

État des lieux de l'infection par le VHC dans les cohortes de patients mono- infectés et co-infectés (ANRS CO12-CirVir & CO13-HepaVIH)

Philippe Sogni¹ & Jean Claude Trinchet²

1) Institut Cochin, CNRS (UMR 8104), INSERM U-1016, Université Paris Descartes et AP-HP, Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin; Paris

2) UFR SMBH, Université Paris 13 et AP-HP, Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Jean Verdier; Bondy



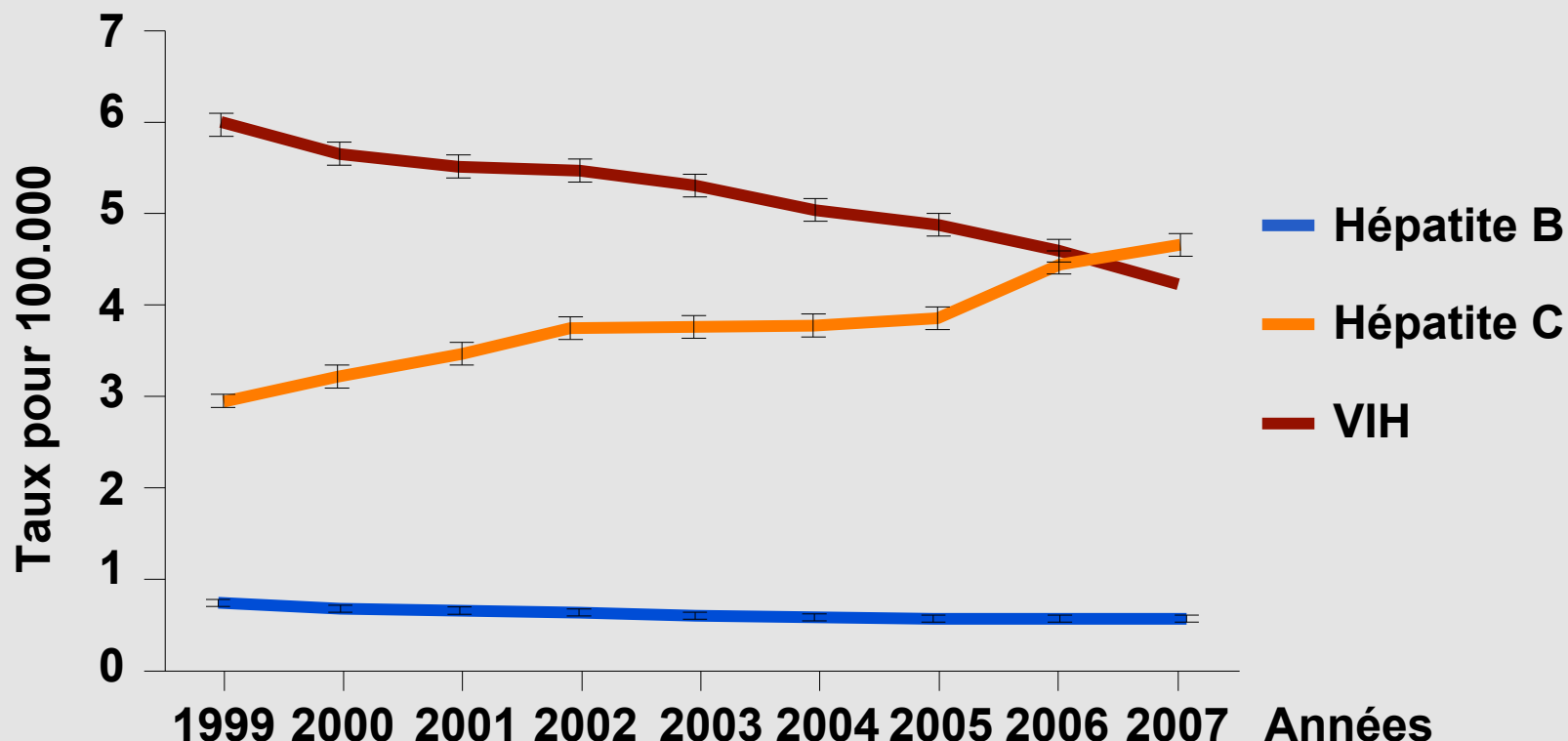
Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis

Agence autonome de l'Inserm
An autonomous agency at Inserm

Introduction

État des lieux de l'infection par le VHC dans les cohortes de patients mono-infectés et co-infectés (ANRS CO12-CirVir & CO13-HepaVIH) – P Sogni & JC Trinchet

USA : Analyse des certificats de décès (21,8 millions de certificats)



*Holmberg SD et al. AASLD 2011
Ly KN et al. Ann Intern Med 2012*

**France : Analyse des certificats de décès
(2001 : 999 / 65.000)**

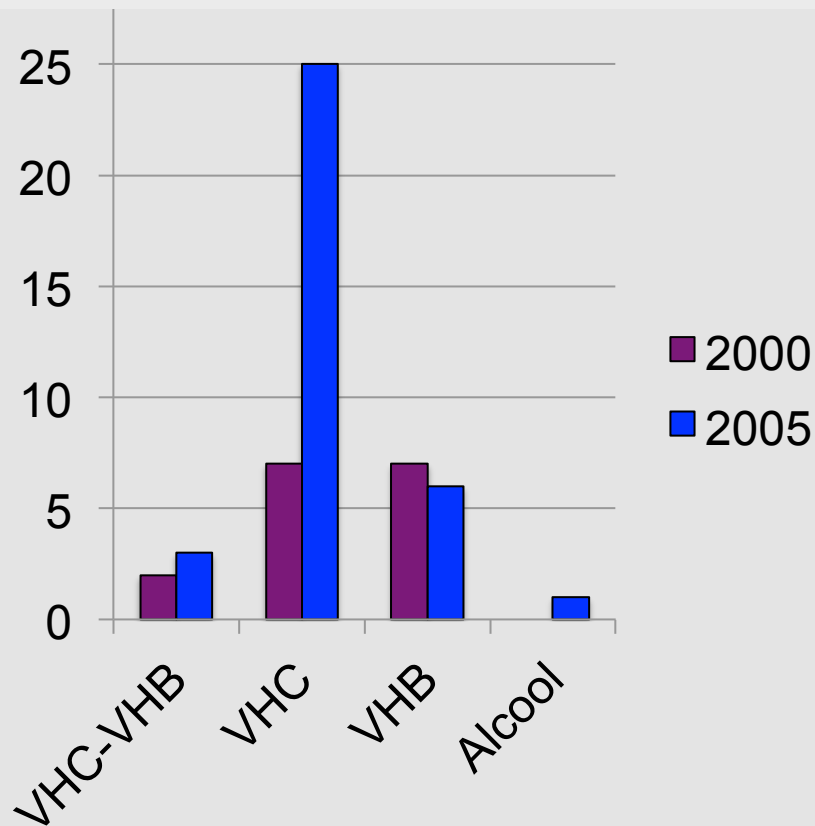
- Décès VHC : 6,1 / 100.000 (4,5 / 100.000)
(carcinome hépatocellulaire 33 %)
- Décès VHB : 2,5 / 100.000 (2,2 / 100.000)
(carcinome hépatocellulaire 35 %)

➔ risque VIH + et consommation excessive d'alcool

Répartition des causes hépatiques de décès en 2005

	n	%
Décompensation de cirrhose	91	66
Carcinome hépatocellulaire	35	25
VHC autres (2 liés au traitement IFN)	3	2
Réactivation VHB	1	0,7
Autres	8	6

Nombre de décès rapportés au carcinome hépatocellulaire





Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis

Agence autonome de l'Inserm
An autonomous agency at Inserm

Cohorte CirVir (ANRS CO12)

État des lieux de l'infection par le VHC dans les cohortes de patients mono-infectés et co-infectés (ANRS CO12-CirVir & CO13-HepaVIH) – P Sogni & JC Trinchet

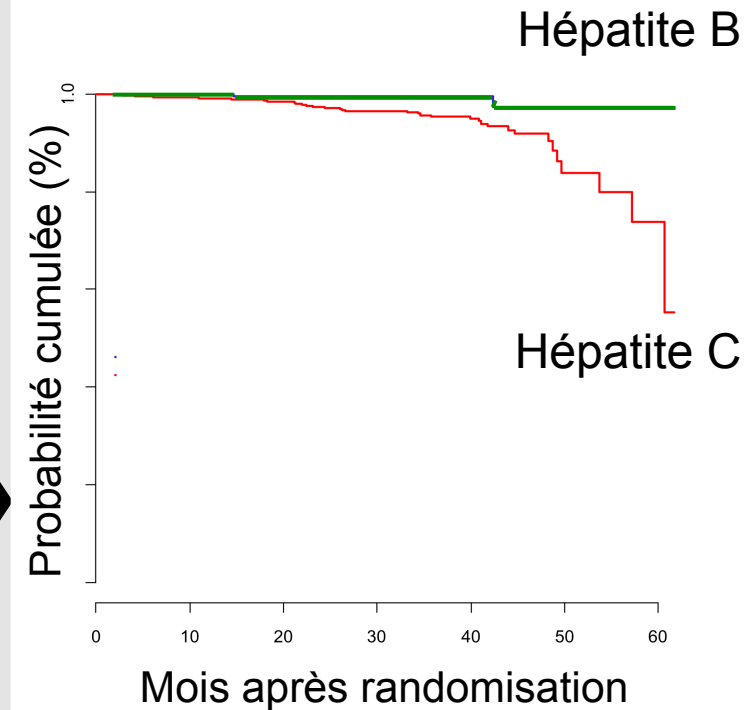
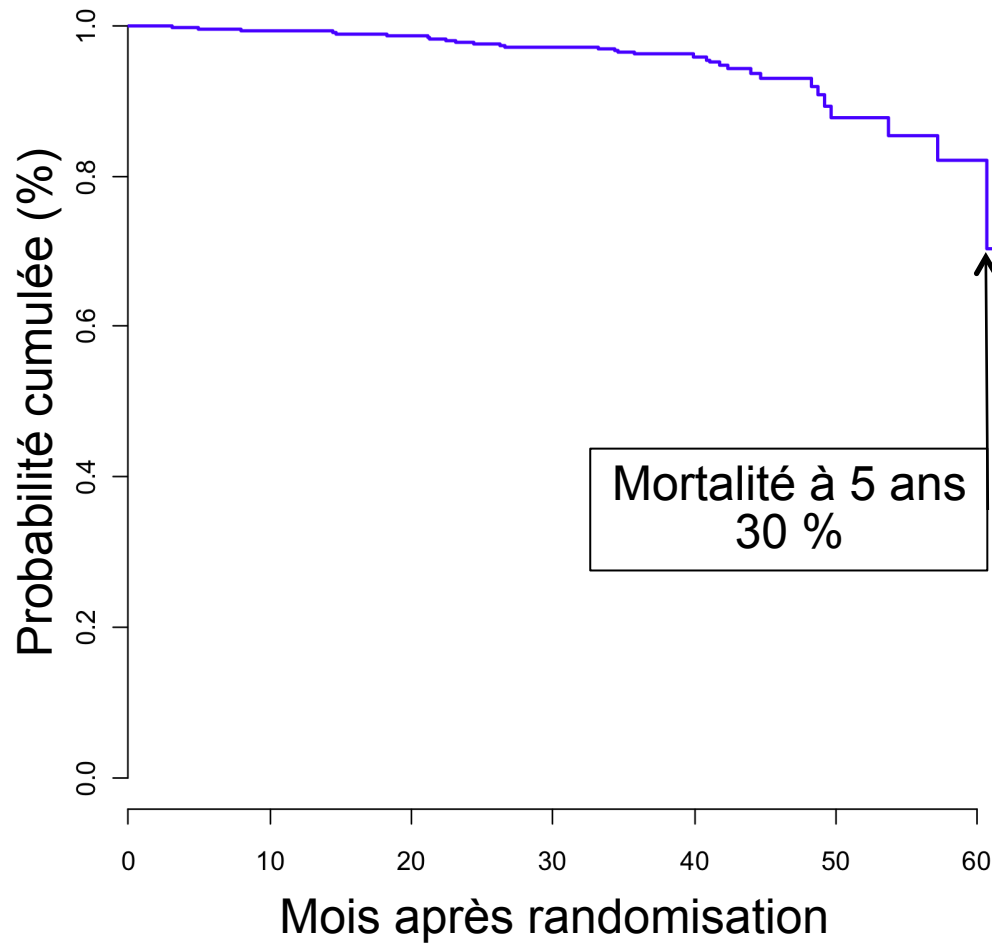
Description de la cohorte (1)

- Patients avec cirrhose virale B ou C non décompensée (prouvée histologiquement)
- Mise en place en 2006 dans 39 centres (CHU ou CHG)
- 1.703 patients inclus dans 35 centres actifs (10 jan 2012)
- Suivi tous les 6 mois (recommandations HAS)
- Incidence des complications et validation prospective des facteurs connus (scores prédictifs)
- Identifier prospectivement de nouveaux facteurs de risque (Biobank)
- Évaluation de l'impact et la tolérance des traitements anti-viraux

Description de la cohorte (2)

Variables	Résultats
Âge	55 ± 11 ans
Sexe masculin	67 %
Cirrhose VHC / VHB / VHC + VHD	79 % / 19 % / 2 %
Co-infection VIH (%)	4 %
Co-infection VHD (chez patients AgHBs+) (%)	14 %
VHC : génotypes 1 / 3 / 4	55 % / 14 % / 8 %
VHB : anticorps antiHBe +	57 %
VHB : ADN du VHB + à l'inclusion	29 %
VHC traité au moins 1 fois	93 %
Patients traités en échec de traitement	42 %
VHB traité	92 %

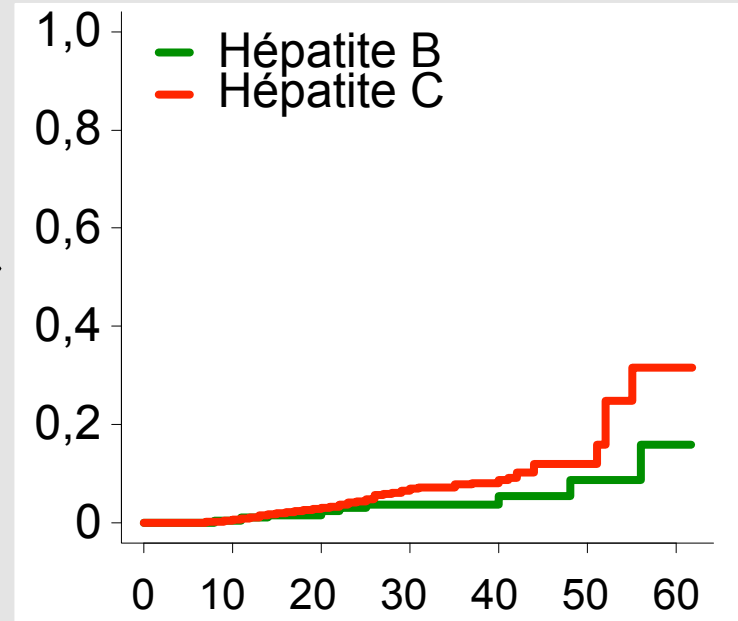
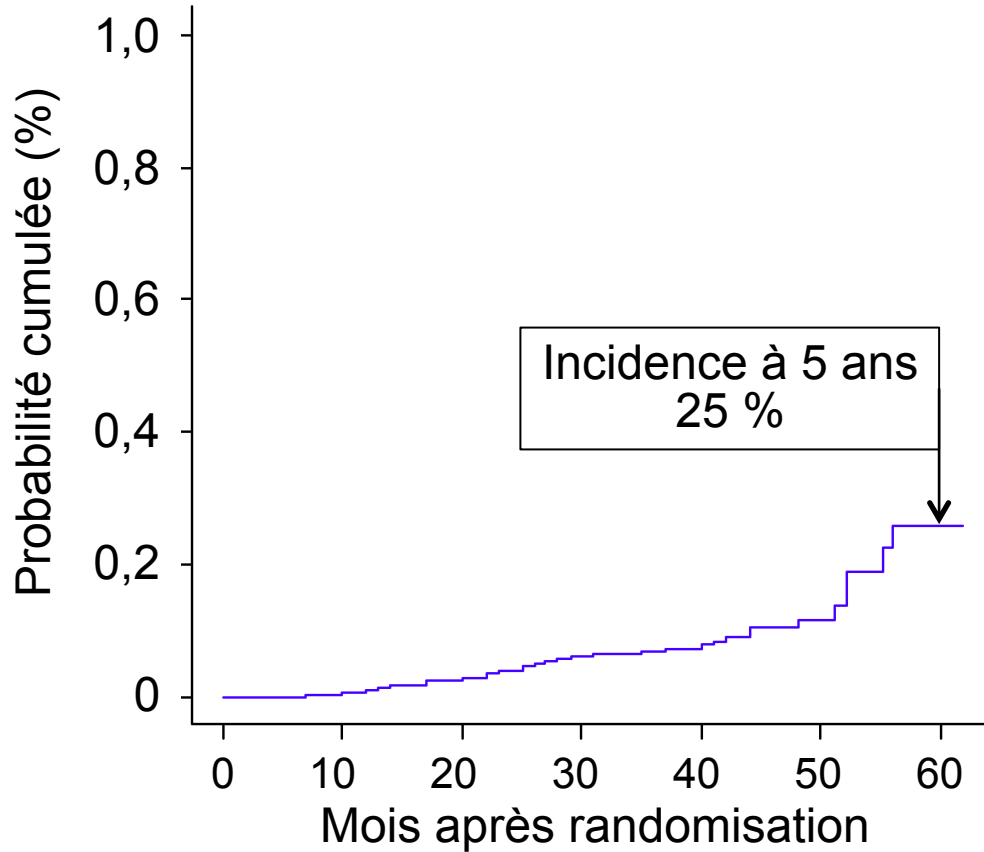
Mortalité (toute cause confondue)



Complications hépatiques

	Résultats
Carcinome hépatocellulaire	66
VHC	53
VHB	9
VHC + VHB	4
Décompensation oedémato-ascitique	49
Infection bactérienne	60
Hémorragie digestive	13
Encéphalopathie hépatique	12

Incidence cumulée du carcinome hépatocellulaire





Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis

Agence autonome de l'Inserm
An autonomous agency at Inserm

Cohorte HepaVIH (ANRS CO13)

État des lieux de l'infection par le VHC dans les cohortes de patients mono-infectés et co-infectés (ANRS CO12-CirVir & CO13-HepaVIH) – P Sogni & JC Trinchet

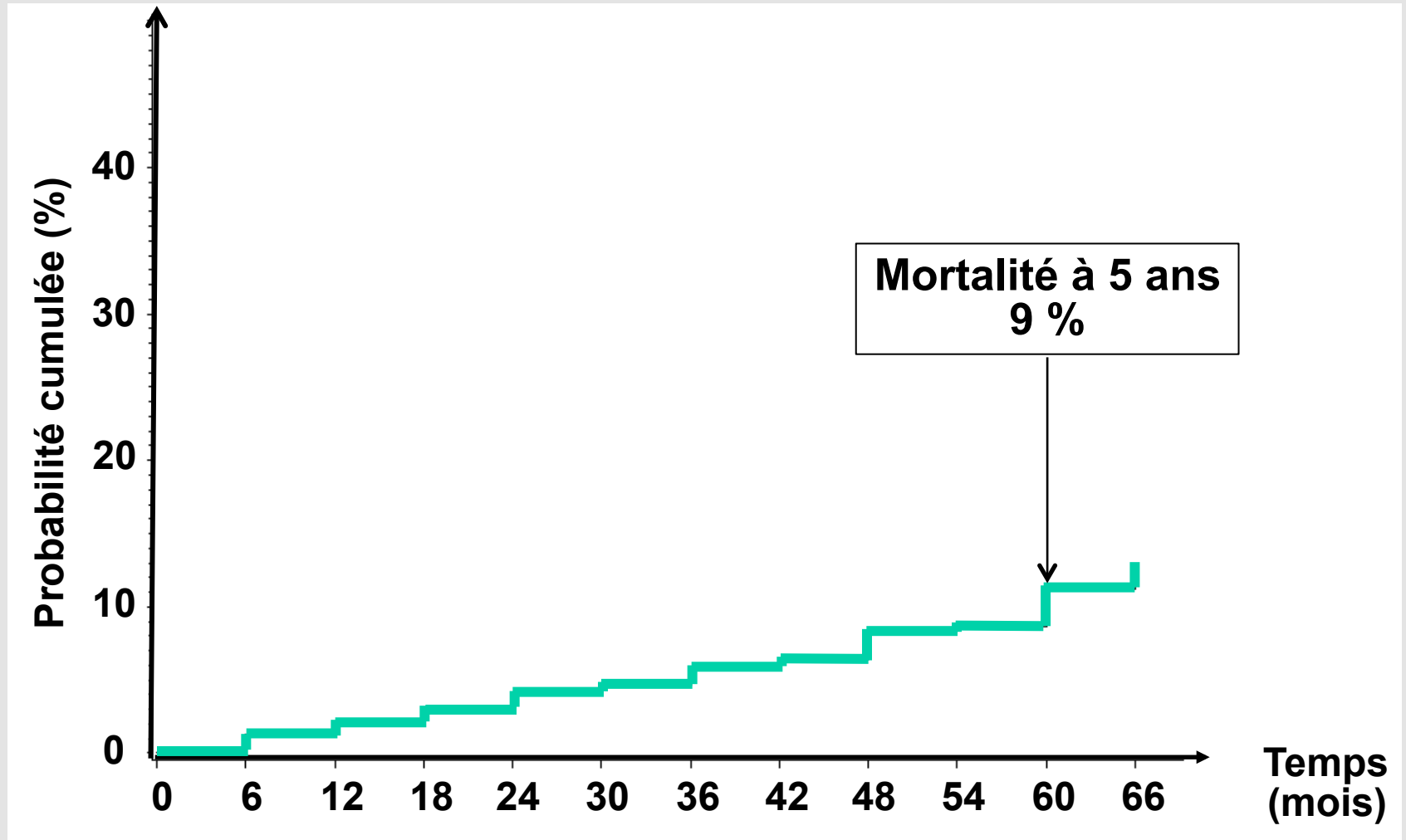
Description de la cohorte (1)

- Cohorte prospective multicentrique
- 17 services hospitaliers
- Inclusions de Janvier 2006 à Décembre 2008
- Patients co-infectés VIH-1 et VHC, âge ≥ 18 ans et PCR du VHC + à l'inclusion
- Cohorte complémentaire de patients guéris du VHC
- Visites, examens complémentaires, questionnaires médicaux et auto-questionnaires tous les ans
- Suivi adapté en cas de cirrhose ou de traitement anti-VHC
- Inclusion récente de nouveaux centres et des suivis de traitement anti-VHC par trithérapies

Description de la cohorte (2)

Variables	Résultats
Âge (ans)	45 [42 – 48]
Sexe masculin	70 %
Mode de contamination VIH : UDIV	60 %
Stade CDC : C	28 %
Traitement par HAART	72 %
VIH indétectable	69 %
CD4 médian	442 [304 – 633]
Génotypes VHC 1 / 2 / 3 / 4 / 5-6	56 % / 4 % / 18 % / 22 % / <1%
Cirrhose	25 %
Patients préalablement traités	42 %
Patients guéris à l'inclusion	11 %

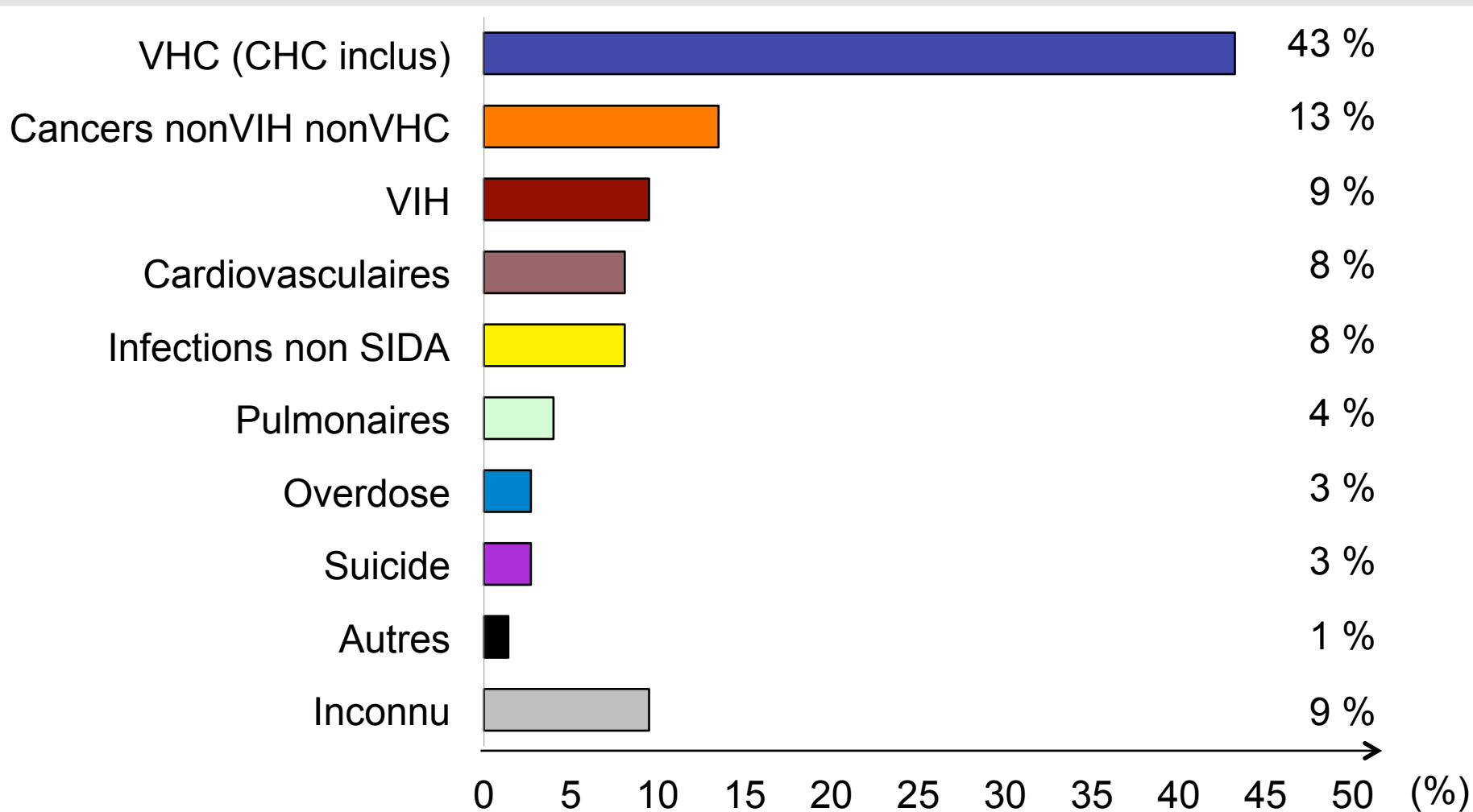
Mortalité



Validé par comité indépendant

Salmon D et al. ECCMID 2012
Pamprun E et al. EASL 2012

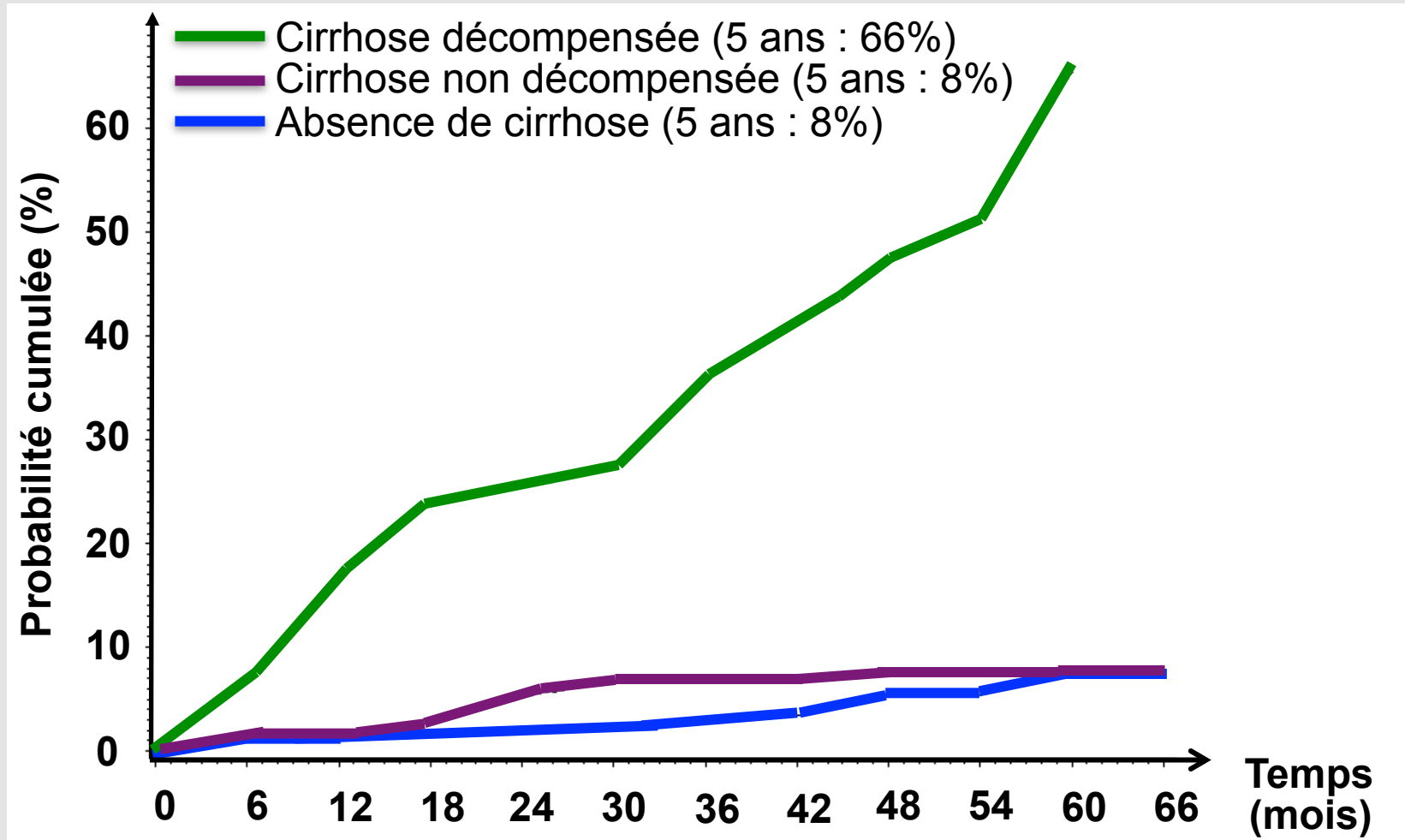
Causes de décès



Mortalité : Analyse des 3 causes principales

	Résultats
VHC	32
Décompensation	15
Carcinome hépatocellulaire	9
Décompensation + CHC	3
Post transplantation hépatique	5
Cancers non-VIH non-VHC	11
Broncho-pulmonaires	8
Autres	3
VIH	8
Leuco-encéphalite multifocale	4
Encéphalite	1
Pneumocystose / Cryptococcose	1/1
Syndrome activation macrophagique	1

Mortalité



Complications hépatiques (morbi-mortalité)

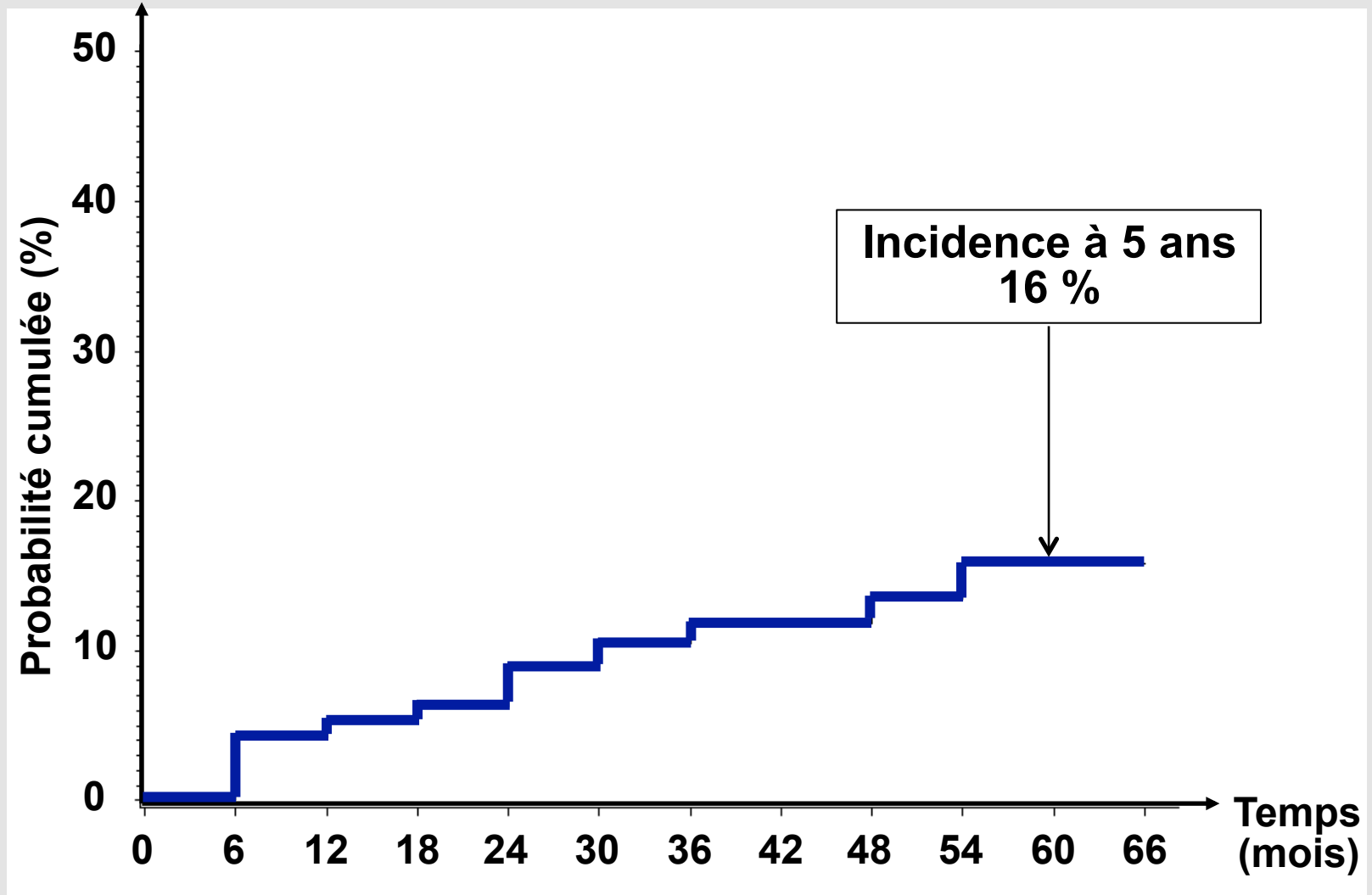
- Suivi médian : 38 mois [25 – 49]
- 37 complications hépatiques

	Résultats
Cirrhose décompensée	62 %
Carcinome hépatocellulaire	27 %
Cirrhose décompensée + carcinome hépatocellulaire	11 %

Validé par comité indépendant

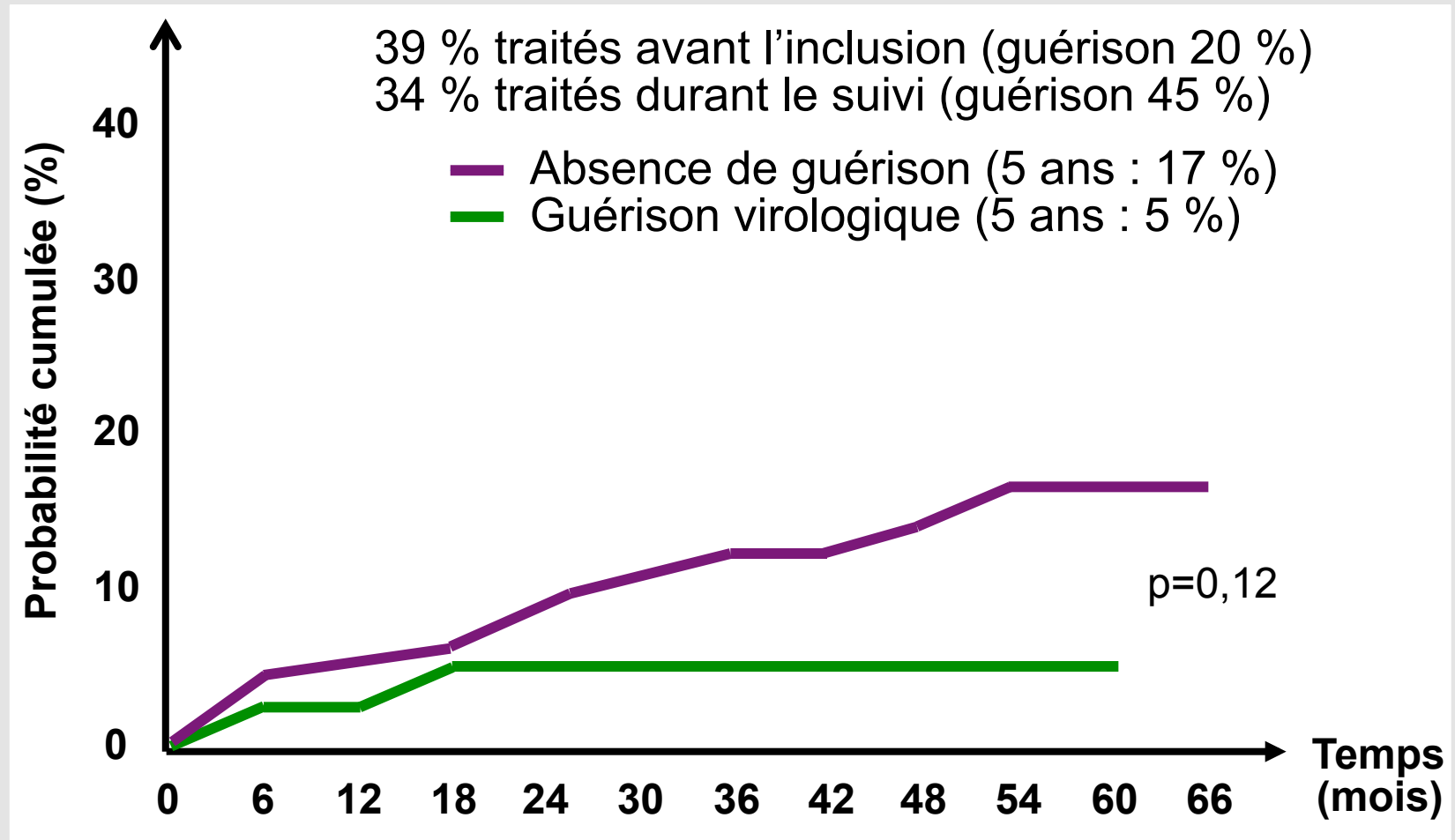
Salmon D et al. ECCMID 2012
Pamprun E et al. EASL 2012

Complications hépatiques (morbi-mortalité)



Complications hépatiques (morbi-mortalité)

Incidence en fonction de la guérison virologique



Cohorte HepaVIH (ANRS CO13)

Points particuliers :

1. Facteurs associés à la survenue de complications hépatiques
2. Facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose

Facteurs associés à la survenue d'une complication hépatique (morbi-mortalité) (1)

Analyse multivariée

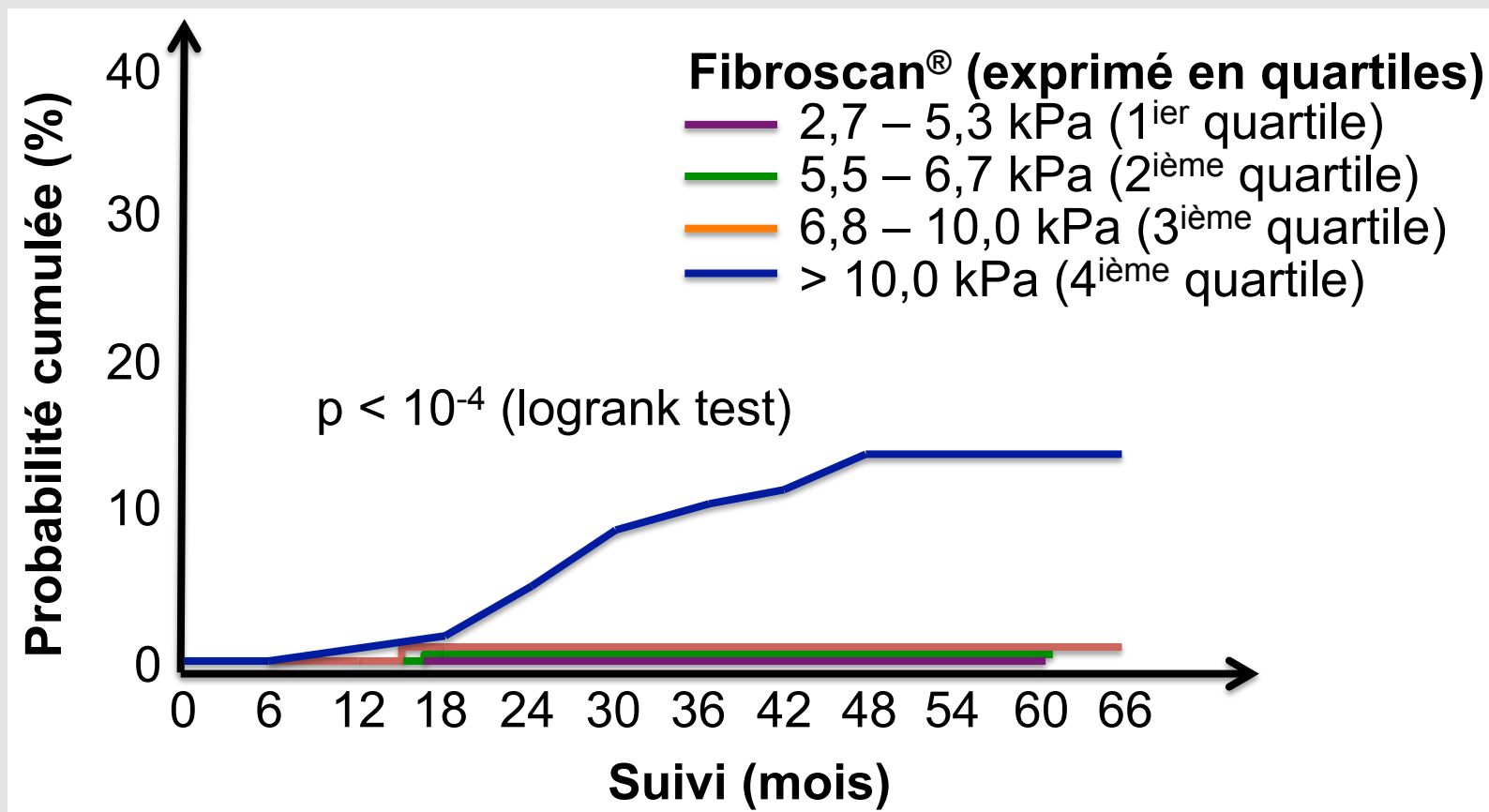
	RR ajusté	IC 95 %	p
Âge*	1,46	1,03 – 2,07	0.034
Albumine**	0,89	0,81 – 0,98	0,021
Plaquettes***	0,46	0,27 – 0,81	0,007
FibroScan*	1,30	1,13 – 1,50	< 10 ⁻³

*: pour une différence de 5 unités

** : pour une différence de 1 unité

***: pour une différence de 5.000 unités

Facteurs associés à la survenue d'une complication hépatique (morbi-mortalité) (2)



AUC Fibroscan® = 0,92

Sogni P et al. AASLD 2011

Facteurs associés à la survenue d'un carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose

**Cohorte HepaVIH
N = 1.175**

Patients avec cirrhose et sans
carcinome hépatocellulaire
N = 275

Suivi médian = 2,6 ans [IQR 1,8 – 3,5]

Patients sans
carcinome hépatocellulaire
N = 254

Patients avec
carcinome hépatocellulaire
N = 21

Facteurs associés à la survenue d'un carcinome hépatocellulaire en cas de cirrhose

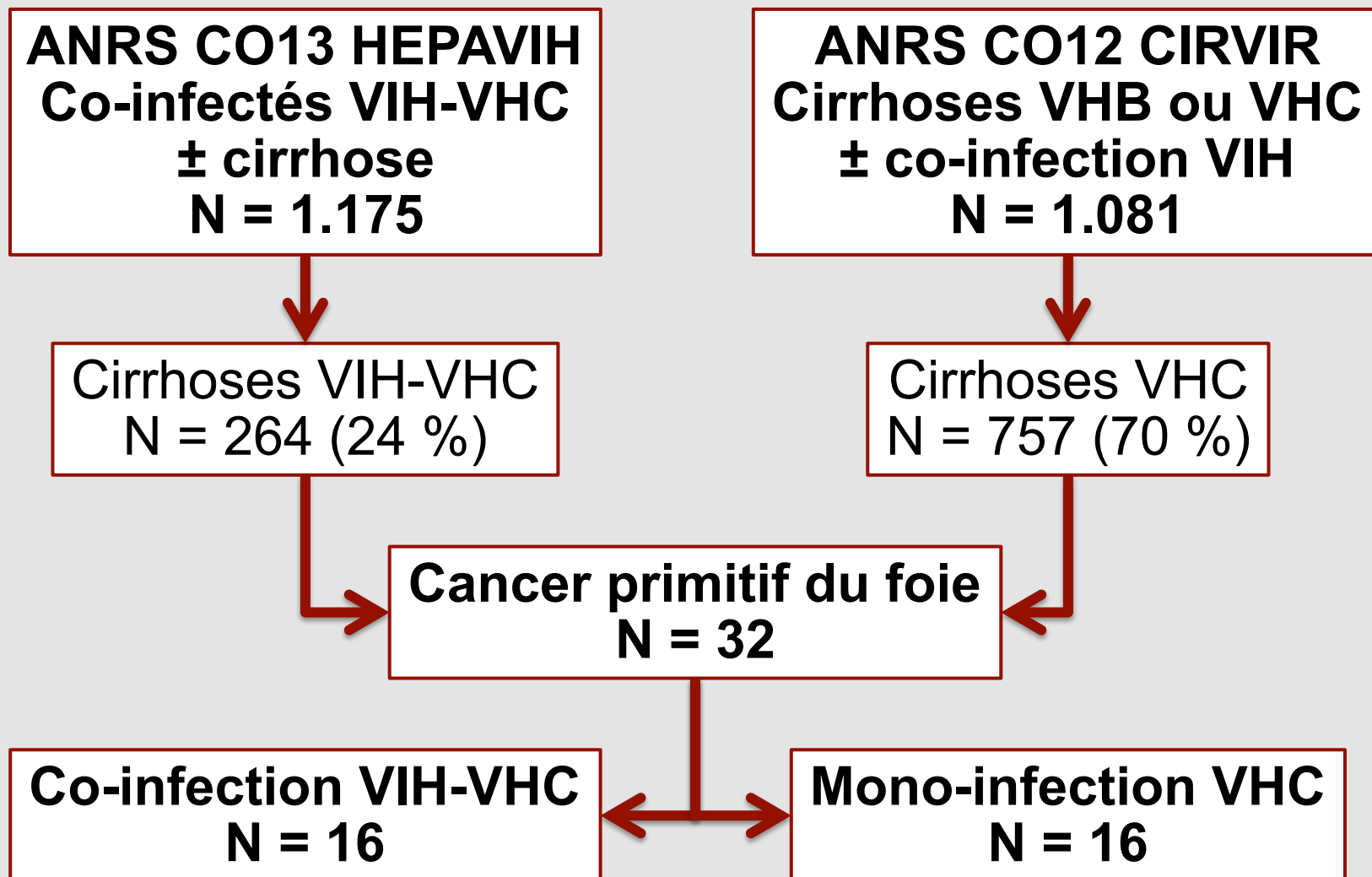
Analyse multivariée

	RR	IC 95 %	p
Âge > 50 ans	3,2	1,2 – 9,2	0,02
HOMA > 3,8	3,4	1,1 – 6,2	0,03

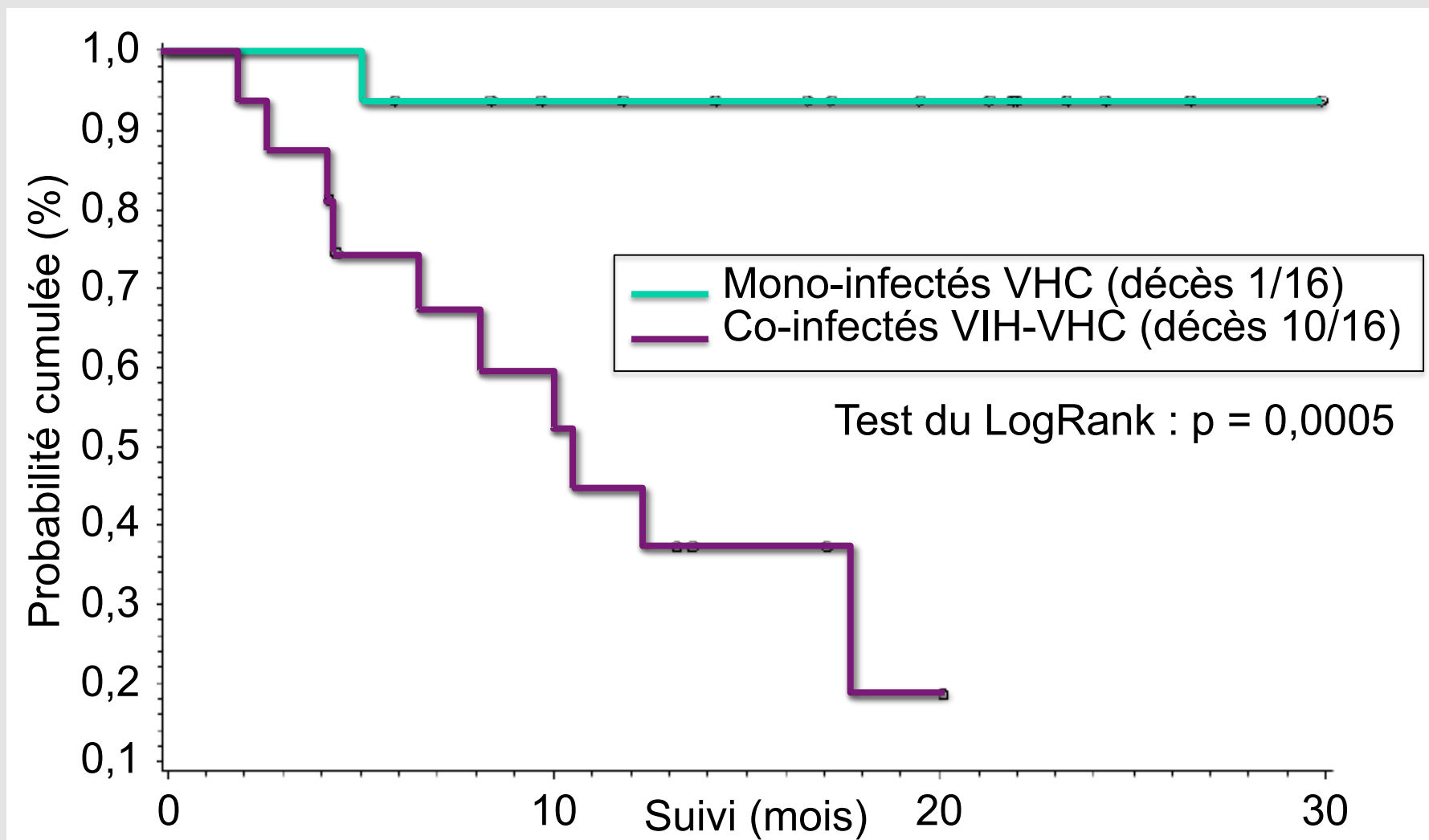
Salmon D et al. J Hepatol (in press)

Collaborations inter-cohortes

- **HepaVIH**
- **CirVir**
- **PreThevic**
- **CUPIC**
- **TelapreVIH / BocepreVIH**
- **HepaTher...**



Mortalité du carcinome hépatocellulaire



Etude observationnelle prospective multicentrique de patients coïnfectés VIH/VHC atteints d'une première décompensation de cirrhose ou révélant un carcinome hépatocellulaire

Objectif principal

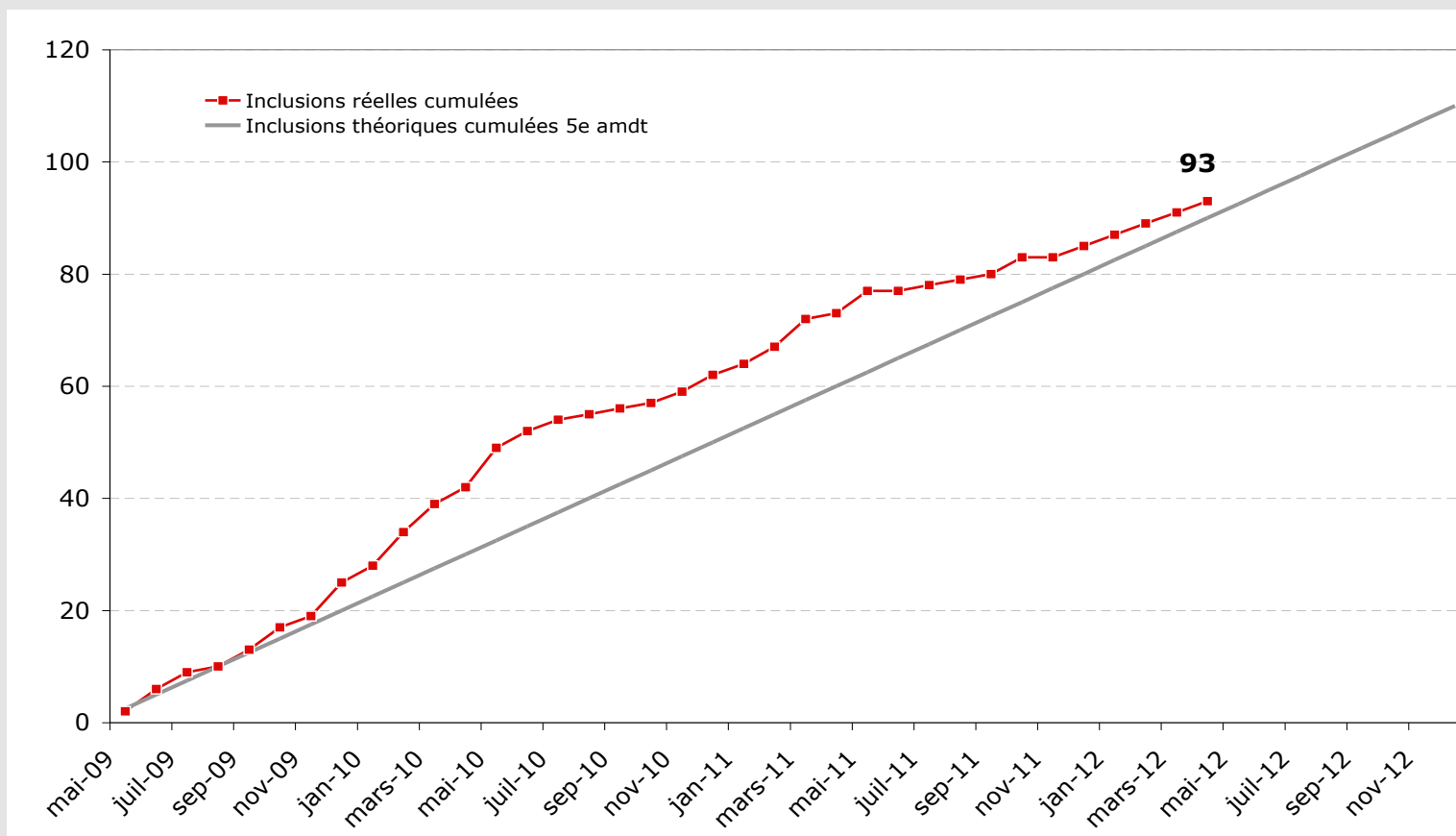
- Description de l'évolution et de la prise en charge des patients coïnfectés VIH/VHC au stade de première décompensation hépatique ou CHC

Objectifs secondaires

- Etudier l'accessibilité à la greffe de ces patients
- Identification des critères d'indication de transplantation hépatique chez les patients coïnfectés VIH/VHC
- Description de l'évolution des patients après transplantation hépatique

Etude nationale : 52 centres participants (29 centres actifs)

- **Objectif** : 100 patients effectivement inclus avant fin décembre 2012



Investigateur coordonnateur : Pr Jean-Charles DUCLOS-VALLEE
Co-investigateurs coordonnateurs : Dr Elina TEICHER, Pr Daniel VITTECOQ
Méthodologistes : Pr Laurence MEYER et Dr Faroudy BOUFASSA
Chef de projet : Marita OSTOS; ARC : Rima CHOUBANE
www.chb.aphp.fr/prethevic/index.phtml

~~Qui traiter ?~~



Quand traiter ?

- Balance bénéfique / risque individuel
- Traitement actuel / traitements futurs
- Augmentation du dépistage et l'accès aux traitements
- Augmentation de la proportion des patients traités
- Poursuite des “access program” aux nouvelles molécules anti-VHC

**Évaluation de la
fibrose**

**Degré de fibrose
F0/F1/F2/F3/F4**

**F2 :
Indication de traitement
F4 :
Risque de complications**

**Évaluation des
facteurs de risque de
complications
hépatiques**

**Traitement si facteurs
de risque présents**

Facteurs non-invasifs simples pour
déterminer les patients à risque de
complications hépatiques

Traitement anti-viral

Réduction des risques

- **Alcool**
- **Tabac**
- **Insulino-résistance**

Patients des cohortes ANRS HepaVIH et CirVir

ANRS CO13 HepaVIH

- Scientific Committee**

D. Salmon (principal investigator), F. Dabis (principal investigator), M. Winnock, M.A. Loko, P. Sogni, Y. Benhamou, P. Trimoulet, J. Izopet, V. Paradis, B. Spire, P. Carrieri, C. Katlama, G. Pialoux, M.A. Valantin, P. Bonnard, I. Poizot-Martin, B. Marchou, E. Rosenthal, A. Bicart-See, R. Djebbar, 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, C. Solas, H. Fontaine, L. Serfaty, G. Chêne, D. Costagliola, S. Couffin-Cadiergues (ANRS).

- Clinical Centres (ward / participating physicians)**

CHU Cochin (Médecine Interne et Maladies Infectieuses / D. Salmon; Hépatogastro-entérologie / P. Sogni; Anatomopathologie / B. Terris, Z. Makhlof, G. Dubost, F. Tessier, L. Gibault, F. Beuvon, E. Chambon, T. Lazure; Virologie / A. Krivine); CHU Pitié-Salpêtrière (Maladies Infectieuses et Tropicales / C. Katlama, M.A. Valantin, S. Dominguez; Hépatogastro-entérologie / Y. Benhamou; Anatomopathologie / F. Charlotte; Virologie / S. Fourati); CHU Sainte-Marguerite, Marseille (Service d'Immuno-Hématologie Clinique/CISIH/ I. Poizot-Martin, O. Zaegel, A. Ménard; Virologie / C. Tamalet); CHU Tenon (Maladies Infectieuses et Tropicales / G. Pialoux, P. Bonnard, F. Bani-Sadr; Anatomopathologie / P. Callard, F. Bendjaballah; Virologie / H. Assami); CHU Purpan Toulouse (Maladies Infectieuses et Tropicales / B. Marchou; Hépatogastro-entérologie / L. Alric, K. Barange, S. Metivier; Anatomopathologie / Janick Selves; Virologie / F. Nicot); CHU Archet, Nice (Médecine Interne / E. Rosenthal; Infectiologie / C. Pradier; Anatomopathologie / J. Haudebourg, M.C. Saint-Paul); CHU Avicenne, Paris (Médecine Interne – Unité VIH / F. Rouges, R. Djebbar; Anatomopathologie / M. Zioli; Virologie / Y. Baazia); Hôpital Joseph-Ducuing, Toulouse (Médecine Interne / M. Uzan, A. Bicart-See, D. Garipuy; Anatomopathologie / Janick Selves; Virologie / F. Nicot); CHU Bichat – Claude-Bernard, Paris (Maladies Infectieuses / P. Yéni, A. Gervais; Anatomopathologie / H. Adle-Biassette); CHU Saint-Louis (Médecine Interne / D. Séréni, 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 / N. Harchi); CHU Bicêtre (Médecine Interne / J.F. Delfraissy, C. Goujard, Y. Quertainmont; Virologie / C. Pallier); CHU Paul-Brousse (Maladies Infectieuses / D. Vittecoq); CHU Necker (Maladies Infectieuses et Tropicales / O. Lortholary, C. Duvivier, S. Boucly); ANRS CO 3 Aquitaine cohort (D. Neau, P. Morlat, I. Raymond, I. Louis; Anatomopathologie / P. Bioulac-Sage; Virologie / P. Trimoulet, P. Pinson).

- Data collection, management and statistical analysis.**

D. Beniken, AS Ritheng, A. Fooladi, M. Azar, P. Honoré, S. Breaux, L. Serini, M. Mole, M. Malet, C. Bolliot, F. Touam, S. Mellul, G. Alexandre, A. Ganon, S. Thirrée, S. Gillet, J. Delaune, L. Dequae Merchadou, E. Pambrun, A. Frosch, J. Cohen, P. Kurkdji, M.A. Loko, M. Winnock.

ANRS CO12 CirVir

- Scientific Committee**

J.C. Trinchet (principal investigator), M. Ait Ahmed, V. Bourcier, C. Chaffaut, S. Chevret, P. Bedossa, A. Laurent, I. Durand-Zaleski, F. Lert, P. Marche, C. Pilette, D. Salmon, O. Seror, V. Thibault, V. Vilgrain, F. Zoulim, M. Bonjour, S. Allam and V. Petrov-Sanchez (ANRS).

- Clinical Centres (ward / participating physicians)**

CHU Jean Verdier, Bondy (J.C. Trinchet, V. Bourcier); CHU Cochin, Paris (S. Pol, H. Fontaine); CHU Pitié-Salpêtrière, Paris (Y. Benhamou); CHU Saint-Antoine, Paris (L. Serfaty); CHU Avicenne, Bobigny (D. Roulot); CHU Beaujon, Clichy (F. Degos); CHU Henri Mondor (A. Mallat); CHU Kremlin Bicêtre (C. Buffet); CHU Tenon, Paris (J.D. Grangé); CHRU Hôpital Nord, Amiens (D. Capron); CHU Angers (P. Calès); Hôpital Saint-Joseph, Marseille (M. Bourlière); CHU Brabois Nancy (J.P. Bronowicki); Hôpital Archet, Nice (A. Tran); Institut Mutualiste Montsouris, Paris (C. Christidis); CHU Poitiers (C. Silvain); CHU Pontchaillou, Rennes (D. Guyader); CH Pays d'Aix, Aix en Provence (C. Wartelle); CHU Jean Minjoz, Besançon (V. Di Martino); CHU Bordeaux - Hôpital Haut-Leveque, Pessac (V. de Ledinghen); CHU Bordeaux - Hôpital Saint-André, Bordeaux (J.F. Blanc); CHU Hôtel Dieu, Lyon (C. Trepo); CHU Clermont-Ferrand (A. Abergel); Hôpital Foch, Suresnes (S. Hillaire); CHU Caen (T. Dao); Centre Hospitalier Inter Communal, Créteil (I. Rosa); CHU Lille (P. Mathurin); CH Le Mans (C. Pilette); CHU Michallon, Grenoble (J.P. Zarski); CHU St Eloi, Montpellier (D. Larrey); CHU Reims (G. Thiéfin); CHU Rouen (O. Gorja, G. Riachi); Institut Arnaud Tzanck, St Laurent-du-Var (D. Ouzan); CHU Purpan, Toulouse (J.M. Péron); CHU Tours (Y. Bacq).

- Data collection, management and statistical analysis**

S. Chevret (head of department), C. Chaffaut, M. Ait Ahmed, V. Bourcier.

Financement : ANRS

INSERM – Programme Cohortes TGIR

Co-financements : Abbott, GSK, Roche, Schering-Plough