



Organisé par le Pr Patrick Marcellin, Président du Paris Hepatitis Conference
Hépatologue et directeur de l'Unité de recherche INSERM sur les Hépatites Virales Hôpital Beaujon (AP-HP),
Inserm CRI, Université Paris-Diderot

DOSSIER de PRESSE

lundi 30 janvier 2017

Le foie, reflet de la santé des individus : Nouvelles pathologies en hépatologie

Contacts presse



Sylvie du Cray-Patouillet et Alexandra Deleuze
Tél. : 01 45 03 50 34 – 01 45 03 56 58
Email : s.ducraypatouillet@ljcom.net - a.deleuze@ljcom.net



@PHC_off

#PHC2017

Sommaire

Préambule sur le 10e PHC	P. 3
HEPATITES VIRALES B ET C <i>SUITE ET PAS ENCORE FIN</i>	P. 4
LES AUTRES MALADIES DU FOIE QUE L'ON NE PEUT PAS GUERIR <i>ETAT DES CONNAISSANCES, ACTUALITES, ENJEUX</i>	P. 7
Stéatohépatite non alcoolique (NASH) ou fois gras : une maladie fréquente mais encore peu évoquée	P. 7
Carcinome hépatocellulaire	P. 9
Références bibliographiques	P. 11

Rendez-vous sur :
<http://www.aphc.info/>



Préambule sur le 10^e PHC

Organisé par le Professeur Patrick Marcellin depuis 2004*, le PHC connaît un succès grandissant lié à la présence en nombre d'experts du monde entier. Il a accompagné, depuis 13 ans, les progrès fulgurants des traitements de l'hépatite C. Grâce à une implication collective des chercheurs et des cliniciens, on peut aujourd'hui parler de guérison de cette maladie chronique avec des traitements oraux courts et bien tolérés.

Cette année, le Paris Hepatitis Conference devient le Paris Hepatology Conference afin de couvrir le champ de toutes les maladies du foie qui posent des problèmes non résolus. Certes, il sera question des nouveautés dans le domaine des hépatites virales B et C, mais également des maladies métaboliques du foie ou NASH (Non Alcoolique Stéatohépatite) et du carcinome hépatocellulaire.

Ainsi, la cirrhose, qui n'est pas l'apanage de l'alcool, et le cancer du foie sont les termes ultimes des maladies chroniques du foie les plus fréquentes, qui seront débattus au cours de ce 10^e PHC, avec les spécialistes du monde entier. Très fréquentes, silencieuses, reconnaissant trois principales causes (alcool, virus et syndrome métabolique) ces maladies affectent probablement près d'un tiers de la population. Le temps est venu d'agir pour dépister et prévenir ces maladies et améliorer le dépistage précoce de la cirrhose et du cancer du foie.

En premier lieu, depuis trois ans, les hépatites chroniques C peuvent être facilement guéries grâce à de nouveaux médicaments, très efficaces et bien tolérés. Une diminution progressive de l'importance de cette maladie est donc envisageable à court terme, à condition de mettre en place en France comme ailleurs un plan d'éradication de l'hépatite C. Des exemples de telles stratégies comme l'Australie et la Géorgie seront présentés au PHC.

En deuxième lieu, un nombre croissant de maladies chroniques et de cancers du foie sont dus au syndrome métabolique dont la prévalence augmente aussi régulièrement en France : surpoids, diabète, obésité, hypertension, dyslipidémie en sont les principales causes. Et pourtant, la prévention du syndrome métabolique est simple avec des bénéfices non seulement sur le foie, mais aussi sur le cœur, ou le risque de cancer. Il suffit d'avoir une hygiène de vie équilibrée.

Enfin l'alcool : Plus de 4 millions de Français sont des consommateurs excessifs et le «binge-drinking» se développe de plus en plus chez les adolescents et les jeunes adultes. Il est temps de mettre en place une politique de prévention des maladies en lien avec l'alcool, qui entraînent le décès de 50 000 personnes par an en France.

* Le PHC est organisé depuis 2004 par le Professeur Patrick Marcellin, sous l'égide de l'hôpital Beaujon (AP-HP)/ université Paris-Diderot/ Inserm CRI – Membres de son comité scientifique : Marc BOURLIERE (*France*), Massimo COLOMBO (*Italy*), Rafael ESTEBAN (*Spain*), Graham FOSTER (*UK*), Michael FRIED (*USA*), Michael MANNES (*Germany*)

HEPATITES VIRALES B et C : SUITE ET PAS ENCORE FIN

Depuis 2014, nous disposons pour le virus de l'hépatite C (VHC) de traitements courts de 12 semaines, administrés par voie orale, bien tolérés, susceptibles de guérir la majorité des malades.

Pour le virus de l'hépatite B (VHB), nous disposons d'un traitement par analogue (entecavir ou tenofovir) qui permet de mettre en rémission tous les malades. Néanmoins, ce traitement ne peut être arrêté et doit être prescrit à vie. La recherche clinique s'oriente, aujourd'hui, vers l'obtention d'une guérison et non d'une simple virosuppression. « HBV cure » est un programme de recherche mondiale sur de nouvelles molécules susceptibles d'agir sur le cccDNA (impliqué dans la persistance virale) et d'aboutir à une élimination virale. Certaines de ces molécules sont aujourd'hui à la phase toute initiale de recherche clinique.

UN DEPISTAGE UNIVERSEL POUR UN TRAITEMENT UNIVERSEL

La France a émis en 2010 une recommandation de dépistage systématique de l'infection à VIH dans la population générale, en dehors de facteurs de risques. Dans le même esprit, la recommandation d'un dépistage systématique des hépatites B et C a été faite en mai 2014 pour tous les hommes et pour les femmes enceintes¹. Le dépistage systématique simultané, au moins une fois, des 3 virus VIH, VHB, VHC a été recommandé pour la première fois en octobre 2016 car plus facile à proposer pour les médecins et plus facile à accepter par les malades². Reste donc maintenant à faire connaître cette recommandation au grand public et aux médecins par de larges campagnes de sensibilisation. Il faut également au cours de ces campagnes insister sur l'efficacité et la bonne tolérance des nouveaux traitements. Les TROD : tests de dépistage rapide et d'orientation diagnostique (salivaire ou sanguin par piqûre au doigt) ont permis le dépistage communautaire du VIH, qui a été efficace en France. Couplés au VIH, les TROD VHC favoriseraient le dépistage de l'hépatite C, « hors les murs » (en dehors des structures sanitaires et des professionnels de santé), vers les populations les plus exposées, usagers de drogues et migrants originaires de zones de forte endémie. Après 5 ans d'attente, l'arrêté autorisant l'utilisation des TROD pour l'hépatite C par les associatifs a été récemment publié. Les associations ont pu s'organiser pour se former, demander un agrément et le financement de cet outil complémentaire au dépistage. Le « multiplot », dispositif unique proposant un TROD VIH/ VHB/VHC devrait être autorisé au cours de l'année 2017.

L'accès universel au traitement de l'hépatite C, recommandé par toutes les sociétés savantes, a été annoncé en France en mai 2016. L'année 2017 pourrait donc être pour notre pays, l'année du traitement pour tous, rejoignant ainsi l'Allemagne, le Portugal, la Géorgie et l'Australie qui ont annoncé la généralisation de ce traitement. Deux pays, la Géorgie et l'Egypte ont élaboré des plans d'éradication de l'infection à VHC. En Australie et en Egypte, les médecins généralistes ont été autorisés à prescrire les traitements anti VHC. En raison du coût élevé des traitements, en France, une priorisation a été instaurée depuis janvier 2014 pour les malades ayant une atteinte hépatique sévère, des manifestations extra-hépatiques ou une co-infection par le VIH.

Les malades les plus graves ont ainsi été initialement traités et le pourcentage de malades cirrhotiques a progressivement diminué au cours de ces trois dernières années. Depuis juillet 2016³, le traitement peut être prescrit dès le stade de gravité moyen et quel que soit le stade de la maladie en cas d'infection de génotype 3, de transplantation d'organe, d'hémodialyse, de symptômes comme par exemple, une fatigue intense. Le traitement est autorisé chez toutes les personnes à risque élevé de transmission du virus telles que les usagers de drogues avec échange de matériel, les détenus, les femmes avec désir de grossesse (3). Une majorité de malades peut donc dès lors être traitée en attendant le texte officiel qui autoriserait en France le traitement de tous les malades virémiques quel que soit le stade histologique. Zepatier a obtenu le 4 janvier 2017 une AMM pour le traitement de tous les malades de génotype 1 et 4. Pour 12 semaines de traitement, cette association est pour l'instant la moins chère (28 700 euros) par comparaison à Viekirax+Exviera (41 500 euros) et Harvoni (46 000 euros) mais la diminution de durée du traitement de 12 à 8 semaines pour les malades de génotype 1, naïfs sans cirrhose pour Harvoni et Viekirax Exviera (génotype 1b) représente une réduction importante du coût du traitement⁴. Il faut noter ici que le traitement par Zepatier ne peut être, lui, réduit à 8 semaines.

Traiter de façon large avec la dynamique actuelle par les médecins spécialistes (seuls habilités en France à prescrire) des hôpitaux universitaires, généraux et du secteur libéral pourrait permettre de guérir 10 à 15 000 sujets atteints d'hépatite C par an en France. Il est nécessaire d'organiser maintenant le dépistage et le traitement de tous les usagers de drogues actifs. Le traitement de cette population, préconisé depuis mai 2014, n'a été autorisé qu'en juillet 2016³. Pour atteindre cet objectif, il faut harmoniser la prise en charge en CARUD, CSAPA, Prisons, et faciliter l'accès des médecins de ces structures (souvent non spécialistes) à la prescription des AAD, ce qui n'est pas le cas actuellement. Le traitement des usagers de drogues actifs est l'un des nouveaux enjeux permettant de prévenir la transmission du VHC, qui en dehors de cette population ne diffuse pas. Ce traitement doit s'inscrire dans une démarche globale de prise en charge : réduction de la consommation excessive d'alcool, accompagnement social, traitement substitutif. Le choix du traitement doit être le même que celui de la population qui n'utilise pas de drogues. Pour les malades en situation de grande précarité et les migrants, il faudrait harmoniser les propositions de dépistage et de prise en charge dans les différents foyers maintenant répartis sur toute la France.

Le principe général du traitement de l'hépatite C repose sur une combinaison d'au moins deux molécules pour une durée de 8 à 12 semaines, avec ou sans ribavirine selon le génotype et le profil du malade^{5,6}. Les associations les plus fréquemment utilisées en 2016 sont : Harvoni (génotype 1a et 4), Viekirax ± Exviera (génotype 1b et 4) et Sovaldi + Daklinza (génotype 2 et 3). Deux nouvelles associations seront disponibles en 2017, Zepatier (génotype 1 et 4) et Eplusa (tout génotype) (5,6). Enfin trois nouvelles associations pangénotypiques verront probablement le jour en 2018 : le sofosbuvir associé au velpatasvir et au voxilaprevir, le glecaprevir au pibrentasvir, le MK-3682 au grazoprevir (anti NS3) et au ruzasvir. Ces trois associations dont les résultats préliminaires ont été présentés au dernier congrès de l'AASLD (Boston 2016) ont la particularité d'être pangénotypiques et de rester actives dans la situation, très rare, d'échec aux AAD de première génération. Aucune d'entre elles ne nécessite une association à la ribavirine⁷. Des cas de réactivation du VHB pouvant entraîner le décès ont été rapportés pendant ou après les traitements de l'hépatite C par les AAD chez des patients co-infectés à la fois par le VHB et le VHC. Il faut donc réaliser systématiquement un dépistage de l'infection à VHB avant l'instauration du traitement par AAD.

De plus, les patients co-infectés par le VHB et le VHC doivent être surveillés et pris en charge tout au long du traitement par AAD pour le risque de réactivation virale B.

L'accès universel au traitement de l'hépatite C a débuté en France avec l'AAM du Zepatier obtenue le 4 janvier 2017, déjà autorisé pour tous les malades de génotype 1 et 4. L'efficacité quasi constante des AAD actuellement disponibles implique dans notre pays un renforcement du dépistage et de l'accès aux soins des malades (usagers de drogue et personnes en grande précarité). Il faudrait à l'instar de ce qui a été fait en Egypte et en Géorgie proposer pour la France un plan d'éradication de l'infection à VHC, tous les ingrédients étant maintenant réunis pour atteindre cet objectif.

LES AUTRES MALADIES DU FOIE QUE L'ON NE PEUT PAS GUERIR

ETAT DES CONNAISSANCES, ACTUALITE, ENJEUX

STEATOHEPATITE NON ALCOOLIQUE (NASH) OU FOIE GRAS : UNE MALADIE FREQUENTE, MAIS ENCORE PEU EVOQUEE

D'évolution lente, la NASH a longtemps été ignorée. Elle est pourtant la maladie hépatique la plus fréquente et aujourd'hui la première cause de transplantation hépatique aux Etats-Unis. Près de 80% des cirrhoses auparavant considérées comme idiopathiques seraient en fait dues à une NASH, en particulier chez les sujets âgés. La NASH expliquerait 60 à 70% des perturbations inexplicées du bilan hépatique. Liée au surpoids et à l'obésité, les maladies du foie gras sont en progression dans les pays industrialisés. Aux Etats-Unis, la NASH concerne 5% de la population générale, contre 1% en France. La stéatose pure (absence d'inflammation, de nécrose et de fibrose), un stade qui précède la NASH toucherait 15 à 20% de la population française. En France, un tiers des adultes sont en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) et 15% présentent une obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$)⁸. Le foie gras est la complication hépatique du syndrome métabolique, défini par 3 des 5 éléments suivants : diabète, obésité centrale, hypertension artérielle, élévation du taux des triglycérides, baisse du taux du HDL cholestérol. La NASH est liée à un afflux d'acides gras libres du tissu adipeux vers le foie, où ceux-ci sont stockés dans les cellules du foie et déclenchent alors un processus oxydatif et une toxicité mitochondriale aboutissant à la destruction des cellules hépatiques⁹. Le caractère silencieux de la NASH, l'absence de corrélation entre la biologie et l'histologie ont laissé la place aux marqueurs non invasifs de la fibrose. Ceux-ci sont encore imparfaits et sujets à discussion (10). Ils traduisent la sévérité de l'affection et vont justifier la réalisation de la ponction biopsie hépatique, clé du diagnostic et de la prise en charge des patients^{11,12}. Au plan évolutif, on distingue les patients à faible risque (stéatose pure) de ceux qui vont présenter une fibrose progressive, (stéatose avec inflammation, ballonnisation et/ou fibrose). Ces derniers, dont l'identification n'est pas encore optimale requièrent une surveillance des complications en particulier l'existence d'un carcinome hépatocellulaire qui peut survenir même en l'absence de cirrhose constituée¹². L'importance des complications cardiaques ou vasculaires, (20 fois plus fréquentes), justifie chez les patients une évaluation cardiovasculaire régulière¹².

La perte pondérale obtenue par le régime et l'exercice est aujourd'hui le meilleur traitement de la NASH : il est maintenant admis qu'une perte pondérale de 5 à 7% par rapport au niveau initial a un effet sur la stéatose et la sévérité de la NASH¹³. La relation entre l'intensité de perte du poids et la résolution de la NASH a été démontrée par une étude prospective cubaine qui a évalué l'impact d'un régime hypocalorique et d'une activité physique régulière pendant 12 mois sur l'histologie hépatique chez 293 malades ayant une NASH sans cirrhose. Cette étude a confirmé la relation entre l'importance de la perte de poids et l'amélioration de la NASH. La perte de 10% du poids initial (obtenue chez seulement 10% des malades) a conduit à une disparition des signes histologiques de NASH dans 90% des cas¹⁴. Ainsi chez les malades atteints de NASH, l'obtention d'une perte de poids d'au moins 10% du poids initial est l'objectif à atteindre et à conserver pour espérer une résolution complète de la maladie.

La NASH est observée dans environ 10% des obésités sévères. Dans cette situation, la chirurgie bariatrique est le traitement le plus radical, le plus performant, pour obtenir une importante et durable perte de poids et notamment chez les diabétiques avec une amélioration de la NASH et du diabète¹⁵.

Aucun des traitements médicamenteux de première génération (Metformine, Omega 3, acide ursodesoxycholique, statines, pioglitazone) n'a été retenu dans les recommandations des sociétés savantes à l'exception de la vitamine E¹². Recommandée par l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL) pour ses propriétés anti oxydantes, la vitamine E n'a pas fait la preuve de son innocuité à long terme.

La première vague des médicaments candidats du futur : l'acide obéticholique (acide biliaire agoniste du récepteur FXR), l'elafibranor (double agoniste PPAR alpha et PPAR delta améliorant la beta oxydation hépatique) et le liraglutide (agoniste des récepteurs du Glucagon LP agissant sur l'insulinosecretion et l'insulinosensibilité) sont en cours d'analyse dans des essais de phase 3. L'acide obéticholique s'est révélé efficace dans un premier essai, mais la survenue dans environ un tiers des cas d'un effet secondaire à type de prurit¹⁶ a conduit à initier un nouvel essai avec des doses de traitement beaucoup moins fortes. L'elafibranor ne s'est pas montré supérieur au placebo sur le critère principal de l'essai (résolution de la NASH), tout en ayant un effet significatif sur la régression de la fibrose¹⁷.

Les résultats préliminaires de la seconde vague de médicaments candidats ont été présentés au congrès de l'AASLD à Boston⁷. Ces médicaments ciblent spécifiquement l'accumulation de la graisse dans le foie, la fibrose ou l'inflammation : BMS-986036, GS-4997, Selonsertid, Simtuzumab, Cenicriviroc, Sémaglutide, Aramchol. Aucune de ces molécules n'a montré une efficacité significative sur le critère principal de jugement de l'essai⁷. Face à la NASH, et compte tenu des enjeux en termes de fréquence, la recherche thérapeutique a explosé mais reste, à ce jour, peu concluante. En l'absence de pilule miracle et quelle que soit cette pilule, le socle du traitement de la NASH repose sur des mesures hygiéno-diététiques, incluant le régime hypocalorique (pauvre en hydrate de carbone à absorption rapide et lente) et la pratique d'une activité physique. Une perte de 8 à 10% du poids initial est indispensable pour améliorer la fonction hépatique et réduire le risque cardiovasculaire, première cause de mortalité chez ces patients. Encourager un patient à modifier ses habitudes alimentaires n'est pas simple ni facile mais efficace dans la plupart des cas, à condition d'assurer un accompagnement personnalisé et un suivi régulier. Les maladies liées au foie gras représentent dans les pays industrialisés un problème sociétal, le pourcentage de sujets obèses est passé en France de 8 à 12% en 15 ans⁸. Il est nécessaire de mettre en place dans notre pays des programmes d'éducation pour promouvoir les bienfaits d'une bonne hygiène de vie.

CARCINOME HEPATOCELLULAIRE (CHC)

La consommation excessive et prolongée d'alcool, les infections chroniques par les virus des hépatites B et C, et le syndrome métabolique qui viennent d'être présentés dans ce dossier sont les causes principales des maladies chroniques du foie qui sont à l'origine de cancer primitif du foie. En cas de cirrhose, l'incidence du cancer du foie est d'environ 2% par an. Tout malade ayant une cirrhose est donc à risque élevé de cancer et doit bénéficier d'une surveillance.

Le cancer primitif du foie ou carcinome hépatocellulaire (CHC) est caractérisé par l'une des plus fortes mortalités parmi les cancers^{18,19}. Il est la principale cause de décès chez les malades présentant une cirrhose, à laquelle il est associé dans 90% des cas. Tout retard dans la détection et le diagnostic du cancer met en péril les chances du patient de bénéficier d'un traitement curatif et d'obtenir une rémission complète et durable. Ce cancer fait partie de ces cancers dits silencieux car il reste asymptomatique jusqu'à un stade avancé de la maladie. Ceci explique son diagnostic tardif et son mauvais pronostic.

Après l'apparition des symptômes, la survie à 5 ans est estimée à 10%. 75% des cancers dépistés précocement sont accessibles aux traitements curatifs et à la guérison : l'étude ANRS CirVir a confirmé l'aspect coût-efficacité du traitement curatif des tumeurs de petites tailles. Les méthodes d'imagerie permettent aujourd'hui de détecter des nodules de très petite taille et la mise en place de thérapeutiques curatives telles que la destruction percutanée des nodules ou la transplantation hépatique qui sont venues s'ajouter à la résection²⁰. Le dépistage du cancer du foie chez les malades atteints de cirrhose est entré dans la pratique de la plupart des pays occidentaux. Fondé sur une surveillance par échographie hépatique semestrielle, il a pour but d'identifier le cancer au stade de petit nodule^{20,21,22}. Mais dans la réalité des pratiques quotidiennes, les patients cirrhotiques bénéficient rarement d'un suivi biennuel. L'impact du respect des recommandations de dépistage semestriel du CHC a été étudié au sein de la cohorte prospective (ANRS) CirVir, qui a inclus près de 1 700 patients souffrant de cirrhose virales B ou C compensée²³. Les recommandations étaient considérées comme respectées si le délai moyen entre deux échographies était inférieur à sept mois. Le respect des recommandations de dépistage influençait significativement la survie. Parmi les patients ayant bénéficié d'un dépistage semestriel, la survie médiane était de 53,2 mois, contre 25,4 mois dans le groupe de patients dont les échographies étaient plus espacées. Ce résultat est principalement expliqué par le fait que les patients qui ont un dépistage systématique optimal ont plus souvent accès à un traitement curatif que les autres, du fait de la plus petite taille du cancer: 79% versus 43%²³. Les conclusions de cette étude confirmaient donc la nécessité de la réalisation systématique d'une échographie abdominale tous les six mois chez les patients à risque. Plusieurs axes d'optimisation pourraient améliorer le dépistage du CHC : meilleure détection de la cirrhose, sensibilisation des médecins généralistes et des radiologues au dépistage du CHC, éducation des patients atteints de maladie chronique du foie et mise en place de système de rappel des dates d'échographie.

Lorsque la tumeur n'est pas accessible à un traitement curatif de par sa taille ou sa diffusion, la seule possibilité est un traitement palliatif. La recherche d'un traitement médical palliatif a été longtemps considérée comme difficile en raison de la résistance habituelle de cette tumeur à la chimiothérapie conventionnelle. De nouveaux traitements médicaux du CHC avancé étaient donc attendus de façon urgente. Le sorafenid, inhibiteur multikinase

qui diminue la prolifération et l'angiogenèse des cellules tumorales est le premier traitement oral qui ait fait preuve d'efficacité²⁴. Néanmoins, le bénéfice en termes de survie reste relativement modeste²⁴. Plusieurs pistes sont actuellement explorées afin d'améliorer encore l'efficacité de cette molécule : combinaison avec d'autres molécules, caractérisation des mécanismes de résistance au sorafenib, mise en évidence de facteurs permettant de mieux sélectionner les patients sensibles et combinaison du sorafenib avec des traitements locorégionaux. Les autres antiangiogéniques (sunitinib, brivanib, linifamib, erlotinib) n'ont pas montré d'efficacité supérieure au sorafenib. Le ramucirumab, nouvel anticorps monoclonal spécifique du récepteur du VEGF-2 (facteur de croissance endothélial) est le seul agent qui a montré une augmentation de survie en deuxième ligne chez des sujets non contrôlés par le sorafenid²⁵.

L'immunothérapie représente une nouvelle piste contre les formes avancées de CHC. Présentée dans le cadre de l'ASCO 2016, une étude a testé un nouveau composé d'immunothérapie, le nivolumab, anticorps anti-PD-1 chez 214 patients atteints de CHC avancé. Une stabilisation tumorale a été obtenue chez la moitié des patients²⁶. Le nivolumab sera comparé au nexavar en première ligne de traitement du CHC avancé.

Le meilleur traitement du cancer primitif du foie serait de supprimer la cause de la maladie chronique du foie. En cas de cirrhose virale, il est probable que le traitement antiviral diminue l'incidence du CHC et son administration paraît justifiée à chaque fois qu'elle est possible. Il y a eu au cours de l'année 2016, une publication qui a avancé le fait que les AAD pourraient favoriser l'émergence du CHC chez les patients traités²⁷. Le débat va continuer à être très vif sur cette question, sachant que les données émanant des cohortes françaises ne confirment pas cette tendance²⁸. En cas de cirrhose alcoolique ou dysmétabolique, le sevrage complet ou le régime hypocalorique associé à une activité physique quotidienne pourraient réduire le risque de survenue du cancer.

Références bibliographiques

1. Dhumeaux D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. 2014 <http://bit.ly/1HZvjzJ>
2. Dhumeaux D Prise en charge thérapeutique et suivi de l'ensemble des personnes infectées par le virus de l'hépatite C <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/recommandations/rapportDhumeaux2>
3. Instruction du 28 juillet 2016 relative à l'organisation de la prise en charge de l'hépatite C par les nouveaux antiviraux d'action directe http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2016/08/cir_41219.pdf
4. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, Shiffman ML, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370:1879-1888.
5. Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C <http://www.afef.asso.fr/ckfinder/userfiles/files/recommandations-textes-officiels/Recoavril2016.pdf>
6. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.029>
7. The AASLD Meeting Boston November 2016. *Hepatology* 2016 64,
8. ObEpi. http://www.rolche.fr/home/recherche/domaines_therapeutiques/cardio_metabolisme/enquete_nationale_obepi_2012.html ou http://www.lemonde.fr/vous/article/2012/10/16/les-donnees-sur-l-obesite-et-le-surpoids-en-france_1775950_3238.html
9. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010;52:774-788
10. Nascimbeni F, Loria P, Ratziu V. Non-alcoholic fatty liver disease: diagnosis and investigations. *Dig Dis Sci* 2014 ;32 :586-596
11. Bedossa P, Consortium FP. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 60: 565-575.
12. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372-384
13. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51:121-129.
14. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas S, Gonzalez-Fabian L, Friedman SL et al. Weight Loss through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149(2):367-378.
15. 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

16. 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; 385:956-65.
17. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leheret P, Serfaty L, Romero-Gomez M et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016 ; 150(5):1147-59
18. International Agency for research on Cancer. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr>
19. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard AV, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 1 : tumeurs solides. 2016 Institut de veille sanitaires <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr./Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2016/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine-1989-2013-Partie-1-tumeurs-solides>
20. Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005 ; 42 : 1208-36
21. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. European Association for Study of Liver. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Hepatol*. 2012 Apr; 56(4):908-43.
22. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY: Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Cancer Res Clin Oncol* 2004 ; 130 : 417-22
23. <http://www.sfm.org/fr/actualites/actualites-de-l-urgences/id-58162-cirrhose-virale-compensee-le-respect-du-depistage-semestriel-du-chc-ameliore-la-survie>
24. Liovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390
25. Bruix J, Merle P, Granito A, Huang YH , Bodoky G, Yokosuka et al. Efficacy and safety of regorafenib versus placebo in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: Results of the international, randomized phase 3 RESORCE trial. *ESMO GI* 2016. Abstract LBA-03
26. El-Khoueiry LB, Sangro B, Cheung Yau T, Crocenzi TS, Welling TH, Yeo W et al. Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Interim analysis of the CheckMate-040 dose escalation study. *ASCO* 2016. Abstract 40
27. Reig M, Marino Z, Perello C, Inarrairaegui M, Ribeiro A, Lens S, et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with Hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol* 2016; 65:719–726.]
28. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma (ANRS CO22 HEPATHER, CO12 CirVir and CO23 CUPILT cohorts). Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: Data from three ANRS cohorts. *J Hepatol*. 2016 Oct;65(4):734-40