

2 0 1 7

2^{ème}

JEUNES HÉPATOLOGUES CONFÉRENCE

Du 29 juin au 1^{er} juillet 2017

Saint-Maximin-la-Sainte-Baume

Organisée par
Patrick Marcellin et Lawrence Serfaty

LE COUVENT ROYAL SAINT MAXIMIN

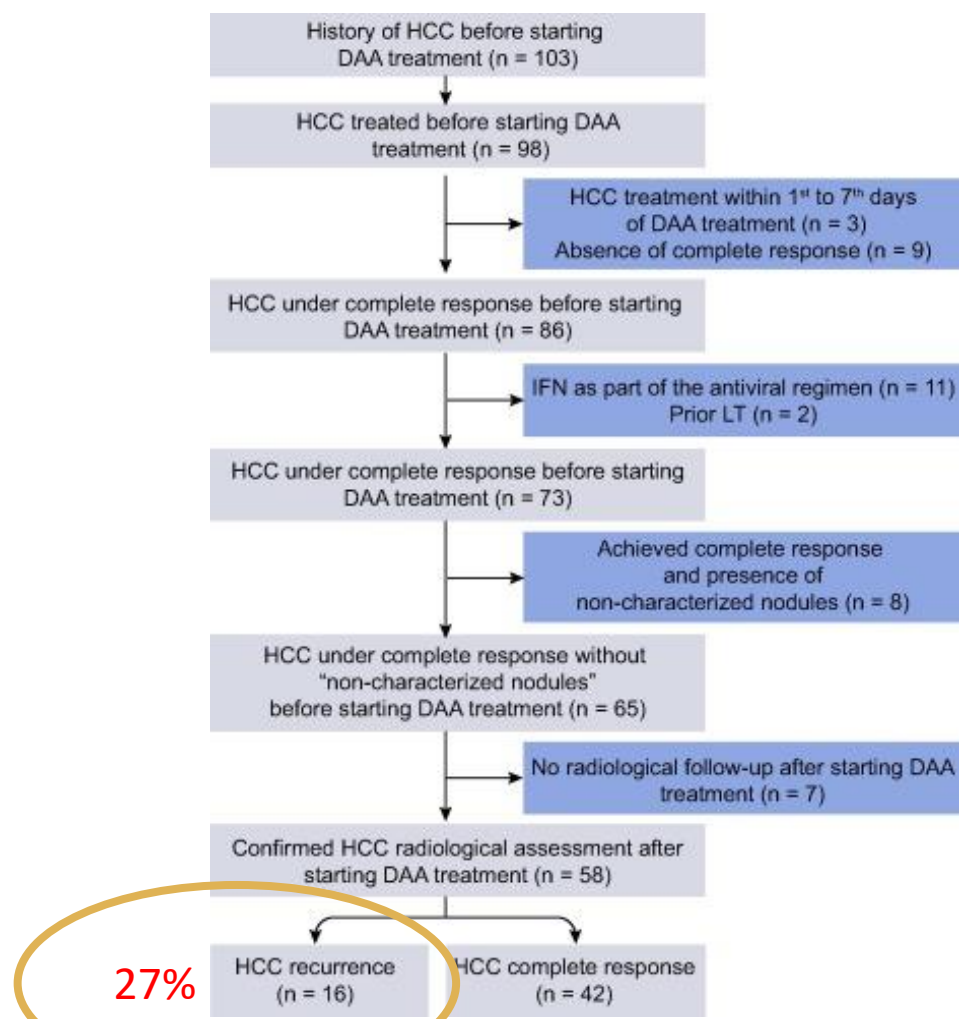


www.aphc.info

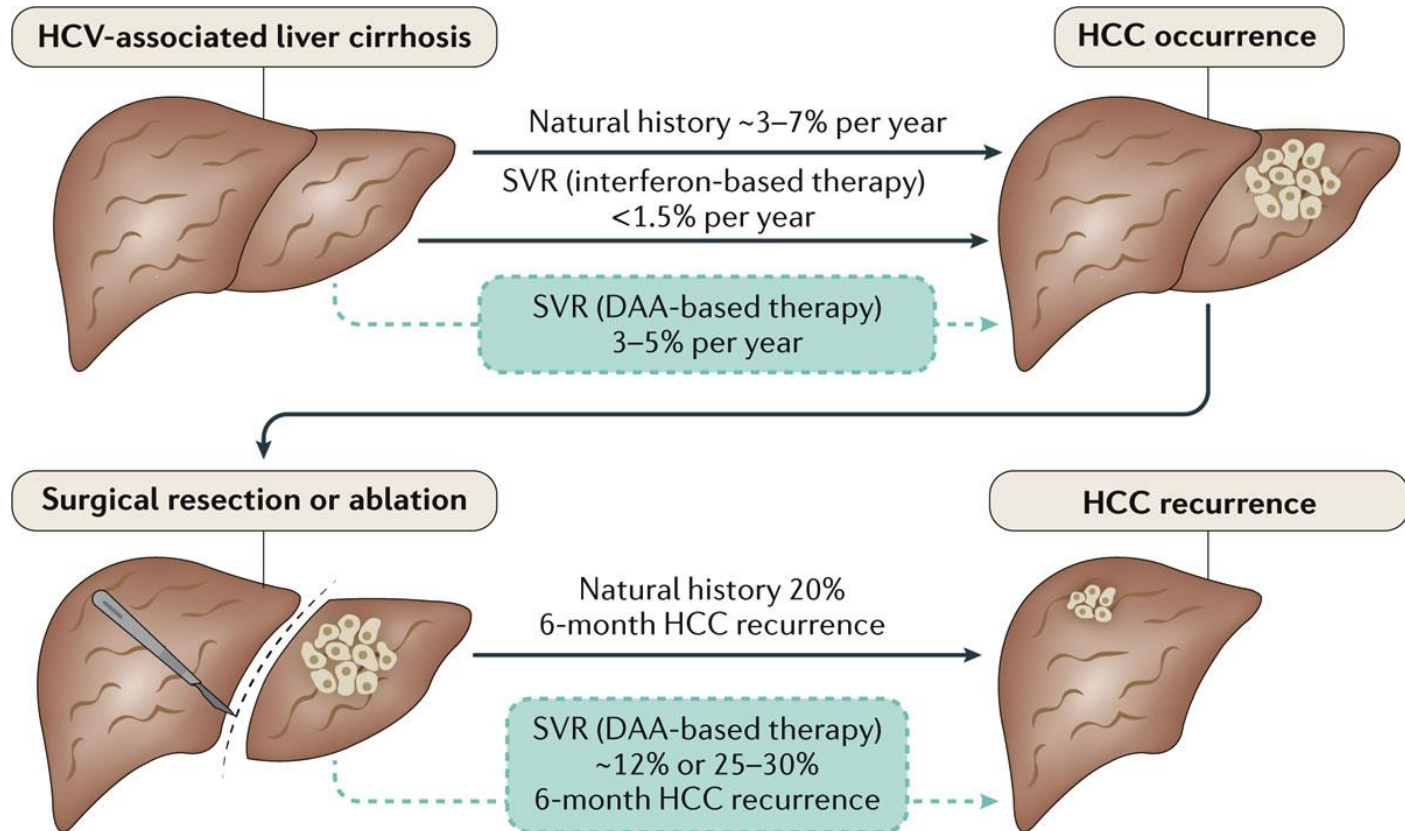
Les antiviraux directs favorisent-ils la survenue du carcinome hépatocellulaire chez les patients infectés par le VHC? OUI

*Giuliana Amaddeo, MD, PhD
Hôpital Henri Mondor
Creteil*

Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy[☆]



L'histoire...



- *1. Impact des anti-viraux directs (AVD) sur le risque de carcinome hépato-cellulaire*
- *2. Impact des anti-viraux directs (AVD) sur l'invasivité et la vitesse de progression du carcinome hépato-cellulaire*
- *3. Hypothèse scientifique*

- *1. Impact des anti-viraux directs (AVD) sur le risque de carcinome hépato-cellulaire*
- *2. Impact des anti-viraux directs (AVD) sur l'invasivité et la vitesse de progression du carcinome hépato-cellulaire*
- *3. Hypothèse scientifique*

Risque de CHC *de novo* élevé après traitement par AVD

Letters to the Editor



High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis

- 54 patients cirrhotiques traités par AVD
- suivi 48 S
- SVR 100%
- **7,4%** de CHC de novo
- Pas de différence dans les facteurs de risque entre les pts qui développent un CHC et les autres

Cardoso H et al, J Hepatol 2016, 65

Risque de CHC *de novo* élevé après traitement par AVD

Letters to the Editor



High incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment

- 54 patients
- suivi 48 S
- SVR 100%
- 7,4% de CHC
- Pas de différence de développement

Letters to the Editor

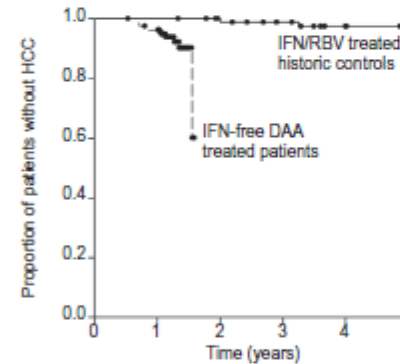


EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Unexpected high incidence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with sustained virologic response following interferon-free direct-acting antiviral treatment

- Cohorte AURIC: 198 pt
- Suivi 48 S
- SVR 97,5%
- 8,1% de CHC global / 6,6% CHC *de novo*

Kozbial K et al, J Hepatol 2016, 65



Risque de CHC *de novo* élevé après traitement par AVD

Letters to the Editor



High incidence of Hepatocellular Carcinoma after treatment with Direct-Acting Antiviral Therapy in patients with cirrhosis

- 54 patients
- suivis 12 mois
- SVR 100%
- **7,4%** de CHC
- Pas de différence de développement

Letters to the Editor



EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Unexpectedly High Rates of Hepatocellular Carcinoma following Direct-Acting Antiviral Therapy in Patients with Cirrhosis

- Cohorte AU
- 48 w de follow-up
- SVR 97,5%
- **8,1%** de CHC

Kozbial K et al, J Hepatol 2017, 66, 1233-1238

Unusually High Rates of Hepatocellular Carcinoma After Treatment With Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Related Cirrhosis



- 66 pt, sans histoire de CHC
- Suivi 24 S
- SVR 92%
- **6 (9,1%)** CHC *de novo* + 2 (3%) apparition de lésions indéterminées

Ravi S et al, Gastroenterology 2017, 152

Risque de *récidive de* CHC élevé après traitement par AVD

Research Article



Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy[☆]

- 58 patients avec un CHC traité et avec réponse radiologique complète
- suivi 6 mois
- SVR 97,5%
- **27,6%** (n.16) de récidive de CHC
 - 3: Reprise de la maladie local
 - 5: CHC unifocal
 - **5: CHC multinodulaire**
 - **3: CHC infiltrant**

Reig M et al, J Hepatol 2016, 65

Risque de *récidive de* CHC élevé après traitement par AVD

Research Article



EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free treatment

- 58 patients avec un CHC

After a median 12.4 month follow-up, following treatment with DAAs, the rate of HCC coming back (recurrence) was 31.2% (24/77) and of those who received HCC treatment at recurrence, 30% (6/20) of patients presented progression in the immediate 6-month follow-up.

3. CHC multinodulaire

- 3: CHC infiltrant

Reig M et al, J Hepatol 2016, 65

Risque de *récidive de* CHC élevé après traitement par AVD

Research Article



Unexpect
HC

Research Article



- 58 pa
- comp
- suivi (
- SVR 9
- **27,6%**

Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals

- 59 patients avec un CHC traité (tous les ttt) et avec réponse radiologique complète
- Délais entre ttt CHC et ADV: 376 jours en moyen
- Suivi 6 mois
- SVR 91%
- **28,8%** (n.17) de récidive de CHC
 - 5 BCLC 0
 - 11 BCLC A
 - 1 BCLC B
- Facteur de risque: **l'âge plus jeune** et la **sévérité de la fibrose**

Conti et al, J Hepatology 2016, 65

Risque de *récidive de* CHC élevé après traitement par AVD

27,8% des patient transplanté post traitement pas ADV avaient une récidive de CHC 6 mois post greffe

Yang JD et al, *J Hepatol* 2016, 65

Research Article



EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Unexpect
HC



EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

- 58 pa
- comp
- suivi 6
- SVR 9
- **27,6%**

Research Article

**Early occurrence a
HCV-related cir**

- 59 patients avec
- radiologique cor
- suivi 6 mois
- Délais entre ttt C
- SVR 91%
- **28,8%** (n.17) de
 - 5 BCLC 0
 - 11 BCLC A
 - 1 BCLC B
- Facteur de risqu



JOURNAL OF HEPATOLOGY

Direct acting antiviral therapy and tumor recurrence after liver transplantation for hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma

- 18 PT AVD preTH, 63 no AVD preTH
- SVR 50%
- **27,8%** (5/18) récidive de CHC post TH pre AVD vs 9,5% (6/63) sans AVD
- Pas de différence pour le temps d'attente de la greffe
- La proportion de patients hors Milan, sur l'explant, était plus important pour le group ADV vs control, mais sans différence pour l'invasion microvasculaire et la différenciation tumorale

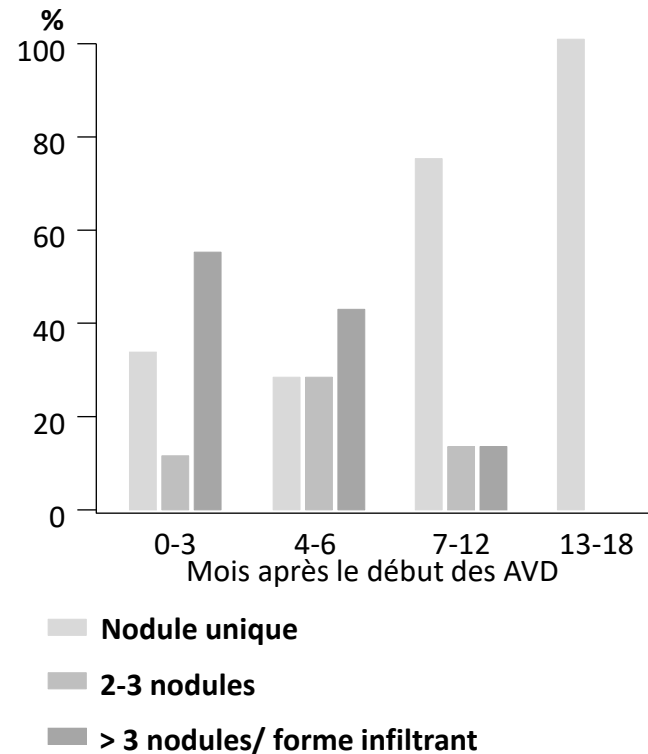
Yang DJ et al, *J Hepatology* 2016, 65

- *1. Impact des anti-viraux directs (AVD) sur le risque de carcinome hépato-cellulaire*
- *2. Impact des anti-viraux directs (AVD) sur l'invasivité et la vitesse de progression du carcinome hépato-cellulaire*
- *3. Hypothèse scientifique*

Sévérité de CHC *de novo*

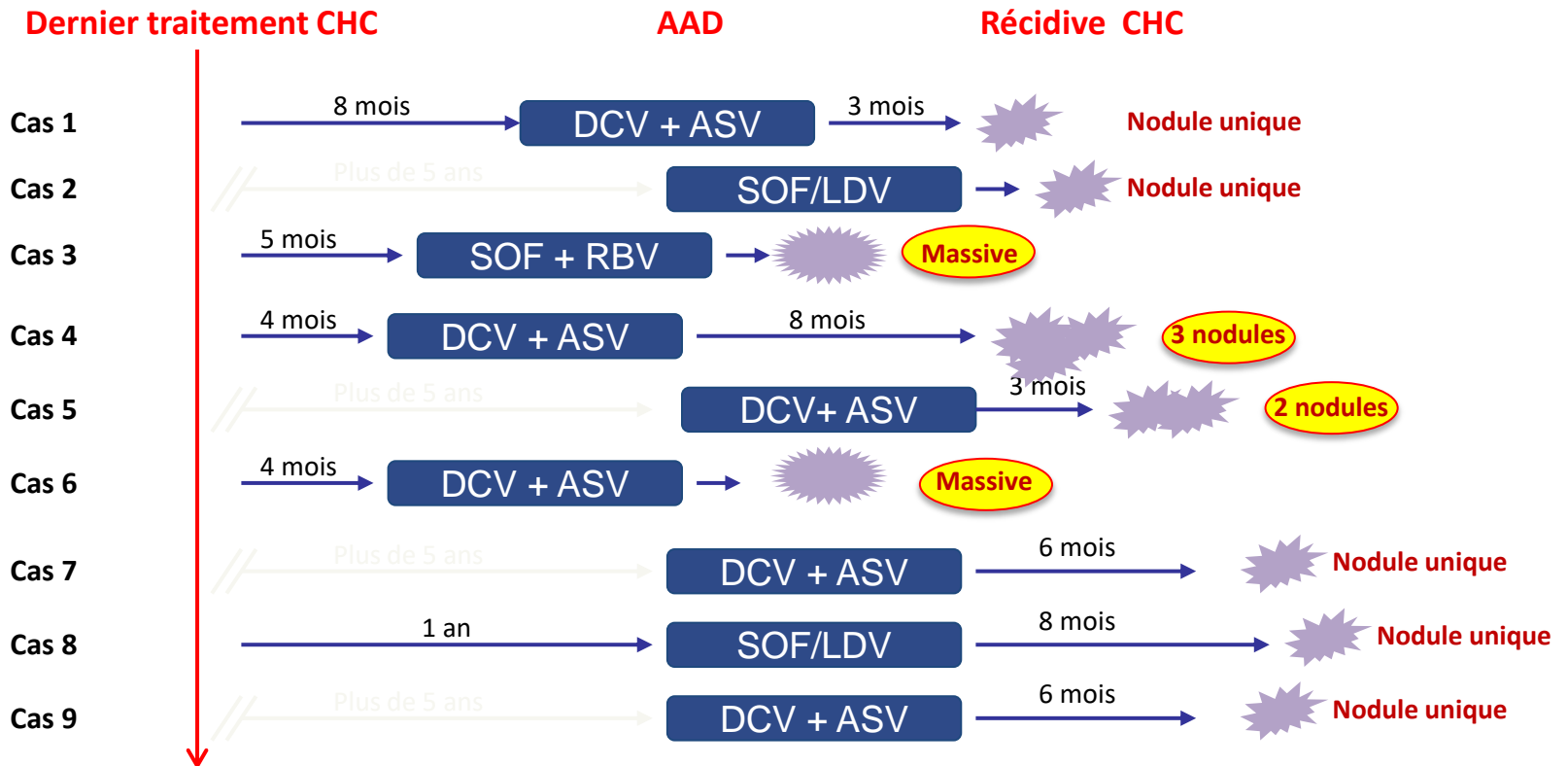
- **Etude prospective 3 381 patients** F3, F4 traités par AAD (Jan 2015-Juin 2016)
- RVS 12 : F3 : 97,2 % ; F4 CP-A : 92,7 % ; CP-B/C : 80 %
- **Sévérité:**
 - ❖ **Nodule unique** 20/41 (48,8 %)
 - ❖ **2-3 nodules** 5/41 (12,2 %)
 - ❖ **> 3 nodules/ forme infiltrant** 16/41 (39 %)

-> Les caractéristiques des CHC sont plus sévères et ils surviennent plus précocement suggérant un possible rôle de la virosuppression sur la genèse et la croissance tumorale



Sévérité de la récurrence de CHC

- Etude de cohorte : 38 patients avec CHC traités et surveillés, 9 récurrences après traitement par AAD (24%)



- *1. Impact des anti-viraux directs (AVD) sur le risque de carcinome hépato-cellulaire*
- *2. Impact des anti-viraux directs (AVD) sur l'invasivité et la vitesse de progression du carcinome hépato-cellulaire*
- *3. Hypothèse scientifique*

Hypothèse scientifique

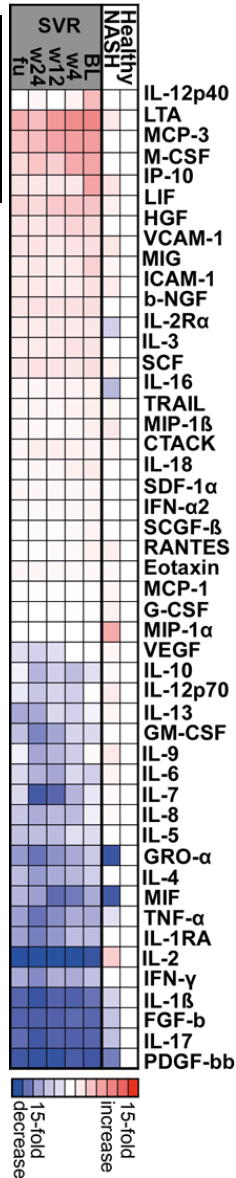
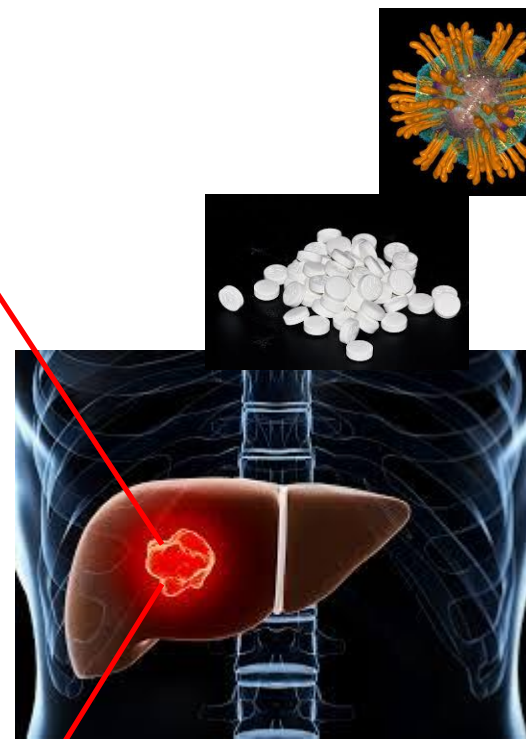
Eradication virale C rapide par AVD
Disparition rapide de l'inflammation



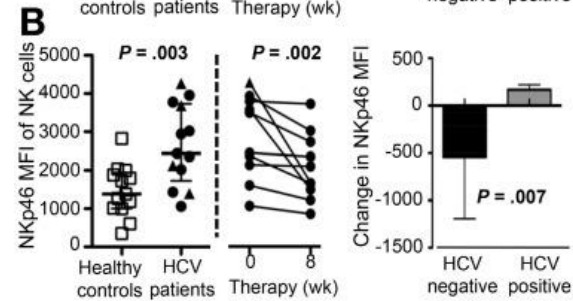
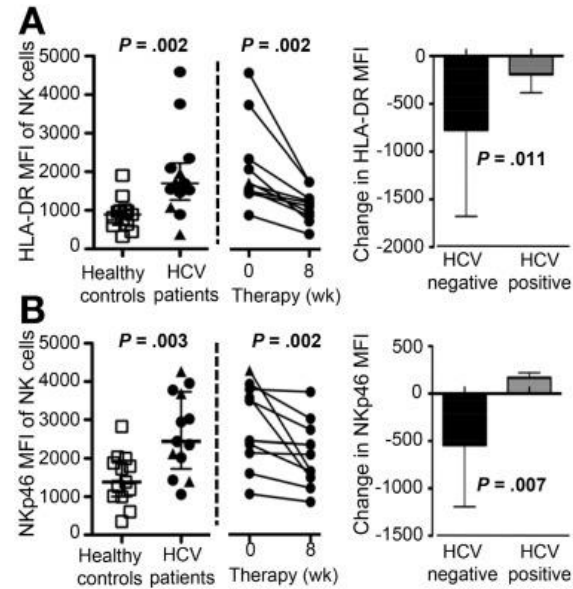
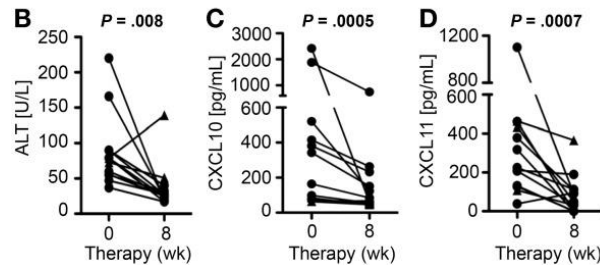
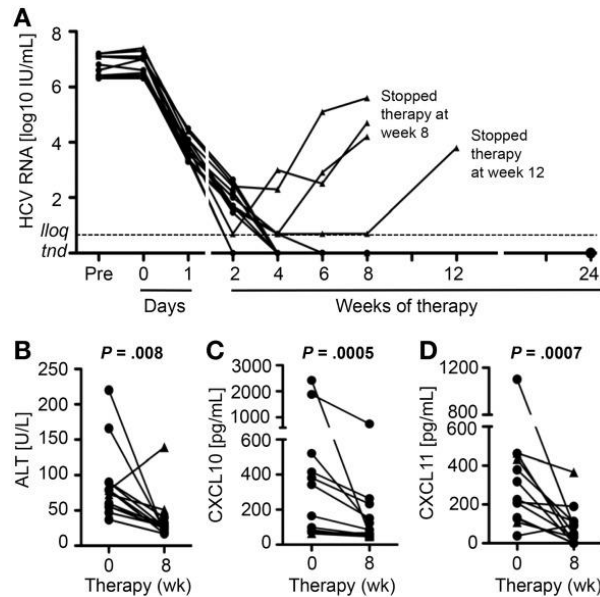
Réduction de l'immunosurveillance des clones prénéoplasiques/néoplasiques (cellules NK et gènes de réponse à l'IFN)



-> **échappement à l'immunosurveillance**
-> **croissance tumorale** (non visibles après un traitement par IFN car antiprolifératif)
-> **propagation métastatique**



Réponse Immune Post DAA (1)

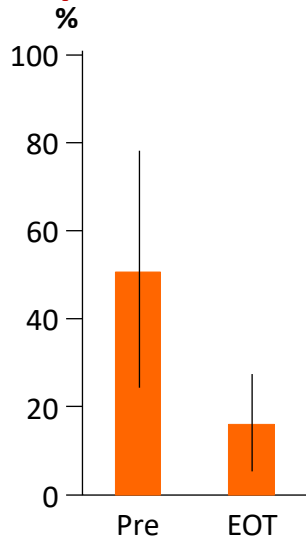


-> DAA-mediated clearance of HCV is associated with loss of intrahepatic immune activation by IFN α , which is indicated by decreased levels of CXCL10 and CXCL11 and normalization of NK cell phenotype and function.

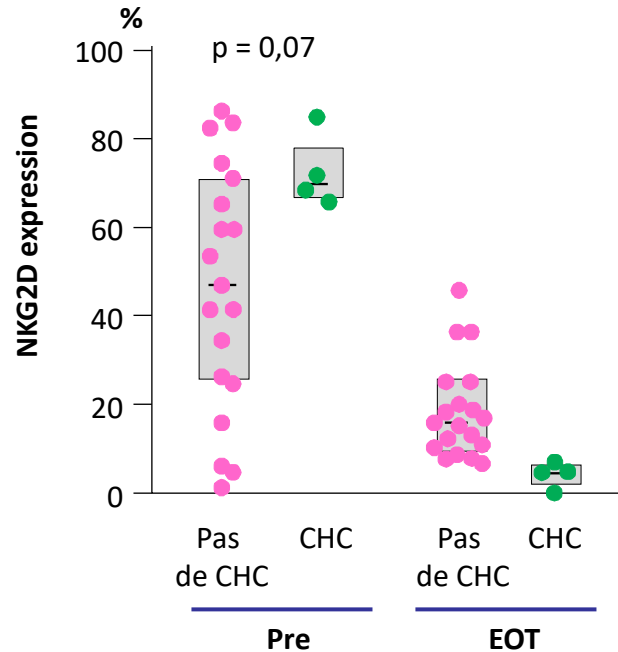
Réponse Immune Post DAA (2)

- 75 patients VHC (13 avec CHC traités avant AAD) traités par AAD
- 16 patients VHC traités par SIM + PR (groupe contrôle historique)
- 9 CHC post traitement (7 post AAD et 2 post SIM + PR)

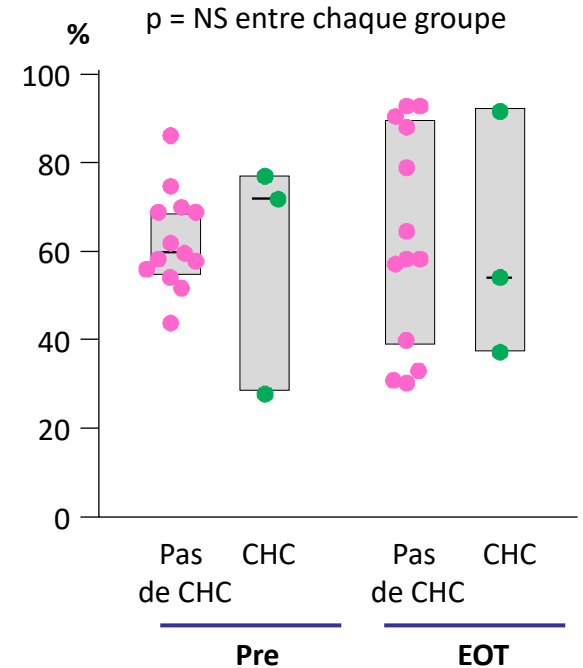
Expression NKG2D chez patients sous AAD



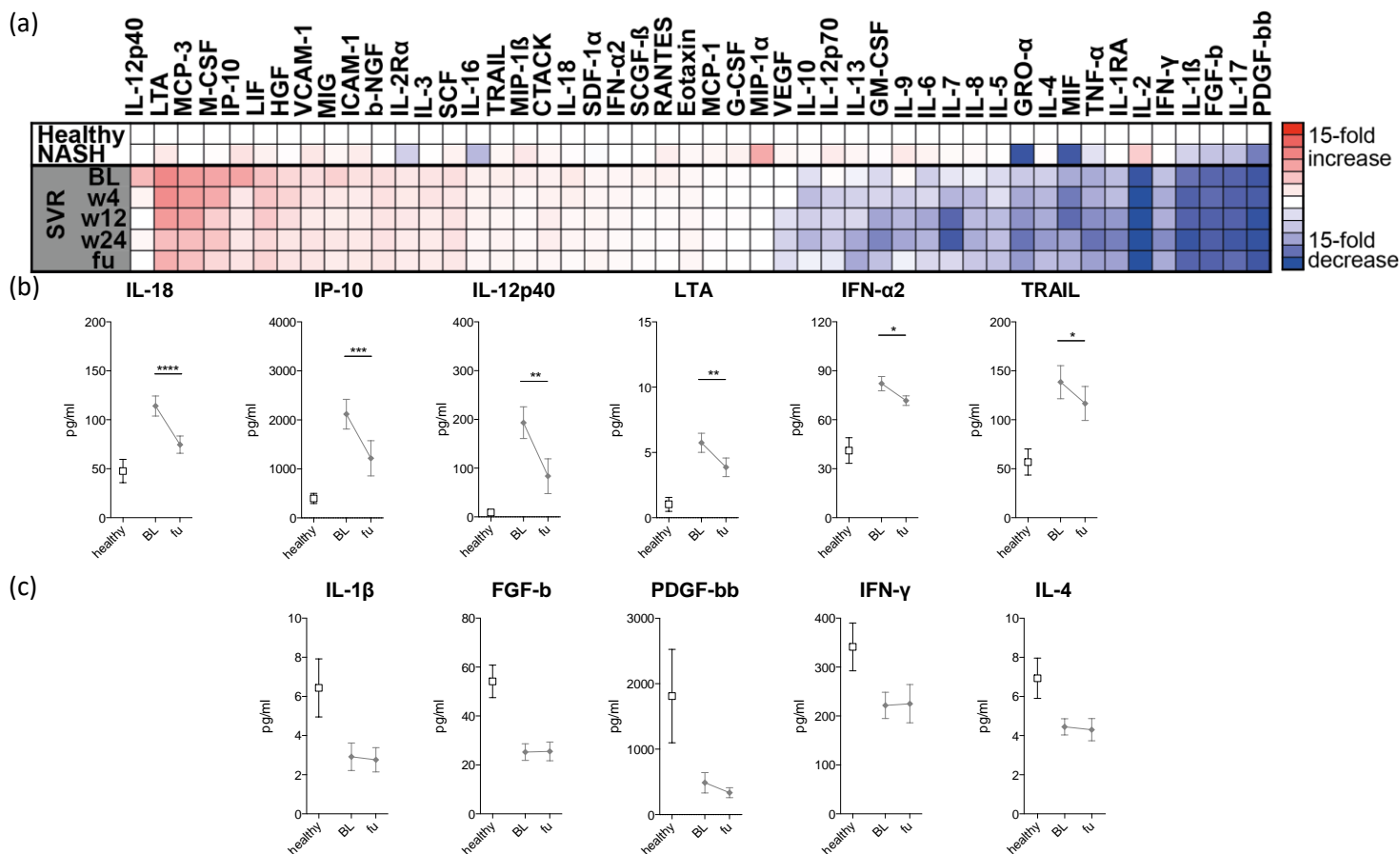
Patients sous AAD



Patients sous IFN



Réponse Immune Post DAA (2)



- > Un traitement efficace par AVD restaure de façon partielle le profil des cytokines:
- Down-regulation hépatique des gènes stimulés par l'interféron type I, II et III et de leurs récepteurs
 - Diminution des taux sériques des cytokines

Hypothèse scientifique

- Perte d'activation immunitaire intra-hépatique par IFN α
- Normalisation du phénotype et de la fonction des cellules NK

Serti et al, Gastroenterology, 2015

- Down-regulation hépatique des gènes stimulés par l'interféron type I,II et III et de leurs récepteurs
- Diminution des taux sériques des cytokines

Meissener et el, J Clin Invest 2014

- Restauration partielle du profile des cytokines

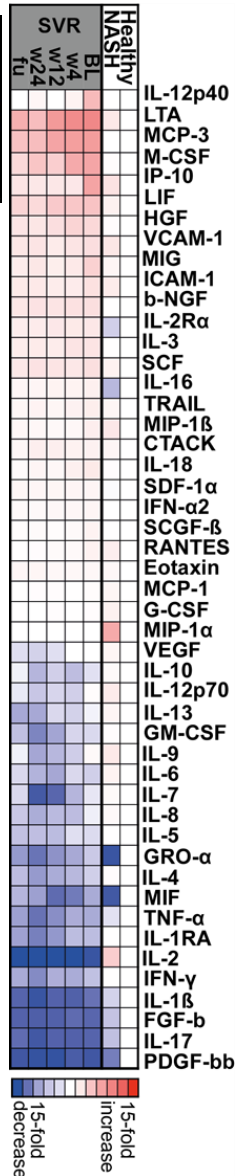
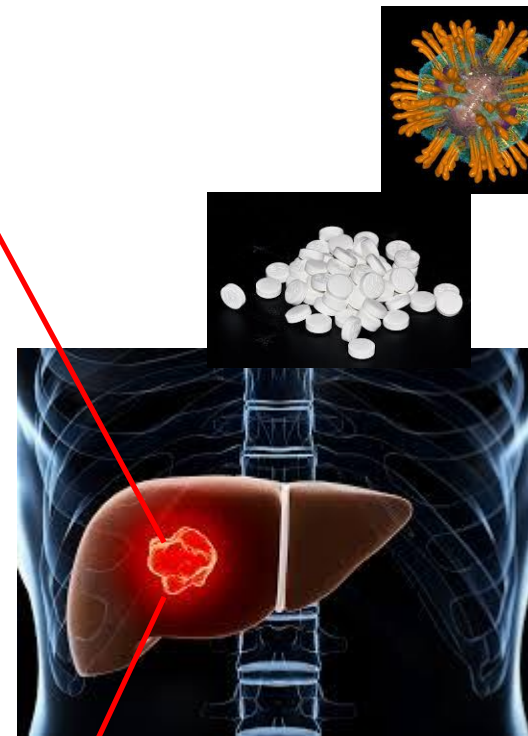
Hengst et al. , J Infection Diseases, 2016

- Diminution de l'expression de NKG2D

Chu PS, Japon, AASLD 2016, Abs. 1478 actualisé

- Diminution de miR122

Waring JF et al, J Viral Hepatitis 2016



Conclusion (1)

- ❖ Signal majeur pour survenue ou récurrence de CHC après AVD
- ❖ Aggressivité accrue des CHC après AVD
- ❖ Insister sur le dépistage précoce, par imagerie en coupe avant traitement surtout chez les patients cirrhotiques à haut risque de CHC (ATCD CHC, âge > 50 ans, HTP, syndrome métabolique, consommation d'alcool, coinfection virale, score de Child B ou C)

Conclusion (2)

- ❖ Hypothèse de échappement des clones néoplasiques à la surveillance immunitaire
 - ❖ Réduction de l'infiltrat Immunitaire:
 - ↓ Natural Killer
 - ↓ Expression gènes de l'interferon

- ❖ Augmentation de la croissance accrue des clones néoplasiques