



# Risque résiduel de décès et d'évènements hépatiques après guérison de l'hépatite C chez les patients coinfectés VIH/VHC – cohorte ANRS CO13 Hepavih

D. Salmon, C. Gilbert, J. Bottero, P. Sogni, L. Esterle,  
P. Mialhes, L. Piroth, F. Bani-Sadr, L. Wittkop

# Introduction

- Après guérison de l'hépatite C, une réduction très significative de l'incidence des décompensations hépatiques et des carcinomes hépatocellulaires (CHC) a été observée.
- Les quelques cas de CHC qui surviennent après guérison sont associés à des facteurs de risque maintenant identifiés
  - âge  $\geq$  65 ans (1)
  - sévérité de la maladie hépatique sous-jacente (cirrhose, cirrhose décompensée, albumine basse) (2)
  - présence d'un syndrome métabolique (3)
- L'impact de la guérison du VHC sur les événements hépatiques et la mortalité est encore peu documentée chez les patients coinfestés par le VIH et le VHC.

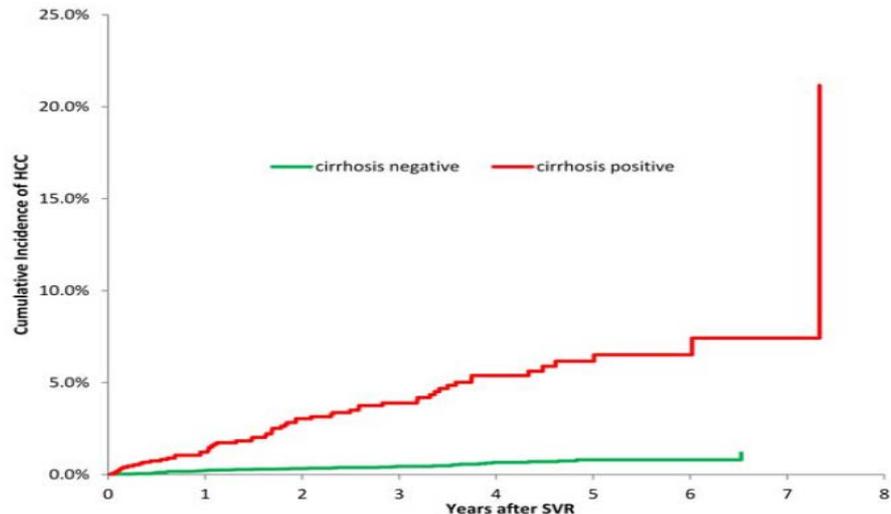
# Incidence du CHC après guérison de l'hépatite C

Cohorte de 10.738 patients monoinfectés VHC guéris du VHC après PegIFN et ribavirine

Incidence du carcinome hépatocellulaire: 0,33/100 p.années

Cirrhotiques  
1,39/100 p.a

> 64 ans  
0,95 /100 p.a



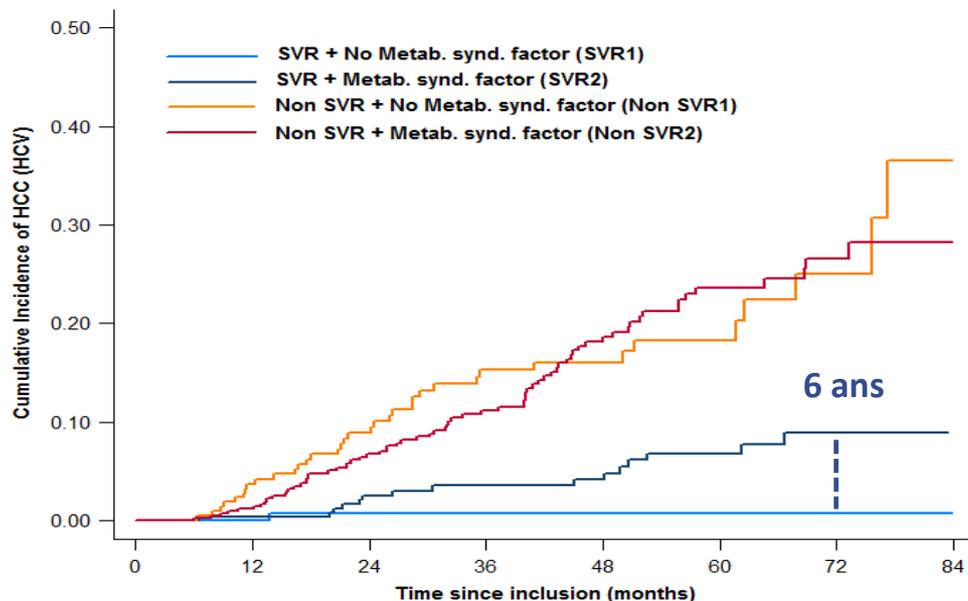
Cirrhosis neg	at risk	9190	7167	5618	4199	2851	1609	566	73
	HCC	18	7	6	7	3	0	1	0
Cirrhosis pos	at risk	1548	1145	875	643	433	247	95	12
	HCC	17	19	7	9	3	1	1	1

**FIG. 2.** Cumulative incidence of HCC among patients with HCV who achieved SVR, stratified by the presence or absence of cirrhosis at the time of SVR. Gray's log-rank test,  $P < 0.0001$ .

*El-Serag H et al, Hepatol 2016;64:130-137*



# Syndrome métabolique et risque de CHC après guérison



Pas de SVR

SVR

Cohorte de patients cirrhotiques

Incidence du CHC chez porteurs d'un syndrome métabolique



7 % à 6 ans

	At-risk patients (events)														
SVR1	144	(0)	135	(1)	119	(0)	84	(0)	57	(0)	43	(0)	22	(0)	1
SVR2	281	(1)	257	(5)	215	(2)	187	(1)	152	(4)	110	(2)	51	(0)	5
Non SVR1	232	(8)	203	(10)	159	(10)	118	(1)	84	(2)	49	(3)	23	(2)	3
Non SVR2	447	(5)	398	(21)	330	(14)	249	(18)	172	(9)	115	(3)	52	(1)	7

# Objectifs

- Estimer l'incidence des complications hépatiques et des décès après réponse virologique soutenue à l'hépatite C, chez les patients coinfectés VIH/VHC,
- Estimer l'incidence en fonction de l'élasticité hépatique
- Décrire les évènements hépatiques et les décès survenus post-guérison du VHC

# Matériel et méthodes (1)

- Critères d'inclusion

- Patients coinfectés VIH/VHC inclus dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH
- Patients guéris du VHC après traitement (quel qu'il soit)
- Patients dont le statut « élasticité hépatique » est disponible

# Matériel et méthodes (2)

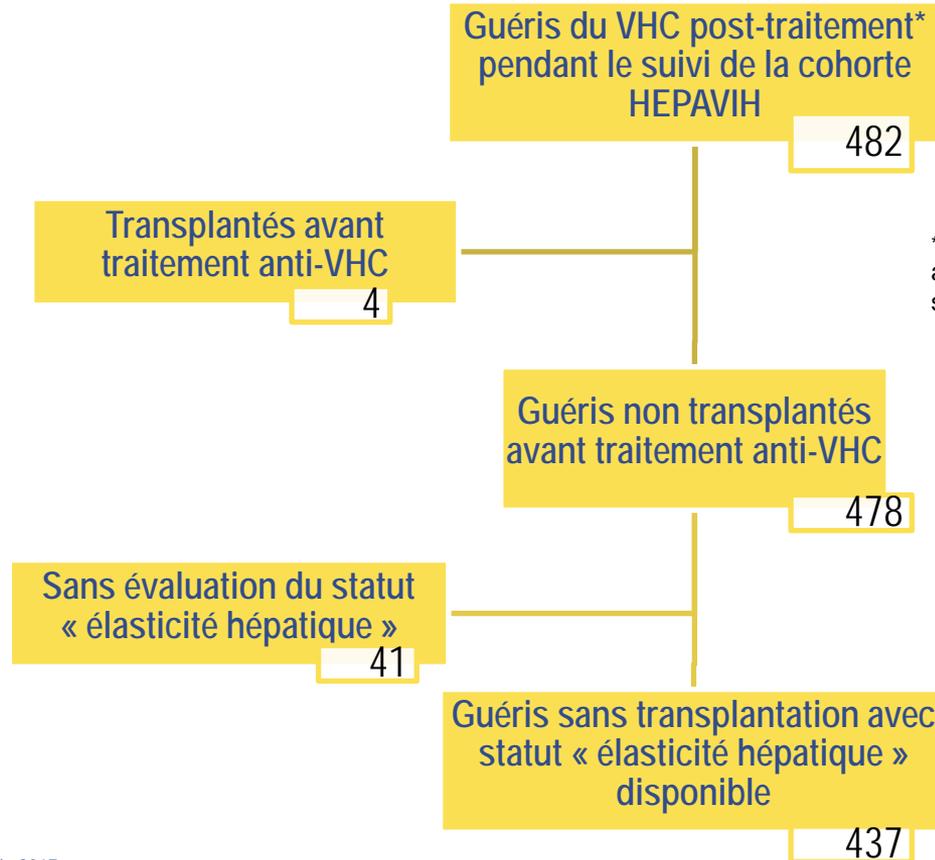
- Définitions

- Réponse virologique soutenue (RVS) : ARN VHC < seuil au moins 12 ou 24 semaines post-traitement (délai de 12 ou 24 semaines en fonction du traitement reçu)
- Statut « élasticité hépatique » : disponible
  - dans un délai de 2 ans avant l'initiation du traitement
  - sous traitement ou après traitement si pas de résultat dans les 2 ans précédant le traitement

# Matériel et méthodes (3) : définitions

- Définitions
  - **Baseline** = date de RVS au VHC
  - **Tous les évènements ont été validés par un comité de validation**
    - Décompensation hépatique : ascite, hémorragie digestive, ictère avec bilirubine > 2.05 mg/dL, encéphalopathie hépatique
    - Carcinome hépatocellulaire (CHC) : confirmation histologique ou IRM (lésion focale  $\geq$  2 cm avec réhaussement)
    - Cause de décès rapportée soit au VHC, au VIH ou à une autre cause

# Résultats (1) : flow-chart



\* le traitement ayant mené à la RVS avait débuté entre octobre 2005 et septembre 2015

# Résultats (2) : caractéristiques des 437 patients guéris du VHC

Caractéristiques à baseline	N (%) ou médiane (Q1 – Q3)
Age en années	51 (46 – 54)
Sexe masculin	76%
BMI en kg/m <sup>2</sup> (n=426)	22,3 (20,2 – 24,8)
Plaquettes en Giga/L (n=428)	160 (107 – 210)
CD4 /mm <sup>3</sup> (n=433)	431 (272 – 648)
Charge virale VIH < 50 copies/mL (n=427)	93%
Elastométrie par Fibroscan en kPa	9,4 (6,4 – 14,6)
Elastométrie <b>≥12,5 kPa</b>	33%
TP (n=311)	96 (86-100)
Traitement par AAD	50%
Antécédent d'évènement hépatique	3%
Suivi post-RVS en années	0,7 (0,3-2,3) (correspondant à 651,4 PA)

# Résultats (3)

- **Evènements hépatiques post-guérison**
  - n = 4 (1 CHC, 2 décompensations hépatiques, 1 décès de choc hémorragique post-BPH)
  - survenus entre 0,2 et 1,5 ans après la guérison
  - incidence globale : **0, 61 (0,01 – 1,22) /100 PA**

# Résultats (4) : description à baseline des 4 patients avec évènement hépatiques

Caractéristiques à baseline	N (%) ou médiane (Q1 – Q3)
Age en années	52 (48-54)
Sexe masculin	75%
IMC en kg/m <sup>2</sup>	22 (20-25)
Plaquettes en Giga/L	52 (27-76)
CD4 /mm <sup>3</sup>	<b>242 (176-410)</b>
Charge virale VIH < 50 copies/mL	100%
Elastométrie par Fibroscan en kPa	<b>18,7 (8,6-36,0)</b>
Elastométrie ≥12,5 kPa	50%
Taux de prothrombine (n=3)	84 (68-89)
Traitement par AAD	2 (50)
Antécédent d'évènement hépatique	0%
Suivi post-RVS en années	1,9 (0,9-3,7)

# Résultats (5)

- Evènements hépatiques post-guérison

	Nombre de patients	Incidence (IC) /100 PA
Fibroscan $\geq$ 12,5 kPa	145	1,26 (0,32 – 5,06)
Fibroscan < 12,5 kPa	292	0,41(0,1 – 1,62)
Fibroscan < 9,5 kPa	224	0,28 (0,04 – 1,96)
Fibroscan 9,5 – 12,5 kPa	68	0,76 (0,11 – 5,42)
Fibroscan 12,5 – 20 kPa	77	0
Fibroscan $\geq$ 20 kPa	68	3,81 (0,95 – 15,23)

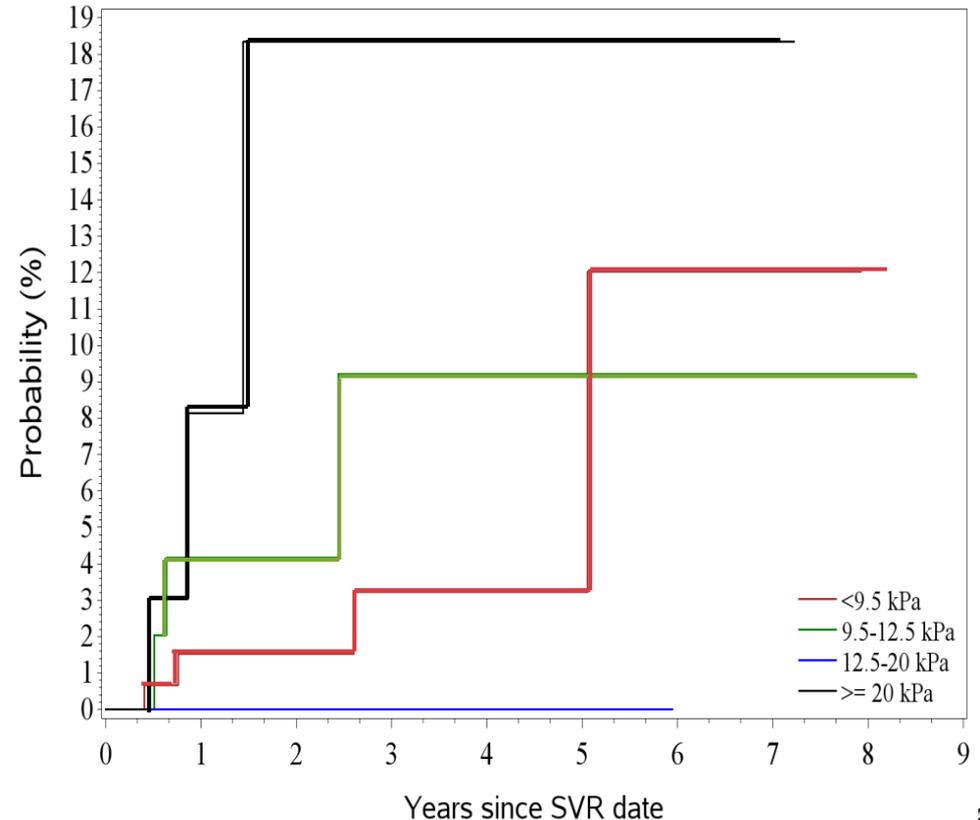
# Résultats (6)

- Décès post-guérison
  - n = 10
    - 3 causes VHC [CHC, décompensation, choc hémorragique post PBH]
    - 1 VIH [défaillance multiple],
    - 6 autres [bronchopneumonie, cancer des poumons, hématome intracérébral, intoxication médicamenteuse], ou inconnues
  - survenus entre 0,5 et 2,4 ans après la guérison
  - mortalité globale : **1,52 (0,58 – 2,46) /100 PA**

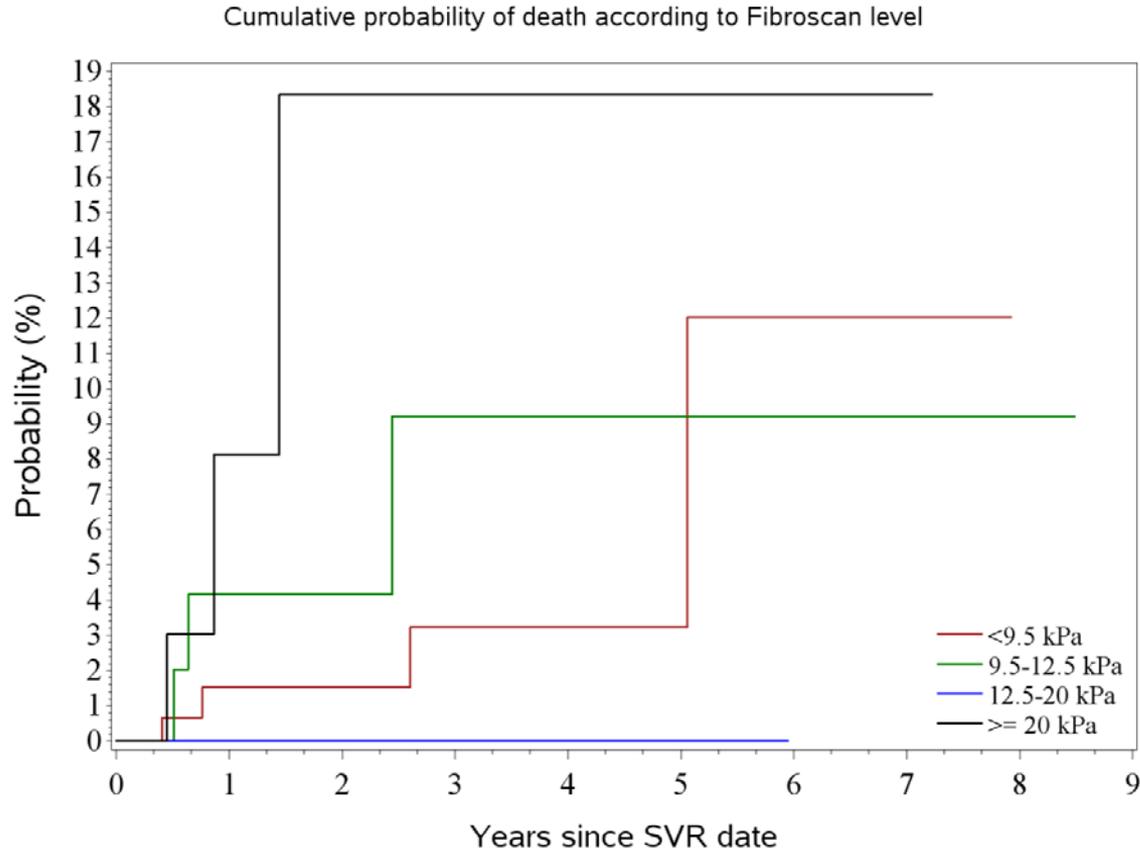
# Résultats (7) : Décès post-guérison

Cumulative probability of death according to Fibroscan level

Fibroscan	Nb pts	Mortalité (IC), /100 PA
≥ 12,5 kPa	145	1,84 (0,59 – 5,70)
< 12,5 kPa	292	1,42 (0,37 – 2,46)
< 9,5 kPa	224	1,10 (0,02 – 2,19)
9,5 – 12,5 kPa	68	2,27 (0,73 – 7,03)
12,5 – 20 kPa	77	0
≥ 20 kPa	68	5,23 (1,69 – 16,21)



# Résultats (8)



# Limites de l'étude

Nombre faible d'évènement du fait d'un suivi post guérison encore court fin 2016 (8,4 mois)

Rendant encore difficile de faire l'analyse des facteurs de risque de survenue d'évènements

# Conclusions, perspectives

**Chez les patients coinfectés VIH/VHC, de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH, guéris du VHC :**

- **Les événements hépatiques après guérison sont rares**
  - Avec une incidence de l'ordre de 0,61/ 100 patients-année
  - Ils surviennent essentiellement chez les cirrhotiques ayant un score d'élastométrie > 20 kPa.
- **L'incidence des décès reste élevée**
  - 1,52/ 100 patients-année
  - 80% des décès sont liés à des causes non liés au VHC ou au VIH.
- **L'analyse sera actualisée et les facteurs de risque étudiés après un suivi suffisant (18 évènements en juin 2017) et en améliorant la spécificité du classement des patients vis-à-vis du statut « élasticité hépatique » grâce à d'autres marqueurs**

# Remerciements

## Patients of the HEPAAVH Cohort

Scientific Committee of the ANRS CO13 HEPAAVH Study Group: D. Salmon, F. Dabis, L. Wittkop, L. Esterle, P. Sogni, P. Trimoulet, J. Izopet, L. Serfaty, V. Paradis, B. Spire, P. Carrieri, M.A. Valantin, G. Pialoux, J. Chas, I. Poizot-Martin, K. Barange, A. Naqvi, E. Rosenthal, A. Bicart-See, O. Bouchaud, A. Gervais, C. Lascoux-Combe, C. Goujard, K. Lacombe, C. Duvivier, D. Vittecoq, D. Neau, P. Morlat, F. Bani-Sadr, L. Meyer, F. Boufassa, S. Dominguez, B. Autran, A.M. Roque, C. Solas, H. Fontaine, D. Costagliola, L. Piroth, A. Simon, D. Zucman, F. Boué, P. Mialhes, E. Billaud, H. Aumaitre, D. Rey, V. Petrov-Sanchez, A. Pailhe.

Clinical Centres (ward / participating physicians): APHP Cochin, Paris (Médecine Interne et Maladies Infectieuses : D. Salmon, L. Alagna ; Hépatogastro-entérologie : P. Sogni ; Anatomopathologie : B. Terris ; Virologie : A. Krivine) ; APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales : C. Katlama, M.A. Valantin, H. Stitou ; Hépatogastro-entérologie : Y. Benhamou ; Anatomopathologie : F. Charlotte ; Virologie : S. Fourati) ; APHP Pitié-Salpêtrière, Paris (Médecine Interne : A. Simon, P. Cacoub, S. Nafissa) ; APHM Sainte-Marguerite, Marseille (Service d'Immuno-Hématologie Clinique - CISIH : I. Poizot-Martin, O. Zaegel, M. Porcher ; Virologie : C. Tamalet) ; APHP Tenon, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales : G. Pialoux, J. Chas, L. Slama ; Anatomopathologie : P. Callard, F. Bendjaballah ; Virologie : C. Le Pendevén) ; CHU Purpan, Toulouse (Maladies Infectieuses et Tropicales : B. Marchou ; Hépatogastro-entérologie : L. Alric, K. Barange, S. Metivier ; Anatomopathologie : J. Selves ; Virologie : F. Larroquette) ; CHU Archet, Nice (Médecine Interne : E. Rosenthal ; Infectiologie : Alissa Naqvi ; Anatomopathologie : J. Haudebourg, M.C. Saint-Paul ; Virologie : C. Partouche) ; APHP Avicenne, Bobigny (Médecine Interne – Unité VIH : O. Bouchaud ; Anatomopathologie : M. Ziol ; Virologie : Y. Baazia) ; Hôpital Joseph Ducuing, Toulouse (Médecine Interne : M. Uzan, A. Bicart-See, D. Garipuy, M.J. Ferro-Collados ; Anatomopathologie : J. Selves ; Virologie : F. Nicot) ; APHP Bichat – Claude-Bernard, Paris (Maladies Infectieuses : A. Gervais, Y. Yazdanpanah ; Anatomopathologie : H. Adle-Biassette ; Virologie : G. Alexandre) ; APHP Saint-Louis, Paris (Maladies infectieuses : C. Lascoux-Combe, J.M. Molina ; Anatomopathologie : P. Bertheau, J. Duclos ; Virologie : P. Palmer) ; APHP Saint-Antoine (Maladies Infectieuses et Tropicales : K. Lacombe, P. Campa ; P.M. Girard, Anatomopathologie : D. Wendum, P. Cervera, J. Adam ; Virologie : C. Viala) ; APHP Bicêtre, Paris (Médecine Interne : C. Goujard, Elina Teicher ; Virologie : C. Pallier ; Maladies Infectieuses : D. Vittecoq) ; APHP Necker, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales : O. Lortholary, C. Duvivier, C. Rouzaud, J. Lourenco, F. Touam, C. Louisin ; Virologie : A. Mélard) ; CHU Pellegrin, Bordeaux (Maladies Infectieuses et Tropicales : D. Neau, A. Ochoa, E. Blanchard, S. Castet-Lafarie, C. Cazanave, D. Malvy, M. Dupon, H. Dutronc, F. Dauchy, L. Lacaze-Buzy ; Anatomopathologie : P. Bioulac-Sage ; Virologie : P. Trimoulet, S. Reigadas) ; Hôpital Saint-André, Bordeaux (Médecine Interne et Maladies Infectieuses : P. Morlat, D. Lacoste, F. Bonnet, N. Bernard, M. Bonarek Hessamfar, J. Roger-Schmeltz, P. Gellie, P. Thibaut, F. Paccalin, C. Martell, M. Carmen Pertusa, M. Vandenhende, P. Mercier, D. Malvy, T. Pistone, M.C. Receuver, S. Caldato ; Anatomopathologie : P. Bioulac-Sage ; Virologie : P. Trimoulet, S. Reigadas) ; Hôpital du Haut-Lévêque, Bordeaux (Médecine Interne : J.L. Pellegrin, J.F. Viillard, E. Lazzaro, C. Greib ; Anatomopathologie : P. Bioulac-Sage ; Virologie : P. Trimoulet, S. Reigadas) ; Hôpital FOCH, Suresnes (Médecine Interne : D. Zucman, C. Majerholc ; Virologie : F. Guitard) ; APHP Antoine Béclère, Clamart (Médecine Interne : F. Boué, J. Polo Devoto, I. Kansau, V. Chambrin, C. Pignon, L. Berroueche, R. Fior, V. Martinez ; Virologie : C. Deback) ; CHU Henri Mondor, Créteil (Immunologie Clinique : Y. Lévy, S. Dominguez, J.D. Lelièvre, A.S. Lascaux, G. Melica) ; CHU Hôtel Dieu, Nantes (Maladies Infectieuses et Tropicales : E. Billaud, F. Raffi, C. Alavena ; Virologie : A. Rodallec) ; Hôpital de la Croix Rousse, Lyon (Maladies Infectieuses et Tropicales : P. Mialhes, D. Peyramond, C. Chidiac, F. Ader, F. Biron, A. Boibieux, L. Cotte, T. Ferry, T. Perpoint, J. Koffi, F. Zoulim, F. Bailly, P. Lack, M. Maynard, S. Radenne, M. Amiri ; Virologie : Caroline Scholtes, T.T. Le-Thi) ; CHU Dijon, Dijon (Département d'infectiologie : L. Piroth, P. Chavanet M. Duong Van Huyen, M. Buisson, A. Waldner-Combernoux, S. Mahy, R. Binois, A.L. Simonet-Lann, D. Croisier-Bertin) ; CH Perpignan, Perpignan (Maladies infectieuses et tropicales : H. Aumaitre) ; CHU Robert Debré, Reims (Médecine interne, maladies infectieuses et immunologie clinique : F. Bani-Sadr, D. Lambert, Y. Nguen, C. Rouger, J.L. Berger) ; CHRU Strasbourg (Le Trait d'Union : D. Rey, M. Partisani, M.L. Batard, C. Cheneau, M. Priestser, C. Bernard-Henry, E. de Mautort, Virologie : P. Gantner et S. Fafi-Kremer)

Data collection: D. Beniken, A.-S. Braik, C. Lions, A.-S. Rittleng, P. Honoré, V. Paysan, S. Breaud, A. Joulie, M. Mole, C. Bolliot, F. Touam, F. André, H. Hue, L. Larmet, C. Brochier, V. Thoirain, M. Raho-Moussa, S. Ogoudjodi, D. Bornarel, S. Gohier, C. Chesnel, G. Maradan, C. Taieb, S. Hadjoudj, M. Malet, I. Kmiec, P. Fischer, A. Palacin, M.-P. Pietri, V. Le Baut, P. Guet, S. Le Pui, M. Mebarki, A. Adda-Lievine

Management, statistical analyses: E. Boerg, V. Conte, L. Dequae-Merchadou, N. Douiri, C. Gilbert, S. Gillet, F. Marcellin, M. Mora, C. Protopopescu, S. Tezkratt

Funding: ANRS

Co-funding: Roche, Schering Plough, GSK, BMS, Merck-Serono

