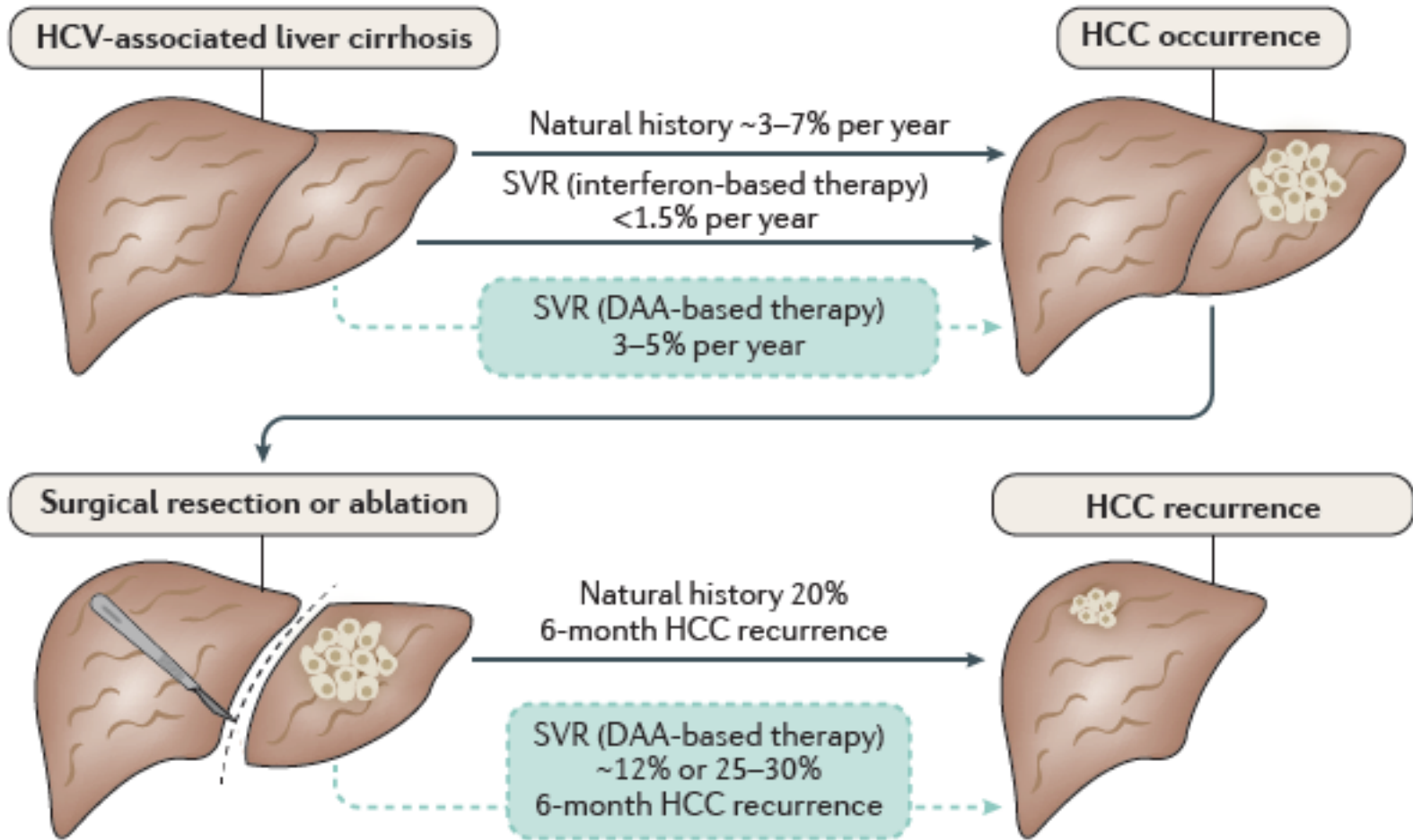


Les antiviraux directs (AAD) ne favorisent pas la survenue du carcinome hépatocellulaire

Marie Lequoy, Hôpital Saint Antoine



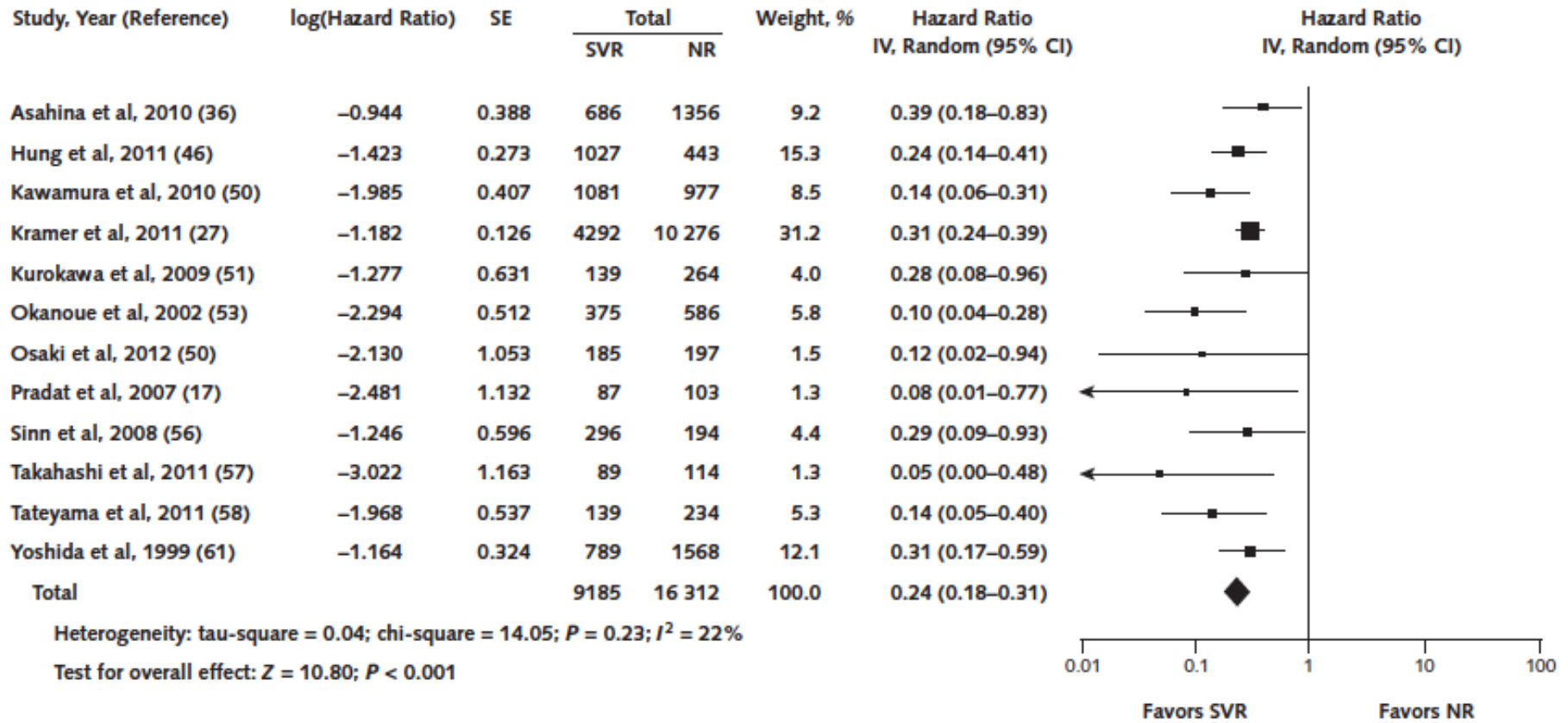
Une controverse née en 2016 d'une impression clinique



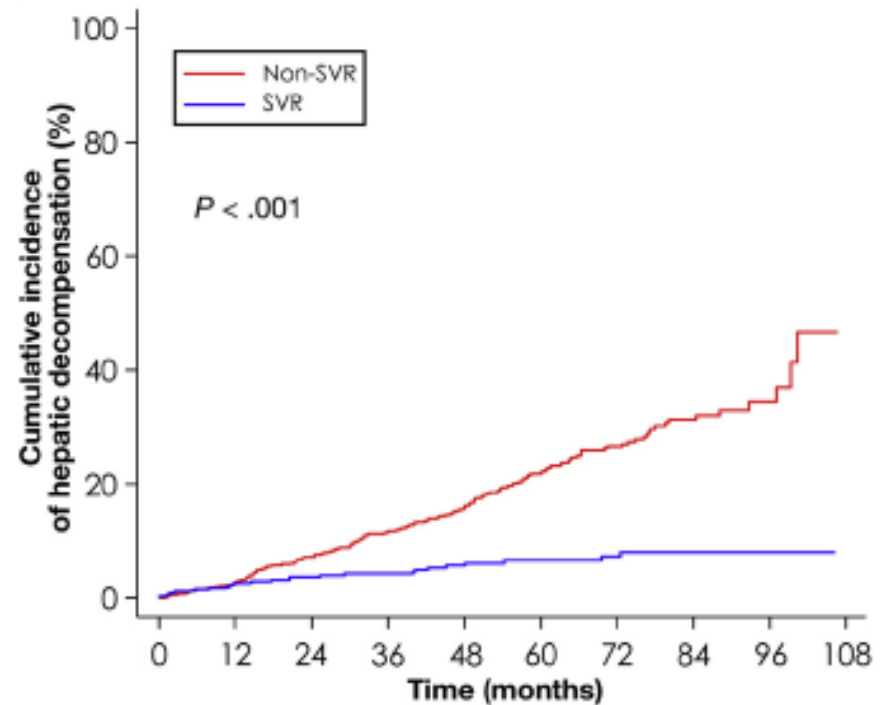
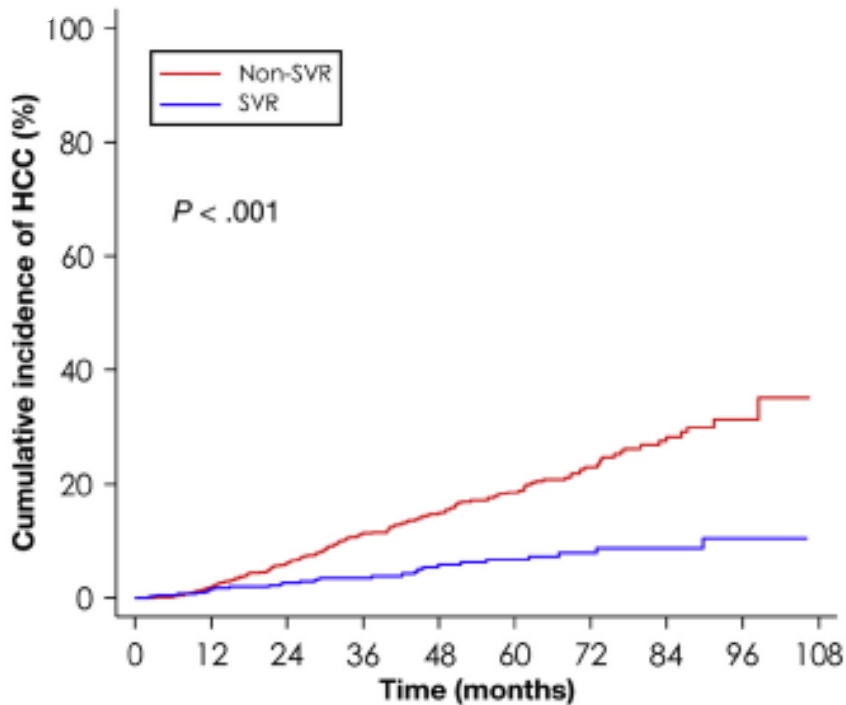
- Les AAD favorisent la survenue des CHC de novo?
- Les AAD favorisent la survenue des récurrences de CHC après traitement curatif?

Les AAD favorisent la survenue des CHC de novo?

Méta analyse de 2012 à l'ère de l'iFN



Cohorte française CirVir ANRS CO12



Etude Fabio Conti

- Etude **rétrospective, monocentrique, sans groupe contrôle**
- 285 patients avec cirrhose VHC sans CHC
- Child A ou B
- Traitement par AAD
- Suivi après traitement : 24 semaines
- RVS : 92%
- **Incidence CHC (de novo et récidive):**
 - **3 % (9/285),**
 - surtout **Child B (22% vs 10%)** , élastométrie plus élevée
 - **22% RVS non atteinte** parmi les CHC
 - Âge moyen **61 ans**
- **Pas mêmes malades que patients traités par IFN**

Etude de Cheung

Inclusion prospective de 406

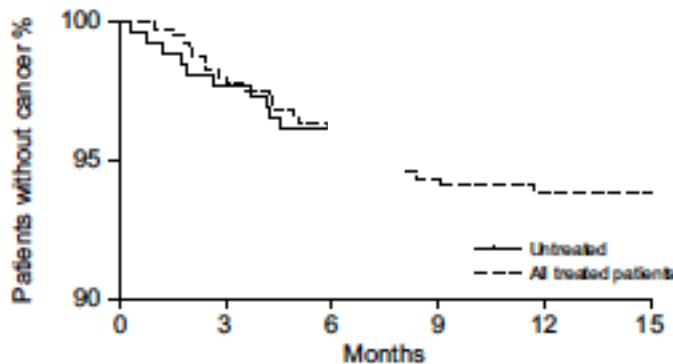
Patients traités par AAD pendant 12 semaines

Cirrhoses décompensées Child Pugh B et C

Comparaison avec cohorte historique rétrospective de 406 patients non traités

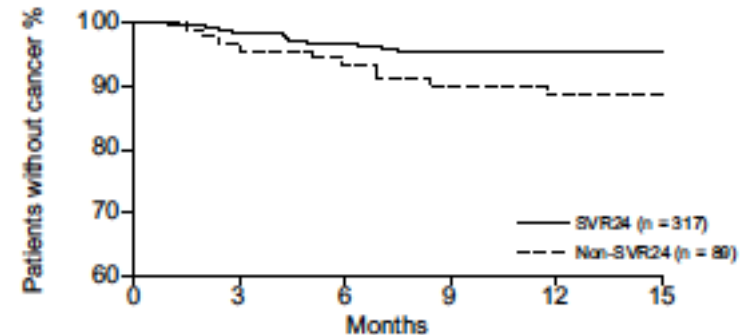
Incidence CHC à 15 mois identique chez patients traités (17/406 = 4%) et patients non traités (11/261 = 4%)

Réduction du taux de CHC de novo au delà de 15 mois chez les patients avec RVS à 24 sem



Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15
Untreated	261	255	250	-	-	-
Treated	406	398	389	383	381	379



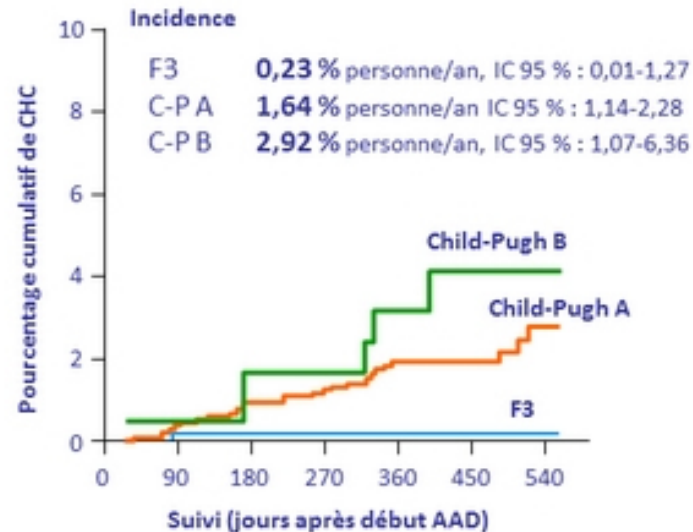
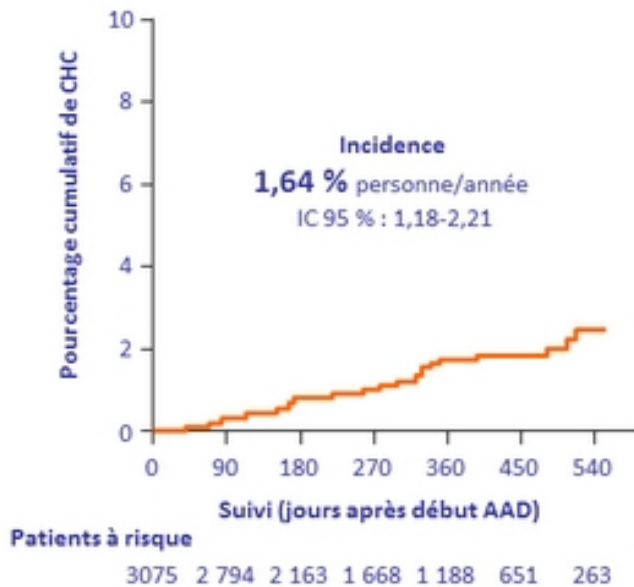
Number of patients at risk

Month	0	3	6	9	12	15
SVR24	317	313	306	303	302	300
Non-SVR24	89	86	83	80	80	79

Romano A : Cohorte prospective

- Etude prospective 3 381 patients F3, F4 traités par AAD (janvier 2015-juin 2016)
- RVS12 : F3 : 97,2 % ; F4 CP-A : 92,7 % ; CP-B/C : 80 %

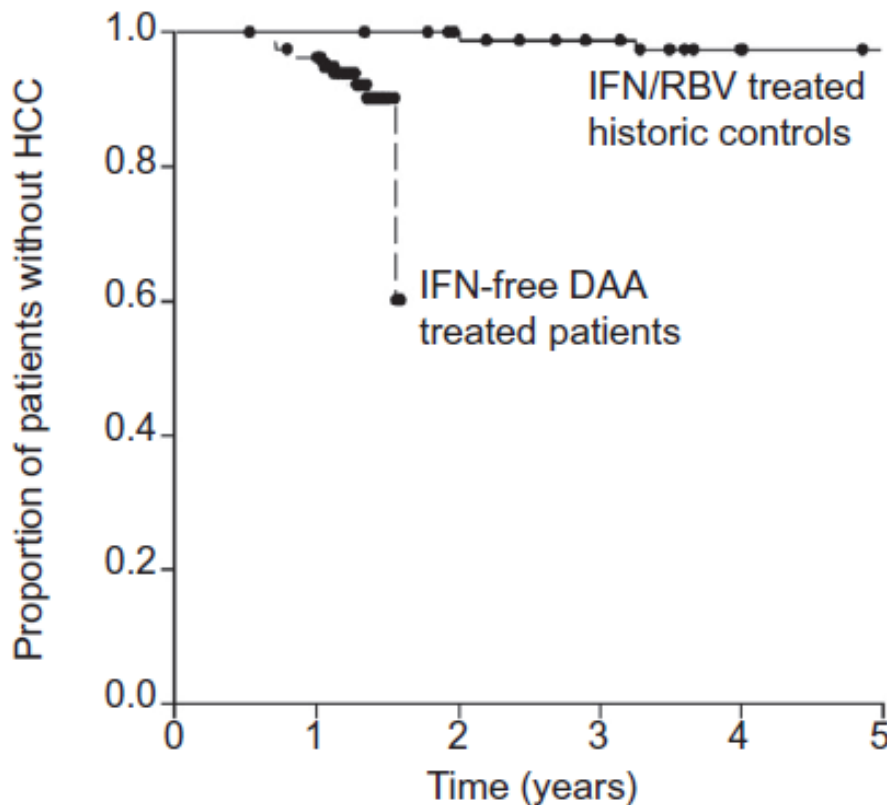
F3 vs CP-A vs CP-B ; $p = 0,05$
CP-A vs CP-B ; $p = 0,259$



► L'INCIDENCE DU CHC N'EST PAS AUGMENTÉE PAR RAPPORT AUX PATIENTS NON TRAITÉS ►
L'INCIDENCE DU CHC AUGMENTE AVEC LA SÉVÉRITÉ DE LA CIRRHOSE

Lettre à l'éditeur de Kozbial

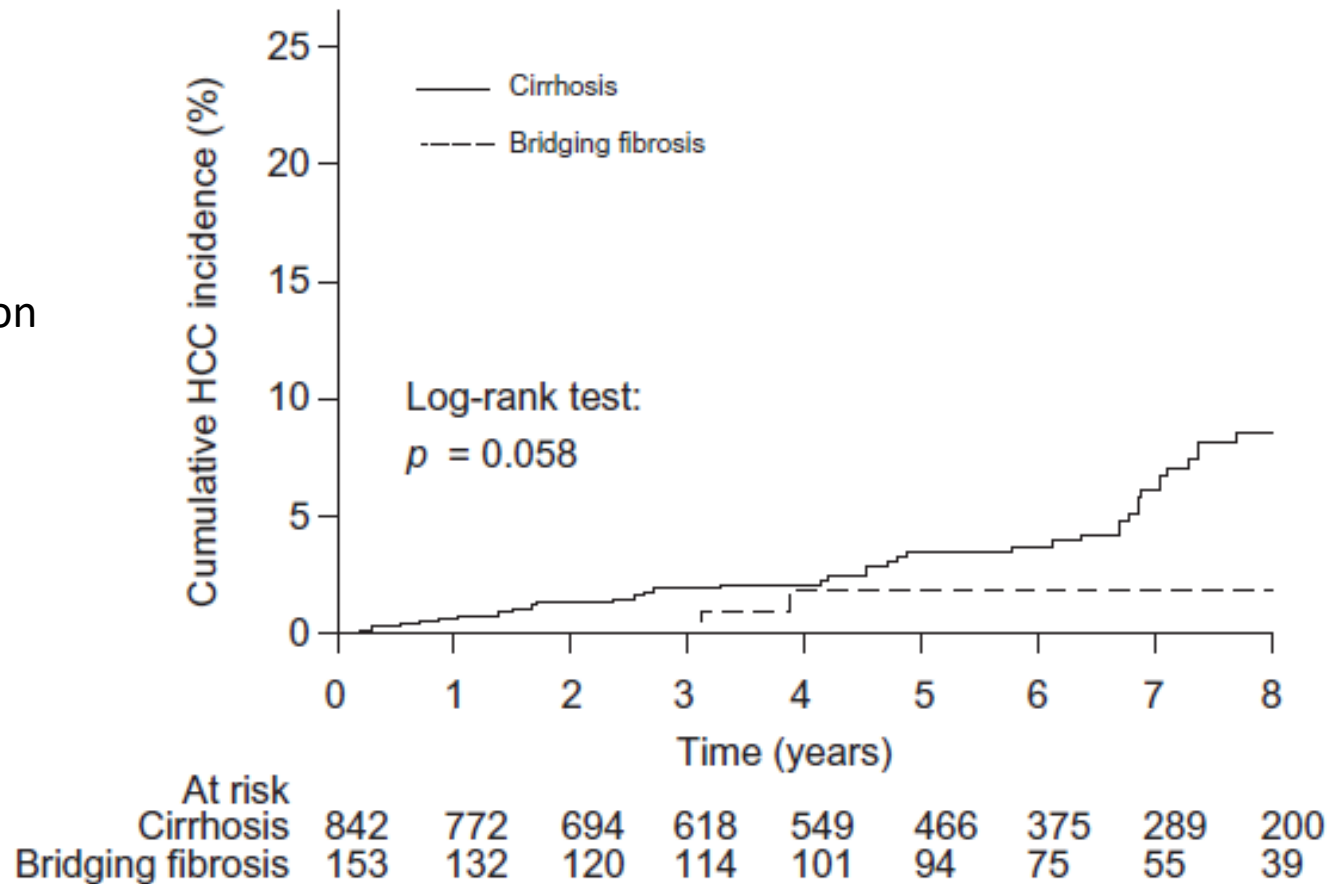
- Cohorte autrichienne AURIC de 182 patients traité sans IFN
- 16 CHC de novo, 5 récidives
- Âge moyen **64 ans**
- Incidence présumée de CHC : 6,5%/an et 5% chez les patients ayant une RVS
- Comparaison avec cohorte historique de 84 patients cirrhotiques traités par IFN : 10 CHC en 7 ans



Risque résiduel de CHC après éradication virale chez les patients cirrhotiques (ou F3)

Risque résiduel de CHC : 1%/an

Risque de progression maladie hépatique : 2%/an



Les patients traités les premiers par AAD sont différents de ceux traités par IFN

- Score HCC (Chang et al) prend en compte:

- L'âge
- La fibrose
- Les plaquettes
- L'AFP

- Distribution globale du score HCC

	IFN-based (n=1443)	IFN-free (n=1063)	P value
SCORE _{HCC}	4.74±5.49	9.79±6.02	<.0001
Low risk (%)	1205 (83.5)	531 (50.0)	<.0001
Intermediate risk (%)	209 (14.5)	432 (40.6)	
High risk (%)	29 (2.0)	100 (9.4)	

SCORE_{HCC}=5 (if age ≥60 years)+4 (if platelet count <150×10⁹/L)+4(if AFP ≥20 ng/mL)+6 (fibrosis F3–F4)

- Distribution du score HCC chez les patients sans atcd de CHC

	IFN-based (n=1403)	IFN-free (n=921)	P value
SCORE _{HCC}	4.62±5.44	9.04±5.92	<.0001
Low risk (%)	1180 (84.1)	512 (55.6)	<.0001
Intermediate risk (%)	197 (14.0)	349 (37.9)	
High risk (%)	26 (1.9)	60 (6.5)	

Comparaison risque CHC après RVS par AAD ou IFN peg RBV

Etude rétrospective

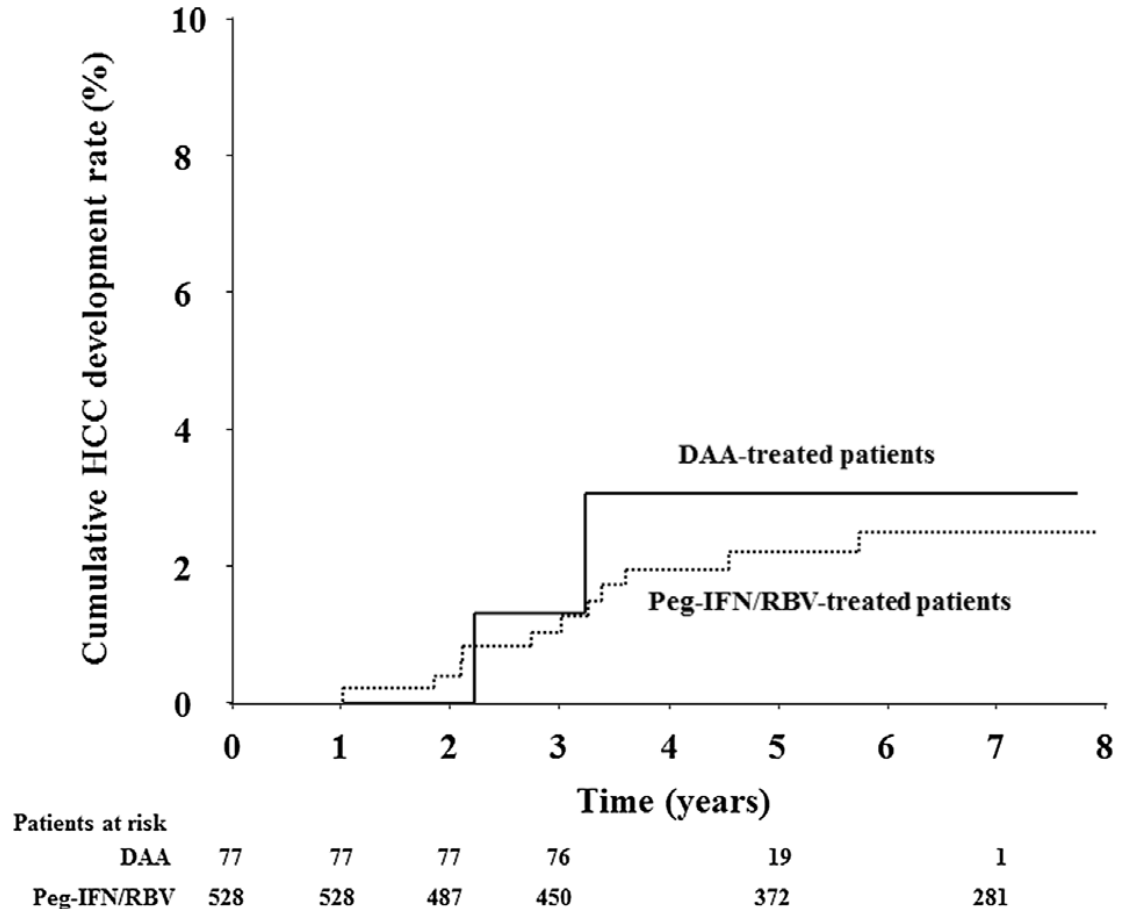
n=77 patients traités par AAD

n= 528 Peg-IFN/RBV

Tous génotype 1b

Médiane de survie 4 ans

Pas de différence significative entre les deux groupes



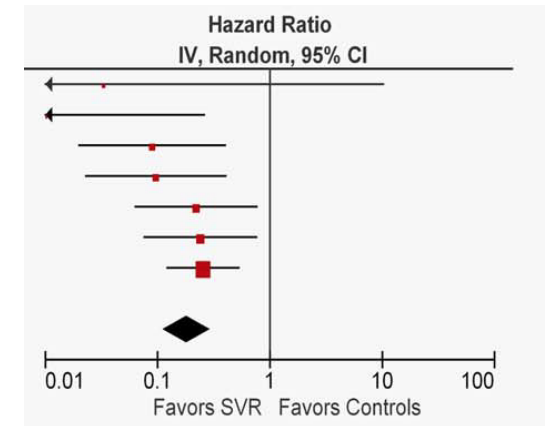
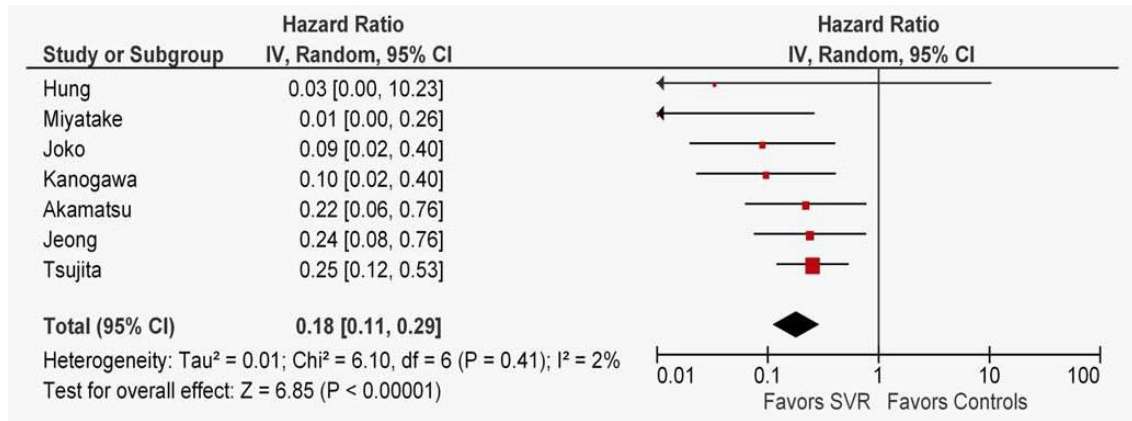
**Les AAD favorisent la survenue des récurrences
de CHC après traitement curatif?**

Impact de la RVS chez les patients traités de façon curative pour un CHC sur VHC

Méta-analyse

- Impact sur la survie globale

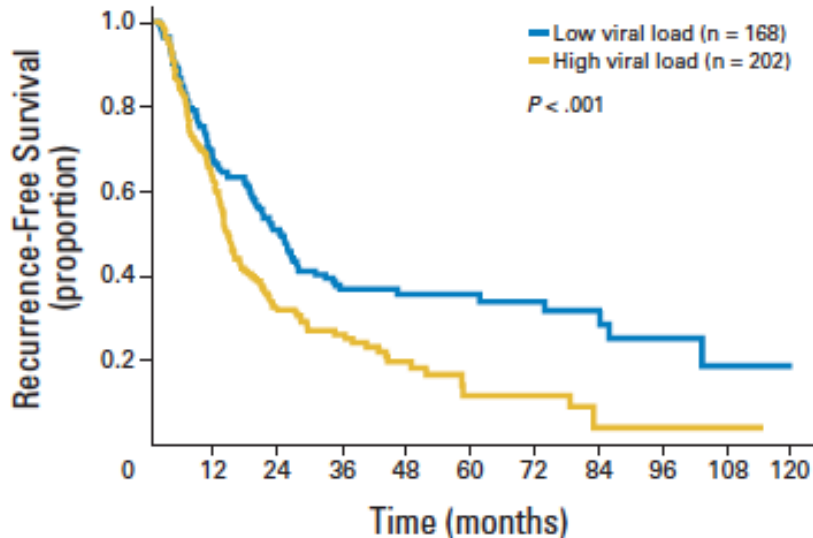
Impact sur la survie sans récurrence



10 études analysées, 1800 patients

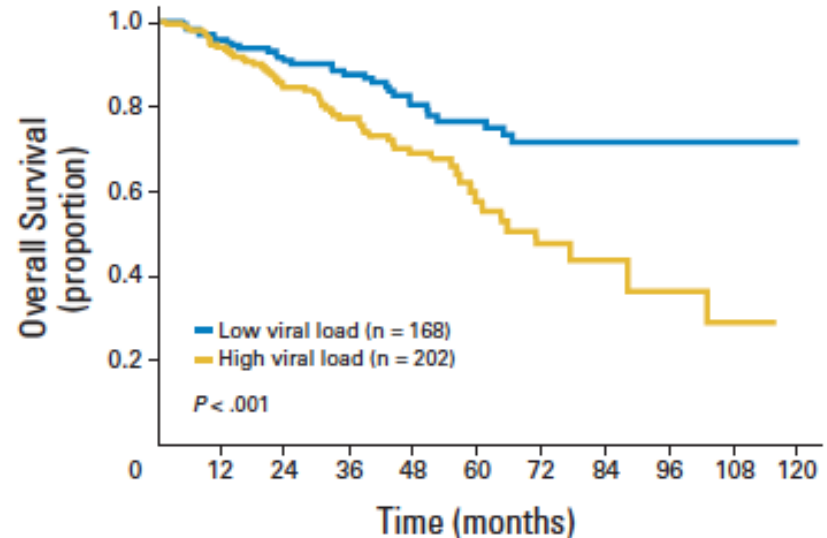
Bénéfice attendus de l'éradication du VHC après résection ou ablation

Incidence cumulée de récurrence plus faible si CV faible



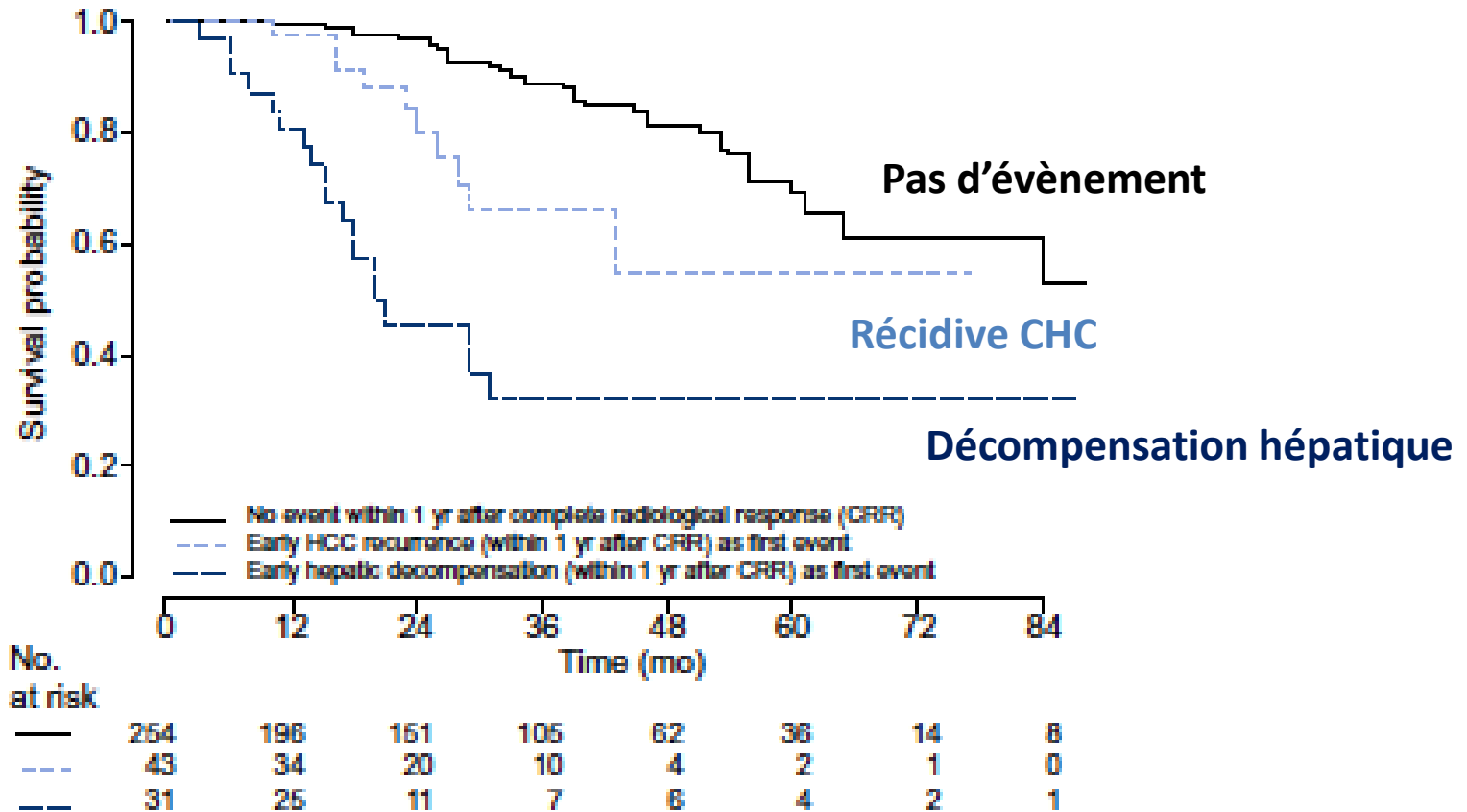
No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Low viral load	168	105	69	40	28	22	17	9	6	3	
High viral load	202	107	51	27	14	5	5	1	1	1	

Meilleure survie globale dans le groupe CV faible



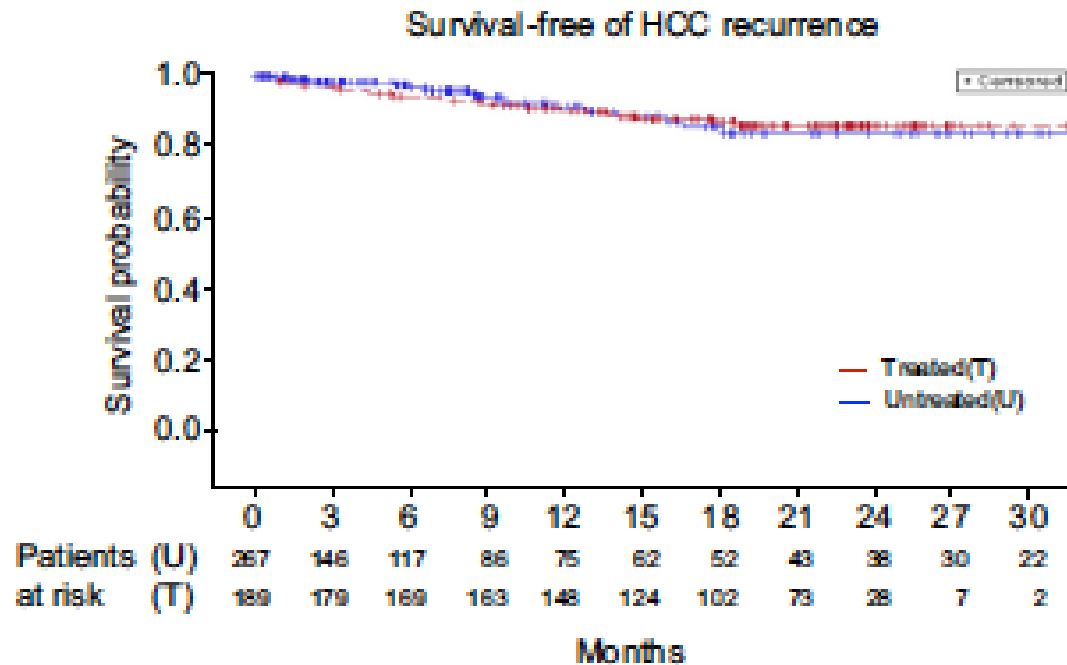
No. at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Low viral load	168	148	123	99	67	48	36	21	12	6	
High viral load	202	163	133	97	58	26	16	8	5	3	

La décompensation hépatique est la principale cause de décès chez les patients cirrhotiques post VHC traités de façon efficace pour un early CHC



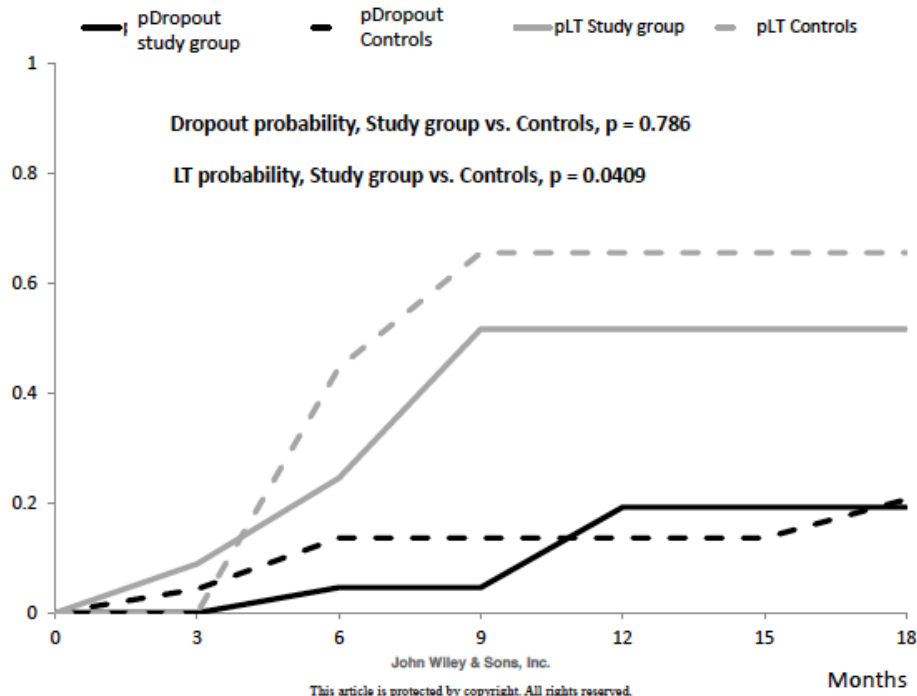
Cohortes françaises ANRS : pas de preuve suffisante de surrisque de CHC chez les patients traités

- Résultats de 3 cohortes
 - HEPATHER
 - CIRVIR
 - CUPILT
- Plus de 6000 patients traités par AAD



Eradication virale par AAD non associée à une augmentation des drop out liés à une progression tumorale.

- Patients en attente de TH pour CHC actif
 - 23 traités par AAD, suivi médian 10 mois, 2 drop out, 12% récidive
 - 23 patients non traités, suivi médian 7 mois, 1 drop out, 8% récidive
- Pas de DS sur l'anapath des explants



En pratique, que fait on?

- **Impossible de refuser les AAD** aux patients VHC à fortiori cirrhotiques
- **Pas d'urgence au traitement**
- **Echographie hépatique de moins de 6 mois au moment de l'initiation du traitement** (attention délai RCP, patients convoqués par IDE à distance de la décision de traitement...)
- **Pour les patients avec antécédent de CHC : ATTENDRE** pour évaluer le profil évolutif du cancer
- **Le risque de CHC persiste après RVS:**
 - Prendre en compte les **co-facteurs de risques** :
 - L'âge
 - La cirrhose ou la fibrose avancée
 - Le diabète
 - Poursuivre le **dépistage** chez les patient F3-F4 au diagnostic