

62^e congrès AASLD

San Francisco du 4 au 8 novembre 2011

Coordination

Jean-Pierre Bronowicki - CHU Nancy

Co-Coordination

Georges-Philippe Pageaux - CHU Montpellier

Rédaction

Marc Bourlière - Hôpital Saint-Joseph, Marseille

Philippe Mathurin - CHU Lille

Alexandre Pariente - CH Pau

Faouzi Saliba - Hôpital Paul-Brousse, Villejuif

Philippe Sogni - Hôpital Cochin, Paris

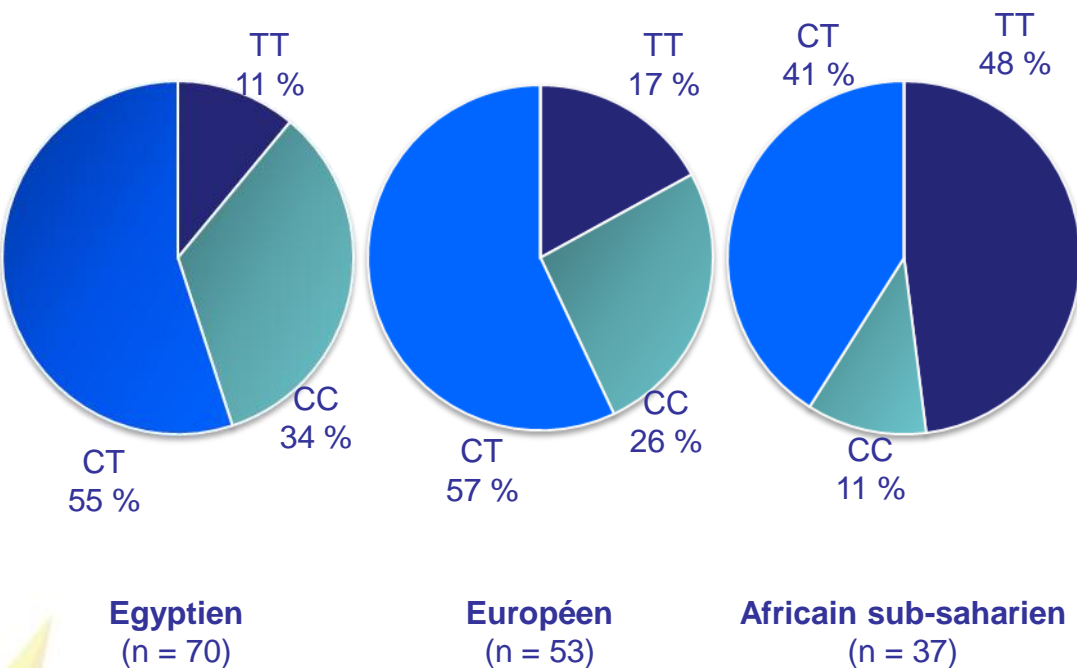
Albert Tran - CHU Nice

VHC

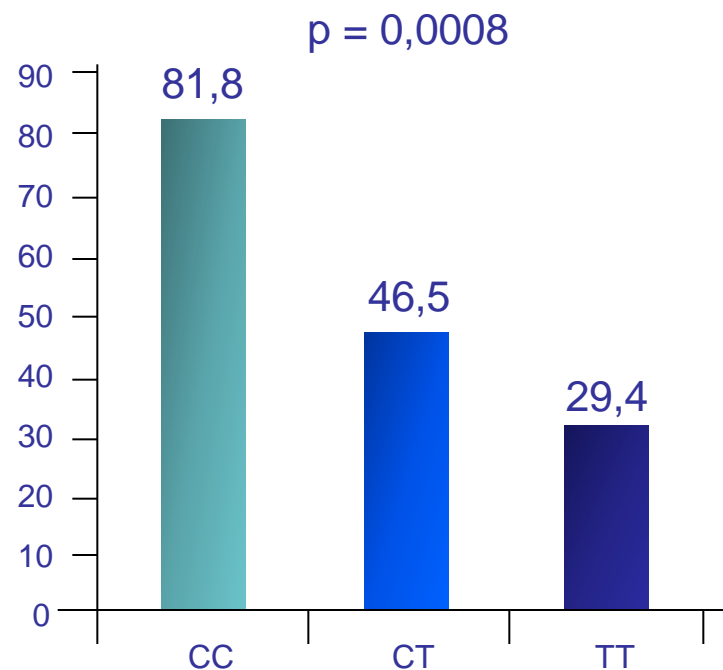
Bithérapie

- Cohorte de 164 patients VHC génotype 4
- 82 traités par bithérapie pégylée

Polymorphisme IL28B chez génotype 4 et origine ethnique

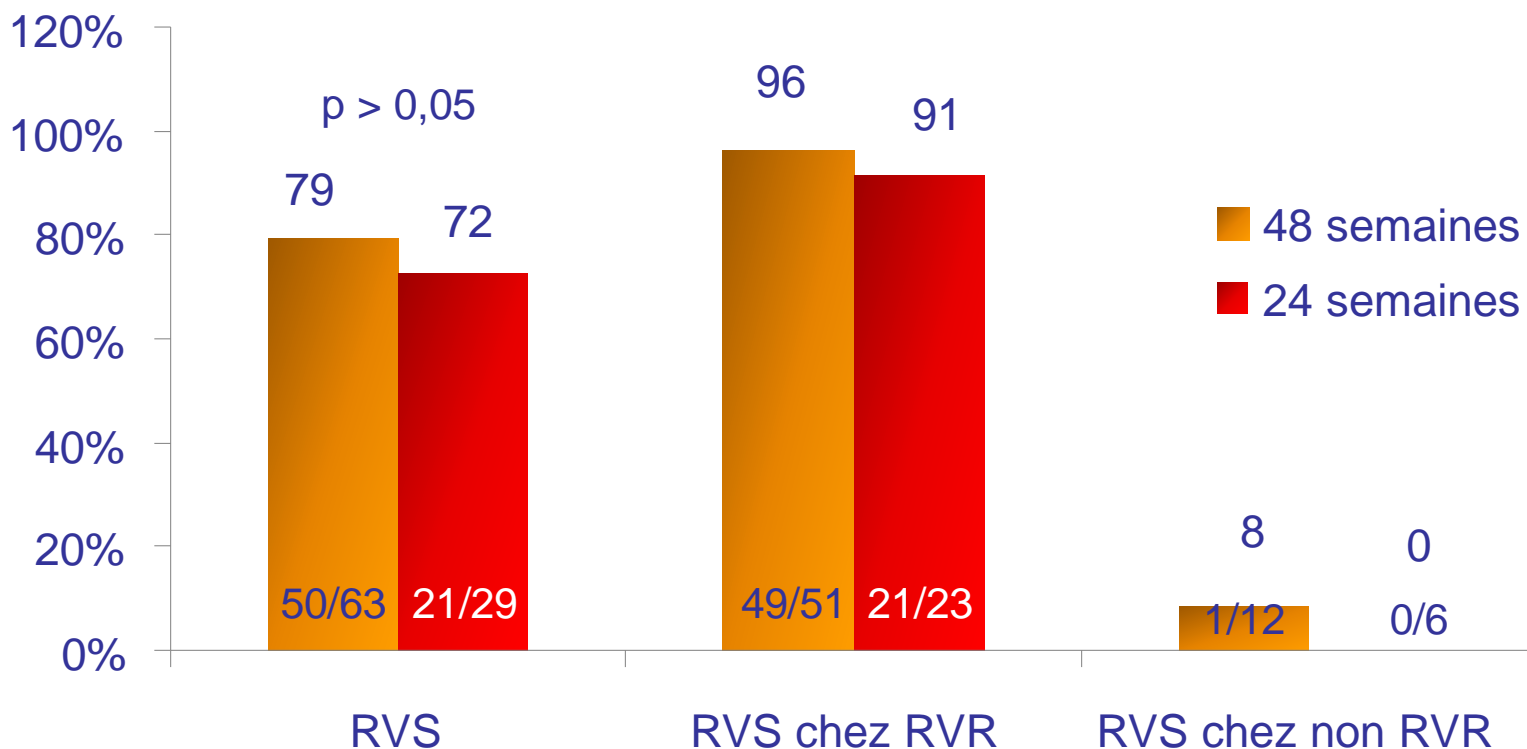


Polymorphisme IL28B chez génotype 4 et RVS à la bithérapie pégylée



Traitement des hépatites C de génotype 6 par bithérapie pégylée

- Etude randomisée (1: 2) monocentrique vietnamienne : 24 vs 48 semaines bithérapie pégylée
- PEG-IFN α -2a (180 μ g/sem) + ribavirine 15 mg/kg/j
- 92 patients VHC naïfs génotype 6



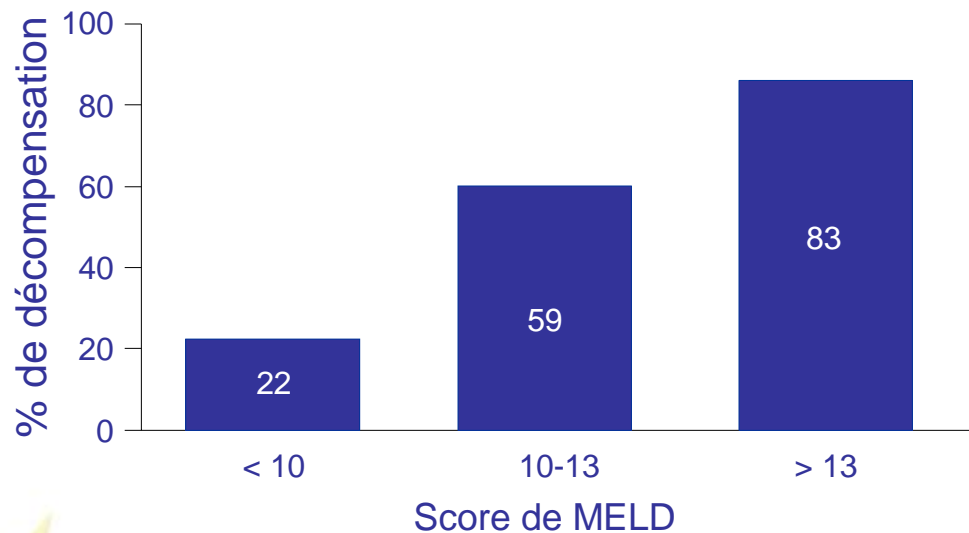
→ Une bithérapie de 24 semaines serait suffisante en cas de RVR

Risque de décompensation sous bithérapie pegylée en cas d'hépatite C avec cirrhose

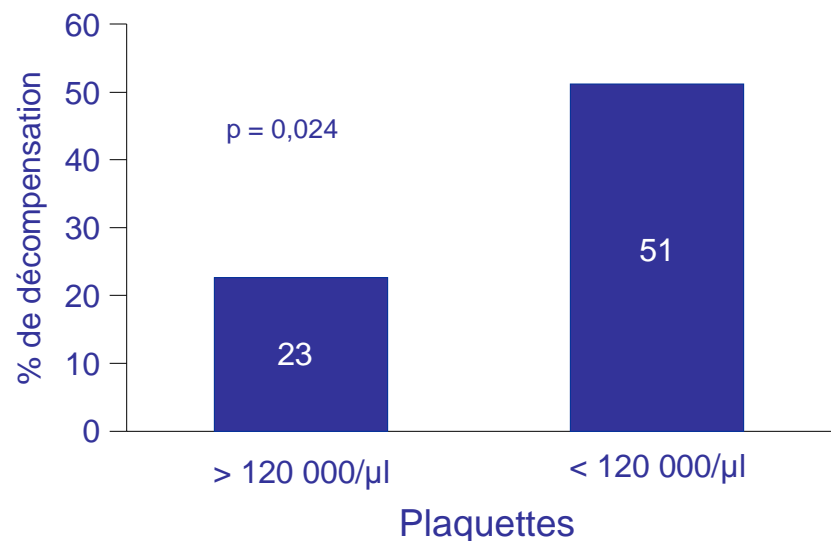
- Étude rétrospective
- 68 malades naïfs, cirrhotiques
- 51 ans en moyenne
- MELD : $9,2 \pm 2,7$
- Child-Pugh : $5,4 \pm 0,8$
- Génotype 1 : 65 % SVR 23 %
- Génotype non 1 : 35 %, SVR 34 %

Risque de décompensation

En fonction du score de MELD



En fonction des plaquettes



➔ Le score de MELD doit être inclus dans la décision préthérapeutique

Silymarine et hépatite C : un excellent placebo (1)

- Etude prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée, en double aveugle : silymarine en 3 prises/j 420 ou 700 mg/j
- 154 patients VHC, non répondeurs à l'interféron

Schéma de l'étude



Evaluation
(n = 234)

Eligible
(n = 154)

Non éligible
(n = 80)

Placebo
(n = 52)

Silymarine
420 mg
(n = 50)

Silymarine
700 mg
(n = 52)

Raisons de l'énligibilité
- ALAT < 65 UI : 51
- diabète non contrôlé : 8
- usager de drogue : 6
- retrait de
consentement : 9

Evaluation
complète
à 24 sem.
(n = 50)

Evaluation
complète
à 24 sem.
(n = 44)

Evaluation
complète
à 24 sem.
(n = 44)

Objectifs primaires :

- ALAT \leq 45 UI à S24
- ALAT : diminution d'au moins 50 % et < 65 UI

Objectifs secondaires :

- Modifications ALAT, ARN VHC
- Effets indésirables
- Adhésion au traitement
- Qualité de vie
- Pharmacocinétique Silybine A

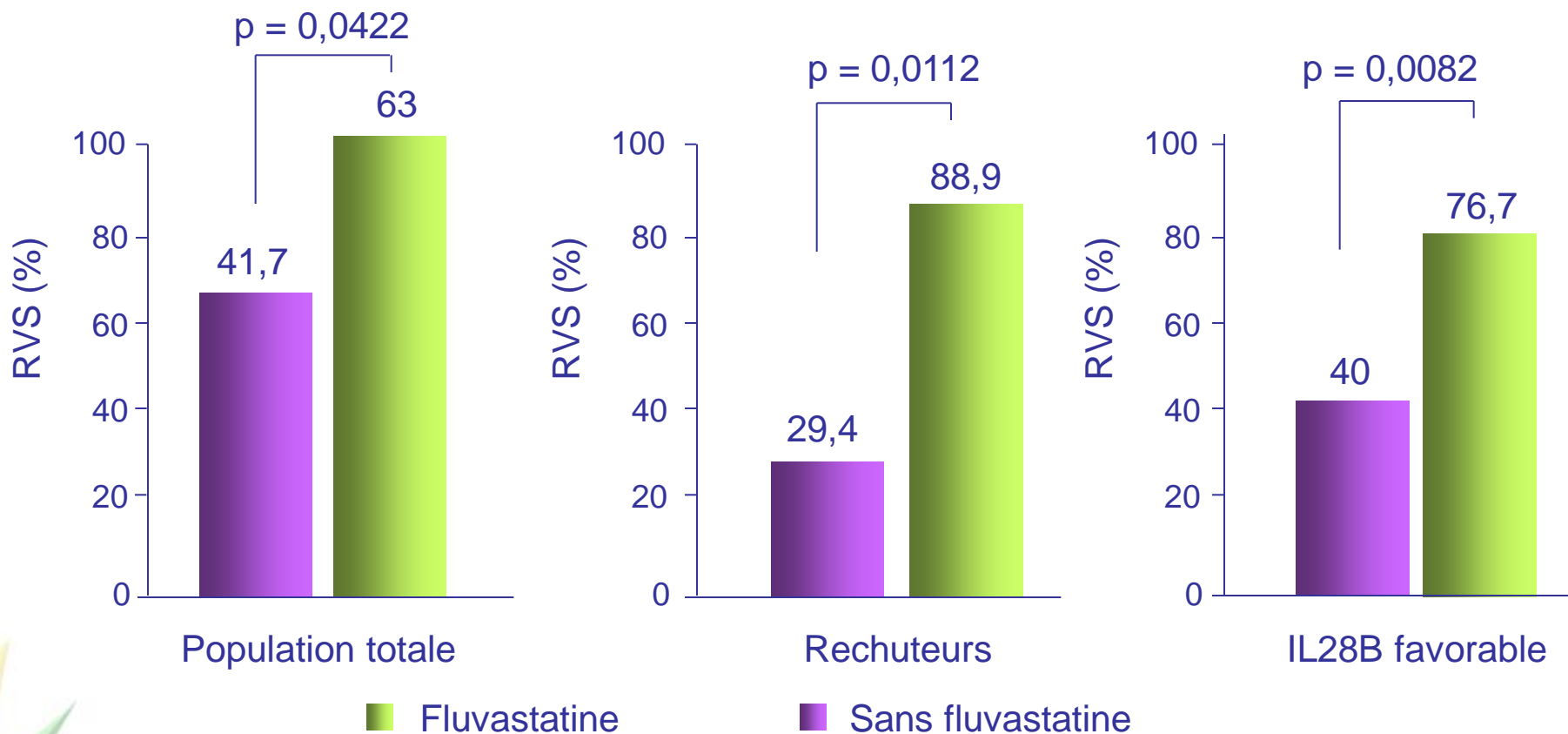
Objectifs primaires en ITT

Objectifs primaires	Placebo (n = 52)	Silymarine 420 mg (n = 50)	Silymarine 700 mg (n = 52)	p
ALT ≤ 45 UI	1 (1,9 %)	2 (4 %)	2 (4 %)	0,8
Diminution ≥ 50 % ALAT et < 65 UI	2 (3,8 %)	1 (2 %)	2 (3,8 %)	0,8
L' un des deux	2 (3,8 %)	2 (4 %)	2 (3,8 %)	1

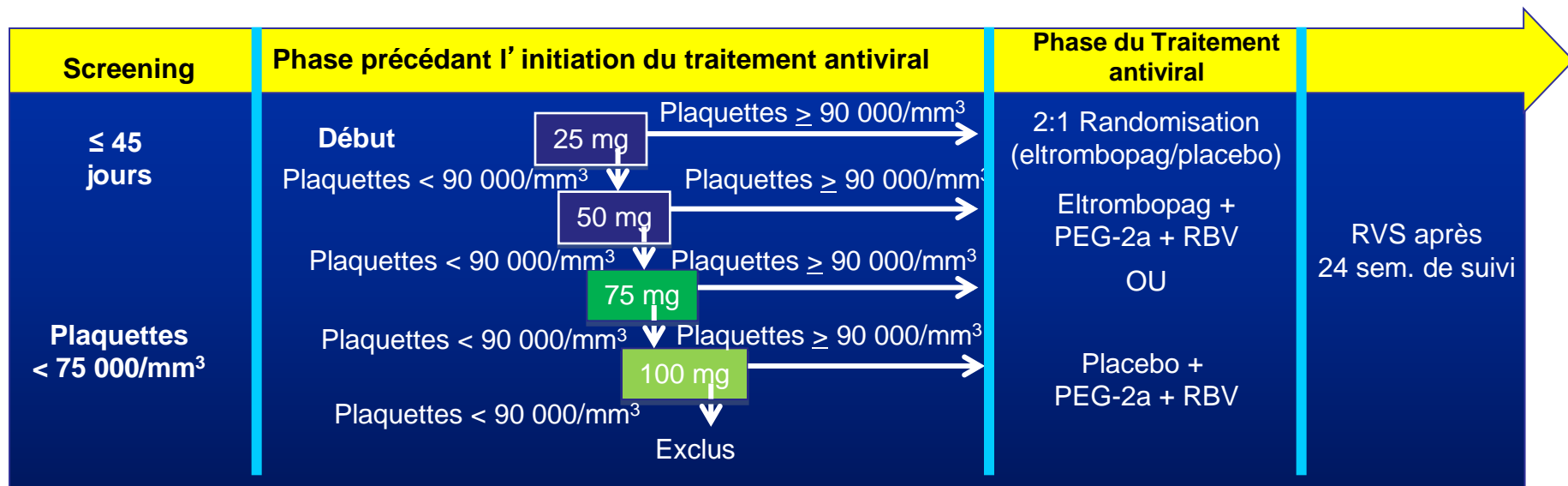
➔ Aucune efficacité de la silymarine sur l'objectif primaire

- Etude randomisée en ouvert, testant PEG-IFN/RBV \pm fluvastatine chez 101 patients naïfs ou non
- Analyse sur 48 patients PEG-IFN/RBV vs 46 patients PEG-IFN/RBV/fluvastatine

Réponse virologique



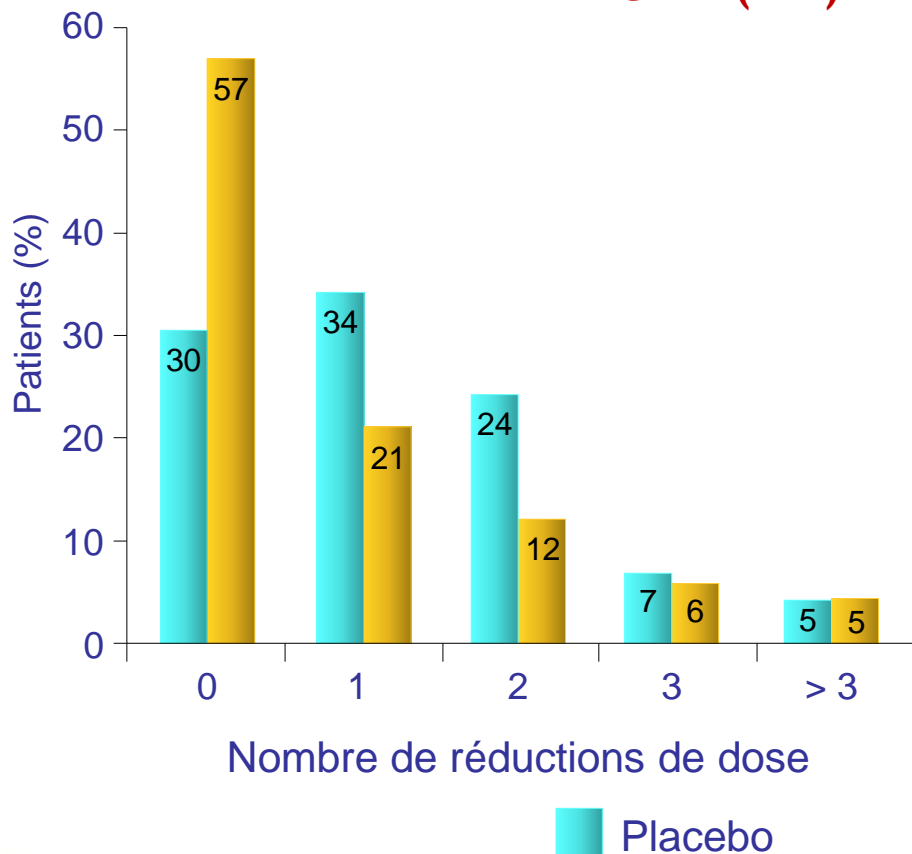
- Etude ayant testé l'efficacité de l'eltrombopag chez des patients VHC ayant une thrombopénie $\leq 75\ 000/\text{mm}^3$ et traités par bithérapie pegylée 2a



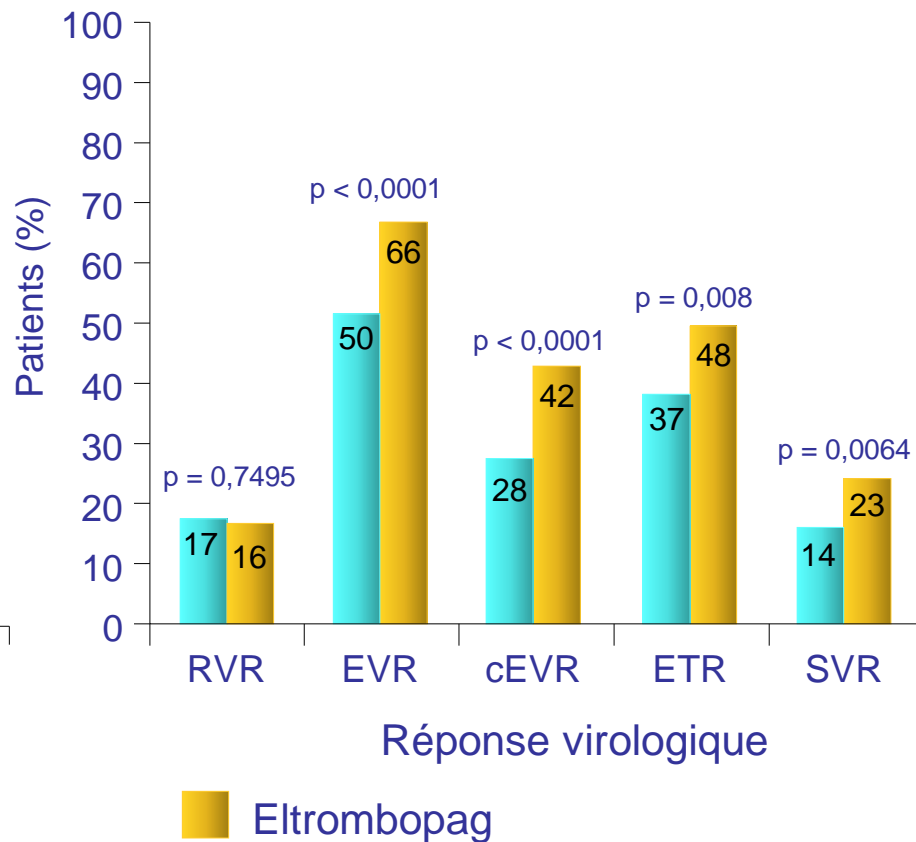
Résultats du traitement ouvert par eltrombopag

	n = 716	
Initiation du traitement antiviral, n (%)	680 (95)	
Echec dans l'obtention d'un taux de plaquettes $> 90\ 000/\text{mm}^3$	11 (2)	
Dose d'eltrombopag ayant permis l'initiation du traitement antiviral	n (%)	Taux cumulatif (%)
25 mg	451 (63)	63
50 mg	176 (25)	88
75 mg	39 (5)	93
100 mg	14 (2)	95

Réduction de la dose de l'interféron PEG-2a (ITT)

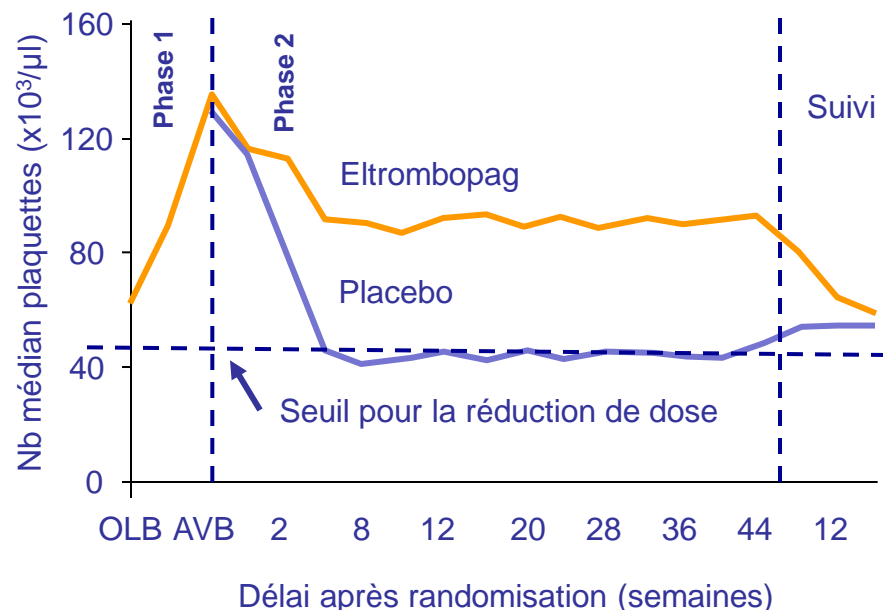


Réponse virologique (ITT)

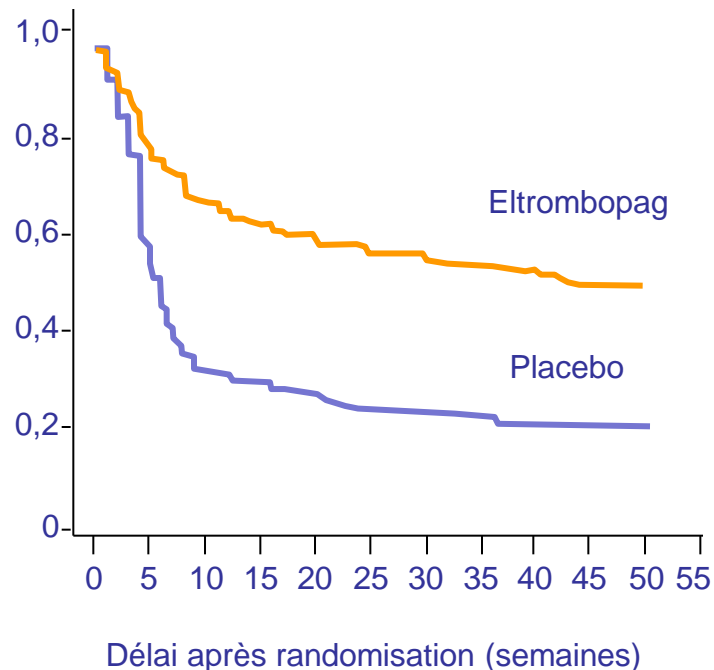


Evolution du taux de plaquettes (ITT)

Evolution des plaquette chez les 95 % avec augmentation du taux de plaquettes $> 90\ 000/\text{mm}^3$ ayant permis la randomisation



Probabilité de première diminution de la dose d'interféron pegylée-2a (ITT)



➔ L'ajout de l'eltrombopag à la bithérapie permet d'obtenir des taux de RVS plus élevés chez les patients ayant une thrombopénie $< 75\ 000$ traités par bithérapie pegylée. Cette molécule constitue un véritable progrès dans la prise en charge thérapeutique de ces patients

Telaprevir/PEG IFN/RBV chez des patients co-infectés VIH-VHC - Analyse à 6 mois (1)

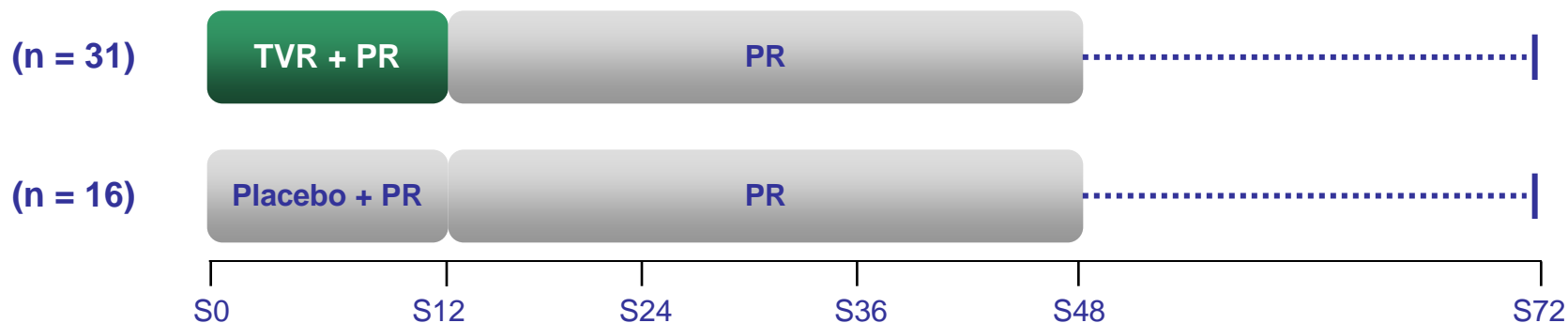
- Etude randomisée, multicentrique, phase II, patients G1 co-infectés VIH naïfs de traitement VHC

Schéma de l'étude

Partie A : sans ART



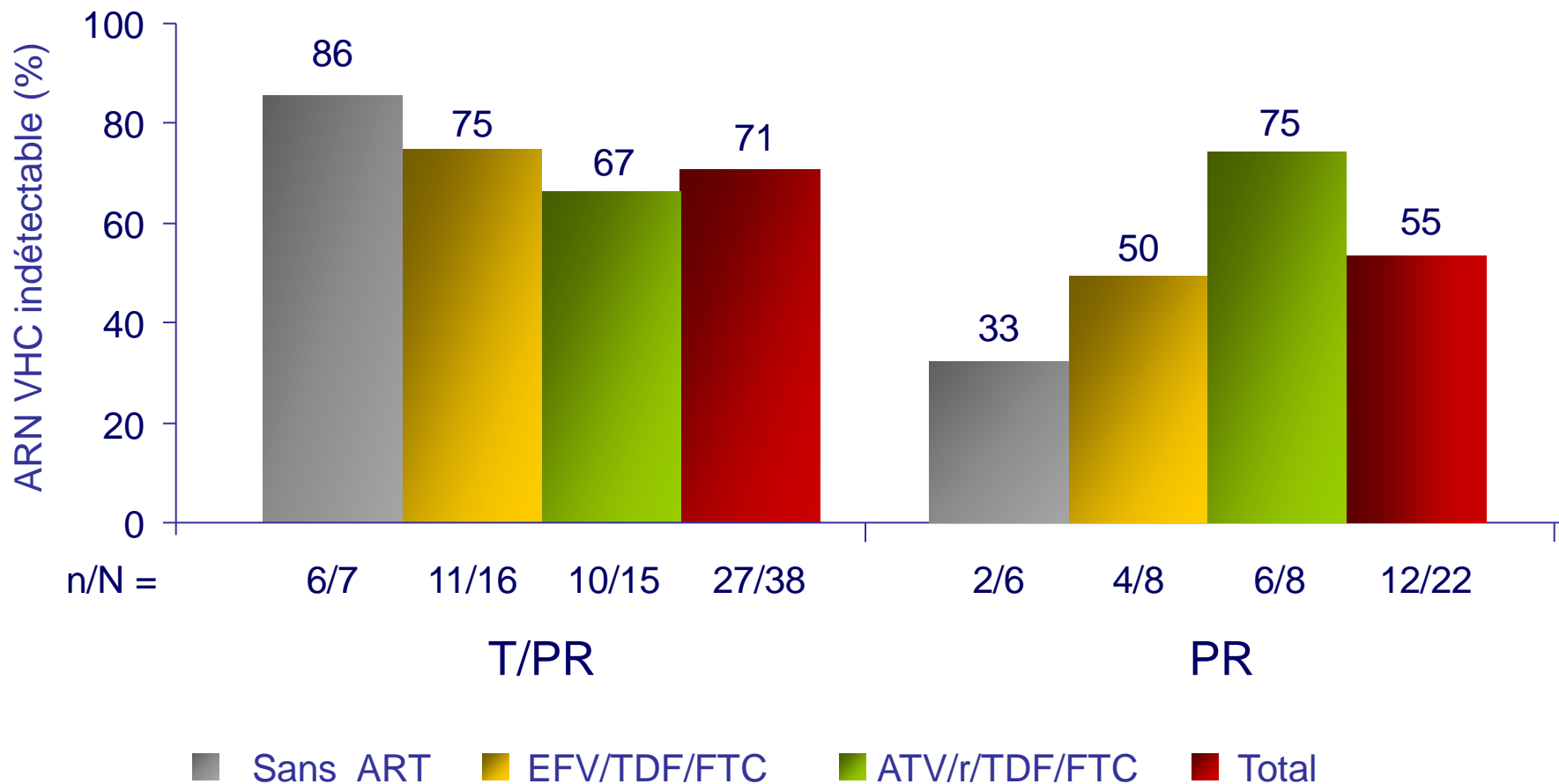
Partie B : ART* (EFV/TDF/FTC ou ATV/r + TDF + FTC ou 3TC)



*ART : anti-rétroviraux, PR : PEG-IFN α -2a 180 μ g/sem + RBV 800-1200 mg/j

Telaprevir/PEG IFN/RBV chez des patients co-infectés VIH-VHC - Analyse à 6 mois (2)

Réponse virologique à 6 mois



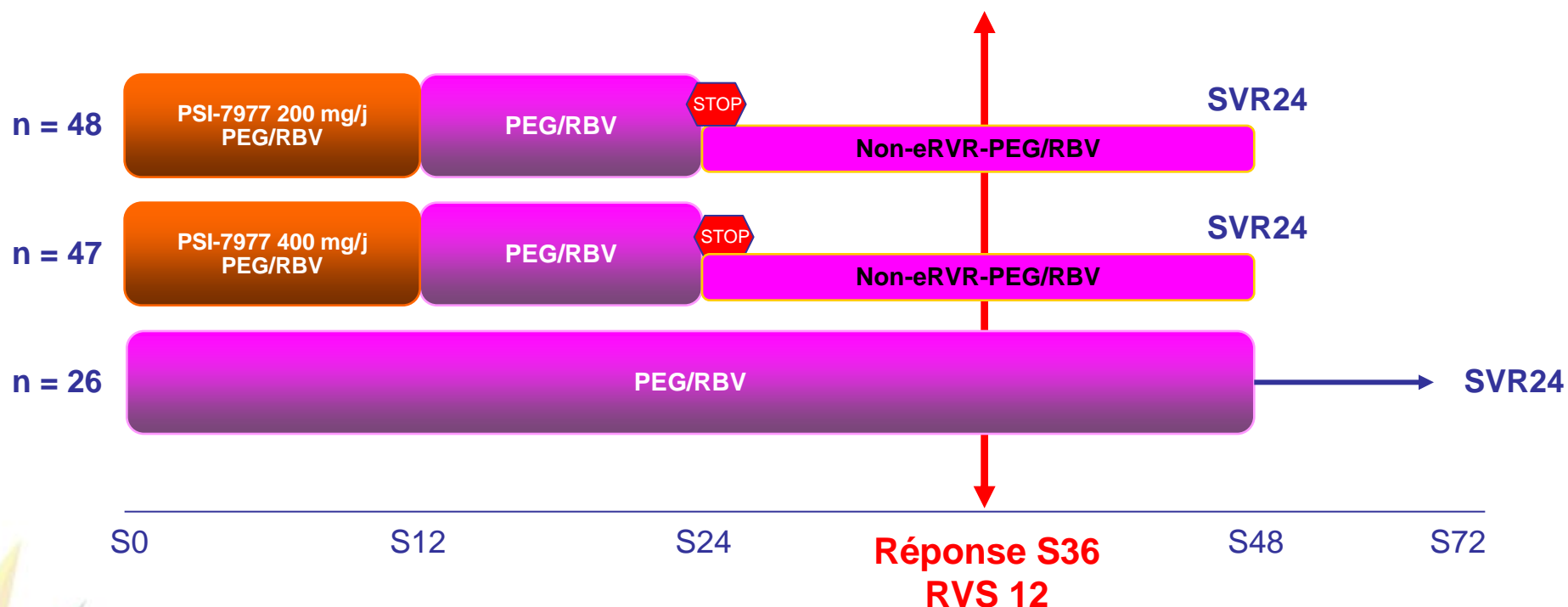
VHC

Autres nouvelles molécules

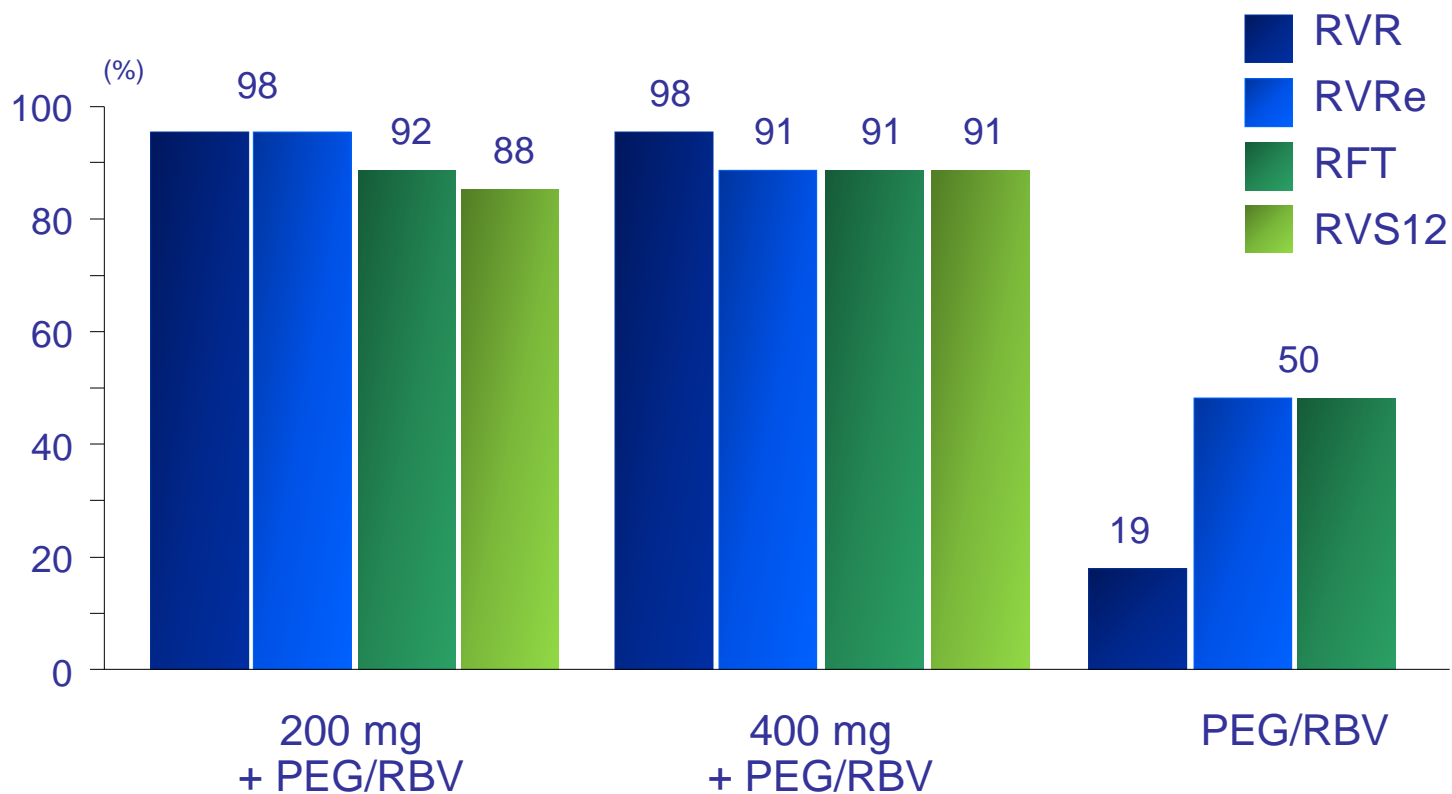
PSI-7977 chez les patients naïfs de génotype 1 (1)

- Etude phase IIb (PROTON) randomisée, contrôlée en double aveugle
- 121 patients naïfs de génotype 1, non cirrhotiques, âge moyen 51 ans, 60 % hommes, 76 % G1a, 96 % F0-F2 et 41 % IL28B CC

Schéma de l'étude

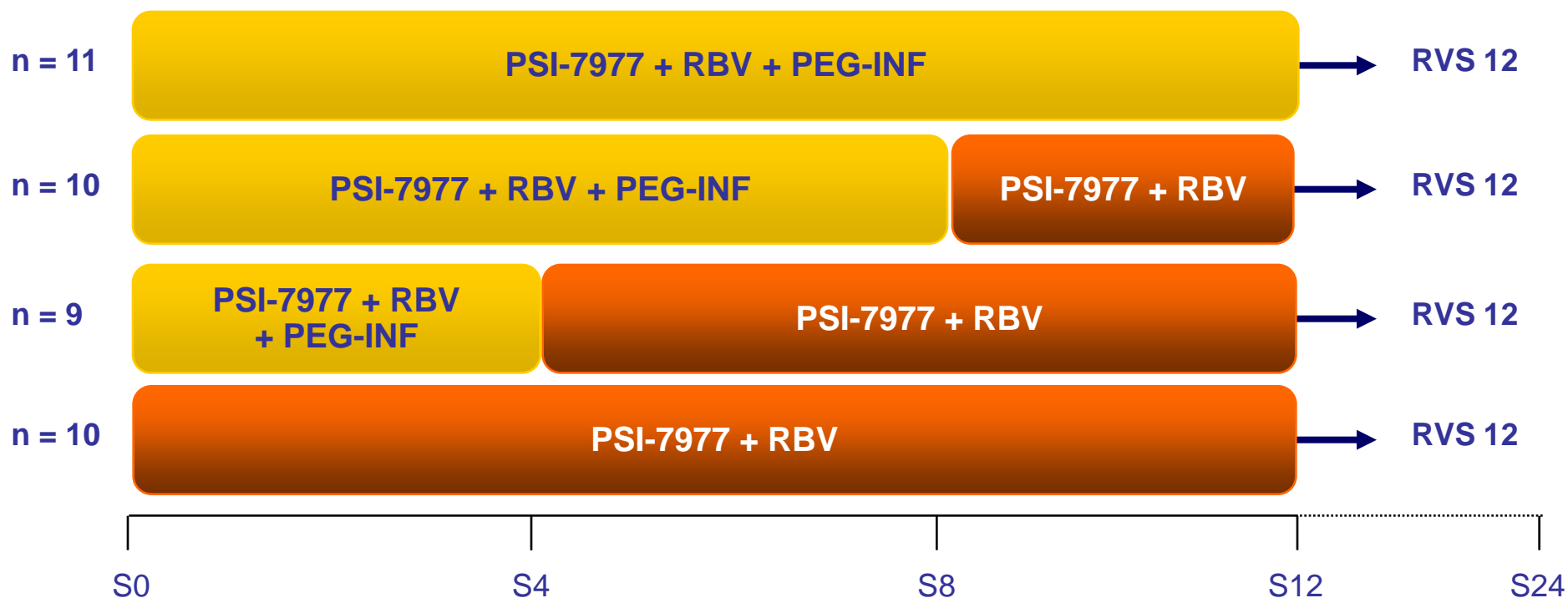


Réponse virologique en ITT



* 50% des patients PR ont atteint la fin de traitement S48

- Etude randomisée, multicentrique, patients G2/3 naïfs



ELECTRON, efficacité du PSI-7977 chez les G2/3 naïfs : l'IFN ne sera peut-être plus nécessaire (2)

Réponse virologique soutenue

Semaines	PSI-7977 RBV + PEG 12 semaines (n = 11)		PSI-7977 RBV + PEG 8 semaines (n = 10)		PSI-7977 RBV + PEG 4 semaines (n = 9)		PSI-7977 RBV sans PEG (n = 10)	
	n	% < LOD*	n	% < LOD*	n	% < LOD*	n	% < LOD*
RVS 24	6/6	100	5/5	100	5/5	100	4/4	100

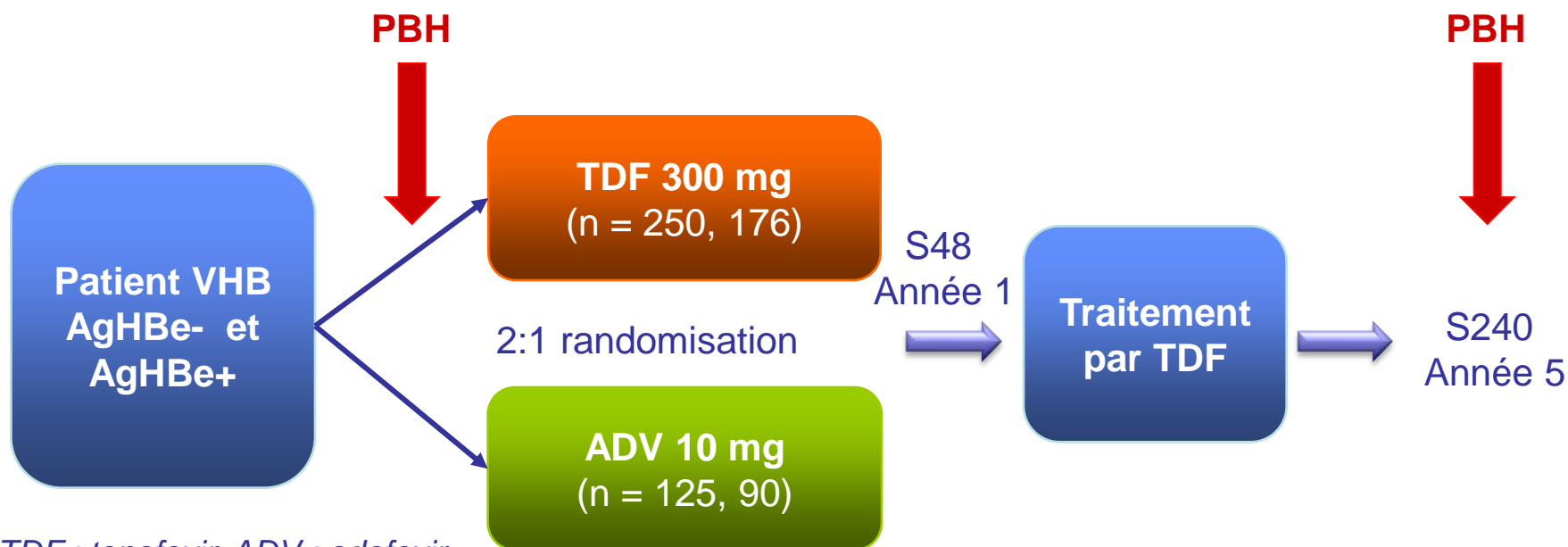
*LOD : limite de détection de la charge virale

VHB

Traitements

Tenofovir : amélioration histologique à 5 ans (1)

- Analyse histologique à 5 ans dans les études de phase III
 - Etude 102 patients AgHBe- : 74 % de double PBH J0- 5 ans
 - Etude 103 patients AgHBe+ : 67 % de double PBH J0- 5 ans



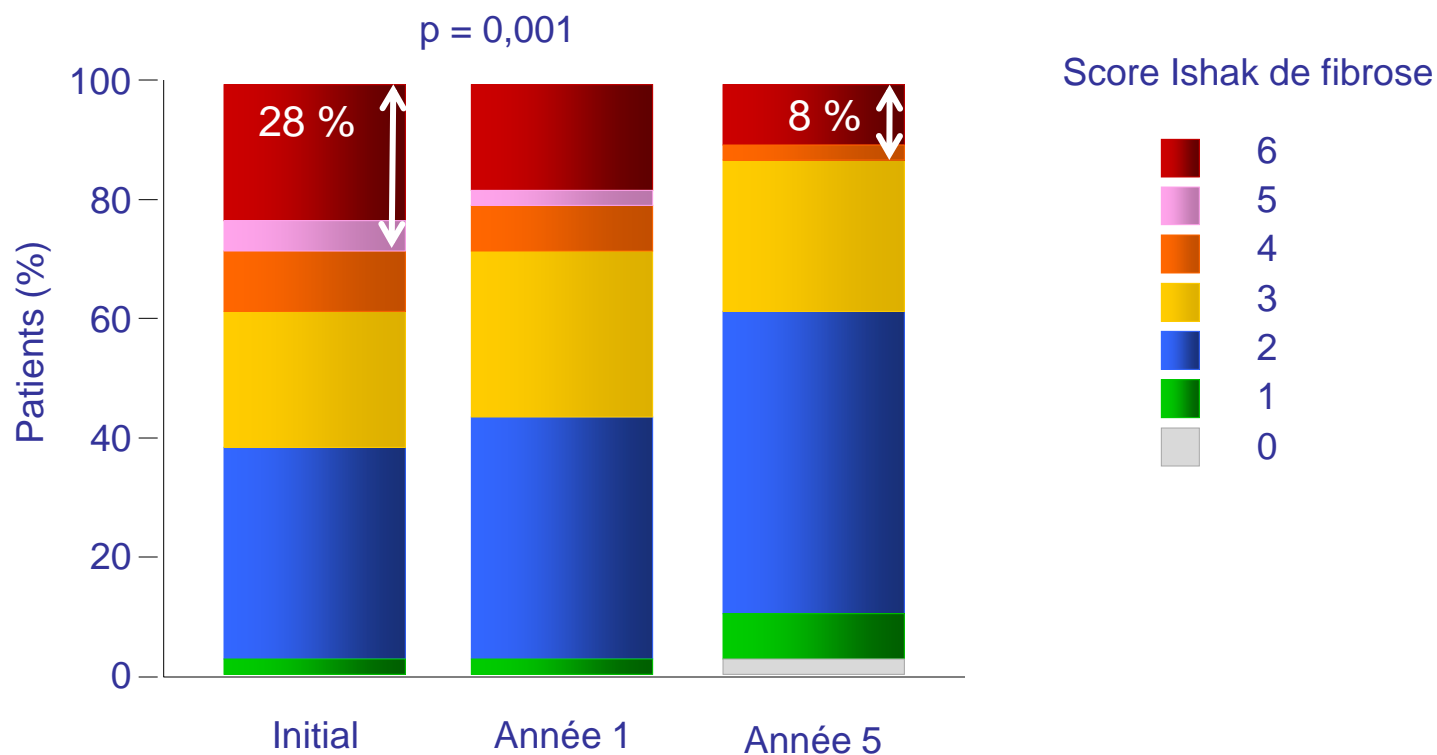
* TDF : tenofovir, ADV : adefovir

- ➔ Excellente efficacité virologique à 5 ans : ADN VHB < 69 UI/ml chez 97 % des patients AgHBe+ et 99 % des patients AgHBe-

Tenofovir : amélioration histologique à 5 ans (2)

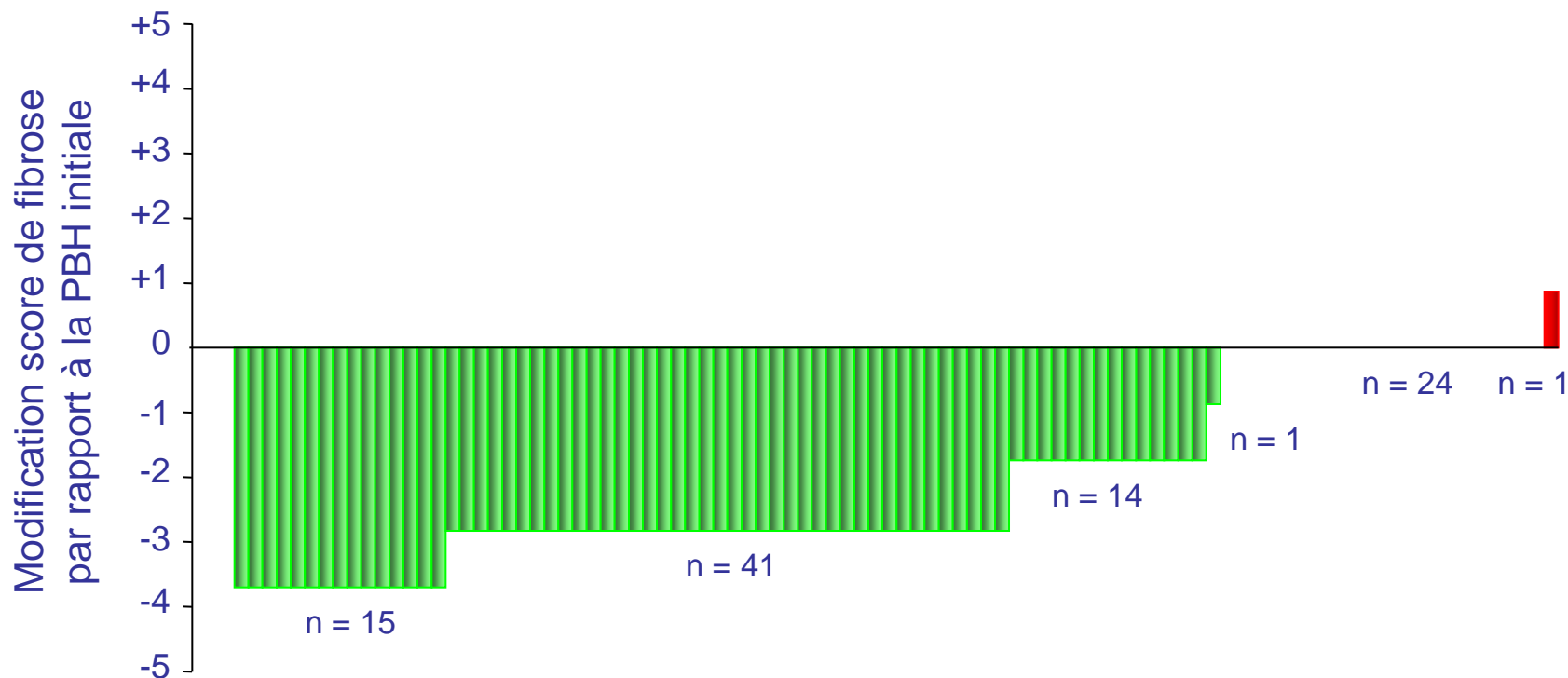
- 96 % des patients ont soit une amélioration ou une absence de modification de la fibrose

Distribution du score de fibrose (Ishak)



Tenofovir : amélioration histologique à 5 ans (3)

**Modification du score Ishak de fibrose à 5 ans
chez les patients ayant initialement une cirrhose (n = 96)**



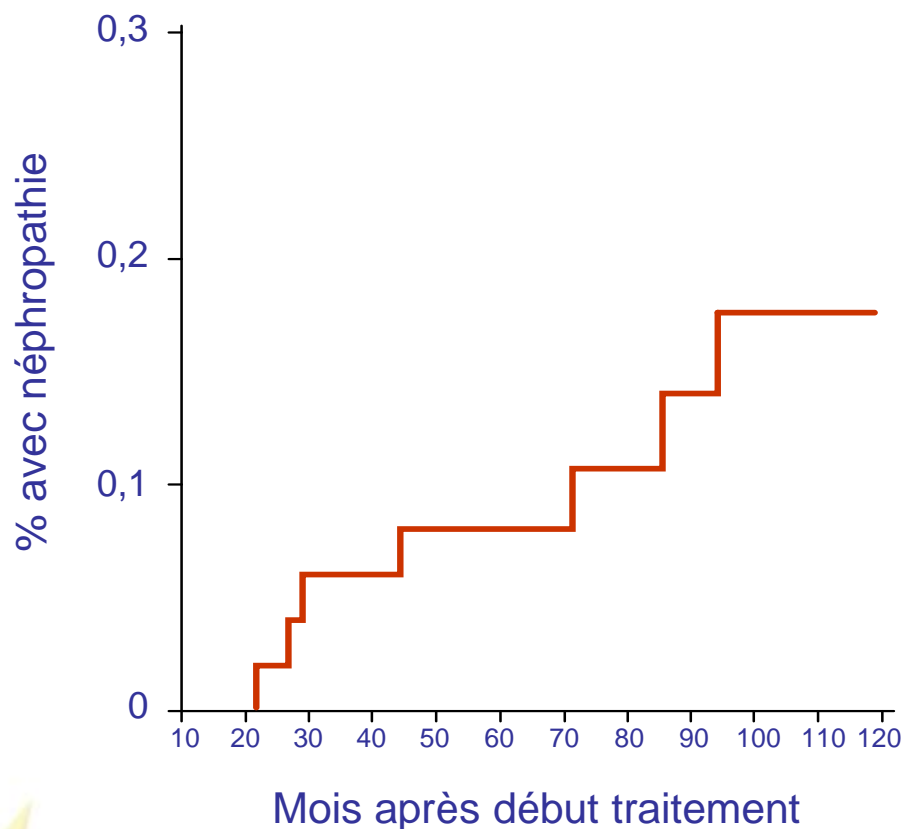
- ➔ 74 % des patients ont eu une réversion de la fibrose (score Ishak < 5)
- ➔ 73 % des patients ont diminué le score de fibrose ≥ 2 points (Ishak)
- ➔ 25 % des patients n'ont aucun changement

Néphropathie tubulaire au cours du traitement par TDF ou ADV (1)

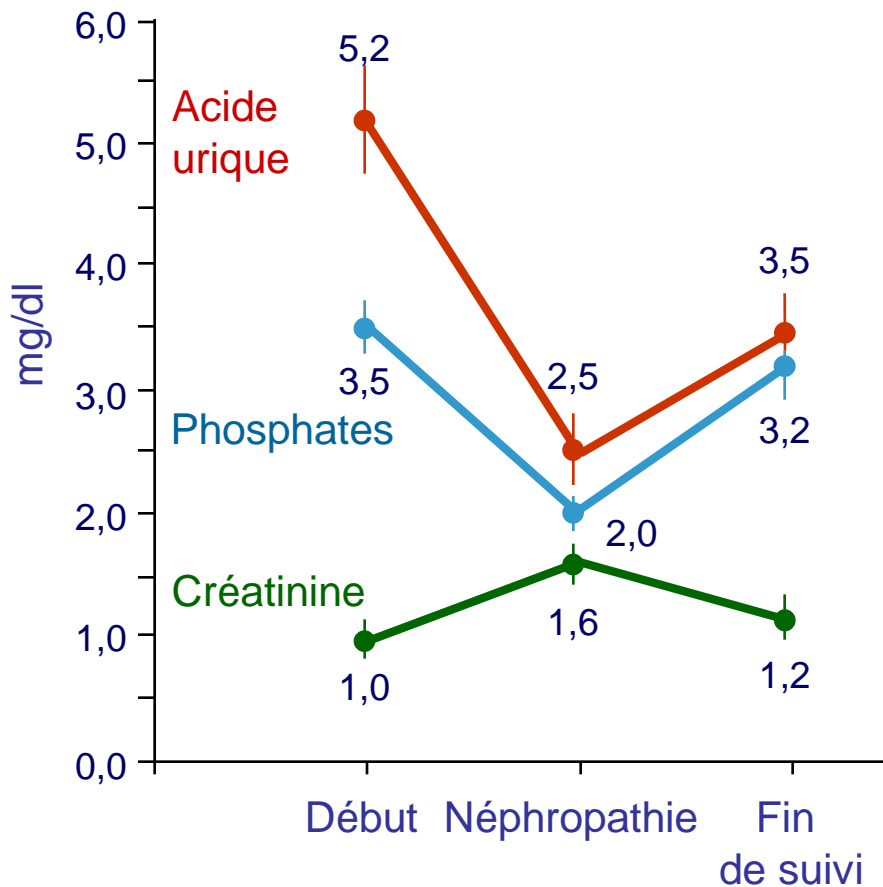
- De 2002-2007, 51 patients VHB+, suivis tous les 3 mois, traités en moyenne 6,3 ans (15 ADV, 27 ADV + LAM, 4 TDF, 5 switch ADV pour TDF)
- La néphropathie tubulaire était définie par l'hypophosphorémie et 2 des critères suivants :
 - Hypouricémie
 - ↑ créatinémie
 - Protéinurie
 - Glycosurie
- 7 patients : 6 hommes et 1 femme ont présenté ces critères

Néphropathie tubulaire au cours du traitement par TDF ou ADV (2)

Survenue de la néphropathie, 1-2 %/an après 2 ans



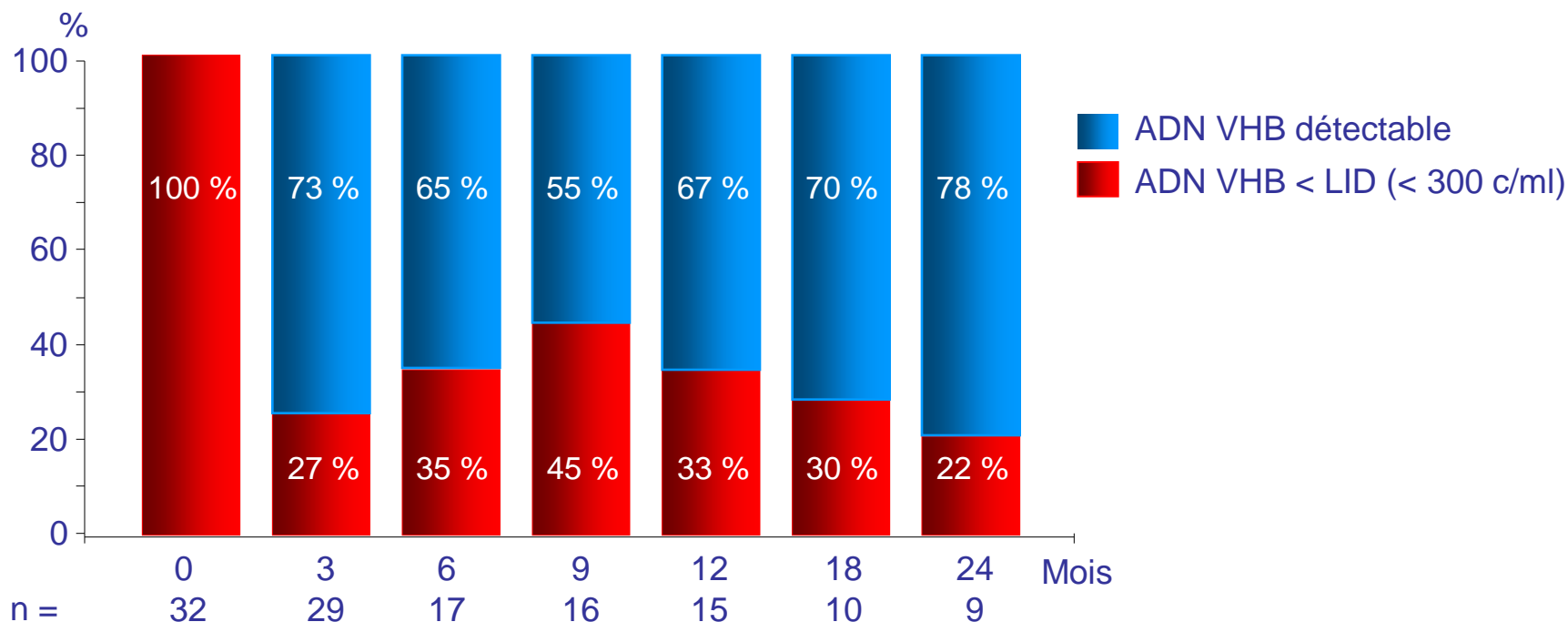
Réversibilité partielle de la néphropathie après changement avec ETV



Peut-on arrêter les traitements par analogues chez les patients VHB AgHBe négatif ? (1)

- Cohorte rétrospective de 32 patients VHB, Ag HBe négatif, sous analogues depuis 46 mois (médiane) avec un ADN VHB indétectable
- Pas de lésion histologique sévère

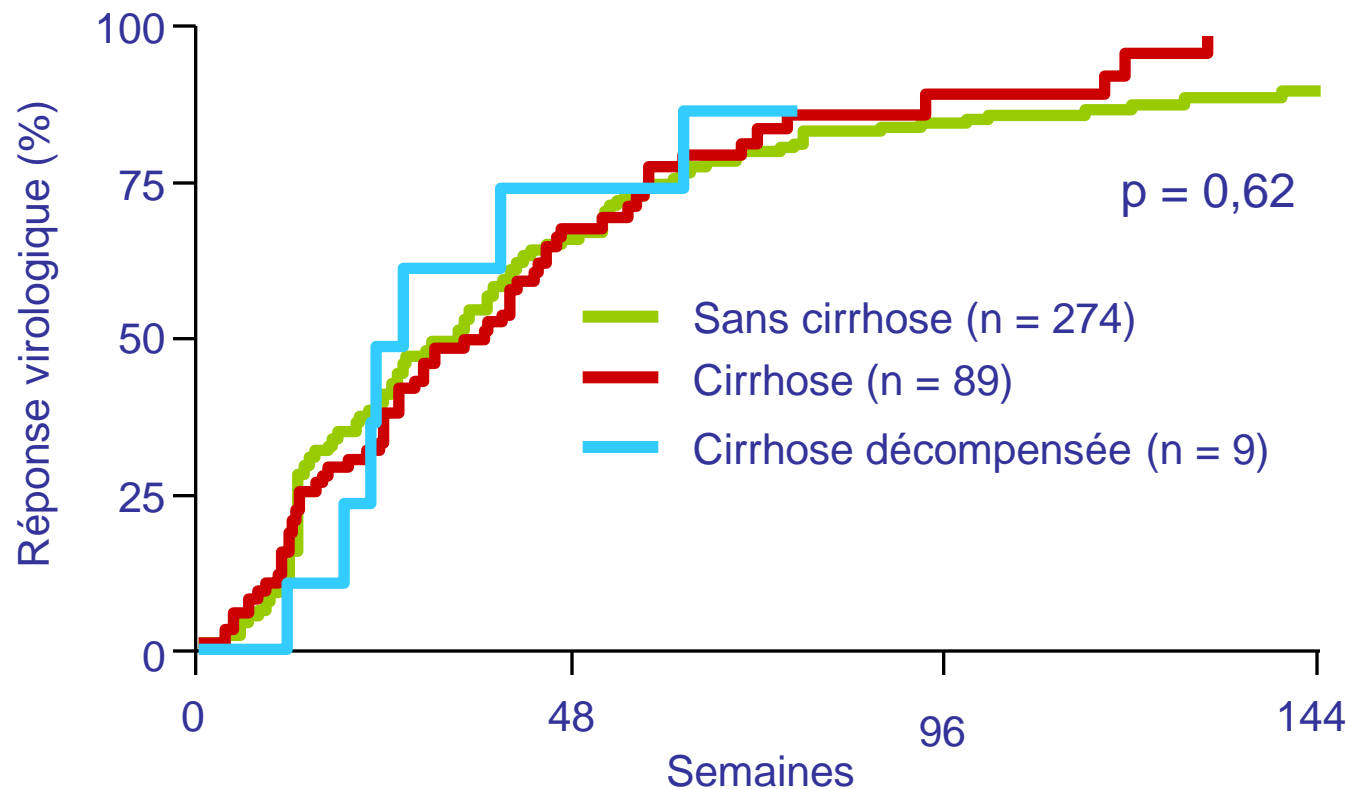
Taux ADN VHB après l'arrêt du traitement



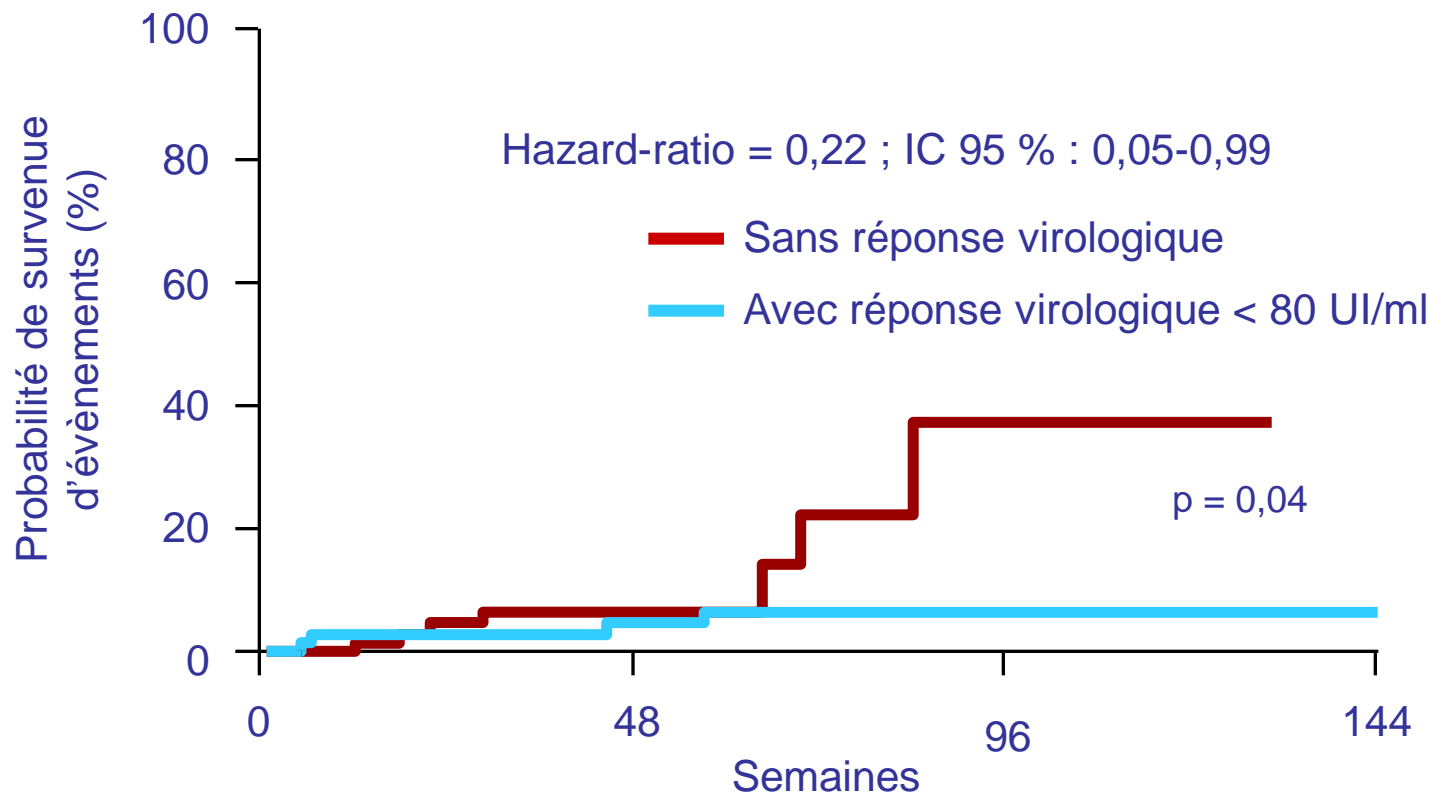
- ➔ 71,8 % des patients rechutent à l'arrêt du traitement
- ➔ 28,2 % (9) des patients gardent un ADN VHB indétectable 24 mois après l'arrêt

- Etude rétrospective dans 10 centres européens (cohorte Virgil), 372 patients VHB+ (274 non cirrhotiques, 89 cirrhotiques, 9 cirrhoses décompensées), 67-80 % hommes, 44-63 % AgHBe+, 20-44 % ATCD LAM, 13-32 % ATCD ADV, tous traités par ETV

Réponse virologique (ADN < 80 UI/ml) selon la sévérité de la maladie



Progression de la maladie chez les malades cirrhotiques en fonction de la réponse virologique



- Cet effet reste significatif même en ne sélectionnant que les patients cirrhotiques ou en excluant les évènements survenus dans les 6 à 12 premiers mois

Réactivation VHB post-traitement immunosuppresseur ou cytotoxique

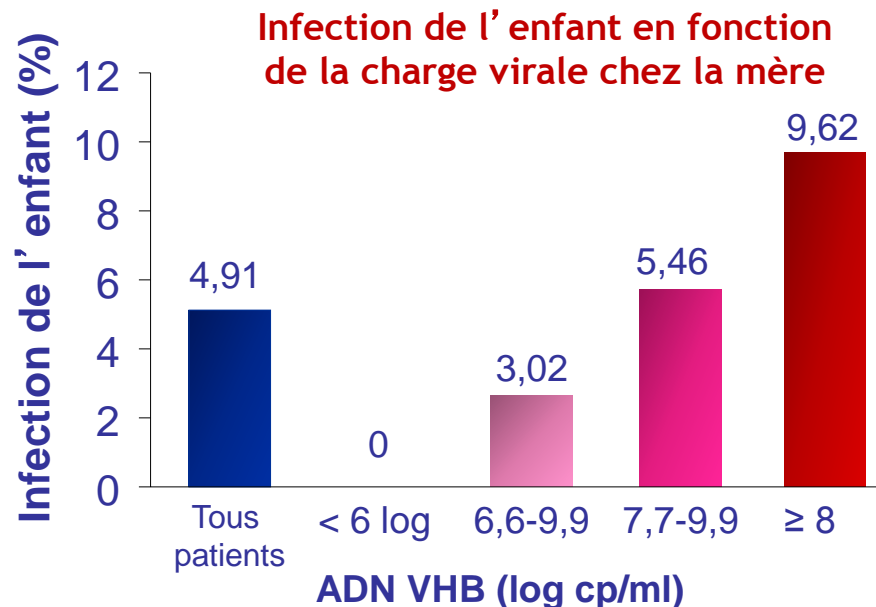
- Etude prospective, non contrôlée, ADN VHB mesuré tous les 3 mois

Patients avec anti HBc+ sans AgHBs

Maladies	Patients (n)	Traitement	Réactivation VHB	ADN VHB Réactivation Log (copies/ml)	Hépatite
Polyarthrite	65	Méthotrexate Anti TNF	1 (2 %)	4,7	Oui
Lymphome malin	17	Rituximab CHOP	3 (18 %)	4,6 3,6 3,1	Oui Non Non
Leucémie	8	Transplantation cellules souches	2 (25 %)	4,1 6,6	Non Oui

Risque de transmission verticale de l'hépatite B : virémie forte mais aussi facteurs obstétricaux

- Nankin (Chine), 2005-2010
- 1 242 femmes enceintes
- AgHBs+, AgHBe+
- Enfants :
 - HBIG 200 UI J0 et J14
 - Vaccin 20 µg J1 et J 28
 - ADN, AgHBs à 28-48 sem
- ADN-VHB maternel seul prédicteur indépendant de transmission
 - OR : 8,9 ; IC 95% : 6,7-16,2



- Étude cas-témoin nichée
 - 61 enfants infectés vs 61 indemnes
 - Appariement sur âge, gravidité, parité, titre AgHBe, ADN-VHB, ALAT



- Facteurs prédictifs obstétricaux
 - Hémorragie ante-partum
 - Liquide amniotique teinté
 - Oligohydramnios

→ Le risque de transmission apparaît pour une virémie $\geq 200\ 000$ UI/ml (6 log c/ml) ; le risque est également augmenté par certaines complications obstétricales

- Étude ouverte chinoise randomisée contrôlée (fev 2008 – oct 2011) comparant l'effet de la telbivudine ou de l'absence de traitement sur la transmission materno-infantile du VHB
- Séro-vaccination systématique à la naissance : Ig antiHBs 200 UI à la naissance et à M1 + vaccin 20 µg à la naissance, M1 et M6

Caractéristiques des mères à l'inclusion

	Telbivudine (n = 138)	Contrôle (n = 107)	p
AgHBe positif	100 %	100 %	ns
ADN du VHB (moy. \pm DS ; log copies/ml)	7,3 \pm 0,6	7,3 \pm 0,9	ns
ADN du VHB (mini – maxi ; log copies/ml)	6,7 - 7,9	6,5 - 8,2	ns
ADN du VHB \geq 6 log copies/ml	96 %	93 %	ns

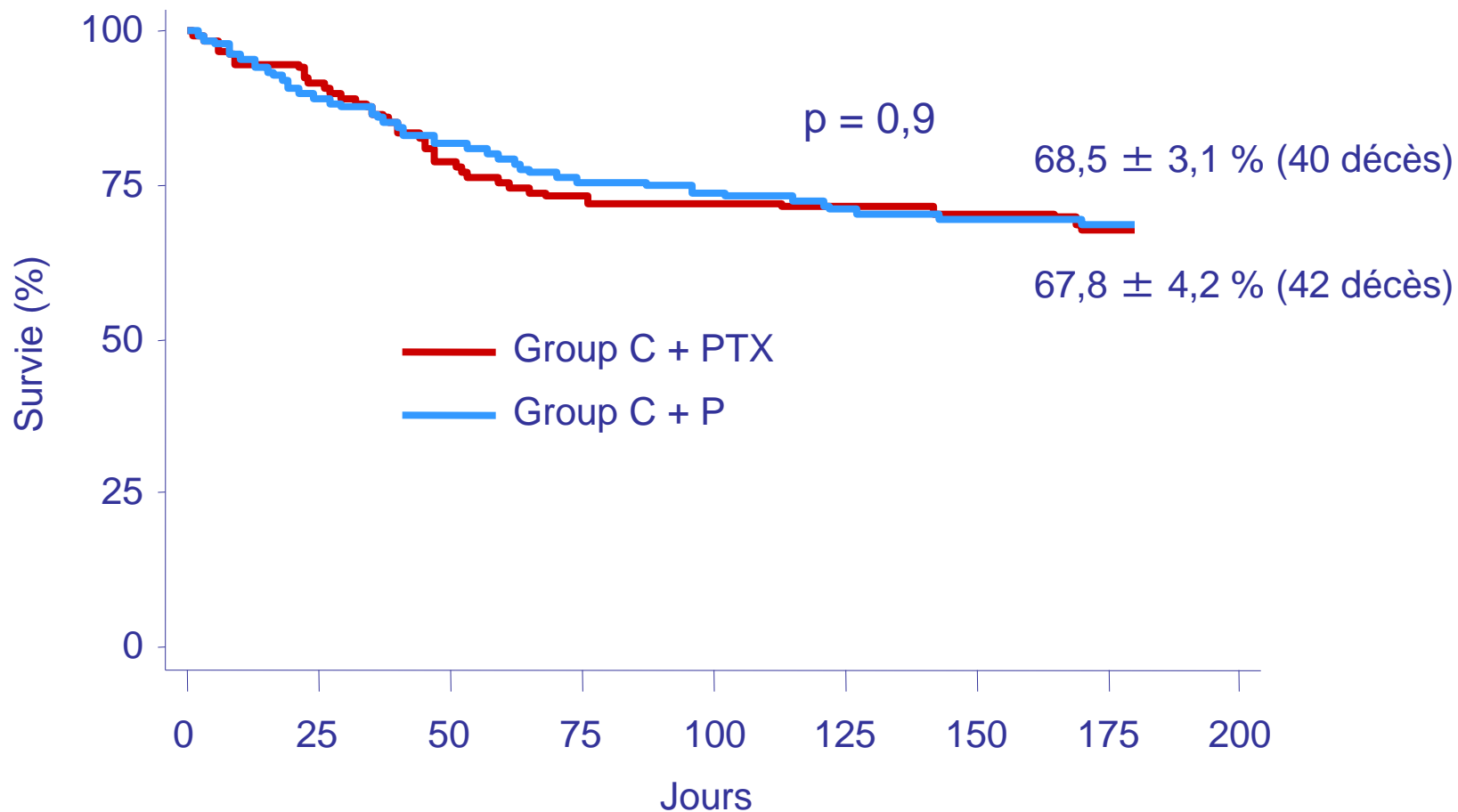
Caractéristiques des enfants

	Telbivudine (n = 112)	Contrôle (n = 106)	p
Accouchement spontané	46 %	34 %	0,04
Poids moyen à la naissance (kg)	3,16	3,22	ns
AgHBs + à 6 mois	0	32 %	< 0,05
Ac antiHBs à 6 mois	95 %	59 %	< 0,05

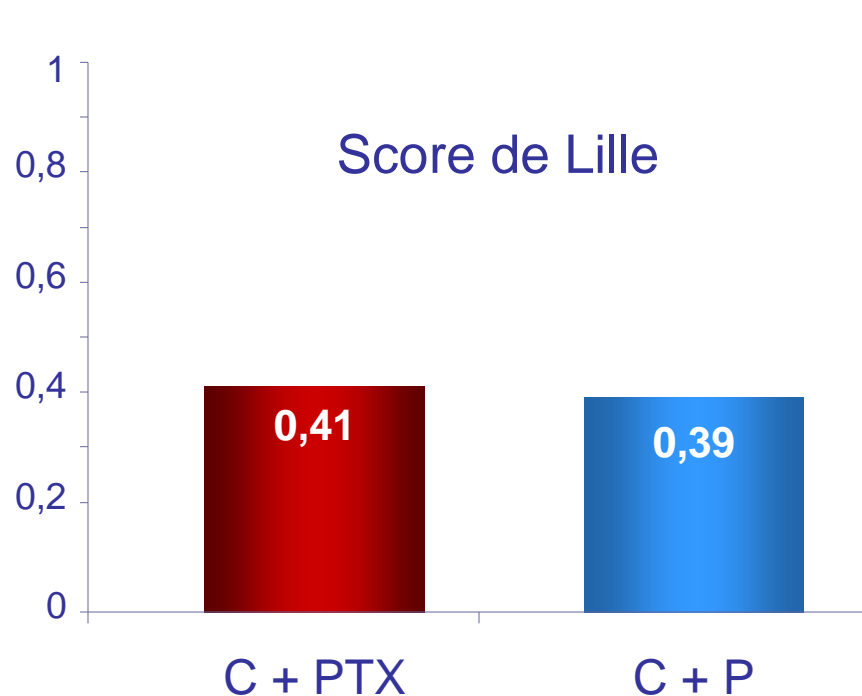
- Pas de problème rapporté de tolérance de la telbivudine
- ➔ Cette étude ouverte confirme le taux élevé de transmission materno-infantile du VHB malgré une sérovaccination renforcée chez les mères avec une charge virale VHB élevée
- ➔ Elle suggère un bénéfice de la telbivudine donnée au dernier trimestre de la grossesse sur la transmission du VHB qui devra être confirmé par une étude randomisée

Stéatopathies métaboliques alcool

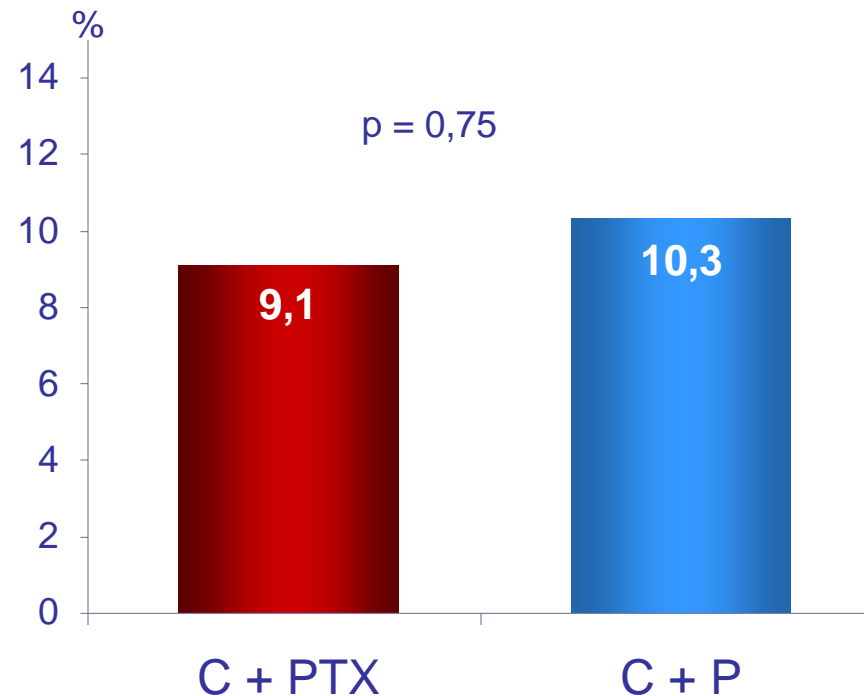
Survie à 6 mois en intention de traiter



Réponse thérapeutique



Syndrome hépatorénal

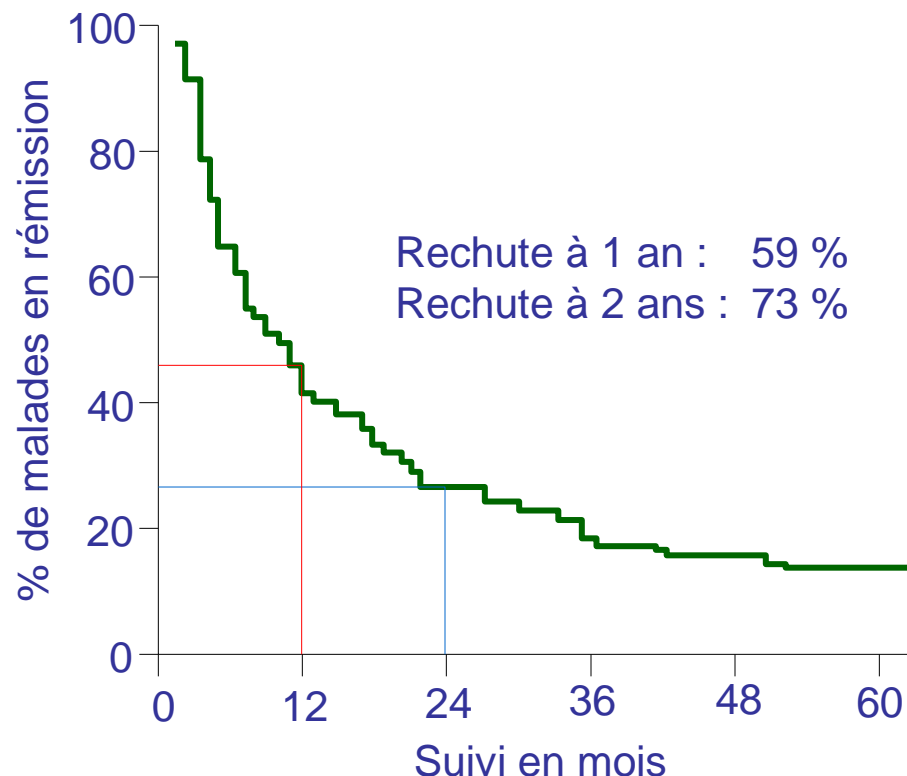
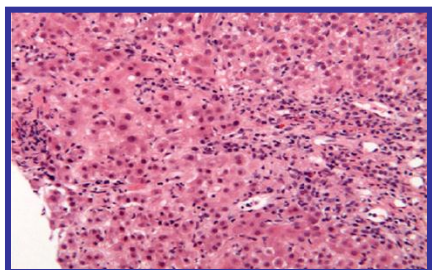


➔ L'association corticoïdes n'est pas supérieure à la corticothérapie seule chez les patients ayant une hépatite alcoolique sévère tant en terme de survie qu'en terme de prévention du SHR ou de réponse thérapeutique

Autres hépatopathies

Hépatite autoimmune : la rechute est-elle inéluctable après l'arrêt des immunosuppresseurs ?

- Etude multicentrique
- 131 malades avec HAI en rémission clinique et biologique (24 biopsies) depuis au moins 2 ans, arrêt du traitement
- 117 rechutes (89 %)
- Associés à la rechute :
 - Maladie auto-immune associée
 - Age > 45 ans à l'arrêt du traitement
 - Score HAI > 20 diagnostic
 - Traitement combiné au moment du sevrage
- 2^{ème} sevrage chez 32 malades
 - 32 rechutes



➔ Cette étude confirme le risque élevé de récurrence à l'arrêt des immunosuppresseurs, et les recommandations de l'AASLD de 2010

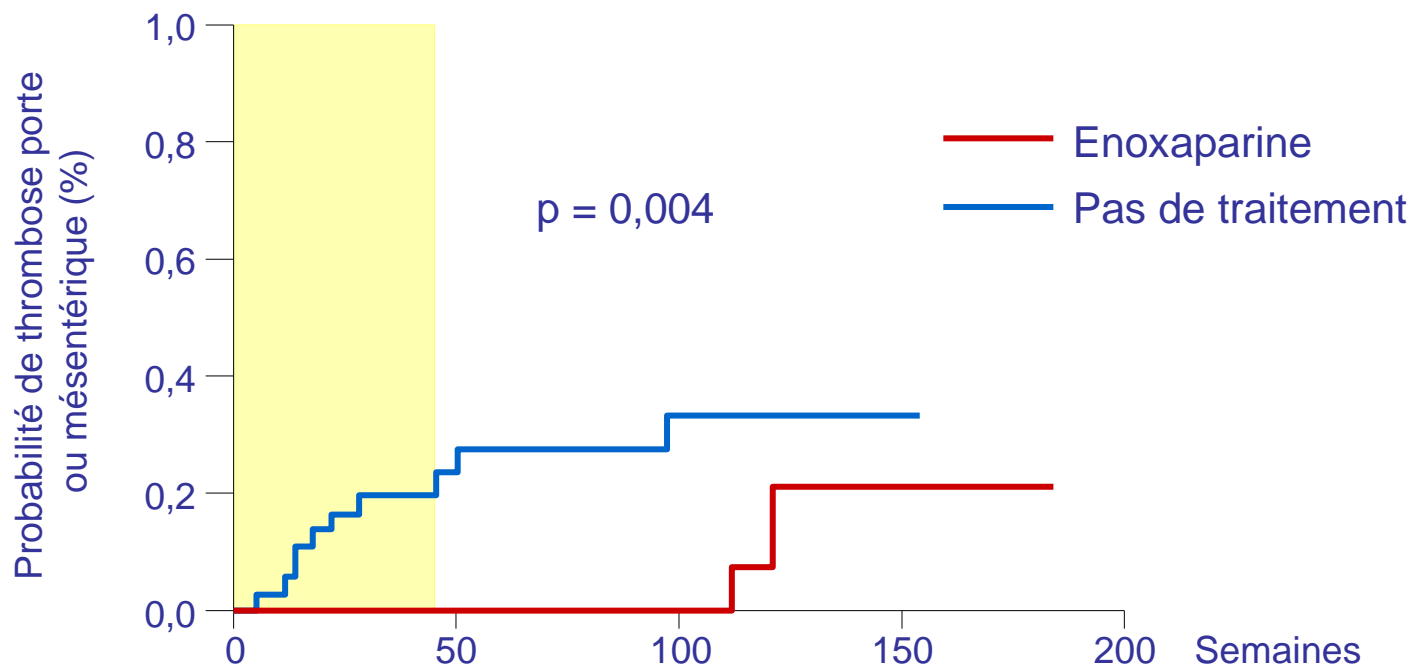
Hépatopathies avancées - CHC

L'énoxaparine prévient la thrombose porte des cirrhotiques et améliore leur pronostic (1)

- Etude randomisée : énoxaparine 4 000 UI 1/j SC vs rien
- 70 patients avec cirrhose Child B7 – C10, sans ascite, sans encéphalopathie, sans rupture de varice, sans thrombose porte ni mésentérique et sans carcinome hépatocellulaire
- 2 périodes :
 - Période de traitement : 0 à S48
 - Période de suivi sans traitement : S48 à S96
- Echographie toutes les 12 semaines et scanner à S48 et S96
- Critères de jugement principal : survenue d'une thrombose porte ou mésentérique

L'énoxaparine prévient la thrombose porte des cirrhotiques et améliore leur pronostic (2)

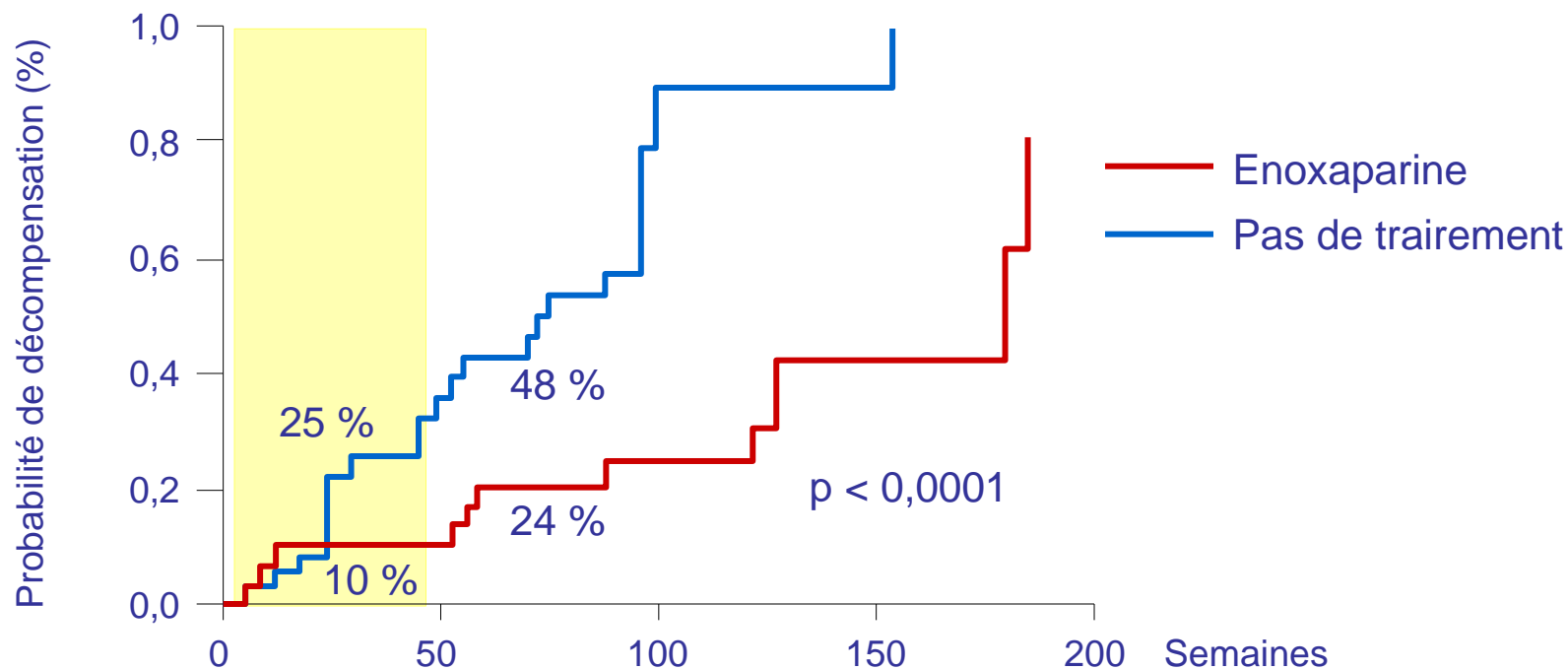
Probabilité de thrombose porte ou mésentérique



Facteurs de risque (analyse multivariée)	Hazard-ratio	IC 95 %	p
Traitement par enoxaparine	0,218	0,048-0,994	0,049
Taux de plaquettes	0,980	0,959-1,001	0,060
Grade des varices œsophagiennes	2,455	0,963-6,262	0,060

L'énoxaparine prévient la thrombose porte des cirrhotiques et améliore leur pronostic (3)

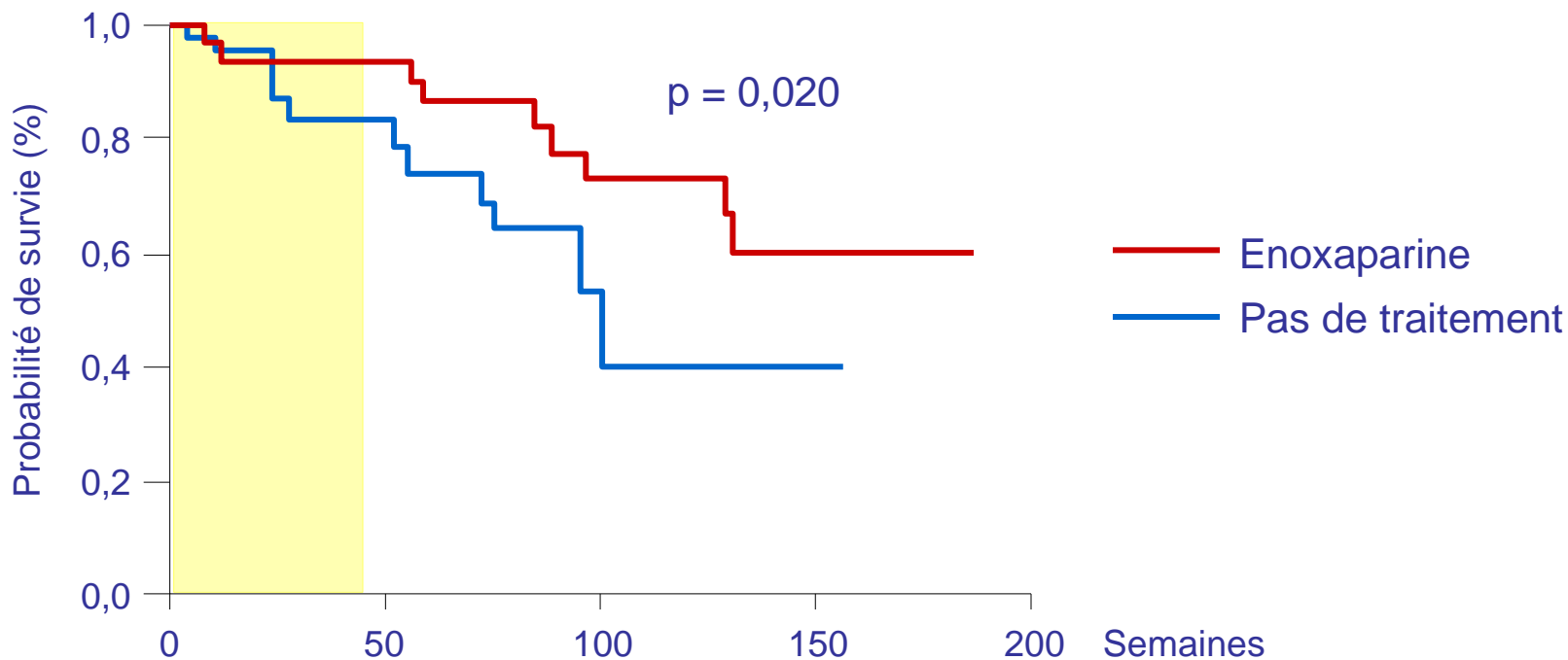
Probabilité de décompensation clinique



Facteurs de risque (analyse multivariée)	Hazard-ratio	IC 95 %	p
Traitement par énoxaparine	0,279	0,120-0,652	0,003
Grade des varices oesophagiennes	1,800	1,046-3,100	0,034

L'énoxaparine prévient la thrombose porte des cirrhotiques et améliore leur pronostic (4)

Probabilité de survie globale

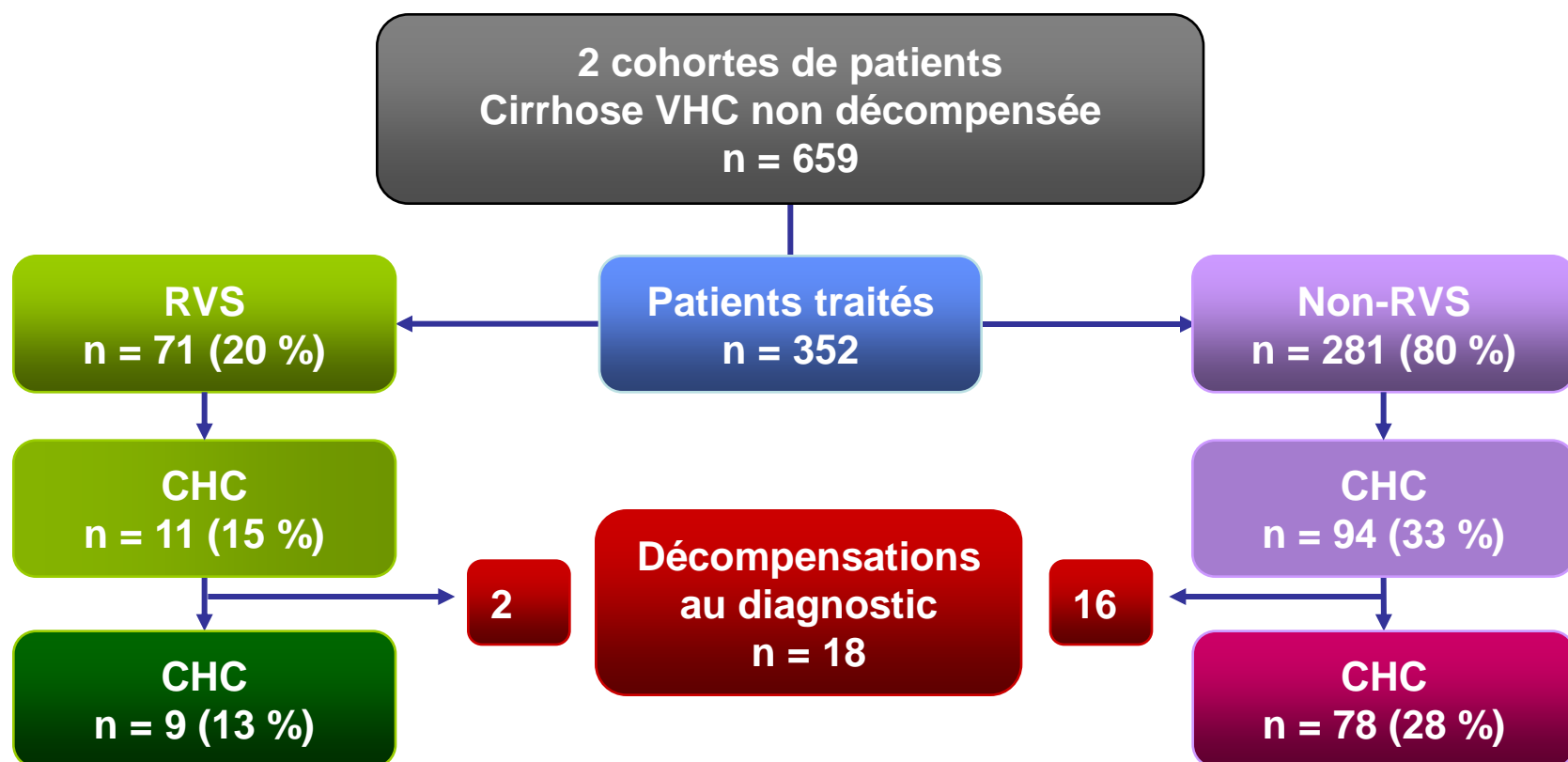


Facteurs prédictifs (analyse multivariée)	Hazard-ratio	IC 95 %	p
Traitement par énoxaparine	0,405	0,167-0,984	0,046

- Effets secondaires : pas de complication hémorragique rapportée au traitement mais thrombopénie sous énoxaparine chez un patient
- ➔ Le traitement préventif par énoxaparine a un bénéfice sur le risque de thrombose porte et de décompensation clinique ainsi que sur la survie

Pronostic du CHC sur cirrhose virale C en fonction de la guérison ou non du VHC (1)

- Etude observationnelle de patients traités pour cirrhose virale C non décompensée et caractérisation des carcinomes hépatocellulaires et de leur pronostic en fonction du statut guéri ou non pour le VHC



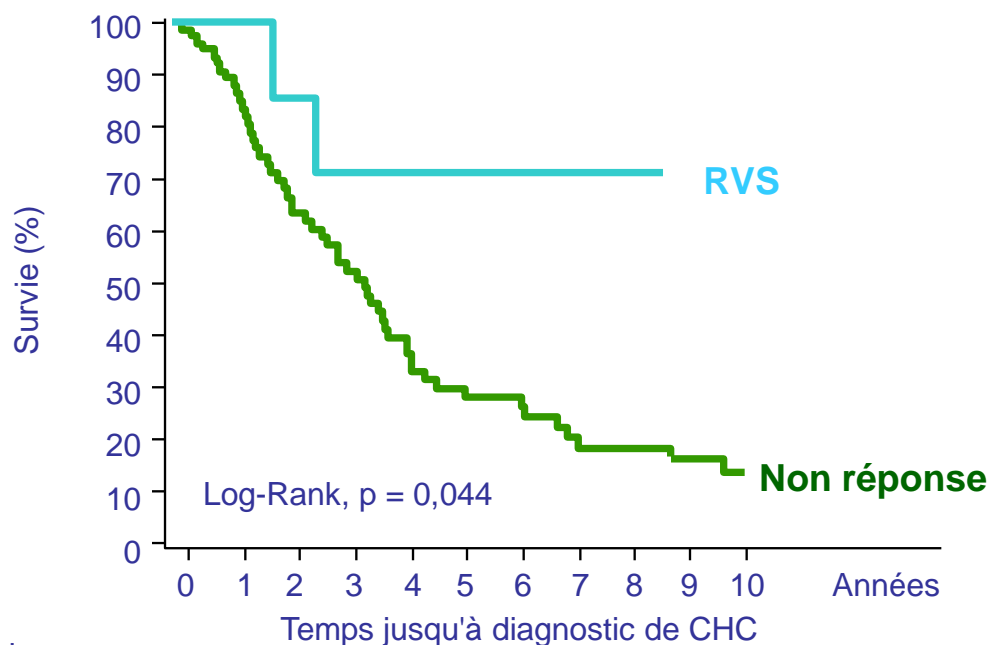
Pronostic du CHC sur cirrhose virale C en fonction de la guérison ou non du VHC (2)

Caractéristiques et pronostic des patients avec CHC *de novo*

	RVS n = 9	Non-RVS n = 78	p
Suivi médian (mois)	44	28	0,31
Âge médian (ans)	65	65	0,69
CHC unifocal	89 %	74 %	0,68
Décompensation hépatique	0 %	55 %	0,007
Décès	22 %	74 %	0,04
Incidence annuelle de décès	5 %	21 %	-

Pronostic du CHC sur cirrhose virale C en fonction de la guérison ou non du VHC (3)

Survie en fonction de la réponse virologique



Patients à risque	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sans RVS	78	31	16	9	6	2					
RVS	9	6	4	2	1	-					

- Cette étude confirme que le risque de carcinome hépatocellulaire, de décompensation et au total de décès est plus faible après guérison du VHC
- Elle suggère que le pronostic du CHC survenant chez les malades guéris est meilleur que chez les malades non guéris du VHC

Etude randomisée radiofréquence versus exérèse chirurgicale : match nul ? (1)

- Etude randomisée chinoise comparant la radiofréquence à la résection chirurgicale (janvier 2005 à décembre 2007)
- 168 patients avec ou sans cirrhose, avec 1 ou 2 nodules < 4 cm
- Critère principal de jugement : survie globale à 36 mois

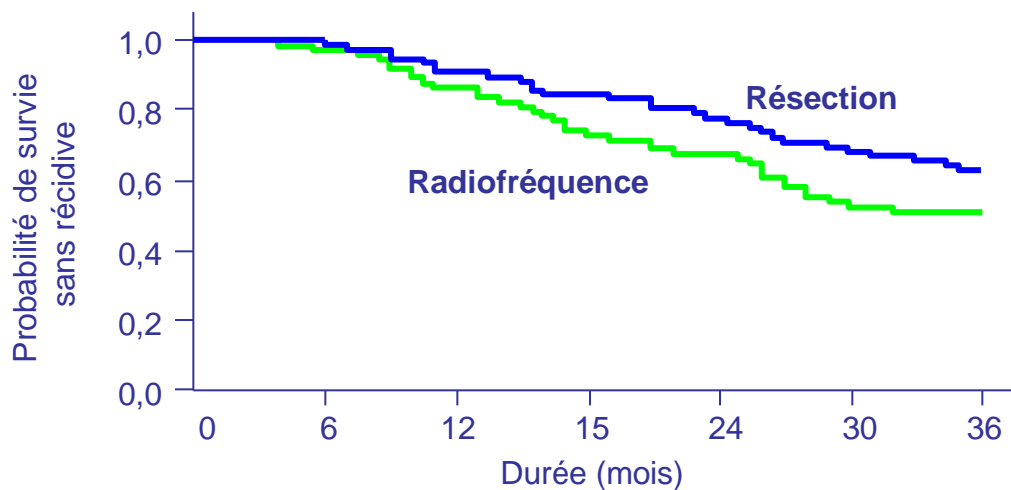
Caractéristiques des patients	Radiofréquence (n = 84)	Résection (n = 84)
Age moyen (ans)	51	47
Sexe masculin	79 %	75 %
Child-Pugh A	46 %	51 %
B	54 %	49 %
Taux moyen d'α-foetoprotéine (ng/ml)	216	263
Nodules 1	57 %	62 %
2	43 %	38 %
Taille moyenne des nodules (cm)	2,4	2,6
CLIP score 0/1/2/3 (%)	21/32/31/15	13/30/36/21
Cirrhose oui	71 %	76 %
non	29 %	24 %

Etude randomisée radiofréquence versus exérèse chirurgicale : match nul ? (2)

	Radiofréquence	Résection
Complications	9,5 %	21,4 %
Complications graves		
hémorragies	2	2
abcès hépatique	0	1

- Survie globale et survie sans récurrence non différentes

Survie sans récurrence



- ➔ Pas de différence de survie entre les 2 méthodes de traitement
- ➔ Moins de complications avec la radiofréquence

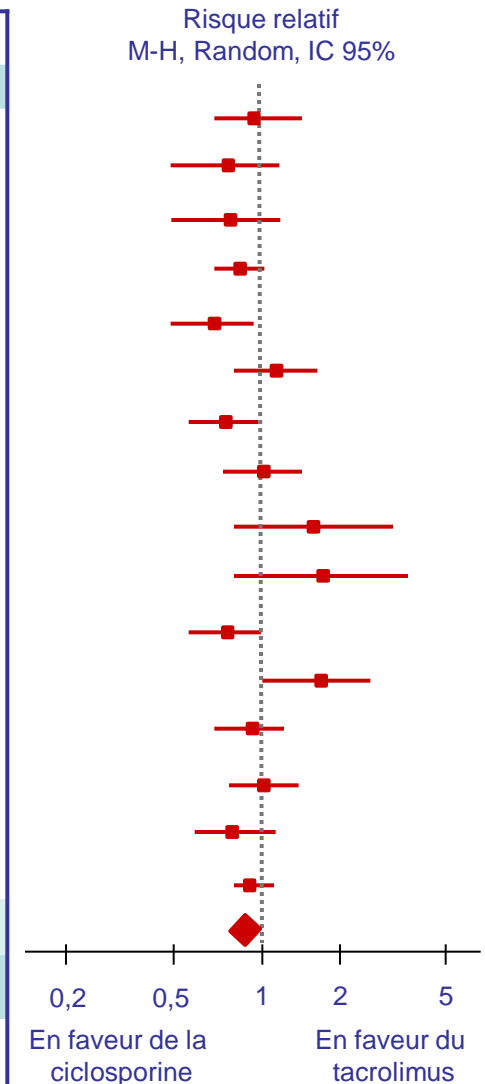
Transplantation hépatique

Traitement antiviral de la récurrence VHC post-greffe plus efficace sous ciclosporine ou sous tacrolimus ?

- Méta-analyse de 16 études observationnelles : 2 057 patients transplantés

Auteur, année	Cyclosporine		Tacrolimus		Risque relatif
	Événements	Total	Événements	Total	M-H, Random, IC 95%
<i>Berenguer 2009</i>	26	42	42	65	0,96 [0,71 ; 1,29]
<i>Calmus 2006</i>	12	25	49	76	0,74 [0,48 ; 1,16]
<i>Carrion 2007</i>	12	22	21	29	0,75 [0,48 ; 1,17]
<i>Castells 2010</i>	64	123	181	287	0,83 [0,68 ; 1,00]
<i>Cescon 2009</i>	21	37	53	62	0,66 [0,49 ; 0,90]
<i>Fernandez 2006</i>	10	12	26	35	1,12 [0,82 ; 1,54]
<i>Firpi 2006</i>	30	56	43	59	0,74 [0,55 ; 0,98]
<i>Gordon 2010</i>	12	17	71	102	1,01 [0,73 ; 1,41]
<i>Ikegami 2009</i>	28	40	5	11	1,54 [0,78 ; 3,03]
<i>Jimenez-Perez 2010</i>	20	29	5	12	1,66 [0,81 ; 3,38]
<i>Lodato 2008</i>	20	31	19	22	0,75 [0,55 ; 1,02]
<i>Oton 2006</i>	13	18	15	34	1,64 [1,02 ; 2,63]
<i>Picciotto 2007</i>	23	33	21	28	0,93 [0,68 ; 1,27]
<i>Roche 2008</i>	48	77	34	56	1,03 [0,78 ; 1,35]
<i>Selzner 2009</i>	36	82	50	90	0,79 [0,58 ; 1,07]
<i>Vero 2011</i>	114	181	179	264	0,93 [0,81 ; 1,07]
Total (IC 95 %)	489	825	814	1 232	0,90 [0,82 ; 1,00]
RVS	40,7 %		33,9 %		

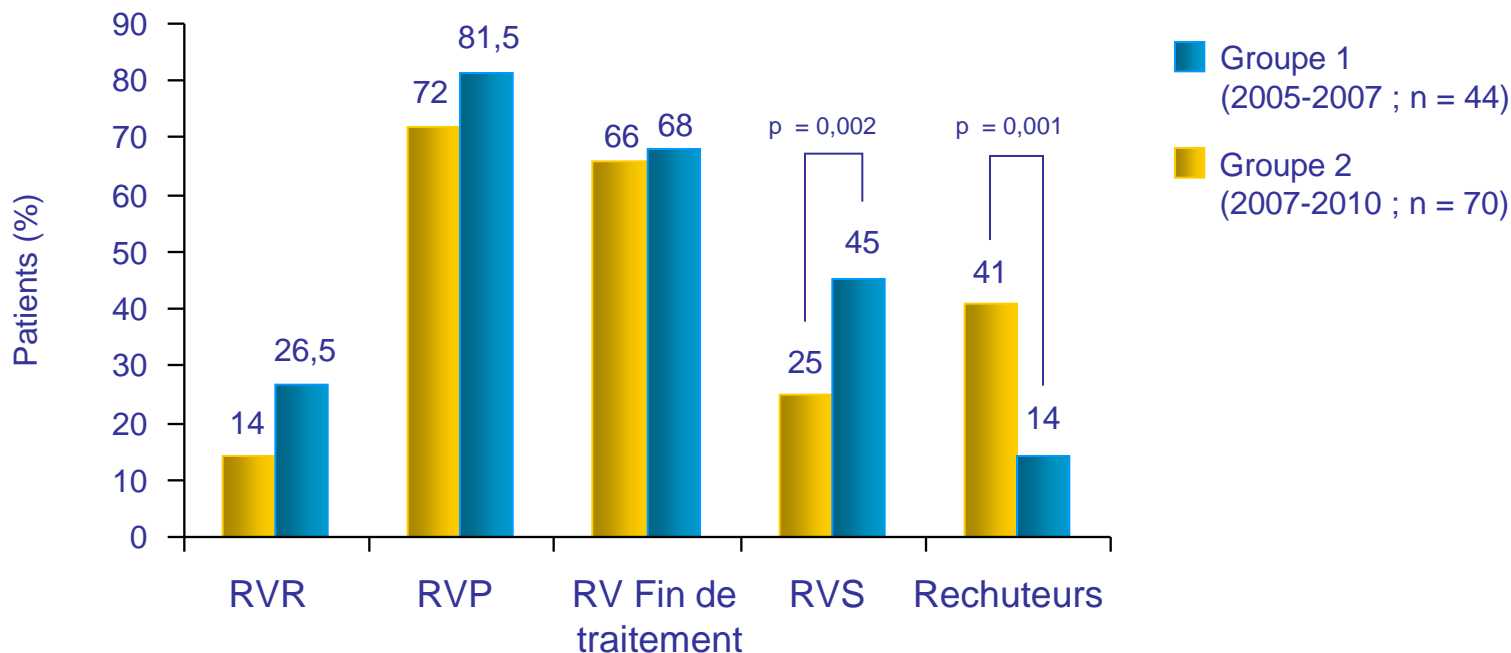
Hétérogénéité $Tau^2 = 0,02$; $Chi^2 = 25,01$, $df = 15$ ($p = 0,05$) ; $L^2 = 40$ %
 Test pour effectif global : $Z = 1,97$ ($p = 0,05$)



Efficacité améliorée du traitement de la récurrence VHC sur le greffon au stade précoce de fibrose (1)

- Etude rétrospective de 2 cohortes de patients transplantés traités par PEG-IFN + ribavirine pour récurrence VHC sur le greffon :
 - Groupe 1 : période 2005-2007 (n = 44)
 - Groupe 2 : période 2007-2010 (n = 70)

Efficacité du traitement antiviral dans les 2 cohortes

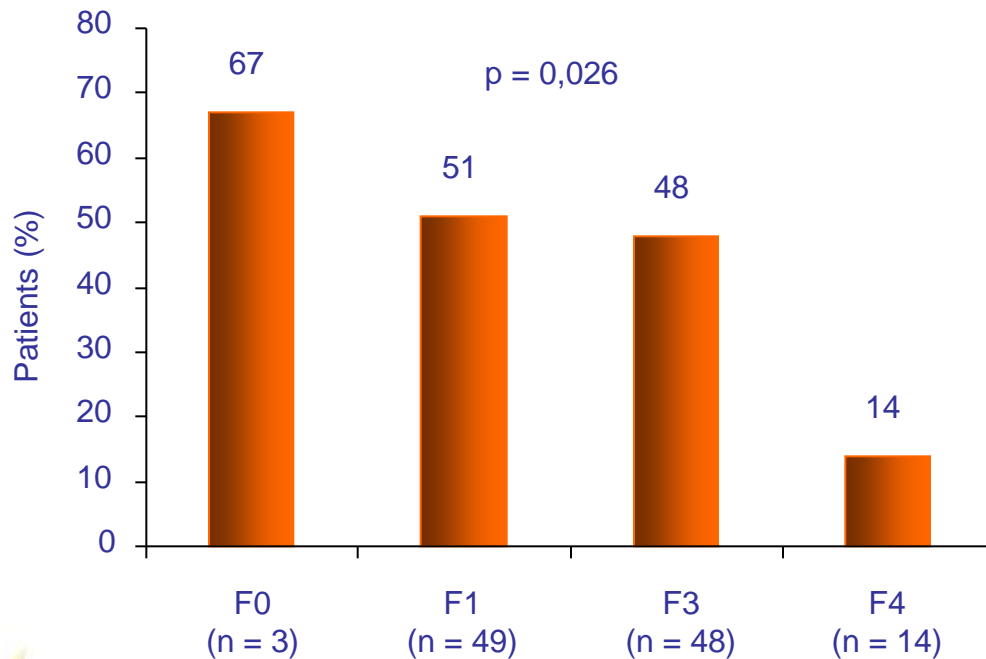


- ➔ Durant la période récente, il a été rapporté :
- Un taux de plaquettes plus élevé au début du traitement
 - Plus de patients sous ciclosporine vs tacrolimus
 - Une utilisation de doses complètes de PEG-INF et ribavirine d'emblée en début de traitement

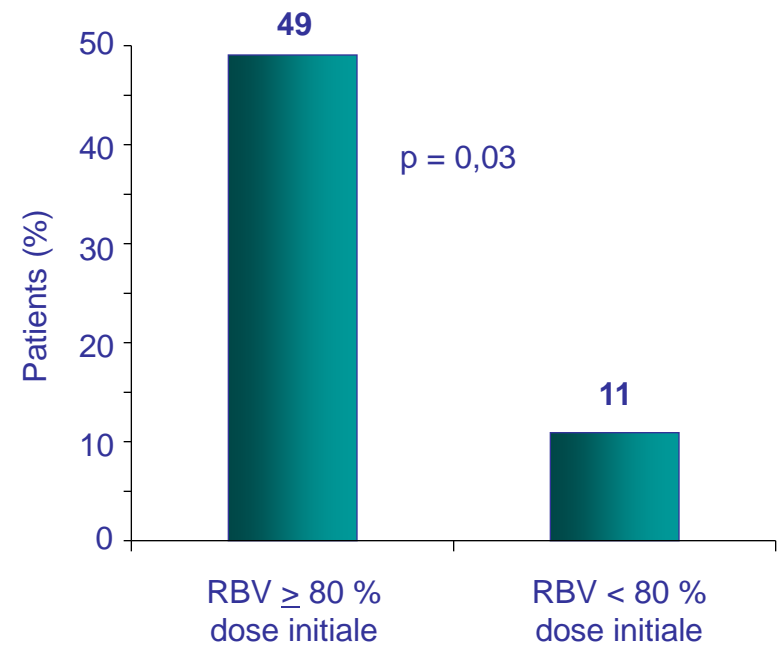
Efficacité améliorée du traitement de la récurrence VHC sur le greffon au stade précoce de fibrose (2)

- Etude rétrospective de 2 cohortes de patients transplantés traités par PEG-IFN + ribavirine pour récurrence VHC sur le greffon

RVS en fonction du stade de Fibrose

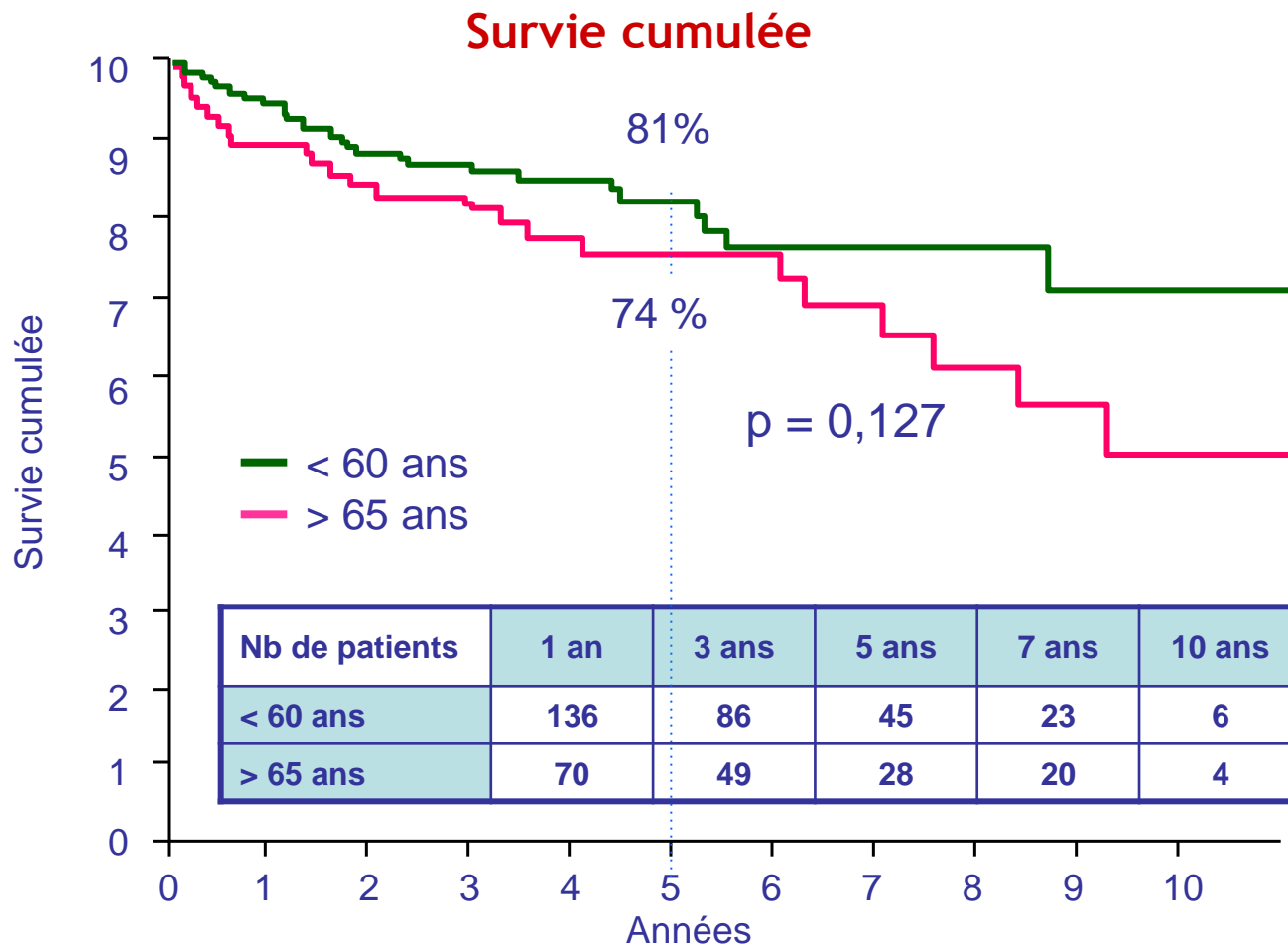


RVS en fonction du maintien de la dose initiale de la ribavirine



Faut-il transplanter les patients âgés de plus de 65 ans ? (1)

- Etude cas-témoin monocentrique 2000-2009 :
 - 79 patients âgés > 65 ans (65-72) appariés (2:1) avec 146 patients âgés < 60 ans (19-60)



Faut-il transplanter les patients âgés de plus de 65 ans ? (2)

Résultats

	> 65 ans (n = 79)	< 60 ans (n = 146)	p
Durée d'hospitalisation (jours)	27,8 ± 38,9	21 ± 19,7	0,09
Besoin de réadaptation , n (%)	20 (26 %)	12 (8,2 %)	0,0005
Accidents vasculaires cérébraux , n (%)	5 (6,3 %)	2 (1,4 %)	0,0535
Evènements thrombo-emboliques	5 (6,3 %)	2 (1,4 %)	0,0535

- Facteurs non-significatifs :
 - La durée de séjour en réanimation
 - Les réadmissions au cours des 3 premiers mois
 - Le besoin d' une hémodialyse
 - Les complications infectieuses
 - Les complications cardio-vasculaires
 - Le diabète *de novo*
 - Les cancers *de novo* (non-CHC)