



AGENCE NATIONALE DE RECHERCHES SUR LE SIDA
NATIONAL AGENCY FOR AIDS RESEARCH

The logo for Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) consists of the word 'Inserm' in a bold, black, sans-serif font. A small red dot is positioned below the letter 'i'.

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Cohorte de sujets co-infectés par les Virus de l'Immunodéficience Humaine et de l'Hépatite C

« ANRS CO13 - HEPAVIH »

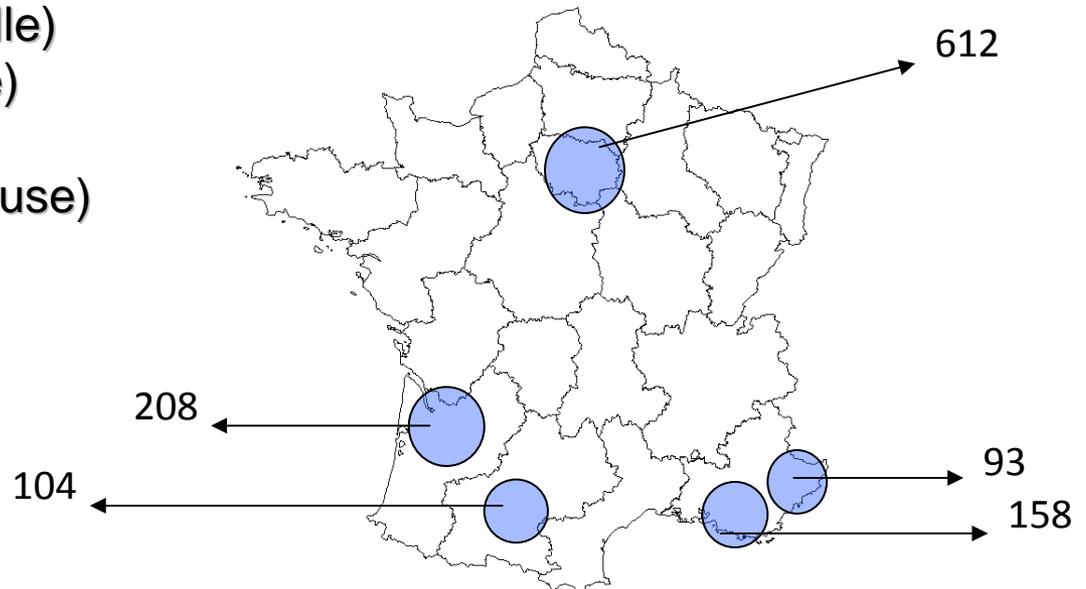
Groupe recherche SPLIF, CMIT
JNI, Juin 2010

CENTRES PARTICIPANTS

17 centres cliniques

1175 patients (dont 1048 PCR VHC+)

- Cochin
- Tenon
- Pitié Salpêtrière
- Ste Marguerite (Marseille)
- CHU Purpan (Toulouse)
- Avicenne
- Joseph Ducuing (Toulouse)
- Archet (Nice)
- Saint Antoine
- Saint Louis
- Bichat
- Bicêtre
- Necker
- Paul Brousse
- Cohorte AQUITAINE (CHU Bordeaux :
St André, Pellegrin, Ht Lévêque



OBJECTIFS à court terme (1 à 2 ans)

- Décrire les caractéristiques des patients co-infectés pris en charge
- Analyser les facteurs associés à :
 - la prise en charge de l'hépatite C
 - la mise sous traitement
 - la poursuite ou l'arrêt du traitement
- Valider la performance sur le terrain des marqueurs de substitution à la ponction biopsie hépatique (Fibrotest®, Fibroscan®, ...)

OBJECTIFS

à moyen (3 à 4 ans) et long terme (5 à 6 ans)

Etudier :

- L'évolution des hépatites sous traitement anti-VHC
- La tolérance des traitements anti VIH et anti VHC
- L'impact du traitement anti-VHC sur l'observance du traitement anti-VIH et la qualité de vie
- L'incidence et les facteurs de risque de cirrhose, décompensation, CHC
- L'effet des ARV sur l'évolution des hépatites
- Les interactions entre les différents virus des hépatites :B,D

SCHEMA

- Collaboration prospective multicentrique
- Suivi longitudinal (5 ans minimum)
- Cohorte fermée
- Patients
 - Adultes
 - VIH/VHC,
 - PCR+ ou guéri post traitement

Caractéristiques socio-démographiques et facteurs de risque (n=1048 chroniques)

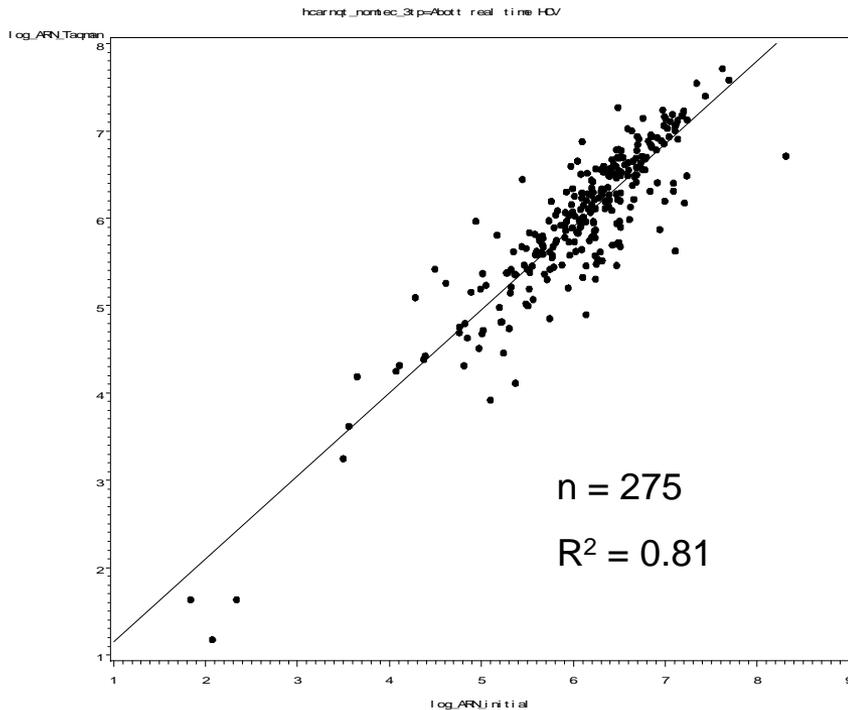
Sexe (H)	70%
Age (médiane – étendue)	45 (18-81)
CD4 (médiane, étendue)	438 (3-2016)
HAART	90%
ARN VIH indétectable	68%
Accès au traitement anti VHC	60,7%
Génotype VHC	
1	56%
2	3,8%
3	18,1%
4	21,8%
5	0,3%

Charge virale VHC à l'inclusion

	médiane	(étendue)
- Roche Cobas TaqMan (n = 939=)	6,1	(1,2 – > 7,8)

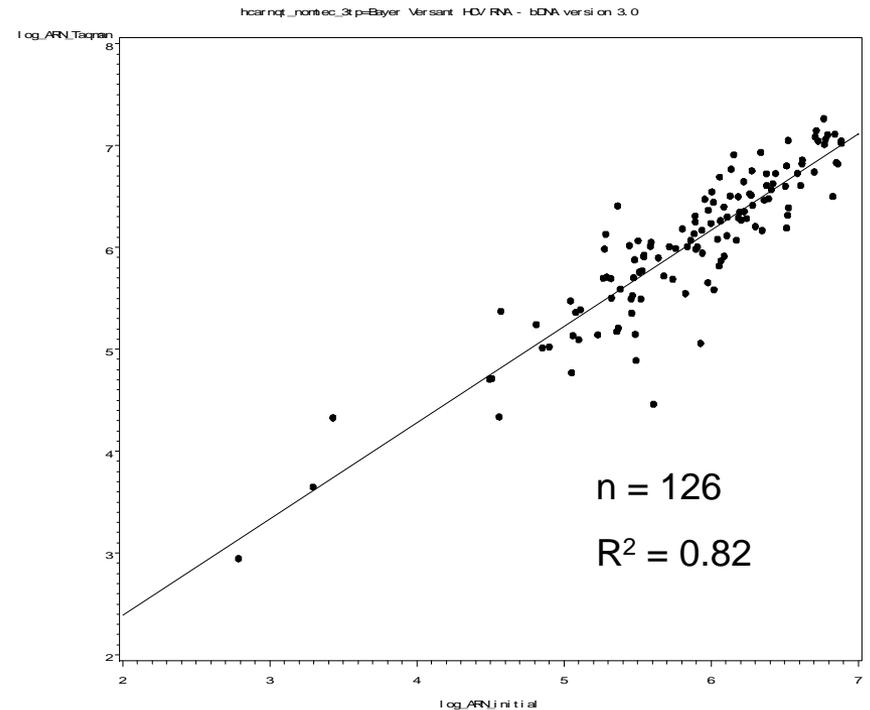
Corrélation entre les techniques charge virale VHC à l'inclusion

Taqman



Valeur initiale
Abbott

Taqman



Valeur initiale Bayer

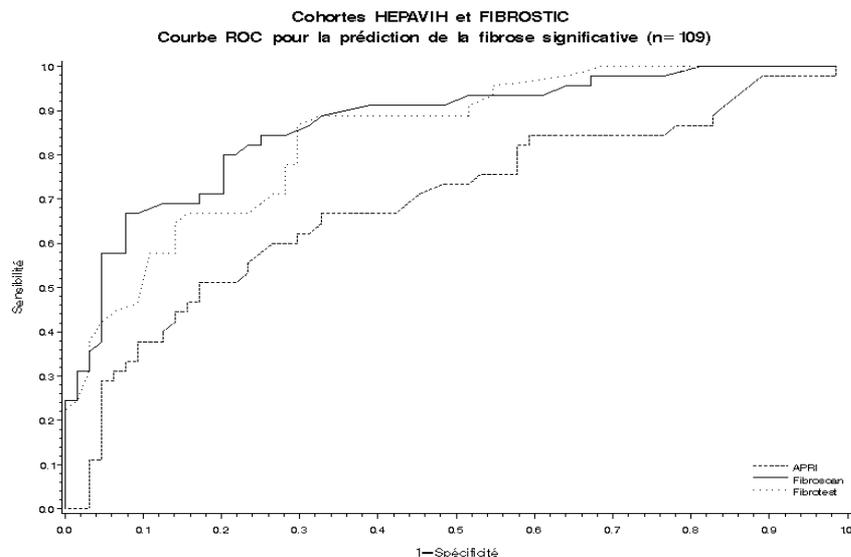
Factors associated with access to HCV treatment

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)
Age (<i>OR for 10 years increase</i>)	0.05	0.73 (0.52-1.09)	0.03	0.67 (0.48-0.96)
Nb years since HCV positive test	0.01	0.64 (0.46-0.87)	0.01	0.62 (0.44-0.88)
Severe fibrosis	<0.0001	2.72 (1.73-4.28)	<0.0001	3.17 (1.95-5.15)
Having children	0.04	0.62 (0.40-0.98)	0.04	0.61 (0.38-0.98)
<i>Perceived non effectiveness and high severity of side effects of HCV treatment</i>	0.14	0.69 (0.42-1.12)	0.05	0.64 (0.39-1.00)
Physician not involved in HCV care	0.01	0.50 (0.30-0.85)	0.02	0.61 (0.29-0.91)

Performance des tests non invasifs de fibrose

- **Collaboration FIBROSTIC - HEPAVIH**
 - FIBROSTIC : étude nationale, transversale de 1993 patients inclus dont 110 co-infectés par le VIH.
- **109 pts** (83 Hepavih+ 26 Fibrostatic) de ayant PBH, Fibrotest , FS dans un délai < 1 an
- **Relecture centralisée des PBH** (V Paradis)
- Etude de la performance diagnostique de chaque test comparé à la PBH pour prédire une cirrhose ou une fibrose significative
 - aire sous la courbe ROC (AUC)

Performance diagnostique des tests pour la fibrose significative ($F \geq 2$)



Prévalence μ F_2 : 41%

Comparaison des AUC $p=0,005$

(avec FS vs FT $p=0,582$;

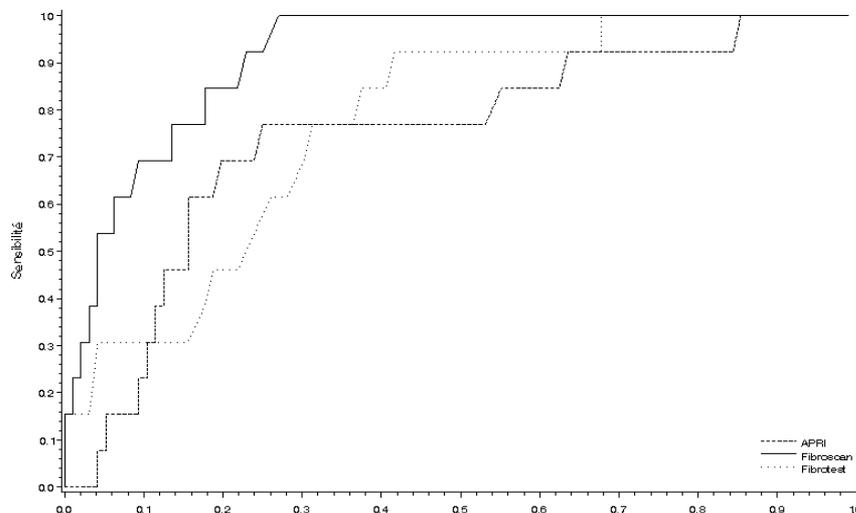
FS vs APRI $p=0,002$;

FT vs APRI $p=0,007$)

	Fibroscan	Fibrotest	Apri $\leq 0,5$	Apri $> 1,5$
Se	84%	89%	80%	33%
Sp	75%	59%	42%	91%
VPP	70%	61%	49%	71%
VPN	87%	88%	75%	66%
% bien classés	79%	72%	39%	
AUC	0,87	0,84	0,69	

Performance diagnostique des tests pour la cirrhose (F4)

Cohortes HEPAVIH et FIBROSTIC
Courbe ROC pour la prédiction de la cirrhose (n= 109)



Prévalence F4 = 12%

Comparaison des AUC $p=0,009$

(avec FS vs FT $p=0,005$;

FS vs APRI $p=0,039$;

FT vs APRI $p=0,715$)

	Fibroscan	Fibrotest	Apri ≤ 1	Apri > 2
Se	77%	62%	77%	31%
Sp	87%	74%	74%	90%
VPP	44%	24%	29%	29%
VPN	97%	93%	96%	91%
% bien classés	85%	73%	69%	
AUC	0,92	0,78	0,74	

Facteurs de risque de discordance entre Fibrotest^o and Fibroscan^o

➤ Analyse multivariée : incluant tous les facteurs avec $p < 0.10$ en univariée sauf atazanavir très corrélé à la bilirubine et AST très corrélée aux ALT

	OR (95%CI)	p
Sexe : H vs F	4.5 (1.9-10.5)	0.0005
Lipodystrophies	2.1 (1.1-4.2)	0.03
γ GT > normal	2.9 (1.3-6.6)	0.01
Bilirubine >17 (μ mol/L)	2.5 (1.3-4.7)	0.007
A2macroglobulin > 3 (g/L)	5.2 (2.6-10.7)	<0.0001

Analyse des facteurs associés à la fibrose

Pts PCR VHC+, ayant un Fibroscan à l'inclusion
Comparaison des Fibroscan < et \geq 9,5 Kpa

	OR (95% IC)	P value
Sexe : H vs F	2.0 (1.1 – 3.5)	0.018
Transmission VHC par toxicomanie	2.0 (1.3 – 3.6)	0.018
Durée de didanosine > 5 mois	1.69 (1.02- 2.79)	0.04
Lipodystrophies	2.0 (1.2-3.3)	0.01
Homa Test > 3,8	1.12 (1.04-1.2)	0.005

Caractéristiques des hépatocarcinomes

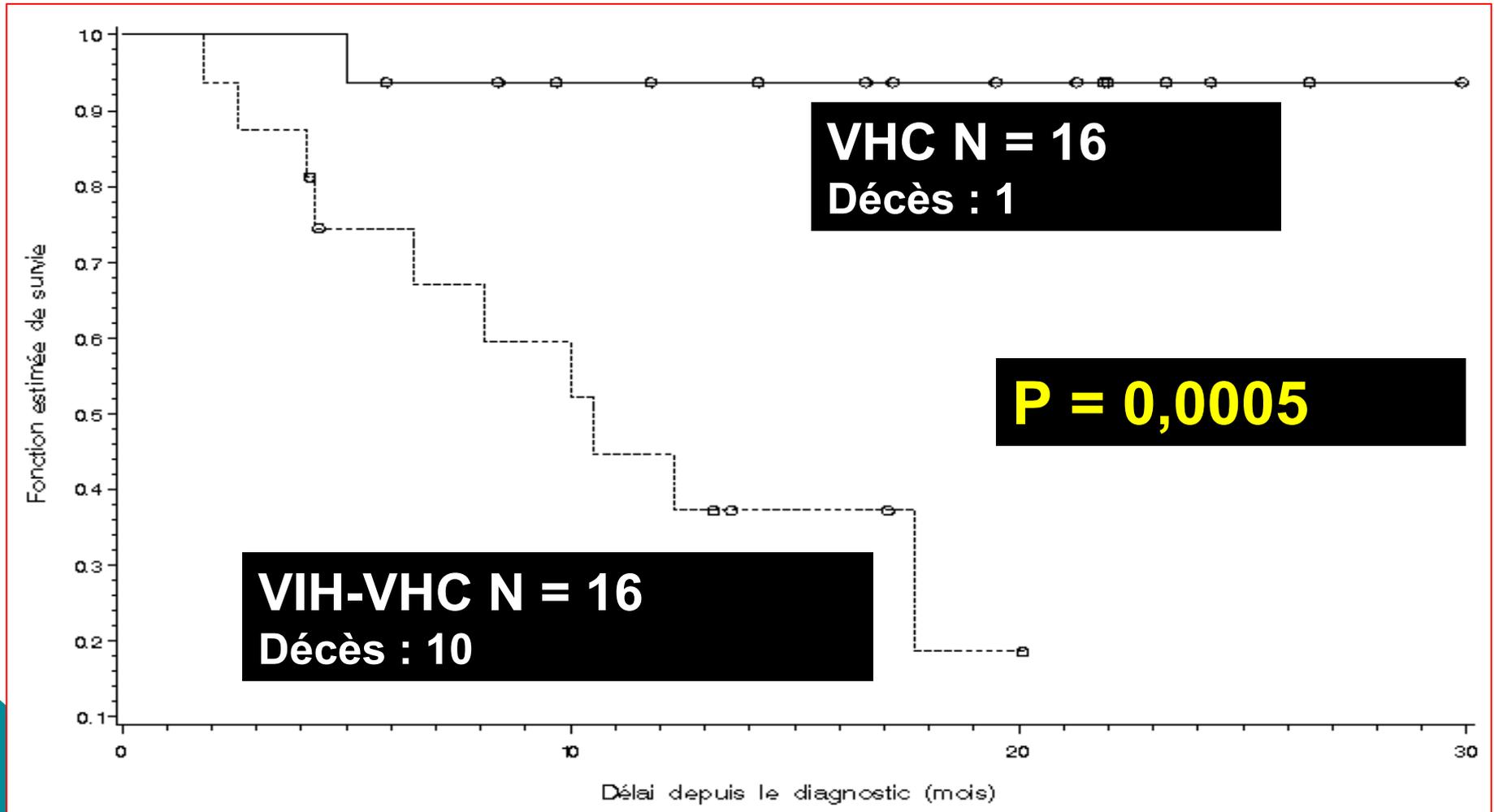
Collaboration CIRVIR HEPAVIH

Chez les patients coinfectés VIH-VHC, par comparaison avec les patients mono-infectés par le VHC, le **CHC** :

- survient à un **âge plus jeune** (48 vs 60 ans)
- est **plus évolué** (plus de nodules, d'obstruction portale, de taux d'AFP élevée)
- est moins accessible à un traitement curatif
- est associé à une **moindre survie**

Probabilité de survie des hépatocarcinomes

Mortalité



PROJETS en cours 2010

- **Clinique**
 - Troubles psychiatriques
 - Incidence et facteurs de risque des tumeurs hépatiques
 - Accès à la transplantation
- **Pharmacologie- Génétique**
 - Etude de l'IL28b et des facteurs génétiques prédictifs de fibrogénèse
 - Impact des concentration de RBV sur la RV et Hb
 - Concentrations des ARV et fibrose
- **Virologie**
 - Tropicisme et fibrose
 - Facteurs associés aux charges virales VHC élevées
- **Sciences sociales**
 - Qualité de vie, fatigue, colère, consommation d'alcool chez les patients co-infectés
 - Observance du ttt anti VHC.;

EQUIPE HEPAVIH

Investigateurs principaux : D Salmon, F Dabis

Chef de projet : M Winnock

Comité de Pilotage : Y. Benhamou, P. Carrieri, F. Dabis, J. Izopet, M.A. Loko, D. Salmon, P. Sogni, B. Spire, M.Winnock

Conseil Scientifique :

P. Trimoulet, V. Paradis, C. Katlama, MA Valantin, G. Pialoux, Ph. Bonnard, I. Poizot Martin, E. Rosenthal, A. Bicart Sée, 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, M.L. Chaix, C Solas, H. Fontaine, G. Chêne, D. Costagliola, L. Allain, L Serfaty, AM Roque.

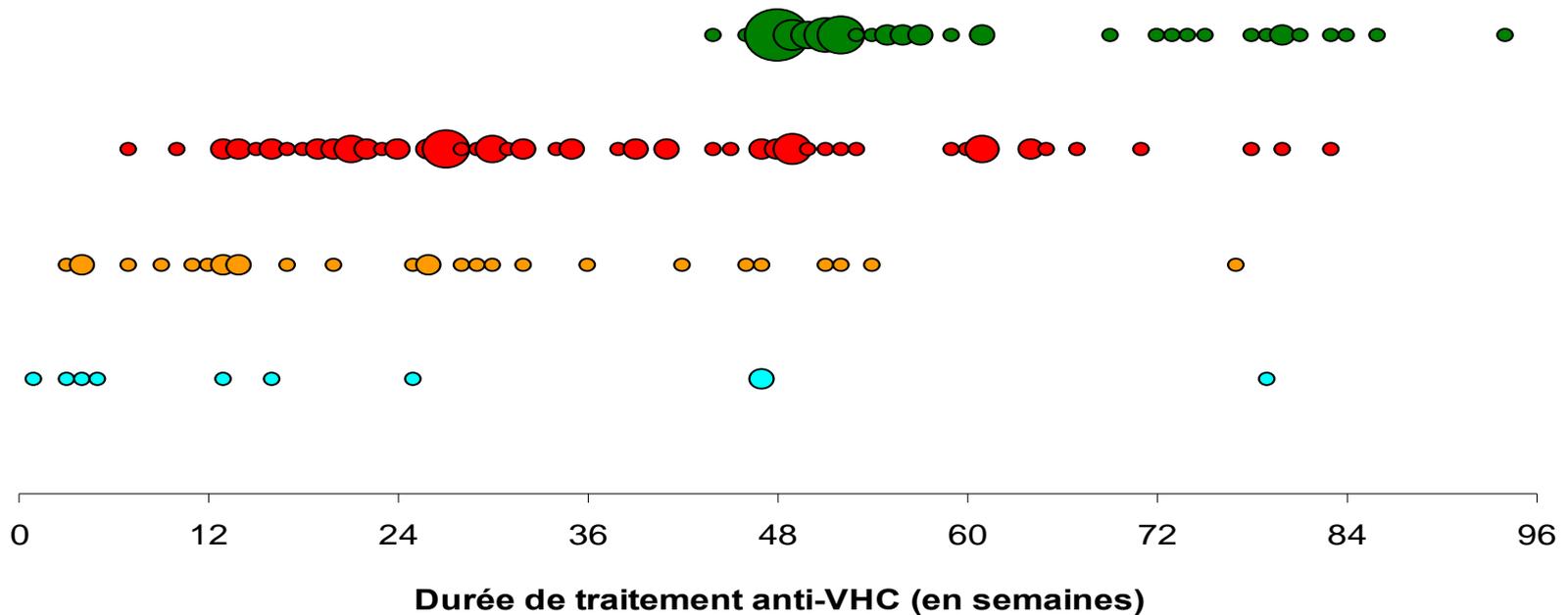
Promotion et Financement : ANRS

Co-financement : Laboratoires Roche, Schering, Abbott, GSK

Traitement anti-VHC :

au moins un traitement : 636/1048 pts PCR+ (60,7%)

Durées de traitement anti-VHC pour les traitements arrêtés



● Succès (n=56)

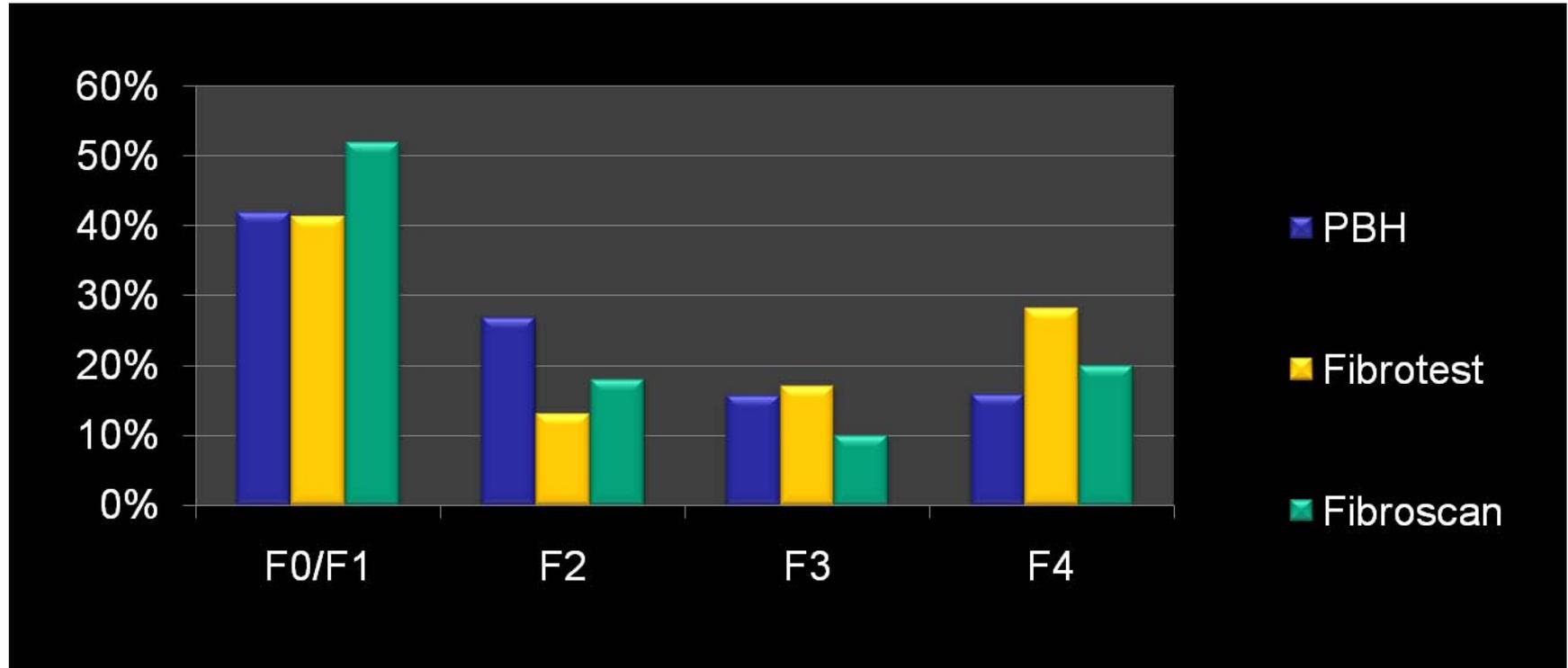
● Echec virologique (n=74)

● Effets secondaires (n=28)

● Autres raisons (n=10)

Biopsie hépatique et tests de fibrose

- Caractéristiques VHC – fibrose hépatique (ARN VHC+ N = 949)



PBH (N=189), Fibrotest (N=692), Fibroscan (N=783)

Fibroscan : F0, F1 : $\leq 7,1$; F2 : $[7,2-9,5]$; F3 : $[9,6-12,5]$; F4 : $>12,5$ KPa