



Communications orales AFEF 2016

Mercredi 28 septembre (11h30-12h30) : Séance Recherche Fondamentale - Session 1 (Amphi A)

11h30 – 11h42 : CO-01

La protéine HBx du virus de l'hépatite B dérégule la polyploïdie et la prolifération hépatocytaire au cours du développement du foie

Ahodantin J. (1) ; Bou-Nader M. (2) ; Cordier C. (3) ; Desdouets C. (2) ; Soussan P. (1) ; Kremsdorf D. (1)
(1) Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, Inserm U1135, Cimi-Paris, Paris; (2) Département développement, reproduction et cancer, Institut Cochin Inserm U1016, Paris; (3) Faculté de médecine Paris Descartes, Inserm UMS24-CNRS UMS 3633, Paris

Introduction

La polyploïdie est un évènement important dans le développement du foie et semble nécessaire en réponse aux lésions hépatiques et signaux de stress. Associée à la différenciation terminale du foie, la polyploïdisation hépatique apparaît dès la deuxième semaine postnatale et se poursuit tout au long de la vie adulte. Elle affecte respectivement environ 90% et 50% des hépatocytes chez la souris et l'homme. L'impact *in vivo* de l'expression de la protéine X du virus de l'hépatite B (HBx) sur la polyploïdie du foie demeure inexploré. Nos travaux ont eu pour but d'évaluer, chez des souris transgéniques pour l'HBx (TgHBx), l'impact de l'expression de la protéine HBx sur la polyploïdie et la prolifération hépatocytaire au cours du développement du foie.

Matériels et Méthodes

La polyploïdie (cellules binucléées ou mononucléées $2n$ et $\geq 4n$) et la prolifération (Ki67, PCNA, BrdU, cyclines D1/E/A/B1, Cdk1/4, pHH3, Plk1...) ont été analysées dans le foie de souris de 15 à 20 jours et adultes (3-5 mois) par immunohistochimie, RT-PCR quantitative et western blot.

Résultats

Dix-sept et 20 jours postnatal, les souris TgHBx présentent une diminution de la binucléation hépatique associée à une augmentation du nombre de cellules mononucléées $4n$. Par contre, la polyploïdie hépatique semble similaire dans toutes les souris adultes. Comme l'altération de la polyploïdie peut être générée par des défauts de la réplication de l'ADN, nous avons étudié le cycle cellulaire. Les souris TgHBx montrent une accumulation des hépatocytes en phase S via une augmentation de l'expression de la cycline D1 et de Cdk4 ainsi que de l'incorporation du BrdU. Chez les souris TgHBx, l'analyse de la transition G2/M a révélé une augmentation de la phosphorylation de l'histone H3 et Cdk1 (Tyr15) et une diminution des hépatocytes entrant en mitose, suggérant un arrêt des hépatocytes en G2/M. Enfin, en accord avec des données *in vitro* (Studach et al. JBC 2010), nous avons observés dans les souris TgHBx une augmentation des transcrits de la Polo-like kinase et une accumulation de dommages à l'ADN. Ceci étant associé à une activation transitoire de la voie p38 et à la persistance de la phosphorylation d'ERK1/2.

Conclusion

Nous avons observé que la protéine HBx induit un retard du processus physiologique de la polyploïdisation du foie en dérégulant la transition G1/S et l'entrée en mitose. On peut faire l'hypothèse qu'en modifiant la polyploïdie hépatique, la protéine HBx pourrait accroître l'instabilité génomique et ainsi favoriser la survenue de carcinome hépatocellulaire.

11h42 – 11h54 : CO-02

Modifier le microbiote intestinal permet de prévenir les lésions hépatiques induites par l'alcool dans un modèle murin

Wrzosek L. (1) ; Ferrere G. (1) ; Cailleux F. (1) ; Turpin W. (2) ; Puchois V. (1) ; Spatz M. (1) ; Ciocan D. (1) ; Rainteau D. (3, 4) ; Humbert L. (3) ; Gaudin-nomé F. (1) ; Noordine ML. (5) ; Robert V. (5) ; Berrebi D. (1, 6) ; Thomas M. (5) ; Naveau S. (1, 7) ; Perlemuter G. (1, 7) ; Cassard-Doulier AM. (1)

(1) Inserm u996, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, DHU Hepatinov, Clamart; (2) Division of gastroenterology, Zane Cohen centre for digestive diseases,, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada; (3) Umr 7203, Sorbonne Universités, Université Paris 6, Paris; (4) Plateforme de métabolomique, Hôpital Saint Antoine, Paris; (5) UMR1319 MICALIS, INRA, Jouy-en-Josas; (6) Service d'anatomo-pathologie, Hôpital Robert-Debré, Paris; (7) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart

(Accord de publication pour internet : non)

11h54 – 12h06 : CO-03

LKB1: Régulateur clé de la prolifération hépatocytaire et du maintien de l'intégrité génomique

Maillet V. (1) ; Boussetta N. (1) ; Fauveau V. (1) ; Guilbert T. (1) ; L'Hermitte A. (1) ; Morizur S. (1) ; Merlen G. (2) ; Perret C. (1) ; Desdouets C. (1)

(1) Département développement, reproduction, cancer, Institut Cochin INSERM U1016, Paris; (2) Interactions cellulaires et physiopathologie hépatique, Université Paris Sud INSERM UMR 1174, Orsay

Introduction

La "Liver Kinase B1" ou LKB1 est une sérine thréonine kinase conservée au cours de l'évolution et identifiée comme gène suppresseur de tumeur. Diverses études ont démontré l'importance de cette master kinase dans le contrôle du métabolisme associé au stress énergétique, mais également dans différents processus cellulaires, tels que la polarité, l'apoptose ou la croissance cellulaire. Dans le parenchyme hépatique, LKB1 joue un rôle central dans la régulation de la néoglucogenèse ainsi que dans la synthèse des acides gras et du cholestérol. Cependant, nos connaissances sur le cross-talk entre prolifération hépatocytaire et la signalisation LKB1 restent limitées. Dans cette étude, nous cherchons donc à déterminer, dans le tissu hépatique, l'impact d'une délétion de LKB1 sur le processus de prolifération et du maintien de l'intégrité génomique.

Matériels et Méthodes

Le modèle TTR-Cre-Lkb1lox/lox, permettant une invalidation inductible de LKB1 dans le foie adulte, a été utilisé pour cette étude. Afin d'analyser le rôle potentiel de LKB1 sur le cycle de division des hépatocytes, la régénération hépatique après hépatectomie partielle a été employée pour étudier *in vivo* la cinétique de progression du cycle cellulaire.

Résultats

Tout d'abord, suite à une hépatectomie partielle, la durée de progression des hépatocytes Lkb1^{-/-} en phase G1 du cycle cellulaire est drastiquement réduite, ainsi la phase S est initiée dix heures avant les hépatocytes contrôles. Ce résultat est notamment confirmé par l'expression précoce d'acteurs moléculaires de la progression en phases G1/S (Cycline E1, A2, E2F1). Les événements du priming, l'accumulation de gouttelettes lipidiques et la balance énergétique (signalisation AMPK) ne sont cependant pas modifiés. En revanche, l'absence de LKB1 conduit à une activation spécifique de la signalisation mitogénique de l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), avec notamment une accumulation de l'ARNm et de la protéine dans le foie quiescent. Cette expression prématurée de l'EGFR conduit à la mise en place d'une prolifération basale des hépatocytes, dans le parenchyme hépatique avant hépatectomie. Cet événement a pour conséquence, l'activation du récepteur (pEGFR Y1068-Y1173) et de certaines de ses cibles (ERK et AKT) dans les premières heures après l'hépatectomie, uniquement dans les hépatocytes KO. De manière surprenante, malgré cet effet pro-prolifératif, les hépatocytes Lkb1^{-/-} présentent un retard de progression en mitose, reflétée par une altération de la transition métaphase/anaphase. Une analyse transcriptomique a permis d'établir que l'extinction de LKB1 est associée à une dérégulation de nombreux gènes impliqués dans le Spindle Assembly Checkpoint, tels que MAD2L1, PLK1, BUB1. Des analyses complémentaires d'immunofluorescence ont mis en évidence, dans les hépatocytes KO, une désorganisation majeure du fuseau mitotique, conséquence d'une perte de l'axe de polarité de la division. Ces événements conduisent en fin de processus régénératif à la mise en place d'une instabilité chromosomique, reflétée par la genèse d'hépatocytes hautement polyploïdes et aneuploïdes.

Conclusion

En conclusion, l'ensemble de ces résultats mettent en lumière le rôle dual de LKB1 au cours du processus de régénération, contrôlant à la fois la progression en G0/G1, via la régulation de la signalisation EGFR ; mais également le maintien de l'intégrité génomique en régulant en mitose la polarité de la division.

12h06 – 12h18 : CO-04

Caractérisation des cellules MAIT (Mucosal-associated invariant T cells) dans les maladies chroniques du foie et évaluation de leur rôle dans la fibrose

Hegde P (1), Weiss E (1, 2), Ferrere G (1), Gupta A (1), Kias B (3), Wan J (1), Paradis V (1, 4), Moreau R (1, 5), Lehuen A (3), Lotersztajn S (1).

(1) Inserm umrs1149, Centre de recherches sur l'inflammation, Université Paris Diderot, Faculté de Médecine Xavier Bichat, Paris; (2) Assistance publique – Hôpitaux de Paris, service d'anesthésie-réanimation, Hôpital Beaujon, Clichy; (3) Inserm U1016, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris cité Institut Cochin, Paris; (4) APHP, service d'anatomie pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy; (5) APHP, service d'hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy.

Introduction

Les maladies chroniques du foie s'accompagnent d'une inflammation persistante responsable de la progression de la fibrose hépatique. Les lymphocytes T invariants associés aux muqueuses (MAIT) sont caractérisés par une chaîne TCR invariante (V α 7.2 chez l'homme et V α 19 chez la souris) et une restriction par la molécule du CMH-1 non classique MR1. Cette sous-population des lymphocytes T (LT) sécrète des cytokines profibrogéniques telles que l'IL-17. L'objectif de ce travail était d'étudier le rôle des cellules dans la fibrogénèse hépatique.

Matériels et Méthodes

La fréquence des cellules MAIT (CD161hi V α 7.2+) et leur sécrétion de cytokines ont été analysées dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) de patients atteints de cirrhose alcoolique (n = 24) et de donneurs sains (n = 20) par cytométrie en flux. Les interactions entre les cellules MAIT et les myofibroblastes hépatiques humains (MFH) ont été analysées dans des expériences de co-culture. La fibrose hépatique a été étudiée chez des souris déficientes (MR1 $^{-/-}$) ou enrichies (V α 19TCRTg) en cellules MAIT exposées chroniquement au tétrachlorure de carbone (CCl $_4$, 4 semaines).

Résultats

La proportion de cellules MAIT était significativement plus basse dans les PBMC des patients atteints de cirrhose alcoolique (2.47 \pm 0.51 vs 0.31 \pm 0.13 %, p < 0.0001). De plus, les cellules MAIT de patients cirrhotiques présentaient une surexpression des marqueurs d'activation CD25 et CD69 et un profil Th17 caractérisé par une production plus importante d'IL-17. Chez les patients, la diminution de la fréquence des cellules MAIT dans le sang était associée à une accumulation significative de cellules V α 7.2 + dans le foie, dans les septa fibreux. Chez les souris déficientes en cellules MAIT (MR1 $^{-/-}$), la fibrose induite par l'exposition chronique au CCl $_4$ était significativement réduite par rapport aux souris sauvages, comme le montre la diminution de dépôt matriciel, associée à une réduction du nombre de cellules exprimant l' α -actine du muscle lisse (α -sma) et de la production hépatique de TGF- β . A l'inverse, une exacerbation de la fibrose et une accumulation de cellules profibrogéniques étaient mises en évidence chez les souris enrichies en cellules MAIT (V α 19TCRTg). Les propriétés profibrogéniques des cellules MAIT étaient dues à un effet mitogénique sur les MFH comme démontré dans des co-cultures de cellules MAIT activées et de MFH. Cet effet était lié à un contact direct entre les deux types cellulaires, puisque le milieu conditionné des cellules MAIT ne stimulait pas la prolifération des MFH. En revanche, la prolifération des MFH induite par les cellules MAIT était fortement diminuée en présence d'un anticorps neutralisant MR1.

Conclusion

Nos résultats démontrent que les maladies chroniques du foie sont associées à une dérégulation des fonctions des cellules MAIT. De plus, ils révèlent un rôle profibrogénique des cellules MAIT, via un effet direct, MR1-dépendant, sur les myofibroblastes hépatiques. Ces données suggèrent que les cellules MAIT pourraient constituer des cibles potentielles pour le développement de nouveaux traitements antifibrosants.

12h18 – 12h30 : CO-05

L'alcool augmente la production de lipo-viro-particules du virus de l'hépatite C (VHC) dans les hépatocytes humains primaires

Pène V. (1) ; Hernandez C. (1) ; Blanc E. (2) ; Aoudjehane L. (3, 4) ; Legrand B. (2) ; Carpentier A. (1) ; Méritet JF. (1, 5) ; Conti F. (6, 3) ; Calmus Y. (3, 6) ; Rouach H. (2) ; Podevin P. (7, 1) ; Rosenberg AR. (1, 5)
(1) EA 4474 "Virologie de l'Hépatite C", Université Paris Descartes, Paris; (2) Umrs 1124 "toxicologie pharmacologie and signalisation cellulaire", Université Paris Descartes, INSERM, Paris; (3) Umrs 938 "cdr Saint-Antoine", INSERM, Paris; (4) Human hepcell, Hôpital Saint-Antoine, Paris; (5) Service de virologie, AP-HP, Hôpital Cochin, Paris; (6) Unité de transplantation hépatique, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris; (7) Centre de référence en addictologie, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Introduction

Bien que l'alcoolisme soit un facteur aggravant majeur de l'infection par le VHC, les mécanismes moléculaires de cette comorbidité restent mal compris. Des études cliniques montrent une augmentation de la charge virale chez les patients alcooliques chroniques. Cependant, la charge virale englobe l'ensemble très hétérogène des particules de VHC, les plus infectieuses étant celles de densité la plus basse du fait de leur association avec les lipoprotéines de très faible densité ou VLDL (les lipoprotéines riches en triglycérides secrétées par les hépatocytes) en structures hybrides appelées lipo-viro-particules (LVP). Dans le but d'examiner l'impact de l'alcool sur le cycle infectieux du VHC, nous avons tiré avantage de notre système de culture du VHC en hépatocytes humains adultes primaires (HHP), qui, contrairement aux lignées Huh-7 dérivées d'hépatocarcinome, conservent le métabolisme hépatique de l'éthanol et secrètent d'authentiques VLDL et LVP.

Matériels et Méthodes

Les HHP ont été infectés par le clone JFH1 du VHC, ou l'un de ses virus chimériques dérivés, et traités avec des doses croissantes d'éthanol (0-100 mM) pendant deux semaines. Les cultures ont été suivies quant à la réplication du génome viral (RT-qPCR du brin négatif), la charge virale (test utilisé en clinique), la production de virus infectieux (titrage) et la sécrétion de VLDL (ELISA). La densité des particules virales a été estimée par ultracentrifugation isopycnique en gradient d'iodixanol.

Résultats

L'exposition à l'éthanol des HHP infectés induisait une augmentation temps- et dose-dépendante de la charge virale comparable à celle rapportée dans les études cliniques. Plus étonnamment, elle causait une augmentation encore plus importante du titre infectieux mais n'affectait pas significativement la réplication du génome viral, désignant donc un effet sur la morphogénèse virale. Cet effet n'était pas observé dans les cellules Huh-7.5.1 traitées en parallèle, suggérant l'implication du métabolisme hépatique de l'éthanol. L'infectiosité spécifique plus élevée des particules de VHC produites par les HHP en présence d'éthanol corrélait avec la diminution de leur densité moyenne, compatible avec leur enrichissement en triglycérides. Pour finir, un accroissement de la sécrétion de VLDL en fonction du temps de traitement par l'éthanol était observé dans les HHP, qu'ils soient naïfs ou infectés.

Conclusion

Cette étude utilisant le modèle pertinent des HHP révèle que l'éthanol, via ses métabolites, augmente la production de particules du VHC de plus faible densité et de plus haute infectiosité spécifique, c'est-à-dire des LVP. Cet effet est probablement lié à l'impact de l'éthanol sur le métabolisme des triglycérides, qui résulte en une augmentation de la sécrétion de VLDL. Les traitements ciblant cette voie métabolique de l'hôte pourraient être utiles dans le cas de patients alcooliques plus difficiles à traiter, souvent peu compliants au traitement et risquant donc de développer des résistances s'ils sont traités seulement avec des antiviraux directs.

VP & CH: égale contribution

14h15 – 14h27 : CO-06

Traitement combiné par inhibiteur d'AKT ARQ 092 et Sorafenib dans un modèle de rat cirrhotique avec un carcinome hépatocellulaire

Macek Jilkova Z. (1); Zeybek KA. (1); Kurma K. (1); Ahmad Pour ST. (1); Roth G. (1); Abbadessa G. (2); Yu Y. (2); Leroy V. (3); Marche P. (1); Decaens T. (3)

(1) Research center uga / Inserm u 1209 / CNRS 5309, Institut pour l'Avancée des Biosciences, La Tronche; Grenoble; (2) Arqule, ArQule Inc, Burlington, États-Unis; (3) Service d'hépatogastroentérologie, CHU Grenoble.

Introduction

La voie AKT est activée dans presque la moitié des cas de carcinome hépatocellulaire. De plus, une exposition prolongée à Sorafenib, un traitement classique du cancer du foie avancé, sur-active souvent voie AKT, conduisant à la résistance du carcinome hépatocellulaire au traitement par sorafénib. Par conséquent, nous avons étudié l'efficacité de la combinaison de sorafénib avec un inhibiteur allostérique d'AKT ARQ 092 dans un modèle de rat cirrhotique induit par DEN avec carcinome hépatocellulaire.

Matériels et Méthodes

L'effet des traitements sur la viabilité cellulaire (test MTT), la migration cellulaire et l'expression de la protéine a été testé in vitro sur quatre lignées cellulaires de carcinome hépatocellulaire humain. Pour tester le traitement de combinaison in vivo, 28 rats ont été exposés au diéthylnitrosamine pendant 14 semaines pour obtenir une cirrhose avec un carcinome hépatocellulaire entièrement développé puis distribués en 4 groupes: Contrôle (n=7), Sorafenib (n=7), ARQ 092 (n=7) ou la Combinaison de Sorafenib+ARQ 092 (n=7). Les animaux ont été traités pendant 6 semaines, et la progression de la tumeur a été suivie par IRM. Des analyses pathologiques (taille de la tumeur et le nombre), par immunohistochimie, immunofluorescence et western-blot ont été réalisées.

Résultats

Le test de viabilité cellulaire a montré des valeurs de l'Index de Combinaison (CI) synergiques pour la thérapie de Combinaison sur l'inhibition de la croissance cellulaire dans toutes les lignées cellulaires de carcinome hépatocellulaire - CI (ED50): Hep3B (0.053), HepG2 (0.072), HUH7 (0.054), PLC/PRF (0.085). La migration cellulaire est inhibée par le traitement de Combinaison d'une manière additive et l'analyse par Western blot a montré une réduction significative des taux pAKT/AKT dans les deux groupes d'ARQ 092 et Combinaison.

Dans le modèle de rat, la progression tumorale a été significativement réduite par un traitement par Combinaison (53%) comparé au Contrôle (158%; $p < 0.0001$) et au traitement unique par Sorafenib (106%; $p = 0.006$) et ARQ 092 (105%; $p = 0.010$). Le nombre moyen de tumeurs a été réduit dans le groupe de Combinaison ($n = 21.2$) par rapport à Contrôle ($n = 100.4$; $p < 0.0001$) ou Sorafenib ($n = 69.2$; $p = 0.002$). De façon similaire, la taille moyenne de tumeur a été significativement réduite dans le groupe de Combinaison (30.9 mm) comparé au Contrôle (99.7 mm; $p < 0.0001$), Sorafenib (63.7; $p = 0.019$) et ARQ 092 (62.7; $p = 0.031$). Cette diminution de la tumeur a été associée à une baisse significative de la prolifération des cellules tumorales dans le groupe de Combinaison ($p = 0.021$) et ARQ 092 ($p = 0.042$) comparé au Contrôle. De même, un marquage CD34 a confirmé une réduction de l'angiogenèse dans le groupe de Combinaison comparé au Contrôle ($p < 0.0001$) et le traitement par Sorafenib ($p < 0.0001$). La coloration au rouge sirius a montré une diminution de la fibrose des animaux traités avec un traitement unique par ARQ 092 ($p = 0.0004$) et Combinaison ($p = 0.0001$). Enfin, une analyse par Western blot des tissus du foie a montré une réduction significative des niveaux pAKT/AKT dans les deux groupes ARQ 092 et Combinaison.

Conclusion

Dans ce modèle, la combinaison de Sorafenib et ARQ 092 exerce un effet additif dans le contrôle de la progression tumorale. Nos résultats confirment l'importance de cibler AKT pour le traitement du carcinome hépatocellulaire.

14h27 – 14h39 : CO-07

Dialogue entre la voie Wnt/ β -caténine et ARID1A dans le foie murin adulte et émergence d'une érythroïèse splénique

Riou R. (1) ; Godard C. (1) ; Gougelet A. (1) ; Verdier F. (1) ; Ladli M. (1) ; Lager F. (1) ; Wang Z. (2) ; Perret C. (1) ; Colnot S. (1)

(1) Département développement, reproduction, cancer, Institut Cochin Inserm U1016, Paris; (2) Department of cardiac surgery cardiovascular research center, University of Michigan, États-Unis

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), cancer primitif du foie le plus fréquent, constitue la seconde cause de décès par cancer dans le monde. Un tiers de ces CHC dépend de mutations gain de fonction dans le gène CTNNB1 codant la β -caténine. ARID1A, composant du complexe SWI/SNF, est le facteur de remodelage de la chromatine le plus fréquemment muté dans les CHC, et ceci, préférentiellement dans ce sous-groupe de tumeurs activé pour la voie Wnt/ β -caténine. Ainsi, nous avons émis l'hypothèse que l'émergence et/ou la progression des CHC pouvait être due à la perte d'ARID1A dans un contexte d'activation aberrante de cette voie de signalisation. Notre but initial était alors de déterminer si la perte d'ARID1A pouvait accélérer la tumorigenèse hépatique liée à l'activation de la voie Wnt/ β -caténine.

Matériels et Méthodes

Pour ce faire, nous avons utilisé un modèle de souris transgénique dans lequel APC, principal régulateur négatif de la voie Wnt/ β -caténine, et ARID1A peuvent être perdus dans quelques hépatocytes du lobule hépatique (souris Apcko/Arid1ako). Dans le modèle tumoral de simple perte focale d'APC, des tumeurs émergent après une phase de latence de 9 mois. Si la perte d'ARID1A participe à cette carcinogenèse, nous pouvions nous attendre, dans le cas d'une double invalidation, à une diminution de cette phase de latence et à une apparition de tumeurs plus précoce.

Résultats

Huit mois après la perte d'APC et d'ARID1A dans quelques hépatocytes, nous n'avons pas observé d'accélération de la tumorigenèse hépatique. Cependant, de manière très surprenante, nous avons constaté l'apparition de foyers macroscopiques de globules rouges au sein du tissu hépatique ainsi qu'une augmentation drastique du nombre de globules rouges dans le sang des souris Apcko/Arid1ako, comparé au souris WT, Apcko ou Arid1ako. Nous avons pu également mettre en évidence une transcription de novo de l'érythropoïétine dans le foie murin adulte après la double invalidation, s'accompagnant d'une augmentation de l'EPO circulant, et d'une augmentation d'un nombre de progéniteurs érythroïdes dans la rate suggérant l'établissement d'une érythroïèse de stress splénique en réponse à une transcription aberrante de l'EPO par le foie.

Conclusion

Ces résultats montrent que le remodelage chromatinien, induit ici par la perte du facteur ARID1A, peut permettre l'accessibilité de la β -caténine à de nouvelles cibles transcriptionnelles, telles que l'EPO. Actuellement, nous concentrons nos efforts sur l'étude des mécanismes moléculaires mis en jeu dans cette fine régulation, ceci aussi bien au niveau pathologique qu'au niveau physiologique. En effet, dans un foie physiologique adulte, ARID1A pourrait servir de frein épigénétique contribuant à la régulation négative de gènes actifs à l'état embryonnaire tels que l'EPO, et dans les CHC, il reste à prouver que la perte d'ARID1A peut constituer un événement oncogénique en reprogrammant le paysage chromatinien.

14h39 – 14h51 : CO-08

La Reptine contrôle le métabolisme glucidique et lipidique dans le foie en régulant la voie de signalisation Insuline/Akt/mTOR

Javary J., Courtois N., Costet P., Heraud C., Roda M., Artaxet G., Buré C., Pallarés-Lupon N., Dubus P., Rosenbaum J. and Benhamouche S. (1)

(1) U1053- Bariton, Inserm U1053, Bordeaux

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la 3ème cause de décès par cancer dans le monde. Son incidence a largement augmenté ces vingt dernières années, corrélant avec l'augmentation de l'obésité dans les pays développés. En effet, la stéatose hépatique non-alcoolique composante hépatique du syndrome métabolique associant obésité et insulino-résistance, est devenue la cause majeure du CHC. Il est bien connu que les cellules cancéreuses subissent une reprogrammation métabolique pour satisfaire leur forte consommation énergétique. Parmi les régulateurs clé du métabolisme, la protéine kinase mTOR est un senseur de l'énergie, des nutriments et du stress ainsi que des facteurs de croissance, assurant ainsi la coordination entre l'état énergétique et la croissance cellulaire. La Reptine (ou RUVBL2), membre de la famille des AAA+ ATPase, est sur-exprimée dans 75% des CHC et associée à un mauvais pronostic. De plus, la diminution du volume tumoral de xénogreffes où l'expression de la Reptine est inhibée indique qu'elle pourrait être une bonne cible thérapeutique. La Reptine a été impliquée dans de nombreux processus cellulaires : remodelage de la chromatine, régulation de la transcription des gènes et de la réparation de l'ADN, activité chaperonne particulièrement vis-à-vis des protéines de la famille PIKK comme mTOR. Cependant, son rôle en physiologie et physiopathologie *in vivo* reste inconnu.

Matériels et Méthodes

Pour déterminer le rôle de la Reptine dans la régulation du métabolisme hépatique, nous avons étudié les conséquences de la perte de la Reptine en physiologie et dans le modèle d'obésité et insulino-résistance induit par un régime riche en graisses grâce à l'utilisation d'un nouveau modèle murin d'invalidation conditionnelle hépato-spécifique de la Reptine.

Résultats

Les souris ReptinLKO sont hypoglycémiques et gagnent moins de poids que les souris contrôles Reptin^{fl/fl}, au cours du temps. De plus, le ratio poids du foie sur poids total est significativement diminué, 15 jours après l'induction du KO. Ce phénotype s'accompagne d'une diminution significative de la taille des hépatocytes suggérant un défaut anabolique et/ou catabolique. L'expression des gènes de la glycolyse, de la lipogenèse *de novo* est altérée en réponse à la signalisation Insuline/AKT/mTOR après délétion de la Reptine. La néoglucogenèse est réduite, comme en témoignent l'augmentation de la phosphorylation de FOXO1, et l'absence de production hépatique de glucose en réponse au pyruvate. Nous montrons pour la première fois *in vivo* que la perte de la Reptine dans les hépatocytes diminue l'abondance de la protéine mTOR de 85% alors que l'expression de son ARNm est inchangée. Cela confirme les résultats *in vitro* sur le rôle de la Reptine au sein du complexe R2TP dans la stabilisation post-traductionnelle de la protéine mTOR. La diminution de l'activité du complexe mTORC1 s'accompagne parallèlement d'une augmentation de la phosphorylation d'AKT T308, probablement due à la perte du rétrocontrôle négatif de S6K sur IRS1, suggérant une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Enfin, dans le modèle d'obésité et insulino-résistance induit par un régime riche en graisses, la délétion du gène de la Reptine améliore la stéatose ainsi que la sensibilité à l'insuline comme le montre la normalisation de la tolérance au glucose.

Conclusion

Pour conclure, la Reptine contrôle le métabolisme glucidique et lipidique dans le foie en régulant la voie de signalisation Insuline/AKT/mTOR *in vivo*.

14h51 – 15h03 : CO-09

L'étude des dérégulations transcriptionnelles chez des patients atteints d'hépatoblastome a permis de révéler de nouveaux mécanismes oncogéniques et de proposer un nouveau traitement

Raymond AA. (1) ; Hooks K. (1) ; Audoux J. (2) ; Fazli H. (1) ; Lesjean S. (1) ; Brugières L. (3) ; Fabre M. (4) ; Rullier A. (5) ; Buendia MA. (6) ; Commes T. (2) ; Grosset C. (1)

(1) Université de Bordeaux, INSERM U1053, Bordeaux; (2) Université de Montpellier, INSERM U1040, Montpellier; (3) Département de médecine - oncogénétique, Gustave Roussy, Villejuif; (4) Anatomie et cytologie pathologiques, Hôpital Necker, Paris; (5) Laboratoire d'Anatomie Pathologique, CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin, Bordeaux; (6) Umr1193, Inserm, Villejuif

Introduction

L'Hépatoblastome (HB) est le cancer hépatique de l'enfant le plus commun qui se développe sur foie normal. Le diagnostic et la classification de ces tumeurs sont basés sur des critères histo-pathologiques réalisés sur biopsies, radio-imagerie et par la mesure des niveaux d'alphafoeto protéine. Le traitement des HB associe un traitement par chimiothérapie avec soit une résection chirurgicale de la tumeur soit une transplantation du foie. Ces traitements sont efficaces dans 70-80% des cas. Cependant, les résultats sont moins satisfaisants pour les patients ayant des tumeurs à haut risque, une mauvaise réponse à la chimiothérapie et/ou des métastases pulmonaires. Il y a un vrai besoin de nouvelles solutions thérapeutiques pour le traitement des tumeurs qui ne répondent pas au traitement actuel et pour les cas de rechute [1]. Dans cette étude nous avons analysé la voie Fanconi Anemia (FA), connue pour être impliquée dans la réparation des cassures double brins de l'ADN. Une activité anormale de la voie FA a été décrite dans de nombreux cancers et particulièrement dans les cancers fortement prolifératifs. De façon intéressante, la voie FA neutralise les effets de drogues induisant des cassures d'ADN comme le cisplatine [2], chimiothérapie utilisée en routine pour le traitement de l'HB.

Matériels et Méthodes

Nous avons réalisé le séquençage des ARN polyA d'HB et du tissu non tumoral adjacent de 24 enfants ainsi que ceux de plusieurs lignées tumorales hépatiques, les données générées ont été ensuite validées par RT-qPCR sur une plus grande collection d'échantillons d'HB. L'analyse de la voie FA a été réalisée par western blot et immunofluorescence. Les analyses de viabilité cellulaire et d'apoptose ont été faites par test MTS et cytométrie en flux respectivement.

Résultats

Ce travail a permis d'apporter des éléments nouveaux sur le transcriptome de l'HB. Nous avons confirmé l'activation anormale de la voie Wnt dans toutes les tumeurs, mais aussi l'implication d'autres voies oncogéniques. La signature déjà publiée de 16 gènes ne s'avère pas suffisante pour distinguer la tumeur du tissu normal. En revanche, l'analyse de l'expression des 5 gènes que nous proposons est suffisante pour distinguer efficacement le tissu non tumoral, les groupes C1 et C2 et de révéler également deux sous-groupes (C2A et C2B). Le transcriptome du groupe C2A est très similaire à ceux des lignées cellulaires HUH6 et HepG2 avec une surexpression des gènes du cycle cellulaire et une forte expression de la voie de FA. Nos résultats montrent qu'un traitement combinatoire des cellules HUH6 ou HepG2 avec du cisplatine et des inhibiteurs de la voie FA avait un effet additif qui conduit à une baisse drastique de la viabilité cellulaire et une apoptose majeure. Les inhibiteurs de la voie FA bloquent l'ubiquitination et l'activation des éléments clés FANCD2 et FANCI, la formation en aval de foci de réparation et induisent une persistance de la phosphorylation de l'histone H2AX démontrant l'incapacité des cellules à réparer leur ADN.

Conclusion

Les inhibiteurs de la voie FA sensibilisent les cellules cancéreuses aux cassures de l'ADN induites par le cisplatine en bloquant les mécanismes de réparation. Nos données révèlent un rôle important de la voie de FA dans la carcinogénèse de l'HB et proposent de combiner le cisplatine avec des inhibiteurs de la voie de FA pour le traitement des tumeurs de mauvais pronostic.

15h03 – 15h15 : CO-10

Une nouvelle sous-classe de carcinomes hépatocellulaires humains bien différenciés, avec une β -caténine sauvage, un phénotype péri-portal et un bon pronostic

Désert R. (1) ; Rohart F. (2) ; Canal F. (3, 4) ; Sicard M. (1) ; Mebarki S. (1) ; Desille M. (1, 5) ; Renaud S. (1) ; Turlin B. (1, 5) ; Bellaud P. (6) ; Bergeat D. (7, 1) ; Sulpice L. (7, 1) ; Perret C. (4, 3) ; Clément B. (1) ; Lê Cao KA. (8) ; Musso O. (1)
(1) Inserm, umr 991, Université de Rennes 1, Rennes; (2) Australian institute for bioengineering and nanotechnology, The University of Queensland, Brisbane, Australie; (3) Cnrs, Umr 8104, Paris; (4) Inserm, Umr 1016, Institut Cochin, Paris; (5) C.H.U. Pontchaillou, CRB Santé, Rennes; (6) Université de Rennes 1, H2P2 UMS 18, Biosit, Biogenouest, Rennes; (7) Service de chirurgie hépatobiliaire et digestive, C.H.U. Pontchaillou, Rennes; (8) University of queensland, Translational Research Institute, School of Chemistry and Molecular Biosciences, Woolloongabba, Australie

Introduction

Les carcinomes hépatocellulaires (CHCs) portant des mutations activatrices de la β -caténine ont des caractéristiques morphologiques et moléculaires indiquant un bon pronostic. Cependant, il n'existe pas de relation statistique formelle entre les mutations de la β -caténine et la récurrence de la tumeur ou la survie des patients. Ainsi, le but de ce travail était de rechercher un sous-groupe de tumeurs pouvant interférer avec les études de suivi clinique des patients porteurs de CHCs avec une β -caténine mutée *versus* sauvage.

Matériels et Méthodes

Premièrement, nous avons développé et validé un score de 5 gènes prédicteurs de mutations activatrices de la β -caténine sur 225 CHCs (β -caténine séquencée, méthode Sanger). Nous avons reparti ces CHCs en 3 bases : enseignement (n=87), validation (n=56) et indépendante (n=82). Puis, nous avons prédit les mutations de la β -caténine dans une méta-base transcriptomique de 1133 CHCs, où nous avons classé les tumeurs par regroupement hiérarchique pas à pas et analysé les taux de récurrence et de survie chez 247 patients. Le rôle de la β -caténine dans la régulation de l'expression des 5 prédicteurs a été confirmé *in vitro* après induction ou inhibition de son activité avec 6-Bromoindirubin-3'-oxime ou des siRNA spécifiques, respectivement. Les 5 prédicteurs ont également été confirmés par immunohistochimie sur des *tissue microarrays* regroupant 20 CHCs avec β -caténine sauvage et 20 avec β -caténine mutée.

Résultats

Le score prédictif de mutations activatrices de la β -caténine était robuste dans les 3 bases (AUROC=0.87-0.90; sensibilité=0.86-0.91; spécificité=0.83-1). Les marqueurs constituant ce score répondaient à une modulation ON/OFF de la β -caténine *in vitro*. De plus, leur expression protéique était modulée par le statut mutationnel de la β -caténine dans les CHCs. Nous avons regroupé 1133 CHCs en 4 sous-classes robustes. Deux sous-classes de tumeurs bien différenciées appartenaient à la classe récemment décrite de CHCs non-prolifératifs. Nous les avons nommées *Péri-portale* (β -caténine sauvage) et *Péri-veineuse* (β -caténine mutée) car elles mimait la zonation hépatique. En effet, des analyses de réseau de gènes avec des signatures transcriptomiques de modèles murins ON/OFF d'HNF4 α et de la β -caténine ont révélé l'impact de la zonation hépatique dans le phénotype des CHCs. Avec des taux de récurrence et de survie similaires, les CHCs *Péri-portaux* et *Péri-veineux* avaient le pronostic le plus favorable parmi tous les CHCs. Au contraire, les deux sous-classes appartenant à la classe de CHCs de type prolifératif exhibaient des profils de remodelage de la matrice extracellulaire (ECM) et de cellules souches cancéreuses (STEM). Leurs taux de récurrence et de survie globale étaient les plus péjoratifs. Enfin, nous avons exploité la signature « *Metastasis* », qui est un prédicteur de fort risque de récurrence de « *Early HCC* ». [1] Ainsi, sur 247 CHCs, un très faible pourcentage de tumeurs *Péri-portales* (6%) avait un phénotype « *Metastasis* ». A l'opposé, des nombres croissants de CHCs des autres sous-classes étaient « *Metastasis (+)* » : *Péri-veineux*= 26% ; *ECM*= 64% et *STEM*= 96% (p=5x10⁻⁴).

Conclusion

Les CHCs *Péri-portaux* (β -caténine sauvage) sont bien différenciés et miment la zonation hépatique péri-portale. Ils ont des taux de récurrence et de survie totale favorables et similaires aux CHCs *Péri-veineux* (β -caténine mutée).

15h15 – 15h27 : CO-11

Dérégulation du locus DLK1/Dio3 dans les tumeurs hépatiques mutées pour la β -caténine

Gougelet A. (1) ; Defontaine A. (1) ; Godard C. (1) ; Terris B. (1) ; Perret C. (1) ; Colnot S. (1)
(1) Département Développement, Reproduction, Cancer, Institut Cochin Inserm U1016, Paris;

Introduction

Les microARN (miARN) sont des petits ARN non codants impliqués dans le développement et la progression d'un grand nombre de tumeurs, en particulier les carcinomes hépatocellulaires (CHC). Notre équipe s'intéresse plus particulièrement aux CHC mutés pour la β -caténine, voie activée dans 1/3 des cas. Un séquençage haut-débit des miARN, nous a permis d'identifier des miARN directement ciblés par la β -caténine et impliqués dans le développement tumoral. Nous avons ainsi montré la potentialité d'un traitement visant à inhiber miR-34a dans le sous-groupe de CHC mutés pour la β -caténine (Gougelet *et al. Gut*, 2015). Notre objectif est maintenant de mieux comprendre le rôle d'une cinquantaine de miARN tous induits suite à l'activation de la β -caténine et produits à partir du locus DLK1/Dio3 soumis à empreinte parentale.

Matériels et Méthodes

Ces travaux ont été réalisés sur souris génétiquement modifiées, présentant une hyperactivation hépatique de la voie β -caténine suite à l'invalidation de son inhibiteur *Apc* (ApcKO). Ces modèles sont inductibles par le tamoxifène. Le modèle ApcKO est considéré comme un modèle pré-tumoral puisque l'injection d'une dose plus faible de tamoxifène à ce même modèle conduit à l'apparition de tumeurs activées pour la β -caténine après quelques mois.

Résultats

Nos expériences de séquençage haut-débit ont révélé que tous les ARN produits à partir du locus DLK1/DIO3 étaient induits dans le modèle ApcKO suite à une liaison directe de la β -caténine (tous les miARN tels que miR-127 et miR-136, le long ARN non codant MEG3, ou les ARN codants DLK1 et RTL1), et ce, qu'ils soient produits à partir du brin paternel ou maternel. Ceci suggère que l'activation de la β -caténine s'accompagne d'une perte d'empreinte parentale au niveau de ce locus après activation de la β -caténine. Par tri séquentiel des hépatocytes présentant une activation de la voie β -caténine dans le modèle tumoral, nous avons confirmé que l'induction de ce locus était un événement précoce en réponse à l'activation de la voie. Surtout, cette surexpression est maintenue dans les tumeurs murines mais aussi dans les CHC de patients mutés pour la β -caténine, alors que l'expression du locus est plutôt perdue dans l'autre groupe de CHC indépendant d'une mutation de la β -caténine (mutation de p53, de l'axine 1...). Au regard de ces données, le locus DLK1/DIO3 semble jouer un rôle clé dans la cancérogenèse hépatique et participer au développement de tumeurs après activation de la β -caténine. Par un décryptage moléculaire, nous avons montré que l'expression du locus était finement régulée *via* la β -caténine mais aussi par HNF-4 α , MEG3 lui-même, et par des processus de méthylation. De manière intéressante, l'utilisation d'agents déméthylants tels que la 5-azacytidine, mais aussi d'un ARN interférant de MEG3, permet de réduire l'expression du locus en culture primaire d'hépatocytes isolés du modèle ApcKO, mais surtout de limiter leur prolifération.

Conclusion

Ainsi, l'inhibition précoce de ce locus pourrait constituer une nouvelle approche thérapeutique de choix pour limiter la transformation des hépatocytes activés pour la β -caténine.

12h05 – 12h17 : CO-12

La prise en charge des patients ayant une hépatite chronique C traités par les antiviraux directs (AVDs) peut être réalisée par une infirmière spécialisée. Résultats d'une cohorte en vie réelle

Scoazec Borghi G. (1) ; Francois M. (1) ; Varaut A. (1) ; Roudot Thoraval F. (2) ; Dhumeaux D. (1) ; Mallat A. (1) ; Hézode C. (1)

(1) Hépatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (2) Santé Publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Introduction

La mise à disposition des AVDs pour le traitement de l'infection chronique par le VHC a entraîné une augmentation importante du nombre de patients susceptibles de bénéficier de ces nouvelles approches thérapeutiques. Avec l'annonce récente que tous les patients atteints d'hépatite C puissent être traités en France par les AVDs, des stratégies innovantes doivent être développées pour répondre aux besoins des patients et faciliter leur accès au traitement antiviral. L'objectif de cette étude a été de comparer la prise en charge des patients infectés par le VHC éligibles pour le traitement par AVDs par des médecins hépatologues hospitaliers et par une infirmière spécialisée.

Patients et Méthodes

Cette étude s'est déroulée dans le cadre d'une expérience de coopération entre personnels de santé. L'infirmière spécialisée a obtenu une dérogation publiée au Journal Officiel pour la prise en charge thérapeutique des patients ayant une hépatite chronique C. 548 patients, candidats à un traitement oral par AVDs, ont été prospectivement pris en charge par un hépatologue (n=261, groupe H) ou par l'infirmière spécialisée (n=287, groupe I). Le suivi des patients était identique dans les 2 groupes avec une consultation de début de traitement puis une consultation mensuelle pendant toute la durée du traitement, ainsi qu'une consultation 4 et 12 semaines après l'arrêt du traitement. Les principaux critères d'exclusion étaient une cirrhose Child C, un CHC ou des comorbidités sévères. La cirrhose était définie par un Fibroscan>12,5 kPa ou un Fibrotest>0,75. Le traitement par AVDs était le plus souvent : SOF+DCV±RBV (56.6%), SOF+LDV±RBV (25%) ou SOF+SIM±RBV (11.9%).

Résultats

60,6% des patients étaient de sexe masculin avec un âge moyen de 59,4 ans. Il existait une cirrhose chez 47,1% des patients (30 patients Child B; MELD médian à 6). 10,8% des patients étaient transplantés. 13,9% avaient une insuffisance rénale et 17,9% un diabète. 1,1% avait une co-infection VIH. Le génotype 1 était prédominant (61,2%), suivi par les génotypes 4 (17,7%), 3 (13,3%), 2 (5,9%), 5 (1,1%) et 6 (0,7%). 53,6% des patients étaient pré-traités. 86,1% ont été traités pendant 12 semaines et 13,9% pendant 24 semaines. Il n'existait pas de différence significative pour les caractéristiques initiales des patients et la durée du traitement entre les groupes H et I.

Le taux de RVS12 semaines était de 92,7% (91,2%, groupe H vs 94,1%, groupe I). Un arrêt prématuré de traitement est survenu chez 1,8% des patients (1,9 %, groupe H vs 1,7%, groupe I). Un effet indésirable grave a été observé dans 3,5% des cas (4,3%, groupe H vs 2,8%, groupe I). Un décès durant le traitement est survenu chez 0,9% des patients (1,5%, groupe H vs 0,3%, groupe I). 1,8% des patients ont été perdus de vue; la proportion était significativement plus élevée dans le groupe H (3,4%) que dans le groupe I (0,3%) (p=0,008).

Conclusion

Notre étude réalisée au sein d'une grande cohorte en vie réelle montre clairement que la prise en charge des patients ayant une hépatite chronique C traités par AVDs peut être réalisée par une infirmière spécialisée. Cette stratégie pourra permettre d'augmenter et d'accélérer l'accès au traitement par AVDs chez les patients souhaitant bénéficier d'un traitement antiviral.

12h17 – 12h29 : CO-13

Réduction des événements cliniques après antiviraux directs oraux (AVD) : suivi à 18 mois post-traitement dans la cohorte ANRS CO22HEPATHER

Pol S. (1); groupe AFEF/ANRS Heparther
(1) Unité d'hépatologie, Hôpital Cochin, Paris

Introduction

L'infection chronique par le VHC expose au décès, au carcinome hépatocellulaire (CHC) et à la décompensation de cirrhose (DC). Nous avons évalué ces événements chez les patients traités par AVD.

Patients et Méthodes

La cohorte HEPATHER ANRS CO22 est une cohorte multicentrique (32 centres) de suivi long terme d'environ 21000 patients ayant des hépatites virales B ou C.

Analyse des 2156 patients consécutifs sans antécédent de CHC ou DC antérieure ayant débuté des AVD entre Janvier 2013 et Octobre 2014 et suivis jusqu'en Janvier

2016. Survies analysées par les life-table et analyse multivariée par modèle de Cox pour identifier les facteurs de risques d'événements survenant au-delà des 6 mois après le traitement.

Résultats

Les 2156 patients (âge médian : 58 ans, 62% d'hommes, cirrhose chez 63%, 23% naïfs de traitement antiviral) avaient un suivi médian de 18 (16-20) mois. Les génotypes 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 représentaient 65%, 6%, 13%, 14%, 1%, respectivement (1% inconnu).

Les AVD associaient comprenaient du sofosbuvir et associé à de la ribavirine (n=283) ou au peginterféron+ribavirine (n=228) ou au daclatasvir±ribavirine (n=1048) ou au simeprevir±ribavirine (n=597). Une réponse virologique soutenue (RVS) était obtenue chez 90% des patients.

Les événements observés étaient 31 décès incluant 10 de cause hépatique, 94 HCC et 48 décompensations. La survenue de la plupart des événements cliniques associés au VHC diminuaient dans les 6 mois après les AVD et au-delà par tranches semestrielles, notamment l'incidence du CHC et des décompensations.

En analyse multivariée, la cirrhose (Hazard Ratio (HR) =5,1 (IC 95% = 1,2-22)) et l'âge > 58 ans (HR= 2,6 (IC95%= 1,0-6,7)) étaient associés au risque de décès ; le risque de CHC était associé à l'âge > 58 ans (HR=3,0 (IC95%= 1,7-5,5)), à la cirrhose (HR=3,4 (IC95%= 1,5-7,6)) et à l'absence de RVS (HR=3,9 (IC95%= 2,2-7,0)).

Conclusion

Ces résultats de la vie réelle suggèrent que les AVD majoritairement associés à une RVS réduisent la survenue des événements (mortalité, CHC et décompensations de la cirrhose) liés à l'infection chronique par le VHC au-delà des 6 mois suivant la fin du traitement.

12h29 – 12h41 : CO-14

L'association Sofosbuvir + inhibiteurs de NS5A sans RBV pendant 12 semaines après transplantation hépatique est efficace pour traiter la récurrence virale C chez le génotype 1. Résultats de la cohorte ANRS CO23 CUPILT

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

(1) Service des maladies du foie, CHU Pontchaillou, Rennes; (2) Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif; (3) Pharmacologie - CIC, CU Rennes, Rennes; (4) Hôpital Henri Mondor, Créteil; (5) Hôpital du Haut Lévêque, Pessac; (6) HCL - Hôpital de la Croix Rousse, Lyon; (7) Transplantation rénale, CHU Toulouse - Casselardit Ancely, Toulouse; (8) CHU de Grenoble; (9) CHU Jean Minjoz, Besançon; (10) CHU de Tours - Trousseau, Tours; (11) Service d'Hépatologie, Hôpital C. Huriez, Lille; (12) Unité d'hépatologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris; (13) Spécialités digestives, pavillon L, Hôpital Edouard Herriot, Lyon; (14) Hépatogastroentérologie, CHU Rouen; (15) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de la Timone, Marseille ; (16) Unité d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Hôpital l'Archet, Nice; (17) Service d'Hépatogastroentérologie, Erasme, Bruxelles, Belgique; (18) CHU de Poitiers - Hôpital de la Milétrie, Poitiers; (19) Hôpital de Haute-pierre, Strasbourg ; (20) C.H. Départemental de Vendée, La Roche sur Yon; (21) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy; (22) Médecine digestive, CHU Estaing, Clermont-Ferrand; (23) HUS Hôpital Civil, Strasbourg; (24) CHU Dupuytren, Limoges; (25) Hépatites virales, Inserm Anrs, Paris; (26) Service d'Hépatogastroentérologie et Transplantation, CHU de Saint-Eloi, Montpellier

Introduction

L'association Sofosbuvir (SOF) et inhibiteurs de NS5A (Daclatasvir ou Ledipasvir) est efficace pour traiter la récurrence virale C (VHC) après transplantation hépatique (TH). Néanmoins la durée optimale de traitement et le bénéfice attendu de l'association à la ribavirine (RBV) restent à démontrer dans cette population. L'objectif de cette étude est d'identifier les patients transplantés hépatiques pouvant bénéficier de l'association SOF + inhibiteurs de NS5A sans RBV pendant 12 semaines pour traiter la récurrence virale C.

Patients et Méthodes

Six-cent-quatre-vingt-dix-neuf patients présentant une récurrence virale C après TH ont été inclus entre octobre 2013 et décembre 2015 dans la cohorte multicentrique prospective ANRS CO23 CUPILT. Les patients recevant SOF + inhibiteurs de NS5A +/- RBV et ayant un suivi minimal de douze semaines après l'arrêt du traitement ont été sélectionnés pour ce travail. Les patients présentant une hépatite fibrosante et cholestatique en post TH ont été exclus. Le critère d'évaluation principal était la réponse virologique soutenue 12 semaines après l'arrêt du traitement (SVR12). Quatre groupes ont été identifiés en fonction de la durée du traitement antiviral et de la prise ou non de RBV. Une analyse par régression logistique avec ajustement a été réalisée sur cette population.

Résultats

Parmi les 699 patients, 386 présentaient les critères d'inclusion. Deux-cent-quatre-vingt-dix (75.1%) patients étaient infectés par le génotype 1 et 58 (15.0%) par le génotype 3 (G3). Deux-cent-quarante (62.2%) étaient naïfs de traitement antiviral en post TH et chez les prétraités, 64 (43.8%) étaient non répondeurs. Cent-cinquante-cinq (40.2%) patients présentaient un stade de fibrose F3/F4. Chez les patients cirrhotiques (23.1%), 56 patients (73.7%) avaient un score de CHILD PUGH A, 18 patients (23.7%) étaient classés B et 2 patients (2.6%) classés C. Cent-quarante-trois patients ont reçu 12 semaines de traitement (105 (27.2%) sans RBV et 38 (9.8%) avec RBV) alors que 243 patients ont été traités 24 semaines (176 (45.6%) sans RBV et 67 (17.4%) avec RBV). La posologie moyenne de RBV était de 760 ± 254 mg/j. Dans le groupe 24 semaines, le taux de fibrose F3/F4 (47.7%, $p=0.0006$), de patients en échec thérapeutique (45.3%, $p=0.0008$) et non répondeurs (19.3%, $p=0.0442$) était plus important que dans le groupe 12 semaines. La SVR 12 était de 97.1%, 100.0%, 98.9%, 95.5% dans les groupes 12 semaines sans RBV, 12 semaines avec RBV, 24 semaines sans RBV et 24 semaines sans RBV respectivement ($p=0.27$). Huit patients étaient en échec thérapeutique: 6 rechuteurs, 1 échappeur et 1 non répondeur. En analyse multivariée, il n'y avait pas de différence significative concernant la SVR 12 dans les 4 groupes après ajustement sur la charge virale VHC en début de traitement, le génotype, le stade de fibrose et la réponse aux traitements antiviraux antérieurs ($p=0.38$). Cependant, les patients G3 (OR= 4.92, (1.19 – 20.20)) ou infectés par le G2, 4, 5 (5.31, (1.22 – 23.10)) ($p=0.03$) étaient plus à risque d'échec thérapeutique. Comme attendu, dans le groupe des patients traités par RBV, les effets indésirables hématologiques étaient plus fréquents: anémie tout grade confondu 52.4% ($p<0.0001$) et recours à une transfusion de culot globulaire 8.6% ($p=0.02$).

Conclusion

L'association SOF + inhibiteurs de NS5A sans RBV pendant 12 semaines est efficace après la TH même chez les patients cirrhotiques ou déjà traités. Néanmoins, chez les patients G3, notamment, un traitement par 24 semaines avec ou sans RBV semble préférable.

12h41 – 12h53 : CO-15

Dépistage hors les murs de l'hépatite C par TROD: résultats de 3 années de pratiques

Remy AJ. (1) ; Bouchkira H. (2) ; Lamarre P. (2) ; Montabone S. (2) ; Ortiz MDC. (1)

(1) Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier de Perpignan ; (2) Equipe mobile hépatites, Centre Hospitalier de Perpignan,

Introduction

Introduction : Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont une alternative aux sérologies VHC. La réalisation des TROD chez les populations vulnérables a été recommandée par le rapport d'experts "Dhumeaux" et l'HAS depuis 2014. L'Equipe Mobile Hépatites existe depuis juillet 2013 et cible usagers de drogues, détenus, personne précaires, SDF, migrants et malades psychiatriques. Elle propose 15 prestations aux personnes atteintes et/ou structures médico-sociales partenaires dont le dépistage par TROD VHC VHB VIH, la mesure de l'élastométrie hépatique par FIBROSCAN* mobile sur site extra hospitalier et une Unité mobile (camping-car aménagé) de dépistage FIL VERT : TROD et FIBROSCAN* sur lieux extérieurs.

Patients et Méthodes

Objectif : évaluer l'acceptabilité et l'intérêt des TROD VHC dans des populations vulnérables. Méthodes : nous avons utilisé des TROD Oraquick* depuis juillet 2013 dans 19 structures partenaires et lieux extérieurs. Un questionnaire spécifique permettait d'établir les facteurs de risque personnels. Y étaient associés si besoin des TROD VIH et/ou VHB. Une mesure de l'élastométrie hépatique par FIBROSCAN* mobile était systématiquement effectuée. Un sociologue a interviewé 50 patients pour étudier l'impact et le ressenti du dépistage avancé.

Résultats

Résultats: au 31 décembre 2015, 2056 TROD ont été réalisés dont 944 TROD VHC : 42% en CSAPA/CAARUD, 22% en prison et 16% en unité mobile Fil Vert. Le taux de nouveaux positifs était de 4.9% avec un maximum à 9,1% au Fil Vert auquel s'ajoutait 11.4% de patients déjà connus mais désirant « confirmation » et/ou éloignés du soin. Tous les TROD positifs ont été confirmés par la sérologie. Les patients ayant eu un premier dépistage par TROD représentaient 18% de notre file active totale. Le score moyen d'élastométrie était à 8.1% KPa ; 83% des dossiers ont été discutés en RCP, 59% ont eu une décision de traitement, 49% ont terminé leur traitement antiviral direct et 48% ont une réponse virologique soutenue. L'évaluation sociologique des patients mettait en avant 4 principales qualités du dépistage : gratuité, proximité, gratuité, rapidité et disponibilité.

Conclusion

Discussion : les TROD VHC sont utiles et efficaces pour dépister de nouveaux patients mais aussi pour inciter des patients connus à un retour vers le soin. Le couplage au FIBROSCAN* permet un dépistage simultané de la fibrose hépatique. À l'heure du traitement pour tous, le dépistage de l'hépatite C par TROD des populations vulnérables augmentera l'accès aux soins de ces patients, surtout pour ceux n'ayant pas recours aux structures spécifiques de prise en charge et/ou jamais dépistés.

12h53 – 13h05 : CO-16

Antiviraux à action directe (AAD) en vie réelle dans l'hépatite chronique virale C: Evolution des prescriptions et des profils des malades dans 3 cohortes successives de patients AVDLIB1, AVDLIB2, et AVDLIB3

Ouzan D. (1) ; Penaranda G. (2) ; Renou C. (3) ; Le Folgoc G. (4) ; Antoni M. (5) ; Delasalle P. (6) ; Fontanges T. (7) ; Cerdan P. (8) ; Toulemonde P. (9) ; Bresson-Hadni S. (10) ; Beorchia S. (11) ; Boyer N. (12) ; Joly H. (1) ; Liautard J. (13) ; Baesjou S. (14) ; Bonny C. (15) ; Hanslik B. (16) ; Halfon P. (17, 18) ; Bourlière M. (19)

(1) Service d'Hépatologie Vidéo Endoscopie, Institut A. Tzanck, Saint-Laurent-du-Var; (2) Laboratoire Alphabio Biostatistiques Hôpital Européen, Marseille; (3) Hôpital de jour, CH Hyères ; (4) Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-Joseph, Marseille; (5) Cabinet de Gastroentérologie, Orange; (6) Hépatogastroentérologie, Clinique du Palais, Grasse; (7) Centre Endoscopie Nord Isère, Cabinet Médical, Bourgoin-Jallieu; (8) Hépatologie, Cabinet Médical, Nîmes; (9) Cabinet Médical, Toulouse; (10) Cabinet Médical d'hépatologie, Besançon; (11) Centre de consultation de la sauvegarde, Lyon; (12) Service de Cancérologie, Hôpital Beaujon, Clichy; (13) Gastroentérologie, CH de Dunkerque; (14) Cabinet Médical, La Rochelle; (15) Cabinet Médical, Beaumont; (16) Cabinet d'hépatogastroentérologie, Montpellier; (17) Laboratoire Alphabio, Marseille; (18) Infectiologie, Hôpital Européen Marseille ; (19) Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, Hôpital Saint-Joseph, Marseille

Introduction

Depuis la commercialisation du Sofosbuvir (SOF) au début de l'année 2014 et dans un contexte de priorisation pendant toute la durée de l'étude, l'évolution des prescriptions des AAD et du profil des patients n'a pas été rapportée.

Patients et Méthodes

Depuis janvier 2014, date de mise à disposition du 1er AAD, trois cohortes successives de patients traités par un ou plusieurs AAD (n=705) ont été constituées en secteur libéral : AVDLIB1 de janvier à octobre 2014 (n=180), AVDLIB2 de novembre 2014 à août 2015 (n=185), et AVDLIB3 de septembre 2015 à mai 2016 (n=340).

Résultats

Les principaux résultats sont résumés sur le tableau suivant. Le génotype 1 représente de façon stable 3/4 des génotypes. Les patients traités sont de moins en moins graves au cours du temps. La durée du traitement par combinaison est le plus souvent de 12 semaines avec une réduction significative de la durée de 24 semaines depuis la fin 2014 (p<.0001). La durée de 8 semaines apparaît en 2016 pour 9% des patients traités par SOF+ledipasvir. Depuis novembre 2014, la combinaison SOF+ledipasvir est majoritairement prescrite suivie des combinaisons 2D et 3D qui montent en puissance. Les combinaisons SOF+Interféron Pégylé + Ribavirine (RBV) et SOF+Siméprevir sont abandonnées ou très limitées. La combinaison SOF+Daclatasvir a diminué mais reste stable à 14% essentiellement prescrite chez des patients de génotype 3. L'association SOF+RBV est minoritaire (8% à 4 %). Le coût moyen du traitement par patient est significativement réduit depuis 2014 (p<.0001). La RVS12 obtenue par les associations d'AAD (disponible chez 467 patients au moment de la rédaction) oscille entre 97% et 100% quelle que soit l'association.

Caractéristiques des trois cohortes

	AVDLIB1 (n=182)	AVDLIB (n=185)	AVDLIB3 (n=340)
SOF+RBV	15 (8%)	6 (3%)	15 (4%)
SOF+PEG+RBV	41 (23%)	-	-
SOF+SIM±RBV	47 (26%)	25 (14%)	6 (2%)
SOF+DACLA±RBV	79 (43%)	27 (15%)	48 (14%)
SOF+LEDI±RBV	-	107 (58%)	169 (50%)
2D/3D/±RBV	-	20 (11%)	102 (30%)
Ajout de ribavirine	73 (40%)	36 (18%)	77 (23%)
Durée 24 semaines	84 (46%)	6 (3%)	19 (6%)
RVS12	165 (91%)	180 (97%)	162 (99.7%) parmi 163
Cirrhose	119 (65%)	82 (45%)	82 (25%)
Génotype 1	132 (73%)	153 (83%)	243 (72%)
Coût moyen par patient	87184±36207€	52210±16633€	49599±8346€

Conclusion

La prescription des nouveaux traitements oraux de l'hépatite C a évolué au cours du temps en fonction des molécules disponibles. Le profil des patients a changé avec une réduction progressive et régulière des malades cirrhotiques. La guérison obtenue par les associations d'AAD utilisées en vie réelle oscille entre 97 et 100%.

13h05 – 13h17 : CO-17

Dépistage et prise en charge de l'infection par les virus B, C et VIH aux Restos du Cœur (RC)

Bour B. (1) ; Rosa I. (2) ; Souala F. (3) ; Nguyen-Khac E. (4) ; Labadie H. (5) ; Richez C. (6) ; d'Abrigeon G. (7) ; Bettan L. (8) ; Nouel O. (9) ; Sgro E. (10)

(1) Service d'hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier du Mans ; (2) Hépatogastroentérologie, C.H. Intercommunal Créteil, Créteil; (3) Cdag, C.H.U de Rennes ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU d'Amiens ; (5) Service de gastroentérologie et d'hépatologie, Hôpital Delafontaine, Saint-Denis; (6) Csapa, C.H. de Dunkerque, Dunkerque; (7) Service de gastroentérologie, GH de Montélimar; (8) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier intercommunal, Villeneuve-Saint-Georges; (9) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier La Beauchée, Saint-Brieuc; (10) Service d'hépatogastroentérologie, CH de Carcassonne

Introduction

La prévalence de l'infection par les virus B (VHB) et C (VHC) est élevée chez les personnes en situation de précarité. Les recommandations récentes suggèrent d'étendre le dépistage à ce type de population. Les RC apportent assistance aux personnes démunies. Les buts de l'étude ont été d'évaluer la prévalence des infections virales B, C, HIV et de leur conséquence hépatique dans cette population.

Patients et Méthodes

Matériel et Méthodes : De décembre 2013 à mars 2016 un dépistage VHB, VHC et le VIH a été proposé aux bénéficiaires de centres de distribution (CD) des RC de 11 villes françaises. Après information aux bénévoles sur le risque lié aux virus, le recrutement s'effectuait par contact direct entre bénévoles et bénéficiaires. Le dépistage était assuré dans le CD - un jour donné - par une consultation médicale détectant les facteurs de risques et par la réalisation (IDE du CDAG) d'une sérologie pour marqueurs des VHB, VHC et VIH. Le jour du dépistage une action d'information sur les risques de transmission était assurée auprès des bénéficiaires. Quinze jours plus tard - dans le CD- le médecin donnait et commentait individuellement les résultats. Dans un des CD une vaccination VHB était proposée et réalisée sur place pour ceux n'ayant eu aucun contact avec le VHB. Pour les personnes dépistées positives un complément de bilan était prélevé lors de la consultation de remise des résultats et un rendez-vous hospitalier était pris. En cas de besoin une prise en charge sociale était assurée.

Résultats

Résultats: Parmi 21000 bénéficiaires inscrits dans les différents centres, 1343 (5,6%) personnes (817 femmes (61%)) d'âge moyen de 43.5 ± 14 ans ont accepté le dépistage ; 47,5% d'entre elles étaient nées hors de France (70% Afrique, 12% Europe centrale, 18 % Asie et Moyen Orient) ; aucune n'avaient de symptôme. Des facteurs de risques étaient retrouvés dans 25% des cas (70% sanguins, 30% sexuels). Dans 79% des cas les résultats ont été donnés lors de la consultation de restitution. Les sérologies VHB, VHC, et VIH étaient positives respectivement dans 2.1%, 1.9% et 0.3% des cas. Une positivité de l'Ac anti-HbS était retrouvée seule ou associée à la présence d'Ac anti-HbC dans 24.5% et 12.5% des cas. Quarante-cinq personnes (3.5%) avaient un Ac anti-HbC isolé, 4 étaient infectés par le VIH et 4 co-infectées VHB-VHC. La vaccination VHB a été acceptée et réalisée sur place pour 73% des personnes concernées. Seule la moitié des patients dépistés positifs ont eu une prise en charge hospitalière pour : 23% d'entre eux avait une fibrose \geq F2 exclusivement en cas d'infection par le VHC ; ils ont tous été traités : 90% de RVS 48. Trente pour cent des patients pris en charge ont été perdus de vue. Comparée à celle des CDAG (respectivement 0.69% et 0.82%), la prévalence du VHB et du VHC est plus élevée aux RC mais inférieure à celle relevée dans les PASS (6.7% et 4.0% respectivement) ou les CSAPA (9.0% et 6.0% respectivement).

Conclusion

Conclusion: Notre étude confirme la prévalence plus élevée des infections par les virus B et C dans la population précaire accueillie aux RC que celle connue dans les CDAG. Cette prévalence est associée un taux faible fibrose hépatique cliniquement significative. Les RC sont un lieu privilégié d'incitation au dépistage des infections liées au VHB, VHC et VIH ainsi qu'à la vaccination VHB pour la population qui les fréquentent.

12h05 – 12h17 : CO-18

Prediction de mortalité péri-opératoire après transplantation hépatique: un modèle d'arbre de décision appliqué à la base de données nationale (PHRC Optimatch)

Levesque E. (1) ; Audureau E. (2) ; Duvoux C. (3) ; Winter A. (4) ; Jacquelinet C. (5) ; Azoulay D. (6) ; Feray C. (7, 3) ; OPTIMATCH

(1) Réanimation chirurgicale, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (2) Département de santé publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (4) Biostatistiques, Institut universitaire de recherche clinique, Montpellier; (5) Pôle stratégie, greffe, Agence de la Biomédecine, Saint-Denis; (6) Service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (7) Inserm 955 équipe18, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Introduction

La transplantation hépatique (TH) est associée à une survie à 1 an de 85%. Cependant, certains candidats présentent au moins l'une des 6 défaillances d'organes définissant l'Acute-On-Chronic Liver failure (ACLF). Le but était de construire un arbre décisionnel pour prédire la mortalité à 90 jours.

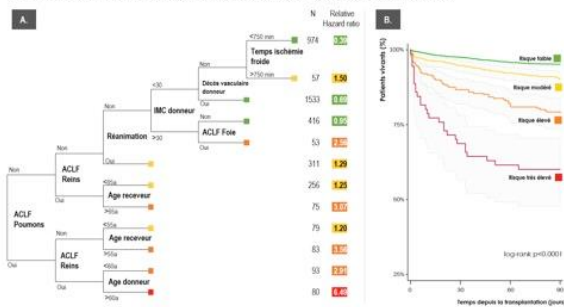
Patients et Méthodes

Parmi, les 4789 patients transplantés entre 2008 et 2014, les données étaient complètes pour 4010 permettant d'analyser les défaillances d'organe par un algorithme de décision (CART) non supervisé afin de construire un modèle pronostique de mortalité à 90 jours.

Résultats

1657 patients (41%) présentant au moins une défaillance d'organe au moment de la TH (1: 20,3%; 2: 12,6%; 3 et plus: 8,4%). La mortalité à 90 jours était de 7,6%, avec respectivement 5,4%, 7,2%, 10,2% et 20,1% suivant 0, 1, 2, 3 et plus, défaillances d'organes. 12 sous-groupes et 4 classes de risque étaient identifiés, soulignant l'importance de la défaillance respiratoire et rénale au moment de la TH.

Figure: Arbre décisionnel obtenu par analyse de survie CART (A) et courbes de Kaplan-Meier correspondantes (B)



Conclusion

Dans une large cohorte récente de TH, la mortalité à 90 jours est principalement structurée par les défaillances respiratoires ou rénales mais pondérée par des variables du donneur (âge, BMI, cause de décès) incitant au matching entre donneur et receveur.

12h17 – 12h29 : CO-19

Résection chirurgicale du carcinome hépatocellulaire. Comment sortir des modèles pronostiques et thérapeutiques qui ne sont pas des exemples ?

Azoulay D. (1) ; Lim C. (1) ; Salloum C. (1) ; Compagnon P. (1) ; Levesque E. (2) ; Feray C. (3)

(1) Service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (2) Réanimation chirurgicale, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (3) Service d'Hépatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Introduction

Dans la classification de BCLC, dite de Barcelone, la résection chirurgicale doit être réservée aux patients cirrhotiques avec un carcinome hépatocellulaire (CHC) classé BCLC 0 ou A (tumeur unique, Child A, bilirubine normale et gradient porto-sus-hépatique < 10 mmHg). Il a été montré que le taux de bilirubine et une hypertension portale cliniquement significative (> 10 mmHg) étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic après hépatectomie pour CHC. De même que le caractère multifocal ou la présence d'une invasion vasculaire étaient associés à une survie diminuée. Le but de ce travail prospectif (ClinicalTrials.gov : NCT02145013) est de comparer la morbidité et la mortalité après hépatectomie de deux groupes de malades sélectionnés: les candidats dits « idéaux pour la résection hépatique » (BCLC 0 et BCLC A avec un nodule unique) et les autres (stade BCLC A avec ≤ 3 nodules < 30 mm et \geq BCLC B).

Patients et Méthodes

Avant hépatectomie, les patients ont eu une évaluation de l'hypertension portale avec une mesure du gradient de pression par voie transjugulaire. Les données cliniques, biologiques, per- et postopératoires ont été analysés et comparés entre les 2 groupes de patients.

Résultats

Entre janvier 2014 et mai 2016, 67 patients ayant eu une prise de pression avant l'hépatectomie ont été inclus dans l'étude. Vingt-sept malades étaient considérés comme des candidats idéaux pour résection (groupe I) et 40 comme des candidats non idéaux (groupe NI incluant 20 patients BCLC A avec <3 nodules < 30 mm, bilirubine anormale, gradient > 10 mmHg ou Child B, 8 BCLC B et 12 BCLC C). Les patients du groupe NI étaient significativement plus jeunes (64 vs 69 ans; $p = 0.04$), avaient un gradient de pression plus élevé (10 vs 6 mmHg; $p = 0.002$), et des tumeurs plus grosses (66 vs 36 mm; $p = 0.01$). Les taux d'hépatectomie majeure (≥ 3 segments) et de ré-hépatectomie étaient comparables entre les 2 groupes. La morbidité (52% pour le groupe I vs 55% pour le groupe NI; $p = 0.8$), la mortalité à 3 mois (3.7% vs 5%; $p = 0.8$) et le taux de réhospitalisation après résection (3.7% vs 15%; $p = 0.14$) étaient également comparables. Les facteurs pré-opératoires prédictifs de complications après résection étaient la présence d'une splénomégalie et la nécessité de réaliser une ré-hépatectomie.

Conclusion

Dans notre expérience, la résection hépatique chez des patients dits « non idéaux pour la résection selon le BCLC » donne des résultats comparables à ceux des patients dits « idéaux ». L'application de ces recommandations dans notre pratique clinique entraîne une perte de chance pour certains patients qui pourraient être guéris par la résection.

12h29 – 12h41 : CO-20

Activation des cellules hépatiques progénitrices et survenue du carcinome hépatocellulaire (CHC) et/ou de la décompensation au cours des cirrhoses virales C (cohorte prospective ANRS CO12 CirVir)

Ziol M. (1) ; Layese R. (2) ; Ganne-Carrié N. (3) ; Bourcier V. (3) ; Merabtene F. (4) ; Sauce E. (1) ; Cagnot C. (5) ; Terris B. (6) ; Bedossa P. (7) ; Bioulac-sage P. (8) ; Sattonnet C. (9) ; Selves J. (10) ; Sturm N. (11) ; Nahon P. (3) ; Roudot Thoraval F. (2) ; Wendum D. (12)

(1) Anatomie pathologique, APHP Hôpital Jean Verdier, Bondy; (2) Santé Publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Jean Verdier, Bondy; (4) Plate-forme d'histologie, Centre de recherche Saint Antoine, UPMC Université Paris 6, Paris; (5) Service Hépatites, Inserm ANRS, Paris; (6) Département développement, reproduction, cancer, Institut Cochin Inserm U1016, Paris; (7) Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy; (8) Anatomie Pathologique, CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin, Bordeaux; (9) Cabinet diag, 270 av sainte Marguerite, Nice; (10) Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Purpan - Clinique Dieulafoy, Toulouse; (11) DACP, IBP, Institut de Biologie et Pathologie, CHU de Grenoble; (12) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Introduction

L'expression par les hépatocytes de marqueurs des cellules biliaires, comme la cytokératine 7 (CK7) et EpCAM, traduisent une régénération hépatique anormale, altérée, faisant appel aux cellules hépatiques progénitrices. Notre objectif était de décrire de manière qualitative et quantitative les modifications du phénotype des hépatocytes correspondant à l'acquisition de ce phénotype aberrant chez des patients ayant une cirrhose virale C compensée, et d'évaluer leur éventuelle influence sur la survenue du carcinome hépatocellulaire (CHC) et sur la décompensation.

Patients et Méthodes

Parmi les 1323 patients atteints de cirrhose virale compensée (Child Pugh A) et non compliquée, histologiquement prouvée, inclus dans la cohorte multicentrique ANRS CO12 CirVir, les patients dont la cause de cirrhose était le VHC et dont la biopsie hépatique avait été réalisée dans un délai maximum de 2 ans avant l'inclusion, ont été sélectionnés. Les biopsies ont fait l'objet d'une évaluation de l'activité et d'éventuelles lésions de stéatohépatite. Les immunomarquages par CK7 et EpCAM ont été évalués indépendamment par 2 pathologistes. Les biopsies étaient considérées positives pour CK7 lorsqu'au moins 2 foyers de 5 hépatocytes positifs étaient détectés, et le marquage était extensif lorsque les nodules cirrhotiques étaient positifs à plus de 30%. Elles étaient positives pour Ep-CAM lorsqu'un foyer d'hépatocytes était marqué. Les patients ont été prospectivement suivis et l'influence des caractéristiques initiales sur la survenue d'une décompensation (ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie) et sur la survenue du CHC ont été étudiés selon le modèle de Cox multivarié en prenant en compte les risques compétitifs.

Résultats

Parmi 337 patients éligibles (67% d'hommes, âge moyen 49 ans), des hépatocytes CK7+ étaient observés dans 197 (58%) cas, dont 40 (12%) avec un marquage extensif, et des hépatocytes Ep-CAM positifs dans 203 cas (61%). L'expression de ces 2 marqueurs était associée à une valeur inférieure des plaquettes, à une AFP sérique plus élevée et à une stéatohépatite histologique à l'inclusion. Au cours du suivi (55,2 mois [36-72]), 47 patients (14%) ont présenté au moins un épisode de décompensation et 37 ont développé un CHC (11%). Un marquage CK7 extensif était indépendamment associé à la survenue d'une décompensation (HR:3,21 [1,41;7,29], p=0,005), ainsi qu'une albumine basse et l'absence de réponse virologique soutenue. L'expression d'EpCAM était associée à la survenue d'un CHC (HR :2,40 [1,09 ;5,31], p=0,03), de manière indépendante, ainsi que l'âge élevé et un taux de prothrombine bas. Les lésions histologiques de stéatohépatite (42% des patients) n'étaient pas associées à la survenue de complications de la cirrhose.

Conclusion

L'expression aberrante par les hépatocytes de la CK7 et d'Ep-CAM, détectée sur les biopsies de patients atteints de cirrhose C compensée, traduit un stade de cirrhose à risque plus élevé de développer des complications hépatiques.

12h41 – 12h53 : CO-21

La TEP double isotope (18F - FLUOROCHOLINE ET 18F –FDG) peut modifier le stade tumoral selon la classification BCLC et le traitement reçu chez les patients ayant un carcinome hépatocellulaire

Chalaye J. (1) ; Costentin C. (2) ; Luciani A. (3) ; Amaddeo G. (2) ; Ganne-carrié N. (4) ; Baranes L. (3) ; Calderaro J. (5) ; Azoulay D. (6) ; Seror O. (7) ; Mallat A. (2) ; Duvoux C. (2) ; Itti E. (1) ; Eder V. (8) ; Nault JC. (4)

(1) Médecine nucléaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (2) Service d'hépatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (3) Service d'Imagerie Médicale, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Jean Verdier, Bondy; (5) Anatomopathologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (6) Service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (7) Radiologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy; (8) Médecine nucléaire, Hôpital Avicenne, Bobigny

Introduction

L'imagerie conventionnelle par scanner ou IRM permet de classer les carcinomes hépatocellulaires (CHC) en fonction du stade tumoral défini par la classification BCLC qui guide le traitement reçu par le patient. Le but de notre étude était d'évaluer l'impact d'une TEP double isotope (18F-Fluorocholine et 18F-FDG) sur la classification selon BCLC et le choix du traitement.

Patients et Méthodes

154 TEP double isotope ont été réalisées chez 138 patients atteints de CHC entre 2012 et 2015 dans deux centres. Le diagnostic du carcinome hépatocellulaire était basé sur des critères histologiques (n = 108) et / ou radiologiques. Pour ces patients, nous avons rétrospectivement classé les CHC selon la classification BCLC basée sur l'imagerie et recueilli le traitement proposé à partir de l'imagerie conventionnelle. Nous avons ensuite recueilli toute nouvelle lésion détectée par la TEP double isotope, ainsi que toute modification de la classification BCLC et de la proposition thérapeutique basées sur la TEP double isotope. La modification de la classification BCLC et de la proposition thérapeutique ont été définies lors d'une réunion multidisciplinaire.

Résultats

Les patients étaient majoritairement des hommes (n = 122; 88%) avec une cirrhose chez 106 patients (77%). L'hépatopathie sous-jacente était liée à l'alcool ± syndrome métabolique (n = 57; 41%), au virus de l'hépatite B ou C (n = 72; 52%) ou à une autre étiologie (n = 9; 7%). Le stade tumoral selon la classification BCLC évalué par l'imagerie conventionnelle était 0 ou A chez 52 patients (34%), B chez 32 patients (23%), C chez 25 patients (16%). Aucune tumeur active typique n'était identifiée avec l'imagerie conventionnelle chez les 45 autres patients (29%). La TEP au 18 FDG seul a détecté des nouvelles lésions chez 21 patients (14%), modifié le stade BCLC chez 15 patients (10%) et le traitement chez 17 patients (11%). La TEP double isotope a détecté de nouvelles lésions chez 30 patients (19,4%). La classification BCLC a été modifiée (pour un stade plus avancé) chez 22 patients (14%) avec un impact sur le traitement reçu chez 23 patients (15%). De nouvelles lésions intra-hépatiques ont été détectées chez 7 patients, des lésions extra-hépatiques chez 16 patients et de nouvelles lésions à la fois intra et extra-hépatiques chez 7 patients. Dix patients avaient de nouvelles lésions osseuses, 6 patients un envahissement vasculaire, 8 patients des adénopathies métastatiques, 3 patients des métastases du poumon et 1 patient une métastase surrénale. Lorsque la TEP double isotope été effectuée dans le cadre d'un bilan pré-greffe, le stade tumoral était modifié chez 9% des patients avec tumeur active (n = 34) et 4% des patients sans tumeur active (n = 26). Lorsque la TEP double isotope était effectuée dans le cadre du bilan avant traitement curatif (traitement per-cutané ou résection, n = 36) ou palliatif (n = 30), le stade tumoral était modifié chez 19% et 10% des patients respectivement. Le stade tumoral a été modifié chez 23% des patients présentant des lésions extra-hépatiques douteuses à l'imagerie conventionnelle (n = 17) et chez 36% des patients présentant une augmentation de l'AFP sans lésions typiques à l'imagerie conventionnelle (n = 11).

Conclusion

La TEP double isotope a permis de modifier le stade tumoral vers un stade plus avancé chez 14% des patients atteints de CHC et le type de traitement reçu dans 15% des cas.

12h53 – 13h05 : CO-22

Cinétique du score AFP chez les patients en attente de transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire : un facteur de risque de micro-invasion vasculaire et de récurrence

Boivineau L. (1) ; Herrero A. (2) ; Ursic Bedoya J. (1) ; Molinari N. (3) ; Guiu B. (4) ; Ramos J. (5) ; Assenat E. (6) ; Faure S. (1) ; Bismuth M. (1) ; Panaro F. (2) ; Navarro F. (2) ; Pageaux GP. (1)
(1) Service d'hépatogastro-entérologie, CHU St Eloi, Montpellier; (2) Service de chirurgie digestive, Saint Eloi, Montpellier; (3) Département de l'information médicale, C.H.U. de Montpellier; (4) Service d'imagerie médicale, CHU St Eloi, Montpellier; (5) Service d'anatomopathologie, CHRU Guy de Chauliac, Montpellier; (6) Service d'Oncologie Médicale, CHU - Hôpital Saint Eloi, Montpellier.

Introduction

La transplantation hépatique (TH) est le meilleur traitement curatif du carcinome hépatocellulaire (CHC) sur cirrhose. La limitation des greffons impose de sélectionner les patients avec le plus faible risque de récurrence. En France, l'utilisation du score AFP dans les indications de TH pour CHC sur cirrhose, permet de réduire le risque de récurrence autour de 10%. La micro-invasion vasculaire (MIV) sur le foie natif est le principal facteur de risque de récurrence. Les variations du score entre 0 et 2 ne sont pas prises en compte pendant la période d'attente. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact de la cinétique du score AFP (delta score) sur la MIV. Les objectifs secondaires étaient d'analyser la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) en fonction du delta score.

Patients et Méthodes

Etude monocentrique prospective des patients transplantés pour CHC entre 2007 et 2015 avec un score AFP ≤ 2 . Le delta score était calculé à partir de l'évaluation du score AFP tous les 3 mois, en tenant compte de la durée d'attente sur liste et des traitements d'attente (chimioembolisation, thermoablation, résection, chimiothérapie). Les patients étaient classés en 3 groupes : stabilité; progression ($\Delta \geq +1$); régression ($\Delta \leq -1$). La MIV était analysée sur l'explant. Les SG et SSR étaient évaluées à 1, 3 et 5 ans post-TH.

Résultats

Parmi les 182 patients transplantés pour CHC, 169 avaient un score AFP ≤ 2 le dernier trimestre précédant la TH. Les caractéristiques étaient: âge médian de 58ans, 88% d'hommes, 49% de cirrhose OH, 34% de cirrhose post-virale C, Meld médian 12 [6-40]. Au moment du diagnostic, le score AFP était de 0, 1, 2, 3 ou ND chez respectivement 118, 30, 12, 8 et 1 patients, 76% étaient dans les critères de Milan. Un traitement d'attente a été réalisé chez 66% des patients. Le temps d'attente médian sur liste était de 5,3 mois [0-35]. Selon le delta score AFP, il y avait 58% de patients dans le groupe stabilité, 23% dans le groupe progression et 19% dans le groupe régression. Après analyse histopathologique des pièces opératoires, 17 % des patients présentaient une MIV. La présence d'une MIV était significativement associée au delta score : 10% dans le groupe stabilité, 50% dans le groupe progression, 7% dans le groupe régression (stabilité vs progression $p < 0.0001$, stabilité vs régression ns, progression vs régression $p < 0.0001$). En analyse multivariée, seule la progression du delta score était un facteur de risque indépendant de MIV ($p < 0.001$, OR= 7.5 [2.8-19.6]). Une récurrence du CHC après TH était présente chez 9 patients (5%). Les SG et SSR à 5 ans étaient significativement plus faibles dans le groupe progression par rapport aux groupes stabilité et régression : SG = 38 % vs 92% and 68% $p=0.01$, SSR = 82% vs 97% et 91% $p=0.02$.

Conclusion

Dans une population sélectionnée de patients en attente de TH pour CHC avec un score AFP ≤ 2 , la cinétique du score AFP pendant toute la durée d'attente permet de prédire la MIV et le risque de récurrence. Ces résultats doivent être confirmés sur des cohortes externes de validation.

CO-23 (000158)

Expérience française de la prise en charge de patients ayant une hépatite auto-immune aigüe sévère - une étude multicentrique

De Martin E. (1, 2) ; Coilly A. (1,2) ; Artru F. (3) ; Heurgue-Berlot A. (4) ; Chazouillères O. (5) ; Pageaux GP. (6) ; Fontaine H. (7) ; de Lédinghen V. (8) ; Gorla O. (9) ; Dumortier J. (10) ; Radenne S. (11) ; Conti F. (12) ; Silvain C. (13) ; Houssel Debry P. (14) ; Besch C. (15) ; Debette Gratiem M. (16) ; Bourlière M. (17) ; Alric L. (18) ; Boursier J. (19) ; Peron JM. (20) ; Durand F. (21) ; Duvoux C. (22) ; Leroy V. (23) ; Di Martino V. (24) ; Botta Fridlund D. (25) ; Minello Franza A. (26) ; Ollivier-Hourmand I. (27) ; Nousbaum JB. (28) ; Gournay J. (29) ; Perlemuter G. (30) ; Ganne N. (31) ; Sebagh M. (32) ; Agostini H. (33) ; Samuel D. (1,2) ; Duclos Vallée JC. (1,2) ; Unité de Recherche Clinique des Hôpitaux universitaires Paris Sud

(1) Centre Hépatobiliaire, APHP Hôpital Paul-Brousse, Villejuif; (2) Unité 1193, Inserm, Villejuif; (3) CHU Lille; (4) CHU, Reims; (5) Hôpital Saint-Antoine, Paris; (6) Service d'Hépatogastroentérologie et Transplantation, CHU de Saint-Eloi, Montpellier; (7) Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris; (8) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital du Haut Lévêque, Pessac; (9) Département Hépatogastro et nutrition, CHU de Rouen; (10) Spécialités digestives, pavillon L, Hôpital Edouard Herriot, Lyon; (11) Hépatologie, HCL - Hôpital de la Croix Rousse, Lyon; (12) Service d'hépatogastroentérologie, CHU Pitié Salpêtrière, Paris; (13) CHU de Poitiers - Hôpital de la Milétrie, Poitiers; (14) Service des maladies du foie, C.H.U. Pontchaillou, Rennes; (15) Hôpital de Haute-pierre, Strasbourg; (16) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Dupuytren, Limoges; (17) Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, Hôpital Saint-Joseph, Marseille; (18) Médecine Interne-Pôle Digestif, CHU Purpan, Toulouse; (19) Service d'Hépatologie, C.H.U. d'Angers; (20) Hôpital Purpan, Toulouse; (21) Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy; (22) Hôpital Henri Mondor, Créteil; (23) CHU de Grenoble; (24) Service d'Hépatologie, CHU Jean Minjoz, Besançon; (25) Hépatogastroentérologie, Hôpital de la Timone, Marseille; (26) Service d'hépatogastroentérologie, CHU Site du Bocage, Dijon; (27) CHU de Caen, Caen; (28) CHU Cavale Blanche, Brest; (29) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Nantes - Hôpital G&R. Laennec, Nantes; (30) Hépatogastroentérologie et nutrition, Hôpital Antoine Béclère, Clamart; (31) Hôpital Jean Verdier, Bondy; (32) Laboratoire d'anatomie pathologique, APHP Hôpital Paul-Brousse, Villejuif; (33) Unité de recherche clinique Paris-Sud, C.H.U de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre.

Introduction

L'hépatite auto-immune (HAI) peut se présenter sous une forme sévère voire fulminante conduisant à une transplantation hépatique (TH) ou décès chez 80% des patients. Décrire les caractéristiques des patients hospitalisés pour une HAI aiguë sévère (HAI-AS) et ses facteurs pronostiques.

Patients et Méthodes

Les données des patients hospitalisés pour HAI-AS entre 2010 et 2015 dans 30 centres français ont été recueillies. Le diagnostic d'HAI-AS était affirmé sur: 1. Un score IAHG (International Autoimmune Hepatitis Group) certain ou probable 2. TP < 50% ou INR > 1.5 ou Bilirubine > 200 mmol/L durant la prise en charge 3. Absence d'antécédents d'HAI 4. Arguments histologiques d'HAI. Le stade de fibrose était évalué selon le score METAVIR. L'échec du traitement était défini par la TH ou la survenue du décès. Les critères du King's college hospital ont été utilisés pour poser l'indication de TH.

Résultats

Cinquante-six pts ont été inclus, 35 (62%) femmes, âge médian 53 [18-80] ans. Dix-huit (32%) pts avaient une maladie auto-immune extra-hépatique. À l'admission 10 (18%) pts avaient une encéphalopathie hépatique et 6 (11%) une ascite clinique. Vingt-six (48%) pts ont été admis en réanimation. Le taux d'IgG médian était 22.5 [4-62]; ANA > 1:80 n=19 (34%), ASMA > 1:80 n=19 (34%). À l'admission, la bilirubine totale était de 246 [16-591] mmol/L, ALAT 949 [41-3003] UI/L, INR 2.5 [1.37-9], et créatinine 71 mmol/L [47-309]. Le score de MELD médian était de 28 [19-40]. Une cirrhose était présente chez 20% des pts. Quarante-huit (86%) pts ont été traités par corticoïdes avec un intervalle médian depuis l'hospitalisation de 4.5 [0-22] jours. La durée médiane du traitement par corticoïdes chez les patients transplantés ou décédés était de 8 [2-41] jours. Les facteurs liés à un échec du traitement étaient l'INR à l'admission (p=0.0059) et l'augmentation de l'INR de 0.3 [-0.2 - 3.7] 7 jours après traitement (p=0.0161). Pendant l'hospitalisation, 15 (28%) pts ont développé une infection avec un intervalle de temps médian depuis l'admission de 7 [3-33] jours, 13 (87%) parmi les pts traités. Vingt-trois (41%) pts ont été transplantés avec un intervalle médian depuis l'admission de 10 [2-42] jours. Cinq (9%) pts sont décédés dans un intervalle de temps depuis l'admission de 26 [24-39] jours dont 1 seul patient après TH. La survie sans transplantation à 7, 15 et 30 jours était de 85%, 64% et 48%, respectivement.

Conclusion

Chez les pts ayant une HAI-AS, malgré le traitement par corticoïdes, le pronostic est sévère puisque la survie sans TH à 1 mois est de 48%. Les facteurs associés à un échec du traitement sont l'INR à l'admission et l'augmentation de l'INR à 7 jours du traitement. Les données sur l'ensemble de la population seront présentées au congrès.

15h20 – 15h32 : CO-24

Analyse des résistances aux inhibiteurs de NS5A en pré et post-thérapeutique chez des patients infectés par le VHC en échec de réponse virologique : une étude multicentrique de vraie vie sur une cohorte de 2740 patients traités par inhibiteurs de NS5A

Trimoulet P. (1) ; Halfon P. (2, 3) ; Brunel-Scholtès C. (4) ; Abravanel F. (5) ; Izopet J. (5) ; Mohamed S. (2) ; Penaranda G. (2) ; Leroy V. (6) ; Bourlière M. (7) ; Ouzan D. (11) ; Khiri H. (8) ; Polverel L. (2) ; de Lédighen V. (9) ; Metivier S. (10) ; Alric L. (11) ; Thélu MA. (2) ; Larrat S. (12)

(1) Service Virologie, CHU Bordeaux; (2) Laboratoire Alphabio, Marseille; (3) Infectiologie, Hôpital Européen Marseille; (4) Laboratoire de virologie, Université de Lyon - UFR de Médecine, Lyon; (5) Laboratoire de virologie, CHU Purpan, Toulouse; (6) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Grenoble; (7) Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, Hôpital Saint-Joseph, Marseille; (8) Service d'Hépatologie Vidéo Endoscopie, Institut A. Tzanck, Saint-Laurent-du-Var; (9) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital du Haut Lévêque, Pessac; (10) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Purpan, Toulouse, (11) Médecine Interne-Pôle Digestif, CHU Purpan, Toulouse; (12) Virologie, C.H.U. Grenoble, La Tronche

Introduction

Des études récentes suggèrent que l'absence de réponse virologique soutenue (RVS) sous traitement par antiviraux à action directe (AAD) est généralement causée par une rechute et est le plus souvent liée à l'émergence de mutations de résistance (MR). Le but de cette étude était d'abord d'analyser la prévalence et les caractéristiques des MR sélectionnées suite à un échec de traitement contenant un inhibiteur de NS5A, puis d'évaluer l'impact des MR préexistantes sur la RVS.

Patients et Méthodes

De janvier 2014 à mars 2016, 2740 patients infectés par le VHC de génotype (G) 1, 3, ou 4, ont été traités par inhibiteurs de NS5A (Sofosbuvir+Ledipasvir, Sofosbuvir+Daclatasvir, ou Asunaprevir+Daclatasvir, avec ou sans ribavirine (RBV)) dans six centres français référents (Marseille, Lyon, Grenoble, St-Laurent du Var, Bordeaux, et Toulouse); parmi ceux-ci, 78 patients (2.8%) ont rechuté. La prévalence des MR aux inhibiteurs de NS5A a été analysée par la méthode de séquençage Sanger. Les sous-types de VHC et l'interprétation des résistances ont été réalisés à l'aide du logiciel Deepcheck. L'analyse des séquences au moment de l'échec était disponible chez 54 patients ; l'analyse des séquences pré-traitement était disponible pour 34 d'entre eux. Parmi les 54 patients, 42 (78%) étaient des hommes, 4 (7%) coinfectés VIH, 4 (7%) coinfectés VHB, 23 (43%) G1a, 13 (24%) G1b, 13 (24%) G3a, 5 (9%) G4, 41 (76%) avaient une fibrose sévère ($\geq F3$), et 30 (56%) avaient une cirrhose (F4).

Résultats

Au moment de l'échec, 46 (85%) patients parmi les 54 séquencés présentaient au moins une MR engendrant une forte résistance aux inhibiteurs de NS5A (> 10 fold résistance) : la MR la plus fréquemment retrouvée était Y93H (52%), suivie de L31M (24%) ; une combinaison de MR était retrouvée chez 19 (35%) patients, engendrant une résistance élevée. L'analyse des séquences pré-traitement était disponible pour 34 patients : 15 n'avaient aucune MR, 16 avaient une seule MR, et 3 avaient une combinaison de MR. Prenant en considération les degrés de résistance en fonction des génotypes, 14 patients présentaient des MR ou combinaisons de MR engendrant une très forte résistance aux NS5A (>100 fold résistance) : 5 patients parmi les 16 G1a, 4 parmi les 9 G1b, et 2 parmi les 8 G3 (aucun parmi les deux G4). Au total, l'analyse pré-traitement des 34 séquences de MR a montré que 14 (41%) patients avaient une sensibilité diminuée aux inhibiteurs de NS5A avant traitement.

Conclusion

L'absence de réponse virologique est rare chez les patients VHC traités par combinaisons d'AAD incluant un inhibiteur anti-NS5A, avec ou sans RBV. Une résistance aux anti-NS5A était détectée dans 85% des cas au moment de l'échec de réponse virologique, tous génotypes confondus. Dans cette analyse multicentrique prenant en considération des critères cliniques pertinents, les MR aux NS5A détectées pré-traitement pourraient influencer sur la RVS. Ceci suggère que le dépistage des MR aux NS5A devrait être systématique avant le retraitement par inhibiteurs NS5A chez des patients déjà en situation d'échec à un précédent traitement par inhibiteurs de NS5A.

15h32 – 15h44 : CO-25

Evaluation médico-économique du dépistage du carcinome hépato cellulaire: approche basée sur les données des cohortes prospectives ANRS CO12 CirVir et CHANGH

Durand-Zaleski I (1), Bulsei J (2), Cadier B (2), Nahon P (3), Seror O (4), Laurent A (5), Rosa I (6), Layese R (1), Cagnot C (7), Chevreur K (2).

(1) Service de santé publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (2) Santé publique, URCEco, Paris; (3) Hépatologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy; (4) Radiologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy; (5) Service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (6) Hépato-gastroentérologie, CHI Créteil; (7) ANRS, Paris

Introduction

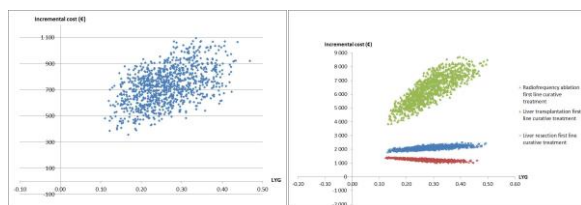
Les patients cirrhotiques bénéficient rarement d'un suivi biennuel. Notre objectif était d'estimer l'efficacité (bénéfice médical et coût) du suivi optimal comparé au suivi en vie réelle pour le dépistage du carcinome hépato cellulaire (CHC).

Patients et Méthodes

Un modèle de Markov décrivait la maladie cirrhotique en incluant trois modalités de traitement curatif: résection hépatique, radiofréquence ou transplantation. Les probabilités de transition étaient déduites des cohortes CirVir pour le suivi optimal et Changh pour la vie réelle. Les coûts étaient estimés du point de vue du système de soins sur un horizon de 10 ans et l'efficacité mesurée en années de vie gagnées. Le ratio incrémental coût efficacité et son incertitude étaient analysés de manière probabiliste.

Résultats

La différence de survie à 10 ans entre les groupes suivi optimal et vie réelle était 0,37 an (7,18 ans vs 6,81 ans) et la différence de coût de 530€ (71 627€ vs 71 097€). Parmi les patients qui bénéficiaient d'un traitement curatif, les proportions respectives de résection/ radiofréquence/ transplantation étaient de 16%, 72%, 12% dans le groupe gold standard vs 34%,38% et 28% dans le groupe vie réelle. Le ratio d'efficacité était de 1 436€ par année de vie gagnée. Le suivi optimal était toujours plus efficace et plus coûteux.



Conclusion

Le dépistage biennuel du CHC augmente la probabilité que les patients accèdent à un traitement curatif en première ligne, et que ce traitement soit le moins coûteux.

15h44 – 15h56 : CO-26

Les marqueurs de prolifération cellulaire sont associés à l'expression de MET dans les carcinomes hépatocellulaires et prédisent la sensibilité au tivantinib *in vitro*

Rebouissou S. (1) ; La Bella T. (1) ; Rekik S. (1) ; Calatayud AL. (1) ; Rohr-Udilova N. (2) ; Bioulac-Sage P. (3) ; Couchy G. (1) ; Grasl-Kraupp B. (4) ; Zucman-Rossi J. (1)

(1) Génomique fonctionnelle des tumeurs solides, Inserm UMR1162, Paris; (2) Medical university of Vienna, Department of Medicine III, Vienne, Autriche; (3) Anatomie Pathologique, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux; (4) Medical university of Vienna, Department of Medicine I, Division: Institute of Cancer Research, Comprehensive Cancer Center, Vienne, Autriche

Introduction

Le tivantinib a montré un effet anti-tumoral dans un sous-groupe de patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) présentant une forte expression du récepteur MET et est actuellement en phase 3 d'essai clinique. Cependant, bien que le tivantinib ait été rapporté comme un inhibiteur sélectif de MET, son mécanisme d'action a été récemment contesté, remettant en question le rationnel d'utiliser MET comme un biomarqueur pertinent pour prédire la réponse au tivantinib et comme critère d'inclusion des patients dans les essais cliniques en cours. Nous avons cherché à mieux caractériser l'activité pharmacologique du tivantinib et sa relation avec la signalisation MET en combinant l'analyse de larges collections de lignées cellulaires humaines de CHC et de tumeurs primaires.

Matériels et Méthodes

Nous avons testé la sensibilité de 36 lignées cellulaires tumorales hépatiques à 5 composés pharmacologiques: le tivantinib, deux inhibiteurs sélectifs de MET et deux anti-mitotiques. La sensibilité à ces différentes drogues a été évaluée en mesurant la viabilité cellulaire par le test MTS. Nous avons également effectué des analyses par western-blot et des mesures de l'index mitotique pour étudier l'effet de ces drogues. Enfin, nous avons cherché des biomarqueurs prédictifs de la sensibilité au tivantinib en analysant l'expression d'une cinquantaine de gènes par RT-PCR quantitative et en recherchant des mutations dans 5 gènes majeurs, y compris MET, dans toutes les lignées cellulaires et dans une série de 281 CHC.

Résultats

Nous avons montré que le tivantinib inhibait efficacement la viabilité cellulaire dans plus de la moitié des lignées tumorales hépatiques à des concentrations tolérées en clinique. Cependant, aucun lien entre l'expression/l'activation de MET et l'activité anti-tumorale du tivantinib n'a été identifié. De plus, nous avons montré que les profils de sensibilité au tivantinib mesurés dans les 36 lignées cellulaires étaient très corrélés à ceux obtenus avec les deux anti-mitotiques, mais pas avec ceux des anti-MET. Contrairement aux anti-MET, le tivantinib n'était pas capable d'inhiber l'activité de MET et des protéines AKT et ERK1/2 situées en aval, mais induisait un blocage des cellules en mitose comme les agents anti-mitotiques. Nous avons également identifié une bonne corrélation entre le niveau d'expression des marqueurs de prolifération cellulaire et l'efficacité anti-tumorale du tivantinib. De plus, nous avons montré que la diminution de la prolifération après privation en sérum, était capable de réverser la sensibilité au tivantinib des lignées cellulaires sensibles, alors qu'aucun effet ou des effets opposés ont été observés avec les anti-MET. De manière intéressante, dans les CHC, nous avons trouvé une forte corrélation entre le niveau d'ARNm de MET et des marqueurs de prolifération incluant le KI67, identifiant MET comme un marqueur de prolifération cellulaire dans les tumeurs humaines.

Conclusion

Nous avons confirmé que le tivantinib n'agissait pas comme un inhibiteur de MET mais comme un agent anti-mitotique et nous avons montré que l'expression des marqueurs de prolifération cellulaire était capable de prédire son efficacité anti-tumorale *in vitro*. De plus, nous avons montré dans les CHC, que MET se comportait comme un marqueur de prolifération expliquant potentiellement le lien entre la sensibilité au tivantinib et la forte expression de MET observé en clinique. Enfin, l'évaluation du KI67 pourrait aider à affiner la sélection des patients susceptibles de bénéficier d'une thérapie par tivantinib.

15h56 – 18h08 : CO-27

Effet des saignées sur les fonctions métaboliques et hépatiques au cours de l'hépatosidérose dysmétabolique : étude contrôlée randomisée de 274 patients

Lainé F (1), Ruivard M (2), Loustaud-Ratti V (3), Bonnet F (4), Calès P (5), Bardou-Jacquet E (6), Sacher-Huvelin S (7), Causse X (8), Beusnel C (9), Renault A (1), Bellissant E (1), Deugnier Y (1, 6).

(1) Inserm CIC 1414, CHU Pontchaillou, Rennes; (2) Service de médecine interne, CHU Estaing, Clermont-Ferrand; (3) Fédération des hépatites, CHU Limoges; (4) Service d'endocrinologie-diabétologie, CHU Rennes; (5) Service d'Hépatologie, CHU Angers; (6) Service des Maladies du Foie, CHU Pontchaillou, Rennes; (7) Service d'hépatogastroentérologie, CHU Nantes; (8) Service d'Hépatogastroentérologie, CHR La Source, Orléans; (9) Service d'hépatogastroentérologie, CH Saint Malo.

Introduction

L'hépatosidérose dysmétabolique (HSD) est une cause fréquente d'augmentation modérée du stock en fer de l'organisme chez des sujets en insulino-résistance. Les saignées - dont l'action bénéfique sur la sensibilité à l'insuline a été suggérée - pourraient améliorer la glycémie ainsi que les paramètres métaboliques et hépatiques de ces patients.

Patients et Méthodes

Il s'est agi d'un essai de phase 3, contrôlé et randomisé en groupes parallèles (ClinicalTrials.gov NCT01045525 – PHRC 2009) conduit, de 2010 à 2014, dans 8 centres hospitaliers français chez des patients non diabétiques atteints d'HSD dont le fer hépatique était démontré $>50\mu\text{mol/g}$ en IRM. Les patients ont été assignés par randomisation 1 :1 avec stratification par centre et par valeur de glycémie ($> 5.6 \text{ mmol/L}$) soit à des règles hygiéno-diététiques (RHD) associées à des saignées [SG] dont l'objectif était d'obtenir puis de maintenir une ferritinémie $<50\mu\text{mg/g}$ (Groupe [RHD+SG], soit aux seules RHD. La glycémie à jeun (critère principal ayant permis le calcul du nombre de sujets pour une puissance de 90% et une différence de glycémie de 0.25mmol/L), l'insulinémie et les index d'insulino-sensibilité, le profil lipidique, le bilan hépatique, le score FIB-4, le Fatty Liver Index (FLI), ainsi que la CRP ont été déterminés à l'inclusion et à 1 an. L'analyse a été faite en intention de traiter.

Résultats

Des 274 patients, 146 ont été traités par RHD et saignées et 128 par RHD seules. A l'inclusion les 2 groupes ne différaient sur aucun paramètre excepté l'insulinémie un peu plus élevée ($p=0.06$) dans le groupe « saignées ». A la fin de l'étude, la comparaison entre les groupes « saignées » et « contrôle » montrait : ferritinémie $71\pm 48\mu\text{g/L}$ après la soustraction de $4.9\pm 1.6\text{L}$ de sang versus $733\pm 277\mu\text{g/L}$ ($p<0.0001$), poids $+0.5\pm 4.3\%$ versus $-0.6\pm 3.3\%$ ($p=0.03$), glycémie $5.44\pm 0.71\text{mmol/l}$ versus $5.49\pm 0.7\text{mmol/l}$ ($p=0.57$), HbA1c 5.57 versus 5.52 ($p=0.5$), HOMA 3.39 versus 2.40 ($p=0.002$), ALAT $33\pm 22\text{UI/L}$ versus $37\pm 21\text{UI/L}$ ($p=0.10$), ASAT $27\pm 13\text{UI/L}$ versus $27\pm 10\text{UI/L}$ ($p=0.81$), GGT $54\pm 138\text{UI/L}$ versus $49\pm 35\text{UI/L}$ ($p=0.72$), Fatty Liver Index 58.9 ± 24.6 versus 61.2 ± 22.9 ($p=0.37$) et score FIB-4 1.5 ± 0.6 versus 1.30 ± 0.6 ($p=0.51$). Une asthénie a été signalée par 25.3% des patients saignés versus 2.3% des contrôles ($p<0.001$). Le sous-groupe ayant perdu du poids présentait une amélioration significative de la quasi-totalité des marqueurs métaboliques et hépatiques (ferritinémie, glycémie, HOMA, profil lipidique, ASAT, ALAT, GGT..) indépendamment de la réalisation ou non de saignées.

Conclusion

Chez les patients non diabétiques atteints d'HSD, le maintien pendant un an d'un stock en fer bas par des saignées non seulement n'est pas bien toléré mais n'améliore ni les paramètres d'insulino-résistance ni les tests hépatiques comparativement aux règles hygiéno-diététiques seules. Ces dernières - soutenues et prolongées - restent le traitement de première intention de l'HSD.

16h08 – 16h20 : CO-28

Le diagnostic non-invasif de la fibrose au cours de la stéatopathie métabolique doit associer élasticité hépatique et CAP

Hiriart JB. (1) ; Vergniol J. (1) ; Le bail B. (2) ; Petta S. (3) ; Wong V. (4) ; Marra F. (5) ; Wong GL. (4) ; Craxi A. (3) ; de Lédinghen V. (1)

(1) Hépatologie, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac; (2) Service d'Anatomie Pathologique, CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin, Bordeaux; (3) Di gastroenterologia ed epatologia, Cattedra ed U.O.C, Palermo, Italie; (4) Medicine and therapeutics, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, Chine; (5) Dipartimento di medicina sperimentale e clinica, Université de Florence, Firenze, Italie

Introduction

Chez les patients avec stéatopathie métabolique (NAFLD), l'élasticité hépatique mesurée par Fibroscan (LSM) surestime fréquemment la sévérité de la fibrose hépatique. Le CAP (Controlled Attenuation Parameter) est un nouveau paramètre, mesuré en même temps que l'élasticité hépatique, corrélé à la stéatose, à l'IMC et au syndrome métabolique. Le but de cette étude était d'évaluer l'impact du CAP sur l'évaluation de la fibrose hépatique estimée par LSM chez des patients pris en charge pour NAFLD.

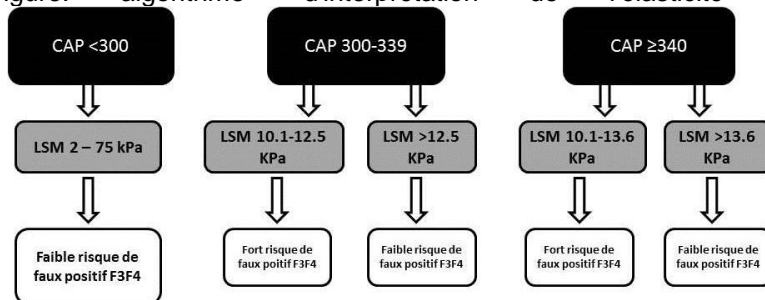
Patients et Méthodes

Dans 4 centres (Chine, Italie et France), 324 patients (Femmes 55%, âge moyen 54 ans, obésité 40%, diabète 45%) pris en charge pour NAFLD ont été évalués. Ils ont tous bénéficié d'une mesure de l'élasticité hépatique et du CAP par Fibroscan (sonde M) et d'une PBH. Les valeurs de CAP ont été groupées en tertiles (bas de 132 à 298, moyen de 299 à 338, élevé de 339 à 400 dB/m).

Résultats

Chez les patients avec fibrose F0F2, les valeurs moyennes d'élasticité hépatique étaient les suivantes selon les tertiles du CAP (respectivement 6,8 vs. 8,6 vs. 9,4; $p=0,001$). De la même manière, les AUROCs de LSM pour le diagnostic de la fibrose F3F4 étaient affectées par le tertile de CAP respectivement 0.915 [IC95% 0.848-0.982] 0.830, [0.753-0.908] et 0.806 [0.723-0.890]. En conséquence, chez les patients avec fibrose F0F2, les taux de faux positifs de LSM pour le diagnostic de fibrose F3F4 augmentaient selon le tertile de CAP, respectivement 7.2%, 16.6% et 18.1%.

Figure: algorithme d'interprétation de l'élasticité hépatique en fonction du CAP.



Conclusion

Chez les patients pris en charge pour NAFLD, l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique et notamment de la fibrose F3F4 doit prendre en compte l'élasticité hépatique et le CAP. Ce nouvel algorithme devra être évaluée avec la sonde XL qui permet maintenant la mesure simultanée du CAP, notamment chez les patients avec IMC > 30 kg/m².

16h20 – 16h32 : CO-29

Relations entre la réponse biologique à l'AUDC et la vitesse de progression de la dureté du foie évaluée par Fibroscan au cours de la CBP

Corpechot C. (1, 2) ; Gaouar F. (1) ; Lemoine S. (1, 2) ; Ben Belkacem K. (1) ; Kemgang Fankem AD. (2) ; Chrétien Y. (2) ; Poupon R. (1, 2) ; Housset C. (2, 1) ; Chazouillères O. (1, 2)

(1) Centre de référence des maladies inflammatoires des voies biliaires, Hôpital Saint-Antoine, APHP de Paris; (2) Inserm Umr_s938, Université Pierre et Marie Curie, Paris

Introduction

Qu'elle repose sur des critères binaires ou des scores continus, la réponse biologique à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) est considérée comme le principal facteur prédictif de survie sans transplantation hépatique (TH) de la cholangite biliaire primitive (CBP). Nous avons montré précédemment que la vitesse de progression de la dureté du foie (DF) évaluée par Fibroscan était capable de prédire la survie sans TH indépendamment de la réponse biologique à l'AUDC. Considérant que ce paramètre pourrait être utilisé à l'avenir comme un critère de jugement des essais cliniques, notre objectif a été d'étudier les relations pouvant lier la réponse biologique sous AUDC à la progression de la DF.

Patients et Méthodes

Ont été inclus dans cette étude rétrospective longitudinale tous les patients atteints de CBP suivis dans un centre de référence ayant eu au moins 2 mesures validées de la DF. La DF a été évaluée à l'aide du Fibroscan (Echosens, Paris). La vitesse de progression de la DF ($\Delta DF/t$) a été calculée pour chaque patient par régression linéaire. La réponse biologique à l'AUDC a été évaluée par les critères de Paris-I et Paris-II, le Globe score et le PBC-UK score. Les paramètres corrélés à $\Delta DF/t$ ont été identifiés à l'aide d'un modèle linéaire généralisé.

Résultats

176 patients (152 femmes; âge moyen 57 ans), traités par AUDC (13-15 mg/kg/j) depuis 5,0 ans en moyenne à l'inclusion, ont eu 569 mesures de la DF dans un intervalle de temps moyen de 3,0 ans (jusqu'à 10,0 ans) et un suivi clinique global de 5,6 ans (jusqu'à 11,1 ans). La DF moyenne à l'entrée était de 9,9 kPa. 23% des patients avaient une fibrose sévère ou une cirrhose et 20% avaient une réponse incomplète à l'AUDC selon les critères de Paris-I. La $\Delta DF/t$ moyenne était de $0,3 \pm 3,2$ kPa/an. La $\Delta DF/t$ était significativement liée à la survie sans TH avec un seuil prédictif optimal de $> 1,4$ kPa/an (Hazard Ratio: 15,8 ; $p < 0,0001$). Les facteurs significativement ($p < 0,1$) corrélés à $\Delta DF/t$ étaient la bilirubinémie totale (coefficient de corrélation normalisé: $0,21 \pm 0,08$), les AST ($0,16 \pm 0,08$), l'albuminémie ($-0,21 \pm 0,07$), les plaquettes ($-0,15 \pm 0,08$), l'absence de réponse biologique selon les critères de Paris-I ($0,27 \pm 0,07$), le Globe score ($0,16 \pm 0,08$), le UK-PBC score ($0,13 \pm 0,08$) et la cirrhose ($0,14 \pm 0,08$). En analyse multivariée, les critères de Paris-I et l'albuminémie étaient les 2 seuls paramètres indépendants. La progression ($\Delta DF/t$) était de $-0,1 \pm 2,8$ kPa/an chez les patients répondeurs et de $2,1 \pm 3,9$ kPa/an chez les patients mauvais répondeurs (critères de Paris-I; $p < 0,001$). Cependant, l'absence de réponse biologique selon les critères de Paris-I présentait une performance limitée (c-statistique: 0,69) pour prédire une progression significative de la DF ($> 1,4$ kPa/an), avec des spécificités (0,87) et VPN (0,87) acceptables mais des sensibilités (0,47) et VPP (0,47) très insuffisantes. 13% des patients répondeurs avaient une progression significative de la DF et 53% des patients mauvais répondeurs n'en avaient pas.

Conclusion

L'évolution de la DF au cours de la CBP est significativement liée à la réponse biologique sous AUDC. Les critères de Paris-I présentent l'association la plus significative mais leur performance prédictive pour la progression de la DF est insuffisante. La surveillance de la DF au cours de la CBP reste donc nécessaire quelle que soit la réponse à l'AUDC.

16h32 – 16h44 : CO-30

Efficacité et tolérance de l'acide obéticholique dans la cholangite biliaire primitive en fonction de l'élévation des PAL et de la bilirubinémie à l'inclusion: analyse combinée de trois essais randomisés en double aveugle contre placebo

Poupon R. (1) ; Lutz K. (2) ; Pencek R. (2) ; Marmon T. (2) ; Macconell L. (2) ; Adorini L. (3) ; Shapiro D. (2)
(1) Service d'hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris; (2) Hepatology, Intercept pharmaceuticals Inc., San Diego, États-Unis;
(3) Hepatology, Intercept Pharmaceuticals LTD Europe., Londres, Royaume Uni

Introduction

L'acide obéticholique (AOC) est un agoniste sélectif et puissant de FXR. Trois essais randomisés en double aveugle contre placebo (PLO) ont montré qu'il améliorerait les paramètres biochimiques hépatiques dans la cholangite biliaire primitive (CBP). Le but de cette étude a été d'évaluer l'efficacité de l'AOC en fonction de l'élévation des PAL et de la bilirubinémie (BLR) à l'inclusion.

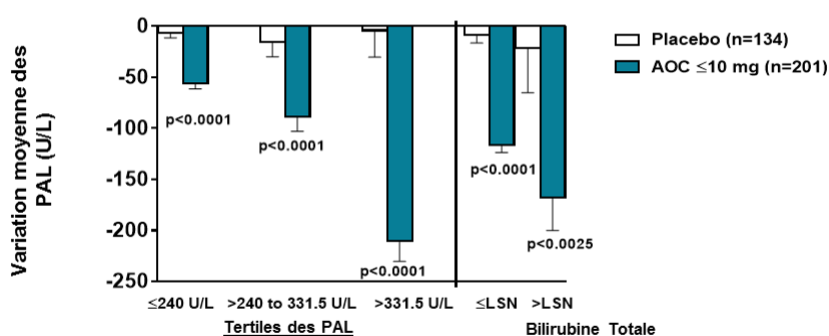
Patients et Méthodes

Les principaux critères d'inclusion étaient : Phosphatases alcalines (PAL) 1.5 à 10 fois LSN et bilirubine conjuguée ≤ 2 LSN pour les deux essais de 3 mois et PAL ≥ 1.67 LSN ou bilirubine totale $>$ LSN mais < 2 LSN pour l'essai de 12 mois. Le nombre de patients recevant le PLO et l'AOC 5-10 mg était respectivement de 134 et 201. Les critères d'évaluation étaient la variation moyenne des PAL entre l'inclusion et la fin du traitement et le % de patients atteignant le critère composite (PAL <1.67 LSN et BLR $<$ LSN), critère associé à la probabilité de survie à long-terme sans transplantation.

Résultats

Des différences significatives entre les 2 groupes de traitement ont été observées pour les 2 critères d'efficacité. L'amplitude de la diminution des PAL était proportionnelle aux tertiles des PAL et à la bilirubinémie à l'inclusion (cf Fig.). Les % des patients sous AOC respectant le critère composite en fin de traitement étaient respectivement de 68%, 54% et 19% pour les tertiles inférieur, moyen et haut des PAL à l'entrée. Les % étaient de 49% et de 17% pour les BLR $<$ LSN et $>$ LSN à l'entrée. Les résultats étaient comparables en monothérapie (AOC seul) ou bithérapie (AOC+acide ursodésoxycholique) vs PLO. L'incidence du prurit pour le groupe AOC 5-10mg/jour était similaire pour les tertiles bas et moyen et légèrement plus élevée pour les patients ayant des taux de PAL et bilirubine élevés.

Figure: Variation moyenne de PAL à la fin du traitement En fonction de l'élévation des PAL et de la bilirubinémie à l'inclusion



Conclusion

Cette analyse combinée montre l'efficacité de L'AOC quelles que soient les valeurs de l'activité sérique des phosphatases alcalines et de la bilirubinémie à l'inclusion. L'AOC permet une réponse biochimique chez un nombre significatif de patients non répondeurs à l'acide ursodésoxycholique.

Vendredi 30 septembre (9h05-10h30) : Séance clinique - Session 4 (Amphi A)

9h05 – 9h17 : CO-31

Validation indépendante des nouveaux critères de Baveno VI pour le dépistage de l'hypertension portale chez 790 patients ayant une cirrhose virale non compliquée: une analyse tenant compte de la virosuppression (cohorte ANRS CO12 CirVir)

Thabut D (1), Bureau C (2), Layese R (3, 4), Bourcier V (5), Corvi L (5), Petrov - Sanchez V (6), Marcellin P (7), Guyader D (8), Pol S (9), Larrey D (10), Zoulim F (11), Roulot D (12), de Lédighen V (13), Ouzan D (14), Tran A (15), Bronowicki JP (16), Riachi G (17), Calès P (18), Peron JM (19), Alric L (20), Bourlière M (21), Mathurin P (22), Zarski JP (23), Roudot Thoraval F (4), Nahon P (5), ANRS CO12 CirVir.

(1) Brain Liver Pitié-Salpêtrière Study Group (BLIPS), Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris; (2) Hôpital Purpan CHU Toulouse; (3) Université Paris-Est Créteil, Faculté de médecine, Equipe d'accueil clinical epidemiology and ageing (cepia), Créteil; (4) Hôpital Henri Mondor, Créteil; (5) Hôpital Jean Verdier, Bondy; (6) Unité de Recherche fondamentale et clinique sur les Hépatites Virales, Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales, Paris; (7) Hôpital Beaujon, Clichy; (8) Service des Maladies du Foie, CHU Pontchaillou, Rennes; (9) Hôpital Cochin, Paris; (10) CHU Saint-Eloi, Montpellier; (11) Immunité, Microenvironnement, Virus, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon - UMR Inserm 1052 CNRS 5286 CLB, Lyon; (12) Unité d'Hépatologie, Hôpital Avicenne, Bobigny; (13) CHU Bordeaux, Pessac; (14) Service d'Hépatologie Vidéo Endoscopie, Institut A. Tzanck, Saint-Laurent du Var; (15) Pole digestif, CHU Nice, Nice; (16) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpitaux de Bradois - CHU Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy; (17) Département d'Hépatogastroentérologie et de Nutrition, CHU Rouen; (18) Service d'Hépatologie, CHU Angers; (19) Service d'hépatogastroentérologie, CHU Toulouse; (20) Médecine Interne-Pôle Digestif, CHU Purpan, Toulouse; (21) Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, Hôpital Saint-Joseph, Marseille; (22) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital C. Huriez, Lille; (23) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Grenoble.

Introduction

Le diagnostic précoce de la cirrhose par les moyens non-invasifs, ainsi que la virosuppression obtenue grâce aux nouveaux antiviraux, entraînent une diminution des événements liés à l'hypertension portale (HTP) chez les patients ayant une cirrhose compensée. C'est pourquoi les recommandations pour le dépistage des varices œsophagiennes (VO) ont été révisées en 2015 (Baveno VI), et stipulent qu'il ne faut plus effectuer d'endoscopie de dépistage chez les patients ayant une élastométrie hépatique (FS) < 20 kPa et des plaquettes (plaquettes) > 150000/mm³ (1). L'objectif de cette étude était de valider de façon indépendante les recommandations de Baveno VI, en utilisant une cohorte multicentrique de grande taille, composée de patients ayant une cirrhose non compliquée, inclus de façon prospective et suivis au long cours.

Patients et Méthodes

35 centres ont participé à l'étude. Les critères d'inclusion étaient : (1) une cirrhose virale B ou C prouvée histologiquement, (2) un score de Child-Pugh A et une absence d'antécédent de complication, (3) FS < 20 kPa et plaquettes > 150000 à l'inclusion, et (4) endoscopie haute à l'inclusion et une fois au moins pendant le suivi. Les patients ayant un antécédent de ligature de VO ou un FS ininterprétable étaient exclus. La progression de l'HTP était définie par l'apparition de VO de grade II (VO II) ou d'une hémorragie liée à l'HTP. La virosuppression était considérée comme une variable dépendante du temps et définie par l'éradication virale chez les patients VHC et une charge virale indétectable de façon durable chez les patients VHB. Une modification du statut Baveno VI était définie par une augmentation du FS > 20 kPa et/ou une diminution des plaquettes < 150000 durant le suivi.

Résultats

649 patients ont été inclus (VHC 72%, pas de VO : 72%, VO I: 21%, VO II/III: 7%). 156 (24%) patients avaient des plaquettes à l'inclusion > 150000 et un FS < 20 kPa (groupe à faible risque), et 493 (76%) ne remplissaient pas ces critères (groupe à haut risque). La distribution des VO était significativement différente entre les 2 groupes (p < 0.001). Aucun des patients du groupe à faible risque ne présentait de VO II/III à l'endoscopie de dépistage. L'incidence cumulée de progression de l'HTP à 1, 3 et 5 ans était de 0.7%, 1.7% et 4.9% dans le groupe à faible risque, vs 6.2%, 22.9% et 39.3% dans le groupe à haut risque (p < 0.0001). Une modification du statut Baveno VI était observée chez 35% des patients durant le suivi, et une virosuppression était obtenue chez 57.8% d'entre eux. En analyse multivariée, les seuls facteurs associés à la progression de l'HTP étaient l'absence de virosuppression et la modification du statut Baveno VI.

Conclusion

Chez des patients ayant une cirrhose virale non compliquée, le dépistage endoscopique peut être évité chez 24% des patients. Une diminution des plq ou une augmentation du FS doit faire poser l'indication de la fibroscopie, même chez les patients virosupprimés.

9h17 – 9h29 : CO-32

Etude GARNET: RVS élevée après 8 semaines de traitement par Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir chez les patients atteints par le VHC Genotype 1b

Asselah T. (1) ; Welzel T. (2) ; Dumas EO. (3) ; Zeuzem S. (2) ; Shaw D. (4) ; Hazzan R. (5) ; Fornis X. (6) ; Pilot-Matias T. (3) ; Lu W. (3) ; Cohen D. (3) ; Feld JJ. (7)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, Clichy; (2) Hépatologie, Université Johann Wolfgang Goethe de Frankfurt-sur-le-Main, Allemagne; (3) -, AbbVie, Inc, North Chicago, États-Unis; (4) Hcv, AbbVie, Botany, Australie; (5) Hépatologie, Ha'emek medical center, Afoula, Israël; (6) Liver unit, Ciberehd and IDIBAPS, Barcelone, Espagne; (7) University of Toronto, Canada

Introduction

L'association de 3 antiviraux à action directe (AAD) - Ombitasvir (OBV), paritaprevir co-administré avec le ritonavir (PTV/r), et dasabuvir (DSV) - est approuvée pour le traitement de l'hépatite virale C de génotype 1 (G1). Des données antérieures ont montré des taux élevés de réponse virologique soutenue (RVS) à la 12^{ème} semaine post-traitement après 8 et 12 semaines de traitement avec ou sans ribavirine (RBV). Cette étude est la première évaluation d'une durée de traitement de 8 semaines avec OBV/PTV/r + DSV sans RBV chez les patients non cirrhotiques infectés par le VHC G1b.

Patients et Méthodes

L'étude GARNET est une étude multicentrique, en ouvert, à bras unique, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par OBV/PTV/r (25/150/100 mg) une prise/j + DSV (250 mg) 2 prises/j pendant 8 semaines, chez des patients non cirrhotiques, infectés par le VHC G1b, naïfs de traitement. La tolérance et les taux d'ARN du VHC <LIQ à la fin du traitement (FDT) et à la 4^{ème} semaine post-traitement (SPT4) sont rapportés.

Résultats

Cent soixante-six patients ont été inclus par 20 centres. Les caractéristiques des patients à l'inclusion, la tolérance, et les anomalies biologiques sont présentées dans le tableau 1. A ce jour, 164/166 (99%) patients, avec des données disponibles, avaient l'ARN du VHC <LIQ à la FDT ou à une visite ultérieure. 70 patients ont atteint la SPT4 avec 100% de RVS4. Deux patients n'atteignent pas l'ARN du VHC <LIQ à la FDT: un patient a ensuite été identifié comme ayant une infection VHC G6 et un patient a interrompu son traitement à J32 pour non observance. Un patient a interrompu son traitement à J45 en raison d'une hyperbilirubinémie de grade 3 qui a été considérée comme possiblement reliée au traitement et qui s'est résolue après son arrêt. Ce patient était asymptomatique et a atteint une RVS4. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère, et les plus courants étaient les céphalées (14%) et la fatigue (11%). Les anomalies biologiques de grade 3 étaient rares.

Evènements, n (%)	OBV/PTV/r+DSV 8 semaines N=165
Femmes	93 (56)
Stade de fibrose: F0-F1/F2/F3, n	141/8/16
Charge virale ≥6 million	12 (7)
Evènements indésirables	67 (41)
Evènements indésirables graves	1 (1)*
Biologie	
ALT Grade ≥3 (>5 x VSN) ^a	0
Bilirubine totale Grade 3 (>3 x VSN)	1 (1)
Hémoglobine, Grade ≥2 (<10 g/dL)	0

*Syncope, évaluée comme non reliée au traitement

Conclusion

Des taux élevés de RVS4 ont été observés chez les patients non cirrhotiques atteints d'une infection VHC G1b après 8 semaines de traitement avec l'association OBV/PTV/r + DSV. Le traitement a été bien toléré, la plupart des effets indésirables était d'intensité légère. Les données complètes de RVS12 seront présentées lors du congrès.

9h29 – 9h41 : CO-33

Les greffons hépatiques "hors tour" en France : quels résultats ? Etude monocentrique de 2011 à 2015

Giretti G. (1) ; Barbier L. (1) ; Bucur P. (1) ; Marques F. (1) ; Perarnau JM. (2) ; Ferrandiere M. (3) ; Tellier AC. (3) ; Kerouredan V. (3) ; Sylvain C. (4) ; Salame E. (1)

(1) Chirurgie digestive, CHRU Hôpitaux Trousseau, Chambray-lès-Tours; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Tours - Trousseau, Tours; (3) Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, CHU de Tours; (4) Hépatogastroentérologie, CHU de la Milétrie, Poitiers;

Introduction

En France, les greffons qui ont été refusés par cinq équipes sont proposés en allocation hors tour, avec le choix du receveur laissé à la discrétion de l'équipe. Dans le contexte actuel de pénurie d'organes, ce système permet l'utilisation de greffons qui auraient sinon été rejetés. Le devenir de ces greffons et les bénéfices potentiels liés à leur utilisation doivent être évalués.

Patients et Méthodes

Entre 2011 et 2015, les résultats de la transplantation hépatique avec des greffons hors tour (n=33) ont été comparés à ceux avec des greffons alloués de façon standard (n=321) dans un centre français.

Résultats

Les greffons hors tour provenaient de donneurs plus âgés (62,9 vs. 53,9ans, $p=0,007$) et avec un Donor Risk Index plus élevé (1,86 vs. 1,61, $p=0,010$). Les receveurs de greffons hors tour avaient un score de MELD plus bas (13,8 vs. 21,6, $p<0,001$), et présentaient majoritairement un carcinome hépatocellulaire (67,0% vs. 40,4%, $p=0,010$). Dans le groupe hors tour, les taux de thrombose précoce et tardive de l'artère hépatique (15,2% vs. 3,1%, $p=0,001$) et de retransplantation (18,2% vs. 4,7%, $p=0,002$) étaient plus élevés. La survie des patients n'était pas différente entre les groupes, mais la survie des greffons était diminuée dans le groupe hors tour (95% vs. 82% à 1 an et 94% vs. 74% à 3 ans, $p=0,001$). Il existait un bénéfice en termes de survie des patients atteints de carcinome hépatocellulaire transplantés avec un greffon hors tour par rapport aux patients en liste, en attente de greffe ou ayant été transplantés (81% vs. 52% à 1 an, $p=0,049$).

Conclusion

Ces résultats montrent que les greffons refusés par les équipes dans le cadre de l'allocation standard peuvent être attribués en allocation hors tour à des receveurs avec un MELD faible. La thrombose de l'artère hépatique est une complication plus fréquente, et le taux de retransplantation est plus élevé dans le groupe hors tour. Ce système d'allocation semble cependant bénéficier aux patients avec un carcinome hépatocellulaire qui auraient sinon une attente prolongée avant transplantation et un risque élevé de sortie de liste. Cette stratégie permettant l'utilisation de greffons qui n'auraient pas été attribués est une option importante dans le contexte actuel de pénurie d'organes.

9h41 – 9h53 : CO-34

Classification moléculaire et nosologie des adénomes hépatocellulaires

Nault JC (1, 2), Couchy G (2), Bioulac-Sage P (3), Bacq Y (4), Calderaro J (5), Paradis V (6), Ramos J (7), Scoazec JY (8), Gnemmi V (9), Sturm N (10), Guettier C (11), Fabre M (12), Savier E (13), Chiche L (14), Labrune P (15), Selves J (16), Wendum D (17), Morcrette G (2), Gelabale E (2), Pilati C (2), Laurent A (18), Demuret A (19), Blanc JF (20), Imbeaud S (2), Balabaud C (21), Rebouissou S (2), Zucman-Rossi J (2), GENTHEP network.

(1) Service d'hépatologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy; (2) Génomique fonctionnelle des tumeurs solides, Inserm UMR1162, Paris; (3) Anatomie Pathologique, CHU Bordeaux - Hôpital Pellegrin, Bordeaux; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Tours - Trousseau, Tours; (5) Anatomopathologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (6) INSERM U-773 CRB3 - Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy; (7) Service d'anatomopathologie, CHRU Guy de Chaulliac, Montpellier; (8) Laboratoire d'Immunomonitoring en Oncologie (L.I.O) - UMS 3655 CNRS / US 23 INSERM, Institut Gustave Roussy, Villejuif; (9) Service d'anatomopathologie, CHU, Lille; (10) DACP, IBP, Institut de Biologie et Pathologie, Grenoble; (11) Service Anatomie pathologique, APHP Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre; (12) Anatomie et cytologie pathologiques, Hôpital Necker, Paris; (13) Chirurgie hépatobiliaire et transplantation hépatique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris; (14) Service de chirurgie digestive, CHU Bordeaux, Bordeaux; (15) Service de pédiatrie, CHU Antoine Beclere, Paris; (16) Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Purpan - Clinique Dieulafoy, Toulouse; (17) Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Saint-Antoine, Paris; (18) Service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (19) Service d'anatomopathologie, CHU, Tours; (20) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Bordeaux; (21) Inserm U1053, Université de Bordeaux.

Introduction

Les adénomes hépatocellulaires (AHC) sont divisés en sous-types moléculaires: les AHC mutés HNF1A (H-HCA), les AHC mutés β -caténine dans l'exon 3 (bHCA ex3), ou dans l'exon 7-8 (bHCA ex7/8), les AHC inflammatoires (IHCA), parfois associés à des mutations de la β -caténine (bIHCA ex3 ou bIHCA ex7/8) et les AHC non classés. Nous avons cherché à analyser une grande série d'AHC afin d'identifier de nouvelles corrélations clinico-moléculaires.

Patients et Méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique dans 28 centres et avons analysés 533 AHC développés chez 411 patients. Tous les AHC ont été séquencés pour CTNNB1, HNF1A, IL6ST, FRK, STAT3, JAK1, GNAS et TERT et l'expression de 20 gènes a été quantifiée par qRT-PCR ou micro-array. Les caractéristiques cliniques et pathologiques ont été corrélées aux données moléculaires.

Résultats

Parmi les 411 patients (85% de femmes, âge médian 38 ans), 14% ont présenté une hémorragie symptomatique au diagnostic conduisant à un décès. Parmi les 533 AHC, 90% étaient des AHC classiques, 7% des AHC « borderline » avec un carcinome hépatocellulaire (CHC) et 3% des CHC développés sur AHC conduisant à 3 décès. Une analyse microarray a identifié un nouveau sous-groupe d'AHC, précédemment non classé, nommé "PgHCA" en raison de la dysrégulation de la voie des prostaglandines et de la voie sonic hedgehog. 33,5% des AHC étaient des HHCA, 7% des bHCA ex3, 6% des bIHCAex3, 3% des bHCAex7/8, 4% des bIHCAex7/8, 34% des IHCA seuls, 4% des PgHCA et 7,5% des AHC non classés. Les H-HCA étaient des tumeurs stéatosiques, moins fréquentes chez les hommes, avec moins d'hémorragies histologiques. Les bHCA ex7/8 sont souvent des tumeurs uniques de grande taille (> 5cm) avec plus d'hémorragies histologiques. Les IHCA sont associés à l'obésité, la consommation d'alcool, la stéatose dans le foie non tumoral et à une augmentation des GGT et des PAL. Les adénomes avec des mutations de la β -caténine dans l'exon 3 (bHCA et bIHCA ex3) sont fréquents chez les hommes, parfois développés sur une maladie vasculaire du foie et sont associés à la transformation maligne indépendamment du sexe. Les PgHCA sont associés à l'obésité et à un risque élevé d'hémorragies cliniques et histologiques. La prise cumulative de contraceptifs était plus élevée pour les IHCA et les PgHCA et faiblement associée à l'apparition des bHCAex3 et des bHCAex7/8. Les adénomatoses (> 10 AHC, n= 47) étaient associées à un taux plus important d'H-HCA, de mutations germinales d'HNF1A, de fibrose dans le foie non-tumoral mais avaient un risque de complications similaire aux AHC uniques. La combinaison de la taille de la tumeur, du sexe (homme) et du sous-type moléculaire permet d'identifier les patients à risque de complications.

Conclusion

Cette nouvelle classification moléculaire des adénomes hépatocellulaires permet d'identifier des sous-types de tumeurs associées à des facteurs de risque, des présentations cliniques et des complications spécifiques pouvant aider à une prise en charge personnalisée de ces patients.

9h53 – 10h05 : CO-35

Les antiviraux directs oraux (AVD) du VHC n'augmentent pas le risque de récurrence de carcinome hépatocellulaire dans la cohorte ANRS CO22HEPATHER

Pol S (1, 2), Groupe AFEF/ANRS Hepather

(1) Unité d'hépatologie, Hôpital Cochin, Paris; (2) Université Paris Descartes, Inserm USM20, Institut Pasteur et APHP, Paris

Introduction

Une fréquence accrue et une évolution plus rapide des carcinomes hépatocellulaires (CHC), et notamment des récurrences, ont été suggérées comme étant associées aux traitements par AVD.

Patients et Méthodes

Nous avons évalué le risque de survenue du CHC dans la cohorte HEPATHER ANRS CO22, cohorte multicentrique (32 centres) de suivi à long terme d'environ 21000 patients ayant des hépatites virales B ou C. Au 31.12.2015, 14379 patients ayant une hépatite C étaient inclus dont 5458 ayant débuté des AVD. Les patients ayant un VHC actif et traités pour un CHC ont été analysés (n=307) et ceux ayant une récurrence précoce à l'inclusion ont été exclus (n=40). L'analyse a comparé chez Notre analyse concerne 267 patients, dont 189 ont ayant reçu des AVD et vs 78 n'en ayant pas reçu.

Résultats

Les traitements combinaient sofosbuvir associé à la ribavirine (n=17) ou au peginterféron + ribavirine (n=17) ou au daclatasvir ± ribavirine (n=94) ou au simeprevir ± ribavirine (n=20) ou au ledipasvir ± ribavirine (n=38) et 3 patients avaient reçu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirine. Le taux d'hommes était de 78% vs. 73% (P=0,4107), l'âge moyen de 62 +/- 9 vs 66 +/- 10 ans (P=0.0047), les taux de traitements antérieurs avec interféron (80% vs 69%, P=0,0529) et de fibrose extensive ou cirrhose (78% vs 63%, P=0,0148) dans les groupes traité et non traité, respectivement. Il n'y avait pas d'autre différence concernant le temps délai entre le diagnostic de CHC et l'inclusion dans la cohorte (3,5 +/- 4,7 ans), la dernière évaluation à la recherche d'un CHC et l'inclusion dans la cohorte (2,7 +/- 4,1 ans), la durée de l'infection virale C (14,9 +/- 7,7 ans) ou la distribution des génotypes (65 % de génotype 1).

Le suivi médian était de 1,4 mois avant l'initiation des AVD, et de 20,2 mois après l'initiation des AVD chez les patients traités et de 26,1 mois chez les patients non traités ;. 24 récurrences de CHC ont été observées pour 3292 personnes traitées-mois (taux de 0,73/100 personnes-mois) et 16 parmi 2438 personnes non traitées-mois (taux de 0,66/100 personnes-mois)(P=0,8756). Le hazard ratio (HR) estimé pour les AVD était de 1,21 (IC95%= 0,62-2,34)(P=0,5782). Les ajustements multiples sur âge, traitements antérieurs et fibrose sévère ou cirrhose ne modifiaient pas les résultats. Il n'y avait pas d'augmentation du risque de récurrence dans les 3 premiers mois de traitement par comparaison aux 3 mois suivants (1,27/100 personnes-mois vs 0,62/100 personnes-mois, P=0,1831). Cinq récurrences sont survenues chez des patients recevant sofosbuvir+peginterféron±ribavirin (taux de 1,52/100 personnes-mois) et 19 chez des patients traités par des traitements sans interféron (taux de 0,64/100 personnes-mois, P=0,1715).

Conclusion

Nous ne trouvons ni risque accru de récurrence de CHC chez les patients traités par AVD par comparaison aux patients non traités ni effet protecteur des traitements incluant l'interféron. Les taux élevés de CHC et de récurrences de CHC chez les patients traités par AVD pourraient refléter la plus grande sévérité de patients qu'on ne traitait pas antérieurement.

10h05 – 10h17 : CO-36

Cohorte DEFI-ALPHA : phénotype de l'atteinte hépatique des enfants ayant un déficit en alpha-1 antitrypsine

Ruiz M (1), Rivet C (1, 2), Guillaud O (3), Dumortier J (3), Lachaux A (1, 2), Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition pédiatriques.

(1) Hépatologie, Gastroentérologie et Nutrition pédiatriques, CHU Lyon, Lyon (2) Service de Transplantation hépatique, Hospices Civils de Lyon (3) Gastroentérologie, CHU Edouard Herriot, Lyon.

Introduction

La Cohorte DEFI-ALPHA inclut les enfants avec atteinte hépatique par déficit en alpha-1 antitrypsine (AAT). Objectif principal : rechercher les facteurs associés à la survenue d'une atteinte hépatique sévère. Objectifs secondaires : décrire l'histoire naturelle, établir des recommandations de prise en charge et de suivi, rechercher par la stratégie gènes-candidats d'éventuels polymorphismes impliqués dans l'apparition des complications hépatiques (PHRC POLYGEN DEFI-ALPHA).

Patients et Méthodes

Etude multicentrique, ouverte, rétrospective puis prospective après 2008, incluant tous les enfants nés en France après 1989 présentant un déficit en AAT. Le critère d'inclusion est une concentration d'AAT <0,8 g/L, quel que soit le phénotype. Facteurs étudiés: sexe, âge au diagnostic, mode de révélation, phénotype, concentration d'AAT, retard de croissance intra-utérin, traitement par acide ursodésoxycholique, antécédents et consanguinité. Complications : hypertension portale (HTP), insuffisance hépatique, transplantation.

Résultats

En mai 2016, 147 patients sont inclus dans la cohorte, issus de 17 centres en France (27 sollicités), âge moyen 12,8ans, 96 garçons et 51 filles. Au diagnostic, l'âge moyen était de 1,7an, dont 52% <2 mois et 65% <1 an. Un ictère néonatal était présent chez 54% et 82% avaient un bilan hépatique perturbé (ALAT ou gammaGT >2N). La concentration moyenne d'AAT était 0,42g/L. Le phénotype PiZ était retrouvé dans 81%, avec une concentration moyenne d'AAT de 0,35g/L. Le phénotype était SZ dans 9%, MZ dans 6% et autre dans 4%. Le suivi moyen est de 4,3ans (4mois-6ans1/2). Trois groupes de sévérité ont été identifiés. Une atteinte hépatique "sévère" définie par une HTP, une insuffisance hépatique, une transplantation hépatique ou un décès, était retrouvée chez 23 patients (16%). Le diagnostic a été fait avant 1 an dans 80% des cas, sur un ictère néonatal. Le phénotype était ZZ pour 20 patients, SZ pour 3 patients. Vingt-deux enfants avaient une HTP diagnostiquée à 2 ans, 15 ont été greffés (à 6,3 ans), un est décédé. Une atteinte hépatique "modérée", définie par des perturbations significatives persistantes du bilan hépatique (ALAT et/ou GGT >2N) sans critère de sévérité, était retrouvée chez 60 patients (41%), avec un diagnostic fait avant 1 an dans 80% des cas. Le phénotype était PiZ (95%), SZ (4%) ou MMalton homozygote (1 patient). Le 3e groupe avait une atteinte hépatique "légère". Une cholestase néonatale au diagnostic était le seul facteur significativement associé à une atteinte hépatique sévère (p=0,03 en analyse univariée et p=0,004 en analyse multivariée). Un âge au diagnostic inférieur à 2 mois et le phénotype ZZ étaient associés à une atteinte hépatique modérée.

Conclusion

Le déficit en AAT est responsable d'atteinte hépatique sévère chez 16% et d'atteinte modérée chez 41% des enfants de cette cohorte. Le seul facteur significativement associé à une atteinte sévère est une cholestase néonatale au diagnostic, mais l'âge précoce et le phénotype ZZ sont également à prendre en compte. Une étude génétique (POLYGEN DEFI-ALPHA) recherchera des facteurs génétiques par l'utilisation de 2 stratégies : séquençage Sanger de gènes candidats et du génome entier des apparentés aux ZZ. Cette étude pédiatrique montre que l'atteinte hépatique n'est pas réservée au phénotype ZZ et qu'elle est souvent peu symptomatique. Elle laisse penser que la recherche systématique d'un déficit pourrait être utile en cas de cirrhose de l'adulte.

10h17 – 10h29 : CO-37

Étude de phase 3 comparant le ténofovir alafénamide (TAF) au fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) chez les patients atteints d'hépatite B chronique (HBC) avec AgHBe négatif : Résultats d'efficacité et de tolérance à 48 semaines

Marcellin P (1), Habersetzer F (2), Zoulim F (3), Libert O (4), Flaherty J (5), Subramanian M (5), Mchutchison J (5), Buti M (6). (1) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, HUS Hôpital Civil, Strasbourg; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon; (4) Gilead Sciences, Boulogne-Billancourt; (5) Gilead Sciences, Foster City, États-Unis; (6) Hépatologie, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelone, Espagne

Introduction

Le TAF, une nouvelle prodrogue du ténofovir (TFV), est plus stable dans le plasma et améliore la pénétration du TFV dans les cellules lymphoïdes et les hépatocytes tout en diminuant les niveaux circulants de TFV d'environ 90 % par rapport au TDF. Chez les patients infectés par le VIH, le traitement à base de TAF a démontré une efficacité similaire à celle du TDF avec un profil de tolérance osseuse et rénale significativement amélioré (Lancet 2015;385:2606-15).

Patients et Méthodes

Dans cette étude de phase 3, les patients atteints d'HBC (AgHBe-) ont été randomisés (ratio 2:1) dans les groupes TAF 25mg/j ou TDF 300mg/j, pendant 96 semaines. Après la semaine 96, les patients ont reçu le TAF en ouvert pendant 48 semaines. L'étude avait pour objectif de démontrer la non-infériorité du TAF par rapport au TDF en termes d'efficacité, avec une marge de 10 %. Le critère principal d'évaluation était le pourcentage de patients avec ADN-VHB <29 UI/mL à la semaine 48. Les principaux critères de tolérance étaient des modifications de densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche et du rachis, des modifications de la créatinine sérique et de la protéinurie (bandelettes urinaires). Les marqueurs de la formation et de la résorption osseuse ainsi que de la fonction tubulaire rénale ont également été analysés. La résistance virale a été évaluée par séquençage direct chez les patients présentant un échappement virologique ou une charge virale détectable à l'arrêt du traitement.

Résultats

425 patients ont été randomisés et traités dans 105 sites répartis dans 17 pays. Les caractéristiques des patients avant traitement étaient : âge moyen 46 ans, 61% d'hommes, 72 % d'asiatiques, génotypes A à D (5%, 24%, 38%, 31%) ; 19% présentaient un ADN-VHB $\geq 7 \log_{10}$ UI/mL et 21 % avaient reçu un traitement antérieur par nucléos(t)ides. À la semaine 48, l'efficacité du TAF n'était pas inférieure à celle du TDF, avec des taux de réponse virologique de 94,0 % pour le TAF et de 92,9% pour le TDF (différence: +1,8%, IC 95%, -3,6% à +7,2%). Une normalisation des ALAT a été rapportée chez un pourcentage plus élevé de patients traités par TAF. Des baisses significativement moins marquées de la DMO de la hanche et du rachis ont été observées chez les patients traités par TAF par rapport aux patients traités par TDF. Aucune différence n'a été constatée au niveau des changements de créatinine sérique et de protéinurie ; néanmoins, des baisses moins marquées du DFGe (CG) et des changements moins importants au niveau des marqueurs de la fonction tubulaire rénale ont été rapportés dans le bras de traitement par TAF. Les taux d'arrêt prématuré du traitement et d'effets indésirables graves étaient faibles et similaires dans les deux bras. Aucune résistance virale n'a été observée chez les 4 patients (2 par groupe) répondant aux critères de réalisation du test.

Conclusion

L'efficacité du TAF 25 mg n'était pas inférieure à celle du TDF 300 mg chez les patients atteints d'HBC avec AgHBe négatif. La tolérance a également été améliorée, avec moins de modification des paramètres osseux et rénaux.

15h45 – 15h57 : CO-38

Peut-on appliquer les recommandations BAVENO VI pour le dépistage des varices œsophagiennes chez les patients adultes avec atteinte hépatique de la mucoviscidose ?

Sultanik P. (1) ; Roux J. (1) ; Burgel PR. (2) ; Hubert D. (2) ; Kanaan R. (2) ; Bouam S. (3) ; Honore I. (2) ; Martin C. (2) ; Pol S. (1) ; Dusser D. (2) ; Sogni P. (1)
(1) Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris; (2) Pneumologie, Hôpital Cochin, Paris; (3) Unité d'Information Médicale, Hôpital Cochin, Paris

Introduction

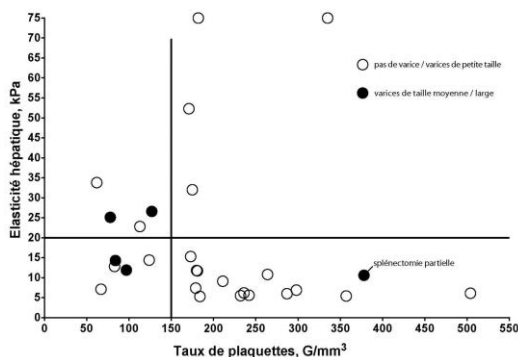
L'endoscopie digestive est l'examen de référence pour dépister l'hypertension portale (HTP). Elle est à risque chez les patients avec une atteinte respiratoire sévère liée à la mucoviscidose. La dernière conférence BAVENO VI recommande de ne plus faire d'endoscopie initiale chez des patients avec une cirrhose virale, une élasticité hépatique (EH) <20 kPa et un taux de plaquettes >150 G/mm³. Ces recommandations ne sont pas validées au cours des atteintes hépatiques de la mucoviscidose. Notre but était d'évaluer la pertinence des recommandations BAVENO VI chez les patients adultes avec mucoviscidose.

Patients et Méthodes

Etude rétrospective chez des patients adultes avec mucoviscidose. L'atteinte hépatique de la mucoviscidose était déterminée selon les critères composites usuels (1,2). Nous avons évalué l'association de l'EH avec le taux de plaquettes pour le diagnostic de l'HTP.

Résultats

Parmi 857 patients avec mucoviscidose, 142 patients qui avaient une mesure valide d'EH ont été inclus. 88 (62%) patients étaient des hommes avec un âge médian [IQR1-3] de 24 [20-29] ans. 89 (63%) avaient une atteinte hépatique, dont 26 (17%) avaient une cirrhose. L'EH médiane ainsi que le taux médian de plaquettes étaient respectivement de 5,8 et 4,3 kPa (p<0,0001), et de 254 [185-300] et 307 [239-346] G/mm³ (p=0,001), parmi les patients avec ou sans atteinte hépatique. Parmi les patients avec atteinte hépatique, l'EH médiane ainsi que le taux médian de plaquettes étaient respectivement de 12,3 [8,7-25,5] et 5,3 [4,4-6,1] kPa (p<0,0001), et de 179 [105-234] et 269 [232-325] G/mm³ (p<0,0001), parmi les patients avec ou sans cirrhose. Parmi le groupe de patients avec atteinte hépatique, 28 (31%), dont 26 avec cirrhose, ont eu une endoscopie au moment de la mesure de l'EH. Parmi le groupe de patients avec une EH <20 kPa et un taux de plaquettes >150 G/mm³, 12 n'avaient pas de varice, 1 avait une varice de petite taille et 1 patient splénectomisé avec cirrhose (EH à 10,6 kPa et plaquettes à 378 G/mm³) avait des varices de grande taille (Figure).



Conclusion

L'association élasticité hépatique <20 kPa et taux de plaquettes >150 G/mm³ semble pouvoir éviter la réalisation de l'endoscopie haute pour le dépistage de l'hypertension portale significative chez des patients adultes avec atteinte hépatique de la mucoviscidose.

15h57 – 16h09 : CO-39

Facteurs épidémiologiques, cliniques, biologiques et virologiques influençant la survenue du CHC et validation des scores prédictifs chez 317 patients atteints de cirrhose virale B. Etude prospective Cir-B nichée dans la cohorte ANRS CO12 CirVir

Brichler S. (1) ; Layese R. (2) ; Bourcier V. (3) ; Cagnot C. (4) ; Marcellin P. (5) ; Guyader D. (6) ; Pol S. (7) ; Larrey D. (8) ; De Lédighen V. (9) ; Ouzan D. (10) ; Zoulim F. (11) ; Roulot D. (12) ; Tran A. (13) ; Bronowicki JP. (14) ; Zarski JP. (15) ; Riachi G. (16) ; Calès P. (17) ; Peron JM. (18) ; Alric L. (19) ; Bourlière M. (20) ; Mathurin P. (21) ; Blanc JF. (22) ; Abergel A. (23) ; Serfaty L. (24) ; Mallat A. (25) ; Grange JD. (26) ; Attali P. (27) ; Bacq Y. (28) ; Wartelle C. (29) ; Dao T. (30) ; Trinchet JC. (31) ; Nahon P. (32) ; Roudot Thoraval F. (33) ; Ganne N. (3) ; Anrs Co12 Cirvir Study Group .. (3)

(1) Service de virologie, Hôpital Avicenne, Bobigny; (2) Santé Publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (3) Hôpital Jean Verdier, Bondy; (4) ANRS, Paris; (5) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy; (6) Service des Maladies du Foie, CHU Pontchaillou, Rennes; (7) Hôpital Cochin, Paris; (8) CHU de Saint-Eloi, Montpellier; (9) Hôpital du Haut Lévêque, Pessac; (10) Service d'Hépatologie Vidéo Endoscopie, Institut A. Tzanck, Saint-Laurent-du-Var; (11) Immunité, Microenvironnement, Virus, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon - UMR Inserm 1052 CNRS 5286 CLB, Lyon; (12) Hôpital Avicenne, Bobigny; (13) Pole digestif, CHU de Nice; (14) Hôpitaux de Bradois - CHU Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy; (15) CHU de Grenoble - Albert Michallon, Grenoble; (16) Département d'Hépatogastroentérologie et de Nutrition, CHU de Rouen; (17) Service d'Hépatologie, CHU d'Angers; (18) CHU Toulouse - Casselardit Ancely, Toulouse; (19) Médecine Interne-Pôle Digestif, CHU Purpan, Toulouse; (20) Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, Hôpital Saint-Joseph, Marseille; (21) Hôpital C. Huriez, Lille; (22) CHU de Bordeaux - Hôpital Saint-André, Bordeaux; (23) Médecine digestive, CHU Estaing, Clermont-Ferrand; (24) Hôpital Saint-Antoine, Paris; (25) Hôpital Henri Mondor, Créteil; (26) Hôpital Tenon, Paris; (27) Hôpital Paul-Brousse, Villejuif; (28) CHU de Tours - Trousseau, Tours; (29) CH du Pays d'Aix, Aix-en-Provence; (30) Hépatogastro-Nutrition, CHU de Caen; (31) CHU Jean Verdier, Bondy; (32) Hôpital Jean Verdier, Bondy; (33) Hôpital Henri Mondor, Créteil

Introduction

Cette étude a pour buts de déterminer l'influence de facteurs épidémiologiques, cliniques, biologiques et virologiques sur le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC), chez les patients atteints de cirrhose virale B inclus dans la cohorte prospective française multicentrique ANRS CO12 CirVir (1) et de valider les scores prédictifs de CHC publiés.

Patients et Méthodes

Parmi les 1822 patients atteints de cirrhose virale compensée inclus dans la cohorte ANRS CO12 CirVir entre 2006 et 2012, les patients AgHBs(+) sans co infection virale C ont été sélectionnés. Un questionnaire standardisé a été envoyé par voie postale aux patients sélectionnés afin de recueillir des informations concernant des facteurs de risque potentiels de CHC de description récente (antécédent de cancer primitif du foie chez un apparenté de 1er degré, consommation de café). Les taux d'AgHBs quantitatifs (Abbott Architect) ont été déterminés sur les biothèques à l'inclusion et lors du suivi (M24), et le génotype viral B a été déterminé par séquençage direct chez les patients avec une charge virale positive. L'incidence du CHC a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. La validation des scores a été établie par la comparaison de l'incidence du CHC selon les groupes à risque définis dans la littérature pour chacun des scores étudiés (CU-HCC, LSM-HCC, REACH-B, PAGE-HCC) par un test du log-rank.

Résultats

317 patients AgHBs(+) sans co infection virale C ont été sélectionnés (261 hommes, âge médian 53 ans [43,4-61,8], originaires d'Europe 58,8%, d'Afrique sub-saharienne 25,7%, d'Asie du sud-est 15,4% ; co infection VIH 4,8%, co infection VHD 9,8%, consommation excessive d'alcool 5,1%, syndrome métabolique 8,5%, traitement antiviral en cours ou passé 93,3%). Le taux de réponse au questionnaire standardisé était de 46%. Parmi les sujets ayant répondu, 4 avaient un antécédent familial de 1er degré de cancer primitif du foie et la consommation quotidienne médiane de caféine était de 272 mg [136-408]. Les taux médians d'AgHBs étaient de 810 UI/mL [143-2356] à l'inclusion et 463 [83-1529] à M24. Après un suivi médian de 65,2 mois [40,3-90,1], 27 CHC ont été diagnostiqués (uninodulaires pour 16 patients (61,5%), dans les critères de Milan pour 22 (88%) et conduisant à un traitement curatif de 1ère ligne pour 20 (80%)), soit une incidence cumulée à 5 ans de 8,7% et une incidence annuelle de 1,7%. En analyse multivariée, 3 facteurs étaient indépendamment associés au risque de survenue d'un CHC : l'âge > 50 ans (HR 8,42), les plaquettes < 150 G/L (HR 5,77) et l'IMC \geq 30 kg/m² (HR 2,67). Les scores de risque CU-HCC, REACH-B, et PAGE-B ont été validés dans cette population.

Conclusion

Dans cette cohorte prospective de 317 patients européens atteints de cirrhose virale B majoritairement viro-supprimés : i) l'âge > 50 ans, les plaquettes < 150 G/L et l'obésité sont des facteurs de risque indépendants de CHC ; ii) plusieurs scores de risque de CHC publiés sont validés.

16h09 – 16h21 : CO-40

Rôle du virus de l'hépatite E dans la décompensation de la cirrhose alcoolique ? Données d'une étude prospective et multicentrique

Renou C. (1) ; Lesgourgues B. (2) ; Agostini H. (3) ; Macaigne G. (4) ; Pauwels A. (5) ; Le Bricquair Y. (6) ; Henrion J. (7) ; Khemissa F. (8) ; Clair E. (2) ; Paupard T. (9) ; Pelaquier A. (10) ; Minazzi H. (11) ; Doumet S. (12) ; Arpurt JP. (13) ; Locher C. (14) ; Seyrig JA. (15) ; Ferrand E. (16) ; Garioud A. (17) ; Skinazi F. (18) ; Bardou D. (19) ; Heluwaert F. (20) ; Arotcarena R. (21) ; Schnee M. (22) ; Bertolino J. (23) ; Dupuychaffray JP. (24) ; Crombe V. (25) ; Roque-Afonso AM. (26)

(1) Hôpital de jour, CH Hyères; (2) CHI Le Raincy / Montfermeil; (3) Unité de recherche clinique Paris-Sud, C.H.U de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre; (4) CH Marne la Vallée; (5) CH Gonesse; (6) Service d'Hépatogastroentérologie, CH Béziers; (7) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de Jolimont, Haine Saint Paul, Belgique; (8) CH Perpignan; (9) Service d'Hépatogastroentérologie, CH Dunkerque; (10) CHR Montélimar; (11) CH Chambéry; (12) CHI Villeneuve Saint Georges; (13) Service d'Hépatogastroentérologie, CH Avignon; (14) CH Meaux; (15) Service des Maladies du Foie et de l'Appareil Digestif, CH centre Bretagne, Pontivy; (16) CH Créteil; (17) CH Sud de l'Oise, Creil; (18) CH Saint-Denis; (19) CH Cholet; (20) CH Annecy Genevois, Annecy; (21) CH Pau; (22) CH départemental, La Roche-sur-Yon; (23) CH Gap; (24) CH Angoulême; (25) CH Victor Provo, Roubaix; (26) Virologie, APHP, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

Introduction

Le virus de l'hépatite E (VHE) pourrait être l'une des causes de décompensation hépatique des malades cirrhotiques. Ainsi, une infection VHE aiguë a été retrouvée dans plus de 6% des décompensations de cirrhose, le plus souvent d'origine alcoolique, dans une étude prospective monocentrique Française. De même, 2 études rétrospectives ont retrouvé des infections aiguës chez 3,6 à 6,5% des hépatites alcooliques aiguës (HAA) sévères. Toutefois, une étude cas-témoin, ancillaire d'HALT-C, ne retrouvait pas le VHE comme facteur de décompensation des cirrroses virales liées à l'hépatite C. Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence du VHE chez des patients présentant une cirrhose alcoolique décompensée associée ou non à une HAA.

Patients et Méthodes

Les malades hospitalisés pour décompensation d'une cirrhose alcoolique ont été inclus de manière consécutive dans 24 centres participants entre mars et juin 2015. A l'inclusion, le bilan biologique comportait une sérologie VHE (IgG et IgM, test Wantai) et une recherche de l'ARN viral dans le sang (test Ceeram) et un interrogatoire recherchant les facteurs de risque d'infection VHE était réalisé.

Résultats

181 malades d'âge moyen 58 (+/-10) ans ont été inclus (sexe masculin=81%). Plus de la moitié d'entre eux présentaient un antécédent de décompensation hépatique, le plus souvent selon le mode ascitique. La majorité des malades était C au score de Child (A= 7%, B=32%, C=61%); le score moyen de MELD était de 18+/-5,5. A l'inclusion, 75% présentaient une ascite, 62% un ictère, 28% une encéphalopathie hépatique, 21% une hémorragie digestive et 21% une infection. 45% des malades (81/181) présentaient un tableau clinico-biologique compatible avec une hépatite alcoolique aiguë (HAA), sévère chez 62% d'entre eux (50/81, Maddrey 52+/-17). Tous les malades avec une HAA sévère ont été traités par corticoïdes. La séroprévalence des IgG VHE était de 33%, non corrélée à l'âge ($p=0,40$) ni au lieu de résidence (nord vs sud, 58 vs 42%, $p=0,31$). Des IgM VHE faiblement réactifs ont été retrouvés dans 3 cas, avec un ARN VHE indétectable chez l'ensemble des patients. La séroprévalence VHE chez les sujets ayant présenté au moins un épisode de décompensation antérieure (34%) n'était pas différente de celle des sujets sans antécédent de décompensation (32%, $p=0,78$). Le taux de décès était de 6,5% à 14 jours, 14% à 30 jours et à 22% à 90 jours. Les patients vivants à 30 ou à 90 jours étaient plus souvent porteurs d'IgG anti VHE, mais sans différence significative (respectivement 35% versus 20%, $p=0,14$ et 36% versus 22%, $p=0,10$). Les facteurs indépendants associés à une fréquence plus élevée de décès à 14 jours étaient un ictère à l'inclusion ($p=0,028$) et une créatininémie augmentée ($p=0,016$). Un tableau infectieux à l'inclusion et particulièrement une infection du liquide d'ascite ($p=0,004$) ainsi qu'une élévation du score de MELD ($p<0,0001$) étaient les facteurs indépendants associés à la fréquence des décès à 90 jours.

Conclusion

Dans cette cohorte prospective, la décompensation de la maladie alcoolique n'était pas associée à une infection aiguë par le VHE. Une séroprévalence élevée mais comparable était retrouvée chez les malades avec ou sans antécédent de décompensation. Ainsi, malgré une séroprévalence élevée, aucun lien entre VHE et décompensation de cirrhose alcoolique n'a été mis en évidence.

16h21 – 16h33 : CO-41

La spectroscopie moyen infrarouge est un bon test de dépistage pour le diagnostic rapide de la NASH et de la fibrose hépatique

Anty R. (1) ; Le Corvec M. (2, 3) ; Canivet CM. (2, 4) ; Iannelli A. (1,4) ; Patouraux S. (4,5) ; Saint-Paul MC. (4,5) ; Schneck AS. (1,4) ; Bonnafous S. (4) ; Ben Amor I. (1) ; Gugenheim J. (1, 4) ; Sire O. (2) ; Tariel H. (3) ; Loreal O. (6) ; Gual P. (4) ; Tran A. (1, 4)

(1) Unité d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Hôpital l'Archet, Nice; (2) LIMATB, Laboratoire de Recherche UBS, Vannes; (3) Diafir, Diafir, Rennes; (4) Equipe 8 : complications hépatiques de l'obésité, Inserm, Nice; (5) Anatomopathologie, CHU de Nice; (6) UMR 991, Inserm, Rennes

Introduction

Le diagnostic de référence de la NASH repose, à l'heure actuelle, sur la biopsie hépatique. Un test non invasif, avec une bonne sensibilité et spécificité, déporté au lit du patient, pour faire le diagnostic de la NASH et de la fibrose hépatique serait utile. L'objectif de cette étude était de tester la valeur diagnostique d'une nouvelle méthode de diagnostic rapide de la NASH et de la fibrose hépatique basée sur la spectroscopie moyen infrarouge (MIR).

Patients et Méthodes

395 patients obèses morbides bénéficiant d'une chirurgie bariatrique au CHU de Nice entre 2004 et 2012 ont été inclus de manière prospective. La caractérisation clinico-biologique a été réalisée avant la chirurgie. Les biopsies hépatiques ont été réalisées systématiquement au cours de la chirurgie bariatrique. La NASH était définie histologiquement par une stéatose associée à une ballonnisation hépatocytaire et une inflammation spécifique. La fibrose était classée selon la classification NASH Clinical Research Network Scoring System Definition and Scores in Study Set. Une cohorte d'élaboration (2/3 des patients) et une cohorte de validation (1/3 des patients) ont été faites. La spectroscopie MIR est une spectroscopie d'absorption. En effet lorsqu'une molécule est irradiée par un rayonnement infrarouge, elle va absorber partiellement et sélectivement ce rayonnement en fonction du type de liaisons chimiques la constituant. Ainsi un spectre reflète la composition moléculaire de l'échantillon analysé, fournissant une empreinte métabolique. Pour cette étude des spectres moyens infrarouge ont été acquis à partir de 7 μ l de sérum en utilisant un spectromètre DIAFIR SPIDTM FT-IR (Rennes, France) selon la technique FEWS (spectroscopie à ondes évanescente par fibre). Pour la détermination de la présence d'une NASH et d'une fibrose significative (\geq F2), 2 algorithmes en 3 étapes ont été réalisés. Chaque algorithme déterminait d'abord la présence d'une stéatose sévère puis la présence d'une NASH ou d'une fibrose (\geq F2) respectivement.

Résultats

La cohorte de calibration comportait 265 patients, d'âge médian 39,8 \pm 10,8 ans et d'IMC médian 44,2 \pm 4,8 kg/m². Parmi les patients sans NASH, une stéatose était absente dans 6 % (S0), faible dans 40 % (S1), modérée dans 22 % (S2) et sévère dans 21 % (S3) des cas. La NASH était observée chez 16,5 % des patients. Les stades de fibrose (F) étaient : F0 dans 15,8 %, F1a dans 39,8 %, F1b dans 3,9 %, F1c dans 16,6 %, F2 dans 18,9 %, F3 dans 5 % et F4 dans 0 % des patients. La cohorte de validation comportait 130 patients, d'âge médian 37,6 \pm 10,3 ans et d'IMC médian 43,7 \pm 4,9 kg/m². Les 2 cohortes étaient comparables au niveau des données clinico-biologiques et histologiques. Pour le diagnostic de NASH, sur l'ensemble des patients, la sensibilité (Se) était à 88 %, la spécificité (Spé) à 68 %, la valeur prédictive positive (VPP) à 64 % et la valeur prédictive négative (VPN) à 96 %. Pour le diagnostic de fibrose, sur l'ensemble des patients, les performances suivantes étaient observées : Se = 78 %, Spé = 64 %, VPP = 41 % et VPN = 90 %.

Conclusion

La spectroscopie MIR est une technique de diagnostic rapide, qui offre une bonne sensibilité et une bonne valeur prédictive négative pour le diagnostic de NASH et de fibrose hépatique (\geq F2) chez les patients obèses morbides. Une validation externe est en cours.

16h33 – 16h45 : CO-42

Le dispositif alfapump® contre la poursuite des paracentèses pour le traitement de l'ascite réfractaire des patients atteints d'une cirrhose: résultats d'une étude contrôlée randomisée multicentrique européenne

Bureau C. (1); Adebayo D. (2); Chalret DRM. (3); Valla D. (4); Elkrief L. (4); Peck-Radosavljevic M. (5); Bota S. (5); Mccune A. (6); Abbadì R. (7); Vargas V. (8); Simon-Talero M. (8); Cordoba J. (7); Angeli P. (9); Rossi S. (9); Whittaker S. (10); Trepte C. (10); Jalan R. (11)

(1) Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Purpan CHU Toulouse; (2) Institute of hepatology, Royal Free Hospital, Londres, Royaume Uni; (3) Service de chirurgie digestive, Hôpital Purpan, Toulouse; (4) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy; (5) Dept. of gastroenterology & hepatology, Medizinische Universität Wien, Autriche; (6) Department of hepatology, Bristol Royal Infirmary, Bristol, Royaume-Uni; (7) Servei de m. interna-hepatologia,, Hospital Vall D'hebron, Barcelona, Espagne; (8) Facoltà di medicina e chirurgia,, University of Padua, Padova, Italie; (9) Unit of Hepatic Emergencies and Liver transplantation, École de Padoue, Padua, Italie; (10) Inc, Sequana Medical AG, Zürich, Suisse; (11) Institute of Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital, Londres, Royaume-Uni

Introduction

La paracentèse associée à la perfusion d'albumine (P+A) est le traitement de première ligne pour le traitement de l'ascite réfractaire. Le dispositif **alfapump®** (AP) (Sequana Medical AG) est une pompe sous cutanée implantable qui permet l'évacuation quotidienne programmée et contrôlée de l'ascite vers les voies excrétrices urinaires. Une première étude pilote a montré la faisabilité de ce dispositif et suggéré son efficacité. Le but de cette étude était de comparer le système AP au traitement de référence : la P+A pour le traitement de l'ascite réfractaire.

Patients et Méthodes

Tous les patients atteints d'une cirrhose avec ascite réfractaire étaient considérés pour inclusion dans cette étude multicentrique contrôlée ouverte européenne. Ils pouvaient ensuite être randomisés dans le groupe AP ou dans le groupe P+A. Le critère de jugement principal était la proportion de patients ayant nécessité une ponction à 6 mois. Les critères de jugement secondaires étaient le temps jusqu'à la première P+A, les autres complications de la cirrhose, la survie et la qualité de vie.

Résultats

60 patients (âge 62 ans, 79% homme, MELD 11,7) ont été inclus (AP-29, P+A-31). Les principales caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes. Les taux de patients avec au moins une ponction étaient de 37 % dans le groupe AP contre 90 % dans le groupe P+A ($p < 0.001$). Le nombre moyen de P+A par patient au cours de la période de 6 mois était de 1,1 (± 2.0) dans le groupe AP contre 8.6 (± 7.8) dans le groupe P+A ($p < 0.001$). On n'observait pas de différence entre les groupes pour le risque de survenue : d'une infection quel que soit le site ni d'infection du liquide d'ascite, d'une hémorragie digestive ni d'une encéphalopathie. Dix-neuf patients du groupe AP contre 6 patients ont présenté au moins un épisode d'insuffisance rénale aiguë/SHR ($p < 0.001$). Tous les épisodes d'insuffisance rénale aiguë étaient de grade 1 (31; 19-AP et 12-LVP) sauf 4 (grade 2, 1-AP, 3-P+A) et 77% d'entre eux étaient améliorés par le simple remplissage. Six re-interventions dans le groupe AP ont été nécessaires et 3 pompes ont dû être explantées. Il n'y avait pas de différence de survie entre les groupes à 6 mois (AP : 78 % vs P +A : 87 %). L'analyse des questionnaires de qualité de vie est en cours.

Conclusion

Le dispositif **alfapump®** permet de diminuer le recours aux ponctions itératives avec un profil de tolérance acceptable chez les patients atteints d'une cirrhose compliquée d'une ascite réfractaire.

16h45 – 16h57 : CO-43

Anomalies neurologiques précoces après pose de TIPS: une étude évaluant l'intérêt de l'IRM cérébrale multimodale

Rudler M. (1) ; Weiss N. (2) ; Perlberg V. (3) ; Mallet M. (1) ; Tripon S. (1) ; Galanaud D. (4) ; Thabut D. (5) ; BLIPS (1) USI Hépatologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris; (2) USI neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris; (3) Bioinformatics and biostatistics platform, ICM Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris; (4) Neuroradiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris; (5) Brain Liver Pitié-Salpêtrière Study Group (BLIPS), Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Introduction

L'encéphalopathie hépatique (EH) peut survenir après pose de TIPS. L'IRM multimodale combine des séquences morphologiques, de tenseur de diffusion (DTI) et de spectroscopie (MRS). Des modifications ont été décrites au cours de la cirrhose, même en l'absence d'EH patente. Les buts étaient: (1) Evaluer par IRM multimodale des malades de cirrhose candidats à la pose d'un TIPS ; (2) Décrire les changements induits après la pose du TIPS ; (3) Evaluer si certaines anomalies décrites avant TIPS sont prédictives du développement d'une EH après TIPS.

Patients et Méthodes

Tous les patients avec cirrhose ayant une indication non-urgente de TIPS ont été prospectivement évalués (critères d'exclusion: contre-indication à l'IRM, alcoolisme actif, EH patente). Dans la semaine précédant la pose du TIPS, une évaluation clinique, biologique, neurocognitive (hepatic encephalopathy test score PHES) était faite. Elle était répétée 3 mois après la pose du TIPS. L'IRM combinait des séquences morphologiques, de DTI (avec extraction de paramètres comme la fraction d'anisotropie FA et la diffusivité moyenne MD), et de MRS. Les mesures de FA et MD étaient réalisées dans 48 régions d'intérêt (atlas ICBM-DTI-81). L'évaluation complète était répétée 3 mois après la pose du TIPS

Résultats

25 patients ont été analysés (âge 57 +/- 8, sexe masculin 68 %, score de Child 7.8 +/-1.6, score de MELD 12 +/- 4, cirrhose OH/virus/autres 16/4/5, indication de TIPS ascite/varices/autre 20/3/2), statut EH: pas d'EH/EH minime/EH patente: 20/5/0. 8/25 patients ont développé une EH après TIPS (1 minime, 7 patentes). Avant TIPS, les métabolites de base étaient significativement différents chez les malades avec EH minime (diminution choline, myoinositol, augmentation glutamate/glutamineTIPS) par rapport aux malades sans EH minime. En revanche, la FA et la MD étaient similaires. Après TIPS, les métabolites étaient significativement modifiés (diminution choline, N-acétyl-aspartate, augmentation glutamate/glutamine), en comparaison d'avant le TIPS, et ce indépendamment du développement d'une EH. Ni la FA, ni la MD n'étaient modifiées par la pose du TIPS. Les métabolites avant TIPS n'étaient pas prédictifs du développement d'une EH après TIPS. Cependant, la FA avant TIPS était significativement plus basse dans 5 régions chez les malades qui ont développé une EH après TIPS: gyrus cingulaire, faisceau inciné, capsule externe, corps calleux et faisceau fronto-occipital.

Conclusion

La pose du TIPS induit des changements de métabolites, même en l'absence de développement d'EH. Les données de DTI avant TIPS sont prédictives de développement d'une EH après TIPS. Elles pourraient aider à sélectionner et qui bénéficieraient le mieux d'un traitement prophylactique.

16h57 – 17h09 : CO-44

Proposer des actions éducatives pour les patients porteurs de NASH : répondre à des besoins spécifiques ?

M Guillot (1), E Enselme (1), S Ulhenbusch(2), M Baudrant (2), MNHilleret (1, 2, 3)

(1) Prométhée Alpes réseau ; (2) UTEP CHU Grenoble Alpes ; (3) Service Hépatogastroentérologie, Pole DIGIDUNE, CHU Grenoble Alpes

Introduction

La stéatopathie métabolique (NASH) est une maladie émergente, dont la possible évolution vers la cirrhose et ses complications nécessite de mettre en place aux quotidiens différents comportements de santé. La gestion quotidienne de la maladie nécessite des apprentissages qui pourraient être favorisés par des actions d'Education thérapeutique(ETP). Peu de travaux ont exploré cette thématique dans la NASH, l'existence de besoins éducatifs spécifiques est mal connue.

Patients et Méthodes

Il s'agit d'une étude prospective mono-centrique qualitative réalisée sur une durée de 4 mois. Un guide d'entretien a été conçu pour l'étude afin d'explorer les difficultés, les ressources et les attentes des patients atteints de NASH. L'échantillon de patients a été construit afin de garantir une diversité de profils afin d'envisager une extrapolation des besoins identifiés. Les entretiens ont été enregistrés, retranscrits et ont bénéficiés d'une analyse par 3 professionnels de santé de manière indépendante (une infirmière, une psychologue et une diététicienne).

Résultats

15 entretiens ont été réalisés, ces patients étaient tous porteurs de NASH prouvées histologiquement et bénéficiaient d'un suivi spécialisé depuis au moins 3 mois. L'âge moyen des patients était de 60.7 ans. Tous les patients étaient porteurs d'au moins une comorbidité incluse dans le syndrome métabolique.

Une grande majorité des patients (14/15) expriment une incompréhension du discours médical et plus d'un tiers ne savent pas quelle mesure prendre pour limiter l'évolution de la maladie. $\frac{3}{4}$ des patients vivent des difficultés liées au vécu de la maladie qui se manifestent par des inquiétudes par rapport à l'avenir avec la maladie, un sentiment d'impuissance face à cette maladie, un découragement dans les efforts au changement de comportements. A noter qu' $\frac{1}{3}$ expriment un manque d'envie, de plaisir et de projet et $\frac{1}{3}$ du stress. $\frac{3}{4}$ sont préoccupés par la place de leur entourage dans la maladie. Plus de la moitié ont des difficultés à parler de leur maladie à leurs proches, à leur demander de l'aide ou n'en parlent pas afin de les préserver. $\frac{1}{3}$ expriment un sentiment de solitude et plus d' $\frac{1}{3}$ souffre de stigmatisation liée au regard des autres (soit à cause du lien entre cirrhose et alcool, soit à cause de leur image corporelle). $\frac{2}{3}$ expriment un vécu douloureux. La problématique du poids est relevée pour la moitié, dont $\frac{1}{3}$ a des difficultés à perdre du poids et $\frac{1}{3}$ un rapport à l'alimentation complexe (sensation de faim, compulsions, stratégies d'éviction). Pour $\frac{2}{3}$, la mise en place d'une alimentation équilibrée et la pratique de l'activité physique (AP) est une difficulté (difficulté d'en trouver une adaptée ou respectant la notion de plaisir). Enfin plus de la moitié d'entre eux ont soit un sommeil perturbé, soit un état de fatigue entravant leurs activités quotidiennes.

Conclusion

Il existe des besoins éducatifs spécifiques dans cette population de patients porteurs de NASH : incompréhension de la maladie, de sa prise en charge et inquiétude sur leur avenir. Ces éléments semblent être des freins à la mise en place et à l'observance de comportements favorables chez ces patients porteurs de NASH. La description d'outils spécifiques en ETP prenant en compte ces spécificités est en cours de conception.

17h09 – 17h21 : CO-45

Efficacité et tolérance du 6-thioguanine dans le traitement de seconde ligne de l'hépatite auto-immune

Legue C. (1) ; Legros L. (1) ; Jézéquel C. (1) ; Houssel Debry P. (1) ; Uguen T. (1) ; Le Lan C. (1) ; Guillygomarc'h A. (1) ; Moirand R. (1) ; Turlin B. (2) ; Guyader D. (1) ; Bardou-Jacquet E. (1)
(1) Service des maladies du foie, C.H.U. Pontchaillou, Rennes; (2) Service d'anatomie et cytologie pathologiques, C.H.U. Pontchaillou, Rennes

Introduction

L'EASL* recommande pour le traitement de 1^{ère} ligne des hépatites auto-immune (HAI) l'association corticoïdes et azathioprine qui est efficace chez la majorité des malades. Les échecs peuvent être liés à une inefficacité de l'azathioprine (échec de décroissance des corticoïdes) ou à son intolérance (10% des cas). Les traitements de 2nd ligne sont mal évalués, reposant sur le mycophenolate mofetil ou les anticalcineurines ayant des effets secondaires significatifs. Le 6-thioguanine (6-TGN, le métabolite actif de l'azathioprine), est utilisé dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, en cas d'intolérance à l'azathioprine, avec une bonne efficacité et constitue une alternative séduisante qui n'a pas été évaluée dans l'HAI. L'objectif de cette étude rétrospective a été d'évaluer l'efficacité et la tolérance du 6-TGN dans les HAI, en cas d'intolérance à l'azathioprine.

Patients et Méthodes

Tous les patients traités dans notre centre par du 6-thioguanine pour une hépatite auto-immune depuis 2006 ont été inclus de manière rétrospective dans cette étude observationnelle. L'hépatite auto-immune était définie par un score HAI \geq 6 et des lésions histologiques compatibles avec une hépatite auto-immune. Les patients atteints d'une autre maladie chronique du foie ont été exclus. La réponse biologique complète était définie par la normalisation des transaminases à 1 mois, et maintenu dans le suivi. Les résultats sont exprimés en pourcentage ou en médiane [quartiles].

Résultats

Quatorze patients (10 femmes) ont été traités par 6-TGN (40mg/j) avec un suivi médian sous 6-TGN de 26[10-53] mois. Lors du diagnostic, l'âge médian était de 52,5 ans [44.5-62], le score HAI médian de 6 [4.25-6.75], et le taux d'IgG de 21.7 g/L [17.7-25.9]. Le stade de fibrose était F4 pour 3, F3 pour 3 et F2 pour 4 patients. 61.5% des patients présentaient des Ac anti-muscles lisses positifs. Tous les patients ont été traités initialement par corticoïdes et azathioprine (50 à 100 mg) avec une réponse biologique initiale. Le recours à la prescription de 6TGN a été motivé par une intolérance à l'azathioprine chez 13 malades ou un échec de sevrage en corticoïdes chez l'un d'entre eux. L'intolérance a été digestive (vomissements, douleurs abdominales et diarrhées principalement) chez 10 patients, cutanée pour 2 et hématologique (leucopénie) chez l'un d'entre eux. Un traitement par mycophenolate mofetil avait été mis en place avant la prescription de 6-TGN chez 5 patients avec une efficacité insuffisante (biologique ou histologique) justifiant le changement de traitement.

Treize patients ont une réponse biologique complète dans un délai d'un mois après l'introduction des 6-TGN, maintenue à long terme chez 10 d'entre eux, et les corticoïdes ont pu être sevrés définitivement chez 8 patients. Trois patients (dont le patient en échec avec l'azathioprine) ont présenté un échappement ultérieur avec réascension des transaminases (> à 1,2N) et reprise des corticoïdes, et 2 patients sont actuellement en cours de décroissance des corticoïdes. La tolérance clinique a été bonne, seul un patient a présenté un syndrome sec oculaire régressant à l'arrêt du traitement. La tolérance biologique a été satisfaisante chez 13 des patients. Un patient a présenté une cytopénie (anémie et thrombopénie), régressive à l'arrêt du 6-TGN.

Conclusion

Le 6-TGN semble être une alternative pertinente en seconde ligne dans les hépatites auto-immunes, en cas d'intolérance à l'azathioprine qui mériterait d'être évaluée.