

3<sup>e</sup> édition

# AFRAMED

VIH / HÉPATITES

CASABLANCA

du 27 | sept  
au 29 | 2019



# **Impact des antiviraux à action directe sur le développement du carcinome hépatocellulaire**

**Ahmed El Ray**

**Professeur D'Hépatogastroenterologie**

**Institut Theodor Bilharz – Giza – Egypte**

-Le virus de l'hépatite C (VHC) est la cause principale de la maladie chronique du foie. La cirrhose du foie est le facteur de risque le plus fréquent au développement du carcinome hépatocellulaire(CHC)

. En outre, le risque d'hépatocarcinogénèse chez les patients infectés par une cirrhose avancée de VHC varie de 2% à 8% par an.

Les patients atteints de CHC préalablement ablatés qui ont obtenu une réponse virologique soutenue (RVS) grâce à un traitement par IFN avaient de meilleurs pronostics que ceux qui ne prenaient pas le traitement

Un des enseignements tiré de l'époque de traitement du VHC par L'interferon (IFN) est que l'éradication du VHC réduit le risque de développement d'un CHC, quel que soit le degré de fibrose hépatique.

Atteindre un RVS est prouvé comme étant le plus important facteur prédisant un risque plus faible de contracter le CHC induit par le VHC.

-

-Le traitement à base d'IFN a été limité aux patients sans cirrhose avancée.

-L'introduction d' AAD a conduit à une extension du traitement anti VHC au patients qui n'étaient pas candidats à un traitement à base d'IFN

-L'expérience clinique de l'utilisation des AAD a abouti à un débat sur une relation possible entre les AAD et le développement du CHC .

-- Certains auteurs ont suggéré qu'un lien existe entre l'utilisation des AAD et le développement du CHC , alors que d'autres ont insisté sur le fait que les AAD sont protecteurs contre le développement du CHC

**L'occurrence** : une nouvelle apparence de CHC chez des patients sans antécédent de tumeur du foie.

**La récurrence ( La récidence )** : une réapparition du CHC chez les patients ayant déjà subi avec succès un traitement radical pour le CHC



## Des études suggérant un lien entre l'occurrence / la récurrence du CHC et traitement par AAD

- En 2016, Reig et ses collègues ont publié un rapport initial qui a montré un niveau inattendu du taux de récurrence du CHC déjà traité.
- Les auteurs ont procédé à une analyse rétrospective de 58 patients qui avaient déjà reçu le traitement pour CHC suivi par un traitement anti-VHC à base de AAD. L'étude a rapporté un taux de récurrence de 27,6% après une médiane de suivi de 5,7 mois

Les principales limites de cette étude est l'utilisation d'un taux de récurrence brut, y compris les patients ayant reçu un traitement TACE, qui est un traitement palliatif et utilise finalement le temps d'initiation du AAD au lieu du traitement pour le CHC comme base de référence

-L'étude de Conti et al portait sur 344 patients atteints de cirrhose chronique VHC ayant reçu différents schémas AAD; 91% des patients ont atteint un RVS . Les patients ont été suivis pendant 24 semaines.

- Les auteurs ont signalé un taux de récurrence de 29% chez les personnes ayant des antécédents de CHC et un taux d'incidence de 3.16% [de novo] chez les personnes sans antécédents de CHC quel que soit le schéma de traitement utilisé par AAD

*Conti et al J Hepatol 2016*

Autres résultats ont été rapportés par Cardoso et al. et Kozbial et al. ; ces études ont rapporté des taux d'incidence de CHC respectivement de 7,4% et 6,6% dans les première et deuxième année de suivi des patients atteints de cirrhose ayant reçu AAD .

-Nakao et ses collègues ont signalé des taux d'incidence de CHC respectivement de 1,7% et 7% sur un et deux ans , après traitement par AAD chez 242 patients japonais .

*Cardoso et al J Hepatol 2016 ,*

*Kozbial et al J Hepatol 2016*

*Nakao et al J Hepatol 2018*

Dans une autre étude européenne belge, Bielen et ses collègues ont fait une observation importante. Bien qu'ils n'aient trouvé aucune différence significative dans les taux d'incidence CHC entre les patients qui ont reçu Les AAD et ceux avec ou sans traitement pégylé (Peg) -IFN, , ils ont signalé un taux de récurrence du CHC de 15% chez les patients traités par Les AAD seuls, contre 0% chez ceux ayant reçu une combinaison de Peg-IFN (qui est un immunomodulateur) et les AAD

*Bielen et al J.Viral.Hepat. 2017*

Une étude égyptienne a rapporté une récurrence du CHC chez 42% des 62 patients qui ont été traités par les AAD après un traitement réussi par du CHC -selon l'une des modalités suivantes: 1. Une injection percutanée d'éthanol 2. Une ablation thermique par RF ou par micro-ondes 3. Une Résection hépatique et 4. TACE. Plus de 80% de ces patients ont développé une récurrence dans les 6 mois suivant le début du traitement .

*ElKassas et al J.Viral.Hepat. 2018*

Notamment, en plus de la récurrence du CHC, la biologie du CHC et le schéma de récurrence après traitement par AAD ont été étudiés.

Reig et al ont déclaré avoir trouvé plus de récurrence agressive de CHC après traitement par DAA, tel que défini par BCLC

*Reig et al J Hepatol 2016*

Les études qui n'ont pas trouvé de lien entre l'occurrence / la récurrence du CHC et traitement par AAD .

Deux grandes études américaines publiées en 2017 n'ont pas révélé une augmentation de l'incidence du CHC après le traitement par DAA. Ioannou et al. ont étudié rétrospectivement 62 354 patients atteints du VHC ayant réalisé une RVS, quel que soit le type de traitement (AAD seul, AAD en association avec un traitement à base d'IFN ou un traitement à base d'IFN seuls), réduit de 71% le risque de développer un CHC de novo .

*Ioannou et al J Hepatol 2016*



Ils ont également confirmé les effets bénéfiques de l'éradication du VHC chez les patients présentant différents stades de cirrhose et signalé que les patients atteints de cirrhose compensée sans hypertension portale ont vécu une réduction significative du taux d'incidence du CHC après l'éradication du VHC

.

## Pièges potentiels des études et raisons de la disparité des résultats collectifs

la plupart des études ayant soutenu ou réfuté le lien potentiel entre le traitement par AAD et le développement d'une récurrence du CHC, partagent de plusieurs limitations principales communes :

-Les études manquaient de groupes de contrôle

-Il y avait une hétérogénéité majeure dans les groupes de patients avec CHC en termes de caractéristiques clinicopathologiques, telles que le grade de cirrhose , la morphologie de la tumeur et le stade de CHC

.

- Différentes thérapies CHC ont été appliquées dans les différentes études, allant de la TACE palliative aux options potentiellement curatives comme l'ablation et la chirurgie
- Temps écoulé entre l'éradication présumée du CHC et le traitement avec AAD
- Les études étaient rétrospectives plutôt que prospectives; et Il y avait une variabilité dans les méthodes analytiques utilisées .

## Études analytiques

Des études analytiques et comparatives dépendantes du temps peuvent être plus utiles pour résoudre ce débat que les études rétrospectives; cependant, les résultats contradictoires de ces études restent un défi majeur à la déduction d'une conclusion pertinente.

La première étude analytique discutant cette question a été menée par S .Pol et ses collègues, qui ont comparé des groupes soumis à d'autres non soumis à l'ADA de l'ANRS française Cohorte Hepather.

Ils n'ont trouvé aucun risque accru de récurrence chez ceux exposés aux AAD (HR: 1,21, IC à 95%: 0,62 à 2,34).

-La force de cette étude est qu'ils ont analysé 3 cohortes distinctes, et leurs résultats étaient cohérents entre les trois groupes [40] .

-Dans leur analyse, ils ont également signalé qu'il n'y avait pas d'augmentation de la récurrence du CHC après l'exposition à la DAA chez les greffés du foie, un problème, objet d'une enquête dans certaines publications.

Une revue systématique et une méta-analyse réalisées par Waziry et al. ont analysé 26 études et il n'n'ont pas trouve une augmentation du risque de développer un CHC après traitement par DAA chez les patients atteints de cirrhose.

Ils ont rapporté une réduction du risque individuel de 63% . Bien qu'ils ont trouvé un taux de récurrence plus élevé du CHC , et ont attribué ceci à une durée de suivi et à un âge avancé des patients inclus (risque initial plus élevé)

Contrairement aux données françaises, l'étude égyptienne a montré une multiplication par 4 du taux de récurrence du CHC après le traitement par DAA chez les patients ayant des antécédents de CHC traité avec succès par comparaison aux patients de contrôle appariés qui n'ont pas été traités au DAA. Remarquablement, après une période de suivi médiane de 16 mois, un taux de récurrence de 37,7% a été observé chez les patients exposés au DAA .

*ElKassas et al J.Viral.Hepat. 2018*



De nombreuses explications ont été suggérées :

-Certains auteurs ont lié entre le développement du CHC et **les facteurs de risque de base** tels une grade avancé de fibrose, une co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou l'âge.

.

.

Une autre hypothèse suggère que les AAD induisent **la dérégulation des mécanismes de surveillance immunitaire**, à la suite - d'un dégageant virale rapide.

Cette dérégulation peut entraîner la reconstitution d'une immunité innée avec une régulation à la baisse des IFN de types II et III, leur récepteurs et les gènes stimulés par l'IFN. Une réduction de l'activation de l'IFN peut à son tour permettre la croissance de cellules malignes en raison des propriétés anti-angiogéniques et anti-proliférantes de l'IFN,

-En outre, l'un des changements dans le système immunitaire décrit après l'éradication du VHC, **est la réduction -du-nombres d'activité cytotoxique de (NK)** dans le foie, qui favorise une progression plus rapide des foyers de CHC

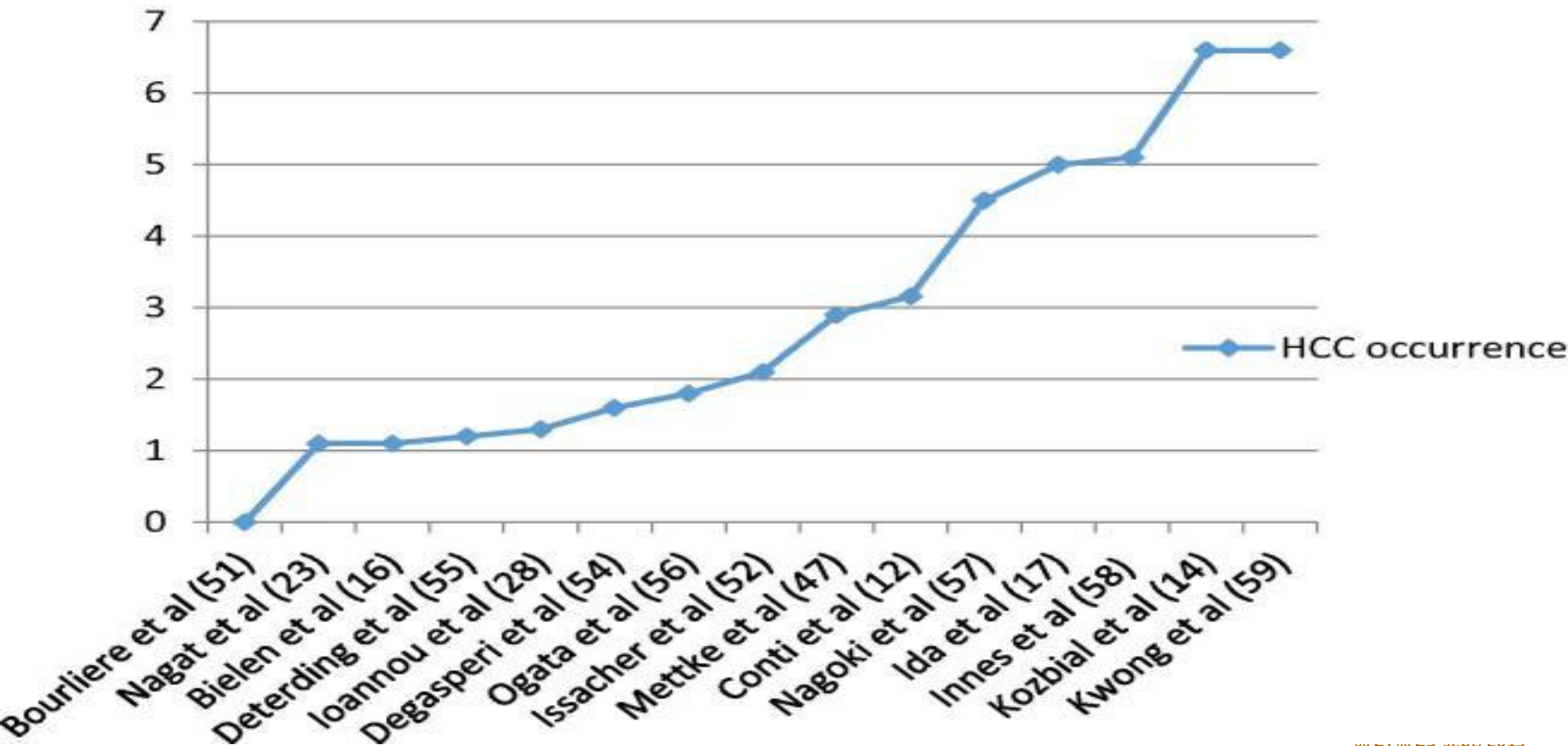
.  
. ].

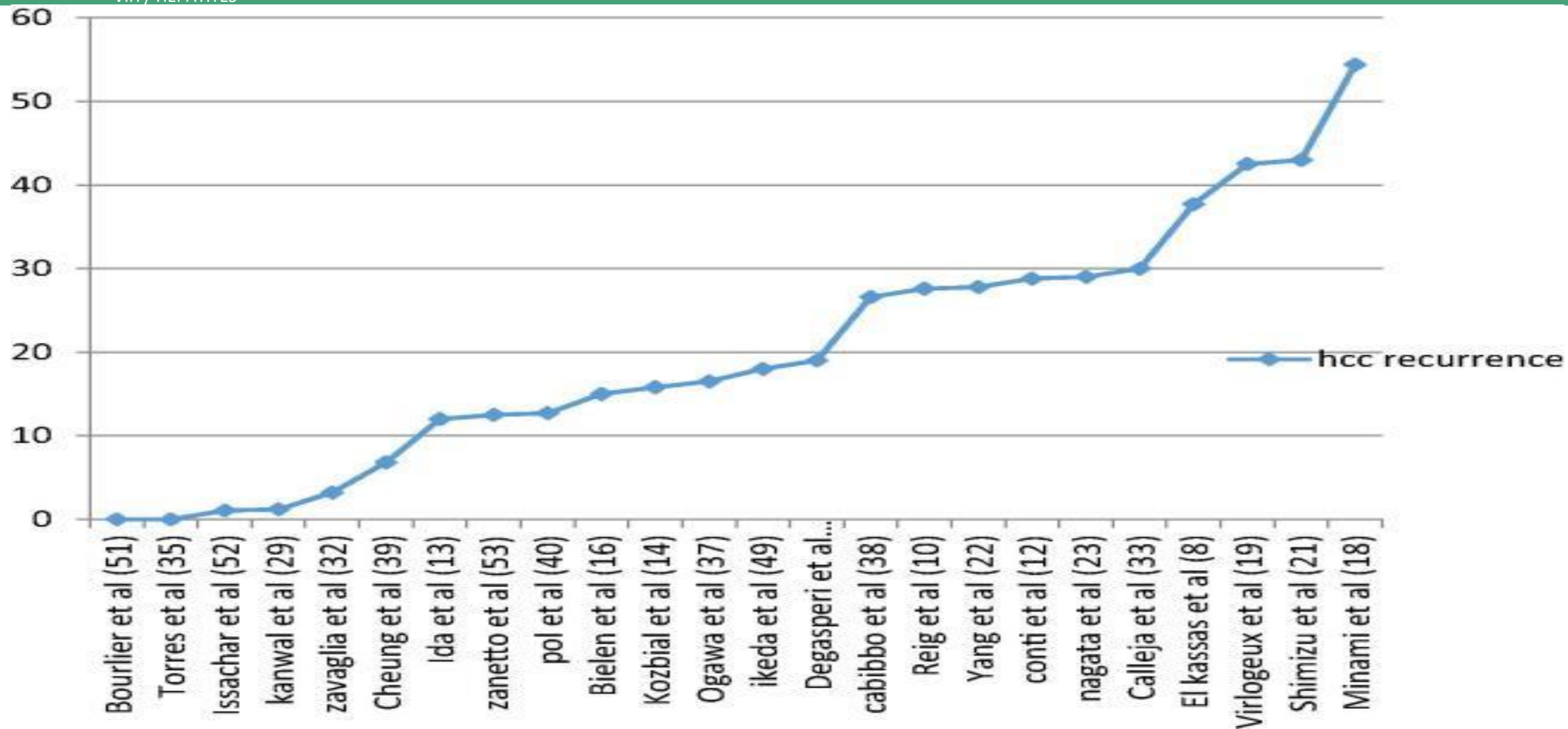
Un autre mécanisme potentiel pourrait être lié au **microARN (miARN) 122**, qui est le miARN le plus répandu dans les hépatocytes.

Des études antérieures ont confirmées qu'il fonctionne comme un gène suppresseur de tumeur dans le CHC , l'étude égyptienne a constaté que le miARN 122 était régulé négativement après une RVS. grâce au traitement par DAA, ce qui peut contribuer au risque accru de récurrence du CHC

Enfin, une autre importante étude de Villani et al. a démontré que pendant le traitement avec DAA, le niveau de facteur de croissance endothélial vasculaire augmente de manière significative et reste élevée pendant 3 mois après la cessation du traitement par le DAA, ce qui peut éventuellement conduire au développement / récurrence du CHC.

.





- Pas de risque accru de CHC de novo
- Chez les patients cirrhotiques recevant des AAD, l'existence de l'effet d'une protection précoce a été remis en question; cela suggère que la surveillance de l'apparence du CHC chez les patients atteints de cirrhose devrait être obligatoire, même après avoir réalisé une RVS.

D'autant plus que la plupart des études n'ont montré aucune augmentation du risque de récurrence du CHC après traitement par les AAD.

Cependant, quelques études ont montré l'effet inverse, avec une augmentation du taux de récurrence du CHC après traitement par DAA

- 
-



- Ces résultats contradictoires pourraient être due aux variations géographiques et aux différences dans les génotypes viraux
- Il semble qu'après l'exposition au AAD, certains patients infectés par le VHC présentent un risque accru du CHC de novo , et les autres patients ayant des antécédents de CHC sont a risque de récidence de CHC.

L'identification des personnes avec un risque élevé du développement du CHC est très important dans la suivi des patients cirrhotiques

Par conséquent, une période de suivi plus longue et la sélection de patients pour constituer un groupe témoin sont nécessaires pour établir s'il existe un risque réel de CHC avec un traitement sans IFN ou inversement, s'il existe un avantage réel du DAA en termes d'occurrence et de la récurrence du CHC

3<sup>ème</sup> édition

# AFRAMED

VIH / HÉPATITES



CASABLANCA  
du 27 au 29 sept. 2019