



Persistance du risque d'évènement hépatique après guérison de l'hépatite C chez les patients coinfectés VIH/VHC

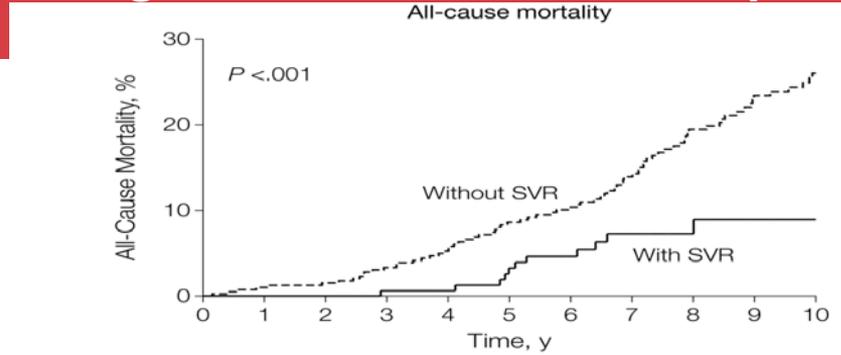
D. Salmon, C. Gilbert, P. Sogni, L. Piroth, F. Bani-Sadr, P. Mialhes, L. Wittkop

Introduction

Il existe un réel bénéfice du traitement de l'hépatite C sur la survenue de complications hépatiques.

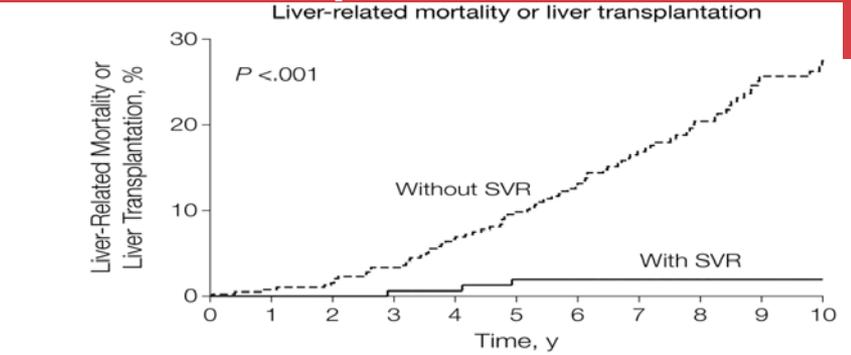
Chez les patients mono-infectés par le VHC, il persiste néanmoins un risque résiduel de complications ou de décès lié au foie plus élevé pour les CHC que pour les décompensations hépatiques (1).

Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis



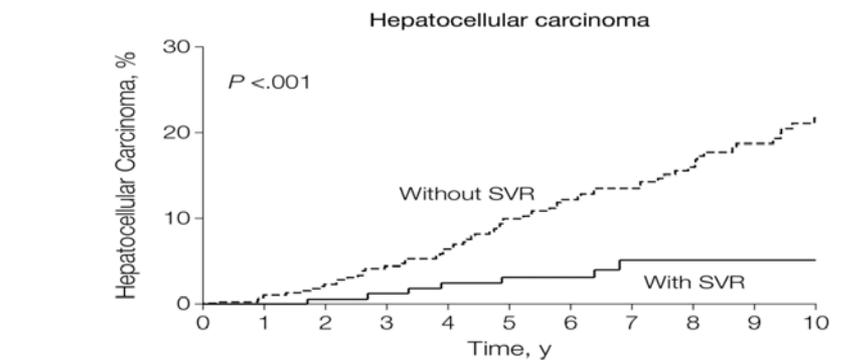
No. at risk

Without SVR	405	393	382	363	344	317	295	250	207	164	135
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28



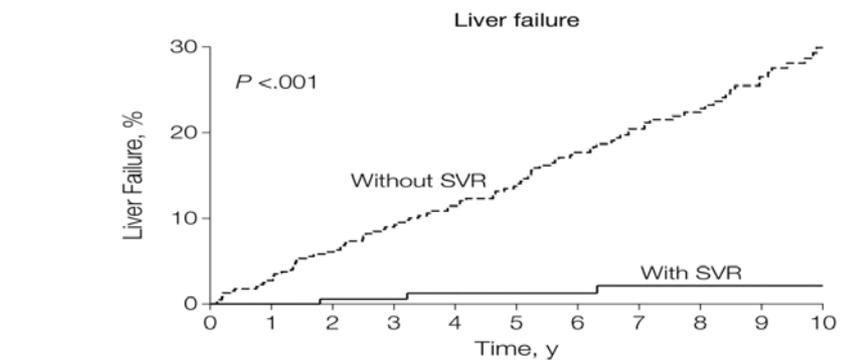
No. at risk

Without SVR	405	392	380	358	334	305	277	229	187	146	119
With SVR	192	181	168	162	155	144	125	88	56	40	28



No. at risk

Without SVR	405	390	375	349	326	294	269	229	191	151	122
With SVR	192	181	167	161	152	142	124	86	54	39	27



No. at risk

Without SVR	405	384	361	337	314	288	259	216	184	143	113
With SVR	192	180	166	160	152	141	123	88	56	40	28

Objectif

- Estimer le risque résiduel qui persiste après guérison de l'hépatite C, à moyen et long terme, chez le patient coinfecté VIH/VHC.

Critères d'inclusion

- patients coinfectés VIH/VHC
- inclus dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH
- ayant initié un traitement pour le VHC, quel que soit le type de traitement
- ayant une réponse virologique soutenue (RVS) après traitement

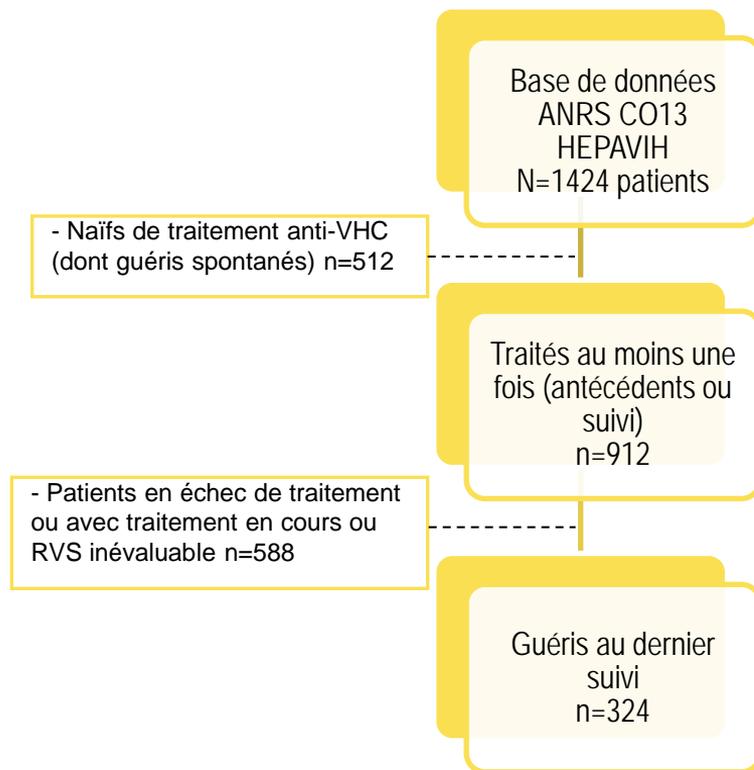
Critères de jugement

- **Principal :**
 - **Evènement hépatique :**
 - CHC, décompensation hépatique, décès lié au foie ou transplantation
 - Les décès liés au foie et transplantation ont été analysés de façon combinée
- **Secondaires :**
 - **Mortalité toutes causes**

Définitions

- **RVS**
 - ARN-VHC négatif > 3 mois post-traitement quelle que soit la durée du traitement
 - **Décompensation**
 - ascite, hémorragie digestive, ictère avec bilirubine > 2.05 mg/dl, encéphalopathie hépatique
 - **CHC**
 - confirmation histologique ou IRM (lésion focale \geq 2 cm avec réhaussement)
- ⇒ tous les évènements ont été validés par un comité de validation

Sélection de la population



Caractéristiques de la population au moment de la guérison

Caractéristiques	Total n=324	F3/F4 n=75	F0/F1/F2 n=222	p
Sexe masculin, n (%)	234 (72)	61 (81)	153 (69)	0,04
Âge en années, médiane (IQR)	45 (42-50)	46 (44-51)	45 (42-50)	0,22
CD4 /mm ³ , médiane (IQR)	450 (302-624)	300 (260-370)	463 (312-650)	0,11
BMI en kg/m ² , médiane (IQR)	22 (20-24)	22 (20-25)	22 (20-24)	0,41
Diabète, n (%)	7 (4)	2 (6)	5 (4)	0,64
Consommation excessive d'alcool, n (%)	20 (7)	6 (9)	9 (4)	0,21
Durée d'infection VHC en années, médiane (IQR)	9 (5-14)	30 (26-37)	8 (5-14)	0,03
Génotype 1, n (%)	141 (45)	42 (58)	92 (43)	0,03
Dernier traitement anti-VHC reçu = bithérapie peg-IFN/RBV, n (%)	283 (87)	59 (79)	197 (89)	0,03
Score d'élastométrie en kPa, médiane (IQR)	6,6 (5,3-9,6)	14,0 (10,8-17,5)	6,1 (4,8-7,1)	<0,0001

Résultats : évènements hépatiques

- Après un suivi médian de 3, 5 ans après la RVS, six patients ont développé un évènement hépatique
- Délai médian de survenue: 7 mois après la RVS



Résultats : incidence des évènements hépatiques

	Nombre de patients-années	Taux d'incidence /1000 PA (IC)
Population globale (n=324)	1437,37	4,17 (0,83-7,51)
Patients F3/F4 (n=75)	263,55	11,38 (0,50-22,26)
Patients F0/F1/F2 (n=222)	991,06	2,02 (0,78-3,26)

Résultats : patients avec évènement hépatique

- **Données à la survenue de l'évènement**
 - CD4 médian : 232 /mm³ (IQR : 192-270)
 - ARN VIH indétectable : 83%
 - Score médian d'élastométrie : 10,3 kPa (IQR : 9,0 ; 16,1)
 - > 12,5 kPa : 40%
 - > 9,5 kPa : 60%

Résultats : décès

- Après un délai médian de 5,3 ans après la RVS (IQR : 4,5-6,5), sept patients sont décédés



* Les mêmes patients que pour les événements hépatiques

Résultats : causes de décès

Caractéristiques	n	%
Cause de décès		
Accident vasculaire cérébral	1	16,7
Bronchopneumonie	1	16,7
Hépatocarcinome	2	33,3
Infections opportunistes multiples	1	16,7
Insuffisance coronarienne	1	16,7
Donnée manquante	1	(.)
Décès lié à		
VHC	2	33,3
VIH	1	16,7
Autre	3	50,0

Résultats : incidence des décès

	Nombre de patients-années	Taux d'incidence /1000 PA (IC)
Population globale (n=324)	1461,91	4,79 (1,24-8,34)
Patients F3/F4 (n=75)	270,14	3,70 (0,22-7,18)
Patients F0/F1/F2 (n=222)	999,69	5,00 (0,62-9,39)

Conclusion

- Le risque résiduel d'évènement hépatique après l'obtention d'une RVS chez les patients coinfectés VIH/VHC est de l'ordre de :
 - 11/1000 personnes-années chez les patients ayant une fibrose sévère
 - 2/1000 personnes-années chez ceux avec fibrose minime.
- Nécessité de continuer à suivre par échographie les patients cirrhotiques, après guérison pour dépister de façon précoce les CHC.
- Un suivi plus prolongé est nécessaire afin de déterminer si ce risque persiste au delà de quelques années.

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, C. Katlama, M.A. Valantin, G. Pialoux, I. Poizot-Martin, B. Marchou, D. Garipuy, 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, J. Chas, M.L. Chaix, C. Solas, F. Abravanel, H. Fontaine, G. Chêne, D. Costagliola, M. Guiguet, L. Piroth, A. Simon, D. Zucman, J. Polo Devoto, P. Mialhes, E. Billaud, H. Aumaitre, D. Rey, O. Segeal, S. Couffin-Cadiergues, L. Marchand
- Clinical Centres (ward / participating physicians): CHU Cochin, Paris (Médecine Interne et Maladies Infectieuses : D. Salmon, L. Alagna ; Hépatogastro-entérologie : P. Sogni ; Anatomopathologie : B. Terris ; Virologie : A. Krivine) ; CHU Pitié-Salpêtrière, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales : C. Katlama, M.A. Valantin, H. Stitou ; Hépatogastro-entérologie : Y. Benhamou ; Anatomopathologie : F. Charlotte ; Virologie : S. Fourati) ; CHU Pitié-Salpêtrière, Paris (Médecine Interne : A. Simon, P. Cacoub, S. Nafissa) ; CHU Sainte-Marguerite, Marseille (Service d'Immuno-Hématologie Clinique - CISIH : I. Poizot-Martin, O. Zaegel, M. Porcher ; Virologie : C. Tamale) ; CHU Tenon, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales : G. Pialoux, J. Chas, F. Bani-Sadr, L. Slama ; Anatomopathologie : P. Callard, F. Bendjaballah ; Virologie : C. Le Pendeven) ; 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 : J. Durant ; Anatomopathologie : J. Haudebourg, M.C. Saint-Paul ; Virologie : C. Partouche) ; CHU Avicenne, Bobigny (Médecine Interne – Unité VIH : O. Bouchaud ; Anatomopathologie : M. Ziol ; Virologie : Y. Baazia) ; Hôpital Joseph Duguin, Toulouse (Médecine Interne : M. Uzan, A. Bicart-See, D. Garipuy, M.J. Ferro-Collados ; Anatomopathologie : J. Selves ; Virologie : F. Nicot) ; CHU Bichat – Claude-Bernard, Paris (Maladies Infectieuses : Y. Yazdanpanah, A. Gervais ; Anatomopathologie : H. Adle-Biasette ; Virologie : G. Alexandre) ; CHU Saint-Louis, Paris (Maladies infectieuses : J.M. Molina, 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 : C. Viala) ; CHU Bicêtre, Paris (Médecine Interne : J.F. Delfraissy, C. Goujard, Y. Quertainmont ; Virologie : C. Pallier) ; CHU Bicêtre, Paris (Maladies Infectieuses : D. Vittecoq) ; CHU Necker, Paris (Maladies Infectieuses et Tropicales : O. Lortholary, C. Duvivier, M. Shoaï-Tehrani ; 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. Receveur, S. Caldato ; Anatomopathologie : P. Bioulac-Sage ; Virologie : P. Trimoulet, S. Reigadas) ; Hôpital du Haut-Levêque, Bordeaux (Médecine Interne : J.L. Pellegrin, J.F. Viallard, 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) ; CHU Antoine Béclère, Clamart (Médecine Interne : F. Boue, J. Polo Devoto, I. Kansau, V. Chambrin, C. Pignon, L. Berroukeche, 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 : F. Raffi, E. Billaud, C. Alavena ; Virologie : A. Rodallec) ; Hôpital de la Croix Rousse, Lyon (Maladies Infectieuses et Tropicales : D. Peyramond, C. Chidiac, P. Mialhes, 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 : T.T. Le-Thi) ; CHU Dijon, Dijon (Département d'infectiologie : P. Chavanet, L. Piroth, M. Duong Van Huyen, M. Buisson, A. Waldner-Combernoux, S. Mahy, R. Binois, A.L. Simonet-Lann, D. Croisier-Bertin) ; CHU 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) ; CHU Strasbourg (CISIH : D. Rey, M. Partrisian, P. Gautner, M.L. Batard)
- Data collection: D. Beniken, C. Lupin, M. Guignard, M. Azar, P. Honoré, V. Payssan, S. Breaux, A. Joulie, M. Mole, C. Bolliot, F. Touam, M. Shoaï-Tehrani, F. André, R. Kherraz, J. Baume, H. Hue, L. Larmet, C. Brochier, V. Thoirain, M. Raho-Moussa, D. Bornarel, S. Gohier, C. Chesnel, G. Maradan, C. Taieb, S. Hadjoudj, M. Malet, I. Kmiec, P. Fischer
- Management, statistical analyses: O. Cheminat, V. Conte, J. Delaune, L. Dequae Merchadou, N. Douiri, S. Gillet, C. Gilbert, L. Esterle, C. Lions, F. Marcellin, M. Mora, C. Moulaman, C. Protopopescu
- Funding: ANRS
- Co-funding: Roche, Schering Plough, GSK