

# **Best of Hépatologie 2010**

Dr Anais VALLET-PICHARD

Hépatologie

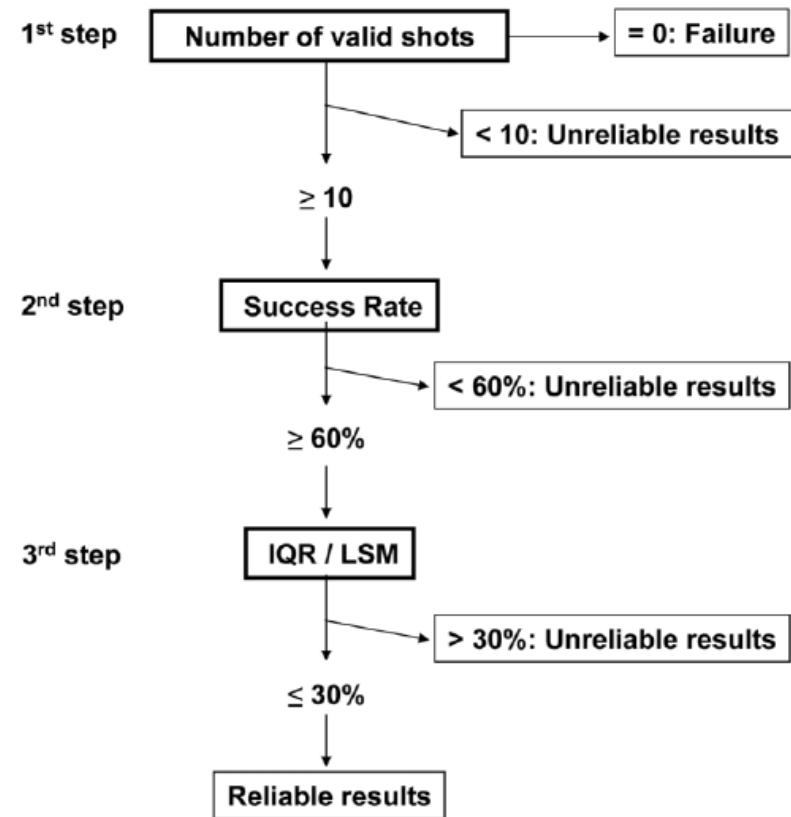
Hôpital Cochin

# **Evaluation de la fibrose**

# Analyse des échecs de l'élastométrie impulsionnelle

Castera L et al. Hepatology 2010;51 (3): 828-35

- Etude prospective française sur une période de 5 ans (13 369 examens - 134 239 mesures)
- Définitions des échecs de l'élastométrie
  - ✓ **Échec** : 0 mesures interprétables
  - ✓ **Ininterprétable** :
    - ✓ < 10 mesures interprétables
    - ✓ IQR/LSM > 30 %
    - ✓ Taux de succès < 60 %
- Analyse des résultats en fonction :
  - ✓ De l'IMC, du tour de taille
  - ✓ De l'expérience de l'opérateur
  - ✓ De l'âge
  - ✓ De la présence d'un diabète, d'un syndrome métabolique
  - ✓ D'autres facteurs (sexe, HTA, hyperlipidémie, transaminases hépatiques, gamma GT...)

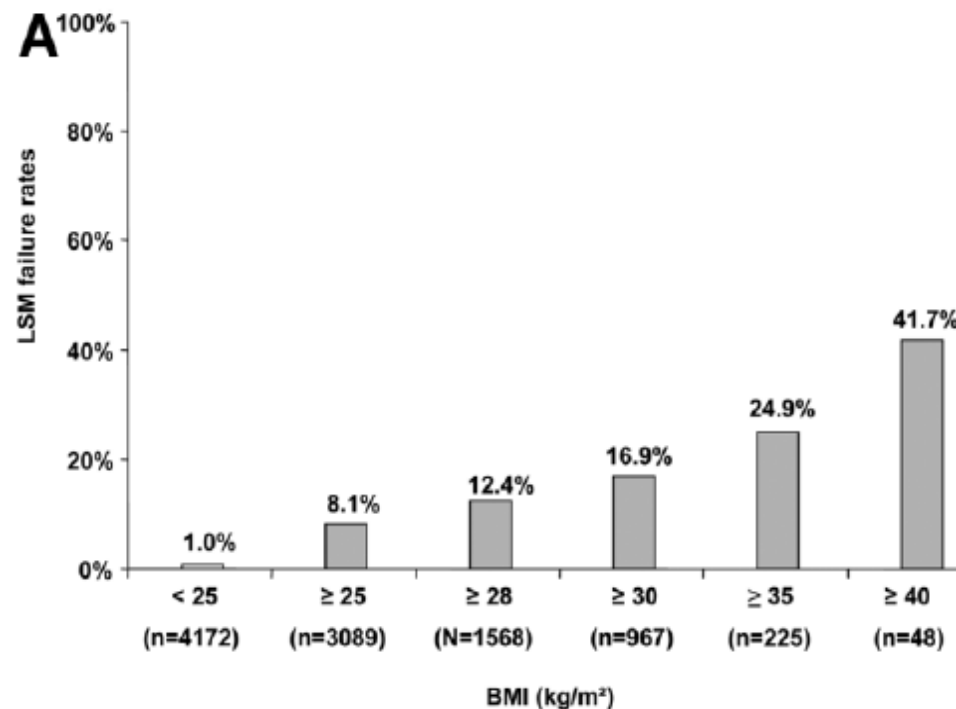


# Analyse des échecs de l'élastométrie impulsionnelle

Castera L al. Hepatology 2010;51 (3): 828-35

## Echec de l'élastométrie : 3,1 % de l'ensemble des examens

- 4 % au moment du 1<sup>er</sup> examen
  - ✓ **Facteurs associés de façon indépendante à la survenue d'un échec**
    - IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> (OR = 7,5; IC 95 % = 5,6-10,2;  $p = 0,0001$ )
    - Expérience de l'opérateur < 500 examens (OR = 2,5; IC 95 % = 1,6-4,0;  $p = 0,0001$ )
    - Âge > 52 ans (OR = 2,3; IC 95 % = 1,6 - 3,2;  $p = 0,0001$ )
    - Diabète de type 2 (OR = 1,6; IC 95 % = 1,1 - 2,2;  $p = 0,009$ )



# Analyse des échecs de l'élastométrie impulsionnelle

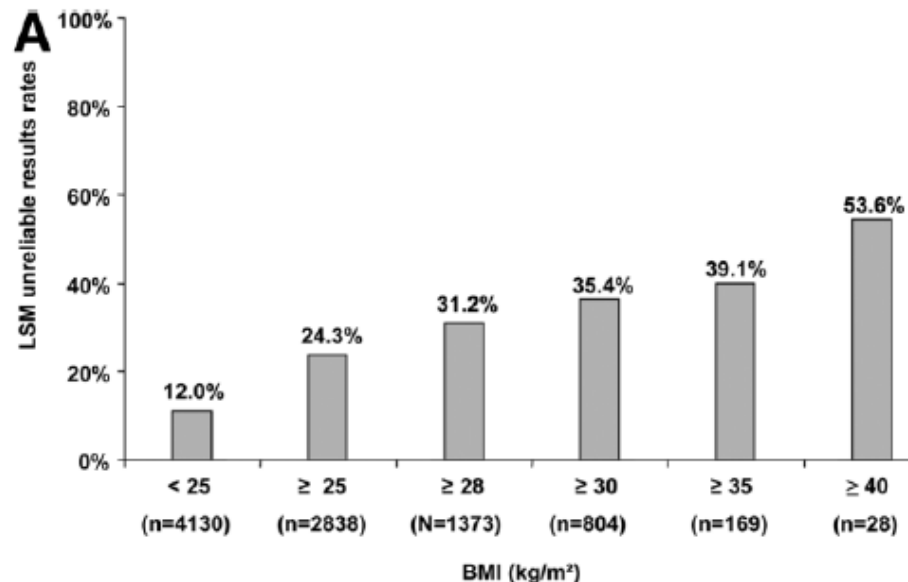
Castera L et al. Hepatology 2010;51 (3): 828-35

## Ininterprétabilité de l'élastométrie : 15,8 % de l'ensemble des examens

- 17 % au moment du 1<sup>er</sup> examen

### ✓ Facteurs associés de façon indépendante à la survenue d'un échec

- IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> (OR = 3,3; IC 95 % = 2,8 - 4,0; p = 0,0001)
- Expérience de l'opérateur < 500 examens (OR = 3,1; IC 95 % = 2,4 - 3,9; p = 0,0001)
- Âge > 52 ans (OR = 1,8; IC 95 % = 1,6 - 2,1; p = 0,0001)
- Sexe féminin (OR = 1,4; IC 95 % = 1,2 - 1,6; p = 0,0001)
- Hypertension (OR = 1,3; IC 95 % = 1,1 - 1,5; p = 0,003)
- Diabète de type 2 (OR = 1,2; IC 95 % = 1,0 - 1,5; p = 0,05)



# Prévalence de la fibrose hépatique et FDR en population générale en utilisant des biomarqueurs non invasifs

Poynard T et al. BMC Gastroenterology 2010;10 :40

- Etude prospective de 7 463 sujets consécutifs âgés de 40 ans et plus
- Recrutement dans deux Centres français de Sécurité Sociale :
  - ✓ Questionnaire à 70 items (données épidémiologiques, cliniques et environnementales)
  - ✓ Bilan biologique
  - ✓ Fibrotest
  - ✓ Steatotest
  - ✓ Nashtest
  - ✓ CDT
- Ré-évaluation en cas de FT > 0,48 (stade avancé de fibrose suspecté)
  - ✓ Consultation spécialisée (hépatologue)
  - ✓ Biomarqueurs de fibrose à nouveau
  - ✓ Elastométrie
  - ✓ Bilan hépatique
  - ✓ Si nécessaire : échographie hépatique, endoscopie oesophagienne, biopsie hépatique

# Prévalence de la fibrose hépatique et FDR en population générale en utilisant des biomarqueurs non invasifs

Poynard T et al. BMC Gastroenterology 2010;10 :40

- Echantillon comparable à celui de la population générale française
  - ✓ Fibrotest interprétable dans 99,6 % des cas
    - Prévalence des fibroses présumées : 2,8 % (209/7 463)
    - Cirrhose présumée : 0,3 % (25/7 463)
    - Stéatose présumée (Steatotest) : 18,1 % (1 336/7 463)
    - Stéato-hépatite présumée (NashTest) : 1,1 % (80/7 463)
- 50 % des sujets avec une fibrose présumée (105/209) ont accepté d'être à nouveau ré-évalués :
  - ✓ Fibrose confirmée chez 50 sujets (FT > 0,48; FibroScan  $\geq$  7,1 kPa)
  - ✓ Fibrose suspectée pour 27 sujets (FT > 0,48; FibroScan entre 5 et 7,1 kPa)
  - ✓ Indéterminée chez 35 sujets (FT > 0,48; FibroScan < 5,0 kPa)
  - ✓ Faux positif Fibrotest ou faux négatif de l'élastométrie : 3 sujets (Taux estimé de faux négatif du Fibrotest via l'élastométrie : 0,4 % [3/766])

# Prévalence de la fibrose hépatique et FDR en population générale en utilisant des biomarqueurs non invasifs

Poynard T et al. BMC Gastroenterology 2010;10 :40

- Etiologies des fibroses confirmées :
  - ✓ Stéatose alcoolique et non alcoolique : 66 %
  - ✓ Stéatose non alcoolique ; 13 %
  - ✓ Hépatite alcoolique : 9 %
  - ✓ Infection par le VHC : 6 %
  - ✓ Autres : 6 %
  
- Facteurs associés de façon indépendante en analyse multivariée à une fibrose confirmée :
  - ✓ **Age** (OR = 1,13 ; IC 95 % = 1,09 - 1,16; p < 0,0001)
  - ✓ **Sexe masculin** (OR = 6,36 ; IC 95 % = 2,03 - 22,1; p = 0,002)
  - ✓ **Tour de taille** (OR = 1,05 ; IC 95 % = 1,02 - 1,07; p = 0,001)
  - ✓ **Ac Anti-VHC** (OR = 26,8 ; IC 95 % = 2,75 - 261,3; p = 0,005)
  - ✓ **Consommation d'alcool excessive** - CDT > 1,6 (OR = 2,11 ; IC 95 % = 1,39 - 3,20; p = 0,0005)



# Messages clés

## Evaluation de la fibrose

- **Fibroscan ininterprétable** dans environ 1 cas / 5 avec pour causes principales l'**obésité** et l'**expérience limitée** de l'opérateur
- **Prévalence de la fibrose en population générale (biomarqueurs non invasifs)**
  - ✓ **Fibrose à un stade avancé : 2,8 % chez les  $\geq 40$  ans**
  - ✓ **FDR : âge, sexe masculin, tour de taille, consommation d'alcool, infection virale**

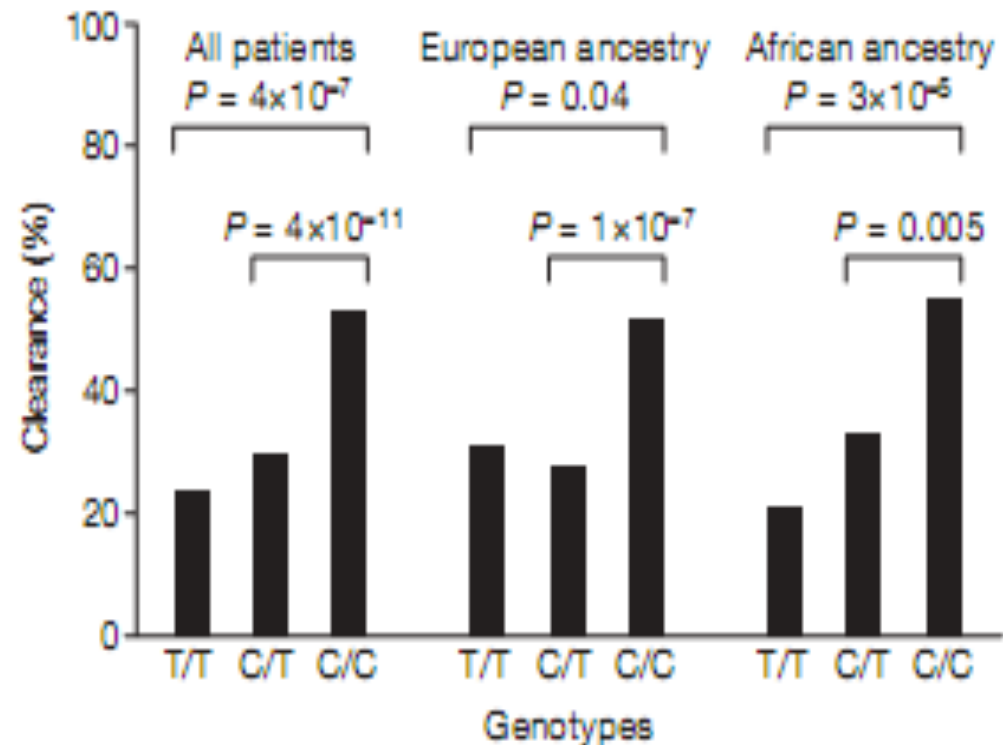
# **VHC et optimisation des traitements**

# Polymorphisme de l'*IL28B*

Thompson AJ et al. Gastroenterology 2010; 139: 120-9

- Le taux de réponse au traitement antiviral C varie en fonction de paramètres liés au virus et à l'hôte.
- Un polymorphisme génétique (rs12979860) près du gène *IL28B* codant pour l'interféron  $\lambda$  3 est associé à une différence dans la réponse au traitement et dans la clairance virale spontanée en cas d'hépatite C aiguë.

Clairance spontanée du VHC en fonction du génotype et de l'ethnie



Thomas DL et al. Nature 2009; 461: 798-801

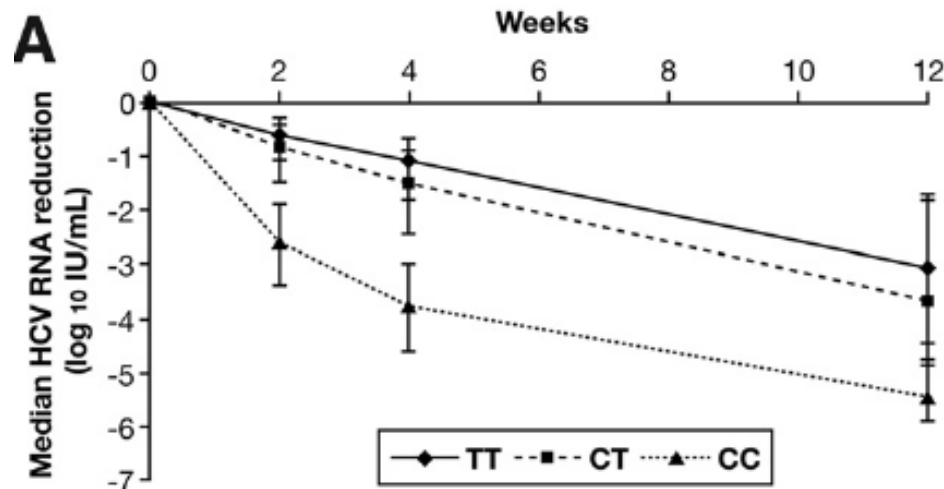
# Polymorphisme de l'*IL28B*

Thompson AJ et al. Gastroenterology 2010; 139: 120-9

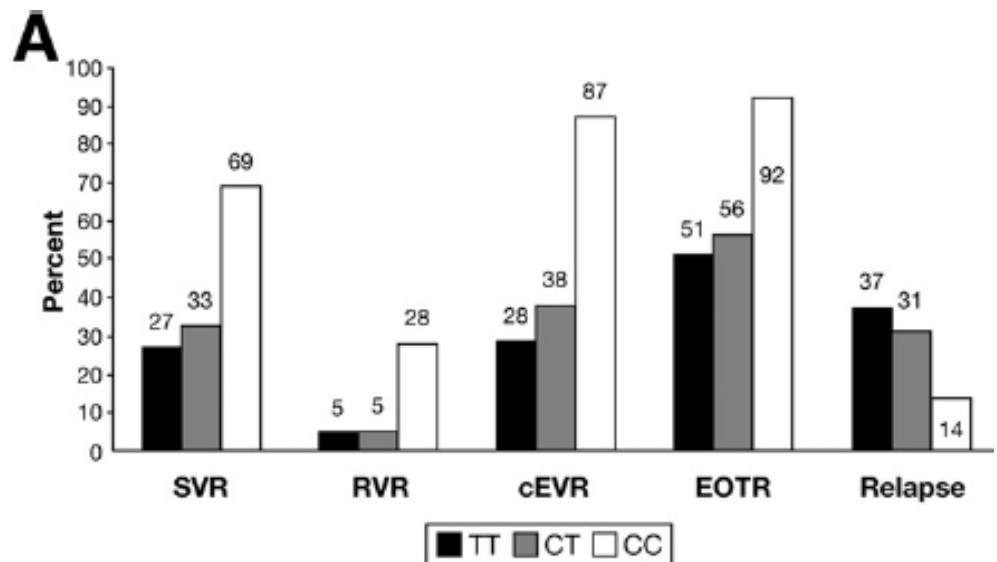
## ✓ 1587 patients ayant une hépatite C de génotype 1

- Génotypage *IL28B* : CC, CT ou TT (site du polymorphisme rs 12979860)
- Origine ethnique : 1171 caucasiens, 300 afro-américains, 116 hispaniques

Cinétique virale en fonction du génotypage *IL28B* (patients caucasiens)



Réponse virologique en fonction du génotypage *IL28B* (patients caucasiens)



# Polymorphisme de l'*IL28B*

Thompson AJ et al. Gastroenterology 2010; 139: 120-9

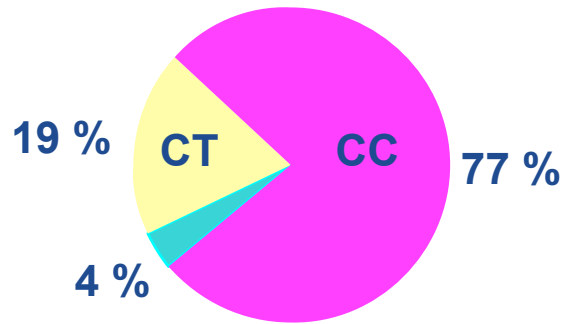
## ✓ Facteurs pré-thérapeutiques associés à la RVS (analyse multivariée)

	Odds Ratio	IC 95 %	p
<b>Génotype CC vs. non-CC (<i>rs12979860</i>)</b>	<b>5,2</b>	<b>4,1 – 6,7</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
Charge virale ≤ vs. > 600 000 UI/ml	3,1	2,3 – 4,1	< 0,0001
Caucasiens vs. afro-américains	2,8	2,0 – 4,0	< 0,0001
Hispaniques vs. afro-américains	2,1	1,3 – 3,6	0,004
METAVIR F012 vs. F3F4	2,7	1,8 – 4,0	< 0,0001
Glycémie à jeun < vs. ≥ 5,6 mmol/l	1,7	1,3 – 2,2	< 0,0001

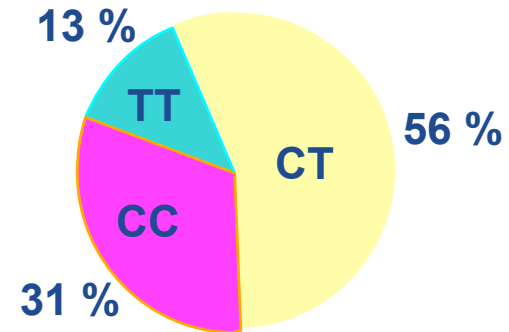
✓ L'*IL-28B* est le meilleur facteur prédictif pré-thérapeutique de RVS chez les patients ayant une hépatite C de génotype 1

# Polymorphisme de l'IL28B

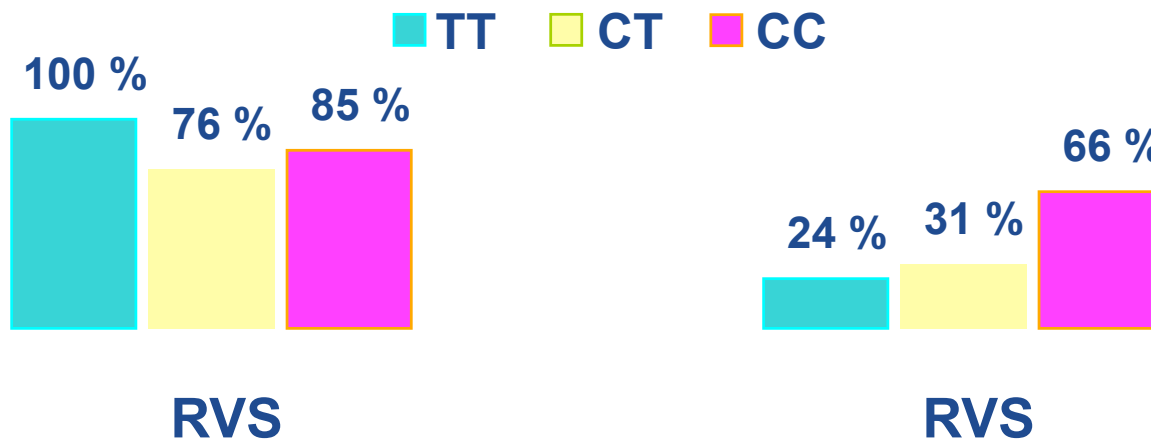
Thompson AJ et al. Gastroenterology 2010; 139: 120-9



**RVR = 14 %**



**Non-RVR = 86 %**



# Bénéfice de la correction de l'hypovitaminose D

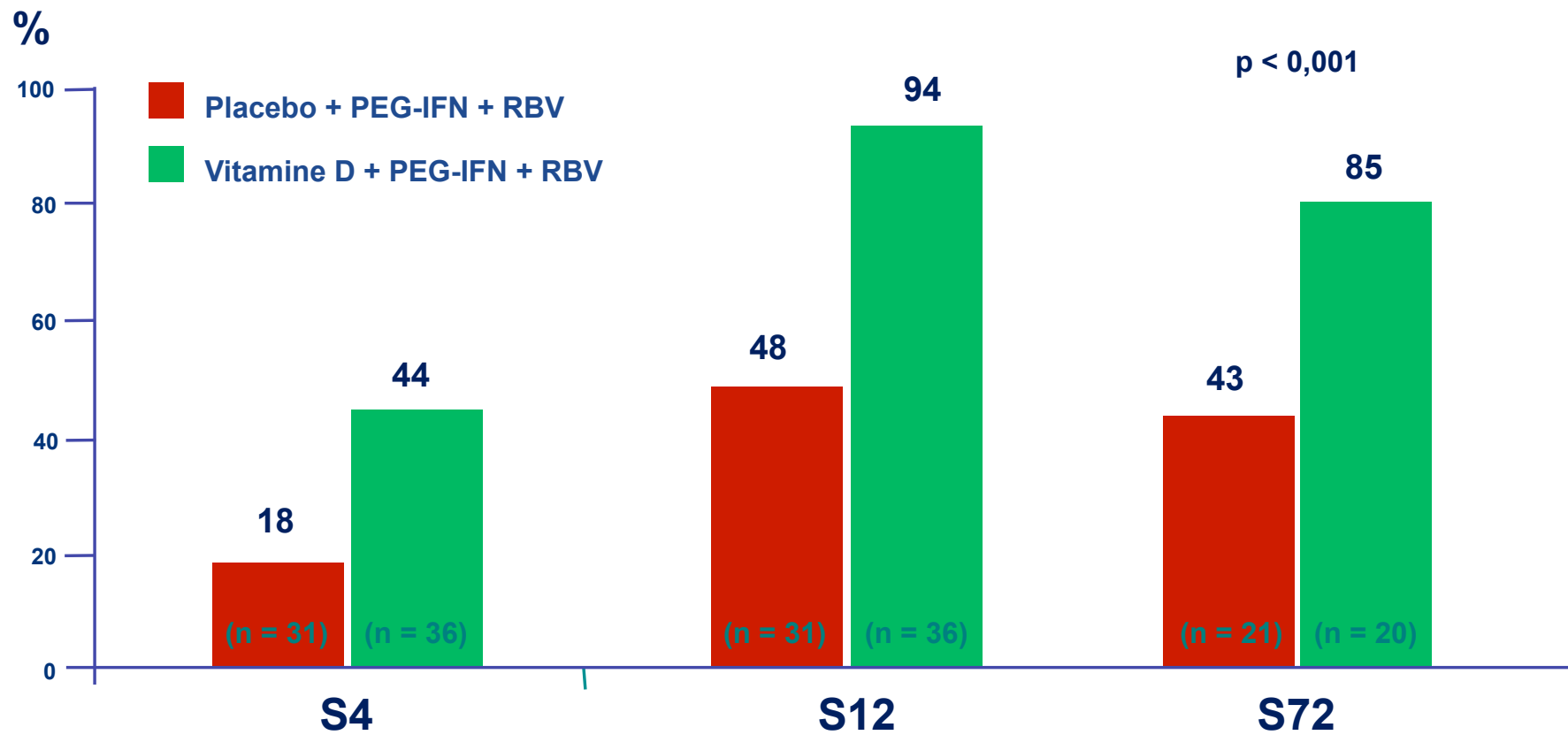
Abu-Mouch S et al. J Hepatol 2010; 52 (Suppl 1): S26

- La vitamine D possède des propriétés immuno-modulatrices, améliore la sensibilité à l'insuline et inhibe la réplication virale du VHC dans des modèles expérimentaux.
- Etude randomisée, 67 patients VHC génotype 1 et naïfs
  - ✓ Vitamine D (2 000 – 4 000 UI/j) pendant 4 semaines puis PEG-IFN  $\alpha$ -2b (150  $\mu$ g/sem) + ribavirine (1 000-1 200 mg/j)+ Vitamine D (2 000-4 000 UI/j) pendant 48 semaines (n = 36, âge moyen 47 ans, 50 % hommes et 55 % F > F2)
  - ✓ PEG-IFN  $\alpha$ -2b (150  $\mu$ g/sem) + ribavirine (1 000-1 200 mg/j) pendant 48 semaines (n = 31, âge moyen 49 ans, 60 % hommes et 18 % F > F2)

# Bénéfice de la correction de l'hypovitaminose D

Abu-Mouch S et al. J Hepatol 2010; 52 (Suppl 1): S26

## ARN indétectable (< 50 UI/ml)





# Messages clés

## VHC et optimisation des traitements

- Chez les patients VHC génotype 1 et naïfs, traités par interféron pégylé et ribavirine, le **génotype CC de l'IL-28B** est associé à une augmentation de la réponse virologique durant le traitement et de la RVS.
- Une supplémentation en **vitamine D** augmente significativement le taux de **RVS** chez des patients naïfs, traités par peg INF et RBV pour une hépatite chronique C de génotype 1.

# **Hépatites virales et cirrhose**

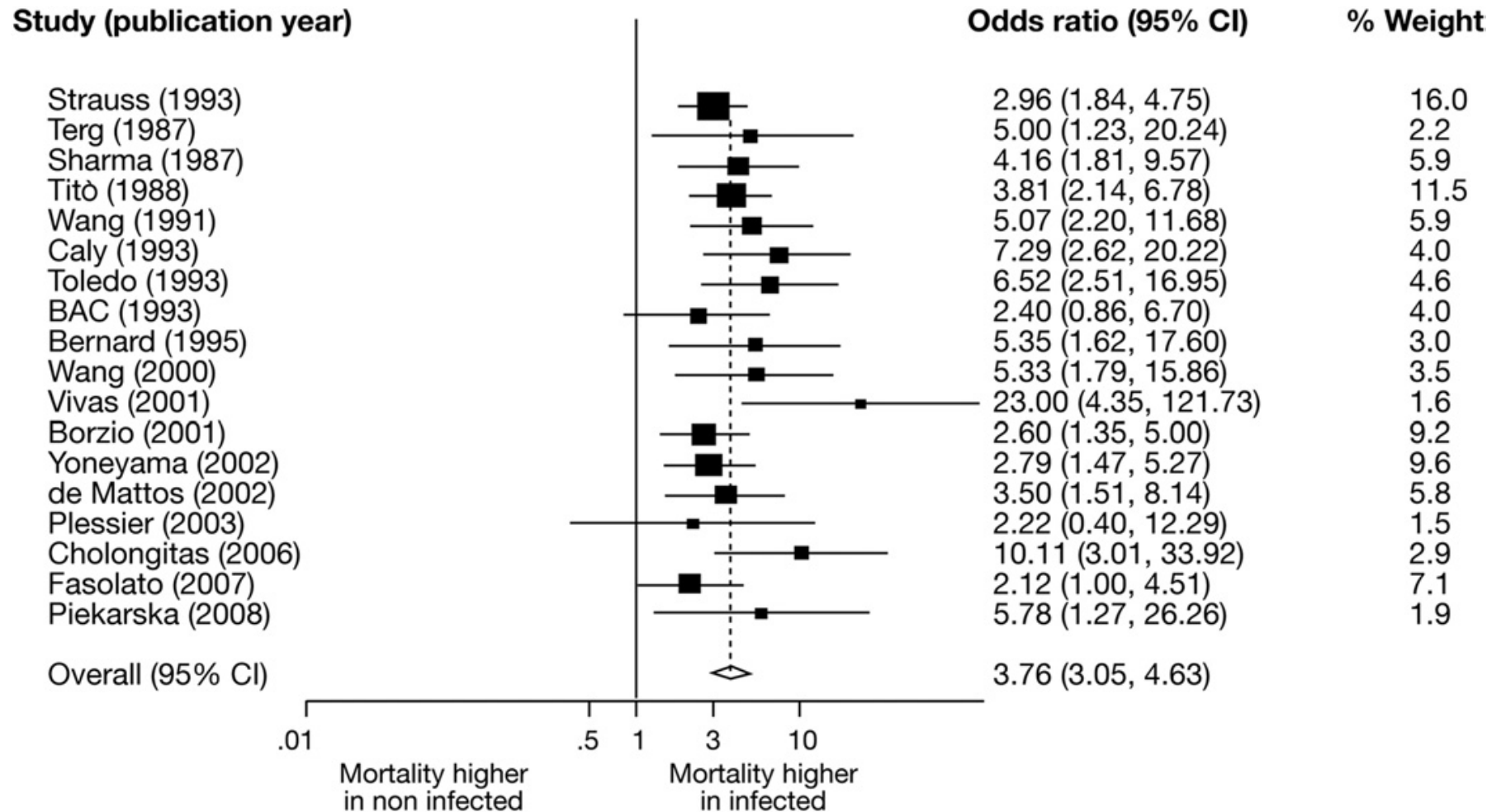
# Les infections multiplient par quatre le taux de mortalité chez les patients cirrhotiques

Arvaniti V et al. Gastroenterology 2010;139 :1246-1256

- Le but de ce travail était déterminer si les infections au cours de la cirrhose étaient un facteur pronostique
- 178 études rapportant des données de mortalité chez au moins 10 patients cirrhotiques infectés ont été évaluées (225 cohortes et 11.987 patients).
- Les taux de mortalité à 1, 3 et 12 mois après l'infection ont été évalués et comparés selon la sévérité de l'infection, sa localisation, l'agent causal, l'étiologie de la cirrhose et l'année de publication.

# Les infections multiplient par quatre le taux de mortalité chez les patients cirrhotiques

Arvaniti V et al. Gastroenterology 2010;139 :1246-1256



# Hépatite C : augmentation prévisible de la prévalence des formes graves

Davis GL et al. Gastroenterology 2010;138:513-521

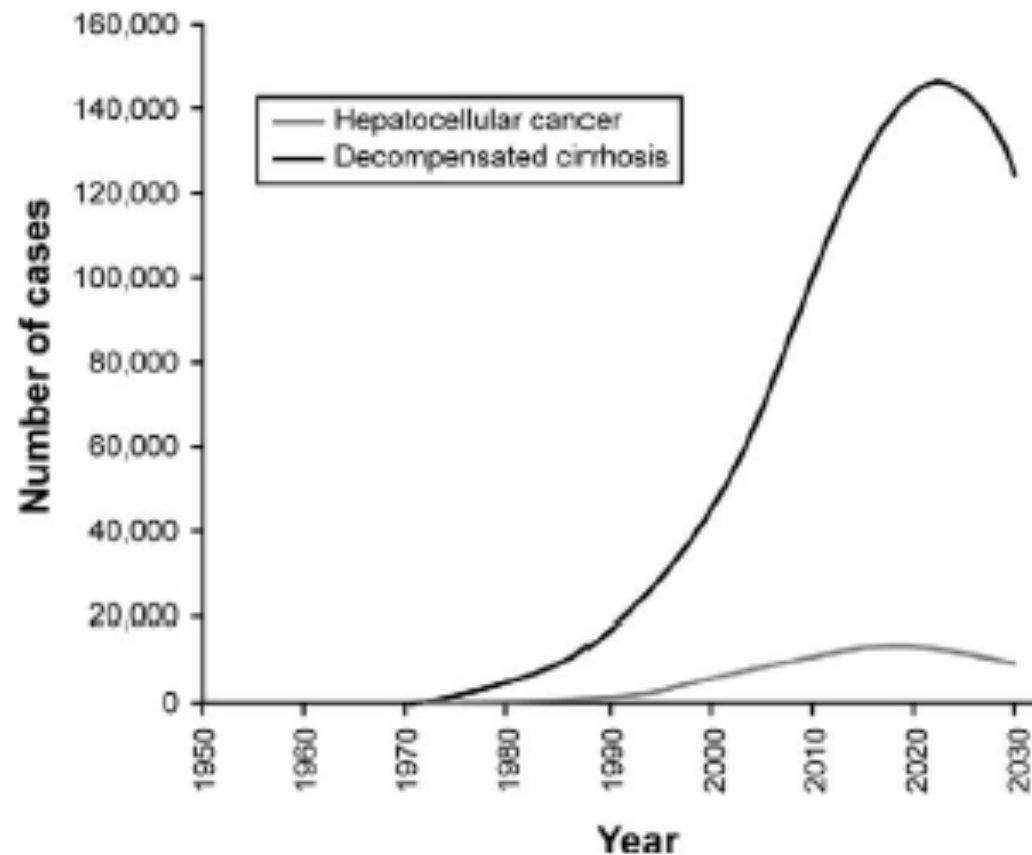
- La prévalence de l'hépatite C chronique et les complications de la maladie restent élevées, malgré un déclin des nouvelles infections<sup>1</sup>
- Les estimations de l'évolution de l'incidence de l'hépatite C et de ses complications dans les années à venir sont contradictoires<sup>2,3,4</sup>
- Une équipe américaine a développé un modèle permettant de prévoir l'évolution de la maladie et l'impact bénéfique du traitement antiviral

1)Alter MJ et al. N Engl J Med1994;341:556-62, 2) Wise MJ et al. Hepatology 2008;47:1128-35  
3) Davis GL et al. Liver Transpl 2003;9:331-8,4) Armstrong GL et al. Hepatology 2000;31:777-82

# Hépatite C : augmentation prévisible de la prévalence des formes graves

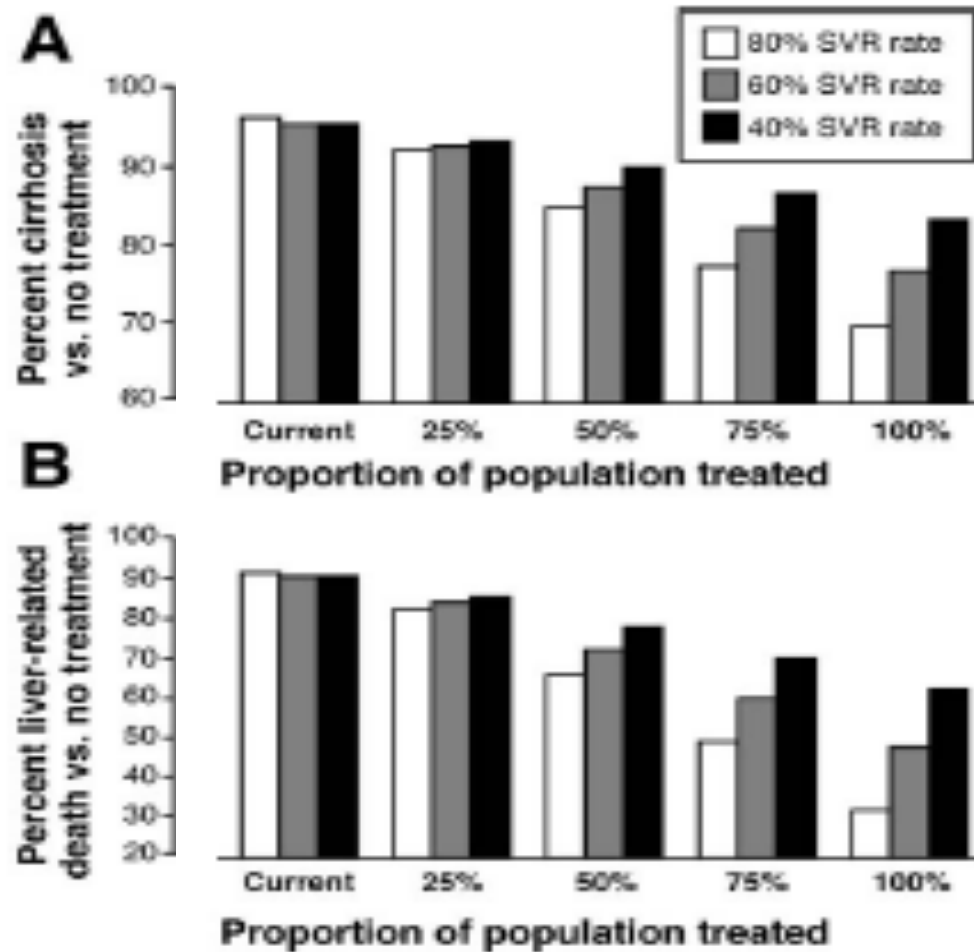
Davis GL et al. Gastroenterology 2010;138:513-521

Projection du nombre de cas par année de carcinome hépatocellulaire et de cirrhose (compensée et décompensée)



# Hépatite C : augmentation prévisible de la prévalence des formes graves

Davis GL et al. Gastroenterology 2010;138:513-521



# Modélisation de l'impact du traitement antiviral sur la morbi-mortalité liée à l'hépatite C en Europe

Deuffic-Burban S et al. Hepatology 2010 –Abstract 750 actualisé

- Le dépistage de l'hépatite C, l'évolution de l'infection liée aux modes prédominants de contamination et l'accessibilité au traitement antiviral varient d'un pays à l'autre.
- L'impact de ces différences sur la morbi-mortalité liée à l'hépatite C n'a pas été quantifié.
- Le but de ce travail était de comparer l'impact de la prise en charge thérapeutique sur la morbi-mortalité de l'hépatite C en Europe



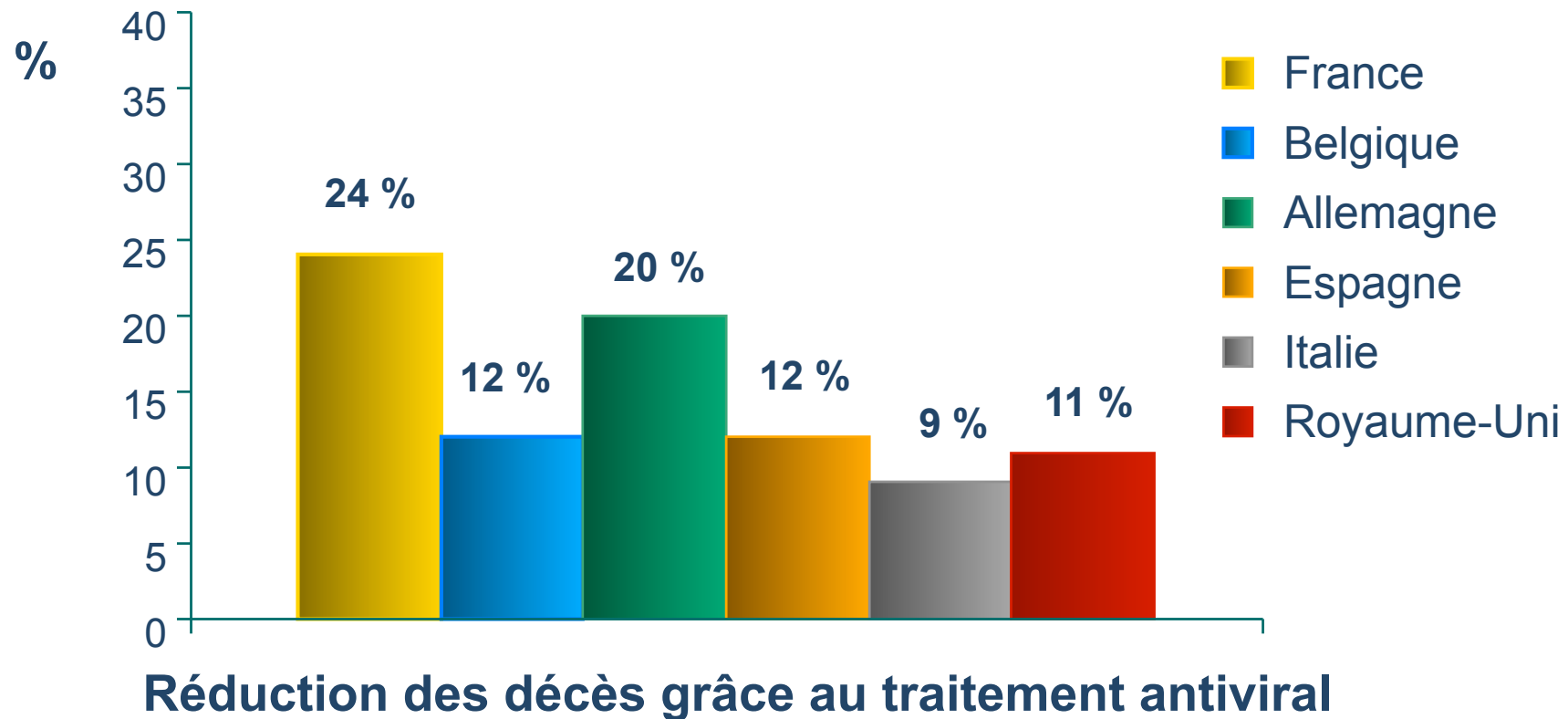
# Modélisation de l'impact du traitement antiviral sur la morbi-mortalité liée à l'hépatite C en Europe

Deuffic-Burban S et al. Hepatology 2010 –Abstract 750 actualisé

- Un modèle de rétrocalcul a été développé sur la base des données épidémiologiques et de mortalité par CHC spécifiques à la France, la Belgique, l'Allemagne, l'Espagne, l'Italie et le Royaume-Uni.
- Pour chaque pays, le modèle prédit la morbi-mortalité jusqu'en 2025 en tenant compte :
  - ✓ de la prévalence de l'infection
  - ✓ de son dépistage
  - ✓ des modes prédominants de contamination du pays
  - ✓ de la répartition des patients infectés par génotype,
  - ✓ des modalités de prise en charge
  - ✓ de la consommation d'alcool
  - ✓ des progrès thérapeutiques

# Modélisation de l'impact du traitement antiviral sur la morbi-mortalité liée à l'hépatite C en Europe

Deuffic-Burban S et al. Hepatology 2010 –Abstract 750 actualisé



# Messages clés

## Hépatites virales et cirrhose

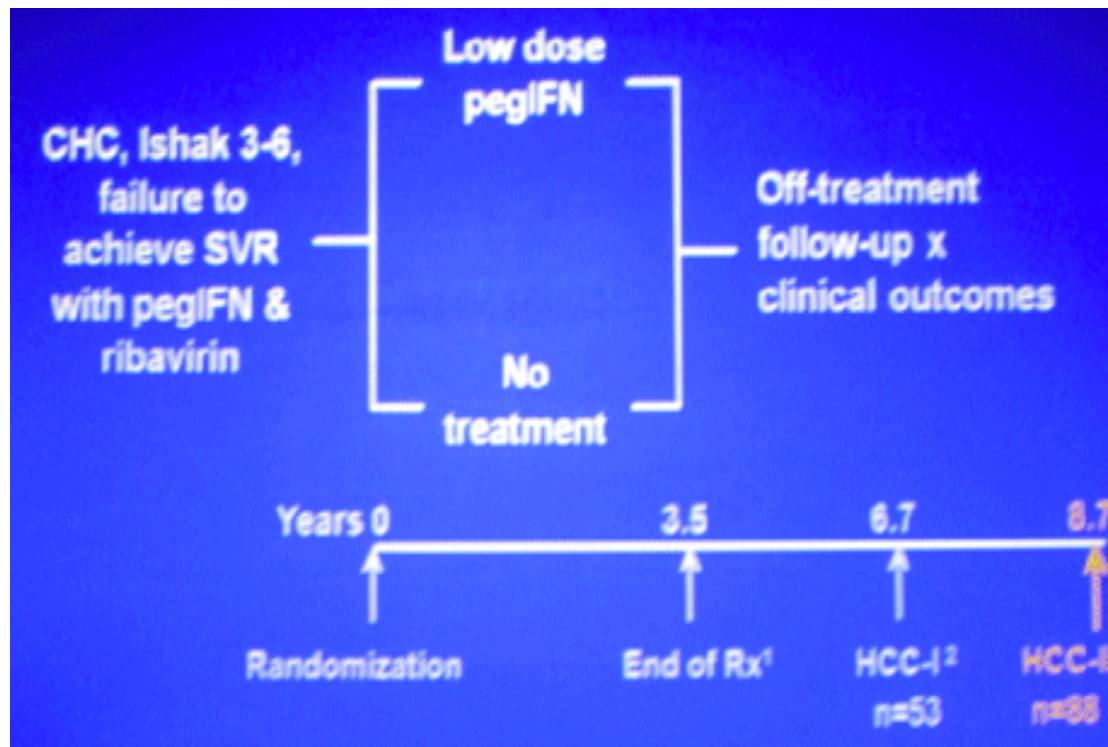
- Les **infections multiplient** par quatre le **taux de mortalité** chez les patients **cirrhotiques** et doivent être prises en compte dans les modèles pronostiques.
- La prévalence de la cirrhose virale C et de ses complications va continuer à croître pendant les 10 années à venir.
- Les changements de politique de santé publique et l'arrivée de nouvelles stratégies thérapeutiques avec **antiprotéases** devraient avoir un **impact positif** important en terme de vies sauvées.

# **CHC et hépatites virales**

# L'interféron prévient-il la survenue du CHC ? (sous-étude HALT-C)

Lok AL et al. Hepatology 2010

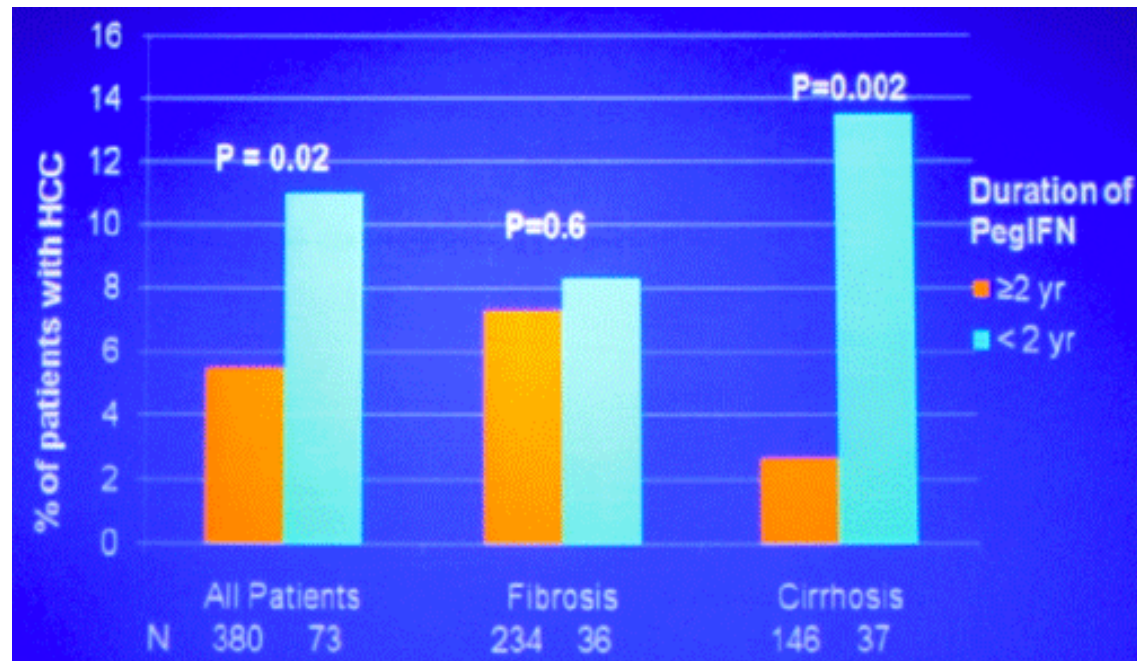
- Etude HALT-C
  - ✓ 1050 patients VHC, score d'Ishak  $\geq 3$ , non répondeurs PEG-IFN + RBV
  - ✓ Randomisés PEG-IFN 90  $\mu\text{g}/\text{sem}$  pendant 3,5 ans vs. pas de traitement
- Suivis tous les 3 mois pendant la phase de traitement (3,5 ans)
- Suivi tous les 6 mois ensuite jusqu'à la fin de l'étude (médiane 6,1 ans)



# L'interféron prévient-il la survenue du CHC ? (sous-étude HALT-C)

Lok AL et al. Hepatology 2010

- 88 patients avaient les critères de CHC (68 prouvés et 20 présumés) avec un suivi médian de 6,1 ans (maximum 8,7 ans)
  - ✓ chez 51/533 (9,6%) patients contrôles (p=0,24)
  - ✓ chez 37/515 (7,2%) patients traités
- Le risque dépend de la présence ou non d'une cirrhose à l'inclusion
- Le risque dépend de la prise et de la durée du traitement par interféron



# Les analogues anti-VHB peuvent-ils prévenir le CHC ?

Papatheodoridis GV et al. J Hepatol 2010; 53: 348-56

- Les patients ayant une hépatite B chronique sont à risque de CHC. Les effets d'un traitement par analogues nucléos(t)idiques prescrits au long cours ne sont pas clairs sur l'incidence du CHC.
- Identification de 21 études : 3 881 patients traités / 534 non traités
  - ✓ Essais randomisés ou études de cohorte
  - ✓ Patients ayant une hépatite B chronique ou une cirrhose virale B compensée ou décompensée
  - ✓ Plus de 24 mois de traitement et données sur le CHC disponibles
- Diagnostic de CHC pendant une période de 46 mois [32 – 108]

# Les analogues anti-VHB peuvent-ils prévenir le CHC ?

Papatheodoridis GV et al. J Hepatol 2010; 53: 348-56

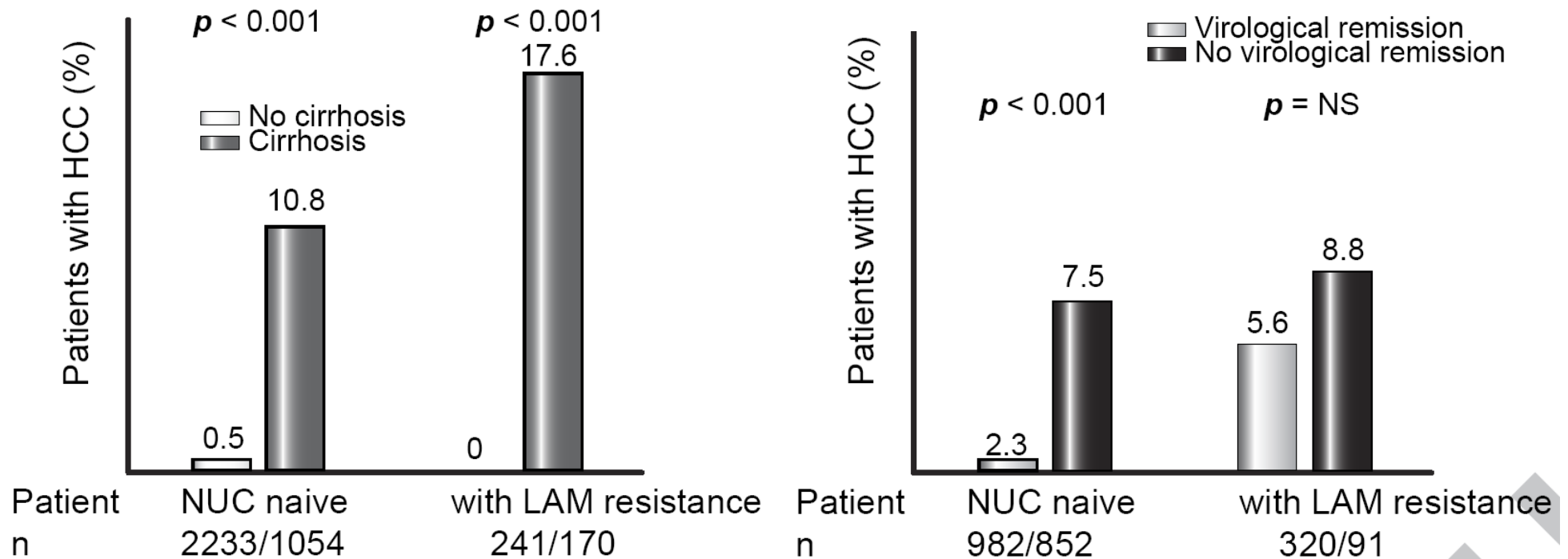
## Facteurs associés à la survenue d'un CHC chez les patients naïfs

<b>Facteurs</b>		<b>% patients avec CHC</b>	<b>p</b>
Effet du traitement	Traités	2,8 %	0,003
	Non traités	6,4 %	
Surveillance du CHC	Non	2,3 %	<0,001
	Oui	6,6 %	
Age (moyenne ou médiane)	< 50 ans	2,8 %	<0,001
	≥ 50 ans	6,0 %	
Statut HBe	AgHBe +	0,5 %	<0,001
	AgHBe –	5,5 %	



# Les analogues anti-VHB peuvent-ils prévenir le CHC ?

Papatheodoridis GV et al. J Hepatol 2010; 53: 348-56



- Pas de différence significative chez les patients naïfs
  - ✓ En fonction de l'origine ethnique
  - ✓ Cirrhose compensée ou décompensée

# Messages clés

## CHC et hépatites virales

- **Un traitement de maintenance par PEG-IFN alpha-2a à faible dose pourrait entraîner un bénéfice modeste dans la diminution de l'incidence à long terme du CHC chez les patients ayant une cirrhose virale C**
- **Le traitement du VHB, avec ou sans cirrhose, par analogues nucléos(t)itiques diminue l'incidence du CHC sans l'annuler.**