

Carcinogénèse virale

JP. Bronowicki (Nancy)

Carcinogénèse virale

- HPV et cancer du col de l'utérus
- EBV et lymphome de Burkitt et cancer du naso-pharynx
- HTLV1 et leucémie

Hépatites virales B et C et carcinogénèse hépatique

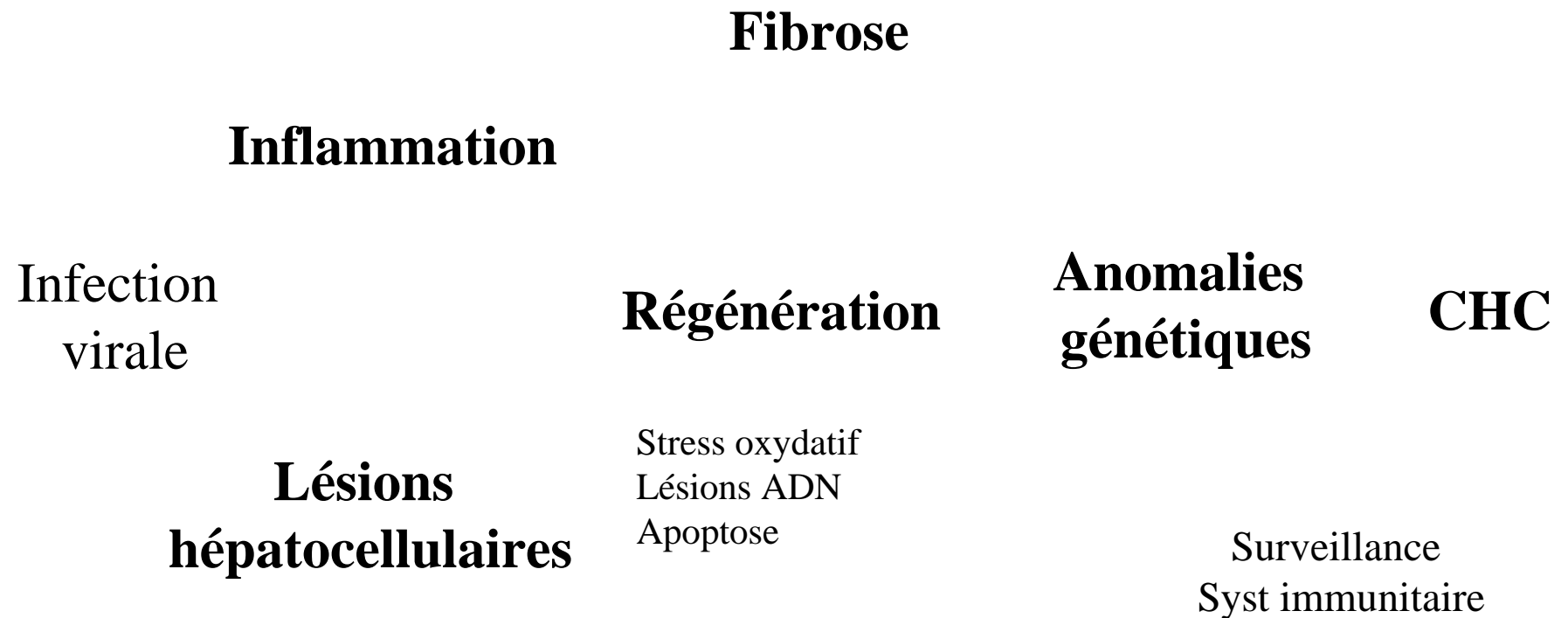
Mécanismes

Epidémiologie

Prévention

Mécanismes de carcinogénèse

Modèle de carcinogénèse lié aux virus des hépatites



Carcinogénèse lié au VHB

1) Mutagenèse insertionnelle



2) Transactivation



3) Réarrangements chromosomiques

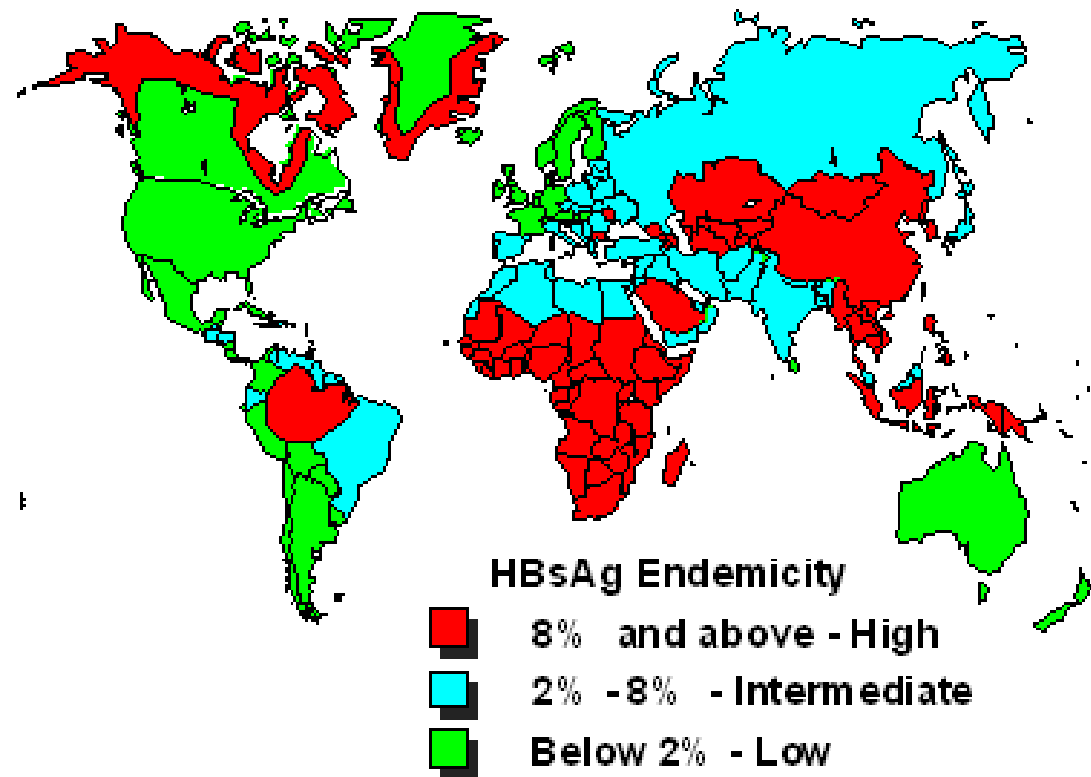
Actions carcinogènes des protéines du VHC

Table 1. Some of the Putative Pleiotropic Functions of HCV Gene Products

Protein	Function	References
Core	Apoptosis ROS Signal transduction Transcription Transformation Immune suppression	39,40
E1-E2	Endoplasmic reticulum stress	77
E2	Interference with actions of interferon (PKR?)	42-44
NS3/4A	Signal transduction Transformation Inhibition of IRF-3-mediated induction of type 1 interferon	45-47
NS4B	Membranous web	78,79
NS5A	Apoptosis ROS Signal transduction Transcription Transformation Interference with actions of interferon (PKR)	48,58,66,80-83

Epidémiologie

Prévalence AgHBs/CHC



Epidémiologie

- Majorité des CHC se développent sur cirrhose
 - Séries autopsiques : 80-90 % cirrhoses
 - CHC sur foie non cirrhotique:
 - VHC: 3 %-54 %
 - VHB: 0 %-28 % (zones endémies: VHB + Aflatoxines)
- Cirrhoses virales B et C = 1ère causes de CHC à travers le monde
- Incidence du CHC augmente

VHC: incidence du CHC

Japon: 490 sujets VHC+ non traités

	Incidence/100/an
F0-F1	0.4
F2	1.5
F3	5.1
F4	6.9

Yoshida. Ann Intern Med 1999

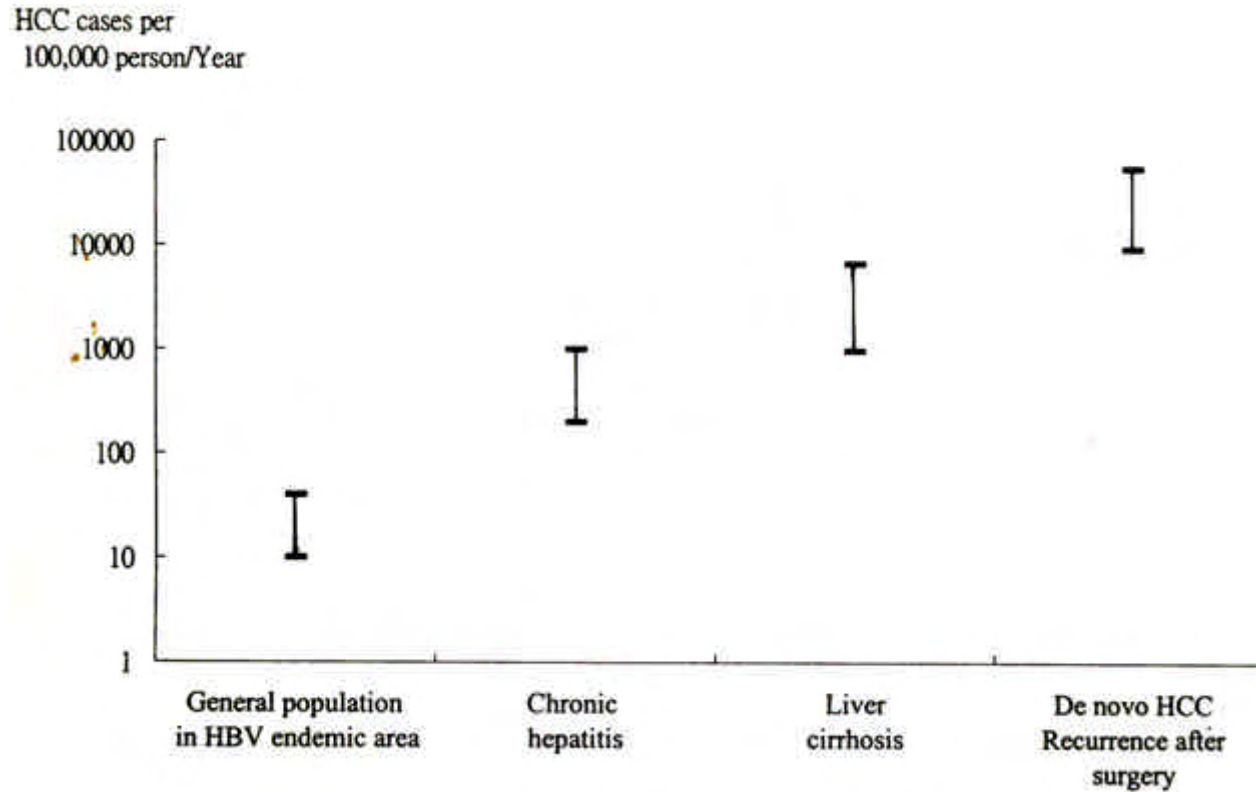
Incidence du CHC chez VHC+ :

sévérité de l'atteinte

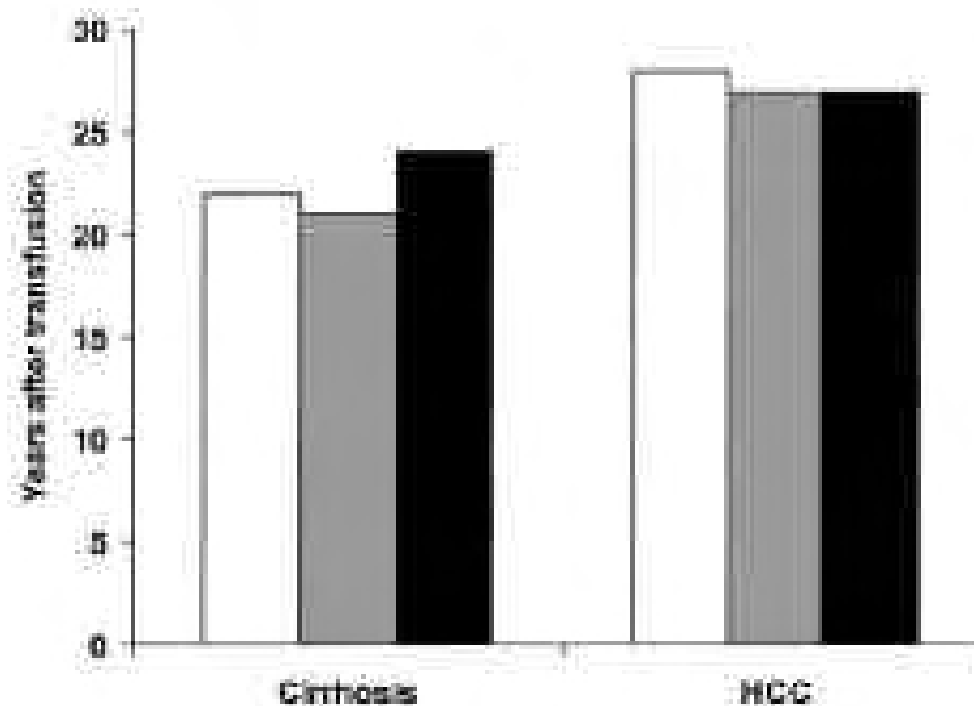
zone géographique

Tableaux cliniques	Zone	Etudes	Nb patients	Suivi (ans)	Incidence CHC (%/an)	IC 95 %
Hépatites chroniques	Europe	1	329	4.2	0	-
	Japon	6	1451	6.2	1.8	1.5-2.05
	Taiwan	1	553	9.2	0.3	0.16-0.46
Cirrhoses compensées	UE + USA	13	1284	4.5	3.7	3.2-4.17
	Japon	7	626	5.8	7.1	6.19-7.96

Incidence du CHC chez agHBs+ : sévérité de l'atteinte



Durée de l'infection par VHC avant diagnostic de cirrhose et de CHC



Cohortes de patients contaminés par transfusion: USA, Japon, Espagne

Epidémiologie

- Majorité des CHC se développent sur cirrhose
 - Séries autopsiques : 80-90 % cirrhoses
 - CHC sur foie non cirrhotique:
 - VHC: 3 %-54 %
 - VHB: 0 %-28 % (zones endémies: VHB + Aflatoxines)
- Cirrhoses virales B et C = 1ère causes de CHC à travers le monde
- Incidence du CHC augmente

Causes de CHC sur cirrhoses

		n	% VHC	% VHB	% alcool
Bralet	France	250	27	32	29
Van Roey	Belgique	84	31	55	38
Stroffolini	Italie	1039	73	12	6
Chiesa	Italie	142	39	26	25
Di Bisceglie	USA	691	47	15	33

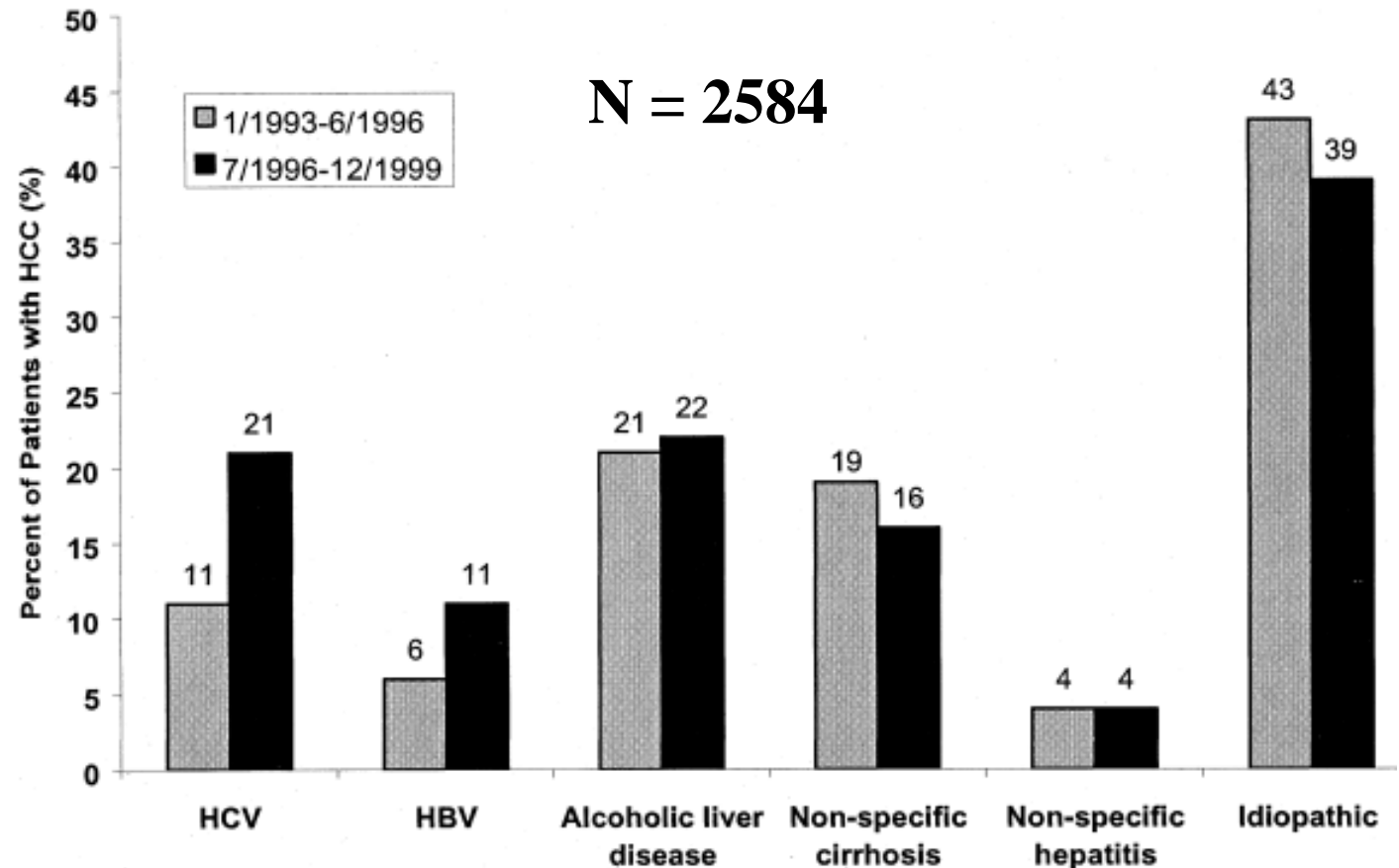
USA : Evolution incidence du CHC sujets > 65 ans

Incidence:

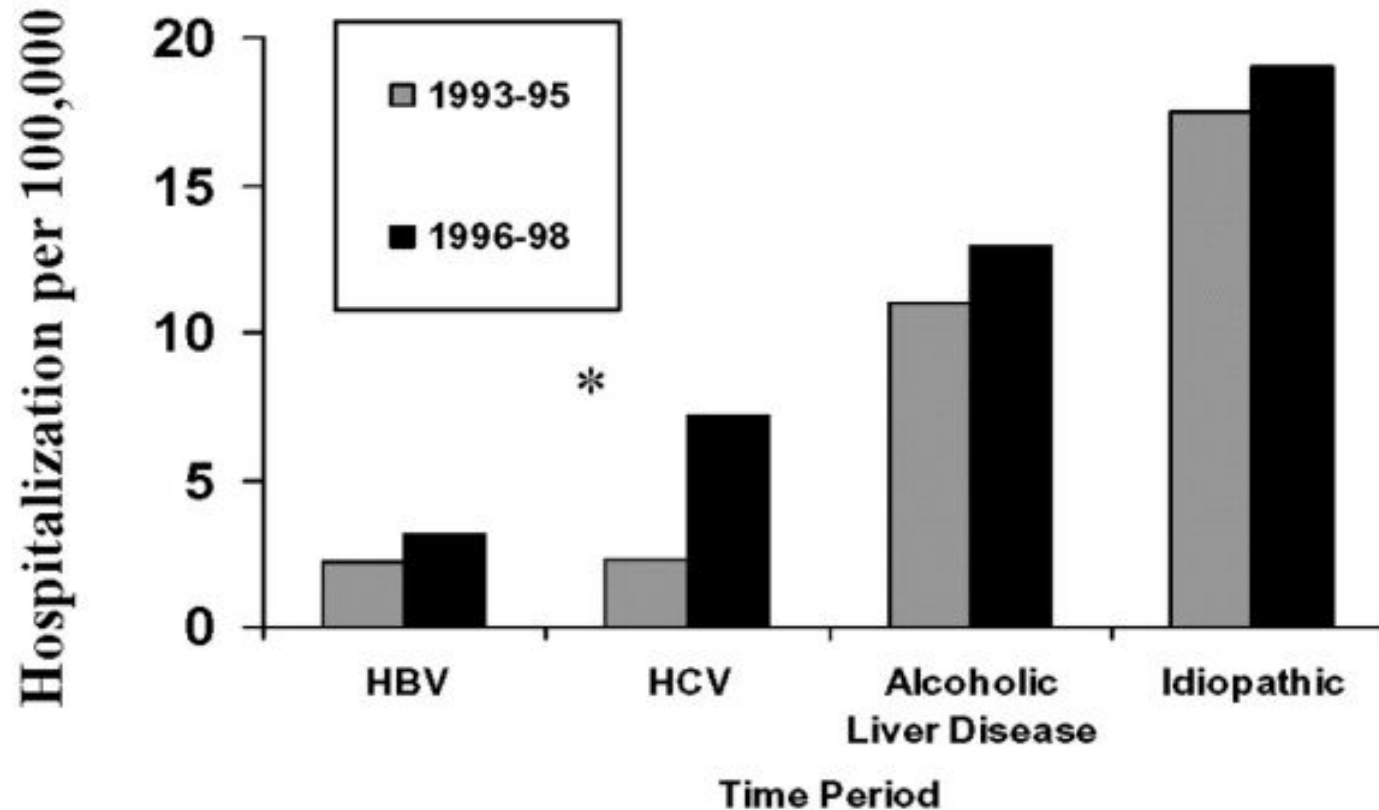
- 1993: 14.2/100000
- 1999: 18.1/100000

VHC: ↑ RR de 226 %

VHB: ↑ RR de 67 %



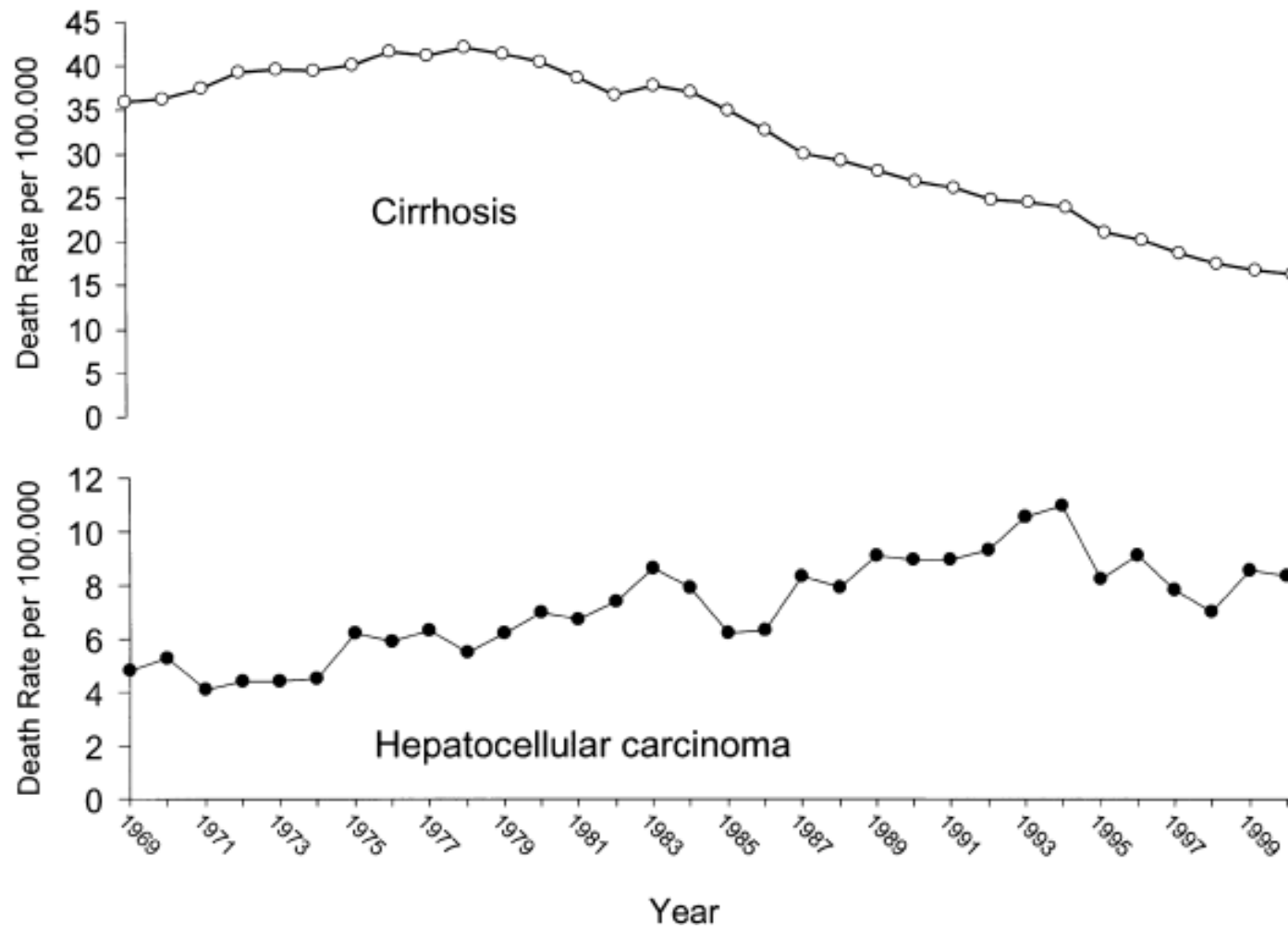
USA : Evolution incidence du CHC chez les vétérans



Epidémiologie

- Majorité des CHC se développent sur cirrhose
 - Séries autopsiques : 80-90 % cirrhoses
 - CHC sur foie non cirrhotique:
 - VHC: 3 %-54 %
 - VHB: 0 %-28 % (zones endémies: VHB + Aflatoxines)
- Cirrhoses virales B et C = 1ère causes de CHC à travers le monde
- Incidence du CHC augmente \Rightarrow \uparrow mortalité par cancer

Italie: Evolution de la mortalité annuelle liée à la cirrhose et au CHC



Facteurs de risques d'évolution vers le CHC

Table 3. Factors Affecting Progression to Hepatocellular Carcinoma in Compensated Cirrhosis Because of Hepatitis C

Factors	Comment
Host related	
Age at diagnosis	Important
Age at infection	Important
Male sex	Important
Severity of liver disease at presentation	Important
Comorbidity	
Porphyria cutanea tarda	Important (Southern Europe and United States)
Iron overload	Controversial
Liver steatosis	Growing evidence
Diabetes mellitus	Growing evidence
Viral related	
HCV genotype	Controversial
HCV load	Insufficient evidence
Overt HBV coinfection	Important
Occult HBV coinfection	Growing evidence
HIV coinfection	Growing evidence
External	
Alcohol intake	Important
Smoking	Controversial

VHC et Hépatite B occulte

Table 6. Clinical outcomes associated with occult hepatitis B in patients with chronic hepatitis C co-infection

Clinical outcome	Quality of evidence ^a	Type of evidence
Advanced liver fibrosis	II	Cohort and case-controlled studies
Reduced response to interferon	II	Cohort and case-controlled studies
Development of hepatocellular carcinoma	II	Cohort and case-controlled studies
Flares in serum transaminases	III	Descriptive studies
Transmission of virus through body fluids	III	Descriptive studies

^aQuality definitions are derived from Gross et al.¹⁴ Briefly, grade I= multiple well designed randomised controlled studies; grade II=at least one large clinical trial with/without randomisation, cohort, case-control, or meta-analysis; grade III=descriptive studies, clinical experience, or reports of expert committees; grade IV=not rated.

Table 5. Factors Affecting Progression to Hepatocellular Carcinoma in Compensated Cirrhosis Because of Hepatitis B

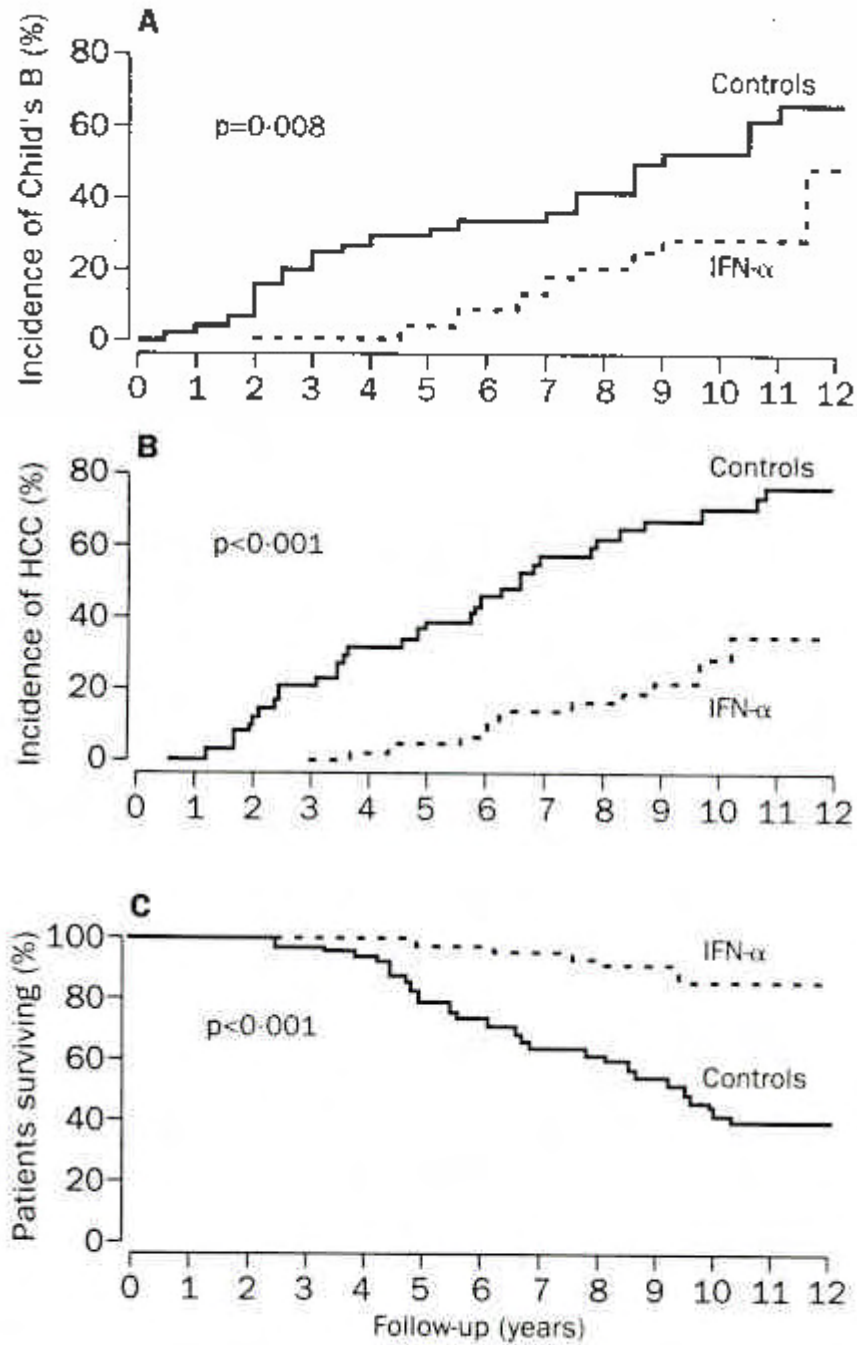
Factors	Comment
Host related	
Age at diagnosis	Important
Male sex	Important
Severity of liver disease at presentation	Important
Viral related	
HBV replication status during follow-up	Important
HBV genotype/HBV mutant	More research needed
HDV coinfection	Important
HCV coinfection	Important
HIV coinfection	More research needed
External	
Alcohol intake	Important
Smoking	Controversial
Environmental contaminants (aflatoxins)	Important in HBV endemic regions

Prévention du carcinome hépatocellulaire

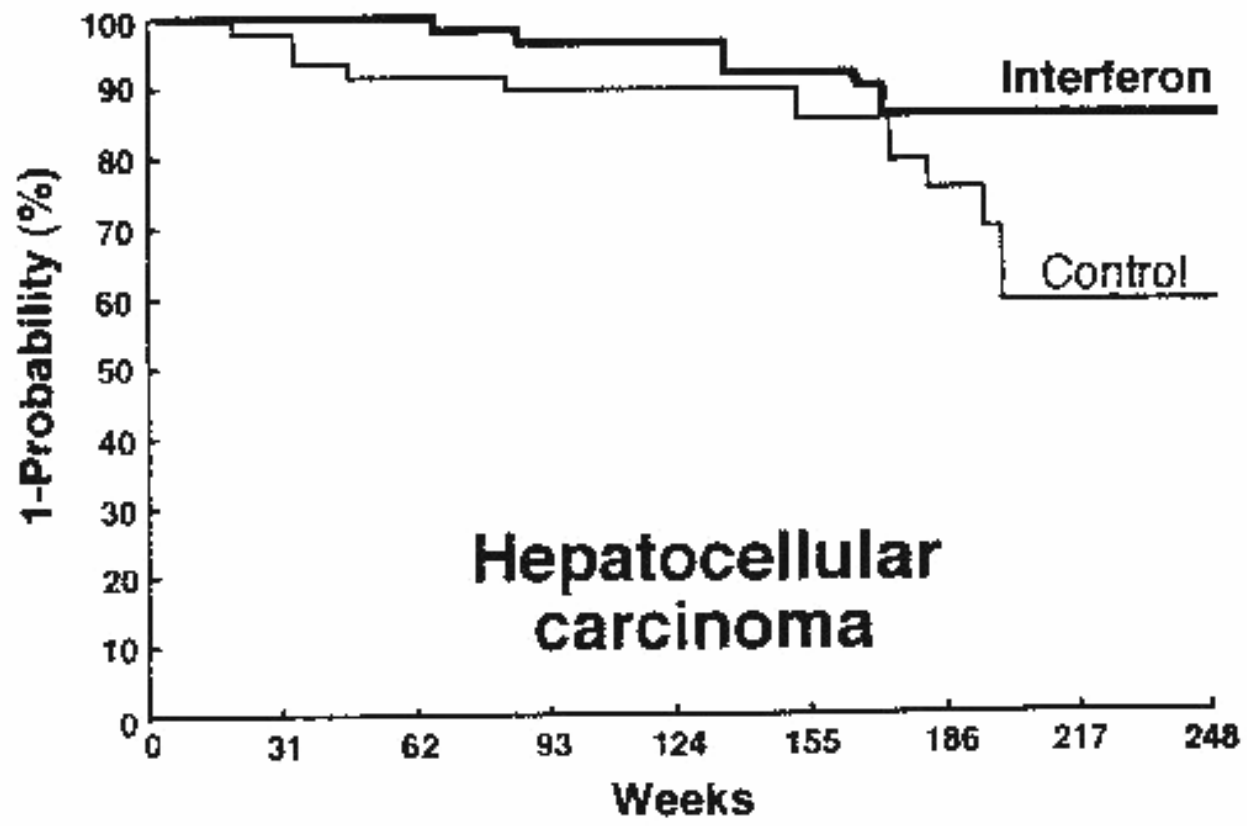
VHC

Prévention du CHC: études randomisées

	n	Suivi (mois)	Posologie	n	CHC
Nishiguchi 2001	T45	110	6Mx3,3-6m	45	12/45 (27%)*
	C45	98		45	33/45 (73%)
Valla 1999	T45	37	3Mx3, 12 m	47	4/45 (11%)
	C49			52	9/49 (18%)
Bernardinello 1999	T38	60	6M, 3M, 12m	38	3/38 (5%)
	C23			33	1/23 (4%)



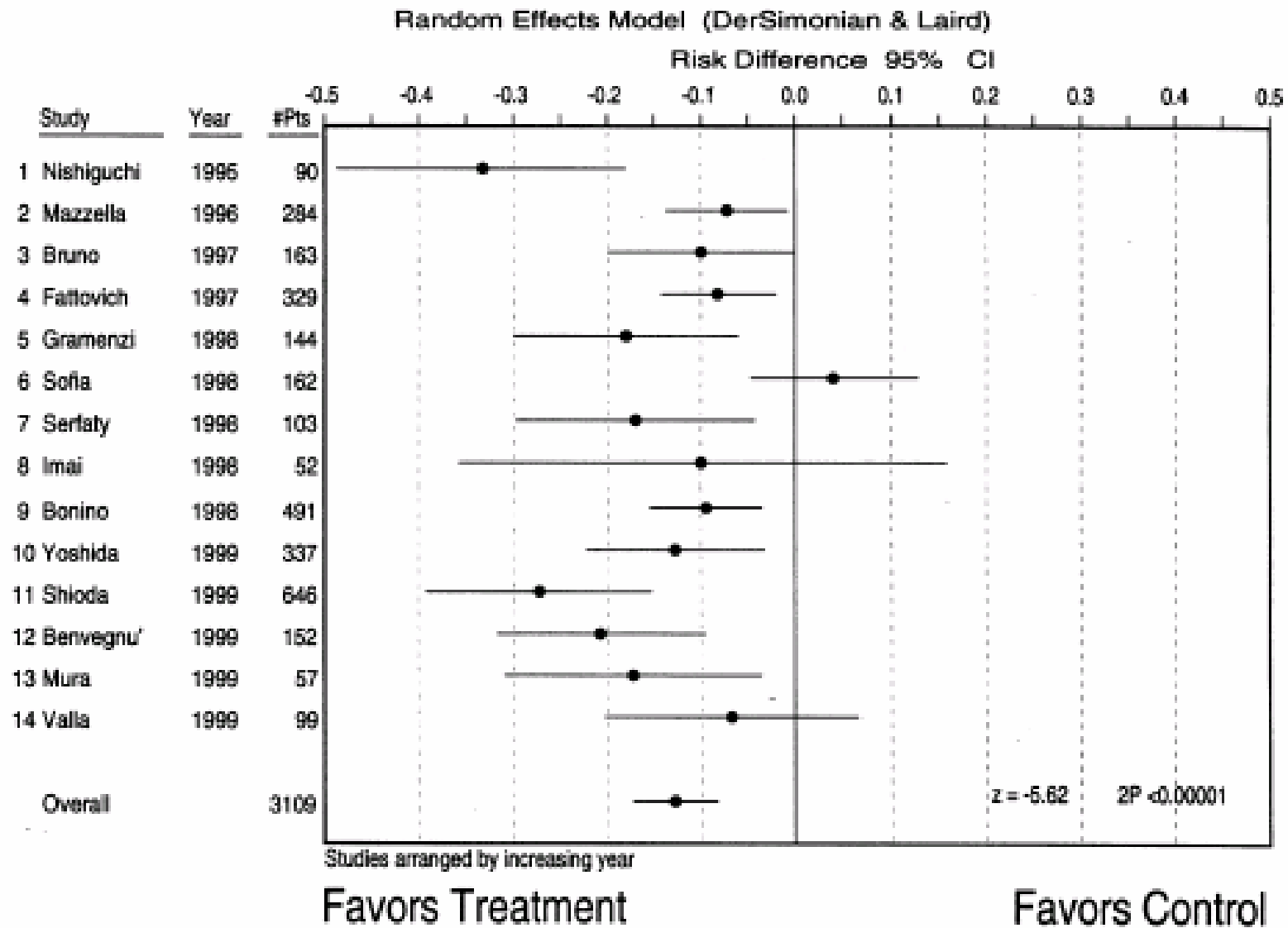
*Nishiguchi. Lancet 2001;
357:196-7*



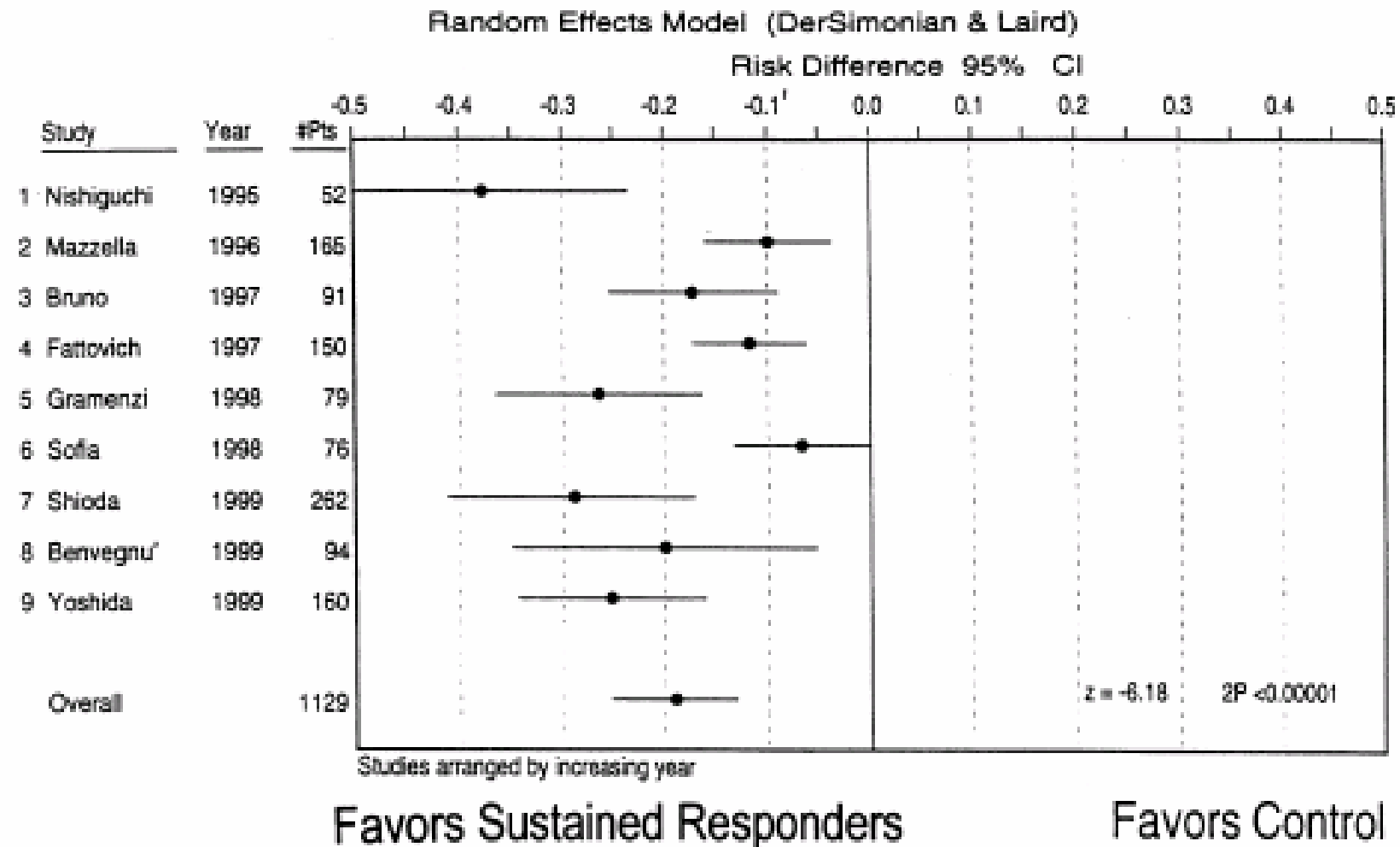
Valla. Hepatology 1999;29:1870-5

Prévention du CHC: études rétrospectives

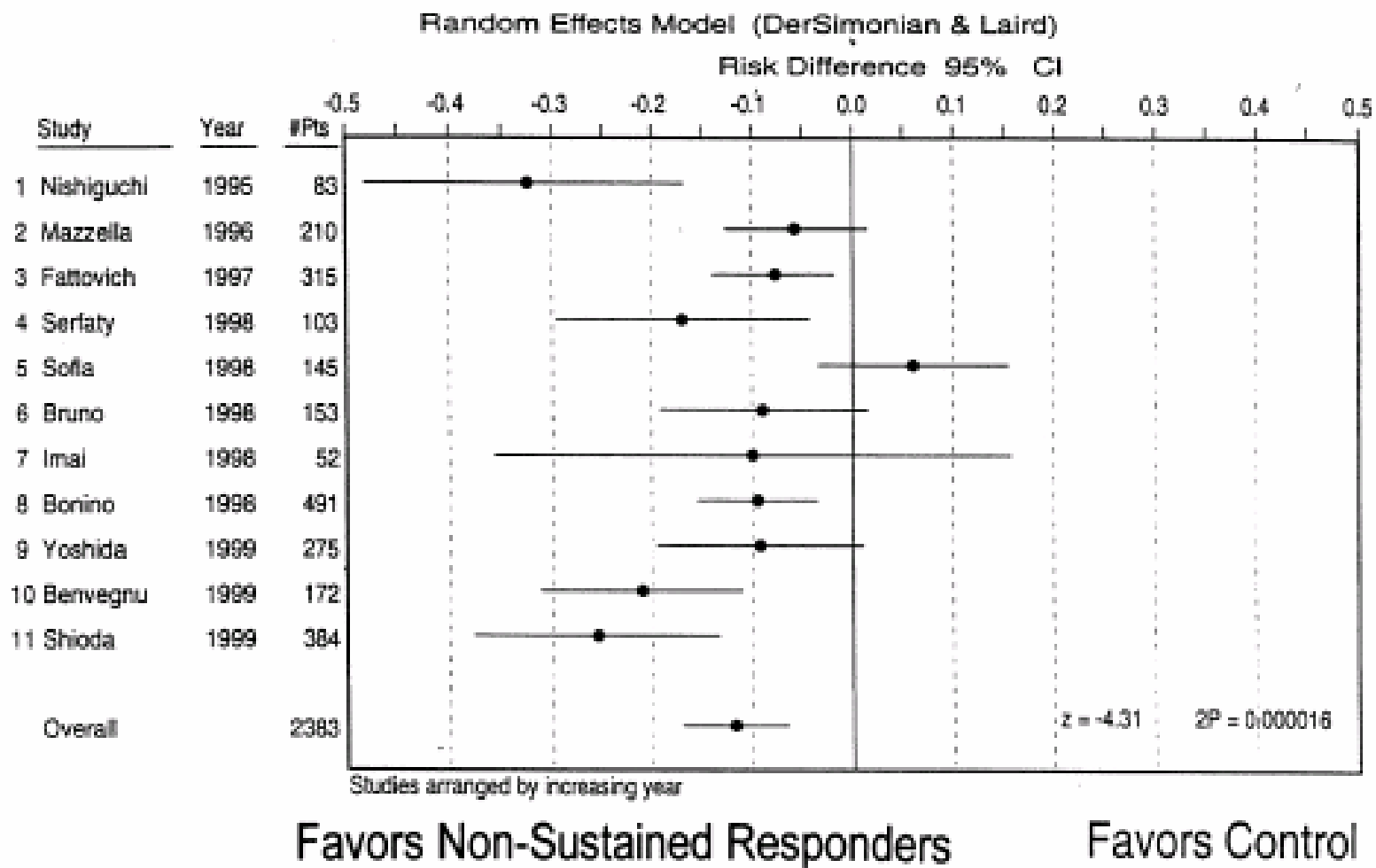
- 7 études: diminution significative de l'indidence du CHC chez les sujets traités
- 5 études: pas de diminution significative de l'indidence du CHC chez les sujets traités
- 1méta-analyse: *Camma. J Hepatol 2001;34:593-602*



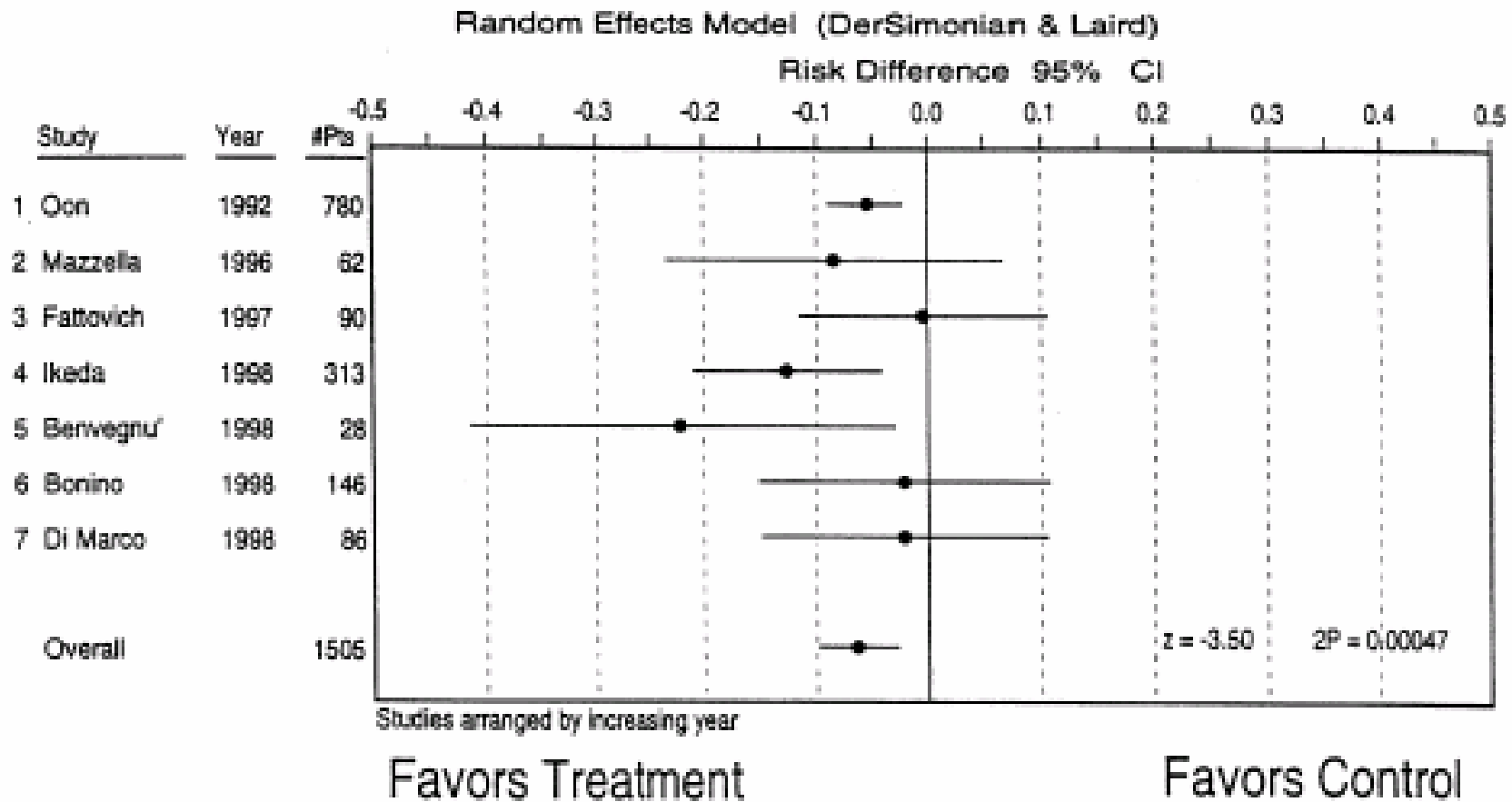
Camma. J Hepatol 2001;34:593-602



Camma. J Hepatol 2001;34:593-602

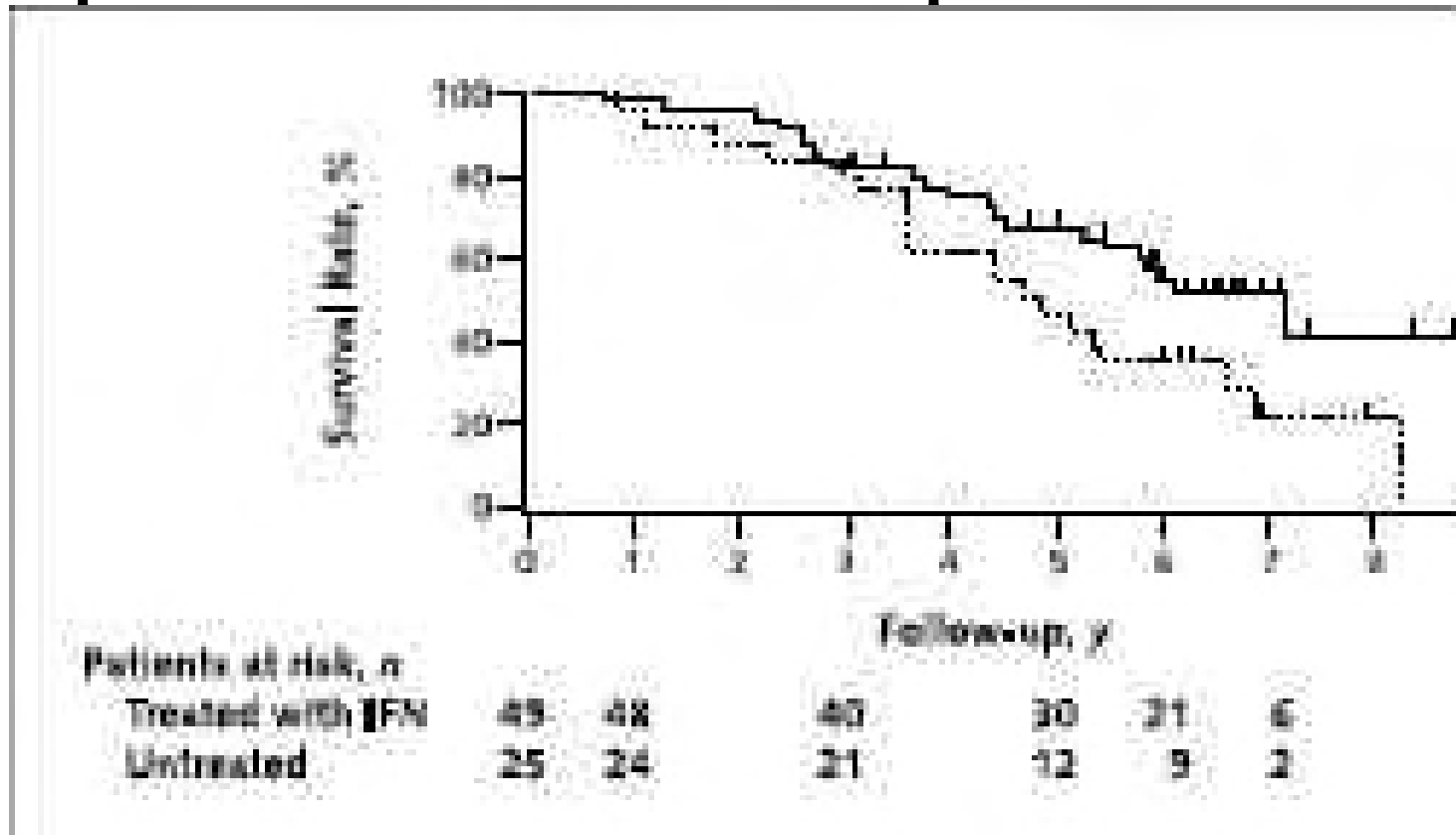


Camma. J Hepatol 2001;34:593-602

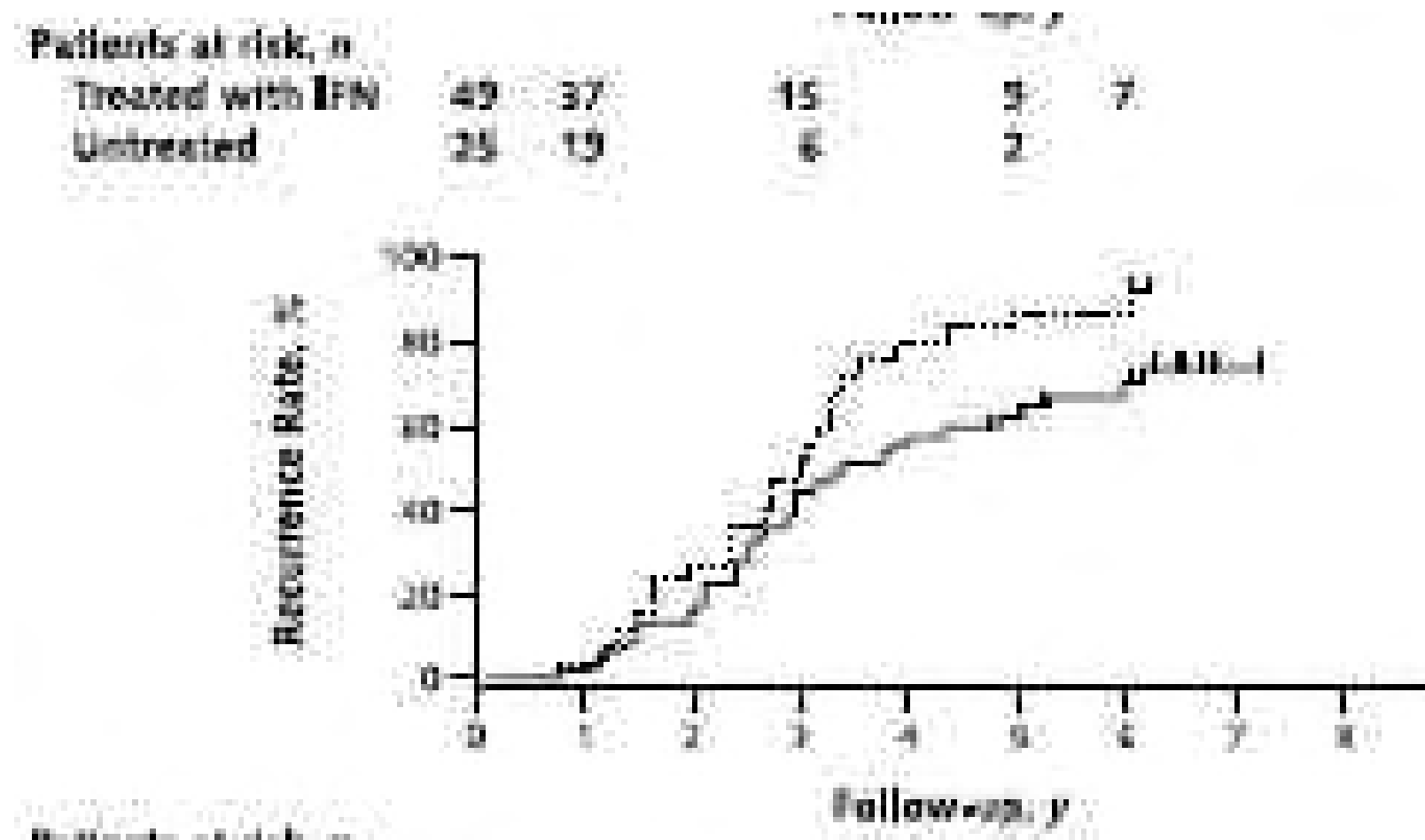


Camma. J Hepatol 2001;34:593-602

IFN: Prévention de la récurrence après alcoolisation per-cutanée



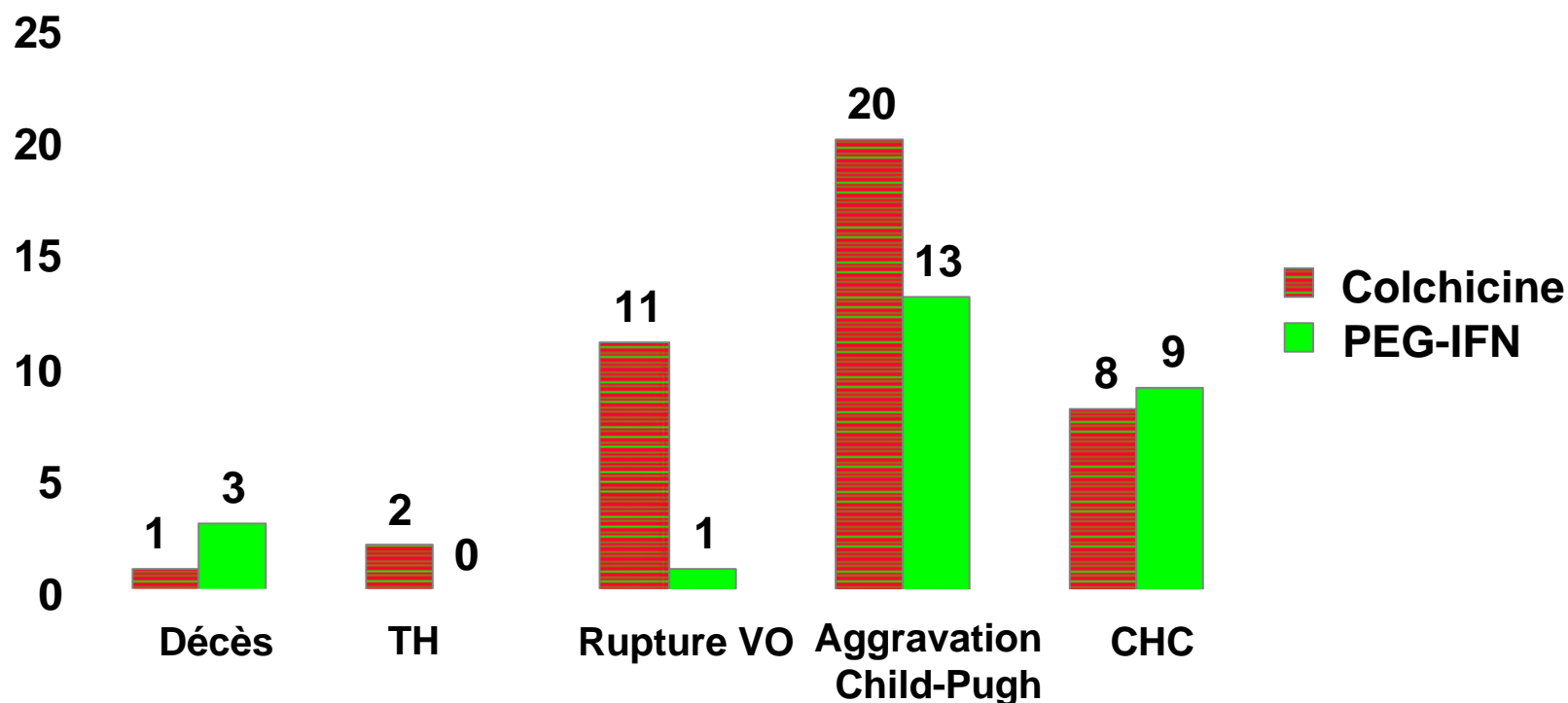
IFN: Prévention de la récurrence après résection,



Shiratori. Ann Intern Med 2003

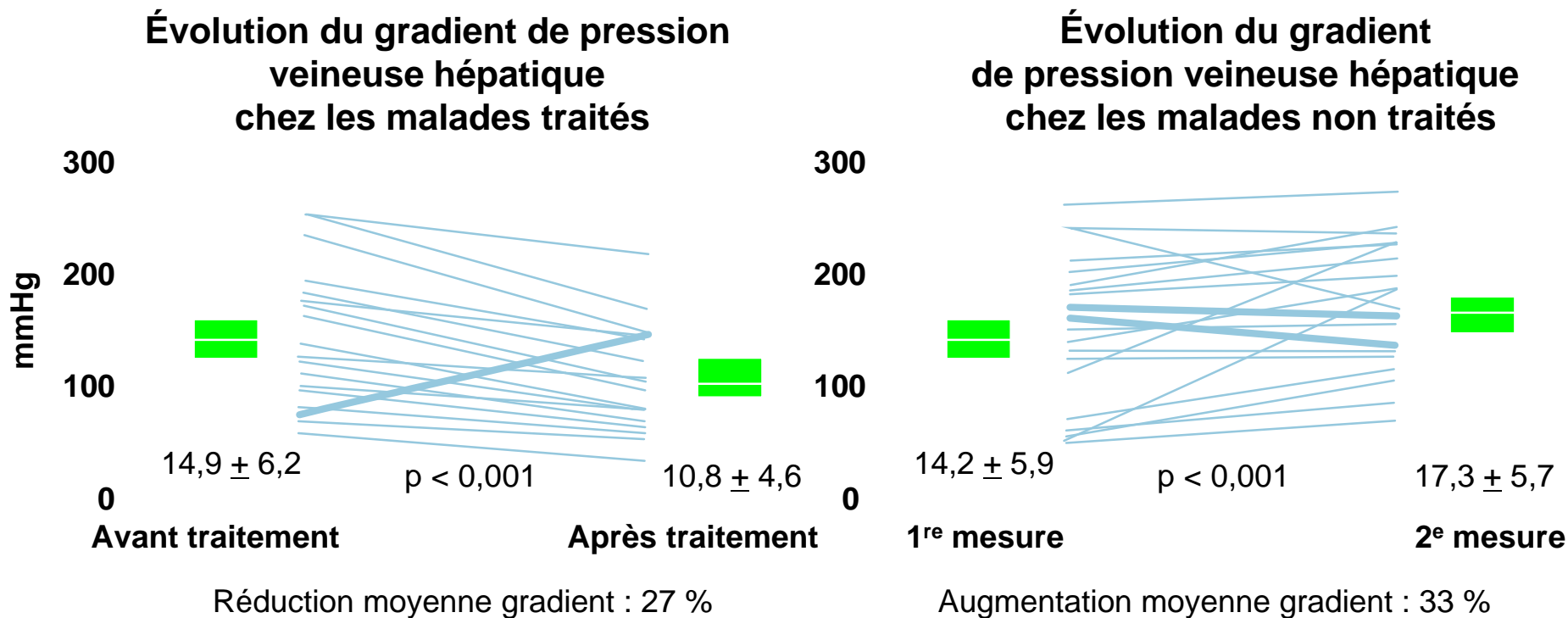
Traitement suspensif : étude COPILOT

- Étude randomisée, contrôlée, ouverte chez les non-répondeurs à une bithérapie standard ou pégylée, avec fibrose sévère (Ishak > 3) ; 80 % de cirrhose
- Colchicine 0,6 mg x 2/j (n = 267) versus PEG-IFN α -2b 0,5 μ g/kg/sem. (n = 270)
- Analyse intermédiaire à 2 ans ; incidence des complications en ITT : colchicine (n = 42) versus PEG-IFN (n = 26)



VHC : évolution du gradient de pression veineuse hépatique²⁶ après traitement

- 18 malades VHC+, F3/F4 Metavir, HVPG > 5 mmHg, traités par PEG-IFNa-2b + RBV (67 % répondeurs fin de traitement et 22 % RVP), prise de pression veineuse hépatique avant et immédiatement après traitement antiviral
- 30 malades VHC+, F3/F4, HVPG > 5 mmHg, non traités : contrôles



VHC: Prévention du CHC

- Traitement par PEG-interféron + ribavirine
 - Efficace
- Réponse virologique
 - ↓ risque de décompensation
 - ↓ risque de CHC
- Réponse biochimique
 - ↓ risque de décompensation
 - ↓ risque de CHC
- Non répondeurs ?

Prévention du CHC

VHB

Vaccination élargie

Taiwan: effet vaccination des nouveaux-nés depuis 1984

Incidence annuelle de Cancer du foie (/100000)

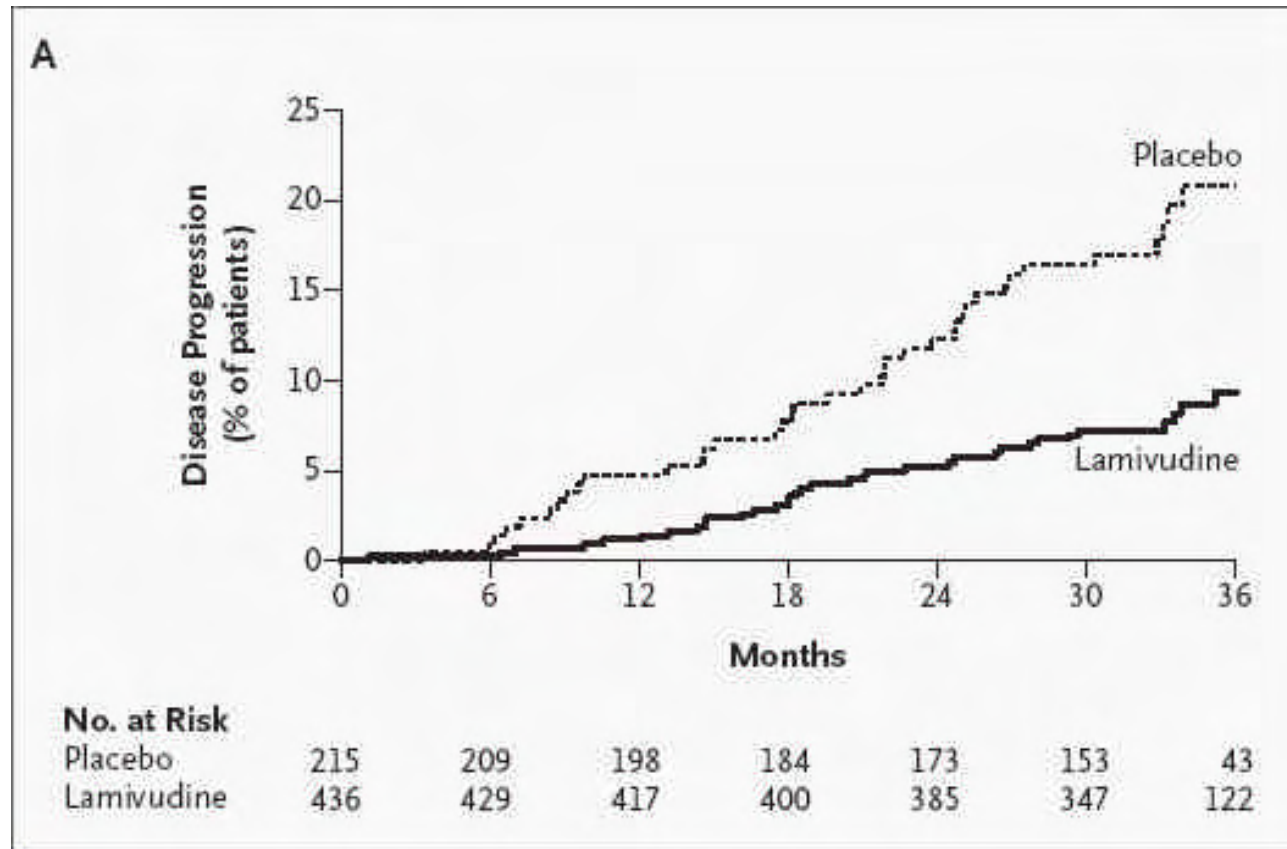
	1981-1986	1986-1990	1990-1994
Enfants 6 à 14 ans	0.70	0.57	0.36

	1974-1984	1984-1986
Enfants 6 à 9 ans	0.52	0.13

Chang MH. NEJM 1997

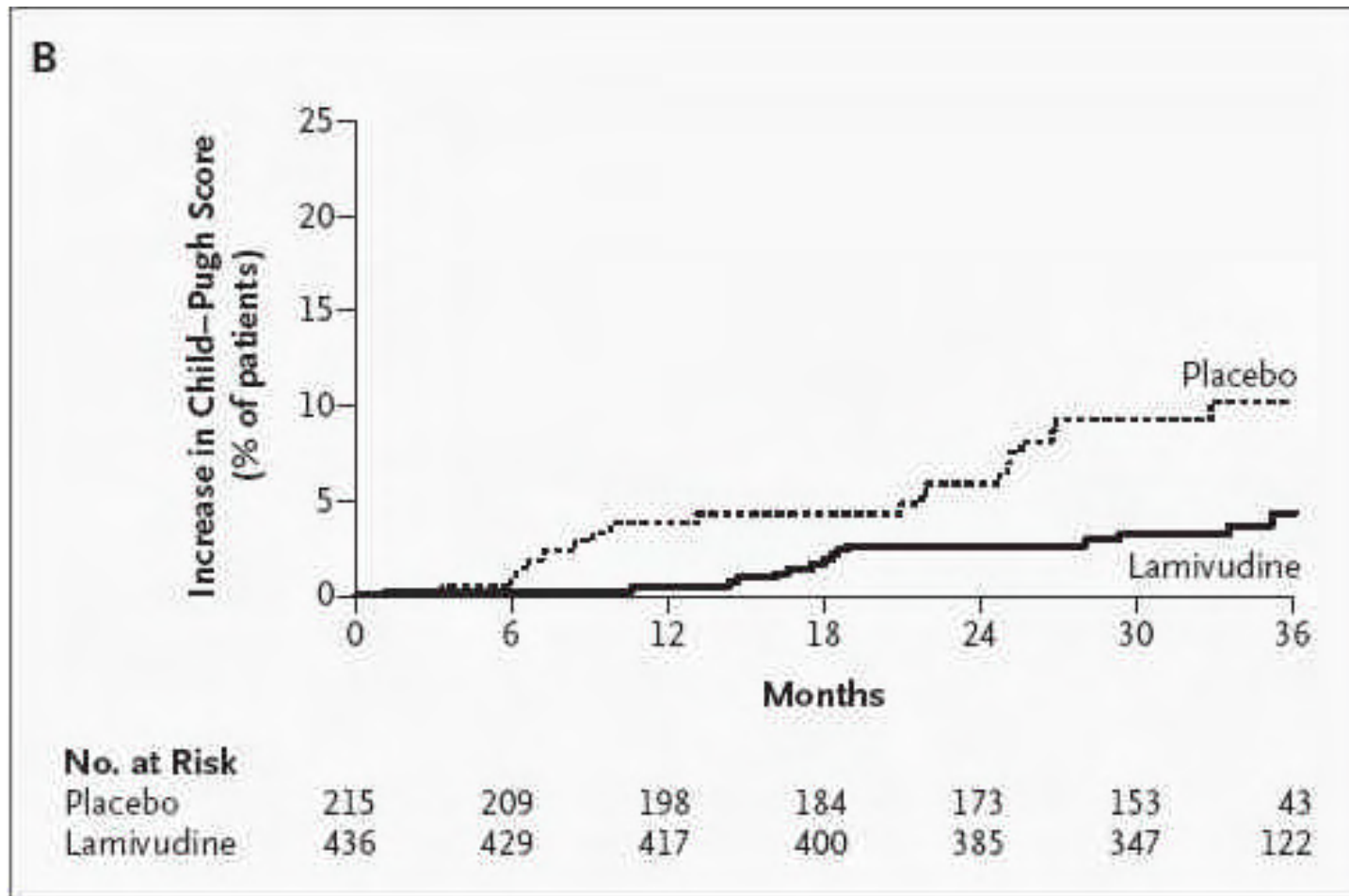
Traitement anti-viral

VHB: prévention du CHC par LAM



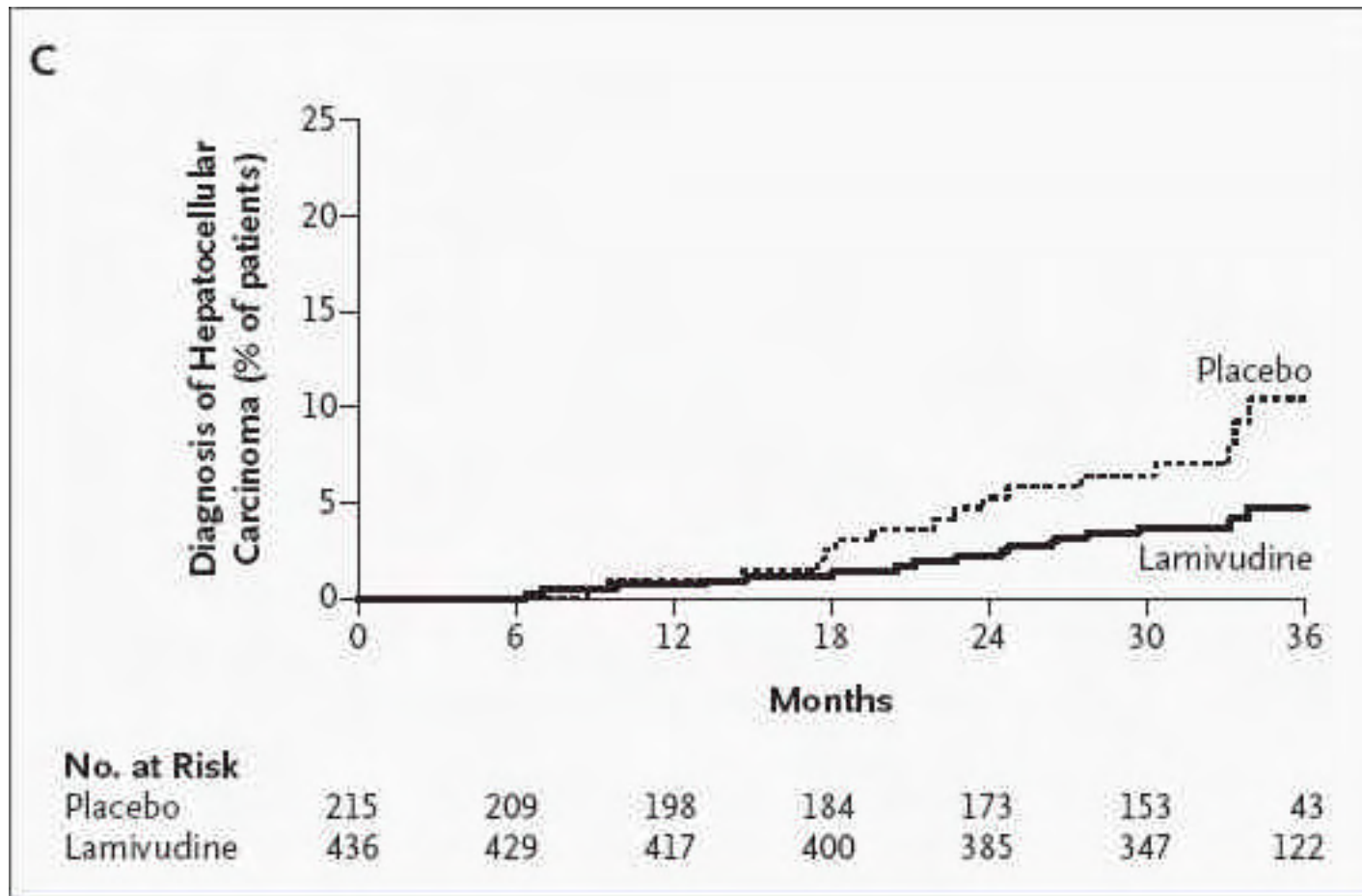
Liaw. NEJM 2004

VHB: prévention du CHC par LAM



Liaw. NEJM 2004

VHB: prévention du CHC par LAM



Liaw. NEJM 2004

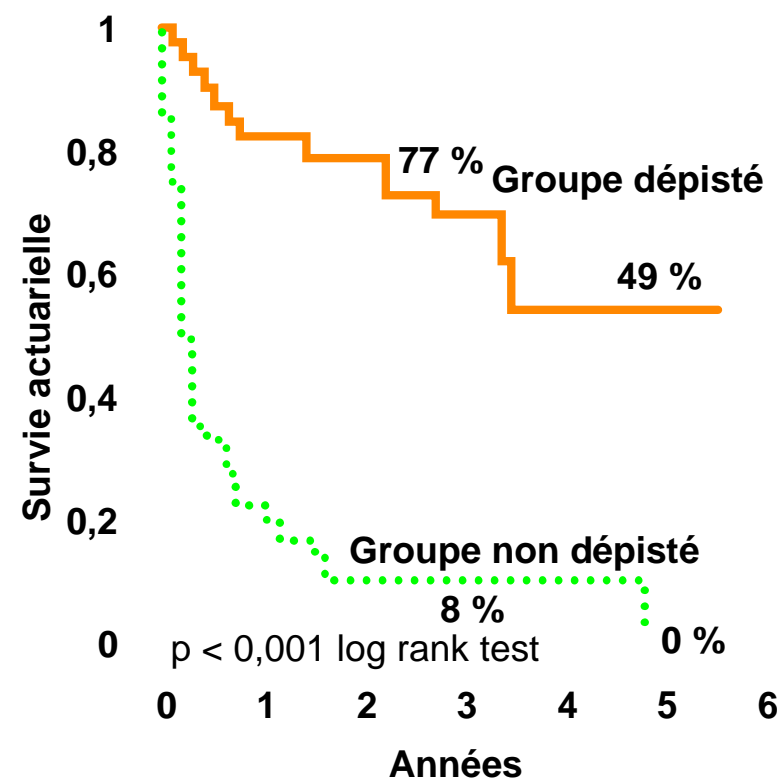
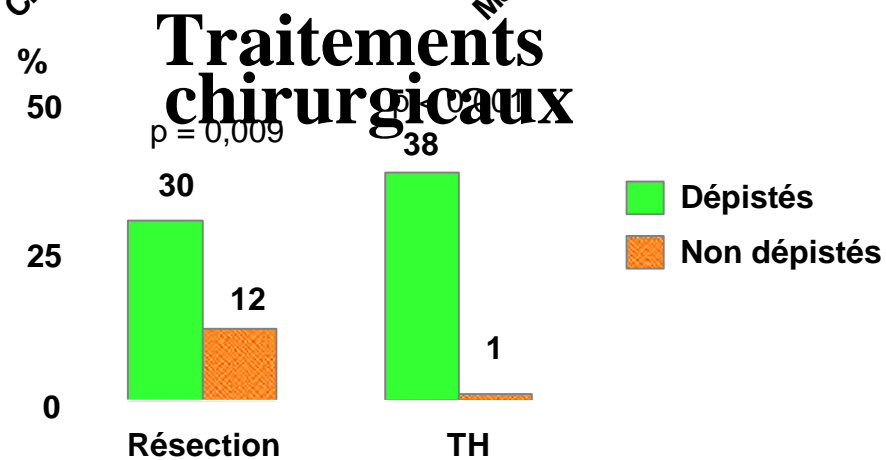
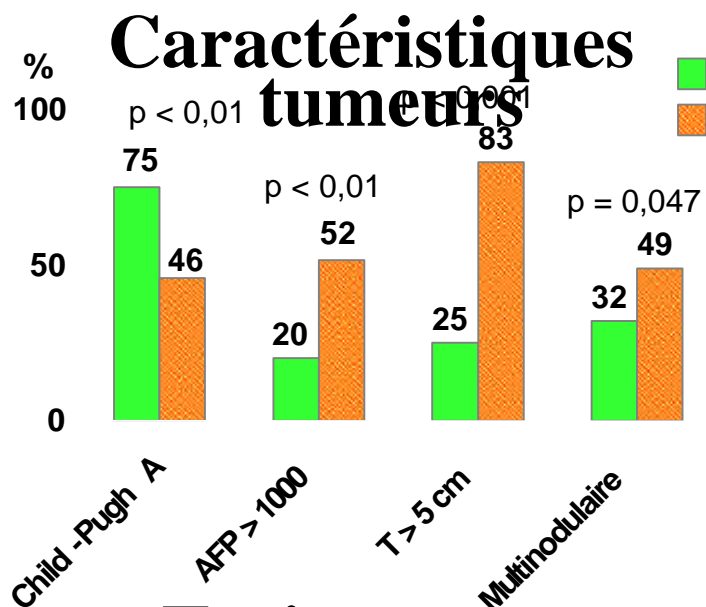
Table 4. Incidence of Clinical End Points According to Evidence of YMDD Mutations.

Clinical End Point	Lamivudine Group		Placebo Group (N=214)
	Negative for YMDD Mutations (N=221)	Positive for YMDD Mutations (N=209)	
	<i>number (percent)</i>		
Total	11 (5)	23 (11)	38 (18)
Increase in Child–Pugh score ≥ 2	1 (<1)	14 (7)	19 (9)
Hepatocellular carcinoma	8 (4)	9 (4)	16 (7)

Dépistage du CHC

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire améliore la survie

Étude de 11 938 patients Ag HBs+



Risque de CHC après éradication du VHC

126 sujets japonais répondeurs à IFN

Incidence cumulée à 3, 5 et 10 ans: 0.9 %, 4.7 %, 7.5 %

Facteurs	Comparaison	p
Age (TTT)	65 ans vs < 65	0.026
Sex	M vs F	0.059
Alcool	27g/j vs < 27 g/j	0.015
Fibrose	F0,F1 vs F3,F4	0.007

Dépistage

- Fibrose F4 (F3)
- Echographie \pm AFP
- Tous les 4 mois ou tous les 6 mois
- Même si le patient est ou a été traité