

Aspects évolutifs et thérapeutiques de l'infection VIH/VHC au travers de la cohorte Hepavih

Journée du TRT5- Lundi 14 octobre 2013

Cohorte ANRS CO13 HEPAVIH
Dominique Salmon & François Dabis



Cohorte ANRS CO13 HEPAVIH

- Cohorte prospective multicentrique française
- 27 centres cliniques
- Patients co-infectés VIH/VHC, âgés de + 18 ans et :
 - Soit PCR VHC+
 - Soit guéris du VHC après traitement
 - Soit guéris spontanément du VHC
- Visites tous les ans : ex. complémentaires, questionnaires médicaux et auto-questionnaires
- Suivi adapté en cas de cirrhose ou de traitement anti-VHC

Inclusions

N = 1335 inclusions :

1^{ère} phase d'inclusion (2006-2008) :

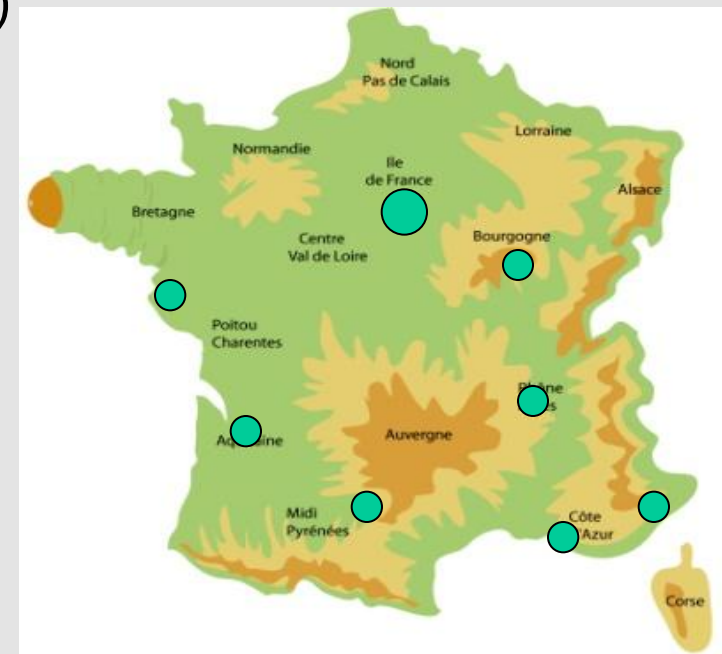
- 1048 porteurs chroniques (ARN VHC+)
- 127 guéris après traitement anti-VHC

2^e phase (depuis 2011) :

- 59 ARN VHC+ sous antiprotéase
- 101 guéris spontanément du VHC

- **Centres de Gestion :**

- INSERM U897
- INSERM UMR912



ANRS CO13 HEPAVIH cohort

- **Description des patients pris en charge**
- **Evènements hépatiques et décès**
- **Traitements anti VHC**
- **Perspectives**



Description des patients à l'inclusion

	ARN VHC+ (N=1048)	guéris (RVS) (N=127)	Total (N=1175)
Age médian (années) [Q1 Q3]	45	46	46 [42-48]
Sexe masculin (%)	70,1	70,9	70,2
Toxicomanie i.v. (%)	62,5	57,9	62
Stade CDC : C	28,9	19,2	28
Nadir CD4 median (ul) [Q1 Q3]	146	169	150 [66-248]
CD4 médian inclusion [Q1 Q3]	438	492	442 [304-633]
Charge virale VIH indétectable (%)	68,1	74,8	68,8
HAART (%)	71,6	71,6	71,6
Génotype VHC 1 ou 4 (%)	77,8		
Cirrhose (%)	25	26,8	25,2



Evènements hépatiques



Description des évènements hépatiques survenus au cours du suivi

Total : 64 évènements chez 59 patients*

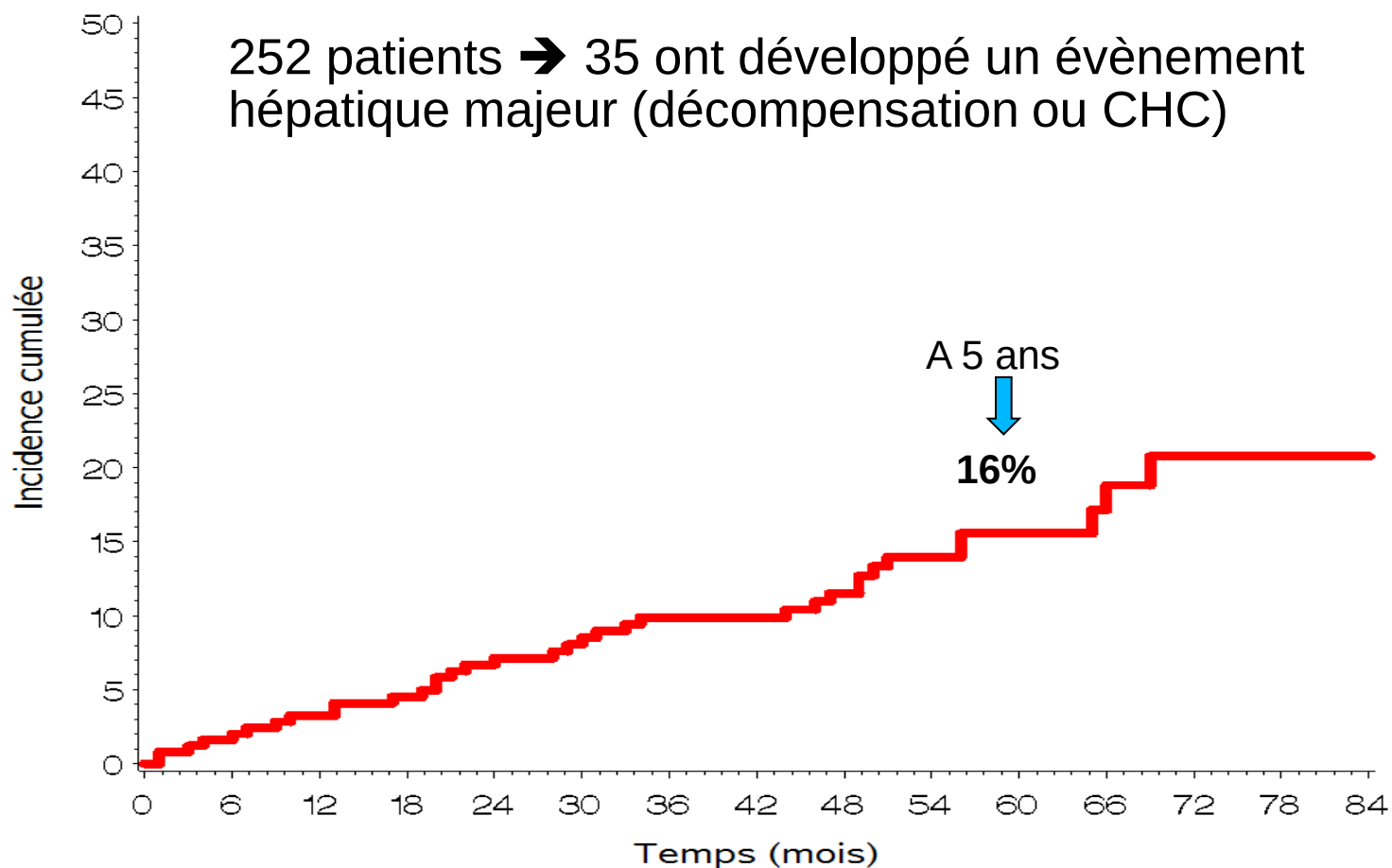
Evènements	n
Hépatocarcinome	24
Cholangiocarcinome	1
Ascite (+/- ictère et encéphalopathie)	34
Hémorragie digestive	1
Encéphalopathie	4

39%
cancers

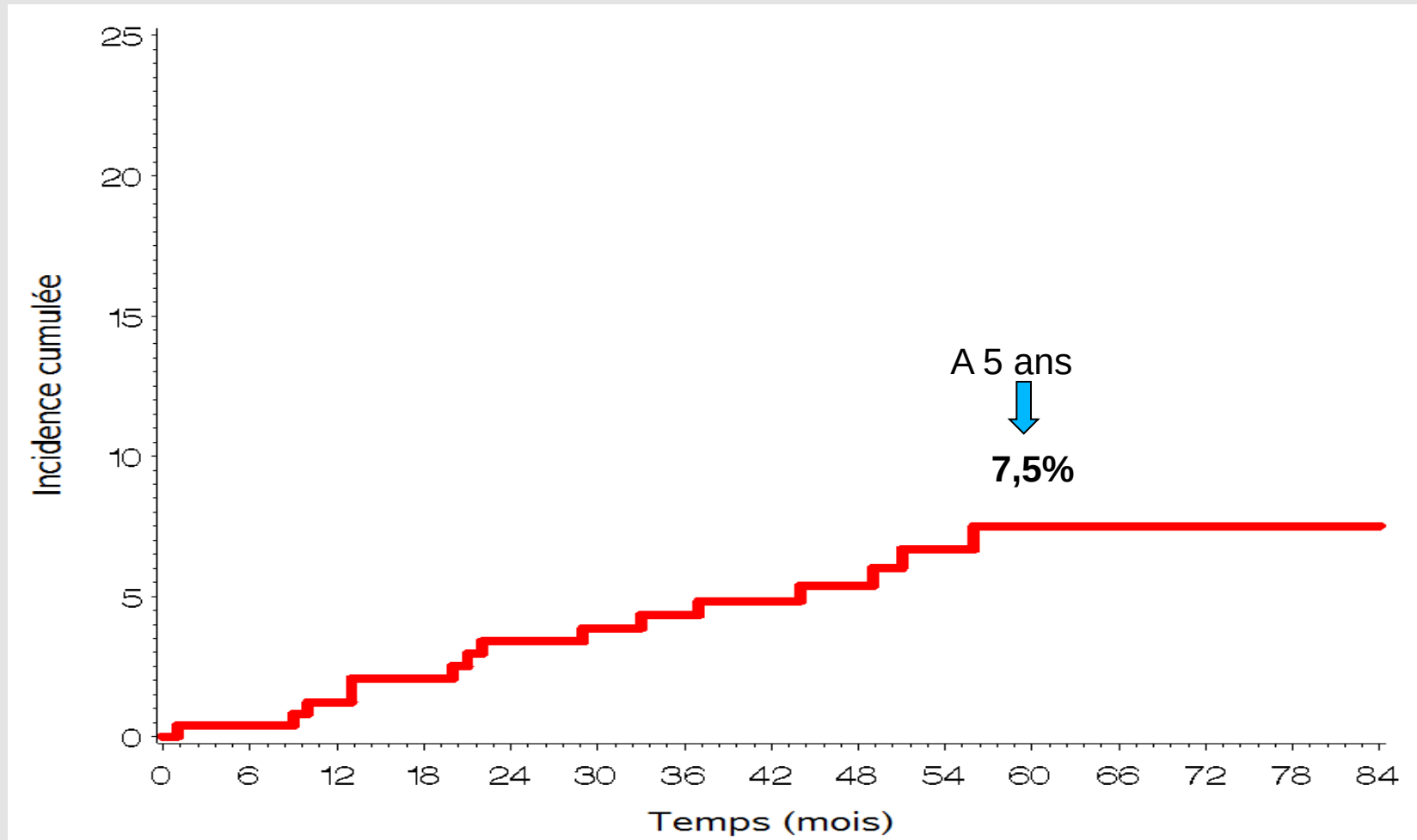
61%
décompensations
hépatiques

* dont 46 cirrhotiques à l'inclusion

Incidence cumulée de 1^{er} évènement hépatique chez les patients cirrhotiques



Incidence cumulée de 1^{er} hépatocarcinomes chez les patients cirrhotiques





Facteurs liés à la survenue d'évènements

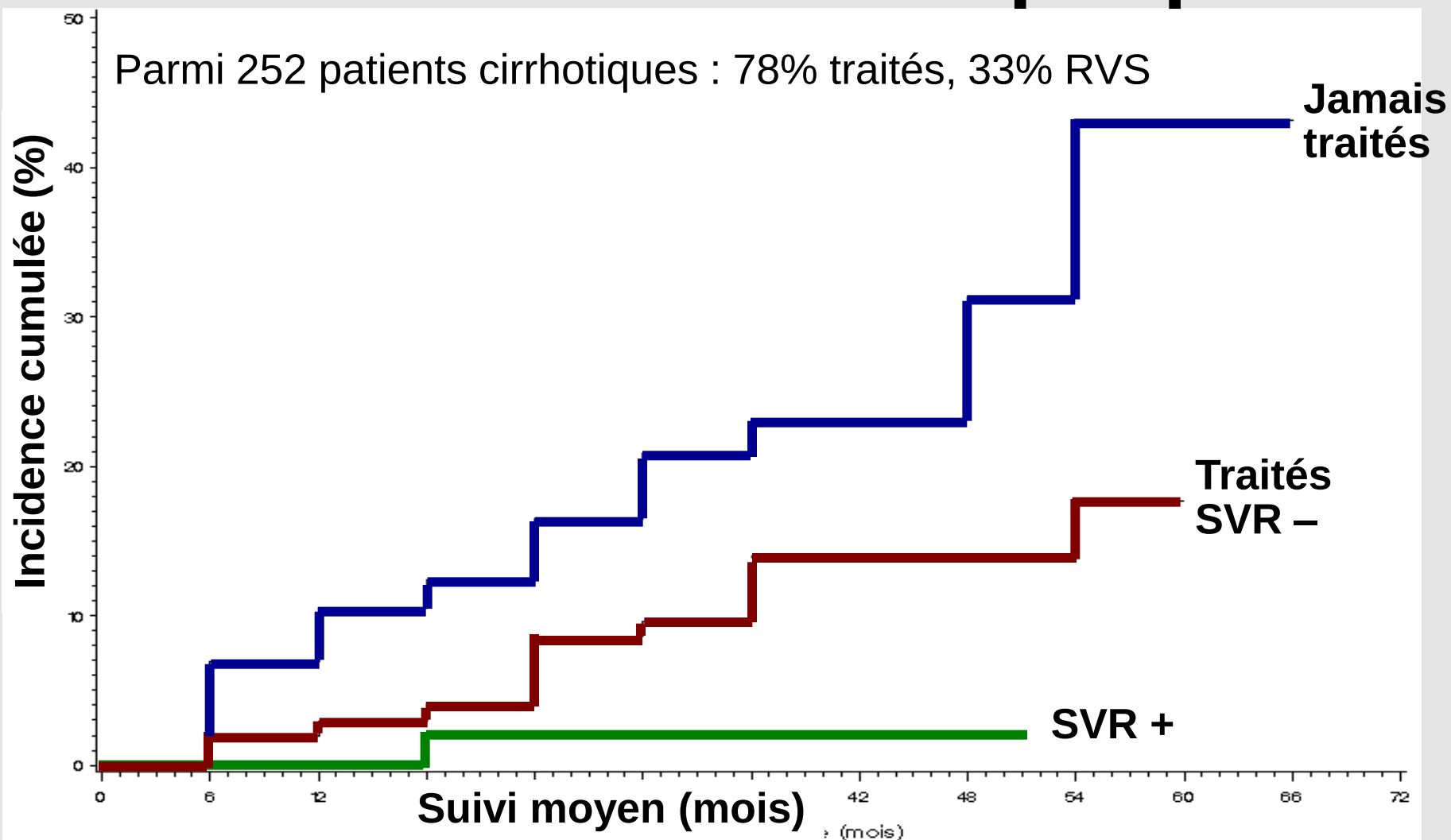


Deux facteurs liés à la survenue d'évènements

**L'absence de
traitement anti VHC**

**La sévérité de la
fibrose**

Influence du traitement anti VHC sur la survenue d'évènements hépatiques



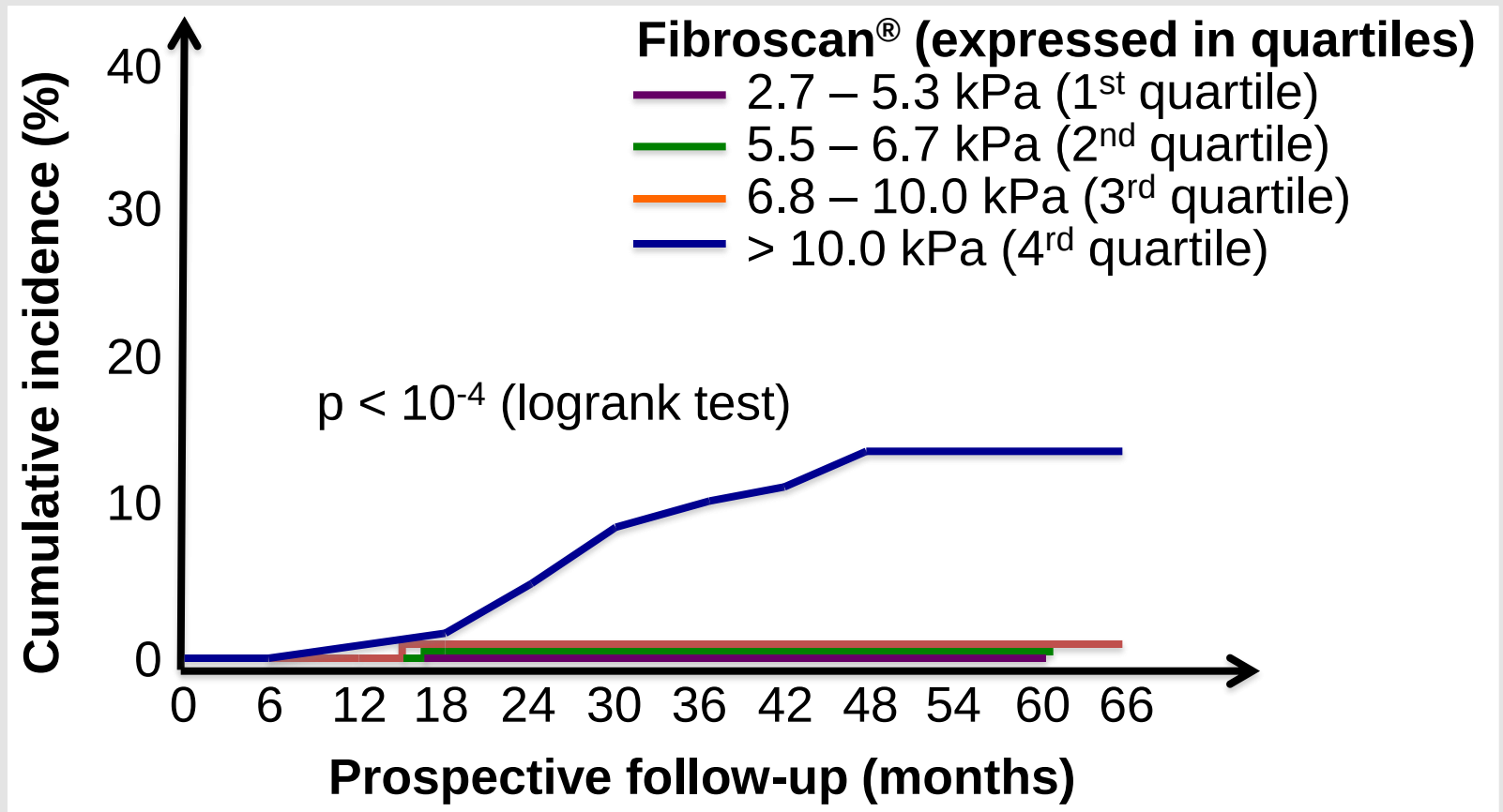
Test Log-Rank, p-value= 0,0001 pour naïf, non RVS, RVS

Test Log-Rank, p-value= 0,0215 pour non RVS versus RVS

AASLD 2012

Fibroscan®:

Complications ou décès hépatiques

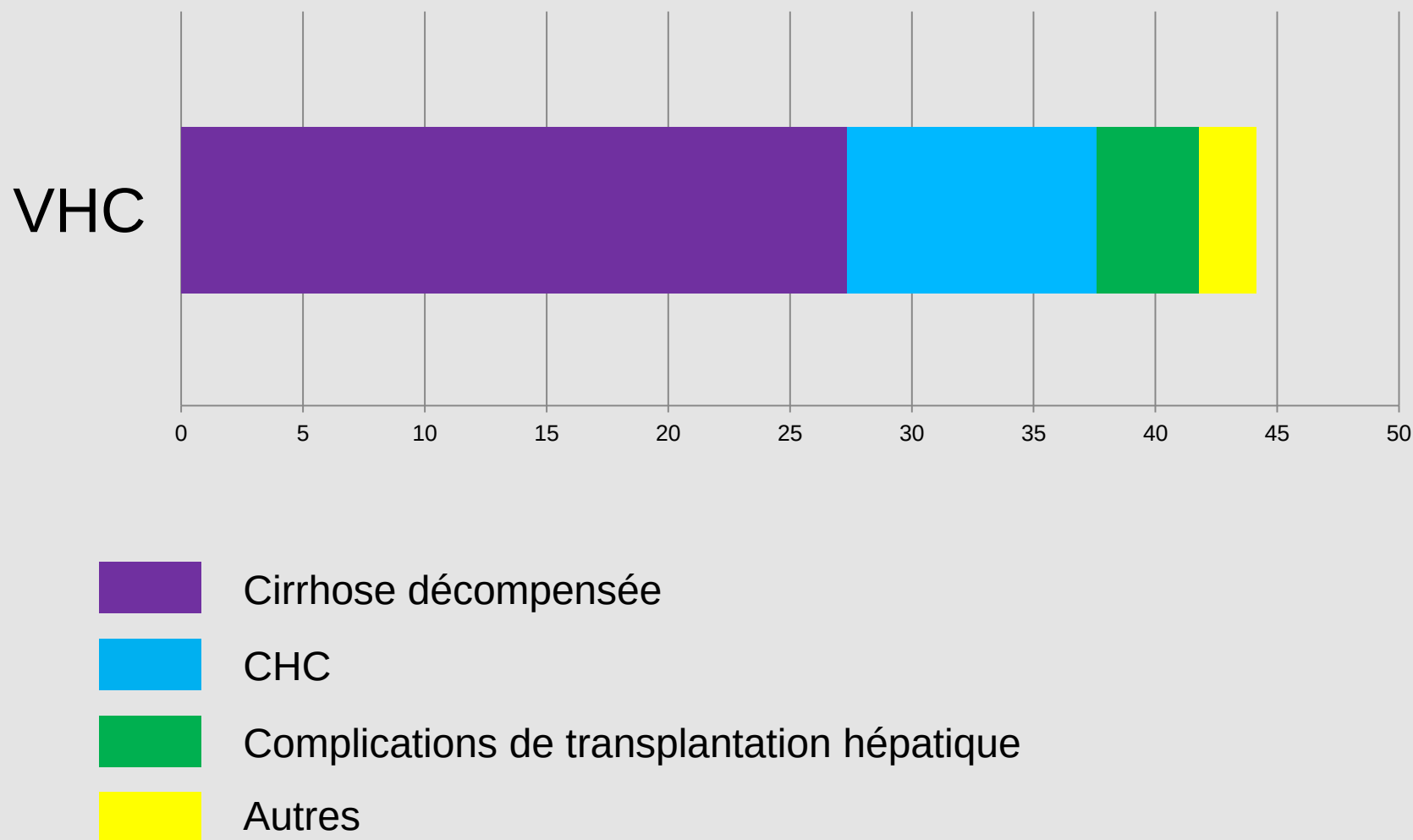


Negative Predictive Value: 99% / Positive Predictive Value: 9 %



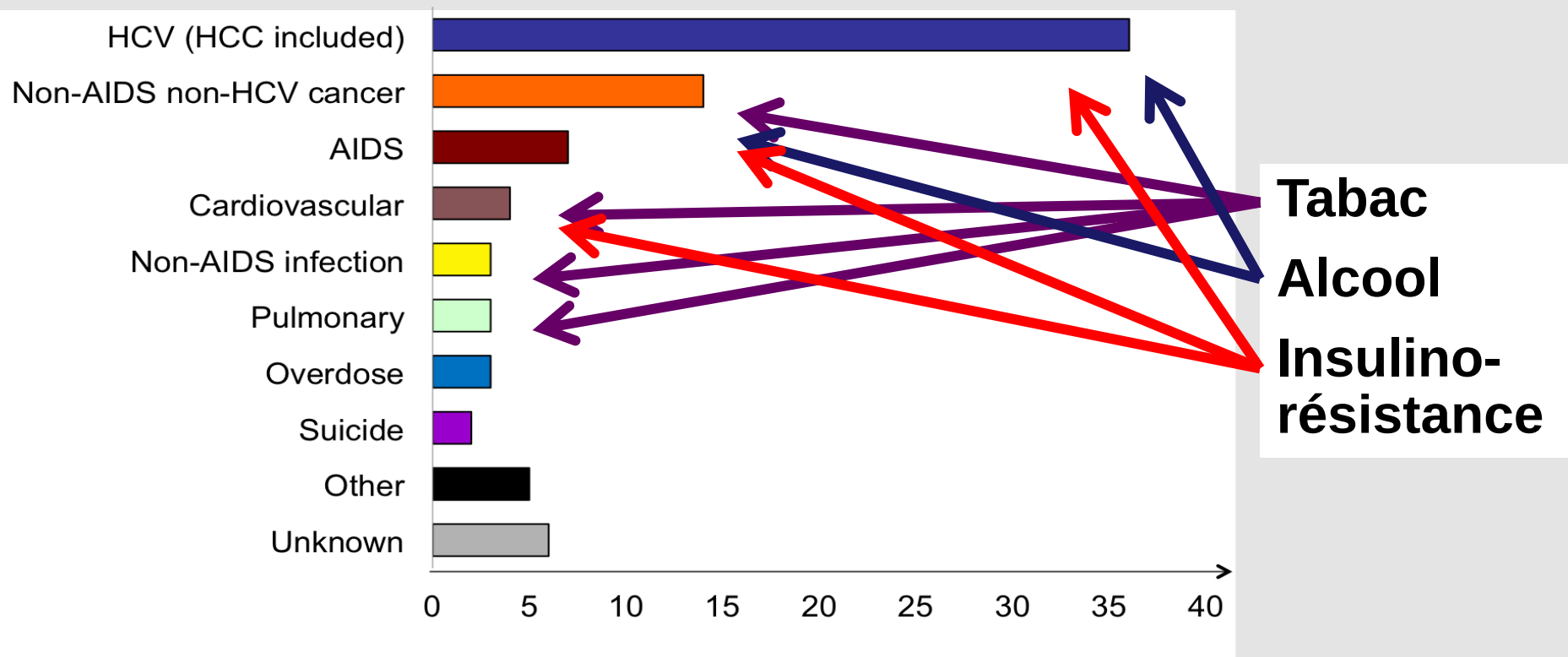
Décès

Décès liés au VHC (Octobre 2013 : 42%)



Toutes causes de décès (Octobre 2013; n=105)

Importance des facteurs associés



Nécessité de recherche spécifique sur les facteurs de risque de carcinogénèse chez les patients coinfecteds vs population générale



Traitement anti VHC



Accès au traitement anti-VHC

Patients ARN VHC + à l'inclusion, n = 1048

**Jamais traités
(antécédents et suivi)
n = 410 (39%)**

**Au moins un traitement*
n = 638 (61%)**

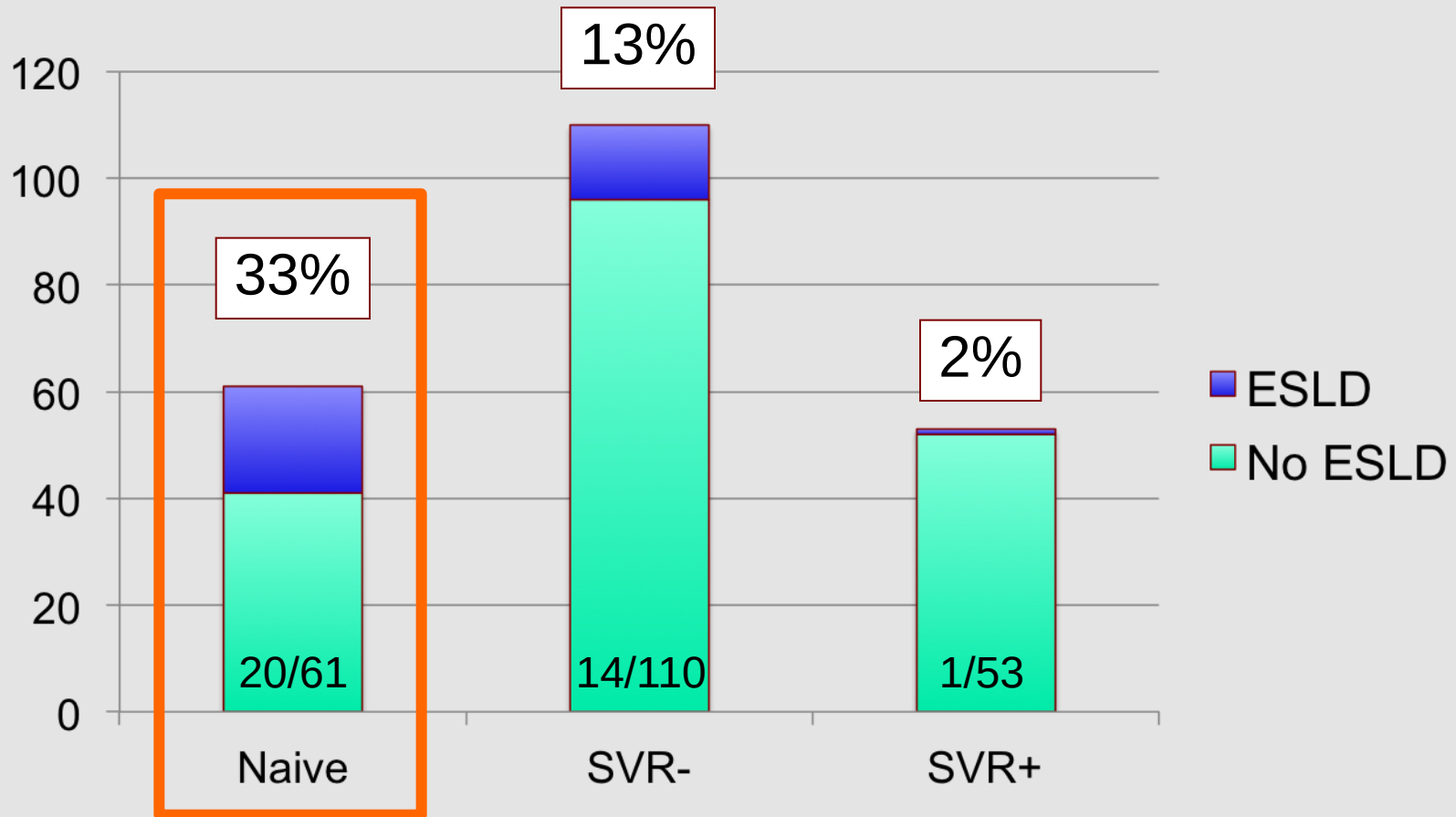
**RVS =
46%****

* Quel qu'il soit en juillet 2013

** Parmi les 248 patients traités après l'inclusion et évaluable

ANRS CO13 HEPAVIH cohort

25% des patients ayant développé une décompensation n'ont jamais été traités auparavant



ESLD: End-Stage Liver Disease

SVR: Sustained Virologic Response (= virologic cure)



L'accès au traitement anti VHC est lié à la fibrose mais aussi à des facteurs personnels

Patients devant être traités (Recommandations Yeni)
A l'inclusion : traités (n=194) vs non-traités (n=285)

Analyse multivariée	RR	CI 95%	p
Fibrose F2/3/4 vs F0/1	2.9	1.6 – 5.4	0.0006
Adhérence perçue	2.6	1.2 – 5.6	0.012
Avoir des enfants	0.5	0.3 – 0.9	0.03
Maladie cardiovasculaire ou insuffisance respiratoire	0.1	0.1 – 0.8	0.03

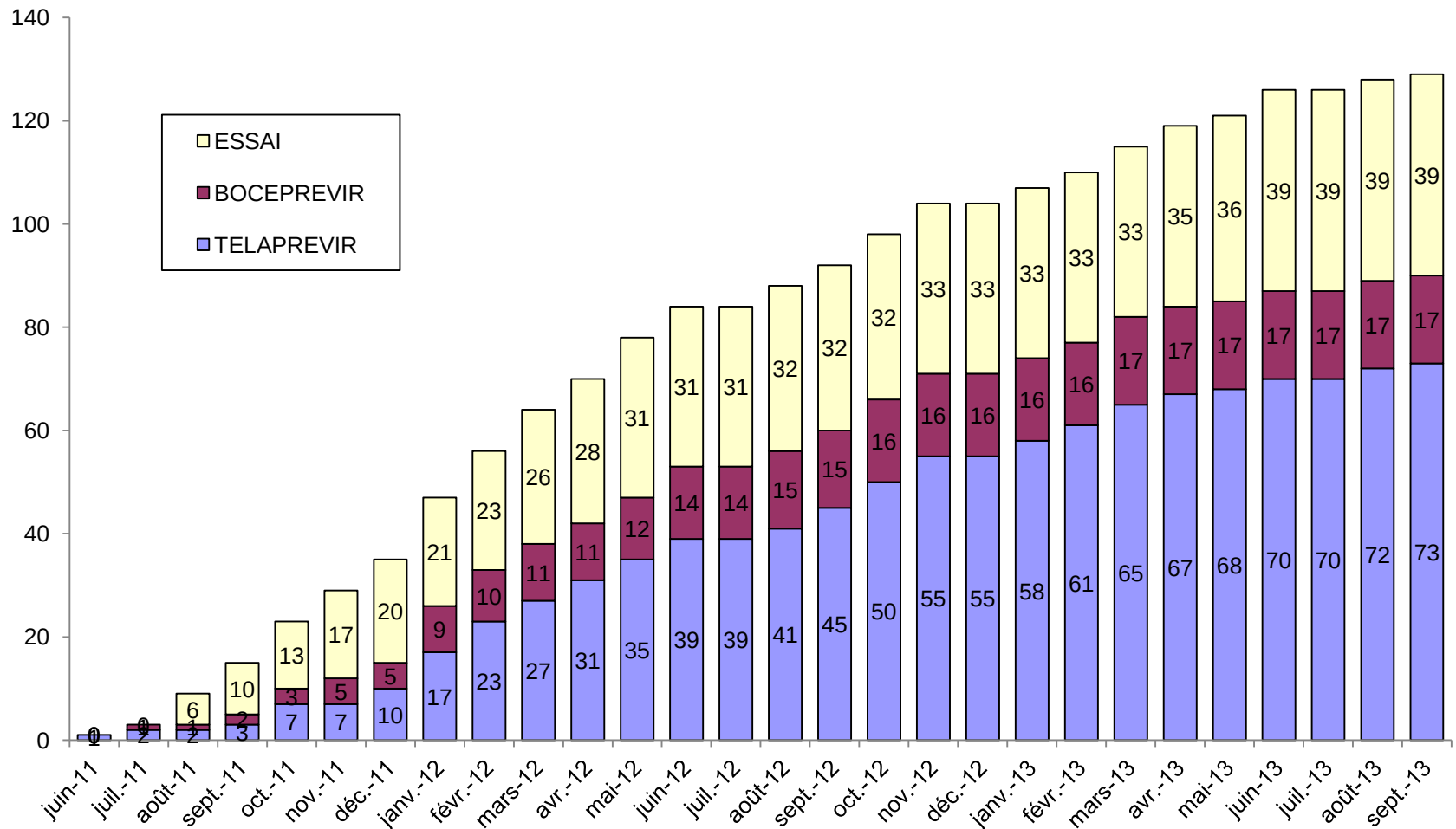


Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis

Agence autonome de l'Inserm
An autonomous agency at Inserm

Nouvelles molécules dans la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH

Dynamique des prescriptions

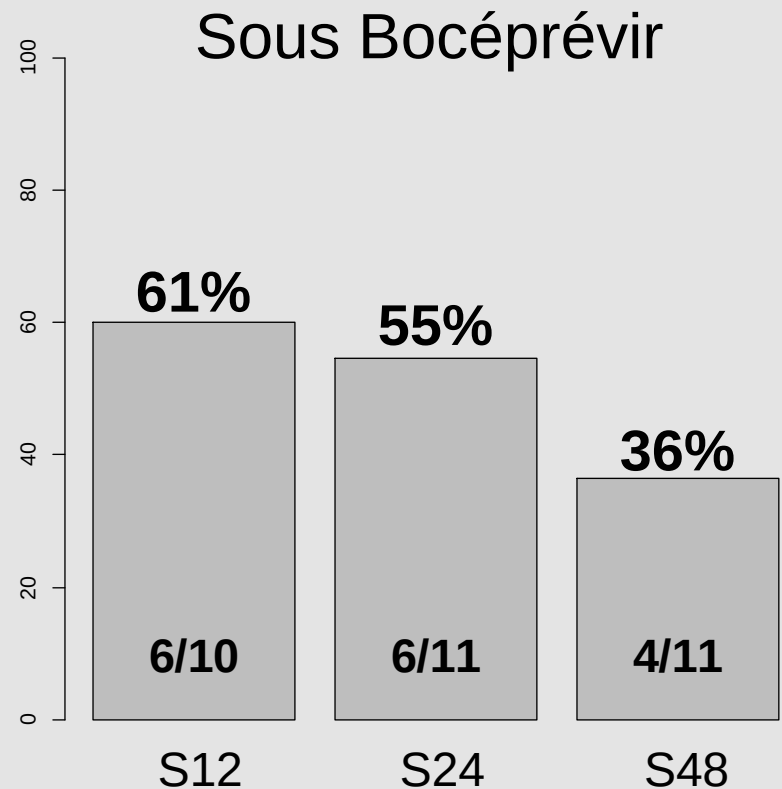
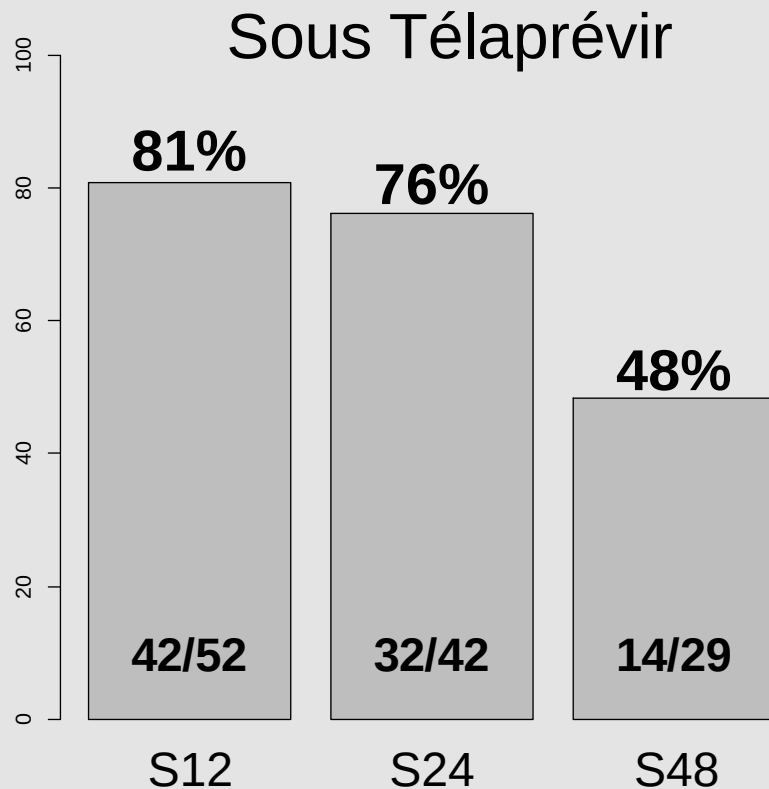


Caractéristiques des patients sous trithérapie au début du traitement

	Télaprévir (n=70)	Bocéprévir (n=15)	Total (n=85)
Génotype VHC 1/2/4 (%)	99/0/1	99/7/0	98/1/1
Statut traitement VHC antérieur			
Naïfs	18 (26%)	4 (27%)	22 (26%)
En échec de précédent traitement	52 (74%)	11 (73%)	63 (74%)
% cirrhotiques (Fbs > 12,5 kPa)	26 (37%)	3 (20%)	29 (34%)
Charge virale VHC (log10 UI/ml)	6,07 (5,33-6,54)	5,98 (3,90-6,39)	6,04 (5,20-6,46)
CD4 (/mm3)	550 (363-717)	614 (365-705)	555 (364-711)
Charge virale VIH < 50 cop/ml	63 (94%)	10 (100%)	73 (95%)

Résultats exprimés en n(%) ou médiane (Q1-Q3)

Efficacité du traitement par trithérapie



Arrêts de traitement

21/85 (25%) ont arrêté leur traitement prématurément

Durée médiane de traitement avant arrêt : 4.5 mois [2.9-6.1]

Raisons d'arrêt :

	Telaprevir (n=15)	Boceprevir (n=6)
Echec virologique	10 (66.7)	4 (66.7)
Cancer du poumon	1 (6.7)	0 (-)
Troubles de l'humeur	0 (-)	2 (33.3)
Rash	1 (6.7)	0 (-)
Anémie < 9 g/dl	2 (13.2)	0 (-)
Autre toxicité	1 (6.7)	0 (-)

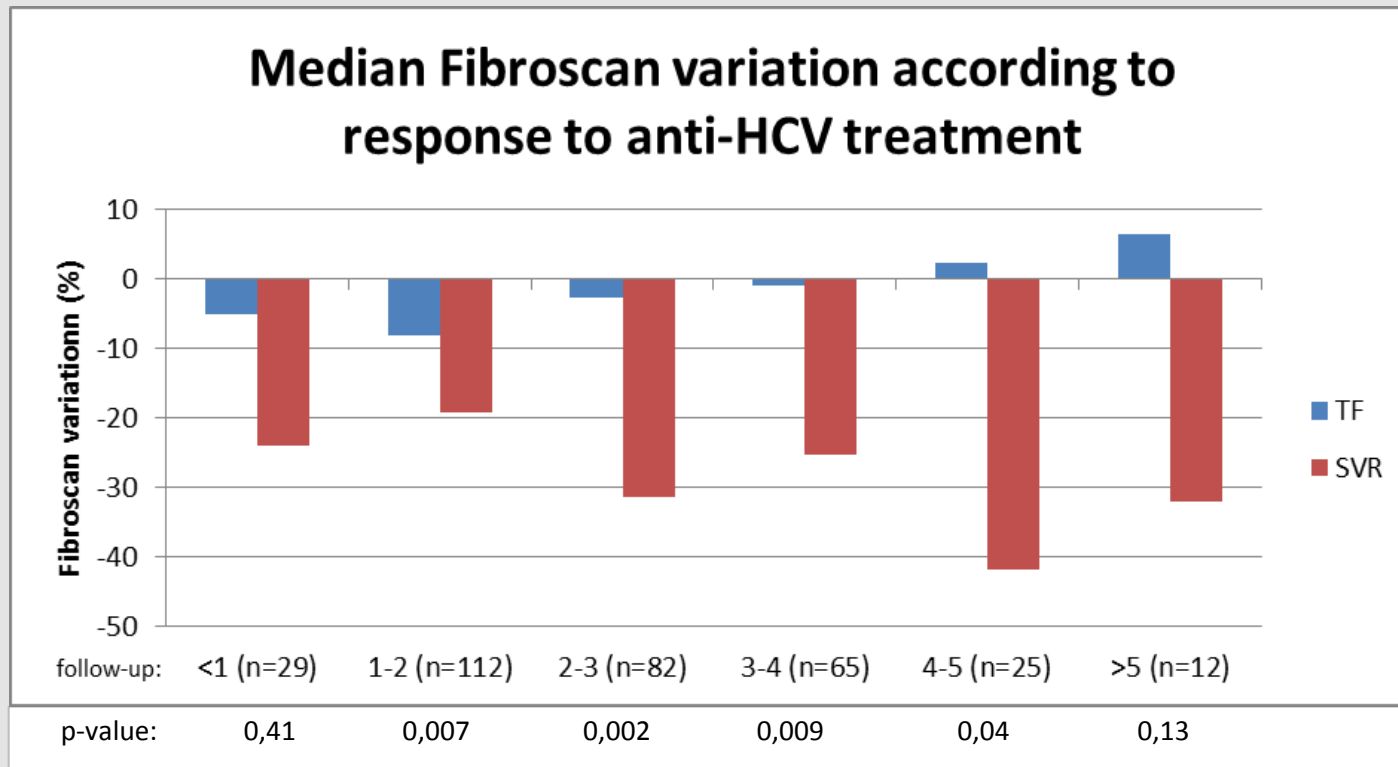


Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis

Agence autonome de l'Inserm
An autonomous agency at Inserm

Régression de la fibrose

L'élasticité hépatique diminue chez les patients répondeurs au traitement



- 160 patients avec un FBS avant traitement et au moins 1 après la fin du traitement, de bonne qualité (IQR $\leq$ 30%) et RVS disponible
- Le seul facteur à une régression de l'élasticité par rapport à la valeur avant traitement est la RVS (RR ajusté : 2,79)

Les perspectives de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH

- 1. Prolongation de la cohorte : 4 années supplémentaires
- 2. Suivi « post essai » des patients
- 3. Suivi des nouvelles molécules (ATU) : Réseau 'parallèle' à Hepather pour les patients coinfecteds VIH VHC :
 - Inclusion dans la cohorte (si non inclus)
 - Suivi annuel
 - Visites spécifiques sous trt anti VHC :
 - inclusion, fin de traitement et 3 mois post traitement

Conclusion

- Chez le patient cirrhotique
 - incidence élevée d'évènements : 16% à 5 ans
 - décès prioritairement de cause hépatique
 - Le trt anti VHC réduit le risque d'évènements et de fibrose
- Chez le patient non cirrhotique, émergence de décès par cancers non VHC (pulmonaire) et cardiovasculaire
 - Contrôler les facteurs de risque (tabac, lipides..)
- Accès au traitement
 - Encore 40% de patients jamais traités dont la moitié ayant une indication au traitement
 - Les cohortes apportent des éléments sur l'efficacité et la tolérance dans la vraie vie



Remerciements

Patients de la cohorte HEPAVIH

Centres cliniques participants : CHU Cochin (Médecine Interne et Maladies Infectieuses / D Salmon; Hépatogastro-entérologie / P Sogni; Anatomopathologie / B Terris, Z Makhoul, G Dubost, F Tessier, L Gibault, F Beuvon, E Chambon, T Lazure; Virologie / A Krivine); CHU Pitié-Salpêtrière (Maladies Infectieuses et Tropicales / C Katlama, MA Valantin, S Dominguez; Hépatogastro-entérologie / Y Benhamou; Anatomopathologie / F Charlotte; Virologie / S Fourati); CHU Sainte-Marguerite, Marseille (Hématologie et VIH / I Poizot-Martin, O Zaegel; Virologie / C Tamalet); CHU Tenon (Maladies Infectieuses et Tropicales / G Pialoux, P Bonnard, F Bani-Sadr; Anatomopathologie / P Callard, F Bendjaballah; Virologie / K Kherallah); CHU Purpan Toulouse (Maladies Infectieuses et Tropicales / B. Marchou ; Hépatogastro-entérologie / L Alric, K Barange, S Metivier; Anatomopathologie / J Selves; Virologie / F Nicot); CHU Archet, Nice (Médecine Interne / E Rosenthal ; Infectiologie / J Durant; Anatomopathologie / J Haudebourg, MC Saint-Paul) ; CHU Avicenne, Paris (Médecine Interne – Unité VIH / O Bouchaud; Anatomopathologie / M Zioli; Virologie / Y Baazia); Hôpital Joseph-Ducuing, Toulouse (Médecine Interne / M Uzan, A Bicart-See, D Garipuy; Anatomopathologie / J Selves; Virologie / F Nicot); CHU Bichat – Claude-Bernard, Paris (Maladies Infectieuses / P Yéni, A Gervais; Anatomopathologie / H Adle-Biasette); CHU Saint-Louis (Médecine Interne / D Sérén, C Lascoux Combe; Anatomopathologie / P Bertheau, J Duclos; Virologie / P Palmer); CHU Saint Antoine (Maladies Infectieuses et Tropicales / PM Girard, K Lacombe, P Campa; Anatomopathologie / D Wendum, P Cervera, J Adam; Virologie / N Harchi); CHU Bicêtre (Médecine Interne / JF 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; Anatomopathologie / P Bioulac-Sage; Virologie / P Trimoulet, S Reigadas)

Recueil des données, data management et analyses statistiques : D Beniken, AS Ritleng, A Fooladi, M Azar, P Honoré, S Breau, MA Serini, M Mole, C Bolliot, E Chakvetadze, F Touam, C Partouche, N Ouabdessalam, G Alexandre, R Nabias, A Ganon, A Champetier, L Lacaze, S Caldato, S Gillet, J Delaune, L Dequae Merchadou, C Gilbert, A Frosch, J Cohen, V Villes, P Kurkdji, MA Loko, M Winnock

Financement : ANRS

Co-financements : Roche, Schering Plough, GSK

Toutes causes de décès (Octobre 2013; n=105)

