

Facteurs de risque de cancer primitif du foie chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC

D. Salmon , A. Gervais, J. Durant, H. Stitou, Y. Quertainmont, E. Teicher, K. Barange,
F. Bani Sadr pour la cohorte Hepavih-ANRS CO13

Introduction

- Depuis le contrôle du VIH sous HAART et après plusieurs décades d'évolution de la maladie VHC, une augmentation des complications du VHC a été observée

Parmi les décès liés au VHC , augmentation des CHC : 2000: 15%, 2005: 25%

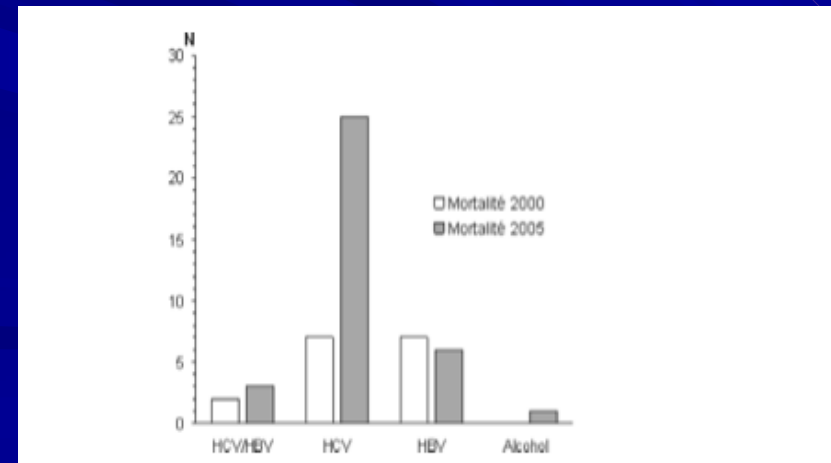
Table 2 Characteristics of patients who died from ESLD in 1995, 1997, 2001 and 2003

Variable	1995 (n = 21)	1997 (n = 36)	2001 (n = 38)	2003 (n = 27)	P-value
Sex, male, no (%)	15 (71.4)	30 (83.3)	30 (78.9)	22 (81)	NS*
Mean age, years (range)	41 (26–66)	42 (31–62)	42 (32–69)	42 (36–54)	NS*
Injection drug use, no (%)	6 (28.5)	14 (38.8)	29 (76.3)	26/26 (100)	<0.05*
Alcohol consumption, no (%)	8 (38.0)	12 (33.3)	25 (65.7)	25 (92.6)	<0.05*
HBsAg positive, no (%)	8 (38.1)	15 (41.7)	8 (21.1)	2 (7.4)	<0.01
HCC, no (%)	1 (4.7)	4 (11.1)	9 (25.0)†	4 (14.8)	NS*
Anti-HCV treatment, no (%)	4 (19.0)	3 (8.3)	10 (26.3)	12 (44.4)	<0.05*
CD4 count (cells/mm ³), median (IQR)	113 (27–257)	131 (46–306)	158 (72–303)	132 (66–350)	NS*
HAART, no (%)	0	15 (41.6)	28 (73.6)	23 (85.0)	<0.01*

ESLD, end-stage liver disease; HCV, hepatitis C virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HAART, highly active antiretroviral therapy; IQR, interquartile range.

*Pearson chi-square used for comparisons between the four groups (1995, 1997, 2001, 2003).

†Chi-square for trends (1995, 1997, 2001), P = 0.03.



Introduction

- **Par rapport aux patients mono infectés VHC, les tumeurs du foie :**
 - surviennent à un âge plus jeune
 - évoluent de façon plus agressive
 - sont associées à une moindre survie¹
- **Une meilleure connaissance des facteurs de risque est nécessaire pour envisager des mesures préventives**

Facteurs de risque au cours de la monoinfection C

- **Le principal facteur de risque est la cirrhose et sa sévérité** (décompensation, plaquettes basses..)
- **Autres facteurs de risque :**
 - Âge
 - Sexe masculin
 - Insulino résistance et diabète
 - Stéatose
 - Alcool
 - Hépatite B chronique
 - Porphyrurie cutanée tardive

Objectif

- **Etudier les facteurs de risque de survenue d'une tumeur primitive du foie chez les patients co-infectés VIH- VHC et cirrhotiques**

Méthode : sous étude dans la cohorte HEPAVIH ANRS CO 13

- Cohorte prospective multicentrique
- 17 centres cliniques :
 - Ile de France
 - Bordeaux
 - Marseille
 - Nice
 - Toulouse
- Inclusions :
 - 1048 porteurs chroniques ARN VHC
 - 127 guéris après traitement anti-VHC
- Centres de Gestion :
 - INSERM U897
 - INSERM UMR912



Méthodes

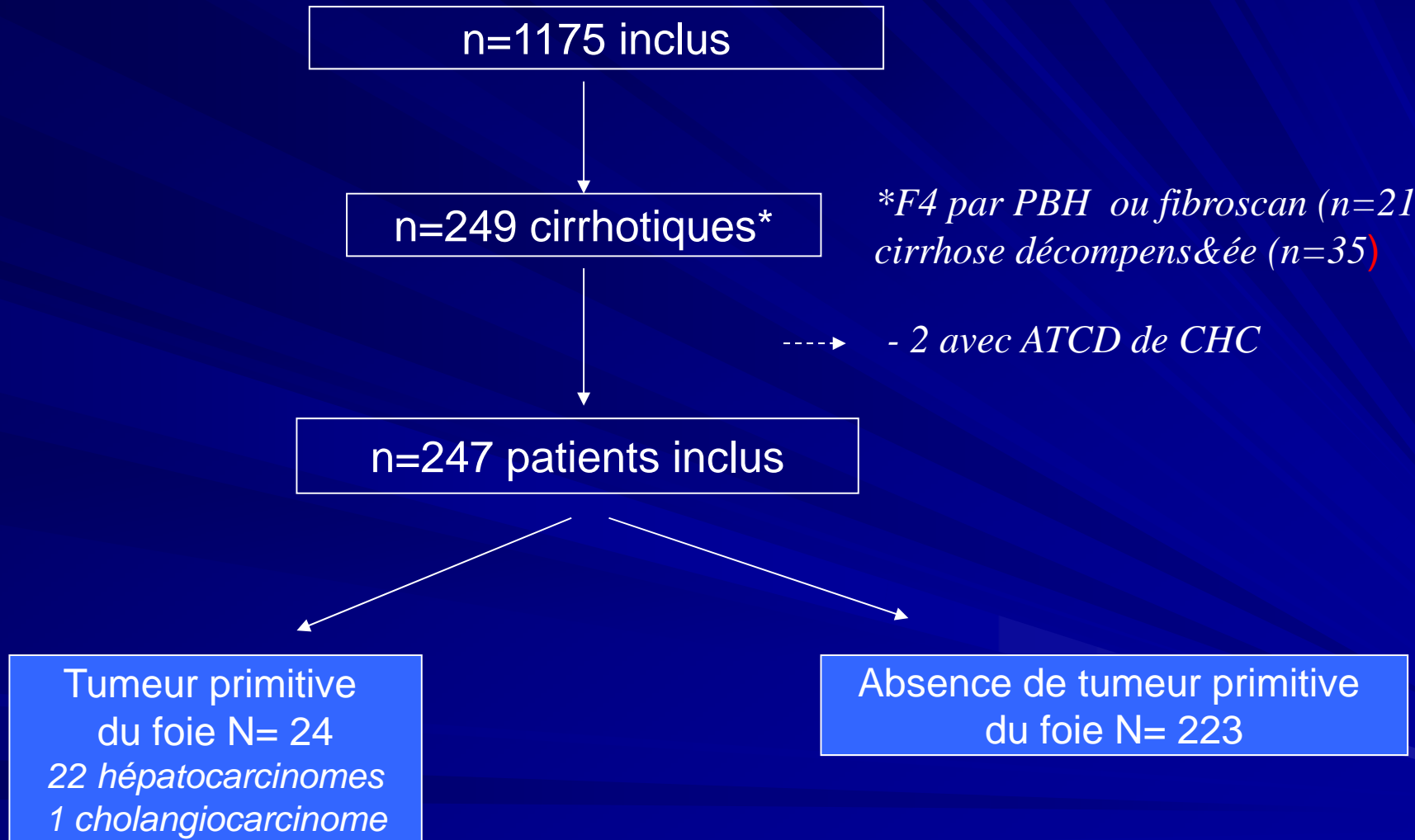
■ Population sélectionnée :

- patients coinfectés VIH VHC
- cirrhotiques (ATCD de décompensation hépatique, PBH =F4 ou fibroscan \geq 12,5kpa)
- sans tumeur primitive déclarée avant l'inclusion dans la cohorte

■ Analyse

- comparaison des données d'inclusion des patients ayant développé une tumeur du foie au cours du suivi à celles de patients sans tumeur primitive du foie
- analyse uni et multivariée

Population et incidence



Incidence après un suivi moyen de 30 mois : 3,6% à un an et 6,3% à 2 ans

Caractéristiques de la population et infection VIH

	Tumeur du foie N=24	Pas de tumeur N=223	p
Âge	49,2 ans	46,6 ans	0,06
Age > 50 ans	41,7%	23,3%	0,048
Sexe masculin	91,7%	77,6%	0,12
Charge virale VIH détectable	45,8%	27,9%	0,29
CD4 < 200/mm ³	30,4%	17,9%	0,14
HOMA > 3,8	66,7%	35,3%	0,016
Marqueurs VHB	71,4%	73%	0,86

Caractéristiques VHC

	Tumeur du foie N=24	Pas de tumeur N=223	p
ATCD de décompensation	20,8%	13,8%	0,29
Durée de l'infection VHC (années)	7,2	6,4	0,40
ATCD Tt VHC	58,3%	58,7%	0,97
Plaquettes/mm3	105.000	148.000	0,004
TP	80%	87%	0,01
γ GT (UI/ULN)	5,2	3,7	0,01
PAL (UI/ULN)	1,3	1	0,0009
Elastcité (Kpa)	17,1	16,8	0,22
Alphafoetoprotéine (ng/ml)	56,7	15	0,0004

Analyse uni-variée

Facteurs associés au risque de survenue de tumeur primitive du foie

	RR estimé	IC à 95%	p
Age	1,8	1,1-3,0	0,019
Sexe masculin	3	0,7-5,9	0,13
Taux de CD4 (≤ 200 vs > 200 /mm ³)	1,9	0,7-4,7	0,19
HOMA ($> 3,8$ vs $\leq 3,8$)	3,6	1,2-10,6	0,02
ATCD de décompensation	2,8	1,2-6,8	0,02
Durée de l'infection par le VHC	1,1	0,9-1,1	0,15
TP	0,5	0,4-0,7	0,0002
α foetoprotéine	1,9	1,3-2,7	0,0003

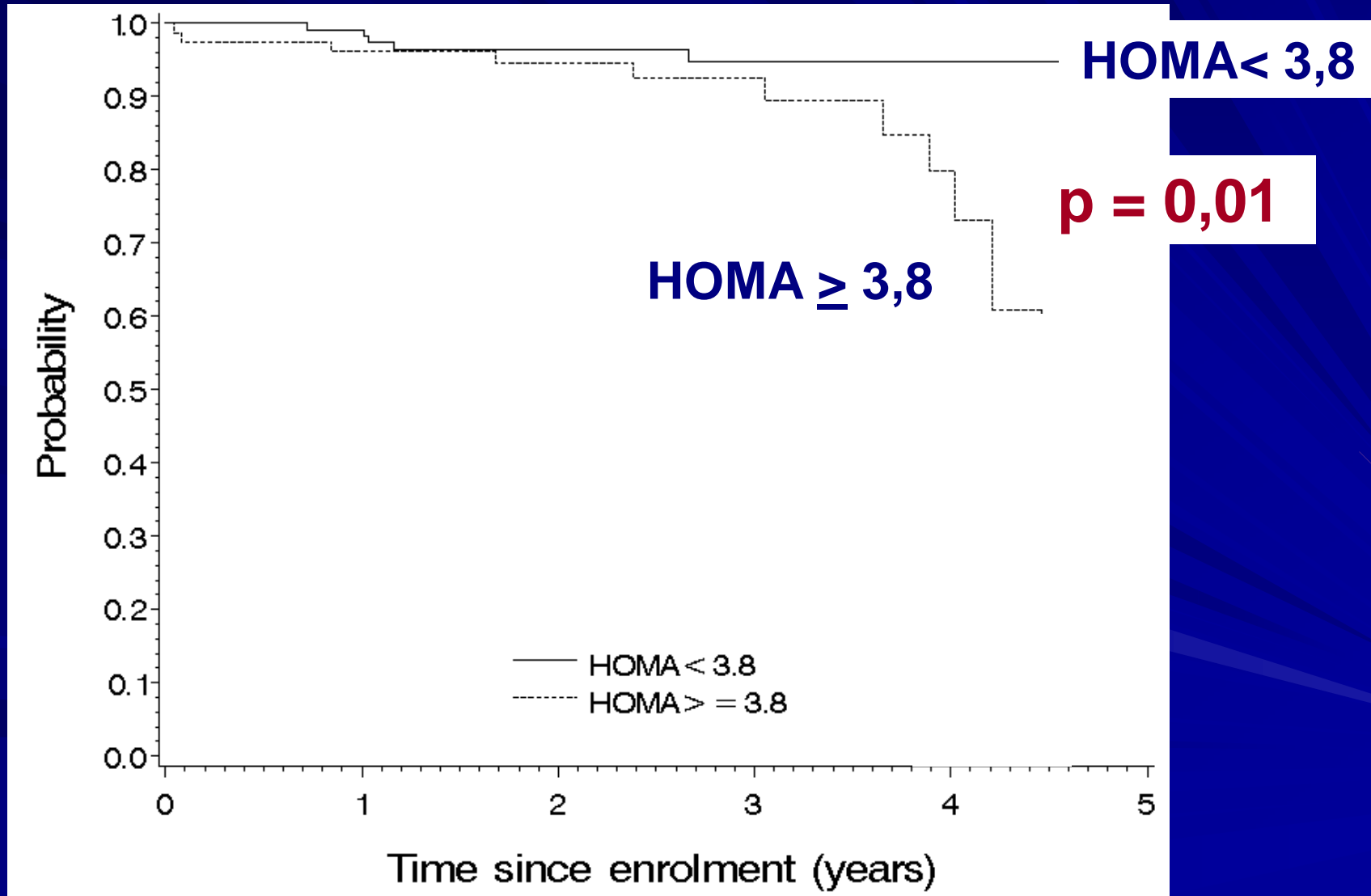
Analyse multivariée

Facteurs associés au risque de survenue de tumeur primitive du foie prenant en compte les variables avec $p < 0,20$.

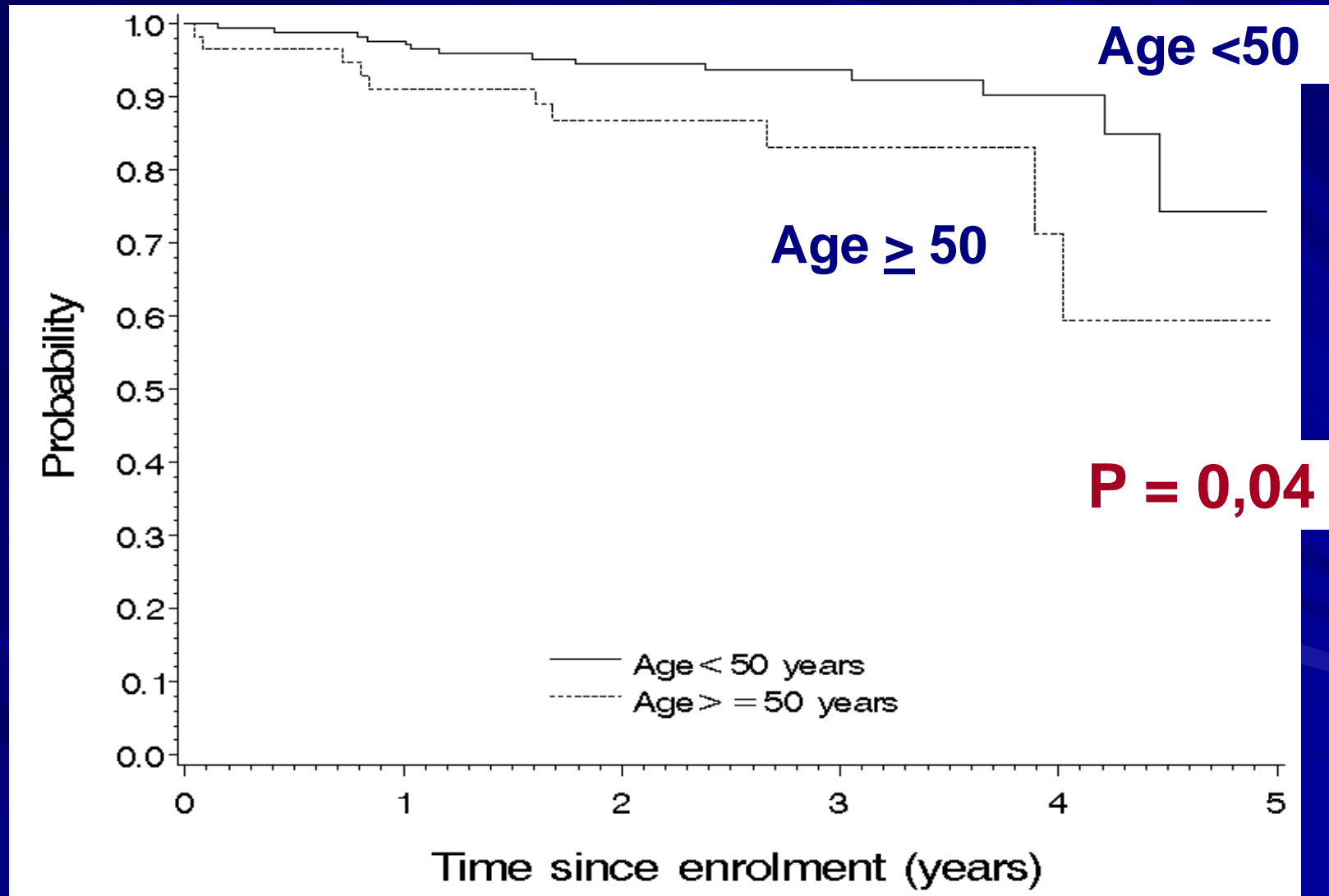
Choix d'exclure les variables associées à une fonction hépatique dégradée (TP, plaquettes)

	OR estimé	IC à 95%	p
Age > 50 ans	3,3	1,09-2	0,04
HOMA > 3,8	3,8	1,1-2,6	0,02
α foetoprotéine (par augmentation de 100 ng/ml)	1,1	1,03-1,12	0,0003

Courbe de survie sans CHC en fonction du HOMA



Courbe de survie sans CHC selon l'âge



Conclusions

- Chez les patients co-infectés VIH-VHC et cirrhotiques, l'incidence du cancer du foie était de l'ordre de 3,6 % à 1 an et de 6,3 % à 2 ans, soit globalement similaire à celle des patients mono-infectés.
- L'âge et l'insulino-résistance, mesurée par le test du HOMA étaient associés de façon significative à la survenue d'un cancer du foie
- Le rôle éventuel de la gravité de la cirrhose et du déficit immunitaire demandent à être étudiés sur un échantillon plus important de patients.

Remerciements

ANRS CO13 HEPAVIH

- **Chef de projet** : M. Winnock
- **Moniteur** : MA. Loko
- **Conseil scientifique de la Cohorte HEPAVIH** : F. Bani-Sadr, A. Blcart-See, Ph. Bonnard, F. Dabis, S. Dominguez, C.Goujard, C. Katlama, K. Lacombe, C. Lascoux, , B. Marchou, D. Neau, G. Pialoux, I.Poizot-Martin, D. Salmon, MA . Valantin, E. Rosenthal, Ph Morlat
 - Y. Benhamou, P. Sogni, L. Serfaty, H Fontaine
 - J. Izopet, P. Trimoulet, AM Roque
 - V. Paradis
 - B. Spire, P. Carrieri,
 - L. Meyer, F. Boufassa
- **Investigateurs principaux**: D. Salmon, F. Dabis

Cette étude a reçu le soutien d'Abbott France, Glaxo-Smith-Kline, ViiV Health Care, Roche, Schering-Plough et du programme 'Cohortes TGIR' de l'INSERM"

Caractéristiques des 24 tumeurs au diagnostic

	N (%)
Mode de découverte	
• Surveillance échographique	18 (81%)
• Symptômes	3 (14%)
• Fortuit	5 (5%)
Hépatocarcinome	23
Cholangiocarcinome	1
Confirmation du diagnostic par biopsie	21%
Nombre de nodules	
Un	54,5%
Plusieurs	45,5%