

## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2017

Mercredi 04 octobre 2017 - 11h00

### Résumé n° CO-001

*L'inflammation est un facteur indispensable au développement d'une EH chez les rats cirrhotiques, même en présence d'hyperammoniémie : une étude in vivo*

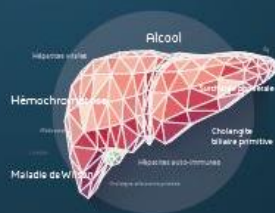
*S. Mouri, H. El Mourabit, A. Schaefer, N. Weiss, D. Thabut (Paris)*

**Introduction :** L'encéphalopathie hépatique (EH) est une complication sévère de la cirrhose, dont la physiopathologie est mal élucidée. Le rôle central de l'hyperammoniémie est connu depuis longtemps. Des études récentes suggèrent que l'inflammation systémique pourrait jouer un rôle majeur dans le développement de l'EH, notamment par le biais d'une altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). L'objectif de ce travail était d'étudier les parts respectives de l'hyperammoniémie et de l'inflammation dans la survenue d'une EH, au moyen de différents modèles animaux de cirrhose, inflammatoires et toxiques.

**Méthodes :** 2 modèles animaux différents de cirrhose ont été étudiés *in vivo*, l'un inflammatoire (ligature du cholédoque-BDL) et l'autre toxique (gavage au CCl<sub>4</sub>), et comparés à des contrôles SHAM. Certains rats étaient traités par un traitement antibiotique par rifaximine (RFX-50 mg/kg/j) ou par un traitement hypoammoniémiant par benzoate de sodium (200 mg/kg/j), certains recevaient un régime hyperammoniémiant. L'EH était objectivée par analyse du comportement des rats (dispositif de l'Open Field, validé dans le contexte d'EH). L'ammoniémie et les cytokines pro-inflammatoires plasmatiques étaient mesurées. La perméabilité de la BHE aux solutés et aux leucocytes était objectivée *in vivo* par injection de fluorochromes, cytométrie de flux et immunohistochimie.

**Résultats :** L'ammoniémie n'était pas différente chez les rats BDL et CCl<sub>4</sub>, alors que les concentrations plasmatiques de TNF $\alpha$ , IL6 et IFN $\gamma$  étaient significativement supérieures chez les rats BDL. Les rats BDL présentaient des signes d'EH à l'OpenField par rapport aux rats SHAM (en 6 minutes : distance totale parcourue: 606 vs 1910 cm, vitesse moyenne : 5.5 vs 9.1 cm/s, durée d'activité: 100 vs 190 sec, nombre de changements de zone : 2.2 vs 5.9 et nombre de redressements : 18 vs 31,  $p < 0.01$  pour tous les tests). Ces anomalies n'étaient potentialisées par le régime hyperammoniémiant. Les traitements par RFX ou par benzoate de sodium permettaient de prévenir l'apparition de l'EH chez les rats BDL (différences significatives pour toutes les mesures par rapport aux rats BDL non traités, et non différentes de celles des rats SHAM). A l'inverse, les rats CCl<sub>4</sub> ne présentaient pas de signe d'EH à l'Openfield, dont les mesures n'étaient pas différentes de celles effectuées chez les rats SHAM, et cela avec ou sans régime hyperammoniémiant. Une augmentation de perméabilité de la BHE aux solutés était objectivée chez les rats BDL par rapport aux SHAM, mais pas chez les rats CCl<sub>4</sub>. L'infiltration leucocytaire cérébrale était significativement supérieure chez les rats BDL par rapport aux SHAM. Chez les rats BDL traités par RFX, la perméabilité de la BHE était significativement diminuée par rapport aux rats BDL non traités, et devenait non différente de celle observée chez les rats SHAM.

**Conclusion :** Cette étude suggère que l'inflammation est un facteur indispensable au développement d'une EH chez les rats cirrhotiques, même en présence d'hyperammoniémie, et ce par une augmentation de la perméabilité de la BHE aux solutés et une infiltration leucocytaire cérébrale. Les traitements anti-inflammatoires pourraient avoir un intérêt dans le traitement et la prophylaxie de l'EH.



Mercredi 04 octobre 2017 - 11h12

---

Résumé n° CO-002

*Altérations du cycle de division des hépatocytes stéatosiques et conséquences sur la fonction du tissu hépatique*

*R. Donné, M. Bou Nader, M. Meynier, M. Homps-Legrand, P. Revy, V. Paradis, C. Desdouets (Paris, Clichy)*

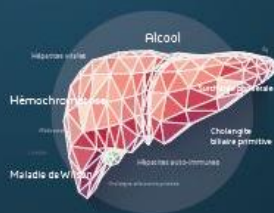
---

**Introduction :** La prévalence de la stéatose hépatique non alcoolique est en constante augmentation dans les pays industrialisés. La stéatose fait partie d'un large spectre d'atteintes hépatiques regroupées sous le terme de NAFLD (*non alcoholic fatty liver disease*). Parmi les NAFLD, on distingue la simple stéatose et la NASH (*non alcoholic steato-hepatitis*), caractérisée par une stéatose associée à la présence de lésions inflammatoires évolutives responsables de l'apparition d'une fibrose et d'une cirrhose pouvant se compliquer en carcinome hépatocellulaire (CHC). L'augmentation des connaissances sur ces troubles métaboliques est devenue un problème majeur de santé publique. A l'aide de modèles murins récapitulant la séquence stéatose-stéatohépatite, nous avons mis en évidence qu'il existe une altération de la ploïdie hépatocytaire qui survient suite à un fort niveau de stress oxydant. En effet, des hépatocytes hyperploïdes (mononucléés 4n et 8n) émergent suite à des cycles de division sans mitose en réponse à l'activation du « DNA Damage Response » (DDR : ATR/p53/p21). Nos récents travaux visent à mieux comprendre l'activation du DDR et la localisation de ces cellules polyploïdes dans le tissu pathologique.

**Matériels et Méthodes :** Des cultures primaires d'hépatocytes NAFLD (souris *ob/ob*) ou NASH (C57bl/6 sous régime méthionine-choline-déficient ou High-Fat/High-Sucrose) sont utilisées pour l'étude des mécanismes de polyploïdisation pathologique. L'analyse de la division de l'hépatocyte stéatosique a été effectuée par différentes approches de biologie cellulaire et moléculaire (immunofluorescence, qPCR, western blot). Le profil de polyploïdie hépatocytaire est caractérisé par une approche d'imagerie cellulaire sur coupe de tissu hépatique (modèles murins et patients).

**Résultats :** L'analyse du cycle de division des hépatocytes NAFLD/NASH démontre qu'il n'y a pas d'altération lors de la progression en phase G1. En revanche, nous démontrons des altérations lors de la phase S. En effet, les hépatocytes stéatosiques progressent dans cette phase du cycle avec un niveau élevé de phosphorylation de **gamma-H2AX** (marqueur de lésions de l'ADN) et de RPA32 (phosphorylation associée au blocage des fourches de réplication). Des expériences complémentaires démontrent que ces protéines associées au stress de la réplication sont enrichies dans la fraction chromatinienne. Le stress de la réplication génère des cassures simple- et/ou double-brin. Nos résultats d'immunomarquages de foci de réparations (**gamma-H2AX/53BP1**) indiquent que les hépatocytes NAFLD/NASH accumulent plutôt des cassures simple-brin. Ces résultats suggèrent donc que le stress de la réplication serait à l'origine de la genèse de la polyploïdie pathologique dans la séquence NAFLD/NASH. Nous nous sommes aussi récemment intéressés à la zonation de la polyploïdie pathologique au sein du parenchyme hépatique des patients atteints de désordres métaboliques. De façon intéressante, nous montrons qu'il existe une co-localisation entre les zones d'accumulation lipidique et les contingents hyperploïdes. Nous analysons actuellement l'activité métabolique de ces cellules.

**Conclusion :** En conclusion, au cours de la NAFLD, les hépatocytes polyploïdes sont générés sous un signal de stress de réplication. La co-localisation au sein du parenchyme hépatique du contingent polyploïde avec les gouttelettes lipidiques, nous laisse suggérer leur implication dans l'aggravation de la maladie.



Mercredi 04 octobre 2017 - 11h24

---

Résumé n° CO-003

*La métagénomique montre des modifications dans la composition taxonomique et fonctionnelle du microbiote intestinal chez les patients atteints de NASH*

*J. Boursier, M. Barret, J. Mace, G. Hunault, C. Guy, L. Fizanne, A. Lannes, F. Oberti, I. Fouchard-Hubert, P. Cales, AM. Diehl (Angers, Durham)*

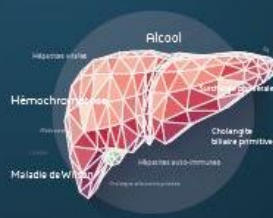
---

**Introduction :** Des études mécanistiques animales ont suggéré l'influence du microbiote intestinal sur la sévérité des hépatopathies dysmétaboliques (non alcoholic fatty liver disease: NAFLD). Peu de données sont actuellement disponibles chez l'homme et la plupart des travaux réalisés jusqu'alors ont utilisé des approches de profilage communautaire basées sur le séquençage d'une portion de l'ARNr 16S pour décrire les relations entre microbiote intestinal et stéatohépatite non alcoolique (non alcoholic steatohepatitis: NASH). L'objectif de cette étude était d'utiliser une approche en métagénomique « shotgun » pour identifier les taxons et fonctions bactériennes du microbiote intestinal associés à la NASH.

**Méthodes :** Les selles de patients NAFLD ont été prélevées le jour de la biopsie hépatique, l'ADN en a été extrait puis séquencé à l'aide d'un HiSeq3000. Les profils taxonomiques de ces métagénomomes ont d'abord été évalués avec MetaPhlan2. Une reconstruction de génomes bactériens a ensuite été réalisée avec MetaBAT en utilisant différents profils de couverture des contigs générés avec IDBA\_UD. Les séquences codantes ont été prédites avec Prodigal et regroupées en clusters de protéines orthologues grâce à la base de données eggNOG. Les différences d'abondance relative des taxons bactériens et de prévalence des fonctions bactériennes entre les patients NASH et non-NASH ont été évaluées avec LEfSe.

**Résultats :** 96 patients NAFLD ont été inclus (âge : 56,7±12,1 ans, sexe masculin : 63%, BMI: 31,5±5,4 kg/m<sup>2</sup>, diabétiques: 39%, NASH: 56%). En moyenne, 15 millions de reads pairés ont été obtenus par patient. Selon l'analyse LEfSe, la présence d'une NASH était associée à une augmentation significative de l'abondance relative d'*Escherichia coli* et d'*Acidaminococcus fermentans*, et une diminution significative d'*Eubacterium*, de *Faecalibacterium* et de *Roseburia*. Un total de 374 génomes bactériens ont été reconstruits. Les protéomes prédits de ces génomes bactériens (>750 000 séquences codantes) ont été classés dans 17 058 groupes d'orthologues. L'analyse des familles de gènes a mis en évidence 166 groupes d'orthologues associés à la présence d'une NASH. Ces groupes d'orthologues étaient liés au métabolisme des glucides (exemple: Fructosamine-3-kinase), au stress oxydatif (exemple: Glutathione-S-Transferase et hydroperoxyde alkyle réductase) et à des régulateurs transcriptionnels. Ces fonctions pourraient expliquer comment le microbiote intestinal participe à la pathophysiologie de la NASH.

**Conclusion :** La NASH humaine est associée à un changement dans la composition fonctionnelle du microbiote intestinal. L'analyse métagénomique du microbiote intestinal apporte de nouvelles hypothèses dans la physiopathologie de la NAFLD.



Mercredi 04 octobre 2017 - 11h36

---

Résumé n° CO-004

*Etude de la voie de signalisation IRE1 $\alpha$  dans la stéatopathie métabolique : une cible thérapeutique potentielle ?*

*C. Lebeauquin, D. Vallée, D. Rousseau, S. Patouraux, S. Bonnafous, S. Lacas-Gervais, A. Tran, P. Gual, B. Bailly-Maitre (Nice)*

---

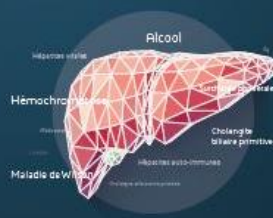
**Introduction :** Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent l'étiologie et l'évolution pronostic des NAFLD restent peu clairs. L'activation chronique du stress du réticulum endoplasmique (RE) dans l'hépatocyte serait décisive dans la pathogénèse des NAFLD, notamment par l'activation de la voie IRE1 $\alpha$  qui conduirait à la résistance à l'insuline et à la stéatose hépatique. L'activation chronique de ce stress pourrait aussi enclencher des processus de mort hépatocytaire (apoptose et pyroptose) favorisant l'inflammation (NASH), la progression vers la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Nous avons identifié la protéine BI-1 (Bax-Inhibitor-1), l'inhibiteur endogène d'IRE1 $\alpha$  dans le foie, et analysé son rôle dans les NAFLD. Nous avons émis l'hypothèse qu'une déficience en BI-1 lors d'un stress du RE aiguë ou chronique entraînerait une vulnérabilité hépatique accrue à la progression vers la NASH.

**Matériels et Méthodes :** Les conséquences de l'activation soutenue du stress du RE sont étudiées en combinant des approches *in vivo* et *in vitro*. Des souris invalidées pour *BI-1* ont été : 1) injectées à la tunicamycine (inducteur du stress du RE); 2) soumises à un régime high-fat diet (HFD); 3) soumises à un traitement pharmacologique ciblant l'activité endoribonucléase (RNase) d'IRE1 $\alpha$  lors du HFD. Des études mécanistiques ont été réalisées au sein d'hépatocytes primaires par le knockdown des composantes de la voie IRE1 $\alpha$  et l'utilisation du composé pharmacologique injecté *in vivo*.

**Résultats :** L'invalidation de *BI-1* chez la souris conduit à une activation hépatique constitutive de la voie RNase d'IRE1 $\alpha$  (augmentation de l'expression de XBP1, TXNIP, CHOP) et de l'inflammasome-NLRP3 (Caspase-1/11, IL-1b) qui sont potentialisées par le stress du RE aiguë ou lors de l'obésité induite. Les souris *BI-1*<sup>-/-</sup> développent des désordres métaboliques sévères, avec une aggravation de la résistance à l'insuline et une hyperglycémie, et une souffrance hépatique (augmentation des ALT/AST) accompagnée de l'inflammation (IL-6, MCP1, CXCL1, infiltration de neutrophiles) et de la fibrose. Nos résultats sur les hépatocytes primaires confirment que l'activation soutenue de la fonction RNase d'IRE1 $\alpha$  serait responsable de la sévérité des désordres métaboliques chez ces souris. De plus, son inhibition pharmacologique corrige ces désordres métaboliques *in vivo* et *in vitro*.

**Conclusion :** Ainsi, il apparaît que l'étude de la voie de signalisation IRE1 $\alpha$  soit pertinente dans l'étiologie des NAFLD. L'inhibition de cette voie, directement par des agents pharmacologiques ou par le biais de BI-1, représente une piste thérapeutique prometteuse dans la NASH.



Mercredi 04 octobre 2017 - 11h48

---

Résumé n° CO-005

*MicroRNA therapy inhibits hepatoblastoma growth in vivo by targeting b-catenin and Wnt signaling*

C. Grosset (Bordeaux)

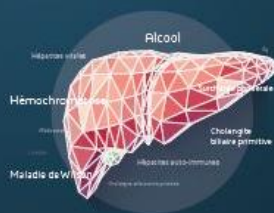
---

Hepatoblastoma (HB) is the most common paediatric liver cancer. It is characterized by activating mutations in b-catenin gene and abnormal activation of Wnt signalling pathway that lead to overexpression of b-catenin, a multifunctional protein that drives cell transformation and tumor growth. b-catenin is therefore a key therapeutic target in HB. Encouraged by the recent entry of miR-34a in a phase-I clinical trial for the treatment of adult patients with unresectable primary liver cancer or hepatic metastases, we decided to identify microRNAs (miRNAs) that target b-catenin and consequently inhibit HB cells proliferation *in vitro* and block HB-derived tumor growth *in vivo*. Thus, we screened a library of 1712 miRNAs using a robust dual-fluorescence reporter screening system (DF-FunREG (1)) and selected 26 candidates potentially down-regulating b-catenin expression through its 5' or 3' untranslated regions (UTR). Nine out of 26 miRNAs significantly decreased b-catenin expression in Huh6 cell line derived from HB, while known b-catenin-regulating miRNAs miR-34a-5p and miR-200a-3p had no effect. By measuring expression of these nine miRNAs in patients' tissues, we found that 3 miRNAs are not expressed in liver and one is not deregulated in HB (n=37) compared to normal livers (n=30). More interestingly, the remaining five miRNAs were significantly down-regulated in tumours. Similar results were obtained in 22 matched pairs of tumor/normal liver samples. All five miRNAs decreased HB cell proliferation *in vitro* by arresting cells in G0/G1 phase and preventing S phase progression. Moreover, three miRNAs were particularly effective and inhibited HB cell proliferation by more than 70%. While none of these miRNAs induced HB cell apoptosis, one induced cell senescence. By focusing on the most effective antitumoral miRNA, we studied its antitumoral activity in an experimental HB model using chick embryos and showed that it inhibits HB cells proliferation and tumor growth *in vivo*. Compared to control, miRNA-transfected tumours were significantly smaller.

In conclusion, our work lead to the identification of 5 b-catenin-regulating miRNAs that constitute promising candidates for miRNA-replacement therapy in HB patients (European patent deposited in July 2015). Moreover, one miRNA had a negative effect on tumour progression *in vivo*. If the use of b-catenin-regulating miRNAs in preclinical studies proves to achieve inhibition of HB progression, it could lead to a novel treatment option with fewer side-effects for the young patients. As b-catenin is a potent driver oncogene in many cancers, our work might also find relevant applications in other adult and paediatric malignancies.

1- M. Maurel, S. Jalvy *et al.* *Hepatology* 57, 195-204 (2013)

Paper available on <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep4.1029/full>



Mercredi 04 octobre 2017 - 13h45

Résumé n° CO-006

Reprogrammation métabolique favorisant la tumorigenèse hépatique dans la Glycogénose de type Ia

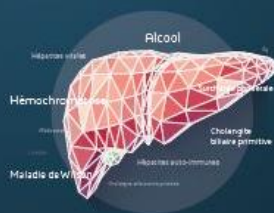
M. Gjorgjieva, M. Silva, G. Mithieux, F. Rajas (Lyon)

**Introduction :** La glycogénose de type Ia (GSDIa) est une maladie métabolique rare, due à des mutations du gène de la sous-unité catalytique de la glucose-6 phosphatase (*G6pc*). Par conséquent, les patients ne sont pas capables de produire du glucose et souffrent d'hypoglycémies. Dans le foie, l'accumulation excessive du glycogène et des lipides mène à des complications similaires aux maladies qualifiées de «Non-alcoholic fatty liver disease». Ainsi, la plupart des patients adultes GSDIa développent des adénomes hépatocellulaires (AHC), avec une incidence élevée de transformation en carcinomes hépatocellulaires (CHC), estimée à 10%. L'absence de G6PC entraîne l'accumulation de glucose-6 phosphate dans les hépatocytes, menant à des perturbations du métabolisme, associées au développement progressif de tumeurs. Dans cette étude, nous avons caractérisé les modifications du métabolisme au cours des étapes de la tumorigenèse dans le foie de souris atteintes de GSDIa. Ces souris présentent une délétion du gène *G6pc* spécifiquement dans le foie (souris L.*G6pc*<sup>-/-</sup>) et développent les complications hépatiques de la GSDIa, avec la formation d'AHC millimétriques dès 9 mois d'inactivation du gène. Ce développement tumoral est fortement accéléré lorsque les souris sont nourries en régime riche en graisses et en sucres (HF/HS) avec l'apparition d'AHC mais aussi de CHC (28% des tumeurs) chez la plupart des souris à 9 mois.

**Méthodes :** Des foies de souris L.*G6pc*<sup>-/-</sup> sous régime HF/HS ont été prélevés au stade pretumoral (4 mois) et tumoral (9 mois). Les tumeurs ont été caractérisées par histologie. Les voies métaboliques ont été caractérisées par RT-qPCR et western-blot.

**Résultats :** Chez les souris L.*G6pc*<sup>-/-</sup>, l'activation de la glycolyse mène à une surproduction de lactate au stade pretumoral et tumoral. D'une façon intéressante, le transport du glucose dans les hépatocytes et sa phosphorylation par la glucokinase sont diminués aux deux stades. Comme dans la plupart des cellules tumorales, l'expression de l'isoforme M2 de la pyruvate kinase est augmentée dans les AHC et CHC. En parallèle, l'oxydation mitochondriale du pyruvate est diminuée, avec une diminution de l'expression de MPC1. De plus, la synthèse lipidique est augmentée (augmentation de *Fas*, *Acaca*, *Elovl6*, *Scd1*) et l'oxydation lipidique est diminuée drastiquement (inhibition de *Ppara*, *Cpt1*, *Cyp4a10* et *Cyp4a14*), en particulier dans les tumeurs. Au stade pretumoral, la synthèse lipidique semble être médiée par une augmentation de l'expression de *Chrebp-α*, contrairement au stade tumoral, où elle semble plutôt impliquer *Chrebp-β*. L'activation de la voie des pentoses phosphates, concordante avec une augmentation de l'acide urique plasmatique, facilite la prolifération cellulaire grâce à une augmentation de la synthèse des nucléotides. Finalement, l'expression de plusieurs « suppresseurs de tumeur » comme HNF1α, PTEN et p53, était diminuée au sein des tumeurs et dans le foie péritumoral.

**Conclusion :** Les perturbations métaboliques liées à la déficience en glucose-6 phosphatase impliquent une reprogrammation métabolique de type « Warburg », associée à une stéatose hépatique et une perte des « suppresseurs de tumeur ». Dans ce travail, nous avons montré que les hépatocytes GSDIa présentent toutes les caractéristiques métaboliques des cellules tumorales, contribuant à une prolifération rapide et leur transformation.



Mercredi 04 octobre 2017 - 13h57

---

Résumé n° CO-007

*L'isoforme A du récepteur de l'insuline (IR-A) est un acteur de la progression du carcinome hépatocellulaire*

*E. Bénabou, Z. Salamé, D. Wendum, M. Lequoy, S. Tahraoui, F. Merabtene, Y. Chrétien, O. Scatton, O. Rosmorduc, L. Fouassier, L. Fartoux, F. Praz, C. Desbois-Mouthon (Paris)*

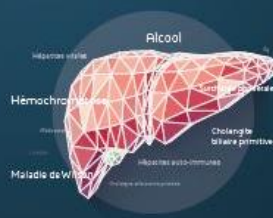
---

**Introduction :** Des données épidémiologiques positionnent l'insulinémie comme un facteur de risque indépendant de développement et de progression du carcinome hépatocellulaire (CHC). Des altérations de l'expression du récepteur de l'insuline (IR) sont observées dans le CHC. IR s'exprime sous deux isoformes, IR-A et IR-B, issues de l'exclusion ou de l'inclusion de l'exon 11 respectivement. IR-B est l'isoforme majoritaire de l'hépatocyte adulte et lie l'insuline tandis que IR-A est exprimée dans le foie en développement et peut lier l'insuline et l'IGF-II. L'expression de IR-A est fréquemment induite dans le CHC (70%) tandis que l'expression de IR-B est diminuée. De plus, IGF-II est surexprimé dans environ 15% des CHC. L'objectif de cette étude est d'analyser les conséquences de l'enrichissement en IR-A sur la biologie des cellules de CHC.

**Patients et méthodes :** Nous disposons d'une collection de prélèvements appariés (tumeur/foie adjacent) et des données clinicobiologiques associées de 85 patients opérés à l'hôpital Saint-Antoine pour hépatectomie curative. Les tests de migration et invasion ont été réalisés en chambres de Boyden. Les hépatosphères ont été obtenues après culture en conditions de non adhérence. Les xénogreffes sc ont été réalisées chez des souris femelles normo-insulinémiques âgées de 5 semaines (Hsd:athymicNude-Foxnu).

**Résultats :** Nous montrons que, dans la collection de prélèvements humains, un ratio tumoral IR-A/IR-B élevé est associé à la présence de marqueurs d'agressivité ( $\alpha$ -foetoprotéine sérique, faible différenciation, invasion microvasculaire, expression de la cytokératine 19 (CK19)). Une analyse de Kaplan Meier révèle que la survie post-opératoire est diminuée chez les patients ayant un ratio IR-A/IR-B élevé. La surexpression de IR-A dans la lignée Huh7 (qui possède une boucle autocrine d'IGF-II) s'accompagne d'un changement de morphologie, d'une augmentation du potentiel migratoire et invasif *in vitro*, par rapport aux cellules contrôles et Huh7-IR-B sans modification de la réponse proliférative. Les hépatosphères issues de la lignée Huh7-IR-A présentent également une induction de l'expression de marqueurs souches/progéniteurs tels que CK19, Epcam, CD133 et CD44. Le potentiel tumorigénique des cellules Huh7-IR-A est très augmenté *in vivo* dans le modèle de xénogreffes chez la souris *nude* en termes de délai d'apparition et de vitesse de croissance. L'analyse transcriptomique des xénogreffes issues de la lignée Huh7-IR-A met en évidence un enrichissement génique en marqueurs de l'angiogenèse, de l'inflammation et de la progression tumorale en comparaison avec les deux autres groupes. La surexpression de IR-A dans la lignée PLC/PRF5 (qui ne possède pas de boucle autocrine d'IGF-II) est associée à un changement de morphologie, une stimulation du potentiel invasif en présence ou en absence d'insuline *in vitro* ainsi qu'à une promotion de la tumorigénicité *in vivo*.

**Conclusion :** La surexpression de IR-A augmente l'agressivité des cellules de CHC en présence ou en absence de boucle autocrine d'IGF-II ou en condition de normoinsulinémie. Ce travail met en lumière IR-A comme un nouveau marqueur de la progression du CHC.



Mercredi 04 octobre 2017 - 14h09

---

Résumé n°CO-008

*ARID1A : Emergence d'une fonction « suppresseur de tumeur » dans le foie.*

*R. Riou, A. Gougelet, C. Godard, F. Lager, Z. Wang, S. Colnot (Paris, Michigan)*

---

**Introduction :** L'organisation nucléosomique est un des mécanismes clés pour l'expression génétique. L'importance de cette machinerie est devenue évidente avec la découverte de mutations fréquentes dans plusieurs types de cancers et notamment le cancer du foie (*Wilson et al, 2011*). Ainsi, des mutations dans les sous-unités des complexes de remodelage chromatinien SWI/SNF ont été trouvées dans le carcinome hépatocellulaire (CHC), parmi lesquelles celles d'*ARID1A* sont les plus fréquentes avec 13 % des cas (*Schulze, Nat Genet, 2015*). Dans le CHC le spectre de mutations d'*ARID1A* est décrit comme inactivateur suggérant qu'*ARID1A* possède une activité de suppresseur de tumeur dans le foie. L'objectif de nos travaux est alors d'étudier si et comment *ARID1A* est un gène suppresseur de tumeur dans le foie murin.

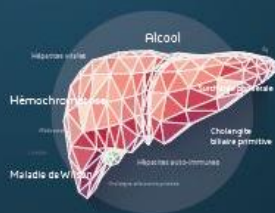
**Matériels et Méthodes :** Pour ce faire, grâce à l'utilisation d'une lignée murine *ARID1A*-flox obtenue par collaboration, et à une souris exprimant la Cre sous contrôle d'un promoteur hépatos spécifique et inducible par le Tamoxifène couramment utilisée au laboratoire, nous avons obtenu une invalidation d'*Arid1a* dans plus de 90% des hépatocytes (souris *Arid1ako*).

**Résultats :** La conséquence immédiate de cette invalidation (1 semaine post-tamoxifène) est une hyperprolifération hépatocytaire qui conduit à une hépatomégalie significative (avec induction transcriptionnelles des différentes cyclines du cycle cellulaire, augmentation du marquage Ki67, PPH3, etc). A plus long terme (entre 12 et 16 mois), les souris développent un hépatocarcinome dans 70% des cas, après avoir développé une stéatohépatite caractérisée par une stéatose et une fibrose associées à une signature inflammatoire, ce qui est chez l'homme la séquence d'évènements précédant l'hépatocarcinogénèse. De manière intéressante, à ces effets transcriptionnels (ex : expression accrue de gènes associés à l'immunité) se superposent des effets non transcriptionnels puisque des aberrations de l'ADN apparaissent, caractérisées par une augmentation des cassures de l'ADN (gamma-H2AX) et des défauts de mitose (ex : ponts anaphasiques).

Pour finir, nous avons montré que, dans un modèle de carcinogénèse chimio-induite (modèle de souris DEN pour DiEthylNitrosamine), la perte d'*Arid1a* induit une accélération de l'initiation et de la progression tumorale ; en effet, les tumeurs hépatiques apparaissent plus tôt (tumeurs chez 100% des souris WT et KO respectivement 7 et 9 mois après injection de DEN) et le nombre de nodules tumoraux au moment du sacrifice est significativement plus important (Fold change = 2). Dans ce modèle murin tumoral, la même genèse d'évènements survient que lors de la simple perte d'*ARID1A*, i.e. hyperprolifération, hépatomégalie, anomalies du foie pré-tumoral transcriptionnelles et non transcriptionnelles. Il nous permet cependant d'obtenir une hépatocarcinogénèse plus rapide, et donc de disposer de tumeurs pour des analyses transcriptionnelles, actuellement en cours.

**Conclusion :** L'ensemble de ces résultats démontre l'effet suppresseur de tumeur d'*Arid1a* et suggère fortement que cet effet passe par des modifications transcriptionnelles avec un impact sur la prolifération cellulaire et l'inflammation, mais aussi par des modifications non transcriptionnelles jouant sur la stabilité et la réplication de l'ADN.





Mercredi 04 octobre 2017 - 14h21

---

Résumé n° CO-009

*Les sous types histologiques de carcinome hépatocellulaire sont associés aux altérations génétiques et à la classification moléculaire*

*J. Calderaro, G. Couchy, S. Imbeaud, G. Amaddeo, E. Letouzé, JF. Blanc, C. Laurent, Y. Hajji, D. Azoulay, P. Bioulac-Sage, JC. Nault, J. Zucman-Rossi (Créteil, Paris, Bordeaux)*

---

**Introduction :** Le développement des technologies d'analyse à haut débit a récemment permis de déterminer quelles étaient les altérations génétiques impliquées dans la progression du carcinome hépatocellulaire (CHC), et également d'établir une classification moléculaire de ce cancer. Si ces connaissances permettent d'envisager des stratégies thérapeutiques personnalisées, leur transfert en pratique clinique requiert de mieux déterminer les relations entre le génotype et le phénotype de ces tumeurs.

**Objectifs :** L'objectif de notre étude était d'identifier les corrélations entre la classification moléculaire, les altérations génétiques et les caractéristiques histologiques du CHC.

**Méthodes :** Une série de 343 CHC réséqués a fait l'objet d'une relecture histologique exhaustive par deux pathologistes. Le statut mutationnel de 16 oncogènes/gène suppresseurs de tumeurs a été déterminée par séquençage haut débit (Illumina MiSeq®). Les sous-groupes moléculaires des tumeurs ont été déterminés par RT-PCR. Le niveau d'expression de plus de 70 gènes impliqués dans la carcinogénèse hépatique a été étudié par RT-PCR et/ou immunohistochimie.

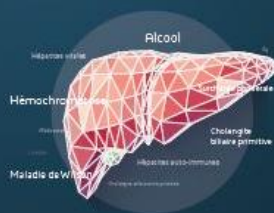
**Résultats :** Les mutations de *CTNNB1* et *TP53* définissaient deux groupes de CHC au phénotype bien distinct. Les tumeurs mutées pour *CTNNB1* étaient de grande taille ( $P=0.001$ ), bien différenciées ( $P<0.001$ ), cholestatiques ( $P<0.001$ ), avec une architecture microtrabéculaire ( $P<0.001$ ) et pseudoglandulaire ( $P<0.001$ ), et sans infiltrats inflammatoires ( $P<0.001$ ). Les tumeurs mutées pour *TP53* étaient associées à une mauvaise différenciation ( $P<0.001$ ), des foyers de cellules pléomorphes et multinucléées ( $P=0.02$ ) et à une fréquence accrue d'invasion vasculaire ( $P<0.001$ ).

La relecture a permis d'identifier un nouveau sous-type histologique, dénommé "macrotrabéculaire-massif", défini par une architecture macrotrabéculaire prédominante et associé à des taux élevés d'alpha-foeto protéine sérique ( $P=0.02$ ), à un mauvais pronostic ( $P<0.001$ ), aux mutations de *TP53* ( $P<0.001$ ) et aux amplifications de *FGF19* ( $P=0.02$ ), au sous-groupe moléculaire G3 ( $P<0.001$ ) et à une activation de l'angiogénèse (données validées dans la série publique du Cancer Genome Atlas).

Les CHC de type squirrheux étaient caractérisés par des mutations de *TSC1/TSC2* ( $P=0.005$ ), une activation de la transition épithélio-mésenchymateuse et par une surexpression de gènes dits « progéniteurs » ( $P<0.001$ ). Le sous type stéatohépatitique était associé à une activation de la voie IL6/JAK STAT, au sous-groupe moléculaire G4 ( $P=0.005$ ) et à une absence de mutations de *CTNNB1*, *TERT* et *TP53* ( $P=0.01$ ).

Enfin, l'intégration des caractéristiques anatomopathologiques du CHC dans la classification moléculaire a mis en évidence des phénotypes particuliers de tumeurs liés aux sous-groupes moléculaires.

**Discussion et Conclusion :** Notre étude met en évidence que les caractéristiques histologiques du CHC sont étroitement liées à ses altérations génétiques et à sa classification moléculaire. Nous avons d'autre part identifié un nouveau sous-type morphologique, dénommé « macrotrabéculaire-massif » et caractérisé par un mauvais pronostic et une forte activité angiogénique. Ces résultats pourraient aider à intégrer notre connaissance de la biologie du CHC dans la pratique clinique.



Mercredi 04 octobre 2017 - 14h33

---

Résumé n° CO-010

*La diversité du spectre de différenciation hépatocytaire des carcinomes hépatocellulaires avec une B-caténine mutée affecte la survie des patients.*

R. Désert, C. Reynès, R. Sabatier, D. Grégoire, F. Rohart, A. Corlu, F. Canal, M. Sicard, M. Desille, S. Renaud, B. Turlin, L. Sulpice, D. Bergeat, P. Bellaud, C. Perret, B. Clément, KA. Lê Cao, O. Musso (Rennes, Montpellier, Brisbane, Paris)

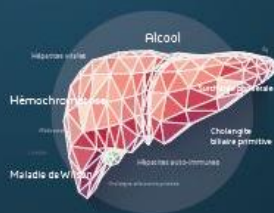
---

**Introduction :** Le spectre des phénotypes moléculaires des carcinomes hépatocellulaires (CHCs) est regroupé en deux classes : prolifératifs et non-prolifératifs. Les CHCs non-prolifératifs sont bien différenciés, ont un pronostic favorable, préservent le programme de zonation métabolique hépatique et comportent deux sous-classes mutuellement exclusives : *Type-Périportal* (B-caténine sauvage) et *Type-Périveineux* (B-caténine mutée). Le *type Périportal* a le potentiel le plus bas de récurrence précoce (< 2 ans) après résection. A l'opposé, les CHCs prolifératifs comportent les sous-classes *Matrice Extracellulaire* et *Souche*, de pronostic sombre. Ainsi, les CHCs de *type Périportal*, *Matrice Extracellulaire* et *Souche* dessinent un spectre phénotypique qui va de l'hépatocyte cancéreux différencié jusque la cellule souche/progénitrice. Toutefois, les CHCs de *type Périveineux* s'écartent de ce spectre parce qu'ils expriment des gènes cibles de la B-caténine (*CTNNB1*) (Hepatology 2017, doi:10.1002/hep.29254). Dans les CHCs de *type Périveineux*, la contribution de la diversité phénotypique à l'agressivité tumorale n'est pas clairement établie. Le but de notre travail est d'explorer l'impact de la diversité phénotypique sur la survie des CHCs *Périveineux*.

**Patients et Méthodes :** Premièrement, nous avons confirmé la modulation de l'expression de 5 gènes prédictifs des mutations *CTNNB1* (Hepatology 2017, doi:10.1002/hep.29254) dans des cellules HepaRG bien différenciées sur-exprimant une *CTNNB1* mutée (T41A). Puis, nous avons prédit les mutations de la *CTNNB1* dans une base transcriptomique de 242 CHCs (GSE14520) et analysé 12509 gènes par Cox-PLS combiné à des algorithmes génétiques afin de sélectionner des variables explicatives. La prolifération tumorale a été analysée par immuno-détection de MKI67 dans une série indépendante de 72 CHCs où la *CTNNB1* avait été séquencée.

**Résultats :** Les cellules HepaRG différenciées sur-exprimant une *CTNNB1* mutée ont confirmé la spécificité des marqueurs *GLUL*, *LGR5*, *HAL*, *VNN1* et *ODAM*. Sur 72 CHCs, les taux de prolifération cellulaire étaient bas dans les tumeurs où la *CTNNB1* était mutée et dans celles où l'expression de *GLUL* était élevée. Comme il était attendu, des taux élevés de prolifération étaient associés à la récurrence des CHCs ( $p = 0.007$ ). Cependant, ni les taux de mutation de *CTNNB1* ni les taux d'expression de *GLUL* n'étaient associés avec la récurrence des CHCs. Dans la base de 242 CHCs, 26% des tumeurs avaient une *CTNNB1* (prédite) mutée. La diversité phénotypique des CHCs avec une *CTNNB1* mutée s'étendait entre les tumeurs exprimant le programme périveineux et celles exprimant le programme souche/progéniteur. Ainsi, les CHCs avec une *CTNNB1* mutée pourraient développer des populations substantielles de cellules cancéreuses souches/progénitrices.

**Conclusion :** Bien que non prolifératifs, les CHCs ayant une *CTNNB1* mutée pourraient évoluer vers un phénotype dédifférencié avec un mauvais pronostic, ce qui justifie une détection précoce.



Jeudi 05 octobre 2017 - 08h30

---

Résumé n° CO-011

*Les méthodes non invasives prédisent la survie globale et les complications spécifiques à long terme chez les patients atteints de stéatopathie métabolique.*

*S. Shili, JB. Hiriart, A. Debaillon-Vesque, J. Vergniol, F. Chermak, J. Foucher, PH. Bernard, W. Merrouche, V. De Ledinghen (Bordeaux)*

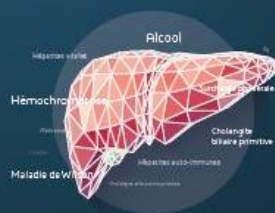
---

**Introduction:** Au cours de la Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), la fibrose mesurée par ponction biopsie hépatique est le meilleur facteur pronostique de survie globale et spécifique. Le but de cette étude était d'évaluer les performances de l'élasticité hépatique mesurée par FibroScan®, du NAFLD fibrosis score (NAFLD FS), de l'Aspartate aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) et du FIB-4 pour la prédiction de la survie globale et de la survenue de complications hépatiques, cardiovasculaires et oncologiques chez les patients avec NAFLD.

**Patients et Méthodes:** Dans une cohorte de 795 patients avec une NAFLD diagnostiquée par échographie, nous avons évalué, à l'inclusion, ces quatre méthodes non invasives, et recueilli des données cliniques et biologiques variées. Les données concernant la mortalité globale, et les complications hépatiques (carcinome hépatocellulaire, décompensation œdémato-ascitique, rupture de varices œsophagiennes, encéphalopathie), cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et oncologiques (cancers solides ou non, hors carcinome hépatocellulaire), ont été collectées pendant une période de suivi de 10 ans. Une analyse de survie, tenant compte des risques compétitifs, a été réalisée, puis les performances pronostiques de différents modèles ont été estimées en utilisant le C-index de Harrell.

**Résultats:** Le suivi médian était de 31 mois (48 perdus de vue soit 5.0%). Vingt patients (2.5%) sont décédés, 18 (2.3%) ont présenté un événement hépatique, 50 (6.3%) un cancer, et 42 (5.3%) un événement cardiovasculaire. Les patients classés « fibrose avancée » avaient un risque de décès plus élevé, indépendamment de la méthode non invasive utilisée. Pour chaque méthode non invasive, la performance pronostique maximale était obtenue en utilisant le modèle basé sur la méthode non invasive sans ajustement sur les données cliniques. L'élasticité hépatique (C-index =0.906), le NAFLD-FS (C-index=0.958), et le FIB-4 (C-index=0.902) étaient plus performants que le modèle purement clinique (basé sur l'âge, le sexe, l'IMC, le diabète, l'hypertension artérielle et les antécédents de pathologie cardiovasculaire ; C-index=0.749) pour prédire la survie globale (respectivement, p=0.021, p=0.002, p=0.021). Le NAFLD-FS avait la valeur pronostique la plus élevée pour la prédiction de la survie, et des complications hépatiques et cardiovasculaires.

**Conclusion:** La prédiction de la survie des patients atteints de NAFLD devrait être basée sur l'évaluation initiale de l'élasticité hépatique, du NAFLD FS ou du FIB-4, plutôt que sur l'évaluation clinique. Le NAFLD FS est la meilleure méthode non invasive pour prédire la survie globale et les complications hépatiques et cardiovasculaires.



Jeudi 05 octobre 2017 - 08h42

### Résumé n° CO-012

#### Screening pour les essais thérapeutiques, indication du traitement en pratique clinique: un nouveau test sanguin pour le diagnostic de NASH fibrosante

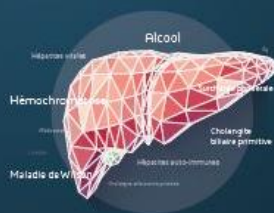
*J. Boursier, R. Anty, L. Vonghia, V. Moal, T. Van Wollegem, C. Canivet, S. Michalak, S. Bonnafous, P. Michielsen, F. Oberti, A. Iannelli, L. Van Gaal, A. Tran, MC. Rousselet, A. Verrijken, P. Gual, S. Bertrais, A. Driessen, P. Cales, S. Francque (Angers, Nice, Antwerp)*

**Introduction:** La « NASH fibrosante », un critère histologique composite associant stéatohépatite non-alcoolique + score d'activité histologique  $NAS \geq 4$  + fibrose avancée  $F \geq 2$ , devient une cible diagnostique importante dans la NAFLD. En effet, ce critère est utilisé pour sélectionner les patients à inclure dans les essais thérapeutiques de phase 3 et constituera donc l'indication du traitement en pratique clinique une fois que les nouvelles molécules seront approuvées grâce à ces études. Notre objectif était de développer un nouveau test sanguin spécifiquement pour le diagnostic de NASH fibrosante.

**Patients et Méthodes:** Les patients ayant une NAFLD prouvée histologiquement dans trois centres ont été randomisés (2:1) dans un groupe de dérivation et un autre de validation. Les taux sériques de cytokératine-18 (CK18) ont été mesurés en utilisant le kit ELISA M30-Apoptosense (PEVIVA, Suède).

**Résultats:** 846 patients ont été inclus (âge:  $47,5 \pm 13,6$  ans, sexe masculin: 37,9%, BMI:  $38,5 \pm 7,6$  kg/m<sup>2</sup>, diabète: 27,2%, NASH fibrosante: 23,3%). Les tests sanguins de fibrose BARD, NAFLD fibrosis score et FIB4 avaient des AUROC médiocres pour le diagnostic de NASH fibrosante, respectivement:  $0,566 \pm 0,023$ ,  $0,654 \pm 0,023$  et  $0,732 \pm 0,021$ . L'AUROC du CK18 pour le diagnostic de NASH n'était que de  $0,595 \pm 0,019$ , mais le CK18 était un biomarqueur candidat pour le diagnostic de NASH fibrosante (AUROC:  $0,715 \pm 0,022$ ). Dans le groupe de dérivation, la NASH fibrosante était indépendamment associée à trois paramètres sériques (ASAT, HOMA, CK18) qui ont été combinés dans un nouveau test sanguin appelé MACK-3. Deux seuils pour le diagnostic de NASH fibrosante ont été calculés pour le MACK-3: 0,133 (sensibilité 90%) et 0,533 (spécificité 95%). Dans le groupe de validation, l'AUROC du MACK-3 pour le diagnostic de NASH fibrosante ( $0,847 \pm 0,030$ ) était significativement plus élevée que celle des tests sanguins de fibrose ( $p \leq 0,002$ ). Le seuil inférieur du MACK-3 ( $\leq 0,133$ ) avait une sensibilité de 88,3% et une valeur prédictive négative de 94,7% pour la NASH fibrosante, alors que le seuil supérieur ( $\geq 0,533$ ) avait une spécificité de 93,7% et une valeur prédictive positive de 70,5%. Un algorithme séquentiel pour la pratique clinique combinant des variables simples en première ligne (syndrome métabolique et ASAT), le MACK-3 en seconde ligne, et enfin la biopsie du foie pour les diagnostics indéterminés restants classait correctement 92,9% des patients pour le diagnostic de NASH fibrosante avec sensibilité: 88,8%, spécificité: 94,2%, valeur prédictive négative: 96,4%, et valeur prédictive positive: 82,6%. Une biopsie hépatique n'était nécessaire que pour seulement 33,4% des patients.

**Conclusion:** Le nouveau test sanguin MACK-3 spécifiquement dédié pour le diagnostic non-invasif de NASH fibrosante améliorera le screening et l'inclusion des patients dans les essais thérapeutiques et permettra ensuite d'identifier les patients NAFLD à traiter avec les nouvelles molécules une fois celles-ci approuvées.



Jeudi 05 octobre 2017 - 08h54

### Résumé n°CO-013

#### Dépistage de la stéatohépatite métabolique par un diagnostic rapide par spectroscopie moyen infrarouge : une étude bicentrique

R. Anty, M. Le Corvec, J. Aron-Wisnewsky, A. Iannelli, CM. Canivet, S. Patouraux, S. Bonnafous, J. Gugenheim, O. Sire, H. Tariel, O. Loréal, JL. Bouillot, A. Tran, K. Clément, P. Gual (Nice, Rennes, Paris)

**Introduction :** La spectroscopie moyen infrarouge (MIR) est une spectroscopie d'absorption, dont le spectre reflète la composition moléculaire de l'échantillon analysé, fournissant une empreinte métabolique. L'objectif de cette étude était de tester la performance diagnostique de cette nouvelle méthode de diagnostic rapide de la NASH, déportée au lit du patient, dans une cohorte bi-centrique française.

**Patients et méthodes :** Des patients sévèrement obèses bénéficiant d'une chirurgie bariatrique au CHU de Nice (n=395) et à la Pitié-Salpêtrière (n=276) ont été recrutés 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 par une stéatose associée à une ballonnisation et à une inflammation. La fibrose était classée selon la classification SAF. Pour l'élaboration initiale d'un algorithme discriminant, seuls les patients avec une NASH et une stéatose simple ont été inclus. Les patients avec une stéatose associée à une inflammation isolée ou à une ballonnisation isolée ou la présence d'une fibrose  $\geq$  F2 isolée ont été exclus. Au total, 510 patients (Nice + Pitié-Salpêtrière) ont été inclus comprenant une cohorte d'élaboration (2/3 des patients) et une cohorte de validation (1/3 des patients).

Pour cette étude des spectres moyens infrarouge ont été acquis à partir de 7 $\mu$ l de sérum en utilisant un spectromètre DIAFIR SPID™ FT-IR (Rennes, France) selon la technique FEWS (spectroscopie à ondes évanescente par fibre). La méthode développée par DIAFIR est basée sur l'utilisation de capteurs à fibre optique en verres de chalcogénure (capteurs LS23) qui présentent des propriétés uniques de transparence dans le MIR (4000-800cm<sup>-1</sup>), de biocompatibilité et d'hydrophobicité.

**Résultats :** Parmi les patients NASH (n=164), la fibrose se répartissait en F0 (11,6 %), F1 (49 %), F2 (22,7 %), F3 (14,7 %), F4 (2 %) ; la stéatose se répartissait en S1 (9 %), S2 (43 %) (S3 48 %) ; la ballonnisation se répartissait en B1 (75 %) B2 (25 %) et l'inflammation se répartissait en I1 (78 %) et I2 (22 %).

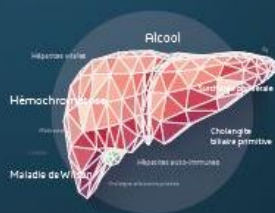
Parmi les patients non NASH (n=346), la fibrose se répartissait en F0 (37 %), F1 (63%) et la stéatose se répartissait en S1 (22 %), S1 (45 %), S2 (18 %), S3 (15 %).

La cohorte de calibration (n=340) comportait 109 patients NASH et 231 patients non NASH. La cohorte de validation (n=170) comportait 55 patients NASH et 115 patients non NASH. Les 2 cohortes étaient comparables au niveau des données clinico-biologiques et histologiques.

Au seuil de 0,18, la pertinence du score était la suivante : sensibilité : 0,9, spécificité : 0,45, valeur prédictive positive : 0,45, valeur prédictive négative : 0,9 dans la cohorte de calibration et de 0,89, 0,38, 0,38, 0,88 respectivement dans la cohorte de validation.

Le nombre de sujets bien classés augmentait avec la sévérité des lésions histologiques élémentaires.

**Conclusions :** 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 chez les patients sévèrement obèses.



Jeudi 05 octobre 2017 - 09h06

---

Résumé n° CO-014

*Influence du genre et du statut ménopausique sur le risque de fibrose sévère chez des patients atteints d'hépatopathies métaboliques*

*M. Guillaume, A. Hertzog, C. Delabaudiere, L. Cazals, L. Combals, JM. Péron, C. Bureau, P. Gourdy (Toulouse)*

---

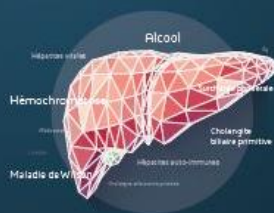
**Introduction.** Les études de population nord-américaine suggèrent l'existence d'un dimorphisme sexuel vis-à-vis des hépatopathies métaboliques, le sexe masculin et la ménopause apparaissant comme des facteurs de risque de fibrose sévère en comparaison aux femmes non-ménopausées\*. Notre objectif était de vérifier cette hypothèse dans une population française et de déterminer si la prise en compte du genre et du statut ménopausique peut permettre d'affiner la démarche diagnostique des fibroses sévères.

**Patients & Méthodes.** Tous les patients vus consécutivement en consultation spécialisée d'hépatologie au CHU de Toulouse et atteints d'hépatopathie métabolique (après exclusion des autres étiologies) entre mars 2013 et février 2016 ont été prospectivement inclus. Nous avons étudié l'influence du sexe et du statut ménopausique sur le risque de fibrose sévère évalué par les marqueurs non invasifs (biomarqueur et élastométrie par FibroScan) et par biopsie hépatique. Les facteurs prédictifs de fibrose sévère selon le sexe ont ensuite été identifiés en analyse multivariée.

**Résultats.** Sur 349 patients évalués, 63 ont été exclus en raison d'une cause d'hépatopathie associée (9 pour un traitement par méthotrexate et 54 pour une consommation antérieure d'alcool excessive). Parmi les 286 patients inclus, il y avait 124 hommes (43%) et 162 femmes (57%), ménopausées dans 67% des cas. L'âge moyen de cette population était de 55 ans, avec un IMC moyen de 34,4 kg/m<sup>2</sup>, présentant un diabète et une hypertension artérielle dans 54% et 58% des cas respectivement. Les tests non invasifs ont classé 45% de cette population au stade de fibrose sévère avec notamment une élasticité hépatique moyenne de 10,6 kPa. En comparaison aux hommes, les femmes ont un IMC plus élevé (36,5 ± 7,5 vs 33,6 ± 6,4 ; p=0,01) et sont plus fréquemment diabétiques (59 vs 48% ; p = 0,04). La prévalence des fibroses hépatiques sévères (F3-F4) estimée par les tests non invasifs et confirmée par biopsie est plus faible chez les femmes non ménopausées (respectivement 32% et 33%) par comparaison aux femmes ménopausées (47% et 56%) aux hommes (55% et 48%) (p< 0,05). Nous avons identifié comme facteurs prédictifs de fibrose sévère 1) chez les hommes : le tour de taille (OR : 1,04 ; IC 95% : 1,01-1,08) et les antécédents de coronaropathie (OR : 5,11 ; IC 95% : 1,27-20,63) et 2) chez les femmes uniquement l'existence d'un diabète (OR : 5,09 ; IC 95% : 1,42-18,22) après ajustement sur le statut ménopausique.

**Conclusion.** Ce travail confirme dans une population française l'existence d'un dimorphisme sexuel dans les hépatopathies métaboliques. La démarche diagnostique des fibroses sévères doit tenir compte du genre et du statut ménopausique, les facteurs de risque de fibrose sévères étant différents selon le sexe.

\*Yang *et al*, Hepatology, 2013 ; Yoneda *et al*, Hepatology, 2014, Klair *et al*, Hepatology, 2016



Jeudi 05 octobre 2017 - 09h18

---

Résumé n° CO-015

*Score prédictif de stéatohépatite non alcoolique (NASH) chez les patients obèses candidats à une chirurgie bariatrique*

*CS. Voican, A. Lebrun, P. Lainas, M. Njike-Nakseu, K. Lamouri, M. Gaillard, A. Balian, S. Prevot, I. Dagher, G. Perlemuter, S. Naveau (Clamart)*

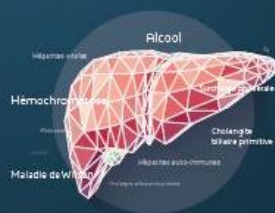
---

**Introduction.** L'obésité est un facteur de risque indépendant de fibrose sévère chez les patients ayant une stéatohépatite non alcoolique (NASH). L'objectif de cette étude était de générer un score prédictif de NASH (ObeNash) à partir des paramètres clinico-biologiques usuels chez les patients candidats à une chirurgie bariatrique et de le comparer à des scores déjà validés.

**Patients et Méthodes.** Entre janvier 2013 et janvier 2017, nous avons inclus 590 patients consécutifs candidats à une chirurgie bariatrique et ayant eu une biopsie hépatique per-opératoire. La biopsie hépatique était justifiée dans le cadre des soins courants devant des anomalies biologiques hépatiques préopératoires, des anomalies de l'échographie évocatrices de stéatose ou de cirrhose (foie dysmorphique, reperméabilisation du ligament rond), ou un aspect macroscopique pathologique du foie au moment de l'intervention. Les critères d'exclusion étaient une autre cause d'atteinte hépatique ou une PBH <10 mm et comportant moins de 10 espaces portes ou des données biologiques manquantes. Les patients ont eu un bilan préopératoire comportant un bilan biologique standard, bilan métabolique, Actitest®, FIB4 et NAFLD score. La présence d'une NASH a été définie par un score NAS (NAFLD Activity Score)  $\geq 5$  (Kleiner et al, Hepatology 2005). Nous avons utilisé une régression logistique pour identifier les variables associées de manière indépendante à la présence d'une NASH. Les variables introduites dans la régression logistique avaient un  $p < 0,05$  en analyse unidimensionnelle. La probabilité d'une NASH (ObeNash) a été calculée à partir de la fonction logistique. Les performances de l'ObeNash, Actitest®, FIB4 et NAFLD score pour le diagnostic de NASH ont été évaluées par les aires sous les courbes ROC (AUROC). Les mesures d'Obuchowski utilisant les pénalités selon Lambert ont été calculées afin d'évaluer la performance des tests pour établir la sévérité de l'activité (stade d'activité de 0 à 4 selon Bedossa et al, Hepatology 2012).

**Résultats.** 447 patients ont été analysés (hommes 23%; âge moyen  $38,6 \pm 4,1$ ; indice de masse corporelle  $43,6 \pm 0,3$ ; HTA 29,6%; diabète 20,4%; dyslipidémie 26,1%). La répartition des patients selon le stade de fibrose (classification de Kleiner) était: 18,8% F0; 60,6% F1; 16,3% F2; 3,8% F3; 0,5% F4. La prévalence de la NASH était de 37,4%. L'Actitest®, l'âge, les ASAT et le HOMA index étaient les seules variables corrélées de manière indépendante avec la NASH. Fonction logistique:  $-3.94 + 2.95 * \text{Actitest} + 0.034 * \text{Age} + 0.12 * \text{Homa Index} + 0.03 * \text{ASAT}$ . L'AUC de l'ObeNash, Actitest®, FIB4 et NAFLD score pour le diagnostic de NASH étaient respectivement de  $0,79 \pm 0,02$ ;  $0,73 \pm 0,03$ ;  $0,51 \pm 0,03$ ;  $0,57 \pm 0,03$ . La performance de l'ObeNash était significativement supérieure à celle des autres scores. Les mesures d'Obuchowski de l'ObeNash et de l'Actitest® pour évaluer le stade d'activité étaient respectivement  $0,89 \pm 0,01$  et  $0,87 \pm 0,01$  ( $p < 0,01$ ).

**Conclusion.** L'ObeNash a une performance acceptable et meilleure que celles de l'Actitest®, FIB4 et NAFLD score pour le diagnostic de NASH chez les patients obèses candidats à une chirurgie bariatrique.



Jeuudi 05 octobre 2017 - 09h30

---

Résumé n° CO-016

*Recherche des facteurs génétiques en cause dans les hépatopathies associées au déficit en Alpha 1-Antitrypsine.*

*P. Joly, H. Vignaud, J. Di Martino, M. Ruiz, R. Garin, L. Restier, A. Belmalih, C. Marchal, C. Cullin, B. Arveiler, P. Fergelot, AD. Gitler, A. Lachaux, J. Couthouis, M. Bouche-careilh (Villeurbanne, Bordeaux, Lyon, Stanford)*

---

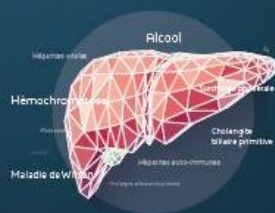
**Introduction :** Le déficit en Alpha 1-Antitrypsine (1AT) est une maladie génétique rare qui se manifeste par des dommages au foie (hépatomégalie, cholestase, cirrhose, carcinome hépatocellulaire...). Ce déficit est dû à la rétention des formes mutantes d'1AT dans le réticulum endoplasmique (RE), ce qui conduit à un défaut de sécrétion de cette protéine. Parmi tous les allèles d'1AT, le mutant le plus fréquent associé à la forme la plus sévère de la pathologie est le mutant Z. L'expression de cet allèle conduit non seulement à sa rétention dans le RE, mais aussi à l'accumulation d'agrégats dans ce même compartiment, ce qui représente la principale cause d'hépatopathies chez l'enfant. Les mécanismes par lesquels les agrégats du variant Z conduisent à des dommages au foie restent non élucidés. Sur la base de résultats récents, il est maintenant évident que des facteurs génétiques sont impliqués dans les dommages hépatiques associés au mutant Z. Toutefois, ces facteurs génétiques restent à être élucidés.

**Méthodes:** Nous avons développé une approche innovante combinant le séquençage d'exome à partir d'ADN de patients (cohorte POLYGEN-DEFI-ALPHA) et le crible génétique à partir du modèle levure *S. cerevisiae*, afin d'identifier et caractériser les gènes impliqués dans les dommages hépatiques associés au déficit en 1AT.

**Résultats:** À partir du crible génétique, nous avons identifié HRD1, protéine impliquée dans la dégradation associée au réticulum endoplasmique (ERAD), comme inducteur de la toxicité associée au mutant Z-1AT. Le séquençage d'exome effectué à partir d'ADN de patients homozygote ZZ a permis d'identifier deux variants associés aux dommages hépatiques: HFE H63D et HERPUD1 R50H. La caractérisation et la validation fonctionnelle au moyen de modèles cellulaires humains du déficit en 1AT a permis de démontrer que l'altération de la voie de signalisation ERAD ainsi que l'expression du variant HFE H63D diminuent à la fois la prolifération et la viabilité cellulaire et entraînent une hyperactivation de l'Unfolded Protein Response (UPR).

**Conclusion:** Ce puissant "pipeline expérimental", nous a permis d'identifier et de valider fonctionnellement deux gènes impliqués dans les dommages hépatiques associés au mutant Z-1AT. Cette étude pilote améliore notre compréhension sur les facteurs génétiques impliqués dans le déficit en 1AT et met en évidence l'UPR comme cible thérapeutique potentielle pour le traitement des maladies du foie associées au déficit en 1AT. Enfin, ces résultats appuient un séquençage à plus grande échelle des variants HERPUD1 R50H et HFE H63D dans le sous-groupe de patients atteints de déficit en 1AT et à risque de développer une cirrhose.





Jeudi 05 octobre 2017 - 09h42

---

Résumé n° CO-017

*L'arginosuccinate synthétase 1 (ASS1): un marqueur des adénomes hépatocellulaires inclassés et du risque de saignement.*

*E. Henriot, A. Abou Hammoud, J.W. Dupuy, B. Dartigues, Z. Ezzoukry, N. Dugot-Senant, T. Leste-Lasserre, N. Pallares-Lupon, M. Nikolski, B. Le Bail, J.F. Blanc, C. Balabaud, P. Bioulac-Sage, AA. Raymond, F. Saltel (Bordeaux)*

---

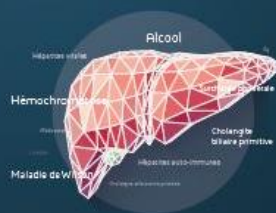
Les adénomes hépatocellulaires (HCA) sont des tumeurs bénignes rares divisées en trois sous-groupes définis par des caractéristiques pathologiques et moléculaires; les HNF1A (H-HCA), les mutés b-caténine (b-HCA) et les inflammatoires (IHCA). Dans le cas des HCA inclassés (UHCA), ils sont actuellement identifiés par défaut et associés à un risque de saignement qui constitue un vrai problème clinique.

**Objectif:** L'objectif de cette étude était d'explorer le protéome des UHCA dans le but d'identifier un biomarqueur spécifique de ce sous-groupe.

**Méthodologie:** Après microdissection laser de la partie tumorale (T) et non tumorale (NT), à partir de coupes de tissus issues de HCA, fixées au formol et incluses en paraffine (FFPE); nous avons procédé à une analyse par spectrométrie de masse pour comparer les niveaux d'expression protéique de la partie T et NT. Ceci a été réalisé à partir de H-HCA, IHCA, b-HCA et UHCA.

**Résultats:** L'utilisation de cette méthodologie nous a permis de rechercher les protéines spécifiquement dérégulées au niveau des UHCA. Nous avons démontré que le profil protéique nous permet de discriminer les différents sous-groupes de HCA, ceci en mesurant les biomarqueurs connus de chacun d'entre eux. En parallèle, nous avons mis en évidence une activation de la voie de synthèse de l'arginine associée à une surexpression de l'argininosuccinate synthétase 1 (ASS1) et de l'arginosuccinate lyase (ASL), spécifiquement dans les UHCA. Une analyse de l'expression de ASS1 par immunohistochimie a permis d'identifier l'ensemble des cas UHCA testés, parmi lesquels 64,7% présentent des manifestations cliniques de saignement. De manière intéressante, nous avons pu établir que le lien ASS1-risque hémorragique n'est pas restreint aux UHCA, mais il est aussi présent au niveau des HCA inflammatoires.

**Conclusion:** Les UHCA-ASS1+ associés à un aspect morphologique typique définissent un sous-groupe à part entière à un fort risque hémorragique.



Jeudi 05 octobre 2017 - 11h15

Résumé n° CO-018

*Taux élevés de RVS après 8 ou 12 semaines de traitement pangénotypique par Glecaprevir/Pibrentasvir: analyse poolée de l'efficacité et de la sécurité chez les patients atteints par le VHC de génotype 1 à 6 sans cirrhose.*

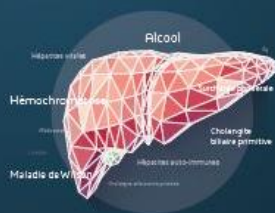
*M. Puoti, G. Foster, S. Wang, D. Mutimer, E. Gane, C. Moreno, TT. Chang, SS. Lee, R. Marinho, JF. Dufour, S. Pol, C. Hézode, SC. Gordon, SI. Strasser, PJ. Thuluvath, R. Liu, T. Pilot-Matias, M. Federico (Milan, Londres, North Chicago, Birmingham, Auckland, Bruxelles, Tainan, Calgary, Lisbonne, Bern, Paris, Créteil, Detroit, Sydney, Baltimore)*

**Introduction:** Les antiviraux pangénotypiques à action directe (AAD) Glecaprevir (anciennement ABT-493; inhibiteur NS3 /4A développé par AbbVie et Enanta) et Pibrentasvir (anciennement ABT-530; inhibiteur NS5A) sont co-formulés dans le traitement G/P, sans interféron (IFN) ni ribavirine (RBV). Dans 7 essais cliniques de phase 2/3, G/P a permis d'obtenir des taux de RVS12 de 92 à 100% pour les six génotypes (G) majeurs de VHC. Nous présentons ici une analyse combinée de ces études sur l'efficacité de 8 et 12 semaines de traitement par G/P chez des patients non cirrhotiques infectés par le VHC de génotype 1 à 6.

**Méthodes:** Les données ont été poolées à partir des études de phase II (SURVEYOR I et II) et de phase III (EXPEDITION 4 et ENDURANCE 1, 2, 3 et 4). Les patients atteints d'une infection chronique par le VHC de G1 à 6 sans cirrhose ont reçu G/P sans RBV pendant 8 ou 12 semaines. Les patients étaient soit naïfs de traitement soit prétraités par des traitements comprenant de l'IFN ou du Sofosbuvir. Les patients prétraités avec un AAD autre que SOF étaient exclus. L'efficacité a été évaluée par le taux de réponse virologique soutenue (ARN du VHC <limite inférieure de quantification) 12 semaines après la fin du traitement (RVS12). La tolérance a été évaluée chez tous les patients.

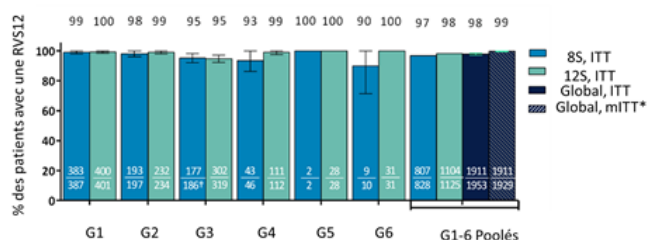
**Résultats:** Au total, 1981 patients non-cirrhotiques ont été inclus et 1975 ont reçu G/P. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau. Les taux de RVS 12 selon la durée du traitement et le génotype, à l'exclusion de 22 patients traités pendant 16 semaines, sont présentés dans la Figure. Dans la population en ITT, 1911/1953 (98%) des patients ont atteint la RVS12, avec des taux comparables de 97% et 98% chez les patients traités respectivement pendant 8 et 12 semaines. Pour tous les génotypes, il y a eu 4 échappements thérapeutiques (0,2%), 14 rechutes (0,7%) et 11 arrêts de traitement (0,6%). G/P était bien toléré. Les interruptions de traitements liées à des événements indésirables (EI), les EI graves liés aux AAD et les anomalies de laboratoire de grade 3 ou supérieures étaient rares.

Tableau	
Caractéristiques	G/P N=1975
Homme, n (%)	1053 (53)
Caucasien, n (%)	1575 (80)
Age, médian (intervalle), année	53 (19-84)
IMC, médian (intervalle), kg/m2	25.5 (17.3-65.7)
Naïf de traitement, n (%)	1458 (74)
ARN VHC, médian (intervalle), log10 IU/mL	6.2 (0.7-7.8)
<b>Stade de Fibrose, n (%)</b>	
F0-F1	1591 (81)
F2	153 (8)
F3	227 (11)



**Conclusion:** G/P permet d'atteindre des taux élevés de RVS12 pour les différents génotypes, indépendamment de l'existence d'un traitement antérieur ou de la durée du traitement. Les résultats de cette analyse poolée suggèrent que le schéma G/P pendant 8 semaines, sans IFN et sans RBV, peut être une option efficace chez les patients non cirrhotiques infectés par le VHC de génotype 1 à 6.

Figure: Efficacité de G/P 8 vs 12 semaines



\*mITT= Analyse en Intention de Traiter modifiée, exclut les patients ayant un échec non virologique  
 †Aucun patient prétraité avec une infection du VHC de G3 inclus dans le bras 8 semaines

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :

AbbVie a parrainé les études, contribué à leurs conceptions, à la collecte, à l'analyse, à l'interprétation des données, et a participé à l'écriture, à l'examen et à l'approbation de l'abstract. Tous les auteurs ont eu accès aux données pertinentes. Puoti: Subventions: Gilead, MSD; Consultant: AbbVie, BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Gilead, MSD, and Roche; support de recherche: Gilead, MSD, orateur (National ou International): AbbVie, BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Gilead, MSD, et Roche,

Foster: Subventions: AbbVie, BMS, Merck, Roche/Genentech, Gilead, Novartis, Janssen, Consultant: AbbVie, Vertex, BMS, Merck, Roche/Genentech, Gilead, GSK, Janssen, Virco, Novartis,

Wang: employé d'AbbVie pouvant détenir des actions

Mutimer: Consultant: AbbVie Inc., Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, et Merck,

Gane: Consultant: AbbVie, Gilead, Achillion, Idenix, Novartis, Roche, Merck, Janssen,

Moreno: subventions: AbbVie, BMS, Gilead Sciences, Janssen; Consultant: AbbVie, Gilead Sciences, Janssen, MSD, Bristol-Myers Squibb

Chang: Investigateur d'études cliniques sponorisées par AbbVie

Lee: Consultant: AbbVie Inc., Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Idenix Pharmaceuticals, Janssen Pharmaceuticals Inc., Merck & Co, Roche, et Vertex Pharmaceuticals; orateurs (National et International): Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck & Co, Roche, et Vertex Pharmaceuticals,

Marinho: Subventions: Bayer; Orateur (National et International): AbbVie, Gilead, Bristol-Myers Squibb, Merck, comités scientifiques: AbbVie, Bayer, Gilead, Bristol-Myers Squibb, Genfit, Gilead, Intercept, Merck, et Novartis,

J.-F. DuFour: Comités scientifiques: Abbvie, Bayer, BMS, Falk, Genfit, Gilead Science, Intercept, Lilly, Merck, Novartis.

Orateur: Abbvie, Bayer, BMS, Genfit, Gilead Science, Novartis; Subventions: Bayer.

Pol: Consultant: AbbVie Inc., Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis Pharmaceuticals, Roche, Achillion; Orateur (National et International): AbbVie Inc., Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis Pharmaceuticals, Roche, Achillion,

Hezode : Consultant: AbbVie, BMS, Gilead, Janssen Pharmaceuticals, MSD, Roche; Orateur (National et International): AbbVie, BMS, Gilead, Janssen Pharmaceuticals, MSD, Roche

Gordon: Subventions: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Intercept, Merck, Consultant: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, CVS Caremark, Gilead, Merck

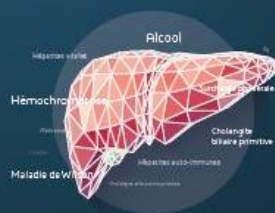
Strasser: Orateurs (National ou International): AbbVie, Gilead, BMS, and MSD, Other: Advisory Board: AbbVie, Gilead, BMS, MSD, et Roche,

Thuluvath: Subvention: AbbVie, Gilead, and Bristol-Myers Squibb; Orateur (National et International): AbbVie and Gilead,

R. Liu: employé d'AbbVie pouvant détenir des actions

T. Pilot-Matias: employé d'AbbVie pouvant détenir des actions

Mensa: employé d'AbbVie pouvant détenir des actions



Jeudi 05 octobre 2017 - 11h27

### Résumé n°CO-019

*Magellan-1, partie 2 : glécaprévir et pibrentasvir pendant 12 ou 16 semaines chez les patients avec une infection chronique du VHC de génotypes 1 ou 4 en échec d'un traitement antérieur par un antiviral à action directe.*

*F. Poordad, S. Pol, A. Asatryan, M. Buti, D. Shaw, C. Hézode, J. Lalezari, F. Felizarta, RW. Reindollar, SC. Gordon, S. Pianko, MW. Fried, DE. Bernstein, J. Gallant, CW. Lin, Y. Lei, TI. Ng, T. Pilot-Matias, J. Kort, F. Mensa (San Antonio, Paris, North Chicago, Barcelona, Adelaide, Créteil, San Francisco, Bakersfield, Statesville, Detroit, Caulfield South Victoria, Chapel Hill, Manhasset, Santa Fe)*

**Introduction :** Les patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) en échec virologique après un traitement par un antiviral à action directe (AAD) peuvent avoir une réponse réduite à un traitement ultérieur. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement spécifiquement indiqué pour les patients en échec d'un inhibiteur de NS5A. Nous avons mené une étude pour évaluer l'efficacité et la tolérance du Glécaprévir (GLE, issu de la recherche AbbVie et Enanta) et Pibrentasvir (PIB) pendant 12 ou 16 semaines chez des patients infectés par le VHC en échec virologique à au moins un traitement antérieur contenant un inhibiteur de la NS5A et/ou un inhibiteur de la protéase (IP) NS3/4A.

**Méthodes :** La partie 2 de MAGELLAN-1 est une étude randomisée, en ouvert. Les patients atteints d'une infection chronique par le VHC de G1 ou G4 en échec antérieur d'un AAD de type NS5A et/ou IP NS3/4A, avec ou sans cirrhose compensée, ont été randomisés 1:1, stratifiés sur le génotype et sur l'expérience antérieure aux AAD, pour recevoir 12 ou 16 semaines de GLE/PIB co formulé (G/P; 300/120 mg). Les principaux critères d'évaluation étaient la tolérance (pour tous les patients ayant reçu au moins 1 dose du médicament étudié) et le pourcentage de patients atteignant une réponse virologique soutenue (ARN VHC <15 UI / mL) à la semaine 12 post-traitement (RVS12).

**Résultats :** Au total, 91 patients ont été inclus: 44 ont reçu 12 semaines de G/P et 47 ont reçu 16 semaines de traitement. La majorité des patients étaient des hommes (70%), avec un IMC moyen de 29,3kg/m<sup>2</sup> et une charge virale moyenne à l'inclusion de 6,1 log<sub>10</sub> UI/mL. Au total, 74% des patients avaient une infection du VHC de G1a, 21% de G1b et 4% de G4. 30% des patients avaient une cirrhose compensée et les données démographiques à l'inclusion étaient bien réparties entre les bras de l'étude. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le **tableau**. Dans l'ensemble, la RVS12 a été atteinte par 89% (39/44) et 91% (43/47) des patients qui ont reçu respectivement 12 et 16 semaines de G/P. La majorité des événements indésirables (EI) ont été de gravité légère et aucun patient n'a interrompu son traitement en raison d'EI. Les céphalées étaient le seul EI présent chez ≥ 10% des patients. Aucune élévation de grade 3+ des alanine/aspartate aminotransférases ou de la bilirubine n'a été observée. Les données sur la résistance virale seront disponibles lors de la présentation.

**Conclusion :** Le retraitement avec G/P chez les patients infectés par le VHC de G1 ou G4, avec ou sans cirrhose compensée, en échec antérieur d'AAD a entraîné des taux globaux élevés de RVS12. Le traitement était bien toléré sans anomalie biologique significative ni interruption due à des événements indésirables.

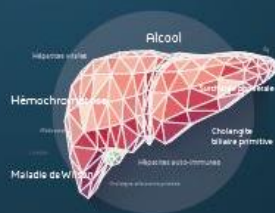


Tableau. Le critère d'évaluation de l'efficacité pour 12 ou 16 semaines de G/P

Sous-groupe, n/N (%)	G/P	G/P
	12 semaines N = 44	16 semaines N = 47
<b>RVS12 Total</b>	<b>39/44 (89%)</b>	<b>43/47 (92%)</b>
Raisons de la non-réponse		
Echec virologique en cours de traitement	1/44 (2%)	4/47 (9%)
Rechute virologique	4/44 (9%)	0
RVS12 après échec antérieur à un AAD		
IP NS3 seul <sup>†</sup>	14/14 (100%)	13/13 (100%)
Inhibiteur <sup>‡</sup> NS5A seul	14/16 (88%)	17/18 (94%)
IP NS3 + inhibiteur <sup>‡</sup> NS5A	11/14 (79%)	13/16 (81%)

G/P=Co formulation de glecaprevir et pibrentasvir ; NS=protéine non structurale ; IP=inhibiteur de protéase ; RVS12= réponse virologique soutenue à la semaine 12 post-traitement

\* Les patients ont échoué avec les traitements précédents : telaprevir or boceprevir + pegIFN/RBV, SMV + SOF ou pegIFN/RBV, ou plusieurs IP

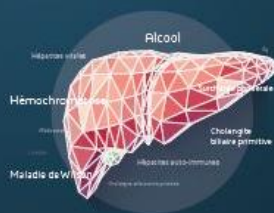
† Les patients ont échoué avec un traitement antérieur : SOF/LDV or DCV + pegIFN/RBV

‡ Les patients ont échoué avec un traitement antérieur : OBV/PTV/r ±DSV, DCV+ASV, ou d'autres combinaisons.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :

AbbVie a parrainé les études, contribué à leur conception, à la collecte, à l'analyse, à l'interprétation des données, et a participé à l'écriture, à l'examen et à l'approbation de l'abstract. Tous les auteurs ont eu accès aux données pertinentes.

**A Asatryan, CW Lin, Y Lei, TI Ng, J Kort, T Pilot-Matias, and F Mensa:** Employés d'AbbVie et peuvent détenir des actions ou des stock-options. **C Hézode:** Orateur/consultant/investigateur: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck. **S Pol:** Orateur: GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Janssen, Gilead, Roche, MSD, Sanofi, Novartis, Vertex, AbbVie; Grants: Bristol-Myers Squibb, Gilead, Roche, MSD; Advisory Board: GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Janssen, Gilead, Roche, MSD, Sanofi, Novartis, Vertex, AbbVie. **F Poordad:** Subvention/Soutien à la recherche: AbbVie, Achillion Pharmaceuticals, Anadys Pharmaceuticals, Biolex Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Genentech, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Globelimmune, Idenix Pharmaceuticals, Idera Pharmaceuticals, Intercept Pharmaceuticals, Janssen, Medarex, Medtronic, Merck, Novartis, Santaris Pharmaceuticals, Scynexis Pharmaceuticals, Vertex Pharmaceuticals, ZymoGenetics; Orateur: Gilead, Kadmon, Merck, Onyx/Bayer, Genentech, GSK, Salix, Vertex; Consultant/advisor: AbbVie, Achillion Pharmaceuticals, Anadys Pharmaceuticals, Biolex Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Globelimmune, Idenix, Merck, Novartis, Tibotec/Janssen, Theravance, Vertex. **M Buti:** Advisory board/Orateur: Gilead, AbbVie, Merck, Janssen. **D Shaw:** Rien à divulguer. **J Lalezari:** Soutien à la recherche: AbbVie, Merck, Gilead, Bristol-Myers Squibb, Tobira, Janssen, Intercept, ViiV, Calimmune, Sangamo, Novira, Genocoea, Tai Med, Bavarian Nordic, Pfizer, Cytodyn. **F Felizarta:** Subvention/Soutien à la recherche: AbbVie, Gilead, Janssen, Merck, Bristol-Meyers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Vertex, Roche; Formation: AbbVie, Gilead, Janssen, Merck. **RW Reindollar:** Soutien à la recherche: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Cepheid, Gilead, Intercept, Janssen; Consultant/Orateur: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen. **SC Gordon:** Consultant: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, CVS Caremark, Gilead, Merck; Soutien aux subventions: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Intercept, Merck. **S Pianko:** Investigateur: AbbVie. **MW Fried:** Subvention/Soutien à la recherche: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck; Consultants: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Intercept, Janssen, Merck. **DE Bernstein:** Soutien à la recherche: AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, Merck, Genentech; Consultant/Orateur: AbbVie, Gilead, Merck. **J Gallant:** Soutien à la recherche: AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck, Sangamo Biosciences, ViiV Healthcare/GlaxoSmithKline; Consultant: Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Sangamo Biosciences, Theratechnologies, ViiV Healthcare/GlaxoSmithKline.



Jeudi 05 octobre 2017 - 11h39

---

Résumé n° CO-020

*Absence d'augmentation à 2 ans du risque de survenue de carcinome hépatocellulaire après un traitement antiviral oral contre l'hépatite C dans la cohorte ANRS CO22 HEPATHER.*

F. Carrat (Paris)

---

**Contexte** : Notre objectif était d'étudier l'incidence de carcinome hépatocellulaire (CHC) *de novo* dans la cohorte ANRS CO22-HEPATHER, en comparant les patients traités par antiviraux directs (AAD) aux patients non traités.

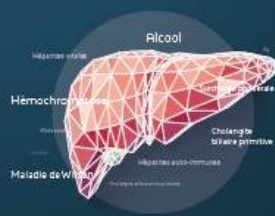
**Méthodes** : Entre le 7 août 2012 et le 31 décembre 2016, 12157 patients avec une hépatite chronique C ont été inclus dans la cohorte. Ont été exclus les patients avec une coinfection B, des antécédents de CHC, de cirrhose décompensée ou de transplantation hépatique, les patients ayant reçu un traitement par interféron-ribavirine +/- inhibiteurs de protéase de première génération et ceux sans aucune donnée de suivi au 1<sup>er</sup> Janvier 2016. Nous avons utilisé un modèle de Cox pondéré par l'inverse de la probabilité pour estimer l'effet du traitement sur le risque de CHC. Les poids utilisés dans le modèle de Cox étaient obtenus à partir de modèles logistiques prédisant le traitement par AAD ou la fin du suivi, en fonction de l'ensemble des covariables mesurées à l'entrée dans la cohorte et en fonction de la période. Nous avons également exploré un effet variant dans le temps depuis la première prise d'AAD pour prendre en compte la latence potentielle d'effet du traitement.

**Résultats** : Au 1<sup>er</sup> Janvier 2016, un total de 8155 patients a été inclus dans l'analyse, 5976 ayant reçu un traitement par AAD depuis leur entrée dans la cohorte et 2179 n'en ayant pas reçu. La durée médiane (Interquartile-IQR) de suivi était de 20 mois (16-31 mois). La durée médiane entre entrée dans la cohorte et première prise de traitement chez les patients traités était de 2 (0-10) mois. Une cirrhose à l'entrée dans la cohorte était présente chez 43% des patients traités et 7% des patients non traités; la distribution des génotypes du VHC, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 était 66%, 7%, 12%, 13%, 2%, respectivement; 46% des patients étaient naïfs de traitement à l'entrée dans la cohorte. De très nombreux facteurs étaient retrouvés associés à la mise sous traitement par AAD (incluant cirrhose, âge, sexe, naïf de traitement O/N) et furent utilisés pour calculer les poids. Cent soixante-neuf CHC *de novo* ont été décrits après l'inclusion. L'analyse non pondérée montrait une augmentation du risque de CHC associé au traitement par AAD : Hazard Ratio (HR) = 3,7 (IC 95%= 2,6-5,4) mais après pondération, le risque de CHC n'était pas différent entre patients traités et non traités : HR=1.0 (IC 95%CI= 0,7-1,5). Sur les deux premières années, nous n'avons pas identifié de modification d'effet dans le temps et en particulier, pas d'augmentation du risque pendant les 6 premiers mois suivant la première prise de traitement.

**Conclusion** : En utilisant une méthode adaptée à l'analyse de données observationnelles, le risque de CHC n'était pas augmenté (ni diminué) chez les patients traités par AAD par rapport aux patients non traités. La durée de suivi doit être prolongée chez tous ces patients, pour détecter des effets positifs ou négatifs à long terme sur le risque de CHC.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :

La cohorte ANRS CO22 Hepather est supportée par MSD, Janssen, Gilead, BMS, Roche, Abbvie et conduit en collaboration avec l'AFEF.



Jeudi 05 octobre 2017 - 11h51

### Résumé n° CO-021

#### *Pas de réactivation du Virus de l'hépatite B chez des greffés hépatiques co-infectés traités par antiviraux directs pour récurrence de l'hépatite C sur le greffon (Cohorte ANRS CO23 CUPILT)*

L. Mouna, E. Rossignol, M. Tateo, J.C. Duclos-Vallée, C. Duvoux, F. Durand, A. Tran, S. Radenne, V. Canva, P. Houssel-Debry, J. Dumortier, F. Conti, V. De Ledinghen, V. Leroy, N. Kamar, V. Di Martino, C. Moreno, D. Botta-Fridlund, L. D'Alteroche, P. Lebray, P. Perré, C. Besch, C. Silvain, F. Habersetzer, M. Debette-Gratien, A. Abergel, A. Diallo, D. Samuel, AM. Roque-Afonso, GP. Pageaux (Villejuif, Rennes, Créteil, Clichy, Nice, Lyon, Lille, Paris, Bordeaux, Grenoble, Toulouse, Besançon, Bruxelles, Marseille, Tours, La Roche Sur Yon, Strasbourg, Poitiers, Limoges, Clermont-Ferrand, Montpellier)

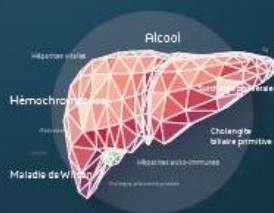
Le virus de l'hépatite C (VHC) est connu pour inhiber la réplication du virus de l'hépatite B (VHB). La levée de cette inhibition a été rapportée après traitement du VHC par interféron ou par des associations d'antiviraux directs (AVD). La transplantation hépatique (TH) est un modèle unique pour évaluer ce risque de réactivation en raison de l'immunosuppression qui pourrait favoriser la réplication du VHB chez les patients ne recevant pas de prophylaxie anti-VHB. L'objectif de cette étude était l'évaluation du risque de réactivation virale après TH chez des patients co-infectés VHC-VHB et traités par AVD pour récurrence virale C sur le greffon hépatique.

**Méthodes:** D'octobre 2013 à novembre 2015, 699 transplantés hépatiques ont été inclus dans la cohorte prospective et multicentrique CUPILT (ANRS CO23). Pour cette étude, nous avons inclus 241 patients ayant au moment de la greffe une positivité pour l'AgHBs ( $n=18$ ) ou pour les anticorps anti-HBc ( $n=223$ ) et ayant reçu des AVD pour une récurrence virale C (sofosbuvir associé à daclatasvir, simeprevir ou ledipasvir +/- ribavirine). La charge virale VHB et les transaminases (ALAT) ont été mesurées à baseline, en fin de traitement et à 12 semaines (S12) après la fin du traitement.

**Résultats:** Le taux de réponse virologique soutenue était de 96.5 %. Une baisse du taux de transaminases a été observé au cours du suivi avec (moyenne +/- SD)  $82\pm 76$ ,  $27\pm 23$  and  $25\pm 18$  IU/ml à baseline, fin de traitement et suivi à S12, respectivement.

Sept patients ont eu une virémie VHB détectable au cours du suivi (2.9%). Aucun n'a présenté d'élévation significative des transaminases. Parmi ces 7 patients, 3 sujets anti-HBc+ à la greffe avaient une charge virale indétectable à baseline (chez 2 d'entre-eux la virémie était transitoirement détectable et le 3<sup>ème</sup> avait une faible charge virale au dernier point de suivi et est décédé de cause non hépatique), et 4 sujets avaient une charge virale détectable à baseline. Parmi ces 4 patients, 2 avaient un AgHBs+ à la greffe et 2 des anti-HBc+. Les 2 patients AgHBs+ à la greffe étaient sous prophylaxie par ténofovir à baseline et ont positivement transitoirement la virémie VHB. Parmi les 2 sujets anti-HBc+ à la greffe, l'un avait une virémie VHB élevée à baseline et l'entécavir a été introduit à réception du résultat. Malgré une réponse virologique, ce patient a nécessité une 2<sup>ème</sup> TH. Ce patient avait été transplanté avec un greffon anti-HBc+ et ne recevait pas de prophylaxie. Le 2<sup>nd</sup> patient a présenté une faible charge virale tout au long du suivi ; de nombreuses mutations dans le gène S contribuent à la non détection de l'AgHBs.

**Conclusion:** Dans cette cohorte de transplantés hépatiques co-infectés VHC-VHB et traités par antiviraux directs pour récurrence du VHC, il n'a pas été observé d'hépatite, et on note des virémies VHB transitoires sans conséquence clinique et non influencées par la mise sous AVD. Toutefois, il apparaît nécessaire d'évaluer la charge virale VHB avant d'initier le traitement du VHC par AVD, pour une prise en charge appropriée.



Jeudi 05 octobre 2017 - 12h03

Résumé n° CO-022

*L'éradication virale C diminue la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients avec cirrhose virale C compensée : données de la cohorte prospective ANRS CO12 CirVir.*

*L. Blaise, P. Cacoub, P. Nahon, R. Layese, V. Bourcier, C. Cagnot, P. Marcellin, D. Guyader, S. Pol, D. Larrey, F. Roudot-Thoraval, E. Audureau (Bondy, Paris, Créteil, Clichy, Rennes, Montpellier)*

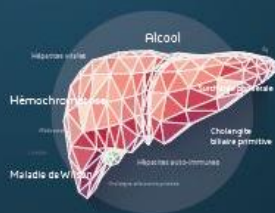
**Introduction et objectifs :** La réponse virologique soutenue (RVS) après traitement de l'hépatite C diminue la mortalité des patients cirrhotiques, qu'elle soit ou non liée au foie. Les objectifs de l'étude étaient d'identifier des facteurs de risques et de déterminer le rôle de la réponse virologique soutenue sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (ECM), chez des patients ayant une cirrhose virale C compensée inclus dans la cohorte CirVir.

**Méthodes :** Les patients ont été inclus dans 35 centres en France entre 2006 et 2012, et remplissaient les critères d'inclusion suivants : (a) cirrhose histologiquement prouvée, (b) score de Child-Pugh A, (c) virémie positive, (d) pas d'antécédent de décompensation hépatique préalable, et ont été suivis prospectivement. Tous les patients ont reçu un traitement antiviral C après inclusion. Les ECM comprenaient les accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, artérite oblitérante, arrêt cardiaque et mort d'origine cardio-vasculaire. La RVS, définie par une virémie négative 12 semaines après la fin du traitement, était considérée comme une co-variable dépendante du temps et son effet sur la survenue d'ECM a été évaluée statistiquement par la méthode de régression de Cox.

**Résultats :** Entre 2006 et 2012, 878 patients ont été inclus et 62 (7.1%) d'entre eux ont présenté un nombre total de 79 ECM après un suivi médian de 57.5 mois. La survie globale était de 60.1% à 5 ans versus 87.5% dans le groupe d'ayant pas présenté d'ECM ( $p < 0.001$ ). Les causes de décès chez les patients ayant présenté un ECM étaient liée à leur maladie cardiovasculaire dans 7/22 cas (31.8%), à une insuffisance hépatique dans 5 cas (22.7%) et à un carcinome hépatocellulaire dans 3 cas (13.6%). Les principaux facteurs prédictifs de survenue d'ECM étaient l'origine asiatique (HR=7.25 [1.98; 18.90],  $p=0.006$ ), un antécédent d'ECM (HR=5.43 [2.17; 11.38],  $p < 0.001$ ), une hypertension artérielle (HTA) (HR=2.66 [1.61; 4.42],  $p < 0.001$ ), un diabète (HR=2.01 [1.17; 3.36],  $p=0.013$ ), un tabagisme actif (HR=1.86 [1.03; 3.41],  $p=0.041$ ), un taux d'albumine sérique bas (HR=3.02 [1.61; 5.32],  $p < 0.001$ ), une bilirubine totale élevée (HR=2.10 [1.23; 3.51],  $p=0.007$ ) et un taux de plaquettes bas (HR=2.11 [1.17; 3.85],  $p=0.013$ ). A la fin du suivi, une RVS était constatée chez 4 patients (6.9%) ayant présenté un ECM alors que 302 soit 37.8% des patients n'ayant pas fait d'ECM avaient une RVS (HR=0.39 [0.13; 0.95],  $p=0.036$ ). En analyse multivariée, la RVS était associée à une diminution du risque d'ECM (HR=0.35 [0.09; 0.97],  $p=0.044$ ), et les facteurs prédictifs de survenue d'un ECM étaient l'origine asiatique, l'HTA, le tabagisme actif et le taux d'albumine sérique bas.

**Conclusion :** Chez les patients cirrhotiques compensés, l'origine asiatique, l'HTA, le tabagisme et l'albumine sérique basse sont des facteurs prédictifs indépendants de survenue d'événements cardiovasculaires. La RVS est associée à une diminution de la survenue des événements cardiovasculaires.





Judi 05 octobre 2017 - 12h15

### Résumé n°CO-023

#### *La réponse virologique n'empêche pas la fibrose de progresser chez les patients transplantés ayant une hépatite fibrosante et cholestatique: résultats de la cohorte ANRS CO23 CUPILT*

M. Sebagh, C. Fougerou, GP. Pageaux, V. Leroy, J. Dumortier, S. Radenne, C. Silvain, P. Lebray, P. Houssel-Debry, C. Cagnot, E. Rossignol, H. Danjou, A. Veislinger, D. Samuel, JC. Duclos-Vallee, A. Coilly (Le Kremlin-Bicêtre, Rennes, Montpellier, Grenoble, Lyon, Poitiers, Paris, Villejuif)

**Introduction :** Le virus de l'hépatite C peut récidiver après transplantation hépatique (TH) sous une forme sévère appelée hépatite fibrosante et cholestatique (HFC). Historiquement, celle-ci conduisait à une progression rapide de la fibrose, associée à une survie médiocre du patient et du greffon. Le pronostic a radicalement changé grâce aux antiviraux directs (AVD). Dans un précédent travail, nous avons montré que les patients ayant une HFC guérissaient dans 95,7% des cas et tous étaient vivants avec un recul de 12 semaines. Le but de cette étude est de décrire l'évolution clinico-biologique à plus long terme ainsi que les caractéristiques histologiques après traitement.

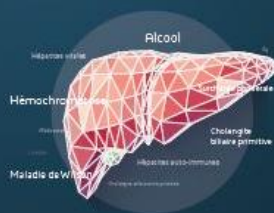
**Patients et Méthodes :** La cohorte ANRS CO23 CUPILT a inclus 699 patients transplantés hépatiques ayant une récurrence du VHC, traitée par AVD de 2<sup>ème</sup> génération. Pour cette étude, les patients devaient avoir une HFC histologiquement prouvée et deux biopsies, une avant et une après traitement. La relecture histologique a été effectuée par un seul expert, en aveugle de l'histoire clinique.

**Résultats :** Dix-sept patients ont été inclus (hommes: 71%, âge médian 55 ans [49-60], coinfectés par le VIH: n=4 (23,5%)), majoritairement infectés par un génotype 1(94.1%). Le temps médian entre la TH et le diagnostic d'HFC était de 6,0 mois [3,1-19,3]. Le traitement débutait 11,1 mois [3,8-21,4] en post-TH, par sofosbuvir et inhibiteur de NS5A, associés à la ribavirine pour 13 patients. Le MELD médian à l'inclusion était de 15,9 (56,3%) patients avaient un score MELD>15.

Le taux de RVS12 était de 94,1% (une rechute à la semaine 4 après arrêt de sofosbuvir+ribavirine). Un patient est décédé de récurrence de CHC à 10 mois et un patient a été retransplanté à 4 mois post-TH malgré la RVS. Les délais entre les biopsies pré et post-traitement et la fin du traitement et la biopsie post-traitement étaient de 12,4 mois [11,2-18,9] et 5,3 mois [0,6-6,7], respectivement.

Les stades de fibrose étaient F1, n=5, F2, n=9, F3-F4, n=3 et F1, n=2, F2, n=9, F3-F4, n=6 sur les biopsies de prétraitement et post-traitement, respectivement. En ce qui concernait l'évolution de la fibrose, 2 (12%), 5 (29%) et 10 (59%) patients se sont améliorés, stabilisés ou aggravés. L'activité diminuait chez 9 (53%) patients et était stable chez 7 (41%). Une ductopénie (de 27% à 56%) liée à un rejet chronique apparaissait chez 4 (24%) patients. Aucun signe de rejet aigu ni d'hépatite allo-immune n'a été observé. Les caractéristiques spécifiques d'HFC telles que la fibrose périsinusoïdale, la cholestase et la prolifération cholangiolaire ont toutes disparu.

**Conclusion :** Parmi 17 patients traités pour HFC, la fibrose progressait dans 59% des cas et 35% patients étaient cirrhotiques malgré la réponse virologique. Dans ce modèle unique où l'on dispose de biopsies avant et après traitement, on démontre que les réponses virologique et histologique peuvent ne pas être corrélées ce qui encourage à poursuivre la surveillance, même après guérison.



Jeudi 05 octobre 2017 - 12h27

---

Résumé n° CO-024

*Influence des antiviraux directs sur l'inscription et le devenir des candidats en attente de transplantation hépatique pour hépatite C en France*

*C. Antoine, C. Jasseron, A. Coilly, F. Conti, C. Duvoux, S. Dharancy (Saint Denis, Villejuif, Paris, Créteil, Lille)*

---

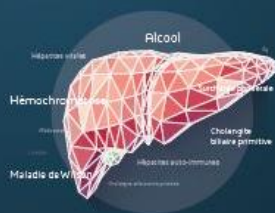
La seconde génération d'antiviraux directs (AVD) a profondément modifié la prise en charge des patients ayant une hépatite C en particulier ceux ayant cirrhose, décompensée ou non, et/ou compliquée de carcinome hépatocellulaire (CHC), permettant une guérison virologique dans plus de 90% des cas. Depuis 2013, ces molécules sont largement utilisées en France mais leur influence potentielle sur la liste d'attente nationale de transplantation hépatique (TH) n'a pas été, jusqu'à présent, évalué autrement que par modélisation.

**Objectifs :** Evaluer l'influence des AVD sur le taux d'inscription en liste d'attente et sur le devenir des candidats à la TH pour hépatite C.

**Patients and Méthodes:** Entre 2000 et 2016, 5580 patients candidats à la TH ont été inscrits en liste d'attente. Les candidats porteurs du VHC ont été étudiés spécifiquement dans une analyse centrée sur 1) la cinétique évolutive d'indication de TH au cours du temps, 2) le devenir en liste d'attente et 3) la survie à 1 an après TH.

**Résultats:** Le nombre de candidats inscrits pour cirrhose virale C a augmenté de 104% entre 2000 (n=194) et 2013 (n=395). Le CHC sur cirrhose virale C est devenu la 1<sup>ère</sup> indication devant la cirrhose décompensée, de 30% en 2006 à 54% des indications pour VHC en 2016. Depuis l'utilisation des AVD, les inscriptions pour re-TH pour récurrence virale C ont diminué de 35%. La mortalité sur liste d'attente a diminué de 7,4% en 2013 à 3,3% en 2016 soit 62%. Le taux de sortie de liste pour aggravation a diminué de 30% entre 2014 et 2016 alors que le taux de sortie de liste pour amélioration a augmenté de 82% entre la période 2011-2013 et 2014-2016. Le taux d'inactivation en liste d'attente est passé de 23% en 2013 à 60% en 2016. L'activité de TH pour cirrhose virale C concernait 20% de l'activité totale de TH en 2011 et a baissé à 16% entre 2014 et 2016. Enfin, la survie à 1 an post-TH a significativement augmenté entre les périodes 2010-2012 et 2013-2014.

**Conclusions:** Ces résultats suggèrent que les patients candidats à une TH pour hépatite C ont tiré bénéfice de l'utilisation large des AVD en France. La diminution des besoins de transplantation pour VHC pourrait contribuer à diminuer la mortalité en liste d'attente et les sorties de liste pour aggravation observées depuis 2 ans.



Jeudi 05 octobre 2017 - 16h00

Résumé n° CO-025

*Incidence du carcinome hépatocellulaire chez les patients ayant une cirrhose virale C traités par antiviraux directs: expérience de la cohorte ans cirvir.*

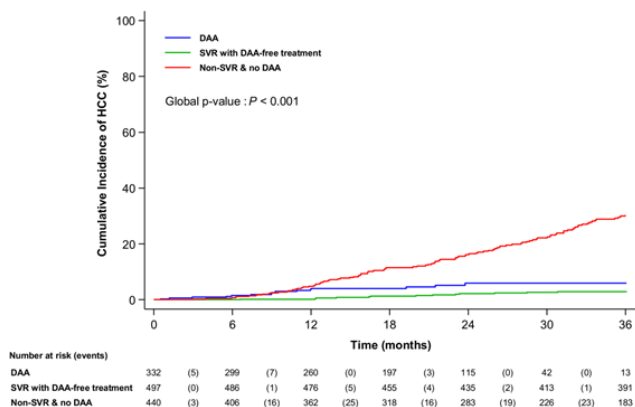
*P. Nahon, R. Layese, V. Bourcier, C. Cagnot, P. Marcellin, D. Guyader, S. Pol, D. Larrey, F. Roudot-Thoraval, E. Audureau (Bondy, Créteil, Paris, Clichy, Rennes, Montpellier)*

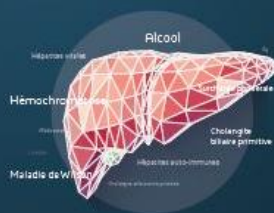
**Introduction:** Des rapports inquiétants sur l'incidence du CHC ont été communiqués suite à l'expérience initiale des agents antiviraux directs (DAA). Cette étude visait à évaluer l'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) après thérapie par DAA chez les patients atteints de cirrhose virale C compensée inclus dans la cohorte prospective multicentrique ANRS CO12 CirVir ainsi que les potentiels facteurs de confusion.

**Patients et Méthodes:** Les données ont été recueillies chez 1269 patients recrutés entre 2006 et 2012 dans 35 centres et prospectivement suivis. Les patients ont été classés en 3 groupes: les patients ayant reçu des DAA (groupe DAA, n=332, T0=date du traitement par DAA), les patients ayant atteint une SVR après un régime à base d'interféron (groupe SVR-inf, n=497, T0=date de traitement par interféron permettant une SVR), les patients non SVR qui n'ont jamais reçu de DAA (groupe non SVR, n=440, T0=inclusion). La compliance au dépistage a été définie par les taux de procédures d'imagerie réalisées divisé par le nombre théorique de procédures d'imagerie semi-annuelle.

**Résultats:** Après un suivi médian de 67,5 mois, 749 (59%) patients ont atteint une SVR. Par rapport au groupe SVR-inf, les patients ayant reçu des DAA étaient plus âgés (59,2 ans vs 55,5 ans, P<0,0001), plus souvent diabétiques (24,9% vs 16,3%, P=0,002), avaient plus fréquemment une hypertension portale endoscopique (35,5% vs 17,3 %, P<0,0001) et une insuffisance hépatique plus prononcée [temps de prothrombine: 85% vs 91%, bilirubine: 13 µmol/L contre 10 µmol/L, tous P<0,0001]. Au cours du suivi (fu), 200 (15,7%) patients ont développé un CHC [groupe DAA: 15 (4,5%), fu=21,2 mois], groupe SVR-inf: 30 (6,0%), fu=63,0 mois), non-SVR: 155 (35,2%), fu=42,5 mois), P<0,0001 pour fu]. Les incidences cumulatives à 3 ans étaient de 6,0% vs 2,9% vs 30,3% respectivement (P <0,0001, DAA vs SVR-inf: HR=2.03 [1.07; 3.83], P=0.030). Les caractéristiques des CHC étaient semblables au diagnostic. La médiane de réalisation des examens du dépistage était de 78.6% chez les patients DAA vs 91.7% et 100% dans les autres groupes (P=0,002). En analyse multivariée après exclusion des patients non-SVR, un antécédent de décompensation depuis l'inclusion et un taux basal d'AFP>7ng/mL étaient associées à la survenue du CHC. Afin de tenir compte des biais d'indication et des caractéristiques des patients, la méthode IPTW a confirmé l'absence d'effets des DAA sur la survenue du CHC (HR=1.23 [0.57; 2.66], P=0.61).

**Conclusions :** Les patients ayant une cirrhose virale C compensée sous DAA ont une incidence du CHC diminuée par rapport aux patients non guéris. Une augmentation dans les 12 premiers mois de cette incidence d'un facteur 2 est observée par rapport aux patients guéris par interféron, et peut s'expliquer par une cirrhose plus évoluée et une compliance aléatoire au dépistage avant la mise sous DAA.





Jeudi 05 octobre 2017 - 16h12

### Résumé n° CO-026

*Efficacité et tolérance de Livatag® (DT-Doxorubicine Nanoparticule) chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé intolérant ou ayant progressé après un ou plusieurs traitements systémiques incluant du sorafénib: résultats de l'étude de phase 3 ReLive*

*P. Merle, JM. Phelip, G. Pelletier, GP. Pageaux, Y. Touchefeu, F. Habersetzer, E. Nguyen-Khac, A. Tran, A. Gangloff, A. Abergel, C. Richou, JP. Zarski, F. Khemissa-Azouz, M. Debette-Gratien, M. Bouattour, B. Vasseur, P. Attali, R. Gérolami Santandrea, JP. Bronowicki, JF. Blanc (Lyon, Saint-Etienne, Villejuif, Montpellier, Nantes, Strasbourg, Amiens, Nice, Rouen, Clermont-Ferrand, Besançon, Grenoble, Perpignan, Limoges, Clichy, Paris, Marseille, Nancy, Pessac)*

**Introduction:** DT (Livatag) est une nanoformulation de doxorubicine conçue pour avoir une distribution préférentielle dans le foie. La cytotoxicité de Livatag est augmentée par rapport à la doxorubicine classique en étant moins sensible aux pompes du système de résistance multidrogues (MDR). L'objectif de l'étude ReLive est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de Livatag chez des patients atteints de CHC en échec d'un ou plusieurs traitements antérieurs ayant comporté du sorafénib.

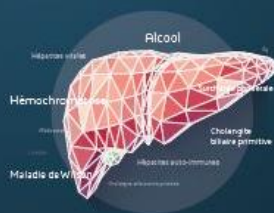
**Méthode:** ReLive est une étude internationale, ouverte, randomisée avec 3 groupes parallèles (1:1:1), avec un critère de stratification sur l'origine géographique (Europe vs USA vs Moyen Orient). Les patients étaient éligibles s'ils présentaient un CHC avancé ayant progressé ou intolérant au sorafénib et éventuellement d'autres traitements systémiques, sans cirrhose ou avec une cirrhose compensée (Child-Pugh A ou B7), ECOG 0-1 et une fonction cardiaque et pulmonaire adéquate. Tous les patients pouvaient recevoir les soins et/ou traitement de supports habituels. Les patients randomisés dans le groupe expérimental ont reçu du Livatag à 20mg/m<sup>2</sup> ou 30mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse continue sur 6 heures toutes les 4 semaines jusqu'à progression ou toxicité avec un maximum de doxorubicine en dose cumulée de 550mg/m<sup>2</sup>. Les patients randomisés dans le groupe contrôle pouvaient recevoir un traitement anticancéreux (sauf sorafénib) en fonction des habitudes des centres.

Le critère principal était la survie globale. Les critères secondaires étaient la survie sans progression et le taux de réponse objective par une évaluation indépendante suivant RECIST 1.1. La tolérance a été suivie en aveugle par un comité indépendant de l'étude. Un total de 390 patients était nécessaire pour démontrer une supériorité en survie globale par rapport au groupe contrôle avec une analyse pré spécifiée dans les deux groupes Livatag poolés et la population Child Pugh A.

**Résultats:** L'étude a été conduite dans 11 pays avec un total de 398 patients randomisés (Livatag 20mg/m<sup>2</sup>=131, Livatag 30mg/m<sup>2</sup>=133, Contrôle=134). L'âge médian était de 66 ans, 86% de sexe masculin, 92% caucasiens, ECOG 0/1/2 respectivement 56%/42%/2%. 72% étaient BCLC stage C, 83% Child Pugh A, 17% Child Pugh B. 76% ont reçu uniquement du sorafénib en première ligne de traitement systémique, 24% ont reçu 2 ou plusieurs lignes de traitement systémiques (sorafénib + autre(s) traitement(s)). A la date du 29 mai 2017, 33 patients étaient encore en cours de traitement.

**Conclusion:** L'objectif de cette étude de phase 3 est de déterminer si une nanoformulation intraveineuse de doxorubicine peut améliorer la survie chez des patients porteurs d'un CHC en deuxième ligne de traitement ou plus après échec d'un traitement antérieur ayant comporté du sorafénib. Les résultats d'efficacité seront présentés au congrès.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :  
Advisory Board of: Onxeo, Bayer, BMS, Lilly.



Jeudi 05 octobre 2017 - 16h24

Résumé n° CO-027

*Caractérisation phénotypiques des cholangiocarcinomes intra-hépatiques : l'intensité et la localisation de la réponse inflammatoire comme facteur pronostic ?*

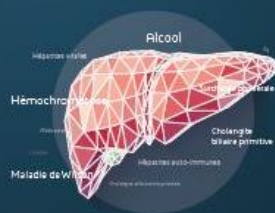
*L. Blaise, M. Albuquerque, N. Guedj, J. Cros, C. Neuzillet, V. Paradis (Bondy, Clichy)*

**Introduction :** Le cholangiocarcinome intra-hépatique (CCI) est une tumeur primitive hépatique rare mais dont l'incidence augmente, associé à un mauvais pronostic car souvent diagnostiqué tardivement. La réponse immunitaire anti-tumorale semble avoir une fonction majeure dans de nombreux cancers solides. L'objectif de l'étude était de caractériser cette réponse immunitaire et d'en évaluer l'impact pronostic dans un groupe de CCI opérés.

**Matériel et méthodes :** Cinquante cas de CCI réséqués à l'hôpital Beaujon entre 2003 et 2014 ont été étudiés. Une étude en immunohistochimie a été réalisée sur des lames de tissu inclus en paraffine utilisant les anticorps anti-pancytokeratine (panCK), anti-actine muscle lisse, anti-CA-9, anti-CD31, anti-CD8, anti-CD68, anti-PDL1. La fibrose était évaluée par marquage au Picrosirius. Ces lames étaient scannées et automatiquement analysées par un logiciel dédié (Apério). L'étude était réalisée sur l'ensemble du tissu tumoral présent sur la lame et sur une zone tumorale périphérique définie comme un anneau de 3mm d'épaisseur, soit l'interface tumeur-foie non tumoral. L'infiltration immunitaire était semi-quantifiée par double-lecture sur coloration HES standard.

**Résultats :** Les cas recueillis concernaient 22 hommes et 28 femmes, d'âge médian de 61 ans. Parmi eux, 20 patients (40%) avaient une hépatopathie chronique sous-jacente. La survie sans récurrence (SSR) médiane était de 23,6 mois et la survie globale de 47,3 mois. Alors que la taille tumorale (>8cm) et la présence de nodules satellites étaient associés à une diminution de la survie ( $p < 0.001$ ), un stroma abondant était associé à une augmentation de la survie sans récurrence ( $p = 0.03$ ). Une forte densité cellulaire tumorale dans la zone d'interface était associée à des tumeurs de plus grande taille ( $p = 0.006$ ) et à la présence d'embols vasculaires ( $p = 0.017$ ). L'inflammation intra-tumorale était associée à une meilleure survie lorsqu'elle était localisée à l'interface tumeur-foie non tumoral ( $p = 0.047$ ). Néanmoins, la densité importante de lymphocytes CD8+ à l'interface tumorale tendait vers une amélioration de la survie sans être significative ( $p = 0.08$ ). La quantité de macrophages (marquage CD68) et la présence de PDL1 n'étaient pas corrélées à la survie. L'intensité de la réponse inflammatoire et la densité de lymphocytes T CD8+ à l'interface n'étaient pas corrélées à la cellularité, la fibrose, l'hypoxie ni à la densité micro-vasculaire tumorale. La comparaison histo-radiologique et la caractérisation précise du type macrophagique M1 ou M2 sont en cours et pourront nous apporter des informations complémentaires intéressantes.

**Conclusion :** L'abondance de stroma est un facteur de bon pronostic dans notre étude, au même titre que l'inflammation intra-tumorale lorsqu'elle est localisée à l'interface tumeur-foie non tumoral. L'analyse de cette zone spécifique n'a pas mis en évidence de corrélation spécifique entre l'abondance de lymphocytes T CD8+ et le phénotype tumoral ni la survie.



Jeudi 05 octobre 2017 - 16h36

## Résumé n°CO-028

**Étude clinique de phase 3 comparant le lenvatinib (LEN) versus le sorafenib (SOR) en traitement de première intention des patients atteints de carcinome hépatocellulaire inopérable (CHCi)**

AL. Cheng, R. Finn, S. Quin, KH. Han, K. Ikeda, F. Piscaglia, A. Baron, JW. Park, G. Han, J. Jassem, JF. Blanc, A. Vogel, D. Komov, TJ. Evans, C. Lopez, C. Dutcus, M. Ren, S. Kraljevic, T. Tamai, M. Kudo (Taipei, Santa Monica, Ca, Nanjing, Jiangsu, Séoul, Tokyo, Bologne, San Francisco, Ca, Goyang-Si, Xi'an, Gdansk, Pessac, Hannover, Moscou, Glasgow, Santander, Woodcliff Lake, Ltd., Hatfield, Osaka-Sayama)

**Introduction :** Le SOR est le seul agent approuvé dans le traitement des CHCi et de nouvelles options sont nécessaires. Le LEN, un inhibiteur des récepteurs 1-3 du VEGF, des récepteurs 1-4 du FGF, du récepteur  $\alpha$  du PDGF, de RET et de KIT, a montré une activité sur les CHCi lors d'une étude de phase 2. Nous rapportons les résultats d'une étude de phase 3 comparant LEN versus SOR en traitement de première intention des CHCi.

**Patients et méthodes :** Dans le cadre de cette étude de non-infériorité ouverte randomisée, les patients avaient un CHCi, une lésion cible mesurable  $\geq 1$ cm, un CHC au stade B ou C selon BCLC, un stade A de Child-Pugh, un indice ECOG PS  $\leq 1$  et n'avaient reçu aucune thérapie systémique antérieure. Les patients étaient randomisés 1:1 entre LEN (masse corporelle  $\geq 60$  kg : 12 mg/jour ;  $< 60$  kg : 8 mg/jour) ou SOR (400 mg deux fois par jour). Le critère primaire d'efficacité était la survie globale (SG). Le ratio de risque (HR) et son indice de confiance (IC) de 95% ont été estimés à l'aide d'un modèle stratifié des risques proportionnels de Cox. La marge de non-infériorité prédéfinie était de 1,08. Les critères secondaires d'efficacité étaient la survie sans progression (SSP), le délai avant progression (DAP) et le taux de réponse objective (TRO) selon les critères RECIST modifiés. Les taux d'erreur de type I pour les critères secondaires d'efficacité ont été contrôlés avec une procédure à ordre défini à  $\alpha$  à deux côtés = 0,05 après qu'une non-infériorité de SG a été rapportée.

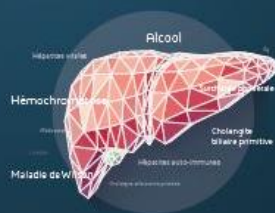
**Résultats :** 954 patients ont été inclus (LEN : 478 ; SOR : 476). Les résultats d'efficacité sont montrés dans le tableau. Un nombre similaire de patients dans les deux bras de l'étude ont déclaré des événements indésirables survenus pendant le traitement (EIST). Les EIST les plus courants pour le LEN étaient l'hypertension (42%), la diarrhée (39%), l'anorexie (34%), la perte de poids (31%) et la fatigue (30%). La durée médiane du traitement était de 5,7 mois (0-35,0) pour le LEN et de 3,7 mois (0,1-38,7) pour le SOR. 13% des patients traités par LEN et 9% des patients traités par SOR ont arrêté le traitement pour événements indésirables. 33% des patients traités par LEN et 39% des patients traités par SOR ont reçu un traitement de deuxième intention.

**Conclusions :** LEN est non-inférieur en termes de SG et permet des améliorations statistiquement importantes et intéressantes sur le plan clinique en termes de SSP, de DAP et de TRO en traitement de première intention du CHCi. Les EIST étaient conformes au profil de tolérance connu du LEN.

Résultats	LEN	SOR	HR
SG médiane, mois (95% IC)	13,6 (12,1-14,9)	12,3 (10,4-13,9)	0,92 (0,79-1,06)
SSP médiane, mois (95% IC)	7,4 (6,9-8,8)	3,7 (3,6-4,6)	0,66 (0,57-0,77)
DAP médian, mois (95% IC)	8,9 (7,4-9,2)	3,7 (3,6-5,4)	0,63 (0,53-0,73)
TRO, n (%)*	115 (24)	44 (9)	

\*P &lt; 0,00001

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :  
Lilly, Bayer Novartis, BMS



Jeudi 05 octobre 2017 - 16h48

Résumé n° CO-029

*Efficacité du nivolumab chez les patients avec un CHC avancé naïfs de sorafenib ou ayant déjà reçu du sorafenib: résultats de l'étude CheckMate 040*

*O. Rosmorduc, T. Crocenzi, A. El-Khoueiry, T. Yau, I. Melero, B. Sangro, M. Kudo, C. Hsu, J. Trojan, TY. Kim, SP. Choo, T. Meyer, YK. Kang, W. Yeo, A. Chopra, A. Baakili, C. Dela Cruz, L. Lang, J. Neely, T. Welling, Iij (Paris, Portland, Or, Los Angeles, Ca, Hong Kong, Pamplona, Osaka, Taipei, Frankfurt, Seoul, Singapour, Londres, Séoul, Princeton, Nj, Ann Arbor, Mi)*

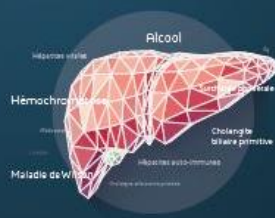
**Introduction:** la plupart des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé présentent une progression sous sorafenib. Le nivolumab, un anticorps de type IgG4 humain monoclonal dirigé contre la protéine PD-1 (programmed death-1), a montré des réponses durables dans le CHC avancé : une réponse objective de 20% [RO] avec une durée médiane de réponse [DR] de 9,9 mois et une survie globale à 9 mois [SG] de 74% dans la phase d'expansion de dose (EXP) de l'étude CheckMate 040 (NCT01658878; El-Khoueiry, Sangro et al. 2017). Nous comparons ici les données de survie et de réponse chez les patients naïfs de sorafenib et les patients ayant déjà reçu du sorafenib dans l'étude CheckMate 040.

**Patients et méthodes:** Les patients naïfs de traitement systémique ou traités antérieurement par le sorafenib ont reçu du nivolumab dans cette étude de phase ½ comprenant deux cohortes de traitements : une phase d'escalade de dose (ESC) (0,1-10 mg/kg) et une phase d'expansion de dose (EXP) (3 mg/kg) avec une administration toutes les 2 semaines, indépendamment du statut d'expression du ligand PD-L1. Les critères de jugement ont été la tolérance et le taux de réponse objective (RO). La RO a été évaluée d'une part par les investigateurs (INV) et d'autre part par une revue centralisée indépendante et en aveugle des images [RCAI] en utilisant RECIST v1.1. Les critères secondaires ont été la durée de la réponse (DR), le taux de contrôle de la maladie (TC) et la survie globale (SG).

**Résultats:** 262 patients ont été inclus. La durée médiane de suivi a été de 14 à 16 mois en fonction de la cohorte. La quasi-totalité (98%) des patients avait un score de Child-Pugh à 5-6. Chez les patients naïfs de sorafenib (n = 80), la RO (INV) a été de 23%, avec 39% des réponses (7/18) toujours en cours. Le TC a été de 63% et la maladie tumorale est restée stable au-delà de 6 mois chez 40% des patients. La DR médiane a été de 15 mois (95% CI: 6,47-NE) (INV) et le taux de survie à 18 mois de 57 % (95% CI: 44,3-67,1). Chez les patients ayant déjà reçu du sorafenib (n = 182 dont 91% avaient progressé sous ce traitement), la RO (INV) a été de 16% à 19% en fonction de la cohorte (ESC ou EXP). La DR médiane a été de 17 mois (95% CI: 7,16-NE) (INV) et le taux de survie à 18 mois de 46 % (95% CI: 29,5-61,7) (ESC). Les réponses ont été indépendantes de l'étiologie de la maladie hépatique et de l'expression tumorale de PD-L1. Le profil de tolérance du nivolumab a été comparable à celui rapporté dans d'autres types de tumeurs.

**Conclusion:** Cette étude montre que le nivolumab permet d'obtenir des réponses durables et une survie prolongée associées à une tolérance favorable chez les patients ayant un CHC avancé naïfs de sorafenib ou ayant déjà reçu du sorafenib.

\* NE: non evaluable



L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :

**Olivier Rosmorduc** - Ad Board - Ipsen, Transgene, Eisai ; Honoraria- Bayer, BMS

**Todd S. Crocenzi** - Research Funding - BMS

**Anthony B. El-Khoueiry** - Ad-Boards - Bristol Myers Squibb, Astrazeneca, Bayer, Astex, Genentech, and Novartis; Speaker Bureau - Merrimack

**Thomas Yau** - Nothing to Disclose

**Ignacio Melero** - Honoraria - Lilly, Astra-Zeneca; Consulting - BMS, Roche, Astra Zeneca, Bayer, Lilly, Alligator, Tusk; Research funding - Pfizer, BMS, Tusk; Travel/Accommodations - Roche

**Bruno Sangro** - Speaker Bureau - BMS, Bayer Healthcare, Sirtex; Consulting - BMS, Astra Zeneca/Medimmune, Bayer Healthcare, Merck, Adaptimmune, Sirtex, BTG

**Masatoshi Kudo** - Honoraria - Bayer, Eisai, MSD, Ajinomoto; Consulting - Kowa, MSD, BMS, Bayer, Chugai, Taiho; Research Funding - Chugai, Otuka, Takeda, Taiho, Sumitomo Dainippon, Daiichi Sankyo, MSD, Eisai, Bayer, Abbvie

**Chiun Hsu** - Nothing to disclose

**Jorg Trojan** - Consulting & Speaker Bureau - BMS, Bayer, MSD

**Tae-You Kim** - Nothing to disclose

**Su-Pin Choo** - Honoraria, Consulting, and Research funding - BMS

**Tim Meyer** - Nothing to disclose

**Yoon-Koo Kang** - Consulting - Lilly, Taiho, Dehwa, LSKB, Ono, Roche, Novartis; Research Funding - Daehwa, LSKB, Roche

**Winnie Yeo** - Honoraria - BMS, Novartis, Pfizer; Consulting - Novartis, Pfizer; Speaker Bureau - Eli Lilly

**Akhil Chopra** - Honoraria & Travel Accommodations - MSD; Consulting - AZ, Roche, BMS, Merck

**Adyb Baakili** - Employment - BMS

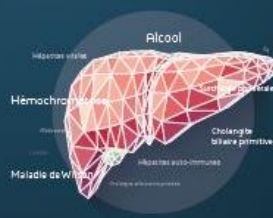
**Christine dela Cruz** - Employment & Stock Ownership - BMS

**Lixin Lang** - Employment & Stock Ownership - BMS

**Jaclyn Neely** - Employment & Stock Ownership - BMS

**Theodore H. Welling, III** - Consulting - BMS; Research Funding - Merck





Judi 05 octobre 2017 - 17h00

---

Résumé n° CO-030

*TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG et à la <sup>18</sup>F-Fluorocholine pour carcinome hépatocellulaire: corrélations aux données anatomopathologiques*

*G. Amaddeo, J. Chalaye, P. Compagnon, C. Costentin, M. Disabato, A. Laurent, C. Duvoux, D. Azoulay, C. Feray, JP. Richardet, H. Regnault, C. Hezode, JM. Pawlowsky, A. Mallat, A. Luciani, E. Itti, J. Calderaro (Creteil)*

---

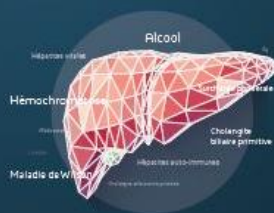
**Introduction :** La TEP-TDM au <sup>18</sup>F-FDG et/ou à la <sup>18</sup>F-Fluorocholine est de plus en plus fréquemment réalisée dans le bilan d'extension du carcinome hépatocellulaire (CHC) et pourrait permettre dans le même temps d'évaluer l'agressivité de la maladie tumorale. Cependant les performances de la TEP-TDM pour la caractérisation du CHC lors du bilan préopératoire restent à déterminer.

**Objectif:** Le but de notre travail était de confronter les données acquises par TEP-TDM double traceur (FDG et choline) et celles déterminées par l'analyse anatomopathologique.

**Matériels et Méthodes :** Une série de 70 tumeurs développées chez 62 patients ayant bénéficié d'une résection hépatique pour CHC et d'un TEP-TDM double traceur pré-opératoire a été analysée. Les examens d'imagerie et les prélèvements histologiques ont fait l'objet d'une relecture systématique. Une étude immunohistochimique avec des anticorps anti-Ki67 et anti-Anhydrase Carbonique IX a été réalisée.

**Résultats :** Quarante-sept pour cent des tumeurs étaient positives en FDG. Pour la choline, les patterns hyperfixants, isofixants et hypofixants (par rapport à la fixation physiologique du foie non tumoral) étaient observés chez respectivement 39%, 40% et 21% des tumeurs. La positivité pour le FDG était associée à une taille de la tumeur >50mm ( $p<0.001$ ), à la présence d'une invasion vasculaire ( $p<0.001$ ), au sous-type macrotrabéculaire massif ( $p=0.02$ ), à un index de prolifération >20% ( $p=0.003$ ) et à un phénotype hypoxique (expression de l'anhydrase carbonique,  $p=0.01$ ). Le pattern hypofixant en choline était associé à une taille de la tumeur >50mm ( $p=0.004$ ), à la présence de nodules satellites ( $p=0.002$ ), à une invasion micro et macrovasculaire ( $p=0.001$  et  $p<0.001$ , respectivement), à une mauvaise différenciation ( $p=0.002$ ), au sous-type macrotrabéculaire massif ( $p=0.01$ ), à un index de prolifération >20% ( $p=0.001$ ) et à un phénotype hypoxique (expression de l'anhydrase carbonique,  $p=0.01$ ). L'intégration des données obtenues avec les deux traceurs permettaient d'isoler un sous-groupe de tumeurs positives en FDG et hypofixantes en choline caractérisées par: la présence de nodules satellites ( $p=0.004$ ) et une invasion micro et macrovasculaire ( $p=0.002$  et  $p=0.009$ , respectivement); une mauvaise différenciation ( $p<0.001$ ); le sous type macrotrabéculaire massif ( $p=0.008$ ); un index de prolifération >20% ( $p=0.001$ ) et un phénotype hypoxique (expression de l'anhydrase carbonique,  $p=0.006$ )

**Conclusion :** Les données du TEP-TDM double traceur au <sup>18</sup>F-FDG et à la <sup>18</sup>F-Fluorocholine sont étroitement associées au phénotype du CHC. La combinaison des deux traceurs permet notamment d'isoler un sous-groupe particulier de tumeurs très agressives, positives en FDG et hypofixantes en choline.



Jeuudi 05 octobre 2017 - 17h12

Résumé n° CO-031

*Radioembolisation (SIRT) versus Sorafenib dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé: résultats finaux de l'étude SARAH*

*L. Castera, E. Assenat, GP. Pageaux, H. Barraud, JP. Bronowicki, C. Chagneau-Derrode, C. Silvain, R. Gerolami, JF. Seitz, F. Oberti, JL. Raoul, C. Costentin, D. Samuel, J. Edeline, I. Archambeaud, J. Vergniol, F. Habersetzer, P. Merle, E. Nguyen-Khac, T. Piche, P. Hillon, N. Bouarioua, V. Leroy, H. Pereira, M. Bouattour, G. Chatellier, V. Vilgrain (Clichy, Montpellier, Nancy, Poitiers, Marseille, Angers, Creteil, Villejuif, Rennes, Nantes, Bordeaux, Strasbourg, Lyon, Amiens, Nice, Dijon, Saint-Etienne, Grenoble, Paris)*

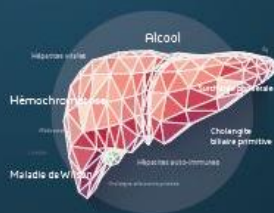
**Introduction:** L'étude SARAH (Sorafenib versus Radioembolization in Advanced Hepatocellular carcinoma) a comparé l'efficacité et la tolérance de la radioembolisation (SIRT selective internal radiation therapy) avec des microsphères de résine d'yttrium-90 (Sir-spheres) par rapport au traitement de référence par sorafenib chez des patients atteints de CHC avancé ou intermédiaire en échec de chimioembolisation.

**Méthodes :** essai de phase III multicentrique (25 centres), randomisé, contrôlé et ouvert, comparant SIRT et sorafenib (800 mg/j) chez des patients ayant un CHC avancé (BCLC stade C) ou intermédiaire (BCLC stade B) après échec de 2 cures de chimioembolisation. La randomisation était de 1 pour 1, stratifiée sur le centre, le score ECOG (0 versus 1-2), la présence ou non d'un envahissement vasculaire macroscopique (obstruction de la veine porte ou des branches), et sur l'échec d'une chimioembolisation antérieure. Le critère de jugement principal était la survie globale médiane. Les critères de jugement secondaires étaient: la survie sans progression, la réponse tumorale, la tolérance et la qualité de vie.

**Résultats :** 459 patients ont été randomisés (SIRT 237 et sorafenib 222). En intention-de-traiter (ITT), la survie globale médiane (8,0 (IC 95%, 6,7-9,9) vs. 9,9 mois (8,7-11,4) ;  $p=0,18$ ) et la survie sans progression (4,1 vs. 3,7 mois ;  $p=0,76$ ) ne différaient pas entre les groupes SIRT et sorafenib. En per-protocole, la survie globale était de 9,9 mois dans les 2 groupes. En ITT, le taux de réponse tumorale était significativement plus élevé dans le groupe SIRT que dans le groupe sorafenib (19,0% vs. 11,6%,  $p=0,042$ ). L'incidence cumulée de progression initiale dans le foie était significativement plus basse dans le groupe SIRT que dans le groupe sorafenib ( $p=0,014$ ). La proportion de patients ayant au moins un effet secondaire lié au traitement était significativement moins importante dans le groupe SIRT que dans le groupe sorafenib : 173 (76.5%) vs. 203 (94.0%);  $p < 0.001$ ). La qualité de vie était significativement meilleure dans le groupe SIRT que dans le groupe sorafenib ( $p=0,005$ ) et cet effet persistait au cours du temps.

**Conclusions :** Chez les patients atteints de CHC localement avancé ou intermédiaire après échec de 2 cures de chimioembolisation, la survie globale et sans progression ne différaient pas entre la radioembolisation et le sorafenib. En revanche, comparée au sorafenib, la radioembolisation avait un taux de réponse tumorale significativement plus élevé, une incidence moins importante d'effets secondaires et une qualité de vie meilleure.

(Aide Financière fournie par Sirtex Technology Ltd; SARAH ClinicalTrials.gov number, NCT01482442)



Vendredi 06 octobre 2017 - 09h30

---

Résumé n° CO-032

*Facteurs prédictifs de décompensation cardiaque après la mise en place d'un TIPS : une analyse à partir de 111 patients avec évaluation cardiologique pré-TIPS.*

*C. Billey, S. Billet, MA. Robic, T. Cognet, M. Guillaume, O. Lairez, JP. Vinel, JM. Peron, C. Bureau (Toulouse)*

---

**Introduction :** Le TIPS est devenu un traitement incontournable dans la prise en charge des complications liées à l'hypertension portale. Il existe un risque de décompensation cardiaque après la réalisation d'un shunt mais l'incidence et les facteurs de risque restent mal connus. L'objectif de notre étude était de mesurer l'incidence de la survenue d'un épisode de décompensation cardiaque après la réalisation d'un TIPS programmé et d'identifier des facteurs prédictifs.

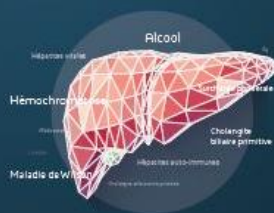
**Patients et Méthodes :** Tous les patients atteints d'une cirrhose traités par TIPS entre 05/2011 et 06/2016 ont été considérés pour l'inclusion. Ils bénéficiaient d'une évaluation cardiologique par échocardiographie ou cathétérisme cardiaque droit et les paramètres cliniques et biologiques usuels. Toutes les échocardiographies ont été relues en aveugle. Les patients étaient suivis pendant un an après la mise en place du TIPS. Le critère de jugement principal était la survenue d'un épisode de décompensation cardiaque qui a justifié une hospitalisation. Les paramètres cliniques, morphologiques et biologiques avant TIPS étaient analysés pour la prédiction de la décompensation cardiaque.

**Résultats**

174 patients ont été traités par TIPS au cours de la période. Parmi eux, 111 patients ont bénéficié d'un TIPS programmé avec une évaluation cardiologique complète : 88 hommes (79%) et 23 femmes d'âge moyen 59,8 ± 8,8 ans, cirrhose d'origine alcoolique dans 71% des cas, de classe A et B de Child Pugh chez 27% et 63% des patients, respectivement. L'indication du TIPS était une ascite réfractaire (54%), en préparation d'une chirurgie abdominale (25%) et en prévention d'une hémorragie digestive (20%). La survie à un an était de 80,2 % (89/111). Un épisode de décompensation cardiaque est survenu chez 18 % des patients (20/111). Les paramètres associés à la survenue d'une décompensation cardiaque étaient un QTc allongé (467 ms vs 443 ms, p=0,017), un rapport E/A et E/e' plus élevés (respectivement 1,5 vs 1, p=0,01 et 11,2 vs 7,3, p <0,001), un taux de BNP ou de NT-proBNP élevé en pré-TIPS (p=0,03). Les paramètres mesurés au cours du cathétérisme cardiaque chez 70 patients n'apportaient pas d'information pronostique complémentaire. Une première sélection sur les résultats du BNP/NT proBNP permet d'écarter des patients à très faible risque (28 % des patients). Pour le reste des patients, les données échocardiographiques : rapport E/A E/e' sont utiles à l'appréciation du risque de décompensation cardiaque.

**Conclusion :** Une hospitalisation pour décompensation cardiaque est observée chez 18 % des patients dans l'année après la mise en place d'un TIPS. La combinaison de paramètres simples comme le BNP/NT-proBNP et des données échocardiographiques doit permettre d'améliorer la sélection des patients.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :  
Christophe Bureau : Gore Inc : invitation symposium



Vendredi 06 octobre 2017 - 09h42

---

Résumé n° CO-033

*Impact de la chirurgie sur la survie des patients cirrhotiques compensés : étude prospective à partir de la cohorte CirVir.*

*C. Zylberfajn, P. Nahon, R. Layese, C. Cagnot, P. Marcellin, D. Guyader, S. Pol, D. Larrey, F. Roudot-Thoraval, E. Audureau, R. Amathieu (Bondy, Creteil, Paris, Clichy, Rennes, Montpellier)*

---

**Introduction :** La chirurgie chez le patient cirrhotique est associée à une augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire, soit du fait de l'augmentation des complications post-opératoires, soit du fait d'une décompensation de la maladie cirrhotique.

Nous avons voulu analyser le risque de mortalité chez des patients cirrhotiques compensés opérés dans la cohorte ANRS CO12 CirVir.

**Patients et méthodes :** Les données ont été recueillies chez 1671 patients recrutés entre 2006 et 2012 dans 35 centres et prospectivement suivis, avec cirrhose virale B ou C prouvée histologiquement et sans antécédent de décompensation avant l'inclusion. Nous avons recensé les patients ayant subi une intervention chirurgicale quelle qu'elle soit. Les différentes données démographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies au moment de l'inclusion dans la cohorte pour tous les patients et à la date de la chirurgie pour les patients ayant été opérés. La chirurgie a été classée en chirurgie mineure (chirurgie orthopédique périphérique, chirurgie vasculaire périphérique, chirurgie de paroi, chirurgie ORL non carcinologique) et chirurgie majeure (digestive, vasculaire aortique, thoracique, orthopédique prothétique de hanche ou genou, neurochirurgie, chirurgie cardiaque ou vasculaire aortique).

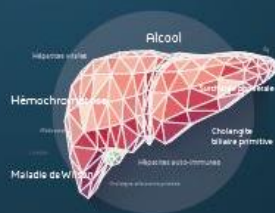
**Résultats :** 1671 patients ont été inclus dans l'analyse. 19,4 % (n=324) ont subi une intervention chirurgicale, 186 chirurgies mineures et 159 chirurgies majeures.

Les patients étaient en moyenne âgés de 54,9 ans [48,2 - 63,7] lors de l'inclusion avec des marqueurs de fonction hépatique comparables chez les opérés et les non-opérés : bilirubine totale à 11,0 [8,0 - 16,0] vs 11,6 [8,0 - 16,0]  $\mu\text{mol/L}$  ( $p = 0,69$ ), TP à 89 % [80 - 98] vs 87,5 % [78 - 97] ( $p = 0,056$ ) ; et albuminémie à 42,0 [38,9 - 45,1] vs 41,8 [38,5 - 45,0] g/L ( $p = 0,17$ ).

Les patients opérés durant leur suivi, quel que soit le type de chirurgie, présentaient un risque de décès accru par rapport aux patients n'ayant pas nécessité d'intervention chirurgicale (HR = 2,33 [1,74 ; 3,12],  $p < 0,001$ ) (Figure). Les causes de décès étaient similaires dans les deux groupes, notamment les morts par insuffisance hépatique terminale (13,6 % vs 12,7 %). Cependant, les patients opérés avaient un risque plus important de présenter une décompensation de cirrhose que les patients non opérés (HR=2.35 [1.74 ; 3.17],  $p < 0,001$ ).

Dans notre modèle, en analyse multivariée, les chirurgies majeures non digestives présentaient un risque important de mortalité avec un HR à 3,39 (1,79 - 6,44),  $p < 0,001$  avec la sévérité de la cirrhose estimée par une albuminémie inférieure à 35 g/L (HR à 2,53 [1,79 - 3,57],  $p < 0,001$ ) et une thrombopénie inférieure à 100 G/L (2,04 [1,41 - 2,93],  $p > 0,001$ ).

**Conclusion :** Chez les patients porteurs d'une cirrhose virale compensée, sans épisode de décompensation antérieure, une chirurgie, quelle qu'elle soit, est un facteur indépendant associé à la mortalité au long cours.



Vendredi 06 octobre 2017 - 09h54

Résumé n°CO-034

*Terlipressine plus albumine versus albumine seule chez des patients atteints de cirrhose avec ascite réfractaire traités par paracentèse: essai prospectif multicentrique français randomisé contre placebo (essai TERAS)*

*N. Carbonell, A. Louvet, A. Rousseau, A. Plessier, JP. Cervoni, F. Oberti, C. Bureau, T. Dao, E. Nguyen Khac, C. Francoz, JP. Bronowicki, D. Thabut, JD. Grangé, P. Mathurin, T. Simon, R. Moreau (Paris, Lille, Clichy, Besançon, Angers, Toulouse, Caen, Amiens, Nancy)*

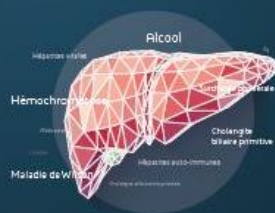
La ponction d'ascite associée à la perfusion d'albumine est le traitement de première ligne pour le traitement de l'ascite réfractaire. La perfusion d'albumine est utilisée pour compenser la dysfonction circulatoire post paracentèse et diminuer ainsi la rétention sodée et la récurrence de l'ascite qui l'accompagne. Des études antérieures ont suggéré que l'administration de Terlipressine, un analogue de la vasopressine, était aussi efficace que l'administration d'albumine pour limiter l'apparition de la dysfonction circulatoire post paracentèse et pourrait limiter la récurrence de l'ascite. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt de l'association albumine + Terlipressine versus albumine + placebo chez des patients cirrhotiques avec ascite réfractaire traités par ponctions d'ascite.

**Matériels et méthodes :** Les patients cirrhotiques avec ascite réfractaire étaient considérés pour inclusion dans cet essai randomisé multicentrique en double insu. Les patients avec une contre-indication à la Terlipressine étaient exclus. Sur la période de suivi de 6 mois, les patients recevaient une compensation par albumine (8g/l d'ascite soustrait) associée à l'administration avant et après chaque paracentèse d'1mg de Terlipressine (groupe T) ou de placebo (groupe P). Le critère de jugement principal était le nombre de ponction mensuel réalisé au cours des 6 mois. Les critères de jugement secondaires étaient : le volume moyen d'ascite soustrait, le délai de survenue de la première hospitalisation, les autres complications de la cirrhose, le recours à la transplantation, la survie et la tolérance du produit.

**Résultats :** 77 patients (âge moyen 60 ans, 76% d'homme, alcoolique 80%, score de Child médian 9,0 et MELD médian 13,6) ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement (36 dans le groupe T et 41 dans le groupe P). Le nombre de ponction mensuel était similaire dans les deux groupes (médiane et IQR : T=2,5 [1.7 ; 3.4] versus P : 2,3 [1.8 ; 3.9] p=0,65). Il n'y avait pas de différence au regard du volume (ml) total moyen d'ascite soustrait (T : 6609.5 ± 2704.3 et P : 7094.0 ± 3005), du délai de survenue de la première hospitalisation (p=0,7), du nombre de complications de la cirrhose (T= 50%, versus P=36.6%, p=0,37). Le recours à la transplantation n'était pas différent entre les deux groupes (T : 2,6%, versus P : 12.2%, p=0,4) de même que la survie globale (3 décès dans chaque groupe). La tolérance de la terlipressine était identique à celle du placebo sauf pour la survenue d'une poussée hypertensive résolutive (T=28%, versus P=8%, p=0.019). Aucun accident ischémique n'est survenu.

**Conclusion :** Dans cette étude, l'association de la Terlipressine à l'albumine n'est pas supérieure à l'albumine seule pour réduire le nombre de ponction chez les patients atteints de cirrhose avec ascite réfractaire. La Terlipressine est bien tolérée dans cette population.

**Remerciements :** PHRC national 2008, promotion Assistance publique Hôpitaux de Paris, le laboratoire Ferring a fourni la terlipressine.



Vendredi 06 octobre 2017 - 10h06

---

Résumé n°CO-035

*Réduction des risques avec l'acide obéticholique chez les patients qui n'atteignent pas le critère d'évaluation principal de l'essai POISE.*

*V. De Ledinghen, MH. Harms, M. Carbone, B. Hansen, G. Mells, R. Pencek, E. Smoot Malecha, L. Macconell (Pessac, Rotterdam, Cambridge, Toronto, San Diego, Ca)*

---

**Contexte:** le groupe de recherche UK-PBC et le groupe d'étude Global PBC ont mis au point et validé des modèles de pronostic continus à partir de données provenant de plus de 6 000 patients traités par l'acide ursodésoxycholique (AUDC) atteints de cholangite biliaire primitive (CBP), pour estimer le risque associé à une issue défavorable (la transplantation hépatique [TH] et la mortalité d'origine hépatique ou toutes causes confondues) chez les patients atteints de CBP. POISE était un essai de phase 3 en double aveugle, contrôlé contre placebo, d'une durée de 12 mois évaluant l'efficacité de l'acide obéticholique (OCA) administré à des doses quotidiennes de 5 et 10 mg à des patients atteints de CBP. POISE a utilisé des critères de réponse dichotomiques pour évaluer l'efficacité du traitement par l'OCA (PAL <1,67 x LSN avec taux de bilirubine totale  $\leq$ LSN et une réduction de la PAL  $\geq$ 15%). L'objectif de cette analyse était d'évaluer la réduction des risques chez les patients de l'essai POISE qui n'avaient pas atteint le critère d'évaluation principal, à partir des scores de risque UK-PBC et Global PBC.

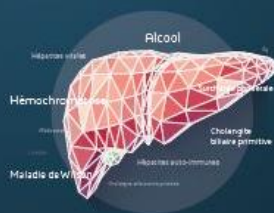
**Méthodes:** les patients qui présentaient une intolérance ou une réponse insuffisante à l'AUDC ont été randomisés dans trois groupes de traitement : placebo, 5-10 mg d'OCA ou 10 mg d'OCA. Les données initiales et à 12 mois des patients n'ayant pas atteint le critère d'évaluation principal de l'essai POISE (placebo, n = 66 ; OCA 5-10 mg, n = 38 ; OCA 10 mg, n = 39) ont été incluses dans le calcul des scores de risque UK-PBC et Global PBC pour évaluer le risque de survenue d'un évènement défavorable à 5, 10 et 15 ans.

**Résultats:** à la visite initiale, 91 % des patients recevaient de l'AUDC (dose moyenne [ET] : 16 [4] mg/kg). Malgré le traitement standard de la CBP administré, le risque estimé de TH ou de mortalité a augmenté à toutes les visites de l'étude chez les patients du groupe placebo (**Figure 1**). À l'inverse, après 12 mois de traitement par l'OCA, des réductions significatives du risque estimé à 5, 10 et 15 ans ont été observées dans les deux groupes de traitement par l'OCA, quel que soit le score de risque utilisé, UK-PBC et Global-PBC (p <0,01). Après 12 mois de traitement, le changement médian (T1, T3) du taux de PAL (U/l) était de -65,1 (-171,9, -14,6) et de -120,3 (-152,1, -61,6) dans les groupes OCA 5-10 mg et OCA 10 mg, respectivement, contre -8,5 (-55,3, 32,1) dans le groupe placebo.

**Conclusions:** bien que dans cette analyse les patients n'aient pas atteint le critère d'évaluation principal dichotomique de l'essai POISE, le traitement par l'OCA a conduit à une réduction significative du risque estimé de TH et de mortalité (d'origine hépatique et toutes causes confondues) pour les scores de risque UK-PBC et Global PBC.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :

AbbVie, Gilead, BMS, MSD, Interceptpharmaceuticals, Echosens, Supersonic Imagine.



Vendredi 06 octobre 2017 - 10h18

### Résumé n° CO-036

*Essai multicentrique randomisé en double-insu contre placebo du bezafibrate dans le traitement de la cholangite biliaire primitive chez des patients en réponse biologique incomplète à l'acide ursodésoxycholique (bezURSO)*

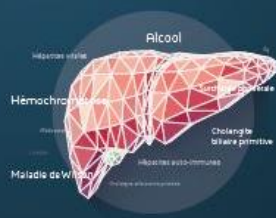
*C. Corpechot, O. Chazouillères, A. Rousseau, A. Le Gruyer, F. Habersetzer, P. Mathurin, O. Gorla, P. Potier, A. Minello, C. Silvain, A. Abergel, M. Debette-Gratien, D. Larrey, O. Roux, JP. Bronowicki, J. Boursier, V. De Ledhingen, A. Heurgue-Berlot, E. Nguyen-Khac, F. Zoulim, I. Ollivier-Hourmand, JP. Zarski, G. Nkontchou, L. Humbert, D. Rainteau, G. Lefèvre, FH. Admane, F. Gaouar, T. Simon, R. Poupon (Paris, Rennes, Strasbourg, Lille, Rouen, Orléans, Dijon, Poitiers, Clermont-Ferrand, Limoges, Montpellier, Clichy, Nancy, Angers, Pessac, Reims, Amiens, Lyon, Caen, Grenoble, Bondy)*

**Introduction :** 30 à 40% des patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) ont une réponse biologique incomplète au traitement par l'acide ursodésoxycholique (AUDC). Ces patients sont à risque élevé de complications hépatiques et sont donc candidats à des traitements complémentaires. Récemment, l'acide obéticholique a été approuvé dans cette indication en association à l'AUDC. L'association de fibrates et d'AUDC pourrait être une alternative intéressante, mais les données disponibles sont actuellement limitées à des essais de petite taille, non randomisés. Nous rapportons ici le premier grand essai randomisé en double-insu contre placebo d'un fibrate (bézafibrate, BZF) chez des patients atteints de CBP avec réponse incomplète à l'AUDC (NCT01654731).

**Patients et méthodes :** Des patients atteints de CBP ayant une réponse biologique incomplète à l'AUDC selon les critères de Paris-2 ont été randomisés en un bras BZF 400 mg/j et un bras placebo (PLB), en association à l'AUDC 13-15 mg/kg/j, et suivis en double-insu tous les 3 mois pendant 24 mois. Le prurit a été évalué à l'aide d'une échelle visuelle analogique. La mesure de la dureté du foie (MDF) a été déterminée par élastométrie impulsionnelle. Le critère de jugement principal a été le pourcentage des patients présentant des taux sériques normaux de bilirubine totale (BT), phosphatases alcalines (PA), transaminases (ASAT, ALAT), albumine et prothrombine en fin d'étude.

**Résultats :** 100 patients (femmes: 95%; âge moyen: 53 ans; cirrhose: 23%; MDF moyenne: 12,1 kPa; BT moyenne: 14 µmole/L; PA moyennes: 2,5 xN) ont été randomisés. Les groupes étaient comparables à l'entrée. Un arrêt prématuré de l'étude a été observé chez 2 patients du groupe BZF et 6 du groupe PLB. Le critère de jugement principal a été atteint chez 15 (30%) patients du groupe BZF et 0 (0%) patient du groupe PLB ( $p < 0,0001$ ). La normalisation des PA a été observée chez 67% des patients du groupe BZF et 0% des patients du groupe PLB ( $p < 0,0001$ ). Les médianes (interquartiles) des pourcentages de variation de la BT, des PA, GGT, ALAT, albumine, cholestérol, score de prurit, et MDF sont résumées dans le tableau ci-dessous. Deux patients dans chaque groupe (4%) ont présenté des complications hépatiques durant l'étude.

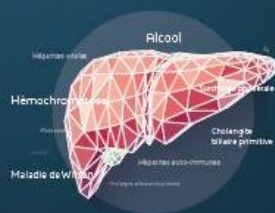
**Conclusions :** Le BZF 400 mg/j associé à l'AUDC est bien toléré, normalise les marqueurs pronostiques biologiques, améliore le prurit et prévient la progression de la DF des patients atteints de CBP avec réponse incomplète à l'AUDC.



	<b>BZF (n=50)</b>	<b>PLB (n=50)</b>	<b>p</b>
BT	-14% (-33%; +6%)	+18% (0%; +40%)	<0,0001
PA	-60% (-66%; -46%)	+0% (-14%; +20%)	<0,0001
GGT	-38% (-59%; -24%)	+7% (-14%; +51%)	<0,0001
ALAT	-36% (-53%; -14%)	+0% (-24%; +31%)	<0,0001
Albumine	+0% (-4%; +7%)	-3% (-7%; +3%)	<0,05
Cholestérol	-16% (-24%; -9%)	+0% (-9%; +7%)	<0,0001
Prurit	-75% (-100%; 0%)	+0% (-47%; +60%)	<0,01
MDF	-15% (-29%; +11%)	+22% (-10%; +65%)	<0,01

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :  
Le Dr C. Corpechot est consultant pour la société Intercept Pharma.





Vendredi 06 octobre 2017 - 10h30

### Résumé n° CO-037

#### *Un score clinico-biologique simple pour faciliter et promouvoir le dépistage génétique de la maladie de la Ferroportine.*

*A. Landemaine, H. Hamdi-Roze, V. Loustaud-Ratti, X. Causse, C. Bureau, G. Pelletier, C. De Kerguenec, N. Ganne-Carrié, S. Durupt, O. Loréal, M. Ropert, L. Detivaud, Y. Deugnier, AM. Jouanolle, E. Bardou-Jacquet (Rennes, Limoges, Orléans, Toulouse, Paris, Lyon)*

**Introduction :** La maladie de la Ferroportine (MF) est une cause génétique rare de surcharge en fer caractérisée par une saturation de la transferrine (SAT) habituellement normale. La pénétrance variable et le phénotype pouvant évoquer une surcharge en fer secondaire (en particulier dans le cadre d'un syndrome métabolique) rendent le diagnostic difficile. Des travaux récents de séquençage haut débit suggèrent que la prévalence de la maladie est probablement sous-estimée. Le séquençage génétique pour le diagnostic de MF représente un coût trop important pour envisager un dépistage à grande échelle ou de première ligne. Cependant, il n'existe pas dans la littérature de critères cliniques ou biologiques précis pouvant guider la réalisation du dépistage. Le but de cette étude est d'établir un score simple à utiliser pour améliorer et faciliter la décision de réalisation du test génétique.

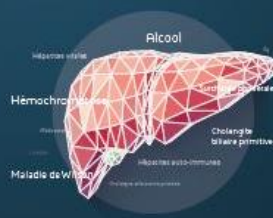
**Patients et Méthodes :** Tous les probands ayant eu un dépistage génétique de MF dans le cadre du réseau du centre national de référence maladie rare entre 2008 et 2016 ont été inclus. Leurs informations cliniques et biologiques étaient enregistrées, une homozygotie HFE C282Y systématiquement écartée. Les régions codante et 5' du gène SLC40A1 étaient séquencées. Les variants étaient classés comme pathogènes ou non selon les recommandations internationales. Les paramètres cliniques et biologiques significativement associés au diagnostic positif de MF étaient identifiés par régression logistique univariée puis multivariée. Les coefficients de régression B étaient utilisés pour constituer un score. Une courbe ROC était utilisée pour déterminer la performance globale et la valeur seuil du score avec une sensibilité minimale de 90% pour minimiser le sous-diagnostic.

**Résultats :** Au total, 1306 probands (80% male) étaient inclus. L'âge moyen était de 55±14 ans, la ferritine 1351±1357µg/L, la SAT 47±20% et la concentration hépatique en fer (CHF) 166±77µmol/g. Un variant pathogène (N=28) était mis en évidence chez 71 probands. Les paramètres associés au diagnostic de MF étaient le sexe, l'âge, la ferritine, la CHF et la présence d'une hypertension artérielle (HTA) et/ou d'un diabète. La performance diagnostique du modèle était satisfaisante (AUROC: 0.84).

Le score était constitué ainsi: sexe (M=-1/F=0), âge (<40=1.5, 40-70=-0.5, >70=-1), ferritine µg/L (<700=0, 700-1000=1.5, 1000-1500=2, >1500=7), HTA et/ou diabète (O=-1/N=0), et CHF µmol/g (<96=0, 96-160=3, 160-200=4, >200=5). Une valeur seuil de 4 avait une sensibilité de 91%, spécificité 52%, valeur prédictive positive 13% et valeur prédictive négative 98%.

L'utilisation de ce score aurait permis d'éviter la réalisation de la moitié des tests génétiques et d'augmenter le taux de positivité de 7% à 13%.

**Conclusion :** Nous décrivons un score simple avec des critères objectifs et précis permettant d'améliorer et de faciliter en pratique clinique l'indication de dépistage génétique des patients suspects de maladie de la Ferroportine.



Vendredi 06 octobre 2017 - 10h42

## Résumé n°CO-038

*Les dilatations biliaires kystiques intrahépatiques au cours de la cholangite sclérosante primitive: une forme particulière de mauvais pronostic*

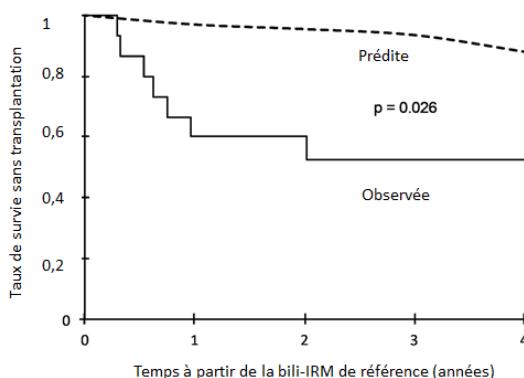
*N. Cazzagon, N. Laetitia, C. Christophe, S. El Mouhadi, S. Lemoine, O. Chazouilleres, L. Arrivé (Paris)*

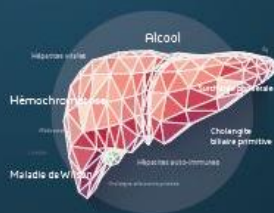
**Introduction :** Les lésions cholangiographiques rencontrées chez les patients avec cholangite sclérosante primitive (CSP) sont très variables et certaines pourraient avoir une valeur pronostique. L'objectif de notre étude était de caractériser une forme particulière de CSP : CSP avec dilatations biliaires kystiques (DK) en évaluant la fréquence, les caractéristiques radiologiques ainsi que l'évolution clinique et radiologique.

**Patients et méthodes :** Cette étude rétrospective monocentrique a inclus 205 patients avec CSP ayant eu au moins 2 bili-IRM réalisées entre 2003 et 2016. La DK a été définie par des critères quantitatifs (diamètre biliaire transversal  $\geq 10$  mm) et qualitatifs (contour biconvexe avec perte de parallélisme et dilatation des voies biliaires intrahépatiques d'allure kystique sans sténose biliaire serrée en aval de cette dilatation). L'évolution radiologique et clinique a été étudiée. L'analyse de Kaplan-Meier a été faite pour estimer la survie globale soit à partir de la date du diagnostic de CSP soit à partir de la date de la bili-IRM de référence, définie comme la bili-IRM avec la DK de plus grande taille. Le test de Log-Rank a été réalisé pour comparer la survie observée et la survie prédite par le Mayo Risk Score (MRS).

**Résultats :** Parmi les 205 patients avec CSP, 15 patients (7.3%), 12 hommes, d'âge moyen  $26 \pm 9$  ans au diagnostic de CSP, avaient une forme avec DK. 5 patients avaient 1 DK, 7 patients avaient 2 ou 3 DK and 3 patients avaient plus de 3 DK. Le diamètre transversal des DK variait de 12 à 32 mm. La présence de calculs au sein des DK a été observée chez 12 patients. La prise de contraste de la paroi des DK a été observée chez 13 patients. L'évolution naturelle des DK était variable: disparition chez 4 patients, amélioration chez 4, aggravation chez 2, fluctuation chez 4 et stabilité chez 1. Une aggravation radiologique des autres lésions de CSP (nombre de sténoses, présence de dilatation des voies biliaires intra et extrahépatiques, dysmorphie, signes d'hypertension) a été observée chez tous les patients avec DK. Après la bili-IRM de référence, 7 patients ont développé un ou plusieurs épisodes d'angiocholite, un a développé un cholangiocarcinome et 4 ont décompensé leur maladie hépatique. Huit patients ont été transplantés à un âge médian de 28 ans soit pour angiocholites récidivantes ou pour cirrhose décompensée. La survie sans transplantation était de 12,6 ans (IC95% = [7,4-17,8]) à partir du diagnostic de CSP et de 2,5 ans (IC95% = [1,6-3,5]) à partir de la bili-IRM de référence. Cette dernière était significativement inférieure à la survie prédite par le MRS (RR, 9,7 ;  $p=0,026$ ) (Fig.1).

**Conclusion :** La CSP avec DK est une forme particulière et non exceptionnelle de CSP. Cette forme affecte les patients jeunes et est caractérisée par une évolution radiologique et clinique rapidement défavorable.





Vendredi 06 octobre 2017 - 15h05

Résumé n° CO-039

*ENDURANCE-3: efficacité et tolérance du Glécaprévir / pibrentasvir par rapport au sofosbuvir plus daclatasvir chez les patients infectés par le VHC de génotype 3, naïfs de traitement et sans cirrhose.*

*GR. Foster, E. Gane, A. Asatryan, T. Asselah, P.J. Ruane, S. Pol, F. Poordad, CA. Stedman, G. Dore, SK. Roberts, K. Kaita, J. Vierling, HE. Vargas, J. Kort, CW. Lin, R. Liu, TI. Ng, FJ. Mensa (London, Auckland, North Chicago, Clichy, Los Angeles, Paris, San Antonio, Christchurch, Sydney, Melbourne, Winnipeg, Houston, Phoenix)*

**Introduction :** Le génotype 3 (G3) du virus de l'hépatite C (VHC) est le deuxième génotype le plus répandu mondialement (30%) et reconnu comme le plus difficile à guérir. Chez les patients infectés par le G3 sans cirrhose, une option de traitement recommandée est le sofosbuvir (SOF) + daclatasvir (DCV) pendant 12 sem. Nous avons comparé la tolérance et l'efficacité du Glécaprévir (GLE), inhibiteur de protéase NS3 / 4A (identifié par AbbVie et Enanta) et Pibrentasvir (PIB), inhibiteur de NS5A, connu sous le nom de G/P, avec SOF + DCV chez les patients infectés par le VHC de G3, sans cirrhose.

**Méthodes :** ENDURANCE-3, étude de phase 3, en ouvert, vs un control actif, réalisée chez des patients naïfs de traitement, infectés par le VHC de G3, sans cirrhose. Les patients ont été randomisés 2: 1 pour recevoir 12 sem. de traitement 1x/j par G/P (300/120 mg) dans le bras A, ou SOF (400 mg) + DCV (60 mg) dans le bras B. Par la suite, les patients ont été inclus dans le bras C pour recevoir G/P (300/120 mg) pendant 8 sem. (Amendement au protocole). Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant une réponse virologique soutenue à la semaine 12 post-traitements (RVS12). Les patients qui ont reçu  $\geq 1$  dose du médicament étudié ont été inclus dans les analyses d'efficacité et de tolérance.

**Résultats :** Parmi les 505 patients infectés par le VHC de G3 traités, 52% étaient des hommes, 22% avaient une charge virale à l'inclusion élevée ( $\geq 6$  millions UI/mL) et l'IMC moyen était de 26 kg/m<sup>2</sup>. La RVS12 a été atteint chez 222/233 (95%, 95% IC 93-98) des patients traités par G/P 12 sem., 111/115 (97%, 95% IC 91-99) des patients traités par SOF + DCV 12 sem. et 149/157 (95%, 95% IC 92-98) des patients traités par G/P 8 sem. Dans les bras A, B et C, 1%, 1% et 3% des patients ont rechuté respectivement. Un échec non virologique s'est produit chez 7, 3 et 2 patients dans les bras A, B et C, respectivement. Le taux de RVS12 avec 8 sem. de G/P était non inférieur à 12 sem. de G/P qui lui même était non-inferieur au traitement standard SOF + DAC. Les résultats biologiques et de tolérance sont résumés dans le **tableau 1**. Les événements indésirables étaient pour la plupart légers (71%) et aucun événement indésirable grave n'était associé au médicament étudié.

**Conclusion :** G/P pendant 8 ou 12 sem., schéma thérapeutique sans ribavirine et sans inhibiteur nucléotidique de la NS5B, a entraîné un taux de RVS12 de 95% avec un faible taux de rechute chez des patients non-cirrhotiques, naïfs, infectés par le VHC de G3. Ces résultats suggèrent que 8 sem. de traitement G/P pourraient fournir un schéma de traitement très efficace pour les patients infectés par le VHC de G3. Le traitement était bien toléré et le profil de tolérance de G/P était similaire à SOF + DCV.

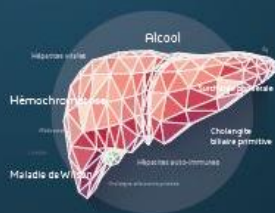


Tableau 1: Tolérance et événements indésirables (EI)

	Bras A G/P 12 semaines N = 233	Bras B SOF + DCV 12 semaines N = 115	Bras C G/P 8 semaines N = 157
EI graves	5 (2)	2 (2)	3 (2)
EI conduisant à l'arrêt du médicament	3 (1)	1(1)	0
EI chez ≥ 10% des patients			
Mal de tête	60 (26)	23 (20)	31 (20)
Fatigue	44 (19)	16 (14)	20 (13)
Nausée	32 (14)	15 (13)	19 (12)
Anomalies biologiques			
ALT, grade ≥3 (>3 × ULN)*	0	0	0
AST, grade ≥3 (>3 × ULN)*	1 (<1)	0	0
Bilirubine totale, grade ≥3 (>3 × ULN)*	0	0	1 (1)

\*ULN, au-dessus de la valeur normale

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :

A Asatryan, J Kort, CW Lin, R Liu, TI Ng, et FJ Mensa: Collaborateurs d'AbbVie pouvant détenir des actions ou des stocks options.

GR Foster: conférencier/consultant : AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, GlaxoSmithKline, Janssen.

E Gane : Conseiller : AbbVie, Gilead, Achillion, Novartis, Roche, Merck, Janssen.

T Asselah : Investigateur/conférencier/consultant : AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck, et Roche.

P Ruane: subvention de recherche : AbbVie, Bristol-Meyers Squibb, Gilead, Merck, Idenix, ViiV, Janssen; Consultant: AbbVie, Merck, Gilead; conférencier: Gilead, ViiV, Merck; détenteur d'action: Gilead.

S Pol: conférencier/consultant: Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Janssen, Gilead, MSD, Novartis, AbbVie; Grant/Research support: Bristol-Myers Squibb, Gilead, Roche, MSD.

F Poordad: subvention de recherche: AbbVie, Achillion Pharmaceuticals, Anadys Pharmaceuticals, Biolex Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Genentech, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Globelimmune, Idenix Pharmaceuticals, Idera Pharmaceuticals, Intercept Pharmaceuticals, Janssen, Medarex, Medtronic, Merck, Novartis, Santaris Pharmaceuticals, Scynexis Pharmaceuticals, Vertex Pharmaceuticals, et ZymoGenetics; conférencier: Gilead, Kadmon, Merck, Onyx/Bayer, Genentech, GlaxoSmithKline, Salix, et Vertex; Consultant: AbbVie, Achillion Pharmaceuticals, Anadys Pharmaceuticals, Biolex Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Globelimmune, Idenix, Merck, Novartis, Tibotec/Janssen, Theravance, et Vertex.

CA Stedman: subvention de recherche: Gilead; Consultant: Janssen, AbbVie, Gilead, MSD.

G Dore: subvention de recherche: Abbvie, Gilead, Merck, Bristol-Myers Squibb; Consultant: Abbvie, Gilead, Merck, Bristol-Myers Squibb.

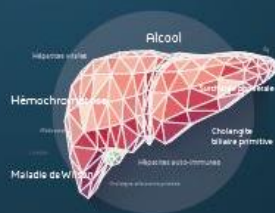
SK Roberts: consultant: AbbVie, Gilead, MSD.

K Kaïta: consultant: AbbVie, Merck, Bristol-Meyers Squibb, Gilead, Intercept.

J Vierling: subvention de recherche: AbbVie, Biotest, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Vertex, Merck, Genentech, Genfit, Hyperion, Intercept, Novartis, Ocera, Sundise; Conseiller: AbbVie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck, Hyperion, Intercept, Novartis, Sundise.

HE Vargas: subvention de recherche: AbbVie, Gilead, MSD.

AbbVie a sponsorisé l'étude (NCT02640157), contribué à son développement, participé au recueil et à l'interprétation des données ainsi qu'à la rédaction, la relecture et l'approbation de cet abstract. Tous les auteurs ont accès aux données utiles. Cet abstract contient des informations sur le traitement en développement ABT-493 et ABT-530. Ryan J Bourgo, PhD, chez Abbvie a rédigé cet abstract.



Vendredi 06 octobre 2017 - 15h17

Résumé n° CO-040

*Régression de la fibrose hépatique après traitement chez les patients présentant une hémochromatose HFE avec fibrose sévère au diagnostic: quel impact sur l'incidence du carcinome hépatocellulaire ?*

*E. Morandea, G. Anderson, G. Ramm, L. Ramm, J. Morcet, M. Perrin, J. Dixon, A. Clouston, F. Lainé, B. Turlin, L. Powell, Y. Deugnier, E. Bardou-Jacquet (Rennes, Brisbane)*

**Introduction :** Le traitement de l'hémochromatose HFE par saignées élimine efficacement la surcharge en fer, et est accepté comme le traitement standard depuis des décennies. Suite au traitement, une régression de la fibrose a été décrite, cependant la régression de la cirrhose reste controversée.

Ce travail étudie, dans l'hémochromatose HFE avec fibrose sévère au diagnostic, la régression du stade de fibrose et l'impact de cette régression sur le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC).

**Patients et Méthodes :** Les bases de données de nos deux centres internationaux étaient interrogées pour identifier tous les patients homozygotes C282Y HFE avec biopsie hépatique (PBH) montrant une fibrose F3 ou F4 au diagnostic et au moins une seconde PBH au cours de leur suivi. Leurs informations clinico-biologiques et comorbidités au diagnostic étaient enregistrées, de même que le stade de fibrose lors des PBH et la survenue de CHC au cours du suivi.

**Résultats :** Au total, 112 patients (89% male) étaient inclus (fibrose F4 N=71, et F3 N=41). L'âge médian au diagnostic était de 46[40-53] ans, la ferritine 2940[2000-4060]µg/L et la saturation de la transferrine 87[80-95]%. Le délai moyen entre les PBH initiale et finale était de 9.2[3.5-15.3] ans. Le suivi médian était de 16.9[9.5-23.7] ans. Un CHC était mis en évidence chez 35 patients (leur stade de fibrose à la dernière PBH était F4 N=30, F3 N=1, F2 N=3 et F1 N=1).

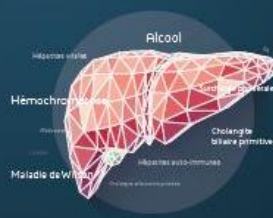
Parmi les patients F3/F4 au diagnostic, 44(39%) avaient une fibrose ≤F2 à la PBH finale. Chez les patients ayant une fibrose restant F3/F4 à la PBH finale, 31(45.5%) ont développé un CHC, versus 4(9%) chez ceux ayant une fibrose ≤F2 à la PBH finale (p<0.001). Les incidences étaient de respectivement 29.4 et 4.6 par 1000 personne-années.

Parmi les patients F4 au diagnostic, 14(19.7%) avaient une fibrose ≤F2 à la PBH finale. Chez les patients ayant une fibrose restant F3/F4 à la PBH finale, 31(54.4%) ont développé un CHC, versus 3(21.4%) chez ceux ayant une fibrose ≤F2 à la PBH finale (p=0.03). Les incidences étaient de respectivement 35.3 et 12.0 pour 1000 personne-années.

Parmi les patients F4 au diagnostic, en analyse multivariée, la régression à un stade de fibrose ≤F2 était associée à une diminution, et inversement le diabète à une augmentation, du risque de CHC.

En analyse multivariée, chez les patients F3/F4 au diagnostic, un âge jeune au diagnostic, l'absence de diabète et une gammaGT basse étaient significativement associées à une régression de la fibrose à un stade ≤F2.

**Conclusion :** Nos résultats montrent que dans l'hémochromatose HFE le stade de fibrose s'améliore après traitement y compris chez les patients ayant une fibrose sévère au diagnostic (F3 ou F4). De plus, bien que notre étude ne permette pas d'évaluer la régression ou non d'une cirrhose, la régression de la fibrose est associée à une réduction significative du risque de CHC. Les rôles respectifs des comorbidités et de la durée de l'exposition au fer doivent être approfondis.



Vendredi 06 octobre 2017 - 15h29

Résumé n° CO-041

*Impact de l'application des critères AFP pour l'attribution des greffons dans la vraie vie : étude multicentrique IMPACT-AFP*

*B. Brusset, J.L. Quesada, J. Dumortier, D. Cherqui, G.P. Pageaux, S. Dharancy, S. Radenne, D. Samuel, F. Navarro, E. Boleslawski, T. Decaens (Grenoble, Lyon, Villejuif, Montpellier, Lille)*

**Introduction :** Au 1er mars 2013, l'Agence de Biomédecine a changé les critères d'attribution de greffon hépatique pour les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC). Les critères de Milan ont été remplacés par le modèle Alpha-Foeto-Protéine (AFP). Depuis cette date, seuls les malades avec un score AFP  $\leq$  2 ont accès à la greffe. Le but de cette étude était d'analyser les résultats de la transplantation hépatique (TH) en intention de traiter depuis l'adoption du modèle AFP, et de les comparer aux résultats de la TH avant l'adoption du score AFP.

**Patients et méthodes :** La liste d'inscription de l'Agence de la Biomédecine a permis d'identifier 523 patients inscrits sur liste de TH pour CHC entre mars 2011 et mars 2014 dans 5 centres français (Villejuif, Lyon, Lille, Montpellier et Grenoble). Ces 523 patients ont été inclus, qu'ils aient été transplantés (n=364) ou non (n=159). Le groupe Milan (n=199) était constitué des patients transplantés sous l'ère d'application des critères de Milan, fixée jusqu'au 1er juin 2013 pour prendre en compte la réévaluation trimestrielle, ou sortis de liste avant le 1er mars 2013. Le groupe AFP (n=324) était constitué des patients transplantés ou sortis de liste après.

**Résultats :** Les caractéristiques des populations différaient dès l'inscription avec notamment dans le groupe AFP des cirrhoses moins évoluées, plus de traitements d'attente, plus de patients hors critères AFP en tumeur totale (mais non en tumeur viable). Le temps d'attente médian était de 7,7 vs 12,3 mois (p<0,001), en grande partie du fait de l'instauration des mises en contre-indication temporaire.

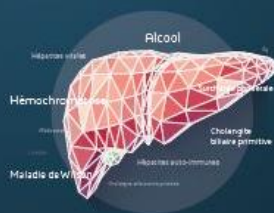
Le taux de non-respect des critères AFP sur l'explant était similaire entre les deux populations (18,4 dans Milan vs 16,5% dans AFP, p0,634) mais appartenir au groupe Milan était un facteur de risque de non-respect du score en analyse multivariée. En population globale c'était un facteur hautement prédictif de récurrence (SHR 6,85, p<0,001) et de décès post-transplantation (HR 3,44, p<0,001).

Le taux de sortie de liste et la survie globale post-inscription étaient similaires entre les groupes (respectivement 23,6 chez Milan vs 30,9% dans AFP, p0,073 et 68,2 vs 66,7% de survie à 3ans, p0,447).

La survie post-transplantation également (survie à 2 ans 87,4 vs 82,7%, p0,100) mais l'ajustement à la récurrence montrait une forte tendance à une moins bonne survie dans le groupe AFP.

En effet, malgré l'absence de différence brute du taux de récurrence (9,2 vs 13,2%, p0,054), on retrouve dans les facteurs prédictifs de récurrence en analyse multivariée, l'appartenance au groupe AFP, ainsi que les traitements avant inscription, une politique de downstaging, et le fait d'être hors critères AFP sur l'explant.

**Conclusion :** L'application du score AFP en France s'est traduit par un relatif meilleur respect objectif des critères d'allocation, sans augmentation significative du taux de sortie de liste, mais l'appartenance au groupe AFP est significativement associée à la récurrence tumorale probablement du fait de l'allongement du temps d'attente et de l'augmentation des traitements. Cette étude soulève la nécessité de rediscuter la mise en CIT et de développer des solutions pour palier à la pénurie de greffons.



Vendredi 06 octobre 2017 - 15h41

---

Résumé n° CO-042

*Impact des greffons « Hors Tour » sur les résultats de la transplantation hépatique : une analyse monocentrique avec score de propension.*

*M. Disabato, A. Winter, G. Amaddeo, H. Hentati, I. Gomez Gavara, C. Lim, C. Salloum, C. Feray, D. Azoulay, P. Compagnon (Créteil, Montpellier)*

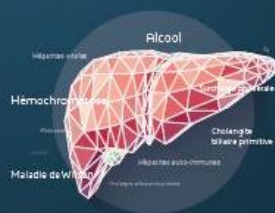
---

**Rappel/Objectif:** Les greffons hépatiques refusés par  $\geq 5$  équipes sont proposés « Hors Tour » (HT), laissant libre le choix du receveur. Le but de cette étude était de comparer les résultats de la transplantation hépatique (TH) selon que l'attribution du greffon avait été réalisée en fonction de la priorité au score de MELD (i.e. « au tour », T) ou à travers une procédure HT.

**Méthodes:** De Janvier 2011 à Avril 2015, 377 TH à donneur cadavérique ont été réalisées dans notre centre. Cent vingt-huit transplantations ont été exclues de l'analyse; il s'agissait de retransplantations (n=43), super-urgences (n=24), TH avec un héli-foie (split, n=37), TH domino (n=6) ou transplantations multi-viscérales (n=18). Les résultats ont été analysés avant et après appariement par score de propension (PSM).

**Résultats:** Au total, 249 premières TH électives ont été analysées rétrospectivement : 64 (25.8%) avec un greffon HT et 185 (74.2%) attributions classiques « au tour » (Groupe T). Comparés au groupe T, les greffons hépatiques HT provenaient de donneurs plus âgés (68.1 vs. 58.2 ans;  $p < 0.001$ ), avaient un ET-Donor Risk Index plus élevé (2.2 vs. 1.6;  $p < 0.001$ ), et une durée d'ischémie froide plus longue (9.1 vs. 7h;  $p < 0.001$ ). Les receveurs d'un foie HT avaient un score de MELD inférieur (10.5 vs. 21.7;  $p < 0.001$ ), étaient plus souvent à domicile (89.1% vs. 49.2%;  $p < 0.001$ ), et avaient majoritairement un CHC (82.8 vs. 13.5%;  $p < 0.001$ ). Les receveurs du groupe HT étaient moins souvent transfusés (78.1 vs. 91.4%;  $p < 0.01$ ), avaient une durée opératoire plus courte (431 vs. 470 minutes;  $p = 0.01$ ), et des durées de séjour hospitalier plus courts (36.5 vs. 48.2 jours;  $p = 0.02$ ). Les durées de séjour en USI étaient superposables entre les 2 groupes. Les groupes HT et T étaient similaires en ce qui concerne les taux de dysfonction précoce du greffon (32.8 vs. 29.7%;  $p = 0.87$ ), non-fonction primaire (1.6 vs. 3.2%;  $p = 0.64$ ), retransplantations (7.8 vs. 8.6%;  $p = 0.9$ ), complications graves (grade III/IV) selon Dindo-Clavien (36 vs. 44.8%;  $p = 0.12$ ), et la mortalité à 3 mois (12.5 vs. 9.1%;  $p = 0.44$ ). La survie des greffons à 1 et 3 ans était similaire entre les groupes HT et T (respectivement 78% et 73% vs. 79% et 76%;  $p = 0.48$ ). La survie des malades à 1 et 3 ans était également superposable entre les 2 groupes ( $p = 0.11$ ). Après PSM, les 2 groupes étaient similaires en termes de dysfonction précoce et non-fonction primaire du greffon, durées de séjour (en USI et hospitaliers), retransplantations, complications globales (médicales et chirurgicales), complications graves selon Dindo-Clavien, mortalité à 3 mois, survies des greffons et des malades.

**Conclusion:** Les greffons HT - i.e. refusés par  $\geq 5$  centres - donnent des résultats identiques aux greffons attribués au tour, élargissant ainsi le pool de donneurs. Ces résultats contre-intuitifs doivent être confirmés sur des effectifs plus larges.



Vendredi 06 octobre 2017 - 15h53

Résumé n° CO-043

*Hépatite aigüe associée à l'immunothérapie pour le cancer métastaté: diagnostique et prise en charge*

*E. De Martin, JM. Michot, B. Papouin, S. Champiat, C. Mateus, O. Lambotte, B. Roche, S. Laghouati, A. Marabelle, C. Robert, C. Guettier-Bouttier, D. Samuel (Villejuif, Le Kremlin-Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre)*

**Introduction :** Les anticorps monoclonaux dirigés contre les points de contrôle du système immunitaire, programmed cell death1 (PD1)/ programmed cell death ligand1 (PD-L1) et cytotoxique T-lymphocyte antigen4 (CTLA4), sont de plus en plus utilisés pour traiter les cancers métastasés, mais sont associés à une toxicité hépatique. Le mécanisme des lésions hépatiques n'est pas encore élucidé. Le but de cette étude est de caractériser les hépatites aigües induites par ces nouvelles molécules.

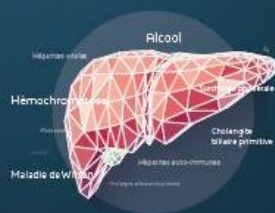
**Patients et Méthodes :** Parmi 1425 patients traités par immunothérapie à l'Institut Gustave Roussy (Décembre 2013-Mai 2017), 19 (1.3%) ont été transférés en hépatologie pour une hépatite de grade 3-4. Trois patients ont été exclus de l'analyse (hépatite aigüe VHE, infiltration tumorale hépatique, absence de biopsie hépatique). Deux anatomo-pathologistes experts ont revu à l'aveugle l'histologie des biopsies.

**Résultats :** Seize patients ont été inclus, 9 (56%) femmes, âge médian 63 [33-84] ans. Neuf (56%) patients ont reçu un traitement par anti-PD1/PD-L1 et 7 (44%) patients par anti-CTLA4 (3 en monothérapie et 4 en combinaison avec anti-PD1). L'intervalle entre le début de l'immunothérapie et l'apparition de l'hépatite était de 5 [1-49] semaines, le nombre médian d'injections était de 2 [1-36]. La biologie au pic était: ASAT 399 [117-2289] IU/L, ALAT 416 [266-3137] IU/L, bilirubine totale 18 [6-324] mmol/L, GGT 317 [39-1252] IU/L. Aucun patient n'a développé une insuffisance hépatocellulaire. Les anticorps antinucléaires et anti-muscle lisse  $\geq 1:80$  étaient présents chez respectivement 8 (50%) et 3 (19%) patients. Le taux médian des IgG était de 9 [6-18] g/L. Selon la classification de RUCAM pour la relation causale : chez 14 (87.5%) patients l'association était forte probable et chez 2 (12.5%) était probable. L'histologie des patients ayant reçu l'anti-CTLA4 retrouvait des granulomes mal délimités, avec des anneaux de fibrine, une activité nécrotico-inflammatoire sévère au niveau lobulaire et une endothélite des veines centrolobulaires. L'histologie associée à l'anti-PD1/PD-L1 était plus hétérogène avec une hépatite lobulaire et une activité portale modérée. Dans les deux cas, présence d'une cholangite lymphocytaire. À l'immunohistochimie présence d'un infiltrat inflammatoire avec prévalence des lymphocytes CD8+.

La prise en charge a été adaptée selon la sévérité des lésions hépatiques : 8 (50%) patients se sont améliorés de façon spontanée (n=6) ou avec la maintenance de 0.2 mg/kg/day de stéroïdes (n=2), 8 (50%) patients ont reçu un traitement par stéroïdes (0.5-1 mg/kg/day (n=7) or 2 mg/kg/day et avec l'ajout d'un deuxième immunosuppresseur (n=1)). Chez 3 (16%) patients l'immunothérapie a été réintroduite sans récurrence de l'hépatite.

**Conclusion :** L'hépatite aigüe associée à l'immunothérapie pour les cancers métastasés est rare (1.3%). L'évaluation histologique permet de faire la distinction entre la toxicité aux anti-PD1/PD-L1 et à l'anti-CTLA4. La prise en charge doit être adaptée selon la sévérité biologique et histologique et dans 50% des cas ne nécessite pas de fortes doses de stéroïdes.





Vendredi 06 octobre 2017 - 16h05

---

Résumé n° CO-044

*Valeur pronostique du PET/TDM au 18FDG chez les malades en attente de transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire : étude prospective EFAPRE*

*E. Reizine, N. Oubaya, E. Evangelista, A. Luciani, S. Mulé, L. Lerman, P. Natella, J. Calderaro, A. Laurent, C. Duvoux, E. Itti, T. Deceans (Créteil, Grenoble)*

---

**But :** Il a été montré sur des séries rétrospectives qu'une TEP/TDM au <sup>18</sup>FDG positif avant la greffe était associé à une augmentation du risque de récurrence tumorale après transplantation hépatique (TH) pour carcinome hépatocellulaire (CHC). Le but de cette étude était donc d'étudier la valeur pronostique de la TEP/TDM à l'inscription sur liste de TH pour CHC.

**Méthodes :** Entre 01/2009 et 12/2012, 371 malades ont été inclus dans le protocole EFAPRE, 70 d'entre eux ont bénéficié d'une TEP/TDM au <sup>18</sup>FDG dans les 3 mois avant l'inscription sur liste de TH (NCT01198704). Les images ont été relues par 2 observateurs indépendants avec un consensus pour la fixation du <sup>18</sup>FDG au sein des tumeurs par rapport au foie non tumoral (SUV T/NT).

**Résultats :** Parmi les 69 patients (87% d'hommes, âge de 58±4 ans), la PET/TDM était positive chez 16 patients avec un SUV médian de 1,2 (range : 1,19-3,08) et négative chez 56 patients pour un seuil de positivité de SUV<sub>T/NT</sub>≥1,15. Les caractéristiques cliniques et biologiques (facteur de risque, étiologie de l'hépatopathie, score de Child, AFP) étaient similaires entre les deux groupes. 58 malades ont été transplantés (11 patients TEP+), les caractéristiques de l'explant (invasion micro-vasculaire, nodule satellite, grade de différenciation) n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Le taux de sortie de liste lors de la période d'attente était significativement plus important dans le groupe TEP+ par rapport aux TEP- (21.4% vs. 3.6%, p=0.05). La survie globale à 3 ans de l'inscription sur liste était de 47,6% vs 70,2% (p=0,17) chez les PET+ et PET- respectivement, et la survie globale à 2 ans de la transplantation hépatique était de 63,6% vs 76,3% (p=0,41). Le taux de récurrence tumorale post-TH n'est pas évaluable car seulement 3 événements ont été observés dans cette étude.

**Conclusion :** Dans cette étude prospective multicentrique, la positivité de la TEP/TDM au <sup>18</sup>FDG à l'inscription sur liste est prédictive de la sortie de liste, mais pas de la survie post-inscription par probable manque de puissance et pas de la survie globale post-transplantation du fait de la sortie de liste des malades.