



Congrès annuel international sur les maladies du foie

Organisé depuis 2004 par le Pr Patrick Marcellin

Dossier de presse 2018

Contact presse :

Marina Rosoff | +33(0)6 71 58 00 34 | marina@springbok.fr

Sommaire

- **Communiqué de presse : Maladies du Foie - Un problème mondial nécessitant un dépistage de masse**
- **Liver International – February 2018 Liver diseases: a huge and neglected World Public Health burden needing urgent actions**
- **Revue PHC 2018**

Paris Hepatology Conference

Maladies du Foie : Un problème mondial nécessitant un dépistage de masse

Le Professeur Patrick Marcellin, fondateur et organisateur de la Paris Hepatology Conference (PHC), appelle à la mise en place urgente de mesures à grande échelle pour enrayer la mortalité sous-estimée des maladies du foie et plaide pour le dépistage par un dosage systématique des transaminases lors des examens de routine.

La 11e Paris Hepatology Conference, Congrès annuel international sur les maladies du foie, s'ouvre ce lundi 15 janvier au Palais des congrès de Paris réunissant plus de 1000 experts venant du monde entier. A cette occasion, les spécialistes font un constat alarmant : la mortalité des maladies du foie essentiellement due au cancer du foie est en augmentation alors que ces maladies, contrairement aux autres maladies chroniques, peuvent être généralement guéries, prévenues ou contrôlées évitant l'évolution vers le cancer. Parce que ces maladies sont silencieuses et asymptomatiques, elles sont, dans plus d'un tiers des cas, révélées à un stade trop évolué et incurable. Le dosage des transaminases est actuellement le seul test simple, bon marché et disponible partout permettant de dépister précocement les maladies chroniques du foie. Pour le Professeur Patrick Marcellin, fondateur du PHC, il est urgent de mettre en place des actions de masse pour faire baisser la mortalité des maladies du foie. Le dosage systématique des transaminases lors des examens de routine constitue aujourd'hui le meilleur outil disponible pour dépister à grande échelle ces maladies négligées.

Maladies du foie : une mortalité supérieure au diabète avec deux fois plus de personnes atteintes.

Les estimations mondiale actuelles, certainement sous-estimés, indiquent que 844 millions de personnes sont atteintes de maladies du foie, responsables d'un taux de mortalité élevé : 2 millions de décès par an.¹ A titre de comparaison, le diabète responsable de 1,6 millions de décès touche 422 millions d'individus².

Grâce aux nouveaux traitements et à la mise en place de politiques vaccinales, les experts prévoient une diminution progressive des maladies du foie d'origine virale et une augmentation massive des maladies du foie d'origine métabolique (NASH).

Dans plus d'un tiers des cas les maladies du foie se révèlent à un stade évolué

La cirrhose et le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) sont les stades ultimes, le plus souvent mortels, des maladies chroniques du foie. Dans le monde, ces maladies, toutes causes confondues, entraînent chaque année 633,000 cirrhoses mais cette incidence est très certainement sous-estimée car la majorité des patients restent asymptomatiques.

Du fait de la difficulté de l'accès aux traitements, les continents les plus touchés par ce fléau sont l'Afrique et l'Asie. En France, la prévalence de la cirrhose augmente également : les derniers chiffres suggèrent que 700 000 personnes seraient atteintes de cirrhose, dont 30% à un stade sévère ou de

¹ Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. BMC Med. 2014; 12:159.

² Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet Lond Engl. 2010;375:2215–2222.

cancer, responsable de 10 000 à 15 000 décès par an³.

Troisième cause de décès liés au cancer (692 000 cas par an dans le monde)⁴, le cancer du foie est responsable en Europe de 49,000 morts par an^{5,6}. On estime qu'à l'horizon 2030, le taux de mortalité pourrait augmenter de 50%.⁴

En France chaque année, près de 9.000 nouveaux cas de cancer du foie sont rapportés conduisant au décès dans 3/4 des cas (près de 7000 morts). La prise en charge trop tardive de ces cancers est le plus souvent uniquement palliative et la survie à 5 ans estimée à 10 % seulement.

Dépister tôt une maladie du foie est impératif pour prévenir l'évolution vers un cancer du foie et seule une prise en charge précoce des cancers du foie peut permettre d'envisager une guérison.

Transaminases élevées : le signal d'alarme d'un foie en souffrance

Fréquentes, silencieuses, généralement asymptomatiques quelques soient leurs causes, **les maladies du foie sont méconnues** du public et **insuffisamment diagnostiquées** par les médecins. Un taux élevé de **transaminases** (amino-transférases ; ASAT-ALAT) constitue un indicateur fiable de **l'inflammation du foie**, mécanisme central responsable de la progression des maladies du foie. Sa corrélation avec la sévérité de la maladie du foie n'est pas parfaite et toute augmentation, même minime doit alerter. C'est le meilleur test simple et bon marché permettant **le dépistage** d'une maladie du foie quelle qu'en soit la cause. Le stade de la maladie, fibrose ou **cirrhose**, peut alors être déterminé dans un deuxième temps par des examens complémentaires fiables (scores, tests sanguins, élastométrie). La biopsie du foie qui permet de déterminer avec précision l'état du foie, procédure invasive et associée à une morbidité non négligeable, est rarement utilisée.

Pour le Professeur Marcellin, organisateur de la Paris Hepatology Conference, «Nous devons sensibiliser le public, les professionnels de santé et les autorités de santé publique pour encourager la mise en place de politiques efficaces afin de diminuer la mortalité liée aux maladies du foie à court et à long à terme. Le dosage des transaminases respecte tous les critères de dépistage : c'est un test simple, bon marché disponible partout et dont la sensibilité, lorsqu'il est correctement interprété, est satisfaisante. En d'autres termes, le dosage systématique des transaminases lors de tout examen de routine constitue aujourd'hui le meilleur outil pour dépister à grande échelle les maladies du foie encore trop souvent négligées»

A propos de la Paris Hepatology Conference - www.aphc.info

Organisée depuis 2004, par le Pr Patrick Marcellin, hépatologue à l'hôpital Beaujon (APHP), directeur de l'équipe de recherche sur les Hépatites Virales (INSERM CRI), Université Paris-Diderot, et Président de l'APHC (association pour l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladies chroniques du foie) la Paris Hepatology Conference connaît un succès grandissant. La conférence a accompagné pendant 14 ans les énormes progrès accomplis en termes de prise en charge des maladies du foie qui posent encore des problèmes non résolus.

Le 11e congrès Paris Hepatology Conference se tient les 15 et 16 janvier 2018 au Palais des congrès de Paris en présence de plus de 1000 experts venant du monde entier participer à ce rendez-vous scientifique annuel international. Toutes les informations disponibles sur le congrès sur : **www.aphc.info**

³ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/cirrhose>

⁴ McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. Clin Liver Dis. 2015;19:223–238

⁵ Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. J Hepatol. 2008;48:200–207

⁶ Lewis DR, Chen H-S, Cockburn MG, et al. Early estimates of SEER cancer incidence, 2014. Cancer. 2017;123:2524–2534

Liver INTERNATIONAL

OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER

Issue: **February 2018** - Volume 39

Liver diseases: a huge and neglected World Public Health burden needing urgent actions

Patrick Marcellin and Blaise K. Kutala

Introduction

Chronic liver diseases (CLDs) represent a major world public health problem. The liver is, in many ways, the reflect of the health status of the subject and deserves to be in the heart of worldwide public health policies.

Current estimations, certainly under-evaluated, indicate that worldwide, 844 million people have CLD, responsible for a high mortality rate (2 million deaths per year)¹. This should be compared to other major public health problems related to chronic diseases such as diabetes (422 million, 1.6 million deaths)², pulmonary (650 million, 6.17 million deaths)³ and cardiovascular diseases (540 million, 17.7 million deaths)^{3,4}. However, contrary to other chronic diseases, a large proportion of CLDs can be cured (chronic hepatitis C, CHC), prevented or treated (chronic hepatitis B, CHB). Indeed, the public health problems of viral CLDs (predominant in Asia, Africa, Latin America) and of alcohol induced CLD (ALD) or emergent metabolic CLD (ie, non alcoholic fatty liver disease, NAFLD and non alcoholic steato-hepatitis, NASH), predominant in Western countries, have been overall so far neglected⁴. Urgent actions are needed in terms of prevention, diagnosis, appropriate management, development and/or access to therapy. To reach this goal, large scale screening for CLD is needed. To achieve this objective, awareness of the public, the healthcare systems and authorities are crucial.

The high prevalence of CLDs

Worldwide, the estimated prevalence of CHB is estimated to be 3.6 %, ranging from 0.5 % in European countries to more than 8% in Sub-saharian Africa⁶. The estimated prevalence of CHC is 2.5%, ranging from 1.8% in the United States (US) to 5.6% in Africa. The prevalence of ALD is 8.5% with the highest prevalence (around 12%) found in Europe and the US⁷.

World prevalence of NAFLD is estimated to be 25% and the prevalence of NASH is 3-5%⁸. The highest prevalence of NAFLD is observed in the Western countries (17 to 46%) where it is the most common CLD in adults⁹ with a high prevalence of NASH in the US (16%). However, the accurate respective prevalence of NAFLD and NASH are not well investigated because of the lack of liver histology information (diagnostic gold standard) in most studies.

The high incidence of CLD related morbidity and mortality

CLDs induce cirrhosis in 633,000 cases per year, with a prevalence of 4.5% to 9% worldwide. Prevalence of cirrhosis is likely to be underestimated as the majority of patients remain asymptomatic. Indeed, the risk curve for the incidence of cirrhosis is much flatter than the risk curve for mortality from cirrhosis. The precise incidence of decompensated cirrhosis is unknown. Since one estimates that decompensation occurs in 20 to 25% of cirrhotic patients, this would represent 150,000-200,000 cases each year¹¹.

There is a growing incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) worldwide. The annual global incidence HCC is over 500,000 cases¹³.

The highest incidence of HCC is observed in Asia and Africa, associated with the high prevalence of CHB and CHC in these regions (table)¹⁴.

Decompensated cirrhosis is the 14th most common global cause of death in adults, the fourth in central Europe. It results in one million deaths per year worldwide, 170 000 per year in Europe¹⁵.

There is a growing global mortality due to HCC. HCC is the third most common cause of cancer-related death (692,000 cases per year) in the world and the seventh most common cause in the US¹⁶ with a total of 31,000 new cases estimated in 2013, associated with a corresponding number of deaths¹⁷. In Europe, HCC is responsible for 49,000 deaths per year^{11,15}. It is estimated that by 2020, the mortality rates will increase by 1.5 times and 2 times, respectively¹⁶. Clearly, the highest HCC incidence rates are registered in Eastern Asia and sub-Saharan Africa where around 85% of cases occur (table)⁴.

In the US, a total of 41,734 liver transplantations (LTs) were performed between 1992 and 2001. Of these, 12.5% were performed in patients with ALD, 5.8% in patients with ALD and a concurrent CHC and 54% in patients with CHC or CHB. Thanks to the use of HBV antivirals, the proportion of HBV patients transplanted has declined during the last decade. The effect of the recent availability of HCV antivirals has not yet been demonstrated. In Europe, 5,500 LTs are performed every year. Because of the late diagnosis in most cases, HCC accounts for only 5% of all LTs¹⁵.

The high cost of CLDs

The cost of CLDs is underestimated due to the lack of data. In the US, in 2004 the direct cost of CLDs including cirrhosis (excluding patients with CHC) was estimated to be \$2.5 billion. Cost was estimated \$22,752 per HCV patient with compensated cirrhosis with a total cost of \$10,6 billion for CHC (before availability of direct antiviral agents, DAAs). It was estimated \$59,995 annually for HCV patients with end-stage CLD²¹.

In 2010, the average per-patient-per-year cost showed a steady increase along with stage, from \$137,000 for Barcelona Clinic Liver Cancer criteria (BCLC) stage 0 and \$133,000 for stage A, \$178,000 for stage B, \$269,000 for stage C, \$467,000 for stage D²².

For NASH, the estimated annual cost is \$103 billion according to a prevalence model²³. The average total 3-year health care cost per patient who underwent LT was estimated to \$539,955 in 2010 in the US²².

A neglected public health problem

The amplitude of the global burden of CLDs is not well known and is certainly underestimated, whatever is the cause. First, there is a lack of accurate evaluation of the incidence and prevalence in large regions, especially those with high endemic of CHB²⁴ and/or CHC and those with high risk of ALD or NASH⁹. Second, there is a need to have more accurate global evaluation of the impact of CLDs in terms of morbidity and mortality related to decompensated cirrhosis and HCC. Third, the real cost of CLDs deserves appropriate assessment according to the management specific to each country. This is true for all causes of CLD, however it is particularly true for NASH, an emerging CLD responsible for an increasing rate of cirrhosis and HCC in which an appropriate specific marker for screening is missing.

There is a lack of large national and international programs on CLDs. There are only national programs on CHC settled in some countries²⁵, however, the large majority of countries, including the highest prevalence regions, such programs do not exist yet. There are programs of vaccination against HBV worldwide. However the efficiency of these programs needs to be assessed. Knowing that mother to infant transmission accounts for almost all cases of CHB in Africa and Asia, the recommended vaccination strategy of newborns at birth should be amplified and carefully applied. There are so far no national or international programs with regard to NASH because of the lack of clear strategy for screening and management, and the absence of specific treatment available.

Indeed, the real issue is that there is insufficient public and political awareness of the amplitude of the public health burden of CLDs. Efficient actions need appropriate financial investment. This would be certainly cost/effective, even if it was not demonstrated. Only an early diagnosis allows optimal management and/or administration of available drugs that can prevent cirrhosis and HCC. Obviously, the improvement of easy access to antiviral treatment is crucial for CHB and CHC.

Urgent actions are needed

The priority should be to increase awareness of the public, the healthcare professionals and the authorities on the importance of the problem of CLDs. Information on the frequency and the causes of CLDs needs to be widely diffused (Table 1). It is well known that the progression of CLDs depends on the potential combination of different causes, (ie HBV-HCV co-infection, excessive alcohol consumption or NASH associated with CHB or CHB). Also co-infection with HIV, in the absence of its effective treatment, accelerates the progression of CHB and CHC.

Cultural, societal and environmental, as well as psychological and life's style factors play obviously an important role, in particular in alcohol excessive consumption and NASH, but also in CHB and CHC. These factors, probably the most difficult to handle, lead to encourage awareness of the public, the healthcare professionals and the public health authorities. Education of the public is crucial to emphasize the potential impact of some comportment at risk for CLD.

Indeed, CLDs, because they are silent and therefore lately (often too late) symptomatic, are not well known by the public. They are also generally not recognized by physicians because of the absence of symptoms, normal clinical examination and discrete biochemical abnormalities. Also, the knowledge about CLDs, including the interpretation of serological markers of CHB and CHC and the biochemical markers suggesting NASH is not optimal. The awareness of NASH should be raised regarding the frequency of this CLD in patients with signs (even moderate) of the existence of a metabolic syndrome (often incomplete) such as overweight, hypertension, diabetes or dyslipidemia. Finally available specific treatment for NASH is eagerly needed.

The key step of liver inflammation

The crucial mechanism for the progression of CLD, whatever is the cause, is the liver inflammation²⁶. Hepatocyte necrosis is mainly the result of inflammation that is related to the immune response toward target cells. Necro-inflammation induces fibrosis progression to cirrhosis then HCC, responsible for the morbidity and the mortality²⁷.

In the last two decades, the assessment of CLDs focused on the stage of fibrosis. However, fibrosis is the consequence, but not the cause. Actually, with the availability of serum fibrosis tests or scores, easier to use than liver biopsy, we almost forgot the central role of necro-inflammation that is indeed the principal step of the evolution of CLD. We know that necro-inflammation is independent of the viral load in CHB and CHC and that it is not correlated with the amount of alcohol intake in ALD or the amount of fat in NASH (Figure). Indeed, initially the presence and the grade of necro-inflammation was used to define "aggressivity" or "activity" differentiating "chronic active hepatitis" versus "chronic persistent hepatitis". Then histological scores included the grade of inflammation (activity) to determine, in addition to the fibrosis stage, the prognosis of the CLD and the indication for therapy. Also, non progressive ALD versus progressive ALD is defined by the presence of inflammation (alcoholic hepatitis). Non progressive NAFLD is differentiated, by definition, from progressive NAFLD (NASH) by the presence of necro-inflammation.

We know that the grade of necro-inflammation is correlated with the stage of fibrosis and its prognosis in the context of CLD. Indeed, in large histology studies performed in CHC patients (liver histology was the primary end-point in large pivotal trials of successive drugs), the stage of fibrosis is correlated with the grade of necro-inflammation.

The progression of CLD is driven by necro-inflammation. This is demonstrated with the histologic effect of antiviral treatment of CHB and CHC which are associated with the disappearance of necro-inflammation and with the regression of fibrosis, even in patients with cirrhosis²⁸.

Finally, stopping inflammation stops the fibrogenesis process and allows the natural fibrolysis process. Inflammation is the key step for progression in all CLDs. Therefore inflammation should be the target of therapy and a better knowledge of the mechanisms responsible for the inappropriate excessive immune response in the different CLDs is needed to develop effective therapies.

Transaminases: the alarm signal and the easiest available screening test

Elevated alanine-amino-transferase (ALT) levels are correlated with the grade of necro-inflammation but not with the stage of fibrosis. Even if the correlation is not so accurate, this is the only, easy and cheap test available to detect CLD, whatever is the cause. It is not specific, however, it is the alarm signal of liver disorders necessitating etiologic and prognostic evaluation. The prognostic evaluation depends on the assessment of fibrosis, performed with scores or blood tests or devices as elastometry that are not always available and are quite expensive. Obviously the liver biopsy, when indicated, is an invasive procedure associated with a non-negligible morbidity. However, this is currently the only procedure that provides accurate assessment on the stage of necro-inflammation, an additional useful information to determine the prognosis.

The sensitivity of ALT is not perfect. However if a discrete or mild elevation above the upper limit of normal is considered, as it is currently recommended, the sensitivity for the presence of CLD is significantly increased. A more accurate definition of normal ALT levels needs also to be determined. In addition the repetition of ALT measurement, if needed, is easy, improves the sensitivity and is useful to assess the efficacy of the management/treatment of CLDs.

Finally the measurement of ALT levels meets all the criteria for screening for CLD: this is a simple and cheap test available everywhere and its sensitivity, when adequately interpreted is satisfactory. In other words, ALT is the best available tool for large scale screening for CLD.

Conclusion

CLDs represent a huge World public health problem, certainly under-estimated. They are frequent and silent, related to different causes that may be associated. There are significant changes in the distribution of causes, even if they are slow, and one may predict that within the next decade, there will be a significant decreased proportion of the virus induced CLDs and a significant increased proportion of NASH. There is an urgent need for efficient global actions including education, prevention and early diagnosis for early management and treatment to prevent cirrhosis related morbidity and mortality. Our role is to raise awareness of the public, healthcare professionals and public health authorities for encouraging active policies for early diagnosis, management and treatment to decrease significantly the public health burden of CLDs on the short and the long term. Since necro-inflammation is the key mechanism inducing the progression of CLDs, it should be detected early. Large scale screening for CLDs is needed and ALT levels, an easy and cheap marker of liver necro-inflammation, could be the first line tool.

References

1. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Med.* 2014;12:159.
2. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet Lond Engl.* 2010;375:2215–2222.
3. Ward BW, Schiller JS, Goodman RA. Multiple chronic conditions among US adults: a 2012 update. *Prev Chronic Dis.* 2014;11:E62.
4. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl.* 2017;390:1211–1259.
5. Lemoine M, Thursz M, Njie R, Dusheiko G. Forgotten, not neglected: viral hepatitis in resource-limited settings, recall for action. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2014;34:12–15.
6. Hope VD, Eramova I, Capurro D, Donoghoe MC. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. *Epidemiol Infect.* 2014;142:270–286.
7. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2012;57:399–420.
8. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2017;17 Suppl 1:174–251.
9. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:274–285.
10. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:690–696.
11. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol.* 2008;48:200–207.
12. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908–943.
13. Spearman CW, Sonderup MW. Health disparities in liver disease in sub-Saharan Africa. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2015;35:2063–2071.
14. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol.* 2013;58:593–608.
15. Lewis DR, Chen H-S, Cockburn MG, et al. Early estimates of SEER cancer incidence, 2014. *Cancer.* 2017;123:2524–2534.
16. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis.* 2015;19:223–238.
17. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57:675–688.
18. Younossi ZM, Park H, Dieterich D, Saab S, Ahmed A, Gordon SC. Assessment of cost of innovation versus the value of health gains associated with treatment of chronic hepatitis C in the United States: The quality-adjusted cost of care. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e5048.

19. Kaplan DE, Chapko MK, Mehta R, et al. Healthcare Costs Related to Treatment of Hepatocellular Carcinoma Among Veterans With Cirrhosis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2017. doi:10.1016/j.cgh.2017.07.024
20. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology Baltim Md.* 2016;64:1577–1586.
21. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370–398.
22. Kutala BK, Guedj J, Asselah T, et al. Impact of treatment against hepatitis C virus on overall survival of naive patients with advanced liver disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:803–810.
23. Asselah T, Boyer N, Guimont M-C, et al. Liver fibrosis is not associated with steatosis but with necroinflammation in French patients with chronic hepatitis C. *Gut.* 2003;52:1638–1643.
24. Neuman MG, Schmilovitz-Weiss H, Hilzenrat N, et al. Markers of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis and viral hepatitis C. *Int J Hepatol.* 2012;2012:231210.
25. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet Lond Engl.* 2013;381:468–475.

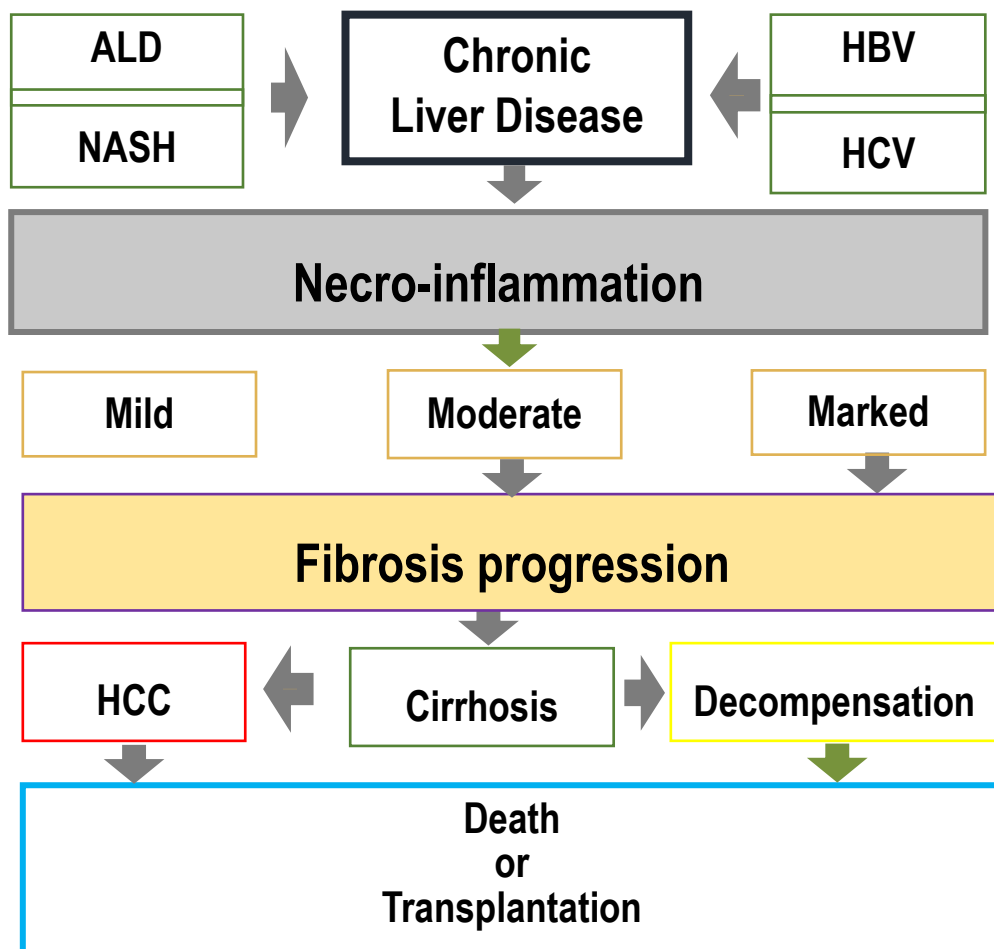
Table. The global epidemiology changes of chronic liver diseases

	N (annualy)	Prevalence	Incidence	Future Estimation 2030
HBV	4.5-6 Million	3.6%	240 Million	120 Million*
HCV	3-4 Million	2.5%	170 Million	85 Million*
ALD	16.6 Million	4.5%	Not available	19.3 Million**
NAFLD	13.6 Million	5-8%	570 Million	16.2 Million**
NASH	2.5 Million	<4%	145 Million	3.8 Million**

*Estimation according to a prevalence model

**Estimation according to an incidence model

Fig: Necro-inflammation the key of Chronic Liver Disease procession



PHC 2018

Revue de l'année 2017

par Denis Ouzan, Hépatologue

Depuis deux ans le PHC: Paris Hépatitis Conférence est devenu le Paris Hepatology Conférence afin de couvrir le champ de toutes les maladies du foie, l'hépatite virale C, principale actualité des années antérieures, étant vouée à disparition. Le PHC2018 est consacré aux nouveautés dans le domaine des hépatites virales B et C, des maladies métaboliques du foie ou NASH (Non Alcoolique Stéatohépatite) et du carcinome hépatocellulaire.

Hépatites virales B et C:

Depuis 2014, nous disposons pour le virus de l'hépatite C (VHC) de traitements courts de 8 à 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 de traitements par analogues (entecavir ou tenofovir) qui permettent de mettre en rémission tous les malades. Néanmoins, ces traitements ne peuvent être arrêtés. 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) afin d'aboutir à une élimination virale. Certaines de ces molécules sont aujourd'hui à la phase toute initiale de la recherche clinique.

Un dépistage 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 les femmes enceintes (1). 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 malades (2). Il faut donc maintenant faire connaître cette recommandation au grand public et aux médecins par de larges campagnes de sensibilisation (comme cela a été fait dans les Alpes Maritimes.) Il faut également lors de ces campagnes rappeler l'efficacité et la bonne tolérance des nouveaux traitements.

Sachant que les plus fortes prévalences sont observés chez les usagers de drogue et les migrants, il est intéressant de constater la mise à disposition des TROD: tests de dépistage rapide et d'orientation diagnostique (salivaire ou sanguin par piqure au doigt). Les Trod VIH 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 plusieurs années d'attente, l'arrêté autorisant l'utilisation des TROD pour l'hépatite C par les associatifs a été publié. Les associations se sont organisées pour utiliser cet outil complémentaire au dépistage du VIH. Le multiplot, dispositif unique proposant un TROD VIH/VHB/VHC devrait être autorisé au cours de l'année 2018.

L'année 2017 a été pour notre pays, l'année du traitement pour tous, rejoignant ainsi plusieurs pays d'Europe (l'Allemagne, l'Italie, l'Espagne le Portugal). Deux pays, la Géorgie et l'Égypte 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, un ordre de priorité a été instauré en France 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 donc été initialement traités et le pourcentage des malades cirrhotiques a progressivement diminué au cours de ces trois dernières années passant de 65 % en 2014 à 13% en 2017.

Le traitement de tous les malades virémiques quel que soit le stade de fibrose a été autorisé en France au début de l'année 2017.

Traiter de façon large avec la dynamique actuelle par les médecins spécialistes (actuellement les seuls habilités à prescrire) des hôpitaux universitaires, généraux et du secteur libéral a permis de guérir en moyenne 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 (3). 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 enjeux qui pourrait prévenir la transmission du VHC, qui en dehors de cette population diffuse peu ou 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 prises en charge dans les différents foyers maintenant répartis sur toute la France.

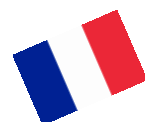
La dernière étape de l'éradication passe probablement par un dépistage systématique de l'hépatite C et à minima un dosage des transaminases pour tous à la recherche de maladie chronique du foie

Le principe général du traitement de l'hépatite C repose sur une combinaison d'au moins deux molécules pour une durée 8 à 12 semaines, sans ribavirine selon le génotype et le profil du malade (avec ou sans cirrhose) (5,6). Les associations les plus fréquemment utilisées en 2017 sont: Harvoni® (génotype 1a et 4), Viekirax® ± Exviera® (génotype 1b et 4) et Zepatier® (génotype 1 et 4) et Eplusa® (tout génotype). Enfin deux nouvelles associations pangénotypiques seront disponibles en 2018 : le sofosbuvir associé au velpatasvir et au voxilaprevir (Vosevi®), le glecaprevir au pibrentasvir (Maviret®). Ces deux dernières associations ont la particularité de rester actives dans la situation très rare, d'échec aux AAD de première génération (7).

En 2018, nous disposerons de 3 stratégies pangénotypiques : Eplusa® Maviret® et Vosevi®. Maviret® traitera en 8 semaines les patients sans cirrhose, et en 12 semaines ceux avec cirrhose. Le Vosevi® sera réservé aux échecs d'un premier traitement par antiviraux oraux.

Baromètre de l'éradication de l'hépatite C en France

en 2017, 18800 personnes ont guéri de l'hépatite C



Le baromètre de l'éradication de l'hépatite C est un outil dynamique de mesure de l'incidence de l'hépatite C en France métropolitaine.

Il est mené sous l'égide d'un comité scientifique composé d'hépatologues impliqués dans la prise en charge de l'hépatite C :

- Pr. Victor DE LEDINGHEN - Hépatologue au CHU de Bordeaux

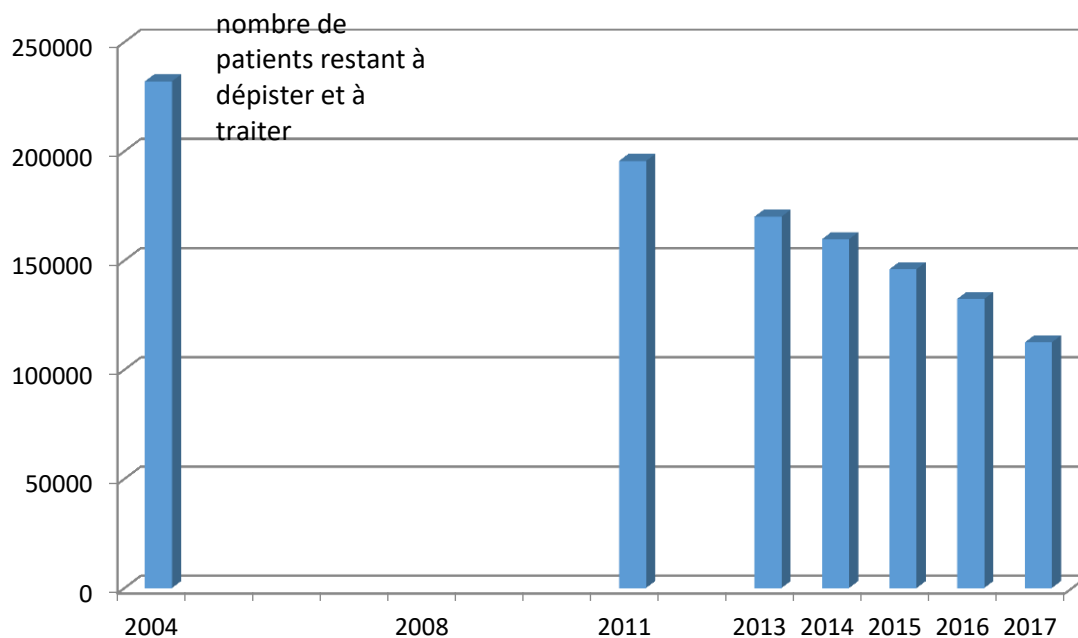
- Dr. Marc BOURLIERE - Hépatologue à l'Hôpital Saint-Joseph de Marseille
- Dr. Pascal MELIN - Hépatologue au CH Saint-Dizier
- Dr. Françoise ROUDOT-THORAVALE - Hépatologue au CHU Mondor

Cette étude épidémiologique bénéficie du soutien institutionnel du laboratoire Gilead

Le baromètre de l'éradication de l'hépatite C permet de mesurer avec précision sur le territoire le nombre de patients porteurs du virus de l'hépatite C.

D'après les modélisations et les enquêtes épidémiologiques menées en 2004 et 2011, on estime qu'il restait en janvier 2014, 170000 patients porteurs du virus. En fonction des données de ventes des différents traitements, des durées de traitement actualisées au fur et à mesure, et de taux de guérison issus de données de vraie vie en France, un modèle a été construit, qui est ajusté aux données publiées par la CNAM lorsqu'elles sont disponibles. Ainsi, en 2014, 10292 patients ont guéri, en 2015, 13708 patients ont guéri, en 2016, 13648 patients ont guéri, et en 2017, 19900 patients ont guéri.

D'après les chiffres retrouvés par le modèle, corrigés par les données issues de la CNAM, permet d'obtenir des résultats réguliers (trimestriels), pouvant suivre la progression de l'éradication.



Stéatohépatite non alcoolique (NASH) ou foie gras : une maladie fréquente, mais encore peu évoquée

D'évolution lente, la NASH a longtemps été méconnue. 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 inexpliquées du bilan hépatique. Liée au surpoids et à l'obésité, les maladies du foie gras sont en progression dans les pays industrialisés. La stéatose pure (absence d'inflammation, de ballonnisation et de fibrose), un stade qui précède la NASH toucherait 15 à 20% et la NASH 1% de la population française. En France, un tiers des adultes sont en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) et 12% présentent une obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (8).

La maladie du foie gras pourrait être reconnue par le dosage des transaminases qui représente un moyen simple de dépistage de toutes les maladies du foie (tout en sachant que dans certains cas de NASH le dosage des transaminases peut être strictement normal). L'échographie abdominale est un examen fréquemment prescrit qui permet d'alerter sur le caractère hyperéchogène du foie témoin de stéatose.

Deux études de dépistage de la fibrose hépatique par Fibroscan en médecine générale ont été rapportées au dernier congrès de l'AASLD. Dans ces deux études la prévalence d'une fibrose significative (élasticité hépatique $> 7 \text{ KPa}$) était de 17%. Le dépistage de la fibrose hépatique en médecine générale représente donc le défi de ces prochaines années, permettant ainsi un dépistage et une prévention de la cirrhose et du cancer du foie.

Le foie gras est l'une des conséquences de l'insulinorésistance. Il représente 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 HDLcholestérol. La NASH est due à un afflux d'acides gras libres du tissu adipeux vers le foie, où ceux-ci sont stockés dans les cellules et déclenchent alors un processus oxydatif et une toxicité mitochondriale aboutissant à la destruction des cellules hépatiques (9). Le caractère silencieux de la NASH, l'absence de corrélation entre la biologie et l'histologie ont ouvert la voie des 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 conduire à 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 la survenue d'un carcinome hépatocellulaire qui peut survenir même en l'absence de cirrhose constituée (12). L'importance des complications cardiaque ou vasculaire, (20 fois plus fréquentes), implique chez les patients une

La prise en charge de la NASH dans la vraie vie peut être évaluée à travers les enquêtes de pratique auprès des médecins. Ces études réalisées en Europe (dont une auprès des gastroentérologues Français) et aux Etats unis indiquent clairement que les NASH reste une pathologie sous diagnostiquée non seulement par les médecins généralistes, mais également par les spécialistes. Ces études indiquent également une grande hétérogénéité des pratiques pour le dépistage et la prise en charge des patients ayant une NASH et une faible adhésion aux recommandations par les sociétés savantes.

Ces résultats soulignent l'importance de diffuser des programmes d'éducatifs sur la NASH auprès de la communauté médicale et de promouvoir l'utilisation de tests simples pour le dépistage des malades.

Les études de cohorte observationnelles en cours devraient permettre de mieux connaître la réalité de la prise en charge des patients ayant une NASH en Europe et aux Etats Unis.

Lawrence Serfaty, Chef du département Hépatologie, Hôpital Hautepierre, Université de Strasbourg

évaluation cardiovasculaire régulière (12). 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 NASH (13).

La relation entre l'intensité de perte du poids et la résolution de la NASH a été démontée 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 des 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 cas (14). 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 les chez les diabétiques avec une amélioration de la NASH et du diabète (15).

Aucun des traitements médicamenteux de première génération (Metformine, Omega 3, acide ursodesoxycholique, statines, pyoglitazone) n'a été retenu dans les recommandations des sociétés savantes à l'exception de la vitamine E (12). 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), le liraglutide (agoniste des récepteurs du Glucagon LP agissant sur l'insulinosecretion et l'insulinosensibilité), le Cenicriviroc (inhibiteur de récepteurs de l'inflammation) et le Selonsertid (inhibiteur ASK1 de l'apoptose) 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 prurit (16) 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 fibrose (17). De la même façon le Cenicriviroc et le Selonsertid n'ont pas montré une efficacité significative sur le critère principal de jugement de l'essai (7).

Les résultats à moyen terme de la seconde vague de très nombreux médicaments candidats ne sont pas encore connus. Ces médicaments ciblent spécifiquement l'accumulation de la graisse dans le foie, la fibrose ou l'inflammation : BMS-986036, GS-4997, GS 9076, LMB 763, LJM 452, JKB 121, Volixibat, Emricasan, Sémaglutide, Aramchol.

Face à la NASH, et compte tenu des enjeux en termes de fréquence, la recherche thérapeutique a explosée mais reste à ce jour, peu concluante. En l'absence de pilule miracle et quel que soit cette pilule, le socle du traitement de la NASH repose les 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 ans (8). 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 hépatocellulaire

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. Le cancer du foie est presque toujours associé à une maladie chronique du foie dont les causes principales sont la consommation excessive et prolongée d'alcool, les infections chroniques par les virus des hépatites B et C, et le syndrome métabolique. Dépister la fibrose en médecine générale pourrait prévenir la constitution d'une cirrhose et donc du cancer. En cas de cirrhose, l'incidence du cancer du foie est d'environ 2 % par ans. Tout malade ayant une cirrhose est donc à risque élevé de cancer et doit bénéficier d'une surveillance. Tout retard dans la détection et le diagnostic du cancer met donc 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 thérapies curatives telles que la destruction percutanée des nodules ou la transplantation hépatique qui sont venues s'ajouter à la résection (20). 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 1700 patients souffrant de cirrhose virales B ou C compensée (23). 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. Plusieurs axes d'optimisation pourraient améliorer le dépistage du CHC : meilleur 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 de sa diffusion, la seule possibilité est un traitement palliatif. La recherche d'un traitement médical palliatif 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'efficacité (24). Néanmoins, le bénéfice en termes de survie reste relativement modeste (24). Les autres antiangiogéniques (sunitinib, brivanib, linifamib, erlotinib) n'ont pas montré, d'efficacité supérieure au sorafenib. Le regorafenib est le seul agent qui a montré une augmentation de survie en deuxième ligne chez des sujets non contrôlés par le sorafenid (25). L'immunothérapie représente une nouvelle piste contre les formes avancées de CHC. Présentés dans le cadre de l'AASLD 2017, les résultats à long terme de l'étude Checkmate utilisant le nivolumab, anticorps anti-PD-1 ont été présentés. Chez 262 patients atteints de CHC avancé (80 naïf et 142 prétraités par le sorafenib en progression tumorale), une stabilisation tumorale a été obtenue chez la moitié des patients (7). La médiane de survie est de 15,7 mois pour les patients prétraités par sorafenib et de 28,6 mois chez les malades naïfs (7). Ces résultats très

intéressants, voisins de ce qui a été observé pour d'autres tumeurs, laissent à penser que l'immunothérapie va probablement bouleverser le traitement du CHC.

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 traités (26). Le débat a été très vif sur cette question, sachant que les données émanant des cohortes françaises ne confirment pas cette tendance (27). 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

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.2016.03.025>
7. The AASLD Meeting Boston November 2017. *Hepatology* 2017
8. ObEpi. http://www.roche.fr/home/recherche/domaines_therapeutiques/cardio_metabolisme/enquete_nation_ale_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 <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>
23. 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
24. 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
25. 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.]
26. 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