



Comorbidités extra-hépatiques et VHC

Pr Dominique THABUT

*APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière Charles Foix
Service d'hépto-gastroentérologie,
Université Pierre et Marie Curie, Paris VI*

Conflits d'intérêt

- Comités d'experts : AbbVie, BMS, Gilead Sciences, Janssen, Merck
- Bourses de congrès : BMS, Gilead Sciences, Merck, AbbVie
- Bourses d'études : Gilead Sciences, AbbVie, BMS

Hépatite C

Une maladie systémique

Hépatopathies
chroniques



VHC

Manifestations
extra-hépatiques
liées à la
cryoglobulinémie

κυκλοδορμηνεμια

Comorbidités/
manifestations
extra-hépatiques

επιπλοκες

Plan

- Comorbidités cardiovasculaires et VHC
- Comorbidités rénales (en dehors de la cryoglobulinémie) et VHC
- Comorbidités neurologiques et VHC

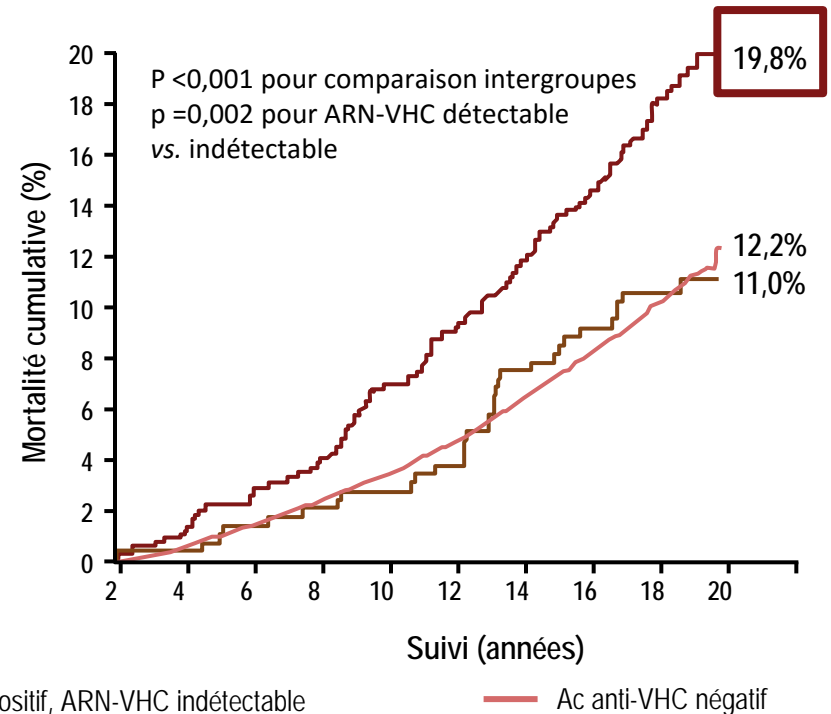
Plan

- Comorbidités cardiovasculaires et VHC
- Comorbidités rénales (en dehors de la cryoglobulinémie) et VHC
- Comorbidités neurologiques et VHC

Virémie C persistante et mortalité extra-hépatique

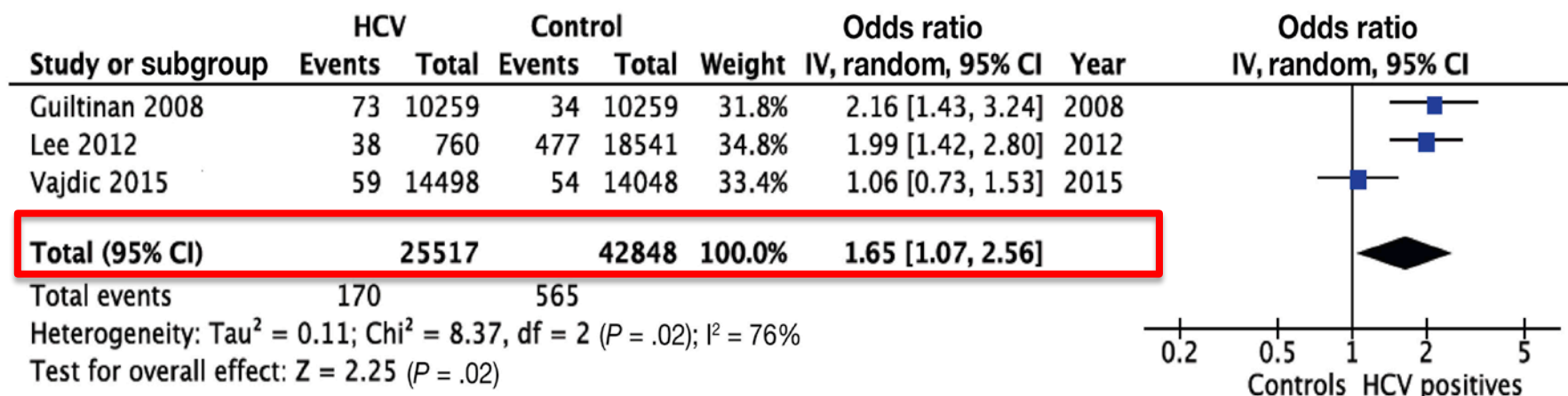
- Une association significative entre VHC et :
 - diabète (OR = 1,8) ¹
 - morbidité cardio-vasculaire (OR = 2,37) ²
 - mortalité cérébro-vasculaire (OR = 2,7) ³
 - maladie rénale (HR si < 59 ans = 7,8 vs. 3,2) ⁴
 - atteinte "neuro-cognitive" ³
 - cancers extra-hépatiques (sein : OR = 2)⁵

Évolution de la mortalité liée à des maladies extra-hépatiques en fonction du temps et du statut virologique du patient⁶



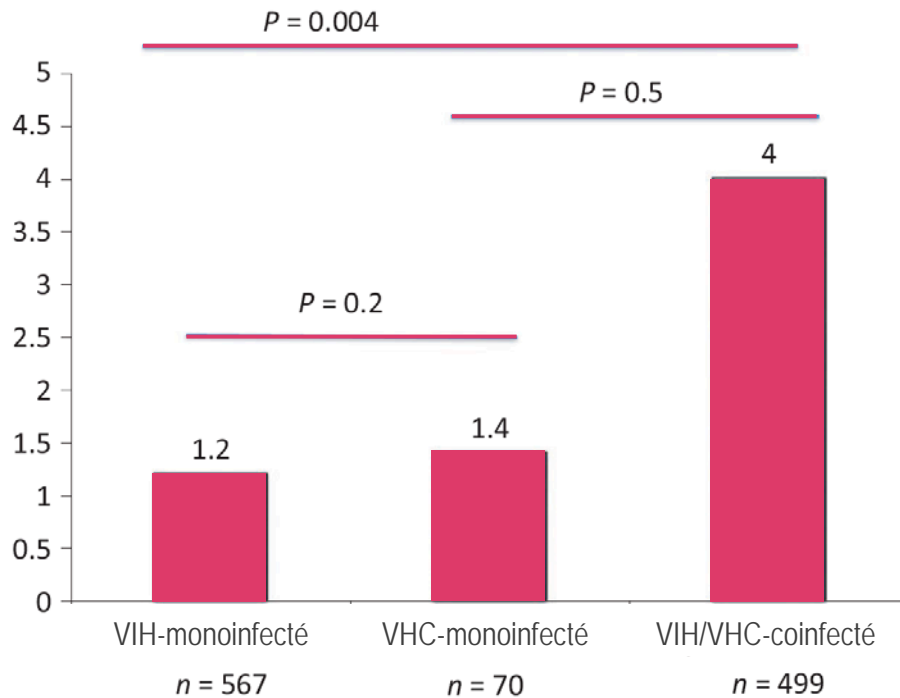
- Une virémie C persistante est associée à une sur-mortalité extra-hépatique

Augmentation du risque de décès cardio-vasculaire chez les patients VHC



Meta-analysis, random effect model

Augmentation du risque de décès cardio-vasculaire chez les patients VIH-VHC



- HTA et VHC indépendamment associés au risque CV chez les patients VIH

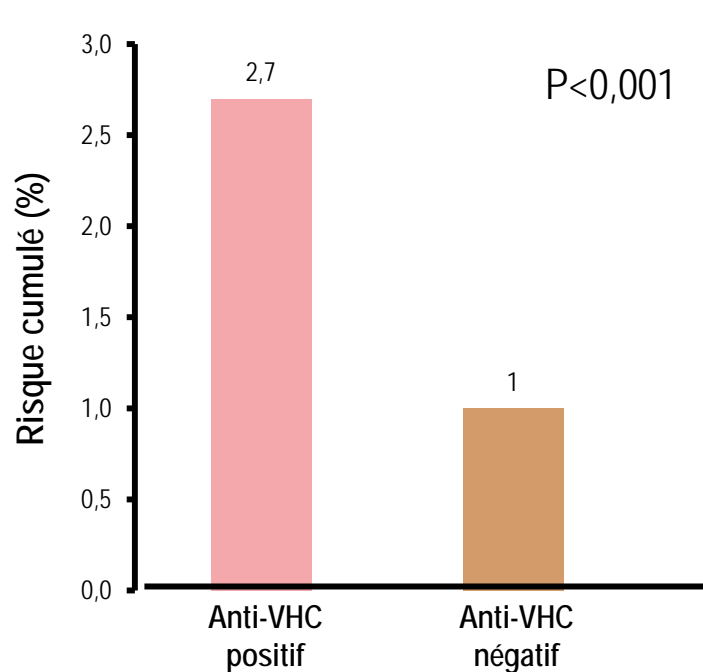
Association infection VHC et AVC ischémique

Références, année	Type d'étude	Pays	VHC+ (n)	VHC- (n)
Etudes montrant un lien				
Lee et al., 2010	Cohorte prospective	Taiwan	1 307	22 358
Liao et al., 2012	Population	Taiwan	4 094	16 376
Hsu et al., 2013	Cohorte rétrospective	Taiwan	2 875	12 450
Adinolfi et al., 2013	Cohorte rétrospective	Italy	79	741
Etudes ne retrouvant pas de lien				
Younossi et al., 2013	Pop, rétrospective	USA	173	19 568

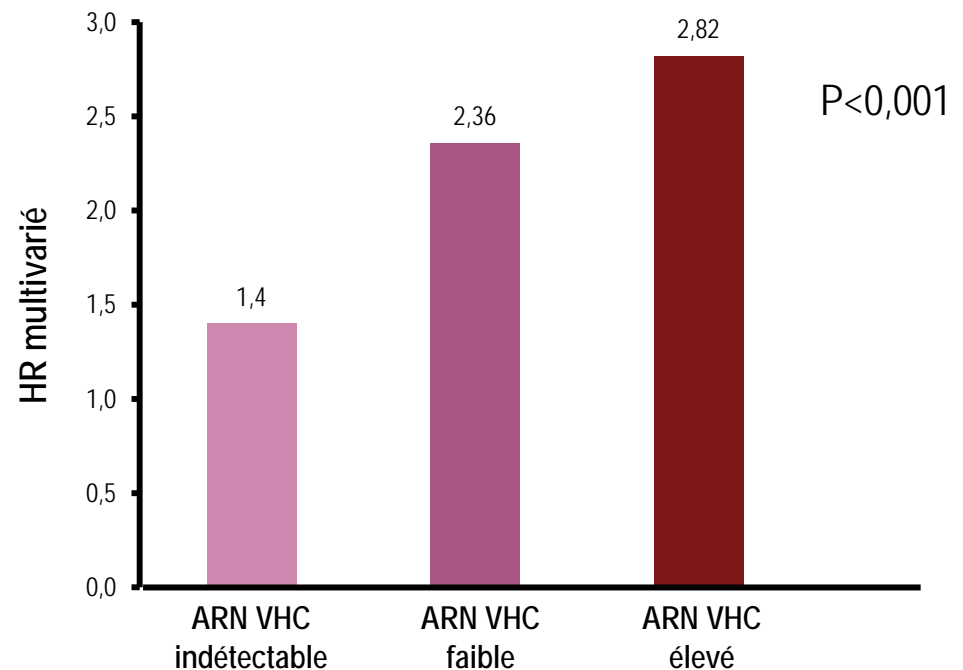
Décès par AVC et infection par le VHC

Méthodologie : Étude de cohorte, prospective, menée à Taiwan entre 1991 et 1992, chez 23 665 résidents dont 1307 patients VHC

Risque cumulé de décès cérébro-vasculaire en fonction du statut virologique

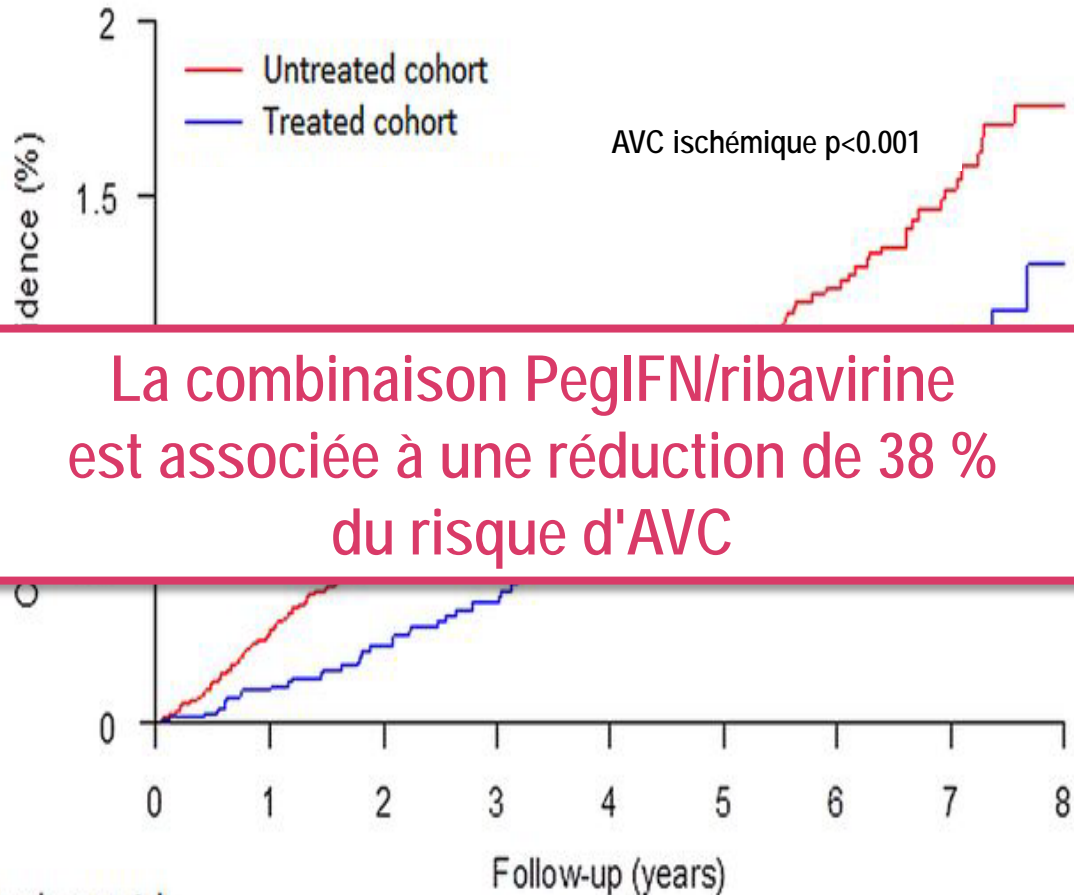


Analyse multivariée du risque cumulé de décès cérébro-vasculaire en fonction du statut virologique



- L'infection VHC est un facteur prédictif indépendant de décès cérébro-vasculaire

Diminution d'incidence des AVC ischémiques chez les patients VHC traités



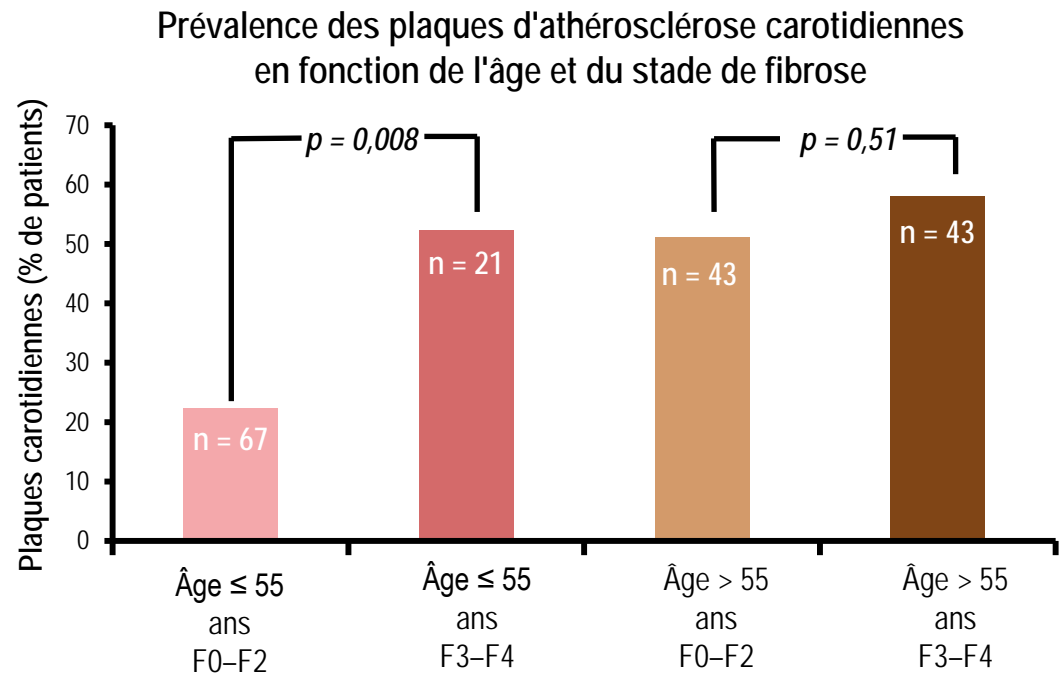
Number at risk		Follow-up (years)							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Untreated	24768	19676	13755	10804	8730	6480	4732	2686	662
Treated	12384	9927	7025	5577	4551	3417	2525	1438	355

Athérosclérose carotidienne et infection chronique par le VHC

Méthodologie : Étude de cohorte, prospective, menée en Italie, chez 174 patients VHC de génotype 1 HCV+ versus 174 patients contrôles

• Chez les patients VHC+

- Davantage de plaques carotidiennes (43 vs 22 %, $p < 0.01$)
- Epaisseur intima-média supérieure



- Une fibrose sévère est associée à un risque élevé d'athérosclérose carotidienne précoce chez les patients VHC G1 avec une hépatite chronique C

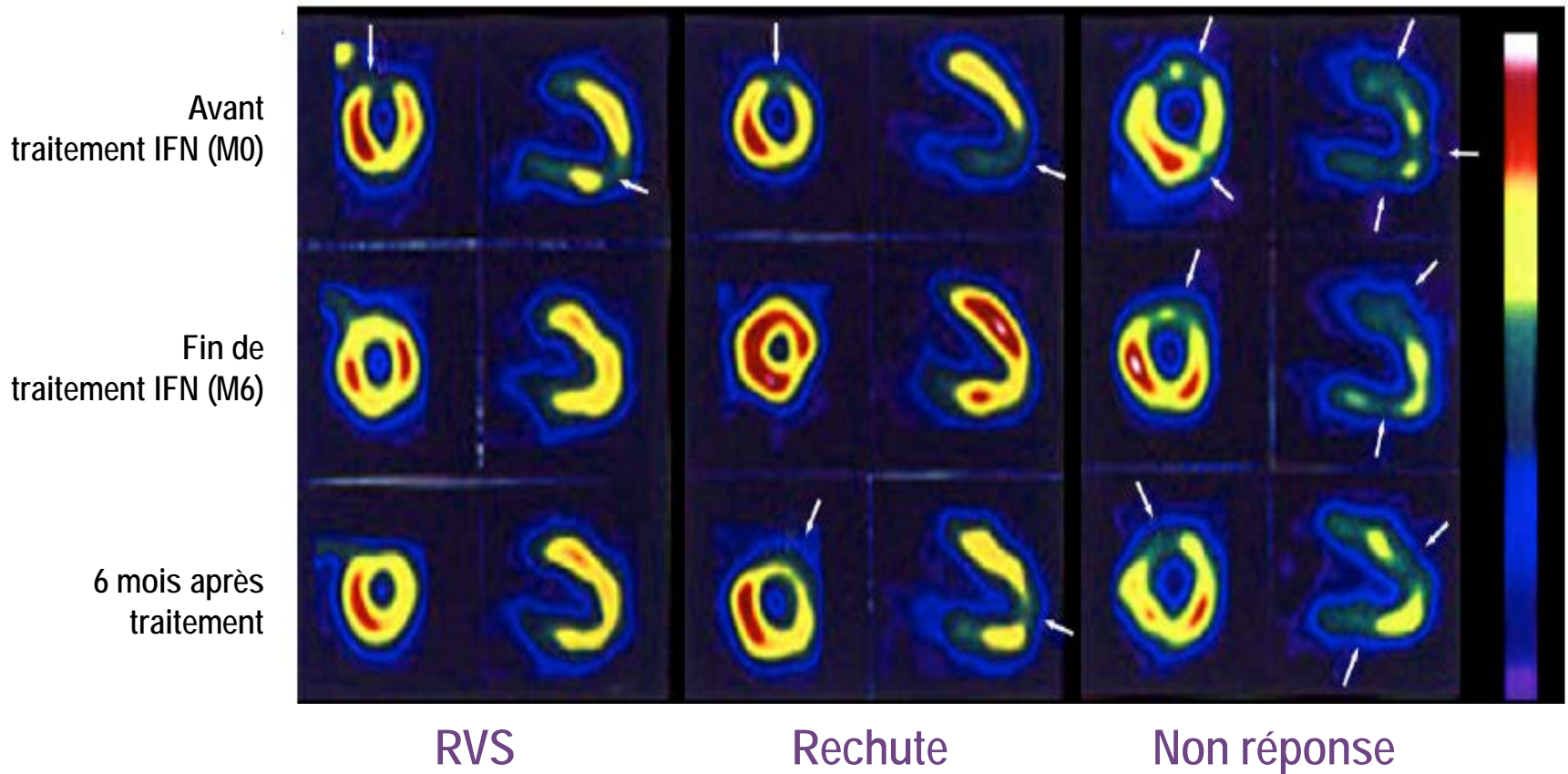
Présence de plaques carotidiennes chez les patients VHC

Références, année	Type d'étude	Pays	VHC + (n)	VHC- (n)
Association entre VHC et athérosclérose carotide : OUI				
Ishizaka et al., 2002	Population	Japon	104	4784
Ishizaka et al., 2003	Population	Japon	25	1967
Tomiyawa et al., 2003	Cohorte	Japon	87	7427
Fukui et al., 2003	Cohorte	Japon	31	179
Boddi et al., 2007	Cohorte	Italie	31	120
Targher et al., 2007	Cohorte	Italie	60	60
Butt et al., 2009	Observationnelle	USA		
Mostafa et al., 2010	Cohorte	Egypte	329	795
Petta et al., 2012	Cross-over	Italie	174	174
Adinolfi et al., 2013	Cohorte	Italie	326	477
Association entre VHC et athérosclérose carotide : NON				
Bilora et al., 2008	Cohorte	Italie	40	40
Caliskan et al., 2009	Cohorte	Turquie	36	36
Tien et al., 2009	Cohorte	USA	273	1502
Masia et al., 2011	Cohorte	Espagne	63	138

Cardiopathie ischémique et VHC

Fonction cardiaque	Patients VHC	Normal range
Anomalies à l'ECG (%)	9	
CPK (IU/L)	94 ± 46	30 - 190
LDH (IU/L)	172 ± 38	107 - 230
BNP (pg/ml)	22 ± 18,8	Moins de 18,4
HANP (pg/ml)	19.6 ± 12,5	Moins de 43
LVDd (mm)	48 ± 5	39 - 55
Fraction d'éjection (%)	66 ± 7	55 - 80
Score de sévérité (point)	4.3 ± 1,6	< 3
Score de sévérité ≥ 3 (%)	87	

Scintigraphie myocardique chez les patients VHC selon la réponse virale



Avant traitement IFN (M0; A), à la fin du traitement IFN (M6; B) et 6 mois après. Les flèches montrent les zones d'hypoperfusion.

Infection VHC et cardiopathie ischémique

Références, année	Type d'étude	Pays	VHC+ (n)	VHC- (n)
Etudes montrant un lien				
Vassalle et al., 2004	Cross-over	Italie	491	195
Völzke et al., 2004	Transversale	Allemagne	21	4 033
Butt et al., 2009	Cross-over	USA	60	60
Tsui et al., 2009	Cohorte	USA	84	-
Ramdeen et al., 2010	Cohorte	USA	78	-
Etudes ne retrouvant pas de lien				
Butt et al., 2007	Cohorte	USA	126 926	129 926

VHC et manifestations cardiovasculaires : messages-clés

- Il existe une augmentation de la mortalité cardiovasculaire, de l'incidence des AVC ischémiques et de la cardiomyopathie ischémique chez les patients VHC+
- On ne sait pas si le VHC est un FDR cardiovasculaire
- L'effet des AADs sur les manifestations cardiovasculaires reste à étudier
- Les risques cardiovasculaires ne peuvent pas à eux seuls faire poser l'indication du traitement anti-VHC

Plan

- Comorbidités cardiovasculaires et VHC
- Comorbidités rénales (en dehors de la cryoglobulinémie) et VHC
- Comorbidités neurologiques et VHC

L'infection au VHC est associée à un risque accru de progression de l'IRC

Résultats en matière d'IRC de l'étude NA-ACCORD chez des sujets infectés au VIH, dont 52 602 étaient séronégatifs au VHC, 9 508 sujets virémiques au VHC et 913 avirémiques au VHC

IRC de stade 3

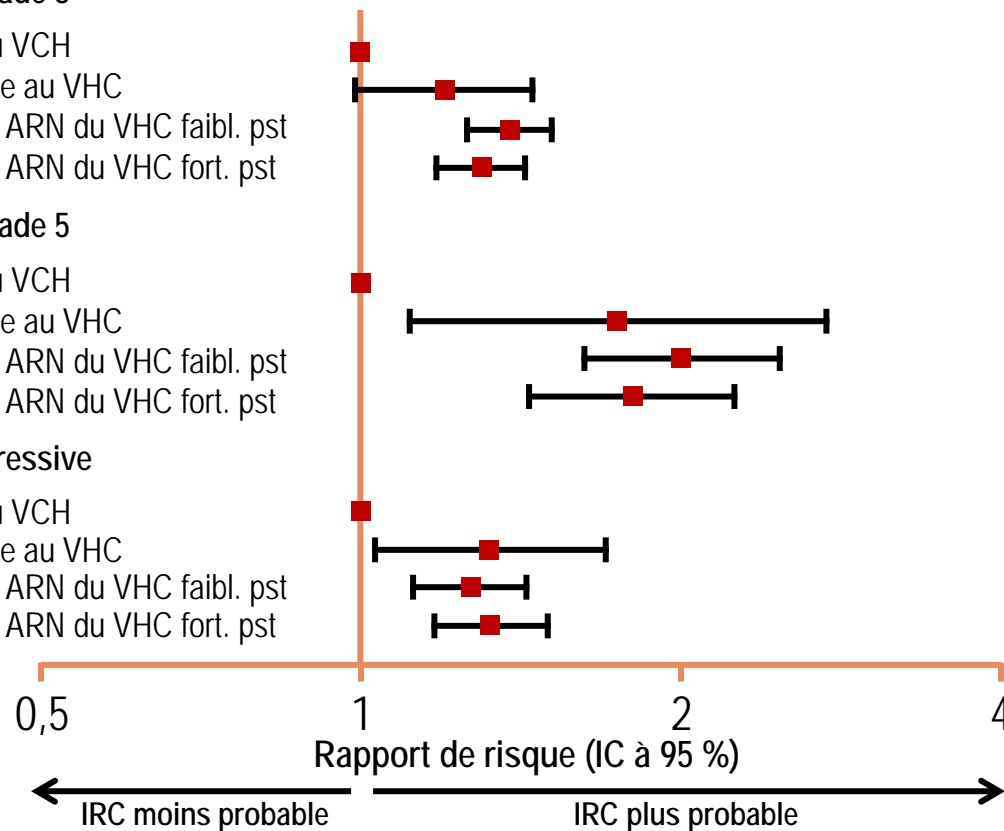
Négatif au VHC
Avirémique au VHC
Vir. VHC , ARN du VHC faibl. pst
Vir. VHC , ARN du VHC fort. pst

IRC de stade 5

Négatif au VHC
Avirémique au VHC
Vir. VHC , ARN du VHC faibl. pst
Vir. VHC , ARN du VHC fort. pst

IRC progressive

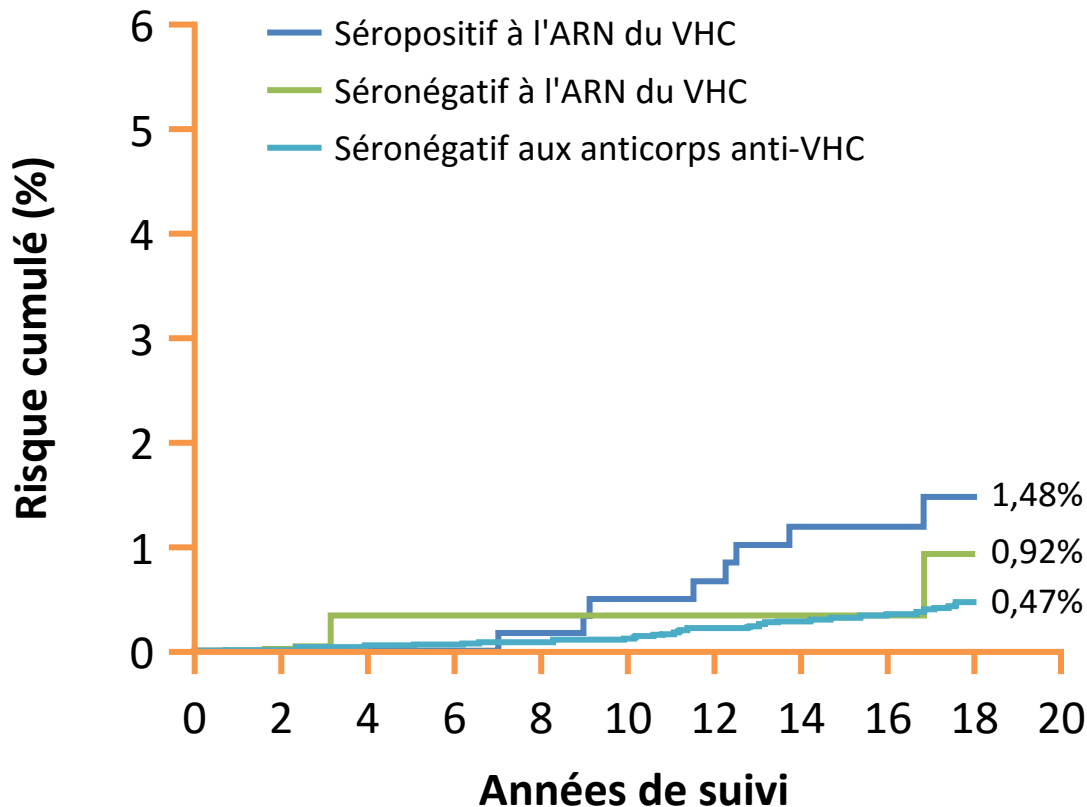
Négatif au VHC
Avirémique au VHC
Vir. VHC , ARN du VHC faibl. pst
Vir. VHC , ARN du VHC fort. pst



Par rapport aux sujets infectés au VIH qui étaient séronégatifs au VHC, les sujets virémiques au VHC comme les sujets avirémiques présentait un risque accru d'IRC modérée, avancée et progressive

L'infection VHC augmente la mortalité liée aux maladies rénales

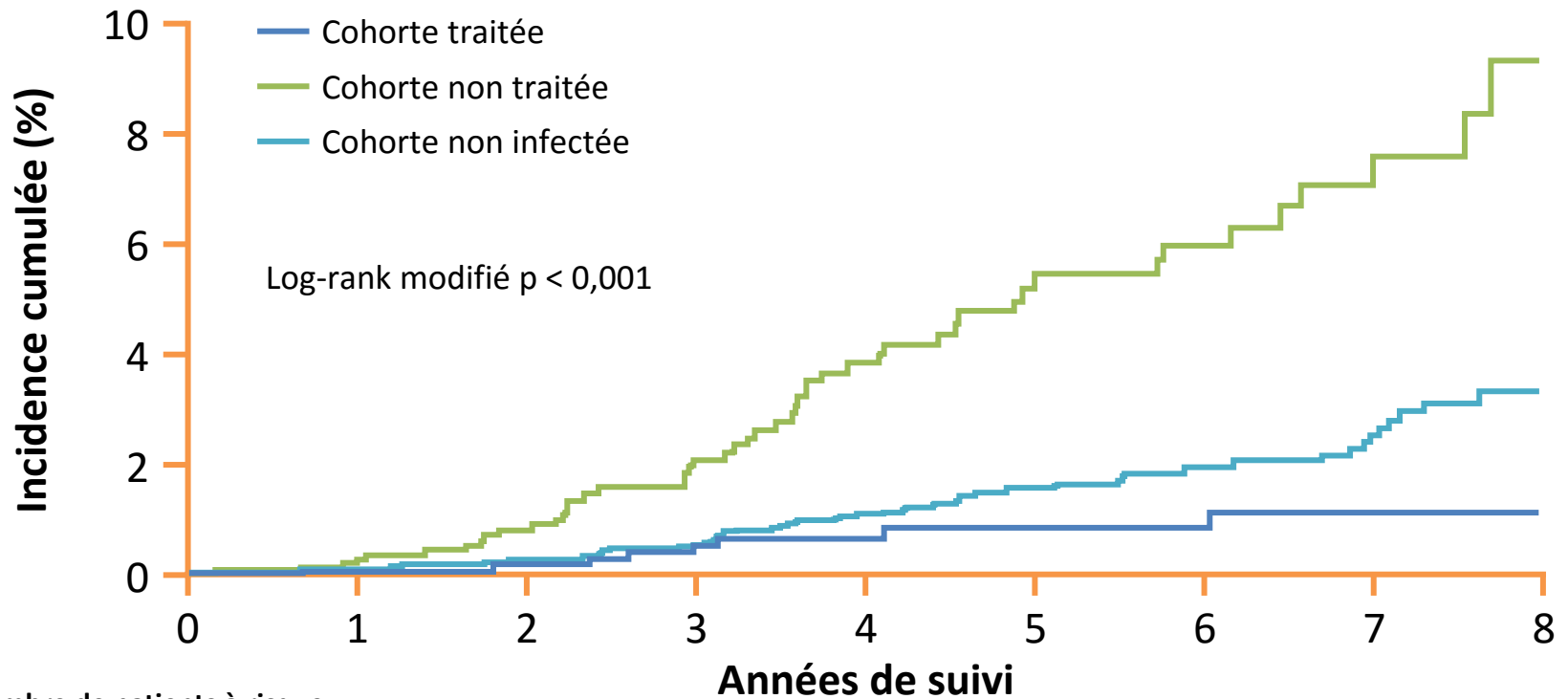
Mortalité cumulée de néphrite, syndrome néphrotique, et néphrose par statut VHC



La mortalité par maladies rénales était respectivement de 0,47 %, 0,92 % et 1,48 % pour les sujets séronégatifs aux anti-VHC, séropositifs aux anti-VHC avec ARN sérique du VHC indétectable, séropositifs aux anti-VHC avec ARN sérique du VHC détectable (**p=0,008**)

Le traitement antiviral améliore l'insuffisance rénale terminale

Incidence cumulée de l'IR terminale dans trois cohortes d'étude



Nombre de patients à risque

Traités	1411	1400	987	755	586	418	303	168	47
Non traités	1411	1388	962	711	530	362	262	152	43
Non infectés	5644	5591	3928	2980	2322	1624	1194	684	201

Directives AASLD/EASL : Recommandations pour le traitement des patients atteints d'insuffisance rénale

Priorité maximale pour le traitement du fait du risque de complications sévères



Protéinurie, syndrome néphrotique, ou glomérulonéphrite membrano-proliférative

Le traitement doit être une priorité



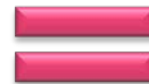
Patients présentant des manifestations extra-hépatiques (par ex. cryoglobulinémie liée au HCV) cliniquement significatives

Les personnes présentant un risque élevé de transmission du VHC et chez qui le traitement du VHC peut apporter des bénéfices en termes de réduction de la transmission : personnes sous hémodialyse à long terme

Risque accru de transmission nosocomiale



Impact clinique substantiel de l'infection au VHC chez les sujets sous hémodialyse



Ce groupe doit être également prioritaire pour le traitement du VHC, car des schémas thérapeutiques antiviraux efficaces pouvant être utilisés en cas d'insuffisance rénale avancée commencent à être disponibles

VHC et manifestations rénales : messages-clés

- L'infection VHC augmente la mortalité liée aux maladies rénales
- Les manifestations rénales liées à la cryoglobulinémie sont une indication de traitement
- Les patients à risque de transmettre le VHC doivent être traités

Plan

- Comorbidités cardiovasculaires et VHC
- Comorbidités rénales (en dehors de la cryoglobulinémie) et VHC
- **Comorbidités neurologiques et VHC**

Asthénie, dépression et VHC

	% patients n=1614	% contrôles n=412
Fatigue sans dépression	48	0,7
Fatigue avec dépression	5	0
Dépression sans fatigue	2	0
Ni fatigue, ni dépression	45	99,3
TOTAL	100	100

Asthénie, dépression et VHC

	Baseline	18 months	18 months vs baseline
Répondeurs soutenus (n=82)			
Absence de fatigue	41 %	69 %	
Modérée			001
Sévère			

Taux de fatigue modérée/sévère diminué de 59 % à 31 % après RVS

Le VHC, un virus neurotrope

- Famille des flaviviridae
 - Autres virus neurotropes: encéphalite jap, fièvre jaune, dengue, tick-borne encephalitis
- Infecte les cellules microgliales (+++) et les astrocytes
 - Probablement peu ou pas les neurones directement
- Induit la sécrétion de cytokines inflammatoires (IL-6 +++) par l'induction de gènes pro-inflammatoires
- VHC pourrait induire différentes maladies neurologiques par sécrétion de ces cytokines inflammatoires (Parkinson ?)

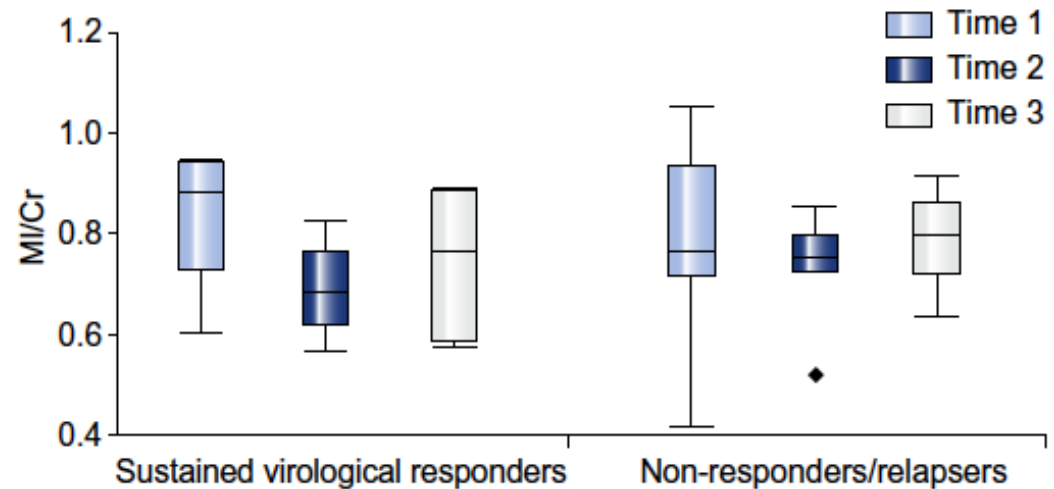
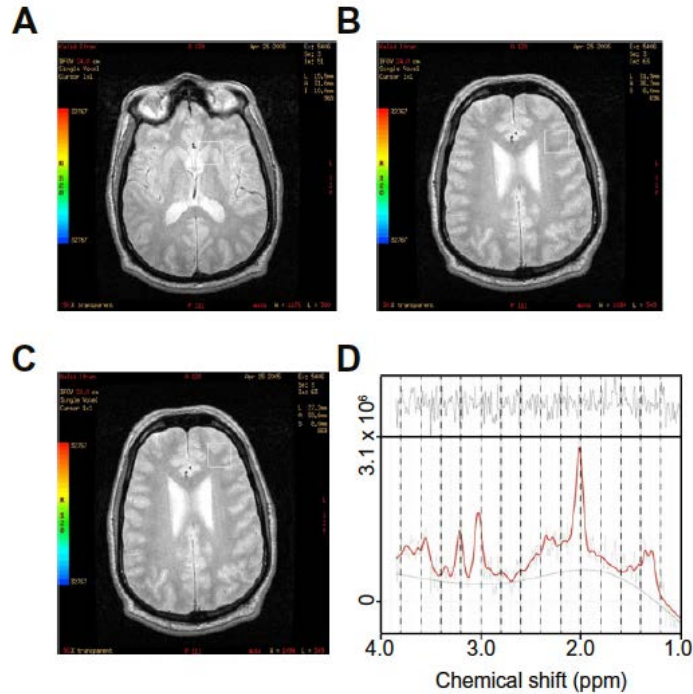
Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition

Valerie Byrnes¹, Anne Miller², Damien Lowry⁴, Erin Hill², Cheryl Weinstein², David Alsop³, Robert Lenkinski³, Nezam H. Afdhal^{1,*}

¹Department of Gastroenterology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, United States; ²Department of Psychiatry, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, United States; ³Department of Radiology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA 02215, United States; ⁴Liver Centre, Mater Misericordiae University Hospital, Dublin 7, Ireland

- 1^{ère} étude évaluant l'évolution des tests neurocognitifs et spectro-MR en fonction du traitement anti-VHC
- Amélioration des paramètres spectro-MR en rapport avec une neuroinflammation chez les répondeurs +++
- Pas d'effet à long terme PegIFN-ribavirine retrouvé

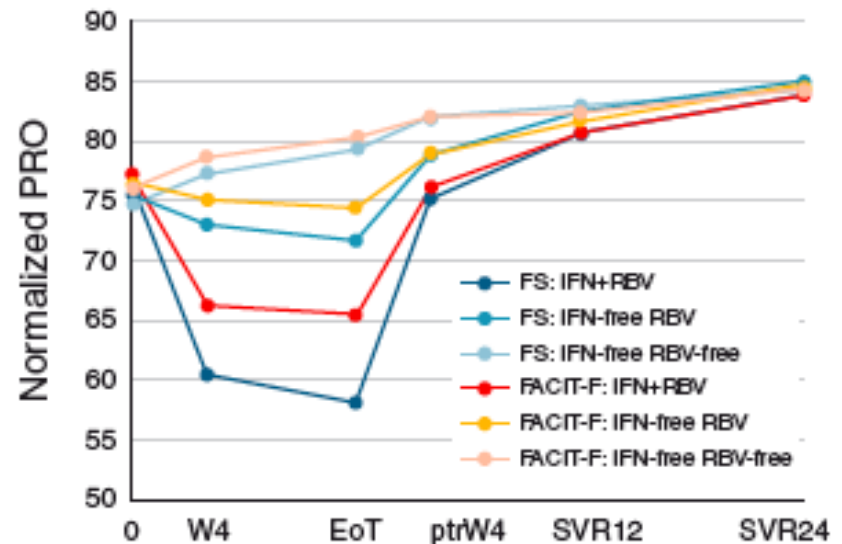
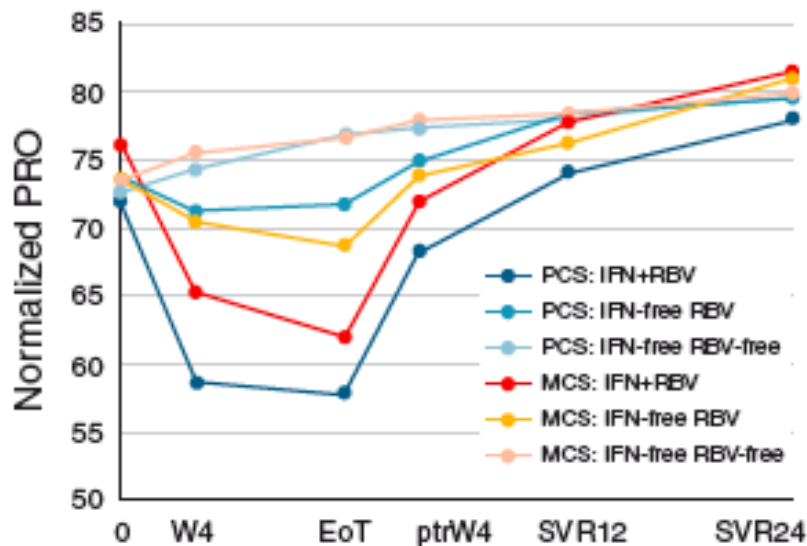
IRM cérébrale avec spectroscopie chez les patients VHC+



- Elévation choline : prolifération cellulaire (inflammation)
- Elévation myoinositol : activation gliale

Qualité de vie et productivité chez les patients VHC traités (régimes sans IFN)

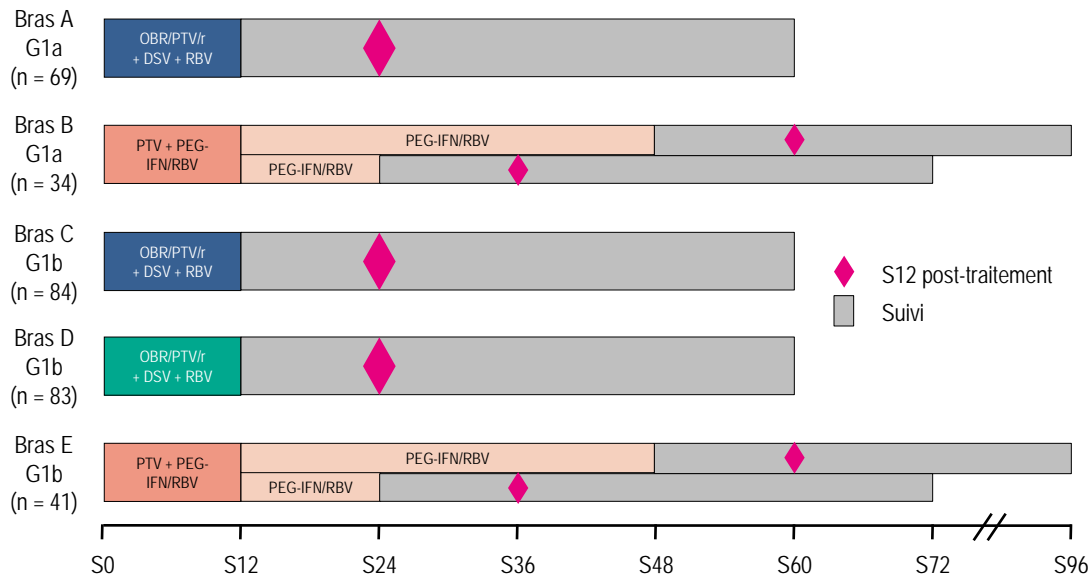
- 3425 sujets, 18 % cirrhose
- IFN : 546 patients, combi + RBV 1751 patients, combi sans RBV 1158 patients



La combinaison PTV/r/OBV/DSV améliore la productivité au travail

311 patients naïfs de génotype 1 inclus dans l'étude Malachite

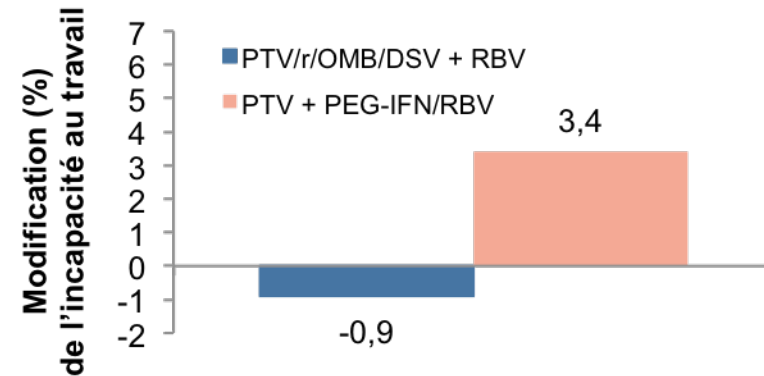
Schéma de l'étude



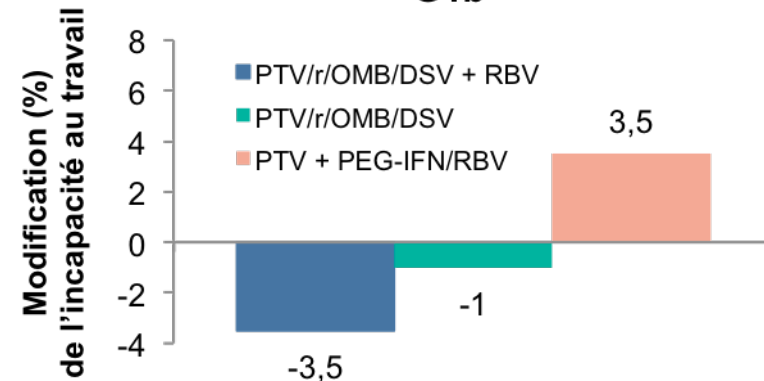
➔ La combinaison PTV/r/OBV/DSV améliore la productivité au travail chez les patients naïfs de génotype 1, et ce indépendamment de la prise de ribavirine

Productivité (S12 post-traitement)

G1a



G1b



VHC et manifestations neurologiques : messages-clés

- Le VHC est neurotrope
- Il existe une augmentation de l'asthénie et une diminution de la productivité chez les patients VHC+
- L'effet du traitement anti-VHC, notamment avec les AADs, sur les manifestations neurologiques reste à étudier
- Quid des effets du VHC sur le cerveau à long-terme ?
Va-t-on découvrir des patients « guéris » en périphérie et non dans le SNC ?
- **Quelles manifestations neurologiques (en dehors des cryo) doivent faire poser l'indication d'un traitement ?**

Conclusion

- Les patients VHC ont des comorbidités et sont à risque accru de développer des complications cardiovasculaires, rénales et neurologiques
- Il faudra des années de surveillance des patients guéris pour voir les effets extrahépatiques délétères du VHC à long terme...



Symposium AbbVie

Hépatite C

La guérison virologique et au-delà

Modérateurs : Pr Gilles Pialoux, Pr Philippe Sogni

Mardi 7 juin 2016 • 17h15-18h30 • Amphithéâtre Vauban