

CAP 15

13 quai de Grenelle,
Paris 15

Journées du Centre Hépatobiliaire

VENDREDI 10 & SAMEDI 11 JUIN 2016



HOPITAL PAUL BROUSSE

Centre Hépatobiliaire

Chirurgie
10 - 11 juin

Hépatologie
10 juin

Infirmières
10 juin

Radiologie
11 juin

LIVRE DES RÉSUMÉS

Hépatologie

10 juin 2016

Organisateur :
D. Samuel

www.journees-CHB.fr

ORGANISATEUR SCIENTIFIQUE

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

INSCRIPTION

+ 33 (0)1 70 94 65 22
congres@hopscotchcongres.com

ORGANISATION

info@journees-chb.fr

SECRETARIAT D'ORGANISATION

**H O P
S C O
T C H
CONGRÈS**



Hépatite virale C

Et si

RVS*

signifiait pour vos patients
Retrouver une **V**ie plus **S**ereine

* Réponse Virologique Soutenue

Programme Journée d'Hépatologie
10 juin 2016
CAP 15

Page

Mini symposium NASH

Place de la biopsie hépatique au cours de la stéatohépatite dysmétabolique Professeur Catherine Guettier (Hôpital Paul Brousse)	3
Traitement de la NASH en 2016. Docteur Rodolphe Anty (CHU de Nice)	5
Particularités du CHC développé sur hépatopathie métabolique Professeur Gilles Pelletier (Hôpital Paul Brousse)	9
Transplantation et stéato-hépatite Docteur Eléonora De Martin ((Hôpital Paul Brousse)	11
.....	
Immunothérapie dans le carcinome hépato cellulaire : promesses et risques Docteur Antoine Hollebecque (Institut Gustave Roussy)	15
Cas clinique Docteur Philippe Ichai (Hôpital Paul Brousse)	/
Nouveautés en hépatologie et en transplantation hépatique Professeur Didier Samuel (Hôpital Paul Brousse)	/
Le risque oncogénique lié au virus de l'hépatite B Docteur Jean-Charles Nault (Hôpital Jean Verdier, Bondy)	23

Symposium : Hépatite virale C

Résistances aux antiviraux directs dans l'hépatite C, comment les diagnostiquer et les traiter ? Professeur Didier Samuel (Hôpital Paul Brousse)	27
Les traitements courts ont ils une place ? Docteur Rodolphe Sobesky (Hôpital Paul Brousse)	31
Doit-on traiter avant ou après transplantation hépatique ? Docteur Audrey Coilly (Hôpital Paul Brousse)	33
Les antiviraux directs quels effets secondaires ? Docteur Teresa Antonini (Hôpital Paul Brousse)	37
Cas clinique Docteur Séphane André (Hôpital Paul Brousse)	/

16H15 : Conclusion

**Mini-symposium
NASH**

**Place de la biopsie hépatique au cours de la
stéatohépatite dysmétabolique**

Professeur Catherine Guettier
(Hôpital Paul Brousse)

Traitement de la NASH en 2016

Docteur Rodolphe Anty
(CHU Nice)

**Particularités du CHC développé sur
hépatopathie métabolique**

Professeur Gilles Pelletier
(Hôpital Paul Brousse)

Transplantation et stéato-hépatite

Docteur Eléonora De Martin
(Hôpital Paul Brousse)

Place de la biopsie hépatique au cours de la

stéatopathie dysmétabolique

Professeur Catherine Guettier

Service d'Anatomie Pathologique Hôpital Paul Brousse APHP

Faculté de Médecine Paris Sud - INSERM U1193

La maladie stéatosique non alcoolique du foie connue sous l'acronyme anglais NAFLD (non alcoholic fatty liver disease) représente la manifestation hépatique du syndrome métabolique (Surpoids/Obésité, Hypertriglycéridémie, HDL-cholesterol bas, Diabète, Insulinorésistance, HTA). La prévalence de cette hépatopathie est évaluée à 30% dans les pays occidentaux, ce qui en fait la maladie du foie la plus fréquente, une indication croissante de transplantation hépatique et une cause majeure du carcinome hépatocellulaire.

Le spectre lésionnel de la NAFLD recouvre la stéatose définie par l'accumulation anormale de triglycérides dans plus de 5% des hépatocytes, la stéatohépatite ou NASH (non alcoholic steatohepatitis) et la fibrose jusqu'au stade de cirrhose.

Le passage à la stéatohépatite représente une véritable maladie systémique dans laquelle interviennent les cellules de Küpffer (immunité innée intrahépatique), l'infiltration inflammatoire du tissu adipeux (macrophages), les cytokines pro-inflammatoires du tissu adipeux viscéral (IL6, TNFa), la diminution de production des adipokines anti-inflammatoires comme l'adiponectine, les altérations du microbiote en rapport avec une éventuelle obésité, l'augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale aux bactéries ou aux composants bactériens en interaction avec les Toll-like receptors, les nutriments qui peuvent induire une réponse pro-inflammatoire.

Les lésions de stéatohépatite (NASH) représentent un élément pronostique essentiel car annonciatrices d'une évolution rapide vers la fibrose et la cirrhose. A l'heure actuelle, malgré la progression des tests non invasifs de stéatose, de fibrose et d'inflammation, la ponction-biopsie hépatique reste le gold standard pour le diagnostic de stéatohépatite. La stéatohépatite est caractérisée au plan morphologique par l'association d'une stéatose avec des lésions de clarification et de ballonnisation hépatocellulaire (« ballooning ») avec ou sans corps de Mallory et d'une inflammation lobulaire et portale. Le diagnostic anatomopathologique s'appuie sur un algorithme diagnostique publié en 2012 par le consortium FLIP= Fatty liver Inhibition of Progression (Bedossa Hepatology 2012).

Une fois le diagnostic de stéatohépatite établi, le rôle du pathologiste est d'établir le score des lésions hépatiques. Ce score, de valeur pronostique représente un critère d'évaluation majeur d'un éventuel traitement. Deux systèmes de score sont actuellement utilisés. Le score NAS CRN (Kleiner and Brunt Hepatology 2005) distingue un score d'activité A0 à A8 dont les différents constituants Stéatose, Inflammation, Ballonnisation ne sont pas pondérés et un score de fibrose de F0 à F4. Le score SAF (Bedossa Hepatology 2012 et 2014) différencie la stéatose S0 à S3, l'activité A1 à A4 et la fibrose F0 à F4 et permet de mieux prendre en compte toutes les phases de la stéatopathie

dysmétabolique, y compris celle dite « burnt out » où la stéatose a disparu. Dans le score NASH, c'est l'extension des lésions de ballonnisation qui est prise en compte alors que dans le score SAF c'est la taille des hépatocytes ballonisés qui intervient dans l'activité.

Le rôle de la biopsie hépatique est encore plus important en cas de pathologie associée, hépatite C, hépatite B, hémochromatose etc... car seule l'analyse fine des lésions histologiques permet de faire au mieux la part des choses.

Enfin dans le contexte de la transplantation hépatique, la survenue d'une stéatopathie dysmétabolique en post-transplantation intéresse au moins 30% des patients ; dans ce contexte, l'intrication lésionnelle rend la biopsie hépatique indispensable.

En résumé

- Une pathologie hépatique extrêmement fréquente
- la PBH est encore le gold standard
- malgré des travaux intensifs sur des tests non invasifs (imagerie, sérum, génomique, épigénétique) dont aucun n'est à ce jour validé.

Traitement de la NASH en 2016

Dr Rodolphe Anty

Hépatologie, pôle digestif, CHU de Nice

INSERM U1065, équipe 8 « Complications hépatiques de l'obésité »

Université de Nice Sophia-Antipolis

anty.r@chu-nice.fr

Les maladies du foie gras non alcoolique (Non Alcoholic fatty liver diseases-NAFLD) sont les complications hépatiques du syndrome métabolique. Elles représentent la première cause d'anomalies hépatiques dans le monde, avec une prévalence globale de 20 % dans la population générale [1]. Les NAFLD sont caractérisées dans 80% des cas par une stéatose pure qui est associée à un bon pronostic hépatique et dans 20% des cas par une stéatohépatite (Non alcoholic steatohepatitis-NASH). Des facteurs génétiques spécifiques, des apports alimentaires excessifs et déséquilibrés, une sédentarité et une dysbiose intestinale favoriseraient l'apparition des NAFLD [1, 2].

La NASH peut se compliquer par l'apparition d'une fibrose hépatique puis d'une cirrhose. Un carcinome hépatocellulaire (CHC) peut apparaître au cours des cirrhoses NASH mais également au cours de NASH sans cirrhose [3, 4]. La présence et la sévérité de la fibrose hépatique sont les principaux paramètres associés à la mortalité globale et aux complications hépatiques [5, 6]. La mortalité des patients avec une NAFLD est en premier lieu d'origine cardio-vasculaire puis viennent les cancers extra-hépatiques puis les complications de la cirrhose et le CHC [5, 7, 8]. La cirrhose NASH décompensée ou compliquée d'un CHC est devenue récemment la deuxième cause de transplantation hépatique aux USA [9].

La prise en charge actuelle des NAFLD repose sur différents axes [10-12]:

- L'évaluation de la fibrose hépatique par biopsie ou par tests non invasifs doit être faite. En cas de cirrhose, le dépistage du CHC doit être réalisé tous les 6 mois par échographie abdominale. Les modalités de dépistage du CHC au cours de la NASH sans cirrhose ne sont pas définies. L'identification des patients avec une NAFLD les plus à risque de développer un CHC est l'un des enjeux futurs de la recherche dans ce domaine.
- La recherche et la prise en charge spécifique d'éventuelles autres co-morbidités hépatiques (consommation alcoolique excessive, hépatite B ou C, etc) doivent être réalisées.
- La recherche et la prise en charge des différents paramètres du syndrome métabolique (obésité centrale, hypertriglycéridémie, baisse du HDL-cholestérol, hypertension artérielle et diabète) et des autres facteurs de risques cardio

métaboliques corrigeables (tabagisme et élévation du LDL-cholestérol), doivent être faites, selon les recommandations habituelles. L'usage des statines peut se faire sans sur-risque d'hépatotoxicité chez les patients NAFLD.

- La mise en application avec ténacité des mesures hygiéno-diététiques doit toujours être proposée. La correction des erreurs alimentaires (grignotage, junk food) et l'usage de régimes hypocaloriques appauvris en lipides ou en glucides ou de type méditerranéen sont essentiels. L'augmentation de l'activité physique est essentielle. Elle peut améliorer l'insulino-résistance et la stéatose hépatique même en l'absence de perte de poids. La correction d'éventuels troubles du comportement alimentaire est également utile. L'aide d'une équipe multidisciplinaire (diététicien(ne), psychologue, addictologue...) peut être nécessaire. Un objectif de perte de poids de 7 à 10 % du poids initial permet d'améliorer les différentes lésions hépatiques [13]. Ces mesures hygiéno-diététiques peuvent être efficaces dans 20 à 30 % des cas [14]. En cas d'échec, la discussion d'une prescription médicamenteuse peut se faire, cependant aucun médicament n'a actuellement l'Autorisation de Mise sur le Marché dans cette indication [15]. La metformine n'améliore pas les lésions hépatiques bien qu'il ait été suggéré qu'elle diminue le risque de CHC [16]. La vitamine E améliorerait les lésions hépatiques mais son innocuité au long cours est incertaine (risque d'accidents vasculaires cérébraux et de cancer de la prostate). L'acide ursodésoxycholique est bien toléré mais n'a pas prouvé d'amélioration des lésions hépatiques. Les Oméga 3 n'améliorent que la stéatose hépatique. Classiquement, les statines n'améliorent que la stéatose hépatique bien qu'une étude récente ait signalé leur possible effet protecteur pour les différentes lésions hépatiques [17].
- Différents nouveaux médicaments ont fait l'objet d'essais thérapeutiques de phase 2b, en double aveugle, randomisés versus placebo, dans le traitement de la NASH. Les critères de jugement, basés sur une amélioration de l'histologie hépatique, étaient robustes.
 - L'acide obéticholique, un analogue semi-synthétique de l'acide chénodesoxycholique, qui agit sur le foie, le tissu adipeux et le pancréas via le récepteur FXR, a été essayé à la dose de 25 mg/j pendant 48 semaines dans une cohorte de 283 patients américains. L'étude a été arrêtée prématurément. Une amélioration des différentes lésions hépatiques a été observée. Cependant, 25 % des patients avaient un prurit et le profil lipidique était altéré de façon pro-athéromateuse [18]. Enfin, la possible stimulation de la voie du FGF19 via FXR, qui est activée dans certains CHC, nécessiterait une vigilance particulière [19, 20].
 - L'elafibranor qui est un double agoniste Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) alpha / PPAR delta, a été évalué dans une étude internationale à la dose de 80 et 120 mg/j pendant 52 semaines. L'étude présentée au congrès de l'AASLD 2015 était négative pour son critère de jugement principal (résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose). La tolérance était bonne.
 - Le liraglutide (Victoza®) a été évalué à la dose de 1,8 mg/j pendant 48 semaines. Le groupe Liraglutide avait une plus forte fréquence de résolution de la NASH. La tolérance était bonne [21].

Malgré des résultats parfois décevants, l'évaluation de ces 3 composés va continuer au cours d'essais thérapeutiques de phase 3.

- La modulation du microbiote intestinal par le régime alimentaire, ou l'administration de prébiotiques, de probiotiques ou d'antibiotiques pourrait ouvrir des perspectives intéressantes dans le domaine de la NASH [22].
- Pour les patients obèses morbides ou obèses sévères avec une comorbidité (dont la NASH), la réalisation d'une chirurgie bariatrique est associée à une correction des différentes lésions hépatiques y compris la fibrose à 1, 5 ans [23, 24].
- De nombreux composés sont en cours d'évaluation pré-clinique ou en phases initiales de développement clinique. La recherche industrielle dans ce domaine est très dynamique et devrait nous offrir une palette de nouveaux médicaments [25, 26].

Au final, l'utilisation d'un ou de plusieurs composés médicamenteux associés aux mesures hygiéno-diététiques, au traitement des éventuelles autres co-morbidités hépatiques, des manifestations extra-hépatiques, des autres facteurs de risque cardio-vasculaire et le dépistage du carcinome hépatocellulaire devraient permettre une prise en soins optimale des patients ayant une NASH.

Références :

- [1] Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Jama* 2015;313:2263-2273.
- [2] Anty R, Patouraux S, Tran A, Gual P. Obésité et NASH. *Obésité* 2014.
- [3] Michelotti GA, Machado MV, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2013;10:656-665.
- [4] Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:124-131 e121.
- [5] Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149:389-397 e310.
- [6] Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547-1554.
- [7] Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;49:608-612.
- [8] Soderberg C, Stal P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595-602.
- [9] Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148:547-555.
- [10] Anty R, Tran A. Treatment of non alcoholic steatohepatitis in 2011. Good old recipes are always in fashion. *Hépato-Gastro et Oncologie digestive* 2011;18:235-240.
- [11] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of

Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592-1609.

[12] Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, Day CP, Ratziu V, Loria P, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol* 2013;59:859-871.

[13] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2009;9:9.

[14] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-378 e365; quiz e314-365.

[15] Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol* 2015;62:S65-75.

[16] Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:881-891; quiz 892.

[17] Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;63:705-712.

[18] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-965.

[19] Adorini L, Pruzanski M, Shapiro D. Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Drug Discov Today* 2012;17:988-997.

[20] Schulze K, Imbeaud S, Letouze E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, et al. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nature genetics* 2015;47:505-511.

[21] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016. 387(10019):679-90

[22] Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:7381-7391.

[23] Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 2014;260:893-898

[24] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015;149:379-388; quiz e315-376.

[25] Ratziu V. Novel Pharmacotherapy Options for NASH. *Dig Dis Sci* 2016;61:1398-1405.

[26] Musso G, Cassader M, Gambino R. Non-alcoholic steatohepatitis: emerging molecular targets and therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:249-274.

Particularités du CHC développé sur hépatopathie métabolique

Professeur Gilles Pelletier (1, 2, 3)

1. AP-HP Hôpital Paul-Brousse, Centre Hépato-Biliaire, Villejuif F-94800, France;
2. Université Paris-Sud, Université Paris Sud-Saclay, UMR-S 1193,
Villejuif F-94800, France;
3. INSERM, Unité 1193, Villejuif F-94800, France;

Les hépatopathies métaboliques (NAFLD) sont devenues une cause majeure de carcinome hépatocellulaire (CHC). Aux USA la part de CHC attribuée à une NAFLD a augmenté de 9 % entre 2005 et 2009 (Younissa, Hepatology 2015).

Quelles sont les particularités du CHC sur NAFLD ?

La première est le fait que le CHC se développe sur des hépatopathies non cirrhotiques à une fréquence nettement plus élevée que dans les autres hépatopathies. Le chiffre de 33 % est habituellement avancé. Dans une étude prospective italienne il est de 30 % (mais la majorité des malades n'a pas eu de PBH !). (Piscaglia, Hepatology 2016).

La deuxième est que le CHC sur NAFLD a la réputation d'être plus agressif avec une moins bonne survie. Cependant ces affirmations sont basées sur des données souvent biaisées. Dans la cohorte prospective italienne, les CHC développés sur NAFLD étaient significativement plus gros, étaient moins souvent dans les critères de Milan et avaient un score BCLC plus élevé qu'une cohorte de CHC développés sur hépatopathies virales. La survie était moins bonne = 76,4 et 48,7 % à 1 et 3 ans contre 84,2 et 61,1 %. Cependant, quand les malades sont appareillés sur les principaux critères pronostiques et en utilisant un score de propension, la survie des 2 groupes de malades était tout à fait superposable.

En fait le CHC sur NAFLD n'est pas plus agressif que dans les autres hépatopathies mais il est diagnostiqué plus tard. Cela s'explique au moins en partie par l'absence de dépistage sur les hépatopathies non cirrhotiques.

Autre particularité est le nombre plus élevé de décès par cardiopathie et autres cancers.

Il y a donc intérêt à améliorer le diagnostic précoce du CHC sur NAFLD mais cela se heurte à un gros problème de faisabilité. La population la plus à risque doit être identifiée. Le CHC sur stéatose pure étant très rare, on pourrait proposer un dépistage chez les malades ayant une forme sévère de NAFLD : cela devient possible grâce aux tests non-invasifs. Il a été également proposé de dépister la population de malades ayant une mutation du gène codant pour la protéine PNPLA3 et qui font plus fréquemment des formes sévères de NAFLD. Si certaines sociétés savantes de diabétologie ont franchi le pas du dépistage du CHC, cependant l'EASL dans ses guidelines 2016 considère qu'actuellement aucun dépistage ne peut être recommandé.

A côté des NAFLD « pures », beaucoup de malades ont en fait des hépatopathies mixtes, notamment alcool + métabolique. L'existence d'un diabète ou d'un surpoids augmente beaucoup l'incidence du CHC sur cirrhose alcoolique ou virale.

Transplantation Hépatique et stéato-hépatite

Docteur Eléonora De Martin (1, 2, 3,4)

1. AP-HP Hôpital Paul-Brousse, Centre Hépatobiliaire, Villejuif F-94800, France;
2. Université Paris-Sud, Université Paris Sud-Saclay, UMR-S 1193,
Villejuif F-94800, France;
3. INSERM, Unité 1193, Villejuif F-94800, France;
4. DHU Hepatinov, Villejuif F-94800, France

La NASH (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis) est une pathologie hépatique définie par l'association de trois caractéristiques histologiques : stéatose, inflammation et « ballooning » des hépatocytes. Cette pathologie est diagnostiquée le plus souvent chez les patients ayant un syndrome métabolique caractérisé par la coexistence de plusieurs syndromes : obésité, diabète, hypertension artérielle et dyslipidémie. La NASH peut progresser dans 10 % à 20 % des cas, vers des stades croissants de fibrose jusqu'à la cirrhose et ses complications comme le développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC).

La cirrhose NASH est devenue une indication de transplantation hépatique (TH) de plus en plus fréquente aux Etats Unis, avec une augmentation des patients inscrits sur liste d'attente pour cette indication de 170% entre 2004 et 2013 et elle est actuellement la deuxième cause de pathologie hépatique chez les nouveaux patients inscrits [1]. Sa fréquence est aussi en augmentation en Europe. L'incidence annuelle de CHC chez les patients ayant une cirrhose NASH adressés pour TH est de 2.6 % et l'absorption d'alcool, même de façon festive, augmente le risque de développer un CHC sur cirrhose NASH [2]. La fréquence des patients transplantés pour cirrhose-NASH est aussi augmentée en passant de 1.2 % en 2001 à 9.7 % en 2009 [3].

Les résultats de la TH sont satisfaisants et comparables à ceux des patients transplantés pour d'autres indications avec une survie à 5 ans supérieure à 75%. Cependant un sous groupe de patients à risque a été identifié ayant : âge \geq 60 ans, IMC \geq 30 kg/m² et diagnostic de diabète et hypertension artérielle avant TH, avec seulement 50 % de survie à 1 an post-TH [4].

Il n'y a pas de consensus sur l'impact de l'obésité morbide sur les résultats post-TH. Il a été rapporté que l'IMC $>$ 25 kg/m² est associé à un score MELD plus élevé et à une période d'attente sur liste de TH plus longue mais sans impact sur le temps d'intervention, la durée d'hospitalisation et les complications péri-opératoires. Par contre les patients ayant un IMC $>$ 40 kg/m² ont une survie à 5 ans du greffon et du patient significativement inférieure par rapport aux autres patients [5]. Cependant une autre étude américaine a montré que l'IMC n'a pas de conséquence sur la survie post-TH et ne doit pas être considérée comme une contre-indication à la TH [6]. La cause la plus fréquente de décès en post-TH pour cirrhose-NASH est le sepsis suivie par les maladies cardiovasculaires [7].

La récurrence de NASH post-TH est rapportée chez 40% des patients [8]. Le développement d'une NASH chez des patients transplantés pour une autre indication,

dans ce cadre on parle de « de novo NASH », est de 30 % [9]. Les facteurs de risque identifiés sont : l'obésité au moment de la TH, l'alcool comme indication à la TH et un foie stéatosique.

En conclusion, la transplantation hépatique pour cirrhose-NASH décompensée ou compliquée d'un CHC est de plus en plus fréquente avec des résultats satisfaisants. Cependant l'amélioration du management avant et après TH ainsi que l'identification des facteurs de risque de mauvais pronostic et de récurrence de la maladie post-TH sont toujours à l'étude.

Références

- 1) Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. *Gastroenterology*. 2015;148:547-55
 - 2) The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. *Hepatology*. 2010;51:1972-8
 - 3) Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. *Gastroenterology*. 2011;141:1249-53.
 - 4) Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. Malik SM, deVera ME, Fontes P, Shaikh O, Ahmad J. *Am J Transplant*. 2009;9:782-93
 - 5) Morbid obesity in liver transplant recipients adversely affects longterm graft and patient survival in a single-institution analysis. Conzen KD, Vachharajani N, Collins KM, Anderson CD, Lin Y, Wellen JR, Shenoy S, Lowell JA, Doyle MB, Chapman WC. *HPB (Oxford)*. 2015;17:251-7.
 - 6) The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients-results of the NIDDK liver transplant database. Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, Watt K, Charlton M. *Am J Transplant*. 2008;8:667-72.
 - 7) Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease. Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, Schiff ER, Tzakis A, Regev A. *Liver Transpl*. 2009;15:1814-20.
 - 8) NAFLD recurrence in liver transplant recipients. Dureja P, Mellinger J, Agni R, Chang F, Avey G, Lucey M, Said A. *Transplantation*. 2011;27:91:684-9.
- Histologically proven non-alcoholic fatty liver disease and clinically related factors in recipients after liver transplantation. Kim H, Lee K, Lee KW, Yi NJ, Lee HW, Hong G, Choi Y, You T, Suh SW, Jang JJ, Suh KS. *Clin Transplant*. 2014;28:521-9.

Immunothérapie dans le carcinome hépatocellulaire : promesses et risques

Docteur Antoine Hollebecque

(Institut Gustave Roussy)

Immunothérapie dans le carcinome hépato cellulaire :

Promesses et risques

Docteur Antoine Hollebecque

(Institut Gustave Roussy)

Résumé de l'intervention :

L'immunothérapie constitue un véritable changement de paradigme en oncologie. En effet, les cibles de ces traitements sont représentées par les cellules du système immunitaire et non plus directement par les cellules cancéreuses. L'objectif va être d'éduquer et stimuler les différents acteurs du système immunitaire afin d'obtenir une réponse anti-tumorale efficace et durable. Le ciblage des checkpoints immunologiques comme PD1/PD-L1, CTLA4 a déjà démontré son intérêt dans plusieurs cancers (mélanome, cancer du poumon, cancer du rein...) et une activité anti-tumorale prometteuse a été mise en évidence dans plus d'une vingtaine de type tumoral dont le carcinome hépatocellulaire. Plusieurs défis de taille se posent à présent. Le premier défi pour l'oncologue va être de dompter ces nouveaux traitements en se familiarisant avec un nouveau profil de toxicités liées à l'auto-immunité. Les toxicités sévères des immunothérapies sont moins fréquentes qu'avec la chimiothérapie cytotoxique mais nécessitent une prise en charge spécifique. L'identification des patients répondeurs au traitement peut s'avérer difficile par l'existence de pseudo-progression. La sélection des meilleurs candidats à ces traitements par l'intermédiaire de biomarqueurs est une étape nécessaire car les taux de réponse en monothérapie sont souvent insuffisants pour positiver une phase III. Plusieurs biomarqueurs sont actuellement en cours de développement (PD-L1, charge mutationnelle...) mais beaucoup de questions restent en suspens. Enfin après avoir déterminé les taux de réponse en monothérapie dans la plupart des types tumoraux, il va falloir améliorer l'efficacité en identifiant les combinaisons synergiques (anti-CTLA4 + anti-PD1/PD-L1, anti-PD1/PD-L1 + anti CSF1-R...) tout en maîtrisant les effets secondaires potentiels.

Cas Clinique
Docteur Philippe Ichai
(Hôpital Paul Brousse)

**Nouveautés en Hépatologie
et en Transplantation Hépatique**

Professeur Didier Samuel

(Hôpital Paul Brousse)

Le risque oncogénique lié au virus de l'hépatite B

Docteur Jean-Charles Nault

(Hôpital Jean Verdier)

Le risque oncogénique lié au virus de l'hépatite B

Dr Jean-Charles Nault

Service d'hépatologie,
Hôpital Jean Verdier, Bondy
Inserm UMR 1162 « Génomique fonctionnelle des tumeurs solides »

350 millions de personnes dans le monde sont porteuses chroniques du virus de l'hépatite B et sont exposées au risque de développer une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire (CHC). Le CHC est le 5^{ème} cancer au monde en terme d'incidence et le 2^{ème} en terme de mortalité. Une forte prévalence des CHC est observée dans les pays ayant une incidence importante d'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) plus particulièrement en Asie et en Afrique. L'infection chronique par le VHB est associée à un risque d'avoir un CHC 25 à 37 fois supérieure à la population générale. Différents facteurs de risque de CHC ont été identifiés chez les patients porteurs chroniques de l'hépatite B : l'âge, le sexe, les antécédents familiaux de CHC, l'exposition à l'aflatoxine B1, l'obésité, le diabète, le tabac, l'AgHbE positif, un taux élevé d'ADN viral B, le génotype viral, la présence d'une cirrhose sous jacente, la valeur de l'élastométrie, le degré d'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale. En Asie, des scores composites ont été proposés pour prédire le risque de survenue de CHC chez ces patients.

En terme de physiologie, l'hépatite B est un virus à ADN organisé de façon circulaire en double brin. Le virus de l'hépatite B a une taille d'environ 3.2 kilobases et code pour des protéines de surface, pour l'antigène Hbe et Hbc, pour une polymérase virale et pour une protéine virale de 17KDa nommée HbX et impliquée dans la réplication virale. Le CHC lié à l'hépatite B peut se développer sur foie cirrhotique mais aussi sur foie fibreux ou foie sain. Le mécanisme de carcinogénèse le plus fréquent est indirect via le développement d'une cirrhose due à l'inflammation chronique secondaire à une réponse cytotoxique des lymphocytes T dirigée contre les antigènes viraux. Dans ce contexte, le stress oxydatif, l'inflammation chronique et le raccourcissement des télomères favorisent l'initiation tumorale. Néanmoins il existe des mécanismes de carcinogénèses directs par un phénomène de mutagénèse insertionnelle virale et par l'effet oncogénique des protéines virales.

Les protéines Hbx et preS/S2 auraient un effet modulateur sur diverses voies de signalisation. Hbx a la possibilité de moduler l'activité de voies de signalisation impliquées dans la carcinogénèse ainsi que de moduler la prolifération cellulaire et l'apoptose. De plus, des modèles in vitro utilisant des lignées cellulaires immortalisées ou des fibroblastes humains primaires ont montré que la protéine HBX augmente les propriétés métastatiques et d'invasion cellulaire, suggérant un rôle oncogénique de cette protéine virale. Enfin, les modèles murins transgéniques exprimant Hbx ont montrés soit un effet protumoral, soit l'absence d'effet oncogénique ou suppresseur de tumeurs.

Le VHB est à la fois stocké sous forme épisomale (covalently closed circular DNA cccDNA) et aussi sous forme d'ADN viral intégré dans le génome humain. Cette intégration virale dans l'ADN humain peut entraîner des phénomènes de sélections clonales par modulation en cis de l'expression de gènes impliqués dans la carcinogénèse. Ce phénomène nommé mutagénèse insertionnelle est observé de manière récurrente dans environ 70 à 80% CHC liés à l'hépatite B. Des insertions récurrentes clonales somatiques de VHB dans le génome tumoral sont décrites dans des gènes impliqués dans la carcinogénèse tel TERT, MLL4/KMT2B, CCNE1, CCNA2 et RARB.

Symposium

Hépatite virale C

**Les résistances aux antiviraux directs dans l'hépatite C,
comment les diagnostiquer et les traiter ?**

Professeur Didier Samuel
(Hôpital Paul Brousse)

Les traitements courts ont-ils une place ?

Docteur Rodolphe Sobesky
(Hôpital Paul Brousse)

Doit-on traiter avant ou après transplantation hépatique ?

Docteur Audrey Coilly
(Hôpital Paul Brousse)

Les antiviraux directs : quels effets secondaires ?

Docteur Teresa Antonini
(Hôpital Paul Brousse)

Résistances aux antiviraux directs dans l'hépatite C : comment les diagnostiquer et les traiter ?

Professeur Didier Samuel (1, 2, 3,4)

1. AP-HP Hôpital Paul-Brousse, Centre Hépatobiliaire, Villejuif F-94800, France;
2. Université Paris-Sud, Université Paris Sud-Saclay, UMR-S 1193,
Villejuif F-94800, France;
3. INSERM, Unité 1193, Villejuif F-94800, France;
4. DHU Hépatinov, Villejuif F-94800, France.

L'efficacité extraordinaire des antiviraux directs de seconde génération a pu effacer dans un premier temps la problématique de la résistance aux antiviraux.

Les antiviraux directs ont tous comme point faible, la capacité à sélectionner des mutants résistants s'ils sont utilisés en monothérapie. Pour cette raison essentielle, toutes les stratégies combinent plusieurs antiviraux pour traiter l'hépatite C.

L'association d'une forte réplication du virus de l'hépatite C, de la pression de sélection exercée par le système immunitaire ont poussé l'évolution du virus de l'hépatite C vers une diversité globale. Le génome du virus de l'hépatite C est ainsi séparé en 7 géotypes distincts et plus de 60 sous-types. Le virus de l'hépatite C a un haut taux de turnover de 10^{10} à 10^{12} virions produits par jour chez un patient infecté. La réplication du virus a une marge d'erreur élevée avec un taux d'erreur de 10^{-3} à 10^{-5} mutations par nucléotides par cycle de réplication génomique. Ainsi la population virale chez un patient infecté de façon chronique apparaît comme un groupe de variants génétiquement distincts mais proches appelés quasiespèces.

La majorité de ces variants sont éliminés par le système immunitaire ou incapables de se répliquer, par contre certains variants restent capables de réplication. Chez un individu infecté par l'hépatite C, les variants se répartissent en souches dominantes qui se répliquent avec une très grande efficacité, avec des variants moins efficaces, en plus basse fréquence. Certains de ces variants portent des substitutions en acides aminés pouvant entraîner des changements conformationnels sur un site cible des médicaments et donc conférer une résistance aux médicaments amenant à l'échappement virologique. Ces variants résistants aux médicaments (Resistance-Associated Variants) peuvent être sélectionnés et devenir la souche dominante, notamment durant l'exposition à un antiviral. Ces RAV peuvent être présents chez des patients naïfs de tout traitement ou peuvent émerger chez des patients ayant déjà été traités.

Les principaux variants :

- les variants résistants aux inhibiteurs de protéase : NS3, NS4A.

- Les inhibiteurs de 1ere génération anti NS3 sont le TELAPREVIR, le BOCEPREVIR qui ne sont plus utilisés.
 - Les inhibiteurs de 1ere génération 2^{ème} vague sont le SIMEPREVIR, l'ASUNAPREVIR, le PARITAVEVIR. La 2^{ème} génération est représentée par le VANIPREVIR ou le GRAZOPREVIR qui ont une activité pangénotypique et sont en théorie non sensibles aux RAV touchant les 1eres générations d'inhibiteurs de protéase.
- le variant Q80K a été associé avec une plus grande prévalence chez les patients qui ont le sous type 1a et associé à une moindre sensibilité au SIMEPREVIR, notamment en association avec l'INTERFERON PEGYLE, la RIBAVIRINE. Ce variant a moins d'impact en cas de traitement combiné avec le SOFOSBUVIR. Le variant D168V a été associé à une résistance au PARITAPREVIR dans les sous types 1b et 1a. Ce variant D168 V ainsi que le R155K ont été associés à des échappements virologiques, notamment dans l'étude AVIATOR. Le GRAZOPREVIR est en voie de licence aux Etats Unis en 2016, associé à un inhibiteur de NS5A le ELBASVIR. Bien que ce médicament ait une barrière de résistance plus élevée, des variants ont été observés et associés à des échecs de traitement en position R155, R156, D168.

La résistance aux inhibiteurs de NS5B polymérase.

Le SOFOSBUVIR nucléoside inhibiteur de NS5B est le plus connu d'entre eux. La mutation S282T a été observée comme étant sélectionnée par les traitements par le SOFOSBUVIR, cependant elle est rarement observée à baseline et semble avoir peu d'impact sur l'échappement au SOFOSBUVIR et donc peu d'importance clinique.

Les mutations L159F et V321A ont été vues chez des patients du génotype 3, qui rechutaient après traitement par SOFOSBUVIR.

Le DASABUVIR est un non nucléoside inhibiteur de NS5B pour lequel des RAV ont été sélectionnés. Le mutant le plus dangereux semble le C316Y qui confère une résistance très forte au DASABUVIR. D'autres mutants S556G, C316Y dans les génotypes 1a et C316Y et M414TV dans le génotype 1b ont été identifiés.

La résistance aux inhibiteurs de NS5A, est actuellement le problème numéro 1.

Les inhibiteurs de NS5A sont actuellement utilisés dans tous les traitements antiviraux. Les médicaments anti NS5A sont caractérisés par leur faible barrière de résistance et la persistance à long terme des RAV. Parmi les médicaments les plus utilisés, le DACLATASVIR, le LEDIPASVIR, l'OMBITASVIR, l'ELBASVIR.

Les mutations qui ont été observées pour le génotype 1a sont : N28T, Q30E, L31MV, P32L, H58D, Y93HN.

Les mutations qui ont été observées pour le génotype 1b sont : L31MV, P32L, Y93HN.

L'importance de la présence de ces RAV à baseline est actuellement discutée sur le risque d'échec. Les différentes combinaisons suggèrent pour l'instant de ne pas les rechercher à baseline en raison de leur faible impact sur le taux d'échec. Pour le LEDIPASVIR, les mutations retrouvées dans le génotype 1a sont Q30E, L31M, Y93C, et pour le génotype 1b Y93H.

Les mutations M28T, Q30R, L31V, Y93H dans les génotypes 1a et L31V, Y93H dans le génotype 1b ont été retrouvées également avec l'ELBASVIR.

Signification clinique de la présence de RAV à baseline

Cette signification dépend du traitement qui va être administré, ainsi le variant Q80K (anti NS3) a une influence délétère sur une thérapie par INTERFERON PEGYLE RIBAVIRINE SIMEPREVIR alors que dans les thérapies SIMEPREVIR SOFOSBUVIR, ce mutant Q80K est moins important pour la RVS.

Il a été montré que les associations SOFOSBUVIR LEDIPASVIR par exemple, dépendent non seulement de l'existence de RAV résistants à NS5A, par exemple le Y93H, mais également d'autres facteurs tels que la durée du traitement et le degré de fibrose hépatique.

L'influence des RAV est donc actuellement discutée.

Le problème majeur est la persistance des RAV. Il apparaît que les RAV ciblant NS3, disparaissent avec le temps et ne confèrent pas une résistance à long terme. Au contraire les RAV aux inhibiteurs de NS5A sont associés à une très haute capacité de replication, à des mutations additionnelles compensatoires et persistent plus de 1 à 2 ans après leur émergence post traitement. Ainsi les échecs de traitement par des associations avec LEDIPASVIR, DACLATASVIR, DASABUVIR posent problème lorsque l'on envisage un retraitement.

Doit-on séquencer le virus avant traitement ? En cas de patient naïf de tout traitement par DAA, il n'est pas recommandé de séquencer. Le séquençage peut avoir un intérêt avant tout retraitement après échec d'une combinaison impliquant des anti NS5A bien qu'il ne soit pas recommandé par tous les guideslines pour des raisons de coût/efficacité et donc l'utilité de faire un test de résistance d'hépatite C avant de débiter un retraitement est encore débattu.

Quelles stratégies en cas de résistance aux anti NS3 et anti NS5A ?

Pour les anti NS3, normalement les traitements combinés, un peu à distance du 1^{er} traitement doivent prendre le pas sur le variant.

Par contre l'existence d'une résistance NS5A, peut conférer une résistance commune au DACLATASVIR, au LEDIPASVIR et à tous les médicaments de la même classe.

Actuellement aucune stratégie n'est recommandée, soit attendre des traitements de 3^{ème} génération, soit de faire un traitement combiné de plus longue durée (24 semaines), soit de faire des quadrithérapies, ou des quinquathérapie associant de l'INTERFERON et la RIBAVIRINE pour des durées de 12 à 24 semaines.

Il semble que ces stratégies permettent de traiter efficacement 50 % des patients en échec d'anti NS5A. Cependant ces stratégies sont à l'étude et l'avenir nous dira comment traiter les 10 à 15 % de patients en échec de DAA. L'urgence d'un second traitement, la durée du traitement, les stratégies thérapeutiques dépendront non seulement de l'existence du variant mais également de la gravité de l'hépatite C et notamment de la présence d'une cirrhose compensée ou non, d'un statut pré ou post transplantation et de la durée du traitement initial.

Les traitements courts ont ils une place ?

Docteur Rodolphe Sobesky (1, 2, 3,4)

1. AP-HP Hôpital Paul-Brousse, Centre Hépatobiliaire, Villejuif F-94800, France;
2. Université Paris-Sud, Université Paris Sud-Saclay, UMR-S 1193,
Villejuif F-94800, France;
3. INSERM, Unité 1193, Villejuif F-94800, France;
4. DHU Hépatites, Villejuif F-94800, France.

Les premiers traitements de l'hépatite chronique virale C reposaient sur l'interféron et la ribavirine. Cette association au terme d'un traitement de 6 à 12 mois permettait d'obtenir des taux de guérisons plus ou moins modeste. En 2011, les premiers antiviraux d'action directe (AAD) mis à disposition pour les patients infectés par le génotype 1 ont permis d'augmenter de façon significative le pourcentage d'éradication virale, avec cependant un profil de tolérance médiocre et l'émergence de mutations de résistance. Une évolution décisive a été réalisée en 2014 avec l'arrivée des nouveaux AAD qui agissent sur différents sites de réplication du VHC (inhibiteurs de protéase, inhibiteurs du complexe de réplication NS5A et de la polymérase NS5B). Nous disposons ainsi de plusieurs molécules, administrées par voie orale avec peu d'effets indésirables, qui en association permettent d'obtenir le plus souvent en 12 semaines une éradication virale chez environ 95% des patients, y compris chez les patients considérés comme difficiles à traiter (échec aux précédents traitement, cirrhotiques, transplantés, co-infectés par le VIH).

Des études récentes montrent que des traitements d'une durée inférieure à 12 semaines peuvent donner des taux de réponses virologiques prolongées élevés. En 2014 une étude montre que l'association Sofosbuvir-Ledipasvir sans ribavirine chez des patients non cirrhotiques infectés par le génotype 1 du VHC était associée à une réponse prolongée de 94% (1). Dans l'étude TARGET, chez les 323 patients naïfs non cirrhotiques avec une charge virale < 6000000 UI/ml, 131 patients et 192 patients ont été traités respectivement pendant 8 et 12 semaines. La RVS était de 97% dans les 2 groupes. Une charge virale encore quantifiable à la semaine 4 de traitement n'était pas associée à la rechute (2). Les données préliminaires de l'association Sofosbuvir-Ledipasvir pour une durée inférieure (6 semaines) semble montrer actuellement des résultats inférieurs en terme de réponse virologique prolongée. Cependant, d'autres travaux plus récents combinant l'association Sofosbuvir-Ledipasvir à une autre molécule (anti NS5B ou Inhibiteur de protéase NS3/4A) montrent des résultats intéressants avec des réponses virologiques élevées de l'ordre de 95% (3). D'autres études sont actuellement en cours avec d'autres associations chez les patients ayant une infection chronique mais également pour le traitement des infections aiguës par le VHC.

A partir de ces premiers résultats, l'AFEF recommande la possibilité d'utiliser la combinaison Sofosbuvir-Ledipasvir chez les patients non cirrhotiques ayant une charge virale inférieure à 6 log. D'autre part, les nouvelles lignes directrices des autorités de

santé tendent vers l'élargissement du dépistage des infections par le VHC. Pour accompagner ce programme de dépistage élargi, il existe ainsi besoin reconnu pour un régime simple, sur une courte durée qui peut fournir des taux de guérison élevés dans un large groupe de patients. Ainsi, ces résultats démontrent que les recommandations en vue d'un cycle de traitement plus court, de huit semaines permettent à la santé publique de réaliser des économies et d'accroître le taux de traitement et de guérison du VHC.

Références

- 1) Kowdley K, Gordon S, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-88.
- 2) Terrault N, Zeuzem S, di Bisceglie AM, Lim J, Pockros P, Frazier L, Kuo A, et al. Treatment outcomes with 8, 12 and 24 weeks regimens of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of hepatitis C infection : analysis of a multicenter prospective, observational study. *Hepatology* 2015;62 (Suppl 1):256A.
- 3) Kohli A, Osinusi A, Sims Z, et al. Virological response after 6 week triple-drug regimens for hepatitis C: A proof-of-concept phase 2A cohort study. *Lancet*. 2015 March 21; 385(9973): 1107-1113.

Hépatite C : Doit-on traiter avant ou après transplantation hépatique ?

Docteur Audrey Coilly (1, 2, 3,4)

1. AP-HP Hôpital Paul-Brousse, Centre Hépatobiliaire, Villejuif F-94800, France;
2. Université Paris-Sud, Université Paris Sud-Saclay, UMR-S 1193, Villejuif F-94800, France;
3. INSERM, Unité 1193, Villejuif F-94800, France;
4. DHU Hepatinov, Villejuif F-94800, France.

La commercialisation des antiviraux directs (AD), combinés entre eux et sans interféron, a bouleversé le traitement de l'hépatite C, particulièrement pour les patients les plus graves, cirrhotiques décompensés, en attente de transplantation, ou transplantés hépatiques. A l'ère de l'interféron, le traitement s'avérait peu efficace et mal toléré, parfois contre indiqué du fait d'un risque élevé d'infection et/ou de rejet. A l'heure actuelle, les cliniciens ont un dilemme pour prévenir la récurrence de l'hépatite C sur le greffon : traiter avant ou après la transplantation. Si les deux stratégies sont recevables, il existe cependant des différences subtiles.

Existe-t-il une différence en terme d'efficacité ?

Les AD ont montré dans plusieurs études une efficacité remarquable pour traités les patients transplantés hépatiques. Si la première stratégie associant le sofosbuvir et la ribavirine était sous optimal avec un taux de réponse virologique soutenue de 70% [1], les combinaisons d'AD permettent une guérison de plus de 90% des patients, et ce quelque soit la combinaison choisie avec un inhibiteur de la NS5B + un inhibiteur de la NS5A et/ou une antiprotéase de seconde génération [2-6]. Ce résultat est d'autant plus remarquable qu'il s'applique aussi aux patients ayant une récurrence virale C sous sa forme la plus grave, d'hépatite fibrosante et cholestatique [7, 8]. Dès lors, et même si quelques questions sont en suspens comme la durée optimale du traitement et l'intérêt de l'utilisation de la ribavirine dans cette population, les AD sont extrêmement efficace chez les patients transplantés hépatiques qui obtiennent les mêmes résultats que les patients non-transplantés.

Traiter les patients cirrhotiques s'avère plus complexe. S'il ne semble pas y avoir de différence en terme d'efficacité pour traiter les patients cirrhotiques compensés, certaines études montrent de moins bons résultats chez les patients ayant une cirrhose décompensée, avec des taux globaux de réponse virologique soutenue (RVS) allant de 72 et 88% [4, 6, 9]. Les résultats les moins bons sont obtenus pour les patients ayant une cirrhose la plus sévère en terme de score de Child-Pugh. L'étude ALLY-1, associant le sofosbuvir au daclatasvir montre une différence selon la classe de Child de 92%, 94% et 56% pour les Child A, B et C, respectivement [4]. Des études de la vraie vie ont confirmé ces résultats. Dans l'étude de cohorte du Royaume-Uni ayant inclus 467 patients

cirrhotiques ayant un Child>B7, l'association du sofosbuvir à un inhibiteur de la NS5A, ledispavir ou daclatasvir pour une durée de 12 semaines, avec ou sans ribavirine, montre des taux de RVS entre 71 et 80% [10]. Enfin, les nouvelles combinaisons sont prometteuses mais l'impact de la cirrhose et de sa sévérité semble toujours être un facteur prédictif de réponse au traitement. C'est le cas de la combinaison du sofosbuvir et du velpatasvir [11]. Si cette combinaison sans ribavirine et pour 12 semaines permet d'obtenir une RVS dans plus de 90% des cas, chez les patients ayant une cirrhose décompensée, le taux de RVS est « seulement » de 83% (n=90). L'ajout de la ribavirine dans ce contexte augmente l'efficacité avec un taux de RVS de 94% (n=87).

Au total, il existe de meilleur résultat en terme d'efficacité en traitant les patients transplantés hépatiques que les patients ayant une cirrhose décompensée, particulièrement Child C.

Existe-t-il une différence en terme de tolérance ?

Les combinaisons d'AD sont majoritairement bien tolérées que l'on choisisse de traiter avant ou après la transplantation. Toutes les études rapportées montre un taux d'effets indésirables grave d'environ 20%, attendu compte tenu de la sévérité de cette population et souvent liés à l'utilisation de la ribavirine. Après transplantation, la principale question persistante est l'existence d'interactions médicamenteuses entre les immunosuppresseurs et les AD. De façon très claire, ces interactions sont non cliniquement significatives lorsque l'on associe le sofosbuvir à un inhibiteur de la NS5A, ledipasvir ou daclatasvir [3, 4, 6]. En revanche, l'utilisation d'un inhibiteur de protéase contraint à une adaptation posologique et à une surveillance renforcée des concentrations résiduelles des immunosuppresseurs [2, 5]. L'association du simeprevir et de la ciclosporine est même contraindiquée du fait d'une surexposition au simeprevir. Avant la transplantation, la principale question est la variation des concentrations de AD en cas d'insuffisance hépatique. A l'exception du sofosbuvir métabolisé par voie rénale, les autres AD ont un métabolisme hépatique et en cas d'insuffisance hépatique sévère, leurs concentrations peuvent augmenter de façon importante. Si ces modifications ne sont pas cliniquement significatives pour les inhibiteurs de la NS5A, pour les inhibiteurs de protéase, l'augmentation peut varier entre +5 à +32 fois la concentration avec le simeprevir et l'asunaprevir par exemple [12]. Enfin, c'est chez les patients les plus graves que peuvent survenir des effets indésirables graves, non attendus. Récemment, 5 cas de troubles du rythme cardiaque ont été rapportés chez des patients cirrhotiques [13, 14]. Si l'utilisation concomitante d'amiodarone ou de bêtabloquants semble être un facteur favorisant, elle n'explique pas tout puisqu'au moins un patient n'avait pas de traitement concomitant.

Au total, le profil de tolérance des AD est excellent avant comme après transplantation. Dans les deux cas, l'absence d'interactions et le profil pharmacocinétique des inhibiteurs de la NS5A plaident pour leur utilisation préférentielle dans ce contexte.

Peut-on éviter la transplantation hépatique en traitant l'hépatite C avant la transplantation ?

Il s'agit là de l'argument choc qui plaide pour un traitement avant la transplantation. Il est évident que cet argument ne s'applique que si les patients sont inscrits sur liste pour une cirrhose décompensée sans carcinome hépatocellulaire associé. Toutes les études s'intéressant aux patients cirrhotiques décompensés montrent qu'environ 2/3 des patients vont avoir une amélioration clinique et biologique durant le traitement [11, 15, 16]. Mais il faut regarder ces résultats avec prudence. Tout d'abord, 1/3 des patients ne

vont pas s'améliorer voire s'aggraver durant le traitement, et ce, indépendamment de la réponse virologique. Ensuite, parmi les patients qui s'améliorent, l'amélioration est parfois modeste avec des variations de seulement 1 ou 2 points dans le score MELD ce qui ne modifie pas fondamentalement l'indication de la transplantation. Dans une méta-analyse présentée récemment à l'AASLD regroupant 5 études et incluant 533 patients traités, 28% des patients avaient une amélioration du score de MELD supérieure ou égale à 3 [16]. Mais finalement, quels sont les patients qui vont s'améliorer au point d'être retirés de la liste ? Une étude de cohorte française ayant inclus 183 patients en attente de transplantation a montré que parmi 53 patients inscrits pour une cirrhose décompensée, 36% avait une réponse clinico-biologique complète, signifiant un Child A à la fin du traitement. Le meilleur prédicteur de l'amélioration était le score de Child à l'initiation du traitement avec une aire sous la courbe de 0.81, le meilleur seuil étant 7.5 [15]. Dès lors, plusieurs questions restent en suspens. Certains patients vont probablement continuer de s'améliorer à distance de la fin du traitement. Les comorbidités sont probablement à prendre en compte. A ce jour le point de non-retour n'est pas établi. Si on peut espérer finalement une amélioration significative d'environ 1/3 patients, cela concerne probablement les patients les moins graves en terme de score de MELD à l'initiation du traitement. Pour les autres, il faut être prudent car si l'accès à la transplantation est conditionné par la gravité, traiter les patients et obtenir une amélioration partielle, sans supprimer l'indication de la transplantation pourrait les défavoriser en terme d'accès à la transplantation.

Au total, traiter l'hépatite C avant ou après transplantation? Les deux stratégies sont possibles avec d'excellents résultats en termes d'efficacité et de tolérance. En ce qui concerne l'efficacité, de meilleurs résultats sont obtenus après transplantation lorsque le patient a une cirrhose décompensée avant la transplantation. En ce qui concerne la tolérance, les interactions médicamenteuses et le degré d'insuffisance hépatique sont encore des problèmes à prendre en considération mais qui plaident pour l'utilisation d'inhibiteurs de la NS5A plutôt que des inhibiteurs de protéase dans ce contexte. Eviter la transplantation en traitant avant est possible et devrait concerner environ 1/3 des patients même si des facteurs prédictifs doivent être mieux définis pour ne pas risquer de desservir les 2/3 restant.

Références

1. Charlton, M., et al., *Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation*. Gastroenterology, 2015. **148**(1): p. 108-117.
2. Kwo, P.Y., et al., *An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation*. N Engl J Med, 2014. **371**(25): p. 2375-82.
3. Coilly, A., et al., *G15 : The association of sofosbuvir and daclatasvir for treating severe recurrence of HCV infection after liver transplantation: Results from a large french prospective multicentric ANRS CO23 CUPILT cohort*. Journal of Hepatology, 2015. **62**: p. S236-S237.
4. Poordad, F., et al., *Daclatasvir With Sofosbuvir and Ribavirin for HCV Infection With Advanced Cirrhosis or Post-Liver Transplant Recurrence*. Hepatology, 2016.
5. Pungpapong, S., et al., *Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant*. Hepatology, 2015. **61**(6): p. 1880-6.

6. Charlton, M., et al., *Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease*. *Gastroenterology*, 2015. **149**(3): p. 649-59.
7. Forns, X., et al., *Sofosbuvir compassionate use program for patients with severe recurrent hepatitis C after liver transplantation*. *Hepatology*, 2015. **61**(5): p. 1485-94.
8. Leroy, V., et al., *Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients With Fibrosing Cholestatic Hepatitis C After Liver Transplantation*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015. **13**(11): p. 1993-2001 e2.
9. Aql, B.A., et al., *Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 in patients with cirrhosis*. *Hepatology*, 2015. **62**(4): p. 1004-12.
10. Foster, G.R., et al., *O002 : Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV genotypes 1 and 3*. *Journal of Hepatology*, 2015. **62**: p. S190-S191.
11. Curry, M.P., et al., *Sofosbuvir and Velpatasvir for HCV in Patients with Decompensated Cirrhosis*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(27): p. 2618-28.
12. Coilly, A., et al., *News and challenges in the treatment of hepatitis C in liver transplantation*. *Liver Int*, 2016. **36 Suppl 1**: p. 34-42.
13. Fontaine, H., et al., *Bradycardias Associated with Sofosbuvir Treatment*. *N Engl J Med*, 2015. **373**(19): p. 1886-8.
14. Renet, S., et al., *Extreme Bradycardia After First Doses of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients Receiving Amiodarone: 2 Cases Including a Rechallenge*. *Gastroenterology*, 2015. **149**(6): p. 1378-1380 e1.
15. Coilly, A., et al., *Improving liver function and delisting of patients awaiting liver transplantation for HCV cirrhosis: do we ask too much to DAAs?* *Hepatology*, 2015. **62**: p. 33A-92A.
16. Munoz, S.J., et al., *Curing Decompensated Wait Listed HCV Patients with the New DAAs: The Potential Significant Impact on Liver Transplant Wait List and Organ Allocation* *Hepatology*, 2015. **62**: p. 33A-92A.

LES ANTIVIRAUX DIRECTS : QUELS EFFETS SECONDAIRES ?

Docteur Teresa Antonini (1, 2, 3,4)

1. AP-HP Hôpital Paul-Brousse, Centre Hépatobiliaire, Villejuif F-94800, France;
2. Université Paris-Sud, Université Paris Sud-Saclay, UMR-S 1193,
Villejuif F-94800, France;
3. INSERM, Unité 1193, Villejuif F-94800, France;
4. DHU Hepatinov, Villejuif F-94800, France.

En 2014-2015, les nouveaux agents anti-viraux directs (AAD) ont obtenu l'approbation de l'Agence européenne des médicaments, des traitements sans IFN sont devenus pour la première fois disponibles dans le traitement de l'hépatite virale C (VHC).

D'autres approbations de AAD dans diverses combinaisons sont attendues dans les années à venir.

Ces traitements plus efficaces, plus courts, plus simples ont permis ainsi le traitement anti-viral C chez des patients avec une fonction hépatique très altérée ou chez qui l'utilisation de molécules comme l'interféron pegylé et la ribavirine était contre-indiqué.

La modélisation mathématique concernant la morbidité du VHC montre déjà une efficacité accrue des AAD avec une réduction de 75% au cours des 15 prochaines années du nombre de carcinome hépatocellulaire, cirrhose compensée/ décompensée et de décès liés au foie [1].

Derrière ce profil d'efficacité et de tolérance remarquable, il existe des effets secondaires dont certains sont en rapport avec la classe thérapeutique et d'autres dont l'apparition n'était pas 'prévisible'.

Ainsi, des troubles du rythme sévères [2-3] et des cas de l'hypertension artérielle pulmonaire [4] ont été rapportés chez des patients traités par les nouveaux traitements anti VHC.

Contrairement à ces effets secondaires, qui sont aussi inattendus que rares, le vrai noeud du problème reste le bénéfice clinique de AAD chez les patients atteints de

cirrhose avancée ou en attente de greffe hépatique et les effets sur le taux de carcinome hépatocellulaire [5].

1. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat.* 2014 May; 21 Suppl 1:60-89.
2. Renet S, Chaumais MC, Antonini T, et al. Extreme bradycardia after first doses of sofosbuvir and daclatasvir in patients receiving amiodarone: 2 cases including a rechallenge. *Gastroenterology.* 2015 Nov;149(6):1378-1380.
3. Fontaine H, Lazarus A, Pol S, et al. Bradyarrhythmias associated with sofosbuvir treatment. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1886-8.
4. Renard S, Borentain P, Salaun E, et al. Severe pulmonary arterial hypertension in patients treated for hepatitis C with sofosbuvir. *Chest.* 2016 Mar;149(3):e69-73
5. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus -related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution, *J Hepatol.* 2016 Apr 12. pii: S0168-8278(16)30113-1.

Cas Clinique

Docteur Stéphane André

(Hôpital Paul Brousse)

THE
SOCIETY OF
(INCORPORATED)



viekirax

ombitasvir / paritaprévir /
ritonavir



exviera

dasabuvir



**Traitement oral sans interféron
de l'hépatite C chronique^{1,2}**

Un développement à la dimension du VHC

Viekirax est indiqué 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 Mentions Légales de Viekirax). Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1 des Mentions Légales de Viekirax.¹

Exviera est indiqué 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 Mentions Légales d'Exviera). Pour l'activité en fonction du génotype du virus de l'hépatite C (VHC), voir rubriques 4.4 et 5.1 des Mentions Légales d'Exviera.²

Agréés aux collectivités. Agréments subordonnés à la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire pour l'initiation du traitement dont la prise en charge par l'assurance maladie est limitée aux seules indications thérapeutiques suivantes: Traitement, en association avec d'autres médicaments, de l'hépatite C chronique chez l'adulte de génotype 1 ou 4 pour Viekirax et de génotype 1 pour Exviera

- Présentant un stade de fibrose F2 sévère, F3 ou F4
- Infecté concomitamment par le VIH quel que soit le stade de fibrose hépatique;
- Atteint de cryoglobulinémie mixte (II et III) systémique et symptomatique quel que soit le stade de fibrose hépatique;
- Et atteint de lymphome B associé au VHC quel que soit le stade de fibrose hépatique.

Inscrits sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100% par l'assurance maladie dans le respect des conditions de leur inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (indications prises en charge par l'assurance maladie identiques à celles de l'agrément aux collectivités).^{3,4,5}

▼ 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 dans la rubrique "médicaments phares" du site internet <http://www.abbvie.fr>.

1. Mentions Légales de Viekirax.

2. Mentions Légales d'Exviera.

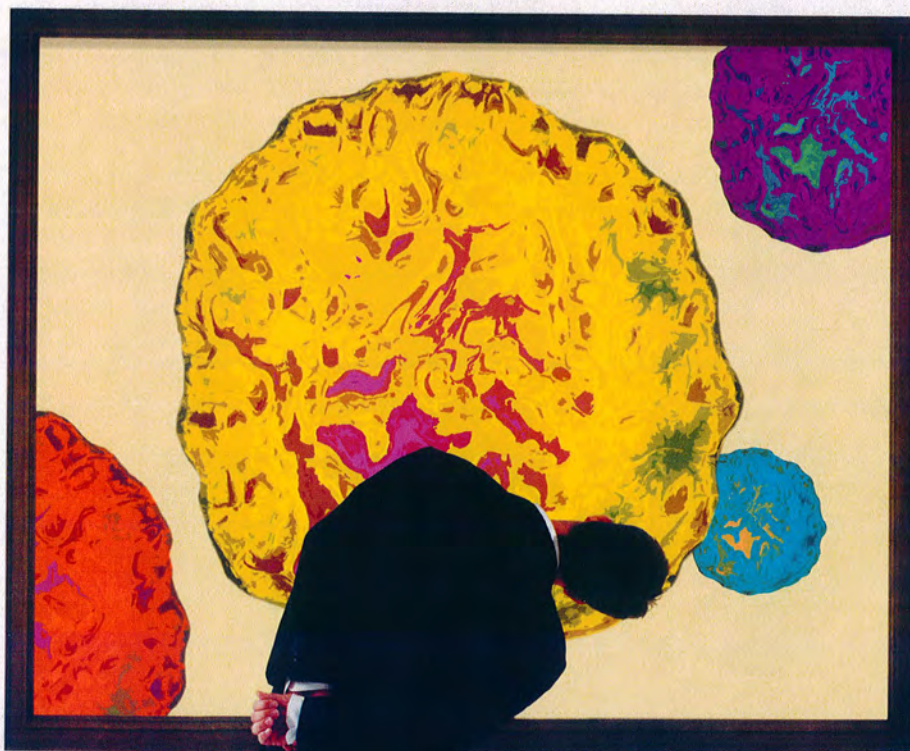
3. Arrêté du 22 juin 2015 modifiant l'arrêté du 17 décembre 2004 modifié fixant la liste prévue à l'article L.5126-4 du code de la santé publique.

4. Arrêté du 22 juin 2015 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

5. Arrêté du 30 juillet 2015 relatif aux conditions de prise en charge de spécialités pharmaceutiques disposant d'une autorisation de mise sur le marché inscrite sur la liste visée à l'article L. 5126-4 du code de la santé publique.

abbvie

Penser autrement l'hépatite C



INFC-1179546-0002 - Mai 2016

Mise à disposition du 1^{er} interféron α -2b en 1991, de la ribavirine en 1999, du 1^{er} interféron pégylé en 2001, du 1^{er} inhibiteur de la protéase (IP) en 2011...

Nos équipes de R&D n'ont eu de cesse de **penser autrement pour améliorer la prise en charge de l'hépatite C**. Fort de cette recherche novatrice, nous avons été les **1^{ers} à signer de belles avancées** dans la lutte contre l'hépatite C.

Avec vous, aux côtés de vos patients, notre engagement continue aujourd'hui et demain.