 Oct;34(4 Pt 1):809-16.
51. Makinodan T, Kay MM. Age influence on the immune system. *Adv Immunol*. 1980;29:287-330.
52. Yasuda M, Shimizu I, Shiba M, Ito S. Suppressive effects of estradiol on dimethylnitrosamine-induced fibrosis of the liver in rats. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):719-27.

53. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S99-S112.
54. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001 Sep 22;358(9286):958-65.
55. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):975-82.
56. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002 May;122(5):1303-13.
57. Kurokawa M, Hiramatsu N, Oze T, Mochizuki K, Yakushijin T, Kurashige N, et al. Effect of interferon alpha-2b plus ribavirin therapy on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis. *Hepatol Res*. 2009 May;39(5):432-8.
58. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda T, Fukuda K, Tamori A, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet*. 2001 Jan 20;357(9251):196-7.
59. Singal AK, Singh A, Jaganmohan S, Guturu P, Mummadi R, Kuo YF, et al. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct 29.
60. Staples CT, Jr., Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis*. 1999 Jul;29(1):150-4.
61. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005 Sep 15;192(6):992-1002.
62. Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E, Perronne C, Veyssier P, Raguin G. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine/Infectious Diseases, in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis*. 2001 Apr 15;32(8):1207-14.
63. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *Aids*. 2003 Aug 15;17(12):1803-9.
64. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005 Jun;42(6):799-805.
65. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalite 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Aug 15;48(5):590-8.
66. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalite 2005 study. *J Hepatol*. 2009 Apr;50(4):736-45.
67. Rosenthal E, Salmon-Ceron D, Lewden C, Bouteloup V, Pialoux G, Bonnet F, et al. 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 Mortalite 2005 survey, ANRS EN19). *HIV Med*. 2009 May;10(5):282-9.
68. Martinez E, Milinkovic A, Buira E, de Lazzari E, Leon A, Larrousse M, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med*. 2007 May;8(4):251-8.
69. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006 Aug 14;166(15):1632-41.
70. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengochea M, Hernandez-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol*. 1997 Jan;26(1):1-5.
71. Pol S, Fontaine H, Carnot F, Zylberberg H, Berthelot P, Brechot C, et al. Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C: a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *J Hepatol*. 1998 Jul;29(1):12-9.
72. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999 Oct;30(4):1054-8.
73. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993 Jun;6(6):602-10.

74. Telfer P, Sabin C, Devereux H, Scott F, Dusheiko G, Lee C. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol*. 1994 Jul;87(3):555-61.
75. Ragni MV, Nalesnik MA, Schillo R, Dang Q. Highly active antiretroviral therapy improves ESLD-free survival in HIV-HCV co-infection. *Haemophilia*. 2009 Mar;15(2):552-8.
76. Engels EA, Frisch M, Lubin JH, Gail MH, Biggar RJ, Goedert JJ. Prevalence of hepatitis C virus infection and risk for hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin lymphoma in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Dec 15;31(5):536-41.
77. Garcia-Samaniego J, Rodriguez M, Berenguer J, Rodriguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jan;96(1):179-83.
78. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet*. 1997 Nov 15;350(9089):1425-31.
79. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003 Nov 22;362(9397):1708-13.
80. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Garcia-Garcia JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *Aids*. 2006 Jan 2;20(1):49-57.
81. Smit C, van den Berg C, Geskus R, Berkhout B, Coutinho R, Prins M. Risk of hepatitis-related mortality increased among hepatitis C virus/HIV-coinfected drug users compared with drug users infected only with hepatitis C virus: a 20-year prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008 Feb 1;47(2):221-5.
82. Zylberberg H, PIALOUX G, Carnot F, Landau A, Brechot C, Pol S. Rapidly evolving hepatitis C virus-related cirrhosis in a human immunodeficiency virus-infected patient receiving triple antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 1998 Nov;27(5):1255-8.
83. Mehta SH, Thomas DL, Torbenson M, Brinkley S, Mirel L, Chaisson RE, et al. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection. *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):123-31.
84. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Aids*. 2008 Oct 1;22(15):1979-91.
85. Macias J, Berenguer J, Japon MA, Giron JA, Rivero A, Lopez-Cortes LF, et al. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009 Jun 19.
86. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology*. 2001 Aug;34(2):283-7.
87. Marine-Barjoan E, Saint-Paul MC, Pradier C, Chaillou S, Anty R, Michiels JF, et al. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *Aids*. 2004 Nov 5;18(16):2163-70.
88. Macias J, Mira JA, Lopez-Cortes LF, Santos I, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, et al. Antiretroviral therapy based on protease inhibitors as a protective factor against liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther*. 2006;11(7):839-46.
89. Verma S, Wang CH, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients? *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 15;42(2):262-70.
90. Macias J, Castellano V, Merchante N, Palacios RB, Mira JA, Saez C, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *Aids*. 2004 Mar 26;18(5):767-74.
91. Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis*. 2004 Mar 1;38 Suppl 2:S65-72.
92. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology*. 2001 Dec;34(6):1193-9.
93. Matthews-Greer JM, Caldito GC, Adley SD, Willis R, Mire AC, Jamison RM, et al. Comparison of hepatitis C viral loads in patients with or without human immunodeficiency virus. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001 Jul;8(4):690-4.
94. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Blood*. 1994 Aug 15;84(4):1020-3.
95. Giovannini M, Tagger A, Riberio ML, Zuccotti G, Pogliani L, Grossi A, et al. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction. *Lancet*. 1990 May 12;335(8698):1166.

96. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med.* 1991 Nov 15;115(10):764-8.
97. Hisada M, O'Brien TR, Rosenberg PS, Goedert JJ. Virus load and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus by men with hemophilia. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis.* 2000 Apr;181(4):1475-8.
98. Cooper CL, Cameron DW. Review of the effect of highly active antiretroviral therapy on hepatitis C virus (HCV) RNA levels in human immunodeficiency virus and HCV coinfection. *Clin Infect Dis.* 2002 Oct 1;35(7):873-9.
99. Zylberberg H, Chaix ML, Rabian C, Rouzioux C, Aulong B, Brechot C, et al. Tritherapy for human immunodeficiency virus infection does not modify replication of hepatitis C virus in coinfecting subjects. *Clin Infect Dis.* 1998 May;26(5):1104-6.
100. Rockstroh JK, Theisen A, Kaiser R, Sauerbruch T, Spengler U. Antiretroviral triple therapy decreases HIV viral load but does not alter hepatitis C virus (HCV) serum levels in HIV-HCV-co-infected haemophiliacs. *Aids.* 1998 May 7;12(7):829-30.
101. Matsiota-Bernard P, Vriani G, Onody C, Bernard L, de Truchis P, Peronne C. Human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors have no effect on hepatitis C virus (HCV) serum levels of HIV-HCV co-infected patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2001 Feb;17(2):155-7.
102. Puoti M, Gargiulo F, Roldan EQ, Chiodera A, Palvarini L, Spinetti A, et al. Liver damage and kinetics of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus replication during the early phases of combination antiretroviral treatment. *J Infect Dis.* 2000 Jun;181(6):2033-6.
103. Sherman KE, Shire NJ, Cernohous P, Rouster SD, Omachi JH, Brun S, et al. Liver injury and changes in hepatitis C Virus (HCV) RNA load associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy for treatment-naïve HCV-HIV-coinfecting patients: lopinavir-ritonavir versus nelfinavir. *Clin Infect Dis.* 2005 Oct 15;41(8):1186-95.
104. Neau D, Trimoulet P, Pereira E, Lafon ME, Gervais A, Ragnaud JM, et al. Evolution of plasma hepatitis C virus load in patients coinfecting by HIV and hepatitis C Virus started on a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen, Agence Nationale de Recherches sur le SIDA CO8 APROCO-COPILOTE cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Jun 1;48(2):227-9.
105. Rutschmann OT, Negro F, Hirschel B, Hadengue A, Anwar D, Perrin LH. Impact of treatment with human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients coinfecting with HIV. *J Infect Dis.* 1998 Mar;177(3):783-5.
106. John M, Flexman J, French MA. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *Aids.* 1998 Dec 3;12(17):2289-93.
107. Cribier B, Schmitt C, Rey D, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. Role of endogenous interferon in hepatitis C virus (HCV) infection and in coinfection by HIV and HCV. *Res Virol.* 1996 Sep-Oct;147(5):263-6.
108. Dorrucchi M, Pezzotti P, Phillips AN, Lepri AC, Rezza G. Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. Italian Seroconversion Study. *J Infect Dis.* 1995 Dec;172(6):1503-8.
109. Haydon GH, Flegg PJ, Blair CS, Brettell RP, Burns SM, Hayes PC. The impact of chronic hepatitis C virus infection on HIV disease and progression in intravenous drug users. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Jun;10(6):485-9.
110. Dorrucchi M, Valdarchi C, Suligo B, Zaccarelli M, Sinicco A, Giuliani M, et al. The effect of hepatitis C on progression to AIDS before and after highly active antiretroviral therapy. *Aids.* 2004 Nov 19;18(17):2313-8.
111. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet.* 2000 Nov 25;356(9244):1800-5.
112. Piroth L, Grappin M, Cuzin L, Mouton Y, Bouchard O, Raffi F, et al. Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Viral Hepat.* 2000 Jul;7(4):302-8.
113. Daar ES, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, O'Brien SJ, Hilgartner MW, et al. Hepatitis C virus load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis.* 2001 Feb 15;183(4):589-95.
114. De Luca A, Bugarini R, Lepri AC, Puoti M, Girardi E, Antinori A, et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naïve HIV-infected subjects. *Arch Intern Med.* 2002 Oct 14;162(18):2125-32.
115. Yoo TW, Donfield S, Lail A, Lynn HS, Daar ES. Effect of hepatitis C virus (HCV) genotype on HCV and HIV-1 disease. *J Infect Dis.* 2005 Jan 1;191(1):4-10.
116. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *Jama.* 2002 Jul 10;288(2):199-206.
117. Amin J, Kaye M, Skidmore S, Pillay D, Cooper DA, Dore GJ. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med.* 2004 May;5(3):174-9.

118. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *Aids*. 2004 Oct 21;18(15):2039-45.
119. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, Marimoutou C, Dupon M, Couzigou P, et al. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. Groupe d'Epidémiologie Clinique de Sida en Aquitaine (GECSA). *Aids*. 1999 Dec 3;13(17):F115-21.
120. Nunez M, Lana R, Mendoza JL, Martin-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001 Aug 15;27(5):426-31.
121. Puoti M, Torti C, Ripamonti D, Castelli F, Zaltron S, Zanini B, et al. Severe hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment: incidence, liver histology, and outcome. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003 Mar 1;32(3):259-67.
122. Torti C, Costarelli S, De Silvestri A, Quiros-Roldan E, Lapadula G, Cologni G, et al. Analysis of severe hepatic events associated with nevirapine-containing regimens: CD4+ T-cell count and gender in hepatitis C seropositive and seronegative patients. *Drug Saf*. 2007;30(12):1161-9.
123. Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P, Rockstroh JK, Benhamou Y, Barreiro P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *Aids*. 2008 Jan 2;22(1):1-13.
124. Nunez M, Rios P, Martin-Carbonero L, Perez-Olmeda M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Role of hepatitis C virus genotype in the development of severe transaminase elevation after the introduction of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 May 1;30(1):65-8.
125. Maida I, Babudieri S, Selva C, D'Offizi G, Fenu L, Solinas G, et al. Liver enzyme elevation in hepatitis C virus (HCV)-HIV-coinfected patients prior to and after initiating HAART: role of HCV genotypes. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006 Feb;22(2):139-43.
126. Torti C, Lapadula G, Puoti M, Casari S, Uccelli MC, Cristini G, et al. Influence of genotype 3 hepatitis C coinfection on liver enzyme elevation in HIV-1-positive patients after commencement of a new highly active antiretroviral regimen: results from the EPOKA-MASTER Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Feb 1;41(2):180-5.
127. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf*. 2005;28(1):53-66.
128. Bissell DM, Gores GJ, Laskin DL, Hoofnagle JH. Drug-induced liver injury: mechanisms and test systems. *Hepatology*. 2001 Apr;33(4):1009-13.
129. Stone SF, Lee S, Keane NM, Price P, French MA. Association of increased hepatitis C virus (HCV)-specific IgG and soluble CD26 dipeptidyl peptidase IV enzyme activity with hepatotoxicity after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-HCV-coinfected patients. *J Infect Dis*. 2002 Nov 15;186(10):1498-502.
130. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Jan 1;29(1):41-8.
131. Martin-Carbonero L, Nunez M, Rios P, Perez-Olmeda M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Liver injury after beginning antiretroviral therapy in HIV/hepatitis C virus co-infected patients is not related to immune reconstitution. *Aids*. 2002 Jul 5;16(10):1423-5.
132. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 2002 Jan;35(1):182-9.
133. Martin-Carbonero L, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials*. 2003 Mar-Apr;4(2):115-20.
134. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2005 Feb 15;40(4):588-93.
135. CDC. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures--worldwide, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001 Jan 5;49(51-52):1153-6.
136. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis*. 2005 Mar 15;191(6):825-9.
137. Gonzalez de Requena D, Nunez M, Jimenez-Nacher I, Soriano V. Liver toxicity caused by nevirapine. *Aids*. 2002 Jan 25;16(2):290-1.
138. Dailly E, Billaud E, Reliquet V, Breurec S, Perre P, Leautez S, et al. No relationship between high nevirapine plasma concentration and hepatotoxicity in HIV-1-infected patients naive of antiretroviral treatment or switched from protease inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Jul;60(5):343-8.
139. Kappelhoff BS, van Leth F, Robinson PA, MacGregor TR, Baraldi E, Montella F, et al. Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? *Antivir Ther*. 2005;10(4):489-98.
140. Hughes CA, Robinson L, Tseng A, MacArthur RD. New antiretroviral drugs: a review of the efficacy, safety, pharmacokinetics, and resistance profile of tipranavir, darunavir, etravirine, rilpivirine, maraviroc, and raltegravir. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Oct;10(15):2445-66.

141. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *Jama*. 2000 Jan 5;283(1):74-80.
142. Brau N, Leaf HL, Wiecezorek RL, Margolis DM. Severe hepatitis in three AIDS patients treated with indinavir. *Lancet*. 1997 Mar 29;349(9056):924-5.
143. Matsuda J, Gohchi K. Severe hepatitis in patients with AIDS and haemophilia B treated with indinavir. *Lancet*. 1997 Aug 2;350(9074):364.
144. Arribas JR, Ibanez C, Ruiz-Antoran B, Pena JM, Esteban-Calvo C, Frias J, et al. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *Aids*. 1998 Sep 10;12(13):1722-4.
145. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, Jurriaans S, Lange JM. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis*. 2002 Jul 1;186(1):23-31.
146. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *Aids*. 2004 Nov 19;18(17):2277-84.
147. Freiman JP, Helfert KE, Hamrell MR, Stein DS. Hepatomegaly with severe steatosis in HIV-seropositive patients. *Aids*. 1993 Mar;7(3):379-85.
148. Bissuel F, Bruneel F, Habersetzer F, Chassard D, Cotte L, Chevallier M, et al. Fulminant hepatitis with severe lactate acidosis in HIV-infected patients on didanosine therapy. *J Intern Med*. 1994 Apr;235(4):367-71.
149. Chariot P, Drogou I, de Lacroix-Szmania I, Eliezer-Vanerot MC, Chazaud B, Lombes A, et al. Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosis, and mitochondrial DNA depletion. *J Hepatol*. 1999 Jan;30(1):156-60.
150. ter Hofstede HJ, de Marie S, Foudraïne NA, Danner SA, Brinkman K. Clinical features and risk factors of lactic acidosis following long-term antiretroviral therapy: 4 fatal cases. *Int J STD AIDS*. 2000 Sep;11(9):611-6.
151. Gisolf EH, Dreezen C, Danner SA, Weel JL, Weverling GJ. Risk factors for hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving zidovudine and zalcitabine with or without stavudine. Prometheus Study Group. *Clin Infect Dis*. 2000 Nov;31(5):1234-9.
152. Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. *Aids*. 2002 Nov 8;16(16):2165-73.
153. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2839-48.
154. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med*. 2004;351:451-9.
155. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004;351:438-50.
156. Mira JA, Valera-Bestard B, Arizcorreta-Yarza A, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Santos I, et al. Rapid virological response at week 4 predicts response to pegylated interferon plus ribavirin among HIV/HCV-coinfected patients. *Antivir Ther*. 2007;12(4):523-9.
157. Martin-Carbonero L, Nunez M, Marino A, Alcocer F, Bonet L, Garcia-Samaniego J, et al. Undetectable hepatitis C virus RNA at week 4 as predictor of sustained virological response in HIV patients with chronic hepatitis C. *Aids*. 2008 Jan 2;22(1):15-21.
158. Lefeuvre A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):280-1.
159. Laguno M, Milinkovic A, de Lazzari E, Murillas J, Martinez E, Blanco JL, et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV-coinfected patients. *Antivir Ther*. 2005;10(3):423-9.
160. Harvie P, Omar RF, Dusserre N, Lansac N, Desormeaux A, Gourde P, et al. Ribavirin potentiates the efficacy and toxicity of 2',3'- dideoxyinosine in the murine acquired immunodeficiency syndrome model. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996 Nov;279(2):1009-17.
161. Klein MB, Campeol N, Lalonde RG, Brenner B, Wainberg MA. Didanosine, interferon-alfa and ribavirin: a highly synergistic combination with potential activity against HIV-1 and hepatitis C virus. *Aids*. 2003 May 2;17(7):1001-8.
162. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002 Feb;282(2):G193-9.
163. B Guin. Stéatose hépatique et séquence phase- opposition de phase : aspects théoriques et applications pratiques à 3T. *Journal de Radiologie*. 2007;88:1845-53.
164. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Dhumeaux D, Pawlotsky JM. Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepat*. 2004 Sep;11(5):455-8.
165. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guechot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut*. 2005 Jul;54(7):1003-8.

166. Camma C, Bruno S, Di Marco V, Di Bona D, Rumi M, Vinci M, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006 Jan;43(1):64-71.
167. Liakina V, Speiciene D, Irnius A, Semuchiniene T, Valantinas J. Association of the prevalence and grade of steatosis in patients with chronic hepatitis C with the host and viral factors. *Acta Gastroenterol Belg*. 2007 Jul-Sep;70(3):260-6.
168. Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonell N, Chazouilleres O, Poupon R. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2001 Mar;34(3):428-34.
169. Mihm S, Fayyazi A, Hartmann H, Ramadori G. Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype. *Hepatology*. 1997 Mar;25(3):735-9.
170. Poynard T, Ratzu V, McHutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Jul;38(1):75-85.
171. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Male PJ, Mentha G, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol*. 2000 Jul;33(1):106-15.
172. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Lonjon I, Zafrani ES, Pawlotsky JM, et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut*. 2004 Mar;53(3):420-4.
173. Marks KM, Petrovic LM, Talal AH, Murray MP, Gulick RM, Glesby MJ. Histological findings and clinical characteristics associated with hepatic steatosis in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 2005 Dec 1;192(11):1943-9.
174. Monto A, Dove LM, Bostrom A, Kakar S, Tien PC, Wright TL. Hepatic steatosis in HIV/hepatitis C coinfection: prevalence and significance compared with hepatitis C mono-infection. *Hepatology*. 2005 Aug;42(2):310-6.
175. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, Afdhal NH, Mirel L, Moore RD, et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Aids*. 2005 Mar 24;19(6):585-92.
176. Bani-Sadr F, Carrat F, Bedossa P, Piroth L, Cacoub P, Perronne C, et al. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients: analysis of risk factors. *Aids*. 2006 Feb 28;20(4):525-31.
177. McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, Gandhi RT, Christopoulos KA, Chapman S, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis*. 2006 Aug 1;43(3):365-72.
178. Neau D, Winnock M, Castera L, Bail BL, Loko MA, Geraut L, et al. Prevalence of and factors associated with hepatic steatosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV: Agence Nationale pour la Recherche contre le SIDA et les hépatites virales CO3 Aquitaine Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Jun 1;45(2):168-73.
179. Sterling RK, Contos MJ, Smith PG, Stravitz RT, Luketic VA, Fuchs M, et al. Steatohepatitis: Risk factors and impact on disease severity in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Hepatology*. 2008 Apr;47(4):1118-27.
180. Rodriguez-Torres M, Govindarajan S, Sola R, Clumeck N, Lissen E, Pessoa M, et al. Hepatic steatosis in HIV/HCV co-infected patients: correlates, efficacy and outcomes of anti-HCV therapy: a paired liver biopsy study. *J Hepatol*. 2008 May;48(5):756-64.
181. Verma S, Goldin RD, Main J. Hepatic steatosis in patients with HIV-Hepatitis C Virus coinfection: is it associated with antiretroviral therapy and more advanced hepatic fibrosis? *BMC Res Notes*. 2008;1:46.
182. Halfon P, Penaranda G, Carrat F, Bedossa P, Bourliere M, Ouzan D, et al. Influence of insulin resistance on hepatic fibrosis and steatosis in hepatitis C virus (HCV) mono-infected compared with HIV-HCV co-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jul;30(1):61-70.
183. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*. 1999 Apr;29(4):1215-9.
184. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstal R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol*. 2002 Dec;37(6):837-42.
185. Harrison SA, Brunt EM, Qazi RA, Oliver DA, Neuschwander-Tetri BA, Di Bisceglie AM, et al. Effect of significant histologic steatosis or steatohepatitis on response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jun;3(6):604-9.
186. Soresi M, Tripi S, Franco V, Giannitrapani L, Alessandri A, Rappa F, et al. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. *Liver Int*. 2006 Nov;26(9):1119-25.
187. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Pol S, et al. Insulin resistance impairs sustained virological response rate to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfecting patients: HOMAVIC-ANRS HC02 Study. *Antivir Ther*. 2009;14(6):839-45.
188. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996;24:289-93.

189. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut*. 1995 Mar;36(3):437-41.
190. Cadranet JF, Rufat P, F D. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology*. 2000; 32:477-81.
191. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2614-8.
192. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-57.
193. Siddique I, El-Naga HA, Madda JP, Memon A, Hasan F. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Apr;38(4):427-32.
194. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994 Jul;20(1 Pt 1):15-20.
195. Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saint-Andre JP, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*. 2005;41:257-64.
196. Jean-Claude Trinchet, Grando-Lemaire V. Diagnostic de cirrhose. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2004;28:121-8.
197. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology*. 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S113-20.
198. Bacq Y, Schillio Y, Brechot JF, De Muret A, Dubois F, Metman EH. [Decrease of haptoglobin serum level in patients with chronic viral hepatitis C]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1993;17(5):364-9.
199. Paradis V, Laurent A, Mathurin P, Poynard T, Vidaud D, Vidaud M, et al. Role of liver extracellular matrix in transcriptional and post-transcriptional regulation of apolipoprotein A-I by hepatocytes. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1996 Jun;42(4):525-34.
200. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:44-8.
201. Renou C, Muller P, Jouve E, Bertrand JJ, Raoult A, Benderriter T, et al. Relevance of moderate isolated thrombopenia as a strong predictive marker of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1657-9.
202. Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1998 Jan;93(1):44-8.
203. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol*. 2009 Jan;50(1):59-68.
204. Macias J, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Merino D, Cano P, Mira JA, et al. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut*. 2006;55:310-2.
205. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, KL. L. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1302-4.
206. Luo JC, Hwang SJ, Chang FY, Chu CW, Lai CR, Wang YJ, et al. Simple blood tests can predict compensated liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*. 2002 Mar-Apr;49(44):478-81.
207. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology*. 1997 Nov;113(5):1609-16.
208. Shangraw RE, Jahoor F. Effect of liver disease and transplantation on urea synthesis in humans: relationship to acid-base status. *Am J Physiol*. 1999 May;276(5 Pt 1):G1145-52.
209. Naveau S, Poynard T, Benattar C, Bedossa P, Chaput JC. Alpha-2-macroglobulin and hepatic fibrosis. Diagnostic interest. *Dig Dis Sci*. 1994 Nov;39(11):2426-32.
210. Imbert-Bismut F, Ratzu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001 Apr 7;357(9262):1069-75.
211. Guechot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem*. 1996 Apr;42(4):558-63.
212. Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Kawasaki H. Serum type III procollagen peptide, type IV collagen 7S domain, central triple-helix of type IV collagen and tissue inhibitor of metalloproteinases in patients with chronic viral liver disease: relationship to liver histology. *Hepatology*. 1994 Oct;20(4 Pt 1):780-7.
213. Tran A, Benzaken S, Saint-Paul MC, Guzman-Granier E, Hastier P, Pradier C, et al. Chondrex (YKL-40), a potential new serum fibrosis marker in patients with alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Sep;12(9):989-93.

214. Berenguer J, Bellon JM, Miralles P, Alvarez E, Sanchez-Conde M, Cosin J, et al. Identification of liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients using a simple predictive model based on routine laboratory data. *J Viral Hepat.* 2007 Dec;14(12):859-69.
215. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Perronne C, et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibrovic study--ANRS HC02. *J Hepatol.* 2008 May;48(5):765-73.
216. Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, Thibault V, Bochet M, Charlotte F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *Aids.* 2003 Mar 28;17(5):721-5.
217. Nunes D, Fleming C, Offner G, O'Brien M, Tumilty S, Fix O, et al. HIV infection does not affect the performance of noninvasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:538-44.
218. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowskic M, Astemborskic J, Thomas DL, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: The SHASTA index. *Journal of Hepatology.* 2005;43:78-84.
219. Resino S, Micheloud D, Miralles P, Bellon JM, Vargas A, Catalan P, et al. Diagnosis of advanced fibrosis in HIV and hepatitis C virus-coinfected patients via a new noninvasive index: the HGM-3 index. *HIV Med.* 2009 Aug 3.
220. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43:1317-25.
221. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005 Jan;41(1):48-54.
222. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:343-50.
223. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut.* 2006 Mar;55(3):403-8.
224. Vergara S, Macias J, Rivero A, Gutierrez-Valencia A, Gonzalez-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2007 Oct 15;45(8):969-74.
225. Macias J, Recio E, Vispo E, Rivero A, Lopez-Cortes LF, Rios MJ, et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients. *J Hepatol.* 2008 Dec;49(6):916-22.
226. Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, Spoler C, Fisher C, Allen D, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2009 Apr 1;48(7):963-72.
227. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol.* 2009 Jan;50(1):36-41.
228. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renversez JC, Faure P, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2007;46:775-82.
229. Halfon P, Bourliere M, Deydier R, Botta-Fridlund D, Renou C, Tran A, et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:547-55.
230. Shaheen AA, Wan AF, Myers RP. FibroTest and FibroScan for the Prediction of Hepatitis C-Related Fibrosis: A Systematic Review of Diagnostic Test Accuracy. *Am J Gastroenterol.* 2007 Nov;102(11):2589-600.
231. Halfon P, Bourliere M, Penaranda G, Cacoub P. [Serum markers of non-invasive fibrosis in chronic hepatitis C virus infection]. *Rev Med Interne.* 2006 Oct;27(10):751-61.
232. Idobe Y, Murawaki Y, Ikuta Y, Koda M, Kawasaki H. Post-prandial serum hyaluronan concentration in patients with chronic liver disease. *Intern Med.* 1998 Jul;37(7):568-75.
233. Halfon P, Imbert-Bismut F, Messous D, Antoniotti G, Benchetrit D, Cart-Lamy P, et al. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comp Hepatol.* 2002 Dec 30;1(1):3.
234. Bourliere M, Penaranda G, Ouzan D, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, et al. Optimized stepwise combination algorithms of non-invasive liver fibrosis scores including Hepascore in hepatitis C virus patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Aug 15;28(4):458-67.
235. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2009 Jun;49(6):1821-7.
236. Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, Dakka T, Michalak S, Gallois Y, et al. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int.* 2009 Nov;29(10):1507-15.

237. Lambert J, Halfon P, Penaranda G, Bedossa P, Cacoub P, Carrat F. How to measure the diagnostic accuracy of noninvasive liver fibrosis indices: the area under the ROC curve revisited. *Clin Chem*. 2008 Aug;54(8):1372-8.
238. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44:686-93.
239. Halfon P, Bacq Y, De Muret A, Penaranda G, Bourliere M, Ouzan D, et al. Comparison of test performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):395-402.
240. Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology*. 2005 Dec;42(6):1373-81.
241. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem*. 2005;51:1867-73.
242. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518-26.
243. Lackner C, Struber G, Liegl B, Leibl S, Ofner P, Bankuti C, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:1376-82.
244. Bourliere M, Penaranda G, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, Portal I, et al. Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. *J Viral Hepat*. 2006;13:659-70.
245. Vallet-Pichard A, Mallet V, Pol S. FIB-4: a simple, inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV-infected patients. *Hepatology*. 2006 Sep;44(3):769; author reply -70.
246. Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, Golstein P, et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology*. 2008 Feb;47(2):762-3; author reply 3.
247. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41:175-9.
248. Al-Mohri H, Cooper C, Murphy T, Klein MB. Validation of a simple model for predicting liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *HIV Med*. 2005 Nov;6(6):375-8.
249. Salmon-Ceron D, Gouezel P, Delarocque-Astagneau E, Piroth L, Dellamonica P, Marcellin P, et al. Co-infection VIH-VHC à l'hôpital. Enquête nationale juin 2001. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2003;33:78-83.
250. Cacoub P, Halfon P, Rosenthal E, Pialoux G, Benhamou Y, Perronne C, et al. Treatment of hepatitis C virus in human immunodeficiency virus infected patients in "real life": modifications in two large surveys between 2004 and 2006. *J Hepatol*. 2008 Jan;48(1):35-42.
251. INVS. L'infection à VIH/Sida en France et en Europe. *BEH*. 2007;46-47.
252. Merchante N, Rivero A, de Los Santos-Gil I, Merino D, Marquez M, Lopez-Ruz MA, et al. Insulin resistance is associated with liver stiffness in HIV/HCV-coinfected patients. *Gut*. 2009 Jul 21.
253. Ryan P, Berenguer J, Michelaud D, Miralles P, Bellon JM, Alvarez E, et al. Insulin resistance is associated with advanced liver fibrosis and high body mass index in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Jan 1;50(1):109-10.
254. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*. 2002 Feb;122(2):366-75.
255. Neuman MG, Benhamou JP, Malkiewicz IM, Ibrahim A, Valla DC, Martinot-Peignoux M, et al. Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis C presenting minimal fibrosis. *J Viral Hepat*. 2002 Mar;9(2):134-40.
256. Ristig M, Drechsler H, Powderly WG. Hepatic steatosis and HIV infection. *AIDS Patient Care STDS*. 2005 Jun;19(6):356-65.
257. Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, Orlando G, D'Amico R, Ligabue G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis*. 2008 Jul 15;47(2):250-7.
258. Brau N, Salvatore M, Rios-Bedoya CF, Fernandez-Carbia A, Paronetto F, Rodriguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):47-55.
259. Hanley JA, BJ M. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148:839-43.
260. Sloand E. Hematologic complications of HIV infection. *AIDS Rev*. 2005 Oct-Dec;7(4):187-96.
261. Marks KM, Clarke RM, Bussel JB, Talal AH, Glesby MJ. Risk Factors for Thrombocytopenia in HIV-Infected Persons in the Era of Potent Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 Sep 3.

- 262.Chang PE, Lui HF, Chau YP, Lim KH, Yap WM, Tan CK, et al. Prospective evaluation of transient elastography for the diagnosis of hepatic fibrosis in Asians: comparison with liver biopsy and aspartate transaminase platelet ratio index. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Jul;28(1):51-61.
- 263.Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem.* 2004 Aug;50(8):1344-55.
- 264.Pineda JA, Palacios R, Rivero A, Abdel-kader L, Marquez M, Cano P, et al. Low incidence of severe liver toxicity in patients receiving antiretroviral combinations including atazanavir. *J Antimicrob Chemother.* 2006 May;57(5):1016-7.
- 265.Bani-Sadr F, Miailhes P, Rosenthal E, Yazdanpanah Y, Boyer L, Zucman D, et al. Risk factors for grade 3 or 4 gamma-glutamyl transferase elevation in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Aids.* 2008 Jun 19;22(10):1234-6.
- 266.Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Grigorescu M, Sparchez Z, Serban A, et al. Analysis of histopathological changes that influence liver stiffness in chronic hepatitis C. Results from a cohort of 324 patients. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2008 Jun;17(2):155-63.
- 267.Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Zioli M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol.* 2007 Apr;46(4):628-34.
- 268.Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat.* 2007 May Nov;14(5):360-9.
- 269.Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology.* 2008 Feb;47(2):592-5.
- 270.Teye K, Quaye IK, Koda Y, Soejima M, Tsuneoka M, Pang H, et al. A-61C and C-101G Hp gene promoter polymorphisms are, respectively, associated with ahaptoglobinaemia and hypohaptoglobinaemia in Ghana. *Clin Genet.* 2003 Nov;64(5):439-43.

**Liste des publications**

**Loko MA**, Castera L, Dabis F, Le Bail B, Winnock M, Coureau G, Bioulac-Sage P, de Ledinghen V, Neau D; Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). Validation and comparison of simple noninvasive indexes for predicting liver fibrosis in HIV-HCV-coinfected patients: ANRS CO3 Aquitaine cohort. Am J Gastroenterol. 2008 Aug;103(8):1973-80

Castéra L, **Loko MA**, Le Bail B, Coffie P, De Ledinghen V, Trimoulet P, Winnock M, Dabis F, Neau D; Groupe D'epidémiologie Clinique du Sida en Aquitaine (GECSA). Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfectd patients in France: comparison with HCV monoinfected patients matched for body mass index and HCV genotype Aliment Pharmacol Ther. 2007 Dec;26(11-12):1489-98. Epub 2007 Sep 28

**MA. Loko**, P. Sogni, M. Winnock, F. Dabis, D. Neau, E. Rosenthal, M. Bentata, A. Gervais, D. Garipuy, C. Lascoux-Combe for the ANRS CO13 HEPAVIH Study Group. Prospective analysis of discordant results between FibroTest™, FibroScan™ and APRI for the diagnosis of cirrhosis in HIV-HCV co-infected patients, Results from the ANRS CO13-HEPAVIH cohort. (Soumis à publication)

**Annexe 1** : Article publié dans « Alimentary Pharmacology & Therapeutics » sur la prévalence et les facteurs associés à la stéatose hépatique chez les patients co-infectés VIH-VHC et mono-infectés par le VHC, appariés

# Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients in France: comparison with HCV monoinfected patients matched for body mass index and HCV genotype

L. CASTÉRA\*,†, M. A. LOKO‡, B. LE BAILS, P. COFFIE‡, V. DE LEDINGHEN\*, P. TRIMOULET¶, M. WINNOCK‡, F. DABIS‡, D. NEAU\*\* & THE GROUPE D'ÉPIDÉMIOLOGIE CLINIQUE DU SIDA EN AQUITAINE (GECSA)<sup>1</sup>

\*Department of Hepatology, Hôpital Haut Lévêque, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Bordeaux, Pessac, France; †Department of Hepatology, Hôpital St André, CHU Bordeaux, Bordeaux, France; ‡INSERM U593 ISPED, Université Victor Segalen Bordeaux-2, Bordeaux, France; §Department of Pathology, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Bordeaux, France; ¶Department of Virology, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Bordeaux, France; \*\*Department of Infectious Diseases, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux; Bordeaux, France

Correspondence to:  
Dr L. Castera, Service d'Hépatogastro-entérologie, C.H.U. de Bordeaux, Hôpital Haut Lévêque, Avenue Magellan, 33604 Pessac, France.  
E-mail: laurent.castera@chu-bordeaux.fr

<sup>1</sup>Composition of the GECSA in charge of the ANRS CO3 Aquitaine Cohort is presented in the Appendix.

## Publication data

Submitted 26 July 2007  
First decision 19 August 2007  
Resubmitted 10 September 2007  
Accepted 24 September 2007

## SUMMARY

### Background

Significance of steatosis in HIV-HCV coinfection remains controversial.

### Aim

To compare the prevalence and predictors of hepatic steatosis between HIV-HCV and HCV patients matched for steatosis known determinants.

### Methods

A total of 564 HCV-naïve patients undergoing liver biopsy were studied: 137 with HIV-HCV coinfection and 427 with HCV mono-infection, among whom 137 were matched for age, gender, body mass index and HCV genotype.

### Results

Steatosis of any grade (67.1% vs. 41.6%,  $P < 0.0001$ ), mixed steatosis (55.4% vs. 21.1%,  $P < 0.0001$ ), severe histological activity (A2-A3: 78.1% vs. 55.5%,  $P < 0.0001$ ) and severe fibrosis (F3-F4: 33.1% vs. 15.3%,  $P < 0.0001$ ) were significantly more common in coinfecting than in matched mono-infected patients. In multivariate analysis, steatosis was associated only with severe histological activity [odds ratio (OR): 3.1 (95% CI: 1.3–7.1)] in coinfecting patients and with elevated body mass index [OR; 1.3 (1.1–1.5)], HCV genotype 3 [OR: 5.6 (2.3–13.9)], severe histological activity [OR: 3.1 (1.3–7.3)] and severe fibrosis [OR: 4.7 (1.3–17.3)] in mono-infected patients.

### Conclusions

Steatosis is significantly more common and severe in HIV-HCV coinfecting than in HCV mono-infected French patients, even after matching for body mass index and HCV genotype. Steatosis is associated only with severe histological activity in coinfecting patients and with previously reported factors in mono-infected patients, thus suggesting different underlying mechanisms.

*Aliment Pharmacol Ther* 26, 1489–1498

## INTRODUCTION

Hepatic steatosis, defined as lipid accumulation in the hepatocyte cytoplasm, is a frequent histological finding in patients with chronic hepatitis C, occurring in more than 50% of cases<sup>1</sup> and has been suggested to be associated with fibrosis progression.<sup>2-8</sup> Two distinct forms of hepatocellular steatosis, 'metabolic' and 'viral', can be observed in patients with chronic HCV infection.<sup>9</sup> Classical metabolic risk factors for steatosis such as obesity, diabetes type 2, hyperlipidaemia and excessive alcohol intake account for the vast majority of cases of steatosis in patients infected with HCV non-3 genotypes.<sup>10-12</sup> In contrast, in patients infected by HCV genotype 3, steatosis is thought to be induced by the virus itself through a direct cytopathic effect.<sup>13</sup>

Liver disease is an important and increasing cause of morbidity and mortality in HIV-HCV coinfecting patients.<sup>14, 15</sup> The prevalence and significance of steatosis in HIV-HCV coinfecting patients have been recently investigated, and it has been suggested that it may contribute to the accelerated progression of liver disease observed in HIV-HCV coinfecting patients.<sup>16-21</sup> However, despite its potential clinical importance, conflicting results have been published regarding factors associated with steatosis in the context of HIV-HCV coinfection. Some studies<sup>19, 21</sup> suggest that predictors of steatosis in HIV-HCV coinfecting patients are the same as those observed in HCV monoinfected patients namely HCV genotype 3 and high body mass index (BMI) whereas other do not.<sup>16-18, 20</sup> Such discordant results may be explained by differences in the clinical features of studied populations, patients' recruitment biases or ethnic factors. In addition, it must be stressed that two studies<sup>18, 20</sup> from the USA included a control group of HCV monoinfected patients and that patients of this control group were not matched for steatosis known determinants, BMI and HCV genotype.

The aim of this study was to compare the prevalence and predictors of steatosis between HIV-HCV coinfecting and HCV monoinfected French patients matched for steatosis known determinants, BMI and HCV genotype as well as age and gender.

## PATIENTS AND METHODS

### Study population

This retrospective study included patients with HIV-HCV coinfection and HCV monoinfection who were

referred for liver biopsy prior to HCV antiviral therapy at the University Hospital of Bordeaux between January 1999 and January 2005.

Inclusion criteria were: age over 18, positive serum antibodies to HCV by means of a second- or third-generation HCV enzyme-linked immunosorbent assay (Ortho Diagnostic, Raritan NJ, USA) and detectable serum HCV RNA (Amplicor HCV; Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA).

Exclusion criteria were: coinfection with hepatitis B, other known causes of liver disease, alcohol intake of more than 50 g/day, previous treatment for HCV, decompensated cirrhosis and liver biopsy specimen <10 mm.

A total of 564 patients met these criteria. They comprised 427 HCV monoinfected patients and 137 HIV-HCV coinfecting patients. This latter group is a subgroup of 148 HIV-HCV patients from the Aquitaine Cohort in whom we recently investigated the prevalence and predictors of steatosis.<sup>22</sup> The ANRS CO3 Aquitaine Cohort is a prospective hospital-based cohort of HIV-1-infected patients under routine clinical management which was initiated in 1987 in the Bordeaux University Hospital and four other public hospitals in the Aquitaine region, south-western France, by the Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine GECSA.<sup>23</sup> All adults who are inpatients or outpatients of the participating hospital wards with HIV-1 infection, confirmed by western blot testing, and who have given an informed consent are enrolled in the cohort, irrespective of their clinical stage, gender or HIV transmission category. Also, information from at least one follow-up visit after the baseline assessment, or a known date of death must be available. At each hospital contact, a standardized questionnaire including epidemiological, clinical, biological and therapeutical data is filled in by clinicians for each patient included in the cohort and entered into the database. The schedule of follow-up visits is based on clinical practice, and an active search of patients lost to follow-up is performed annually.

Among the 427 HCV monoinfected patients, 137 were matched to the 137 HIV-HCV coinfecting patients according to age, gender, BMI and HCV genotype.

### Clinical, biological and virological parameters

The following data were recorded for all patients at the time of liver biopsy: age, sex, risk factors for HCV infection, BMI, alanine aminotransferase (ALT) and

HCV genotype (Inno-Lipa II HCV; Innogenetics, Ghent, Belgium). In addition, the following data were specifically recorded for HIV-HCV coinfecting patients: route of transmission of HIV infection, antiretroviral therapy, median CD4 lymphocyte count and plasma HIV RNA load.

### Histological studies and steatosis evaluation

Paraffin-embedded biopsy specimens of more than 10 mm were analysed prospectively during clinical management by an experienced pathologist blinded to clinical and biological data except for the HCV or HIV status. Liver biopsy specimens were stained with haematoxylin-eosin-saffran, or picroSirius red for collagen. Data were collected in a standardized report form developed for hepatitis C before this specific study. In this report, histological activity and fibrosis are scored according to the METAVIR classification.<sup>24</sup> Steatosis is also graded according to METAVIR as previously validated:<sup>24</sup> none; mild: involving 1–10% of hepatocytes; moderate: involving 11–30% of hepatocytes; and severe:  $\geq 30\%$  of hepatocytes. In addition, the pattern of steatosis was characterized as follows: predominantly macrovesicular; predominantly microvesicular; mixed.

### Statistical analysis

For univariate and multivariate statistical analysis, the outcome of interest was the presence of steatosis. Variables considered for analyses of steatosis-determining factors were age at liver biopsy, gender, BMI, source of HCV infection, HCV genotype, ALT activity, use of antiretroviral treatment before liver biopsy, histological activity and fibrosis.

Continuous variables were expressed by their mean  $\pm$  standard deviation (s.d.) and categorical variables by absolute figures and percentages. The Mann-Whitney and chi-squared tests were used for statistical comparisons of unmatched quantitative and qualitative variables, whereas the Wilcoxon test and a conditional logistic regression were used for comparing quantitative and qualitative matched variables, respectively.  $P < 0.05$  was considered significant.

To assess the independent value of each parameter related to steatosis in univariate analysis with  $P < 0.25$ , a multivariate analysis was performed by means of a stepwise logistic regression analysis. Statistical analyses were performed using SAS software (version 9.1; SAS institute Inc, Cary, NC, USA).

## RESULTS

### Study population

The baseline characteristics of the 137 HIV-HCV coinfecting patients compared with those of the 427 HCV mono-infected patients are shown in Table 1. Among HIV-HCV coinfecting patients, the main source of HIV infection was intravenous drug use (68.0%). The median CD4 count was 508 cells/mm<sup>3</sup> (78–1644 cells/mm<sup>3</sup>). A total of 125 (91%) patients were taking antiretroviral therapy: 122 (89%) were taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI), 55 (40%) protease inhibitors (PI) and 50 (36.5%) non nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI). Plasma HIV RNA was undetectable ( $< 50$  copies/mL) in 60 patients (44%).

Coinfecting patients differed from mono-infected patients in that they were significantly younger, more often male, had lower BMI, were more likely

**Table 1.** Characteristics of the 564 HCV-infected patients at the time of liver biopsy according to HIV status

	HIV-HCV (n = 137)	HCV (n = 427)	P-value
Age (years) (mean $\pm$ s.d.)	39.3 $\pm$ 5.8	48.5 $\pm$ 12.8	<0.0001
Gender (male) (%)	65.0	50.0	0.002
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) (mean $\pm$ s.d.)	22.1 $\pm$ 3.2	24.4 $\pm$ 4.0	<0.0001
Source of HCV infection (%)			
IVDU	68.0	26.0	<0.0001
ALT levels ( $\times$ ULN)	2.3 $\pm$ 2.0	2.1 $\pm$ 1.9	0.13
HCV genotype (%)			
1	44.5	61.6	<0.0001
2	3.6	16.6	
3	30.7	10.6	
4 and others	21.2	11.2	
Histological lesions (METAVIR)			
Activity (%)			
AO-1	21.9	36.4	0.0018
A2	56.9	51.2	
A3	21.2	12.4	
Fibrosis (%)			
F0-1	23.4	39.0	0.0045
F2	44.5	39.4	
F3	13.1	10.1	
F4	19.0	11.5	

IVDU, intravenous drug use; ULN, upper limit of normal value; s.d., standard deviation.

to have a prior history of intravenous drug use and to be HCV genotype 3-infected. They also had higher histological activity grade and more severe fibrosis.

### Prevalence, severity and patterns of steatosis in the 137 HIV-HCV coinfecting patients and the 427 HCV mono-infected patients

Steatosis of any grade was significantly more common (67.1% vs. 49.6% respectively) in coinfecting than in mono-infected patients (Figure 1a). Among the 92 HIV-HCV coinfecting and the 212 HCV mono-infected patients who had steatosis of any grade on liver biopsy, the pattern of steatosis differed significantly between the two groups (Figure 1b). Although the majority of HCV mono-infected patients had macrovesicular steatosis, coinfecting patients were more likely to have a mixed pattern of steatosis (55.4% vs. 23.6% respectively) or microvesicular steatosis (6.6% vs. 0.9% respectively). Among the 92 HIV-HCV coinfecting patients with steatosis, those with macrovesicular steatosis did not differ from those with mixed or microvesicular steatosis for most characteristics, except for HCV genotype distribution (genotype 1: 54.3% vs. 31.6% respectively;  $P = 0.01$ ) (Table 2).

### Factors associated with steatosis in the 427 mono-infected patients

In univariate analysis, steatosis was associated with age, BMI, ALT level, HCV genotype 3, severe histological activity and severe fibrosis (Table 3). In multivariate analysis, steatosis was associated with BMI (OR: 1.2, 95% CI 1.1–1.2,  $P < 0.0001$ ), HCV genotype 3 (OR: 3.0, 95% CI 1.5–6.1,  $P = 0.002$ ), severe histological activity (A2–A3; OR: 1.7, 95% CI 1.1–2.6,  $P = 0.02$ ) and severe fibrosis (F3–F4; OR: 3.8, 95% CI 2.2–6.8,  $P < 0.0001$ ) (Table 3).

### Prevalence, severity and patterns of steatosis in the 137 HIV-HCV coinfecting patients and the 137 matched HCV mono-infected patients

The baseline characteristics according to HIV status of the 137 matched patients are shown in Table 4. Coinfecting patients were more likely to have a prior history of injection drug use, higher ALT levels, more severe histological activity and more severe fibrosis.

Steatosis of any grade was significantly more common in coinfecting patients than in mono-infected patients (67.1% vs. 41.6%,  $P < 0.0001$ ) (Figure 2a). Among the 92 HIV-HCV coinfecting and the 57 HCV

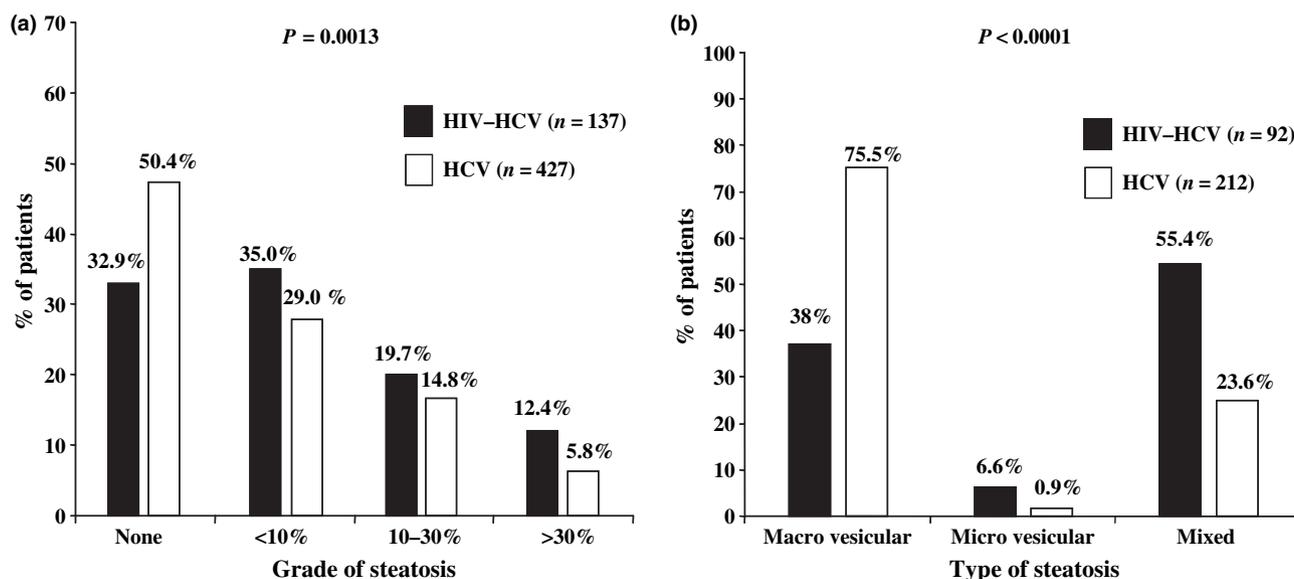


Figure 1. (a) Severity of steatosis in the 137 HIV-HCV coinfecting and 427 HCV mono-infected patients. (b) Type of steatosis in the 92 HIV-HCV coinfecting and 212 HCV mono-infected patients who had steatosis of any grade on liver biopsy.

**Table 2.** Characteristics of the 92 HIV-HCV coinfecting patients with steatosis of any grade at liver biopsy, according to the type of steatosis

	Macrovesicular steatosis (n = 35)	Mixed or microvesicular steatosis (n = 57)	P-value
Age (years) (mean ± s.d.)	40.6 ± 6.3	38.9 ± 5.6	0.26
Gender (male) (%)	62.9	66.7	0.71
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) (mean ± s.d.)	22.4 ± 2.7	22.6 ± 3.4	0.91
Source of infection (%)			
IVDU	68.6	61.4	0.49
ALT levels (×ULN) (mean ± s.d.)	2.0 ± 1.0	2.7 ± 2.2	0.37
HCV genotype (%)			
1	54.3	31.6	0.01
2	5.7	0	
3	17.1	43.9	
4 and others	22.9	24.5	
CD4 cell count (/mm <sup>3</sup> ) (%)			
=200	5.7	3.5	0.61
HIV plasma RNA (%)			
Undetectable (<50copies/mL)	41.2	40.3	0.94
Antiretroviral treatment (%)	97.1	89.5	0.18
Histological lesions (METAVIR)			
Activity (%)			
A0-1	20	12.3	0.25
A2	60	52.6	
A3	20	35.1	
Fibrosis (%)			
FO-1	25.7	14.0	0.25
F2	48.6	42.1	
F3	8.6	21.1	
F4	17.1	22.8	

IVDU, intravenous drug use; ULN, upper limit of normal value; s.d., standard deviation.

**Table 3.** Factors associated with steatosis in the 427 HCV monoinfected patients in univariate and multivariate analysis

	Univariate analysis (OR (95% CI))	P-value	Multivariate analysis (OR (95% CI))	P-value
Age (years/10)	1.3 (1.1–1.5)	0.0003		
Gender (male)	1.3 (0.9–1.96)	0.13		
Body mass index	1.1 (1.05–1.2)	<0.0001	1.2 (1.1–1.2)	<0.0001
Source of HCV infection IVDU vs. other	0.9 (0.6–1.4)	0.60		
ALT level	1.1 (1.0–1.3)	0.04		
HCV genotype 3 vs. other	2.5 (1.3–4.8)	0.0078	3.0 (1.5–6.1)	0.002
Histological activity A2-3 vs. A0-1	2.5 (1.6–3.7)	<0.0001	1.7 (1.1–2.6)	0.02
Fibrosis F3-4 vs. FO-1-2	4.7 (2.8–8.1)	<0.0001	3.8 (2.2–6.8)	<0.0001

IVDU, intravenous drug use; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

monoinfected patients who had steatosis of any grade on liver biopsy, the type of steatosis differed significantly between the two groups (Figure 2b). Although the majority of HCV monoinfected patients had macr-

ovesicular steatosis, coinfecting patients were more likely to have a mixed pattern of steatosis (55.4% vs. 21.1% respectively) or microvesicular steatosis (6.6% vs. 1.7% respectively).

**Table 4.** Characteristics of the 137 matched pairs of HCV-infected patients at the time of liver biopsy according to HIV status

	HCV (n = 137)	HCV (n = 137)	P-value
Age (years) (mean ± s.d.)	39.3 ± 5.8	40.1 ± 6.2	NS
Gender (male) (%)	65.0	65.0	NS
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) (mean ± s.d.)	22.1 ± 3.2	22.5 ± 2.8	NS
Source of infection (%) IVDU	68.0	51.0	0.005
ALT levels (×ULN) (mean ± s.d.)	2.3 ± 2.0	1.8 ± 1.5	0.01
HCV genotype (%)			
1	44.5	44.5	NS
2	3.6	3.6	
3	30.7	30.7	
4 and others	21.2	21.2	
Histological lesions (METAVIR)			
Activity (%)			
AO-1	21.9	44.5	<0.0001
A2	56.9	48.2	
A3	21.2	7.3	
Fibrosis (%)			
FO-1	23.4	48.2	<0.0001
F2	44.5	36.5	
F3	13.1	8.0	
F4	19.0	7.3	

IVDU, intravenous drug use; ULN, upper limit of normal value; s.d., standard deviation.

### Factors associated with steatosis in the 137 HIV-HCV coinfecting patients and the 137 matched HCV monoinfected patients

On univariate analysis, steatosis was associated with severe histological activity A2-A3 in coinfecting patients whereas it was associated with elevated BMI, HCV genotype 3, severe histological activity (A2-A3) and severe fibrosis (F3-F4) in monoinfected patients (Table 5). In multivariate analysis, steatosis was associated with severe histological activity (A2-A3; OR: 3.1, 95% CI 1.3-7.1,  $P = 0.008$ ) in coinfecting patients whereas it was associated with elevated BMI (OR: 1.3, 95% CI 1.1-1.5,  $P = 0.005$ ), HCV genotype 3 (OR: 5.6, 95% CI 2.3-13.9,  $P = 0.0002$ ), severe histological activity (OR: 3.1, 95% CI 1.3-7.3,  $P = 0.009$ ) and severe fibrosis (OR: 4.7, 95% CI 1.3-17.3,  $P = 0.02$ ) in monoinfected patients (Table 5).

## DISCUSSION

The results of the present study, conducted in a large cohort of French patients with chronic hepatitis C, show that, even after adjusting by design for potential confounding factors (HCV genotype and BMI), hepatic steatosis is significantly more common and more severe in HIV-HCV coinfecting than in HCV monoinfected patients. On multivariate analysis, steatosis was associated only with severe histological activity in coinfecting patients whereas it was associated with increased BMI, HCV genotype 3, severe histological activity and severe fibrosis in monoinfected patients.

Steatosis has been reported in HIV-HCV coinfecting patients with a prevalence ranging from 40% to 72%.<sup>16-20</sup> The 67% prevalence in our study is close to that reported in another French study<sup>19</sup> and in two recent American studies.<sup>20, 21</sup> A strength of the present study is that coinfecting patients were compared to a control group of HCV monoinfected patients. So far, only two studies have used a similar methodology.<sup>18, 20</sup> Both were conducted in American patients but obtained discrepant results: Monto *et al.*<sup>18</sup> found that steatosis was less common in coinfecting patients than in monoinfected patients (47% vs. 59% respectively), whereas Gaslightwala *et al.*<sup>20</sup> found that steatosis was more common in coinfecting patients than in monoinfected patients (72.1% vs. 52% respectively). Difference in the studied populations might account for this discrepancy.

It must be stressed that the baseline characteristics age, gender, BMI and proportion of patients infected by HCV genotype 3 of our population of HIV-HCV coinfecting patients are similar to those reported in the Ribavic study, a multicenter French trial having included 395 coinfecting patients.<sup>19</sup> In addition, the baseline characteristics as well as the prevalence and severity of steatosis in our control group of 427 HCV monoinfected patients are also similar to those previously reported.<sup>25, 26</sup> Finally, the factors independently associated with steatosis in multivariate analysis – BMI, HCV genotype 3, severe activity and severe fibrosis – are also consistent with those of previous reports and of a recent meta-analysis in 3068 patients,<sup>27</sup> lending further validity to our findings.

Interestingly, when compared with the total group of 427 HCV monoinfected patients, our coinfecting patients were younger, more often male, had lower BMI, and were more likely to be infected with HCV genotype 3. Also, steatosis was significantly more common and more severe in coinfecting patients, a

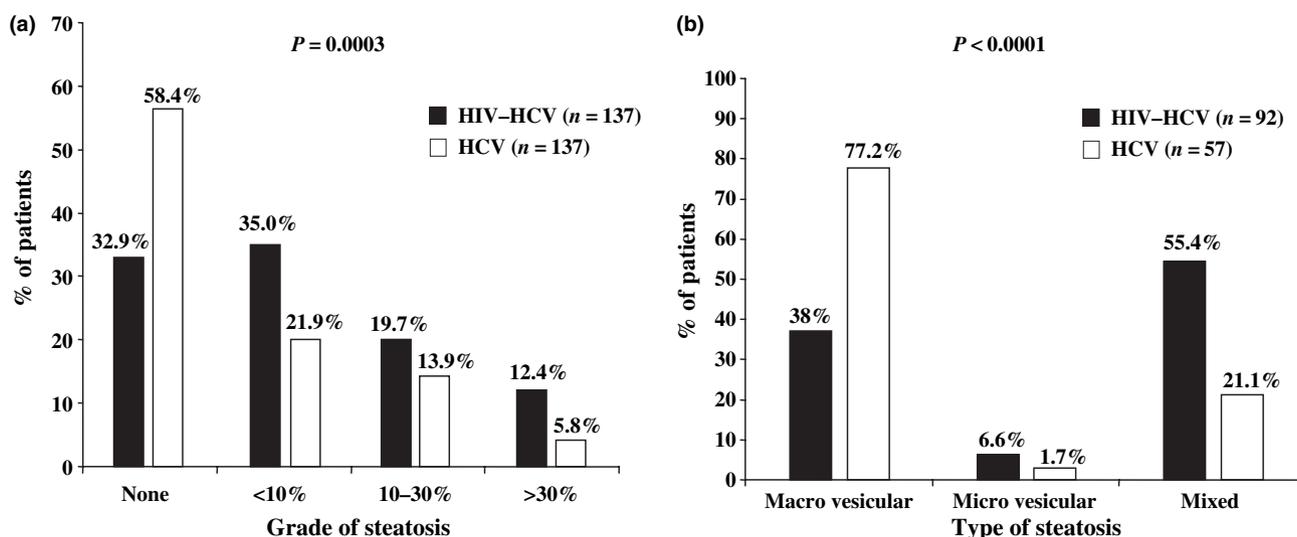


Figure 2. (a) Severity of steatosis in the 137 HIV-HCV coinfecting and 137 matched HCV mono-infected patients. (b) Type of steatosis in the 92 HIV-HCV coinfecting and 57 matched HCV mono-infected patients who had steatosis of any grade on liver biopsy.

Table 5. Factors associated with steatosis in the 137 HIV-HCV coinfecting patients and in the 137 matched HCV mono-infected patients in univariate and multivariate analysis

	HIV-HCV univariate [OR (95% CI)]	P-value	HIV-HCV multivariate [OR (95% CI)]	P-value	HCV univariate [OR (95% CI)]	P-value	HCV multivariate [OR (95% CI)]	P-value
Age (years/10)	1.2 (0.6-2.3)	0.55			1.7 (0.97-3.0)	0.06		
Gender (male)	1.0 (0.5-2.2)	0.9			1.2 (0.9-4.1)	0.07		
Body mass index	1.12 (1-1.3)	0.065			1.2 (1.1-1.4)	0.0036	1.3 (1.1-1.5)	0.005
Source of HCV infection IVDU vs. other	0.6 (0.3-1.3)	0.18			1.6 (0.8-3.2)	0.18		
ALT level	1.2 (0.9-1.5)	0.16			1.0 (0.8-1.2)	0.94		
HCV genotype 3 vs. other	1.6 (0.7-3.5)	0.27			5.3 (2.4-11.7)	<0.0001	5.6 (2.3-13.9)	0.0002
Histological activity A2-3 vs. AO-1	3.1 (1.3-7.1)	0.008	3.1 (1.3-7.1)	0.008	3.8 (1.8-7.9)	0.0004	3.1 (1.3-7.3)	0.009
Fibrosis F3-4vs.FO-1-2	2.0 (0.9-4.7)	0.086			8.1 (2.5-25.6)	0.0004	4.7 (1.3-17.3)	0.02
Treatment with NNRTI yes vs. no	0.6 (0.3-1.3)	0.18						
Treatment with NRTI Yes vs. No	1.9 (0.6-5.7)	0.23						
Treatment with PI yes vs. no	1.3 (0.6-2.8)	0.44						
Plasma HIV RNA (copies/mL) =50 vs. <50	1.5 (0.7-3.1)	0.25						
CD4 cell count (/mm <sup>3</sup> ) =200 vs. >200	0.98 (0.2-5.5)	0.98						

IVDU, intravenous drug use; NNRTI, non nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI, protease inhibitors; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

finding in line with those reported by Gaslightwala *et al.*<sup>20</sup> However, one should be cautious when interpreting such findings because the observed difference might be related to differences in the distribution of well-known risk factors for steatosis such as HCV genotype 3 infection and increased BMI, between coinfecting and monoinfected patients. The only way to avoid such a bias is to match coinfecting patients with monoinfected patients according to these two risk factors, which has not been done in any study so far.

An important finding of the present study is that, even after matching for BMI and HCV genotype, steatosis remained significantly more common and more severe in coinfecting patients than in monoinfected patients. Also, coinfecting patients were more likely to have a mixed pattern of macrovesicular and microvesicular steatosis than monoinfected patients before and after matching, a finding consistent with those of two recent studies.<sup>20, 21</sup> Although the reason for this finding is unclear, it suggests that different underlying mechanisms may be responsible for steatosis in coinfecting patients. Indeed, microvesicular steatosis may be induced by NRTI which inhibit mitochondrial DNA polymerase gamma.<sup>28</sup> Also consistent with the hypothesis of different underlying mechanisms is the fact that factors independently associated with steatosis in multivariate analysis differed between coinfecting and monoinfected patients. Indeed, steatosis was associated only with severe histological activity in coinfecting patients whereas it was associated with previously reported risk factors such as BMI, HCV genotype 3, severe activity and fibrosis in monoinfected patients.

In HCV monoinfected patients, two distinct forms of steatosis can be observed: 'metabolic' steatosis associated with risk factors such as obesity, diabetes type 2, hyperlipidaemia and excessive alcohol intake and 'viral' steatosis in patients infected by HCV genotype 3, through a direct cytopathic effect. The direct role of HCV in the pathogenesis of steatosis has been suggested by several lines of evidence: (i) the independent association with HCV genotype 3 infection in most studies;<sup>9, 26, 29</sup> (ii) the correlation between severity of steatosis and HCV genotype 3 replication levels, while no such relationship has been found with other HCV genotypes;<sup>2, 7, 13, 30, 31</sup> (iii) the disappearance of steatosis in HCV genotype 3 infected patients with sustained viral clearance after antiviral therapy;<sup>7, 31-33</sup> (iv) the development of hepatic steatosis in transgenic mouse lines<sup>34</sup> or in cell lines<sup>35</sup> expressing HCV core protein

and the inhibition of microsomal triglyceride transfer protein, a key enzyme for hepatic lipoprotein assembly and secretion, in both transgenic mouse<sup>36</sup> and human liver.<sup>37</sup>

Interestingly, despite the significant proportion of coinfecting patients with HCV genotype 3 infection (30.7%) in our study, which is higher than that reported in studies from the USA<sup>16-18, 20</sup> but similar to that reported in a recent French study,<sup>19</sup> no correlation was found between genotype 3 and steatosis in coinfecting patients. Histological activity was the only factor associated with steatosis. An association between histological activity and steatosis has been reported in HCV monoinfected patients<sup>27, 38</sup> as well as in HIV-HCV coinfecting patients.<sup>17</sup> Several mechanisms may account for the relationship between steatosis and histological activity. HCV infection is associated with increased cytokines production enhancing histological inflammation and leading to increased lipid peroxidation.<sup>39</sup> Also, HCV core protein has been shown to induce oxidative stress *in vitro* and *in vivo*.<sup>40</sup> In HIV-HCV coinfecting patients, histological inflammation may be related not only to HCV infection but also to the use of antiretroviral drugs. Antiretroviral therapy has clearly been implicated in the development of steatosis in patients with HIV<sup>41</sup> and HIV-HCV coinfection.<sup>17, 21</sup> Although no relationship was found between steatosis and antiretroviral treatment in the present study, we cannot rule out the implication of the latter. Indeed, given the fact that nearly all patients were on antiretroviral therapy, we cannot exclude the fact that we did not have enough statistical power to demonstrate a significant relationship between steatosis and antiretroviral treatment. Finally, the retrospective design of our study did not allow into consideration the cumulative duration of exposure to antiretroviral drug which may also play an important role.

In conclusion, steatosis is significantly more common and more severe in HIV-HCV coinfecting than in HCV monoinfected French patients, even after matching for BMI and HCV genotype. Steatosis is associated only with severe histological activity in coinfecting patients and with BMI, HCV genotype 3, severe histological activity and fibrosis in monoinfected patients. These results suggest different underlying mechanisms which deserve further investigation.

## ACKNOWLEDGEMENT

*Declaration of personal and funding interests:* None.

## REFERENCES

- 1 Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, Brown D, Dusheiko GM. The pathology of hepatitis C. *Hepatology* 1992; 15: 567-71.
- 2 Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33: 1358-64.
- 3 Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003; 52: 288-92.
- 4 Fartoux L, Chazouilleres O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41: 82-7.
- 5 Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29: 1215-9.
- 6 Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S, et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype-specific way. *Gut* 2004; 53: 406-12.
- 7 Patton HM, Patel K, Behling C, et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 40: 484-90.
- 8 Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstal R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002; 37: 837-42.
- 9 Castera L, Chouteau P, Hezode C, Zafrani ES, Dhumeaux D, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus-induced hepatocellular steatosis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 711-5.
- 10 Camma C, Bruno S, Di Marco V, et al. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 64-71.
- 11 Fartoux L, Pujol-Robert A, Guehot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005; 54: 1003-8.
- 12 Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002; 36: 729-36.
- 13 Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000; 33: 106-15.
- 14 Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003; 17: 1803-9.
- 15 Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005; 42: 799-805.
- 16 Marks KM, Petrovic LM, Talal AH, Murray MP, Gulick RM, Glesby MJ. Histological findings and clinical characteristics associated with hepatic steatosis in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *J Infect Dis* 2005; 192: 1943-9.
- 17 Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 2005; 19: 585-92.
- 18 Monto A, Dove LM, Bostrom A, Kakar S, Tien PC, Wright TL. Hepatic steatosis in HIV/hepatitis C coinfection: prevalence and significance compared with hepatitis C mono-infection. *Hepatology* 2005; 42: 310-6.
- 19 Bani-Sadr F, Carrat F, Bedossa P, et al. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfecting patients: analysis of risk factors. *AIDS* 2006; 20: 525-31.
- 20 Gaslightwala I, Bini EJ. Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2006; 44: 1026-32.
- 21 McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 365-72.
- 22 Neau D, Winnock M, Castéra L, et al. Prevalence and factors associated with hepatic steatosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV: ANRS CO3 Aquitaine Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 168-73.
- 23 Binquet C, Chene G, Jacqmin-Gadda H, et al. Modeling changes in CD4-positive T-lymphocyte counts after the start of highly active antiretroviral therapy and the relation with risk of opportunistic infections: the Aquitaine Cohort, 1996-1997. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 386-93.
- 24 The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.
- 25 Castera L. Steatosis, insulin resistance and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52: 125-34.
- 26 Asselah T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P, Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut* 2006; 55: 123-30.
- 27 Leandro G, Mangia A, Hui J, et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006; 130: 1636-42.
- 28 Lonergan JT, Behling C, Pfander H, Hasanein TI, Mathews WC. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 162-6.
- 29 Clement S, Negro F. Hepatitis C virus: the viral way to fatty liver. *J Hepatol* 2007; 46: 985-7.
- 30 Hezode C, Roudot-Thoraval F, Zafrani ES, Dhumeaux D, Pawlotsky JM. Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections. *J Viral Hepat* 2004; 11: 455-8.
- 31 Poynard T, Ratziu V, McHutchison J, et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alpha-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 75-85.
- 32 Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence for a role of HCV genotype 3 in steatosis. *Gut* 2004; 53: 420-4.
- 33 Kumar D, Farrell GC, Fung C, George J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic

- to hepatocytes: Reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology* 2002; **36**: 1266–72.
- 34 Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, *et al.* Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol* 1997; **78**: 1527–31.
- 35 Abid K, Pazienza V, de Gottardi A, *et al.* An in vitro model of hepatitis C virus genotype 3a-associated triglycerides accumulation. *J Hepatol* 2005; **42**: 744–51.
- 36 Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, *et al.* Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J* 2002; **16**: 185–94.
- 37 Mirandola S, Realdon S, Iqbal J, *et al.* Liver microsomal triglyceride transfer protein is involved in hepatitis C liver steatosis. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1661–9.
- 38 Asselah T, Boyer N, Guimont MC, *et al.* Liver fibrosis is not associated with steatosis but with necroinflammation in French patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2003; **52**: 1638–43.
- 39 Neuman MG, Benhamou JP, Malkiewicz IM, *et al.* Kinetics of serum cytokines reflect changes in the severity of chronic hepatitis C presenting minimal fibrosis. *J Viral Hepat* 2002; **9**: 134–40.
- 40 Okuda M, Li K, Beard MR, *et al.* Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology* 2002; **122**: 366–75.
- 41 Ristig M, Drechsler H, Powderly WG. Hepatic steatosis and HIV infection. *AIDS Patient Care STDS* 2005; **19**: 356–65.

## APPENDIX

**Scientific committee:** G. Chêne, F. Dabis, M. Dupon, M. Longy-Boursier, P. Morlat, JL. Pellegrin, JM. Ragnaud and R. Salamon Chair.

**Methodological coordination:** F. Dabis, G. Chêne, R. Thiébaud, C. Lewden and S. Lawson-Ayayi.

**Medical coordination:** M. Dupon, P. Mercié, JF. Moreau, P. Morlat, JL. Pellegrin, JM. Ragnaud, N. Bernard, D. Lacoste, D. Malvy and D. Neau.

**Data management and analysis:** MJ. Blaizeau, M. Decoin, S. Delveaux, C. Hannapier, S. Labarrère, V. Lavignolle-Aurillac, B. Uwamaliya-Nziyumvira, G. Palmer, D. Touchard, M. Winnock, E. Balestre, A. Alioum, H. Jacqmin-Gadda and R. Thiébaud.

**Participating physicians:** *Bordeaux University Hospital:* P. Morlat, N. Bernard, M. Bonarek, F. Bonnet, P. Gellie, D. Lacoste, K. Lacombe; M. Dupon, F. Dauchy, H. Dutronc, S. Lafarie; M. Longy-Boursier, P. Mercié, D. Malvy, T. Pistonne, P. Thibaut; JM. Ragnaud, D. Chambon, C. De La Taille, C. Cazorla, T. Galperine, D. Neau, A. Ochoa; JL. Pellegrin, JF. Viillard, O. Caubet, E. Lazaro C. Nouts; P. Couzigou, L. Castera; H. Fleury, ME. Lafon, B. Masquelier, I. Pellegrin; D. Breilh; JF. Moreau, P. Blanco. *Dax Hospital:* P. Loste, L. Caunègre. *Bayonne Hospital:* F. Bonnal, S. Farbos, MC Gemain. *Libourne Hospital:* J. Ceccaldi, S. Tchamgoué. *Mont de Marsan Hospital:* S. De Witte.

**Annexe 2** : Article publié dans «American Journal of Gastroenterology» sur la validation et la comparaison des scores non invasifs de fibrose chez les patients co-infectés.

# Validation and Comparison of Simple Noninvasive Indexes for Predicting Liver Fibrosis in HIV-HCV-Coinfected Patients: ANRS CO3 Aquitaine Cohort

Marc-Arthur Loko, M.D.,<sup>1</sup> Laurent Castera, M.D., Ph.D.,<sup>2</sup> François Dabis, M.D., Ph.D.,<sup>1,3</sup> Brigitte Le Bail, M.D., Ph.D.,<sup>4</sup> Maria Winnock, Ph.D.,<sup>1</sup> Gaëlle Coureau, M.D.,<sup>1</sup> Paulette Bioulac-Sage, M.D., Ph.D.,<sup>4</sup> Victor de Ledinghen, M.D., Ph.D.,<sup>2</sup> Didier Neau, M.D., Ph.D.<sup>1,5</sup> and the Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA)<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>INSERM, U593, Bordeaux, France, and Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED), Université Victor Segalen Bordeaux2, Bordeaux, France; <sup>2</sup>Services d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Haut Lévêque, Hôpital St. André, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Bordeaux, Pessac, France; <sup>3</sup>CISIH, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, France; <sup>4</sup>Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Hôpital Pellegrin, CHU/Université Victor Segalen, Bordeaux, France; <sup>5</sup>Fédération des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, France

**BACKGROUND:** Although an increasing number of noninvasive fibrosis markers are available in HCV-monoinfected patients, data on the performance of these tests in HIV-HCV-coinfected patients are lacking.

**OBJECTIVE:** To assess the diagnostic performance for predicting hepatic fibrosis stage of four simple and inexpensive noninvasive indexes (FIB-4, APRI, Forns, and platelet count) in HIV-HCV-coinfected patients.

**METHODS:** Two hundred consecutive HIV-HCV-coinfected patients from the ANRS-CO3 Aquitaine cohort who underwent liver biopsy were studied. Fibrosis stage was assessed according to Metavir scoring system by a single pathologist unaware of the data of the patients. Diagnostic performances were assessed by measuring the areas under the receiver operating characteristic curves (AUROC) and the percentage of patients correctly identified (PCI).

**RESULTS:** For predicting significant fibrosis ( $F \geq 2$ ), APRI, Forns index, and FIB-4 had AUROCs of 0.77, 0.75, and 0.79, with 39%, 25%, and 70% of PCI, respectively. For predicting severe fibrosis ( $F \geq 3$ ), FIB-4 had AUROC of 0.77 with 56% of PCI. For predicting cirrhosis (F4), FIB-4, APRI, and platelet count had AUROCs of 0.80, 0.79, and 0.78, with 59%, 60%, and 76% of PCI, respectively. Overall, diagnostic performances of the different indexes did not differ significantly for both significant fibrosis and cirrhosis.

**CONCLUSION:** The use of these noninvasive indexes could save liver biopsies in up to 56–76% of cases for the prediction of severe fibrosis-cirrhosis. However, given the high percentage of misclassified cases for significant fibrosis, such indexes do not appear currently suitable for use in clinical practice in HIV-HCV-coinfected patients.

(Am J Gastroenterol 2008;103:1973–1980)

## INTRODUCTION

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is common in patients with human immunodeficiency virus (HIV) (1, 2). Among the 40 million HIV-infected persons worldwide, an estimated 4–5 million are also chronically infected with HCV (1). HIV infection notably modifies the natural history of HCV infection with an accelerated progression of HCV-related liver disease toward cirrhosis (3–7). In addition, response to antiviral therapy in HIV-HCV-coinfected is poorer

than in HCV-monoinfected patients with higher discontinuation rates (8–10). Therefore, assessment of liver fibrosis is of critical importance in HIV-HCV-coinfected patients not only for prognosis but also for antiviral therapy indications.

Until recently, liver biopsy was the only way to evaluate fibrosis (11). However, liver biopsy is an invasive and painful procedure with rare but potentially life-threatening complications (12, 13). Thus many patients are reluctant to undergo liver biopsies and HIV-HCV-coinfected patients may be discouraged to start anti-HCV treatment for this

reason. The accuracy of liver biopsy to assess fibrosis has also been questioned in relation to sampling errors and intra- and inter-observer variability that may lead to over- or understaging (14–16). These findings thus emphasize the need for accurate noninvasive methods to measure the degree of liver fibrosis. Several markers and models have been proposed over the past few years for the prediction of fibrosis in HCV-monoinfected patients, including the aspartate aminotransferase (AST) to platelet ratio index (17), the Forns index (18), and platelet count (19). However, very little information regarding the performance and utility of these tests in HIV-HCV-coinfected patients is available. Finally, FIB-4, a new index based on age, alanine aminotransferase (ALT), AST, and platelets has been specifically designed for predicting severe liver fibrosis in HIV-HCV-co-infected patients (20). Although this index has been very recently studied in HCV-monoinfected patients (21), it has not been validated independently in HIV-HCV-coinfected patients.

The aim of our study was to evaluate the diagnostic performance of APRI, Forns index, FIB-4, and platelet count for predicting liver fibrosis in HIV-HCV-coinfected patients.

## PATIENTS AND METHODS

### Patients

This retrospective study included patients with HIV-HCV coinfection who were referred for liver biopsy prior to HCV antiviral therapy at the University Hospital of Bordeaux between January 1999 and January 2005. Inclusion criteria were: age above 18, positive serum antibodies to HCV by means of a second- or third-generation HCV enzyme-linked immunosorbent assay (Ortho Diagnostic, Raritan, NJ) and detectable serum HCV RNA (Amplicor HCV, Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA). Exclusion criteria were: coinfection with hepatitis B, other known causes of liver disease, and alcohol intake of more than 50 g/day. A total of 200 patients of the Aquitaine Cohort met those criteria.

The ANRS CO3 Aquitaine Cohort, a prospective hospital-based cohort of HIV-1-infected patients under routine clinical management, was initiated in 1987 in the Bordeaux University Hospital and four other public hospitals in the Aquitaine region, Southwestern France, by the Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA) (22). All adult patients with HIV-1 infection confirmed by Western-blot testing, and who have given an informed consent are enrolled in the cohort, whatever their clinical stage, gender or HIV transmission group. Additionally, information from at least one follow-up visit after the baseline assessment or known date of death has to be available. At each hospital contact, a standardized questionnaire including epidemiological, clinical, biological, and therapeutic data is filled in by clinicians and entered into the database. The schedule of follow-up visits is based on clinical practice, and an active search of patients lost to follow-up is performed annually.

### Histological Assessment

The liver biopsy specimen was fixed in 10% formalin, paraffin-embedded, and serially sectioned. Sections were stained with hematoxylin-eosin-safran, Masson's trichrome, picrosirius red, and Gordon and Sweet's stains. Biopsy samples were read by a single experienced pathologist (BLB) who was unaware of the clinical data of the patients, using the Metavir scoring system for fibrosis (23): F0 = no fibrosis; F1 = portal fibrosis without septa; F2 = portal fibrosis with rare septa; F3 = numerous septa without cirrhosis; F4 = cirrhosis.

### Noninvasive Indexes for Prediction of Fibrosis

AST, ALT, gamma-GT, cholesterol, and platelet count, routinely determined for all patients, were available on the day of liver biopsy for 55% of patients, and within 1 month of the time of liver biopsy for 45%. APRI, Forns index, and FIB-4 were calculated using the formula originally described (17, 18, 20). The cutoffs used were those proposed in the original studies. For platelet count, a cutoff of  $150 \times 10^9/L$  (19) was used for predicting cirrhosis.

### Statistical Analysis

Continuous variables were described by their mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) and categorical variables by percentages. To evaluate the diagnostic performance of the different indexes, sensitivity (Se), specificity (Spe), positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated, using cutoffs previously described for each index (17, 18, 20). The overall diagnostic performance of scores was evaluated by area under the receiver operating characteristic curves (AUROC). The percentage of patients correctly identified (PCI) was also estimated for each index. AUROCs were compared according to the procedure proposed by Hanley and McNeil (24). Statistical analyses were performed using Stata Statistical software, version 9.2 (Stata Corporation, College Station, TX).

## RESULTS

### Study Population

The main characteristics of the 200 HIV-HCV-coinfected patients included are presented in Table 1. The mean age was  $39.8 \pm 6.3$  years and 67% of patients were male. Their median CD4 cell count was 500 (78–1,644) cell/ $\mu L$ . Most patients (87%) were receiving highly active antiretroviral therapy (HAART) at the time of noninvasive evaluation of liver fibrosis. The mean platelet count did not differ between patients receiving HAART ( $N = 174$ ) or not ( $N = 26$ ):  $191 \pm 68$  vs  $171 \pm 55 \times 10^9/L$ , respectively ( $P = NS$ ). Significant fibrosis ( $F \geq 2$ ) was present in 157 patients (78.5%) and cirrhosis in 40 (20%). The mean liver biopsy length was  $15.7 \pm 7.5$  mm. Biopsy length was greater than 10 mm in 154 patients (81%), and greater than 15 mm in 89 (46.8%) (Table 2).

**Table 1.** Demographic, Biological, and Histological Characteristics of the 200 HIV-HCV-Coinfected Patients of the ANRS CO 3 Aquitaine Cohort

	N = 200
Age (yr)	39.8 (6.3)
Male gender N (%)	133 (67.0)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.1 (3.2)
Source of HIV infection N (%)	
Intravenous drug use	136 (68.0)
Others	64 (32.0)
AST/ULN	2.2 (1.6)
ALT/ULN	2.3 (1.9)
Gamma-GT <sup>a</sup> (IU/L)	154 (175.8)
Cholesterol <sup>a</sup> (mg/dL)	171.8 (50.3)
Platelet count (×10 <sup>9</sup> /L)	188 (67.2)
Liver biopsies length (mm)	15.7 (7.5)
CD4 cell count <sup>b</sup> (/μL) N (%)	
≤200	11 (6.1)
200–350	35 (19.6)
>350	133 (74.3)
HIV plasma RNA <sup>c</sup> N (%)	
Undetectable (<50 copies/mL)	84 (49)
Antiretroviral therapy N (%)	174 (87)
PI	79 (39.5)
NRTI	170 (85)
NNRTI	62 (31)
Fibrosis stage (METAVIR score) N (%)	
F0-F1	43 (21.5)
F2	86 (43)
F3	31 (15.5)
F4	40 (20)

Note: Continuous variables are expressed as mean (standard deviation); categorical variables are expressed as N (%).

Data missing for: <sup>a</sup>48, <sup>b</sup>21, <sup>c</sup>30.

AST = aspartate aminotransferase; ALT = Alanine aminotransferase; ULN = upper limit of normal, PI = protease inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI = nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor.

**Diagnostic Value of the Indexes**

AUROC were calculated to assess the overall diagnostic performance of each index for prediction of significant (F ≥ 2), severe fibrosis (F ≥ 3), and cirrhosis (F4) (Table 2).

AUROC of Forns index, APRI, and FIB4 for discriminating F0F1 versus F2F3F4 were 0.75, 0.77, and 0.79, respectively. AUROC of FIB-4 for discriminating F0F1F2 versus F3F4 was 0.77. AUROC of FIB4, APRI, and platelet count for discriminating F0F1F2F3 versus F4, were 0.80, 0.79, and 0.78, respectively.

Comparison of AUROC values of the different indexes did not show any statistically significant difference for both significant fibrosis and cirrhosis. Also, no difference was found according to liver biopsy length or between patients receiving HAART or not.

**Indexes Aimed at Predicting Significant Fibrosis**

For an FIB4 index ≤0.6, 9 of 43 patients (20.9%) without significant fibrosis at liver biopsy were correctly identified (Table 3). In addition, the presence of significant fibrosis could not be excluded as 3 out of 12 of patients with an FIB4 index ≤0.6 had significant fibrosis at liver biopsy (NPV = 75%). For an FIB4 ≥1, 131 of 157 patients (83.4%) with

**Table 2.** Area Under the Receiver Operating Characteristic Curves (95% Confidence Interval) of Noninvasive Indexes for Predicting Significant Fibrosis (F ≥ 2), Severe Fibrosis (F ≥ 3) or Cirrhosis (F = 4), in HIV-HCV-Coinfected Patients, According to Liver Biopsy Length or Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)

	N	Significant Fibrosis			Severe Fibrosis			Cirrhosis		
		FORNS	APRI	FIB4	FIB4	FIB4	APRI	Platelet Count		
Biopsy length (mm)										
All	200	0.75 <sup>a</sup> (0.66–0.84)	0.77 (0.70–0.85)	0.79 (0.72–0.86)	0.77 (0.70–0.84)	0.80 (0.73–0.87)	0.79 (0.72–0.86)	0.78 (0.69–0.87)		
≥10	154	0.69 <sup>b</sup> (0.55–0.82)	0.77 (0.68–0.86)	0.80 (0.72–0.88)	0.75 (0.66–0.83)	0.78 (0.70–0.86)	0.76 (0.67–0.85)	0.76 (0.66–0.87)		
≥15	89	0.68 <sup>c</sup> (0.51–0.84)	0.75 (0.61–0.88)	0.74 (0.61–0.87)	0.72 (0.61–0.84)	0.77 (0.67–0.88)	0.78 (0.67–0.88)	0.74 (0.60–0.87)		
HAART										
Yes	174	0.75 <sup>d</sup> (0.65–0.85)	0.77 (0.69–0.85)	0.79 (0.72–0.87)	0.76 (0.69–0.84)	0.81 (0.73–0.88)	0.78 (0.70–0.87)	0.80 (0.71–0.90)		
No	26	0.82 <sup>e</sup> (0.62–1.0)	0.81 (0.61–1.0)	0.84 (0.67–1.0)	0.84 (0.69–1.0)	0.76 (0.54–0.98)	0.85 (0.69–1.0)	0.62 (0.34–0.89)		

<sup>a</sup>In 152 patients; <sup>b</sup>in 117 patients; <sup>c</sup>in 78 patients; <sup>d</sup>in 132 patients; <sup>e</sup>in 20 patients.

**Table 3.** Diagnostic Performance of the Indexes Aimed at Predicting Significant Fibrosis ( $F \geq 2$ ) in HIV-HCV-Coinfected Patients

	All Patients N = 200 N (%)	Fibrosis Stage		Se (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)	PCI (%)
		F0-F1 (N = 43) N (%)	F2-F4 (N = 157) N (%)					
FIB4								
≤0.6	12 (6)	9 (20.9)	3 (1.9)	98.1	20.9	81.9	75.0	70
≥1	151 (75.5)	20 (46.5)	131 (83.4)	83.4	53.5	86.7	46.9	
APRI								
≤0.5	40 (20)	21 (48.8)	19 (12.1)	87.9	48.8	87.9	52.5	39
≥1.5	59 (29.5)	2 (4.7)	57 (36.3)	36.1	95.4	96.6	29.1	
		Fibrosis stage						
	N = 152 n (%)	F0-F1 (N = 26) N (%)	F2-F4 (N = 126) N (%)					
FORNS								
<4.2	29 (19.1)	9 (35)	20 (15.9)	84.1	34.6	86.2	31	25
>6.9	29 (19.1)	0 (0)	29 (23)	23	100	100	21	

Se = sensitivity; Spe = specificity; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; PCI = patients correctly identified; AUROC = area under the receiver operating characteristic curve.

<cutoff means absence of significant fibrosis; >cutoff means presence of significant fibrosis.

significant fibrosis at liver biopsy were correctly identified. In addition, 131 of 151 patients with FIB4  $\geq 1$  had significant fibrosis at liver biopsy (PPV = 86.7%).

For an APRI  $\leq 0.5$ , 21 of 43 patients (48.8%) without significant fibrosis at liver biopsy were correctly identified (Table 3). In addition, the presence of significant fibrosis could not be excluded with certainty, as 19 of 40 patients with APRI  $\leq 0.5$  had significant fibrosis at liver biopsy (NPV = 52.5%). For an APRI  $\geq 1.5$ , only 57 of 157 patients (36.3%) with significant fibrosis at liver biopsy were correctly identified. In addition, 57 of 59 patients with APRI  $\geq 1.5$  had significant fibrosis at liver biopsy (PPV = 96.6%).

For a Forns index  $< 4.2$ , only 34.6% of patients without significant fibrosis at liver biopsy were correctly identified (Table 3). The presence of significant fibrosis could not be excluded as 69% of patients with a Forns index  $< 4.2$  had significant fibrosis at liver biopsy (NPV = 31%). For a Forns index  $> 6.9$ , only 23% of patients with significant fibrosis at liver biopsy were correctly identified. In addition, all the patients with a Forns index  $> 6.9$  had significant fibrosis at liver biopsy (PPV = 100%).

Overall, using FIB4, APRI, and Forns index, liver biopsy could have been avoided in 70%, 39%, and 25% of patients, respectively.

#### Index Aimed at Predicting Severe Fibrosis

For an FIB-4  $\leq 1.45$ , 90 of 129 patients (69.8%) without severe fibrosis at liver biopsy were correctly identified (Table 4).

But the presence of severe fibrosis could not be totally excluded, as 19 of 109 patients (17.4%) with FIB-4  $\leq 1.45$  had severe fibrosis (NPV = 82.6%). For a FIB-4  $\geq 3.25$ , only 22 of 71 patients (31%) with severe fibrosis at liver biopsy were correctly identified. In addition, 22 of 31 patients with an FIB-4  $\geq 3.25$  had severe fibrosis at liver biopsy (PPV = 71%).

Using FIB-4, liver biopsy could have been avoided in 56% of patients.

#### Indexes Aimed at Predicting Cirrhosis

For an FIB4  $\leq 1.45$ , 102 of 160 patients (63.7%) without cirrhosis at liver biopsy were correctly identified (Table 5). In addition, the presence of cirrhosis could not be excluded totally, as 7 of 109 patients with an FIB4  $\leq 1.45$  had cirrhosis at liver biopsy (NPV = 93.6%). For an FIB4  $\geq 3.25$ , 16 of 40 patients (40%) with cirrhosis at liver biopsy were correctly identified. In addition, 16 of 31 patients with an FIB4  $\geq 3.25$  had cirrhosis at liver biopsy (PPV = 51.6%).

For an APRI  $\leq 1$ , 100 of 160 patients (62.5%) without cirrhosis at liver biopsy were correctly identified (Table 5). In addition, the presence of cirrhosis could not be excluded totally, as 6 of 106 patients with an APRI  $\leq 1$  had cirrhosis at liver biopsy (NPV = 94.3%). For an APRI  $> 2$ , 19 of 40 patients (47.5%) with cirrhosis at liver biopsy were correctly identified. In addition, 19 of 44 patients with an APRI  $> 2$  had cirrhosis at liver biopsy (PPV = 43.2%).

**Table 4.** Diagnostic Performance of the Index Aimed at Predicting Severe Fibrosis ( $\geq F3$ ) in HIV-HCV-Coinfected Patients

FIB-4	All Patients N = 200 N (%)	Fibrosis Stage		Se (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)	PCI (%)
		F0-F2 (N = 129) N (%)	F3-F4 (N = 71) N (%)					
$\leq 1.45$	109 (54.5)	90 (69.8)	19 (26.8)	73.2	69.8	57.1	82.6	56
$\geq 3.25$	31 (15.5)	9 (7)	22 (31)	31	93	71	71	

Se = sensitivity; Spe = specificity; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; PCI = patients correctly identified; AUROC = area under the receiver operating characteristic curve.

<cutoff means absence of severe fibrosis; >cutoff means presence of severe fibrosis.

**Table 5.** Diagnostic Performance of the Indexes Aimed at Predicting Cirrhosis (F4) in the HIV-HCV-Coinfected Patients

	All Patients N = 200 N (%)	Fibrosis Stage		Se (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)	PCI (%)
		F0-F3 (N = 160) N (%)	F4 (N = 40) N (%)					
FIB4*								
≤1.45	109 (54.5)	102 (63.7)	7 (17.5)	82.5	63.7	36.3	93.6	59
≥3.25	31 (15.5)	15 (9.4)	16 (40)	40	90.6	51.6	85.8	
APRI*								
≤1	106 (53)	100 (62.5)	6 (15)	85	62.5	36.2	94.3	60
>2	44 (22)	25 (15.6)	19 (47.5)	47.5	84.4	43.2	86.5	
Platelet† Count								
<150	63 (31.5)	36 (22.5)	27 (67.5)	67.5	77.5	42.9	90.5	76
≥150	137 (68.5)	124 (77.5)	13 (32.5)					

Se = sensitivity; Spe = specificity; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value = PCI = patients correctly identified; AUROC = area under the receiver operating characteristic curve.

\*: <cutoff means absence of cirrhosis and; >cutoff means presence of cirrhosis.

†: <cutoff means presence of cirrhosis and > cutoff means absence of cirrhosis.

Platelet count  $<150.10^9$  g/L, identified correctly 27 of 40 patients (67.5%) with cirrhosis at liver biopsy (Table 5). The absence of cirrhosis could not be excluded totally as 13 of 137 (9.5%) patients with platelets count  $\geq 150.10^9$  g/L had cirrhosis at liver biopsy (NPV = 90.5%).

Overall, using FIB4, APRI, and platelet count, liver biopsy could have been avoided in 59%, 60%, and 76% of patients, respectively.

## DISCUSSION

Although noninvasive markers of liver fibrosis are being increasingly used in clinical practice in HCV-monoinfected patients (25, 26), data on the performance of these tests in HIV-HCV-coinfected patients are lacking. The Fibrotest (27) was one of the few tests evaluated in HIV-HCV coinfection. In a retrospective study in 130 patients (28), the AUROC for detection of significant fibrosis (Metavir F  $\geq 2$ ) was 0.85. For a Fibrotest value  $<0.2$ , significant fibrosis could be excluded with 93% certainty (NPV 93%), whereas for a value  $>0.6$ , the presence of significant fibrosis could be predicted with 86% certainty (PPV 86%). Overall, liver biopsy could have been avoided in approximately 55% of patients. Recently, an index based on hyaluronic acid, albumin and AST (SHASTA) has been proposed in HIV-HCV-coinfected patients (29). For a value  $<0.3$ , fibrosis could be excluded with 94% certainty (NPV 94%), whereas for a value  $>0.8$  the presence of significant fibrosis could be predicted with 100% certainty. Overall, liver biopsy could have been avoided in approximately one-third of patients. It must be stressed, however, that Fibrotest and SHASTA are based on laboratory parameters not routinely performed and use a complex formula that limits their clinical applicability.

In the present study, we assessed the diagnostic performance of several simple and inexpensive noninvasive indexes based on routinely available laboratory tests (APRI, Forns index, FIB-4, and platelet count), for the prediction of liver fibrosis in HIV-HCV-coinfected patients. Liver biopsy was used as the reference for the diagnosis of fibrosis. We assessed the performance of different indexes by measuring AUROC curve. Overall, AUROC curves did not differ

significantly between the indexes (Forns, APRI, FIB-4, or platelet count) for both significant fibrosis and cirrhosis. No difference was found according to liver biopsy length either. Finally, the diagnostic performance of these scores was lower in HIV-HCV-coinfected patients than that found in the original studies performed on HCV-monoinfected patients. For instance, the diagnostic accuracy of APRI and Forns index for significant fibrosis (with AUROCs of 0.77 and 0.75, respectively) was lower than that found in the original studies (17, 18) performed on HCV-monoinfected patients (in which the AUROCs were 0.88 and 0.81, respectively) but similar to the latest independent reports (19, 30, 31). APRI predicted the presence of significant fibrosis with 96.6% certainty (only 3.4% of patients with a score  $\geq 1.5$  did not have significant fibrosis), and overall 39% of patients were correctly classified. Similarly, Forns index predicted the presence of significant fibrosis with 100% certainty. However, no more than 25% of patients could be correctly classified. Finally, liver biopsy could have been avoided in 39% and 25% of our patients using APRI and Forns index, respectively, as compared with around 50% in the original studies. These findings are in line with those of Macias *et al.* (32) in 263 HIV-HCV-coinfected patients in whom liver biopsy could have been avoided in only 1/3 of patients using APRI and Forns index for prediction of significant fibrosis.

One possible explanation for such a discrepancy between our findings and those from original studies could be the difference for the prevalence of significant fibrosis among studies: higher in our HIV-HCV-coinfected population (78.5%) than in the original studies, ranging from 26% to 50% (17, 18). Also, performance of APRI and Forns index could be affected in HIV-HCV-coinfected patients by factors such as HAART-associated hepatotoxicity and HIV-induced thrombocytopenia (33–35). However, in the present study, diagnostic performance (as measured by AUROCs) of Forns index and APRI as well as mean platelet count did not differ significantly between patients receiving HAART or not. On the contrary, FIB4 when used for the exclusion or the prediction of significant fibrosis (at cutoffs of 0.6 and 1, respectively) performed better than APRI and Forns index. These performances (AUROC 0.79 and 70% of PCI) are better than

those published in the original study (AUROC 0.71 and 52% of PCI) (20). We have no clear explanation for this discrepancy, except, as stated before, differences in the prevalence of significant fibrosis between the two studies. It should be stressed, however, that specificity was very poor (20.9% and 53.5% for cutoffs  $\leq 0.6$  and  $\geq 1$ , respectively) making FIB-4 as well as APRI and Forns index currently not suitable for confident use in clinical practice in HIV-HCV-coinfected patients, especially for making treatment decision.

When APRI was used for the prediction of cirrhosis, its diagnostic performance was better than that observed for significant fibrosis. For instance, an APRI  $\leq 1$  could exclude cirrhosis with 94% certainty (NPV = 94.3%). Similarly, FIB4  $\leq 1.45$  and platelet count when  $\geq 150 \times 10^9/L$  could exclude cirrhosis with 94% (NPV = 93.6%) and 90% certainty (NPV = 90.5%). Although this may be important for reassuring patients, it is of little clinical use as these patients still need a liver biopsy for treatment decision. By contrast, APRI, FIB4, and platelet count did not confidently predict the presence of cirrhosis. For an APRI  $> 2$ , an FIB4  $\geq 3.25$ , and a platelet  $< 150 \times 10^9/L$ , the positive predictive values for cirrhosis were low (43.2%, 51.6%, and 42.9%, respectively), which indicated a need of liver biopsy to stage for half of the patients. Overall, 60%, 59%, and 76% of patients could be correctly classified with APRI, FIB4, and platelet count. These results are in agreement with those obtained in HIV-HCV coinfection (32) as well as in HCV mono-infection (19, 30).

With regards to the prediction of severe fibrosis (F3-F4), the diagnostic performance of FIB-4 with an AUROC of 0.77 was close to that reported in the original study (20). For instance, an FIB-4  $\leq 1.45$  could exclude severe fibrosis with 82% certainty (NPV = 82.6%). Conversely, an FIB-4  $\geq 3.25$  could predict the presence of severe fibrosis with 71% certainty (PPV = 71.0%). However, the percentage of patients in whom liver biopsy could have been avoided (56%) was lower than in the original study (71%) (20). Also on a clinical standpoint, 19 patients with severe fibrosis on liver biopsy and an FIB-4  $\leq 1.45$  would have been falsely reassured with the risk of inappropriate management. Such a misclassification rate remains too high for confident use of FIB-4 in clinical practice.

One way to increase diagnostic accuracy of noninvasive markers in HIV-HCV-coinfected patients might be to use sequential algorithms combining several markers as recently suggested in HCV-mono-infected patients (36). Further studies are needed to validate these algorithms in HIV-HCV-coinfected patients.

In conclusion, the overall diagnostic performance of these indexes was lower in HIV-HCV-coinfected patients than originally reported in HCV mono-infected-patients. The use of FIB-4, APRI, or platelet count could avoid liver biopsy for the diagnosis of significant fibrosis, severe fibrosis, and cirrhosis in up to 56–76% of cases in HIV-HCV-coinfected patients. However, given the high percentage of misclassified patients, these indexes do not currently appear to be suitable for routine

clinical use in HIV-HCV-coinfected patients. Further external validations in larger HIV-HCV-coinfected populations are still needed to optimize the use of these noninvasive methods in such patients.

## APPENDIX

Composition of the GECSA (Aquitaine Cohort):

Scientific committee: G. Chêne, F. Dabis (Chair), M. Dupon, M. Longy-Boursier, P. Morlat, J.L. Pellegrin, J.M. Ragnaud, and R. Salamon (Chair).

Methodological coordination: F. Dabis, G. Chêne, R. Thiébaud, C. Lewden, and S. Lawson-Ayayi.

Medical coordination: M. Dupon, P. Mercié, J.F. Moreau, P. Morlat, J.L. Pellegrin, J.M. Ragnaud, N. Bernard, D. Lacoste, D. Malvy, and D. Neau.

Data management and analysis: M.J. Blaizeau, M. Decoin, S. Delveaux, C. Hannapier, S. Labarrère, V. Lavignolle-Aurillac, B. Uwamaliya-Nziyumvira, G. Palmer, D. Touchard, M. Winnock, E. Balestre, A. Alioum, H. Jacqmin-Gadda, and R. Thiébaud.

Participating physicians: *Bordeaux University Hospital*: P. Morlat, N. Bernard, M. Bonarek, F. Bonnet, P. Gellie, D. Lacoste, K. Lacombe; M. Dupon, F. Dauchy, H. Dutronc, S. Lafarie; M. Longy-Boursier, P. Mercié, D. Malvy, T. Pistonne, P. Thibaut; J.M. Ragnaud, D. Chambon, C. De La Taille, C. Cazorla, T. Galperine, D. Neau, A. Ochoa; J.L. Pellegrin, J.F. Viillard, O. Caubet, E. Lazaro C. Nouts; P. Couzigou, L. Castera; H. Fleury, M.E. Lafon, B. Masquelier, I. Pellegrin; D. Breilh; J.F. Moreau, P. Blanco. *Dax Hospital*: P. Loste, L. Caunègre. *Bayonne Hospital*: F. Bonnal, S. Farbos, M.C. Gemain. *Libourne Hospital*: J. Ceccaldi, S. Tchamgoué. *Mont de Marsan Hospital*: S. De Witte.

### STUDY HIGHLIGHTS

#### What Is Current Knowledge

- Noninvasive markers of liver fibrosis are gaining popularity in hepatitis C virus (HCV)-mono-infected patients.
- Data on the performance of these markers in HIV-HCV-coinfected patients are still lacking.

#### What Is New Here

- The diagnostic performance of these markers is lower in HIV-HCV-coinfected patients than that originally reported in HCV-mono-infected patients.
- The use of these markers could save liver biopsies in up to 56–76% of cases for the prediction of severe fibrosis-cirrhosis.
- However, given the high percentage of misclassified cases for significant fibrosis, such markers do not appear currently suitable for use in clinical practice in HIV-HCV-coinfected patients.

**Reprint requests and correspondence:** Laurent Castera, M.D. Ph.D., Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Haut Lévêque, CHU de Bordeaux, Avenue Magellan, 33604 Pessac, France.

Received October 24, 2007; accepted March 19, 2008.

## REFERENCES

- Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006;44 (Suppl 1):S6–9.
- Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, et al. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with human immunodeficiency virus: A cross-sectional analysis of the US adult AIDS clinical trials group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831–7.
- Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562–9.
- Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;36:491–8.
- Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: A European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004;38:128–33.
- Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003;52:1035–40.
- Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: Role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005;42:799–805.
- Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004;351:451–9.
- Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2839–48.
- Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438–50.
- Bravo AA, Sheth SG, S C. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495–500.
- Castéra L, Nègre I, Samii K, et al. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1999;30:1529–30.
- Cadranel JF, Rufat P, F D. Practices of liver biopsy in France: Results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000;32:477–81.
- Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449–57.
- Collredo G, Guido M, Sonzogni A, et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: The smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003;39:239–44.
- Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614–18.
- Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518–26.
- Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986–92.
- Lackner C, Struber G, Liegl B, et al. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:1376–82.
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317–25.
- Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32–6.
- Binquet C, Chene G, Jacqmin-Gadda H, et al. Modeling changes in CD4-positive T-lymphocyte counts after the start of highly active antiretroviral therapy and the relation with risk of opportunistic infections: The Aquitaine Cohort, 1996–1997. *Am J Epidemiol* 2001;153:386–93.
- The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:15–20.
- Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148:839–43.
- Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: A concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1160–74.
- Castera L, Denis J, Babany G, et al. Evolving practices of non-invasive markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C in France: Time for new guidelines? *J Hepatol* 2007;46:528–9.
- Imbert-Bismut F, Ratzu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: A prospective study. *Lancet* 2001;357:1069–75.
- Myers RP, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS* 2003;17:721–5.
- Kelleher TB, Mehtaa SH, Bhaskar R, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: The SHASTA index. *J Hepatol* 2005;43:78–84.
- Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2007;46:775–82.
- Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343–50.
- Macias J, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, et al. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut* 2006;55:310–12.
- Cole JL, Marzec UM, Gunthel CJ, et al. Ineffective platelet production in thrombocytopenic human immunodeficiency virus-infected patients. *Blood* 1998;91:3239–46.
- Kontorinis N, Dieterich D. Hepatotoxicity of antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2003;5:36–43.
- Bonacini M. Liver injury during highly active antiretroviral therapy: The effect of hepatitis C coinfection. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 2):S104–8.

36. Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:686–93.

---

**CONFLICT OF INTEREST**

**Guarantor of the article:** Laurent Castera.

**Specific author contributions:** Marc-Arthur Loko and Laurent Castera contributed toward writing the manuscript. Marc-Arthur Loko was also involved with the analysis of

data. Francois Dabis and Maria Winnock focused on methodology. Data collection was done by Brigitte LeBail, Gaelle Coureau, and Paulette Bioulac-Sage, whereas Laurent Castera, Victor de Ledinghen, and Didier Neau were responsible for the intellectual content.

**Financial support:** Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales (ANRS) and the Centre Hospitalier, Universitaire de Bordeaux.

**Potential competing interests:** None.

---

**Annexe 3** : Article soumis à «Journal of Viral Hepatitis» sur l'analyse prospective des discordances entre le Fibrotest, le Fibroscan et le APRI, pour le diagnostic de cirrhose chez les patients co-infectés

## **TITLE**

**Analysis of discordant results between FibroTest™, FibroScan™ and APRI for the diagnosis of cirrhosis in HIV-HCV co-infected patients, Results from the ANRS CO13-HEPAVIH cohort**

## **AUTHORS**

MA. Loko<sup>1</sup>, P. Sogni<sup>2,3,4</sup>, M. Winnock<sup>1</sup>, F. Dabis<sup>1</sup>, D. Neau<sup>5</sup>, E. Rosenthal<sup>6</sup>, M. Bentata<sup>7</sup>,  
A. Gervais<sup>8</sup>, D. Garipuy<sup>9</sup>, C. Lascoux-Combe<sup>10</sup> for the ANRS CO13 HEPAVIH Study Group\*\*

## **AFFILIATIONS**

1 INSERM, U897, ISPED, Université Victor Segalen, Bordeaux, France

2 Institut Cochin, Université Paris Descartes, CNRS (UMR 8104), Paris, France

3 Unité d'Hépatologie, APHP, Groupe Hospitalier Cochin Saint-Vincent de Paul, Paris, France

4 Inserm, U567, Paris, France

5 Fédération des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France

6 Service de Médecine Interne, Hôpital de l'Archet, Nice, France

7 Service de Médecine Interne - Unité VIH, Hôpital Avicenne, Paris, France

8 Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France

9 Service de Médecine, Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse, France

10 Service de Médecine Interne, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

\*\* See composition in appendix

## **CORRESPONDENCE AND REPRINTS**

Marc-Arthur Loko, MD. INSERM, U897; 146 rue Léo Saignat; 33076 Bordeaux Cedex, France. Phone: +33 (0) 5 57 57 45 20; Fax : +33 (0) 557579270 ; E mail : [marc-arthur.loko@isped.u-bordeaux2.fr](mailto:marc-arthur.loko@isped.u-bordeaux2.fr)

**RUNNING HEAD:** Non-invasive tests for liver fibrosis in HIV-HCV patients

## ABSTRACT

**Background:** In HCV mono-infected patients FibroScan™ (FS), FibroTest™ (FT) and APRI are widely used for the assessment of cirrhosis. Recently, FS and FT have also been recommended for first-line assessment of cirrhosis in HIV-HCV co-infected patients.

The aim of this study was to assess the prevalence and factors associated with discordance for the diagnosis of cirrhosis among non-invasive tests in HIV-HCV patients.

**Methods:** This study included patients from the ANRS CO13 HEPAVIH cohort, for whom FT, FS and APRI index results were available, and who were not treated for HCV infection. Thresholds used for the diagnosis of cirrhosis were: FS>12.5KPa, FT≥0.75, and APRI>2. Tests were compared two by two. A discordance was considered when only one test classified a patient as cirrhotic.

**Results:** 378 HIV-HCV patients were included. A discordance between FT/FS, FT/APRI or FS/APRI was found in 22, 21 and 13% of patients, respectively. In multivariate analyses, male gender, older age, body mass index >28, presence of lipodystrophy, increase of ALT, GGT, bilirubin or of  $\alpha$ 2-macroglobulin, as well as a low apolipoprotein A1, were independently associated with discordances. These discordances were more often attributable to FT than to FS or APRI.

**Conclusion:** FT, FS and APRI provide discordant results for the diagnosis of cirrhosis in 13 to 22% of HIV-HCV patients. In clinical practice, a careful examination for the presence of potential factors leading to discordance is required before using these scores.

**KEY WORDS:** HIV-HCV co-infection, non-invasive scores, cirrhosis

## INTRODUCTION

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is common in patients with human immunodeficiency virus (HIV) and has become a major cause of morbidity and mortality in HIV/HCV coinfecting patients (1-4). Indeed, coinfection with HIV is associated with more rapid progression of HCV, leading to increased incidence of fibrosis, cirrhosis, and end-stage liver disease (5-7).

Therefore, the early and accurate identification of HIV-infected patients with cirrhosis is of critical importance. Liver biopsy (LB) has been a long time considered as gold standard for assessing liver fibrosis, although its accuracy has been questioned (8). Indeed liver biopsy is prone to sampling errors and intra- and inter-observer variability that may lead to over- or under-staging (9, 10). Moreover, it is a costly and invasive procedure (11), with infrequent but nonetheless potentially severe complications (12). Thus many patients and their physicians are reluctant to undergo liver biopsies to monitor disease progression. These findings emphasize the need for accurate non-invasive methods to evaluate liver fibrosis.

Among the numerous reported non-invasive scores, FibroTest™ (FT), FibroScan™ (FS) and the aspartate aminotransferase (AST) to platelet ratio index (APRI) (13) have been frequently investigated and are the most non invasive tests used in clinical practice. Briefly, FT is based on biological parameters (serum concentrations of alpha-2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, gamma–glutamyl transpeptidase [GGT] and total bilirubin), adjusted to age and sex (14). On the other side, FS is an ultrasound-based technique, known as transient elastography, which measures the speed of propagation of elastic waves through the liver. Since the speed is directly correlated with liver stiffness, fibrotic livers generate higher FS measurements (15).

These non-invasive scores have been shown to be reliable tools to assess cirrhosis in HIV-HCV co-infected patients (16-20). Recently, it has been recommended to use both FT and FS for the first-line assessment of cirrhosis in HIV-HCV co-infected patients (21, 22).

However, data concerning discordances between these tests and their causes are scarce in HIV-HCV co-infected patients.

The aims of this study were: (a) to assess the prevalence of discordance between FT, FS and APRI for the prediction of cirrhosis, (b) to determine the factors associated with discordance between FT and FS, FT and APRI and FS and APRI, and lastly (c) to attribute the cause of discordances to either FT, FS or APRI.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Patients**

Patients with HIV-HCV coinfection, included in the ANRS CO13 HEPAVIH cohort since January 2006 were eligible for this study. The ANRS CO 13 HEPAVIH cohort is a prospective, nation-wide hospital-based cohort of HIV-HCV co-infected patients initiated in 17 hospital wards in France. Adult patients with HIV-1 and HCV infections confirmed by HIV anti-body test and HCV RNA assay and who have given an informed consent were enrolled in the cohort, regardless of their clinical stage, gender, HIV and HCV transmission group or treatment. The schedule of follow-up visits is based on clinical practice as recommended by the consensus guidelines on hepatitis C, that is every 6 months for cirrhotic patients and yearly for non-cirrhotic patients. At each follow-up visit, epidemiological, clinical, biological, ultrasound and therapeutic data are collected by physicians in a standardized CRF and entered into a database. Liver fibrosis is evaluated at inception or thereafter by non-invasive tests (FT, FS and APRI).

In order to be included in the present study, patients had to be HCV RNA positive, with available serum samples for the evaluation of all biological parameters necessary for non invasive tests (FT and APRI) and a FS performed within a period of 6 months. Non-inclusion criterion was anti-HCV therapy during performance of FS and non invasive tests.

### **Evaluation of fibrosis stage**

Evaluation of fibrosis stage by FibroTest

Serum samples were taken on the same day that FS was performed (59%) or within a period of 6 months (41%) in order to assess biochemical markers of FT. Biochemical markers analyses were performed following the guidelines recommended for FT assessment

by Biopredictive laboratories ([www.biopredictive.com](http://www.biopredictive.com)). The cut-off for cirrhosis was a FT score  $\geq 0.75$ .

#### Evaluation of fibrosis stage by APRI index

The APRI index was calculated as follows: (aspartate aminotransferase [AST] / upper limit of normal [ULN]) X (100 / platelet count [ $10^9/L$ ]). An index  $>2$  indicated cirrhosis (13).

#### Liver stiffness measurement (LSM)

LSM was performed using Fibroscan™ (Echosens, Paris, France). Technical description and examination procedure have been already reported elsewhere (15). Results are expressed in kilopascals (kPa). The median value of the successful measures was considered as the final result of LSM. A complete result of LSM included its interquartile range (IQR) and the success rate of measures.

In this study, a result of LSM was considered reliable if the success rate of measures was  $\geq 60\%$  and the interquartile range (IQR) was  $<30\%$  of the median value.

A LSM value  $>12.5$  kPa was considered as the threshold defining cirrhosis (23).

#### **Definition of discordance**

Discordance between two tests for cirrhosis was considered when the result of only one test classified the patient as cirrhotic (F = 4), whereas the second test classified the patient as non cirrhotic (ie liver fibrosis ranging between F0 and F3 in the METAVIR score).

#### **Fibrotest, Apri index and Fibroscan failures**

FT failure was considered when there was an abnormal value of one of the five biological components which was attributable to a clinically identified condition such as hemolysis in the case of haptoglobin  $<0.30$  g/L, inflammation or sepsis when haptoglobin  $>2$  g/L and/or  $\alpha 2$ -macroglobulin  $>3$  g/L, high alcohol consumption if elevated GGT ( $>$  normal),

Gilbert's disease, drug-induced hyperbilirubinemia or extra-hepatic cholestasis and elevated bilirubin ( $> 17 \mu\text{mol/l}$ ) and/or GGT ( $>$  normal).

APRI failure was considered when abnormally normal values of AST could lead to the underestimation of fibrosis (24).

Lastly, FS failure was considered when FS result did not comply with fixed criteria (success rate  $<60\%$  or IQR  $>30\%$  of the median value) and was considered as unreliable.

### **Attribution of discordances**

Discordances were classified as highly or moderately attributable to each of the tests analyzed as follows:

- Discordance was considered as highly attributable to FT or APRI failure if (a) results of FT or APRI were  $\leq F3$  and result of FS was F4, in the presence of a decompensated liver disease (ascites, hepatic encephalopathy or bleeding varices) or at least two criteria of cirrhosis (splenomegaly, reduction or reversal portal flow, portosystemic derivation, re-permeabilization of umbilical vein, grade 2 or 3 oesophageal varices, portal hypertensive gastropathy or low PT ratio [ $<70\%$ ]); or (b) in case of FT or APRI failure as described above.

Discordance was considered moderately attributable to FT or APRI if (a) results of FT or APRI were  $\leq F3$ , and result of FS was F4, in the presence of one criterion of cirrhosis; or (b) if one of the components of each test had an abnormal value in the absence of a clinically identified condition, and without FS failure.

- Discordance was considered highly attributable to FS if (a) result of FS was  $\leq F3$ , and results of FT or APRI were F4, in the presence of a decompensated liver disease or at least two criteria of cirrhosis; or (b) in the presence of FS failure as defined above.

Discordance was considered moderately attributable to FS if result of FS was  $\leq F3$ , and results of FT or APRI were F4, in the presence of one criterion of cirrhosis.

- Discordance was considered as unexplained if there was no failure or a simultaneous failure of FT, FS or APRI as described above.

## **Statistical analysis**

Continuous variables were described as their mean and standard deviation (SD) or median value and range; categorical variables were described as percentages.

Comparisons between patients with discordant and non discordant results were performed by a Mann-Whitney test for quantitative variables, and by a Chi-2 or Fischer exact test for qualitative variables. A p value < 0.05 was set as significant.

Factors related to discordance in univariate analyses ( $p < 0.10$ ) were introduced in a multivariate logistic model in order to test their independent association with discordance.

Multivariate analyses were performed using stepwise logistic regression analysis.

Presence of lipodystrophy was considered when a lipoatrophy or a lipohypertrophy was identified, whatever the anatomical site.

Certain antiretroviral drugs such as atazanavir are known to cause drug-induced hyperbilirubinemia, which may interfere with FT results. Also, in cases of acute hepatitis with elevated ALT value or when the successful rate of LSM is low or the IQR is high, the result of FS might be biased. In order to account for these effects, a sensitivity analysis was performed in patients who were not under atazanavir treatment at the time of FT, who had a reliable result of FS and who finally presented an ALT value  $\leq 5$  fold the normal during the performance of FS.

Statistical analyses were performed using SAS software (SAS institute Inc, Cary, NC, USA, version 9.1).

## **RESULTS**

### **Characteristics of the patients**

Between January 2006 and April 2009, 378 patients of the ANRS CO 13 HEPAVIH cohort met the inclusion criteria for this study. Patients' characteristics are reported in table 1. The median age was 45 years (IQR: 42-48) and most patients were male. The main source of HCV contamination was intra-venous drug exposure and genotype 1 was predominant. Median CD4 count was 443 per  $\mu$ l and most of patients were under antiretroviral therapy (88%).

The prevalence of cirrhosis was 28 %, 15 % and 11 % for FT, FS and APRI, respectively (figure 1).

### **Discordance between scores**

The frequency of discordances for cirrhosis was 22.2% between FT and FS, 20.9% between FT and APRI and 13.5% between FS and APRI. The frequency of discordances among the three non-invasive scores altogether was 28%.

### **Factors associated with discordances between two tests**

Factors associated with discordance for cirrhosis between non-invasive scores are reported in tables 2, 3 and 4. In multivariate analysis, male gender, presence of lipodystrophy, and increase of bilirubin,  $\alpha$ 2-macroglobulin or of GGT levels were independently associated with discordance between FT and FS (table 2).

Age older than 45 years, male gender, and increase of bilirubin,  $\alpha$ 2 -macroglobulin, or of GGT levels, as well as a low apolipoprotein A1 level were independent factors associated with a discordance between FT and APRI (table 3).

Lastly, age older than 45 years, BMI >28, as well as an increase of GGT or of ALT levels were the only independent factors associated with a discordance between FS and APRI (table 4).

### **Sensitivity analysis**

This analysis included 239 patients who did not receive atazanavir, who had a reliable result of FS and who had less than five-fold the normal value of ALT. In this case, results showed a slight decrease in the discordance rate (respectively 18%, 19% and 12% for FT/FS, FT/APRI and FS/APRI), as compared with that of the 378 patients.

In multivariate analysis, male gender (odds ratio [OR]=10.8; 95% confidence interval [CI]: [2.4-49.2], p=0.002), increase of ALT (OR=1.4; 95% CI: [1.1-1.8], p=0.01) and of  $\alpha$ 2-macroglobulin (OR=7.0; 95% CI: [2.5-19.3], p=0.0002) values and a low haptoglobin level (OR=5.6; 95% CI: [1.2-25.9], p=0.03) were independently associated with a discordance between FT and FS.

Male gender (OR=4.6; 95% CI: [0.95-22.1], p=0.056), decrease in haptoglobin level (OR=14.6; 95% CI: [3.1-68.6], p=0.0007) or in apolipoprotein A1 level (OR=0.2; 95% CI: [0.04-0.8], p=0.03), and increase of  $\alpha$ 2-macroglobulin level (OR=6.7; 95% CI: [2.2-20.0], p=0.0007), as well as a wider waist circumference (OR=1.4; 95% CI: [1.1-1.8], p=0.004) were independent factors associated with a discordance between FT and APRI, whereas a BMI over 28 (OR=6.2; 95% CI: [1.9-20.1], p=0.002) as well as an increase of ALT (OR=1.7; 95% CI: [1.3-2.3], p=0.0002) values remained independently associated with a discordance between FS and APRI.

### **Attribution of discordances for cirrhosis**

Description and attribution of discordances, as well as the results of liver biopsy (LB) are reported in table 5. In the discordances between FT and FS, FT estimated cirrhosis in 80%, and FS in 20%. In the discordances between FT and APRI, FT estimated cirrhosis in

91%, and APRI in 9%. Lastly, in the discordances between FS and APRI, FS estimated cirrhosis in 65%, and APRI in 35%. In these discordances, LB usually confirmed the results of FS or APRI, compared with that of FT (Tables 5).

## DISCUSSION

This study aimed to assess the prevalence of discordances between results of FT and FS, FT and APRI and between FS and APRI for the evaluation of liver cirrhosis in HIV-HCV coinfecting patients, to determine factors independently associated to such discordances and to impute discordance to the failure of a given test.

Our results suggest that the combination two by two of these non-invasive scores provides a discordance rate ranging from 13 to 22%, and thus allows a concordant classification as cirrhotic or non-cirrhotic in 78 to 87% of patients. Moreover, in discordant cases, whenever liver biopsies were available, results of FS or APRI usually confirmed results obtained by LB. Nonetheless, it must be underlined that in some cases of discordance, in patients in whom cirrhosis could be confirmed by several indirect signs, APRI failed to diagnose cirrhosis as opposed to FT or FS. Interestingly, in most discordant cases, fibrosis staging was more severe when evaluated by FT than by FS or APRI.

A few studies, in HCV monoinfected patients, have evaluated the discordances between non-invasive scores (25-27). The discordance rate we observed between FT and FS for cirrhosis was consistent with that found in HCV monoinfected patients. In a recent study comparing FS with different serum markers in HCV monoinfected patients, the discordance rate between FS and FT for cirrhosis was estimated to 19.4%. Cut-offs used in this study for FS and FT were similar to those of our study. Interestingly, in these discordances, the number of patients diagnosed as cirrhotic by FT was not different from that of FS (51.8% vs 48.2%), as compared to our results who found 80% and 20% of patients classified as cirrhotic by FT and FS, respectively. Thus, our findings seem to indicate that in coinfecting patients, fibrosis staging was more severe when evaluated by FT, as compared with FS. However, this trend was not observed when FS was compared to APRI. The discordance rate (13.5%) as well as the number of patients diagnosed as cirrhotic by FS and APRI (65% vs 34% respectively) in HCV monoinfected patients, were consistent with those observed in our study (26).

In our study, the lowest discordance rate was found when FS and APRI score were considered. This could be possibly due to the small number of biochemical parameters used in the APRI score (AST and platelet count), compared to those needed for FT. Also, certain parameters used in the FT, such as GGT or bilirubin, are known to be influenced by antiretroviral treatment.

Several factors were identified to be associated to a discordant result between FT and FS or FT and APRI. These factors included: male gender, age >45 years, GGT>1.5N, total bilirubin>17 $\mu$ mol/L,  $\alpha$ 2-macroglobulin>3g/L and a low apolipoprotein A1 level, as well as the presence of lipodystrophy. Elevated  $\alpha$ 2-macroglobulin which is also a marker of inflammation, has already been reported to be a risk factor of FT failure (28).

In our cohort, most coinfecting patients were under antiretroviral drugs, among which some are known to influence the level of several biological parameters. For example, atazanavir which was the most used protease inhibitor in our study (25% of patients), is known to be associated with an increase in unconjugated bilirubin, due to an inhibition of the hepatic enzyme UDP-glucuronosyltransferase (UGT) (29). Other drugs such as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) are known to induce an elevation of GGT (30). However, no association was found between discordance and nevirapine or efavirenz, the two NNRTI mostly used in this study. Conversely, in univariate analysis, atazanavir was associated with a discordance between FT and FS and between FT and APRI. These results seem to indicate that modifications of biochemical parameters due to antiretroviral toxicity might lead to FT failure.

In addition, our study also found lipodystrophy to be a risk factor for discordance between FT and FS. Indirectly, this finding further supports the toxicity role of antiretroviral drugs in the increase in biochemical parameters and consequently in the occurrence of discordances. In addition, lipodystrophy has been found to be associated with steatosis and metabolic syndrome, conditions which could lead to an increase of liver stiffness value (31-33).

In our cohort, age and gender were also found to be associated with a discordance between FS and FT and between FT and APRI. Similar results were found in a previous study evaluating the factors associated with a discordance between FT and liver biopsy in HCV monoinfected patients, and this result was interpreted as a 'technical artifact,' since age and gender are also included in the calculation of the FT score (28).

Factors independently associated with a discordance between FS and APRI were: age >45 years, BMI, GGT and ALT. Various confounding factors have been shown to influence and limit the interpretation of FS values including fat and age (34-36). High BMI and older age have been reported to be associated with a decreased success rate of Fibroscan (35). Also, a positive relationship between ALT levels and liver stiffness measurements has already been reported in acute hepatitis (37-39). Indeed, falsely elevated FS measures consistent with cirrhosis have been reported when ALT levels are very high, probably because acute hepatitis is associated with an inflammatory infiltrate and tissue edema, which are likely to affect liver stiffness measurements. Thus, an increase of BMI, ALT or age could lead to a failure of FS and could explain the discordance. However, in a recent study, which evaluated factors that affected accuracy of FS, neither BMI, ALT and GGT, nor age, were found to be associated with accuracy of FS (36).

In the sensitivity analysis, after exclusion of patients under atazanavir, with unreliable results of FS or with ALT >5 fold the normal, the discordance rate between the tests was not significantly improved. However, the effect of bilirubin and GGT on discordance between FT and FS and between FT and APRI disappeared, but BMI and ALT still remained associated with discordance between FS and APRI.

The main factors associated to a discordance between these non-invasive tests were the biological parameters used for the calculation of FT. This suggested that FT could be avoided in patients presenting some of the risk factor for discordance namely, elevated GGT (>1.5N), total bilirubin >17 $\mu$ mol/L,  $\alpha$ 2-macroglobulin >3g/L, low apolipoprotein A1 or lipodystrophy.

Otherwise, in patient receiving atazanavir treatment with elevated total bilirubin value, for example, an “adjusted” FT could be performed by replacing the total bilirubin value by that obtained before initiating atazanavir treatment. However this procedure needs to be evaluated. Also, anhaptoalbuminemia, defined as a congenital low level of haptoglobin, observed in 10-40% of subjects from African and Asian race, could lead to a high risk of false positive FT results (40, 41). Therefore, in patients with identified phenotype of anhaptoalbuminemia, FT should not be performed and a dosage of serum hemopexin (a protein that binds hem from the released hemoglobin, alike haptoglobin) could be useful to differentiate hemolysis from anhaptoalbuminemia (41).

The main limitation of our study is the absence of LB in some patients in whom there were discordant results between non-invasive tests. Thus, the comparison of discordant results with that of LB, used as reference was possible only for one fourth of patients. This low proportion of LB in our cohort is however surprising according to French recommendations for the assessment of liver fibrosis in patients with HIV and HCV (22). Indeed, a LB should be performed in case of discordant results between FT and FS. In our study, among the one fourth patients with LB and discordance between FT and FS, the LB was performed after the results of FT and FS in only 11 patients whereas in remaining patients, LB was performed generally more than two years before the performance of FT and FS.

Although LB remains the gold standard for the assessment of liver fibrosis stage, its role as gold standard becomes questionable because of sampling errors and inter- and intra-pathologist variability which affect its accuracy (9, 42, 43). Moreover some studies have found that some discordances between liver biopsy and non invasive scores such as FT or FS were rather due to a failure of liver biopsy (19, 28). In our study, the combination two by two of non-invasive scores, using defined cut-offs and without liver biopsy, allowed to classify as cirrhotic or non-cirrhotic 78 to 87% of patients and thus could render liver biopsy unnecessary in a large majority of patients. Interestingly, when FT, FS and APRI were combined, concordant results were obtained for a significant number of patients (72%).

In conclusion, this prospective study on a large cohort of patients co-infected with HIV and HCV indicates that FT, FS and APRI, taken two by two, provide concordant results for the diagnosis of cirrhosis in 78 to 87% of patients, rendering liver biopsy unnecessary in the vast majority of cases. However the need of liver biopsy could remain when potential risk factors for discordance exist or when a discordance is unexplained.

In clinical practice, careful examination for the presence of potential factors leading to discordant results is required before performing non-invasive scores. Further validation studies are needed to combine non-invasive scores for determining an optimal algorithm in HIV-HCV coinfecting patients.

**Acknowledgements:** This study is sponsored and funded by the French National Agency for Research on Aids and Viral Hepatitis (ANRS), with the participation of Abbott France, Glaxo-Smith-Kline, Roche and Schering-Plough, and INSERM 's "Programme cohortes TGIR".

## References

1. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831-837.
2. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, Bevilacqua S, Jouglu E, Bonnet F, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol* 2005;42(6):799-805.
3. Moore RD, Gebo KA, Lucas GM, Keruly JC. Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell count and HAART use status. *Clin Infect Dis* 2008;47(8):1102-4.
4. Rosenthal E, Salmon-Ceron D, Lewden C, Bouteloup V, Pialoux G, Bonnet F, et al. 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 Mortalite 2005 survey, ANRS EN19). *HIV Med* 2009;10(5):282-9.
5. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30(4):1054-8.
6. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003;52:1035-1040.
7. Martin-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004;38:128-133.
8. Bravo AA, Sheth SG, S C. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
9. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-1457.
10. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, Milikowski C, Molina EG, Pyrsopoulos NT, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2614-2618.
11. Castera L, Nègre I, Samii K, C. B. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1999;30:1529-1530.
12. Cadranet JF, Rufat P, F D. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEFL). *Hepatology* 2000; 32:477-481.

13. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
14. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357(9262):1069-75.
15. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003;29(12):1705-13.
16. Vergara S, Macias J, Rivero A, Gutierrez-Valencia A, Gonzalez-Serrano M, Merino D, et al. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2007;45(8):969-74.
17. Macias J, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Merino D, Cano P, Mira JA, et al. Prediction of liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting patients by simple non-invasive indexes. *Gut* 2006;55:310-312.
18. Loko MA, Castera L, Dabis F, Le Bail B, Winnock M, Coureau G, et al. Validation and comparison of simple noninvasive indexes for predicting liver fibrosis in HIV-HCV-coinfecting patients: ANRS CO3 Aquitaine cohort. [Am J Gastroenterol](#). 2008;103(8):1973-80
19. Kirk GD, Astemborski J, Mehta SH, Spoler C, Fisher C, Allen D, et al. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in persons with hepatitis C virus infection or HIV-hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2009;48(7):963-72.
20. Cacoub P, Carrat F, Bedossa P, Lambert J, Penaranda G, Perronne C, et al. Comparison of non-invasive liver fibrosis biomarkers in HIV/HCV co-infected patients: the fibroic study--ANRS HC02. *J Hepatol* 2008;48(5):765-73.
21. Fontaine H, Petitprez K, Roudot-Thoraval F, Trinchet JC. Guidelines for the diagnosis of uncomplicated cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31(5):504-9.
22. YENI C-P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Rapport 2008. Paris : Medecine Sciences Flammarion 2008.
23. Castera L, JM P. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *MedGenMed* 2005;7:39.
24. Bourliere M, Penaranda G, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, Portal I, et al. Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. *J Viral Hepat*. 2006;13:659-670.

25. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
26. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009;50(1):59-68.
27. Chang PE, Lui HF, Chau YP, Lim KH, Yap WM, Tan CK, et al. Prospective evaluation of transient elastography for the diagnosis of hepatic fibrosis in Asians: comparison with liver biopsy and aspartate transaminase platelet ratio index. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(1):51-61.
28. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Thabut D, Le Calvez S, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004;50(8):1344-55.
29. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004;38 Suppl 2:S90-7.
30. Bani-Sadr F, Mialhes P, Rosenthal E, Yazdanpanah Y, Boyer L, Zucman D, et al. Risk factors for grade 3 or 4 gamma-glutamyl transferase elevation in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Aids* 2008;22(10):1234-6.
31. Ryan P, Blanco F, Garcia-Gasco P, Garcia-Merchan J, Vispo E, Barreiro P, et al. Predictors of severe hepatic steatosis using abdominal ultrasound in HIV-infected patients. *HIV Med* 2009;10(1):53-9.
32. Shikuma CM, Day LJ, Gerschenson M. Insulin resistance in the HIV-infected population: the potential role of mitochondrial dysfunction. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2005;5(3):255-62.
33. Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, Orlando G, D'Amico R, Ligabue G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis* 2008;47(2):250-7.
34. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008;48(5):835-47.
35. Kettaneh A, Marcellin P, Douvin C, Poupon R, Ziol M, Beaugrand M, et al. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol* 2007;46(4):628-34.
36. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49(4):1083-9.

37. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat* 2007;14(5):360-9.
38. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D, Cobbold JF, Taylor-Robinson SD. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;47(2):592-5.
39. Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Increased liver stiffness measurement by transient elastography in severe acute exacerbation of chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(6):1002-7.
40. Teye K, Quaye IK, Koda Y, Soejima M, Tsuneoka M, Pang H, et al. A-61C and C-101G Hp gene promoter polymorphisms are, respectively, associated with ahaptoglobinaemia and hypohaptoglobinaemia in Ghana. [Clin Genet](#) 2003;64(5):439-43
41. Benmoumene A, Lamari F, Morra R, Munteanu M, Messous D, Imbert Bismut F, et al. Interest of Hemopexin (HX) dosage in patients with low haptoglobin (HP) to differentiate between hemolysis and genetically ahaptoglobinemia -Impact on FibroTest (FT) fibrosis score. *AASLD 2008 Posters #419*.
42. Skripenova S, Trainer TD, Krawitt EL, Blaszyk H. Variability of grade and stage in simultaneous paired liver biopsies in patients with hepatitis C. *J Clin Pathol* 2007;60(3):321-4.
43. Siddique I, El-Naga HA, Madda JP, Memon A, Hasan F. Sampling variability on percutaneous liver biopsy in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2003;38(4):427-32.

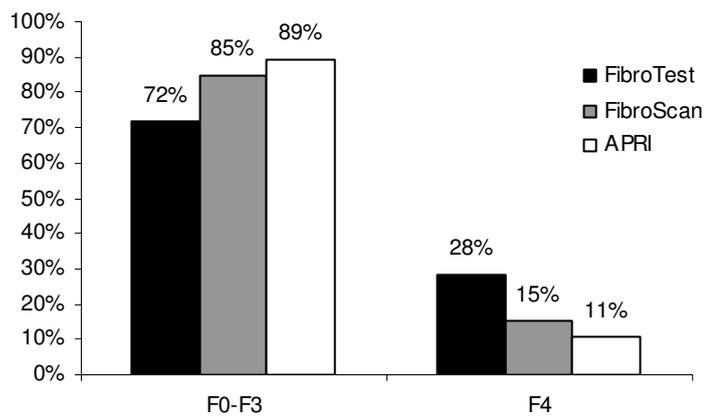
**Table 1 : Characteristics of HIV-HCV co-infected patients with FibroTest, FibroScan and APRI, ANRS CO 13 HEPAVIH, 2006-2009**

	<b>N=378</b>
Age (years), <i>median (range)</i>	45 (18-70)
Gender (male), <i>n(%)</i>	255 (67.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), <i>median (range)</i>	21.8 (14.2-37.8)
>28 kg/m <sup>2</sup> , <i>n(%)</i>	29 (7.9)
Waist circumference (cm), <i>median (range)</i>	83.0 (53.0-113.0)
Lipodystrophy, <i>n(%)</i>	198 (55.6)
atrophy	164 (46.1)
hypertrophy	105 (29.5)
Source of HCV infection, <i>n(%)</i>	
Intravenous drug	214 (67.1)
Transfusion	15 (4.7)
Homosexual	21 (6.6)
Other or unknown	69 (21.6)
Alcohol consumption >50 g/day, <i>n(%)</i>	25 (7.0)
HCV genotype, <i>n(%)</i>	
1	207 (56.1)
2 or 3	74 (20.1)
4	86 (23.3)
5 or other	2 (0.5)
CD4 cell count (mm <sup>3</sup> ), <i>median (range)</i>	443 (21-1859)
ALTxULN (IU/L), <i>median (range)</i>	1.4 (0.2-30.8)
ASTxULN, (IU/L), <i>median (range)</i>	1.3 (0.3-14.2)
Total bilirubin (µmol/L) , <i>median (range)</i>	11.7 (3-136)
GGT (IU/ULN), <i>median (range)</i>	1.5 (0.3-30.7)

$\alpha$ 2 –macroglobulin (g/L), <i>median (range)</i>	3.0 (0.8-6.5)
Apolipoprotein A1 (g/L), <i>median (range)</i>	1.4 (0.2-2.5)
Haptoglobin (g/L), <i>median (range)</i>	0.9 (0.06-3.7)
Patients under antiretroviral therapy at the time of test performance, <i>n(%)</i>	330 (87.9)
PI, <i>n(%)</i>	249 (65.9)
atazanavir	96 (25.4)
indinavir	10 (2.6)
saquinavir	28 (7.4)
fosamprenavir	43 (11.4)
lopinavir/r	67 (17.7)
NRTI, <i>n(%)</i>	313 (82.8)
abacavir	107 (28.3)
tenofovir	165 (43.6)
NNRTI, <i>n(%)</i>	72 (19.1)
nevirapine	27 (7.1)
efavirenz	41 (10.8)

---

PI: protease inhibitor; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor ; GGT: gamma–glutamyl-transpeptidase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase;  
ULN: upper limit of normal.



**Figure1: Prevalence of cirrhosis (F4 in METAVIR system) vs no-cirrhosis (F0-F3), according to the test used, ANRS CO 13 HEPAVIH, 2006-2009**

**Table 2 : Univariate and multivariate analyses of factors associated with discordance for the diagnosis of cirrhosis between Fibrotest and Fibroscan (Diagnostic cut-offs: FT $\geq$ 0.75; FS >12.5kPa), ANRS CO 13 HEPAVIH, 2006-2009**

	Univariate analyses		Multivariate analyses (final model)	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Age>45 years*	2.1 (1.3-3.5)	0.003		
Male gender*	4.6 (2.3-9.3)	<0.0001	4.0 (1.7-9.2)	0.001
BMI >28 (kg/m <sup>2</sup> )	1.4 (0.6-3.3)	0.43		
Waist circumference (cm/5)*	1.2 (1.1-1.3)	0.007		
Lipodystrophy*	1.6 (1.0-2.7)	0.048	2.1 (1.1-4.2)	0.03
atrophy	1.5 (0.9-2.6)	0.09		
hypertrophy	1.7 (1.0-2.9)	0.05		
Alcohol >50 (g/d)*	2.6 (1.1-6.1)	0.02		
HCV genotype : 1 or 4 vs other	1.1 (0.6-2.1)	0.74		
CD4 cell count (mm <sup>3</sup> )	1.0 (0.9-1.0)	0.29		
ALTxULN (IU/L)*	1.1 (1.0-1.3)	0.03		
ASTxULN (IU/L)	1.2 (1.1-1.4)	0.003		
Bilirubin>17 ( $\mu$ mol/L)*	2.0 (1.2-3.2)	0.008	2.7 (1.4-5.3)	0.003
$\gamma$ GT > 1.5N (IU/L)*	2.4 (1.5-4.1)	0.0006	2.3 (1.2-4.5)	0.01
$\alpha$ 2–macroglobulin >3 (g/L) *	5.4 (3.0-9.6)	<0.0001	5.4 (2.7-10.9)	<0.0001
Haptoglobin <0.3 (g/L)	1.8 (0.8-4.1)	0.14		
Apolipoprotein A1 (g/L)*	0.3 (0.1-0.7)	0.004		
Antiretroviral therapy	1.5 (0.7-3.3)	0.32		
PI	1.5 (0.9-2.6)	0.14		
atazanavir	1.9 (1.1-3.2)	0.01		
indinavir	0.9 (0.2-4.2)	0.86		

saquinavir	0.7 (0.3-2.0)	0.57
fosamprenavir	0.5 (0.2-1.3)	0.17
lopinavir/r	1.1 (0.6-2.1)	0.72
NRTI	1.2 (0.6-2.3)	0.37
abacavir	0.9 (0.5-1.6)	0.83
tenofovir	1.2 (0.7-1.9)	0.56
NNRTI	1.2 (0.7-2.2)	0.53
efavirenz	1.1 (0.5-2.4)	0.39
nevirapine	1.0 (0.4-2.6)	1

---

\* Variables included in multivariate analyses; PI: protease inhibitor; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor ; $\gamma$ GT: gamma–glutamyl-transpeptidase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal

Notes : AST was not included in multivariate analyses as it was highly correlated with ALT ( $r=0.83$ ,  $p<0.0001$ ); likewise, Atazanavir was highly correlated with an elevation of total bilirubin ( $p<0.0001$ ).

**Table 3 : Univariate and multivariate analyses of factors associated with discordance for the diagnosis of cirrhosis between FibroTest and APRI (Diagnostic cut-offs: FT $\geq$ 0.75; APRI >2), ANRS CO 13 HEPAVIH, 2006-2009**

	Univariate analyses		Multivariate analyses (final model)	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Age >45 years*	2.1 (1.3-3.5)	0.004	2.1 (1.1-4.0)	0.03
Male gender*	4.2 (2.1-8.5)	<0.0001	3.2 (1.3-7.6)	0.009
BMI >28 (kg/m <sup>2</sup> )	1.7 (0.7-3.9)	0.25		
Waist circumference (cm/5)*	1.2 (1.1-1.4)	0.001		
Lipodystrophy	1.4 (0.9-2.4)	0.16		
atrophy	1.3 (0.8-2.3)	0.25		
hypertrophy	1.6 (0.9-2.8)	0.08		
Alcohol >50 (g/d)	1.2 (0.5-3.2)	0.68		
HCV genotype : 1 or 4 vs other	1.2 (0.6-2.3)	0.52		
CD4 cell count (mm <sup>3</sup> )	1.0 (0.9-1.0)	0.40		
ALTxULN (IU/L)*	1.0 (0.9-1.1)	0.86		
ASTxULN (IU/L)	1.0 (0.9-1.2)	0.81		
Bilirubin>17 ( $\mu$ mol/L)*	2.8 (1.7-4.6)	<0.0001	3.1 (1.6-6.0)	0.001
$\gamma$ GT > 1.5N (IU/L)*	2.5 (1.5-4.2)	0.0007	2.4 (1.2-4.8)	0.01
$\alpha$ 2-macroglobulin>3 (g/L)*	5.7 (3.1-10.6)	<0.0001	5.6 (2.7-11.6)	<0.0001
Haptoglobin <0.3 (g/L)*	3.2 (1.5-7.0)	0.003		
Apolipoprotein A1 (g/L)*	0.3 (0.1-0.6)	0.002	0.3 (0.1-0.8)	0.02
Antiretroviral therapy	2.0 (0.8-4.9)	0.13		
PI	1.8(1.0-3.2)	0.03		
atazanavir	1.9 (1.1-3.2)	0.02		
indinavir	1.6 (0.4-6.5)	0.48		

saquinavir	1.6 (0.7-3.7)	0.30
fosamprenavir*	0.4 (0.1-1.1)	0.06
lopinavir/r	1.2 (0.7-2.3)	0.51
NRTI	1.6 (0.7-3.2)	0.23
abacavir	1.1 (0.6-1.8)	0.86
tenofovir	1.1 (0.7-1.8)	0.70
NNRTI	1.2 (0.7-2.2)	0.53
efavirenz	1.1 (0.5-2.3)	0.86
nevirapine	1.4 (0.5-3.3)	0.51

---

\* Variables included in multivariate analyses; PI: protease inhibitor; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor ; $\gamma$ GT: gamma-glutamyl-transpeptidase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal

Notes : AST was not included in multivariate analyses as it was highly correlated with ALT ( $r=0.83$ ,  $p<0.0001$ ); likewise, Atazanavir was highly correlated with an elevation of total bilirubin ( $p<0.0001$ ).

**Table 4 : Univariate and multivariate analyses of factors associated with discordance for the diagnosis of cirrhosis between FibroScan and APRI (Diagnostic cut-offs: FS >12.5kPa; APRI>2), ANRS CO 13 HEPAVIH, 2006-2009**

	Univariate analyses		Multivariate analyses (final model)	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Age >45 years*	1.7 (0.9-3.1)	0.07	2.1 (1.1-4.1)	0.03
Male gender	1.3 (0.7-2.5)	0.40		
BMI >28 (kg/m <sup>2</sup> )*	2.9 (1.2-7.0)	0.02	3.3 (1.3-8.4)	0.01
Waist circumference (cm/5)	1.1 (0.9-1.3)	0.18		
Lipodystrophy	1.2 (0.7-2.2)	0.49		
atrophy	1.3 (0.7-2.5)	0.37		
hypertrophy	1.6 (0.9-3.1)	0.13		
Alcohol >50 (g/d)	1.3 (0.4-3.9)	0.67		
HCV genotype : 1 or 4 vs other	0.8 (0.4-1.6)	0.58		
CD4 cell count (mm <sup>3</sup> )	1.0 (0.97-1.0)	0.05		
ALTxULN (IU/L)*	1.2 (1.1-1.4)	0.005	1.2 (1.0-1.4)	0.01
ASTxULN (IU/L)	1.4 (1.2-1.7)	<0.0001		
Bilirubin>17 (μmol/L)	1.1 (0.6-2.0)	0.83		
γGT > 1.5N (IU/L)*	3.6 (1.8-7.2)	0.0002	2.6 (1.2-5.4)	0.01
Antiretroviral therapy	1.8 (0.6-5.3)	0.27		
PI	1.8 (0.9-3.6)	0.09		
atazanavir	1.4 (0.7-2.7)	0.29		
indinavir	0.7 (0.1-5.7)	0.74		
saquinavir	1.4 (0.5-4.0)	0.48		
fosamprenavir	1.0 (0.4-2.6)	0.92		

lopinavir/r	1.2 (0.5-2.4)	0.70
NRTI	1.0 (0.4-2.1)	0.92
abacavir	0.95 (0.5-1.8)	0.88
tenofovir	0.9 (0.5-1.6)	0.70
NNRTI	1.6 (0.8-3.1)	0.21
efavirenz	1.4 (0.6-3.3)	0.48
nevirapine	0.8 (0.2-2.7)	0.71

---

Note : AST was not included in the multivariate analysis as it was highly correlated with ALT (r=0.83, p<0.0001).

**Table 5: Attribution of discordances between non-invasive fibrosis scores for the diagnosis of cirrhosis**

Tests compared	Number of cases and attribution of discordances		Number and results of liver biopsies available	
	Nb of cases of discordance	Attribution of discordances	Nb of liver biopsies	Results of liver biopsies
<b>FT / FS</b>	<b>N=84</b>			
Attributable to FT	49	14 highly attributable, 35 moderately attributable	16	11 agreed with FS, 5 agreed with FT
Attributable to FS	13	1 highly attributable, 12 moderately attributable	4	4 agreed with FS
Unexplained	22		2	1 agreed with FS, 1 agreed with FT
<b>FT/ APRI</b>	<b>N=79</b>			
Attributable to FT	37	10 highly attributable, 27 moderately attributable	11	8 agreed with APRI, 3 agreed with FT
Attributable to APRI	19	3 highly attributable, 16 moderately attributable	6	5 agreed with APRI, 1 agreed with FT
Unexplained	23		3	3 agreed with APRI
<b>FS / APRI</b>	<b>N=51</b>			
Attributable to FS	4	2 highly attributable, 2 moderately attributable	1	1 agreed with APRI
Attributable to APRI	12	3 highly attributable, 9 moderately attributable	4	4 agreed with FS
Unexplained	35		8	3 agreed with FS, 5 agreed with APRI

## **Composition of the ANRS CO13 HEPAVIH Study Group:**

### **Scientific Committee**

D. Salmon, F. Dabis, M. Winnock, M.A. Loko, P. Sogni, Y. Benhamou, P. Trimoulet, J. Izopet, V. Paradis, B. Spire, P. Carrieri, C. Katlama, G. Pialoux, I. Poizot-Martin, B. Marchou, E. Rosenthal, A. Bicart See, M. Bentata, A. Gervais, C. Lascoux-Combe, C. Goujard, K. Lacombe, C. Duvivier, D. Vittecoq, D. Neau, P. Morlat, F. BaniSadr, L. Meyer, F. Boufassa, S. Dominguez, B. Autran, A.M. Roque, C. Solas, H. Fontaine, L. Serfaty, G. Chêne, D. Costagliola, L. Allain, S. Couffin-Cadiergues.

**Principal investigators:** D. Salmon, F. Dabis

**Methodology:** F. Dabis, M. Winnock

**Hepatology:** Y. Benhamou, P. Sogni

**Virology:** J. Izopet, P. Trimoulet

**Social sciences:** B. Spire, P. Carrieri

**Project Coordination:** M. Winnock, M.A. Loko

**Clinical Centres (ward / participating physicians):** CHU Cochin (Médecine Interne et Maladies Infectieuses / D. Salmon; Hépatogastro-entérologie/ P. Sogni; Anatomopathologie / B Terris, Z Makhoulouf, G Dubost, F Tessier, L Gibault, F Beuvon, E. Chambon, T. Lazure; Virologie / A. Krivine); CHU Pitié-Salpêtrière (Maladies Infectieuses et Tropicales / C. Katlama, MA. Valantin, S. Dominguez; Hépatogastro-entérologie / Y. Benhamou; Anatomopathologie / F. Charlotte; Virologie / S. Fourati); CHU Sainte-Marguerite, Marseille

(Hématologie et VIH / I. Poizot-Martin, O. Zaegel; Virologie / C. Tamalet); CHU Tenon (Maladies Infectieuses et Tropicales / G. Pialoux, P. Bonnard, F. Bani-Sadr; Anatomopathologie / P. Callard, F. Bendjaballah; Virologie / H. Assami); CHU Purpan Toulouse (Maladies Infectieuses et Tropicales / B. Marchou ; Hépatogastro-entérologie / L. Alric, K. Barange, S. Metivier; Anatomopathologie / Janick Selves; Virologie / F. Nicot); CHU Archet, Nice (Médecine Interne / E. Rosenthal ; Infectiologie / C. Pradier; Anatomopathologie / J. Haudebourg, M.C Saint-Paul) ; CHU Avicenne, Paris (Médecine Interne – Unité VIH / A. Krivitzky, M. Bentata; Anatomopathologie / M. Ziol; Virologie / Y. Baazia); Hôpital Joseph-Ducuing, Toulouse (Médecine Interne / M. Uzan, A. Bicart-See, D. Garipuy; Anatomopathologie / Janick Selves; Virologie / F. Nicot); CHU Bichat-Claude-Bernard, Paris (Maladies Infectieuses / P. Yéni, A. Gervais; Anatomopathologie / H. Adle-Biassette); CHU Saint-Louis (Médecine Interne / D. Séréni, C. Lascoux Combe; Anatomopathologie / P. Bertheau, J. Duclos; Virologie / P. Palmer); CHU Saint Antoine (Maladies Infectieuses et Tropicales / P.M. Girard, K. Lacombe, P. Campa; Anatomopathologie / D. Wendum, P. Cervera, J. Adam; Virologie / N. Harchi); CHU Bicêtre (Médecine Interne / J.F. Delfraissy, C. Goujard, Y. Quertainmont; Virologie / C. Pallier); CHU Paul-Brousse (Maladies Infectieuses / D. Vittecoq); CHU Necker (Maladies Infectieuses et Tropicales / O. Lortholary, C. Duvivier, S. Boucly), ANRS CO 3 Aquitaine cohort (D. Neau, P. Morlat, I. Raymond, I. Louis; Anatomopathologie / P. Bioulac-Sage; Virologie / P. Trimoulet, P. Pinson)

**Data collection, management and statistical analyses:** D. Beniken, A. Ivanova, A. Fooladi, M. Azar, P Honoré, S. Breau, L. Serini, M. Mole, M. Malet, C. Bolliot, O. Eldbouni, A. Maignan, S. Mellul, G. Alexandre, A. Ganon, S. Thirrée, S. Gillet, J. Delaune, L. Dequae Merchadou, E. Pambrun, A. Frosch, J. Cohen, V. Villes, P. Kurkdji, MA. Loko, M. Winnock

**Annexe 4**: Résumé du protocole de la cohorte ANRS CO 13 HEPAVIH

**COLLABORATION INTER COHORTES ET CENTRES CLINIQUES  
DE SUJETS CO-INFECTES  
PAR LES VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE ET DE L'HEPATITE C  
« ANRS CO13 - HEPAVIH »**

*(version du 11 décembre 2007 contenant les amendements N° 1-5)*

**AGENCE NATIONALE DE RECHERCHES SUR LE SIDA ET LES HEPATITES VIRALES (ANRS)  
101, rue de Tolbiac  
75013 Paris  
Tél : 33 (0) 1 53 94 60 00  
FAX : 33 (0) 1 53 94 60 01**

## PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

### Promoteur :

Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales  
101, rue de Tolbiac  
75013 Paris  
Tél : 01 53 94 60 00  
FAX : 01 53 94 60 01

### Investigateurs principaux :

Pr. Dominique SALMON-CERON  
Maladies Infectieuses et Tropicales  
Groupe Hospitalier Cochin  
7 rue du Faubourg St Jacques  
75679 Paris cedex 14  
Tél : 01 58 41 21 29  
Fax : 01 43 26 88 92  
e-mail : [dominique.salmon@cch.ap-hop-paris.fr](mailto:dominique.salmon@cch.ap-hop-paris.fr)

Pr. François DABIS  
INSERM U593 - ISPED  
Université Victor Segalen Bordeaux 2  
146, rue Léo Saignat  
33076 Bordeaux cedex  
Tél : 05 57 57 14 36  
Fax : 05 57 57 45 28  
e-mail : [francois.dabis@isped.u-bordeaux2.fr](mailto:francois.dabis@isped.u-bordeaux2.fr)

**Méthodologistes :** F. Dabis, M. Winnock

### Chef de projet :

Maria Winnock PhD  
INSERM U593  
Tél : 05 57 57 45 39  
FAX : 05 57 57 11 72  
e-mail : [maria.winnock@isped.u-bordeaux2.fr](mailto:maria.winnock@isped.u-bordeaux2.fr)

### Moniteur d'Etudes Cliniques :

Dr. Marc-Arthur Loko  
INSERM U593  
Tél : 05 57 57 45 20  
FAX : 05 57 57 45 28  
e-mail : [marc-arthur.loko@isped.u-bordeaux2.fr](mailto:marc-arthur.loko@isped.u-bordeaux2.fr)

### Hépatologues :

Dr. Yves Benhamou  
Hôpital Pitié Salpêtrière  
Service Hépatogastroentérologie  
Tél : 01 42 16 10 41  
FAX : 01 45 86 20 22  
e-mail : [ybenhamou@teaser.fr](mailto:ybenhamou@teaser.fr)

Pr. Philippe Sogni  
Hôpital Cochin  
Service Hépatogastroentérologie  
Tél : 01 58 41 19 64  
FAX : 01 58 41 19 30  
e-mail : [philippe.sogni@cch.ap-hop-paris.fr](mailto:philippe.sogni@cch.ap-hop-paris.fr)

### Virologues :

Pr. Jacques Izopet  
Hôpital Purpan  
Laboratoire de Virologie  
Tél : 05 61 77 22 65  
FAX : 05 61 77 25 42  
e-mail : [izopet.j@chu-toulouse.fr](mailto:izopet.j@chu-toulouse.fr)

Pr. Marie Edith Lafon  
Hôpital Pellegrin CHU Bordeaux  
Laboratoire de Virologie  
Tél : 05 57 57 16 26  
FAX : 05 56 99 11 40  
e-mail : [marie-edith.lafon@viro.u-bordeaux2.fr](mailto:marie-edith.lafon@viro.u-bordeaux2.fr)

### Sciences Sociales :

Dr. Bruno Spire  
INSERM U379  
23, Rue S. Torrents  
13006 Marseille  
Tél : 04 96 10 28 77  
e-mail : [spire@marseille.inserm.fr](mailto:spire@marseille.inserm.fr)

Patrizia Carrieri PhD  
INSERM U379  
23, Rue S. Torrents  
13006 Marseille  
Tél : 04 96 10 28 75  
e-mail : [Pmcarrieri@aol.com](mailto:Pmcarrieri@aol.com)

## Liste des groupes participants (correspondants) :

- Dans le cadre de cohortes de l'AC7 :
  - AQUITAINE (F. Dabis)
  - RIBAVIC (F. BaniSadr)
  - SEROCO/HEMOCO (L. Meyer)
- Centres cliniques :
  - CHU Cochin (Médecine Interne et Maladies Infectieuses / D. Salmon ; Hépatogastroentérologie / P. Sogni)
  - CHU Pitié Salpêtrière (Maladies Infectieuses et Tropicales / C. Katlama ; Hépatogastroentérologie / Y. Benhamou)
  - CHU Sainte Marguerite, Marseille (Hématologie et VIH / J.A. Gastaut, I. Poizot-Martin)
  - CHU Tenon (Maladies Infectieuses et Tropicales / G. Pialoux)
  - CHU Purpan Toulouse (Maladies Infectieuses et Tropicales / B. Marchou ; Hépatogastroentérologie / K. Barange)
  - CHU Archet Nice (Service Médecine Interne/E. Rosenthal ; Infectiologie / C. Pradier)
  - CHU Avicenne, Paris (Médecine Interne – unité VIH / A. Krivitsky, M. Bentata)
  - Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse (Médecine / M. Uzan, A. Bicart-See)
  - CHU Bichat – Claude Bernard (Maladies Infectieuses / P. Yéni, A. Gervais)
  - CHU Saint Louis (Médecine Interne / D. Séréni, C. Lascoux Combes)
  - CHU Saint Antoine (Maladies Infectieuses et Tropicales / P.M. Girard, K. Lacombe)
  - CHU Bicêtre (Médecine Interne / J.F. Delfraissy, C. Goujard)
  - CHU Paul Brousse (Maladies Infectieuses / D. Vittecoq)
  - CHU Necker (Maladies Infectieuses et Tropicales / O. Lortholary, C. Duvivier)
- Equipe associée : INSERM U. 379 / ORS PACA (Y. Obadia)

## RESUME PROTOCOLE ANRS CO13 - HEPAVIH

### Objectifs

Les objectifs principaux de cette collaboration sont de mieux préciser l'histoire naturelle de la co-infection VIH-VHC en termes de morbidité et de mortalité et ses déterminants, et de mieux comprendre les interactions entre ces deux virus et leurs traitements.

### Méthode

Collaboration prospective multicentrique de patients coinfecteds par le VIH et l'hépatite C (VHC) inclus dans trois cohortes de l'ANRS (Aquitaine, ANRS CO 02 Seroco/Hemoco, ANRS CO 07 Ribavic) ou dans quatorze centres cliniques (Hôpital Cochin, Pitié Salpêtrière Tenon, Avicenne Bichat-Claude Bernard, Saint Louis, Saint Antoine, Bicêtre Paul Brousse et Necker à Paris; Hôpital Sainte Marguerite à Marseille, CHU Purpan et Hôpital Joseph Ducuing à Toulouse et CHU Archet à Nice). La participation est volontaire.

### Critères d'éligibilité

- Patients adultes, infectés par le VIH et étant porteurs du VHC lors de l'inclusion (détection de l'ARN VHC par PCR, datant de moins d'un an) OU ayant une recherche négative de l'ARN VHC par PCR 6 mois après l'arrêt de traitement contre le VHC
- ayant donné leur consentement écrit,  
(quels que soient les dates de contagie, le statut contre l'hépatite B ou les traitements anti-VIH ou anti-VHC reçus)

### Inclusion et suivi

Mil deux cents patients ARN VHC positifs seront inclus à partir du deuxième semestre 2005. La période d'inclusion est d'un an. Ces patients seront suivis pendant cinq ans minimum selon deux calendriers de suivi : « standard », avec un suivi annuel ou « cirrhotique » (en grisé), avec un suivi semestriel. En cas d'initiation d'un traitement contre le VHC, il y aura 5 visites supplémentaires : à l'initiation, à 1 mois, à 3 mois, à la fin du traitement et 6 mois après la fin du traitement.

#### Suivi « standard »

	Inclusion	M12	M24	M36	M48	M60
Consentement	X					
Examen clinique	X	X	X	X	X	X
Numération lymphocytaire, charge virale VIH	X	X	X	X	X	X
Sérologie VHB	X	X	X	X	X	X
PCR VHC (qualitative)	X					
Génotype VHC	X					
PCR VHC (quantitative)	X			X		
Biologie*	X	X	X	X	X	X
Albumine, TP	X		X		X	
Cryoglobuline, CH50, C4	X					
Ac antinoyaux, antimuscle lisse, anti-thyropéroxydase, ferritine						
TSH						
PBH	X			X		
Fibrotest®	X					
Fibroscan® **	X	X	X	X	X	X

Initiation traitement anti-VHC				
TS00	TS04	TS12	Tfin	Tfin+6M
X		X	X	X
X		X	X	X
		X	X	X
X	X	X		
X <sup>§</sup>		X <sup>§</sup>	X <sup>§</sup>	X <sup>§</sup>
X				
X		X	X	X
				X
				X

Echographie Doppler hépatique	X				X	
α foetoprotéine et Fibroscopie oesogastroduodénale***	X	X	X	X	X	X
Auto questionnaires comportementaux	X	X	X	X	X	X
Plasmathèque	X	X	X	X	X	X
Sérothèque	X	X	X	X	X	X
DNAthèque	X			X		

X		X	X	
X	X	X	X	X
X		X		

\*Biologie : NFS, plaquettes, § bilan hépatique (ASAT, ALAT, ¶GT, bilirubine totale et conjuguée, PA), créatinine, lipase, lactate

A jeun : glycémie, insulinémie, cholestérol (HDL, LDL total), triglycérides

\*\* si disponible dans le centre et pratique habituelle du clinicien : \*\*\* si suspicion de cirrhose

TP= taux de prothrombine, TSH=thyroestimuline, PBH=ponction biopsie hépatique

**Suivi « cirrhose » (répondeur ou non répondeur à un traitement anti-VHC)**

	Inclusion	M6	M12	M18	M24	M30	M36	M42	M48	M54	M60
Consentement	X										
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Numération lymphocytaire, charge virale VIH	X		X		X		X		X		X
Sérologie VHB	X		X		X		X		X		X
PCR VHC (qualitative)	X								X	X	X
génotype VHC	X										
PCR VHC (quantitative)	X						X				
Biologie*	X	X§	X	X§	X	X§	X	X§	X	X§	X
Albumine, TP, αfoetoprotéine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Cryoglobuline, CH50, C4	X										
PBH	X						X				
Fibrotest®	X										
Fibroscan® **	X		X		X		X		X		X
Auto questionnaires comportementaux	X		X		X		X		X		X
Echographie Doppler hépatique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fibroscopie oesogastroduodénale	X		X***		X		X***		X		X***
Plasmathèque, sérothèque	X		X		X		X		X		X
DNAthèque	X						X				

\*Biologie : NFS, plaquettes, § bilan hépatique (ASAT, ALAT, ¶GT, bilirubine totale et conjuguée, PA), créatinine, lipase, lactate  
A jeun : glycémie, insulïnémie, cholestérol (HDL, LDL total), triglycérides

\*\* si disponible dans le centre et pratique habituelle du clinicien ; \*\*\* si hyper tension portale : tous les ans

Les patients ayant guéri de leur VHC (en surnombre) seront suivis annuellement selon un calendrier standard « allégé » comportant, en outre, un contrôle qualitatif annuel de la charge virale VHC.

### Organisation pratique

#### Recueil des données :

Au niveau des centres cliniques, un cahier d'observation, permettra d'effectuer le recueil des données. Les cohortes établiront si besoin un recueil complémentaire, et feront un envoi des données, après validation, tous les 6 ou 12 mois au centre de gestion. Les données des auto-questionnaires socio-comportementaux seront centralisées et saisies à l'INSERM U379.

Le seul événement grave qui devra être signalé dans les 48 heures est celui lié au prélèvement sanguin. Pour les autres événements, liés au VIH ou au VHC, le signalement se fera lors de la visite suivante à l'aide des fiches de recueil.

#### Biothèque :

La biothèque sera conservée dans les différents centres en attente d'une centralisation par l'ANRS.

**Annexe 5** : Algorithme de définition de la cirrhose dans la cohorte HEPAVIH

## ALGORITHME DE DEFINITION DE LA CIRRHOSE HEPATIQUE

1 des critères suivants est accepté pour évoquer le diagnostic de cirrhose	
Examens / symptômes	Résultats définissant une cirrhose
<b>1/ Signes histologiques à la PBH (avec au moins 6 espaces portes)</b>	Score Métavir F4
<b>2/ Signes cliniques indirects de cirrhose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Varices oesophagiennes quel que soit leur grade</li> <li>➤ <b>Au moins un</b> signe de décompensation hépatique :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ascite,</li> <li>- encéphalopathie hépatique,</li> <li>- hémorragie digestive par rupture de VO</li> </ul> </li> </ul>
<b>3/ Fibroscan</b>	Score $\geq$ 12KPa, (à condition que l'IQR soit $<$ 30% de la valeur médiane, et taux de réussite $\geq$ 60%)
<b>4/ FibroTest :</b> en absence de cause évidente d'anomalie des marqueurs : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de signe d'hémolyse</li> <li>- Pas de Reyataz, Crixivan, anti-intégrase</li> <li>- Pas de syndrome inflammatoire</li> <li>- Pas de syndrome de Gilbert</li> </ul>	Score Métavir F4
Les critères suivants ne sont pas suffisants pour évoquer le diagnostic de cirrhose	
Examens / symptômes	Conduite à tenir
<b>Signes biologiques indirects de cirrhose</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ TP <math>&lt;</math> 70%</li> <li>➤ Albumine <math>&lt;</math> 30 g/l</li> <li>➤ Plaquettes <math>&lt;</math> 100.000/mm<sup>3</sup></li> </ul>	Nécessité d'une fibroscopie, d'une PBH ou d'un fibroscan
<b>FibroTest F4 :</b> mais avec anomalie biologique interprétable des marqueurs (hémolyse, syndrome inflammatoire, syndrome de Gilbert, traitement par Reyataz, Crixivan, anti-intégrase)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- faire une PBH ou un fibroscan</li> <li>à défaut de PBH ou de fibroscan :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- si syndrome inflammatoire : refaire le FibroTest à distance du syndrome inflammatoire</li> <li>- si Reyataz , Crixivan, anti-intégrase : faire FibroTest corrigé avec bilirubine conjugué :</li> </ul> </li> <li>si reste F4 ► cirrhose</li> </ul>
<b>Discordance fibrotest et fibroscan <math>\geq</math> 2 points</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Si c'est le FibroTest qui est F4 et si présence d'anomalie biologique interprétable des marqueurs : faire FibroTest corrigé</li> <li>- Dans les autres cas, faire une PBH</li> </ul>

**Annexe 6** : Tableaux récapitulatifs des calendriers de suivi de la cohorte HEPAVIH

## Récapitulatif du calendrier du suivi « standard »

↓ Début traitement anti VHC

	M0	M12	M24	M36	M48	M60	TS00 <sup>8</sup>	TS04	TS12	Tfin	Tfin+6M
Consentement informé	X										
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
NFS, plaquettes	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
CD4, CD8 ARN VIH-1	X*	X*	X*	X*	X*	X*	X		X	X	X
Sérologie VHC (si sérologie positive non disponible dans le dossier)	X										
PCR VHC qualitative	X**								X	X	X
PCR VHC quantitative	X			X			X <sup>9</sup>	X	X <sup>10</sup>		
Génotype VHC (si non disponible)	X										
Sérologie VHB <sup>1</sup> AgHBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs (• si AgHBs+ : - AgHBe, Ac anti-HBe - ADN VHB sérique quantitatif - Sérologie delta : IgM, IgG totales • si sérologie hépatite delta + : - ARN delta)	X**	X <sup>2</sup>									
Bilan hépatique <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Alpha foetoprotéine <sup>4</sup>	X	X	X	X	X	X					
Albumine	X		X		X						
Taux de prothrombine (si ↓ TP < 70% : facteur V)	X		X		X						
Glycémie, Cholestérol HDL, LDL, total, Insulinémie, Triglycérides (à jeun)	X	X	X	X	X	X					
Créatinine	X	X	X	X	X	X					
Lipase, lactates	X	X	X	X	X	X					
Cryoglobuline, CH50, C4	X										
Anticorps antinoyaux, anticorps antimuscles lisses, anticorps anti-thyroperoxydase, ferritine							X				
Thyréostimuline (TSH)							X		X	X	X
Ponction biopsie hépatique <sup>5</sup>	X***			X <sup>6</sup>							X
Fibrotest®	X										
Fibroscan® <sup>7</sup>	X	X	X	X	X	X					X
Echographie Doppler hépatique	X				X						
Fibroscopie oesogastroduodénale	X <sup>4</sup>										
Autoquestionnaire comportemental (médecin)	X										
Autoquestionnaire comportemental patient (socio-démo, qualité de vie, observance antiVIH)	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Questionnaire comportemental (observance aux traitements anti-VHC)									X	X	
Plasmathèque	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sérothèque	X	X	X	X	X	X	X		X		
DNATHèque	X			X							

\* si le résultat date de plus de deux mois ; \*\* plus d'un an ; \*\*\* plus de trois ans

<sup>1</sup> ADN VHB avec technique sensible (Amplicor HBV Monitor, seuil : 200 copies/ml)<sup>3</sup> bilan hépatique : ASAT, ALAT, iGT, bilirubine totale et conjuguée, phosphatases alcalines<sup>5</sup> si la taille de la biopsie est ≥ 15mm, prévoir congélation immédiate à -80°C<sup>6</sup> doit être réalisée trois ans après la première PBH, sauf si initiation traitement antiVHC, auquel cas la PBH sera faite 6 mois après la fin du traitement<sup>7</sup> si disponible dans le centre et pratique habituelle du clinicien<sup>9</sup> si le résultat disponible dans le suivi date de plus d'un an<sup>2</sup> si sérologie VHB négative lors du suivi précédent<sup>4</sup> si suspicion de cirrhose<sup>8</sup> entre T0-30 et T0<sup>10</sup> si PCR qualitative de l'ARN VHC positive à TM3

**Récapitulatif du calendrier du suivi « cirrhose » (répondeurs ou non répondeurs)***(En grisé, figurent les examens supplémentaires par rapport au suivi standard)*

↓ Début traitement anti VHC

	M0	M6	M12	M18	M24	M30	M36	M42	M48	M54	M60	TS00 <sup>7</sup>	TS04	TS12	Tfin	Tfin+6M
Consentement informé	X															
Examen clinique (ascite, encéphalopathie,..)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X
NFS, plaquettes	X		X		X		X		X		X	X		X	X	X
CD4, CD8 ARN VIH-1	X*		X*		X*		X*		X*		X*	X		X	X	X
Sérologie VHC (si sérologie positive non disponible dans le dossier)	X															
PCR VHC qualitative	X**													X	X	X
PCR VHC quantitative	X						X					X <sup>8</sup>	X	X <sup>9</sup>		
Génotype VHC (si non disponible)	X															
Sérologie VHB <sup>1</sup> AgHBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBe (• si AgHBs+ : - AgHBe, Ac anti-HBe - ADN VHB sérique quantitatif - Sérologie delta : IgM, IgG totales • si sérologie hépatite delta + : - ARN delta)	X**		X <sup>2</sup>		X <sup>2</sup>		X <sup>2</sup>		X <sup>2</sup>		X <sup>2</sup>					
Bilan hépatique <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X
Alpha foetoprotéine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Albumine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Taux de prothrombine (si ↓ TP < 70% :facteur V)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Glycémie, Cholestérol HDL, LDL, total, Insulinémie, Triglycérides (à jeun)	X		X		X		X		X		X					
Créatinine	X		X		X		X		X		X					
Lipase, lactates	X		X		X		X		X		X					
Cryoglobuline, CH50, C4	X															
Anticorps antinoyaux, anticorps antimuscles lisses, anticorps anti-thyroperoxydase, ferritine												X				
Thyréostimuline (TSH)												X		X	X	X
Ponction biopsie hépatique <sup>4</sup>	X***															
Fibrotest®	X															
Fibroscan® <sup>5</sup>	X		X		X		X		X		X					X
Echographie Doppler hépatique	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X					
Fibroscopie oesogastroduodénale	X		X <sup>6</sup>		X		X <sup>6</sup>		X		X <sup>6</sup>					
Autoquestionnaire comportemental (médecin)	X						X									
Autoquestionnaire comportemental patient (socio-démo, qualité de vie, observance antiVIH)	X		X		X		X		X		X	X		X		
Questionnaire comportemental (observance aux traitements anti-VHC)														X	X	
Plasmathèque	X		X		X		X		X		X	X	X	X	X	X
Sérothèque	X		X		X		X		X		X	X		X		
DNATHèque	X						X									

\* si le résultat date de plus de deux mois ; \*\* plus d'un an ; \*\*\* si non faite précédemment

<sup>1</sup> ADN VHB avec technique sensible (Amplicor HBV Monitor, seuil : 200 copies/ml)<sup>3</sup> bilan hépatique : ASAT, ALAT, iGT, bilirubine totale et conjuguée, phosphatases alcalines<sup>4</sup> si la taille de la biopsie est ≥ 15mm, prévoir congélation immédiate à -80°C<sup>5</sup> si disponible dans le centre et pratique habituelle du clinicien<sup>6</sup> si HTP (petits varices oesophagiens) : tous les ans<sup>8</sup> le résultat disponible dans le suivi date de plus d'un an<sup>2</sup> si sérologie VHB négative lors du suivi précédent<sup>7</sup> entre [T0-30 et T0]<sup>9</sup> si PCR qualitative de l'ARN VHC positive à TM3

**Récapitulatif du calendrier du suivi « répondeurs » (non cirrhotiques)**

(patients avec une PCR VHC négative 6 mois après la fin du traitement anti-VHC)

	M0	M12	M24	M36	M48	M60
Consentement informé	X					
Examen clinique	X	X	X	X	X	X
NFS, plaquettes	X	X	X	X	X	X
CD4, CD8 ARN VIH-1	X*	X*	X*	X*	X*	X*
Sérologie VHC (si sérologie positive non disponible dans le dossier)	X					
PCR VHC qualitative	X**	X	X	X	X	X
PCR VHC quantitative <sup>1</sup>						
Génotype VHC (si non disponible, sérotype)	X					
Sérologie VHB <sup>2</sup> AgHBs, Ac anti-HBc, Ac anti-HBs (• si AgHBs+ : - AgHBe, Ac anti-HBe - ADN VHB sérique quantitatif - Sérologie delta : IgM, IgG totales • si sérologie hépatite delta + : - ARN delta)	X**	X <sup>3</sup>				
Bilan hépatique <sup>4</sup>	X	X	X	X	X	X
Alpha foetoprotéine <sup>5</sup>	X	X	X	X	X	X
Albumine						
Taux de prothrombine (si ↓ TP < 70% : facteur V)						
Glycémie, Cholestérol HDL, LDL, total, Insulinémie, Triglycérides (à jeun)	X	X	X	X	X	X
Créatinine	X	X	X	X	X	X
Lipase, lactates	X	X	X	X	X	X
Ponction biopsie hépatique	X***			X <sup>6</sup>		
Fibroscan® <sup>7</sup>	X	X	X	X	X	X
Echographie Doppler hépatique	X***					
Fibroscopie gastroduodénale <sup>5</sup>	X					
Plasmathèque	X	X	X	X	X	X
Sérothèque	X	X	X	X	X	X
DNATHèque	X			X		

\* si le résultat date de plus de deux mois ; \*\* plus d'un an ; \*\*\* plus de trois ans

<sup>1</sup> si PCR VHC qualitative positive<sup>2</sup> ADN VHB avec technique sensible (Amplicor HBV Monitor, seuil : 200 copies/ml)<sup>3</sup> si sérologie VHB négative lors du suivi précédent<sup>4</sup> bilan hépatique : ASAT, ALAT, γGT, bilirubine totale et conjuguée, phosphatases alcalines<sup>5</sup> doit être réalisée si suspicion de cirrhose<sup>6</sup> doit être réalisé(e) trois ans après la première PBH si la PCR VHC se repositivise<sup>7</sup> si disponible dans le centre et pratique habituelle du clinicien