

JOURNEES DE L'AFEF 2015

Communications Orales

Session de Recherche Fondamentale
Auditorium St-Exupéry – Niveau 2

Session 1
Mercredi 30 septembre

CO-01 - Le récepteur des acides biliaires TGR5 régule la perméabilité de l'épithélium biliaire

Ursic-Bedoya J. (1) ; Simerabet H. (1) ; Cassio D. (1, 2) ; Doignon I. (1) ; Péan N. (1) ; Tanfin Z. (1) ; Humbert L. (3, 4) ; Rainteau D. (5) ; Tordjmann T. (1)

(1) UMR 1174, INSERM, Orsay ; (2) Bât.443, Université Paris-Sud, Orsay ; (3) UMR 1057, INSERM, Paris ; (4) Hôpital Saint-antoine, Université Pierre et Marie Curie, Paris ; (5) UMR 7203, Inserm, Paris

Introduction : Au cours de la régénération hépatique, le récepteur des acides biliaires (AB) couplé aux protéines G, TGR5, protège le foie de la surcharge en AB, via des mécanismes non élucidés. Les souris TGR5-KO, et non les souris sauvages, présentent, une nécrose hépatique périlobulaire après hépatectomie partielle, suggérant que TGR5, fortement exprimé par les cholangiocytes, régule la perméabilité de l'épithélium biliaire.

Matériels et Méthodes : La résistance trans-épithéliale (RTE) et le transfert de dextran fluorescent (10 kDa) ont été mesurés dans la lignée cellulaire NRC (« Normal Rat Cholangiocyte »), cultivée sur inserts. La perméabilité biliaire a été explorée *in vivo* chez les souris sauvages et TGR5-KO par injection de dextran fluorescent ou d'un AB modifié (acide glycocholique, GCA) dans la lumière de la vésicule biliaire (VB) puis quantification du passage de ces molécules dans le plasma et le foie par spectrofluorimétrie et spectrométrie de masse. Les cellules et les souris ont été stimulées par un agoniste synthétique spécifique de TGR5 ou par l'acide tauroolithocholique (agoniste endogène de TGR5). Nous avons exploré les voies de signalisation activées par TGR5 par western blot, en utilisant des inhibiteurs sélectifs. L'expression des protéines des jonctions serrées (JS) ont été étudiées sur les NRC, ainsi que sur les foies et VB de souris sauvages et TGR5-KO par qPCR, western blot et immunofluorescence.

Résultats : Dans la lignée NRC, les agonistes de TGR5 augmentaient la RTE et réduisaient le transfert de dextran de façon significative, induisaient une phosphorylation de ERK (Extracellular signal-Regulated Kinases) et une transactivation du récepteur à l'EGF. L'effet des agonistes de TGR5 sur la perméabilité épithéliale des NRC était supprimé par l'inhibition de la voie des MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases) et de la production d'AMP cyclique. Chez les souris TGR5-KO, par rapport aux souris sauvages, l'expression des ARNm des protéines des JS était significativement réduite (zonula occludens 1, occludine, Junctional adhesion molecule A (JAM-A)), cependant à l'échelon protéique seules l'expression et la localisation aux JS de JAM-A étaient altérées. Les agonistes de TGR5 induisaient une phosphorylation et une localisation aux JS de JAM-A *in vitro* sur la lignée NRC et *in vivo* après injection intra-vésiculaire, chez les souris sauvages et non chez les souris TGR5-KO. *In vivo*, le passage transépithélial de GCA et de dextran fluorescent était significativement plus important chez les souris TGR5-KO que chez les souris sauvages. L'expression vésiculaire des ARN messagers des transporteurs des AB (ASBT, OST β , MRP3) était comparable dans les deux génotypes, suggérant que TGR5 contrôle préférentiellement la perméabilité paracellulaire plutôt que la voie transcellulaire.

Conclusion : Le récepteur TGR5 des AB, modulant l'expression et la phosphorylation de protéines des JS, renforce l'étanchéité de l'épithélium biliaire et protège ainsi le parenchyme hépatique.

CO-02 - IREa active l'inflammasome NLRP3 dans la stéatopathie métabolique

Lebeaupin C. (1) ; Rousseau D. (2) ; Déborah V. (1) ; Bonnafous S. (2) ; Patouraux S. (3) ; Anty R. (4) ; Schneck AS. (5) ; Iannelli A. (5) ; Gugenheim J. (5) ; Tran A. (6) ; Gual P. (2) ; Bailly-Maitre B. (1)

(1) Inserm UMR 1065 Equipe 8, Archimed, Nice; (2) Equipe 8 : complications hépatiques de l'obésité, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Nice ; (3) Anatomopathologie, CHU - Pasteur, Nice ; (4) Clinique des maladies du Foie, CHU de Nice - L'archet II, Nice ; (5) Chirurgie digestive, CHU de Nice, Nice ; (6) Pole digestif, CHU de Nice.

Introduction : Les pathologies hépatiques associées à l'obésité vont de la bénigne stéatose, à la sévère stéatohépatite non alcoolique (NASH), qui associe une inflammation, des processus de mort hépatocytaire et de la fibrose. La NASH peut évoluer dramatiquement vers la cirrhose, et le carcinome hépatocellulaire. Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent l'étiologie de la NASH restent mal compris.

Lors de l'obésité, la réponse au stress du réticulum endoplasmique (RE) est activée, particulièrement la voie IRE1a/XBP1s conduisant à la résistance à l'insuline, l'exacerbation de la lipogenèse hépatique et l'inflammation des caractéristiques patho-physiologiques de la NASH. En revanche, le potentiel lien entre IRE1a, l'inflammasome et ses conséquences dans la progression de cette maladie restent à explorer.

Matériels et Méthodes : Les conséquences de l'activation d'IRE1a sur l'inflammasome et la progression des complications hépatiques sont étudiées en combinant des approches *in vivo* et *in vitro*. 1) Souris minces soumises à un régime MCD induisant la NASH; 2) Souris obèses traitées au LPS (inducteur de l'inflammasome) et à la Tunicamycine (inducteur stress du RE); 3) Souris transgéniques invalidées pour *bi-1* (bax-inhibitor-1, un régulateur endogène d'IRE1a l'hépatocyte) soumises à différents challenges (HFD, LPS). Des études mécanistiques sont réalisées au sein d'hépatocytes primaires. Les résultats sont validés au sein de notre cohorte niçoise de patients NAFLD.

Résultats : IRE1a active l'inflammasome (caspase-1, -11, IL-1b) *via* CHOP au niveau hépatique dans nos différents modèles de souris mimant la NASH. Egalement, nous montrons que les voies IRE1a/XBP1s et de l'inflammasome sont potentialisées au sein des souris *bi-1*^{-/-} exposées à un régime HFD, corrélant à l'apparition de la résistance à l'insuline, du diabète de type 2. Ces souris présentent une vulnérabilité hépatique accrue (sur-activation basal de processus de mort cellulaire) aggravée en réponse au LPS.

Conclusion : Nous montrons que la voie IRE1a/XBPs joue un rôle central dans l'étiologie des complications hépatiques. L'inhibition de cette voie par des inhibiteurs appropriés (STF-083010 ou B-I09) seuls ou en combinaison avec des hépatoprotecteurs représente une piste thérapeutique prometteuse.

CO-04 - Réévaluation en hépatocytes humains primaires du rôle de la voie de biogenèse des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) dans la production de virus de l'hépatite C (VHC)

Pène V. (1) ; Villaret M. (1) ; Lemasson M. (1) ; Aoudjehane L. (2) ; Méritet JF. (1, 3) ; Conti F. (2, 4) ; Calmus Y. (2, 4) ; Rosenberg AR. (1, 3)

(1) EA 4474 "Virologie de l'Hépatite C", Université Paris Descartes, Paris; (2) UMRs 938, Inserm "CDR Saint-Antoine", Paris; (3) Service de virologie, APHP, Hôpital Cochin, Paris, France; (4) Unité de transplantation hépatique, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris.

Introduction : Dans le sang des patients infectés par le VHC, l'infectiosité est principalement portée par les particules virales associées à des lipoprotéines riches en triglycérides contenant l'apolipoprotéine B (ApoB) et E (ApoE). Ces complexes s'assembleraient au sein de l'hépatocyte qui est à la fois le principal site de multiplication du VHC et la cellule spécialisée dans la sécrétion de VLDL. Deux protéines clés sont essentielles à la biogenèse d'une VLDL : (1) l'ApoB, un composant indispensable à la structuration de la VLDL, et (2) la MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*), l'enzyme limitante qui lipide l'ApoB. Cependant, des études avec le système classique de culture du VHC en lignée d'hépatocarcinome Huh-7 suggèrent que des inhibiteurs de la MTP ne bloquent pas efficacement la production de VHC à moins que des doses élevées, cytotoxiques, ne soient utilisées. De plus, le rôle de l'ApoB reste matière à controverse tandis que l'ApoE apparaît indispensable à la production virale en lignées cellulaires. Nous avons réévalué le rôle de la voie de biogenèse des VLDL dans la morphogenèse et la sécrétion du VHC en utilisant un système plus pertinent de culture en hépatocytes humains adultes primaires (HHP), qui, contrairement aux cellules Huh-7, secrètent d'authentiques VLDL et particules infectieuses.

Matériels et Méthodes : Les HHP ont été infectés par l'isolat de VHC JFH1, et traités avec des doses croissantes d'inhibiteurs de MTP ou déplétés en ApoB ou ApoE (technologie des petits ARN interférents). Les cultures ont été analysées pour l'infectiosité intra- et extra-cellulaire (titrage), la charge virale (test clinique), la sécrétion d'ApoB et d'ApoE (ELISA), et la cytotoxicité.

Résultats : Le CP-346086 (inhibiteur pharmacologique de la MTP), qui inhibait efficacement la sécrétion des VLDL dans les HHP, réduisait également la production de VHC et son infectiosité à des doses modérées, non cytotoxiques. La naringénine (flavonoïde du pamplemousse inhibant indirectement la MTP par un mécanisme faisant intervenir PPAR- α) réduisait significativement la production de VHC même à des doses qui ne modifiaient pas la sécrétion des VLDL. La déplétion en ApoB ne semblait pas affecter significativement la production ou l'infectiosité du VHC, bien qu'elle inhibait la biogenèse des VLDL. La déplétion en ApoE ne causait qu'une diminution modérée de l'infectiosité en HHP alors qu'elle abolissait la production de VHC en cellules Huh-7.5.1.

Conclusion : Ces données en HHP différenciés montrent que ni l'ApoB ni l'ApoE ne semblent essentielles à la morphogenèse du VHC, alors que l'activité de la MTP est un prérequis absolu à la production et l'infectiosité du VHC quoique pas nécessairement au travers de son rôle dans la biogenèse des VLDL. Dans les perspectives thérapeutiques contre le VHC, les inhibiteurs de la MTP, directs (CP-346086) ou indirects (naringénine), qui ciblent l'hôte, paraissent des candidats prometteurs en complément des antiviraux directs.

CO-05 - La Polo-like-kinase 1, un effecteur positif de la réplication d'HBV: implications thérapeutiques

Durantel D. (1)

(1) Equipe 15, CRCL INSERM U1052, Lyon

Introduction : La "Polo-like-kinase 1" (PLK1), qui est un acteur de régulation majeur de la mitose et est surexprimé dans de nombreux cancers humains, dont le carcinome hépatocellulaire (CHC), représente une cible validée en cancérologie (1). La protéine X (HBx) du virus de l'hépatite B active PLK1, ce qui en retour induit la dégradation des protéines de régulation de la chromatine SUZ12 et ZNF198, et la réexpression de gènes caractéristiques de l'immaturation cellulaire, comme observé dans le CHC (2). Ce lien entre HBV et PLK1 pourrait être également important dans des phases plus précoces de l'histoire naturelle d'HBV ; ainsi PLK1 pourrait être un facteur « proviral » et son inhibition pourrait conduire à une inhibition de la réplication d'HBV. L'objectif de cette étude était de vérifier cette hypothèse.

Matériels et Méthodes : Des hépatocytes primaires humains (PHH) et des cellules HepaRG différenciées (dHepaRG) ont été principalement utilisées comme modèles pertinents d'infection dans cette étude. Nous avons généré et caractérisé des lignées HepaRG exprimant de manière inductible (tétracycline) soit les protéines virales, soit un mutant constitutivement actif de PLK1 (T210D) pour des expériences de gain de fonction. A l'inverse nous avons utilisé des inhibiteurs biochimiques de PLK1 ou des siRNA spécifique de PLK1 pour des pertes de fonctions, et mesuré l'impact sur la réplication d'HBV. Le suivi de la réplication d'HBV a été réalisé par des techniques standards de RTqPCR, qPCR, ELISA, WB, et immunofluorescence. Des tests de phosphorylation *in tubo* et en conditions radioactive ont été réalisés avec du PLK1 et HBc recombinant.

Résultats : Nous avons tout d'abord montré qu'HBV pouvait activer la phosphorylation de PLK1 et son accumulation nucléaire très rapidement après le début de l'infection, confirmant ainsi le lien d'interdépendance entre PLK1 et HBV. Des expériences de gain et perte de fonctions ont permis de démontrer que PLK1 était un facteur proviral. Ensuite l'activité antivirale d'inhibiteurs de PLK1 a été investiguée. Une réduction de 50% (EC50) de l'accumulation intracellulaire de l'ADN HBV a été observée après un seul traitement de 3 jours BI-2536 à 5 nM. L'effet augmente avec la dose de BI-2536 pour atteindre plus de 90% d'inhibition, en absence de toxicité. BI-3536 n'a d'ailleurs pas montré de toxicité significative en cellules non prolifératives (dHepaRG et PHH) jusqu'à 10,000 nM. D'autres inhibiteurs de PLK1 ont également montré une activité antivirale. Notons que BI-2536 n'affecte que la phase « post-encapsidation » d'HBV et donc au final la transcription inverse puisque ni le cccDNA, ni la quantité totale d'ARN viral, ni la production des antigènes viraux n'est affecté par cette drogue dans nos conditions expérimentales. Le fait que PLK1 soit capable de phosphoryler *in tubo* (essai kinase) la protéine de capsid d'HBV (HBc), laisse penser que PLK1 pourrait directement réguler la phosphorylation de cette protéine et donc la transcription inverse qui n'est possible que dans un nucléocapside mature.

Conclusion : Nous avons montré qu'HBV a besoin d'une activité PLK1 pour se répliquer efficacement en hépatocytes. L'inhibition de l'activité de PLK1 conduit à une très forte diminution de la réplication d'HBV. L'inhibition de PLK1 pourrait représenter une nouvelle et originale stratégie anti-HBV, tout en ayant une activité préventive de l'apparition du CHC. Ce concept est actuellement testé en souris humanisées infectées par HBV.

JOURNEES DE L'AFEF 2015

Communications Orales

Session de Recherche Fondamentale
Auditorium St-Exupéry – Niveau 2

Session 2
Mercredi 30 septembre

CO-06 - Les signaux Wnt solubles induisent une transition épithélio-mésenchymateuse associée à un mauvais pronostic du carcinome hépatocellulaire

Désert R. (1) ; Mebarki S. (1) ; Sulpice L. (2, 1) ; Sicard M. (1) ; Desille M. (1, 3) ; Canal F. (4, 5) ; Dubois-Pot Schneider H. (1) ; Bergeat D. (2, 1) ; Turlin B. (6, 1) ; Bellaud P. (7) ; Lavergne E. (1) ; Corlu A. (1) ; Perret C. (4, 5) ; Coulouarn C. (1) ; Clément B. (1) ; Musso O. (1)

(1) Inserm, UMR 991, Université de Rennes 1, Rennes ; (2) Service de Chirurgie hépatobiliaire et digestive, CHU Pontchaillou, Rennes ; (3) Crb santé, CHU Pontchaillou, Rennes ; (4) UMR 1016, Institut Cochin, Paris ; (5) Département développement, reproduction, cancer, Institut Cochin INSERM U1016, Paris ; (6) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU Pontchaillou, Rennes ; (7) Université de Rennes 1, H2P2 UMS 18, Biosit, Biogenouest, Rennes.

Introduction : La voie Wnt/ β -caténine est activée dans 50% des carcinomes hépatocellulaires (CHCs) suite à des altérations génomiques de ses composants, notamment la β -caténine dans 30% des cas. Ces tumeurs sont bien différenciées, avec un phénotype hépatocytaire préservé. Cependant, certains CHCs, qui ne comportent pas de mutations de la β -caténine, montrent une activation des voies Wnt et TGF β , et sont moins différenciés et plus agressifs. Ainsi, l'activation mutationnelle et non mutationnelle de la voie Wnt/ β -caténine mobiliseraient des mécanismes différents. L'objectif de ce travail était de modéliser l'activation de la voie Wnt/ β -caténine dans un contexte non mutationnel en utilisant un ligand Wnt soluble.

Matériels et Méthodes : Des cellules HepaRG (ne comportant pas de mutation des gènes impliqués dans la voie Wnt/ β -caténine) ont été incubées avec du Wnt3a, suivi par une analyse transcriptomique pangénomique. Une série de 82 CHCs, séquencés pour l'exon 3 de la β -caténine, a été utilisée pour valider les données. L'expression d'ARNm a été mesurée par qPCR et l'expression protéique par immunohistochimie sur des tissue microarrays.

Résultats : Wnt3a induisait un phénotype mésenchymateux dans les progéniteurs hépatiques HepaRG et l'expression de gènes associés à la fibrogenèse (TGFB1, COL1A1, ACTA2, FAP, etc.), ainsi qu'une capacité de migration et de prolifération accrues. Ces cellules avaient une morphologie myofibroblastique, avec des fibres de stress ACTA2 (+) et une perte des marqueurs hépatiques (ALB, ALDOB) et biliaires (SOX9, KRT19, NOTCH2). La modulation de 83% des gènes induits par Wnt3a était inhibée par des siRNA ciblant la β -caténine ou par l'inhibiteur extracellulaire soluble FZD8_CRD, confirmant ainsi une activation extracellulaire spécifique de la voie Wnt/ β -caténine. Un des nœuds du réseau de gènes était HAPLN1 dont l'expression augmentait de > 30 fois après l'incubation avec Wnt3a, et diminuait de > 20 fois au cours de la différenciation des progéniteurs HepaRG en hépatocytes. HAPLN1 (Hyaluronan and Proteoglycan Link Protein 1) lie l'acide hyaluronique aux protéoglycanes dans la matrice extracellulaire, créant ainsi des micro-réservoirs de facteurs de croissance. Dans le foie humain, HAPLN1 était à peine détectable dans 82 foies non cancéreux, mais il était détecté dans des cellules tumorales à l'interface tumeur-stroma de 82 CHCs. HAPLN1 était associé à la survie globale et libre de maladie en analyse uni- et mutli-variée (odds ratio = 4.6 ; p=0.005) ; à l'expression des marqueurs de progéniteurs tumoraux CD44, LGR5 et CD133 ; à l'invasion vasculaire, ainsi qu'à des taux élevés d'alpha-foetoprotéine (AFP) sérique et de β -caténine nucléaire et cytoplasmique. En outre, la signature transcriptomique des cellules HepaRG trans-différenciées en myofibroblastes par Wnt3a était associée à un sous-groupe de CHCs dans une base publique de 225 cas, qui exprimaient fortement 8 gènes signant un phénotype mésenchymateux et étaient associés à une survie réduite, à des scores TNM, BCLC et CLIP élevés, à des taux d'AFP > 300 ng/ml et à une incidence accrue de métastases.

Conclusion : En conclusion, un microenvironnement Wnt induit un phénotype mésenchymateux dans les cellules progénitrices hépatiques, qui est associé à la progression

tumorale. Certains des marqueurs de ce phénotype pourraient être contrôlés par une inhibition spécifique de la voie Wnt/ β -caténine.

CO-07 - Rôle de LECT2 dans le cycle de division et la ploïdie hépatocytaire

Pham S. (1) ; L'Hermitte A. (2) ; Couchy G. (3) ; Cadoux M. (2) ; Zucman-Rossi J. (3) ; Desdouets C. (2) ; Couty JP. (2)

(1) Institut Cochin, Paris ; (2) Département, U1016 INSERM - Institut Cochin, Paris ; (3) U1162, INSERM, Paris.

Introduction : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la 3ème cause de mortalité par cancer dans le monde. De nombreux travaux ont montré l'implication du microenvironnement tumoral (MET) dans la cancérogenèse. La majorité des CHC (>80%) surviennent suite à un important remodelage du MET. A l'aide de modèles murins récapitulant la tumorigenèse humaine dépendante de la b-caténine, nous avons identifié le facteur LECT2, comme un acteur fondamental du MET interconnecté aux cellules Natural Killer T (NKT), contrôlant l'agressivité des tumeurs. En effet, la délétion génétique de LECT2 aggrave la tumorigenèse et se traduit par l'émergence de formes malignes de CHC, associées notamment à la présence de métastases.

Nos travaux récents visent à identifier s'il existe un lien entre LECT2-immunosurveillance et le contrôle de la division hépatocytaire et de l'intégrité génomique.

Matériels et Méthodes : Des souris LECT2-déficientes sont injectées au CCL4 ou mise sous régime MCD (methionine-choline deficient diet). Dans ce cadre, nous avons analysé l'impact de la délétion de LECT2 sur une prolifération associée à un statut inflammation (CCI4 : 48h et 72h post injection ; MCD : 2, 4 et 6 semaines après régime). La progression dans le cycle de division est caractérisée par immunohistochimie (BrdU, PHH3, Ki67). L'analyse de l'expression des acteurs du cycle est effectuée par qPCR et Western Blot. Le profil de ploïdie hépatocytaire est défini par une approche d'imagerie cellulaire développée au sein du laboratoire.

Résultats : Sous induction CCI4 ou régime MCD, nous montrons une altération de la progression en cycle des hépatocytes LECT2-déficients. Nous observons notamment un ralentissement de la phase G1 (modèle CCL4-MCD). Le profil de ploïdie hépatocytaire a été analysé 6 semaines après régime MCD. Les résultats précédents du laboratoire avaient démontré une altération de la ploïdie (génèse d'un contingent hépatocytaire 8n ou supérieur à 8n) dans ce contexte pathologique (Gentric et al., JCI 2015). Nous observons qu'en absence de LECT2, ce contingent hautement polyploïde est amplifié. La polyploïdie pathologique est décrite comme associée à un état de sénescence ou au contraire comme un facteur promoteur de la tumorigenèse (inducteur d'aneuploïdie). De manière intéressante, nous observons la présence systématique du contingent hautement polyploïde dans des tumeurs hépatiques délétées pour LECT2 (modèles de souris tumorale Lpk-myc+ LECT2-/-).

Conclusion : L'ensemble de ces résultats suggère que LECT2 interviendrait dans le cycle de division de l'hépatocyte et de son intégrité génomique. Nos recherches actuelles visent à identifier dans la tumorigenèse humain un lien entre LECT2-intégrité génomique et CHC.

CO-09 - L'étude des altérations métaboliques par spectroscopie RMN du carcinome hépato-cellulaire développé sur cirrhose ou sur foie non cirrhotique a mis en évidence l'existence de deux formes de CHC

Teilhet C. (1, 2) ; Daniel M. (3) ; Joubert-Zakeyh J. (4) ; Dechelotte P. (4) ; Pezet D. (5) ; Buc E. (5) ; Biesse AS. (6) ; Pereira B. (7) ; Lamblin G. (1) ; Massoulier S. (8) ; Vasson MP. (2) ; Abergel A. (1) ; Demidem A. (2)

(1) Hépato-Gastroentérologie, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; (2) Centre INRA de Clermont Ferrand, INRA - UMR 1019 - Unité de Nutrition Humaine Centre de Recherche de Clermont-Ferrand - Theix, Saint-Genès-Champanelle ; (3) Biophysique et traitement de l'image, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand ; (4) Anatomopathologie, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; (5) Service de chirurgie digestive, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; (6) Rmn-ubp-start, Université Blaise Pascal, Clermont-Ferrand ; (7) Délégation recherche clinique et innovation, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand ; (8) Département recherche clinique, CHU Estaing, Clermont-Ferrand.

Introduction : Le Carcinome Hépato-Cellulaire (CHC) représente la 2ème cause de mortalité par cancer dans le monde. Parmi les pathologies prédisposant au CHC, les stéatoses hépatiques non alcooliques (NAFLD) liées au syndrome métabolique concernent 30% de la population générale aux Etats-Unis. Le CHC sur NAFLD se développe dans 40% des cas en l'absence de cirrhose, échappant ainsi au dépistage systématique recommandé chez les patients ayant une cirrhose. Il est urgent d'identifier les mécanismes de transformation maligne de la NAFLD et de déterminer si les mécanismes diffèrent en fonction de l'existence ou non d'une cirrhose. Le but de cette étude est de rechercher par métabolomique des biomarqueurs tissulaires de CHC associés à une NAFLD ou à une cirrhose.

Matériels et Méthodes : L'analyse a inclus 28 paires de tissu de CHC et de Tissu Non Tumoral prélevé à distance (TNT) obtenues chez des patients ayant subi une hépatectomie. Parmi les 28 CHC, 9 étaient développés chez des patients atteints de cirrhose, et 19 chez des patients sans cirrhose (NAFLD). Des extraits aqueux et lipidiques des tissus ont été analysés par spectroscopie RMN-1H à 400 MHz. L'analyse statistique multivariée (OPLS-DA) des données spectrales (SIMCA 13 Umetrics) et la quantification des métabolites par intégration des signaux ont été réalisées.

Résultats : L'analyse multivariée des données spectrales a montré une discrimination entre CHC et TNT. Le tissu CHC est caractérisé par un niveau élevé de lactate, choline, phosphocholine, phosphoéthanolamine, glutamine, glycine, valine et une baisse du taux de glucose par rapport au TNT, résultat confirmé par les données de quantification des métabolites (Wilcoxon test, $p < 0,05$). L'analyse multivariée des données spectrales du tissu CHC sur cirrhose comparé au CHC sur NAFLD, a montré une discrimination des 2 groupes de CHC avec un taux élevé de β -hydroxybutyrate dans le CHC-cirrhose et un taux élevé de glutamine dans le CHC-NAFLD. Dans le but de soustraire l'influence de la pathologie sous-jacente, nous avons proposé de confronter deux modèles d'OPLS-DA obtenus à partir de données spectrales du tissu CHC-cirrhose *versus* TNT cirrhose et du tissu CHC-NAFLD *versus* TNT NAFLD. Le SUS (Shared and Unique Structure)-plot révèle des métabolites spécifiques de chaque type de CHC. Ainsi le CHC-Cirrhose est caractérisé par un taux élevé de β -hydroxybutyrate, tyrosine, phénylalanine, cholestérol, suggérant un dysfonctionnement mitochondrial. Le CHC-NAFLD est caractérisé par un taux élevé de glutamine et NAD, pouvant témoigner d'une activation de la voie β -caténine.

Conclusion : Ces résultats suggèrent que le CHC développé sur NAFLD présenterait un profil métabolique différent du CHC développé sur cirrhose, ainsi les voies métaboliques du CHC développé sur NAFLD seraient différentes de celles du CHC associé à la cirrhose. Ces données devront être confirmées par un effectif plus important.

CO-11 - Régulation du Glypican-3 par les microARNs dans le carcinome hépatocellulaire : miR-A un nouvel agent thérapeutique potentiel

Cartier F. (1) ; Lesjean S. (1) ; Desplat A. (1) ; Indersie E. (1) ; Couchy G. (2) ; Gelabale E. (2) ; Zucman-Rossi J. (2) ; Hagedorn M. (1) ; Saggiocco F. (1) ; Grosset C. (1)

(1) Gref Inserm U1053, Université Bordeaux, Bordeaux ; (2) Inserm U674, Génomique Fonctionnelle des tumeurs solides, Paris.

Introduction : Le Glypican-3 (GPC3) est une protéine membranaire surexprimée dans le carcinome hépatocellulaire (CHC). L'un de ses rôles majeurs est d'agir en tant que co-récepteur et d'activer certaines voies de signalisation, dont la voie Wnt/béta-caténine qui participe à la carcinogenèse hépatique. Validé comme marqueur diagnostique et pronostique dans le CHC, GPC3 est une protéine oncogène et une cible thérapeutique d'intérêt. Afin d'inhiber l'expression de cette protéine et bloquer son action oncogénique, nos études portent sur la régulation post-transcriptionnelle de *GPC3* par les microARNs (miRs) dans le tissu hépatique.

Matériels et Méthodes : Dans le but de déterminer quels miRs régulent l'expression de *GPC3*, nous avons mis au point un système de criblage nommé "Dual-Fluorescence FunReg"(1). Des cellules Huh-7 (lignée cellulaire humaine de CHC) exprimant de façon stable le transgène de référence « Tomato » et un transgène test « GFP » portant les régions 5' et 3' non traduites (NT) de *GPC3* ont été transfectées par chacun des 1712 miRs d'une banque. Les miRs induisant une variation significative du rapport GFP/Tomato par rapport aux miRs contrôles ont été sélectionnés comme « candidats ».

Résultats : Ce criblage nous a permis d'identifier 16 nouveaux miRs ciblant la région 3'NT, la région 5'NT ou les deux régions NT de l'ARNm de *GPC3*. L'effet de ces 16 miRs a ensuite été étudié sur l'expression de la protéine GPC3 endogène par cytométrie en flux et western blot. Dix de ces 16 miRs ont réellement un impact sur l'expression de la protéine GPC3. L'analyse de l'expression relative et absolue de ces dix miRs par RT-qPCR montre que cinq d'entre eux sont moins exprimés chez les patients atteints d'un CHC. MiR-A est en moyenne dix fois moins exprimé dans les tumeurs que dans les foies non tumoraux. Par ailleurs nous avons testé l'effet de ces 5 miRs sur le phénotype des cellules HuH7 *in vitro*. MiR-A, B, C, D et G inhibent la prolifération cellulaire et bloquent le cycle cellulaire au stade G0/G1. Trois de ces miRs sont même plus efficaces sur l'inhibition de la croissance cellulaire qu'un siARN dirigé contre GPC3. De plus, miR-A est capable d'induire l'apoptose des cellules tumorales issues de plusieurs lignées hépatocytaires *in vitro*. L'effet anti-tumoral de miR-A est actuellement testé *in vivo* dans le modèle de la membrane chorioallantoïdienne de poulet (CAM). Nos résultats préliminaires montrent clairement que miR-A induit un blocage de la croissance tumorale des cellules HuH7 implantées sur la CAM.

Conclusion : Nous avons identifié dix nouveaux miRs capables de réguler l'expression de GPC3. Cinq d'entre eux sont significativement moins exprimés dans le CHC, pouvant expliquer la surexpression de GPC3 dans la carcinogenèse hépatique. Ces cinq miRs bloquent la croissance tumorale et miR-A est capable d'induire l'apoptose des hépatocytes tumoraux *in vitro*. MiR-A, B, C, D et G représentent des suppresseurs de tumeur et pourraient constituer de nouveaux agents thérapeutiques dans le traitement du CHC. L'effet anti-tumoral de notre meilleur candidat miR-A est actuellement testé *in vivo* sur la CAM et sera bientôt investi chez la souris.

CO-12 - Développement préclinique d'une nouvelle entité chimique GNS561: Inhibiteur d'autophagie et candidat thérapeutique pour le traitement d'hépatocarcinome

Bassissi F. (1) ; Brun S. (1) ; Courcambeck J. (1) ; Nicolas G. (1) ; Dubray C. (1) ; Béret A. (1) ; Adhoute X. (2) ; Castellani P. (2) ; Bourlière M. (2) ; Raoul JL. (3) ; Halfon P. (1)

(1) R&d, Genoscience Pharma, Marseille ; (2) Service d'Hépto-Gastroentérologie, Hôpital Saint-Joseph, Marseille ; (3) Oncologie digestive, Institut Paoli-Calmettes, Marseille.

Introduction : Malgré la mise sur le marché réussi et la large utilisation du sorafenib pour le traitement d'hépatocarcinome, le pronostic des patients reste mauvais. Dans le but d'améliorer l'espérance de vie des patients, un très fort intérêt et des grands efforts ont été faits pour rechercher des nouveaux candidats médicamenteux avec une thérapie ciblée. Malheureusement, la plupart des essais a échoué. Pour cette raison, le développement d'un médicament innovant avec un mécanisme d'action original pourrait améliorer le traitement des patients en hépatocarcinome

Matériels et Méthodes : Nous avons criblé une bibliothèque de composés inhibiteurs d'autophagie sur un panel de lignées cancéreuses et identifié le composé GNS561. Son activité anti-tumorale a été aussi testée sur des prélèvements humains d'hépatocarcinome. La tolérance et la pharmacocinétique de GNS561 ont également été évaluées chez le rat et la souris après des administrations uniques et répétées.

Résultats : GNS561 a démontré une inhibition tardive du flux autophagique avec une induction d'apoptose due à la perturbation des lysosomes. Il a montré une activité anti-tumorale intéressante, notamment contre les lignées cellulaires d'hépatocarcinome (HepG2, Huh7 et Hep3B) avec une EC50 à l'ordre de 2 μ M. GNS561 a également montré une activité anti-tumorale puissante contre un panel de tumeurs primaires de patients ayant un hépatocarcinome (en moyenne l'EC50 est de l'ordre de 3 μ M pour GNS561 vs 10 μ M pour sorafenib). Il est à noter que le composé GNS561 est également actif sur les tumeurs primaires résistantes au sorafenib. En addition de l'activité *in vitro* très prometteuse, GNS561 a démontré un tropisme hépatique très intéressant (ratio concentration foie/plasma >20) due à sa prise en charge par les transporteurs de capture hépatiques. D'autre part, en plus, d'une bonne biodisponibilité par voie orale, GNS561 a été très bien tolérée chez les souris et les rats après des administrations uniques et répétées

Conclusion : Les résultats obtenus avec le composé GNS561 sont encourageants et nous pousse à prendre en compte de l'intérêt de la voie d'inhibition de l'autophagie pour le traitement de l'hépatocarcinome. GNS561 est un candidat thérapeutique prometteur grâce à sa forte sélectivité pour le foie et sa puissante activité sur les tumeurs de patients, y compris chez les non-sensibles au sorafenib. GNS561 a été sélectionné comme candidat médicament pour le développement clinique en hépatocarcinome.

JOURNEES DE L'AFEF 2015

Communications Orales

Sessions parallèles – AFEF 1
Auditorium St-Exupéry – Niveau 2

Jeudi 1^{er} octobre

CO-13 - Efficacité et tolérance de la combinaison SIMEPREVIR-SOFOSBUVIR chez les patients mono-infectés par un génotype 1 ou 4 du VHC de la cohorte ANRS CO22 Hepather *

Pol S. (1) ; Groupe d'étude ANRS/AFEF HEPATHER

(1) Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris

Introduction : De nombreux résultats de la « vraie vie » de la combinaison SOFOSBUVIR (SOF) / SIMEPREVIR (SMV) proviennent des USA mais peu d'autres zones géographiques. En Mai 2015, plus de 3800 patients de la cohorte française ANRS CO22 HEPATHER ont reçu de nouveaux antiviraux dans 32 centres: nous rapportons les résultats de la combinaison SOF/SMV +/-Ribavirine (RBV) chez les patients mono-infectés par un génotype 1 (GT1) ou 4 (GT4) du VHC.

Patients et Méthodes : Les caractéristiques des patients sont collectées à l'inclusion dans la cohorte. Les données de suivi clinique, de pharmacovigilance et les résultats virologiques ont été recueillies en cours et après le traitement.

Résultats : 552 patients (433 GT1- et 119 GT4-) mono-infectés ont reçu une combinaison de SOF: (400 mg/j) et SMV (150 mg/j) sans RBV (n=491) ou avec RBV (1-1,2 g/j, n=61) ; 54% avaient une cirrhose (3% décompensée), 75% avaient été traités par interféron pégylé et ribavirine (n=315) seuls ou associés à un inhibiteur de protéase de première génération (n=25).

Tableau. Caractéristiques des patients et taux de RVS à la combinaison SOF/SMV +/-RBV en fonction des durées de traitement.

	SOF/SMV (n= 491)*		SOF/SMV/RBV (n = 61)**	
	12s (n=402)	24s (n=58)	12s (n=39)	24s (n=19)
GT1a/GT1b/GT4*** (%)	27/52/22	20/48/32	38/38/24	32/37/32
Non cirrhotique/Cirrhotique (%)	47/53	39/61	33/67	11/89
Naïfs/En échec (%)	27/73	22/78	26/74	21/79
RVS12 globale (%)	87	97	91	100
RVS12 (GT1a/GT1b/GT4) (%)	80/91/84	100/95/100	77/100/100	100/100/100
Arrêt de traitement (%)	1,2	3,4	2,6	0

* collection en cours (n=31 patients); ** collection en cours (n=3 patients); ***GT1 indéterminé non inclus (n=21)

Le taux global de RVS était de 88% que le patient soit cirrhotique ou non. Chez les patients ayant reçu 12 semaines de la combinaison SOF/SMV +/- RBV, les taux de RVS12 étaient significativement différents selon le génotype (80% chez les GT1a, 92% chez les GT1b et 86% chez les GT4, p=0,004) et les marqueurs de sévérité de l'hépatopathie (score MELD, bilirubine totale et conjuguée, plaquettes, TP, ALAT, ASAT, p<0,05). Un seul échec virologique (1,3%) a été observé parmi les 77 patients traités 24 semaines. Les arrêts prématurés de traitement étaient rares.

Conclusion : Chez les patients infectés par un GT1a, 12 semaines de la combinaison SOF/SMV +/- RBV sont insuffisantes, suggérant une extension à 24 semaines (avec ou sans RBV). En revanche, 12 semaines de SOF/SMV associés à de la RBV ou 24 semaines de SOF/SMV sans RBV sont deux options thérapeutiques optimales chez les GT1b et GT4.

CO-14 - Daclatasvir plus Sofosbuvir avec ou sans Ribavirine chez des patients avec une co-infection VIH-VHC : analyse intermédiaire de l'ATU de cohorte Daclatasvir

Fontaine H. (1) ; Lacombe K. (2) ; Dhiver C. (3) ; Rosenthal E. (4) ; Metivier S. (5) ; Antonini TM. (6) ; Valantin MA. (7) ; Miaillhes P. (8) ; Harent S. (9) ; Batische D. (10) ; Pageaux GP. (11) ; Aumaitre H. (12) ; Dominguez S. (13) ; Chas J. (14) ; Allegre T. (15) ; Lafeuillade A. (16) ; De Truchis P. (17) ; de Lédighen V. (18) ; Leroy V. (19) ; Billaud E. (20) ; Sogni P. (21) ; Dabis F. (22) ; Wittkop L. (23) ; Duvivier C. (24) ; Filipovics A. (25) ; Fedchuk L. (25) ; Bennai Y. (25) ; Salmon D. (26)

(1) Département d'Hépatologie, Cochin, Paris ; (2) Service des maladies infectieuses, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; (3) Service des maladies infectieuses, Hôpital de la conception, Marseille ; (4) Service de médecine interne, Hôpital Archet, Nice ; (5) Unité d'Hépatologie et de Gastroentérologie, CHU de Purpan, Toulouse ; (6) Centre Hépatobiliaire, APHP Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (7) Service des maladies infectieuses et tropicales, CH PITIE SALPETRIERE, Paris ; (8) Service des maladies infectieuses et tropicales, Hospices Civils de Lyon ; (9) MALADIES INFECTIEUSES, HÔPITAL BICHAT, Paris ; (10) Service Hépatologie, HEGP, Paris ; (11) Service d'Hépatogastroentérologie et Transplantation, CHU de Saint-Eloi, Montpellier ; (12) Service d'Hépatologie, Hôpital Saint-Jean, Perpignan ; (13) APHP Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (14) APHP Hôpital Tenon, Paris ; (15) CH Pays d'Aix, Aix-en-Provence ; (16) Hôpital Sainte Musse, Toulon ; (17) Département des maladies infectieuses, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches ; (18) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital du Haut Lévêque, Pessac ; (19) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble ; (20) Maladies Infectieuses et tropicales, Hôpital Hôtel Dieu, Nantes ; (21) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Cochin, Paris ; (22) Centre épidémiologie et statistique, INSERM U897, Bordeaux ; (23) Epidémiologie et biostatistique, INSERM U897, Bordeaux ; (24) Hôpital Necker, Paris ; (25) Recherche et développement, Bristol-Myers Squibb, Rueil-Malmaison ; (26) Service de maladies infectieuses, Cochin, Paris

Introduction : Un traitement oral associant daclatasvir(DCV)/sofosbuvir (SOF) ± ribavirine (RBV) permet d'obtenir des taux de réponse virologique soutenue (RVS) élevés chez des patients mono-infectés par le VHC.

Patients et Méthodes : Entre mars et octobre 2014, 221 centres français ont bénéficié de l'accès précoce au DCV. Tous les patients ont reçu DCV+SOF pendant 12 ou 24 semaines avec ou sans RBV à la discrétion du médecin. Nous rapportons les taux de RVS à 4 et 12 semaines après la fin du traitement des patients co-infectés VIH-VHC.

Résultats : Les caractéristiques des 562 patients inclus étaient les suivantes : 73,8% d'hommes, un âge médian de 52,3 ans (30-74), 82,6% de prétraités, 71% de cirrhotiques, avec un score Child Pugh A chez 85,4% des patients, B chez 12,9% et C chez 1,7%. La distribution des génotypes était la suivante : 69,7% de GT1, 0,4% de GT2, 13,0% de GT3, 16,8% de GT4 et 0,1% de GT6 ; l'ARN-VHC médian était de : 6,10 log UI/ml (1,08-7,97).

Le traitement antirétroviral combiné comprenait : NRTI chez 88% des patients, PI chez 36,4 %, NNRTI chez 23,0% et INI chez 63,7 %. Le taux médian CD4 était de 551/mm³ (0-1922) et l'ARN-VIH indétectable chez 98,4% des patients. La durée du traitement était de 24 semaines chez 85,1% des patients et de 12 semaines chez 14,9%, associée à de la RBV chez 12%. La RVS4 était de 90,2% et la RVS12 de 95,9% : 97% des patients traités par DCV+SOF 12 semaines, 95,1% de ceux traités par DCV+SOF 24 semaines et 100% de ceux traités par DCV+SOF+RBV 12 ou 24 semaines ont atteint une RVS12. Ni la durée du traitement, ni le statut cirrhotique ou le génotype n'ont influencé les résultats (Tableau 1).

Des arrêts de traitement précoces sont survenus chez 17 patients : 5 arrêts pour événement indésirable, 4 décès non liés au traitement, 3 par décision du patient, 3 pour contre-indication, 1 pour raison inconnue et 1 patient perdu de vue.

Tableau 1. Efficacité (RVS12) de l'association DCV+SOF±RBV chez des patients co-infectés VIH-VHC

	Durée du traitement (semaines)		Statut génotypique et cirrhotique					
	12 S	24 S	GT1 (tous)	GT1 cirrhotique	GT3 (tous)	GT3 cirrhotique	GT4 (tous)	GT4 cirrhotique
RVS4 N = 164	41/49 (83,7 %)	107/115 (93,0%)	104/116 (89,7%)	80/87 (92,0%)	13/15 (86,7%)	12/13 (92,3%)	26/28 (92,9%)	16/17 (94,1%)
RVS12 N = 98	30/31 (96,8%)	64/67 (95,5%)	66/68 (97,1%)	52/53 (98,1%)	11/11 (100%)	11/11 (100%)	14/15 (93,3%)	10/11 (90,9%)

Conclusion : La combinaison DCV+SOF±RBV était bien toléré et a permis d'obtenir un taux de RVS12 supérieur à 95% chez des patients co-infectés par VIH-VHC avec une hépatopathie sévère.

CO-15 - Traitement de l'hépatite C par les nouveaux anti-viraux directs (NAVD) : résultats à 15 mois dans une cohorte française de plus de 800 malades

Pariante A. (1) ; Remy AJ. (2) ; Arpurt JP. (3) ; Renou C. (4) ; Heluwaert F. (5) ; Lison H. (6) ; Arotcarena R. (7) ; Rosa I. (8) ; Pauwels A. (9) ; Bourrhis F. (10) ; Macaigne G. (11) ; Causse X. (12) ; Barjonet G. (13) ; de Montigny Lenhardt S. (14) ; Salloum H. (15) ; Pilette C. (16) ; Hommel S. (17) ; Schnee M. (18) ; Gagea E. (19) ; Maringe E. (20) ; Le BY. (21) ; Labadie H. (22) ; Hagège H. (23) ; Lesgourgues B. (24) ; ANGH

(1) Unité d'Hépatogastroentérologie, CH de Pau ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie et de Cancérologie Digestive, Hôpital Saint-Jean, Perpignan ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier, Avignon ; (4) Hôpital de jour, CH Hyères ; (5) Service d'Hépatogastroentérologie, CH Annecy Genevois, Metz-Tessy ; (6) MEDECINE IV, GHPSO, Creil ; (7) Gastro-Entérologie, CH FRANCOIS MITTERAND PAU ; (8) Hépatogastroentérologie, CH Intercommunal Créteil ; (9) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier de Gonesse ; (10) Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier de Chambéry, Chambéry ; (11) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier de Marne la Vallée ; (12) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier régional La Source, Orléans ; (13) Service d'Hépatogastroentérologie, CH de Montélimar ; (14) Consult. Gastroentérologie, CH Edmond Garcin, Aubagne ; (15) Gastroentérologie et Hépatologie, hôpital de Meaux ; (16) Service d'Hépatogastroentérologie U3 Claude Moret, Centre Hospitalier du Mans ; (17) Service d'Hépatogastroentérologie, CHPA, Aix-en-Provence ; (18) Service de Gastroentérologie et Hépatologie, CH Départemental, La Roche-sur-Yon ; (19) Service d'Hépatogastroentérologie, CH de Cholet ; (20) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier, Beaune ; (21) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier de Béziers ; (22) Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Hôpital Delafontaine, ST-DENIS ; (23) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier intercommunal de Créteil ; (24) Service d'Hépatogastroentérologie, CHI Le Raincy / Montfermeil.

Introduction : Les (NAVD) utilisés en France depuis 1 an n'ont guère été évalués dans la vraie vie.

Patients et Méthodes : APROVVIE est une étude observationnelle (approuvée par la CNIL) de malades traités dans des hôpitaux généraux français par des investigateurs volontaires. Les malades ayant reçu des NAVD, ayant donné un consentement éclairé, ont eu un enregistrement prospectif des principales données les concernant, réalisé à l'aide d'un eCRF anonymisé. La recherche de l'ARN du VHC utilisait deux tests commerciaux (seuils de positivité : 12 et 15 UI/mL).

Résultats : Du 1er mars 2014 au 1er juin 2015, 841 malades ont été inclus par 27 investigateurs appartenant à 22 centres. 318 ont un suivi complet jusqu'à 12 semaines après la fin du traitement. Leurs principales caractéristiques sont : âge médian 57 ans, sexe masculin 61%, poids médian 70, déjà traités 67% [dont 52% de non-répondeurs], cirrhose 58%, fibrose F3 21%, virémie forte 68%, génotype 1 (G1) 68%, génotype 2 (G2) 5,5%, génotype 3 (G3) 12%, génotype 4 (G4) 13%, génotype 5 (G5) 2%. Les traitements reçus ont été sofosbuvir (So)-ribavirine (riba) chez 45 (14%), So-riba-peg interféron (IFN) chez 64 (20%), Simeprevir (Sime)-riba-IFN chez 10 (3%), So-Si (Si) chez 73 (23%), So-daclatasvir (Da) chez 123 (38%), So-ledipasvir (So-Ledi) chez 7 (2%).

Une réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement (RVS 12) a été observée chez 283 malades (88,9%, IC 95% : 85,5%-92,4%), 60/75 (80%, IC 95% : 70,7%-89,3%) avec un traitement comportant de l'IFN, 223 (91,8% ; IC 95% : 88,2%-95,3%) sans IFN, p=0,03. En régression logistique, seuls le traitement préalable avec une antiprotéase de 1ère génération et la durée de traitement étaient prédictifs de RVS12 dans un modèle incluant l'âge et l'existence d'une cirrhose. Les 35 échecs étaient dus à : échappement/non réponse virologique (3 cas), rechute (25 cas), effet indésirable (6 cas), perdu de vue (1 cas). Des effets

indésirables de grade > II ont été observés chez 27/318 malades (9%) 14/75 avec un traitement comportant de l'interféron, 13/243 sans interféron ($p = 0,0004$). Pour les traitements sans interféron ($n=247$), la note de fatigue évaluée sur une échelle de 0 à 10 était avant le traitement de $5,2 \pm 2,8$, (médiane 5) à la fin du traitement de $3,94 \pm 2,55$ (médiane 4) et 6 mois après la fin du traitement de $2,82 \pm 2,26$ (médiane 3) ($p < 10^{-5}$ pour les 3 comparaisons 2 à 2). Pour les traitements avec interféron ($n=55$), la note de fatigue avant traitement était de $4,67 \pm 2,95$ (médiane), de $4,8 \pm 2,98$ à la fin du traitement et de $1,8 \pm 2,29$ six mois après la fin du traitement (différence non significative entre début et fin du traitement, $p < 10^{-5}$ entre 6 mois après la fin du traitement et les 2 autres mesures). La note de tolérance globale évaluée par le malade sur une échelle de 0 à 10 était de $7,2 \pm 2,26$ (médiane 8), $5,44 \pm 2,40$ (médiane 5) avec l'interféron, de $7,80 \pm 1,90$ (médiane 8) sans interféron.

Conclusion : Dans cette cohorte des 318 premiers malades, ayant reçu des NAVD, souvent cirrhotiques et déjà traités, les taux de RVS12 sont d'autant plus élevés (>90%) et la tolérance objective et subjective d'autant meilleure que le traitement ne comporte pas d'interféron. La durée de traitement est un facteur indépendant de RVS12 (peut être responsable dans ce travail de l'absence d'effet délétère sur la RVS12 de l'existence d'une cirrhose). Il existe avec les traitements sans interféron une remarquable diminution de la fatigue *pendant* le traitement, qui se poursuit 6 mois après la fin du traitement. Actualisation prévue en septembre 2015.

CO-16 - AVDLIB 1: Utilisation des premiers antiviraux à action directe en secteur libéral, résultat final de la première cohorte de patients traités pour hépatite chronique virale C dans la vraie vie

Ouzan D. (1) ; Delasalle P. (2) ; Penaranda G. (3) ; Antoni M. (4) ; Fontanges T. (5) ; Bresson-Hadni S. (6) ; Cerdan P. (7) ; Boyer N. (8) ; Baesjou S. (9) ; Castelnau C. (10) ; Beorchia S. (11) ; Toulemonde P. (12) ; Bonny C. (13) ; Boussoukaya S. (14) ; Liautard J. (15) ; Joly H. (1) ; Hanslik B. (16)

(1) Service d'Hépatologie Vidéo Endoscopie, Institut A. Tzanck, Saint-Laurent-du-Var ; (2) Hépatogastroentérologie, Clinique du Palais, Grasse ; (3) biostatistiques, Laboratoire Alphabio - Site Européen, Marseille ; (4) Hépatogastroentérologie, Cabinet de Gastroentérologie, Orange ; (5) Centre Endoscopie Nord Isère, Cabinet Médical, Bourgoin-Jallieu ; (6) Hépatogastroentérologie, cabinet médical d'Hépatologie, Besançon ; (7) Hépatologie, Cabinet Médical, Nîmes ; (8) Hépatogastroentérologie, Cabinet Médical, Nanterre ; (9) Hépatogastroentérologie, Cabinet Médical, La Rochelle ; (10) Hépatogastroentérologie, Cabinet Médical, Paris ; (11) Hépatogastroentérologie, Centre de consultation de la sauvegarde, Lyon ; (12) Hépatogastroentérologie, Cabinet Médical, Toulouse ; (13) Hépatogastroentérologie, cabinet médical, Beaumont ; (14) Hépatologie, CABINET MEDICAL, Grasse ; (15) Hépatogastroentérologie, cabinet médical, Saint-jean-de-védas ; (16) Hépatogastroentérologie, Cabinet d'Hépatogastroentérologie, Montpellier

Introduction : Au cours de l'année 2014, les 3 premiers antiviraux à action directe (Sofosbuvir : SOF, Simeprevir : SIM et Daclatasvir : DAC) ont été disponibles pour le traitement de l'hépatite chronique virale C. L'objectif d'AVDLIB fut d'évaluer les résultats obtenus par ces traitements dans la vraie vie en secteur libéral pendant les 9 premiers mois de l'année 2014.

Patients et Méthodes : Les données cliniques, virologiques et de tolérance ont été recueillies de façon prospective à l'aide d'un fichier Excel. Les 209 patients traités étaient pour 58 % des hommes, et l'âge moyen de la cohorte était de 43.3±13.0 ans. Tous les patients ont été traités selon les critères de fibrose évoluée F3 (33%), F4 (67%) sans réponse durable aux traitements antérieurs. Les traitements antérieurs étaient une trithérapie telaprevir ou boceprevir (22%) ou une bithérapie pégylée dans 52% des cas. Les malades atteints de cirrhose étaient de Child A dans 85% des cas et de Child B dans 15% des cas. Une coinfection VIH était présente dans 5% des cas, une transplantation dans 3% et des comorbidités: alcool 13%, diabète 11% et HTA dans 18% des cas. La répartition des génotypes était la suivante: 1a (34%), 1b (26%), 1 (5%), 2 (6%), 3 (16%), et 4 (13%). 43 patients ont reçu Peg IFN+ribavirine+sofosbuvir 12 semaines. 20 patients ont reçu sofosbuvir+ribavirine 12 (n=3) ou 24 semaines (n=17), 91 patients ont reçu sofosbuvir+daclatasvir avec (n=15) ou sans ribavirine (n=76) pendant 12 (n=15) ou 24 semaines (n=76), 55 patients ont reçus sofosbuvir + simeprevir pendant 12 semaines avec (n=5) ou sans ribavirine (n=50). La tolérance était meilleure pour les traitements sans interféron, ni ribavirine. L'effet secondaire le plus fréquent était l'asthénie (31% des cas). Les autres effets étaient des céphalées (9%), des nausées (6%) et un prurit (3% des cas). 50% des patients ont eu une vie normale sous traitement sans aucun effet indésirable. Aucune décompensation de cirrhose n'a été observée chez ces patients dont la fibrose était souvent évoluée.

Résultats : La charge virale est devenue indétectable au moins une fois sous traitement chez 94% des patients (71% à S4, 24% à S8 et 5% à S12). La RVS12 était disponible au moment de la rédaction chez 190 des 209 patients inclus. Le taux de RVS 12 était de 72% chez les patients traités par PegIFN +SOF +RBV, 74% chez ceux qui ont reçu SOF+RBV et enfin de 96 et 100% chez ceux qui ont reçu respectivement SOF+DAC± RBV et SOF+SIM±RBV. Chez les patients traités par SOF+SIM ou SOF+DAC l'ajout de la RBV n'a pas influencé la RVS. Chez les patients traités par SOF+DAC il n'y avait pas de différence d'efficacité entre 12 et 24 semaines de traitement.

Conclusion : Cette étude reflète l'investissement des hépatologues libéraux dans la prise en charge de l'hépatite C qui s'est considérablement simplifiée. Elle confirme les bons résultats et la tolérance de l'association de 2 AAD chez les malades atteints de cirrhose parfois décompensée. Les associations PegIFN+SOF+RBV et SOF+RBV se sont révélées décevantes. La fin de l'interféron est confirmée. Si les indications actuelles ont été respectées, bien avant l'obligation des RCP, un accès plus large et plus libre au traitement est nécessaire pour répondre à la demande croissante d'accès aux soins des patients.

CO-17 - Arythmies cardiaques chez les patients ayant une hépatite chronique C et traités par une combinaison thérapeutique incluant du Sofosbuvir

Fontaine H. (1, 2) ; Lazarus A. (3) ; Pecriaux C. (4) ; Bagate F. (3) ; Sultanik P. (5, 2) ; Boueyre E. (5, 2) ; Corouge M. (6, 2) ; Mallet V. (6, 2) ; Vallet-pichard A. (2) ; Sogni P. (2) ; Duboc D. (3)

(1) Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris ; (2) Université paris descartes, INSERM USM20, Institut Pasteur et APHP Paris ; (3) Unité de cardiologie, Hôpital Cochin, Paris ; (4) Unité de pharmacovigilance, Hôpital Cochin, Paris ; (5) Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris ; (6) Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris

Introduction : L'efficacité (et la tolérance) du traitement anti-viral C a été transformée par l'utilisation des agents anti-viraux directs dont le Sofosbuvir, permettant d'augmenter les pourcentages de réponse virologique soutenue de 50 % environ à plus de 90 %. Plusieurs milliers de patients dans le monde ont déjà été traités par du Sofosbuvir. Depuis leur autorisation de mise sur le marché en France, ces combinaisons orales sont accessibles aux patients ayant des lésions de fibrose sévère (cirrhotiques ou pré-cirrhotiques) ou des manifestations extra-hépatiques sévères mettant en jeu le pronostic vital ou d'organes.

Patients et Méthodes : Analyse prospective de l'incidence des arythmies et troubles de la conduction dans la cohorte de patients traités avec du Sofosbuvir dans notre unité entre le 2 janvier et le 31 décembre 2014.

Résultats : Parmi les 415 patients traités, 5 cas d'arythmies sévères ont été observés (incidence de 1,2 %) dans les premiers jours de traitement, dont 3 troubles de la conduction traités par implantation d'un pace-maker (2 formes syncopales). Il s'agissait de 3 femmes et de 2 hommes, d'un âge médian de 58 (50-70) ans, dont 2 co-infectés par le VIH et 3 ayant des antécédents de troubles du rythme cardiaques; parmi les 3 patients ayant des troubles de conduction, un patient était traité par amiodarone et un autre par propranolol. Dans un cas, un premier traitement par Sofosbuvir et Simeprevir a été interrompu au premier épisode d'arythmie, qui a récidivé après reprise d'un traitement par Sofosbuvir et ribavirine sous forme d'un épisode syncopal.

Les 3 patients ayant un trouble de conduction ont été traités par implantation d'un pace-maker. La lecture de l'enregistrement des pace-maker à distance de l'arrêt du traitement a montré que le rythme cardiaque ne dépendait plus de la stimulation du pace-maker chez ces 3 patients suggérant une relation entre arythmie et exposition au Sofosbuvir.

Conclusion : Le Sofosbuvir pourrait avoir une toxicité cardiaque dont le mécanisme reste à identifier. Ceci suggère une surveillance particulière chez les patients ayant des antécédents de troubles du rythme cardiaque et/ou de la conduction (ECG initial et Holter au cours des premiers jours de traitement par Sofosbuvir) et a justifié la contre-indication d'association à l'amiodarone.

CO-18 - Insuffisance rénale chez les patients greffés hépatiques recevant un traitement anti viral C à base de sofosbuvir : résultats de la cohorte prospective ANRS CO23 CUPILT

Anty R. (1) ; Coilly A. (2) ; Fougerou C. (3) ; de Lédighen V. (4) ; Houssel Debry P. (5) ; Duvoux C. (6) ; Di Martino V. (7) ; Radenne S. (8) ; Kamar N. (9) ; d'Alteroche L. (10) ; Leroy V. (11) ; Canva V. (12) ; Lebray P. (13) ; Moreno C. (14) ; Dumortier J. (15) ; Silvain C. (16) ; Besch C. (17) ; Perre P. (18) ; Botta Fridlund D. (19) ; Durand F. (20) ; Tran A. (21) ; Montialoux H. (22) ; Habersetzer F. (23) ; Rossignol E. (24) ; Rohel A. (25) ; Renault A. (26) ; Dharancy S. (27) ; Danjou H. (26) ; Duclos Vallee JC. (28) ; Pageaux GP. (29)

(1) Equipe 8 : complications hépatiques de l'obésité, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Nice ; (2) Biomécanique et Bioingénierie UMR CNRS 6600, Université de Recherches CNRS CR1, Compiègne ; (3) CMG, CHU Pontchaillou, Rennes ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital du Haut Lévêque, Pessac ; (5) Dpt EMD, Institut Cochin, Paris ; (6) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (7) Service d'Hépatologie, CHU Jean Minjot, Besançon ; (8) Gastroentérologie, CHG DU BOURRAN RODEZ, Rodez ; (9) Transplantation rénale, CHU Toulouse - Casselardit Ancely, Toulouse ; (10) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Tours - Trousseau, Tours ; (11) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, Grenoble ; (12) Service d'Hépatogastroentérologie, CH VICTOR DUPOUY, Argenteuil ; (13) Unité d'Hépatologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; (14) Service d'Hépatogastroentérologie, Erasme, Bruxelles, Belgique ; (15) Spécialités digestives, pavillon L, Hôpital Edouard Herriot, Lyon ; (16) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Poitiers - Hôpital de la Milétrie, Poitiers ; (17) Centre Hépatobiliaire, APHP Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (18) Service Hépatogastroentérologie, CH Départemental de Vendée, La Roche sur Yon ; (19) Unité d'Hépatologie, CHU Conception, Marseille ; (20) Fédération médico-chirurgicale d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (21) Pole digestif, CHU de Nice, Nice ; (22) Hépatogastroentérologie, CHU Rouen, Rouen ; (23) Service d'Hépatogastroentérologie, HUS Hôpital Civil, Strasbourg ; (24) Cic Inserm 1414, CHU de Rennes, Rennes ; (25) Anrs, ANRS, Paris ; (26) Cic, CHU de Rennes, Rennes ; (27) Service d'Hépatologie, CH Régional Universitaire de Lille, Lille ; (28) Hépatologie, Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (29) Service d'Hépatogastroentérologie et Transplantation, CHU de Saint-Eloi, Montpellier

Introduction : Une altération de la fonction rénale pourrait être observée parmi les patients transplantés hépatiques traités avec des médicaments anti-viraux directs du VHC (AVD). L'objectif de ce travail était de caractériser l'évolution de la fonction rénale pendant et après un traitement AVD chez ces patients.

Patients et Méthodes : 204 (156H/48F) patients, âgés de $58,6 \pm 8,9$ ans, avec un IMC à $24,0 \pm 4,1$ kg/m² ont été inclus. Le traitement AVD était sofosbuvir (SOF) + ribavirine (RBV) chez 17,6% des patients ou SOF + daclatasvir (49%) ou SOF + daclatasvir + RBV (33,3%). Une dysfonction rénale (DR) était définie selon le grade 1 de la classification RIFLE : baisse de 25 % du débit de filtration glomérulaire (DFG) évalué selon le MDRD.

Résultats : Parmi les 196 patients ayant eu une biopsie hépatique, la fibrose hépatique était F0-F2 chez 38,8 %, F3 chez 19,9 %, F4 chez 27,6 %, une hépatite cholestatique et fibrosante (HCF) était présente chez 13,8 %. Les génotypes viraux étaient les suivants : G1 : 75,9 %, G2 : 2,5 %, G3 : 11,8 %, G4 : 9,4 %, G5 : 0,5 %. Un précédent traitement anti-viral C avait été réalisé en post transplantation hépatique chez 46,1% des patients ((IFN PEG+RBV : 37,3%, IFN PEG+RBV+Bocé/télaprevir : 7,3%, autre : 1,5%). La ciclosporine était utilisée chez 27,9 % des patients, le tacrolimus chez 60,3 %, l'évérolimus chez 7,4 % et le mycophénolate mofétil chez 53,9 %. Une transplantation foie-rein était faite dans 3,9 % des cas. Une hypertension artérielle était présente chez 49,5 % des patients, un diabète de type 2 chez 36,3 %, une maladie cardio-vasculaire chez 20,1 % et une maladie rénale chez 27 %.

La durée moyenne entre la transplantation hépatique et le traitement par AVD était de $72,1 \pm 70,5$ mois. La réponse virologique soutenue à 12 semaines était de 97,4 %.

Une DR était observée chez 37,1 % des patients. 32,8 % des patients avaient une DR après le début d'un traitement par AVD dont 12,3 % des patients avec une DR persistante après la fin du traitement et 8,8 % avec une DR à la dernière visite de suivi. 3,9 % des patients présentaient une DR apparaissant après la fin du traitement AVD dont 1,9 % avec une DR persistante à la dernière visite de suivi. La présence d'une maladie rénale pré-existante (OR = 2,31 (1,23-4,37), $p = 0,01$), d'une HCF (OR = 3,84 (1,53-9,67), $p = 0,026$) ou d'une transplantation foie-rein (OR = 11,0 (1,3-92,9), $p = 0,026$) étaient des facteurs prédictifs d'une DR. Une HCF (OR = 10.3 (2.73-39.0), $p = 0.0005$) et le DFG avant traitement (OR = 1.03 (1.01-1.05), $p = 0.003$) étaient indépendamment associés à la persistance d'une DR à dernière visite de suivi. L'utilisation de ribavirine ou de daclatasvir, les médicaments immunosuppresseurs ou les facteurs métaboliques n'avaient pas d'impact sur la survenue d'une DR.

Conclusion : Dans cette cohorte, 37,1 % des patients avaient une diminution de 25 % du DFG durant ou pendant un traitement par AVD. 10,9 % des patients gardaient une DR à la fin du suivi. La présence d'une maladie rénale pré-existante au traitement par AVD et une HCF étaient les 2 principaux facteurs de risque. Une surveillance intensive de la fonction rénale devrait être faite chez ces patients.

CO-19 - Caractéristiques des personnes migrantes originaires d'Afrique subsaharienne suivies pour une hépatite B chronique en Ile-de-France en 2012-2013. Enquête ANRS-PARCOURS

Vignier N. (1) ; Dray-Spira R. (1) ; Gigonzac V. (1) ; Pannetier J. (2) ; Sogni P. (3) ; Lert F. (4) ; Bajos N. (5) ; Lydié N. (6) ; Desgrées Du Loû A. (7) ; Groupe ANRS Parcours L. (2)

(1) U1136, INSERM, Paris ; (2) CEPED, I.R.D (Institut Recherche Développement), Paris ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Cochin, Paris ; (4) U1018, INSERM, Paris ; (5) Cesp-u1018, Inserm, Le Kremlin-Bicêtre ; (6) Département scientifique, Institut nationale de prévention et d'éducation pour la santé, Paris ; (7) CEPED, IRD, Bondy

Introduction : Décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques des personnes originaires d'Afrique sub-Saharienne suivies pour une hépatite B chronique en Ile-de-France

Patients et Méthodes : L'enquête ANRS-PARCOURS a été menée en 2012-2013 auprès d'un échantillon aléatoire de 778 personnes originaires d'Afrique sub-Saharienne suivies pour une hépatite B chronique dans 20 structures de soins d'Ile-de-France et non co-infectées par le VIH. Les données médicales étaient renseignées par le médecin référent hépatologue ou infectiologue à partir du dossier du patient.

Résultats : Les participants étaient suivis dans un service expert en Hépatologie (53,5%), un autre service hospitalier (39,3%), au Comede (4,6%) ou dans un réseau de santé (2,5%).

A l'entrée en soins, l'antigène HBe était positif pour 17,8% des participants. Les ALAT étaient supérieures à la normale pour 26,0% des participants et une charge virale supérieure à 20 000 UI/mL était retrouvée chez 25,8% des participants (48,4% et 67,1% respectivement parmi les patients Ag HBe +). Une évaluation de la fibrose hépatique, que celle-ci ait été obtenue par ponction biopsie hépatique, test sanguin ou élastométrie, était disponible pour 589 participants (75,7%) au total. Une PBH avait été réalisée dans deux tiers des cas. L'évaluation de la fibrose avait été effectuée en médiane 2 ans après l'initiation de la prise en charge et 1 an avant l'enquête. Une fibrose hépatique significative (score Metavir \geq F2) était retrouvée chez 28,2% des participants (11,6% F2, 7,6% F3 et 9,0% F4), plus souvent chez les hommes (33%) que chez les femmes (16%, $p=0,03$). Un cancer hépatique avait été diagnostiqué chez 1,3% des participants. Ces derniers étaient principalement pris en charge dans les services experts. Ainsi, une forme grave d'atteinte hépatique (F3, F4 ou cancer hépatique) était rapportée pour 17,9% des participants, plus fréquemment parmi les hommes que parmi les femmes (20,7% contre 9,8%, $p=0,01$), parmi ceux ayant au premier bilan une CV \geq 20 000 UI/mL (25,8% contre 15,46%, $p<0,001$) ou des ALAT $>$ N (30,89% contre 12,27%, $p<0,001$).

Au moment de l'enquête, 33,9% des participants étaient traités contre l'hépatite B et 3,3% l'avaient été. Les hommes étaient plus souvent traités que les femmes (38,1% contre 23,1%, $p<0,001$). La plupart des personnes traitées (94,8%) recevaient des analogues nucléos(t)idiques. Les molécules le plus souvent prescrites étaient le tenofovir (60,2%) et l'entecavir (34,0%). L'interféron a été utilisé chez 10,0% des patients.

Au dernier bilan, 82,7% des participants avaient des ALAT normales et 36,9% une charge virale indétectable (78,0% et 71,0% chez les patients en cours de traitement).

La proportion de personnes co-infectées par le virus de l'hépatite C était de 2,0%. Un peu moins de 5% des participants étaient traités pour un diabète, 8,1% pour une hypertension artérielle, et 1,3% pour une pathologie cardiovasculaire. Une consommation excessive d'alcool était rapportée par 2,3% des participants. Un tiers (33,8%) étaient en surpoids et 11,7% étaient obèses. 6,7% avaient été hospitalisés plus d'une semaine dans l'année.

Conclusion : Ces résultats mettent en évidence les spécificités des migrants originaires d'Afrique subsaharienne suivis pour une hépatite B chronique, notamment en terme de sévérité de l'atteinte hépatique, dont il pourra être tenu compte dans leur prise en charge clinique.

JOURNEES DE L'AFEF 2015

Communications Orales

Sessions parallèles – AFEF 2
Salle Cassiopée – Niveau 1

Jeudi 1^{er} octobre

CO-20 - La copeptine, un marqueur pronostique indépendant des scores spécifiques de la cirrhose

Thévenot T. (1) ; Kerbert A. (2) ; Weil D. (1) ; Briot C. (1) ; Grandclément E. (3) ; Moréno J. (1) ; Verspaget H. (2) ; Van Hoek B. (2) ; Cervoni J. (1) ; Coenraad M. (2) ; Di Martino V. (1)

(1) Service d'Hépatologie, Hôpital Jean Minjoz, Besançon ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Leiden, Leyde, Pays-Bas ; (3) Laboratoire de biochimie endocrinienne et métabolique, Hôpital Jean Minjoz, Besançon

Introduction : Au cours de la cirrhose, les altérations hémodynamiques sont d'autant plus marquées que la cirrhose est sévère et sont en partie régulées par l'arginine vasopressine (AVP). Le dosage de l'AVP est difficilement utilisable en routine mais la copeptine, dérivé stable de l'AVP et facilement dosable, pourrait avoir une valeur pronostique indépendante des scores spécifiques de la cirrhose.

Patients et Méthodes : La copeptine a été dosé à l'admission chez 184 patients cirrhotiques hospitalisés dans deux centres universitaires (France, n=123 ; Hollande, n=61) par une méthode automatisée d'immunofluorescence (BRAHMS Copeptin KRYPTOR). L'analyse des données de survie à 6 et 12 mois a utilisé la méthode de Kaplan-Meier et le modèle de Cox. L'index de Youden nous a permis de stratifier les variables d'intérêt (copeptine sérique, scores spécifiques de la cirrhose et CRP).

Résultats : Les caractéristiques des patients à l'admission étaient: Child-Pugh (CP) -A: n=43, CP-B: n=69, CP-C: n=72; âge moyen 56±11 ans, sexe masculin 71%, origine alcoolique 67%, ascite présente chez 105 patients (57%). L'hospitalisation était programmée chez 129 patients (70%) et 30% des patients avait une décompensation aiguë de la cirrhose. Le suivi médian a été de 300 jours. A un an, 33 (17,9%) patients décédaient et 43 (23,4%) étaient transplantés du foie. Les patients décédés ou transplantés avaient des concentrations sériques de copeptine plus élevées que les survivants [médiane (IQR): décédés 17,1 (6,9–36,9) vs. transplantés 11,2 (5,2–28,9) vs. survivants sans transplantation 8,2 (4,7–14,9) pmol/L, p<0,01]. Les concentrations de copeptine augmentaient avec la gravité de la cirrhose [CP-A: 5,4 (3,1–10,7) vs. CP-B: 9,6 (6,0–17,6) vs. CP-C: 13,8 (5,8–34,1) pmol/L, p<0,01]. A l'admission, les concentrations de copeptine sériques étaient corrélées à la bilirubinémie (r= 0,26, p <0,01), à la CRP (r= 0,34, p <0,01), à la créatininémie (r= 0,39, p <0,01), à l'INR (r= 0,25, p <0,01), aux scores MELD (r= 0,38, p <0,01), MELD-Na (r= 0,38, p <0,01) et Child-Pugh (r= 0,30, p <0,01). Les patients ayant une copeptine >12,3 pmol/L et un MELD >18 étaient les plus à risque de décès; par exemple, le risque de décès à 6 mois était multiplié par 11 par rapport aux patients ayant une copeptine <12,3 pmol/L et un MELD ≤18 (HR=11,63, IC95%:3,83-35,29, p<0,01). L'analyse multivariée identifiait 4 variables prédictives de décès à 6 mois: l'âge (HR=1,05, IC95%:1,01-1,10; p=0,009), un MELD >18 (HR=2,70, IC95%:1,11–6,55, p=0,027), une CRP >16,5 mg/L (HR=3,40, IC95%:1,27–9,10; p=0,014) et une copeptine >12,3 pmol/L (HR=3,80, IC95%:1,36–10,58; p=0,010). La performance pronostique à 6 mois de ce modèle (AUROC=0,842, IC95%:0,734-0,909) est meilleure que celle du score MELD (AUROC=0,748; p=0,073) ou du Child-Pugh (AUROC: 0,634; p<0,001). Des résultats similaires sont observés lorsqu'on remplace le score MELD par le score MELD-Na ou le score de Child-Pugh, et lorsque les analyses de survie sont réalisées à 12 mois.

Conclusion : Les concentrations de copeptine augmentent avec l'aggravation de la cirrhose. Des concentrations sériques élevées de copeptine ont une valeur pronostique indépendante des scores spécifiques de la cirrhose. Ce nouveau biomarqueur est donc un candidat potentiel pour améliorer les performances des scores actuellement disponibles.

CO-21 - Un rebond hémodynamique ou clinique survient-il à l'arrêt d'un traitement par bêtabloquants chez les malades atteints de cirrhose ?

Payance A. (1) ; Bissonette J. (1) ; Roux O. (1) ; Ekrief L. (1) ; Francoz C. (1) ; Nekachtali O. (1) ; Valla D. (1) ; Lebrec D. (2) ; Durand F. (1) ; Rautou PE. (1)

(1) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (2) INSERM U-24 - Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy.

Introduction : Il est parfois nécessaire d'arrêter un traitement par bêtabloquants (BBs) chez les malades avec hypertension portale. Le concept de rebond à l'arrêt brutal des BBs est fondé d'une part sur une étude chez le rat ayant montré un état transitoire d'hypersensibilité β -adrénergique à l'arrêt d'un traitement par propranolol, et d'autre part sur la description de rares cas isolés d'hémorragies digestives survenues quelques jours après l'arrêt des BBs. A ce jour, les conséquences hémodynamiques et cliniques d'un arrêt brutal des BBs n'ont pas été analysées dans une cohorte de malades atteints de cirrhose. Le but de ce travail était de déterminer si un rebond clinique et/ou hémodynamique survient chez des malades atteints de cirrhose à l'arrêt brutal d'un traitement par BBs.

Patients et Méthodes : Nous avons inclus dans cette étude prospective observationnelle tous les malades consécutifs avec cirrhose pour lesquels un cathétérisme cardiaque droit et un cathétérisme veineux hépatique ont été effectués dans notre unité de cathétérisme entre juin 2013 et mars 2015. Nous avons défini quatre groupes : le groupe "pas de BB" comprend les malades non habituellement traités par BBs, le groupe " ≤ 1 jour" comprend les malades ayant pris des BBs dans les 24 heures précédant le cathétérisme ; les groupes "2-3 jours" et " ≥ 4 jours" comprennent respectivement les malades ayant arrêté le traitement par BBs 2 ou 3 jours ou 4 jours et plus avant la date du cathétérisme. Les résultats ont été exprimés en médiane (interquartile).

Résultats : Cent cinquante malades ont été inclus (hommes, 76% ; âge médian, 57 ans ; cirrhose alcoolique, 75% ; volumineuses varices œsophagiennes, 73%). Les indications du cathétérisme cardiaque droit et hépatique étaient les suivantes : évaluation avant une transplantation hépatique (n=90) ou une chirurgie hépatique (n=8), évaluation de la sévérité de la cirrhose sous jacente (n=52). Les groupes "pas de BBs", " ≤ 1 jour", "2-3 jours" et " ≥ 4 jours" étaient composés respectivement de 81, 44, 11 et 14 malades. Aucune différence de gradient de pression hépatique n'a été observée entre les groupes " ≤ 1 jour" [18,5 mm Hg (15-23)], "2-3 jours" [17 mm Hg (13-23)] et " ≥ 4 jours" [19,5 mm Hg (17-26)]. L'index cardiaque était abaissé jusqu'à 3 jours après l'arrêt du traitement BBs. Les malades du groupe " ≥ 4 jours" avaient un index cardiaque significativement plus élevé que ceux des groupes " ≤ 1 jour" [4,6 (3,5-5,1) vs. 3,4 (2,6-4,0); p=0,001] et "2-3 jours" [4,6 (3,5-5,1) vs 3,1 (2,7-3,7); p=0,007]. Une augmentation de l'index cardiaque dans le groupe " ≥ 4 jours" comparativement au groupe « pas de BBs » était également observée avec une différence à la limite de la significativité [4,6 (3,5-5,1) vs. 3,7 (3,0-4,5); p=0,052]. Parmi les 25 malades des groupes "2-3 jours" et " ≥ 4 jours", la durée médiane d'arrêt du traitement par BBs était de 4 jours (3-6). Aucune hémorragie digestive n'a été observée pendant cette période d'arrêt du traitement.

Conclusion : L'arrêt brutal d'un traitement par BBs semble entraîner une majoration discrète de l'index cardiaque sans effet rebond sur le gradient de pression hépatique et sans augmentation du risque d'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes. L'arrêt d'un traitement par BBs chez les malades avec cirrhose et hypertension portale paraît envisageable sur une courte durée sans diminution progressive des doses et sans surveillance spécifique.

CO-22 - Description des caractéristiques initiales et des premiers événements survenus chez des patients atteints de cirrhose alcoolique compensée inclus dans la cohorte multicentrique prospective franco-belge (INCa – CIRRAL)

Ganne N. (1) ; Bourcier V. (1) ; Chaffaut C. (2) ; Archambeaud I. (3) ; Oberti F. (4) ; Perarnau JM. (5) ; Roulot D. (6) ; Louvet A. (7) ; Moreno C. (8) ; Dao MT. (9) ; Moirand R. (10) ; Goria O. (11) ; Nguyen-Khac E. (12) ; Pol S. (13) ; Henrion J. (14) ; Tran A. (15) ; Ozenne V. (16) ; Peron JM. (17) ; Carbonell N. (18) ; de Lédighen V. (19) ; Antonini TM. (20) ; Amiot X. (21) ; Perlemuter G. (22) ; Zarski JP. (23) ; Chevret S. (2)

(1) Hépatogastroentérologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy ; (2) Dbim, Hôpital Saint Louis, Paris ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Nantes - hôpital Saint-Jacques, Nantes ; (4) Service d'Hépatologie, CHU d'Angers, Angers ; (5) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Tours - Trousseau, Tours ; (6) Unité d'Hépatologie, Hôpital Avicenne, Bobigny ; (7) Service des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital C. Huriez, Lille ; (8) Service d'Hépatogastroentérologie, Erasme, Bruxelles, Belgique; (9) Hépatogastro-nutrition, CHU de Caen, Caen ; (10) Service des Maladies du Foie, CHU Pontchaillou, Rennes ; (11) Département Hépatogastro et nutrition, CHU de Rouen, Rouen ; (12) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU d'Amiens, Amiens ; (13) Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris ; (14) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de Jolimont, HAINE ST PAUL, Belgique ; (15) Pole digestif, CHU de Nice, Nice ; (16) Service d'Hépatogastroentérologie, HÔPITAL LARIBOISIERE, Paris ; (17) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Toulouse - Casselardit Ancely, Toulouse ; (18) Service d'Hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; (19) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital du Haut Lévêque, Pessac ; (20) Centre Hépatobiliaire, APHP Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (21) Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Hôpital Tenon, Paris ; (22) DHU Hepatinov, Inserm U996, Clamart ; (23) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble - Albert Michallon, Grenoble

Introduction : L'objectif de cette cohorte était d'évaluer l'incidence et les facteurs prédictifs des complications survenant au cours des cirrhoses alcooliques compensées, principalement le carcinome hépatocellulaire (CHC).

Patients et Méthodes : L'étude a été réalisée dans 26 centres (dont 2 en Belgique). Les critères d'inclusion étaient l'existence d'une cirrhose histologiquement prouvée liée à une consommation excessive d'alcool définie selon les critères de l'OMS pendant une durée totale de plus de 10 ans, compensée, sans co infection par les virus des hépatites B ou C. Les patients ont été prospectivement suivis dans le cadre du dépistage du CHC selon les recommandations de l'HAS.

Résultats : Entre le 6 octobre 2010 et le 19 mai 2015, 603 patients ont été inclus dans 22 centres actifs. A l'inclusion, sur les 552 patients analysables [âge médian 58,6 ans (IQR 51,4-64,4), hommes 67,2%, ancienneté de la cirrhose estimée par le délai médian depuis la biopsie de foie : 28 mois (9,3-77,3), antécédent de décompensation clinique 65,3%], 361 (69,6%) se déclaraient comme totalement sevrés (durée médiane sevrage : 28,1 mois) et 87 (16,8%) avaient une consommation déclarée d'alcool < 7 verres/ semaine (éthylotest négatif à l'inclusion 348 soit 80,6%). La majorité des patients étaient fumeurs (anciens 34,4%, actuels 39,4%) et avaient une consommation régulière de café (77,4% ; médiane 2 tasses/ jour ; ≥ 3 tasses/ jour chez 136 soit 38,5%). L'indice de masse corporelle médian était à 27,5 kg/m² et un syndrome métabolique défini selon les critères de la Fédération Internationale du Diabète (2005) était noté chez 20% des patients. Vingt-quatre patients (4,3%) présentaient un nodule hépatique dès le bilan d'inclusion, non hépatocyttaire dans 13 cas (angiome n=4, kyste biliaire n=9) et aspécifique ou interprété comme un nodule de régénération dans 11 cas. Après un suivi médian de 17 mois (6-27): i) un nodule hépatique a été observé chez 73 patients (incidence cumulée de nodule à 1 et 2 ans: 10,3% et 17,8%); ii) 18 CHC ont été recensés soit une incidence cumulée de CHC à 1 et 2 ans : 1,6% et 4,4% sans différence significative en

fonction du sevrage ou de la présence d'un syndrome métabolique; les tumeurs étaient uni ou multifocales dans 8 et 9 cas (1 forme infiltrante) et dans les critères de Milan dans 15 cas (83%) ; 38.8% des patients « in Milan » ont reçu un traitement curatif; iii) 85 patients ont présenté 1 événement de grade 3 ou 4 au cours du suivi (Survie sans événement à 2 ans 80,8%) et 41 sont décédés (survie globale à 2 ans 92,3%) dont 42.8% de causes hépatiques.

Conclusion : Chez les patients atteints de cirrhose alcoolique compensée inclus dans la cohorte CIRRAL: a) il existe une incidence annuelle élevée de l'ordre de 10% de nodules qui devront être soumis à une procédure d'imagerie complémentaire; b) l'incidence du CHC moyenne se situe à 3% par an si on se fonde sur l'incidence observée la 2ème année, suggérant que la surveillance échographique des patients atteints de cirrhose alcoolique est coût-efficace; c) en dépit d'un pourcentage élevé de « petits » CHC « in Milan » seulement moins de la moitié des patients ont reçu un traitement à visée curative suggérant la nécessité de développer les méthodes d'ablation percutanée chez ces patients; d) la mortalité à 2 ans atteint 7,7% chez ces patients remarquablement compliants.

CO-23 - Petits cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCA) et hépatocholangiocarcinomes (HCA) sur cirrhose : transplantation hépatique (TH) ou résection (RS)

De Martin E. (1, 2) ; Rayar M. (3) ; Bergeat D. (4, 5) ; Carvalho L. (3) ; Gelli M. (1) ; Adam R. (1) ; Castaing D. (1) ; Cherqui D. (1) ; Sa-Cunha A. (1) ; Samuel D. (1) ; Boleslawski E. (6) ; Boudjema K. (4) ; Vibert E. (1)

(1) Centre Hépato-Biliaire, APHP Hôpital Paul-Brousse, Villejuif ; (2) Unité 1193, INSERM, Villejuif ; (3) Transplantation hépatique, CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou, Rennes ; (4) Service de chirurgie hépatobiliaire et digestive, CHU Pontchaillou, Rennes ; (5) Université de Rennes 1, INSERM UMR991, Rennes ; (6) Chirurgie digestive et transplantation, CHU de Lille, Hôpital Claude Huriez, Lille

Introduction : L'indication de TH pour les petits CCA et/ou HCA en complication de la cirrhose est encore controversée. Le but de cette large étude multicentrique était d'évaluer les résultats à long terme de la transplantation pour des patients (pts) ayant un CCA/HCA retrouvé sur l'explant, en comparaison avec les pts réséqués pour les mêmes tumeurs.

Patients et Méthodes : L'étude a pris en compte tous les pts cirrhotiques transplantés avec un CCA/HCA sur la pièce, ou réséqués pour un CCA/HCA \leq 5cm, entre janv 2002 et août 2014, dans 3 centres français. Les données cliniques, biologiques, histologiques et les résultats sur 5 ans ont été comparés entre les 2 groupes de pts.

Résultats : Sur 60 patients avec un CCA ou HCA sur cirrhose, 38 ont été transplantés, 22 ont été réséqués. Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'âge, le sexe, le BMI, l'étiologie de la cirrhose, le type de tumeur (CCA ou HCA), la présence d'un seul ou de plusieurs nodules, ni le niveau d'AFP. Le score de MELD était significativement plus élevée chez les pts TH, ainsi que le nombre de nodules [2 (1-11) pour les pts TH contre 1 (1-9) pour les patients RS, $p=.000$]. Le diamètre de la lésion était plus grand chez les pts RS [31 (15-50) contre 19 (5-40) $p=.000$]. L'intervalle entre le diagnostic de la tumeur et l'intervention était plus long chez les pts TH: 11 (1-40) mois contre 4 (1-95) pour les pts RS, ($p=.005$). Le suivi médian est comparable (TH: 37 (5-126) mois et RS: 26 (2-122) mois, ($p=.238$)). La survie globale à 1, 3 et 5 ans après intervention est supérieure chez les pts TH par rapport aux pts RS (92%, 79% et 75% contre 89%, 59% et 34%, respectivement $p=.030$). La récurrence à 1, 3 et 5 ans après intervention est inférieure chez les pts TH (11%, 15% and 20% contre 31%, 58% et 66%, $p=.001$). L'analyse multivariée montre que la TH représente un facteur indépendant de meilleure survie et de faible récurrence.

	TH patients N=38	RS patients N=22	p
Age, médian	58.6 (41-71)	61 (48-72)	.326
BMI, médian	27 (17-43)	27.5 (24-33)	.391
Sexe M/F n (%)	32 (84.2)/6 (15.8)	17 (77.3)/5 (22.7)	.512
Cirrhose Alcoolique n (%)	24 (63.2)	16 (72.7)	.350
Cirrhose Virale n (%)	7 (18.4)	4 (18.2)	
Cirrhose Autre étiologie n (%)	7 (18.4)	2 (9.1)	
CCA n (%)	25 (65.8)	19 (86.4)	.077
HCA n (%)	12 (31)	3 (13.6)	
CCA/HCA n (%)	1 (2.6)	-	
Single nodule n (%)	24 (63)	18 (82)	.133
Nodules nombre, médiane	2 (1-11)	1 (1-9)	.000
Diamètre max médiane, mm	19 (5-40)	31 (15-50)	.000
MELD médian	14 (5-39)	9 (6-14)	.035

AFP médian	6.8 (2-338)	6 (1-53)	.526
------------	-------------	----------	------

Conclusion : Les petits cholangiocarcinomes ou hépatocholangiocarcinomes intra-hépatiques développés sur cirrhose doivent être considérés comme une indication de transplantation hépatique compte tenu de la meilleure survie au long cours et du faible taux de récurrence obtenus en comparaison avec la résection chirurgicale.

CO-24 - Activité antitumorale induite par le sorafenib en préopératoire chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) opérable: résultats de l'étude néoadjuvante de phase 2 BIOSHARE (GERCOR IRC)

Bouattour M. (1) ; Fartoux L. (2) ; Rosmorduc O. (2) ; Vibert E. (3) ; Costentin C. (4) ; Soubrane O. (5) ; Scatton O. (6) ; Ronot M. (7) ; Castera L. (1) ; Garnier M. (8) ; De Gramont A. (8) ; Belghiti J. (5) ; Paradis V. (9) ; Tijeras-Raballand A. (10) ; Hadengue A. (11) ; Brusquant D. (11) ; Chibaudel B. (11) ; Raymond E. (8) ; Faivre S. (8)

(1) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; (3) Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (4) Service d'Hépatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (5) Service de chirurgie hépatobiliaire, Hôpital Beaujon, Clichy ; (6) Chirurgie hépatobiliaire, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; (7) Service de radiologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (8) Oncologie médicale, Centre Hospitalo-Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne, Suisse ; (9) INSERM U-773 CRB3 - Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy ; (10) Aarec filia research, AAREC Filia Research, Paris ; (11) Gercor, Gercor, Paris

Introduction : Un traitement néoadjuvant offre l'opportunité d'évaluer de nouvelles molécules à des stades précoces et permet une étude directe de la biologie tumorale. Cette étude multicentrique de phase II a eu pour objectif d'étudier l'activité antitumorale du sorafenib (incluant les modifications radiologiques, histologiques et moléculaires) chez les patients atteints de CHC opérables.

Patients et Méthodes : Un traitement préopératoire par sorafenib à la dose de 400 mg x 2 par jour a été administré pour une durée de 4 semaines consécutives, suivi de la chirurgie d'exérèse réalisée 1 semaine après l'arrêt du sorafenib. L'objectif principal était l'activité antitumorale et les modifications des biomarqueurs plasmatiques & histologiques sur des paires de biopsies réalisées initialement et après traitement par sorafenib. Les objectifs secondaires étaient : le profil de sécurité, le taux de résection R0 et les complications post-chirurgicales éventuelles. Les caractéristiques de la maladie résiduelles ont été analysées sur la pièce chirurgicale.

Résultats : Parmi 30 patients qui avaient consenti à l'étude, 29 ont été inclus et 28 patients étaient évaluable pour les analyses de sécurité. Chez 3 patients, le traitement néoadjuvant par sorafenib n'a pu être achevé à cause de toxicité limitante : SMP grade 3 (10 jours), rash grade 3 (12 jours) et rash, diarrhée et HTA grade 3 (J14). Vingt-cinq patients (21 hommes, âge médian : 61,5 ans) sont finalement évaluable pour l'objectif principal. Tous les patients évaluable sont Child A, 14 (56%) présentaient une maladie chronique du foie sans cirrhose, 9 (36%) avec cirrhose et 2 patients (8%) n'avaient pas de maladie hépatique sous-jacente. La taille médiane de la tumeur initiale était de 37 mm (17-220 mm) et 21 patients (84%) avaient une lésion unique. La durée et la dose médianes du sorafenib étaient respectivement de 28 jours (21-35 j) et 793 mg/j (447-843 mg/j). Le sorafenib en préopératoire a montré un bon profil de sécurité. Selon les critères RECIST, tous les patients avaient une maladie stable après 4 semaines de traitement. Parmi 14 patients évalués selon les critères mRECIST et Choi, une réponse objective était observée chez 4 (29%) et 7 (50%) des patients, respectivement. Tous les patients évaluable ont été opérés et la durée médiane d'hospitalisation était de 8 jours (4-59 jours). Aucune complication post-opératoire inattendue n'a été constatée. Chez 22 patients (88%), la résection était considérée comme R0. L'analyse de la pièce opératoire a montré une invasion macrovasculaire, microvasculaire et des nodules satellites dans 12%, 48% et 36% des cas, respectivement. Parmi 20 patients évaluable, une nécrose intratumorale a été retrouvée chez 13 patients. Des biomarqueurs tissulaires pré- et post-thérapeutiques (Vimentine, CK19, E-Cadhérine, N-Cadhérine, CK7, MIB1, CD31, VEGF, CD133, CA9, p-S6, c-MET, CXCR4) et plasmatiques (VEGF-C, Ang2, PIGF, c-KIT, SDF-1, HGF, TGFβ1) sont actuellement analysés ; les résultats seront présentés durant le congrès.

Conclusion : L'étude BIOSHARE préopératoire a montré un profil de sécurité adéquat en termes de tolérance du sorafenib et de la procédure chirurgicale. Ce traitement néoadjuvant de courte durée par sorafenib a montré une efficacité prometteuse en termes de réponse tumorale (mRECIST et Choi) et devrait permettre une évaluation détaillée des modifications moléculaires observées dans les tissus tumoraux des patients.

CO-25 - La sévérité de la NAFLD est associée à une dysbiose intestinale et à une modification des fonctions métaboliques du microbiote intestinal

Boursier J. (1) ; Mueller O. (2) ; Barret M. (3) ; Machado M. (4) ; Fizanne L. (5) ; Guy DC. (6) ; Rawls J. (2) ; David L. (2) ; Hunault G. (5) ; Oberti F. (1) ; Calès P. (1) ; Diehl AM. (4)

(1) Service d'Hépatologie, CHU d'Angers, Angers ; (2) Center for genomics of microbial systems, Duke University, Durham, États-Unis ; (3) UMR1345 institut de recherches en horticulture et semences, sfr4207 quasav, INRA, Beaucozé ; (4) Division of gastroenterology, department of medicine, Duke University, Durham, États-Unis ; (5) Laboratoire hifih ea3859, Université, Angers ; (6) Department of pathology, Duke University, Durham, États-Unis

Introduction : Les études animales ont suggéré le rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie de la NAFLD. Cependant, il existe très peu de données sur l'existence d'une dysbiose intestinale dans la NAFLD humaine. Notre objectif était d'évaluer l'association entre dysbiose intestinale et sévérité de la NAFLD dans une cohorte bien caractérisée de patients incluant tout le spectre des lésions de NAFLD (stéatohépatite, fibrose).

Patients et Méthodes : Cinquante-sept patients avec une NAFLD prouvée histologiquement ont été inclus. La composition taxonomique du microbiote intestinal a été déterminée par séquençage de l'ARN 16S ribosomal des échantillons de selles.

Résultats : Trente patients avaient une fibrose minimale F0/1 (classification du NASH CRN) dont 10 avec une NASH, et 27 avaient une fibrose significative $F \geq 2$ dont 25 avec une NASH. L'abondance relative du genre *Bacteroides* était significativement augmentée et celle des *Prevotella* diminuée chez les patients avec une NASH. L'abondance relative du genre *Ruminococcus* était significativement augmentée chez les patients avec une fibrose significative. L'analyse multivariée incluant âge, sexe, syndrome métabolique, transaminases sériques, gammaGT, CRP ultrasensible, et composition du microbiote montrait que l'abondance relative des *Bacteroides* était indépendamment associée à la NASH, et celle des *Ruminococcus* à la fibrose significative. La stratification selon l'abondance de ces 2 bactéries individualisait 3 sous-groupes de patients dans lesquels la sévérité de la NAFLD était significativement différente. Selon une prédiction du profil métagénomique, la sévérité de la NAFLD était associée avec un enrichissement du microbiote intestinal en voies de signalisation KEGG impliquées dans le métabolisme des glucides (métabolisme de l'amidon et du sucrose, voie des pentoses phosphates, interconversions pentose et glucuronate, métabolisme du pyruvate, métabolisme du glyoxylate et du dicarboxylate), le métabolisme des lipides (protéines de biosynthèse des lipides, métabolisme des sphingolipides), et le métabolisme des acides aminés (métabolisme de l'arginine et de la proline, métabolisme des cyanoamino acides).

Conclusion : La sévérité de la NAFLD est associée à une dysbiose intestinale et une altération des fonctions métaboliques du microbiote intestinal. Les *Bacteroides* sont indépendamment associés à la présence d'une NASH et les *Ruminococcus* à celle de la fibrose. L'analyse du microbiote intestinal ajoute ainsi de l'information aux facteurs de risque classiques, et l'altération de la fonction métabolique du microbiote suggère de nouvelles pistes physiopathologiques.

CO-26 - L'introduction précoce de l'immunoglobuline de l'hépatite B (Ig anti HBs) par voie sous-cutanée (SC) assure une prévention efficace de la réinfection par le virus de l'hépatite B (VHB) après transplantation hépatique

Samuel D. (1) ; Zoulim F. (2)

(1) Centre Hépato-biliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de l'Hotel Dieu, Lyon

Introduction : L'Immunoglobuline (Ig) anti-HBs sous-cutanée (Zutectra®) dans le traitement d'entretien des patients transplantés hépatiques garantit un taux sérique minimal d'anticorps dirigés contre l'antigène de surface du virus de l'hépatite B > 100 UI/l, le seuil minimum pour une prévention efficace de la réinfection par le VHB. Il n'existe pas de données relatives au traitement SC précoce.

Patients et Méthodes : Etude internationale multicentrique prospective ouverte à un bras, incluant des patients ADN VHB négatifs, transplantés hépatiques à la suite d'une infection par le VHB, traités à partir du 8ème au 18ème jour post-transplantation par l'Ig anti-HBs SC (500 ou 1000 UI une fois par semaine ou toutes les deux semaines) en relais de l'Ig anti-HBs IV. Les patients devaient être négatifs pour l'AgHBs au moment de la transition et ont été suivis 6 mois post transplantation. Tous les patients recevaient de façon concomitante un analogue nucléos(t)idique anti VHB. L'auto-injection (ou l'injection par un soignant) pouvait être débutée dès la 2ème semaine si le taux minimum d'anti-HBs était > 100 UI/l. Le critère principal d'efficacité était le taux d'échec sur 6 mois, défini comme un taux sérique d'Ig anti-HBs ≤ 100 UI/l ou une réinfection par le VHB avec un taux sérique d'Ag-HBs > 100 UI/l.

Résultats : Quarante-neuf patients ont été recrutés (dont 20 en administration hebdomadaire et 29 en administration bimensuelle) ; 47 patients (95,9 %) ont poursuivi le traitement jusqu'au 6ème mois. A la semaine 14, l'auto-administration complète ou l'administration par un soignant était réalisable pour 47 patients. Aucun échec thérapeutique n'a été observé au cours de la période de l'étude (6 mois), tous les patients ont maintenu des taux sériques d'anticorps anti-HBs ≥ 100 UI/l et sont restés négatifs pour l'AgHBs et l'ADN VHB. Les taux moyens d'Ig anti-HBs ont diminué après le 6ème mois. Aucun symptôme clinique compatible avec une réinfection par le VHB n'a été observé. Un seul événement indésirable non grave (léger hématome au site d'injection) a été évalué comme étant imputable au traitement. Aucun événement indésirable grave imputable au traitement n'a été observé. Les 44 patients ayant complété un questionnaire de fin d'étude étaient satisfaits de leur traitement et considéraient l'injection SC comme étant pratique.

Conclusion : L'instauration précoce de l'Ig anti-HBs SC (entre les jours 8 à 18) après transplantation hépatique permet le maintien des taux sériques d'anticorps anti-HBs garantissant la prévention efficace d'une réinfection par le VHB chez tous les patients. Le traitement a été bien toléré. L'auto-administration de l'Ig anti-HBs SC avec l'utilisation concomitante d'agents virostatiques contre le VHB apparaît comme une stratégie efficace et adaptée pour la prévention de la réinfection du greffon par le VHB.

JOURNEES DE L'AFEF 2015

Communications Orales

Sessions parallèles – AFEF 3
Auditorium St-Exupéry – Niveau 2

Jeudi 1^{er} octobre

CO-27 - Le TIPS réalisé avec des prothèses couvertes améliore la survie sans transplantation des patients atteints d'une cirrhose compliquée d'une ascite récidivante : résultats d'une étude randomisée multicentrique

Cabarrou P. (1) ; Bureau C. (1) ; Thabut D. (2) ; Oberti F. (3) ; Dharancy S. (4) ; Carbonell N. (5) ; Bouvier A. (6) ; Mathurin P. (4) ; Otal P. (7) ; Peron JM. (1) ; Vinel JP. (1)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Purpan CHU Toulouse ; (2) USI Hépatogastroentérologie, APHP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (3) Service d'Hépatologie, CHU d'Angers ; (4) Service d'Hépatologie, CH Régional Universitaire de Lille ; (5) Service d'Hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; (6) Service de radiologie, CHU Angers ; (7) Radiologie, CHU Toulouse

Introduction : Le TIPS est efficace pour prévenir la récurrence de l'ascite des patients atteints d'une cirrhose mais son impact sur la survie reste modéré voire controversé. Le taux élevé de dysfonction des prothèses non couvertes pourrait avoir atténué les effets bénéfiques du TIPS dans cette indication. L'utilisation de prothèses couvertes permet de diminuer ce risque de dysfonction et améliore le pronostic. L'objectif principal de cette étude était de comparer la survie sans transplantation des patients atteints d'une cirrhose compliquée d'une ascite récidivante traités par TIPS réalisé avec une prothèse couverte à celle des patients traités par paracentèse + perfusion d'albumine (P+A).

Patients et Méthodes : Entre Août 2005 et Novembre 2012, tous les patients atteints d'une cirrhose avec au moins 2 paracentèses de grand volume ont été considérés pour inclusion. Le critère de jugement principal était la survie sans transplantation à 1 an. Les objectifs secondaires étaient les taux de récurrence de l'ascite et d'échec de traitement, le risque de survenue d'une encéphalopathie hépatique, les taux de survenue des autres complications de la cirrhose, le nombre de jours d'hospitalisation au cours de l'année après l'inclusion.

Résultats : Soixante-deux patients ont été inclus (29 dans le groupe TIPS et 33 dans le groupe P+A). Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes. La médiane de suivi était de 365 jours, un patient dans chaque groupe a été perdu de vue. Les taux actuariels de survie sans transplantation à 1 an étaient de 93 % [IC 95 % 82%-100 %] et 52 % [IC 95 % 34%-60 %] dans le groupe TIPS et P+A, respectivement ($p=0.003$). Le nombre total dans l'année de paracentèses était de 32 ($1,0 \pm 1,6$ par patient) dans le groupe TIPS et 320 dans le groupe P+A ($10,1 \pm 7,0$ par patient) ($p<0,05$). La quantité totale d'albumine perfusée était de 2061 g dans le groupe TIPS et 17727 g dans le groupe paracentèse ($p<0,05$). Dans le groupe P+A, 15 patients ont été traités par TIPS au cours du suivi pour les raisons suivantes : 14 ont nécessité plus de 6 ponctions en moins de 3 mois, un a présenté plusieurs ruptures de varices œsophagiennes. Les taux actuariels d'encéphalopathie hépatique étaient de 35 % dans les 2 groupes. Les taux de complications liées à l'HTP et herniaires étaient plus élevés dans le groupe P+A. Le nombre de jours d'hospitalisation par patient était significativement diminué dans le groupe TIPS (17 ± 28 vs 35 ± 40 $p = 0.04$).

Conclusion : Le TIPS réalisé avec des prothèses couvertes permet une amélioration de la survie sans transplantation à un an chez des patients atteints d'une cirrhose compliquée d'une ascite récidivante.

CO-28 - La variabilité inter-observateur est élevée pour le diagnostic d'hémorragie active à l'endoscopie chez des patients avec cirrhose et hémorragie par rupture de varices

Tripon S. (1) ; Rudler M. (1) ; Mallet M. (1) ; Bureau C. (2) ; Thabut D. (1)

(1) USI, Service d'Hépatogastroentérologie, APHP, UPMC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ;
(2) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Purpan CHU Toulouse

Introduction : Les recommandations internationales préconisent de poser un TIPS aux patients avec cirrhose Child B et rupture de varices avec hémorragie active à l'endoscopie. Cependant, il n'y a pas de données permettant de dire que l'hémorragie active est prédictive d'un pronostic défavorable chez les patients Child B. De plus, c'est un critère subjectif dont la variabilité inter-observateur n'a jamais été déterminée. Le but de ce travail était de d'évaluer la variabilité inter-observateur pour le diagnostic d'hémorragie active chez des patients avec cirrhose et hémorragie digestive haute sur hypertension portale (HTP).

Patients et Méthodes : Tous les patients hospitalisés en Unité de Soins Intensifs d'Hépatogastroentérologie entre Octobre 2014 et mai 2015 ayant une cirrhose et une hémorragie digestive haute (HDH) ont été inclus prospectivement. Les patients ont été traités selon les recommandations de Baveno V. Les endoscopies ont été réalisées par un endoscopiste expérimenté, et filmées. Quatre hépatologues séniors ont analysé les films en aveugle du jugement des autres hépatologues. La variabilité inter-observateur pour le diagnostic d'hémorragie active était évaluée par des tests Kappa.

Résultats : Deux cent vingt-quatre évaluations ont été faites chez 56 patients avec cirrhose et HDH. Les caractéristiques des patients étaient les suivantes : sexe masculin 66,1% ; âge $60 \pm 11,9$; causes de la cirrhose : alcool=52%, virus=20%, autres=28% ; Child A/B/C=12/36/52% ; score de MELD $18,8 \pm 7$; choc initial=23%, cause de l'hémorragie digestive : rupture de varices oesophagiennes 50%, rupture de varices cardio-tubérositaires 11%, ulcère peptique 5%, gastropathie d'HTP 5%, autres 29%. La variabilité inter-observateur était faible pour le diagnostic étiologique de l'HDH ($\kappa=0,76$, IC 95% : 0,54-0,88). En revanche, elle était élevée pour le diagnostic d'hémorragie active ($\kappa=0,55$, IC 95% : 0,35-0,70). La pose d'un TIPS précoce était indiquée chez 6 malades avec cirrhose Child B et hémorragie active. La variabilité interobservateur était aussi élevée chez ces patients ($\kappa=0,45$, IC 95% : 0,24-0,60).

Conclusion : La variabilité inter-observateur était élevée pour l'évaluation de l'hémorragie active chez des malades avec cirrhose et HDH. Ce critère ne devrait plus être utilisé pour l'indication d'un TIPS précoce.

CO-29 - Effet délétère des bêtabloquants au cours de la cirrhose compliquée d'ascite réfractaire : rôle de la dysfonction myocardique

Giannelli V. (1) ; Roux O. (1) ; Rautou PE. (1) ; Weiss E. (2) ; Moreau R. (3) ; Lebrec D. (4) ; Durand F. (1) ; Francoz C. (1)

(1) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (2) Anesthésie - réanimation, Hôpital Beaujon, Clichy ; (3) INSERM CRB3 - Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (4) INSERM U-24 - Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Introduction : Il a été récemment suggéré que les bêta-bloquants non cardiosélectifs (BBNS) augmentaient le risque de mortalité chez les cirrhotiques ayant une ascite réfractaire (AR) et que les BBNS augmentaient le risque de la dysfonction circulatoire après paracentèse. Les mécanismes à l'origine de ces phénomènes sont mal connus. Le but de ce travail était de décrire l'effet des BBNS sur l'hémodynamique splanchnique et systémique chez des patients cirrhotiques ayant une AR candidats à la transplantation hépatique (TH).

Patients et Méthodes : Cinq cent quatre-vingt-trois cirrhotiques évalués pour une première TH de 1997 à 2013 ont été étudiés. 74% étaient des hommes, l'âge moyen était de 52 ans. La cause de la cirrhose était l'alcool chez 43%, l'hépatite C chez 24%, l'hépatite B chez 11%. 29% des malades avaient un carcinome hépatocellulaire. 196 patients (34%) avaient une AR dont 51 % étaient traités par BBNS. Le score MELD était comparable dans les groupes AR et non-AR (17 vs 16), de même que la proportion de malade traités par BBNS (51%). En plus du bilan biologique et morphologique réalisés au moment de l'évaluation pour la TH, tous les patients avaient un cathétérisme cardiaque droit avec mesure des hémodynamiques splanchnique et systémique ainsi qu'un calcul du travail cardiaque (Indice de travail systolique du ventricule gauche et droit, ITSVG et ITSVD).

Résultats : La mortalité en liste d'attente était plus élevée chez les malades AR comparé aux malades non-AR (62% vs 38% à un an, $p=0,01$). Les malades avec AR avaient significativement un gradient porto-sus-hépatique plus élevé, une pression artérielle moyenne (PAM) et une fréquence cardiaque (FC) plus basses que les malades sans AR. L'index cardiaque (IC) et les résistances vasculaires systémiques (RVS) étaient comparables dans les deux groupes. En revanche, les patients avec AR avaient un ITSVG et un ITSVD significativement plus bas que les patients sans AR. Les BBNS diminuaient significativement la PAM, la FC et l'IC chez les malades avec ou sans AR. Chez les patients sans AR, les BBNS ne modifiaient pas l'ITSVG (57 ± 15 vs 60 ± 21 g.m/m², ns) alors que chez les patients avec AR, l'administration de BBNS s'accompagnait d'une diminution significative de l'ITSVG (48 ± 15 vs 56 ± 15 , $p<0.001$), sous le seuil de la valeur normale.

Conclusion : Notre étude confirme que les patients cirrhotiques avec AR sont à risque plus élevé de décès en attente de TH. Nos résultats suggèrent que les BBNS pourraient contribuer à la dégradation de la fonction cardiaque chez ces patients. En cas d'AR, et indépendamment du score MELD, l'augmentation de la mortalité pourrait être liée à une dysfonction myocardique indépendante de l'index cardiaque, et caractérisée par une incapacité d'adaptation du travail du cœur gauche à l'occasion d'un stress.

CO-30 - Score prédictif de survenue du carcinome hépatocellulaire (CHC) pour la prédiction individualisée du cancer du foie chez 1080 patients ayant une cirrhose compensée liée au VHC inclus dans la cohorte prospective française multicentrique ANRS CO12 CirVir

Ganne N. (1) ; Bourcier V. (1) ; Layese R. (2) ; Talmat N. (1) ; Petrov - Sanchez V. (3) ; Marcellin P. (4) ; Guyader D. (5) ; Pol S. (6) ; Larrey D. (7) ; de Lédighen V. (8) ; Ouzan D. (9) ; Zoulim F. (10) ; Trinchet JC. (1) ; Nahon P. (1) ; Roudot Thoraval F. (11) ; cohorte ANRS CO12-CirVir

(1) Hépatogastroentérologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy ; (2) Santé Publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (3) ANRS, Paris ; (4) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (5) Service des Maladies du Foie, CHU Pontchaillou, Rennes ; (6) Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris ; (7) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Saint-Eloi, Montpellier ; (8) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital du Haut Lévêque, Pessac ; (9) Service d'Hépatologie Vidéo Endoscopie, Institut A. Tzanck, Saint-Laurent-du-Var ; (10) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de l'Hotel Dieu, Lyon ; (11) Santé publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Introduction : Cette étude a pour but de créer et valider un score prédictif pour affiner la prédiction du risque individuel de survenue d'un CHC chez des patients ayant une cirrhose virale C compensée inclus dans la cohorte prospective française multicentrique ANRS CO12 CirVir (1).

Patients et Méthodes : Parmi les 1323 patients atteints de cirrhose virale C inclus dans la cohorte, 720 et 360 patients ont été sélectionnés de manière aléatoire pour servir respectivement d'échantillon d'apprentissage et de validation. Un modèle de Cox multivarié a été utilisé pour définir les facteurs associés au risque de CHC dans cette population, pour ensuite construire des nomogrammes évaluant le risque individuel.

Résultats : Pendant un suivi moyen de 51 mois, 103 (14%) et 39 (11%) patients ont développé un CHC, respectivement dans les cohortes d'apprentissage et de validation. Selon le modèle, 5 variables étaient indépendamment associées à la survenue du CHC dans la cohorte d'apprentissage :

Facteurs	Coefficient	HR	IC 95% HR	P-value	Score
Age >50 ans	0.661	1.94	[1.15 ; 3.25]	0.012	2
Consommation excessive d'alcool passée	0.443	1.56	[1.02 ; 2.38]	0.04	1
Taux plaquettes (x 10 ⁹ / mm ³)				< 0.001	
< 100	0.937	2.55	[1.53 ; 4.26]	< 0.001	3
[100 ; 150]	0.575	1.78	[1.05 ; 3.02]	0.034	2
GGT (UI/l) > N	0.638	1.89	[1.07 ; 3.35]	0.028	2
ARN VHC positif en fin de suivi	1.548	4.70	[2.61 ; 8.48]	< 0.001	5

Un score à 13 points a été élaboré à partir de la cohorte d'apprentissage combinant ces 5 variables. Ce score a été obtenu par une transformation linéaire (x3) arrondie des coefficients. La population était stratifiée selon ce score en 4 groupes, avec l'augmentation progressive du risque de survenue du CHC allant de 0 à 20% à 3 ans, et de 0 à 37% à 5 ans, pour les patients ayant le risque le plus faible (score ≤ 2) et le plus élevé (score ≥ 11), respectivement ; ces risques ont été validés dans le second échantillon. Les AUC pour la prédiction à 1 an et 3 ans dans la cohorte d'apprentissage étaient respectivement 0.73 [0.62; 0.85] et 0.74 [0.68;0.79]. A partir de ce score, un nomogramme a été construit, permettant de prédire le risque individuel de survenue du CHC à 1, 3 et 5 ans en fonction du niveau du score.

Conclusion : En utilisant 5 variables indépendamment prédictives du risque de survenue de CHC - 4 variables initiales prises en compte à l'inclusion (âge, consommation excessive d'alcool passée, taux de plaquettes, niveau de GGT) et l'ARN VHC qualitatif en fin de suivi - un score a été construit pour prédire le risque individuel de survenue du CHC chez des patients ayant une cirrhose virale C avec ou sans réponse virologique prolongée. Une validation externe dans une population non française est toutefois nécessaire.

CO-31 - Un nouveau score basé sur l'explant hépatique permet une prédiction individualisée du risque de récurrence après transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire et la stratification des patients en vue d'un traitement adjuvant post-greffe

Contentin C. (1) ; Amaddeo G. (1) ; Duvoux C. (1) ; Calderaro J. (2) ; Luciani A. (3) ; Laurent A. (4) ; Mallat A. (1) ; Roudot Thoraval F. (5) ; Groupe français d'étude sur la transplantation hépatique et le carcinome hépatocellulaire

(1) Service d'Hépatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (2) Anatomopathologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (3) Service d'Imagerie Médicale, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (4) Service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (5) Santé publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Introduction : Après transplantation hépatique (TH) pour carcinome hépatocellulaire (CHC), un modèle de prédiction de la récurrence du CHC post-TH standardisé serait utile pour identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement adjuvant post TH ou d'une adaptation précoce du traitement immunosuppresseur. Nous avons récemment comparé les performances de 4 modèles de prédiction de récurrence post-TH à partir de l'explant hépatique (EASL 2015 P0039). Dans cette étude, le modèle "Up to seven", utilisant 2 variables (taille du plus gros nodule et nombre de nodules sur l'explant) semblait être le meilleur modèle pour identifier les patients à haut risque de récurrence. Le but de cette étude a été d'établir un nouveau score prédictif de récurrence fondé sur l'explant, incluant l'invasion vasculaire et la différenciation tumorale comme facteurs prédictifs de récurrence et de le comparer au modèle "up to seven".

Patients et Méthodes : Deux modèles de prédiction de la récurrence ont été construits à partir de l'étude uni et multivariée des facteurs prédictifs de récurrence histo-pathologique de l'explant hépatique dans une cohorte de 372 patients transplantés pour CHC entre 2003 et 2005 et suivis pendant 5 ans. Le New score 1, en 9 points, incluait toutes les variables prédictives histologiques indépendantes (nombre de nodules, taille du plus gros nodule, différenciation tumorale, invasion micro/macrovasculaire, extension tumorale (uni or bilobaire)). Le New score 2, en 11 points, incluait toutes les variables du new score 1 à l'exception de la différenciation tumorale (une variable qui n'est pas systématiquement disponible). Les performances de ces 2 scores et du modèle "up to seven" pour prédire le taux de récurrence à 5 ans étaient évaluées par l'AUC des courbes ROC qui étaient comparées par la méthode de Hanley&McNeil.

Résultats : Le modèle "Up to seven" identifiait 2 groupes à risque distinct de récurrence du CHC à 5 ans ($10.8 \pm 2.2\%$ si score ≤ 7 ; $54,5 \pm 4,5\%$ si score > 7). Les New scores 1 et 2 identifiaient 4 groupes de patients avec des risques de récurrence allant de 10% à plus de 70% à 5 ans. Les AUC étaient 0.7915 [$0.73394 - 0.84907$] pour le modèle "Up to seven", 0.7881 [$0.73135 - 0.8448$] pour le New score 1 et 0.7889 [$0.7352 - 0.8427$] pour le New score 2 ($p=0.743$). La différenciation tumorale n'améliorait pas la performance pour la prédiction du taux de récurrence à 5 ans (Newscore 1 vs New score 2, $p=0.49$). Avec le New score 2, un nomogramme basé sur la valeur du score a été construit permettant d'estimer le taux de récurrence à 1, 3 et 5 ans post TH.

Conclusion : 1-Le modèle « up to seven » initialement conçu pour prédire la mortalité post-opératoire permet également de prédire la récurrence post-greffe. 2-Un nouveau score fondé sur les données de l'explant hépatique a une performance similaire au modèle "up to seven" pour prédire le taux de récurrence à 5 ans mais permet une prédiction plus individualisée du risque de récurrence et peut être proposé pour déterminer les patients candidats à un traitement adjuvant post TH.

CO-32 - L'adéno-associated virus de type 2 (AAV2) est responsable de mutagénèses insertionnelles dans les carcinomes hépatocellulaires humains

Nault JC. (1) ; Datta S. (2) ; Imbeaud S. (3) ; Franconi A. (2) ; Mallet M. (2) ; Couchy G. (2) ; Letouze E. (2) ; Pilati C. (4) ; Verret B. (4) ; Blanc JF. (5) ; Balabaud CP. (6) ; Calderaro J. (7) ; Laurent A. (8) ; Letexier M. (9) ; Bioulac-Sage P. (10) ; Calvo F. (4) ; Zucman-Rossi J. (2)

(1) Service d'Hépatologie, Groupe hospitalier Paris-Seine-Saint Denis, Hôpital Jean Verdier, APHP, Bondy ; (2) Service d'Hépatologie, Inserm U1162, Paris ; (3) U1162, INSERM, Paris ; (4) U1162, Inserm, Paris ; (5) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Bordeaux - Hôpital Saint-André, Bordeaux ; (6) U1053, Inserm, Bordeaux ; (7) Anatomopathologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (8) Service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (9) Intégragen, Evry, Paris ; (10) Anatomie Pathologique, CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin, Bordeaux

Introduction : De nouveaux facteurs de risques de carcinomes hépatocellulaires (CHC) restent à être identifiés en particulier chez ceux développés sur foie non fibreux. L'identification d'un fragment d'AAV2 (un virus à ADN déficient considéré comme non pathogénique et utilisé comme vecteur en thérapie génique) inséré dans le génome d'un CHC nous a poussée à rechercher ce virus dans une large série de tumeurs.

Matériels et Méthodes : Nous avons cherché des séquences AAV2 dans 193 CHC ainsi que dans les foies non-tumoraux correspondant par PCR puis par séquençage haut débit. L'expression des gènes ciblés par l'insertion virale a été analysée par qRT-PCR et les échantillons insérés par RNA-seq. La conséquence fonctionnelle de l'intégration d'AAV2 a été analysée dans les lignées HuH6 et HuH7.

Résultats : Parmi 193 CHC, nous avons mis en évidence une insertion clonale d'AAV2 dans 11 tumeurs (5%) non présente dans les foies non tumoraux. Dans un CHC, nous avons trouvé 208 paires de bases (pb) d'AAV2 dans le promoteur de *TERT* (codant pour la télomérase reverse transcriptase). L'insertion d'AAV2 entraînait une augmentation de l'activité luciférase sous le contrôle du promoteur de *TERT* dans HuH6 et HuH7. Dans 4 CHC, nous avons mis en évidence une insertion clonale somatique d'AAV2 (219-1975 pb) dans l'intron 2 de *CCNA2* (codant pour cyclin A2, une protéine du cycle cellulaire). L'analyse par RNA-seq de 3 CHC avec insertion d'AAV2 dans *CCNA2* a montré une surexpression des transcrits matures de *CCNA2* dans tous les cas avec dans 2 cas la co-existence de transcrits immatures. Dans ces 3 cas, nous avons observé soit la création d'un nouveau site de splice soit la présence de transcrits immatures dues à l'utilisation de sites polyA du virus pour terminer la transcription au lieu du classique polyA du génome humain. Dans *CCNE1* (codant pour Cyclin E1, une protéine du cycle cellulaire), nous avons identifié 3 CHC avec des insertions d'AAV2 (221-368 pb) à 15kb du 5'UTR, dans l'exon 1 et l'intron 4. Le RNAseq de 2 cas a montré la présence d'une surexpression des transcrits matures de *CCNE1*. Dans 2 autres CHC, nous avons mis en évidence une insertion clonale somatique d'AAV2 (210 et 301 pb) dans le 3'UTR de *TNFSF10* (codant pour le récepteur TRAIL). Le RNAseq de ces tumeurs a montré une surexpression des transcrits matures de *TNFSF10* avec cependant une fin de transcription observée au niveau du polyA viral et non pas humain. Enfin, l'insertion d'AAV2 entraînait une augmentation de l'activité luciférase sous le contrôle du 5'UTR de *TNFSF10* dans HuH6 et HuH7. Dans un dernier CHC, nous avons identifié une insertion clonale somatique d'AAV2 dans l'exon 3 de *KMT2B* (codant pour MLL4, une histone méthyl transférase). Dans tous les cas, nous avons confirmé par RT-PCR quantitative une surexpression du gène inséré par rapport aux foies non tumoraux. Dans 10 des 11 CHC, l'insertion d'AAV2 incluait une région minimale commune située au niveau de la zone en 3' inverse tandem repeat du virus. Enfin, l'insertion d'AAV2 était plus fréquente dans les CHC sur foie sain (8/11, $P \leq 0.05$) et sans facteurs de risque (6/11, $P \leq 0.05$).

Conclusion : AAV2 est un nouveau virus oncogénique impliqué dans la survenue de CHC sur foie sain par un mécanisme de mutagenèse insertionnelle dans des gènes clés de la carcinogénèse tel *TERT*, *CCNA2*, *CCNE1*, *KMT2B* et *TNFSF10*. Cette découverte doit faire réévaluer l'innocuité des thérapies géniques par vecteur AAV chez l'être humain.

CO-33 - C- Surfer : Grazoprevir plus Elbasvir chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 avec une insuffisance rénale chronique, naïfs de traitement ou préalablement prétraités

Alric L. (1, 2) ; Roth D. (3) ; Nelson D. (4) ; Bruchfeld J. (5) ; Liapakis AM. (6) ; Silva M. (7) ; Howard M. (8) ; Martin P. (3) ; Pol S. (9) ; Londono M. (10) ; Hassanein T. (11) ; Zamor P. (12) ; Zuckerman E. (13) ; Greaves W. (14) ; Groupe C-SURFER

(1) Médecine Interne-Pôle Digestif, CHU Purpan, Toulouse ; (2) Pour le groupe c-surfer, Toulouse II Université, Toulouse ; (3) Nephrology, University of Miami Hospital, Miami, États-Unis ; (4) University of Florida, Translational Institute, Miami, États-Unis ; (5) Service de néphrologie, Institut Karolinska, Stockholm, Suède ; (6) Transplant center, Université Yale, New Haven, États-Unis ; (7) Néphrologie, Hôpital Pilar, Buenos Aires, Argentine ; (8) Hepatology, Houston Methodist Hospital, Houston, États-Unis ; (9) Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris ; (10) Liver unit, Universitat de Barcelona, Barcelona, Espagne ; (11) Southern California Liver Centers, Coronado, États-Unis ; (12) Hepatology, Carolinas Medical Center, Charlotte, États-Unis ; (13) Liver unit, University of Haifa, תל אביב, Israël ; (14) Msd, Unit, Kenilworth, États-Unis

Introduction : L'infection par le VHC chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique de stades 4 et 5 (IRC4/5, ClCr < 30 ml/min ± dépendance envers la dialyse) est associée à un risque accru de décès et d'échec de la transplantation rénale. Les options de traitement de l'hépatite C sont limitées chez les patients infectés par le VHC atteints d'IRC-4/5. Nous avons mené une étude de phase III du grazoprevir (GZR, un inhibiteur de la protéase NS3/4a) plus elbasvir (EBR, un inhibiteur de NS5A) chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 présentant une IRC4/5.

Patients et Méthodes : Deux cent vingt-quatre patients atteints d'IRC-4/5 ont été randomisés pour recevoir un traitement immédiat par GZR 100 mg/EBR 50 mg une fois par jour pendant 12 semaines ou un traitement différé (placebo puis traitement actif). Un bras GZR/EBR en ouvert incluait 11 patients chez lesquels des prélèvements pharmacocinétiques (PK) intensifs ont été réalisés. Le critère d'évaluation principal était la réponse virologique soutenue à la 12e semaine de suivi (FUW) (RVS12 ; système COBAS TaqMan v2.0 [LIQ 15 UI/ml]). La population *Full analysis set* modifiée (mFAS) (patients des bras de traitement immédiat et de PK intensive qui avaient reçu au moins une dose du médicament expérimental, à l'exclusion des patients décédés ou ayant arrêté le traitement pour des raisons non liées au médicament expérimental) était prédéfinie comme la population de l'analyse d'efficacité principale. La sécurité a été évaluée dans le bras randomisé pour recevoir le GZR/EBR et pendant la phase sous placebo du bras de traitement différé.

Résultats : Deux cent trente-cinq patients ont reçu au moins une dose de médicament expérimental (bras traitement immédiat, n = 111 ; bras PK, n = 11 ; bras traitement différé, n = 113) : 52 % étaient infectés par le G1a, 80 % étaient naïfs de traitement anti-VHC, 6 % étaient cirrhotiques, 73 % étaient des hommes, 46 % étaient Afro-américains, 34 % étaient diabétiques, 19 % présentaient une IRC4, 81 % une IRC5 et 76 % étaient sous hémodialyse. 6/122 patients (4,9 %) des bras GZR/EBR sont sortis de l'étude avant la semaine 12 de suivi et ont été exclus de la population mFAS (*versus* 6/113 [5,3 %] dans le bras placebo). Une RVS12 a été obtenue chez 115/116 patients (99 %, IC à 95 % : 95,3 ; 100,0) des bras GZR/EBR : 1 patient présentant une infection par le GT1b sans cirrhose et une IRC de stade 5 a rechuté à la semaine 12 de suivi. Des EI graves sont survenus chez respectivement 16 (13 %) et 18 (16 %) patients des bras GZR/EBR et traitement différé ; 0 % et 4 % respectivement des patients des groupes recevant le traitement actif et le placebo ont arrêté le traitement en raison d'un EI. Les EI les plus fréquents dans les bras de traitement actif étaient : céphalées, nausées et fatigue.

Conclusion : Le traitement par GZR/EBR une fois par jour pendant 12 semaines a été très efficace et bien toléré chez les patients présentant une infection par le VHC de génotype 1 et une IRC de stade avancé.

JOURNEES DE L'AFEF 2015

Communications Orales

Sessions parallèles – AFEF 4
Auditorium St-Exupéry – Niveau 2

Vendredi 2 octobre

CO-34 - Effet de la norfloxacine sur la survie des malades atteints de cirrhose Child-Pugh C : résultats d'un essai multicentrique randomisé, contrôlé en double insu

Moreau R. (1) ; Elkrief L. (1) ; Bureau C. (2) ; Perarnau JM. (3) ; Thevenot T. (4) ; Saliba F. (5) ; Ollivier-Hourmand I. (6) ; Louvet A. (7) ; Nahon P. (8) ; Oberti F. (9) ; Anty R. (10) ; Hillaire S. (11) ; Pasquet B. (12) ; Ozenne V. (13) ; Rudler M. (14) ; Robic MA. (2) ; d'alteroche L. (3) ; Di Martino V. (4) ; Rautou PE. (1) ; Gault N. (13) ; Lebrech D. (1)

(1) Dhu unity, Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, APHP, UMRS1149, Centre de Recherche sur l'inflammation (CRI), Inserm et Université Paris Diderot, Clichy ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Purpan CHU Toulouse ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Tours - Trousseau, Tours ; (4) Service d'Hépatologie et Soins Intensifs, Centre hospitalier régional et universitaire de Besançon - Jean Minoz, Besançon ; (5) Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (6) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Caen ; (7) Service des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital C. Huriez, Lille ; (8) Hépatologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy ; (9) Service d'Hépatologie, CHU d'Angers ; (10) Clinique des maladies du Foie, CHU de Nice - L'archet II, Nice ; (11) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Foch, Suresnes ; (12) Unité de recherche clinique Paris Nord, APHP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris ; (13) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Lariboisière, Paris ; (14) Hépatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Introduction : L'effet d'une antibiothérapie orale prolongée par fluoroquinolone sur le pronostic de malades atteints de cirrhose avancée est débattu. Nous avons donc étudié les effets de la norfloxacine, une fluoroquinolone, sur le pronostic de ces malades.

Patients et Méthodes : Dans cet essai multicentrique, en double insu, des malades atteints d'une cirrhose classée Child-Pugh C et n'ayant pas reçu de fluoroquinolone dans le mois précédent l'inclusion ont été randomisés pour recevoir pendant 6 mois soit de la norfloxacine per os (400 mg par jour), soit un placebo. Les malades ont été suivis 6 mois après la fin du traitement. Le critère de jugement principal était la survie à 6 mois. Les critères de jugement secondaires étaient la survie à 3 mois et à 12 mois, la survenue de complications de la cirrhose (infections bactériennes, insuffisance rénale, encéphalopathie ou hémorragie digestive). Les malades ont été censurés en cas de transplantation ou de survenue d'une infection spontanée du liquide d'ascite. Une analyse de sous-groupe, a été effectuée *a posteriori* dans le sous-groupe des malades atteints d'hépatite alcoolique (prouvée histologiquement).

Résultats : Entre avril 2010 et septembre 2013, 291 malades (144 dans le groupe norfloxacine, 147 dans le groupe placebo) ont été inclus, au lieu des 392 initialement prévus, en raison du rythme trop lent des inclusions et de l'arrêt du financement. 223 (76%) des malades étaient atteints de cirrhose alcoolique ; 119 (41%) étaient atteints d'hépatite alcoolique aigüe. La survie à 6 mois n'était pas significativement différente entre le groupe norfloxacine et le groupe placebo (86,8% vs. 81,6%, Hazard ratio (HR) (Intervalle de confiance (IC) 95%) à 0,69 (0,38-1,24), $p=0,21$). La survie à 3 mois (HR (IC95%) à 0,53 (0,28-1,02), $p=0,05$) et la survie à 12 mois (HR (IC95%) à 0,76 (0,48-1,22), $p=0,26$) n'étaient pas non plus significativement différentes entre le groupe norfloxacine et le groupe placebo. La fréquence de survenue des infections bactériennes (20,8% vs. 22,4%), d'une insuffisance rénale (6,9% vs. 7,5%), d'une encéphalopathie (16,7% vs. 19%) et d'hémorragie digestive (3,5% vs. 4,1%) n'était pas significativement différente entre le groupe norfloxacine et le groupe placebo. Chez les malades atteints d'hépatite alcoolique, la survie à 6 mois n'était pas différente entre le groupe norfloxacine et le groupe placebo (HR (IC95%) à 0,49 (0,21-1,15), $p=0,09$) alors que la survie à 3 mois (HR (IC95%) à 0,32 (0,12-0,86) ; $p=0,01$) et la survie à 12 mois (HR (IC95%) à 0,47 (0,23-0,97), $p=0,03$) étaient plus longues dans le groupe norfloxacine.

Conclusion : Dans cette étude, l'administration de norfloxacine, chez des malades atteints de cirrhose classée Child-Pugh C, n'était pas associée à une amélioration de la survie, ni à la réduction des complications de la cirrhose. Les résultats suggèrent que la norfloxacine pourrait

être bénéfique dans le sous-groupe de malades atteints d'hépatite alcoolique, en améliorant la survie précoce.

CO-35 - Les nouveaux traitements l'hépatite C permettent-ils une amélioration de la fonction hépatique suffisante chez les patients cirrhotiques inscrits sur liste pour éviter la transplantation hépatique?

Coilly A. (1) ; Pageaux GP. (2) ; Houssel Debry P. (3, 4) ; Duvoux C. (5) ; Radenne S. (6) ; de Lédighen V. (7) ; Botta-Fridlund D. (8) ; Vallet-Pichard A. (9) ; Anty R. (10) ; Di Martino V. (11) ; Conti F. (12) ; Debette Gratien M. (13) ; Alric L. (14) ; Abergel A. (15) ; Besch C. (16) ; Montialoux H. (17) ; Lebray P. (12) ; Dharancy S. (18) ; Durand F. (19) ; d'Alteroche L. (20) ; Charier F. (21) ; Chazouillères O. (22) ; Dumortier J. (23) ; Leroy V. (24) ; Duclos Vallee JC. (1)

(1) Centre Hépatato-Biliaire, APHP Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie et Transplantation, CHU de Saint-Eloi, Montpellier ; (3) Dpt EMD, Institut Cochin, Paris ; (4) Service des maladies du foie, CHU Pontchaillou, Rennes ; (5) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (6) Hépatologie, HCL - Hôpital de la Croix Rousse, Lyon ; (7) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital du Haut Lévêque, Pessac ; (8) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de la Timone, Marseille Cedex ; (9) Service d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris ; (10) Clinique des maladies du Foie, CHU de Nice - L'archet II, Nice ; (11) Service d'Hépatologie, CHU Jean Minjoz, Besançon ; (12) Unité d'Hépatologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; (13) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Dupuytren, Limoges ; (14) Médecine Interne-Pôle Digestif, CHU Purpan, Toulouse ; (15) médecine digestive, CHU Estaing, Clermont-ferrand ; (16) Hepatogastroenterologie, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg ; (17) Hépatogastroentérologie, CHU Rouen ; (18) Service d'Hépatologie, CH Régional Universitaire de Lille ; (19) Fédération médico-chirurgicale d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (20) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Tours - Trousseau, Tours ; (21) Service d'Hépatologie, CHU La Milétrie, Poitiers ; (22) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; (23) Spécialités digestives, Pavillon L, Hôpital Edouard Herriot, Lyon ; (24) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble

Introduction : L'association d'antiviraux directs (AAD) a montré d'excellents résultats pour traiter l'hépatite C en cas de cirrhose. Mais des questions restent en suspens dont l'efficacité chez les pts en attente de transplantation hépatique (TH).

Patients et Méthodes : Cette cohorte inclut 151 patients (pts) cirrhotiques, en attente de TH (H: 79%, âge: 56±7 ans, centres: 23), génotype 1(56%) et 3(24%), traités par Sofosbuvir±ribavirine (n=84) ±Daclatasvir (n=90) ou Simeprevir (n=9) ou Ledipasvir (n=17). Le délai entre l'inscription et le début du traitement était de 23±57 sem. L'indication de la TH était un CHC dans 56% des cas. 112(74%) pts avaient déjà été traités, et 46% étaient non-répondeurs.

Résultats : Le suivi moyen était de 44±19sem [12-79]. Avant traitement, les moyennes du MELD, des plaquettes, de la bilirubine et de l'albumine étaient 10±5 [6-32], 89±50 G/L [23-347], 39±42µmol/L [5-405], 33±7 g/L [15-47], respectivement. 73(48%) pts étaient décompensés (bilirubine> 50µmol/L pour 34(23%) pts ±ascite chez 53(35%) ± encéphalopathie hépatique (EH) chez 29(19%). Une réponse complète (bilirubine normale, pas d'ascite, pas d'EH) a été observée chez 14(19%) pts à 12sem de traitement et 31(42%) à 12sem post-traitement. L'ascite ou l'EH persistait chez 12/44(27%) et 7/14 (50%) pts. Parmi les patients ayant un MELD≥20, 83% avaient encore une indication de TH à la fin du traitement. 45(30%) pts ont été transplantés. Dix (6%) pts sont sortis de liste du fait d'une amélioration de la fonction hépatique. Parmi 117 pts, 103(88%) ont obtenu une RVS12. Un événement indésirable grave a eu lieu chez 24(19%) pts (décompensation (37%), anémie (25%) ou infection (25%)).

Score de MELD initial						
	<10	[10-15[[15-20[≥20	Total	

Score de MELD final	<10	15	6	0	0	21
	[10-15[6	9	5	1	21
	[15-20[2	4	11	2	19
	≥20	0	1	1	3	5
	Total	23	20	17	6	66

Conclusion : Parmi 151 patients cirrhotiques en attente de TH, traités par les nouveaux AAD, 88% ont eu une RVS12. Si, une réponse clinico-biologique complète a été observée chez 42%, seuls 6% des patients ont été délistés en raison d'une amélioration de la fonction hépatique. Chez les patients avec un MELD ≥ 20, un traitement par AAD en post TH est préférable.

CO-37 - Evaluation non-invasive de la stéatose par CAP au cours de la stéatopathie métabolique

Hiriart JB. (1) ; Wong GL. (2) ; Vergniol J. (1) ; Chan H. (2) ; Chermak F. (1) ; Foucher J. (1) ; Merrouche W. (1) ; Le Bail B. (3) ; Wong V. (2) ; de Lédighen V. (1)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac ; (2) Medicine and therapeutics, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, Chine ; (3) Service d'anatomie pathologique, Groupe hospitalier Pellegrin, Bordeaux

Introduction : Le CAP (Controlled attenuation parameter) mesuré par Fibroscan® est une nouvelle méthode d'évaluation non invasive de la stéatose. Son utilité au cours de la stéatopathie métabolique est inconnue. L'objectif de cette étude était d'évaluer de manière prospective la performance diagnostique du CAP au cours de la stéatopathie métabolique.

Patients et Méthodes : Entre avril 2009 et juin 2014, tous les patients atteints de stéatopathie métabolique ayant eu une biopsie hépatique et une mesure du CAP à moins d'une semaine d'intervalle ont été inclus. Le grade de stéatose a été évalué par un anatomo-pathologiste expert comme suit : S0, stéatose \leq 5% ; S1, 6-33% ; S2, 34-66% ; S3, > 66%. Une prise de sang était réalisée le jour de la biopsie avec calcul du FLI (Fatty Liver Index). Les performances diagnostiques du CAP ont été évaluées avec l'aire sous la courbe ROC (AUROC).

Résultats : Deux cent soixante et un patients consécutifs (59% d'hommes, âge moyen 56 ans) provenant de deux centres (France et Chine) ont été inclus. Dans cette population, l'IMC moyen était de 30,2 kg/m², 59% des patients étaient diabétiques et 65,9% avaient un syndrome métabolique. La longueur moyenne de la biopsie hépatique était de 25 \pm 8,6mm, 46% des patients avaient un score NAS (NAFLD activity score) \geq 5. La répartition des stades de fibrose était la suivante : 37,9% de F0F1, 21,5% de F2, 21,8% de F3 et 18,8% de F4. Tous les patients avaient une stéatose > 5%, 29,9% d'entre eux étaient classés S1, 38,3% S2 et 31,8% S3. Les performances du CAP pour la détection de la stéatose étaient les suivantes : grade \geq S1 : AUC = 0,85 [0,78 – 0,92], \geq S2 : AUC = 0,80 [0,73 – 0,86], S3 : AUC = 0,66 [0,59 – 0,72]. Pour une valeur seuil de 310 dB/m, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives du CAP pour la détection d'une stéatose \geq S2 étaient respectivement de 79%, 71%, 86% et 71%. La performance du CAP pour le diagnostic de stéatose \geq S2 était statistiquement supérieure à celle du score FLI (0,8 [0,73 – 0,86] vs 0,66 [0,59 – 0,74] ; p < 0,001). 81 (31%) patients présentaient une discordance d'au moins un grade de stéatose entre le CAP et l'histologie. En analyse multivariée, la stéatose \geq S2 était associée à un risque plus faible de discordance. Seuls 15% des patients avec un score NAS \geq 5 présentaient une discordance entre le CAP et l'histologie. En analyse multivariée, seul l'IMC > 30 kg/m² était significativement associé à une valeur de CAP > 310 dB/m.

Conclusion : Le CAP permet une évaluation immédiate de la stéatose conjointement à la mesure de l'élasticité hépatique. Les bonnes performances du CAP pour la détection de la stéatose, en particulier en cas de NASH, pourraient être utiles pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de stéatopathie métabolique.

CO-38 - Evaluation de la valeur diagnostique du FibroScan® et de l'association FibroScan®-Fibrotest® chez les patients ayant une maladie alcoolique du foie

Voican CS. (1, 2) ; Louvet A. (3) ; Trabut JB. (4) ; Njiké-Nakseu M. (1) ; Dharancy S. (3) ; Sanchez A. (5) ; Corouge M. (4) ; Lamouri K. (1) ; Lebrun A. (1, 2) ; Balian A. (1) ; Prévot S. (6) ; Agostini H. (2) ; Mathurin P. (3) ; Perlemuter G. (1, 2) ; Naveau S. (1, 2)

(1) Hépatogastroentérologie et Nutrition, Hôpital Antoine Béclère, Clamart ; (2) Faculté de médecine Paris-Sud, Univ Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre ; (3) Service des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital C. Huriez, Lille ; (4) Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris ; (5) Service d'anatomo-pathologie, Cochin, Paris ; (6) Service d'anatomie pathologique, Hôpital Antoine Béclère, Clamart

Introduction : Les tests non invasifs sont insuffisamment validés dans la maladie alcoolique du foie (MAF). Ainsi, la ponction biopsie hépatique (PBH) est toujours le «gold standard». L'objectif de notre étude multicentrique est de confirmer la valeur diagnostique de l'élastométrie impulsionnelle (FibroScan®) pour le diagnostic de fibrose chez les patients ayant une MAF et de tester la performance diagnostique de l'association FibroScan® - Fibrotest®.

Patients et Méthodes : Entre 2008 et 2013, nous avons inclus 217 buveurs excessifs (≥ 80 g d'alcool/jour depuis au moins 5 ans), ayant une indication de PBH pour l'évaluation des lésions hépatiques ($ASAT \geq 1,5 \times N$ et $ALAT > N$ ou suspicion clinique, biologique, endoscopique ou échographique de cirrhose). Les critères d'exclusion étaient: la présence d'une autre cause d'atteinte hépatique, une contre-indication ou le refus de la PBH, la présence d'une maladie grave associée. Les patients ont eu de façon contemporaine une PBH, un FibroScan® et un Fibrotest®. Les performances du FibroScan® et du Fibrotest® pour le diagnostic de fibrose ont été évaluées par les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) et les aires sous les courbes (AUROC). Nous avons également effectué les mesures d'Obuchowski en utilisant les pénalités proportionnelles décrites par Lambert.

Résultats : Nous avons étudié 193 patients (hommes 80%, âge moyen $48 \pm 0,7$ ans, durée d'alcoolisation $17 \pm 0,7$ ans, consommation d'alcool 180 ± 8 g/jour). 24 patients ont été exclus (biopsies < 10 mm et nombre d'espaces portes < 10 ou rapport IQR/élasticité médiane $> 0,30$ avec élasticité médiane $> 7,1$ KPa). Le stade de la fibrose selon la classification de Brunt-Kleiner était 24% F0, 16% F1, 20% F2, 25% F3 et 15% F4. Une hépatite alcoolique aiguë était présente chez 29% de patients. Les AUROC du FibroScan®, du Fibrotest® et de l'association FibroScan®-Fibrotest® pour le diagnostic de fibrose $\geq F3$ étaient respectivement de $0,90 \pm 0,02$, $0,85 \pm 0,03$ et $0,91 \pm 0,02$. Les AUROC pour le diagnostic de cirrhose étaient respectivement de $0,93 \pm 0,02$, $0,88 \pm 0,04$ et $0,94 \pm 0,02$. Les performances de l'association FibroScan®-Fibrotest® n'étaient pas différentes de celle du FibroScan® seul pour le diagnostic de fibrose $\geq F3$ ni pour celui de cirrhose. La mesure d'Obuchowski pour le FibroScan® était de $0,94 \pm 0,01$.

Conclusion : Le FibroScan® a une excellente valeur diagnostique pour le diagnostic de fibrose chez les patients ayant une MAF. L'association FibroScan®-Fibrotest® n'améliore pas les performances diagnostiques du FibroScan® seul.

CO-39 - Rôle de la protéine Fatty Acid-Binding Protein 4 dans la carcinogénèse hépatique associée au syndrome métabolique

Laouirem S. (1) ; Sannier A. (1) ; Norkowski E. (1) ; Mebarki M. (1) ; Albuquerque M. (2) ; Bouattour M. (3) ; Bedossa P. (1) ; Soubrane O. (4) ; Paradis V. (1)

(1) Inserm UMR 1149 cri, Hôpital Beaujon, Clichy ; (2) Service d'anatomie pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy ; (3) Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (4) Chirurgie Hépatobiliaire, Hôpital Beaujon, Clichy

Introduction : Le syndrome métabolique (SM) est un facteur de risque majeur dans le développement du carcinome hépatocellulaire (CHC) et les voies moléculaires conduisant à cette carcinogénèse ne sont pas encore bien élucidées. Dans ce contexte, le taux sérique de l'adipokine FABP4 (Fatty Acid-Binding Protein 4, impliquée dans le transport intracellulaire des lipides) est augmenté chez les patients atteints de SM en corrélation avec les lésions de stéato-hépatite non alcoolique, suggérant son rôle potentiel au cours du SM. Le but de notre étude était d'étudier l'expression tissulaire de FABP4 et d'évaluer son rôle dans la carcinogénèse hépatique associée au SM.

Matériels et Méthodes : L'expression tissulaire de FABP4 a été étudiée par RT-PCR, Western Blot et immunohistochimie dans une série de CHC développé chez des patients avec SM. Le niveau d'expression a été comparé avec un groupe de CHC chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). *In vitro*, la régulation de FABP4 dans les cellules endothéliales (HUVEC) et son rôle dans une lignée d'hépatome (HepG2) ont été évalués.

Résultats : Alors que les transcrits FABP4 n'étaient pas significativement différents dans les CHC/SM (n=10) comparés aux CHC/VHC (n=11), FABP4 était significativement surexprimée par western-blot (x4, p=0,01) et par immunohistochimie (p<0,05) dans les CHC/SM. De plus, un double immunomarquage montrait que FABP4 était exclusivement exprimée par les cellules endothéliales intratumorales. *In vitro*, l'expression de FABP4 était induite dans les cellules endothéliales HUVEC par le VEGF (25 et 50 ng/ml pendant 24 h, p <0,01), le glucose (25 mM pendant 4 et 24 heures, p <0,01) et l'insuline (10 et 100 nM pendant 4 et 24h, p<0,01). L'effet protumoral de FABP4 a été évalué dans la lignée cellulaire HepG2 en présence de milieu conditionné d'HUVEC ou de la protéine recombinante FABP4 (100 et 200 ng/ml). Dans ces conditions, une diminution de l'apoptose (caspase 3, p<0,05), une augmentation de la prolifération (p<0,01) et de la migration cellulaire (p<0,01) étaient observées.

Conclusion : Ces résultats mettent en évidence (1) la surexpression de FABP4 dans la carcinogénèse hépatique associée au SM, (2) le rôle protumoral de FABP4 et (3) souligne l'importance des cellules endothéliales dans ce processus.

CO-40 - REACH : phase III randomisée évaluant le Ramucirumab vs Placebo comme traitement de seconde ligne des CHC ayant reçu en première ligne du sorafenib; Résultats principaux et Analyse des patients présentant un taux élevé d'alpha-fetoprotéine

Blanc JF. (1) ; Phelip JM. (2) ; Tran A. (3) ; Pezet D. (4) ; Borg C. (5) ; Nguyen-Khac E. (6) ; Seitz JF. (7) ; Faroux R. (8) ; Oberti F. (9) ; Mineur L. (10) ; Debette gratien M. (11) ; Heurgué-Berlot A. (12) ; Okusaka T. (13) ; Chau I. (14) ; Abada P. (15) ; Yang L. (16) ; Zhu A. (17)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Bordeaux - Hôpital Saint-André, Bordeaux ; (2) Service d'hépatogastroentérologie, CHU de Saint-Étienne, Saint-Priest-en-Jarez ; (3) Pôle digestif, CHU de Nice ; (4) Service de chirurgie digestive, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; (5) Service d'Oncologie Médicale, Hôpital Jean Minjot, Besançon ; (6) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU d'Amiens, Amiens ; (7) Service hépatogastroentérologie, Hôpitaux Publics Hôpital de la Timone-Annexes, Marseille ; (8) Département de gastroentérologie, CH Départemental de Vendée, La Roche sur Yon ; (9) Service d'Hépatologie, CHU d'Angers, Angers ; (10) Service d'oncologie médicale, Institut Sainte Catherine, Avignon Cedex 9 ; (11) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Dupuytren, Limoges ; (12) service d'Hépatogastroentérologie Reims, Hôpital Robert Debré, Reims ; (13) Oncology department, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japon ; (14) Oncology department, The Royal Marsden Hospital, Surrey, Royaume Uni ; (15) Oncology department, Eli Lilly Research & Development, Indianapolis, Royaume Uni ; (16) Oncology department, Eli Lilly and Company, Indianapolis, États-Unis ; (17) Oncology department, Massachusetts General Hospital-Cancer Center, Boston, États-Unis

Introduction : Le ramucirumab (RAM) est un anticorps monoclonal 100% humain, de sous-type IgG1 ciblant le domaine extracellulaire du récepteur 2 au VEGF. L'étude REACH est un essai de phase III randomisé multicentrique, en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de RAM monothérapie vs Placebo (PBO) chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé préalablement traité par sorafenib.

Patients et Méthodes : Les patients inclus avaient un CHC avancé, au stade B ou C selon la classification de Barcelone, préalablement traité par sorafenib. Le score de Child-Pugh (CP) à l'inclusion était inférieur ou égal à 8, et le PS à 0-1. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir soit le RAM (8mg/kg IV) soit le PBO toutes les 2 semaines. Les patients avec un score de CP B ont fait l'objet d'analyses exploratoires. Les données d'efficacité et de tolérance avec RAM sont présentées en intention de traiter (ITT) pour la population CP A, pour la population CP 7+8 (CP B), et pour les sous-groupes prédéfinis des patients avec un taux initial d'alpha-fetoprotéine (AFP) \geq ou $<$ 400ng/mL. Les survies globales (SG), critère principal de jugement, ont été comparées avec les tests du log-rank stratifiés ou non. Les Hazard Ratios (HR) ont été estimés en utilisant un modèle de régression de Cox.

Résultats : Cinq cent soixante-cinq patients ont été randomisés (RAM 283; PBO 282) dont 64 en France (11,3%). En ITT, sur l'ensemble des patients inclus la SG médiane était de 9,2m pour RAM vs 7,6m pour PBO avec un HR à 0,87 (IC 95% 0,72–1,05; p=0,14) et la survie sans progression (SSP) médiane de 2,8m et 2,1m, respectivement (HR 0,63, IC 95% 0,52–0,75; p<0.0001). En ITT, pour les patients ayant un taux initial d'AFP \geq 400ng/mL (RAM 119; PBO 131); la SG médiane était de 7,8m pour RAM vs 4,2m pour PBO avec un HR à 0,674 (IC 95% 0,51–0,90; p=0,0059). Pour les patients CP B (RAM 39; PBO 39), le HR de la SG était de 1,0 (IC 95% 0,62–1,60; p=0,99) et pour les CP B ayant un taux d'AFP \geq 400ng/mL, il était de 0,674 (0,33–1,37; p=0,28). Les profils de tolérance observés en ITT ou pour les patients en ITT ayant un taux initial d'AFP \geq ou $<$ 400ng/mL, étaient similaires et comparables à celui déjà décrit pour RAM en monothérapie. Les résultats de tolérance seront présentés plus en détail.

Conclusion : Bien que le critère d'évaluation principal n'ait pas été atteint, une amélioration constante et cliniquement significative de la SG a été observée dans le sous-groupe pré-défini des patients ayant un taux initial d'AFP ≥ 400 ng/mL, avec une tendance similaire chez les patients CP B, justifiant la poursuite des essais cliniques pour ce sous-groupe de patients. Le profil de tolérance du RAM dans la population en ITT était satisfaisant, quel que soit le taux d'AFP à l'inclusion.

JOURNEES DE L'AFEF 2015

Communications Orales

Sessions parallèles – AFEF 5
Auditorium St-Exupéry – Niveau 2

Vendredi 2 octobre

CO-41 - Performances diagnostiques de la bandelette réactive Periscreen™ dans le diagnostic rapide de l'infection spontanée du liquide d'ascite des patients cirrhotiques (Etude PerDRISLA)

Schnee M. (1) ; Briot C. (2) ; Lison H. (3) ; Macé V. (1, 4) ; Ekrief L. (5) ; Heurgué-Berlot A. (6) ; Bureau C. (7) ; Jézéquel C. (8) ; Riachi G. (9) ; Louvet A. (10) ; Ollivier-hourmand I. (11) ; Labadie H. (12) ; Carbonell N. (13) ; Grasset D. (14) ; Anty R. (15) ; Aziz K. (16) ; Nguyen-khac E. (17) ; Kaasis M. (18) ; Mouillot T. (19) ; Pauwels A. (20) ; Tanne F. (21) ; Si Ahmed SN. (22) ; Cervoni J. (2) ; Cadranel JF. (3) ; Thevenot T. (2)

(1) Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, CHD.-Vendée, La Roche-sur-Yon ; (2) Service d'Hépatologie, Hôpital Jean Minjot, Besançon ; (3) Hépatogastroentérologie et diabétologie, Centre hospitalier H. Laennec, Creil ; (4) Service de Gastroentérologie et Hépatologie, CHU de Nantes, Nantes ; (5) Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (6) service d'Hépatogastroentérologie Reims, Hôpital Robert Debré, Reims ; (7) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Purpan CHU Toulouse ; (8) service des maladies du foie, CHU Pontchaillou, Rennes ; (9) Département d'Hépatogastroentérologie et de Nutrition, CHU de Rouen ; (10) Service des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital C. Huriez, Lille ; (11) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Caen ; (12) Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Hôpital Delafontaine, ST-DENIS ; (13) Service d'Hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; (14) Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, CH Bretagne Atlantique, Vannes ; (15) Clinique des maladies du Foie, CHU de Nice - L'archet II, Nice ; (16) Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, CH Yves le Foll, Saint-Brieuc ; (17) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU d'Amiens, Amiens ; (18) Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, CH de Cholet ; (19) Service d'Hépatologie, CHR.U. Dijon ; (20) Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Centre Hospitalier de Gonesse ; (21) Gastroentérologie, Hôpital la Cavale Blanche, Brest ; (22) Service d'Hépatologie, CH Régional d'Orléans.

Introduction : Plusieurs études de faible envergure ont montré qu'il était possible de poser un diagnostic rapide d'infection spontanée du liquide d'ascite (ISLA) à l'aide de bandelettes utilisant la réaction de leucocyte estérase. Une étude réalisée à grande échelle et testant la bandelette Multistix8SG montrait une sensibilité insuffisante (1). Le développement d'une nouvelle bandelette (Periscreen™) affichant expérimentalement des performances étonnantes (sensibilité [Se] et valeur prédictive négative [VPN] à 100%) pour le diagnostic d'ISLA devait être testé (2). Le but de notre travail était de déterminer prospectivement les performances diagnostiques de la bandelette Periscreen™ pour le diagnostic d'ISLA.

Patients et Méthodes : Chaque bandelette Periscreen™, ayant 4 grades colorimétriques, était testée par deux opérateurs indépendants à 3 minutes selon Mendler et al. (2). L'ISLA était diagnostiquée en cas de neutrophiles dans l'ascite > 250/mm³. Les patients ayant une ascite hémorragique ou chyleuse et ceux prenant du l'imipenem étaient exclus. De Juin 2014 à Mars 2015, 1304 ponctions d'ascites ont été réalisés dans 22 centres participants chez 387 patients cirrhotiques (âge moyen: 61,9±10.4 ans, Hommes: 75,4%, alcool: 73,1%, Child-Pugh moyen: 9,6 [6-15]). Au total, 468 (39,3%) patients étaient hospitalisés pour une décompensation aiguë et 722 (60,7%) patients ambulatoires pour une paracentèse thérapeutique. L'analyse cytologique et la mise en culture aéro-anaérobie du liquide d'ascite étaient réalisées au lit du patient. En cas d'ISLA, une seconde analyse était réalisée à 48h avec un second test Periscreen™.

Résultats : Les données de 1232 ascites sont exploitables. La concordance inter-observateur était satisfaisante (Kappa= 0,79 [IC95%: 0,76-0,83]). Une ISLA était retrouvée dans 72 (5,8%) cas: 58 ISLA (11,5%) sur une décompensation aiguë de la cirrhose et 14 (1,9%) chez des patients ambulatoires (P<0,001). Une culture positive était observée dans 52 cas (4,6%). En prenant un seuil colorimétrique « faible » (violet clair) de la bandelette pour le diagnostic d'ISLA, Se était de 81,9% [71,1-90,0], spécificité (Sp) 84,5% [82,3-86,5], valeur prédictive

positive (VPP) 24,7% [19,4-30,7] et VPN 98,7% [97,8-99,3]. Pour les 722 paracentèses en ambulatoires, Se: 71,4% [41,9-91,6], Sp: 86,2% [83,5-88,7], VPP: 9,3% [4,5-16,4] et VPN: 99,4% [98,4-99,8]. Pour les 503 ascites exploitables prélevées chez les patients hospitalisés, Se: 84,5% [72,6-92,7], Sp: 81,6% [77,7-85,1], VPP: 37,4% [29,1-46,3] et VPN: 97,6% [95,5-98,9]. Enfin chez les 106 ascites de patients porteurs d'un SRIS, Se: 85,7% [57,2-98,2], Sp: 75,0% [64,9-83,4], VPP: 34,3 % [19,1-52,2] et VPN 97,2% [90,2-99,7]. Dans cette étude, La prévalence du SRIS était de 13,2%. Cinq ISLA avérées par la cytologie avaient une bandelette négative (3 tests initiaux et 2 tests à 48h). En abaissant le seuil de détection colorimétrique (« traces ») de l'ISLA, il est notable de constater une Se et une VPN de 100% chez les 722 patients ambulatoires.

Conclusion : Cette étude affiche pour la première fois à grande échelle des performances satisfaisantes de la bandelette PeriscreenTM pour le dépistage rapide de l'ISLA chez les patients cirrhotiques. L'excellente Se et VPN chez les patients ambulatoires permet d'exclure une ISLA sans avoir recours à la cytologie classique. Cette étude confirme la très faible prévalence de l'ISLA chez les patients ambulatoires.

CO-42 - Incidence et facteurs de risque de cancers hors CHC au cours des cirrhoses virales compensées: données de la cohorte ANRS CO12 CirVir

Allaire M. (1) ; Layese R. (2) ; Bourcier V. (3) ; Cagnot C. (4) ; Guyader D. (5) ; Dharancy S. (6) ; Laurent A. (7) ; Salmon D. (8) ; Marche P. (9) ; Durant-Zaleski I. (2) ; Zucman-rossi J. (10) ; Roudot Thoraval F. (2) ; Nahon P. (3)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Caen ; (2) Service de santé publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (3) Service d'Hépatologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy ; (4) Inserm, ANRS, Paris ; (5) Service des Maladies du Foie, CHU Pontchaillou, Rennes ; (6) Service d'Hépatologie, CH Régional Universitaire de Lille ; (7) Service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (8) Service de maladies infectieuses, Cochin, Paris ; (9) Service d'immunologie, CHU de Grenoble, La Tronche ; (10) U1162, Inserm, Paris

Introduction : L'incidence et les caractéristiques des cancers hors carcinome hépatocellulaire (CHC) [cholangiocarcinomes (CHK) et cancers extra-hépatiques (CEH)] survenant chez les malades ayant une cirrhose virale compensée sont inconnues. L'objectif de la cohorte CirVir est de décrire l'incidence et les facteurs prédictifs des événements hépatiques et extra-hépatiques survenant chez les patients ayant une cirrhose virale B ou C compensée.

Patients et Méthodes : Cette étude a été réalisée dans 35 centres français. Les critères d'inclusion étaient l'existence d'une cirrhose histologiquement prouvée liée au VHB ou au VHC, Child-Pugh A, sans antécédent de complication hépatique y compris le CHC. Les patients ont été prospectivement suivis et dépistés pour le CHC.

Résultats : Un total de 1671 patients a été consécutivement inclus entre mars 2006 et juillet 2012 (âge moyen 55,9 ans, hommes 67,2% ; VHC 1323, VHB 317, co-infection VHC - VHB 31). Au cours d'un suivi médian de 51,5 mois, 198 patients ont présenté une tumeur primitive du foie (CHC : 94,4%, CHK : 5,6%) et 113 cancers hors CHC ont été observés chez 98 patients [lymphome et autres cancers hématologiques 15 (13,3%), CHK 13 (11,5%), cancers broncho-pulmonaires 13 (11,5%), cancers ORL 12 (10,6%), cancers colorectaux 12 (10,6%) et autres cancers 48 (42,5%)]. Parmi ces 98 patients, 15 ont également développé un CHC. L'incidence cumulée à 5 ans (Cuml-5ans) des cancers hors CHC était de 6,6% pour l'ensemble de la cohorte (VHC 6,9%, VHB 5,9%, VHB-VHC 5,8%). Chez les patients VHB, une virémie négative en fin de suivi était observée chez 81,2% des patients et était associée à une diminution de l'incidence des cancers hors CHC (Cuml-5ans : 5,0% vs. 10,2%, $P=0,034$). Chez les patients VHC, 32,4% ont obtenu une réponse virale soutenue (RVS) en fin de traitement, qui n'influçait pas l'incidence des cancers hors CHC (Cuml-5ans : 4,2% vs. 8,1%, $P=0,09$), y compris dans les sous-groupes des patients ayant développé une hémopathie maligne. En analyse multivariée, dans l'ensemble de la cohorte, un âge élevé ($HR=1.04$, $P<0.001$) et une consommation d'alcool ancienne ($HR=1.62$, $P=0.034$) étaient des facteurs de risque indépendants de cancers hors CHC. Chez les patients VHB, un âge élevé ($HR=1.05$, $P=0.01$) et une virémie B positive en fin de suivi ($HR=3.65$, $P=0.046$) étaient associés à ce risque alors que chez les patients VHC, l'âge élevé ($HR=1.03$, $P=0.002$) était le seul facteur de risque de cancer hors CHC. Parmi les 98 patients atteints de cancer hors CHC, 33 sont décédés (décès attribué au cancer dans 72,4%, à une cause hépatique dans 10,3% et à une autre cause dans 17,3%). Dans l'ensemble de la cohorte, 164 patients sont décédés. Les cancers hors CHC représentaient la quatrième cause de décès (12,8%) après le CHC (20,8%), l'insuffisance hépatique terminale (16,7%) et les infections bactériennes sévères hors ascite (13,2%), soit la 2e cause de décès non lié au foie.

Conclusion : L'incidence cumulée à 5 ans des cancers hors CHC dans la cohorte CirVir est de 6,6%. Un âge élevé et un antécédent de consommation excessive d'alcool sont associés au risque de cancer hors CHC dans cette population, de même que l'absence de contrôle virologique en cas d'infection virale B. Les cancers hors CHC représentent la 4e cause de

décès dans l'ensemble de la cohorte, leur survenue doit donc être prise en compte dans les analyses de survie des patients ayant une cirrhose virale compensée.

CO-43 - Bonne concordance entre décisions thérapeutiques de réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée au carcinome hépato-cellulaire et traitements réalisés

Lasset R. (1) ; Charier F. (1) ; Tougeron D. (1, 2) ; Chagneau Derrode C. (1) ; Serres L. (1) ; Liagre P. (1) ; Velasco S. (3) ; Gauzolino R. (4) ; Silvain C. (1, 2)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Poitiers - Hôpital de la Milétrie, Poitiers ; (2) Laboratoire inflammation, tissus épithéliaux et cytokines, Inserm EA4331, Université de Poitiers ; (3) Service de radiologie, CHU de Poitiers - Hôpital de la Milétrie, Poitiers ; (4) Service de Chirurgie Viscérale, CHU de Poitiers - Hôpital de la Milétrie, Poitiers

Introduction : Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) sont nécessaires à chaque décision de traitement d'un cancer. Des RCP dédiées aux carcinomes hépato-cellulaires (CHC) ont été mises en place dans les centres tertiaires et ont été peu évaluées. L'objectif de cette étude était d'étudier la concordance entre l'avis de la RCP et le traitement effectivement réalisé ainsi que son délai de réalisation.

Patients et Méthodes : De janvier 2011 à décembre 2013, tous les dossiers discutés lors de la RCP des tumeurs primitives du foie ont été évalués. Seuls les dossiers concernant une première décision thérapeutique de CHC ont été inclus. Une fiche RCP standardisée a été remplie avec tous les éléments nécessaires à la décision thérapeutique. Les traitements étaient classés en 2 groupes : curatif (transplantation +/- précédée de chimioembolisation (CEL), chirurgie et radiofréquence) et palliatif (CEL, thérapies ciblées, radioembolisation et soins de support).

Résultats : Parmi les 851 dossiers étudiés, 283 ont concerné une décision de traitement à la phase initiale du CHC : 124 (43,8%) pour un traitement curatif (66 chirurgies, 27 radiofréquences, 31 transplantations dont 11 précédées de CEL) et 159 (56,2%) pour un traitement palliatif (46 CEL, 6 radioembolisations, 48 thérapies ciblées et 59 soins de support). Une cirrhose était présente dans 216 cas (76,3%). L'avis de la RCP a été suivi dans 233 cas (82,3%) : 75% dans le groupe curatif et 86% dans le groupe palliatif. Les soins de support étant théoriquement systématiquement appliqués, la décision la plus fréquemment suivie concernait la radioembolisation dans 5 cas sur 6 (83%) puis la chimioembolisation, la chirurgie, la radiofréquence et les thérapies ciblées dans respectivement 80,4%; 79%; 76,9% et 75% des cas. La transplantation, réalisée dans 20 cas sur 31 (64,5%) était la moins suivie. Le délai médian de réalisation du traitement (hors thérapies ciblées) était de 50 jours (31-80). Le délai médian le plus court concernait la CEL et la chirurgie (42 jours, interquartiles respectivement 32-59 et 30-68) et le plus long la transplantation (361 jours, 268-524). Les causes de non réalisation d'un traitement étaient : survenue d'un élément nouveau contre indiquant le traitement dans 18 cas, l'aggravation de l'état du patient dans 15 cas, 8 refus du traitement, 6 perdus de vue et 3 erreurs de diagnostic. La survie globale médiane des patients ayant reçu une proposition de traitement spécifique du CHC était de 31,2 mois (+/-3,5) et n'était pas influencée par le délai médian de traitement (P=0.75).

Conclusion : Cette étude montre que dans un centre tertiaire discutant chaque dossier lors d'une RCP CHC, il existe une adéquation supérieure à 75% entre le traitement décidé et celui effectivement réalisé. Près de 60% des décisions de transplantation pour CHC ont pu aboutir. Cependant, seulement un tiers des patients auront finalement accès à un traitement curatif.

CO-44 - Performances du FibroScan® pour la mesure de l'élasticité hépatique chez les patients obèses morbides candidats à la chirurgie bariatrique

Liu Y. (1) ; Aron-Wisnewsky J. (1) ; Bedossa P. (2) ; Sandrin L. (3) ; Tordjman J. (4) ; Clément K. (5) ; Miette V. (3) ; Sasso M. (3)

(1) Hôpital Pitié-Salpêtrière, Institut de Cardiométabolisme et Nutrition (ICAN), Paris ; (2) Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy ; (3) R&d, Echoscans, Paris ; (4) Inserm UMR u1166, équipe 6, nutriomique, UPMC, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris ; (5) CRC Equipe 7 Nutrition et obésité, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris

Introduction : La chirurgie bariatrique a été montrée comme un traitement efficace chez les patients obèses morbides atteints de stéatohépatite d'origine métabolique (NAFLD). Le FibroScan est une méthode non invasive permettant d'évaluer la fibrose hépatique (FH) et dont la sonde XL a récemment été conçue pour évaluer la FH chez les patients en surpoids et obèses. Jusqu'à présent peu d'études ont évalué l'utilisation du Fibroscan chez les patients obèses morbides. L'objectif de cette étude est d'évaluer les performances diagnostiques du Fibroscan chez les patients obèses morbides candidats à la chirurgie bariatrique et son intérêt dans le suivi post-opératoire.

Patients et Méthodes : De septembre 2010 à avril 2014, 107 patients obèses morbides (IMC 46.3 ± 7.0 kg/m²) candidats à la chirurgie bariatrique, sans hépatopathie connue, ont été inclus et ont eu un examen FibroScan® avec la sonde XL avant la chirurgie. Une biopsie hépatique (BH) per-opératoire a été réalisée chez chaque patient et le stade de fibrose a été évalué par un anatomopathologiste selon le score de Kleiner. 41 patients ont eu un examen d'élasticité hépatique avec le Fibroscan à 1 an après la chirurgie bariatrique avec la sonde M ou XL selon le patient. Un examen Fibroscan avec au moins 5 mesures a été considéré comme valide. Si besoin les profondeurs de mesures ont été adaptées pour chaque patient d'un fait d'une grande distance peau capsule. L'évaluation d'aires sous la courbe ROC (AUROC) a été réalisée pour évaluer les performances du FibroScan par rapport aux stades de fibrose $\geq F2$ and $\geq F3$ à la BH.

Résultats : L'examen histologique du foie chez les 107 patients obèses a révélé que 18.7% d'entre eux avaient une fibrose au moins significative (F2: 9.3%; F3: 6.5%; F4: 2.8%). La mesure d'élasticité hépatique était valide chez 104 patients (97%); les 3 patients avec des mesures non valides avaient tous un IMC ≥ 50 kg/m². Les performances diagnostiques sont les suivantes : AUROC = 0.81 (0.71-0.92) pour $F \geq 2$, 0.93 (0.89-0.98) pour $F \geq 3$. Un an après la chirurgie, l'élasticité hépatique des 41 patients a été mesurée avec succès par la sonde M pour 24 patients (58.5%, IMC= 29.3 ± 9.8 kg/m²) et par la sonde XL pour 17 patients (42.5%, IMC= 36.7 ± 7.3 kg/m²). Parmi les 10 patients qui avaient une élasticité hépatique > 13 kPa avant la chirurgie, 9 ont eu une élasticité significativement diminuées un an après (22.5 ± 8.1 versus 6.9 ± 1.3 kPa, $p=0.004$).

Conclusion : Dans notre cohorte de patients candidats à la chirurgie bariatrique sans hépatopathie connue, 19% avaient une fibrose au moins significative à la BH et 2.8% avaient une cirrhose. Les performances du Fibroscan® chez ces patients se sont montrées être bonnes pour le diagnostic de $F \geq 2$ et excellentes pour le diagnostic de $F \geq 3$. De plus, 97% des patients ont pu être mesurés avec le Fibroscan®.

Le FibroScan® se présente comme un outil non-invasif fiable pour dépister la fibrose hépatique chez les patients obèses morbides. Il permettrait également de suivre l'amélioration de la fibrose hépatique après la chirurgie. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

CO-45 - Traitement de l'infection par le VHC chez les patients avec lymphome malin, résultats de l'étude ANRS HC13-Lympho-C

Alric L. (1) ; Bonnet D. (1) ; Lapidus N. (2) ; Michot JM. (3) ; Jeannel J. (1) ; Cacoub P. (4) ; Fontaine H. (5) ; Canioni D. (6) ; Ysebaert L. (7) ; Davi F. (8) ; Hermine O. (9) ; Besson C. (10) ; Lympho-C ANRS

(1) Médecine Interne-Pôle Digestif, CHU Purpan, Toulouse ; (2) Inserm, UMR-s 1136, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique Site St Antoine, Paris ; (3) Service d'hématologie, Gustave Roussy, Villejuif ; (4) Service de Médecine Interne, Centre hospitalier La Pitié Salpêtrière, Paris ; (5) Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris ; (6) Laboratoire anatomopathologie Hôpital Necker, Paris ; (7) Service d'Hématologie, Institut Universitaire du Cancer Toulouse Oncopole ; (8) Laboratoire Hématologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (9) Service d'Hématologie, Hôpital Necker, Paris ; (10) Service d'Hématologie, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Introduction : L'infection par le VHC augmente le risque de développer un lymphome malin non Hodgkinien (LMNH). Les modalités et les résultats du traitement antiviral ne sont pas parfaitement définis. Le but de ce travail était d'évaluer dans une étude multicentrique française l'efficacité et la tolérance de différentes stratégies thérapeutiques antivirales dans cette population particulière et de les comparer à une population de témoins appariée avec VHC sans LMNH.

Patients et Méthodes : Une première population de 61 patients avec LMNH et infectés par le VHC ayant eu un traitement antiviral (cohorte 1) a été incluse dans 10 centres. Cette cohorte 1 a été appariée avec une population de 94 témoins infectés par le VHC sur le sexe, le génotype viral, le score de fibrose, le génotype de l'IL-28B et le traitement antiviral par Peg-interferon (Peg-IFN) + ribavirine +/- inhibiteurs de protéase de première génération (IPs). Une deuxième population prospective de 10 patients infectés par le VHC avec LMNH ont été traités par les nouveaux anti-viraux directs sans Peg-IFN (NADs). Une comparaison entre les différents groupes a été faite par analyse uni et multivariée.

Résultats : Dans la cohorte 1, l'âge moyen était de 61.7 (50.4 -68.8) ans. Le génotype 1 (54%) et le génotype 2 (24%) du VHC étaient les plus fréquents. La fibrose hépatique était Metavir F0-F2 (54%) F3-F4 (36%) et indéterminée (8.1%). Le génotype de l'IL28-B était CC pour 44% des patients. Le type histologique du LMNH était principalement un lymphome B diffus à grandes cellules (37.7%) et un lymphome de la zone marginale (31.1%). Dans la cohorte 1, le taux d'éradication virale (SVR) était significativement plus élevé ($p < 0.02$) dans le groupe LMNH (54%) que chez les témoins appariés (39%). Il n'y avait pas de différence dans la cohorte 1 entre les témoins et le groupe LMNH sur la durée ou la posologie du traitement antiviral. En analyse multivariée, la SVR était associée à la présence du LMNH ($p < 0.01$), au génotype viral non-1 ($p < 0.001$), au taux de plaquettes plus élevé ($p < 0.03$) et à l'utilisation IPs ($p < 0.01$). La tolérance du traitement antiviral dans la cohorte 1 était significativement moins bonne dans le groupe LMNH que dans le groupe témoins avec plus d'arrêts prématurés ($p < 0.002$) pour effets indésirables graves. La survie globale était meilleure dans le groupe témoin que dans le groupe LMNH ($p < 0.05$). La survie était cependant améliorée par le traitement antiviral dans le groupe LMNH ($p < 0.05$). Dans la cohorte 2, les 10 patients dont 60% étaient infectés par un génotype 1 ont été traités par NADs (sofosbuvir + ribavirine ou simeprevir ou daclatasvir ou ledipasvir). 60% avaient un LMNH extraganglionnaire. Une chimiothérapie associée au NADs était nécessaire chez 90% des patients. Une SVR était observée dans 90% avec un échappement au traitement antiviral chez une cirrhotique infectée par un génotype 6 traitée par sofosbuvir+ ledipasvir. Le traitement combiné par chimiothérapie et NADs permettait une rémission du LMNH dans 90% des cas avec une tolérance excellente.

Conclusion : le traitement antiviral du LMNH combiné si besoin à la chimiothérapie donne de bons résultats et améliore la survie des malades avec LMNH. La tolérance est médiocre avec les traitements à base de Peg-IFN. Nous rapportons, la première série de traitement par NADs dans cette population particulière et il s'agit de la meilleure stratégie thérapeutique en termes de SVR et de tolérance.