



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2018

Mercredi 3 octobre - 11h00-12h00

Session Recherche Fondamentale 1

11h00 CO-001

La voie Interleukine-33/ST2 régule la fonction de migration des neutrophiles et est prédictive de la mortalité dans l'hépatite alcoolique sévère

F. Artru, L. Dubuquoy, M. Bousaleh, F. Maggiotto, G. Lassailly, D. Helou, S. Dharancy, M. Ningarhari, E. Gantier, A. Perianin, S. Chollet-Martin, P. Mathurin, A. Louvet (Lille, Paris)

11h12 CO-002

Rôle du facteur de transcription circadien Krüppel Like Factor 10 dans le développement des stéatopathies non alcooliques (NAFLD)

PS. Leclère, S. Guérin, D. Rousseau, S. Patoureaux, S. Bonnafous, C. Luci, S. Rekima, R. Anty, A. Iannelli, M. Subramaniam, A. Tran, F. Delaunay, P. Gual, M. Teboul (Nice)

11h24 CO-003

L'invalidation du gène RIPK1 dans les cellules parenchymateuses du foie de souris exacerbe la fibrose hépatique induite au cours d'une stéatohépatite non alcoolique (NASH)

M. Farooq, C. Piquet-Pellorce, S. Dion, M. Simoes Eugenio, K. Santamaria, A. Filliol, MT. Dimanche-Boitrel, M. Samson, J. Le Seyec (Rennes)

11h36 CO-004

L'expression différentielle des membres de la famille des cide est associée à la progression des NAFLD de la stéatose à la stéatohépatite

A. Sans, S. Bonnafous, D. Rousseau, S. Patoureaux, CM. Canivet, PS. Leclère, J. Tran-Van-Nhieu, C. Luci, B. Bailly-Maitre, K. Minehira, R. Anty, A. Tran, A. Iannelli, P. Gual (Nice, Créteil, Lausanne)

11h48 CO-005

Le défaut d'autophagie existant dans les cellules endothéliales sinusoidales du foie au cours de la NASH favorise le développement de cette maladie

A. Hammoutene, J. Lasselín, AC. Vion, N. Colnot, V. Paradis, S. Lotersztajn, C. Boulanger, PE. Rautou (Paris, Clichy)



Mercredi 3 octobre - 14h00-15h00

Session Recherche Fondamentale 2

14h00 CO-006

Le locus Dlk1/Dio3: une nouvelle cible thérapeutique pour les tumeurs hépatiques mutées pour la β -caténine

A. Gougelet, J. Sanceau, B. Terris, C. Perret, S. Colnot (Paris)

14h12 CO-007

Rôle de la kinase CDK8 dans le carcinome hépatocellulaire

K. Bacevic, S. Prieto, J. Ursic-Bedoya, C. Dohet, A. Camasses, D. Fisher, U. Hibner, D. Gregoire (Montpellier)

14h24 CO-008

La perte d'expression de WSX-1 provoquée par la surexpression du miR-324-5p et du miR-129-5p est associée à un mauvais pronostic du carcinome hépatocellulaire

C. Machou, Y. Ait-Ahmed, B. Rousseau, A. Rodrigues, A. Brouillet, J. Calderaro, C. Rodriguez, V. Demontant, A. Luciani, JM. Pawlotsky, F. Lafdil (Créteil, Bethesda)

14h36 CO-009

L'interleukine-17 induit l'expression macrophagique de PD-L1 et favorise la progression du carcinome hépatocellulaire

B. Rousseau, A. Rodrigues, C. Machou, J. Calderaro, I. Gasmi, I. Ruiz, A. Brouillet, A. Luciani, JM. Pawlotsky, F. Lafdil (Créteil)

14h48 CO-010

Traitement de l'hépatocarcinome par une thérapie génique induisant une réponse immunitaire anti-tumorale spécifique

P. Beaune (Paris)



Jeudi 4 octobre - 8h15-9h40

Session Clinique 1

08h15 CO-011

Progression de la maladie alcoolique du foie à partir de biopsies réalisées chez des buveurs excessifs : prédictions par un modèle de Markov

C. Delacôte, A. Louvet, F. Dautrecque, P. Bauvin, LC. Ntandja Wandji, G. Lassailly, G. Perlemuter, S. Naveau, P. Mathurin, S. Deuffic-Burban (Lille, Clamart, Paris)

08h27 CO-012

Projet pilote d'amélioration de la cascade de soins du VHC pour les populations les plus vulnérables en Ile de France Projet parcours de soins ARS en Ile de France

S. Dominguez, A. Bachelard, E. Avril, A. Dullioust, C. Fac, JB. Trabut, D. Salmon, H. Fontaine, A. Simon, C. Hezode, S. Chevaliez, D. Roulot, F. Roudot Thoraval (Creteil, Paris, Fresnes, Bobigny)

08h39 CO-013

Epidémiologie de la stéatose non alcoolique et de la fibrose dans la population générale française: une étude chez 118 664 sujets (NASH-CO)

O. Nabi, K. Lacombe, J. Boursier, P. Mathurin, V. De Ledinghen, M. Goldberg, M. Zins, L. Serfaty (Paris, Anger, Lille, Bordeaux, Villejuif, Strasbourg)

08h51 CO-014

FNDC5/Irisine est une hépatokine protectrice dans la Non-Alcoholic Fatty Liver

C. Canivet, S. Bonnafous, D. Rousseau, S. Patouraux, P. Leclere, A. Sans, YL. Liu, CP. Day, AK. Daly, A. Iannelli, B. Bailly-Maitre, C. Luci, QM. Anstee, A. Tran, R. Anty, P. Gual (Nice, Newcastle Upon Tine)

09h03 CO-015

Première comparaison directe des tests sanguins FibroMètre et ELF dans la NAFLD

J. Boursier, M. Guillaume, V. Moal, C. Delabaudiere, F. Zuberbuhler, MA. Robic, A. Lannes, S. Metivier, F. Oberti, P. Gourdy, I. Fouchard-Hubert, JM. Peron, P. Cales, C. Bureau (Angers, Toulouse)

09h15 CO-016

La stéatose métabolique et sa sévérité sont liées à l'historique de l'obésité : un modèle de Markov basé sur une cohorte histologique de patients en chirurgie bariatrique (cohorte ABOS)

P. Bauvin, G. Lassailly, LC. Ntandja Wandji, C. Delacôte, F. Dautrecque, A. Louvet, R. Caiazza, V. Gnemmi, V. Raverdy, F. Pattou, S. Deuffic-Burban, P. Mathurin (Lille)

09h27 CO-017

Carcinome hépatocellulaire dans la cirrhose : pas le même risque pour tout le monde

A. Marot, J. Henrion, JF. Knebel, P. Deltenre (Yvoir, Haine-Saint-Paul, Lausanne, Bruxelles)



Judi 4 octobre - 11h15-12h35

Session Clinique 2

11h15 CO-018

Impact clinique de la diversité génétique du carcinome hépatocellulaire

J.C. Nault, Y. Martin, S. Caruso, Q. Bayard, J. Calderaro, M. Ziol, P. Bioulac-Sage, G. Couchy, T. Hirsch, JF. Blanc, G. Amaddeo, N. Ganne-Carrie, L. Chiche, C. Duvoux, S. Faivre, A. Laurent, S. Imbeaud, S. Rebouissou, O. Seror, E. Letouzé, J. Zucman-Rossi (Bondy, Paris, Bordeaux, Créteil, Clichy)

11h27 CO-019

L'éradication du VHC avant ou après traitement curatif du carcinome hépatocellulaire développé sur cirrhose permet une prise en charge anti-tumorale optimale et améliore la survie : expérience de la cohorte ANRS CO12 CirVir

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

11h39 CO-020

Cabozantinib versus placebo chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ayant reçu du sorafénib préalable: résultats de l'essai randomisé de phase III CELESTIAL

P. Merle, GK. Abou-Alfa, T. Meyer, AL. Cheng, AB. El-Khoueiry, L. Rimassa, BY. Ryoo, I. Cicin, Y. Chen, JW. Park, JF. Blanc, L. Bolondi, HJ. Klumpfen, SL. Chan, V. Dadduzio, C. Hessel, AE. Borgman-Hagey, G. Schwab, RK. Kelley (Lyon, New York, Londres, Taipei, Los Angeles, Rozzano, Séoul, Edirne, Tainan, Goyang, Bordeaux, Bologne, Amsterdam, Hong-Kong, Padoue, South San Francisco, San Francisco)

11h51 CO-021

Profil métabolomique du carcinome hépatocellulaire humain dans la maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD) en fonction du stade de fibrose

C. Teilhet, C. Reynes, R. Sabatier, AS. Biesse, MP. Vasson, A. Abergel, A. Demidem (Clermont Ferrand, Montpellier)

12h03 CO-022

Pembrolizumab chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé (CHC) : mise à jour KEYNOTE-224

J. Edeline, AX. Zhu, RS. Finn, S. Cattan, S. Ogasawara, V. Zagonel, C. Verslype, V. Zagonel, L. Fartoux, A. Vogel, D. Sarker, G. Verset, SL. Chan, J. Knox, B. Daniele, S. Ebbinghaus, J. Ma, AB. Siegel, AL. Cheng, M. Kudo (Rennes, Boston, Los Angeles, Lille, Chiba, Liverpool, Leuven, Padova, Paris, Hannover, Londres, Bruxelles, Shatin, Toronto, Benevento, Kenilworth, Taipei, Osaka)

12h15 CO-023

Devenir des maladies avec carcinome hépatocellulaire (CHC) traités par chimioembolisation (CE) : analyse finale de l'étude OPTIMIS

T. Decaens, M. Peck-Radosavljevic, M. Kudo, JL. Raoul, HC. Lee, J. Heo, SM. Lin, H. Shan, Y. Yang, AL. Cheng (Grenoble, Klagenfurt, Osaka, Nantes, Seoul, Pusan, Taipei, Guangzhou, Guangdong, Shanghai, Taipei)

12h27 CO-024

Efficacité de la radio-embolisation dans les carcinomes hépatocellulaires avancés non résécables d'emblée : expérience d'un centre tertiaire

C. Perrin, E. Reizine, E. Herin, J. Calderaro, S. Mulle, J. Chalaye, V. Tacher, A. Luciani, H. Kobeiter, C. Salloum, D. Azoulay, C. Hezode, F. Roudot-Thoraval, G. Amaddeo, H. Regnault (Creteil)



Judi 4 octobre - 16h20-17h45

Session Clinique 3

16h20 CO-025

La morphométrie sur scanner améliore le diagnostic non-invasif de la fibrose hépatique

P. Calès, J. Lebigot, J. Chaigneau, J. Boursier, A. Paisant, F. Oberti, P. Bazeries, I. Fouchard, MC. Rousselet, C. Aubé (Angers)

16h32 CO-026

OCR-002 (Ornithine Phenylacetate) chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique clinique (EHC) : Résultats de l'essai randomisé contrôlé contre placebo en double aveugle STOP-HE

R. Rahimi, R. Safadi, D. Thabut, KR. Bhamidimarri, P. Nikolaos, A. Potthoff, S. Bukofzer, J. Bajaj (Dallas, Jerusalem, Paris, Miami, Newark, Redwood City, Richmond)

16h44 CO-027

Impact des maladies inflammatoires chroniques intestinales sur la morbi-mortalité après transplantation hépatique pour cholangite sclérosante primitive

M. Irlès Depe, J. Dumortier, P. Houssel-Debry, S. Dharancy, JB. Hiriart, M. Neau-Cransac, S. Rouillet, D. Laharie, V. De-Ledinghen (Pessac, Lyon, Rennes, Lille)

16h56 CO-028

Encéphalopathie hépatique minime et cirrhose : quel test peut-on utiliser en pratique clinique ?

B. Buchard, C. Teilhet, L. Muti, G. Lamblin, A. Abergel, D. Deffond (Clermont-Ferrand)

17h08 CO-029

La stéatose non alcoolique et le risque de maladie cardiovasculaire, de cancer extra-hépatique et de maladie rénale chronique dans la population générale française : une étude chez 118 664 sujets (NASH-CO)

O. Nabi, K. Lacombe, J. Boursier, P. Mathurin, V. De Ledinghen, M. Goldberg, M. Zins, L. Serfaty (Paris, Anger, Lille, Bordeaux, Villejuif, Strasbourg)

17h20 CO-030

La pharmacocinétique du baclofène n'est pas différente chez les patients ayant une cirrhose

C. Barrault, L. Chevillard, S. Nguyen-Duy, C. Jouan, F. Plait, C. Jung, R. Reis, L. Labat, J. Barre, X. Decleves (Creteil, Paris, Créteil)

17h32 CO-031

Le nouveau FibroMètreVCTE est plus performant que les tests non-invasifs de fibrose recommandés dans la NAFLD

J. Boursier, S. Shili, M. Guillaume, J. Barthelon, A. Lannes, V. Leroy, C. Bureau, P. Cales, V. De Ledinghen (Angers, Bordeaux, Toulouse, Grenoble)



Vendredi 5 octobre - 9h30-10h55

Session Clinique 4

09h30 CO-032

Prévalence de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la cirrhose selon les nouveaux critères de l'International Club of Ascites

L. Moga, MA. Robic, H. Blasco, P. Cabarro, J. Mogno, M. Guillaume, JM. Peron, C. Bureau (Toulouse)

09h42 CO-033

Evaluation et optimisation des critères de Baveno VI standards et étendus pour écarter les varices nécessitant un traitement

P. Calès, F. Ravaioli, O. Farcau, A. Berger, H. Stefanescu, D. Festi, & Groupe International Veb6 (Angers, Bologna, Cluj-Napoca, Europe)

09h54 CO-034

Syndrome hépatopulmonaire et complications postopératoires après transplantation hépatique : étude cas-témoin

M. Gazon, AC. Morvan, M. Lebosse, Z. Schmitt, F. Aubrun (Lyon)

10h06 CO-035

La politique du TIPS précoce n'a pas changé le pronostic des patients bénéficiant d'un TIPS de sauvetage

C. Bouzbib, P. Sultanik, B. Bernard, J. Massard, H. Benosman, M. Mallet, S. Tripon, P. Cluzel, D. Thabut, M. Rudler (Paris)

10h18 CO-036

Faut-il transplanter les patients alcoolisés le jour de l'appel de greffe ? Résultats d'une étude cas-témoins multicentrique française

J. Ursic-Bedoya, J. Dumortier, R. Altwegg, C. Vanlemmens, S. Dharancy, F. Chermak, C. Besch, C. Francoz, M. Bismuth, L. Meunier, S. Faure, A. Herrero, H. Donnadieu-Rigole, GP. Pageaux (Montpellier, Lyon, Besançon, Lille, Pessac, Strasbourg, Clichy)

10h30 CO-037

Prédiction individualisée du risque de mortalité hépatique dans la cirrhose alcoolique

A. Marot, J. Henrion, JF. Knebel, E. Trepo, C. Moreno, P. Deltenre (Yvoir, Haine-Saint-Paul, Lausanne, Bruxelles)

10h42 CO-038

Patients atteints d'Encéphalopathie Hépatique Clinique : un parcours-patient empreint de gravité

P. Sultanik, J. Roux, H. Hagege, D. Thabut (Paris, Créteil)



Vendredi 5 octobre - 15h05-16h25

Session Clinique 5

15h05 CO-039

Validation des critères de Baveno VI chez les malades atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) (études Descript I et Descript II)

A. Pariente, O. Chazouillères, B. Hanslik, X. Causse, JP. Arpurt, J. Henrion, I. Rosa, C. Renou, C. Corpechot (Mauvezin D'Armagnac, Paris, Montpellier, Orléans, Avignon, Haine -Saint-Paul, Créteil, Hyères)

15h17 CO-040

Rôle des médicaments dans le risque d'Insuffisance Hépatique Aigue conduisant à l'inscription sur liste de Transplantation (IHAT) : résultats de l'étude SALT-III chez les adultes en France

L. Meunier, GP. Pageaux, S. Maleyran, S. Micon, S. Lorrain, R. Lasalle, C. Droz, F. Durand, D. Samuel, YP. Le Treut, E. Levesque, E. Salamé, N. Moore, D. Larrey (Montpellier, Bordeaux, Clichy, Villejuif, Marseille, Creteil, Tours)

15h29 CO-041

Deux scores IRM simples permettent de prédire le pronostic des patients atteints de cholangite sclérosante primitive

S. Lemoine, N. Cazzagon, S. El Mouhadi, P. Trivedi, A. Dohan, A. Kemgang Fankem, C. Housset, Y. Chretien, C. Corpechot, G. Hirschfield, A. Floreani, R. Motta, K. Isaacs, B. Gallix, A. Barkun, J. Barkun, O. Chazouillères, L. Arrivé (Paris, Birmingham, Montreal, Padoue)

15h41 CO-042

Surveillance des Echinococcoses en France : FrancEchino (Registre Français de l'Echinococcose alvéolaire) et OFREKYS (Observatoire Français de l'Echinococcoses kystique)

F. Demonmerot, J. Knapp, M. Wallon, B. Martin, AP. Bellanger, E. Scherer, F. Grenouillet, C. Richou, L. Millon, S. Bresson-Hadni (Besancon, Lyon)

15h53 CO-043

Pronostic des hépatites aiguës sévères de cause inconnue: résultats de l'étude prospective multicentrique française HASIPRO

A. Coilly, S. Dharancy, S., C. Duvoux, JP. Cervoni, J. Dumortier, S. Radenne, L. Alric, C. Besch, C. Francoz, JM. Perarnau, M. Rudler, N. Carbonell, C. Silvain, V. Leroy, A. Vallet Pichard, G. Lassailly, F. Artru, T. Antonini, H. Agostini, C. Piedvache, JC. Duclos-Vallée, P. Ichai, D. Samuel (Villejuif, Lille, Créteil, Besançon, Lyon, Toulouse, Strasbourg, Clichy, Tours, Paris, Poitiers, Grenoble)

16h05 CO-044

Réduction du risque estimé de mortalité et de transplantation hépatique associée à l'utilisation du bésafibrate au cours de la cholangite biliaire primitive avec réponse incomplète à l'acide ursodésoxycholique : application des scores pronostiques globe et uk-pbc à l'essai bezURSO

C. Corpechot, A. Rousseau, O. Chazouillères, 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 Ledinghen, A. Heurgue-Berlot, E. Nguyen-Khac, F. Zoulim, I. Ollivier-Hourmand, JP. Zarski, G. Nkontchou, S. Lemoine, F. Gaouar, FH. Admane, 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)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2018

Mercredi 03 octobre 2018 - 11h00

Résumé n° CO-001

La voie Interleukine-33/ST2 régule la fonction de migration des neutrophiles et est prédictive de la mortalité dans l'hépatite alcoolique sévère

F. Artru, L. Dubuquoy, M. Bousaleh, F. Maggiotto, G. Lassailly, D. Helou, S. Dharancy, M. Ningarhari, E. Gantier, A. Perianin, S. Chollet-Martin, P. Mathurin, A. Louvet (Lille, Paris)

Introduction : Le sur-risque infectieux observé dans l'hépatite alcoolique sévère (HAS) est lié à une dysfonction immunitaire dont les mécanismes sont partiellement compris. Un travail a montré que la voie interleukine-33 (IL-33)/ST2 était impliquée dans le contrôle du sepsis dans des modèles murins et chez des patients non cirrhotiques [1].

Buts : déterminer le rôle de la voie IL-33/ST2 dans l'HAS.

Méthodes: Le sérum et les polynucléaires neutrophiles (PNN) de patients présentant une HAS, une cirrhose alcoolique décompensée (CA) et de témoins (T) ont été recueillis prospectivement. L'expression des acteurs de la voie IL-33/ST2 ont été étudiés dans le sérum par ELISA et à la membrane des PNN, à l'état basal et après traitement par IL-33 (récepteurs aux chimiokines, CXCR2). L'expression de GRK2 a été étudiée par immunocytochimie. La capacité de migration basale et sous chimiokine (IL-8) des PNN circulants a été étudiée après dépôts en inserts de culture.

Résultats: le taux médian sérique d'IL-33 était bas et non différent dans les groupes T (86,5 pg/ml), CA (76) et HAS (83,8). A l'inverse, le taux sérique du récepteur leurre d'IL-33 (sST2) était plus élevé dans le groupe HAS (21144 pg/ml) que dans les groupes CA (6383) et T (1750) $p < 0,0001$, suggérant une diminution d'expression la voie dans l'HAS comparativement aux autres groupes. Dans le groupe HAS, les patients ayant un taux sérique de sST2 bas à J0 du traitement médical avaient une meilleure survie à deux mois : 89,5% contre 47,3%, $p = 0,009$). La kinase GRK2, cible de la voie IL-33/ST2 régulant négativement l'expression membranaire de CXCR2, était surexprimée en immunocytochimie dans les PNN circulants des groupes HAS et CA. L'expression de GRK2 était diminuée après un pré-traitement par IL-33 dans ces deux groupes. L'expression membranaire de CXCR2 était diminuée dans les groupes HAS (index de fluorescence à 32,6) et CA (36,2) par rapport aux T (99,75) $p < 0,0001$. Le traitement par IL-33 restaurait partiellement l'expression de CXCR2 chez les HAS (32,6 contre 52,5, $p = 0,005$) et CA (36,2 contre 52,5, $p = 0,0002$) contrairement aux T (99,75 contre 95,4, $p = 0,7$). La migration des PNN sous l'influence d'IL-8 était basse chez les HAS (pourcentage de cellules ayant migré 3,2%) et CA (7,3%) comparativement aux T (12,2%, $p = 0,004$ et $p = 0,03$ respectivement). Le traitement par IL-33 restaurait partiellement les capacités de migration chez les HAS (3,4% contre 8%, $p < 0,0001$) et CA (7,3% vs. 8,5%, $p = 0,005$), contrairement aux T (8,0% contre 13,1%, $p = 0,7$).

Conclusion: L'expression de la voie IL-33/ST2 est diminuée dans l'HAS et est prédictive de la mortalité. Ce défaut d'expression est associé avec une diminution d'expression des récepteurs aux chimiokines sur la surface des PNN circulants, résultant en une altération de leur migration sous IL-8. Le traitement par IL-33 restaure partiellement ce défaut de migration, suggérant un effet thérapeutique de cette cytokine dans la prévention et le traitement des complications infectieuses de cette pathologie.

[1] Alves-Filho JC et al. Nat Med 2010;16:708-12.



Mercredi 03 octobre 2018 - 11h12

Résumé n° CO-002

Rôle du facteur de transcription circadien Krüppel Like Factor 10 dans le développement des stéatopathies non alcooliques (NAFLD)

PS. Leclère, S. Guérin, D. Rousseau, S. Patoureaux, S. Bonnafous, C. Luci, S. Rekima, R. Anty, A. Iannelli, M. Subramaniam, A. Tran, F. Delaunay, P. Gual, M. Teboul (Nice)

Introduction : Les stéatopathies non alcooliques (NAFLD) sont la composante hépatique du syndrome métabolique et incluent un large spectre de complications allant de la stéatose à l'hépatocarcinome en passant par la stéatohépatite (NASH), la fibrose et la cirrhose. L'horloge circadienne contrôle l'organisation temporelle d'un grand nombre de processus hépatiques et sa perturbation participe au développement des NAFLD. Nous avons précédemment mis en évidence que le facteur de transcription KLF10 présente une expression circadienne dans le foie de souris, avec un pic d'expression à la transition jour/nuit, ie au début de la phase active. Nous avons également montré que KLF10 joue un rôle dans l'homéostasie lipidique et glucidique. Dans cette étude nous avons analysé le niveau d'expression de KLF10 et son rôle dans le développement des NAFLD

Matériel et méthode : Des souris présentant soit une invalidation globale de *Klf10* (*Klf10*^{-/-}), soit une invalidation hépatocyte spécifique (*Klf10*^{ΔHep}), ainsi que des souris contrôles ont été soumises à un régime déficient en méthionine et choline (MCDD) pendant 4 semaines. La souffrance hépatique, la stéatose ainsi que l'expression génique des marqueurs de la lipogenèse, de la synthèse des gouttelettes lipidiques, du stress oxydatif et de la fibrose ont été mesurés. L'expression génique de *Klf10* dans le foie a également été évaluée au cours des complications hépatiques chez la souris ainsi que chez des patients obèses présentant différents stades de NAFLD (sans NAFLD n=7, Stéatose n=14, NASH n=10).

Résultat : Dans un modèle murin de NASH induit par le régime MCDD, l'expression de *Klf10* augmente avec la sévérité des complications. De plus, les souris *Klf10*^{-/-} sous MCDD développent une stéatose hépatique plus sévère que les souris contrôles, ainsi qu'une augmentation de l'expression de marqueurs géniques de la lipogenèse, de la synthèse des gouttelettes lipidiques et du stress oxydatif. Ces souris présentent également plus de souffrance hépatique (ASAT, ALAT) et une augmentation de l'expression des marqueurs de la fibrose hépatique. De façon intéressante, les souris *Klf10*^{ΔHep} soumises au régime MCDD présentent également une souffrance hépatique accrue (ASAT, ALAT) et une augmentation de l'expression des marqueurs de la synthèse des gouttelettes lipidiques, du stress oxydatif, et de la fibrose. Chez des patients obèses, l'expression hépatique de *KLF10* est augmentée avec les NAFLD et corrèle fortement avec la stéatose ($r_s=0.565$, $p<0.001$, $n=31$) et la souffrance hépatique (ALT, $r_s=0.437$, $p=0.013$, $n=31$).

Conclusion : Nos résultats indiquent que le facteur de transcription circadien KLF10 est un marqueur hépatique des NAFLD chez l'Homme et la souris. L'invalidation de *Klf10* conduit à une aggravation de la pathologie. Nous émettons l'hypothèse que l'augmentation du niveau de son expression dans la NASH pourrait avoir un rôle protecteur, notamment dans l'hépatocyte, en limitant le développement des NAFLD.



Mercredi 03 octobre 2018 - 11h24

Résumé n° CO-003

L'invalidation du gène RIPK1 dans les cellules parenchymateuses du foie de souris exacerbe la fibrose hépatique induite au cours d'une stéatohépatite non alcoolique (NASH)

M. Farooq, C. Piquet-Pellorce, S. Dion, M. Simoes Eugenio, K. Santamaria, A. Filliol, MT. Dimanche-Boitrel, M. Samson, J. Le Seyec (Rennes)

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est une maladie hépatique chronique émergente à forte prévalence dans les pays occidentaux. L'aggravation de la maladie se traduit par l'apparition d'une fibrose hépatique voire d'une cirrhose qui peut aboutir au développement d'un carcinome hépatocellulaire. La mort des hépatocytes induite par différents ligands de la mort joue un rôle clé dans la progression de la fibrose. Au cours de travaux précédents, nous avons montré que RIPK1, une protéine kinase connue pour être impliquée dans des voies de survie et de mort cellulaire, présente un rôle protecteur au cours d'hépatites induites par le TNF α ou FasL (Filliol et al, 2016 *Cell Death & Disease* ; Filliol et al, 2017 *J Hepatol.* ; Filliol et al, 2017 *Scientific Reports*).

Pour comprendre le rôle de RIPK1 au cours de la NASH, nous avons utilisé des souris RIPK1^{LPC-KO} dont seuls les cellules parenchymateuses hépatiques sont déficientes en RIPK1. Une NASH a été induite chez ces souris et leurs congénères non mutées (RIPK1^{fl/fl}) en les soumettant à un régime riche en graisses (HFD). Les souris ont été euthanasiées après 3, 5 et 12 semaines d'alimentation HFD et comparées à des souris avec un régime normal. Le recrutement de cellules inflammatoires intra-hépatiques a été étudié par cytométrie en flux et les taux de cytokines plasmatiques ont été mesurés par LEGENDplexTM. Les lésions hépatiques ont quant à elles été évaluées par coloration histologique et dosage des transaminases sériques. La fibrose hépatique a pu être quantifiée après marquage au rouge Sirius.

Quel que soit le génotype, toutes les souris nourries en HFD ont montré des niveaux élevés de transaminases sériques, ainsi qu'une hépatomégalie au cours du développement de la NASH. Des infiltrations importantes de cellules immunitaires ont été détectées dans les foies de souris après 3 semaines de régime. Puis, après 5 et 12 semaines de traitement, le nombre de cellules immunitaires intra-hépatiques totales a diminué, avec une disparition des cellules NKT. Par contre, les macrophages et les lymphocytes cytotoxiques sont restées surreprésentées. Cette infiltration s'accompagnait de taux plasmatiques élevés de TNF α et de CCL2. Malgré des réponses inflammatoires similaires, les souris RIPK1^{LPC-KO} présentent une fibrose significativement plus importante à 12 semaines de traitement, par rapport à leurs congénères non invalidés pour RIPK1. Cette observation s'accompagne d'une expression hépatique plus élevée des ARNm TGF β i et TIMP2 (gènes indicatifs de la fibrose) dans les souris RIPK1^{LPC-KO}.

L'ensemble de nos résultats montre que RIPK1 exprimé par les hépatocytes contribue à limiter la progression de la fibrose hépatique au cours de la NASH.



Mercredi 03 octobre 2018 - 11h36

Résumé n° CO-004

L'expression différentielle des membres de la famille des cide est associée à la progression des NAFLD de la stéatose à la stéatohépatite

A. Sans, S. Bonnafous, D. Rousseau, S. Patouraux, CM. Canivet, PS. Leclère, J. Tran-Van-Nhieu, C. Luci, B. Bailly-Maitre, K. Minehira, R. Anty, A. Tran, A. Iannelli, P. Gual (Nice, Créteil, Lausanne)

Introduction : Mieux comprendre les mécanismes moléculaires responsables de la progression de la stéatose hépatique "bénigne" à la stéatohépatite métabolique (NASH), la forme progressive de la maladie, constitue un enjeu important. Dans cette étude, nous avons étudié le rôle potentiel des membres de la famille des cell death-inducing DFF45 like effector (CIDE-A, -B et -C/FSP27 α et β). Ces trois protéines jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie lipidique hépatique en régulant la croissance des gouttelettes lipidiques et/ou la synthèse des VLDL. Cependant, les CIDE, en particulier CIDE-C/FSP27, peuvent aussi induire de la souffrance cellulaire. Dans cette étude, nous avons évalué le niveau d'expression relatif des trois membres CIDE avec l'évolution de la simple stéatose vers la NASH et la contribution de CIDE-C sur la stéatose et la souffrance des hépatocytes.

Matériels et méthodes : Les expressions des CIDE ont été étudiées dans le foie de souris développant une obésité et de la stéatose hépatique (soumises à un régime riche en graisse pendant 33 semaines) ou de souris développant une stéatose hépatique progressant vers une stéatohépatite avancée (soumises à un régime déficient en méthionine et choline pendant 2 et 7 semaines) et dans des biopsies hépatiques de 38 patients obèses. L'inactivation ou la surexpression de CIDE-C a été aussi réalisée dans des hépatocytes murins et humains pour étudier son rôle dans la synthèse des gouttelettes lipidiques et la viabilité cellulaire.

Résultats : Nous mettons en évidence que les expressions hépatiques de CIDE-A et CIDE-C (FSP27 α et β) augmentent de façon équivalente dans le modèle murin d'obésité et de stéatose hépatique. En revanche, dans le modèle murin de stéatohépatite, l'expression de CIDE-A diminue tandis que celle de CIDE-C (FSP27 β) augmente fortement. Cette expression opposée de CIDE-A et CIDE-C (FSP27 β) est amplifiée avec la sévérité de l'inflammation et de la souffrance hépatique. Chez les patients obèses (n=38), l'expression hépatique de CIDE-C (FSP27 β) est fortement corrélée avec le score d'activité des NAFLD, l'inflammation, la souffrance hépatique et l'apoptose hépatocytaire alors que celle de CIDE-A a tendance à augmenter avec l'obésité puis diminuer avec la sévérité des NAFLD. L'expression de CIDE-B reste constante avec l'obésité et les NAFLD chez la souris et l'Homme. Dans des lignées hépatocytaires, l'inactivation de CIDE-C conduit à un fractionnement des gouttelettes lipidiques en réponse à l'acide oléique. En revanche, sa surexpression induit une diminution de l'expression du facteur anti-apoptotique BCL2 et l'augmentation de la sensibilité des cellules à l'apoptose à l'état basal et en réponse à l'acide oléique.

Conclusions: Nos résultats indiquent que l'importante augmentation de l'expression hépatique de CIDE-C concomitante à la diminution de CIDE-A est fortement associée à la souffrance hépatique et la progression des NAFLD chez l'animal et l'Homme. Corriger la souffrance hépatique en ciblant CIDE-C pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique pour prévenir l'aggravation des NAFLD.



Mercredi 03 octobre 2018 - 11h48

Résumé n° CO-005

Le défaut d'autophagie existant dans les cellules endothéliales sinusoidales du foie au cours de la NASH favorise le développement de cette maladie

A. Hammoutene, J. Lasselin, AC. Vion, N. Colnot, V. Paradis, S. Lotersztajn, C. Boulanger, PE. Rautou (Paris, Clichy)

Introduction : L'autophagie est un processus de dégradation cellulaire ayant un rôle protecteur dans les hépatocytes, les cellules de Kupffer, mais délétère dans les cellules étoilées du foie. Le rôle de l'autophagie dans les cellules endothéliales sinusoidales du foie (LSECs) dans les maladies hépatiques chroniques, et en particulier dans la NASH, n'est pas connu.

Matériel et méthodes : (a) **Echantillons humains :** Des biopsies hépatiques de patients ont été analysées en microscopie électronique pour quantifier le nombre de vacuoles d'autophagie dans les LSECs. (b) **LSECs en culture :** Nous avons testé l'effet du TNF α et de l'IL6 (aux concentrations rapportées dans le sang portal de patients obèses) sur le niveau d'autophagie dans une lignée de LSECs transformées (TSECs) soumises à des contraintes de cisaillement. Nous avons aussi évalué l'effet du défaut d'autophagie dans les TSECs (shRNA Atg5) sur le phénotype endothélial. (c) **Souris transgéniques :** Nous avons analysé l'effet du défaut d'autophagie endothéliale (1) sur les stades précoces de la NASH en utilisant des souris *Atg5^{lox/lox}-VECadherinCre⁺* ou *Atg7^{lox/lox}-VECadherinCre⁺* soumises à un régime gras pendant 16 semaines, et (2) sur les stades avancés de la fibrose hépatique en traitant des souris *Atg5^{lox/lox}-VECadherinCre⁺* au tétrachlorure de carbone (CCL4) pendant 6 semaines.

Résultats : (a) **Echantillons humains :** Les malades atteints de NASH avaient 2 fois moins de vacuoles d'autophagie dans leurs LSECs que ceux ayant un foie histologiquement normal, ou une stéatose simple. (b) **LSECs en culture :** Le TNF α et l'IL6 diminuaient significativement le niveau d'autophagie endothéliale. Le défaut d'autophagie dans les TSECs induisait une surexpression des gènes inflammatoires (*Mcp1*, *Rantes*) et fibrogéniques (*α SMA*, *Collagène 1a2*, *TgfB1*). (c) **Souris transgéniques :** comparativement aux souris contrôles, les souris déficientes en ATG5 dans leur endothélium soumises à un régime gras avaient plus fréquemment un aspect macroscopique nodulaire du foie, une surexpression hépatique des gènes inflammatoire (*Mcp1*, *Rantes*) et une augmentation de la fibrose hépatique (surexpression hépatique des gènes *Collagène 1a2* et *TgfB1*, augmentation de la surface de collagène marqué au picrosirius). Des résultats similaires ont été obtenus chez les souris déficientes en ATG7. Les souris déficientes en ATG5 dans leur endothélium traitées au CCL4 avaient plus de fibrose hépatique (surexpression hépatique des gènes *Collagène 1a2* et *TgfB1*, augmentation de la surface de collagène marqué au picrosirius).

Conclusion : Il existe chez les malades atteints de NASH un défaut d'autophagie dans les LSECs. Le TNF α et l'IL6 présents dans le sang portal de ces patients pourraient être responsables de ce défaut. Le défaut d'autophagie dans les LSECs induit une activation endothéliale et une transition endothélio-mésenchymateuse et favorise le développement de l'inflammation et de la fibrose hépatique aux stades précoces et avancés de la maladie.



Mercredi 03 octobre 2018 - 14h00

Résumé n° CO-006

Le locus *Dlk1/Dio3*: une nouvelle cible thérapeutique pour les tumeurs hépatiques mutées pour la β -caténine

A. Gougelet, J. Sanceau, B. Terris, C. Perret, S. Colnot (Paris)

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

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

Résultats: Nos expériences de séquençage haut-débit ont révélé que tous les ARN produits à partir du locus *DLK1/DIO3* étaient induits dans le modèle *ApcKO* suite à une liaison directe de la β -caténine (tous les miARN tels que miR-127 et miR-136, le long ARN non codant *MEG3*, ou les ARN codants *DLK1* et *RTL1*), et ce, qu'ils soient produits à partir du brin paternel ou maternel. Ceci suggère que l'activation de la β -caténine s'accompagne d'une perte d'empreinte parentale au niveau de ce locus après activation de la β -caténine. Par tri séquentiel des hépatocytes présentant une activation de la voie β -caténine dans le modèle tumoral, nous avons confirmé que l'induction de ce locus était un événement précoce en réponse à l'activation de la voie. Surtout, cette surexpression est maintenue dans les tumeurs murines mais aussi dans les CHC de patients mutés pour la β -caténine, alors que l'expression du locus est plutôt perdue dans l'autre groupe de CHC indépendant d'une mutation de la β -caténine. Au regard de ces données, le locus *DLK1/DIO3* semble jouer un rôle clé dans la cancérogenèse hépatique et participer au développement de tumeurs après activation de la β -caténine. Nous avons ainsi créé une construction basée sur la technologie *Crispr/cas9* visant à éditer le site de liaison de la β -caténine identifié en amont du locus. de manière très prometteuse l'édition de ce site inhibe bien l'expression du brin maternel du locus, freine *in vitro* la prolifération des cellules *hepa1-6* mais surtout la progression tumorale en allogreffe sur souris athymiques.

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



Mercredi 03 octobre 2018 - 14h12

Résumé n° CO-007

Rôle de la kinase CDK8 dans le carcinome hépatocellulaire

K. Bacevic, S. Prieto, J. Ursic-Bedoya, C. Dohet, A. Camasses, D. Fisher, U. Hibner, D. Gregoire (Montpellier)

CDK8 est une kinase cycline-dépendante qui contrôle de nombreux processus cellulaires via la régulation du complexe transcriptionnel Mediator. Elle a été décrite comme un oncogène dans plusieurs types de tumeurs, y compris le mélanome et le cancer colorectal, et pourrait être une cible prometteuse pour les traitements anticancéreux. L'implication de CDK8 dans la carcinogenèse hépatique n'a pas été étudiée jusqu'à présent, mais on sait que sa dérégulation est associée aux voies Wnt / β -caténine et p53, qui sont fréquemment altérées dans le carcinome hépatocellulaire.

Nous avons généré une souris génétiquement modifiée CDK8^{Flox/Flox} permettant l'inactivation spécifique de CDK8 dans les hépatocytes par croisement avec la souris Alb-Cre. Nous avons constaté que ces animaux sont protégés contre la carcinogenèse induite chimiquement (modèle diéthylnitrosamine). Pour caractériser davantage le rôle de CDK8 dans la carcinogenèse hépatique, nous avons ensuite isolé les cellules progénitrices hépatiques (BMEL) de souris Cdk8^{Flox/Flox}. La délétion *ex vivo* de CDK8 dans ces cellules a été obtenue soit par expression de la recombinaise Cre, soit par édition du gène par la méthode CrispR/Cas9. La comparaison de croissance en agar mou et de xénotreffes orthotopiques des cellules de type sauvage et des cellules dépourvues de CDK8 a montré que cette kinase est nécessaire pour la transformation oncogénique par le mutant constitutivement actif de Ras (H-RasG12V). De manière intéressante, l'effet n'est pas spécifique aux cellules BMEL, car les résultats ont été confirmés dans la lignée cellulaire humaine HepG2. En outre, l'analyse de l'expression de Cdk8 dans une cohorte de patients atteints de CHC a mis en évidence sa surexpression dans un sous-ensemble de tumeurs, ainsi que son association avec un mauvais pronostic.

Nos résultats indiquent que la kinase Cdk8 a un rôle oncogénique dans le carcinome hépatocellulaire. Les mécanismes moléculaires impliqués dans cette fonction oncogénique, notamment par rapport à l'état mutationnel du suppresseur de tumeur p53, sont actuellement à l'étude au laboratoire.



Mercredi 03 octobre 2018 - 14h36

Résumé n° CO-009

L'interleukine-17 induit l'expression macrophagique de PD-L1 et favorise la progression du carcinome hépatocellulaire

B. Rousseau, A. Rodrigues, C. Machou, J. Calderaro, I. Gasmî, I. Ruiz, A. Brouillet, A. Luciani, JM. Pawlotsky, F. Lafdil (Créteil)

Introduction : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) progresse le plus souvent dans un contexte d'inflammation chronique. La caractérisation du microenvironnement immunitaire a mis en évidence des défauts de réponse immunitaire anti-tumorale, notamment lié à l'expression de points de contrôle immunitaire ou « Immune checkpoints ». Parmi ceux-ci, Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) et son récepteur PD-1 conduisent à une réponse immunosuppressive responsable de l'échappement du CHC à l'immunité anti-tumorale. L'expression de PD-L1 a été identifiée à la surface de cellules tumorales et dans le stroma péri-tumoral, et représente un facteur de mauvais pronostic du CHC. Dans cette étude, nous proposons de mieux caractériser les types cellulaires exprimant PD-L1 et de déterminer les mécanismes conduisant à l'induction de l'expression de PD-L1 dans le CHC.

Patients et méthodes : Les échantillons de résections curatives de 217 patients atteints de CHC ont été analysés par immunohistochimie pour PD-L1, PD-1, CD3, CD8, CD68, CD163 et l'IL-17. Les tumeurs riches en PD-L1 ont été définies par un seuil de plus de 6 agrégats immunitaires PD-L1 positifs par champs et évalués sur 200 champs (x100). Un panel « Taqman Immune Array » a été réalisé sur 96 échantillons de CHC congelés de la même cohorte. Les cellules mononuclées sanguines périphériques (PBMC) ont été fournies par l'Etablissement Français du Sang à Créteil. Les PBMC ont été traitées 48h par l'IL-17 recombinante humaine et analysées par cytométrie en flux pour PD-L1, CD14, CD3, CD19. L'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes Ile-de-France (2017-A01215-48).

Résultats : Les agrégats immunitaires intra-tumoraux expriment fortement PD-L1 dans 51% des cas (110/216) et corrélaient avec une réduction de la survie sans récurrence à 2 ans ($P=0,008$) et une diminution de la survie globale à 5 ans ($P=0,04$). La caractérisation de ces agrégats immunitaires PD-L1+ par immunomarquage montre qu'il s'agit majoritairement de macrophage CD68+. Les analyses par PCR quantitative mettent en évidence dans les tumeurs riches en PD-L1, une augmentation de marqueurs de cellules immunitaires (CD3, CD4, CD8, CD68, IL2RA) et d'expression de chimiokines (CCL3, CXCL10) favorisant le recrutement de macrophages. L'expression de PD-L1 par les cellules immunitaires est aussi associée à un profil immunitaire pro-tumoral avec une induction de l'expression de CTLA4, FASL, IL-10, et IL-17. L'analyse immuno-histologique montre que les tumeurs riches en cellules IL-17+ présentent une expression plus importante de PD-L1 par les cellules immunitaires ($P=0,008$). De surcroît, un traitement des PBMC par l'IL-17 conduit à une induction significative de l'expression de PD-L1 par les monocytes/macrophages CD14+ et non par les cellules CD3+ ou CD19+.

Conclusion : Une expression élevée de PD-L1 par les macrophages est retrouvée dans 51% des CHCs. Nous avons identifié une association forte entre l'expression de PD-L1 et le nombre de cellules productrices d'IL-17, et montré que l'IL-17 induit *in vitro* l'expression de PD-L1 par les monocytes circulants. Ainsi, ces résultats constituent un rationnel permettant de proposer des stratégies thérapeutiques combinant des anti-IL-17 et anti-PD-1 dans le traitement du CHC.



Mercredi 03 octobre 2018 - 14h48

Résumé n° CO-010

Traitement de l'hépatocarcinome par une thérapie génique induisant une réponse immunitaire anti-tumorale spécifique

P. Beaune (Paris)

Introduction : Malgré des progrès récents, les traitements de l'hépatocarcinome n'aboutissent qu'à une survie moyenne à 5 ans inférieure à 20%, sans amélioration notable depuis 20 ans. De nouvelles approches sont donc nécessaires. Nous avons développé une thérapie combinant un gène modifié et breveté (CYP2B6*) (1) et du cyclophosphamide (CPA). Nous avons démontré, dans des modèles souris, que des tumeurs exprimant le CYP2B6* étaient éradiquées après traitement au CPA, sans récurrence. Par ailleurs, l'implantation de cellules tumorales chez ces souris en rémission (re-challenge) entraînait l'apparition d'une tumeur qui guérissait spontanément sans traitement et cette réponse immunitaire anti-tumorale était médiée par des CD8 cytotoxiques (2). Nous avons démontré que les cellules souches mésenchymateuses (CSMs) exprimant le CYP2B6*, administrées par voie intra-tumorale, se nichaient spécifiquement dans la tumeur et que l'administration de CPA pouvait éradiquer les tumeurs (chez 30% des souris) et protégeait de la récurrence (2).

L'objectif de notre travail était :

1. de comprendre les mécanismes d'activation de la réponse immunitaire anti-tumorale induite par notre traitement
2. d'améliorer l'efficacité de notre stratégie en administrant les CSMs transduites par voie intra-artérielle (IA) : modèle d'hépatocarcinome chez le lapin.

Matériels et Méthodes

1. le surnageant de CSMs transduites et traitées par le CPA pendant 24h a été déposé sur des cellules tumorales et les différentes étapes de la mort de ces cellules ont été caractérisées
2. Des lapins New-Zealand porteurs de tumeurs hépatiques VX2 ont été traités, par IA, avec des CSMs transduites (CYP2B6*) puis 2 jours plus tard par du CPA IV. Ces injections ont été réalisées 1 ou 2 fois à 10 jours d'intervalle.

Résultats:

1. Nous avons pu mettre en évidence que les cellules tumorales mourraient par un mécanisme de mort immunogénique dont nous avons identifié les étapes caractéristiques (translocation de la calréticuline, LC3II, relargage d'HMGB1, et d'ATP) (4)
2. Comparés à des lapins contrôles (sans traitement ou traités avec du CPA seul), nous avons observé une diminution significative de la taille de la tumeur, du nombre de cellules tumorales et, chez 2/3 lapins, une absence de métastases après une double injection (3).

Discussion : Nous avons montré que notre approche permettait le traitement des tumeurs hépatiques et une protection contre les métastases. L'éradication des tumeurs est due aux métabolites cytotoxiques produits en grande quantité grâce à notre gène vectorisé par des cellules souches mésenchymateuses et administré localement (IA) ainsi qu'à la réponse immunitaire spécifique induite. Cette réponse immunitaire est due à la mort immunogénique des cellules tumorales provoquée par les métabolites cytotoxiques du CPA. L'efficacité de ce traitement est en cours de confirmation pré-clinique sur des lapins (tumeurs induites) et chiens (tumeurs spontanées).

Remerciements : Archimmed (expériences sur les lapins, Julien Namur, Florentina Pasquale), Baxter (pour le CPA)

Financements: SATT IDFINNOV, Ligue Nationale contre le cancer, INSERM U 1147

Références: (1) de Waziers et al, Google patents, 2014 (2) Amara et al, J Control Rel, 239:82-91, 2016 (3) Pellerin et al, Cardiovasc Intervent Radiol, 41:153-162, 2018, (4) Nayagam et al soumis.



Jeudi 04 octobre 2018 - 08h15

Résumé n° CO-011

Progression de la maladie alcoolique du foie à partir de biopsies réalisées chez des buveurs excessifs : prédictions par un modèle de Markov

C. Delacôte, A. Louvet, F. Dautreque, P. Bauvin, LC. Ntandja Wandji, G. Lassailly, G. Perlemuter, S. Naveau, P. Mathurin, S. Deuffic-Burban (Lille, Clamart, Paris)

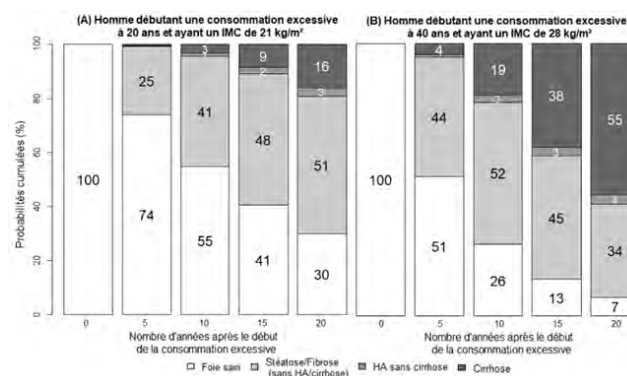
Introduction : Les connaissances sur la progression de la maladie alcoolique du foie (MAF) sont aujourd'hui encore limitées et cela est, au moins en partie, dû à une longue période asymptomatique. La biopsie hépatique est l'unique examen histologique permettant de caractériser la maladie mais elle ne permet aucunement de quantifier le temps passé dans un stade de la maladie ou la transition d'un stade à un autre. Les modèles de Markov peuvent surmonter ces difficultés. Notre objectif est d'évaluer la progression de la MAF à partir de biopsies réalisées dans une large cohorte de buveurs excessifs en utilisant une approche de modélisation.

Patients et méthodes : Nous avons utilisé les données de 787 patients admis dans un centre hospitalier où la biopsie était systématiquement proposée aux buveurs excessifs (≥ 50 g/jour) lors de leur 1^{ère} admission (valeurs moyennes) : hommes 76%, âge 50 (± 12) ans, durée d'alcoolisation excessive 24 (± 13) ans, quantité d'alcool sur les 5 dernières années 140 (± 90) g/jour, IMC calculé à partir du poids minimum sur les 10 dernières années 21 (± 4) kg/m². La progression de la MAF est modélisée du foie sain à la cirrhose et ses complications. Nous présumons que tous les patients ont un foie sain au début de leur consommation excessive et que la biopsie représente le stade de progression sur la durée d'alcoolisation excessive. Le rôle des cofacteurs (âge au début de l'alcoolisation, sexe, IMC calculé à partir du poids minimum sur les 10 dernières années, surpoids depuis au moins 10 ans, quantité d'alcool sur les 5 dernières années) sur la progression de la maladie est évalué.

Résultats : Le modèle ayant la meilleure précision prend en compte l'âge, le sexe et l'IMC calculé à partir du poids minimum sur les 10 dernières années. L'amplitude d'effet du sexe et de l'IMC diffère entre la progression de la stéatose/fibrose et le développement d'une hépatite alcoolique (HA). Le temps moyen estimé entre le début de la consommation excessive et la cirrhose est de 32 ans ; le temps moyen sans aucune lésion est lui estimé à 12 ans.

Par exemple, pour un homme qui commence à boire à 20 ans et avec un IMC de 21 kg/m², le modèle prédit des risques cumulés à 20 ans de 51% pour le développement d'une stéatose/fibrose sans cirrhose ni HA, 3% pour le développement d'une HA sans cirrhose et 16% pour la présence d'une cirrhose ; 30% conserveraient un foie sain (figure A). En comparaison, pour un homme qui commence à boire à 40 ans et avec un IMC de 28 kg/m², les risques cumulés à 20 ans sont respectivement de 34%, 4% et 55% ; seulement 7% conserveraient un foie sain (figure B).

Conclusion : L'âge, le sexe et l'IMC ont été identifiés comme des facteurs influençant la progression de la maladie et le développement d'une HA dans une large cohorte de buveurs excessifs. Sur la base de ce modèle, les cliniciens peuvent cibler le sous-groupe de patients les plus susceptibles de développer une cirrhose et une HA et ainsi adapter la prise en charge médicale.





Jeudi 04 octobre 2018 - 08h27

Résumé n° CO-012
Projet pilote d'amélioration de la cascade de soins du VHC pour les populations les plus vulnérables en Ile de France
Projet parcours de soins ARS en Ile de France

S. Dominguez, A. Bachelard, E. Avril, A. Dullioust, C. Fac, JB. Trabut, D. Salmon, H. Fontaine, A. Simon, C. Hezode, S. Chevaliez, D. Roulot, F. Roudot Thoraval (Creteil, Paris, Fresnes, Bobigny)

Contexte : Depuis la mise à disposition des antiviraux à action directe (AVD), le dépistage et l'accès au traitement des patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) qui restent en dehors des filières de soins classiques et constituent le réservoir viral sont les nouveaux défis pour atteindre l'objectif national d'élimination du VHC en 2025. Les populations cibles sont les migrants très précaires et /ou usagers de drogues intraveineuses (UDIV)

Méthodes : En juin 2016, l'Agence régionale de santé Ile de France et l'AP-HP ont lancé un programme appelé PARCOURS DE SOINS VHC ayant pour objectif d'optimiser la cascade de soins du VHC en population vulnérable. Il s'agit d'une étude de recherche prospective, multicentrique et pragmatique associant 120 centres de ressources de dépistage (CSAPA, CAARUD, CEGIDD, associations de migrants, maisons médicales, unités sanitaires) et 20 services hospitaliers. Elle comporte une promotion forte du dépistage VHC, avec une mise à disposition de TROD, buvards et PCR VHC en temps réel (type Genexpert) suivie d'un accès à une consultation spécialisée dans les 72h après dépistage positif pour accès rapide aux soins ; un renforcement des consultations avancées par hépatologue ou infectiologue dans certains CSAPA ; un accompagnement médico-social (équipe de médiateurs en santé et coordinatrice sociale) et un recueil des données d'avancée dans le parcours. Les caractéristiques des patients à l'inclusion et l'analyse intermédiaire des facteurs associés à la sortie du parcours de soin sont présentées.

Résultats : A 15 mois, 488 patients sont inclus, 422 (86,5%) hommes, âge médian 45,7 ans [37-51], ancienneté du diagnostic : 5 ans [0,2-16] ans avec 28,5% de sérologie <6 mois. Un UDIV ancien ou actuel est présent chez 81%, dont 67,4% sous TSO. La population comporte 28,7% migrants de zones d'endémicité et 17,6% de population pénitentiaire. Des comorbidités sont présentes dans 38% des cas, notamment 19% psychiatriques, une coinfection VIH dans 7,4% et VHB dans 3,1%. La PCR est renseignée chez 387 patients et positive chez 332 (86%). Le stade de fibrose est évalué par Fibroscan® et/ou Fibrotest® chez 297 patients : F0-F1 : 31,4%, F2 : 12,9%, F3 : 8,2%, F4 : 8,4%
360 malades (79,8%) sont en cours de suivi et un traitement a été initié chez 259. A ce jour, la PCR est indétectable chez 97,9% en fin de traitement et chez 94,8% à SVR12.
Les facteurs prédictifs de sortie du parcours de soins, en analyse univariée, sont l'ancienneté de la sérologie, (p=0,058), la population pénitentiaire, (p<0,001), une naissance dans un pays de l'Union Européenne (p<0,001) et l'absence de couverture sociale (p<0,001)
En analyse multivariée persistent la population pénitentiaire (OR=2,8 [1.39-5.65], p=0,004) et la naissance dans un pays de l'Union européenne (OR=2.44 [1.02-5.85], p=0,045).

Conclusions : Ce programme confirme sa capacité de dépistage et d'accès aux soins de sujets très vulnérables, ainsi que l'efficacité des AVD dans cette population. Il nécessite cependant la mobilisation d'une équipe dédiée et la coordination des acteurs. Des efforts restent à faire notamment envers la population pénitentiaire afin d'assurer une meilleure coordination médico-sociale après la sortie.



Jeudi 04 octobre 2018 - 08h39

Résumé n° CO-013

Epidémiologie de la stéatose non alcoolique et de la fibrose dans la population générale française: une étude chez 118 664 sujets (NASH-CO)

O. Nabi, K. Lacombe, J. Boursier, P. Mathurin, V. De Ledinghen, M. Goldberg, M. Zins, L. Serfaty (Paris, Anger, Lille, Bordeaux, Villejuif, Strasbourg)

L'évaluation de la prévalence de la stéatose non alcoolique (SNA) et de la NASH dans la population générale française est un enjeu majeur pour quantifier le poids de la maladie. L'objectif de cette étude a été de déterminer, à l'aide de marqueurs non invasifs, la prévalence et les facteurs de risque de SNA ainsi que la fibrose associée, dans un large échantillon de la population française.

Méthode : La population étudiée consistait en 118 664 participants de la cohorte CONSTANCES, celle-ci ayant été conçue pour être représentative de la population adulte française pour l'âge, le sexe et le statut socioéconomique. Après exclusion des sujets ayant une consommation alcoolique excessive (n=11 618), une hépatite virale (n=1668) ou d'autres causes de maladie hépatique, 102 344 sujets ont été analysés. Le diagnostic de SNA et de fibrose sévère a été déterminé à l'aide du Fatty Liver Index (FLI) et du Forns Index (FI) respectivement. Nous avons utilisé le FI car dans un travail précédent, nous avons observé qu'il était aussi performant que le FIB4 pour la détection de la fibrose sévère (AUROC 0,8). Les sujets avec un FLI>60 ont été considérés comme ayant une SNA et ceux avec un FI>6,9 une fibrose sévère (F_{≥3} selon le NASH-CRN).

Résultats : La prévalence globale de la SNA dans la population était de 16,7% (IC95% 16,5-16,9), de 24,6 et 10,1% parmi les hommes et les femmes, augmentant de 5,2% chez les sujets âgés de 18-28 ans à 26,8% chez ceux âgés de 68-78 ans, pour atteindre 79,7 et 63% parmi les sujets obèses ou diabétiques respectivement. Dans la population totale, la SNA était significativement associée (p<0,001) à l'âge (52,9±11,7 vs 47,2±13,6 ans), le sexe masculin (66,8 vs 45,4%), l'origine Nord Africaine (4,3 vs 3%), la recherche d'un emploi (6,4 vs 5,9%), un faible niveau d'éducation (43 vs 26,2%), l'obésité (58,2 vs 12,3%), le diabète (13,6 vs 3,7%), le syndrome métabolique (59,8 vs 15,4%), l'HTA (28,6 vs 11,6%), l'hypertriglycéridémie (44,9 vs 12,3%) et l'ALAT supérieure à la normale (33,9 vs 11,1%). En analyse multivariée, tous ces facteurs restaient associés de façon indépendante à la SNA. La fibrose sévère n'était observée que chez les patients ayant une SNA, avec une prévalence de 2,6% (CI95% 2,4-2,8). En analyse multivariée, les facteurs de risque indépendants de fibrose sévère étaient l'âge (OR=4,1), le sexe masculin (OR=7), l'obésité (OR=1,4), le diabète (OR=2,4), l'HTA (OR=1,7) et l'ALAT élevée (OR=3,2).

Conclusion : La SNA atteint 1/6 d'une large cohorte en population générale française sans consommation excessive d'alcool ni hépatite virale. Une fibrose sévère est observée chez 2,6% des patients ayant une SNA. L'âge, le sexe et les anomalies métaboliques sont les facteurs de risque indépendants de SNA et de fibrose sévère.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :
Gilead, Intercept, Allergan, Sanofi, Novartis, MSD, BMS, Abbvie



Jeudi 04 octobre 2018 - 08h51

Résumé n° CO-014

FNDC5/Irisine est une hépatokine protectrice dans la Non-Alcoholic Fatty Liver

C. Canivet, S. Bonnafous, D. Rousseau, S. Patouraux, P. Leclere, A. Sans, YL. Liu, CP. Day, AK. Daly, A. Iannelli, B. Bailly-Maitre, C. Luci, QM. Anstee, A. Tran, R. Anty, P. Gual (Nice, Newcastle Upon Tyne)

Introduction : Fibronectin type III domain containing 5 (FNDC5) est une protéine transmembranaire dont la partie extracellulaire, une fois clivée, constitue l'Irisine. Initialement décrite comme étant produite lors de l'exercice physique au niveau du muscle, cette hormone participe à la "brunisation" du tissu adipeux et à la thermogenèse. L'Irisine régule également le métabolisme glucidique et lipidique. L'objectif de notre travail était de caractériser l'expression hépatique de FNDC5/Irisine et son action hépatocytaire au cours des Non-Alcoholic Fatty liver diseases (NAFLD).

Matériels et méthodes : Les souris C57BL6 ont été soumises à un régime contrôle, riche en graisses (HFD) (33 semaines) ou déficient en méthionine et choline (MCDD) (2 semaines). Sur des cellules HepG2 et des cultures primaires d'hépatocytes murins, les invalidations ont été réalisées par des approches de siRNA ainsi que des traitements avec du N-acétyl glucosamine, acide oléique et de l'actinomycine D/ TNF α pour évaluer respectivement l'insulino-résistance, la stéatose et la souffrance hépatocytaire. Les biopsies de foie humain proviennent de 340 patients obèses morbides du CHU de Nice (36 pour l'expression génique et 304 pour la recherche de SNP) et de 309 patients obèses de Newcastle (recherche de SNP). Des évaluations protéiques (Western blotting), géniques et de SNP (PCR quantitative) ont été aussi réalisées.

Résultats : Nous mettons en évidence que l'expression hépatique de FNDC5 augmente avec la stéatose et la souffrance hépatique dans les modèles murins de NAFLD (HFD et MCDD). L'expression hépatocytaire de FNDC5 est principalement dépendante de la voie anti-oxydante p62/NRF2 conduisant à la sécrétion de l'Irisine soluble. L'invalidation de FNDC5 dans les HepG2 augmente l'expression des enzymes clés de l'absorption des lipides (CD36), de la néoglucogenèse (PEPCK), de la lipogenèse (FAS), de l'estérification des acides gras (DGAT, SCD) et de la synthèse des VLDL (CIDEB and APOB) conduisant à l'augmentation de la stéatose et de l'insulino-résistance en réponse à l'acide oléique et à la N-acétyl glucosamine, respectivement. L'invalidation de FNDC5 augmente également la sensibilité des hépatocytes à la mort cellulaire et à l'apoptose médiée par le TNF α . Cela est associé à une diminution du flux autophagique. Nous avons ensuite quantifié l'expression génique hépatique de FNDC5 et la prévalence de l'allèle mineur rs3480 du polymorphisme de FNDC5 dans nos cohortes de patients (n=36 et n=613, respectivement). Dans une cohorte de 36 patients obèses, l'expression hépatique de FNDC5 augmente avec la NAFLD et est fortement corrélée à la stéatose et à la souffrance hépatique. De manière intéressante, la présence de l'allèle mineur rs3480 du polymorphisme de FNDC5 est significativement protecteur de la stéatose sévère (S2-S3 versus S0-S1) indépendamment du polymorphisme rs738409 de PNPLA3, de l'âge, du sexe, de l'IMC et de la présence d'un diabète de type 2 dans une cohorte de 613 patients obèses.

Conclusions : Nos données humaines et expérimentales suggèrent fortement que l'expression hépatique de FNDC5 pourrait limiter le développement des NAFLD en régulant négativement la stéatogenèse et la mort des hépatocytes.



Jeudi 04 octobre 2018 - 09h03

Résumé n° CO-015

Première comparaison directe des tests sanguins FibroMètre et ELF dans la NAFLD

J. Boursier, M. Guillaume, V. Moal, C. Delabaudiere, F. Zuberbuhler, MA. Robic, A. Lannes, S. Metivier, F. Oberti, P. Gourdy, I. Fouchard-Hubert, JM. Peron, P. Cales, C. Bureau (Angers, Toulouse)

Introduction : Une étude récente a montré que le FibroMètre^{V2G} (FM), qui combine des marqueurs directs (hyaluronate, alpha2-macroglobuline) et indirects de fibrose, était le test sanguin de fibrose le plus performant parmi les huit évalués dans une large population de patients NAFLD. Le test ELF, qui combine trois marqueurs directs de fibrose (hyaluronate, P3NP, TIMP1), est également performant dans la NAFLD mais n'avait pas été évalué dans cette étude. Notre objectif était d'effectuer la première comparaison directe du FM et de l'ELF dans la NAFLD.

Patients et méthodes : 417 patients avec une NAFLD prouvée histologiquement ont été inclus dans deux centres. Tous les patients avaient un bilan sanguin pour le calcul du FM et de l'ELF. La référence était la fibrose évaluée sur la biopsie hépatique selon la classification du NASH-CRN. La fibrose hépatique avancée était définie par un stade de fibrose F3-4.

Resultats : Les caractéristiques des patients inclus étaient: âge moyen: 56,1±12,2 années, sexe masculin: 59,2%, BMI: 33,3 kg/m², diabétiques: 48,2%, longueur de la biopsie: 29±11mm, NAS: 3,7±1,7. La prévalence des stades de fibrose était: F0: 9,1%, F1: 23,5%, F2: 27,3%, F3: 32,4%, F4: 7,7%. Les marqueurs sanguins individuels étaient bien corrélés aux stades histologiques de fibrose (coefficient de corrélation de Spearman): alpha2-macroglobuline: 0,472 (p<0,001); hyaluronate: 0,452 (p<0,001); P3NP: 0,452 (p<0,001); TIMP1: 0,426 (p<0,001). Les AUROC du FM et de l'ELF pour le diagnostic de fibrose avancée n'étaient pas significativement différentes (respectivement : 0,804±0,021 vs 0,793±0,022; p=0,629) mais étaient significativement supérieures à celles du FIB4 (0,739±0,024; p≤0,016) et du NAFLD fibrosis score (0,722±0,025; p≤0,007). Les index d'Obuchowski du FM et de l'ELF n'étaient pas significativement différents (respectivement : 0,764±0,019 vs 0,764±0,018; p=0,987) mais étaient significativement supérieurs à ceux du FIB4 (0,712±0,020; p≤0,011) et du NAFLD fibrosis score (0,713±0,020; p≤0,024). Un seuil diagnostique inférieur (correspondant au seuil de sensibilité à 90% pour la fibrose avancée) et un seuil supérieur (90% spécificité) ont été calculés pour le FM (respectivement: 0,254 et 0,585) et l'ELF (8,64 et 10,0). Au seuil diagnostique inférieur, la valeur prédictive négative du FM était de 88,0% et celle de l'ELF 86,2%. Au seuil supérieur, la valeur prédictive positive du FM était 76,6% et celle de l'ELF 75,2%. 39,3% des patients étaient inclus dans la zone grise entre les deux seuils avec le FM versus 45,3% avec l'ELF (p=0.065).

Conclusion : Les performances diagnostiques du FibroMètre^{V2G} et de l'ELF ne sont pas significativement différentes dans la NAFLD. Ces deux tests qui incluent des marqueurs directs de fibrose sont plus performants que les tests sanguins simples FIB4 et NAFLD fibrosis score.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :
Activité de consultance chez Echosens



Jeudi 04 octobre 2018 - 09h15

Résumé n° CO-016

La stéatose métabolique et sa sévérité sont liées à l'historique de l'obésité : un modèle de Markov basé sur une cohorte histologique de patients en chirurgie bariatrique (cohorte ABOS)

P. Bauvin, G. Lassailly, LC. Ntandja Wandji, C. Delacôte, F. Dautrecque, A. Louvet, R. Caiazza, V. Gnemmi, V. Raverdy, F. Pattou, S. Deuffic-Burban, P. Mathurin (Lille)

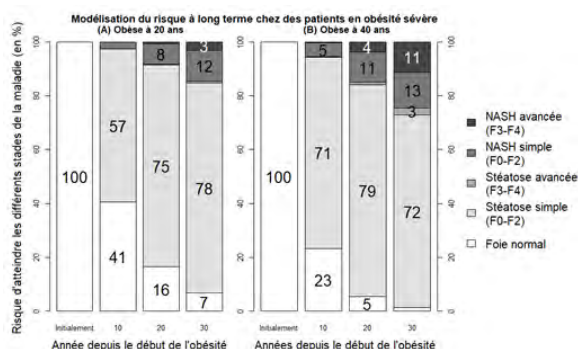
Introduction : Du fait de l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans la population générale, la stéatose métabolique (NAFLD) et la stéato-hépatite métabolique (NASH) deviennent un défi médical mondial. Il est crucial de connaître la progression de la maladie et les facteurs de risque indépendants pour mieux la gérer. La base de donnée « Atlas Biologique de l'Obésité sévère » (ABOS) offre une opportunité unique de prédire les conséquences de cette maladie dans une population à risque, grâce à une approche par modélisation.

Patients et méthodes : La base de données ABOS concerne 1 062 patients en obésité sévère, âgés de plus de 18 ans sur le point de réaliser une chirurgie bariatrique. Les patients sont principalement des femmes (73%) ; en moyenne ils ont 41 (± 12) ans, avec un indice de masse corporelle (IMC) de 46 (± 12) et 37% des patients ont un diabète de type 2. La lésion hépatique est déterminée par biopsie, avec le score Metavir pour quantifier la fibrose, le score NAS pour la stéatose et le score Brunt pour le diagnostic de NASH. La durée depuis le début de l'obésité ($24,6 \pm 11$ années en moyenne) a été recueillie, ainsi que les caractéristiques des patients : sexe, âge de début d'obésité, IMC à 20 ans et durée d'exposition au diabète. Ces données permettent de quantifier la progression de la maladie parmi les stades suivants : foie normal (FN), stéatose simple et NASH avec ou sans fibrose, et cirrhose. Nous avons supposé que tous les patients commencent avec un FN au début de leur obésité, et que la biopsie indique le stade d'arrivée après la durée d'exposition à l'obésité.

Résultats : Le sexe masculin, l'âge, l'IMC et la durée du diabète accélèrent le développement de la maladie. Dans une première situation (figure 1A), le modèle prédit que chez des patients femmes, avec un BMI de 35, en obésité sévère depuis l'âge de 20 ans et diabétiques depuis 5 années, 78% développent une stéatose simple après 30 ans d'exposition à l'obésité, parmi lesquels moins de 1% ont une fibrose avancée, et 15% développent la NASH, parmi lesquels 20% avec une fibrose avancée. Seul 7% des patients ont encore un FN.

Dans une seconde situation (figure 1B), de tels patients auraient une évolution plus grave s'ils avaient été en obésité sévère depuis l'âge de 40 ans : après 30 années d'exposition à l'obésité, 75% développent une stéatose simple, parmi lesquels 4% avec une fibrose avancée, et 24% développent une NASH, parmi lesquels 46% avec une fibrose avancée. Seul 1% ont encore un FN.

Conclusion : Ces résultats soulignent l'impact de la durée d'exposition à l'obésité et de l'âge de début d'obésité, en plus de l'impact du sexe et de l'IMC, sur le prisme de sévérité de la maladie. Ces facteurs peuvent expliquer les différences d'évolution entre les cohortes et d'épidémie entre les pays, ayant différentes durées d'exposition à l'obésité.





Jeudi 04 octobre 2018 - 09h27

Résumé n° CO-017

Carcinome hépatocellulaire dans la cirrhose : pas le même risque pour tout le monde

A. Marot, J. Henrion, JF. Knebel, P. Deltenre (Yvoir, Haine-Saint-Paul, Lausanne, Bruxelles)

Introduction : Une estimation précise du risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) permet d'améliorer la prise en charge des malades porteurs d'une cirrhose. Récemment, le score de Toronto a été développé (Sharma SA et coll. J Hepatol 2017) afin de prédire le risque de CHC à 10 ans chez des malades porteurs d'une cirrhose, permettant de stratifier la population en différents risques (faible, modéré et élevé).

But : Tester le score de Toronto dans une autre population de malades porteurs d'une cirrhose et suivis durant 21 ans. **Méthodes:** Le modèle de Fine et Gray (analyse en risque compétitif) a été utilisé afin d'identifier les facteurs associés au développement d'un CHC. Des fonctions d'incidences cumulées ont également été utilisées. **Résultats:** 752 malades ont été inclus: 529 porteurs d'une maladie alcoolique du foie (MAF), 145 porteurs d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) et 78 d'une maladie stéatosique non alcoolique du foie (NAFLD). Durant le suivi, 85 patients (11%) ont développé un CHC. Trois variables étaient indépendamment associées au risque de CHC: l'âge (HR 1.03; 95% IC, 1.00-1.06; p=0.03), le sexe masculin (HR 2.41; 95% IC, 1.39-4.15; p=0.002) et l'étiologie de la cirrhose (HR 0.39 pour la MAF; 95% IC, 0.20-0.76; p=0.005). Le taux de plaquettes en variable continue n'atteignait pas le seuil de significativité (HR 1.00; 95% IC, 0.99-1.00; p=0.08). L'âge a été subdivisé en 3 catégories (<45, 45-60, >60 ans) et les plaquettes en 4 catégories (<80, 80-139, 140-200, et >200 Giga/mm³), comme dans le score de Toronto. Nous avons considéré 4 groupes de maladies du foie (VHC avec réponse virologique soutenue [RVS+], VHC sans RVS [RVS-], MAF et NAFLD). Nous avons construit deux modèles. Dans le 1^{er}, les points ont été attribués aux variables en fonction de leur HR en analyse multivariée (Table 1). Dans le 2^{ème} modèle, nous avons attribué aux variables les mêmes points que dans le modèle de Toronto. Nous avons stratifié la population en 3 groupes et nous avons calculé le risque de CHC à 10 ans. Dans le 1^{er} modèle, les risques de CHC étaient de 9.1% (95% IC, 1.4-16.8), 15.7% (7.6-23.8), et 29.1% (19.7-38.5) dans le groupe à risque faible (<71 points), modéré (71-115), et élevé (>115), respectivement (P< 0.001; Fig 1A). Dans le 2^{ème} modèle, les risques correspondants étaient de 0%, 14.6% (8.5-20.7), et 28.4% (18.8-38.0) dans le groupe à risque faible (<120 points), modéré (120-240), et élevé (>240), respectivement (P< 0.001; Fig 1B).

Conclusion : Les modèles pronostiques comme le modèle de Toronto sont utiles pour prédire le risque de CHC chez les malades porteurs d'une cirrhose. Cependant, le poids de chaque variable est différent selon la population étudiée. Contrairement à ce qui a été fait dans le modèle de Toronto, les malades porteurs d'une MAF et d'une NAFLD semblent devoir être considérés séparément car le risque de CHC est plus faible en cas de MAF.

Table 1. Composants du score prédictif avec les points attribués aux variables en fonction de leur HR en analyse multivariée



Variables	HR	95% HR IC	P-Value	score de risque
Age				
<45	1			0
45-60	1.15	0.38 – 3.45	0.8	6
>60	2.22	0.74 – 6.66	0.2	49
Etiologie				
MAF	1			0
VHC RVS +	1.88	0.51 – 6.89	0.3	35
NAFLD	2.17	1.04 – 4.50	0.04	47
VHC RVS -	2.73	1.41 – 5.28	0.003	69
Sexe				
Féminin	1			0
Masculin	2.60	1.37 – 4.93	0.004	64
Taux de plaquettes				
> 200	1			0
140-200	1.10	0.47 – 2.57	0.8	4
80-139	1.60	0.76 – 3.35	0.2	24
< 80	3.50	1.32 – 9.28	0.01	100
Total				0 - 282

Fig 1A. Incidence cumulée du carcinome hépatocellulaire selon le score prédictif: modèle dérivé de notre modèle multivarié

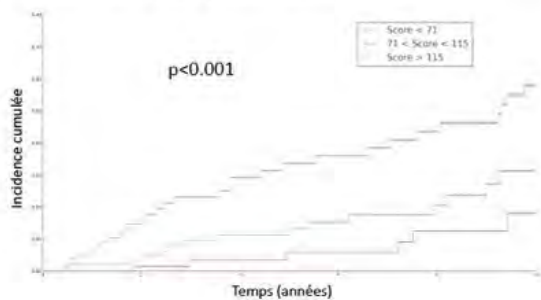
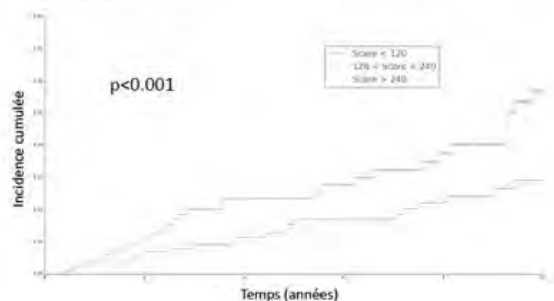


Fig 1B. Incidence cumulée du carcinome hépatocellulaire selon le score de Toronto: modèle construit avec le même poids des variables que Sharma et coll.





Jeudi 04 octobre 2018 - 11h15

Résumé n° CO-018

Impact clinique de la diversité génétique du carcinome hépatocellulaire

JC. Nault, Y. Martin, S. Caruso, Q. Bayard, J. Calderaro, M. Ziol, P. Bioulac-Sage, G. Couchy, T. Hirsch, JF. Blanc, G. Amaddeo, N. Ganne-Carrie, L. Chiche, C. Duvoux, S. Faivre, A. Laurent, S. Imbeaud, S. Rebouissou, O. Seror, E. Letouzé, J. Zucman-Rossi (Bondy, Paris, Bordeaux, Créteil, Clichy)

Introduction : Dans la littérature, l'analyse génomique du carcinome hépatocellulaire (CHC) est limitée à l'étude des CHC précoces traités par résection hépatique. Notre but est de caractériser au niveau génomique les CHC des stades précoces aux stades avancés afin de comprendre les mécanismes de progression tumorale et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Materials and methods: L'expression de 190 gènes par RT-PCR quantitative et le séquençage ciblé de 32 gènes a été effectuée chez 801 CHC chez 720 patients. Nous avons aussi effectué le séquençage par whole-exome de biopsies de CHC avancés afin de les comparer aux résultats des whole-exome de CHC précoces. Les résultats ont été corrélés aux stades tumorales, caractéristiques tumorales et à la survie.

Résultats : 801 CHC chez 720 patients traités par résection (n=410), transplantation (n=137) et ablation (n=122) ainsi que par des traitements palliatifs (n=52, biopsies de CHC avancés) ont été classés BCLC 0 (9.4%), A (59.5%), B (16.2%) et C (14.9%). Le séquençage par whole exome et l'analyse d'expression des CHC avancés ont trouvé une augmentation du taux de mutations P53, de CHC du groupe G3 et de mauvais pronostic en utilisant le score 5-gène. Parmi les 801 CHC, nous avons identifiés des mutations somatiques récurrentes dans *TERT*(58%), *CTNNB1*(30%), *TP53*(18%), *ARID1A*(13%), *ALB*(11%), *APOB*(9%), *AXIN1*(9%), *MLL2*(6%), *ARID2*(6%), *ATM*(6%). Ces mutations étaient identifiées dans tous les stades de la classification BCLC. Les CHC étaient classés selon la classification transcriptomique G1-G6 : G1 (6.7%), G2 (8.1%), G3 (14.7%), G4 (44.6%), G5 (17.3%) et G6 (8.6%) et tous les groupes moléculaires étaient représentés dans les différents types de traitements mais avec une variation en terme de distribution (plus de CHC G3 dans les CHC avancés et de G4 dans les CHC traités par transplantation ou ablation percutanée). En analyse multivariée, le score pronostique 5-gène prédisait de manière indépendante la survie globale chez les patients traités par résection hépatique (P<0.0001), ablation percutanée (P=0.01) et dans les CHC avancés recevant un traitement systémique ou loco-régional palliatif (P=0.04). Nous avons évalué l'hétérogénéité moléculaire inter tumorale de 106 CHC développés chez 38 patients traités par transplantation hépatique. Chez 4 patients, nous avons identifiés la présence de métastases intrahépatiques et chez 31 patients des mutations différentes dans au moins deux tumeurs suggérant un processus de carcinogénèse indépendante multicentrique. L'analyse par whole exome d'un CHC métastatique a permis d'identifier une amplification du gène *MET* chez un patient résistant au sorafénib et ayant eu une réponse complète pendant 14 mois sous un inhibiteur spécifique de *MET*.

Conclusion : L'analyse génomique des différents stades des CHC a permis de caractériser des mécanismes de progression tumorale et d'identifier les biomarqueurs de réponse aux thérapies ciblées.



Jeudi 04 octobre 2018 - 11h27

Résumé n° CO-019

L'éradication du VHC avant ou après traitement curatif du carcinome hépatocellulaire développé sur cirrhose permet une prise en charge anti-tumorale optimale et améliore la survie : expérience de la cohorte ANRS CO12 CirVir.

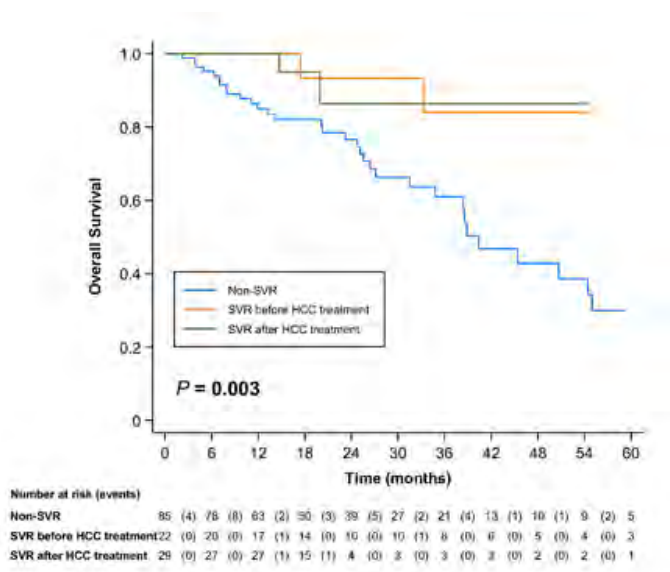
P. Nahon, R. Layese, C. Cagnot, P. Marcellin, D. Guyader, S. Pol, F. Roudot-Thoraval, E. Audureau (Bondy, Créteil, Paris, Clichy, Rennes)

Introduction : Cette étude visait à évaluer avec précision l'impact de l'éradication du VHC sur le pronostic des patients atteints de cirrhose et traités curativement pour un CHC incident détecté au cours du suivi de la cohorte ANRS CO12 CirVir.

Méthodes: Les données ont été recueillies chez 1323 patients ayant une cirrhose virale C Child-Pugh A biopsiée, recrutés entre 2006 et 2012 dans 35 centres. Une analyse multivariée de Cox sans pondération puis après prise en compte des biais de sélection liée au type de traitement antiviral reçu (méthode IPTW) était réalisée.

Résultats : Après un suivi médian de 67,5 mois, 207 patients ont développé un CHC dont 121 ont bénéficié d'une procédure curative définie par une ablation percutanée (n=87) ou une résection hépatique (n=34). Au moment du diagnostic du CHC, les patients étaient principalement des hommes (58,7%), l'âge moyen était de 63,9 ans et le statut Child-Pugh A était retrouvé chez 52,5%. Le CHC était uninodulaire chez 75,7%, mesurait moins de 20 mm chez 66,7%, était BCLC 0/A chez 93,7%. 64 patients (52,9%) n'ont jamais obtenu de RVS, tandis que 47 (38,8%) ont obtenu une RVS avant (n=22; 18,1%) ou après la survenue du CHC (n=25; 18,3%). La masse tumorale et les caractéristiques des patients ne différaient pas selon le statut RVS. Après un suivi médian de 27,1 mois après le traitement curatif du CHC, 52 (43,0%) ont présenté une récurrence. La RVS n'était pas significativement associée à un risque de récurrence, que ce soit en tenant compte du statut global de RVS (HR = 0,94 [0,51; 1,73], P = 0,84) ou de la période d'éradication (avant ou après l'émergence du CHC). Au cours de la même période, 47 (32,6%) patients sont décédés après traitement du CHC (insuffisance hépatique: 22,2%, récurrence: 40,0%, cause extra-hépatique : 37,8%). En analyse univariée (Figure) et multivariée, la RVS était associée à une survie globale améliorée (HR = 0,19 [0,07; 0,48], P = 0,001), y compris en cas d'éradication avant (HR = 0,24 [0,07; 0,79], P = 0,018) ou après (HR = 0,14 [0,03; 0,58], P = 0,007) le diagnostic de CHC. Le bénéfice de survie était expliqué par une incidence plus faible de décompensation hépatique (HR = 0,26 [0,09; 0,75], P = 0,013). La prise de DAA (n = 36, dont 26 après traitement du CHC) n'était pas associée à un risque plus élevé de récurrence (HR = 0,56 [0,24; 1,30], P = 0,18) mais avec une survie globale améliorée (HR = 0,19 [0,04; 0,79], P=0,022). La méthode IPTW a confirmé tous ces résultats.

Conclusion : L'obtention d'une RVS avant ou après la survenue d'un CHC n'est pas associée à un risque modifié de récurrence tumorale suite à la mise en place d'une procédure curative chez les patients atteints de cirrhose. Cependant, l'éradication du VHC permet une gestion optimale du CHC en prévenant la détérioration potentielle de la fonction hépatique et améliore la survie globale chez les patients atteints de CHC, quel que soit le régime antiviral.



L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :
 Abbvie, Bayer, BMS, Gilead, Ipsen



Judi 04 octobre 2018 - 11h39

Résumé n° CO-020

Cabozantinib versus placebo chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé ayant reçu du sorafénib préalable: résultats de l'essai randomisé de phase III CELESTIAL

P. Merle, GK. Abou-Alfa, T. Meyer, AL. Cheng, AB. El-Khoueiry, L. Rimassa, BY. Ryoo, I. Cicin, Y. Chen, JW. Park, JF. Blanc, L. Bolondi, HJ. Klümpen, SL. Chan, V. Dadduzio, C. Hessel, AE. Borgman-Hagey, G. Schwab, RK. Kelley (Lyon, New York, Londres, Taipei, Los Angeles, Rozzano, Séoul, Edirne, Tainan, Goyang, Bordeaux, Bologne, Amsterdam, Hong-Kong, Padoue, South San Francisco, San Francisco)

Introduction: Le cabozantinib (cabo), inhibiteur des MET, VEGFR et AXL, a montré une activité clinique chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé. Cet essai global en double aveugle de phase 3 (NCT01908426) a comparé cabo et placebo (pbo) pour le traitement du CHC avancé.

Patients et méthodes: Les patients ont été randomisés 2:1 pour recevoir soit cabo (60 mg/j) soit pbo apparié, stratifié par l'étiologie de la maladie (VHB, VHC, autre), la région (Asie, autres), et l'extension tumorale extra-hépatique et/ou l'envahissement vasculaire macroscopique. Les patients avaient un diagnostic pathologique de CHC, un score de Child-Pugh A, un statut ECOG ≤ 1 , et devaient avoir reçus au préalable du sorafénib. Les patients avaient reçu un maximum de deux lignes de traitements systémiques préalables pour le CHC, avec la maladie ayant progressé après au moins une ligne. Le critère principal était la survie globale. Les critères secondaires étaient la survie sans progression de la maladie évaluée par l'investigateur, et le taux de réponse objective selon les critères RECIST 1.1. L'étude était conçue pour détecter un rapport de risque (RR) pour une survie globale de 0.76 (puissance 90%, α bilatéral = 0.05) à l'analyse finale, avec deux analyses intermédiaires prédéfinies à 50% et 75% des 621 événements prévus.

Résultats: Au total, 707 patients ont été randomisés. Au 1er juin 2017, 484 décès étaient survenus (cabo, 317/470; pbo, 167/237). Les caractéristiques initiales étaient équilibrées entre les 2 groupes: l'âge médian était 64 ans, 82% des patients étaient des hommes, 38% avaient le VHB, 24% le VHC, 25% étaient de l'Asie, 78% avaient une extension tumorale extra-hépatique, 30% un envahissement vasculaire macroscopique, 85% une extension tumorale extra-hépatique et/ou un envahissement vasculaire macroscopique, et 27% avaient reçu deux traitements systémiques pour le CHC avancé. L'étude a atteint l'objectif principal lors de la deuxième analyse intermédiaire prévue, avec une survie globale médiane de 10.2 mois pour le cabo contre 8.0 mois pour le pbo (RR 0.76, IC à 95% 0.63-0.92; $p = 0.0049$). La durée médiane de survie sans progression était de 5.2 mois pour le cabo contre 1.9 mois pour le pbo (RR 0.44, IC à 95% 0.36-0.52; $p < 0.001$); le taux de réponse objective était 4% contre 0.4% ($p = 0.0086$). Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents (la plupart de grade 3) dont l'incidence était plus grande avec cabo contre pbo étaient: syndrome main-pied (17% contre 0%), hypertension (16% contre 2%), élévation d'AST (12% contre 7%), fatigue (10% contre 4%) et diarrhée (10% contre 2%).

Conclusion: Le cabo a significativement amélioré la survie globale et la survie sans progression par rapport au pbo chez des patients atteints de CHC prétraités. Les événements indésirables étaient conformes au profil de sécurité connu du cabo. Informations sur l'essai clinique: NCT01908426.

L'étude a été soutenue par Exelixis, Inc.



Jeudi 04 octobre 2018 - 11h51

Résumé n° CO-021

Profil métabolomique du carcinome hépatocellulaire humain dans la maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD) en fonction du stade de fibrose.

C. Teilhet, C. Reynes, R. Sabatier, AS. Biesse, MP. Vasson, A. Abergel, A. Demidem (Clermont Ferrand, Montpellier)

Introduction : Il y a une augmentation de l'incidence de la maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD) ainsi que de la fréquence du carcinome hépatocellulaire (CHC) associée aux stéatopathies non alcooliques qui survient dans 40% des cas en l'absence de cirrhose. A l'heure actuelle, il n'y a pas d'étude concernant l'impact de la fibrose sur le profil métabolomique du CHC développé dans la NAFLD. Le but de cette étude a été de mettre en évidence de nouveaux biomarqueurs et de proposer des voies métaboliques du CHC en fonction des stades de fibrose (F0F1 versus F3F4).

Matériels et Méthodes : Une stratégie métabolomique non ciblée a été appliquée. L'analyse a porté sur 48 paires de tissus tumoraux hépatiques humains (CHC) et de tissus non tumoraux (TNT) obtenues grâce au Réseau des Centres de Ressources Biologiques Foie-INCA. Parmi les 48 CHC, 24 se sont développés sur fibrose sévère ou cirrhose (F3F4 selon la classification METAVIR), et 24 sur tissu hépatique sans fibrose ou avec fibrose minimale (F0F1). Les extraits tissulaires ont été analysés par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire ¹H à 400 MHz. Une méthode d'évolution optimiste (algorithme génétique, analyse discriminante linéaire et validation croisée) a été utilisée pour identifier les métabolites associés au CHC vs TNT.

Résultats : Nous avons comparé chaque groupe de tissus CHC avec leur propre TNT. L'analyse métabolomique a permis de révéler dans le CHC-F0F1, une augmentation du taux de dérivés de la choline incluant phosphocholine et glycérophosphocholine ($p < 0,00001$) correspondant à une altération des membranes phospholipidiques et à une augmentation d'acides aminés et de dérivés : glutamine/ glutathion ($p = 0,025$), indiquant une réponse au stress oxydatif, alors que TNT-F0F1 est caractérisé par une accumulation de glucose ($p = 0,0005$) et du glycogène ($p = 0,07$). En revanche, le CHC-F3F4 est caractérisé par une augmentation du taux de lactate ($p = 0,002$) confirmant le shift glycolytique bien connu dans les tissus cancéreux, du couple glutamine / glutamate ($p = 0,0012 / 0,015$) et de la sarcosine ($p = 0,299$) pouvant refléter une altération de la voie des pentoses phosphate.

Conclusion : Notre étude a mis en évidence une reprogrammation métabolique du CHC selon l'état de fibrose, incluant la biosynthèse des phospholipides et la réponse au stress antioxydant dans les CHC sans cirrhose, alors que dans le CHC avec fibrose sévère la reprogrammation métabolique concerne principalement la glycolyse, le métabolisme de la glutamine ainsi que la voie des pentoses phosphate. Ces résultats nous permettent de suggérer pour la première fois que: 1) il existerait deux phénotypes de CHC développés sur NAFLD, selon le stade de fibrose, 2) le CHC-F3F4 aurait un profil métabolique plus agressif que celui du CHC-F0F1.

Remerciements : Les auteurs remercient le Réseau des Centres de Ressources Biologiques Foie-INCa" (N° BRIF: BB-0033-00085) et le CLARA 2014 pour leur financement.



Jeu­di 04 octo­bre 2018 - 12h03

Résumé n° CO-022

Pembrolizumab chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé (CHC) : mise à jour KEYNOTE-224

J. Edeline, AX. Zhu, RS. Finn, S. Cattan, S. Ogasawara, V. Zagonel, C. Verslype, V. Zagonel, L. Fartoux, A. Vogel, D. Sarker, G. Verset, SL. Chan, J. Knox, B. Daniele, S. Ebbinghaus, J. Ma, AB. Siegel, AL. Cheng, M. Kudo (Rennes, Boston, Los Angeles, Lille, Chiba, Liverpool, Leuven, Padova, Paris, Hannover, Londres, Bruxelles, Shatin, Toronto, Benevento, Kenilworth, Taipei, Osaka)

Rationnel : Les premiers résultats de KEYNOTE-224 (NCT02702414), un essai ouvert de phase 2, ont montré que le pembrolizumab, un anticorps anti-PD-1, était actif et sûr chez les patients atteints de CHC avancé, préalablement traités par le sorafenib. Nous rapportons ici les résultats cliniques mis à jour, et les études de biomarqueurs.

Méthodes : Les patients éligibles étaient âgés de 18 ans et plus avec un CHC histologiquement confirmé, une progression radiologique ou une intolérance au sorafenib et une maladie non accessible à un traitement curatif, Child Pugh A, ECOG PS 0-1 et BCLC stade C ou B. Le pembrolizumab a été administré à la dose de 200 mg IV / 3 semaines pendant 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, retrait de consentement ou décision de l'investigateur. La réponse a été évaluée toutes les 9 semaines. L'objectif principal était le taux de réponse (TR) (RECIST v1.1, revue centralisée). Les objectifs secondaires étaient les durées de réponse (DDR), le taux de contrôle (TC), la survie sans progression (SSP), la survie globale (SG) et la tolérance. Le critère d'évaluation était la relation entre la réponse au traitement et le score combiné positif (CPS - proportion de cellules tumorales et immunitaires exprimant PD-L1 en IHC, n=52), le score de proportion tumorale (TPS - proportion de cellules tumorales exprimant PD-L1 en IHC, n = 52), et le profil d'expression des gènes des Lymphocytes T inflammatoires (GEP, n = 42).

Résultats : Le traitement était en cours chez 18 patients des 104 traités. L'âge médian était de 68 ans [43-87], 21,2% étaient HBV +, 26% étaient HCV +, 94,2% étaient Child Pugh A, 79,8% avaient progressé sous sorafenib et 64,4% avaient une maladie extra-hépatique. Le TR était de 16,3% (IC à 95%, 9,8 à 24,9, n = 17), similaire entre les différentes étiologies; 66% des répondeurs avaient une durée de réponse ≥ 12 mois (Kaplan Meier) et la DDR médiane n'était pas atteinte [3,1 - 12,5+ mois]. La meilleure réponse observée était RC pour 1 patient (1,0%), RP pour 16 patients (15,4%), MS pour 47 patients (45,2%) et MP pour 34 patients (32,7%). Le TC était de 61,5%. La SSP médiane (IC 95%) était de 4,9 mois [3,4-7,0] et la SG était de 12,9 mois [9,7-NA]. Les taux de SSP et de SG à 12 mois étaient de 25,4% et 53,6%, respectivement. La tolérance était similaire à celle observée pour le pembrolizumab prescrit pour d'autres indications. Une CPS PD-L1 plus élevée, était associée à un ORR plus élevé et à une PFS plus longue. Aucune association avec la réponse au traitement n'a été observée pour la TPS PD-L1 ni pour le GEP.

Conclusions : Ces résultats confirment que le pembrolizumab peut être une option thérapeutique prometteuse pour les patients atteints d'un CHC avancé. La CPS PD-L1 est associée à la réponse clinique au pembrolizumab alors qu'aucune association n'a été identifiée pour la TPS PD-L1 ni pour le GEP. Une étude plus approfondie s'avère nécessaire pour mieux définir ces relations.

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

Andrew X. Zhu - Honoraires et subventions perçus de Merck & Co., Inc. pendant l'étude, Richard S. Finn - Honoraires perçus de Merck & Co., Inc. pendant l'étude, Vittorina Zagonel - Honoraires et supports non-financiers perçus de Merck & Co., Inc. pendant l'étude, Arndt Vogel - Honoraires perçus de MSD pendant l'étude, Stephen L. Chan - Honoraires perçus de MSD pendant l'étude, Jennifer Knox - Honoraires perçus de Merck & Co., Inc. pendant l'étude, Bruno Daniele - Honoraires perçus de MSD pendant l'étude, Scot Ebbinghaus - employé de Merck & Co., Inc. - Salaire + stock/stock options perçus pendant l'étude, Junshui Ma - employé de Merck & Co., Inc. - Salaire + stock/stock options perçus pendant l'étude, Abby B. Siegel - employé de Merck & Co., Inc. - Salaire + stock/stock options perçus pendant l'étude, Ann-Lii Cheng - Honoraires perçus de Exelixis (Consultant) pendant l'étude, Masatoshi Kudo - Honoraires perçus de MSD pendant l'étude



Jeudi 04 octobre 2018 - 12h15

Résumé n° CO-023

Devenir des maladies avec carcinome hépatocellulaire (CHC) traités par chimioembolisation (CE) : analyse finale de l'étude OPTIMIS

T. Decaens, M. Peck-Radosavljevic, M. Kudo, J.L. Raoul, H.C. Lee, J. Heo, S.M. Lin, H. Shan, Y. Yang, A.L. Cheng
(Grenoble, Klagenfurt, Osaka, Nantes, Seoul, Pusan, Taipei, Guangzhou, Guangdong, Shanghai, Taipei)

Rationnel : La CE est communément utilisée pour traiter les malades avec CHC non résécable. Cependant, il n'existe aucun consensus pour définir l'indication ou l'échec de la CE. Il est important d'évaluer les ratios bénéfiques/risques de poursuivre la CE après échec de celle-ci afin d'assurer l'accessibilité des malades aux traitements ultérieurs.

Méthodes : OPTIMIS est une étude internationale, prospective, observationnelle, qui a inclus des patients avec CHC non résécable pour lesquels la décision de traiter par la CE a été prise à l'inclusion. L'inéligibilité à la CE était définie selon les recommandations internationales et régionales. Les données ont été analysées selon une méthode statistique descriptive.

Résultats : 1650 pts ont reçu une CE, 529 pts (32%) étaient BCLC stade C, 118 (7%) avaient une extension extra-hépatique, et 123 (7%) avaient une thrombose porte. A la visite d'inclusion, 636 (39%) ont reçu une CE alors qu'ils étaient inéligible selon les critères spécifiques au protocole. Après la première CE, la proportion de patient avec une détérioration chronique de la fonction hépatique (aggravation du grade CTCAE à 30-90 jours post CE) variait de 11% à 29% selon les paramètres. Les taux de réponse complètes et partielles après la première CE (n=1650) étaient de 14% et 26% respectivement. Les taux de réponses diminuaient à la seconde CE (10% et 16% ; n = 1002), troisième (10% et 15% ; n=580) et quatrième CE (8% et 17% ; n=338). Les progressions de la maladie augmentaient avec le nombre de CE : 18%,21%,25% et 27% pour la première, seconde, troisième et quatrième CE respectivement. Au total, seul 504 patients (31%) sont devenus inéligible à la CE durant l'étude. De ces 507 patients, 47 (9%) ont reçu Sorafenib au moment de leur inéligibilité à la CE et 460 (91%) ont reçu Sorafenib plus tard ou pas du tout. Un écart important entre les 2 cohortes a été observé; un score de propension, est prévu pour analyser les survies des cohortes à partir de leur inéligibilité à la CE.

Conclusions: Ces résultats indiquent, que dans la vraie vie, un grand nombre de malade est traité par CE hors des recommandations. Cette hétérogénéité montre le besoin d'un consensus mondial sur les indications et la définition d'échec à la CE. Les observations ont également indiqué l'importance du suivi de la fonction hépatique des patients recevant la CE.

Clinical trial registration: NCT01933945

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :
Investigateur de l'étude



Jeudi 04 octobre 2018 - 12h27

Résumé n° CO-024

Efficacité de la radio-embolisation dans les carcinomes hépato-cellulaires avancés non résécables d'emblée : expérience d'un centre tertiaire.

C. Perrin, E. Reizine, E. Herin, J. Calderaro, S. Mulle, J. Chalaye, V. Tacher, A. Luciani, H. Kobeiter, C. Salloum, D. Azoulay, C. Hezode, F. Roudot-Thoraval, G. Amaddeo, H. Regnault (Creteil)

Introduction : La radio-embolisation ou radiothérapie interne sélective (SIRT) est un traitement innovant et bien toléré chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC). Bien qu'il n'y ait pas de différence de survie globale dans les essais de phase III en comparaison au Sorafenib, la SIRT est utilisée dans des centres experts, au vu de sa bonne tolérance et sa capacité à réduire la taille tumorale pour des patients ayant un CHC non résécable d'emblée.

Objectifs : L'objectif de cette étude est de mettre en évidence des facteurs pronostics chez les patients ayant pu être réséqués ou transplantés après un traitement par SIRT. Nous avons également analysé les données de survie et de tolérance.

Patients et méthodes : Nous avons mené une cohorte rétrospective monocentrique incluant tous les patients avec un CHC non résécable d'emblée et traités par SIRT à l'hôpital Henri Mondor. Les patients pouvaient bénéficier de la SIRT en première ligne de traitement ou après progression après un ou plusieurs traitements.

Résultats : 63 patients (M=85,7%, âge moyen 61,1 années) ont été inclus entre octobre 2013 et juin 2017. 50 patients (79,4%) avaient une cirrhose compensée. La cohorte ne comportait que des CHC non résécables d'emblée dont 21 (33,3%) et 42 (66,7%) étaient classés BCLC B et C respectivement. La plupart des patients avaient une tumeur infiltrante (n=34, 54%) et une thrombose porte (n=40, 63,5%). Plus de la moitié des patients recevait la SIRT en première ligne (n=34, 54%) et n'a reçu qu'une seule séance (n=42, 66,7%). A 6 mois de la SIRT, 38% des patients (n=24) ont bénéficiés d'un traitement curatif, dont 9 résections (14%) et 4 transplantations (6,3%). Les facteurs pronostics en analyse multivariée étaient le diabète (p=0,004) et l'hypercholestérolémie (p=0,031). L'analyse des données d'imagerie est en cours. La survie médiane globale était de 389 jours [284-739] chez les patients devenus résécables après la SIRT versus 197 jours [126-333] (p<0,001) chez les patients restés non résécables. De la même manière, la survie sans progression était de 271 jours [166-571] versus 98 jours [60-178] respectivement (p<0,001). Parmi les patients accessibles à un traitement curatif après SIRT, la survie sans progression était plus élevée chez les patients opérés (386 jours [277-696]) que chez les patients non opérés (199 jours [150-236], p <0.001).

Conclusion : Ces résultats préliminaires suggèrent que dans certains cas sélectionnés, la SIRT pourrait permettre à des patients ayant un CHC non résécable d'emblée d'accéder à un traitement curatif. Seuls deux facteurs pronostics cliniques ont été mis en évidence à ce stade.



Jeudi 04 octobre 2018 - 16h20

Résumé n° CO-025

La morphométrie sur scanner améliore le diagnostic non-invasif de la fibrose hépatique

P. Calès, J. Lebigot, J. Chaigneau, J. Boursier, A. Paisant, F. Oberti, P. Bazeries, I. Fouchard, MC. Rousselet, C. Aubé (Angers)

Introduction : Parmi les tests non-invasifs (TNI) de fibrose hépatique, la combinaison test sanguin et élastométrie s'avère le TNI le plus performant. Cependant, la radiologie du foie n'a pas été évaluée. **But.** Le but principal de cette étude prospective était d'évaluer la performance diagnostique pour la cirrhose de la morphométrie sur scanner (TDM). Le but secondaire était d'évaluer sa synergie avec les TNI performants.

Méthodes : Dans une cohorte de 483 patients avec hépatopathie chronique, 111 ont été inclus ayant PBH (stade F Metavir), TDM, VCTE (Fibroscan), test sanguin (FM) ou leur combinaison (FMVCTE) et un délai entre examens <1 an (sans influence statistique). La TDM était évaluée par a) 3 radiologues seniors indépendants (2 experts et un non-expert) selon 7 signes usuels de cirrhose + avis global (estimation du stade F Metavir : 0/1, 2, 3, 4) ; b) morphométrie quantitative semi-automatique selon 43 signes par un ingénieur en analyse d'image. La concordance était évaluée par l'index kappa et le coefficient de corrélation intraclasse (CIC). Les scores multivariés étaient obtenus par régression logistique binaire. Les AUROC sont données pour la cirrhose.

Résultats : Caractéristiques des 111 patients : âge : 54,2±12,8 ans, hommes : 60,4%, BMI : 31,2±6,6 kg/m², NAFLD : 75,7%, Metavir PBH : F0 : 15,3%, F1 : 34,2%, F2 : 18,0%, F3 : 14,4%, F4 : 18,0%. La concordance entre radiologues était modérée pour les signes qualitatifs, très bonne pour la longueur splénique (CIC : 0,975). La corrélation entre les stades F Metavir PBH et TDM était bonne (expert 1 : Rs=0,66, kappa pondéré : 0,57). L'AUROC du stade F sur TDM était : expert 1 : 0,923, expert 2 : 0,818, non-expert : 0,658 (p=0,008). Un score basé sur les signes usuels indépendants (expert 1 : stade F TDM, incisure postérieure et hypotrophie IV) avait une AUROC à 0,956, passant à 0,977 en incluant la surface rate morphométrique. Les 5 signes morphométriques indépendants (largeur l, volume foie, surface rate, ratio graisse, IQR densité) avaient une AUROC à 0,889, passant à 0,939 en incluant des données cliniques (poids, tour de taille, sexe, âge) appelé score TDM. Au moins 3 variables TDM morphométriques amélioraient de façon indépendante l'AUROC des TNI : score TDM + TNI (VCTE + GGT) : 0,966 (référence pour p), FM : 0,857 (p=0,014 vs score TDM+TNI), VCTE : 0,861 (p=0,004), FMVCTE : 0,901 (p=0,041), score TDM : 0,939 (p=0,217).

Conclusions : Un radiologue expert est performant pour le diagnostic usuel (stade F) de cirrhose et autant que les meilleurs TNI mais ces derniers sont supérieurs à un non-expert (variabilité marquée). Le diagnostic du radiologue peut être amélioré par un score à 4 variables (AUROC: 0,98). Il est aussi possible d'améliorer la performance TDM par un score morphométrique semi-automatique par rapport au diagnostic usuel du meilleur expert. Finalement, la combinaison TDM morphométrique + VCTE + marqueur sanguin (donc sans médecin nécessaire) est le TNI le plus performant (AUROC: 0,97).

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



Jeudi 04 octobre 2018 - 16h32

Résumé n° CO-026

OCR-002 (Ornithine Phenylacetate) chez les patients atteints d'encéphalopathie hépatique clinique (EHC) : Résultats de l'essai randomisé contrôlé contre placebo en double aveugle STOP-HE

R. Rahimi, R. Safadi, D. Thabut, KR. Bhamidimarri, P. Nikolaos, A. Potthoff, S. Bukofzer, J. Bajaj (Dallas, Jerusalem, Paris, Miami, Newark, Redwood City, Richmond)

Introduction : L'encéphalopathie hépatique clinique (EHC) est responsable de 400000 hospitalisations par an dans le monde chez les patients atteints de cirrhose. L'hyperammoniémie est le mécanisme principal incriminé dans l'apparition d'une EH clinique. L'OCR-002 (ornithine phenylacetate) est un agent hypoammoniant puissant au mode d'action original et nouveau, ne passant pas par la modulation de la production intestinale d'ammoniac. Nous rapportons ici les résultats de l'étude de phase IIb testant l'efficacité de OCR-002 chez les patients hospitalisés pour EH clinique.

Patients et Méthodes

Il s'agit d'un essai randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo, chez des patients atteints de cirrhose et présentant une EH clinique (score HESA ≥ 2) et une hyperammoniémie. Les patients étaient traités par traitement standard + OCR-002 (10, 15 ou 20 g/j) ou placebo. La dose était établie en fonction de la sévérité de la maladie hépatique. Le critère de jugement principal était le temps nécessaire à l'amélioration clinique (évaluée au moyen d'un outil diagnostique nouveau, le Hepatic Encephalopathy Staging Tool-HEST).

Résultats : 231 patients ont été randomisés (OCR-002, n=116, placebo : n=115). La proportion de patients chez qui le critère de jugement principal était atteint n'était pas différente entre les 2 groupes (p=0.129). En revanche, chez les patients dont l'hyperammoniémie était confirmée (laboratoire central) à l'inclusion, la normalisation de l'état clinique était obtenue significativement plus rapidement chez les patients sous OCR-002 (p=0.03). A 48h, l'amélioration clinique était obtenue chez 84% des patients sous OCR-002 et 58% des patients sous placebo (p=0.03). La diminution d'ammoniémie était de 9 $\mu\text{mol/l}$ chez les patients sous placebo et 28 $\mu\text{mol/l}$ chez les patients sous OCR-002 (p=0.0006). La tolérance était bonne, le taux d'EIG était de 25% dans le groupe OCR-002 et 29% dans le groupe placebo. La mortalité hospitalière était de 9% dans le groupe OCR-002 et 13% dans le groupe placebo (NS).

Conclusions : OCR-002 est un agent hypoammoniant puissant. Dans cet essai, le critère de jugement principal, à savoir le temps nécessaire à l'amélioration clinique chez les patients présentant une EH clinique, n'était pas atteint. Cependant, les analyses post-hoc montraient que OCR-002 était efficace sur le temps d'amélioration chez les patients avec EH clinique et hyperammoniémie confirmée.



Jeudi 04 octobre 2018 - 16h44

Résumé n° CO-027

Impact des maladies inflammatoires chroniques intestinales sur la morbi-mortalité après transplantation hépatique pour cholangite sclérosante primitive

M. Irlès Depe, J. Dumortier, P. Houssel-Debry, S. Dharancy, JB. Hiriart, M. Neau-Cransac, S. Rouillet, D. Laharie, V. De-Ledinghen (Pessac, Lyon, Rennes, Lille)

Introduction : La cholangite sclérosante primitive (CSP) nécessite le recours à la transplantation hépatique (TH) en cas de maladie avancée. Elle est associée aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) dans 70% des cas. L'influence d'une MICI sur les suites après (TH) des patients atteints de CSP a rarement été étudiée. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact des MICI sur la survie et les complications après TH pour CSP.

Méthodes : Cette étude multicentrique rétrospective a été menée dans quatre centres français de TH et a inclus tous les patients transplantés hépatiques pour CSP entre 1989 et 2017. Les patients retransplantés et/ou ayant un suivi inférieur à trois mois ont été exclus. Les caractéristiques cliniques, endoscopiques et thérapeutiques des MICI ont été collectées. L'objectif était de comparer, au sein des patients transplantés pour CSP, la survie globale et la survie du greffon entre ceux avec MICI associée avant TH (groupe 1) et ceux sans MICI (groupe 2). Puis, les complications post-TH ont été analysées, elles étaient principalement représentées par le rejet, la récurrence de la CSP et les infections dont l'infection à CMV. Les paramètres de survie ont été analysés comparativement à un groupe contrôle de patients transplantés pour cirrhose alcoolique (groupe 3) avec appariement sur l'âge, le sexe, le MELD et l'année de TH.

Résultats : Quarante-sept patients ont reçu une TH pour CSP incluant 52 patients avec MICI (groupe 1) et 35 patients sans MICI (groupe 2). 86 patients étaient dans le groupe contrôle (groupe 3). La durée médiane de suivi était de 89 mois (36-160 mois) dans l'ensemble de la population. Concernant les patients avec CSP, les scores de MELD du groupe 2 étaient plus élevés que ceux du groupe 1 lors de la TH (17 versus 10, $p=0,010$). La majorité des patients avec MICI étaient en rémission clinique, 75% étaient en rémission endoscopique. Les protocoles d'immunosuppression per-TH étaient similaires entre les 2 groupes de CSP mais la corticothérapie avait été poursuivie plus de 3 mois dans le groupe 1 (96,2% versus 82,9% $p=0,035$). Les taux de survie globale et de survie du greffon à 10 ans n'étaient pas statistiquement différents : 92,6% [IC 95% 0,843-1] et 69,5% [IC 95% 0,538-0,853] dans le groupe 1 et, 97,1% [IC 95% 0,914-1] ($p=0,441$) et 83,2% [IC 95% 0,696 0,969] ($p=0,433$) dans le groupe 2 respectivement. Les infections à CMV étaient significativement plus élevées dans le groupe 1 (36,5% versus 17,1%, $p=0,049$) alors qu'il n'y avait pas de différence sur la récurrence de la CSP (21,2% versus 11,4%, $p=0,239$). Le nombre d'épisodes de rejets était similaire dans les deux groupes (34,6% versus 45,7%, $p=0,298$). Comparativement au groupe 3, la survie globale à 10 ans des patients avec CSP était plus élevée (94,5% [IC 95% 0,891- 0,998] versus 77,9% [0,673-0,884], $p=0,032$).

Conclusion : La présence d'une MICI associée à une CSP avant TH ne modifie pas la survie globale et la survie du greffon. Elle est associée à une survenue plus importante d'infections à CMV dans les suites de la TH.



Jeudi 04 octobre 2018 - 16h56

Résumé n° CO-028
Encéphalopathie hépatique minime et cirrhose : quel test peut-on utiliser en pratique clinique ?

B. Buchard, C. Teilhet, L. Muti, G. Lamblin, A. Abergel, D. Deffond (Clermont-Ferrand)

Introduction : L'encéphalopathie hépatique minime (EHM) associée à une cirrhose est une entité neurologique latente et pauci-symptomatique. Sa présence a une valeur pronostique chez les patients devant bénéficier d'un shunt intrahépatique transjugulaire ou d'une greffe hépatique. Elle affecte la qualité de vie, notamment par son retentissement sur le sommeil et sur la conduite automobile. Un large panel d'outils diagnostiques existe mais leur intérêt clinique n'est pas établi en France.

Méthodes : Quatre tests non invasifs d'encéphalopathie hépatique minime étaient réalisés chez quarante-huit patients cirrhotiques : le *Psychometric Hepatic Encephalopathy Score* (PHES) test référence pour le diagnostic d'EHM, la *Critical Flicker Frequency* (CFF) avec deux seuils pathologiques fixés à 38 et 39Hz, le *Simplified Animal Naming Test* (S-ANT) et l'ammoniémie veineuse. Faute de données standardisées en France, les résultats bruts du PHES étaient analysés par rapport aux références espagnoles (PHES-ES) et italiennes (PHES-IT).

Résultats : Les coefficients de concordance kappa entre le PHES, le S-ANT, l'ammoniémie veineuse et la CFF étaient les suivants.

	PHES-ES	PHES-IT	CFF 38Hz	CFF 39Hz	S-ANT	NH3
PHES-ES	-----	0,87	0,33	0,27	0,45	-0,44
PHES-IT	-----	-----	0,3	0,23	0,41	-0,29

Vingt-quatre patients (50 %) avaient une cirrhose Child-Pugh A, dix-neuf (40 %) Child B et cinq (10 %) Child C. Le MELD médian était de 11. Une encéphalopathie hépatique minime était détectée dans respectivement dans 42 % et 44 % selon les normes espagnoles et italiennes. La concordance entre le PHES-ES et le PHES-IT était excellente ($k = 0,87$). La concordance entre PHES et les différents tests étudiés était faible ($k < 0,4$), hormis un accord modéré entre PHES et S-ANT (respectivement $k = 0,41$ pour PHES-ES et $k = 0,45$ pour PHES-IT). L'apport diagnostique des tests était dans l'ensemble modéré avec des rapports de vraisemblance positif (LR+) entre 2 et 5 et négatif (LR-) entre 0,2 et 0,5. Selon Youden, le meilleur cut-off de CFF était de 37Hz, soit très proche des valeurs utilisées dans la littérature. Pour le S-ANT, le meilleur seuil calculé était de 15, soit similaire à celui mis en évidence dans les études. La prise de psychotropes (benzodiazépines, antidépresseurs) était associée statistiquement à la présence d'EHM (OR = 4 ; $p = 0,04$). Un niveau d'études élevé (> 15 années) était un facteur protecteur pour la survenue d'EHM ($p = 0,009$). Enfin la gravité de la cirrhose, évaluée par les scores pronostiques Child-Pugh et MELD, majorait le risque d'EHM mais non significativement, probablement faute de puissance.

Conclusion : Faute de concordance avec le PHES, ni la CFF ni le S-ANT ne semblent être des outils pertinents pour la recherche d'EHM en pratique. L'ammoniémie veineuse se révèle également d'intérêt très limité dans cette indication. Malgré la bonne concordance entre données espagnoles et italiennes, il apparaît indispensable de définir des normes pour le PHES en France afin de généraliser son utilisation. La prise de psychotropes semblerait entraîner un sur-risque d'EHM qu'il faudra confirmer par des études prospectives. Au contraire, la réserve cognitive des patients ayant un niveau d'études élevé apparaît comme un facteur protecteur.



Jeudi 04 octobre 2018 - 17h08

Résumé n° CO-029

La stéatose non alcoolique et le risque de maladie cardiovasculaire, de cancer extra-hépatique et de maladie rénale chronique dans la population générale française : une étude chez 118 664 sujets (NASH-CO)

O. Nabi, K. Lacombe, J. Boursier, P. Mathurin, V. De Ledinghen, M. Goldberg, M. Zins, L. Serfaty (Paris, Anger, Lille, Bordeaux, Villejuif, Strasbourg)

La relation entre stéatose non alcoolique (SNA) et complications extra-hépatiques comme les maladies cardiovasculaires (MCV), les cancers extra-hépatiques (CEH) ou les maladies rénales chroniques (MRC) reste débattue. En utilisant des marqueurs non invasifs dans un large échantillon de la population française, cette étude avait pour objectif d'évaluer si la SNA et la fibrose sévère étaient des facteurs de risque pour ces maladies extra-hépatiques.

Méthode : La population étudiée consistait en 118 664 participants de la cohorte CONSTANCES, celle-ci ayant été conçue pour être représentative de la population adulte française pour l'âge, le sexe et le statut socioéconomique. Après exclusion des sujets ayant une consommation alcoolique excessive (n=11 618), une hépatite virale (n=1668) ou d'autres causes de maladie hépatique, 102 344 sujets ont été analysés. Le diagnostic de SNA et de fibrose sévère a été déterminé à l'aide du Fatty Liver Index (FLI) et du Forns Index (FI) respectivement. Nous avons utilisé le FI car dans un travail précédent, nous avons observé qu'il était aussi performant que le FIB4 pour la détection de la fibrose sévère (AUROC 0,8). Les sujets avec un FLI>60 ont été considérés comme ayant une SNA et ceux avec un FI>6,9 une fibrose sévère (F_{≥3} selon le NASH-CRN). Les antécédents de MCV ou de CEH ont été recueillis par un médecin et une MRC a été définie par un débit de filtration glomérulaire < 60 ml/mn/1,73m² (CKD-EPI).

Resultats : La prévalence globale de la SNA dans la population était de 16,7% (IC95% 16,5-16,9). Comparée à la population totale, un antécédent de MCV, de CEH ou une MRC étaient significativement plus fréquents chez les patients ayant une SNA: 11 vs 6,9% (p<0,0001); 6,5 vs 5,2% (p<0,0001); et 0,6 vs 0,4% (p<0,0001), respectivement. Après ajustement sur l'âge, le sexe, la consommation de tabac, l'indice de masse corporel, le diabète, l'HTA et l'hypertriglycéridémie, la SNA restait significativement associée avec un antécédent de MCV (OR=1,2 ; IC95% 1,01-1,4; p=0,039), de CEH (OR=1,2; IC95% 1,04-1,3; p=0,007) mais pas avec une MRC (OR=1,1; IC95% 0,7-1,6). Parmi les patients ayant une SNA, la prévalence de la fibrose sévère était de 2,6% (IC95% 2,4-2,8). Après ajustement sur les facteurs de risque habituels, la fibrose sévère chez les patients ayant une SNA était associée de façon indépendante avec un antécédent de MCV (OR=3,2; IC95% 2,7-3,9; p<0,0001), de CEH (OR=1,4; IC95% 1,1-1,7; p=0,013) et une MRC (OR=2,4; IC95% 1,3-4,2; p=0,003).

Conclusion : Dans une large cohorte en population générale française sans consommation excessive d'alcool ni hépatite virale, la SNA est un facteur de risque indépendant de MCV et de CEH, et la fibrose sévère est un facteur de risque indépendant de MCV, CEH et de MRC chez les patients ayant une SNA.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :
Gilead, Intercept, Allergan, Sanofi, Novartis, MSD, BMS, Abbvie



Jeudi 04 octobre 2018 - 17h20

Résumé n° CO-030
La pharmacocinétique du baclofène n'est pas différente chez les patients ayant une cirrhose

C. Barrault, L. Chevillard, S. Nguyen-Duy, C. Jouan, F. Plait, C. Jung, R. Reis, L. Labat, J. Barre, X. Decleves (Creteil, Paris, Créteil)

Introduction : Le baclofène bénéficie d'une RTU pour la réduction de la consommation et le maintien de l'abstinence en cas de dépendance à l'alcool. Son efficacité est dose-dépendante avec une grande variabilité interindividuelle, encore mal expliquée. Son élimination est essentiellement rénale, permettant théoriquement son utilisation en cas de cirrhose. Nous souhaitons évaluer l'impact de la cirrhose sur la pharmacocinétique de ce médicament.

Patients et méthodes : Le dosage du baclofène était réalisé lors d'un bilan biologique de suivi dans un groupe de patients traités par baclofène pour alcool-dépendance dans le cadre d'un observatoire français. Le diagnostic de cirrhose reposait sur un faisceau d'arguments cliniques et/ou sur une élasticité hépatique > 15 kPa. Le bilan biologique standard comprenait en outre l'estimation de la fonction rénale par les formules de Cockcroft-Gault et MDRD. La concentration plasmatique du baclofène était dosée par HPLC couplée à la Spectrométrie de Masse (LC/MSMS, Quantum Ultra, ThermoFisher) selon une méthode validée au sein de notre laboratoire (LOQ = 1ng/mL). Les prélèvements étaient échantillonnés de 45min à 16h après la dernière dose. La pharmacocinétique du baclofène (PK baclo) était déterminée en utilisant l'approche pharmacocinétique de population.

Résultats : La population était composée de 50 patients (hommes 68%), d'âge moyen 52 ans, avec un IMC médian de 24,6. Parmi eux, 14 patients (28%) avaient une cirrhose. La dose médiane de baclofène était de 50 mg/j (20 à 230) et supérieure à 80 mg/j dans 18 cas (36%). La concentration de baclofène (résiduelle et/ou pic) était quantifiée à partir de 73 échantillons. Un modèle à un compartiment avec absorption fixe du premier ordre ($k_a = 2.23 \text{ h}^{-1}$) et élimination a permis de déterminer les valeurs moyennes pour la clairance (CL/F) et le volume de distribution (V/F) à 8.01 L/h et 45L, respectivement. La variabilité inter-individuelle était de 30%. Les marqueurs biologiques hépatiques et ceux de la fonction hépatique, l'élasticité et le score de MELD n'avaient aucun impact sur le PK baclo. Seule la clairance de la créatinine-MDRD modifiait statistiquement la clairance du baclofène.

Conclusion : Les résultats préliminaires de cette étude suggèrent que l'existence d'une cirrhose n'a effectivement pas d'impact sur la pharmacocinétique du baclofène. Ils complètent les données cliniques disponibles et sont rassurants pour les cliniciens qui suivent des patients ayant une cirrhose alcoolique non sevrée. Ces résultats doivent être confirmés sur un plus grand échantillon et ils seront mis à jour pour le congrès.



Jeudi 04 octobre 2018 - 17h32

Résumé n° CO-031

Le nouveau FibroMètre^{VCTE} est plus performant que les tests non-invasifs de fibrose recommandés dans la NAFLD

J. Boursier, S. Shili, M. Guillaume, J. Barthelon, A. Lannes, V. Leroy, C. Bureau, P. Cales, V. De Ledinghen (Angers, Bordeaux, Toulouse, Grenoble)

Introduction : Les derniers guidelines 2018 de l'AASLD indiquent que le Fibroscan et les tests sanguins FIB4 et NAFLD fibrosis score (NFS) sont des outils utiles en pratique clinique pour identifier le sous-groupe de patients NAFLD avec un risque élevé de fibrose hépatique avancée. Le FibroMeter^{VCTE} (FMVCTE) est un nouveau test non-invasif de fibrose qui combine dans une même formule des marqueurs sanguins avec le résultat du Fibroscan. Notre objectif était de comparer le FMVCTE aux trois tests non-invasifs recommandés par l'AASLD.

Patients et Méthodes : 938 patients avec une NAFLD prouvée histologiquement ont été inclus dans quatre centres. Tous les patients avaient un bilan sanguin et un examen avec le Fibroscan. La fibrose hépatique avancée était définie par un stade de fibrose F3-4 selon la classification histologique du NASH CRN. La fibrose avancée était exclue ou affirmée par les tests non-invasifs en utilisant leurs seuils publiés: <-1,455 et >0,676 pour le NFS; <1,30 et >2,67 pour le FIB4; <7,9 et >9,6 kPa pour le Fibroscan; <0,384 et ≥0,715 pour le FMVCTE.

Résultats : L'AUC du FMVCTE pour le diagnostic de fibrose hépatique avancée (0,858±0,012) était significativement supérieure à celle du NFS (0,722±0,017; p<0,001), du FIB4 (0,763±0,016; p<0,001) et du Fibroscan (0,832±0,013; p=0,003). En appliquant les seuils diagnostiques publiés, la performance du NFS, du FIB4, du Fibroscan et du FMVCTE pour le diagnostic de fibrose avancée était, respectivement: sensibilité (%): 85,4/77,5/93,5/88,0; spécificité (%): 91,4/95,1/69,5/87,0; valeur prédictive négative (VPN, %): 81,9/79,2/92,2/88,5; valeur prédictive positive (VPP, %): 70,6/79,2/64,5/78,2; taux de patients inclus dans la zone grise entre les deux seuils et nécessitant une biopsie hépatique (%): 49,7/42,0/15,2/22,2. Le FMVCTE était donc le seul test non-invasif à remplir tous les critères suivants: faible taux de biopsie hépatique (20%), VPP à 80%, >85% de sensibilité, spécificité et VPN. Nous avons évalué le FMVCTE comme test de confirmation, en seconde ligne après un test NFS positif ≥-1,455, FIB4 ≥1,30, ou Fibroscan ≥7,9 kPa. La performance des algorithmes séquentiels NFS-FMVCTE, FIB4-FMVCTE et Fibroscan-FMVCTE pour le diagnostic de fibrose avancée était, respectivement: taux de patients bien classés: 84,0/82,8/86,9; sensibilité (%): 77,3/72,6/85,1; spécificité (%): 88,6/89,9/88,1; VPN (%): 85,0/82,6/89,6; VPP (%): 82,5/83,2/83,2; taux de biopsies hépatiques (%): 16,8/12,7/18,0.

Conclusion : Le FibroMeter^{VCTE} est plus performant que les tests non-invasifs de fibrose recommandés par les guidelines de l'AASLD. Ce nouveau test peut être utilisé en première ligne pour un meilleur diagnostic individuel, ou en seconde ligne pour le screening de la fibrose hépatique avancée dans de grandes populations.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :
Activité de consultance chez Echosens



Vendredi 05 octobre 2018 - 09h30

Résumé n° CO-032

Prévalence de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la cirrhose selon les nouveaux critères de l'International Club of Ascites

L. Mogg, MA. Robic, H. Blasco, P. Cabarrou, J. Mogno, M. Guillaume, JM. Peron, C. Bureau (Toulouse)

Introduction : L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente et grave de la cirrhose. En 2015, l'International Club of Ascites a proposé de nouveaux critères diagnostiques afin de s'affranchir d'un seuil de créatinine. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact de ces nouveaux critères sur la prévalence de l'IRA et les conséquences sur les facteurs pronostiques.

Patients et Méthodes : Tous les patients atteints d'une cirrhose hospitalisés entre novembre 2016 et novembre 2017 ont été inclus prospectivement et suivis pendant 3 mois. Les caractéristiques cliniques et biologiques étaient recueillies au cours de l'hospitalisation puis lors du suivi à J30 et J90. Le critère de jugement principal était la présence ou la survenue d'un épisode d'IRA au cours du séjour, définie selon les critères ICA 2015, Sassari, RIFLE, AKIN et KDIGO. Pour les patients hospitalisés plusieurs fois pendant la période d'inclusion, seul le premier séjour était pris en compte pour l'objectif principal.

Résultats : 405 patients (73 % d'hommes), d'âge moyen 61 ± 11 ans, ont été inclus. La cause de la cirrhose était l'alcool dans 73 % des cas, les scores de Child et MELD moyens étaient de $8,1 \pm 2,6$ et $15,4 \pm 8,7$ respectivement. Au cours de la première hospitalisation, 77 (19 %) patients ont présenté un épisode d'IRA selon les critères ICA 2015, 75 (18,5 %) selon Sassari, 101 (24,9 %) selon RIFLE, 38 (9,4 %) selon AKIN et 69 (17 %) selon KDIGO. Les facteurs prédictifs d'IRA selon ICA 2015 étaient une consommation excessive d'alcool ($84,4$ vs $70,4$ %, $p = 0,009$), un antécédent d'ascite ($63,6$ vs $43,6$ %, $p = 0,001$) ou d'encéphalopathie hépatique (39 vs $19,2$ %, $p < 0,001$), la sévérité de la cirrhose selon les scores de Child et MELD ($p < 0,001$), la prise de laxatifs (31 vs $14,6$ %, $p = 0,001$), la fréquence cardiaque (91 ± 19 vs 81 ± 17 bpm, $p < 0,001$), la pression artérielle moyenne (85 ± 16 vs 93 ± 15 mmHg, $p < 0,001$), une décompensation œdémato-ascitique (61 vs 25 %, $p < 0,001$), une encéphalopathie hépatique ($44,4$ vs $17,4$ %, $p < 0,001$), une infection spontanée du liquide d'ascite ($10,4$ vs $1,5$ %, $p = 0,001$) ou une autre infection ($41,6$ vs $17,7$ %, $p < 0,001$) présente à l'admission. En analyse multivariée, un antécédent d'encéphalopathie hépatique, la prise de laxatifs, la pression artérielle moyenne, la présence d'ascite ou d'une infection à l'admission, le taux d'albumine, de bilirubine, de CRP et le TP étaient significativement associés à l'IRA. La mortalité hospitalière était de 28,6 % dans le groupe IRA contre 1,8 % dans le groupe sans IRA ($p < 0,001$). La mortalité à J30 et à J90 était respectivement de 35,4 % et 41,5 % dans le groupe IRA contre 4,5 % et 7,3 % dans le groupe sans IRA.

Conclusion : La prévalence de l'IRA au cours de la cirrhose varie en fonction des critères diagnostiques utilisés, et est proche de 20 % selon les nouveaux critères de l'ICA. Une comparaison de la valeur pronostique des différentes définitions pourrait permettre de sélectionner les meilleurs critères.



Vendredi 05 octobre 2018 - 09h42

Résumé n° CO-033

Evaluation et optimisation des critères de Baveno VI standards et étendus pour écarter les varices nécessitant un traitement

P. Calès, F. Ravaioli, O. Farcau, A. Berger, H. Stefanescu, D. Festi, & Groupe International Veb6 (Angers, Bologna, Cluj-Napoca, Europe)

Introduction : Les critères de Baveno VI (CB6), basés sur les plaquettes sanguines et la mesure de la dureté hépatique (LSM par VCTE), permettent d'écarter les varices œsophagiennes nécessitant un traitement (VNT). Leur but est d'atteindre un taux élevé d'endoscopie évitée avec un taux de VNT manquées $\leq 5\%$. Récemment, les CB6 étendus ont été proposés pour augmenter le taux d'endoscopie évitée (Augustin, Hepatology 2017). Notre but principal était d'évaluer différentes versions de CB6 et de définitions de VNT manquées.

Méthodes : Parmi 2123 patients avec hépatopathie chronique d'étiologies variées, 1900 avec délai entre examens < 6 mois et données complètes ont été inclus dans une étude multicentrique européenne. Le taux de VNT manquées était calculé avec le nombre de VNT manquées au numérateur et au dénominateur soit la population totale ou les endoscopies évitées ou les VNT. Nous avons aussi calculé les CB6 min et max donnant 0% et 5% de VNT manquées, respectivement. Le taux d'endoscopie évitée était calculé dans des CB6 optimisés par la méthode des paires de seuils multiples pour plaquettes et LSM alors que la méthode usuelle n'utilise qu'une seule paire de seuils. Ceci maximalise le taux d'endoscopie évitée tout en limitant le taux de VNT manquées.

Résultats : Caractéristiques des patients : hommes: 64,6%, VNT: 16,6%, âge: $58,6 \pm 11,1$ ans, BMI: $26,6 \pm 4,6$ kg/m², $LSM \geq 10$ kPa: 92,2% avec 1,6% des VNT survenant entre 8,6 et 9,9 kPa. Les CB6s sont listés selon le taux (%) croissant d'endoscopie évitée avec le taux (%) de VNT manquées entre parenthèses (référence: population/endoscopie évitée/VNT): CB6 min: 16,0 (0/0/0), CB6 standard: 22,2 (0,5/2,1/2,8), CB6 max: 29,7 (0,8/2,8/5,1), CB6 étendus: 39,5 (1,7/4,4/10,4), $p < 0,001$ entre chaque paire de CB6. Le taux de VNT manquées était significativement augmenté avec CB6 étendus comparé aux autres CB6s (e.g. vs CB6 max: $p = 0,003/0,011/0,003$) ; les autres différences n'étaient pas significatives. La fiabilité des CB6 étendus dépendait des niveaux de LSM (médiane mais pas IQR) et d'ALAT: le taux de VNT manquées était de 4,1% chez 36,2% des cas peu fiables et 0,4% ($p < 0,001$) chez 63,8% des cas fiables dans la population totale (ou 41,2% vs 2,0% de VNT manquées parmi les VNT). C'est pourquoi, nous avons développé des CB6 optimisés incluant l'ALAT donnant 37,8% d'endoscopie évitée et 5,1% de VNT manquées parmi les VNT (respectivement $p = 0,070$ et $p < 0,001$ vs CB6 étendus) ; les cas fiables étaient augmentés à 75,2%, $p < 0,001$ vs CB6 étendus.

Conclusion : Les VNT manquées devraient être définies par un taux parmi les endoscopies évitées (signification clinique : valeur prédictive négative pour les VNT chez les patients sans endoscopie) et parmi les VNT (signification épidémiologique : taux de patients privés de prévention primaire). Les CB6s devraient être appliqués dès que $LSM > 8,5$ kPa. Les nouveaux CB6 optimisés donnent un taux d'endoscopie évitée (38%) non significativement différent des CB6 étendus (39%) tout en diminuant significativement de moitié le taux de VNT manquées.

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



Vendredi 05 octobre 2018 - 09h54

Résumé n° CO-034

Syndrome hépatopulmonaire et complications postopératoires après transplantation hépatique : étude cas-témoin.

M. Gazon, AC. Morvan, M. Lebosse, Z. Schmitt, F. Aubrun (Lyon)

Introduction : Le syndrome hépatopulmonaire (SHP) est une complication respiratoire de la cirrhose qui se caractérise par une triade associant la maladie hépatique, une hypoxémie (PaO₂ inférieure à 80 mmHg en air ambiant) et des vasodilatations intrapulmonaires (1). Le SHP est associé à une diminution de la survie, indépendamment de la sévérité de la maladie hépatique, mais la transplantation hépatique l'améliore en permettant la réversion de cette pathologie (2). Il semblerait cependant que le SHP soit associé à des complications accrues en post opératoire de transplantation hépatique dans des études d'effectifs restreints (3). L'objectif de notre étude est de comparer le taux de complications postopératoires des patients transplantés présentant un SHP à des patients transplantés qui en sont indemnes.

Matériel et Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique cas-témoins, portant sur les patients transplantés de 2010 à 2016 dans notre centre. Des données démographiques, cliniques, biologiques et d'échographie étaient recueillies, en pré-, per et postopératoire jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les deux groupes étaient appariés sur l'âge, le score de MELD, la posologie de noradrénaline maximale utilisée pendant la transplantation, le nombre de CGR transfusés en peropératoire et le nombre de comorbidités (parmi comorbidités cardiovasculaires (HTA, coronaropathie ou AVC), comorbidité respiratoire, insuffisance rénale chronique (DFG < 60 mL/mn), obésité, diabète).

Un test t sur échantillons appariés et un test de Chi 2 ont été utilisés.

Résultats : 71 patients présentant un SHP ont été identifiés sur cette période, et ont été comparés à 71 témoins appariés. Le nombre moyen de complications postopératoires médicochirurgicales était significativement supérieur chez les patients présentant un SHP cas : 4,96 +/- 0,91 vs 3,56 +/- 0,17 (p = 0,016), en particulier le nombre moyen de complications cardiorespiratoires (1,51 +/- 0,30 vs 1,04 +/- 0,23 p = 0,009), immunologiques (0,20 +/- 0,10 vs 0,08 +/- 0,07 p = 0,044) et infectieuses (1,34 +/- 0,39 vs 0,77 +/- 0,35 p = 0,02). Les délais d'extubation, la durée de séjour en réanimation, la durée de séjour hospitalière et la mortalité à 1 an ne différaient pas de façon significative entre les deux groupes.

Conclusion : Les patients atteints d'un SHP présentent dans notre série un taux de complications postopératoires augmenté en postopératoire de transplantation hépatique. En revanche, le SHP ne semble pas affecter la durée de séjour ni la mortalité à un an.

1. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. N Engl J Med. 2008 May 29;358(22):2378-87.
2. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. Hepatol Baltim Md. 2005 May;41(5):1122-9.
3. Taillé C, Cadranet J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. Transplantation. 2003 May 15;75(9):1482-1489-1447



Vendredi 05 octobre 2018 - 10h06

Résumé n° CO-035

La politique du TIPS précoce n'a pas changé le pronostic des patients bénéficiant d'un TIPS de sauvetage

C. Bouzbib, P. Sultanik, B. Bernard, J. Massard, H. Benosman, M. Mallet, S. Tripon, P. Cluzel, D. Thabut, M. Rudler (Paris)

Introduction : La pose d'un shunt intra-hépatique porto-systémique par voie transjugulaire (TIPS) pour hémorragie digestive liée à l'hypertension portale cirrhotique est préconisée en cas d'échec de contrôle hémorragique ou récurrence dans les 5 jours (TIPS de sauvetage), ainsi qu'en prophylaxie secondaire dans les jours suivant l'hémorragie si score de Child-Pugh $C \leq 13$ ou B avec hémorragie active (TIPS précoce). La nécessité de recours aux TIPS de sauvetage depuis la mise en place des TIPS précoces n'a pas été étudiée.

Patients et méthodes : Cette étude rétrospective monocentrique recueille les TIPS couverts mis en place pour sauvetage entre janvier 2002 et décembre 2017. La mise en place de TIPS précoces ayant débuté dans notre centre en mars 2011, on distinguait 2 périodes : période 1 avant mars 2011 et période 2 après mars 2011. Le critère de jugement principal était la survie globale à J42 et les critères de jugement secondaires étaient la survie sans transplantation hépatique à 1 an et la présence d'une encéphalopathie hépatique (EH) après TIPS.

Résultats : Cent-six patients ont été inclus (âge moyen 54 ± 9 ans ; sexe masculin 82% ; cause de la cirrhose : éthylique 67%, virale 20%, dysmétabolique 9%, mixte 4%, score de MELD moyen $20,3 \pm 7,9$, score de Child-Pugh moyen $10,6 \pm 2,8$, encéphalopathie (EH) à l'arrivée 49%). Soixante-trois patients (59%) avaient au moins un antécédent de rupture de varices et 52 (49%) présentaient une EH avant TIPS. Pendant la période 2, 12/53 patients (23%) avaient une indication antérieure à la pose d'un TIPS précoce et les patients étaient plus sévères (MELD $21,8 \pm 7,3$ vs $18,6 \pm 8,2$, $p=0,038$) et moins souvent traités par bêta-bloquants (32% vs 66%, $p=0,00037$). La survie globale à J42 était de 60,8%, sans différence entre les périodes 1 et 2 ($p=0,93$). Elle était associée en analyse multivariée à un état de choc, aux scores de MELD et Child-Pugh à l'admission et aux infections. Les patients avec une cirrhose sévère à l'admission avaient un pronostic particulièrement défavorable : survie à J42 = 5% si Child-Pugh $\geq C14$ vs 67,5% si $< C14$ ($p=0,0006$) ; survie sans transplantation à 1 an = 0% si Child-Pugh $\geq C14$ vs 60% si $< C14$ ($p<0,0001$). Soixante et un patients (57%) avaient une EH après TIPS. Les facteurs indépendants associés à l'EH après TIPS en analyse multivariée étaient l'EH avant TIPS, l'infection et un score de Child élevé.

Conclusion : Le TIPS précoce n'a pas changé le pronostic des patients nécessitant un TIPS de sauvetage. La prophylaxie secondaire n'était souvent pas adaptée pendant la période 2, reflétant probablement la réticence actuelle des cliniciens à proposer le TIPS précoce et à prescrire des bêta-bloquants en cas de cirrhose sévère. Le TIPS de sauvetage ne doit probablement être envisagé qu'en cas de projet de transplantation chez les patients avec cirrhose Child-Pugh $\geq C14$.



Vendredi 05 octobre 2018 - 10h18

Résumé n° CO-036

**Faut-il transplanter les patients alcoolisés le jour de l'appel de greffe ?
Résultats d'une étude cas-témoins multicentrique française**

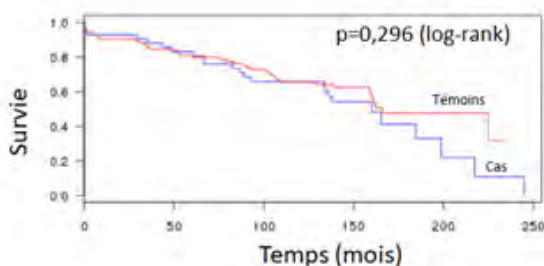
J. Ursic-Bedoya, J. Dumortier, R. Altwegg, C. Vanlemmens, S. Dharancy, F. Chermak, C. Besch, C. Francoz, M. Bismuth, L. Meunier, S. Faure, A. Herrero, H. Donnadieu-Rigole, GP. Pageaux (Montpellier, Lyon, Besançon, Lille, Pessac, Strasbourg, Clichy)

Introduction : Le sevrage définitif en alcool est requis pour chaque candidat à une transplantation hépatique (TH) pour cirrhose alcoolique. Or, il existe des candidats qui continuent à s'alcooliser lorsqu'ils sont sur liste d'attente, à l'insu de l'équipe de transplantation. La survie à long terme et les taux de rechute de ces patients n'ont jamais encore été étudiés. Nous avons cherché à déterminer si les résultats après TH étaient influencés par l'alcoolisation au moment de l'appel de greffe.

Patients et méthodes : Nous avons réalisé une étude cas-témoins multicentrique rétrospective parmi les 21 centres de TH français. Nous avons contacté en 2007 tous les centres pour savoir s'ils faisaient en routine une alcoolémie et/ou une alcoolorie au moment de l'appel de greffe. Nous avons ensuite identifié les cas, correspondant aux patients transplantés entre le 01/01/1995 et le 31/12/2007 ayant une alcoolémie et/ou une alcoolorie positive au moment de l'appel de greffe. Chaque cas a été apparié à deux témoins, correspondant à des patients transplantés pour cirrhose alcoolique durant le même trimestre, dans un seul centre. Les données ont été collectées à travers les dossiers médicaux et la base de données « Cristal » de l'Agence de la Biomédecine. Les patients étaient classés selon trois catégories : abstinents (aucune consommation d'alcool post-TH), consommateurs occasionnels ou consommateurs réguliers et excessifs (« rechuteurs excessifs », consommation moyenne > 20-30g d'alcool par jour).

Résultats : 17 centres de TH ont répondu à notre enquête et seuls 8 centres dosaient en routine l'alcool dans le sang ou les urines lors de l'appel de greffe sans tenir compte du résultat. Nous avons ainsi identifié 42 patients transplantés (« cas ») avec une alcoolémie (médiane 0.41g/L, [0.1-4.1]), et/ou une alcoolorie positive (médiane 0.17g/L, [0.1-0.21]) au moment de l'appel de greffe. Ces 42 cas ont été appariés à 84 témoins. Les caractéristiques initiales étaient similaires entre les deux groupes. Le suivi médian était de 11.2 ([0-20.4]) et 11.3 années ([0-19.4]) dans le groupe des patients alcoolisés et le groupe témoins, respectivement. La courbe de survie à long terme selon la méthode de Kaplan-Meier (figure 1) et la survie à 10 ans (61.9% vs 63.1% dans les groupes cas et témoins respectivement) n'étaient pas statistiquement différentes entre les deux groupes. La rechute alcoolique, tous modes de consommation confondus, était significativement plus fréquente dans le groupe de patients alcoolisés (25 patients (59.5%) versus 32 patients (38.1%), $p=0.037$) mais cette différence n'était plus significative pour les « rechuteurs excessifs » (15 (35.7%) vs 25 (29.8%), $p=0.64$).

Conclusion : Bien qu'il s'agisse d'une situation rare et indésirable, la découverte d'une consommation d'alcool lors de l'appel de greffe ne s'accompagne pas d'une diminution de la survie à long terme ni d'une rechute alcoolique excessive après TH.





Vendredi 05 octobre 2018 - 10h30

Résumé n° CO-037

Prédiction individualisée du risque de mortalité hépatique dans la cirrhose alcoolique

A. Marot, J. Henrion, JF. Knebel, E. Trepo, C. Moreno, P. Deltenre (Yvoir, Haine-Saint-Paul, Lausanne, Bruxelles)

Introduction : Une estimation précise du risque de décès est essentielle pour la prise en charge des malades atteints de formes sévères de maladie alcoolique du foie. **But:** Développer un modèle qui permet d'obtenir une prédiction individualisée du risque de mortalité hépatique chez des malades porteurs d'une cirrhose alcoolique, en tenant compte de l'impact de l'abstinence.

Patients et méthodes : Les données relatives au décès ont été collectées durant une période de 21 ans chez des malades porteurs d'une cirrhose alcoolique vus à la consultation ambulatoire. L'abstinence a été définie comme un arrêt définitif de la prise de boissons alcoolisées survenant au plus tard un an après l'inclusion, sans aucune reprise de boissons alcoolisées par la suite. Un modèle prédictif du risque de mortalité d'origine hépatique à 5 ans a été construit. Une validation interne a été appliquée en utilisant une cohorte de dérivation comprenant 80% des données de la population et une cohorte de validation comprenant 20% des données choisies au hasard. La qualité de la prédiction a été évaluée par le score de Brier.

Résultats : Au total, 489 malades ont été inclus; 184 étaient abstinents. Trois variables étaient indépendamment associées au risque de mortalité d'origine hépatique: l'âge (HR: 1.02, 95% CI: 1.01-1.04, $p=0.01$), le score de Child-Pugh (HR: 1.20, 95% CI: 1.11-1.29, $p<0.001$), et l'abstinence (HR: 0.42, 95% CI: 0.28-0.63, $p<0.001$). Un modèle utilisant ces 3 variables a été construit en calculant une estimation du risque de décès de manière continue, chez les malades abstinents (Fig 1A) et non abstinents (Fig 1B). Pour n'importe quelle combinaison d'âge et de score de Child-Pugh, les malades non abstinents avaient un risque de décès à 5 ans plus élevé que les malades abstinents. Dans la cohorte de validation, la prédiction de la mortalité d'origine hépatique était meilleure en utilisant le modèle prédictif construit qu'avec les autres modèles testés (Modèle à effet aléatoire, modèle de Kaplan-Meier, modèle de Cox). Dans l'analyse de sous-groupe incluant uniquement les malades chez qui le score de MELD était disponible, le modèle prédictif construit prédisait mieux la mortalité d'origine hépatique à 5 ans que le score de Child-Pugh seul et que le score de MELD seul.

Conclusion : Un modèle pronostique combinant âge, score de Child-Pugh et abstinence prédit de manière précise et individuelle le risque de mortalité d'origine hépatique chez les malades porteurs d'une cirrhose d'origine alcoolique.

Fig 1A. Modèle prédictif évaluant le risque de mortalité liée au foie à 5 ans chez les malades abstinents et porteurs d'une cirrhose alcoolique

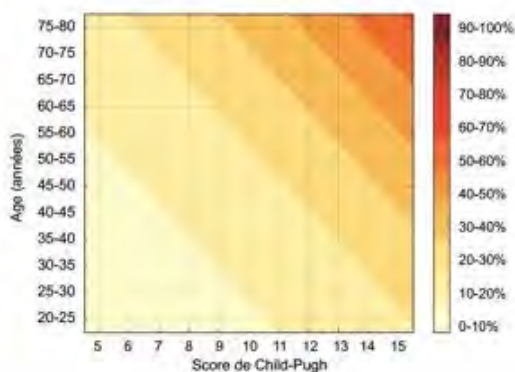
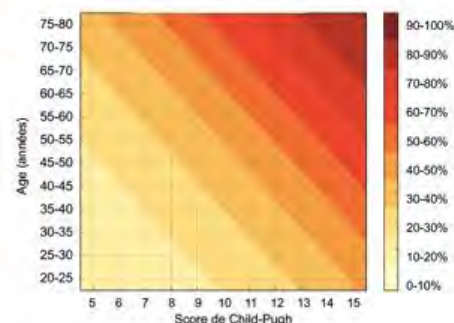


Fig 1B. Modèle prédictif évaluant le risque de mortalité liée au foie à 5 ans chez les malades non abstinents et porteurs d'une cirrhose alcoolique





Vendredi 05 octobre 2018 - 10h42

Résumé n° CO-038

Patients atteints d'Encéphalopathie Hépatique Clinique : un parcours-patient empreint de gravité

P. Sultani, J. Roux, H. Hagege, D. Thabut (Paris, Créteil)

Introduction : L'encéphalopathie hépatique clinique (EHC) est la complication la plus grave de la cirrhose caractérisée par des manifestations neurologiques et neurocognitives pouvant aller jusqu'au coma. L'EHC est un facteur pronostique indépendant de mortalité.

Patients et méthodes : L'objectif de cette étude était de décrire la population et le parcours des patients hospitalisés pour EHC. L'analyse a été effectuée à partir des données nationales du PMSI sur une période de 2013 à 2016. La pathologie ne bénéficiant pas de code PMSI spécifique dans la version actuelle des CIM10, un algorithme d'expression de la pathologie a été développé et appliqué pour les patients ayant effectué au moins un séjour d'hospitalisation en MCO (Médecine, Chirurgie, Obstétrique). L'algorithme a été appliqué aux patients de la base ayant une cirrhose (code K70 DP, DR, DAS) ainsi que les codes suivants les plus consensuels :

- atteintes hépatiques : séjours K72 (insuffisance hépatique), R18 (ascite) ou R17 (ictère),
- et atteintes neurologiques : séjours R40 (coma), R41 (autres symptômes relatifs aux fonctions cognitives à la conscience), E88 (Autres anomalies métaboliques), G92 (Encéphalopathie toxique) ou G93 (Autres affections du cerveau).

Cette estimation se place dans une analyse restrictive du fait de l'élimination de tous les codes moins fréquents.

Résultats : Le nombre total de patients ayant effectué au moins un séjour pour EHC entre 2013 et 2016 s'élevait à 99 882. Le nombre de patients EHC hospitalisés était de 31 464 en 2013, 31 139 en 2014, 31 864 en 2015 et 32 479 en 2016. Ces patients ont eu des hospitalisations répétées en raison de l'aggravation de l'EH : 82 472 en 2013, 80 864 en 2014, 81 126 en 2015 et 79 945 en 2016. Au cours des 4 années étudiées, parmi les 32 000 patients hospitalisés chaque année, environ 12 000 (40%) ont été hospitalisés au moins 2 fois dans l'année et 7 000 patients (22%) ont été hospitalisés 3 fois et plus dans l'année. Soixante-douze pour cent des patients étaient des hommes âgés en moyenne de 62,7 ans et 28% des femmes âgées en moyenne de 64,7 ans. La gravité de la population observée est objectivée par : le passage par les urgences pour 60% des patients, la durée prolongée d'hospitalisation : en moyenne de 13 jours et une durée cumulée d'hospitalisation de plus de 20 jours/an. Le délai moyen entre la première et la deuxième hospitalisation était de 1,8 mois et 1,4 mois entre le deuxième et le troisième séjour. Chaque année, environ un quart des patients sont décédés au cours d'hospitalisations pour EHC : 7 787 en 2013, 7 503 en 2014, 7 877 en 2015 et 7 908 en 2016.

Conclusion : Cette étude confirme que les hospitalisations pour une EHC représentent un réel fardeau pour la société avec environ 80 000 hospitalisations par an en France. Parmi 32 000 patients hospitalisés chaque année, plus de 12 000 patients ont des hospitalisations multiples et environ 8 000 patients décèdent au cours des séjours pour l'EHC.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :
Orateur Alfasigma et Gore



Vendredi 05 octobre 2018 - 15h05

Résumé n° CO-039

Validation des critères de Baveno VI chez les malades atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) (études Descript I et Descript II).

A. Pariente, O. Chazouillères, B. Hanslik, X. Causse, JP. Arpurt, J. Henrion, I. Rosa, C. Renou, C. Corpechot (Mauvezin D'Armagnac, Paris, Montpellier, Orléans, Avignon, Haine -Saint-Paul, Créteil, Hyères)

Les recommandations de Baveno VI indiquent que les malades ayant une maladie hépatique chronique compensée, une dureté hépatique <20 kPa et une numération plaquettaire >150.000/ μ L n'ont qu'un très faible risque de varices oeso-gastriques (VOG) justifiant un traitement et ne nécessitent donc pas d'endoscopie [1]. Ces recommandations ont été validées chez les malades atteints de cirrhose alcoolique, de stéato-hépatite non alcoolique, de cirrhose virale, et sont recommandées mais non validées chez ceux atteints de CBP [2].

Patients et méthodes : Etude rétrospective multicentrique conduite d'avril 2016 à décembre 2017 auprès d'hépatogastroentérologues exerçant en CHU, CHG ou en secteur libéral, ayant inclus 478 malades vus consécutivement en pratique de routine dans les 12 mois précédant le début de l'étude, et atteints de CBP diagnostiquée sur la présence d'au moins deux des 3 critères suivants : phosphatases alcalines \geq 1,5 fois la limite supérieure de la normale et GGT \geq 3 fois la limite supérieure de la normale ; présence d'anticorps antimitochondries de type II à un titre \geq 1/40 ; histologie hépatique compatible ou diagnostique. Parmi les 157 malades ayant eu une endoscopie au moment du diagnostic de CBP, 82 avaient eu aussi un Fibroscan®, et 151 une numération plaquettaire.

Résultats :**Principales caractéristiques des patients**

Age (ans)	Sexe F	Stade avancé	DH kPa	Bilirubine μ M	PAL x LSN	Plaq <150 G/L
moyenne \pm DS	n (%)	n (%)	médiane (IQR)	médiane (IQR)	médiane (IQR)	n (%)
58,5 (12,9)	134 (85,4)	94 (59,9)	8,5 (9,3)	17 (19,0)	2,15 (2,10)	30 (20,4)
F féminin; DH dureté hépatique; PAL phosphatases alcalines Stade sériques; Plaq plaquettes; FS Fibroscan						
Stade avancé: histologie F3 ou F4 et/ ou albumine <35g/L et bilirubine >17 μ M et/ou DH >9,6 kPa et/ou plaq <150 G/L, et/ou Hypertension portale						



Prévalence des varices oesogastriques en fonction des seuils des critères de Baveno VI

	Varices oeso-gastriques	
	Oui n (%)	Non n (%)
DH < 20 kPa (n=75)	3 (4.0)	72 (96.0)
DH ≥ 20 kPa (n=7)	4 (57.1)	3 (42.9)
Plaquettes > 150 Giga/L (n=117)	8 (6.8)	109 (93.2)
Plaquettes ≤ 150 Giga/L (n=30)	10 (33.3)	20 (66.7)
Baveno VI oui : DH < 20 kPa		
et plaquettes > 150 Giga/L (n=75)	3 (4.0)	72 (96.0)
Baveno VI non : DH ≥ 20 kPa		
et/ou plaquettes ≤ 150 Giga/L (n=32)	10 (31.0)	22 (69.0)

Performance diagnostique des tests pour prédire l'absence de VOG

Variable (seuil)	Nombre	Absence de VOG	Se	Sp	VPP	VPN	RV+	RV-
DH (20 kPa)	82	92,70%	0,95	0,5	0,96	0,43	24	1,33
Plaquettes (150Giga/L)	147	79,60%	0,93	0,33	0,85	0,56	5,45	0,8
Baveno VI								
(DH [20kPa et								
Plaquettes (150Giga/L)	80	91,30%	0,99	0,57	0,96	0,8	24	0,25

Conclusion : Dans la CBP, les critères de Baveno VI semblent avoir les mêmes performances diagnostiques que pour les cirrhoses d'autres causes; une étude multicentrique élargie permettrait d'augmenter la puissance de ce travail.

Référence :

1. de Franchis R. J Hepatol 2015;63:743-752.
2. Hirschfield G, Dyson JK, Alexander GJM et al. Gut 2018 ; doi :10.1136/gutjnl-2017-315259

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

Le laboratoire Intercept a financé cette étude dont Kantar Health et Vivactis M2-research ont assuré la logistique et la gestion des données.



Vendredi 05 octobre 2018 - 15h17

Résumé n° CO-040

Rôle des médicaments dans le risque d'Insuffisance Hépatique Aigue conduisant à l'inscription sur liste de Transplantation (IHAT) : résultats de l'étude SALT-III chez les adultes en France

L. Meunier, GP. Pageaux, S. Maleyran, S. Micon, S. Lorrain, R. Lasalle, C. Droz, F. Durand, D. Samuel, YP. Le Treut, E. Levesque, E. Salamé, N. Moore, D. Larrey (Montpellier, Bordeaux, Clichy, Villejuif, Marseille, Creteil, Tours)

Introduction : Les insuffisances hépatiques aiguës conduisant à l'inscription sur liste de transplantation (IHAT) sont fréquemment secondaires aux médicaments comme l'ont montré les études multicentriques rétrospectives SALT-I 2005-2007 et SALT-II 2008-2013 ainsi que le réseau Américain des hépatites médicamenteuses (DILIN).

But : Déterminer l'évolution du rôle des médicaments comme causes d'IHAT.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude cas-population multicentrique, prospective et rétrospective concernant les patients adultes ayant eu une IHAT entre 2015 et 2016. Les données ont été collectées à partir de 17 centres de transplantation. Les cas d'IHAT ont été classés en 2 groupes : IHAT « avec cause clinique bien définie non-médicamenteuse » (hépatite virale, auto-immune, etc.) et IHAT « sans cause clinique bien définie non-médicamenteuse » comprenant des intoxications médicamenteuses, une exposition médicamenteuse et une cause indéterminée. L'exposition médicamenteuse a été évaluée pour tous les cas quelle que soit la cause d'IHAT, sur une fenêtre de 30 jours avant la Date Index (DI = date des premiers symptômes de la maladie hépatique). L'imputabilité médicamenteuse a été évaluée selon des méthodes internationales d'analyse de causalité : RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) et le système expert Américain (DILIN expert system).

Résultats : Sur la période 2015-2016, 140 IHAT ont été identifiées. Soixante cas (42.8% des IHAT) ont été classés comme d'origine non médicamenteuse : hépatite auto-immune n=15 (10.7%) ; maladie vasculaire du foie n=13 (9.3%) ; hépatite B n=12 (8.6%) ; autres causes virales n=4 (2.8%) ; hépatite alcoolique aigue n=7 (5.0%) ; intoxication aux champignons n=4 (2.8%) ; autres causes n=5 (3.6%). Parmi les 80 cas sans cause clinique non médicamenteuse retrouvée, 49 (61,3%) étaient des femmes d'âge moyen 40,6 ans. L'analyse de causalité a retrouvé la répartition suivante :

- - 59 cas (42.1%) attribuables au paracétamol
- - 2 cas (1,4%) secondaires à des drogues illégales
- - 15 cas (10,7%) avec exposition à des médicaments 30 jours avant l'atteinte hépatique
- - 4 cas (2.9%) de cause indéterminée, sans exposition à des médicaments dans les 30 jours avant l'atteinte hépatique et sans étiologie non médicamenteuse identifiée.

Soixante-neuf (49,3%) cas d'IHAT médicamenteuse ont été classés comme probable : le paracétamol était impliqué dans 59 (42,1%) cas : 32 (22,8%) intoxication volontaire et 27 (19,3%) intoxication accidentelle. Les autres médicaments impliqués étaient : atorvastatine (1), amoxicilline/acide clavulanique (2), amoxicilline/josamycine (1), céfotaxime (1), anti tuberculeux (1), anti-épileptiques (1), chimiothérapie (1), Ecstasy/cocaïne (2). On note qu'on ne retrouve pas l'implication directe des AINS contrairement aux constatations cliniques qui avaient provoquées l'étude SALT-I.

Conclusion et commentaires : En France sur la période 2015-2016, le rôle du paracétamol est prépondérant dans les cas d'IHAT. L'implication du paracétamol est croissante par rapport à la période 2005-2013 étudiée dans les études SALT-I et SALT-II. La proportion de cause accidentelle par mésusage est en augmentation. Les IHAT idiosyncrasiques représentent 5,7% des cas. Les IHAT sans cause retrouvée représentent 7,8% des cas sans exposition à des médicaments classiques, il est possible que l'usage croissant des plantes médicinales et des compléments diététiques souvent méconnus puissent avoir une implication.



Vendredi 05 octobre 2018 - 15h29

Résumé n° CO-041

Deux scores IRM simples permettent de prédire le pronostic des patients atteints de cholangite sclérosante primitive

S. Lemoigne, N. Cazzagon, S. El Mouhadi, P. Trivedi, A. Dohan, A. Kemgang Fankem, C. Housset, Y. Chretien, C. Corpechot, G. Hirschfield, A. Floreani, R. Motta, K. Isaacs, B. Gallix, A. Barkun, J. Barkun, O. Chazouilleres, L. Arrivé (Paris, Birmingham, Montreal, Padoue)

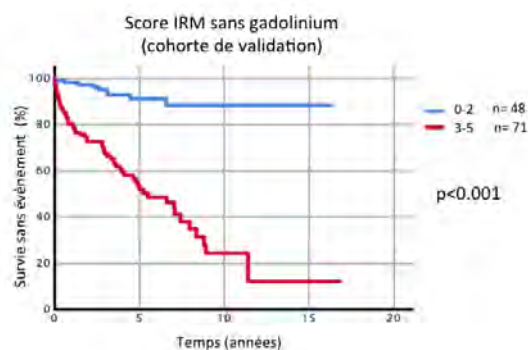
Introduction: La cholangite sclérosante primitive (CSP) est une maladie cholestatique chronique d'évolution très variable mais potentiellement grave, pouvant progresser vers la cirrhose et ses complications. Il est important de pouvoir prédire le pronostic des patients à l'échelle individuelle. L'IRM hépatique avec bili-IRM 3D est l'examen recommandé en première intention pour faire le diagnostic de CSP. De plus, certaines caractéristiques de l'IRM hépatique combinées dans 2 scores IRM sont capables de prédire la progression radiologique de la CSP (réf). Le but de notre étude était d'évaluer la valeur pronostique de ces scores, en termes d'événements cliniques.

Patients et méthodes : Cette étude rétrospective multicentrique a inclus 2 cohortes de patients atteints de CSP : une cohorte de dérivation composée de patients suivis à Paris et une cohorte externe de validation composée de patients suivis à Birmingham, Padoue et Montreal. Nous avons inclus les patients avec CSP des gros canaux qui avaient eu au moins une IRM hépatique avec bili-IRM 3D. Pour chaque patient, la première IRM disponible a été relue par 2 radiologues et les 2 scores IRM ont été calculés : score IRM sans gadolinium = (1 x dilatation des canaux biliaires intra-hépatiques) + (2 x dysmorphie) + (1 x hypertension portale) ; score IRM avec gadolinium = (1 x dysmorphie) + (1 x réhaussement hétérogène du parenchyme hépatique). Le critère de jugement principal était la survie sans transplantation hépatique et sans décompensation de cirrhose. La survie a été analysée par modèle de régression selon Cox.

Résultats : 238 patients ont été inclus : 119 dans la cohorte de dérivation et 119 dans la cohorte de validation. L'âge médian au diagnostic était de 37 ans [25-52], 66% des patients étaient des hommes, 72% avaient une MICI. 64% des patients avaient eu une injection de gadolinium. Durant le suivi médian de 4.4[2.6-6.4] et 3.8[1.5-6.2]ans, 20 et 25 patients ont été transplantés, 9 et 5 patients sont décédés et 18 et 24 patients ont développé une décompensation de la cirrhose dans les cohortes de dérivation et de validation, respectivement. En analyse univariée, les paramètres associés à la survie sans événement étaient : bilirubine totale, ASAT, ALAT, GGT, albumine, et les score IRM sans et avec gadolinium. La performance pronostique des scores IRM sans et avec gadolinium mesurée par c-statistique était de 0.89 IC_{95%}[0.84-0.95] et 0.75 IC_{95%}[0.64-0.87], respectivement. Les facteurs pronostiques indépendants identifiés par analyse multivariée étaient les scores IRM et la bilirubine totale. La valeur pronostique des scores IRM a été confirmée dans la cohorte de validation (figure).

Conclusion : Les scores IRM sans et avec gadolinium permettent de prédire l'évolution clinique des patients atteints de CSP.

Référence : Ruiz A et al. Hepatology 2014; 59: 242-50.





Vendredi 05 octobre 2018 - 15h41

Résumé n° CO-042

Surveillance des Echinococcoses en France : FrancEchino (Registre Français de l'Echinococcose alvéolaire) et OFREKYS (Observatoire Français de l'Echinococcoses kystique)

F. Demonmerot, J. Knapp, M. Wallon, B. Martin, AP. Bellanger, E. Scherer, F. Grenouillet, C. Richou, L. Millon, S. Bresson-Hadji (Besançon, Lyon)

Introduction : Le laboratoire de Parasitologie du CHU de Besançon a été désigné comme *Centre National de Référence Echinococcose Alvéolaire* en 2012. Le mandat a été renouvelé pour la période 2017-2021 avec une extension des missions vers l'échinococcose kystique, et un changement d'appellation (*Centre National de Référence Echinococcoses (CNRE)*). Nous présentons les éléments de cette activité.

Matériels et Méthodes : *Echinococcose alvéolaire (EA)* : le registre FrancEchino, géré par l'équipe du CNRE, collecte les informations épidémiologiques et médicales sur l'ensemble des patients déclarés atteints d'EA en France depuis 1982 (735 cas enregistrés au 31/12/2017). Cette collection permet d'étudier notamment la distribution géographique, les facteurs de risque, l'évolution des circonstances du diagnostic, la prise en charge et la survie des patients. L'équipe du CNRE a initié également le développement d'un réseau européen (EurEchino Network) et l'organisation d'un registre européen des cas d'EA (EurEchinodataBase), sur le modèle du système utilisé pour le registre français.

Echinococcose kystique (EK) : nous nous sommes donnés comme objectif prioritaire en 2017 d'organiser un observatoire français des cas d'EK (OFREKYS) en collaboration avec les responsables de l'European Registry for Cystic Echinococcosis (ERCE) afin d'harmoniser la collecte des cas et le recueil de données au niveau européen. Les 1^{ers} cas ont été enregistrés dans la base commune OFREKYS/ERCE dès la fin 2017.

Résultats : Parmi les faits nouveaux relatifs à la surveillance de l'EA, on observe une augmentation importante du nombre de cas enregistrés dans les 10 dernières années (15,6 cas incidents/an dans la période 1997-2006 versus 32,6 cas incidents/an dans la période 2007-2017), une augmentation des cas diagnostiqués en dehors de la zone d'endémie historique (Grand Est), principalement dans le Nord et l'Ouest (15% des diagnostics de 2017 vs 8% dans la période 1982-2017) et une augmentation depuis 15 ans du nombre de diagnostics d'EA associés à un contexte d'immunodépression (18% dans la période 2003-2017 vs 5% avant 2003). Les circonstances de découverte ont également évolué de façon importante, au profit des diagnostics fortuits (57% dans la période 2007-2017 vs 24% avant 2007). Concernant la surveillance de l'EK, l'observatoire OFREKYS regroupe actuellement 21 cas diagnostiqués en France principalement dans les régions Auvergne-Rhône-Alpes et Bourgogne Franche-Comté. L'ensemble de ces cas sont non autochtones et originaires d'Algérie, d'Espagne, du Maroc, de Roumanie, de Syrie, de Tunisie et de Turquie.

Conclusion : La mise en place de ces deux systèmes de surveillance permet une appréciation dynamique de l'épidémiologie, des modes de présentation et de prise en charge de l'EA et de l'EK en France.

Les informations concernant la procédure de signalement de cas d'EA ou d'EK au CNR Echinococcoses sont disponibles sur le site du CNR (<https://cnr-echinococcoses-ccoms.univ-fcomte.fr/>)



Vendredi 05 octobre 2018 - 15h53

Résumé n° CO-043

Pronostic des hépatites aiguës sévères de cause inconnue: résultats de l'étude prospective multicentrique française HASIPRO

A. Coilly, S. Dharancy, S., C. Duvoux, JP. Cervoni, J. Dumortier, S. Radenne, L. Alric, C. Besch, C. Francoz, JM. Perarnau, M. Rudler, N. Carbonell, C. Silvain, V. Leroy, A. Vallet Pichard, G. Lassailly, F. Artru, T. Antonini, H. Agostini, C. Piedvache, JC. Duclos-Vallée, P. Ichai, D. Samuel (Villejuif, Lille, Créteil, Besançon, Lyon, Toulouse, Strasbourg, Clichy, Tours, Paris, Poitiers, Grenoble)

L'insuffisance hépatique aiguë sévère (HAS) de cause inconnue (HASI) représente entre 10-50% des HAS à travers le monde. Le pronostic semble être péjoratif en comparaison aux HAS de cause déterminée. Cependant, aucune étude prospective ne s'est intéressée aux HASI de façon spécifique. L'objectif principal de cette étude était de déterminer les facteurs associés à la survie sans transplantation hépatique (TH) à 3 mois.

Cette étude prospective multicentrique HASIPRO a inclus des patients provenant de 26 centres français (de juin 2013 à décembre 2016). Les critères d'inclusion étaient (1) HAS définie par un INR > 1,5, (2) pas de cause évidente à l'admission, en particulier une hépatite virale A et B et une exposition à un hépatotoxique. Les variables quantitatives sont présentées en médiane \pm IQR. Soixante-dix patients ont été inclus (âge médian: 44 ans, 66% de femmes). A l'admission, 26% des patients avaient une encéphalopathie hépatique (EH) de grade \geq 1. Les principales caractéristiques étaient les suivantes: ALAT 1324 [426-3105] UI/L, bilirubine totale 203 [74-336] μ mol/L, INR 2,7 [1,9-4,2] et score MELD 27 [21-35]. Cinquante-six patients (80%) ont été hospitalisés en réanimation, nécessitant une ventilation mécanique, des agents vasopresseurs et une dialyse extra-rénale dans 40%, 28% et 13% des cas, respectivement. Les taux de survie globale, sans TH et après TH étaient de 86%, 93% et 45%, respectivement.

Sur les 30 patients transplantés, 46% remplissaient les critères de TH du KCH et/ou Clichy-Villejuif. La sensibilité (Se), la spécificité (Sp), les valeurs prédictives positive et négative étaient respectivement de 43, 96, 93, 56% pour les critères KCH et 4, 93, 50, 32% pour les critères Clichy-Villejuif.

Les facteurs significativement associés à la survie sans LT à 3 mois sont présentés dans le tableau 1. A partir de cette analyse multivariée, nous avons construit un score pour prédire la survie sans LT à 3 mois spécifique aux HASI. Le meilleur seuil était de 2,3 (Se 76%, Sp 84%).

Les HASI représentent une entité nosologique particulière regroupant des causes diverses. Le pronostic est mauvais et le taux de survie sans TH est de 45% à 3 mois. Les critères de TH ne sont pas appliqués par les cliniciens chez > 50% de ces patients. Nous avons établi un nouveau score spécifique et dynamique qui sera validé dans une cohorte externe et les résultats seront présentés lors du congrès.



Vendredi 05 octobre 2018 - 16h05

Résumé n° CO-044

Réduction du risque estimé de mortalité et de transplantation hépatique associée à l'utilisation du bézafibrate au cours de la cholangite biliaire primitive avec réponse incomplète à l'acide ursodésoxycholique : application des scores pronostiques globe et uk-pbc à l'essai BEZURSO

C. Corpechot, A. Rousseau, O. Chazouillères, 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 Ledinghen, A. Heurgue-Berlot, E. Nguyen-Khac, F. Zoulim, I. Ollivier-Hourmand, JP. Zarski, G. Nkontchou, S. Lemoine, F. Gaouar, FH. Admane, 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 : BEZURSO est le premier essai thérapeutique contrôlé contre placebo d'un fibrate (agoniste du récepteur PPAR-alpha) au cours de la cholangite biliaire primitive (CBP). Cette étude de phase 3 menée pendant 24 mois a évalué la tolérance et l'efficacité du Bézafibrate administré à la posologie de 400 mg par jour en association à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez des patients en réponse incomplète à l'AUDC. Le critère de jugement principal (patients ayant en fin d'étude des valeurs normales de bilirubine, phosphatases alcalines, transaminases, albumine et taux de prothrombine) a été atteint chez 31% des patients sous Bézafibrate et 0% des patients sous placebo. Cependant, le nombre d'événements cliniques (décès, transplantation, complications cirrhotiques) était trop limité dans les 2 groupes pour pouvoir observer une différence significative.

Objectif : L'objectif de l'étude a été d'évaluer et de comparer dans les 2 bras de l'essai BEZURSO l'incidence prédite à long terme des décès et des transplantations hépatiques à l'aide des scores pronostiques GLOBE et UK-PBC, deux modèles prédictifs hautement performants validés chez plus de 6000 patients traités par AUDC.

Méthodes : Au total, 100 patients en réponse incomplète à l'AUDC (13-15 mg/kg/j) selon les critères de Paris-2 ont été randomisés dans les groupes Bézafibrate (n=50) et Placebo (n=50). Les variables biologiques recueillies à l'entrée, à 12 mois et à 24 mois ont permis de calculer les scores GLOBE et UK-PBC, de sorte à estimer avant et après traitement le pourcentage d'événements cliniques (décès ou transplantation pour le score GLOBE; décès de cause hépatique ou transplantation pour le score UK-PBC) prédit à 5, 10 et 15 ans.

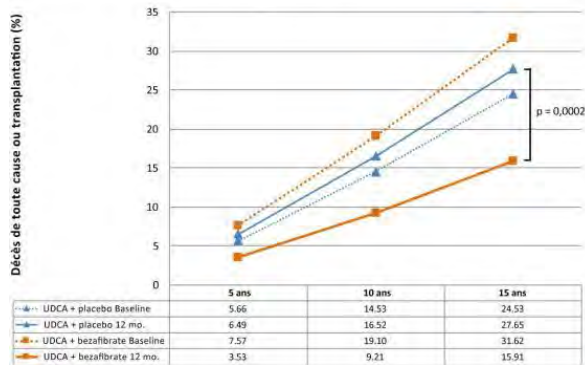
Résultats : La figure 1 montre les taux d'événements cliniques prédits dans chaque groupe par les scores GLOBE (A) et UK-PBC (B) à l'entrée puis après 12 mois de traitement. Alors que l'incidence des événements prédits n'était pas différente entre les groupes lorsqu'elle était évaluée à l'entrée (c'est à dire avant traitement), elle était significativement inférieure dans le groupe Bézafibrate comparée au groupe Placebo après 12 mois de traitement dans les 2 modèles (respectivement $p=0,0002$ et $p=0,0037$). Après 12 mois de traitement, la variation prédite par le score GLOBE du risque d'événements cliniques était en médiane (interquartile) de -41,3% (-50,0% ; -22,5%) dans le groupe Bézafibrate et de +15,4% (-4,6% ; +51,2%) dans le groupe Placebo ($p<0,0001$). La variation prédite par le score UK-PBC était de -34,5% (-49,4% ; -7,6%) dans le groupe Bézafibrate et de +25,4% (-10,9% ; 57,9%) dans le groupe Placebo ($p<0,0001$). Les résultats obtenus après 24 mois de traitement étaient similaires.

Conclusion : Comparé à l'association placebo plus AUDC, le traitement combinant Bézafibrate et AUDC est associé à une diminution significative du risque estimé de décès ou de transplantation hépatique au cours de la CBP.

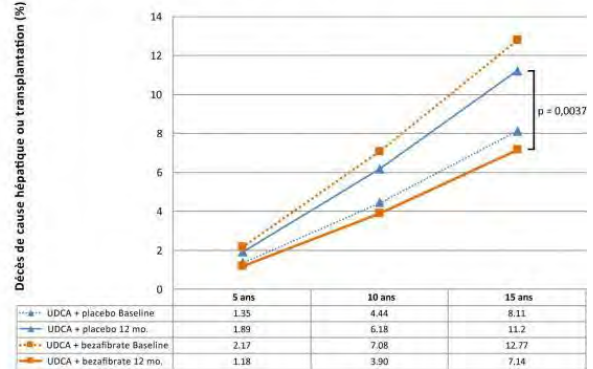


Figure 1:

A) Taux d'événements prédits par le GLOBE score:



B) Taux d'événements prédits par le UK-PBC score:



L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) :
 ARROW GÉNÉRIQUES
 INTERCEPT PHARMA France