

## EASL 2018 – un congrès différent –

Le congrès EASL 2018, s'est tenu à Paris du 11 au 15 avril 2018, avec plus de 10 000 participants. Ce congrès a été très différent des précédents qui étaient marqués par les résultats fantastiques des nouveaux AAD (antiviraux à action directe) du VHC. Les AAD sont tous sortis, ils sont tous terriblement efficaces, certains même avec une période de traitement plus courte, de 8 semaines, tous relativement bien supportés, avec peu d'effets indésirables graves.

Des présentations ont montré qu'il fallait optimiser la cascade des soins en améliorant le dépistage des personnes infectées, en particulier pour les populations vulnérables (Usagers de drogue surtout), leur permettre l'accès aux AAD et au suivi après guérison pour ceux présentant une fibrose significative. La cible de l'OMS pour 2030 (réduction de 90 % des infections et de 60 % de la mortalité liée à l'hépatite) est loin d'être atteinte car seuls 3 à 4 millions de patients infectés par le VHC sur 69 millions ont été traités au niveau mondial. Ces résultats ne seront obtenus qu'en augmentant très efficacement le dépistage, la réduction des risques et l'accès aux traitements, y compris les AAD génériques.

Il y a eu également beaucoup de présentations autour de la NASH ou des futurs traitements de la NASH (stéatohépatite non alcoolique). Plusieurs nouveaux médicaments sont en cours de développement. Concernant le traitement de la NASH, des résultats encourageants d'études de phase II ont été présentés dont une première étude d'association de médicaments. Mais il faut attendre la poursuite des études.

### **Pour les français, fin de la controverse du CHC**

Depuis la mise à disposition des traitements antiviraux à action directs (AAD) pour l'hépatite C, une controverse a vu le jour concernant un risque supposé accru de survenue ou de récurrence du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients traités. Il semble que ce risque observé soit en réalité lié à un sous-diagnostic de lésions de CHC avant traitement antiviral direct et non à des modifications de l'équilibre hôte-virus favorisant l'apparition des lésions néoplasiques. Des études exploratoires permettant de confirmer ces hypothèses sont néanmoins attendues.

Dans ce travail multicentrique français basé sur la cohorte ANRS CirVir, les auteurs ont comparé les patients traités par AAD à des patients historiques traités par interféron et ribavirine, et analysé les facteurs influençant la survenue du CHC.

La cohorte ANRS CirVir est une cohorte multicentrique française de patients atteints de cirrhose virale B ou C prouvée histologiquement, sans CHC à l'inclusion, suivis de façon prospective (suivi médian de 67,5 mois).

Entre Mars 2006 et Décembre 2012, 1 353 patients avec cirrhose, non compliquée et histologiquement prouvée par biopsie, ayant pour origine une infection par le virus de l'hépatite C ont été inclus dans 39 centres français. Tous ces patients ont bénéficié de dépistage régulier du CHC comme recommandé, avec réalisation d'une échographie du foie tous les 6 mois. Les patients ont été suivis jusqu'en décembre 2016, ce qui permet l'analyse avec un recul médian de plus de 5 ans.

Les chercheurs ont pu analyser l'incidence du CHC au cours des deux ères thérapeutiques successives (interféron puis AAD à partir de 2014). Trois groupes d'analyse ont été constitués :

- patients guéris par AAD (n = 336) ;

- patients guéris par interféron et ribavirine (n = 495) ;
- patients virémiques non traités par AVD (n = 439).

Les analyses confirment que si le risque de cancer du foie est fortement diminué après éradication virale quel que soit le type de traitement (il est divisé par un facteur 4 environ), il persiste néanmoins et justifie de maintenir dans des programmes de dépistage du CHC les patients avec cirrhose, même si l'infection virale C est guérie.

Les données de la cohorte CirVir ont par ailleurs permis d'apporter des réponses concernant le risque de cancer du foie sous AAD. Ce dernier n'est en effet pas augmenté par rapport à l'ère de l'interféron lorsqu'un certain nombre de facteurs confondants sont pris en compte dans les analyses. Ces résultats sont d'autant plus rassurants qu'ils ont été observés dans une cohorte prospective multicentrique suivie sur le long terme, ce qui a permis la réalisation d'analyses statistiques complexes et exhaustives au cours de différentes ères thérapeutiques.

Pour les auteurs de la cohorte, le traitement par AAD n'augmente pas le risque de CHC, mais le dépistage régulier du CHC demeure indispensable et doit être très régulier car le risque de CHC perdure en cas de cirrhose.

### **Diminution de la transplantation hépatique pour maladie du foie liée au VHC**

L'indication de la Transplantation Hépatique (TH) pour maladie du foie liée au VHC est passée de 22,8 % pendant la période interféron à 10,6 % depuis l'introduction des antiviraux directs (AAD)

Une étude de cohorte basée sur le registre européen de TH a été présentée. Son but était d'évaluer l'impact des antiviraux directs disponibles sur l'évolution des indications de TH en Europe. Elle montre que la maladie alcoolique est devenue la première indication de TH, autour de 25 %, que la NASH augmente régulièrement autour de 5 %, et que l'infection à VHC est en décroissance significative autour de 10 %.

L'indication de TH pour maladie du foie liée au VHC est donc passée de 22,8 % pendant l'ère interféron-ribavirine à 10,6 % depuis l'introduction des antiviraux à action directs

L'impact des antiviraux à action directs se fait sentir donc également sur la survie après TH. Auparavant, la récurrence rapide et agressive de l'infection par le VHC était responsable d'une diminution de survie des patients et d'une perte du greffon avant l'utilisation des AAD. Les résultats ont radicalement changé. La survie à 3 ans des patients transplantés pour cirrhose VHC décompensée s'est améliorée de 65 % à l'ère interféron à 77% à l'ère AAD, et elle était associée à une diminution de la récurrence virale entraînant le décès ou une nouvelle greffe ; Les transplantés hépatiques ne représentent plus une population difficile à traiter car la guérison du VHC est supérieure à 95 % avec des stratégies utilisant les AAD pendant 12 semaines et sans ribavirine, y compris chez les patients cirrhotiques compensés. L'utilisation des antiviraux à action directs a bien eu un impact positif sur la survie à 3 ans après la greffe de foie.

### **Observatoire français du baclofène**

La pharmacothérapie de l'alcoolodépendance repose sur plusieurs molécules d'efficacité variable et controversée. Ces molécules d'aide à la prise en charge alcoolique ont essentiellement deux objectifs :

Aide au maintien de l'abstinence chez des patients hospitalisés pour cure de sevrage, afin de diminuer le risque de reprise de consommation ;

Réduction de dose chez les patients ne pouvant/souhaitant pas arrêter totalement la consommation d'alcool (il s'agit alors d'un traitement qui vise à diminuer la quantité d'alcool consommée).

Le baclofène est une molécule qui a fait beaucoup parler d'elle, en particulier parce que la preuve de son efficacité a reposé pendant longtemps sur des études de faible qualité méthodologique. Le baclofène a été évalué à des doses très variables. Les essais randomisés l'ont surtout testé à faible dose, de l'ordre de 30 à 60 mg/j, dans le maintien de l'abstinence où il semble plus efficace que le placebo, mais les conclusions entre les essais divergent.

Il a été évalué chez les patients avec cirrhose, y compris décompensée, avec des résultats positifs à une dose maximale de 30 mg/j. Dans ce cadre, la prise de baclofène est associée à une amélioration nette du bilan et de la fonction hépatiques. À forte dose (jusqu'à 270 mg/j), un essai randomisé dénommé BACLAD a montré sa supériorité par rapport au placebo avec une bonne tolérance, mais une autre étude n'a pas confirmé ces résultats et la tolérance était mauvaise avec de nombreux effets indésirables (asthénie, somnolence, sécheresse buccale, etc.). Toujours à forte dose, des études observationnelles non contrôlées, publiées ou non, ont également testé le bénéfice avec des résultats encourageants en termes de réduction de consommation et de maintien de l'abstinence.

La place du baclofène est mal définie, mais il dispose d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France depuis 2014, avec une dose maximale qui avait été initialement fixée à 300 mg/j. Cette RTU s'applique à la fois au maintien de l'abstinence et à la réduction de dose.

L'observatoire OBADE est une étude rétrospective et prospective menée de mai 2012 à décembre 2016 dans 10 unités d'hépatogastroentérologie ou dans des Centres de soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA). Le traitement par baclofène était initié par un spécialiste en addictologie ou un hépatogastroentérologue. Le baclofène pouvait être prescrit jusqu'à la dose de 300 mg/j. Un suivi psychosocial était proposé à tous les patients.

Les caractéristiques des 200 patients inclus étaient les suivantes :

- 80 % d'hommes,
- âge moyen 51 ans,
- 55 % sans emploi,
- 34 % isolés socialement,
- 64 % fumeurs,
- 32 % avaient une dépendance majeure à l'alcool avec signes cliniques de sevrage,
- 77 patients avaient une cirrhose.

Parmi les 202 patients inclus, 102 l'étaient pour réduction de consommation et 100 pour maintien de l'abstinence. La consommation déclarée d'alcool diminuait nettement et passait d'environ 100 g/j à environ 30 g/j, quel que soit le groupe ; La consommation d'alcool diminuait chez les patients cirrhotiques et chez les patients non cirrhotiques. Les doses de baclofène allaient de 47 mg/j à 73 mg/j et le nombre d'effets indésirables diminuait au cours du temps dans les 2 groupes. Aucun effet indésirable grave n'a été

décrit dans cet observatoire.

Les paramètres biologiques hépatiques s'amélioraient chez les patients avec cirrhose entre le début du traitement et M12, soit un an après le début de l'initiation du traitement : le taux de prothrombine (vitesse de coagulation) et d'albumine en hausse, taux de bilirubine en baisse.

Cet observatoire donne des arguments en faveur de la poursuite de l'utilisation du baclofène, y compris chez les patients cirrhotiques.

Il faut souligner que la dose maximale de la RTU a été modifiée en juillet 2017. Il n'est désormais pas recommandé d'employer des doses de plus de 80 mg/j.

Marianne L'Hénaff – Mai 2018