

Prévalence de la fibrose hépatique F3/F4 au sein de la cohorte ANRS CO13 - HEPAVIH

Isabelle Poizot-Martin¹, Philippe Bonnard², Maria Winnock³, Laurence Dequae Merchadou³,
Gilles Pialoux², et le groupe d'étude HEPAVIH



- ¹ CISIH SUD- Pôle Oncologie Spécialités Médicales et Chirurgicales, CHU- Sainte Marguerite, APMH- Marseille;
² Service des Maladies Infectieuses, Hôpital Tenon, Paris;
³ INSERM U897, Université Victor Ségalen, Bordeaux



La Cohorte HEPAVIH- ANRS C013

• Collaboration prospective multicentrique :

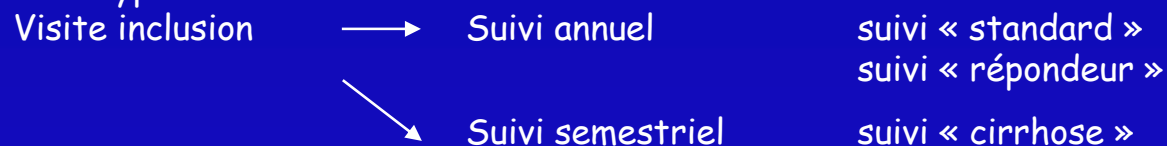
- Trois cohortes ANRS [Aquitaine ANRS CO03, Seroco/Hemoco ANRS CO02, Ribavic ANRS CO07]
- Quatorze centres cliniques [CHU Paris: Cochin, Pitié Salpêtrière, Tenon, Bichat Claude Bernard, Saint Louis, Saint Antoine, Bicêtre, Avicenne, Necker, Paul Brousse, CHU- Sainte Marguerite à Marseille, CHU de L'Archet à Nice, CHU de Purpan et Joseph Ducuing à Toulouse]
- Taille : 1000 patients (ARN VHC+)
- Durée du suivi : 5 ans renouvelables

• Critères d'inclusion

- > 18 ans
- infectés par le VIH1
- porteurs du virus de l'hépatite C (ARN VHC+) datant de plus d'un an ou guéris après traitement
- quelles que soient les dates de contagé du VIH et du VHC
- quels que soient les traitements de l'infection par le VIH et le VHC
- quel que soit leur statut vis-à-vis de l'hépatite B

• Calendrier de suivi:

Trois types de suivi :



Objectif

Estimer la prévalence de la fibrose hépatique extensive (F3/F4) parmi les patients inclus dans la cohorte HEPAVIH.

Méthode

- Etude transversale portant sur les patients ayant eu au moins un examen pour évaluation de la fibrose hépatique et présentant un Score METAVIR F3 ou F4 déterminé par :
 - Ponction biopsie hépatique (PBH) Ou
 - Fibroscan® (FS) (F3: >9,5 Kpa; F4: >12,5Kpa) Ou
 - Fibrotest® (FT)
- Pour les patients scorés F4, le diagnostic de cirrhose est validé par le médecin du centre investigateur.

Résultats

- Au 25 Mars 2008, les données de 595 patients inclus dans la base sont analysables: 588 patients ont eu une évaluation de la fibrose par au moins un test.

PBH N= 379 (64,5%)	score Métavir : F3	69 / 379	(18,2%)	← n= 134	
	F4	65 / 379	(17,2%)		
Fibroscan N= 415 (70,6%)	F3 (> 9,5 Kpa)	45/415	(10,8%)	← n= 81	40 FS + 41 PBH FO-2
	F4 (>12,5 Kpa)*	94/415	(22,6%)		
Fibrotest N= 543 (92,4%)	F3	93/543	(17,1%)	← n= 121	17 PBH FO-2 + 34 FS FO-2 + 41 PBH+FS FO-2 + 29 FT
	F4	182/543	(33,5%)		

*FS > à 20 Kpa: n= 11,3%



Population étudiée: n= 336 patients
avec un résultat F3/F4 par PBH ou FS ou FT

Résultats

- **N= 336: 80,4% d'Hommes**

Age médian (min;max): 45 ans (27-70)

AgHBS +: 2,2%

- **Caractéristiques VIH:**

- Médiane de durée de Suivi: 17 ans (1- 25)

- Médiane CD4/mm³ (IQ): 411 (46- 1228)

- Nadir Médian/mm³ (IQ): 120 (0- 833)

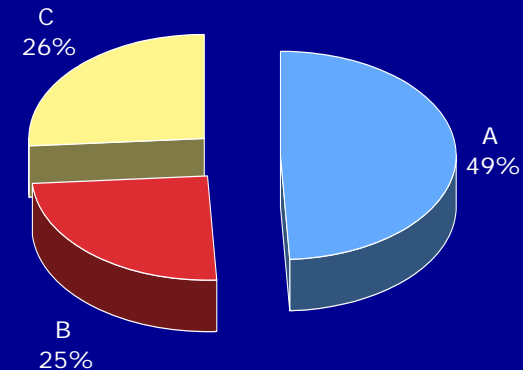
- > 500/mm³: 37%

- Médiane CV* (log/ml) (IQ): 2,7 (1,5- 5,1)

- %< valeur seuil: 74,1% (n= 226)

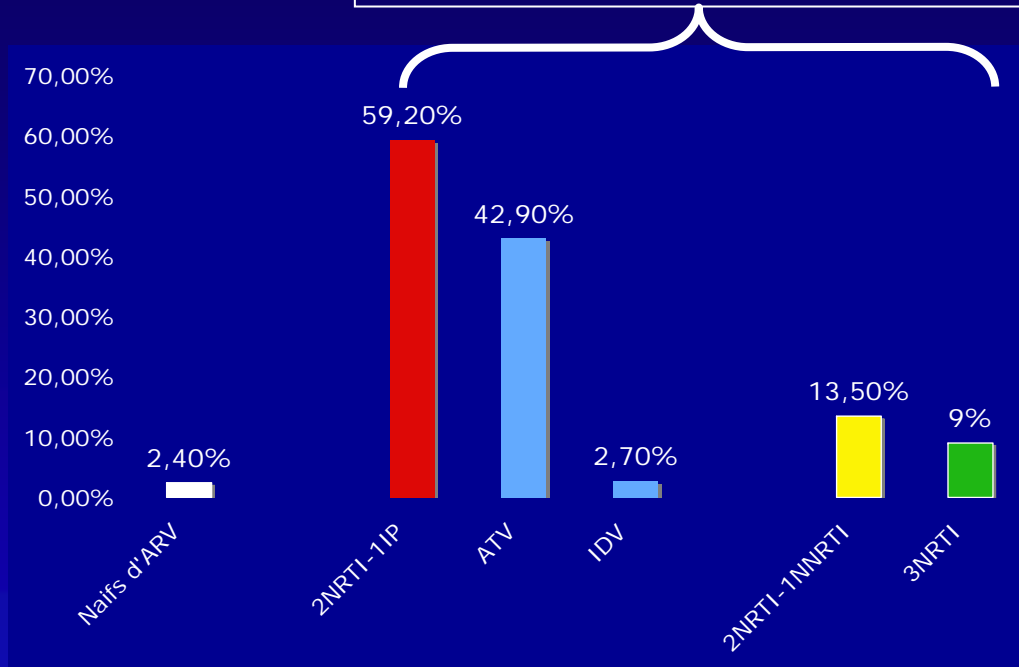
- (*Patients sous ARV: n= 305)

- Stade CDC



Résultats

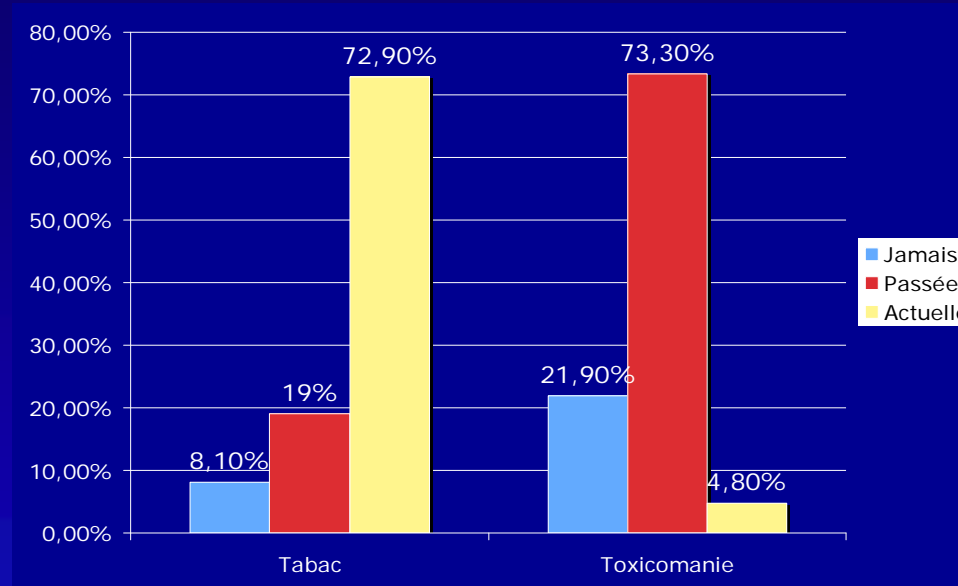
• Durée médiane d'exposition aux ARV (min;max): 10 ans (0-20)



17 ans de séropositivité
45 ans en médiane
74% de non- SIDA
CV < valeur seuil: 74%
CD4 > 500/mm³: 37%

HEPAVIH Patients F3/F4: Tabac et Toxiques ass.

- 72,9% des patients sont fumeurs et 73,3% déclarent avoir consommé des drogues par le passé



• N = 310 VHC+	RR	p
Tabac > 15 PA	1,9 (1,1 -3,6)	0,03

Pessione F et al, Hepatology 2001;34:121-5

- N = 270 VHC+

Cannabis quotidien (>1joint/j) et Vitesse de Progression de la Fibrose

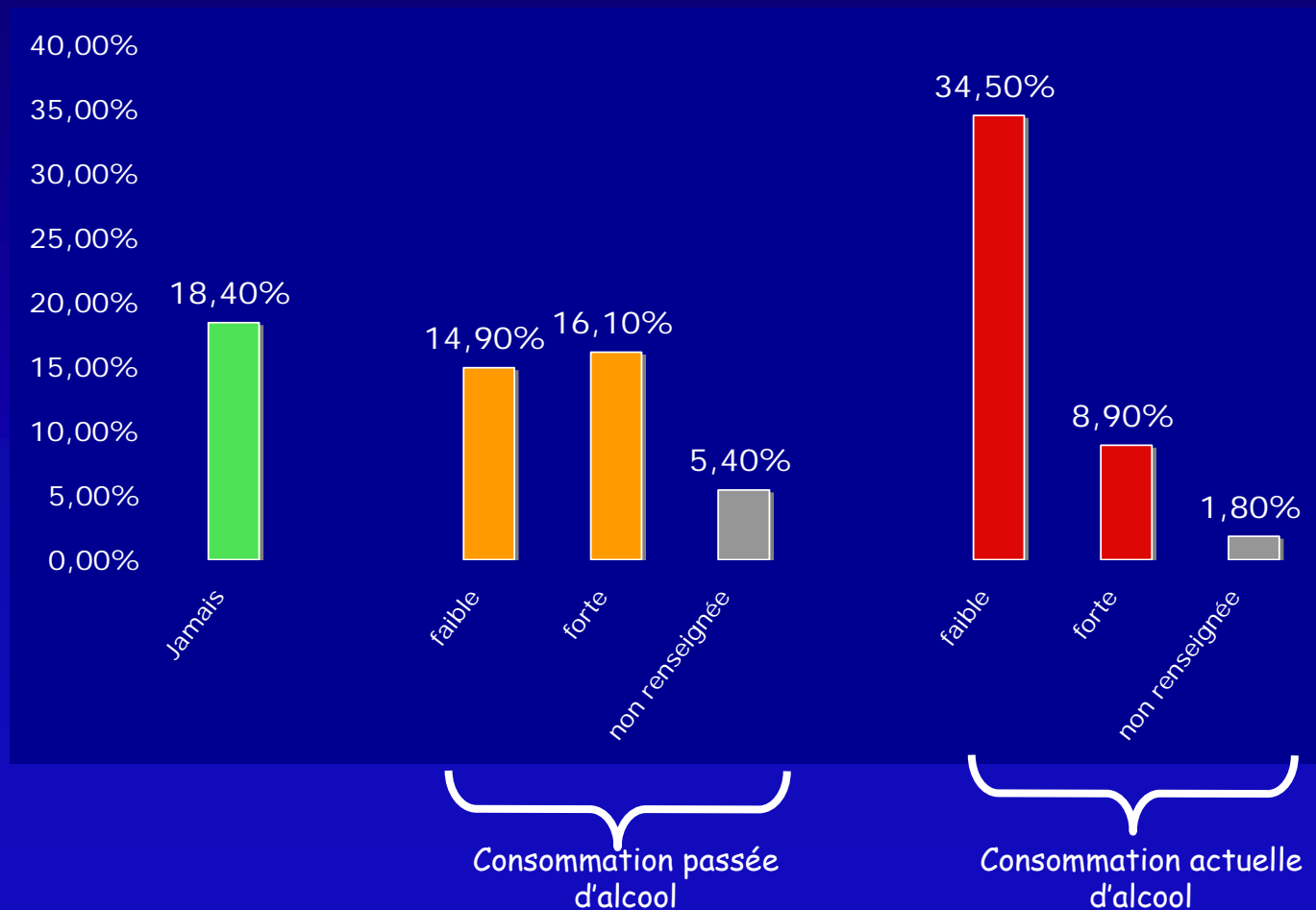


OR: 3,4 (IC 95%: 1,5-7,4)
p= 0.005

Hezode C et al. Hepatology 2005;42:63-71

HEPAVIH Patients F3/F4: Consommation d'alcool

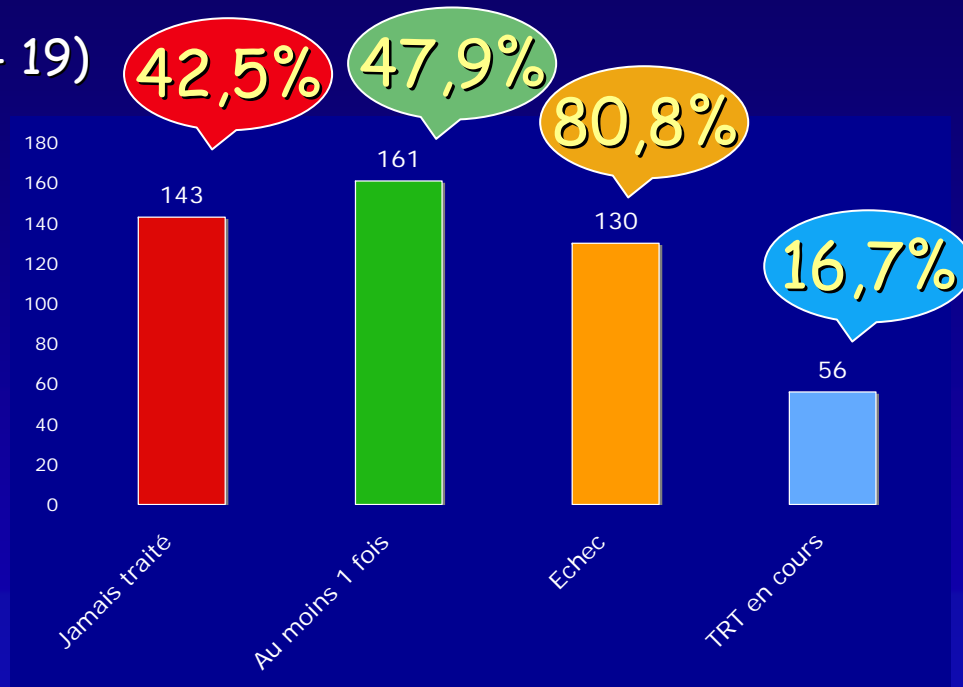
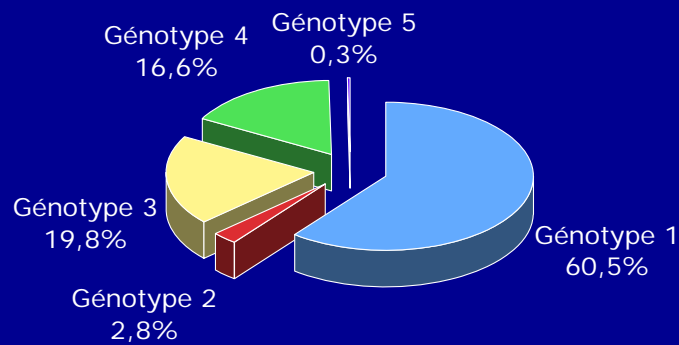
- 74% des patients déclarent une consommation d'alcool: actuelle (43,4%) ■ ou passée (31%) ■



Résultats

• Caractéristiques VHC:

- Médiane de durée de Suivi: 11 ans (0- 19)
- PCR+: 90,8%



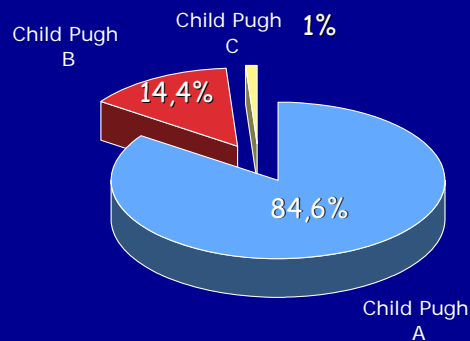
11 ans de suivi VHC

60% de génotype VHC G1

47,9% ont reçu au moins un TRT anti VHC
et 80,7 % sont en échec de traitement

Résultats

- Cirrhose validée par le clinicien: n= 120/247 soit 35,7% de F4



- Patients en phase décompensée: n= 6

- Ascite: n= 6
- Encéphalopathie: n= 2

- Présence de Signes d'HTP (EchoG/ FOGD): n= 51

- VO: n= 11
- Gastropathie d'HTP: n= 15
- SMG: n= 37

- 15,4% des patients ont un score de Child Pugh >A

- 47,5% des patients ont des signes cliniques et/ou paracliniques d'HTP



Et seulement 36,6% des patients ont eu une FOGD (n= 44)

- Mono-infectés VHC et cirrhose:
 - EchoG +AFP ts les 6 mois
 - FOGD ts les 2 ans si VO< grade 2

HEPAVIH Patients F3/F4: Discussion (1)

- La fibrose a été évaluée par PBH pour 64,5% de la cohorte (n= 588) et 17,2% ont une cirrhose histologiquement confirmée.
- Parmi les 121 patients scorés F3/F4 uniquement par FT, 16 patients seulement étaient sous ATV(n=13) ou IDV (n=3) (4,7%)
- Une étude de concordance entre les trois tests était difficilement réalisable dans le cadre de cette étude compte tenu d'un écart important entre les dates de réalisation des différentes évaluations.
- A noter un FS > 20Kpa pour 11,3% des patients de cette cohorte.

HEPAVIH Patients F3/F4: Discussion (2)

- 336 patients (57,1%) inclus dans la cohorte HEPAVIH ont une fibrose avancée alors que 59,2% reçoivent une trithérapie à base d'IP boosté (42,9% sous ATV)
- 3% ont un TP <65%
- 15,4% des patients avec cirrhose validée par le centre investigateur ont un score de Child Pugh > A:

	1	2	3
Bilirubine $\mu\text{mol/l}$	<35	35-50	>50
Albumine g/l	>35	28-35	<28
Ascite	Absente	Modérée	Sévère
TP	>54%	44-54%	<44%
Encéphalopathie	absente	Modérée	Sévère

Child A: 5 à 6 points; Child B: 7 à 9 points; Child C: 10 à 15 points



- Un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé
- Certains NRTI et IP dont l'ATV sont CI
- CI aux IP (RCP): TP < 65%

Foie et Antirétroviraux: Rappel ...

	Cirrhose		
	Child A	Child B	Child C
300 mg × 2		À éviter	Contre-indiqué ⁽¹⁾
STP		Contre-indiqué ⁽¹⁾	Contre indiqué ⁽¹⁾
600 mg/j, STP		STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
700 mg x2/j et 100 mg de ritonavir 1 fois/j		450 mg x2/j et 100 mg de ritonavir 1 fois/j	Contre-indiqué ⁽¹⁾
STP		Contre-indiqué	Contre-indiqué
200 mg × 2, STP		STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
400/100 mg × 2/j		STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
1 000/100 × 2/j		STP	Contre-indiqué ⁽¹⁾
STP		Contre-indiqué ⁽¹⁾	Contre-indiqué ⁽¹⁾

RAPPORT 2006

Sous la direction du Professeur Patrick Yeni

Prise en charge médicale des personnes infectées par le **VIH**

Recommandations du groupe d'experts

Et RCP Produits

(1) Sous réserve de l'absence d'alternatives thérapeutiques.
STP : suivi thérapeutique pharmacologique.

HEPAVIH Patients F3/F4: Discussion (3)

- La forte prévalence de fibrose extensive au sein de cette cohorte VIH majoritairement co-infectée par un VHC-G1 signifie un risque élevé de décompensation et pour certains, la nécessité d'une transplantation à moyen terme.



« Enquête sur les déterminants épidémiocliniques conduisant à la transplantation hépatique au sein de la cohorte CO-13 HEPAVIH. » Ph Bonnard, G Pialoux, I Poizot-Martin

Objectif: Déterminer les facteurs cliniques, biologiques, et/ou épidémiologiques conduisant le médecin prenant en charge la co-infection VIH-VHC à adresser son patient à une consultation de transplantation hépatique.



« Evaluation longitudinale des pratiques professionnelles chez les patients cirrhotiques. » Ph Sogni

HEPAVIH Patients F3/F4: Discussion (4)

- 43% des patients n'ont jamais reçu de traitement anti-VHC: diagnostic tardif, insuffisance de prise en charge ?

- 47,9% des patients ont reçu au moins un traitement mais dans 81% des cas ce traitement s'est soldé par un échec.

➡ Les données concernant les traitements prescrits (modalités, durée, tolérance) ne sont pas disponibles dans le cadre de cette analyse.

➡ Le taux élevé d'échec au traitement (80,7%) souligne le **besoin URGENT de molécules plus efficaces** qui doivent être évaluées non seulement chez les patients jamais traités mais également chez ceux antérieurement traités et en phase avancée.

➡ Essai ANRS HC 20 ETOC pour les patients de génotype 1 ou 4 non répondeur à un premier traitement:

Investigateur coordonnateur: Dr Ph. Bonnard

Dominique Salmon, Loïc Guillevin, Odile Launay, Gabriela Spiridon, Cornélia Bernasconi, Anne Brunet, Benjamin Silbermann, Hélène Bouchez, Olivier Zak, Florence Rollot, Nacera Ben Ammar, S. Chaussade, Philippe Sogni, Benoît Terris, Jean Marc Treluyer, Farahnaz Almasi, Hicham Roukas, Anne Krivin, F. Bricaire, Christine Katlama, Marc Antoine Valantin, Roland Tubiana, Stéphanie Dominguez, Françoise Marguet, Fabienne Caby, Ana Canestri, Luminita Schneider, Thierry Poynard, Yves Benhamou, Dalila Beniken, Amellal Bahia, Vincent Calvez, Vincent Thibaut, Gilles Peytavin, Frédéric Charlotte, Gilles Pialoux, Firouze Bani Sadr, Philippe Bonnard, Laurence Slama, Anaenza Maresca, Catherine Chakvetadze, Camille Fontaine, Jean Marie Poirier, Hichem Assami, Patrice Callard, Chantal Housset, Michèle Bentata, François Rougès, Radia Djebbar, Tuna Lukiana, Patricia Honoré, Yazid Baazia, Antoine Martin, Christophe Padoin, Patrick Yéni, Anne Gervais, Marie Azar, Dominique Henin, Guilaine Alexandre, Daniel Séréni, Caroline Lascoux-Combe, Tania Kandel, Claire Pintado, Olivier Taulera, Pierre Palmer, Thomas Mourez, Hélène Sauvageon, Pierre Marie Girard, Marie Caroline Mehoyas, Karine Lacombe, Sandra Fournier, Jean Luc Meynard, Zineb Ouazene, Henri Guyon, Philippe Roussard, Francis Lallemand, Gilles Raguin, Diane Bollens, Muriel Tourneur, Hervé Bideault, Laurent Fonquernie, Jérôme Pacanowski, Bénédicte Lefebvre, Pauline Campa, Chérif Boudraa, Naïma Harchi, Dominique Wendum, Jean François Delfraissy, Cécile Goujard, Jade Ghosn, Yann Quertainmont, Martine Mole, Daniel Vittecoq, Elina Teicher, Claudine Bolliot, Martine Malet, Coralie Pallier, Anne Marie Taburet, Aurélie Barrail-Tran, Olivier Lortholary, Jean Paul Viard, Claudine Duvivier, Gaëlle Obenga, Vincent Jullien, Aline Maignan, Amandine Ganon, Adeline Melard, Jean Albert Gastaut, Isabelle Poizot Martin, Amélie Ménard, Stéphanie Thomazo, Janick Selves, JC Poluzzi, Caroline Solas, Bruno Marchou, Karl Barange, Patrice Massip, Sophie Métivier, Muriel Alvarez, Lise Cuzin, Martine Obadia, Eric Bonnet, Eric Labau, Jacques Bernard, Jana Peceny, Daniel Garipuy, Sarah Khaltibi, Marius Mularczyk, Jean Pierre Vinel, Laurent Alric, Atoussa Fooladi, Florence Nicot, Alain Bicart See, Marie Josée Ferro Collados, Francis Gaches, Florence Abravanel, Jacques Izopet, Pierre Dellamonica, Christian Pradier, Jacques Durant, Laurence Bentz, Véronique Mondain, Francine De Salvador, Pierre Marie Roger, Matteo Vassallo, Sara Ferrando, Frederick Ian Sanderson, Eric Rosenthal, Carole Ceppi, Marie Ange Serini, Sophie Breau, Sarah Mellul, Marie Christine Saint Paul, Rodolphe Garraffo, Jean Marie Ragnaud, Didier Neau, Cécile Cazorla, André Ochoa, Denis Malvy, Michel Dupon, Hervé Dutronc, Frédéric Dauchy, Jacques Beylot, Philippe Morlat, Denis Lacoste, Fabrice Bonnet, Noëlle Bernard, Mojgan Bonarek, Patrick Gellie, Pierre Thibaut, Patrick Mercier, Denis Malvy, Thierry Pistone, Marie Catherine Receveur, Jean Luc Pellegrin, Jean François Viillard, Olivier Caubet, Estibaliz Lazzaro, Fabrice Camou, Dominique Breilh, Valérie Paradis, Pascale Trimoulet, Marie Edith Lafon, Patricia Pinson, Isabelle Raymond, Isabelle Louis, Brigitte LeBail, Paulette Bioulac Sage, Stéphanie Gillet, Marc Arthur Loko, Laurence Dequae Merchadou, Maria Winnock, François Dabis, Patrizia Carrieri, Bruno Spire, Virginie Viles.

Et les patients qui nous font confiance ...