JOURNÉES 2017 du Centre Hépato-Biliaire

VENDREDI 9 & SAMEDI 10 JUIN

Chirurgie	Hépatologie	Radiologie
9-10 juin	*9 juin*	*10 juin*

HOPITAL PAUL BROUSSE

Centre Hépato-Biliaire

Hépatologie

9 juin

Organisateur :
Didier SAMUEL

LIVRE DES RÉSUMÉS

www.journees-CHB.fr

ORGANISATEUR SCIENTIFIQUE
Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse
14, avenue Paul Vaillant Couturier
94804 Villejuif Cedex, France
www.centre-hepato-biliaire.org
chb.congres@pbr.aphp.fr
+ 33 (0)1 45 59 34 11

PARIS 15e

NEW CAP
Event Center

SECRETARIAT D'ORGANISATION
HOP SCOTCH CONGRÈS

NOUVELLE ASSOCIATION FIXE À BASE DE **SOFOSBUVIR**

Patients non cirrhotiques et patients cirrhotiques compensés

EPCLUSA (sofosbuvir/velpatasvir)

comprimés pelliculés 400mg/100mg

ENSEMBLE VERS DE NOUVEAUX SOMMETS

DOUBLE pangénotypie [1,2]

G1 G2 G3 G4 G5 G6

UN

1 comprimé par jour pendant 12 semaines pour la plupart des patients quel que soit le génotype*

TRAITEMENT

Atteinte d'un haut niveau de RVS (démontré dans les études ASTRAL) [1]

SIMPLIFIÉ

sans IP, sans RBV pour la plupart des patients*

EXPAND

WHAT'S POSSIBLE**

« LES GENS NE DÉCIDENT PAS DE DEVENIR EXTRAORDINAIRES, **ILS DÉCIDENT DE RÉALISER DES CHOSES EXTRAORDINAIRES** »

Sir Edmund HILLARY

1ère personne à avoir atteint le sommet de l'Everest

VIVACTIS INNOVATIONS EPC/PR/17-05/1240 – N° de visa : 16/10/63434686/PM/003 – Mai 2017

EPCLUSA est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP EPCLUSA). [1] Agréé Coll., inscrit sur la liste de rétrocession et remboursé Séc. Soc. à 100% dans les indications thérapeutiques figurant dans l'autorisation de mise sur le marché. [3, 4, 5] L'initiation du traitement est subordonnée à la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire pour certains types de patients. [3] Pour les informations concernant la stratégie thérapeutique, veuillez consulter l'avis de la commission de transparence EPCLUSA du 19 octobre 2016. [6]

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les mentions légales de Epclusa sont accessibles sur la base de données publique des médicaments (http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

EPCLUSA®

sofosbuvir/velpatasvir

comprimés pelliculés 400mg/100mg

* Traitement recommandé et durée pour tous les génotypes du VHC

Population de patients[a]	Traitement et durée
Patients sans cirrhose et patients avec une cirrhose compensée	Epclusa pendant 12 semaines L'ajout de ribavirine peut être envisagé pour les patients infectés par un VHC de génotype 3 avec une cirrhose compensée (voir rubrique 5.1).
Patients avec une cirrhose décompensée	Epclusa + ribavirine pendant 12 semaines

[a] Inclut les patients co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les patients présentant une récidive du VHC en situation de post-transplantation hépatique (voir rubrique 4.4.). ** Etendre le champ des possibilités. **1.** RCP EPCLUSA. **2.** Feld JJ et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5 and 6 infection. N Engl J Med 2015;373(27):2599-2607 **3.** Ministère des affaires sociales et de la santé. Journal officiel de la République française. Texte 22 sur 155. Arrêté du 31 mars 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. 1er avril 2017. **4.** Ministère des affaires sociales et de la santé. Journal officiel de la République française. Texte 24 sur 155. Arrêté du 31 mars 2017 modifiant l'arrêté du 17 décembre 2004 modifié fixant la liste prévue à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique. 1er avril 2017. **5.** Ministère des affaires sociales et de la santé. Journal officiel de la République française. Texte 14 sur 53. Arrêté du 6 avril 2017 relatif aux conditions de prise en charge de spécialités pharmaceutiques disposant d'une autorisation de mise sur le marché inscrites sur la liste visée à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique. 11 avril 2017. **6.** HAS. Avis de la Commission de la Transparence EPCLUSA du 19 octobre 2016. RVS : Réponse virologique soutenue ; IP : inhibiteur de protéase ; RBV : ribavirine ; G : génotype.

GILEAD

REMERCIEMENTS

abbvie
astellas
Baxter
BAYER
Biotest
From Nature for Life
Chiesi
GILEAD
Intercept
MAYOLY SPINDLER LABORATOIRES
MSD
octapharma®

Journée d'HEPATOLOGIE
DU CENTRE HEPATO-BILIAIRE

Vendredi 9 juin 2017

Centre Hépato-Biliaire

08h30 Accueil des participants

09h00 SYMPOSIUM : Maladies rares
10h30 Modérateur : Jean-Charles DUCLOS-VALLEE (Villejuif)

09h00 **La maladie de Wilson. Nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques**
Rodolphe SOBESKY (Villejuif)

09h20 **L'atrésie des voies biliaires : de l'enfant à l'adulte**
Emmanuel GONZALES (Le Kremlin-Bicêtre), Teresa ANTONINI (Villejuif)

09h40 **La cholangite biliaire primitive : nouveau nom et nouveaux traitements**
Sara LEMOINNE (Paris)

10h10 **Le point sur les maladies vasculaires du foie**
Audrey COILLY (Villejuif)

10h30 Pause

11h00
12h30 Modératrice : Audrey COILLY (Villejuif)

11h00 **Prise en charge de l'HTAP du cirrhotique : à partir d'un cas clinique**
Laurent SAVALE (Le Kremlin-Bicêtre)

11h20 **Encéphalopathie : nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques**
Nicolas WEISS (Paris)

11h40 **Un cas d'hépatite aigue sévère**
Eleonora DE MARTIN (Villejuif)

12h00 **Nouveautés 2017 en hépatologie et en transplantation hépatique**
Jean-Charles DUCLOS-VALLEE (Villejuif)

12h30 Pause déjeuner

14h00
14h30 Modérateur : Gilles PELLETIER (Villejuif)

14h00 **Microbiote et foie : espoir, réalité, quelles implications thérapeutiques ?**
Jamila FAIVRE (Villejuif)

14h30 16h10	**SYMPOSIUM : Hépatites virales** Modérateurs : Didier SAMUEL (Villejuif), Bruno ROCHE (Villejuif)

14h30 **Le parcours du patient atteint d'hépatite C, CPREH, TRODS**
Teresa ANTONINI (Villejuif)

14h50 **Doit-on craindre le CHC après un traitement anti hépatite C ?**
Hélène FONTAINE (Paris)

15h10 **Traitement de 8 ou 12 semaines ? Avantages et inconvénients**
Marc BOURLIERE (Marseille)

15h30 **Le virus Delta ? Peut-on en guérir ?**
Didier SAMUEL (Villejuif)

15h50 **Un cas clinique d'insuffisance hépatique**
Marc BOUDON (Villejuif)

16h10 **Conclusion**

16h30 Fin de la journée

Journée d'Hépatologie
09 juin 2017 – NEW CAP Event Center

Mini symposium
Maladies Rares

Symposium Hépatites Virales

Mini symposium
Maladies Rares

La maladie de Wilson. Nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques.
Docteur Rodolphe SOBESKY

L'Atrésie des voies biliaires : de l'enfant à l'adulte
Professeur Emmanuel GONZALES/
Docteur Teresa ANTONINI

La cholangite biliaire primitive :
nouveau nom et nouveaux traitements
Docteur Sara LEMOINNE (Hôpital Saint Antoine)

Le point sur les maladies vasculaires du foie
Docteur Audrey COILLY

La maladie de Wilson : nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques

Docteur Rodolphe SOBESKY

La maladie de Wilson est une affection génétique rare, autosomique récessive, à l'origine d'une accumulation tissulaire de cuivre. Le gène de la maladie, code une protéine transporteuse du Cuivre intracellulaire, l'ATP7B, dont le déficit fonctionnel entraîne un défaut de l'élimination du cuivre puis son accumulation dans le foie et secondairement dans le système nerveux central. Les présentations phénotypiques de la maladie sont variées, avec principalement des manifestations hépatiques, neurologiques ou psychiatriques.

Le diagnostic est orienté par un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques (IRM cérébrale). Sur le plan biologique, il y a typiquement une diminution de la céruloplasminémie et de la cuprémie avec une augmentation de la cuprurie. A la biopsie hépatique, certains signes peu spécifiques peuvent exister. La quantification en cuivre dans le foie est un argument fort pour le diagnostic mais demeure une technique invasive et relativement longue. L'analyse génétique de l'ATP7B permet de confirmer le diagnostic dans plus de 90 % des cas. Même si des progrès de biologie moléculaire ont été réalisés, cette analyse génétique est longue et fastidieuse en raison des très nombreuses anomalies décrites sur le gène au cours de la maladie. Le développement de méthodes de diagnostic alternatives rapides et fiables est essentiel, d'autant plus que l'échec ou le retard au diagnostic est la principale cause de morbidité et de mortalité.

La mesure du cuivre échangeable et l'estimation du cuivre Relatif échangeable (REC = cuivre échangeable/cuivre total) a récemment été développé et est proposé comme un nouveau test diagnostic non invasif. Le résultat du test est rapide et sa performance diagnostique semble excellente, en particulier dans les formes neurologiques de la maladie.

La fluorescence aux rayons X est une technique récemment publiée pour l'analyse des oligo-éléments est basée sur l'excitation des atomes en appliquant un faisceau de rayons X suivi d'une détection d'un rayonnement caractéristique émis. Cette technique de mesure du cuivre qui peut être réalisée rapidement sur une biopsie hépatique intégrée dans la simple paraffine a une bonne sensibilité et une bonne spécificité.

Il existe un traitement efficace, surtout basé sur chélateurs du cuivre (D-Penicillamine et Trientine). La maladie a un bon pronostic si le traitement est initié précocement et poursuivi à

vie. Les sels de zinc peuvent être indiqués chez les patients chez les patients pauci symptomatiques ou asymptomatiques (exemple d'un dépistage familial). Un nouveau chélateur, le Tetrathiomolybdate (WTX101) qui est en cours d'étude semble bien toléré et ne nécessite qu'une seule prise par jour.

La transplantation hépatique est le traitement des formes hépatiques sévères. Le pronostic à long terme des patients transplantés pour maladie de Wilson demeure excellent. Des données plus récentes montrent que la transplantation peut être aussi indiquée dans des formes neurologiques très sévères, ne répondant pas au traitement médical.

NOTES

L'atrésie des voies biliaires : de l'enfant à l'adulte

Professeur Emmanuel GONZALES

Hôpital Bicêtre

L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une maladie rare (incidence en France 1/20000 naissances) caractérisée par une obstruction périnatale des voies biliaires de cause inconnue. C'est la cause la plus fréquente de cholestase chronique de début néonatal et la première indication de transplantation hépatique de l'enfant. Non traitée, l'AVB évolue vers une cirrhose biliaire en quelques mois et conduit au décès de l'enfant dans les premières années de vie. La prise en charge est médicochirurgicale et le traitement est séquentiel. Une intervention dite de Kasai (dérivation bilio-digestive, hépato-porto-entérostomie le plus souvent) doit être réalisée rapidement, afin de tenter de restaurer le flux biliaire vers l'intestin. En cas de succès, entre autres conditionnés par la précocité de sa réalisation, la progression de la fibrose est ralentie permettant à environ 20% des patients d'atteindre l'âge adulte sans transplantation hépatique. À l'inverse en cas d'échec une transplantation hépatique est indiquée le plus souvent dans les premières années de vie. La survie à 20 ans après transplantation hépatique pédiatrique est d'environ 80%. La grande majorité des patients souffrant d'AVB atteint donc l'âge adulte et doit bénéficier d'une transition vers une prise en charge par des équipes d'hépatologie et de chirurgie d'adultes. Au-delà des problématiques propres à la transition, les enjeux au cours du suivi à l'âge adulte sont nombreux et comprennent la prévention et le traitement des lésions du greffon, la retransplantation hépatique, la prévention et le traitement des complications à (très) long terme des traitements immunosuppresseurs, et en particulier de l'insuffisance rénale, et enfin le maintien d'une qualité de vie la plus proche de la normale.

NOTES

La cholangite biliaire primitive : nouveau nom et nouveaux traitements

Docteur Sara LEMOINNE

Hôpital Saint Antoine

La cirrhose biliaire primitive (CBP) est une maladie cholestatique chronique d'origine auto-immune caractérisée par une destruction progressive des petits canaux biliaires. La CBP est désormais appelée cholangite biliaire primitive (CBP). Cette nouvelle dénomination traduit une profonde modification de la prise en charge globale de cette maladie.

En effet, puisqu'aujourd'hui le diagnostic de CBP se fait de façon plus précoce, les patients ne sont pas parvenus au stade de cirrhose au moment du diagnostic. Le but du traitement va donc être d'empêcher la progression de la fibrose et l'apparition de la cirrhose. L'évaluation de la fibrose peut se faire par l'histologie hépatique mais la ponction biopsie hépatique n'est pas obligatoire pour poser le diagnostic de CBP quand les anticorps anti-mitochondrie sont positifs. L'élastométrie hépatique, mesurée par le Fibroscan, a été montrée comme ayant une très bonne performance pour évaluer la fibrose au cours de la CBP. L'élastométrie initiale mais aussi sa cinétique ont également une valeur pronostique importante au cours de la CBP.

Pendant longtemps, l'acide ursodésoxycholique (AUDC) a été le seul traitement efficace au cours de la CBP permettant une amélioration de la biologie mais également une amélioration de la survie sans transplantation. Cependant, environ 40% des patients atteints de CBP ne montrent pas de réponse biologique au traitement par AUDC et ces patients, appelés « non-répondeurs », ont une survie inférieure aux patients répondeurs. Il est donc nécessaire de disposer de nouveaux traitements pour ce sous-groupe de patients. L'acide obéticholique, agoniste FXR, a été montré comme capable d'améliorer la cholestase chez les patients non-répondeurs à l'AUDC et a maintenant l'AMM pour le traitement des patients non répondeurs ou intolérants à l'AUDC. Tout récemment, le bézafibrate a été montré comme efficace en association avec l'AUDC chez les patients non-répondeurs.

Un autre challenge important dans la prise en charge de la CBP est le traitement des symptômes que sont le prurit et la fatigue et qui ont un retentissement important sur la qualité

de vie des patients. Ces symptômes ne sont pas améliorés par l'AUDC. L'acide obéticholique aggrave le prurit chez certains patients contrairement aux fibrates qui pourraient améliorer le prurit. Les inhibiteurs des transporteurs iléaux des acides biliaires pourraient être un traitement efficace du prurit. Concernant le traitement de la fatigue au cours de la CBP, le modafinil n'a pas montré d'efficacité significative par rapport au placebo alors que le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, est en cours d'évaluation.

NOTES

Le point sur les maladies vasculaires du foie

Docteur Audrey COILLY
AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépato-Biliaire, Villejuif, France
Univ Paris-Sud, Paris-Saclay, UMR-S 1193, Villejuif, France
Inserm, Unité 1993, Villejuif, France

Cette année, de nouvelles recommandations françaises de la prise en charge des maladies vasculaires du foie (MVF) vont voir le jour. C'est l'occasion pour faire le point sur les nouveautés dans la prise en charge de ces MVF.

Le foie est un organe dont la vascularisation peut paraître complexe mais qui est à la base même de son fonctionnement. Aussi, tous les vaisseaux peuvent être le siège de lésions responsables de pathologies qui peuvent être confondues pour plusieurs raisons. En premier lieu, parce que les causes de ces lésions peuvent être communes (maladies thrombophilique, inflammatoire ou oncologique…) mais aussi parce que le tableau clinique peut être similaire et parfois le diagnostic difficile à établir. Par définition, les MVF peuvent atteindre les veines hépatiques, les veines du système porte, les artères hépatiques, ou la microcirculation hépatique.

La thrombose du système porte

La thrombose du système porte est la MVF la plus fréquente. La thrombose peut intéresser le tronc porte exclusivement ou s'étendre aux branches intra-hépatiques mais aussi au système mésentérique.

Les manifestations cliniques et la prise en charge dépendent essentiellement de 3 choses

- la cause et le terrain
- l'ancienneté de la thrombose
- l'extension

Recherche de la cause : une cause peut en cacher une autre

La première cause de thrombose porte est une ***affection prothrombotique***, retrouvée chez plus de deux tiers des patients. Chez un quart des patients, un diagnostic de ***syndrome myéloprolifératif*** est posé (Maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle) qui requiert une prise en charge hématologique propre et donc doit être recherché en première intention. La recherche de la mutation V617F de la tyrosine kinase JAK 2 dans les cellules sanguines est présente dans plus de 80% des cas. Dans les autres cas, en particulier si le diagnostic est

suspecté devant une splénomégalie, la recherche de mutations sur le gène de la calreticuline est recommandée. Les ***affections génétiques*** comme les déficits en protéine S et C ou les mutations du facteur V Leiden ou du gène du facteur II intéressent moins de 10% des patients. En deuxième intention, on retrouve ***des causes dites « locales »***, souvent au décours d'une intervention chirurgicale. Si le contexte paraît évident, chez un tiers des patients, il existe un terrain favorisant une affection prothrombotique peut être découverte dans ce contexte. De la même façon, ***les cancers***, souvent des organes abdominaux, peuvent être responsable d'une thrombose porte soit par compression mais aussi par l'état prothrombotique secondaire à la néoplasie. Enfin, ***la présence d'une cirrhose*** sous-jacente est considérée comme un facteur favorisant de la thrombose portale. Or, en dehors d'un carcinome hépatocellulaire avec extension vasculaire, la thrombose survient aussi dans un contexte d'affection prothrombotique. Si le diagnostic de cirrhose ne doit pas être méconnu, il ne suffit pas et on ne doit pas s'affranchir d'un bilan plus complet. Au total, dans tous les cas, le bilan étiologique doit être systématique, exhaustif car une cause peut en cacher une autre !

Large spectre de manifestations cliniques

La présentation clinique de la thrombose du système porte varie beaucoup en fonction de l'extension de la thrombose mais aussi de son ancienneté.

A la phase aiguë, les signes généraux peuvent être importants comme douleurs abdominales, fièvre. ***L'ischémie veineuse mésentérique*** est l'urgence absolue et doit être recherchée en priorité.

A la phase subaiguë ou tardive, les signes sont souvent plus frustres, voire le patient asymptomatique au stade de cavernome portal. L'urgence est donc de diagnostiquer ***une hypertension portale*** et en prévenir les complications comme les hémorragies digestives. Les biliopathies portales sont plus rares. Attention, la présence d'une ascite associée à une thrombose du système porte doit faire évoquer une atteinte du parenchyme hépatique surajoutée, cause ou conséquence. La thrombose seule ne donne pas d'ascite !

La prise en charge : traitement de la cause et anticoagulation !

A la phase aiguë, le traitement repose principalement sur ***une anticoagulation efficace*** qui permet de recanaliser le système porte dans plus de 75% des cas. La prise en charge de la maladie sous-jacente est aussi fondamentale. Quand aucune cause n'est retrouvée (chez environ 1/3 des patients), l'anticoagulation doit être poursuivie au moins 6 mois. Au delà, aucune étude contrôlée ne répond à cette question…

A la phase tardive ou cavernome portal, le traitement anticoagulant peut-être proposé au cas par cas en fonction de l'affection prothrombotique sous-jacente diagnostiquée. S'il est souvent recommandé en cas d'absence ou de petits varices oesophagiennes, il est en revanche discuté en cas de varices à risque dont le traitement repose ***sur l'endoscopie et les bétabloquants***, bien que le niveau de preuve soit faible.

Le syndrome de Budd-Chiari

Le syndrome de Budd-Chiari (SBC) désigne l'obstruction du drainage veineux hépatique et exclut donc les blocs supra-hépatiques tels que les cardiopathies ou intra-hépatiques suprasinusoïdaux tels que le syndrome d'obstruction sinusoïdal. La deuxième cause de SBC est la présence d'un syndrome des anti-phospholipides, retrouvé chez un tiers des patients.

Recherche de la cause : là aussi l'enjeu est majeur

Comme dans la thrombose du système porte, un état prothrombotique est retrouvé dans 87% des cas après le diagnostic de SBC. Il s'agit des mêmes causes que celles détaillées dans le paragraphe des thromboses portales mais les incidences diffèrent. En effet, un syndrome myéloprolifératif est diagnostiqué chez 50% des patients ayant un SBC. L'enquête hématologique est donc capitale.

Large spectre de manifestations cliniques … aussi

La présentation clinique du SBC varie beaucoup en fonction du nombre de veines sus-hépatiques concernées mais aussi l'ancienneté de la thrombose.

A la phase aiguë, le tableau clinique peut-être bruyant : douleur abdominale, fièvre et ascite. Un SBC aigu peut aussi ***miner une hépatite fulminante*** avec des signes d'insuffisance hépatique, d'encéphalopathie.

A la phase subaiguë ou tardive, les symptômes peuvent varier mais le SBC se caractérise par de ***possibles exacerbations entrecoupées de « rémissions »*** cliniques. Devant une exacerbation des symptômes, il faut toujours rechercher un événement déclenchant comme une extension des thromboses ou la survenue d'une thrombose porte surajoutée.

Le diagnostic est posé dans tous les cas par ***l'imagerie***, l'écho-doppler hépatique (réalisé par un expert) et l'angioscanner hépatique sont les examens de choix en première intention. En l'absence de thrombose visualisée, plusieurs signes indirectes orientent vers le diagnostic : l'hypertrophie du segment I, les troubles de perfusion hépatique avec un rehaussement retardé et en motte de la périphérie du foie.

La prise en charge : traitement de la cause et anticoagulation ! ... pas seulement

Depuis 2003, date de la première conférence internationale de consensus, la prise en charge du SBC s'est progressivement standardisée.

En première ligne, traitement médical ! Il faut traiter la maladie sous-jacente, mettre en route une anticoagulation efficace et prendre en charge les complications comme l'hypertension portale. Pas de place pour la thrombolyse.

En deuxième intention, en particulier si l'ascite persiste, les traitements endovasculaires (angioplastie ou stent) sont recommandés après avis expert. Si aucune lésion prédominante n'est accessible, la possibilité d'un shunt porto-cave (TIPS ou chirurgical) doit être envisagé.

Enfin et en dernier recours, reste la transplantation hépatique.

Attention, le risque de carcinome hépatocellulaire existe chez les patients ayant un SBC ancien et même en l'absence de recommandation, il faut penser à dépister ces patients.

Les atteintes de la microcirculation hépatique

Souvent, nous avons une idée moins claire de ces atteintes et pour plusieurs raisons. En effet, plusieurs synonymes existent pour désigner des atteintes identiques. Le diagnostic est histologique mais le bilan étiologique et les conséquences cliniques sont souvent les mêmes. Enfin et surtout, ces lésions peuvent coexistées entre elles. Aussi, par souci de simplification, une nouvelle nomenclature désigne sous le terme de ***lésions porto-sinusoïdales*** toutes les lésions de la microcirculation hépatique : fibrose périsinusoïdale, dilatation sinusoïdale, péliose, syndrome d'obstruction sinusoïdale (ou maladie veino-occlusive), sclérose hépato-portale, hyperplasie nodulaire régénérative, veinopathie portale oblitérante…

Comment fait-on le diagnostic ?

Dans tous les cas, ces atteintes sont diagnostiquées par l'***anatomopathologie*** après biopsie hépatique. On les suspecte souvent devant un tableau d'hypertension portale, parfois sévère, sans insuffisance hépatique. Mais le diagnostic peut être fortuit.

La mesure du gradient de pression peut être utile pour différencier les atteintes sinusoïdales ou suprasinusoïdales (fibrose périsinusoïdale, dilatation sinusoïdale, péliose, syndrome d'obstruction sinusoïdale ou maladie veino-occlusive) où le gradient de pression reflètera l'hypertension portale, des atteintes des veinules portales (sclérose hépato-portale, hyperplasie nodulaire régénérative, veinopathie portale oblitérante) où le gradient est (faussement) normal.

Bilan étiologique ou comment réveiller l'interniste qui sommeille en nous

De nombreuses causes voire d'innombrables causes ont été rapportées. Le bilan étiologique est important mais parfois compliqué sans se perdre.

La cause est déjà identifiée et a conduit au diagnostic. C'est le cas des causes les plus fréquentes. Le plus grand pourvoyeur d'atteinte des veinules hépatique est la thrombose du système porte avec les mêmes causes que citées ci-dessus.

Pour les autres atteintes, c'est plus compliqué. La recherche de ***maladies de système, auto-immunes, infectieuses ou néoplasiques*** doit être entreprise. Il faudra en fonction du terrain, hiérarchiser cette démarche mais on peut citer quelques exemples à ne pas méconnaître : la bilharziose, la maladie liée au VIH, la sarcoïdose, l'amylose et la cholangite biliaire primitive.

Quand aucune cause n'est retrouvée, il faut traquer ***un agent toxique***. Parmi les plus fréquemment décrits, l'intoxication à la vitamine A, le conditionnement avant greffe de moelle osseuse, certaines plantes ou des agents alcaloïdes mais plusieurs médicaments ont été mis en cause (antirétroviraux).

Faut-il s'inquiéter ?

Oui et non. Il faut bien sûr et toujours *traiter* ***la maladie sous-jacente*** quand elle est identifiée. Sinon, le pronostic dépend du ***degré d'hypertension portale***. La prise en charge est la même que celle du patient cirrhotique mais avec un faible niveau de preuve. En cas d'échec du traitement endoscopique et médical, une anastomose porto-cave radiologique ou chirurgicale doivent être envisagée.

Le bénéfice d'un traitement anticoagulant systématique n'est pas clairement établi. Cependant, une thrombose portale est diagnostiquée chez un tiers des patients avec un délai médian de survenue de 7 ans.

En l'absence d'hypertension portale, que faire ? On ne sait pas très bien et à défaut ***un suivi annuel*** est recommandé pour rechercher la constitution d'une thrombose porte et dépister l'apparition de varices.

En conclusion, les MVF représentent un groupe nosologique dont les manifestations cliniques sont variées. Les cause sont souvent les mêmes cependant : traquer l'affection prothrombotique. Et finalement la prise en charge repose sur le diagnostic et la prise en charge de l'hypertension portale qui affecte le pronostic de ces patients en premier lieu.

NOTES

Prise en charge de l'HTAP du cirrhotique : à partir d'un cas clinique

Docteur Laurent SAVALE

(Hôpital Bicêtre)

L'hypertension portopulmonaire

Docteur Laurent SAVALE

Hôpital Bicêtre

L'hypertension portopulmonaire se définit par l'association d'une hypertension portale (en présence ou non d'une insuffisance hépatocellulaire) et d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), caractérisée par une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) ≥ 25 mmHg, une pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO) < 15 mmHg et des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) > 3 unités Wood. Elle est la conséquence d'un remodelage vasculaire pulmonaire semblable à celui observé dans l'HTAP idiopathique. L'HTPoP se distingue des élévations dites "passives" des pressions pulmonaires favorisées par le syndrome hyperkinétique ou la rétention hydrosodée liés à la maladie hépatique sous jacente et caractérisées par des RVP normales ou basses. Sa prévalence est estimée entre 0,5 et 6% des patients selon le type de population étudié.

Ce type d'atteinte vasculaire pulmonaire est le témoin d'interactions physiopathologiques complexes et encore mal comprises entre le foie et le poumon. Elle est une complication grave de l'hypertension portale avec un impact sur le pronostic fonctionnel et vital des patients. Dès lors que le diagnostic d'HTPoP est confirmé, une approche médicale multidisciplinaire spécifique s'impose. Sa pris en charge repose sur un dépistage précoce de la maladie et l'utilisation des thérapeutiques spécifiques de l'HTAP qui ont incontestablement profité à ce type de patients même si aucune étude prospective n'est encore disponible. Le diagnostic d'HTPoP chez un patient candidat à une transplantation hépatique nécessite une prise en charge préalable optimale de l'HTAP afin d'obtenir une profil hémodynamique compatible avec un risque minimal de défaillance ventriculaire droite en postopératoire. Le risque d'aggravation postopératoire est en effet étroitement lié à l'hémodynamique préopératoire et peut être observé jusqu'à 6-12 mois après la transplantation hépatique. En revanche, passée une période d'instabilité postopératoire de quelques mois, ces données montrent que stabiliser, améliorer, voire guérir l'HTPoP semble être un objectif réalisable en combinant l'utilisation des traitements spécifiques de l'HTAP et la transplantation hépatique chez des patients sélectionnés.

Nous discuterons du cas d'un patient candidat à une transplantation hépatique et souffrant d'HTPoP. Nous aborderons les recommandations concernant le dépistage de l'HTAP chez ce type de patients, la prise en charge spécifique de l'HTAP et les critères hémodynamique autorisant la transplantation hépatique. Le cas de ce patient illustrera l'évolution souvent favorable de l'HTPoP observée à distance de la transplantation hépatique.

NOTES

Encéphalopathie hépatique : Nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques

Docteur Nicolas WEISS

(Hôpital Pitié Salpétrière)

Encéphalopathie hépatique :
Nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques

Docteur Nicolas WEISS[1,2,3]

1. Unité de réanimation neurologique, département de neurologie, Pôle des Maladies du Système Nerveux, Institut de Neurosciences Translationnelles, IHU-A-ICM, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
2. Groupe d'étude sur l'encéphalopathie hépatique, Brain Liver Pitié-Salpêtrière (BLIPS), Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
3. Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, INSERM UMR_S 938/CDR Saint-Antoine &Institute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), F-75012 Paris, France

L'encéphalopathie hépatique correspond à l'ensemble des troubles neurologiques et/ou psychiatriques causés par une insuffisance hépatocellulaire et/ou un shunt porto-systémique. Il s'agit d'une dysfonction cérébrale diffuse dont la physiopathologie complexe est multifactorielle, résultant de la combinaison de l'accumulation cérébrale de substances toxiques habituellement détoxifiées par le foie, notamment l'ammoniaque, d'un contexte inflammatoire en partie lié à des modifications du microbiote intestinal et d'altérations de la barrière hématoencéphalique et du métabolisme de certains neurotransmetteurs. Ses manifestations sont polymorphes et aspécifiques, allant de troubles cognitifs subtils décelables uniquement par des tests neuropsychologiques appelés encéphalopathie hépatique minimale, à un coma profond, encéphalopathie hépatique clinique ou patente. Elle survient soit comme une complication de l'insuffisance hépatique aiguë (type A), soit comme une complication d'un shunt porto-systémique (type B), soit comme une complication d'une maladie hépatique chronique (type C), e.g cirrhose. Son diagnostic reste difficile, surtout dans sa forme minimale, et il n'existe actuellement aucun test diagnostique, clinique et/ou paraclinique spécifique correspondant à un gold-standard. Le diagnostic des formes minimales repose sur des tests psychométriques mais qui restent peu disponibles et les examens paracliniques, ammoniémie, électroencéphalogramme. De manière récente, l'IRM cérébrale avec spectroscopie a démontré son utilité diagnostique dans différentes études. Ce nouvel outil pourrait constituer une aide important au diagnostic mais sa place exacte reste cependant à définir. Le traitement d'un épisode d'encéphalopathie hépatique et de

prophylaxie secondaire repose en premier lieu sur le lactulose, en association avec la rifaximine en cas de récidive. De nombreuses nouvelles molécules sont actuellement à l'étude, épurateurs de l'ammoniaque, afin d'améliorer la prise en charge de l'encéphalopathie hépatique et de diminuer ses conséquences sur la qualité de vie et la mortalité.

Mots-clés : Encéphalopathie hépatique, cirrhose, ammoniémie, spectroscopie par résonance magnétique, lactulose, rifaximine.

NOTES

Cas d'hépatite aigue sévère

Docteur Eleonora DE MARTIN

NOTES

Les Nouveautés Hépatologiques de 2017

Professeur Jean–Charles DUCLOS VALLEE

Les Nouveautés Hépatologiques de 2017

Professeur Jean-Charles DUCLOS-VALLEE

Centre Hépato-Biliaire

Coordinateur du Département Hospitalo-Universitaire Hepatinov

Amorcée depuis déjà quelques années, l'hépatologie vit une mutation lente mais sereine.
Plus que jamais, l'hépatologue d'aujourd'hui doit faire face à des pathologies qui « sortent » de son champ habituel avec l'utilisation de nouveaux concepts qui devront l'aider dans sa démarche diagnostique et thérapeutique.
Au cours de cet exposé et en commentant certaines publications jugées majeures des dernières mois, quelques exemples seront donnés pour illustrer cette évolution de notre discipline qui est aussi face non seulement à des révolutions scientifiques mais aussi sociétaux et politiques.

NOTES

Microbiote et Foie :
Espoir, réalité,
quelles implications thérapeutiques ?

Docteur Jamila FAIVRE

Microbiote et Foie : Espoir, réalité, quelles implications thérapeutiques ?

Jamila FAIVRE

INSERM UMR 1193, Centre Hépatobiliaire,

Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Hôpital Paul-Brousse, Villejuif

Les bactéries commensales de l'intestin influencent la biologie humaine de façon profonde et parfois inattendue. Les explorations récentes des interactions entre le microbiote intestinal et l'hôte ont conduit à une reconnaissance du rôle des bactéries commensales intestinales dans plusieurs phénomènes physiologiques, notamment la fonction de barrière épithéliale, la composition du mucus, la production de facteurs antimicrobiens, et la régulation de l'homéostasie du système immunitaire et du métabolisme. La dysbiose qui représente un état modifié de la flore commensale intestinale, est soupçonnée d'être un facteur pathogène clé pour un grand nombre de maladies, telles que les maladies chroniques du foie, les maladies inflammatoires de l'intestin, l'obésité, le diabète, les allergies, le cancer et même les affections neuro-psychiatriques. La dysbiose consiste en des changements dans la biomasse et la diversité microbienne, en particulier, dans la proportion de bactéries pathobionts immuno-agressives et de bactéries symbionts immuno-protectrices. Une diminution de la diversité et un changement dans la composition du microbiote intestinal participeraient aux défauts de la barrière épithéliale, à la diffusion de produits bactériens pro-inflammatoires, avec pour conséquence le déclenchement et/ou l'amplification d'états immuno-inflammatoires dans toutes sortes de tissus. Il n'existe cependant à ce jour aucune preuve claire d'un lien de causalité entre dysbiose et apparition de maladies. Il est encore moins clair si la correction d'une dysbiose puisse améliorer voire prévenir des états pathologiques. Nous discuterons de ces problématiques et prendrons pour exemple les liens réels ou suspectés du microbiote intestinal dans la physiopathogenèse des hépatopathies chroniques et du cancer du foie.

NOTES

Symposium Hépatites Virales

Le parcours du patient atteint d'hépatite C, CPREH, TRODS
Docteur Teresa ANTONINI

Doit on craindre le CHC après un traitement anti Hépatite C ?
Docteur Hélène FONTAINE (Hôpital Cochin)

Traitement de 8 ou 12 semaines ? avantages et inconvénients
Docteur Marc BOURLIERE (Hôpital St Joseph, Marseille)

Le Virus Delta ? Peut on en guérir ?
Professeur Didier SAMUEL

Le parcours du patient atteint d'hépatite C, CPREH, TRODS

Docteur Teresa ANTONINI

Des avancés majeures dans la prise en charge de l'hépatite C sont survenus ces dix dernières années, et plus particulièrement très récemment, avec des progrès thérapeutiques importants grâce au développement des stratégies antivirales ciblées contre la réplication du virus de l'hépatite C (VHC) permettant aujourd'hui la guérison de plus de 90 % des patients traités.

Le problème principal dans la prise en charge des patients atteints d'une hépatite virale reste le dépistage.

En France on estimait en 2004, la prévalence du portage du VHC à 0,53% (IC95% : 0,40-0,70) soit 221386 personnes, avec une prévalence 3 fois plus élevée chez les personnes en situation de précarité [(1)].

Le même rapport souligne que en Ile de France, parmi les 11 000 000 d'habitants, la présence d'anticorps anti-VHC était détectée chez 120000 personnes, soit 1,09%.

Selon des donnés plus récentes à l'échelle nationale [(2)] le nombre de personnes porteuses d'un ARN VHC (+) et non dépistées était estimé à 75000. Il existe ainsi une population qui reste en dehors des programmes de dépistage et qui constitue donc un foyer endémique.

Plusieurs freins à la prise en charge de ces patients persistent, tels que le dépistage l'absence de dépistage universel, la non affiliation à la sécurité sociale, le délai trop long pour accéder à une consultation spécialisée avec un hépatologue, ou la difficulté de ces patients à prendre un rendez-vous.

L'objectif de cette présentation est de présenter des nouveaux outils de dépistage et prise en charge des hépatites virales.

Depuis l'été 2016 les TROD (tests rapides d'orientation diagnostique) pour les hépatites virales VHB et VHC ont étés autorisés par l'HAS. Nous allons présenter ces outils, leurs modalités d'utilisation et leur performance.

A l'échelle locale du Centre Hépato-Biliaire nous avons également modifié la prise en charge des patients ayants une hépatite virale, en créant un parcours de soins rapide, le C-PREH : Centre de Dépistage et Prise en Charge Rapide de Hépatites virales.

Grâce à cette nouvelle structure, un bilan exhaustif comprenant des tests biologiques, les tests d'activité virologique et les tests non invasifs de fibrose sont réalisés en une seule journée. Cela permet d'évaluer la gravité de la maladie hépatique et discuter d'un projet de soins en temps réel.

Nous allons présenter le bilan de l'activité de la première année de cette nouvelle structure.

1) INVS, étude de prévalence 2004
2) Dhumeaux D. Éditorial. Les hépatites virales : une lutte sans relâche. Bull Epidémiol Hebd. 2015

NOTES

Doit-on craindre le CHC après un traitement anti-hépatite C ?

Docteur Hélène FONTAINE
Hôpital Cochin

Le traitement de l'hépatite C a été modifié par le développement des anti-viraux directs (AVD), disponibles de façon progressive depuis fin 2013, chez les patients avec une infection chronique. D'une part, le pourcentage de réponse virologique soutenue a augmenté de 50 % environ (chez les patients traités par interféron pégylé et ribavirine) à plus de 95 % chez les patients traités par AVD. D'autre part, l'excellente tolérance de ces traitements a permis de traiter des patients avec une hépatopathie plus sévère, habituellement en contre-indication aux bithérapies classiques. Plusieurs études asiatiques, américaines et européennes ont montré que l'éradication virologique était associée à une diminution de la morbi-mortalité des patients liée en partie à une diminution de l'incidence du carcinome hépato-cellulaire (CHC), d'environ 3 à 1 % par an environ.

Cependant, depuis l'utilisation des AVD, quelques séries rétrospectives non contrôlées ont décrit une augmentation inattendue de la survenue de CHC, de novo ou sous forme de récidive (après un traitement anti-tumoral curatif) et de formes agressives au diagnostic, pendant ou dans les mois suivant l'arrêt de ce type de traitement. L'hypothèse physiopathologique susceptible d'expliquer cette observation repose sur les modifications de la surveillance immunitaire secondaire à la diminution rapide et très fréquente de l'inflammation liée à l'infection, ce qui favoriserait la croissance de clones tumoraux. Au contraire de ces premières séries, plusieurs autres études, prospectives, multicentriques réalisées sur de plus larges effectifs et avec des groupes contrôles de patients (traités par interféron pégylé) ont montré que cette association entre AVD et survenue d'un CHC (de novo ou non) n'était observée qu'en univariée et non en multivariée, après ajustement sur des variables de confusion.

Ces résultats suggèrent que l'augmentation relative de l'incidence du CHC de novo ou sous forme de récidive pendant ou après traitement par AVD est secondaire, non pas à l'utilisation de ce type de traitement, mais au fait que ces patients présentaient des hépatopathies plus sévères avec des facteurs de risque de CHC plus fréquents que chez les patients traités par

interféron. La question sur l'agressivité de la tumeur au moment du diagnostic reste à résoudre et suggère une surveillance stricte des patients pendant et au décours du traitement par AVD, en particulier chez ceux ayant une hépatopathie sévère.

NOTES

Traitement du VHC : 8 ou 12 semaines : Avantages et inconvénients

Docteur Marc BOURLIERE

Service d'Hépato-Gastroentérologie Hôpital Saint Joseph.

Marseille France

Le traitement d' l'hépatite C par les antiviraux directs a complétement modifié la prise en charge des patients atteints d'hépatite C. La durée des traitement est de 12 semaines quelque soit le génotype chez la majorité des patients.

Avec les molécules actuellement disponible un traitement de 8 semaines est possible uniquement certain patients de génotype 1 sans cirrhose. L'étude Ion-3 réalisée chez les patients de génotype 1 naïfs de traitement montre que la réponse virologique soutenue (RVS) obtenue avec un traitement par sofosbuvir/ledipasvir était identique que les patients soient traités 8 ou 12 semaines (94% et 95% respectivement) sans influence du sous type viral. Une analyse post hoc de cette étude suggérait que la réponse était identique uniquement chez les patients ayant une charge virale < 6.000.000 UI/ml. Les études de la « vraie vie » ont confirmés ces résultats. Dans une cohorte allemande de 2653 patients traités par sofosbuvir/ledipasvir avec ou sans ribavirine (2485patients traités sans ribavirine), la RVS était identique chez les patients traités pendant 8 semaines ou12 semaines, respectivement 98 % (827/841) et 98 % (1289/1314), sans influence de la charge virale, mais avec comme facteur prédictif d'échec, la présence d'une cirrhose (90 % vs 98,5 %, p = 0,014).Dans le groupe des patients traités pendant 8 semaines, la RVS était de 100 % chez les 21 patients qui avaient une virémie supérieure à 6 millions d'UI/ml, 96 % chez les 21 patients cirrhotiques, et 96 % chez les 73 patients en échec d'un traitement par interféron pégylé + ribavirine. Dans l'étude poolée des cohortes HCV-TRIO, IFI, Burmans Pharmacy et Kaiser Permanente, 798 patients non cirrhotiques, jamais traités auparavant, ont été traités par sofosbuvir/ledipasvir pendant 8 semaines. La RVS était supérieure à 95 %. Les patients qui avaient une virémie initiale supérieure à 6 millions d'UI/ml avaient une RVS de 100 %. L'ensemble de ces résultats suggère que la combinaison sofosbuvir/ledispasvir pendant 8 semaines peut être proposée chez tous les patients infectés par un génotype 1 non cirrhotique.

L'étude GARNET , montre que l'association paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir chez les patients de génotype 1b naïfs de traitement sans cirrhose peuvent être traités 8 semaines avec une RVS de 98%. Ce traitement doit être proposé chez les patients de génotype

1b avec une élasticité hépatique < 9,5 kPa.

Dans l'année à venir, plusieurs associations permettront un traitement de 8 semaines chez un grand nombre de patients. L'association glecaprevir/pibrentasvir permettra à tous les patients sans cirrhose, quelque soit leur génotype, d'être traité 8 semaines avec une RVS > 98%. La triple association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir pendant 8 semaines, permettra le traitement des patients de génotype 3 avec ou sans cirrhose avec une RVS >96%.

En Conclusion, Actuellement la plupart des patients guérissent avec un traitement de 12 semaines sans ribavirine à l'exception des patients cirrhotiques avancés ou la présence de ribavirine reste importante. Seul les patients de génotype 1 sans cirrhose peuvent bénéficier d'un traitement de 8 semaines. Demain les patients sans cirrhose pourront bénéficier d'un traitement de 8 semaines quelque soit leur génotype. Chez les patients cirrhotiques un traitement de 8 à 12 semaines se discutera en fonction des génotypes, et un traitement de 12 semaines restera sans dote la règles pour ceux ayant une cirrhose avancée.

NOTES

Le virus Delta ? Peut on en guérir ?

Professeur Didier SAMUEL 1,2,3

1. AP-HP Hôpital Paul Brousse, Centre Hépato-Biliaire, Villejuif, France
2. Univ Paris-Sud, UMR-S 785, Villejuif, F-94800, France
3. Inserm, Unité 785, Villejuif, F-94800, France

Le virus delta reste un virus fascinant par sa capacité à se repliquer de façon indépendante du virus de l'hépatite B tout en étant un virus défectif, ayant absolument besoin de l'enveloppe du virus de l'hépatite B pour se repliquer.

L'épidémiologie du virus de l'hépatite Delta a considérablement évolué ces dernières années. Pour des raisons peu claires, le virus delta était présent dans certains pays à forte prévalence de l'hépatite B, uniquement dans quelques foyers localisés. En France le virus de l'hépatite delta était vu essentiellement chez les patients toxicomanes porteurs du virus de l'hépatite B et des patients migrants. Actuellement en France les patients infectés par le delta sont essentiellement des patients migrants, le virus delta est en train également de disparaître en Italie, il reste présent en Turquie, dans certains pays d'Afrique subsaharienne, dans des pays comme le Kazakhstan ou L'Ouzbékistan ou la Géorgie. Une modification de l'épidémiologie est peu expliquée.

Cette diminution de la prévalence du virus de l'hépatite delta en Europe et aux USA explique aussi le peu d'intérêt pour les laboratoires pour la recherche d'une thérapie anti virus de l'hépatite delta (VHD).

Au plan virologique, le virus de l'hépatite delta a été découvert en 1977 par le Professeur Mario RIZZETTO qui a découvert l'antigène delta par marquage immuno-histochimique sur des biopsies hépatiques de patients infectés chroniquement par le virus de l'hépatite B. Il a été montré que ce virus est un virusoïde, défectif pour le virus de l'hépatite B et qui mesure 35 à 37 nanomètres de diamètre, formé d'un génome à ARN circulaire simple brin, composé de 1672 à 1697 nucléotides. Il fabrique une protéine delta appelée antigène delta (antigène HD) qui existe sous une forme de petit antigène delta et grand antigène delta. Le virus de l'hépatite delta ne peut se repliquer qu'à l'intérieur de l'enveloppe du virus de l'hépatite B, ce qui explique que le virus de l'hépatite delta doit être recherché uniquement chez le porteur chronique du virus de l'hépatite B. Il est essentiel lors du premier bilan d'un patient porteur de l'antigène HBs, de toujours rechercher l'anticorps anti delta, l'antigène delta dans le sang et en cas de présence de l'un et /ou de l'autre, de rechercher l'ARN delta par PCR.

Les patients qui sont coinfectés par les virus des hépatites B et delta, ont un risque doublé de développer une cirrhose et un risque augmenté par 3 de développer un CHC en comparaison aux patients mono-infectés. Le virus de l'hépatite delta se transmet par voie parentérale et les toxicomanes intra-veineux sont particulièrement à risque. La transmission sexuelle a été rapportée et la transmission intra-familiale dans les régions de très forte endémie est également probable. D'autres voies de transmission n'ont pas été encore individualisées. Il n'y a pas de transmission péri-natale du virus de l'hépatite delta. Un patient peut être coinfecté, étant infecté de façon simultanée par les deux virus B et delta ou avoir une surinfection delta d'un portage chronique du virus de l'hépatite B. Des cas d'hépatite fulminante B delta ont été décrits, notamment chez les patients toxicomanes. Le virus de l'hépatite delta est considéré comme étant de toxicité à la fois immunomédiée et probablement également cytotoxique.

Traitement du virus de l'hépatite delta.

Le traitement du virus de l'hépatite delta est nécessaire chez les patients qui ont une replication active du virus de l'hépatite delta, authentifiée par la présence de l'ARN du virus de l'hépatite delta dans le sang et une élévation des transaminases. Chez un patient coinfecté B delta, il est nécessaire de faire la part entre ce qui revient à l'hépatite B et ce qui revient à l'hépatite delta. Ceci est parfois difficile à faire. Il est à noter que la mise sous traitement par analogues nucléosidiques ou nucléotidiques anti VHB entraine habituellement la disparition de l'ADN du virus de l'hépatite B du sérum et donc un contrôle de la replication virale B mais sans contrôle de la replication virale delta **qui peut se poursuivre de façon totalement indépendante**. Dans l'analyse du traitement on doit donc tenir compte de la persistance ou non de la replication delta et de son niveau quantitatif chez un patient dont le virus de l'hépatite B est contrôlé et de la progression de l'hépatite malgré le contrôle du virus de l'hépatite B.

Pour l'instant l'option thérapeutique utilisée jusqu'à présent est **l'interféron pegylé recombinant alpha 2a**, donné à dose classique (180 μg/semaine en sous cutané pour l'interféron pegylé recombinant alpha 2 a pendant une durée de un an). Dans les séries les plus optimistes, une absence de détection de l'ARN du virus de l'hépatite delta peut être obtenue dans 30 % des cas avec malheureusement une réapparition de l'ARN delta dans la majorité des cas à l'arrêt du traitement. Le succès de l'interféron pegylé recombinant alpha est donc très limité. Nous sommes donc à la recherche d'un traitement efficace sur le virus delta pour empêcher la progression de cette maladie. Plusieurs médicaments sont en

expérimentation, basés sur la meilleure connaissance du cycle de replication du virus delta. Ils visent des étapes essentielles de replication du virus, notamment le lien avec les protéoglycanes Heparan sulfates (HSPG) en surface de l'hépatocyte, le lien avec le récepteur NTCP d'entrée du VHB et du VHD dans l'hépatocyte, l'étape dite d'endocytose ou le virus rentre dans l'hépatocyte et l'étape de prenylation notamment.

Le Lonafarnib qui est un inhibiteur de la Farnesyltransferase et qui empêche la phase dite de prednilation et donc l'assemblage des particules VHD est en phase II. Le Lonafarnib dans une étude de phase 2 est capable de réduire la charge virale delta mais ne semble pas capable seul d'inhiber complètement la replication delta. Le second type de traitement est l'utilisation de **polymères d'acides nucléiques**, chargés négativement, capables d'interférer avec l'attachement du virus de l'hépatite delta au HSPG. Dans une étude exploratoire, ce médicament a été donné pendant 15 semaines, suivi d'une co-administration d'interféron pégylé à la dose de 180 μg/semaine, les résultats ont montré une baisse de la quantification de l'antigène HBs et de l'ARN du virus de l'hépatite delta.

La troisième option est le Myrcludex B ® qui est un peptide bloquant le récepteur spécifique sur l'hépatocyte du virus de l'hépatite B, le récepteur NTCP, et qui bloque l'entrée du VHB et du VHD dans l'hépatocyte. Le Myrcludex B ® a été utilisé soit seul soit associé à l'interféron pegylé, la tolérance a été globalement bonne en dehors d'une augmentation des acides biliaires et a permis une baisse de l'ARN delta d'un log dans le bras Myrcludex B ® seul et une négativation de l'ARN delta chez certains patients traités par Interferon peglyé et Myrcludex B ®.

D'autres études sont en cours.

Au total : le virus de l'hépatite delta est mieux connu par l'analyse de son cycle de replication, il est essentiel de promouvoir des traitements capables de bloquer l'évolution de l'hépatite delta chez les patients infectés chroniquement par le virus de l'hépatite B car les traitements anti VHB ne bloquent pas la replication delta. C'est le challenge de ces futures années.

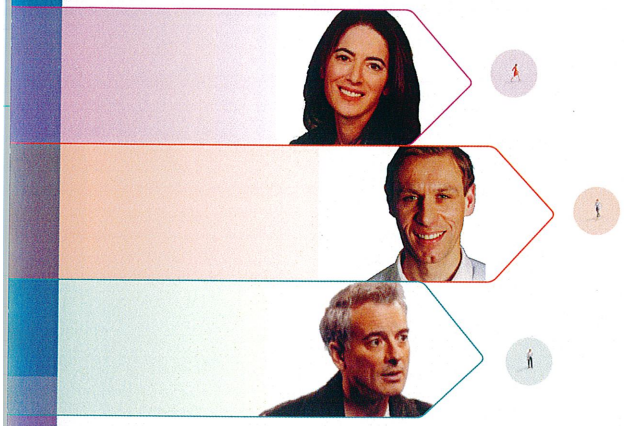
Références :

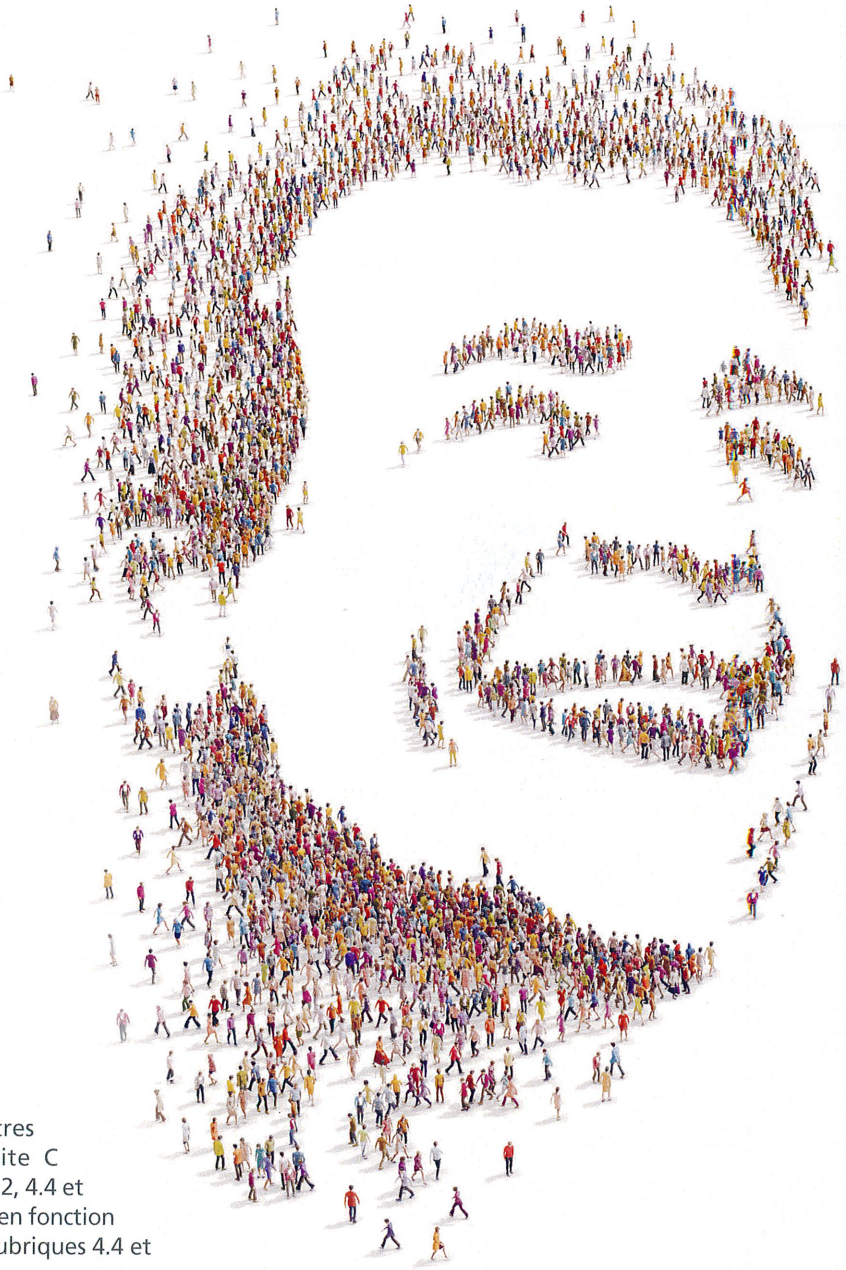
1.Lempp FA, Ni Y, Urban S : Hepatitis delta virus : insights into a peculiar pathogen and novel treatment options.
Nature Review Gastroenterology&Hepatology, 2016 ; 580-589

NOTES

viekirax
ombitasvir / paritaprévir / ritonavir

exviera
dasabuvir





Parce que chaque patient compte

Indications de Viekirax et d'Exviera

Traitements indiqués en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 des RCP de Viekirax et d'Exviera). Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1 des RCP de Viekirax et d'Exviera. [1,2]

L'initiation du traitement est subordonnée à la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire et ce uniquement pour les patients : • En échec d'un premier traitement par antiviraux d'action directe ; • Insuffisants rénaux (si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 30 mL/min), hémodialysés chroniques ou transplantés rénaux ; • Ayant une cirrhose grave, compliquée MELD > 18 ou avec facteurs d'aggravation ou ayant des antécédents de cirrhose grave ; • En pré ou post-transplantation hépatique ; • Ayant un carcinome hépatocellulaire ou un antécédent de carcinome hépatocellulaire ; • Co-infectés par le VIH, le VHB ou un autre virus à tropisme hépatique ; dont l'état de santé ou le traitement peuvent interférer avec la prise en charge de l'hépatite C.

Les indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge à 100 % par l'assurance maladie sont celles qui figurent à l'autorisation de mise sur le marché. [3,4]

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.
Pour plus d'informations, veuillez consulter les mentions légales de Viekirax et Exviera disponibles sur la base de données publique des médicaments (http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr) et dans la rubrique "médicaments phares" du site internet http://www.abbvie.fr.

1. Mentions Légales de Viekirax.
2. Mentions Légales d'Exviera.
3. Arrêté du 20 janvier 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
4. Arrêté du 20 janvier 2017 relatif aux conditions de prise en charge de spécialités pharmaceutiques disposant d'une autorisation de mise sur le marché inscrites sur la liste visée à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique.

abbvie

16/04/6200571 6/PM/002 - FR/VHC/0416/0397(1)-02/2017