



81<sup>e</sup>  
JOURNÉES SCIENTIFIQUES  
DE L'AFEF

18<sup>e</sup>  
JOURNÉE  
DE FORMATION MÉDICALE  
CONTINUE EN HÉPATOLOGIE

DU 4 AU 7 OCTOBRE 2017 - NICE > PALAIS DES CONGRÈS ACROPOLIS



Isaac RUIZ

« CHC associé aux AAD »

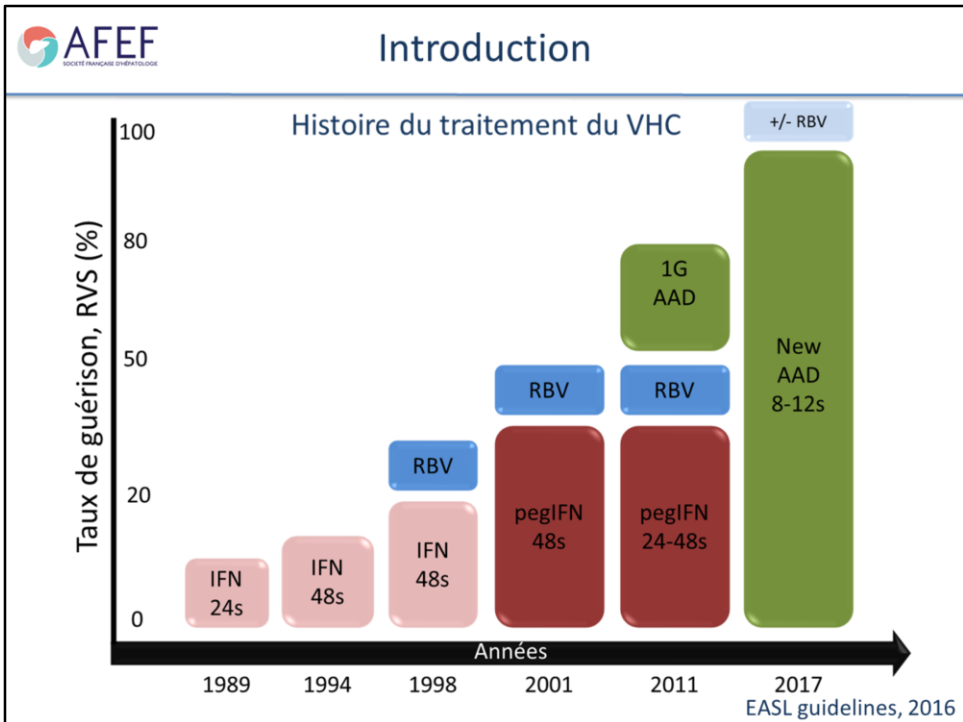
Nice, France

4 au 7 octobre 2017



INSERM U955 eq18 - Virus Hepatology Cancer  
"Pr JM Pawlotsky"

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP),  
Hôpital Henri Mondor, Créteil, France

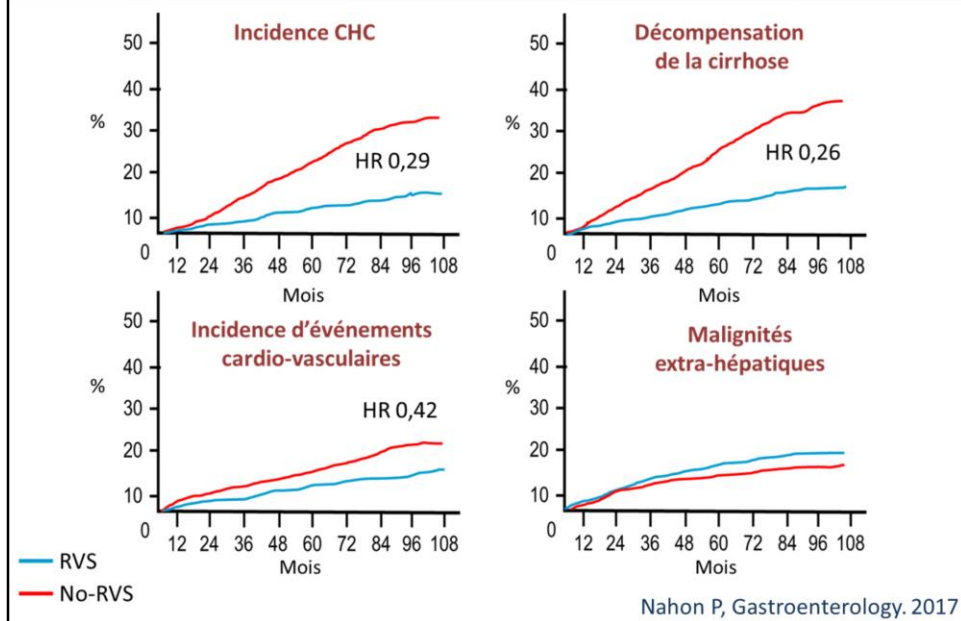


L'hépatite C (VHC) est l'une des principales causes de maladie chronique hépatique environ avec 180 millions de personnes infectées dans le monde. L'infection chronique peut provoquer des lésions histologiques minimes jusqu'à une fibrose sévère ou une cirrhose, avec un carcinome hépatocellulaire (CHC). L'objectif principal du traitement du VHC est de guérir l'infection. Une réponse virologique soutenue (RVS) est définie par un ARN du VHC indétectable à 12 semaines (RVS12) ou 24 semaines (RVS24) après la fin du traitement.

Jusqu'en 2011, l'association de l'interféron (IFN), suivi par l'interféron pégylé- $\alpha$  (peg-IFN- $\alpha$ ) avec de la ribavirine (RBV) sur une durée de 24 ou 48 semaines a été le traitement de référence avec de taux de guérison inférieurs à 50%.

En 2011, l'apparition d'antiviraux à action directe (AAD) de première génération a révolutionné le traitement avec des taux de réponse qui ont augmenté drastiquement. Néanmoins, ils présentaient des effets indésirables qui ont limité leur utilisation.

En 2014, une nouvelle génération d'AAD est apparue qui a démontré une efficacité remarquable avec des taux de guérison proches de 100% dans les études cliniques. Ils sont utilisés avec un schéma thérapeutique simple, en une seule prise orale par jour, quasiment sans effets indésirables, pangénotypiques, sans IFN et sans RBV et avec des durées de traitement courtes entre 8 ou 12 semaines.



L'infection virale C peut conduire à la cirrhose, à la décompensation de la cirrhose, au CHC et au décès. Les effets bénéfiques du traitement et surtout de la guérison du VHC ont été bien démontrés, dans la cohorte française multicentrique ANRS CO22 HEPATHER incluant 32 hôpitaux français et plus de 2000 malades. La guérison virologique est associée à une réduction du risque de CHC, une diminution du risque de décompensation de la cirrhose, des événements cardio-vasculaires et des malignités extra-hépatiques.

Un point à éclaircir est la surveillance du malade post-SVR en particulier la surveillance du CHC laquelle doit se faire deux fois par an avec une imagerie avec ou sans dosage de l'alphafoetoprotéine sérique. Elle doit se poursuivre indéfiniment chez tous les patients présentant une cirrhose ou une fibrose sévère.

Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy<sup>1,2</sup>

María Reig<sup>1,3</sup>, Zoe Mariño<sup>3,4</sup>, Christie Perelló<sup>5</sup>, Mercedes Ibarrairaegui<sup>4</sup>, Andrea Ribeiro<sup>1</sup>, Sabela Latorre<sup>1,2</sup>, Alba Díaz<sup>2</sup>, Ramón Vilana<sup>6</sup>, Anna Darnell<sup>6</sup>, María Varela<sup>7</sup>, Bruno Sangro<sup>1</sup>, Jordi Bruix<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Barcelona Clinic Biomedical Research Center, CIBER Hepatología, CH Barcelona

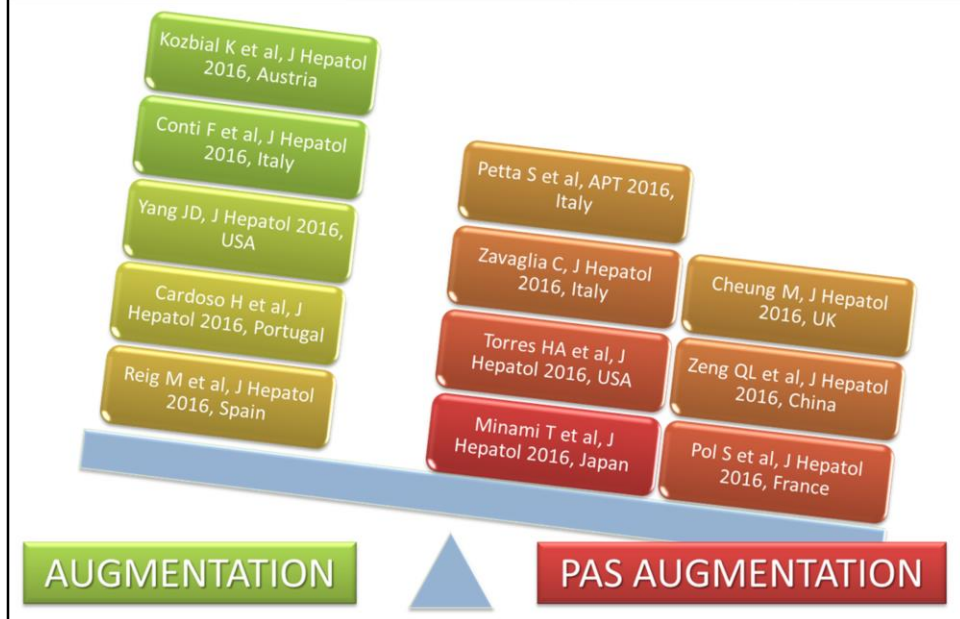
- 58 malades avec antécédent de CHC ont reçu AAD
- 16 malades ont développé un CHC – 27,6%
- Récurrence:
  - Récurrence locale ----- 3 (18,8%)
  - *de novo* unifocal CHC ----- 5 (31,2%)
  - *de novo* multifocal CHC ----- 5 (31,2%)
  - CHC Infiltrant ----- 3 (18,8%)

**Conclusions:** Our data show an unexpected high rate and pattern of tumor recurrence coinciding with HCV clearance and, although based in a very small cohort of patients, should be taken as a note of **caution** and prime a large scale assessment that exceeds the individual investigators capacity.

Reig M, et al J Hepatol 2016

Malheureusement en 2016, Pr Jordi Bruix et ses collègues de l'Hospital Clinic de Barcelona, Espagne, ont suggéré une augmentation du taux de récurrence du CHC chez les patients présentant une cirrhose virale C ayant été traités par AAD, avec parfois une évolution tumorale très agressive.

Leur étude a inclus 58 patients atteints d'une hépatite C ayant des antécédents de CHC. Au moment de recevoir le traitement par AAD, ils ne présentaient plus de lésions nodulaires. Après une période de suivi médiane de 57 mois, 27,6% des patients (n=16) ont développé à nouveau un CHC. La récurrence du cancer est apparue à une période médiane de 3,5 mois. Cette étude a provoqué une polémique mondiale suggérant une vigilance très rapprochée vis-à-vis de ces patients en attendant plus de résultats.



Suite au papier controversé de l'équipe de Barcelone, plusieurs équipes ont publié leur expérience, les uns démontrant une augmentation ou les autres démontrant qu'il n'existait pas d'augmentation dans l'incidence ou récurrence du CHC.

	Journal	Pays	Centres (n)	n	Type Etude	Suivi (moyenne)	CHC, n(%)	Type CHC	TTT CHC	Groupe contrôle	VHC TTT	RVS (%)
Reig M	J Hepatol	Espagne	3	58	Retro	5,7 mois	16 (27,6%)		Chirurgie, RFA, PEI, TACE		AAD	97,5%
Conti F	J Hepatol	Italie	1	59	Retro	24 sem	17 (28,8%)		RFA, TACE	Non	AAD	91,5%
Cardoso H	J Hepatol	Portugal	1	54	Retro	12 mois	4 (7,4%)	de novo		Historique: IFN (1,2-1,4%)	AAD	100,0%
Yang JD	J Hepatol	EU	2	18	Retro		5 (27,8%)		TH	Oui, AAD 6/63 (9,5%)	AAD	50 (Reinf)
Kozbial K	J Hepatol	Autriche	7	13	Retro		13 (6,6%)	de novo	Chirurgie, RFA	Oui	AAD	73,0%
Ravi S	AASLD	Royaume-Uni	1	66	Retro	14 mois	6 (9,1%)	de novo		Non	AAD	
Tsuda Y	AASLD	Japon	1	36	Retro	11,4 mois	9 (25%)				AAD	

Pour pouvoir analyser l'ensemble des publications, sur cette diapositive vous pouvez voir une liste des études qui ont montré une augmentation de la récurrence du CHC. J'attire l'attention sur le fait que toutes les études sont rétrospectives, avec un petit nombre de patients, sans groupe contrôle pour la plupart.

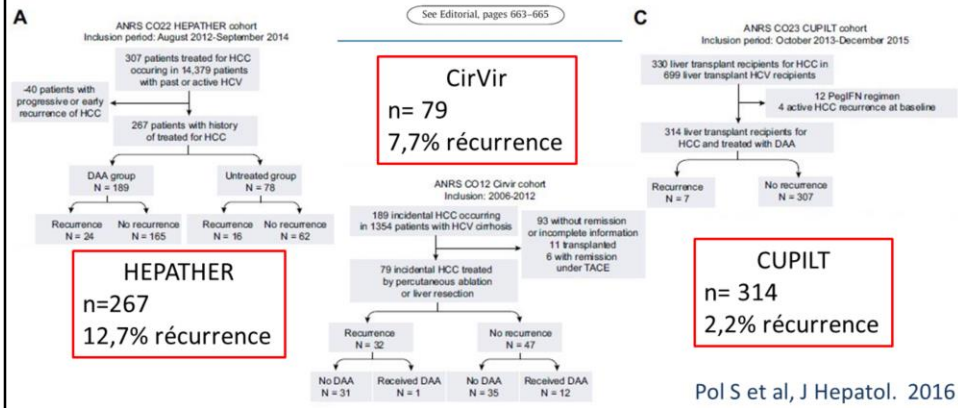
Journal	Pays	Centres (n)	n	Type Etude	Suivi (moyenne)	CHC, n(%)	Type CHC	TTT CHC	Groupe contrôle	VHC TTT	RVS (%)	TTT CHC - AAD		
Pol S	J Hepatol	France	32	267	HEPATHER	VHC	24 (12,7%)		Chirurgie, RFA, TH	Oui, AAD 16 (20,5%)	AAD	91,9%		
					Prospective	79	CirVir	Cirrhose	1 (7,7%)		Oui, AAD 31 (47%)	AAD	100,0%	
						314	CUPILT	TH	7 (2,2%)			AAD	96,8%	
Cheung MCM	J Hepatol	Royaume-Uni	MC	406	Prospec	15 mois	10 (5%)	de novo		Oui, AAD 11 (4%)	AAD	78,0%		
Minami T	J Hepatol	Japon	1	27	Retro	1 an	29,8%	Récurrence	RFA	IFN 26,3% ; No TTT 30,5%	AAD	85,0%	5,8 mois	
Petta S	APT	Italie	MC	443	Retro	1 an	16 (27,6%)			IFN 22/57 (38,6%) ; No TTT 142/328 (43,3%)	AAD	100,0%		
Torres HA	J Hepatol	EU	1	8	Retro	12 mois	0%	Récurrence	Chirurgie, RFA	Non	AAD	75,0%	7,5 mois	
Zavaglia C	J Hepatol	Italie	2	31	Retro	8 mois	1 (3,2%)	Récurrence	Chirurgie, RFA, TACE	Non	AAD	83,8%	19,3 mois	
Zeng QL	J Hepatol	Chine	1	8	Retro	15 mois	0 (0%)	Récurrence		Non	AAD	62,5%		
Romano A	AASLD	Italie	MC	2279	Retro		27 (2,1%)				AAD			
Chokkalingam AP	AASLD	EU	MC	5033	Retro						AAD			
Nagaoki Y	AASLD	Japon	1	150	Retro	46 mois	1 (7%)				AAD			

Pour avancer avec l'analyse, sur cette diapositive vous pouvez voir une liste des études qui ont montré qu'il n'existe pas de différence dans la récurrence du CHC. Nous allons décortiquer la plus grande étude d'entre elles...

**Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts**

The ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts)\*

L'Agence de recherche ANRS (France Recherche NordSud Sida-HIV Hépatites), Paris, France



L'étude qui a inclus le nombre le plus important de malades est la cohorte française avec 3 cohortes différentes : la cohorte Hepather, la cohorte CIRVIR et la cohorte CUPILT. Au total les données de plus de 6000 patients traités par AAD ont été analysées, en se concentrant sur les patients ayant eu un antécédent de CHC traité. Les résultats de cette analyse sont les suivantes :

Dans la cohorte ANRS HEPATHER, 267 patients atteints de CHC traités pour ce cancer ont été analysés, parmi lesquels 189 ont reçu des AAD et 78 n'en n'ont pas reçu. Les taux de récurrence étaient de 0,73/100 et 0,66/100 personnes-mois, respectivement. L'incidence du CHC est de 1,8% pendant les 6 premiers mois sous traitement. Un an après le traitement, l'incidence du CHC décroît pour atteindre 1% entre 12 à 18 mois. Une récurrence de 12,7%.

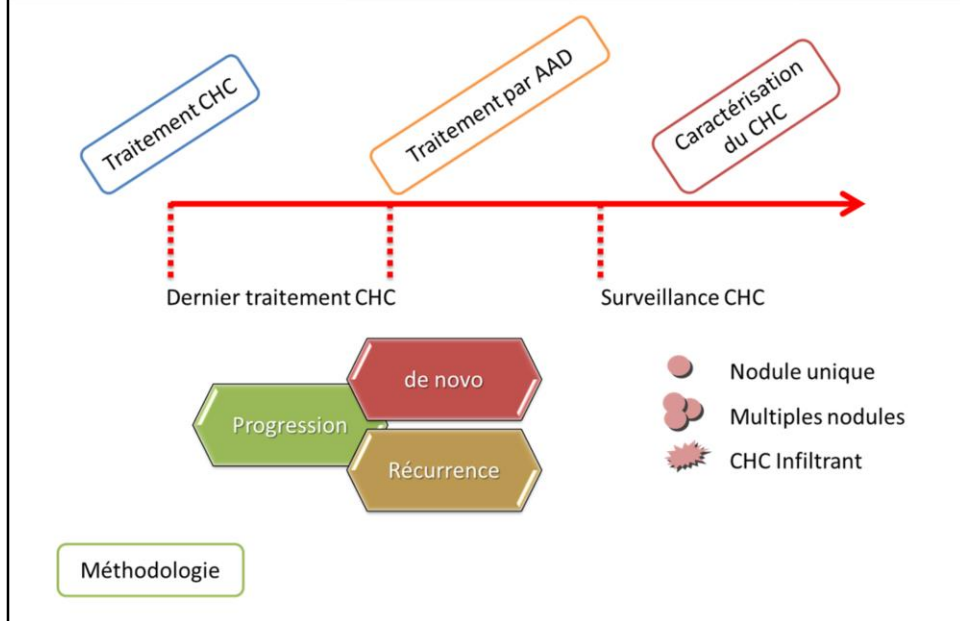
Dans la cohorte ANRS CIRVIR, parmi 79 patients cirrhotiques chez qui un CHC a été diagnostiqué et traité, 13 ont reçu des AAD et 66 n'en n'ont pas reçu. Les taux de récurrence étaient 1,11/100 et 1,73/100 personnes-mois, respectivement. Une récurrence de 7,7%.

Dans la cohorte ANRS CUPILT, 314 receveurs de greffe du foie pour CHC et ensuite traités avec AAD ont été analysés. Sept récurrences de CHC ont été rapportées après une période médiane de 70,3 mois après la transplantation. Le taux de récurrence était de 2,2% (soit moins que le taux de récurrence du CHC qui est de 8 à 20% dans les 2 premières années après greffe du foie pour CHC).

La conclusion de ces trois cohortes est qu'il n'a pas été observée un risque accru de



réurrence du CHC après le traitement par AAD chez les patients qui ont subi un traitement curatif du CHC, y compris la transplantation hépatique. Les points forts de cette étude est la grande taille des cohortes, la sélection rigoureuse des patients seulement si on reçu un traitement curatif et en excluant ceux avec un traitement palliatif.



L'ensemble de ces publications a soulevé plusieurs facteurs qui doivent être pris en compte et analysés de façon minutieuse dans chaque étude pour pouvoir émettre des conclusions. Ces facteurs sont :

Définir si c'est une incidence, récurrence ou progression

Le type de traitement du CHC, curatif ou palliatif

Le traitement par AAD

La surveillance du CHC

Quelle imagerie

A quelle fréquence

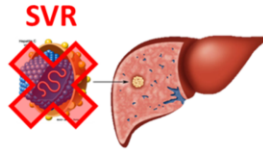
Le timing entre le dernier traitement du CHC et les AAD

Le type de récurrence, nodule unique ou multiple, CHC infiltrant

La caractérisation du CHC

La méthodologie utilisée, études rétrospective/prospective, l'analyse statistique





- Syndrome de reconstitution de l'immunité innée  
Serti E et al, Gastroenterology 2015
- Dérégulation hépatique d' ISGs de type II et III  
Meissner EG et al. J Clin Invest 2014
- Contrôle immunitaire du cancer IFN-induit  
Reig M et al. J Hepatol 2016
- Le rôle du microenvironnement et de l'inflammation virale dans la lésion hépatique chronique et l'initiation tumorale  
Makarova-Rusher OV et al. J Hepatol 2015

Ces mécanismes restent liés à la présence du virus. Mais nous sommes en train de rechercher un mécanisme lié à la disparition brutale du virus, c'est-à-dire à la RVS. Différentes hypothèses ont été proposées, toutes restent à prouver. Parmi elles, un syndrome de reconstitution de l'immunité innée, une dérégulation hépatique d'ISGs de type II et III, un contrôle immunitaire du cancer IFN-induit, ou finalement, le rôle du microenvironnement et de l'inflammation virale dans la lésion hépatique chronique et l'initiation tumorale.

- Traiter tous nos malades +++
- Surveillance:
  - Pas cirrhose: Pas surveillance particulière
  - Si cirrhose (ou F3/F4) ou ATCD de CHC:
    - Echographie chaque 6 mois
    - TAC / IRM ? 3 mois?
    - Attendre 6 mois avant le traitement CHC?
  - Effets du CHC sur la RVS?

En attendant les études, que doit-on faire ?

Le point le plus important est de continuer à traiter tous nos malades.

Concernant les malades sans cirrhose aucune surveillance en particulier n'est nécessaire.

En revanche, pour les malades avec une cirrhose ou ATCD d'un CHC, une surveillance rapprochée est recommandée par une échographie chaque 6 mois, minimum.

Néanmoins, la stratégie optimale n'est pas encore définie, 3 mois d'écart entre chaque échographie peut-être nécessaire, ou un TAC ou IRM. Une autre proposition est d'attendre 6 mois avant de commencer le traitement par AAD. Finalement, papiers récents ont démontré que le CHC peut avoir de effets délétères sur la RVS.

- Plus d'études sont nécessaires
- Pas d'augmentation significative de l'incidence ou récurrence du CHC
- Sous-groupe de patients semble développer des formes de cancer plus agressives
- Etudes sont nécessaires pour:
  - Comprendre les mécanismes physiopathologiques
  - Caractériser les malades à risque
  - Stratégie de surveillance

La conclusion générale est que plus d'études sont nécessaires, mais pour le moment l'évidence montre aucune augmentation significative de l'incidence du CHC *de novo* ou de la récurrence. Il existe néanmoins un sous-groupe de patients qui semble développer des formes de cancer particulièrement agressives. Nous devons rester très vigilants vis-à-vis de ces patients et définir les malades à risque pour établir une conduite à tenir.

U955 Eq 18

**Prof. Jean-Michel Pawlowsky**  
**Dr Abdelhakim Ahmed-Belkacem**  
**Nazim Ahnou**  
Camille Baudesson  
Dr Magali Bouvier-Alias  
**Rozenn Brillat**  
Dr Ségolène Brichler  
Dr Arthur Brouillet  
Dr Patrice Bruscella  
Prof. Stéphane Chevaliez  
Hassan Danso  
Vanessa Demontant  
**Flora Donati**  
Prof. Cyrille Féray  
**Dr Slim Fourati**  
Imène Gasmî  
**Dr Fouad Lafdil**  
Anthony Deust

**Prof. Christophe Hézode**  
**Prof. Philippe Compagnon**  
Dr Hervé Lerat  
Prof. Alain Luciani  
Prof. Ariane Mallat  
Mélanie Mercier-Darty  
**Quentin Nevers**  
Lila Poiteau  
**Dr Fatima Texeira-Clerc**  
Dr Christophe Rodriguez  
Dr Françoise Roudot-Thoraval  
Dr Benoît Rousseau  
Dr Giovanna Scoazec  
Alexandre Soulier  
Marie-Hélène Valéro  
Mélanie Wlassow  
Dr Etienne Audureau  
Dr Guiliana Amadeo

Plateforme de biochimie de Mondor  
**Stéphane Moutereau**

U955 Eq 3

**Pr Bijan Ghaleh-Marzban**  
**Dr Didier Morin**  
**Mathieu Panel**  
**Jérémie Borneres**

Plateforme d'imagerie de l'IMRB

**Xavier Decrouy**  
**Christelle Gandolphe**  
**Wilfried Verbecq-Morlot**



**institutmondor**  
de recherche biomédicale

