



Club Francophone pour l'Etude de l'Hypertension Portale

Isabelle Ollivier-Hourmand, Présidente

Delphine Weil, Secrétaire

Violaine Ozenne, Trésorière

Didier Lebrec, Président d'honneur

Edito 2022: Comment prévenir le risque hémorragique lié à l'hypertension portale (HTP) chez les patients devant être traités par Atezolizumab et Bevacizumab ?

L'association Atezolizumab + Bevacizumab est depuis peu le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé (1). Contrairement aux craintes fondées sur les essais de phase 2 de monothérapie Bevacizumab dans lesquels le taux d'hémorragies liées à l'HTP était de 10% (2), ce risque est faible (2,6%) sous Atezolizumab + Bevacizumab contre 0,4% sous Sorafenib, et comparable à celui des autres essais de phase 3 (1,3). Dans Imbrave 150, les patients étaient exclus en cas d'hémorragie dans les 6 derniers mois ou en l'absence de prophylaxie efficace. Dans « la vraie vie », une évaluation minutieuse du risque d'hémorragie lié à l'hypertension portale est nécessaire et une prévention primaire indispensable avant le traitement (4).

Selon les recommandations Baveno VII, un traitement par bêta-bloquants non cardiosélectifs (de préférence le carvedilol) est recommandé en cas de cirrhose compensée avec HTP cliniquement significative, définie par la présence de varices œsophagiennes ou gastriques, d'ascite radiologique, de circulation collatérale, ou d'une élasticité ≥ 25 Kpa en raison du risque accru de décompensation de cirrhose (5). En l'absence d'HTP cliniquement significative, une endoscopie de dépistage est indiquée lorsque les plaquettes sont $\leq 150\ 000/\text{mm}^3$ ou l'élasticité ≥ 20 Kpa. Si des varices sont objectivées, une prophylaxie primaire par bêta-bloquants non cardiosélectifs en première intention est indiquée, quelle que soit leur taille. En cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêta-bloquants, des ligatures doivent être réalisées.

En cas de CHC avancé avec ou sans obstruction portale, l'HTP peut s'aggraver rapidement et les critères de Baveno ne sont plus applicables (3). Une endoscopie de moins de 6 mois est donc préconisée avant l'instauration du Bevacizumab (4). Chez les patients n'ayant pas d'indication à une prophylaxie primaire, une endoscopie annuelle paraît raisonnable.

Avec le Bevacizumab, les ligatures posent plusieurs problèmes : a) une hémorragie par chute d'escarre survient dans 2,3 à 7,7% des cas, 10 à 12 jours après une ligature avec un HR de 8,84, 95CI = [2,85-27,02] en cas de CHC (6) ; b) le Bevacizumab peut retarder la cicatrisation des ulcères post ligatures. Un délai de 4 semaines est habituellement recommandé après une chirurgie avant d'instaurer le Bevacizumab, et de 7 à 14 jours pour des gestes moins invasifs (7,8) ; c) l'éradication des varices nécessite 3 à 4 sessions espacées idéalement toutes les 2 à 3 semaines risquant de retarder le traitement du CHC (9).

Sous Atezolizumab + Bevacizumab, si une hémorragie survient, le traitement bêta--bloquant non cardiosélectif doit être associé, en prévention secondaire, aux ligatures réalisées idéalement toutes les 2 à 3 semaines jusqu'à éradication. Chez les patients en bon état général et non décompensés dans les suites, plusieurs questions se posent : Combien de temps interrompre le Bévacicuzumab du fait du risque de retard de cicatrisation et de récurrence hémorragique ? Faut-il poursuivre l'Atezolizumab en monothérapie jusqu'à éradication ? Existe-t-il une contre-indication définitive à la bithérapie ? D'autres anti VEGF comme les anti-tyrosine kinases auraient un effet bénéfique sur l'HTP. A contrario l'immunothérapie pourrait augmenter les résistances intrahépatiques (3).

Bien qu'il n'y ait pas de données publiées contre-indiquant formellement la reprise de la bithérapie, une anti-tyrosine kinase pourrait être une alternative plus sûre. La décision doit probablement prendre en compte, au cas par cas, la réponse initiale au traitement.

- 1) Finn RS, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382:1894-1905.
- 2) Fang P, et al. Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of phase II trials. *PLoS One*. 2012;7:e49717.
- 3) Allaire M, et al. Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: Des liaisons dangereuses. *Liver International*. 2021;41:1734-1743.
- 4) Gordan JD, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guidelines. *J Clin Oncol*. 2020;38:4317-4345.
- 5) De Franchis R, et al. Renewing consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VII Consensus Workshop. *J Hepatol*. 2022 (sous presse).
- 6) Duenas E, et al. Ulcer bleeding after band ligation of esophageal varices: Risk factors and prognosis. *Dig Liver Dis*. 2020 Jan;52(1):79-83.
- 7) Brinjeri JP, et al. Timing of administration of bevacizumab chemotherapy affects wound healing after chest wall port placement. *Cancer*. 2011 Mar 15;117(6):1296-30.
- 8) Kriegel I, et al. Wound healing and catheter thrombosis after implantable venous access device placement in 266 breast cancers treated with bevacizumab therapy. *Anticancer Drugs*. 2011 Nov;22(10):1020-3.
- 9) Lo GH, et al. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: A prospective, randomized trial. *Hepatology*. 2000;32(3):461-65.

Isabelle Ollivier-Hourmand et Delphine Weil, pour le conseil d'administration du club.

Le club remercie Manon Allaire et Christophe Bureau pour leur relecture