

JOURNEES DE L'AFEF 2015

Communications Affichées

Jeudi 1^{er} et vendredi 2 octobre

CA*-01 - Daclatasvir plus Sofosbuvir avec ou sans ribavirine chez les patients de génotype 3 : résultats préliminaires de l'ATU de cohorte Daclatasvir

Hézode C. (1) ; De Lédighen V. (2) ; Fontaine H. (3) ; Zoulim F. (4) ; Lebray P. (5) ; Boyer N. (6) ; Larrey D. (7) ; Silvain C. (8) ; Botta Fridlund D. (9) ; Leroy V. (10) ; Bourlière M. (11) ; D'alteroche L. (12) ; Fouchard Hubert I. (13) ; Guyader D. (14) ; Rosa I. (15) ; Nguyen-khac E. (16) ; Di Martino V. (17) ; Carrat F. (18) ; Fedchuk L. (19) ; Akremi R. (19) ; Bennai Y. (19) ; Bronowicki JP. (20)

(1) Hépatologie et Gastroentérologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital du Haut Lévêque, Pessac ; (3) Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris ; (4) Unité d'hépatologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon ; (5) Unité d'Hépatologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; (6) Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (7) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Saint-Eloi, Montpellier ; (8) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Poitiers - Hôpital de la Milétrie, Poitiers ; (9) Unité d'Hépatologie, CHU Conception, Marseille ; (10) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, Grenoble ; (11) Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, Hôpital Saint-Joseph, Marseille ; (12) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Tours - Trousseau, Tours ; (13) Service d'Hépatologie, CHU d'Angers, Angers ; (14) Service des Maladies du Foie, CHU Pontchaillou, Rennes ; (15) Hépatogastroentérologie, CH. Intercommunal Créteil ; (16) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU d'Amiens, Amiens ; (17) Service d'Hépatologie, CHU Jean Minjot, Besançon ; (18) UMR-S 707, INSERM, Paris ; (19) Département Médical, laboratoire Bristol-Myers Squibb, Rueil-Malmaison ; (20) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpitaux de Bradois - CHU Nancy, Vandoeuvre-lès-nancy

Introduction : Les options thérapeutiques sont limitées pour les patients infectés par l'Hépatite C chronique (VHC) de génotype 3 (GT3). L'association daclatasvir (DCV)/sofosbuvir (SOF) pendant 12 semaines montre un taux de RVS12 de 96% chez les patients non cirrhotiques et de 70% chez les patients cirrhotiques.

Patients et Méthodes : Entre mars et octobre 2014, 221 centres français ont bénéficié de l'accès précoce du DCV dans le cadre de l'ATU de cohorte. Tous les patients ont reçu DCV + SOF pendant 12 ou 24 semaines, avec ou sans RBV au choix du médecin. Nous rapportons les taux de RVS12 pour les patients GT3 non transplantés ayant terminé le traitement et pour qui au moins une visite de suivi était disponible.

Résultats : Les caractéristiques des 395 patients inclus étaient les suivantes : 75,5% d'hommes, un âge médian de 54 ans (27 à 83 ans), 80% de mono-infectés, 81,5% de cirrhotiques, 73,1% de prétraités et le score Child-Pugh était A pour 85,5 % des patients, B pour 11,5 % et C pour 3,0 %. L'ARN-VHC médian était de 5,99 (1,20 ; 7,41) log UI/ml, la numération plaquettaire médiane de 120,0 x10⁹/l (30-387) et 71,6 % des patients avaient une albuminémie \geq 35 g/l. La durée de traitement était de 24 semaines pour 42,0 % des patients et de 12 semaines pour 17,5 % ; 20,5% des patients ont reçu la RBV. La RVS12 a été obtenue chez 90 % (70/78) des patients pour lesquels les données étaient disponibles.

Les taux de RVS12 sont présentés dans le tableau en fonction du schéma thérapeutique et du stade de la fibrose. Les échecs au traitement étaient liés à une rechute pour 6 patients et pour raison inconnue pour 2 patients (seuls J0 et RVS12 étaient disponibles). Aucun rebond virologique n'a été observé. Les arrêts précoces de traitement étaient dus à : 1 événement indésirable, 4 décès non liés au traitement, 1 décision du patient, 1 échec du traitement et 4 pour raison inconnue. Les données sur l'efficacité et la tolérance seront mises à jour et présentées au congrès pour les 395 patients.

Tableau : Efficacité (RVS12) DCV + SOF \pm RBV chez les patients GT3

	Statut cirrhotique et durée du traitement
--	---

		Cirrhotique		Non-cirrhotique	
	Semaines	12	24	12	24
RVS 12	DCV + SOF	18/22 (82%)	32/35 (91%)	4/4 (100%)	NA
	DCV + SOF + RBV	3/3 (100%)	12/13 (92%)	1/1 (100%)	NA

Conclusion : L'association DCV + SOF ± RBV a démontré un taux de RVS12 élevé chez des patients GT3 présentant une maladie hépatique au stade avancé. La durée de traitement optimale était de 24 semaines chez les patients cirrhotiques. L'impact de l'ajout de la RBV sera analysé sur la population GT3 globale et présenté lors du congrès.

CA*-02 - Efficacité et sécurité du traitement par le grazoprévir/elbasvir ± ribavirine (RBV) pendant 12 ou 16 semaines chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 4 ou 6 en échec d'un traitement antérieur par peginterféron/RBV : étude C-EDGE Treatment-Exp

Serfaty L. (1) ; Kwo P. (2) ; Gane E. (3) ; Peng CY. (4) ; Pearlman B. (5) ; Vierling J. (6) ; Buti M. (7) ; Shafran SD. (8) ; Stryszak P. (9) ; Lin L. (9) ; Gress J. (10) ; Robertson M. (10) ; Wahl J. (9) ; Barr E. (9) ; Haber B. (9)

(1) Hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; (2) Gastroenterology, Indiana University-Purdue University Indianapolis, Indianapolis, États-Unis ; (3) Auckland clinical studies, Grafton, Auckland, Nouvelle-Zélande ; (4) Internal Medicine, China Medical University Hospital, Taichung, Taïwan (Province de Chine) ; (5) Center for hepatitis c, Atlanta Medical Center, Atlanta, États-Unis ; (6) Baylor college of medicine, Baylor-St. Luke's Medical Center, Houston, États-Unis ; (7) Internal medicine and hepatology, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelone, Espagne ; (8) -, University of Alberta Hospital, Edmonton, Canada ; (9) Merck & co. inc, MSD, Kenilworth, États-Unis ; (10) Merck & co. inc., MSD, Whitehouse Station, États-Unis

Introduction : L'étude de phase III C-EDGE Treatment-Experienced (TE) vise à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association fixe de grazoprévir (GZR, 100 mg)/elbasvir (EBR, 50 mg) sous forme de comprimé pris une fois par jour ± RBV deux fois par jour chez des patients cirrhotiques ou non, infectés par le VHC de génotype 1, 4 ou 6 en échec d'un traitement antérieur par PR.

Patients et Méthodes : Les patients ont été randomisés pour recevoir le GZR/EBR une fois par jour ± RBV deux fois par jour pendant 12 ou 16 semaines. La randomisation était stratifiée en fonction du statut cirrhotique et de la réponse au traitement antérieur par PR. Le critère principal était l'obtention d'un taux d'ARN VHC < 15 UI/ml à la semaine 12 suivant la fin du traitement.

Résultats : Sur les 420 patients inclus, 65 % étaient des hommes, 35 % étaient cirrhotiques, et 5 % étaient co-infectés par le VIH, de plus, 18 % étaient noirs et 9 % hispaniques. La charge virale moyenne à l'inclusion était de 6,3 log₁₀ UI/ml. Les réponses au traitement antérieur par PR étaient : rechute chez 35 % des patients, réponse partielle chez 22 % et réponse nulle chez 43 %. Les événements indésirables fréquents étaient : fatigue (23 %), céphalées (20 %) et nausées (11 %). Des taux de RVS12 allant jusqu'à 99 % ont été obtenus chez les patients recevant le GZR/EBR + RBV pendant 16 semaines, dont des taux de 100 % (37/37) chez les patients cirrhotiques et de 98 % (44/45) chez les répondeurs nuls au traitement antérieur.

	GZR/EBR 12 semaines N = 105	GZR/EBR RBV 12 semaines N = 104	+GZR/EBR 16 semaines N = 105	GZR/EBR RBV 16 semaines N = 106
RVS (globale)	99/105 (94%)	98/104 (94%)	97/105 (92%)	105/106 (99%)
G1a	54/58 (93%)	52/54 (93%)	44/46 (96%)	51/52 (98%)
G1b (ou autre)	38/38 (100%)	32/33 (97%)	49/51 (94%)	44/44 (100%)
G4	7*/9 (78%)	14/15 (93%)	3/5 (80%)	8/8 (100%)
G6	—	—	2/3 (66%)	2/2 (100%)
Répondeurs nuls	42/45 (93%)	39/44 (87%)	42/45 (93%)	44/45 (98%)
Répondeurs partiels ou rechuteurs	59/60 (98%)	59/60 (98%)	57/60 (95%)	61/61 (100%)
Cirrhose	34/37 (92%)	32/36 (89%)	34/37 (92%)	37/37 (100%)
Échec virologique				
Échec virologique sous traitement	0	0	3	0

Rechute	5	6	4	0
Autre	1*	0	1†	1‡

* Décès – Patient cirrhotique infecté par le GT4 décédé d'un lymphome ; † Arrêt du traitement dû à l'alcoolisme à J7 ; ‡ Médicament expérimental arrêté à J14.

Conclusion : Dans cette étude de phase III incluant un nombre élevé de patients cirrhotiques et/ou répondeurs nuls à PR, des taux de RVS12 variant de 92 % à 99 % ont été obtenus avec une association fixe de GZR/EBR simple en prise une fois par jour avec ou sans RBV pendant 12 à 16 semaines.

CA*-03 - La ribavirine est-elle réellement utile pour les patients de génotype 1 (G1) atteints de cirrhose compensée traités par antiviraux directs (AVDs) ? : méta-analyse des essais randomisés

Di Martino V. (1) ; Richou C. (1) ; Cervoni JP. (1) ; Weil D. (1) ; Vanlemmens-solau C. (1) ; Silvain C. (2) ; Dao MT. (3) ; Minello Franza A. (4) ; Nguyen Khac ED. (5) ; Loustaud Ratti V. (6) ; Thevenot T. (1) ; Groupe des Hépatologues des petits CHU

(1) Service d'Hépatologie, CHU Jean Minjot, Besançon ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Poitiers, Hôpital de la Milétrie, Poitiers ; (3) Hépatogastro-nutrition, CHU de Caen, Caen ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Site du Bocage, Dijon ; (5) Médecine A, Hôpital Nord, Amiens ; (6) Hépatogastroentérologie, Hôpital Dupuytren, Limoges

Introduction : Les recommandations actuelles sur le traitement de l'hépatite C suggèrent que la ribavirine (RBV) pourrait augmenter les taux de RVS et permettre de courtes durées de traitement chez les patients G1 cirrhotiques recevant au moins 2 AVDs. L'objectif de cette méta-analyse était d'aborder cette question et de vérifier que l'utilisation de la ribavirine permet de traiter 12 semaines les patients G1 cirrhotiques en échec de traitement antérieur sans réduire la probabilité de RVS.

Patients et Méthodes : Tous les essais de phase II et III ayant inclus des patients G1 cirrhotiques compensés, naïfs (TN) ou en échec de traitement antérieur (TE), traités par 2 AVDs, et contenant des bras avec ou sans RBV et/ou comparant la durée de 12 semaines avec une durée prolongée de traitement (18 ou 24 semaines) ont été inclus. Toutes les combinaisons d'AVDs ont été analysées ensemble. Les patients naïfs et en échec ont été étudiés séparément : 2 analyses ont évalué l'utilisation de la RBV (quelle que soit la durée du traitement et pour une durée fixe de 12 semaines de traitement) et 3 analyses ont évalué la durée du traitement (sans tenir compte de la RBV, avec, ou sans RBV). Une analyse supplémentaire a comparé 12 semaines avec RBV vs. 24 semaines sans RBV. Les méta-analyses ont été réalisées selon la méthode de DerSimonian et Laird et les résultats exprimés en gains de RVS12 pondérés.

Résultats : Dix essais randomisés ayant inclus 1307 patients G1 cirrhotiques (573 naïfs, 734 en échec) ont été sélectionnés. La distribution des combinaisons d'AVDs était la suivante: SIM+SOF (COSMOS, N=168), 3D AbbVie (TURQUOISE-II, N=380), DCV-TRIO BMS (UNITY-2, N=202), GPV+EBV (C-WORTHY, N=253), et LDV+SOF (6 essais, N=496). Chez les patients G1 naïfs cirrhotiques, l'utilisation de la RBV (Δ SVR=+2,45%; IC95%: -1,27 à +6,16%, NS, N=411) ou une durée prolongée (Δ SVR=+0,64%; IC95%: -3,03 à +4,32%, NS, N=434) n'augmentaient pas la SVR12. Chez les patients G1 cirrhotiques en échec, l'utilisation de la RBV n'augmentait pas la SVR12 (Δ SVR=+0,23%; IC95%: -3,54 à +4,01%, NS, N=494), y compris dans les analyses restreintes aux bras 12 semaines de traitement (Δ SVR=+1,85%; IC95%: -3,75 à +7,44%, NS, N=267). A l'inverse, la durée prolongée était associée à des taux de RVS supérieurs (Δ SVR=+6,35%; IC 95%: +1,49 à +11,20%, p=0,018, N=532), même lorsque la RBV était utilisée (Δ SVR=+8,26%; IC95%: +2,29 à +14,23%, p=0,028, N=278). Le gain de SVR était d'amplitude similaire pour les différentes combinaisons d'AVDs, suggérant qu'une durée prolongée de 18 semaines (telle que pratiquée dans l'étude C-WORTHY) au lieu de 24 pourrait être suffisante pour les autres combinaisons. Seules 4 études (229 patients) ont analysé les schémas 12 semaines + RBV vs. 24 semaines sans RBV. La durée prolongée était associée à un gain de SVR de 5,09% non significatif, probablement en raison d'une erreur de type II et du poids prépondérant de l'étude SIRIUS dans cette analyse.

Conclusion : Chez les patients naïfs G1 atteints de cirrhose compensée, ni la RBV ni l'extension de la durée de traitement ne semblent justifiées. Chez les patients G1 cirrhotiques en échec de traitement antérieur, l'effet de la RBV n'est pas significatif alors que l'extension

de la durée du traitement (18 ou 24 semaines) augmente de manière significative les taux de RVS.

CA*-04 - L'hépatite aiguë E au cours de la cirrhose décompensée : étude prospective et monocentrique

Blasco Perrin H. (1) ; Legrand-abravanel F. (2) ; Metivier S. (1) ; Blasco-Baque V. (3) ; Robic M. (1) ; Bureau C. (1) ; Fournier S. (1) ; Fourquet E. (1) ; Laurent J. (4) ; Barange K. (1) ; Izopet J. (2) ; Vinel JP. (5) ; Peron JM. (1)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, Fédération Digestive, CHU Purpan - Clinique Dieulafoy, Toulouse ; (2) Laboratoire de virologie, CHU Purpan, Toulouse ; (3) INSERM UMR 1048 I2MC, CHU Rangueil, Toulouse ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Toulouse, Toulouse ; (5) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Purpan - Clinique Dieulafoy, Toulouse

Introduction : Le virus de l'hépatite E (VHE) est responsable de près de 2000 cas hépatites aiguës en France diagnostiqués chaque année. Dans la majorité des cas, il s'agit d'hépatites autochtones chez des hommes d'âge moyen. Des cas d'hépatites graves ont été décrits au cours de la cirrhose. Le but de cette étude était d'analyser la prévalence et les conséquences de l'hépatite aiguë E (HEA) dans une population de patients hospitalisés pour cirrhose décompensée.

Patients et Méthodes : Deux-cent quatre-vingt-quatorze patients consécutifs hospitalisés pour décompensation de cirrhose ont été étudiés entre le 1er août 2011 et le 1er novembre 2014. Tous ont eu une sérologie de l'hépatite E (kit Wantai, Wantai biological Pharmacy Enterprise Co, China). L'hépatite aiguë E était définie par la présence d'anticorps de type IgM dirigés contre le VHE et/ou la détection de l'ARN viral dans le sang et/ou les selles par RT-PCR.

Résultats : Il y avait 71% d'hommes. L'étiologie de la cirrhose était l'alcool (60%), le virus C (8.8%), la stéatopathie métabolique (3.4%), et le virus B (1.7%). 87% des patients étaient ictériques à l'admission, 58.8% avaient de l'ascite, 22,8% présentaient de l'encéphalopathie hépatique et 4.4% ont présenté une rupture de varices oeso-gastriques. La durée moyenne de suivi a été de 408 jours (1-1350 jours). 18% ont été transplantés au cours du suivi avec un délai médian de 213 jours (94-329). La séroprévalence de l'hépatite E (IgG isolés) était de 45.9%. La prévalence de l'hépatite aiguë E était de 6.49% (19/294). 2 patients avec une HEA n'étaient pas ictériques. Neuf patients avaient une PCR VHE positive. La charge virale médiane était de 1480 unités (896-4315). Parmi les 9 patients, 2 génotypages ont pu être réalisés (3f). L'âge moyen des patients présentant une hépatite E était de 56.2 ans (± 14.3), NS par rapport à la population sans hépatite aiguë E (NHEA) (55,8 ans). Les patients avec une hépatite aiguë avaient en moyenne une cytololyse hépatique plus élevée que les NHEA (ALAT : 244UI/l vs 166UI/l $p=0,0001$; ASAT : 264 vs 167, $p=0,0156$). La bilirubine était plus élevée dans le groupe HEA mais de manière non significative (240 $\mu\text{mol/l}$ ± 229 vs 151 $\mu\text{mol/l}$ ± 146 ; $p = 0.21$). Il n'y avait pas de différence entre le groupe HEA et NHEA pour le TP (53.2% ± 23.4 vs 49.2% ± 17.9 ; $p=0.68$) et le score de Child (10.1 ± 2.1 vs 10.2 ± 1.8). 6 patients avec des PCR positives ont été traités par ribavirine, jusqu'à négativation de la virémie. Un patient a été traité 6 jours, 4 ont été traités 7 jours et un 40 jours. La tolérance a été bonne sans anémie significative. La mortalité était similaire dans les 2 groupes (36% chez les patients présentant une hépatite aiguë E vs 41% chez les patients ne présentant pas une hépatite aiguë E. Parmi les 6 patients traités, 3 sont décédés à 23, et 41 jours (2 patients), durant l'hospitalisation. Le délai moyen jusqu'à la mort était de 49 jours (± 63.8) dans le groupe HEA contre 152 jours (± 216) dans le groupe NHEA, $p=0,10$. Après 400 jours de suivi, la survie était de 65% dans le groupe HEA contre 75% dans le groupe NHEA, $p=0.33$.

Conclusion : Une HEA est retrouvée chez 6% des patients hospitalisés pour décompensation de cirrhose ictériques ou non. Ces patients présentent une cytololyse plus élevée. Le traitement court par ribavirine dans cette population est bien toléré et pourrait être initié précocement.

CA*-05 - Estimation exhaustive de l'incidence du syndrome de Budd-Chiari en France à partir des bases PMSI nationales

Allaire M. (1) ; Goutte N. (2) ; Bendersky N. (3) ; Farges O. (2) ; Plessier A. (4) ; Morello R. (1) ; Delaval G. (1) ; Dao MT. (1) ; Valla D. (5) ; Ollivier-hourmand I. (1)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Caen ; (2) Pôle des Maladies Digestives U773 - Université Paris VII, Hôpital Beaujon, Clichy ; (3) Service département informatique médicale, Hôpital Beaujon, Clichy ; (4) Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (5) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Introduction : Le syndrome de Budd-Chiari (SBC) est une maladie rare. Seules 3 études épidémiologiques renseignant la prévalence et l'incidence sont actuellement disponibles. L'objectif de cette étude était de déterminer l'incidence du SBC en France en 2012 et de décrire les caractéristiques des patients à partir des bases PMSI nationales.

Patients et Méthodes : Les bases françaises PMSI ont été interrogées pour le code unique I 82.0 correspondant au SBC sur la période 2007 à 2012. Un patient était considéré comme nouveau cas lorsque le code I82.0 lui était attribué pour la première fois lors d'un séjour en 2012 après screening de tous ses séjours sur les 5 ans. Ont été exclus les patients d'origine étrangère, les < 18 ans, les syndromes d'Arnold Chiari et les patients dont le codage principal n'était pas compatible avec un diagnostic récent de SBC. Lorsque que l'un des codes associés suivants était présent le SBC était classé comme secondaire (cirrhose, cancer primitif ou secondaire du foie, carcinome hépato-cellulaire (CHC), et tous les codes cancers). En l'absence de critères de SBC secondaires et en présence d'un code correspondant à un facteur de risque (FDR) thrombotique les SBC étaient classés comme primaires. L'incidence et le taux de mortalité ont été calculés à partir du recensement de la population Insee 2012. Les données épidémiologiques, les lieux d'hospitalisation et les traitements réalisés ont été étudiés.

Résultats : Sur la période de 2007 à 2012, 1666 patients atteints de SBC ont été identifiés à partir des bases PMSI, dont 257 nouveaux cas en 2012. Ont été exclus 49 patients (24 < 18 ans, 16 codages principaux non en faveur d'un diagnostic récent de SBC et 9 syndromes d'Arnold-Chiari). L'incidence calculée pour l'ensemble des SBC était de 3,28 nouveaux cas par millions d'habitants (pmi) par an. Il n'y avait pas de différence significative régionale. Au diagnostic 50% des patients étaient pris en charge dans un CHU (CHU), 30% dans un centre hospitalier général, 15% dans un centre privé, 5% dans un centre de santé. L'âge moyen était de 55,2 ans \pm 18,8, 54% étaient des hommes. La thrombose s'étendait à la veine cave inférieure (VCI) dans 5,3%. Sept patients ont eu au CHU une transplantation hépatique, 6 une angioplastie et 2 un TIPS. Le taux de mortalité lors de la première hospitalisation était de 10,6%. Les FDR identifiés étaient les facteurs inflammatoires locaux (13%), les cancers sans lésions hépatiques associées (12,5%), les tumeurs secondaires du foie (10,1%), les syndromes myéloprolifératifs (SMP) (9,6%), la présence d'une cirrhose (9,1%), les CHC (8,7%), les FDR de thrombophilie (5,3%), les tumeurs primitives du foie (4,3%), les complications de greffe (3,4%), la grossesse (3,4%), les maladies rares (2,4%) et les facteurs mécaniques ou traumatiques locaux (1%). Au total parmi les 208 SBC inclus, 23% ont été classés primaires, 47% secondaires et 30% d'étiologie indéterminée. Pour les SBC primaires, majoritairement pris en charge dans les CHU (53%), l'incidence était de 0,74 pmi par an. L'âge moyen était de 46,3 ans \pm 18,4, 32% étaient des hommes. La thrombose s'étendait à la VCI dans 8,5%. Les FDR observés étaient les facteurs inflammatoires locaux (38,5%), les SMP (30%), les FDR de thrombophilie (17%), la grossesse (15%), les maladies rares (10,6%) et les facteurs mécaniques (2,2%). Un patient a été greffé et 1 a eu une angioplastie. Le taux de mortalité au cours de la première hospitalisation était de 6,4%.

Conclusion : En 2012 l'incidence exhaustive du SBC était de 3.28 pmi. Celle du SBC primaire a été estimée à 0.74 pmi, proche de l'évaluation par les centres experts en 2010.

CA*-06 - L'hépatite auto-immune à immunoglobulines G 4 : une nouvelle entité potentiellement présente dans les pays occidentaux

Canivet CM. (1) ; Anty R. (2, 1) ; Patouraux S. (3) ; Saint-paul MC. (3) ; Hastier A. (1) ; Gual P. (2) ; Duclos-vallée JC. (4) ; Tran A. (2, 1)

(1) Pôle digestif, CHU, Nice; (2) Equipe 8 : complications hépatiques de l'obésité, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Nice ; (3) Pôle biologie, CHU, Nice ; (4) CHB, Hôpital Universitaire Paul Brousse, Villejuif

Introduction : La maladie à Immunoglobuline (Ig) G4 est une maladie auto-immune systémique récemment découverte. L'atteinte isolée du foie a été rapportée chez des patients Japonais et porte le nom de "hépatite auto-immune (HAI) à IgG4". L'objectif de cette étude était d'étudier au moment du diagnostic et après un suivi de 2 ans les caractéristiques des patients présentant une HAI à IgG4 en comparaison à ceux présentant une HAI classique.

Patients et Méthodes : Entre 2009 et 2012, 45 patients présentaient des plasmocytes, à l'analyse de la biopsie hépatique, identifiés par le code BHFF9400 dans le logiciel *Apix*. Parmi eux, 13 patients ont été exclus (4 hépatites C, 7 hépatites médicamenteuses, 1 hépatite alcoolique, 1 cholangite à IgG4). Deux autres patients ont été exclus (1 absence de lame pour relecture et une HAI déjà traitée depuis 2 ans). Les 30 patients restants présentaient une HAI selon les critères diagnostiques simplifiés de 2009. Tous les patients avaient une imagerie bilio-pancréatique pour éliminer une atteinte biliaire ou pancréatique. Le traitement (corticoïdes (50 [40-60] mg) ± aziathropine (50 [0-50] mg)) était donné en suivant les recommandations internationales. "L'HAI à IgG4" était définie selon les critères histologiques d'Umemura : présence d'au moins 10 plasmocytes à IgG4 dans au moins un espace porte à fort grossissement chez un patient présentant une HAI caractérisée (Umemura et al. J Gastroenterol 2011).

Résultats : Parmi les 30 patients inclus (19H/11F, 51,1 [42-64,5] ans), 7 avaient une "HAI à IgG4" et 23 avaient une HAI classique. Seize (5 HAI à IgG4) patients présentaient une fibrose F0-F1, 4 une fibrose F2 et 10 (2 HAI à IgG4) une fibrose F3-F4. Cinq patients avaient une activité inflammatoire A1, 12 (2 HAI à IgG4) une activité A2 et 13 (5 HAI à IgG4) une activité A3. Le degré de fibrose et l'activité étaient similaires dans les 2 groupes (respectivement $p=0,27$ et $p=0,18$). Six patients ont été perdus de vue : 2 immédiatement après la biopsie (1 HAI à IgG4), 1 décès sur une hépatite fulminante (trop âgé pour être greffé), et 3 perdus de vue dans la première année (1 HAI à IgG4 et 2 HAI classiques). Le niveau d'alanine amino transférase (ALAT) et le niveau sérique d'immunoglobuline G étaient similaires à l'admission, à 1 an et à 2 ans dans les 2 groupes. La réponse biochimique complète (définie par $ALAT < N$) était similaire entre les groupes HAI à IgG4 et HAI classique (67 versus 79% à 1 an, $p=NS$; 67 versus 63% à 2 ans, $p=NS$).

Conclusion : Les « HAI à IgG4 » pourraient exister dans les pays occidentaux. L'évolution semble similaire à celle des HAI classiques. Des études prospectives sont nécessaires pour mieux caractériser cette possible nouvelle entité.

CA*-07 - Echinococcose alvéolaire en France : une zoonose en expansion

Richou C. (1, 2) ; Demonmerot F. (3, 2) ; Grenouillet F. (3, 2) ; Knapp J. (3, 2) ; Millon L. (3, 2) ; Bresson-Hadni S. (3) ; Membres du réseau FrancEchino

(1) Hépatologie, CHRU Jean Minjoz, Besançon ; (2) Centre national de référence de l'échinococcose alvéolaire, parasitologie-mycologie, CHRU Jean Minjoz, Besançon ; (3) Centre collaborateur OMS pour la prévention et le traitement des échinococcoses, CHRU Jean Minjoz, Besançon

Introduction : L'échinococcose alvéolaire (EA) est considérée comme une maladie rare restreinte en France à certaines zones d'endémie (Franche-Comté, Lorraine, Alpes). Il ne s'agit pas d'une maladie à déclaration obligatoire. Ce travail présente une actualisation des données épidémiologiques concernant l'EA humaine en France.

Patients et Méthodes : Le registre FrancEchino soutenu par l'InVS et coordonné par le CNR Echinococcose alvéolaire a pour objectif de recenser tous les cas d'EA humaine en France. Un système de notification spontanée (cliniciens et parasitologues de la zone d'endémie partenaires du réseau FrancEchino ou professionnels de santé hors zone d'endémie) et de sollicitation active des biologistes, anatomo-pathologistes et pharmaciens hospitaliers permet de recouper les informations et d'être au plus près de l'exhaustivité des cas. Pour chaque cas, des données cliniques et épidémiologiques sont colligées.

Résultats : Entre 1982 et 2014, 607 cas d'EA humaines ont été inscrits dans le registre, soit un nombre moyen de cas incidents annuel de 18,4 (extrêmes: 7-37). Le nombre moyen de cas incidents annuel a doublé pour la période 2005-2014 par rapport à la période 1995-2004 (26,9 *versus* 13,3). Pour la période 2008-2013, les régions où l'incidence annuelle moyenne était la plus élevée sont la Franche-Comté, la Lorraine et la Champagne-Ardenne estimée respectivement à 0,754, 0,305 et 0,149/100000 habitants/an. Les résidents de Franche-Comté sont encore majoritaires mais ne représentent toutefois plus, pour la période 2010-2014, que 24,5% des patients recensés au diagnostic *versus* 42% pour la période 1982-1991. Pour ces mêmes périodes, la proportion de patients résidant au diagnostic en Rhône-Alpes, en Ile-de-France et en Alsace a augmenté respectivement de 17,8 à 21%, de 0 à 4% et de 1,2 à 7%. La proportion de patients symptomatiques décroît puisque les diagnostics fortuits concernaient 14,5% des patients sur la période 1982-1991 *versus* 48,5% sur la période 2002-2013 et même 55% sur les 8 dernières années (2007-2014). La proportion de patients opérés a diminué : 63% sur la période 1982-1991 *versus* 46,5% sur la période 2002-2013 au profit d'une prise en charge médicale. De plus, les gestes de chirurgies palliatives ont été abandonnés au profit des hépatectomies curatives (30% des patients sur la période 2002-2013). Les indications de transplantation hépatique sont actuellement rares et n'ont concerné que 3,2% des patients sur la période 2002-2013. Au diagnostic, il existait un contexte d'immunodépression dans 20% des cas pour la période 2002-2013 *versus* 5% pour la période 1992-2001.

Conclusion : Les données récentes du registre consacré à l'EA semblent indiquer une augmentation de l'incidence de la maladie ces 10 dernières années, non seulement dans les zones d'endémie mais aussi dans des zones non endémiques. Ceci peut s'expliquer par les modifications épidémiologiques du parasite observées dans les populations de renards. Les diagnostics fortuits augmentent mais des formes particulières chez des patients immunodéprimés sont en émergence. Il est important que les praticiens potentiellement concernés en soient informés.

CA*-08 - Effet à long terme du traitement par fibrates des patients atteints de cholangite sclérosante primitive avec réponse biologique incomplète à l'acide ursodésoxycholique: résultats de l'expérience Franco-Espagnole

Lemoine S. (1, 2) ; Corpechot C. (2, 1) ; Kemgang Fankem AD. (1, 2) ; Gaouar F. (1) ; Poupon R. (1, 2) ; Housset C. (2, 1) ; Pares A. (3) ; Chazouilleres O. (2, 1)

(1) Service d'Hépatologie, Centre de Référence des Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires, Hôpital Saint-Antoine, APHP, Paris ; (2) INSERM UMR_S938 CDR Saint Antoine, Université Pierre et Marie Curie Paris 6, Paris ; (3) Service d'Hépatologie, Hôpital Clinique, Université de Barcelone, Barcelone, Espagne

Introduction : Chez les patients ayant une cholangite sclérosante primitive (CSP), le traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC) améliore les tests hépatiques et certains marqueurs pronostiques. D'autres traitements sont clairement nécessaires. Les fibrates, agonistes PPAR dont les propriétés anti-inflammatoires ont été démontrées dans plusieurs modèles animaux d'auto-immunité semblent avoir un effet bénéfique sur les tests hépatiques au cours de la cirrhose biliaire primitive. En 2014, nous avons rapporté l'amélioration des tests hépatiques chez 15 patients Français atteints de CSP avec une réponse biologique incomplète à l'AUDC. But de l'étude: confirmer l'efficacité et la tolérance du traitement par fibrates au cours de la CSP dans un effectif plus large comprenant des patients d'un autre centre.

Patients et Méthodes : Cette étude rétrospective a inclus les patients atteints de CSP ayant une réponse biologique incomplète ($PAL > 1N$) à l'AUDC (15-20mg/kg/j pendant au moins 1 an) traités par fibrates (fénofibrate 200mg/j ou bézafibrate 400mg/j) pendant au moins 6 mois, en adjonction avec l'AUDC. Les patients présentant une pathologie hépatique associée, en particulier une hépatite auto-immune n'ont pas été inclus. Les variations des paramètres biologiques ont été analysées en utilisant un modèle linéaire mixte et le test de Wilcoxon.

Résultats : Vingt-six patients ont été inclus (19 de Paris, et 7 de Barcelone): 17 hommes, âge médian : 49,7 ans, 16 avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, élasticité hépatique médiane à 10,6 kPa (correspondant à un stade de fibrose $\geq F3$). La durée médiane de traitement par fibrates était de 36,8 mois (6,7-61,3). Sous traitement par fibrates, les valeurs des PAL et des ALAT ont diminué de façon significative ($p = 0,04$ and $0,01$ respectivement) et cette diminution était maintenue après 48 mois de traitement. La GGT montrait une tendance à la diminution ($p = 0,10$). Les ASAT, la bilirubine totale et l'albumine n'étaient pas modifiées. Nous n'avons observé aucun effet secondaire grave du traitement par fibrates. Chez 54% des patients, le traitement a été interrompu pour diverses raisons: apparition de calculs biliaires, décision du cardiologue, aggravation des tests hépatiques. A l'exception de ce dernier groupe de patients, l'arrêt du traitement par fibrates était suivi d'une réascension significative des PAL. Durant le suivi d'une durée médiane de 4,1 ans, sont survenus 2 cholangiocarcinomes, 5 transplantations hépatiques et 1 décès. De façon surprenante, malgré une amélioration biologique, l'élasticité hépatique augmentait significativement sous traitement par fibrates.

Conclusion : L'adjonction des fibrates permet une amélioration biologique des patients atteints de CSP avec réponse biologique incomplète à l'AUDC mais semble néanmoins insuffisante pour contrôler la progression de la maladie à un stade avancé. Ces résultats soulèvent le problème du choix des critères de jugement (« surrogate markers ») dans les essais cliniques concernant la CSP.

CA-09 - L'analyse séquentielle par RMN métabolomique des patients radiofrérencés pour un carcinome hépatocellulaire révèle des différences évolutives selon l'étiologie de la cirrhose

Savarin P. (1) ; Nahon P. (2) ; Amathieu R. (3) ; Goossens C. (4) ; Lemoyec L. (5) ; Triba M. (4) ; Bouchemal N. (4) ; Ganne-carrié N. (6) ; Ziol M. (7) ; Trinchet JC. (6) ; Sellier N. (8) ; Diallo A. (9) ; Seror O. (10)

(1) CNRS UMR 7244, Bobigny ; (2) Hépatologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy ; (3) Service d'Anesthésie Réanimation, CNRS UMR 7244, Bobigny ; (4) Smbm, CNRS UMR 7244, Bobigny ; (5) Metevbo, UBIAE, Évry ; (6) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Jean Verdier, Bondy ; (7) Service Anatomie Pathologique, CHU Jean Verdier, Bondy ; (8) Service de radiologie, CHU Jean Verdier, Bondy ; (9) Information médicale, CHU Jean Verdier, Bondy ; (10) Radiologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy

Introduction : L'ablation par radiofréquence (RFA) est un traitement de plus en plus utilisé en approche curative pour des patients souffrant d'un hépatocarcinome (HCC). Cependant, le risque de récurrence tumorale est difficile à prédire du fait du manque de marqueurs cliniques et biologiques fiables pour classer le CHC. La métabolomique, qui identifie et quantifie les métabolites dans un fluide biologique, apparaît être une technique de choix permettant d'identifier et de caractériser de nouvelles empreintes métaboliques. L'objectif de cette étude est d'explorer le profil métabolique de serum de patients souffrant de HCC avant intervention et à différents moments suivant la RFA.

Matériels et Méthodes : Cent vingt patients présentant un CHC développé sur foie cirrhotique et éligibles pour la RFA ont été présélectionnés. Trois échantillons de serum correspondant aux temps t0 (jour précédent la RFA), t1 (1 jour après la RFA) et 1<t2<4mois (plus de traces de nodules visibles par IRM) ont été prélevés. Chaque échantillon de sérum est analysé par RMN 1H sur un spectromètre Bruker 500 MHz suivant les séquences d'acquisition NOESY1d et CPMG. Les méthodes statistiques multivariées utilisées sont de type analyse en composantes principales ACP et OPLS. Les objectifs étaient les suivants :

- i) Etablir une signature métabolique sérique du suivi post RFA du petit CHC (stade A) de patients viraux et non viraux par RMN.
- ii) Identifier et déterminer des biomarqueurs susceptibles d'affiner le suivi thérapeutique et le pronostic des patients atteints d'un CHC.

Résultats : Le temps de survie sans récurrence diffère en fonction de la cause de la cirrhose. L'OPLS a permis d'identifier un profil métabolique sérique différent suivant l'étiologie de la cirrhose des patients atteints d'un petit CHC. Les effets de la RFA sont visibles dans le sérum et se traduisent par deux profils différents pour les deux cohortes virale et non virale. Ils mettent en évidence une altération du métabolisme énergétique et du métabolisme des acides aminés. Par ailleurs, les lipides, la choline, le glycerol et les N-acétyl glyco protéines sont en concentration plus importantes pour les personnes souffrant d'un CHC développé sur une cirrhose virale.

Conclusion : L'analyse du sérum par métabolomique a permis de déterminer un profil différent suivant le développement d'un CHC à partir d'une cirrhose virale ou non. Cette constatation démontre que les adaptations biochimiques suite à un dysfonctionnement hépatique dépendent de l'étiologie de la maladie et amène à proposer différents traitements curatifs en fonction de l'étiologie.

CA-10 - La baisse de sécrétion de l'Alpha-foeto-Protéine (AFP), reflet de l'impact du sorafénib sur la protéostase du carcinome hépatocellulaire

Galmiche A. (1) ; Bochereau F. (2) ; Gicquel A. (2) ; Houessinon A. (2) ; Louandre C. (2) ; Degonville J. (2) ; Godin C. (2)

(1) CHU Amiens Sud, Amiens ; (2) Biochimie, CHU Amiens Sud, Amiens

Introduction : Le sorafénib est le traitement médical de référence pour les formes avancées de carcinome hépatocellulaire (CHC). Le suivi de l'efficacité individuelle du sorafénib est complexe, et la recherche de biomarqueurs de l'efficacité du sorafénib revêt donc une importance particulière. Récemment, des études clinico-biologiques ont montré qu'une baisse des niveaux sériques d'alpha-foeto protéine (AFP) sous traitement était associée à un meilleur bénéfice individuel en terme de survie. Ces études suggèrent l'intérêt du suivi de l'AFP comme biomarqueur de l'efficacité du sorafénib, mais il n'existe pas de rationnel biologique pour expliquer les variations d'AFP.

Matériels et Méthodes : Nous avons utilisé deux lignées de CHC (Huh7 et Hep3B). La production d'AFP a été étudiée en combinant le dosage de la protéine dans le milieu de culture, l'analyse en western blot, en immunofluorescence et l'étude de l'expression du gène en PCR quantitative.

Résultats : Le sorafénib a réduit de façon spectaculaire la production d'AFP par les deux lignées. Cette réduction n'était pas imputable à l'effet cytotoxique du sorafénib, car le blocage pharmacologique des différentes formes de morts cellulaires (apoptose ou nécrose) ne prévenait pas la baisse de production de l'AFP. De plus, l'effet inhibiteur du sorafénib était partiellement réversible. L'action sur l'AFP ne reflétait pas l'inhibition des cibles « usuelles » du sorafénib, car l'effet sur l'AFP était observé pour de faibles concentrations du médicament, ne suffisant pas à bloquer la voie RAF-MEK-ERK. Comparé à d'autres inhibiteurs de kinases avec des spectres voisins, comme le sunitinib ou l'imatinib, le sorafénib était le seul capable de réduire la production d'AFP. De façon intéressante, le sorafénib inhibait la sécrétion de l'AFP : la réduction de la production d'AFP s'accompagnait d'une augmentation des concentrations intracellulaires de cette protéine en western blot. En immunofluorescence, l'AFP était colocalisée avec la Giantine, un marqueur de l'appareil de Golgi, au sein de vésicules fragmentées et regroupées en une région périnucléaire. Nous avons mesuré une baisse des niveaux de l'ARN messenger de l'AFP. Cette baisse de l'ARNm de l'AFP était probablement liée à la perturbation de la protéostase des cellules de CHC. En effet, la baisse de l'ARNm d'AFP était contemporaine d'un stress du réticulum endoplasmique accompagné d'une réponse adaptative de type Unfolded Protein Response (UPR). Le gène de l'AFP contient une séquence consensus pour la nucléase IRE1 (Inositol-Requiring Enzyme-1), qui est un effecteur important de l'UPR et qui dégrade certains ARNm selon un programme appelé IRE1-dependent decay of mRNA (RIDD). La toyocamycine, un inhibiteur chimique d'IRE1, prévenait la baisse des niveaux de l'ARNm d'AFP induite par le sorafénib. Le sorafénib était le seul inhibiteur de kinase capable d'induire l'UPR et la baisse du messenger d'AFP dans les cellules de CHC.

Conclusion : Le sorafénib est capable de bloquer la sécrétion des protéines par les cellules de CHC. Il induit une UPR et régule post-transcriptionnellement les niveaux du messenger de l'AFP. Nos résultats mettent donc en lumière une nouvelle modalité de régulation de l'AFP dans le CHC. L'AFP est un biomarqueur qui reflète l'action du sorafénib sur la protéostase tumorale, un mode d'action original et qui pourrait contribuer à l'efficacité anti-cancéreuse du sorafénib.

CA-11 - Effet antifibrosant du stress du réticulum endoplasmique dans les myofibroblastes portaux

Loeuillard E. (1) ; El Mourabit H. (1) ; Housset C. (2) ; Cadoret A. (1)

(1) Cdr st-antoine, INSERM UMR_S 938, Paris ; (2) INSERM UMR_S 938, UPMC, Paris

Introduction : La matrice extracellulaire produite en excès au cours de la fibrogenèse est synthétisée par les myofibroblastes. Notre équipe a montré que les myofibroblastes portaux s'accumulaient dans le foie en réponse à des lésions notamment de type biliaire. Plusieurs travaux récents ont montré que les maladies chroniques du foie étaient associées à une activation du stress du réticulum endoplasmique (RE) dans les hépatocytes. Dans le cas des maladies biliaires, l'activation du stress du RE dans les hépatocytes pourrait être provoquée par les acides biliaires comme le suggèrent les études *in vitro*. Du fait de leur importante capacité de synthèse protéique, nous faisons l'hypothèse que le stress du RE pourrait jouer un rôle dans la biologie des myofibroblastes portaux au cours de la fibrose.

Matériels et Méthodes : Les myofibroblastes portaux ont été obtenus à partir de foie de rats contrôles ou ayant subi une ligature de la voie biliaire. L'expression de marqueurs de stress du RE (GRP78, CHOP) et de marqueurs myofibroblastiques (Collagène 1, α SMA) a été analysée par PCR quantitative. Les effets du stress du RE sur la différenciation, la prolifération et la migration des myofibroblastes portaux ont été analysés *in vitro* après induction avec 1 μ g/ml de tunicamycine.

Résultats : Nous montrons que l'expression de CHOP est significativement augmentée dans les myofibroblastes portaux issus des rats ligaturés par rapport aux myofibroblastes isolés à partir des rats contrôles. *In vitro*, le stress du RE induit par la tunicamycine n'a pas d'effet sur l'expression des marqueurs myofibroblastiques ni sur la sécrétion de collagène, par contre il inhibe la prolifération et la migration des myofibroblastes portaux.

Conclusion : Notre étude suggère qu'au cours de la fibrose biliaire, un stress du RE survient dans les myofibroblastes portaux, dont l'effet serait de limiter la progression de la fibrose en inhibant la prolifération de ces cellules.

CA-12 - Impact du récepteur P2X4 sur l'inflammation et la fibrogénèse hépatique chez la souris

Le Guilcher C. (1) ; Garcin I. (1) ; Tebbi A. (1) ; Besnard A. (1) ; Liu B. (1) ; Doignon I. (1) ; Tordjmann T. (1) ; Julien B. (1)

(1) UMR 1174, INSERM, Orsay

Introduction : Outre son rôle bien connu dans le métabolisme, l'adénosine triphosphate (ATP) est également un médiateur cellulaire autocrine et paracrine pouvant, lorsqu'il est libéré dans le milieu extracellulaire, stimuler des récepteurs membranaires dits purinergiques. Ces récepteurs sont répartis dans deux sous familles, les récepteurs ionotropiques P2X et les récepteurs métabotropiques P2Y. Des données de la littérature suggèrent que plusieurs de ces récepteurs participent à la régulation de l'inflammation et de la réparation tissulaire dans plusieurs organes.

Dans le foie, le récepteur P2X4 est fortement exprimé par tous les types cellulaires, en particulier les hépatocytes, les cellules étoilées et les cellules de Kupffer. Pourtant ses fonctions dans le foie sont encore inconnues.

L'objectif de ces travaux a été d'étudier son rôle dans la réponse inflammatoire et fibrogénique dans des modèles expérimentaux d'hépatopathies aiguë et chronique chez la souris.

Matériels et Méthodes : Nous avons utilisé deux modèles d'atteinte hépatique sur des souris sauvages ou invalidées pour le gène du récepteur P2X4 (KOP2X4) : l'intoxication aiguë au tétrachlorure de carbone (de 6 heures à 72 heures) et la ligature de la voie biliaire principale (LVB) (de 24 heures à 15 jours). Nous avons étudié dans ces deux modèles l'effet de l'absence du récepteur P2X4 sur la mise en place de la lésion (transaminases sériques, coloration histologique) et de l'inflammation (expression hépatique des ARNm de l'IL6, du TNFalpha, de MCP1 et de la NOS2, dosage sérique de l'IL6, du TNFalpha et de MCP1). Dans le modèle de LVB nous sommes également intéressés à la progression de la fibrose (coloration au rouge sirius, immunomarquage du CK19 et de l'alphaSMA, expression des transcrits de marqueurs fibrogéniques : TIMPs, MMPs, TGFbeta, alphaSMA et collagène 1alpha).

Résultats : Nous avons observé une atteinte hépatique réduite chez les KOP2X4 par rapport aux sauvages dans les deux modèles. Ces observations s'accompagnent de l'expression de marqueurs pro-inflammatoires sériques (IL6, TNFalpha, MCP1) et hépatiques (IL6, TNFalpha, NOS2) moins importante chez les souris KOP2X4 par rapport aux sauvages. De plus, dans le modèle de LVB les marqueurs pro-fibrogéniques (TIMP1, MMP9, TGFbeta, alphaSMA) sont moins induits chez les KOP2X4 aux temps précoces. Cette réponse fibrogénique modérée associée à une réponse inflammatoire réduite aboutit aux temps tardifs à une accumulation de myofibroblastes hépatiques et de matrice extracellulaire deux fois moins importante chez les souris KOP2X4 que chez les sauvages.

Conclusion : En conclusion, notre travail suggère un rôle proinflammatoire et profibrogénique du récepteur P2X4 au cours des atteintes hépatiques aiguës et chroniques. Cette étude préliminaire ouvre la perspective d'une nouvelle cible thérapeutique pour laquelle il n'existe encore aucune pharmacologie satisfaisante.

CA-14 - L'alcool augmente l'expression du gène de l'hepcidine, hormone régulatrice du métabolisme du fer, dans la lignée hépatocytaire humaine différenciée HepaRG

Legros L. (1) ; Island ML. (2) ; Leroyer P. (2) ; Allain C. (2) ; Quenot N. (2) ; Robin M. (2) ; Loyer P. (3) ; Moirand R. (1) ; Loreal O. (3)

(1) Service des Maladies du Foie, CHU de Rennes ; (2) UMR 991, INSERM, Rennes ; (3) INSERM U-522, CHU Pontchaillou, Rennes

Introduction : Un excès hépatique de fer peut être observé lors de la maladie alcoolique du foie (MAF). Il est un facteur aggravant potentiel de l'hépatopathie. Une anomalie de la sécrétion hépatique d'hepcidine, peptide contrôlant le métabolisme du fer, pourrait participer au développement de l'excès de fer. Il a été rapporté que l'alcool réduisait l'expression d'hepcidine *in vitro* et *in vivo* chez la souris ce qui pourrait participer aux anomalies du métabolisme du fer observées au cours de la MAF. Notre but était d'analyser l'effet de l'alcool sur l'expression de l'hepcidine dans la lignée hépatocytaire humaine HepaRG connue pour exprimer les enzymes du métabolisme de l'alcool.

Matériels et Méthodes : Les cellules HepaRG, dérivées d'un hépatocarcinome humain et possédant la capacité de se différencier en culture et plus particulièrement d'exprimer les enzymes du métabolisme de l'alcool, ont été étudiées. Les cellules étudiées après 15 jours de culture permettant d'obtenir la confluence et un engagement vers la différenciation ont été exposées à des doses croissantes d'alcool et/ou à BMP6 et/ou à l'IL6, deux inducteurs connus de l'expression de l'hepcidine en réponse à l'élévation du statut en fer et à l'inflammation respectivement. La toxicité de l'alcool a été étudiée par la mesure de la libération de Lactico-deshydrogenase dans le milieu de culture. Le niveau d'expression de l'hepcidine a été quantifié par RT-PCR quantitative. Il en a été de même pour les niveaux d'ARNm codant : i) l'ADH1 et le Cyp2E1, enzymes du métabolisme de l'alcool ; ii) le récepteur 1 de la transferrine, qui permet l'entrée du fer-transferrine dans la cellule, iii) C/EBP α qui régule l'expression de l'hepcidine, et dont l'expression est rapportée diminuée par l'alcool

Résultats : L'alcool induisait l'expression de l'hepcidine de façon dose dépendante dès 50mM, et celle de CEBP α , mais pour une dose plus élevée. Il n'existait pas d'impact sur l'expression de TFRc, suggérant l'absence d'effet majeur de l'alcool sur le métabolisme du fer intracellulaire. L'effet de BMP6 et de l'IL6 s'exerçait de façon synergique avec l'alcool sur l'expression de l'ARNm de l'hepcidine

Conclusion : Les résultats obtenus suggèrent que, dans ce modèle, l'hepcidine induit l'expression de l'hepcidine, en contraste avec les résultats publiés. Par ailleurs l'interaction entre alcool et inflammation dans le contrôle de l'expression d'hepcidine suggèrent l'existence d'un impact variable de l'alcool sur l'expression de l'hepcidine et donc le métabolisme du fer en fonction du stade de la MAF. Les mécanismes impliqués sont en cours de caractérisation

CA-17 - Identification de facteurs prédictifs de survie chez les patients traités par SORAFENIB pour carcinome hépato cellulaire (CHC)

Mathurin J. (1) ; Vergniol J. (2) ; Blanc JF. (3)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, CH. de Libourne, Libourne ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Bordeaux - Hôpital Saint-André, Bordeaux

Introduction : La population éligible au traitement par SORAFENIB est hétérogène. Une meilleure stratification de ces patients est nécessaire pour la gestion du traitement en pratique clinique ainsi que pour l'interprétation des résultats des essais thérapeutiques. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'apport pronostique de paramètres de l'inflammation (CRP, ratio neutrophiles/lymphocytes et Glasgow prognostic score) et de développer des modèles prédictifs de survie.

Patients et Méthodes : Les données initiales cliniques, biologiques, morphologiques et histologiques recueillies prospectivement chez 363 patients consécutifs traités au CHU de Bordeaux) ont été analysées rétrospectivement. 60 patients ont été exclus par manque de données. 143 patients avaient été traités en première ligne par SORAFENIB et 160 avaient reçu au moins un traitement antérieur. Nous avons utilisé un modèle de régression de Cox afin d'identifier des facteurs pronostiques indépendants de survie globale.

Résultats : Un taux sérique d'alpha foeto protéine supérieur ou égal à 200 ng/ml, un score de MELD supérieur ou égal à 8 et un dosage de C réactive protein supérieur ou égal à 10 mg/L étaient significativement associés en analyse multivariée à une survie globale plus courte. A partir de ces trois paramètres, nous avons développés le score MAC, capable de classer les patients de l'étude en risque de décès faible, intermédiaire et élevé avec des médianes de survie de 19, 7,7 et 2,6 mois respectivement. Nous avons également testé dans notre population le score pronostique de Glasgow (GPS) qui permet également de distinguer trois groupes pronostiques de survies médianes à 12,4, 7,1 et 3,84 mois respectivement ($p < 0,001$). La probabilité de concordance de ces deux modèles (c-index et AIC) était supérieure aux scores de CLIP, BCLC et de Child Pugh dans notre population.

probabilités de concordance des scores			
scores	c-index	AIC	p
CLIP	0.64	2642	<0.001
BCLC	0.56	2673	0.027
CPS	0.61	2652	<0.001
GPS	0.62	1300	<0.001
MAC	0.64	1446	<0.001

Conclusion : Les scores MAC et GPS permettent de prédire la survie globale dans cette population particulière. Ces données encourageantes nécessitent une validation externe sur une deuxième cohorte de patients.

Ces scores seraient utiles en pratique clinique (en évitant la prescription de SORAFENIB aux patients de plus mauvais pronostic) et pour la stratification des patients inclus dans les essais cliniques.

CA-18 - Résultats en intention de traiter des traitements curatifs du carcinome hépatocellulaire à partir des données d'une réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée

Le Reun B. (1) ; Fourquet E. (2) ; Bournet B. (3) ; Bonnet D. (4) ; Fournier S. (2) ; Otal P. (5) ; Suc B. (1) ; Peron JM. (2) ; MUSCARI F. (1)

(1) Chirurgie digestive, CHU Toulouse ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, Fédération Digestive, CHU Purpan - Clinique Dieulafoy, Toulouse ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, Fédération Digestive, CHU Rangueil, Toulouse ; (4) Médecine Interne - Fédération Digestive, CHU Purpan, Toulouse ; (5) Radiologie, CHU Toulouse

Introduction : L'objectif de cette étude était de comparer les résultats de survie globale en intention de traiter des trois traitements à visée curative du carcinome hépatocellulaire (CHC), et ceux de survie globale et sans récurrence à partir du moment où le traitement a été effectué.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte réalisée à partir des données d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiée au CHC. La saisie des données était réalisée de façon prospective avec une analyse rétrospective. Nous avons étudié tous les patients présentés pour un CHC *de novo* pour lesquels une décision de traitement à visée curative a été prise (transplantation (TH), radiofréquence (RFA) ou résection hépatique (RH)) entre 2006 et 2013. Nous avons volontairement arrêté les inclusions en 2013 pour avoir au minimum 18 mois de recul au moment de l'analyse afin de dépister le maximum de récurrences.

Résultats : Trois cent quatre-vingt-sept patients ont été inclus, avec un suivi médian de 27,5 mois. La cohorte était majoritairement composée de patients cirrhotiques (355 patients, soit 92%). Seuls 32 patients (8%) avaient un foie sain. La décision thérapeutique initiale lors de la RCP était une TH dans 136 cas (35%), une RFA dans 131 cas (34 %) et une RH dans 120 cas (31%). Les patients avec foie sain avaient une proposition de RH dans 100% des cas. La décision initiale n'a été respectée que pour 66% des patients de la cohorte (54 % pour la TH, 80% pour la RFA et 64 % pour la RH). Les survies globales à 5 ans en intention de traiter étaient de 35% pour la TH, 32% pour la RFA et 34% pour la RH. En intention de traiter, le principal facteur pronostique de survie en analyse multivariée était le non-respect de la décision thérapeutique ($p < 0.001$). Il n'existait aucun élément prédictif du non-respect de décision en analyse multivariée. Les survies globales et sans récurrence à 5 ans, à partir du moment où le traitement décidé a été effectué étaient : 64% et 86% pour la TH, 40% et 40% pour la RH, 34% et 18 % pour la RFA.

Conclusion : En intention de traiter, les survies observées pour les 3 traitements à visée curative du CHC sont significativement moins bonnes que les survies publiées, estimées à partir de la date du traitement effectué. Le principal facteur pronostique en intention de traiter est représenté par le non-respect de la décision initialement posée lors de la RCP, qui concerne 34 % des malades.

CA-19 - Prédiction de la décompensation et de la survie après chimio-embolisation pour carcinome hépatocellulaire. Quelle place pour les méthodes non-invasives de fibrose ?

Franques F. (1) ; Hiriart JB. (1) ; VERGNIOL J. (1) ; Cassinotto C. (2) ; Chermak F. (1) ; Lapuyade B. (2) ; Foucher J. (1) ; Merrouche W. (1) ; Blanc JF. (3) ; De Lédighen V. (1)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac ; (2) Service d'imagerie médicale, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint André, Bordeaux

Introduction : Le pronostic du carcinome hépatocellulaire (CHC) est lié aux caractéristiques de la tumeur et à l'état du foie sous-jacent. La performance pronostique des méthodes non-invasives de fibrose est bonne pour prédire les complications et le décès au cours des maladies chroniques du foie, ainsi que le risque de décompensation après résection d'un CHC. Peu de données sont disponibles au stade du CHC avec indication de chimio-embolisation intra-artérielle lipiodolée (CEL). Le but de cette étude était d'évaluer l'intérêt pronostique de ces méthodes sur le risque de décompensation et de décès chez des patients traités par CEL.

Patients et Méthodes : De 2008 à 2012, tous les patients traités par une première cure de CEL pour CHC et évalués avant le geste par élastométrie ultrasonore impulsionnelle (FibroScan) et bilan biologique de fibrose (Fibrotest, APRI, Hepascore, FIB-4, ratio ASAT/ALAT, NAFLD score) étaient inclus. La décompensation hépatique était définie par l'apparition d'une ascite, d'une insuffisance rénale aiguë, ou d'un taux de bilirubine totale $\geq 50\mu\text{mol/l}$ dans les quatre à six semaines suivant la CEL. Les scores de Child-Pugh et de MELD étaient calculés la veille de la CEL et un mois après. Les cas incidents de décès étaient recueillis de manière prospective.

Résultats : Cent-trois patients étaient inclus (âge moyen 66 ans, 85% d'hommes). En analyse univariée, les facteurs associés à la décompensation étaient un taux d'albumine $<30\text{g/l}$ (OR=4,1, IC95% 1,01-16,54, $p=0,05$) et un score BCLC $\geq C$ (OR=4,51, IC95% 1,36-14,98, $p=0,014$). En analyse multivariée, seul le score BCLC était associé à ce risque (OR=4,09, IC95% 1,21-13,81, $p=0,023$). Les méthodes non-invasives de fibrose ne permettaient de prédire ni la décompensation hépatique, ni l'aggravation du score de Child-Pugh ou de MELD, à un mois de la CEL.

Quatre-vingt-quinze patients traités à visée palliative étaient inclus dans l'analyse de survie (âge 68 ans, 81% d'hommes). La survie médiane était de 20 mois (pas de perdu de vue). Les survies à 3, 6, 9 et 12 mois étaient respectivement de 93%, 82%, 75% et 70%. La survenue d'une décompensation était associée à un plus mauvais pronostic en survie (OR=2,08, IC95% 1,048-4,16, $p=0,036$). Les méthodes non-invasives de fibrose n'étaient pas associées à la survie. En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés à la survie étaient un taux d'AFP initial $>200\text{ ng/ml}$ (OR=2,51, IC95% 1,24-5,08, $p=0,01$) et un taux d'albumine $<30\text{g/l}$ (OR=2,53, IC95% 1,12-5,72, $p=0,02$). Un score associant le taux d'AFP $> 200\text{ng/ml}$ et le taux d'albumine $> 30\text{g/l}$ permettait d'identifier trois sous-groupes de patients aux pronostics très différents. La performance pronostique de ce score était similaire à celle du CLIP ou du MELD.

Conclusion : Dans notre étude prospective de patients sélectionnés pour recevoir une CEL, les méthodes non-invasives de diagnostic de la fibrose n'avaient pas d'intérêt pour prédire la décompensation ou la survie. Des paramètres simples liés à la tumeur ou à la fonction hépatique permettaient d'identifier les patients de mauvais pronostic.

CA-20 - L'origine ethnique influence l'agressivité des carcinomes hépatocellulaires détectés lors de la surveillance des cirrroses virales compensées (cohorte ANRS CO12 CirVir)

Nahon P. (1) ; Letouze E. (2) ; Sutton A. (3) ; Bourcier V. (1) ; Layese R. (4) ; Petrov - Sanchez V. (5) ; Charneau N. (3) ; Zucman-rossi J. (2) ; Roudot-thoraval F. (4)

(1) Hépatologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy ; (2) U1162, INSERM, Paris ; (3) INSERM u1148, Paris 13, Villetaneuse ; (4) Département Santé Publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (5) Unité de Recherche fondamentale et clinique sur les Hépatites Virales, Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites Virales, Paris

Introduction : L'origine ethnique a été rapportée comme influençant le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) à partir de registres de santé mais avec des biais dus à des différences dans l'accès aux soins. L'objectif de la cohorte CirVir (1) était d'évaluer prospectivement l'incidence et les caractéristiques du cancer primitif du foie (CPF) chez les patients français atteints de cirrhose virale compensée en utilisant des méthodes de risque compétitif.

Patients et Méthodes : Les patients répondant aux critères d'inclusion suivants ont été inclus dans la cohorte par 35 centres français : a) cirrhose histologiquement prouvée ; b) liée au VHC ou au VHB ; c) appartenance à la classe A de Child-Pugh ; d) absence de complication hépatique antérieure à l'inclusion. Les patients étaient suivis prospectivement tous les 6 mois. L'ethnicité a été définie par un panel prédictif de 26 polymorphismes génétiques (SNP) évalués à partir de l'ADN périphérique. Les échantillons ont été classés comme Européens, Africains ou Asiatiques à partir d'une analyse en composantes principales en fonction de la distance avec les populations 1000 Génomes.

Résultats : Un total de 1671 patients a été inclus entre Mars 2006 et Juin 2012 [55 ans, hommes 67,2%, VHC 1323, 317 VHB, VHC-VHB 31]. Les patients ont été classés en Européens [Eur, 1181 (84,4%)], Africains [Afr, 154 (11%)] ou Asiatiques [As, 65 (4,6%)] (données manquantes 271). Les patients Eur étaient plus âgés et avaient plus de comorbidités, en particulier un antécédent de consommation excessive d'alcool [28,4% vs. 14% (As) vs. 18,9% (Afr), $P = 0,004$] et de consommation de tabac [24,4% vs. 19% (As) vs. 18,2% (Afr), $P < 0,0001$]. Au cours d'un suivi médian de 51 mois, un CPF a été diagnostiqué chez 196 patients [187 CHC et 9 cholangiocarcinomes]. Le risque de CHC augmentait progressivement selon l'origine ethnique avec une incidence cumulée à 5 ans (CumI) allant de 4,8% (As) vs. 10,4% (Afr) vs. 13,4% (Eur) ($P=0,05$). Un premier épisode de décompensation hépatique (ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie) étaient également augmenté selon la même tendance [CumI-5ans 1,6% (As) vs. 10,5% (Afr) vs. 15,2%, (Eur) $P=0,007$]. Les Eur présentaient également une plus grande incidence d'infections bactériennes ($P=0,04$), de cancers extra-hépatiques ($P=0,02$), d'événements cardiovasculaires (avec les As, $P=0,022$), et avaient la plus faible probabilité de survie globale [CumI-5ans 96,3% (As) vs. 95,3% (Afr) vs. 89,7%, (Eur) $P=0,01$]. 31/187 (16,6%) CHC ont été diagnostiqués en dehors des critères de Milan. En analyse multivariée, une périodicité > 7 mois entre les 2 dernières imageries (OR = 2,54, $P = 0,039$) et l'origine Afr (OR = 3,86, $P = 0,026$) étaient des facteurs prédictifs indépendants de CHC évolués. 82/154 (53,2%) des patients Afr étaient nés en Afrique, une donnée qui ne différait pas en fonction du développement du CHC ou de sa sévérité.

Conclusion : En excluant les biais dus à des différences dans l'accès aux soins, les individus atteints de cirrhose virale compensée d'origine européenne semblent avoir un risque plus élevé de CHC, tandis que ceux d'ascendance africaine pourraient développer des tumeurs plus agressives. L'identification des déterminants complexes expliquant ces différences, qu'ils soient d'origine environnementale ou génétique, justifie une exploration plus poussée.

CA-21 - L'alcool est un facteur pronostic péjoratif du carcinome hépatocellulaire. Résultats exhaustifs nationaux

Costentin C. (1) ; Goutte N. (2) ; Sogni P. (3) ; Bendersky N. (4) ; Falissard B. (5) ; Farges O. (2)

(1) Service d'Hépatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (2) Pôle des Maladies Digestives U773 - Université Paris VII, Hôpital Beaujon, Clichy ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Cochin, Paris ; (4) Service Département Informatique Médicale, Hôpital Beaujon, Clichy; (5) maison des adolescents, INSERM U669, Paris

Introduction : Les données sur le CHC lié à l'alcool sont limitées. Le but de cette étude était de décrire l'incidence, la prise en charge et le pronostic des CHC liés à l'alcool par rapport aux CHC liés au VHC, à l'échelle nationale.

Patients et Méthodes : Les séjours comportant le code spécifique du CHC ont été extraits des bases PMSI 2007-2012 et les patients identifiés par leur numéro anonyme. Chaque cas incident adulte a été suivi longitudinalement dans les bases 2009-2013 MCO, SSR et HAD, depuis la date de la 1^{ère} hospitalisation et jusqu'au 31 décembre 2013 (les bases 2007-2008 permettant d'exclure les patients diagnostiqués antérieurement). Les données démographiques, géographiques, étiologiques et thérapeutiques ont été identifiées. Le type (universitaire, général, privé, privé à but non lucratif), la localisation géographique (parmi les 22 régions) et l'activité des centres de premier recours (nombre annuel de CHC admis stratifié par la méthode des splines (<25, 25-45, >45)) ont été recueillis. Les traitements ont été classés en curatifs (transplantation, résection, radiofréquence), palliatifs (TACE ou chimiothérapie) ou autre. La survie des cas incidents de CHC a été calculée à partir du diagnostic et ajusté sur les variables confondantes. Pour cette étude, les patients sans cause connue ou ayant plusieurs causes de maladie hépatique, ou infectés par le VHB ont été exclus de manière à comparer 2 populations homogènes de CHC liés soit à l'alcool soit au VHC.

Résultats : De 2009 à 2012, 13,942 (83.4%) de cas incidents de CHC liés à l'alcool ont été identifiés et 2,774 (16.6%) de cas incidents de CHC liés au VHC. L'incidence des CHC liés à l'alcool et au VHC variaient jusqu'à un facteur 2 d'une région à l'autre, l'alcool étant à l'origine de plus de 95% des CHC dans certaines régions. Les CHC liés à l'alcool survenaient plus souvent chez les hommes (89,2% vs 63,7% $p < 0,001$) présentant des co-morbidités (55.9% vs 48.5%; $p < 0,001$), une cirrhose sous-jacente (95,4 vs 83,4%; $p < 0,001$), une cirrhose décompensée (37.6 vs 20.3; $p < 0,001$) et une extension extra-hépatique (14,5 vs 12,9%, $p = 0,032$). Le traitement optimal était moins souvent curatif (20,2% vs 36,5%; $p < 0,001$) et la survie médiane non ajustée était plus courte (9,6 mois [9,1-10,1] vs 20,1 months [18,6-22,3]; $p < 0,0001$) chez les patients présentant un CHC lié à l'alcool comparés aux patients ayant un CHC lié au VHC. La différence restait significative pour la survie ajustée (11,4 [11,0-12,1] vs 14,1 [12,5-15,2] mois; $p = 0,0008$). En analyse multivariée, les facteurs influençant la survie étaient: la cause (alcool vs VHC), l'âge, le sexe, l'existence d'une cirrhose sous-jacente, d'une cirrhose décompensée au diagnostic, la présence d'une extension extra-hépatique, et le type de traitement optimal (curatif versus autre). La survie était également influencée par le type, la localisation géographique et l'activité du centre de premier recours.

Conclusion : Les patients présentant un CHC lié à l'alcool ont une survie réduite comparés aux patients présentant un CHC lié au VHC. Le rôle spécifique de l'alcool ou l'absence de prise en charge optimale, notamment le défaut de dépistage, doivent être évalués dans cette population.

CA-22 - Chez les patients ayant un carcinome hépatocellulaire avec invasion macro-vasculaire opérable une survie comparable à celle observée sous sorafenib peut être obtenue

Costentin C. (1) ; Vibert E. (2) ; Roudot Thoraval F. (3) ; Decaens T. (4) ; Ganne-carrié N. (5) ; Paule B. (6) ; Letoublon C. (7) ; Chiaradia M. (8) ; Calderaro J. (9) ; Adam R. (10) ; Bricault I. (10) ; Amaddeo G. (11) ; Cherqui D. (12) ; Seror O. (13) ; Samuel D. (2) ; Mallat A. (1) ; Duvoux C. (14) ; Laurent A. (15)

(1) Service d'Hépatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (2) Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (3) Santé publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (4) Service d'Hépatologie, Hôpital Michallon, Grenoble ; (5) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Jean Verdier, Bondy ; (6) Hépatologie, Hôpital Universitaire Paul Brousse, Villejuif ; (7) Service de Chirurgie Digestive et de l'Urgence, CHU Grenoble, La Tronche ; (8) Service de Radiologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (9) Anatomopathologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (10) Department of Radiology, University Hospital Michallon, Grenoble ; (11) Service d'Hépatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (12) Service de Chirurgie Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (13) Radiologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy ; (14) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (15) Service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Introduction : Dans l'étude SHARP, la médiane de survie des patients ayant un carcinome hépatocellulaire (CHC) avec invasion macro-vasculaire (IMV) traités par sorafenib dans était de 8 mois. Cependant plusieurs séries chirurgicales rétrospectives décrivent des survies globales allant de 12 à 20 mois dans cette situation. Le but de ce travail était de décrire les caractéristiques et la survie globale des patients BCLC C du fait d'une IMV, traités par sorafenib ou par chirurgie comme traitement initial.

Patients et Méthodes : Cent quarante-deux patients ayant un CHC avec IMV mais sans extension extra-hépatique traités par résection chirurgicale (groupe 1; n=75) ou sorafenib (groupe 2; n=67), dans 4 centres français, ont été étudiés rétrospectivement.

Résultats : Comparés aux patients du groupe 2, les patients du groupe 1 étaient plus jeunes ($58,3 \pm 11,7$ vs $65,5 \pm 9,6$ ans, $p < 0,001$), moins souvent cirrhotiques ($54,7$ vs $89,4$ %, $p < 0,001$), la tumeur était plus souvent unique ($68,0$ vs $25,4$ %, $p < 0,001$), et envahissait moins souvent le tronc porte ($13,3$ vs $47,8$ %, $p < 0,001$). Dans le groupe 1, le taux de décès post-opératoire (< 3 mois) était de $14,7$ % ($n=11$) alors que $7,5$ % des patients ($n=5$) du groupe 2 décédaient dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement par sorafenib ($p=0,196$). Dans le groupe 1, 29 patients (45 %) recevaient un traitement additionnel au cours du suivi, soit en adjuvant soit pour le traitement d'une récurrence (incluant chimioembolisation, chimiothérapie systémique (CT), sorafenib, thermo-ablation, ou nouvelle résection), et un patient était transplanté. Dans le groupe 2, la durée médiane de traitement était de 6,4 mois et 20 (30 %) patients recevaient un traitement additionnel au cours du suivi, soit en association au sorafenib soit en seconde ligne (incluant chimioembolisation, CT, radiothérapie ou radioembolisation). La survie globale médiane (SG) était de 12,0 mois (IC95%: 5,5-18,5) dans le groupe 1 et 12,9 mois (IC95%: 8,3-17,5) dans le groupe 2 ($p=0,61$). Compte tenu des caractéristiques différentes observées entre les patients des 2 groupes à l'inclusion, un score de propension a été effectué, permettant d'étudier 57 patients avec des caractéristiques comparables. La SG médiane dans cette population était 7,2 mois (IC95%: 3,7-10,6) dans le groupe 1 et 12,6 mois (IC95%: 7,1-18,0) dans le groupe 2 ($p=0,89$). En analyse multivariée, les facteurs pronostiques associés à la survie dans la population globale (résection + sorafenib) étaient le TP < 60 % (HR=2,40, $p=0,016$), la taille du plus gros nodule > 50 mm (HR=1,69, $p=0,046$), l'IMV atteignant les branches portales droite ou gauche ou le tronc porte (HR=1,948, $p=0,042$) et l'existence d'un traitement additionnel (HR=0,500, $p=0,024$). La SG médiane des patients ayant eu

résection+traitement additionnel (n=29) était de 25,2 [8,8-41,6] mois et 24,3 [15,9-32,7] mois chez les patients ayant eu sorafenib+ traitement additionnel (n=20), (p=0,82).

Conclusion : 1- Les patients ayant un CHC avec IMV traités par résection chirurgicale ont une survie comparable à celle observée avec le traitement de référence dans cette indication, le sorafenib. La chirurgie palliative pourrait donc constituer une alternative intéressante au sorafenib. 2- Une stratégie de traitement multimodale était associée à survie prolongée voisine de 2 ans

CA-23 - Chez les patients traités par sorafenib pour CHC avec invasion macro-vasculaire, un taux d'AFP ≤ 1000 UI/L et une atteinte vasculaire n'atteignant pas le tronc porte ou les branches portales de 1er ordre (Vp1/2) sont associés à une survie prolongée

Contentin C. (1) ; Roudot Thoraval F. (2) ; Decaens T. (3) ; Ganne-carrié N. (4) ; Paule B. (5) ; Vibert E. (6) ; Chiaradia M. (7) ; Letoublon C. (8) ; Calderaro J. (9) ; Amaddeo G. (10) ; Laurent A. (11) ; Bricault I. (12) ; Seror O. (13) ; Samuel D. (6) ; Mallat A. (1) ; Duvoux C. (14)

(1) Service d'Hépatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (2) Santé publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (3) Service d'Hépatologie, Hôpital Michalon, Grenoble ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Jean Verdier, Bondy ; (5) Hépatologie, Hôpital Universitaire Paul Brousse, Villejuif ; (6) Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (7) Service de Radiologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (8) Service de chirurgie digestive et de l'urgence, CHU Grenoble, La Tronche ; (9) Anatomopathologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (10) Service d'Hépatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (11) Service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (12) Service de Radiologie, CHU Grenoble, La Tronche ; (13) Radiologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy ; (14) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Introduction : Selon les recommandations EASL-OERTC, le sorafenib est le traitement de référence du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé BCLC-C. Dans l'essai SHARP, l'invasion macro-vasculaire (IMV) était un facteur de mauvais pronostic. Cependant, la survie n'était disponible que pour les patients avec IMV et/ou extension extra-hépatique (8 mois) mais pas pour les IMV sans extension extra-hépatique. Le but de cette étude a donc été de décrire l'évolution et les facteurs prédictifs de survie des patients avec IMV, sans extension extra-hépatique, traités par sorafenib.

Patients et Méthodes : Soixante-sept patients avec IMV, sans extension extra-hépatique et traités par sorafenib ont été identifiés dans les bases de données de 4 centres français et étudiés rétrospectivement.

Résultats : Les patients étaient majoritairement des hommes (88,1%), âge moyen 65,5±9,6 ans, avec une cirrhose sous-jacente (89,4%). La cause de la maladie hépatique était alcool±NASH (38,8%), virale (35,8%), NASH sans alcool (14,9%), autre (10,4%). Le score de Child-Pugh était A et B chez 59 (86,4%) et 8 (13,6%) patients, respectivement. Le CHC était uni-nodulaire chez 17 patients (25,4%), infiltrant chez 32 patients (47,8%), bilobaire chez 22 patients (33,3%). La taille médiane du plus gros nodule était de 70 [50-100] mm. L'atteinte macro-vasculaire était: Vp1+2 (invasion de branches portales (BP) de second ordre de division ou plus distales) chez 8 patients (12,0%), Vp3 ((invasion de BP de premier ordre de division) chez 20 patients (30%), Vp4 (invasion du tronc porte ou de la branche portale controlatérale) chez 32 patients (47,5%) et d'une veine hépatique±Vp chez 7 patients (10,5%). Le taux d'AFP médian au début du traitement était de 408 [32-2695] ng/ml. La durée médiane de suivi était de 6,7 [4,0-15,1] mois. La durée médiane du traitement par sorafenib était de 6,4 mois, et 20 (30%) patients recevaient un traitement additionnel au cours du suivi, soit en association au sorafenib soit en seconde ligne (incluant chimioembolisation, chimiothérapie, radiothérapie or radioembolisation). La survie globale médiane était de 12,6 mois (IC95%: 8,4-16,7). En analyse univariée, AFP>1000 UI/L et l'atteinte vasculaire Vp3-Vp4 pré traitement étaient associées négativement à la survie (p=0,049 and 0,031 respectivement). En analyse multivariée, ces deux paramètres étaient associés de façon indépendante au risque de décès: AFP>1000 (HR 2,188 [1,09-4,41], p=0,029), Vp3-Vp4 (HR 2,874[1,19-6,94], p=0,019). La survie globale médiane en présence de ces 2 facteurs pronostiques était de 8,4 [4,2-12,5] mois vs 16,9 [11,6-22,2] mois chez les patients présentant un seul ou aucun de ces 2 facteurs pronostiques (p <0.001).

Conclusion : Chez les patients présentant un CHC avec invasion macrovasculaire traités par sorafenib, un taux d'AFP>1000 UI/L et une atteinte vasculaire Vp3/4 sont des facteurs pronostiques péjoratifs indépendants associés à une survie réduite. En revanche, une survie prolongée (médiane de 16 mois) peut être obtenue chez les patients présentant un seul ou aucun de ces 2 facteurs.

CA-24 - Impact pronostique de l'âge dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire (CHC)

Agouzal K. (1) ; Ollivier-hourmand I. (1) ; Morello R. (1) ; Chavatte C. (2) ; Fohlen A. (2) ; Lubrano J. (3) ; Allaire M. (1) ; Dupont B. (1) ; Dao MT. (1)

(1) Service d' Hépatogastroentérologie et de nutrition, CHRU Caen, Caen ; (2) Service de radiologie, CHRU Caen ; (3) Service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire, CHRU Caen

Introduction : L'incidence du CHC est amenée à augmenter chez le sujet âgé. Notre objectif était de déterminer si l'âge est un facteur indépendant de survie en cas de CHC.

Patients et Méthodes : Ont été inclus rétrospectivement des patients porteurs d'un CHC, diagnostiqués et présentés pour la première fois en réunion de concertation pluridisciplinaire au CHU de Caen entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2013. Seuls les patients traités par résection hépatique, chimioembolisation (TACE), sorafenib en première ou deuxième ligne, ou pour lesquels un traitement symptomatique était décidé ont été analysés. La survie globale a été étudiée en utilisant la méthode Kaplan Meier. Des courbes ROC ont été utilisées pour déterminer un seuil d'âge influençant la survie. Les facteurs associés à la survie globale, et en particulier la sarcopénie évaluée par le diamètre transversal du psoas droit rapporté à la taille du patient (TPMT), ont été étudiés en analyse univariée et multivariée selon le modèle de Cox.

Résultats : Cent quatre vingt-huit patients ont été inclus. Trois groupes d'âge d'effectifs égaux, calculés par rapport aux 55e et 66e percentiles ont pu être construits ; plus de 72 ans (n=64), entre 64 et 72 ans (n=65) et moins de 64 ans (n=59). Le TPMT était comparable dans les 3 groupes d'âge, et n'était pas un facteur pronostique de réponse au traitement, ni de survie. Les sujets de plus de 72 ans, avaient un moins bon état général ($p < 0,01$), et un indice de masse corporelle (IMC) inférieur ($p = 0,003$) que ceux de moins de 72 ans. Il n'existait pas de différence de réponse au traitement, ni de survie globale entre les trois groupes d'âge. Chez les patients n'ayant reçu qu'une ligne de traitement, les facteurs associés à la survie indépendamment du traitement étaient un âge ≤ 65 ans ($p = 0,004$), un OMS = 0 ($p = 0,004$), l'absence de cirrhose ($p < 0,001$), un stade BCLC = 0 ($p < 0,001$), et une alpha-foetoprotéine (AFP) ≤ 200 ng/ml ($p < 0,001$). Le risque relatif de décès chez les patients de plus de 65 ans avec un OMS > 0 était multiplié par 5,1. Chez les patients ayant bénéficié de deux lignes de traitement, seules la différenciation tumorale ($p = 0,007$), la présence d'une thrombose de la veine porte ($p < 0,001$), et une AFP > 200 ng/ml ($p = 0,001$) étaient associées à la survie. En cas de traitement symptomatique, seule une albuminémie < 33 g/l était prédictive de décès ($p = 0,007$). L'IMC était significativement plus élevé chez les malades ayant un traitement par TACE seule. Le TPMT était significativement plus élevé chez les malades capables d'avoir une deuxième ligne après sorafenib comparativement à ceux ne recevant que sorafenib seul.

Conclusion : Notre étude ne montre pas d'impact majeur de l'âge sur le pronostic du CHC. Néanmoins le seuil de 65 ans semble influencer la survie des patients qui n'ont qu'une seule ligne de traitement. L'intérêt des marqueurs nutritionnels et notamment du TPMT, pour prédire au diagnostic l'impossibilité d'un deuxième traitement mérite d'être mieux exploré.

CA-25 - Compression tumorale de la confluence des veines hépatiques : développement de voies de drainage alternatives et augmentation du saignement lors de la résection chirurgicale

Barbier L. (1) ; Monsinjon M. (1) ; Ronot M. (2) ; Paradis V. (3) ; Vilgrain V. (4) ; Belghiti J. (5)

(1) Chirurgie Hépatobiliopancréatique, Hôpital Beaujon, Clichy ; (2) Radiologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (3) INSERM U-773 CRB3 - Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy ; (4) Service de Radiologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (5) Service de Chirurgie Digestive, Hôpital Beaujon, Clichy

Introduction : Lors de la compression de la confluence des veines hépatiques (VH), des voies alternatives de drainage se développent. Celles-ci ont rarement été décrites en dehors du cas particulier du syndrome de Budd-Chiari. Le but de cette étude est de décrire ces voies de drainage alternatives en cas de compression, en fonction de l'étendue de l'obstruction et de la présence de veines accessoires préexistantes, et d'évaluer les conséquences en cas de résection hépatique.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective sur 41 patients réséqués entre 2006 et 2014 et qui présentaient la compression d'au moins une VH par une tumeur. Les scanners pré opératoires ont été revus pour déterminer la présence de la compression veineuse, la présence de veines accessoires et de veines de drainage alternatives collatérales. Les données per opératoires ont été comparées à celles d'un groupe contrôle sans compression veineuse apparié à 2 pour 1 selon le type de résection et la nature de la tumeur.

Résultats : La VH droite était comprimée chez 29 (71%) patients. Deux VH étaient comprimées chez 17 (41%) des patients, et les trois VH chez 4 (10%) patients. Des veines collatérales intra hépatiques étaient observées chez 28 (68%) patients, le plus fréquemment entre les segments III et IVb et entre les segments V et IVb. Des collatérales sous capsulaires étaient retrouvées chez 12 (29%) patients. Les patients avec une compression de la VH droite et une VH droite inférieure accessoire préexistante développaient moins de veines collatérales que les patients sans VH droite inférieure (6/10 (60%) vs. 18/19 (95%), $p=0,036$). L'hypertrophie du segment I n'était présente que chez 6 (15%) patients, et des veines caudées seulement chez un patient. Sur le plan anatomopathologique, une dilatation et une congestion sinusoidales étaient retrouvées chez 18 (44%) patients et étaient fréquemment associées à un aspect mosaïque du parenchyme à l'imagerie. Sur le plan chirurgical, il y avait une augmentation du saignement (900 [100-3500] vs. 500 [100-2600] mL, $p < 0.001$) et des transfusions (71% vs. 15%, $p < 0.001$) per opératoires, avec le recours plus fréquent au clampage pédiculaire et cave (respectivement 85% vs. 72%, $p < 0.001$ and 41% vs. 11%, $p < 0.001$).

Conclusion : Le développement de veines de drainage collatérales dépend du type et du nombre de VH comprimées, ainsi que de la présence de veines accessoires préexistantes. La présence de veines collatérales augmente les pertes sanguines et les taux transfusionnels lors de la chirurgie de résection.

CA-26 - Le traitement concomitant par metformine n'augmente pas le risque de toxicité liée au sorafenib chez les patients diabétiques ayant un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé

Vedie AL. (1) ; C. Neuzillet (2, 3) , C. Costentin (4) ; N. Ganne (5) ; A. Luciani (6) ; O. Seror (7) ; G. Nkontchou (5) ; V. Paradis (8) ; Ch. Duvoux (4) ; Ch. Tournigand (2) ; S. Faivre (9)

(1) Oncologie Médicale, CHU Henri Mondor, Créteil ; (2) Oncologie Médicale, CHU Henri Mondor, Créteil ; (3) INSERM UMR 1149, Hôpital Beaujon, Clichy ; (4) Hépatologie, CHU Henri Mondor, Créteil ; (5) Hépatologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy ; (6) Radiologie, CHU Henri Mondor, Créteil ; (7) Radiologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy ; (8) Anatomopathologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (9) Oncologie Médicale, CHUV Lausanne, Suisse

Introduction : le sorafenib est le seul traitement validé en première ligne des carcinomes hépatocellulaires avancés (CHC) (BCLC-C ou B non accessible à un traitement locorégional). L'insulinorésistance et le diabète de type 2 sont des facteurs de risque de CHC. La metformine est associée à une diminution du risque de CHC chez les patients (Patients) diabétiques dans les études observationnelles, et des travaux précliniques montrent que la metformine a des effets antiprolifératifs. L'association de la metformine au sorafenib pourrait permettre d'améliorer le contrôle de la maladie chez les patients ayant un CHC avancé mais les données de tolérance dans cette population sont limitées.

Patients et Méthodes : Quinze cas de patients diabétiques atteints de CHC avancés traités de façon concomitante par metformine et sorafenib ont été étudiés rétrospectivement. La toxicité a été gradée selon les critères CTCAE v4.0. La réponse tumorale a été évaluée selon les critères RECIST. La survie a été estimée en utilisant la méthode de Kaplan Meier.

Résultats : L'âge médian des patients était de 73 ans (53-81 ans), 14/15 étaient des hommes. La metformine était administrée per os sous la forme de chlorhydrate chez 14/15 patients à des doses comprises entre 500 mg x 2/j et 1000 mg x 2/j ; 5 patients recevaient en plus de l'insuline. Une cirrhose était présente chez 12/15 patients (Child A). L'étiologie de l'hépatopathie sous jacente était dysmétabolique (NASH) (n=5), alcoolique (n=3), virale C (n=3) ou mixte (VHB et alcool (n=1) ; NASH et alcool (n=3)). 7/15 tumeurs étaient localement avancées et 8/15 métastatiques. Le taux plasmatiques d'AFP était > 200 UI/L chez 7/15 patients. 11/15 patients avaient été pré-traités, majoritairement par chimioembolisation (n=6) et/ou radiofréquence (n=6). 12 patients ont reçu le sorafenib à pleine dose soit 800 mg. Une diminution de dose a été nécessaire chez 9 patients. La durée médiane avant la 1ère adaptation était de 56 (8-390) jours. Les motifs de diminution de dose étaient un syndrome main-pied (n=7), une asthénie (n=5), une diarrhée (n=3) et une anémie (n=1). La plupart de ces toxicités (6/9) étaient de grade 1-2, et résolutive avec la diminution de dose et/ou un traitement symptomatique. Le sorafenib a été poursuivi chez 8/9 patients. Après un suivi médian de 7,9 (1,6-35,6) mois, le sorafenib a été arrêté chez 10/15 patients, pour progression (n=6) ou toxicité (n=4). La durée médiane d'exposition à l'association metformine et sorafenib était de 5,9 (0,9-32,6) mois. Le contrôle de la maladie a été obtenu chez 8/9 patients évaluable (réponse partielle : 3 ; stabilité : 5). La survie sans progression médiane était de 7,9 mois et la médiane de survie globale n'était pas atteinte.

Conclusion : Dans cette série rétrospective, l'association de la metformine au sorafenib était bien tolérée, sans sur-toxicité par rapport au profil de tolérance habituellement rapporté avec le sorafenib. Ces données sont rassurantes pour d'éventuels essais cliniques futurs visant à évaluer cette association chez les patients atteints de CHC avancé.

CA-27 - Que deviennent les patients ayant un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose pour lesquels une décision de transplantation hépatique est prise lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée

Le Reun B. (1) ; Fourquet E. (2) ; Bournet B. (3) ; Bonnet D. (4) ; Fournier S. (2) ; Otal P. (5) ; Suc B. (1) ; Peron JM. (2) ; MUSCARI F. (1)

(1) Chirurgie digestive, CHU Toulouse ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, Fédération Digestive, CHU Purpan - Clinique Dieulafoy, Toulouse ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, Fédération Digestive, CHU Rangueil, Toulouse ; (4) Médecine Interne - Fédération Digestive, CHU Purpan, Toulouse ; (5) Radiologie, CHU Toulouse

Introduction : Le but de cette étude était d'analyser la survie en intention de traiter des patients présentant un carcinome hépatocellulaire (CHC) sur cirrhose pour lesquels, lors de leur premier passage en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée, une décision de transplantation hépatique (TH) était posée.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte réalisée à partir des données d'une RCP dédiée au CHC. La saisie des données était réalisée de façon prospective avec une analyse rétrospective. Nous avons étudié tous les patients présentés pour un CHC *de novo* sur cirrhose pour lesquels une décision de TH a été prise entre 2006 et 2013. Nous avons volontairement arrêté les inclusions en 2013 pour avoir au minimum 18 mois de recul au moment de l'analyse.

Résultats : Cent trente-six patients ont été inclus, avec un suivi médian de 27,5 mois. L'âge médian des patients était de 59 ans. 71% (n=97) étaient dans les critères de Milan. Le délai médian d'attente sur liste était de 11 mois. La décision de TH initiale n'était pas respectée chez 63 patients (46%). La survie en intention de traiter de l'ensemble des patients analysés était de 88% à 1 an, 44% à 3 ans et 25% à 5 ans. Les patients greffés avaient une survie globale de 96% à un an, 69% à 3 ans, et 60% à 5 ans. La survie en cas de non respect de la décision étaient significativement moins bonne ($p < 0,001$), évaluée à 78% à 1 an, 16% à 3 ans et 7% à 5 ans. Les causes de non-respect de la décision initiale étaient la progression extra-hépatique de la maladie (n=28, 45%), le refus du traitement proposé (n=13, 21%), une contre-indication (n=9, 14%), et le décès (n= 9, 14%). Les patients décédés étaient inscrits sur liste pour 5 d'entre eux et les 4 autres sont décédés au cours du bilan pré-transplantation, un seul décès étant lié à la maladie. Les patients ayant progressé étaient inscrits sur liste d'attente dans 16 cas (57%), les 12 autres (43%) ont progressé durant le bilan pré-transplantation. Les patients non transplantés ont été pris en charge par : une chimio-embolisation intra-artérielle (CEIA) (n=33, 52%), une radiofréquence (RFA) (n=12, 19%), du sorafenib (n=3, 5%), une résection hépatique (n=1, 1,5%), et des soins de confort (SdC) (n=14, 22%). Le patient opéré est décédé après 24 mois de suivi. Les survies à 1, 3 et 5 ans étaient de : 92%, 45% et 30% pour la RFA ; 85%, 12% et 0% pour la CEIA ; 33%, 0% et 0% pour le sorafenib ; 42%, 9% et 0% pour les SdC.

Conclusion : Lorsque la décision de transplanter un malade porteur d'un CHC sur cirrhose est prise en RCP, celle-ci n'aboutit que dans 54 % à une greffe effective. Les causes de non-respect de la décision sont principalement liées à la progression de la maladie et au refus des patients. En cas de non-respect de la décision de greffe prise à la RCP, les traitements les plus souvent réalisés sont une CEIA et une RFA, avec des survies significativement moins bonne par rapport aux malades dont la décision initiale a été respectée.

CA-28 - Intérêt de la cinétique des concentrations sériques de PIVKA-II et de l'AFP pour la surveillance du traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) : une étude pilote

Payance A. (1) ; Bouattour M. (1) ; Achahboun M. (2) ; Albuquerque M. (3) ; Castera L. (1) ; Bedossa P. (3) ; Soubrane O. (4) ; Durand F. (1) ; Paradis V. (5)

(1) Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (2) Anatomopathologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (3) Service d'anatomie pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy ; (4) Chirurgie Hépato-Biliaire, Hôpital Beaujon, Clichy ; (5) INSERM U-773 CRB3 - Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy

Introduction : En Asie, le *prothrombin induced by vitamin K absence-II* (PIVKA-II) est largement utilisé comme biomarqueur diagnostique et pronostique chez les malades atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC). La valeur diagnostique de PIVKA-II a déjà été confirmée par notre équipe dans une cohorte de malades caucasiens traités pour un CHC à un stade précoce. Le but de ce travail était d'évaluer la valeur des modifications de la cinétique des concentrations sériques de PIVKA-II et de l'alfafoetoprotéine (AFP) au cours du traitement d'un CHC, dans une population de malades européens.

Patients et Méthodes : Les malades atteints de CHC prouvé histologiquement, pour lesquels au moins deux prélèvements sériques étaient disponibles ont été inclus dans cette étude entre janvier 2013 et août 2014. Pour chaque malade, des dosages sériques de PIVKA-II et de l'AFP ont été réalisés par une méthode immuno-enzymatique à deux dates différentes. Nous avons défini deux groupes de malade: 1) un groupe "malades traités" avec un premier dosage sérique réalisé dans les deux mois précédant le traitement (J0) puis un second dosage réalisé deux à trois mois après le début du traitement M2-3, 2) un groupe "malade non traités" défini comme un groupe contrôle, avec deux dosages sériques successifs, à 2-3 mois d'intervalle, T1 puis T2. La cinétique des concentrations sériques de PIVKA-II et de l'AFP a été étudiée et comparée entre ces deux groupes. Les résultats ont été exprimés en médiane (interquartile).

Résultats : Trente-deux malades atteints de CHC ont été inclus (hommes 85 %; âge médian 59 ans; stade BCLC: A 47% - B 28%- C 19% - D 6%). L'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente était un alcoolisme chronique, une hépatite virale B, une hépatite virale C, une stéatohépatite non alcoolique, une hémochromatose génétique chez 14 (44%) ; 8 (25%), 13 (41%), 4 (12%), 2 (6%) des malades, respectivement. Vingt-trois malades ont été traités par: chimioembolisation (n=14), ablation par radiofréquence (n=3), résection chirurgicale (n=1), sorafenib (n=4), et radioembolisation (n=1). Pour l'ensemble des malades, la concentration sérique médiane de l'AFP et de PIVKA-II à J0 était de 11.6 ng/ml (4.8 - 139.8 ng/ml) et de 416 mAU/ml (100.5 - 5894.25 mAU/ml), respectivement. Dans le groupe "malades traités", la concentration sérique de PIVKA-II a diminué de façon significative entre J0 et M2-3 [811 mAU/ml (100.5-11559.75) versus 292 mAU/ml (46.25 - 7391) ; $p = 0.031$]. Dans ce même groupe, aucune modification significative des concentrations sériques de l'AFP n'a été constatée entre J0 et M2-3 [18.9 ng/ml (4.8-392) versus 16.3 ng/ml (4.5-103) ; $p=0.831$]. Dans le groupe contrôle, non traité, aucune différence de concentrations sériques de l'AFP ou de PIVKA-II n'a été observée entre T1 et T2.

Conclusion : Nous avons constaté une diminution significative des concentrations sériques de PIVKA-II chez les malades traités pour un CHC. Ces résultats suggèrent que ce biomarqueur pourrait être utile pour le suivi des malades traités pour un CHC, particulièrement ceux ayant une concentration sérique de l'AFP normale.

CA-29 - Résultats à plus de 10 ans des résections chirurgicales pour Carcinome Hépatocellulaire sur foie sain

Laurenzi A. (1) ; Gelli M. (1) ; Azoulay D. (2) ; Adam R. (1) ; Castaing D. (3) ; Vibert E. (1)

(1) Centre Hépatato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (2) Service de Chirurgie Digestive et Hépatobiliaire, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (3) Centre Hépatato-Biliaire, APHP Hôpital Paul-Brousse, Villejuif

Introduction : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) sur foie strictement sain (A0F0) est une entité très rare dont la chirurgie est le traitement de référence. Cette étude a pour but d'identifier des facteurs pronostic de survie sans récurrence à 10 ans donc de guérison.

Patients et Méthodes : Entre 1967 et 2010, une cohorte de 81 (1/1 F/M – Age Moyen = $56 \pm 17,8$) patients porteurs d'un CHC sur foie sain (A0F0) ont été traité par résection hépatique dans un seul centre. Une analyse uni-variée puis multi-variée a été réalisé afin d'identifier parmi les facteurs cliniques, biologiques et histologiques habituelles ceux qui étaient prédictifs de survie sans récurrence (SSR) dans cette population où le recul minimal est de 5 ans. Une analyse des facteurs prédictifs de SRR à 10 ans a été effectuée chez les patients suivie plus de 10 ans.

Résultats : En préopératoire, le diamètre tumoral maximal (cm) était de $10 \pm 5,3$ avec un taux médian d'AFP ($\mu\text{g/L}$) de 9,5 (1-1138070). La tumeur était unique chez 63 patients (77%) et une thrombose portale tumorale était présente chez 15 patients (18%). Un traitement initial par chimioembolisation a été fait chez 30 patients (37%). La mortalité opératoire était de 1%. Trente et un patients (38%) ont eu un traitement adjuvant. Avec un suivie moyen est de $58 \pm 74,4$ mois, la survie sans récurrence à 5 et 10 ans était respectivement de 51% et 41%. L'invasion vasculaire (microscopique et/ou macroscopique) étaient le seul facteur prédictif de risque de récurrence (OR 3.4 95%IC 1,53-5,88; $p = 0.001$). 5 patients (6,1%) ont récidivé après 5 ans. Aucun facteur n'a été identifié comme facteur prédictif de survie dans la population suivie plus de 10 ans.

Conclusion : L'invasion vasculaire microscopique et/ou macroscopique est le seul facteur prédictif de risque de récurrence. La surveillance post-opératoire chez les patients qui présentent un CHC sur foie sain ne peut pas être arrêté après 5 ans de suivie.

CA-30 - L'adaptation précoce de la ribavirine chez les patients VHC naifs de génotype 1 traités par peginterféron ribavirine et sous exposés à la ribavirine à J0 est efficace et bien tolérée. Etude multicentrique française RIBAJUSTE

Loustaud-ratti V. (1) ; Maynard M. (2) ; Thevenon S. (3) ; Pradat P. (3) ; Rousseau A. (4) ; Gagnieu MC. (5) ; Alain S. (6) ; Deny P. (7) ; Tran A. (8) ; Dao MT. (9) ; Silvain C. (10) ; Schnee M. (11) ; Causse X. (12) ; Renou C. (13) ; Lunel F. (14) ; Picard N. (15) ; Zublena I. (16) ; Marquet P. (4) ; Trepo C. (17) ; Groupe RIBAJUSTE

(1) Fédération des Hépatites, CHU de Limoges, Limoges ; (2) Gastroentérologie et Hépatologie, CH de la Croix Rousse, Lyon ; (3) Crc du groupement hospitalier nord, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon ; (4) INSERM u-850, Université de Limoges (0), Limoges ; (5) Unité fonctionnelle de pharmacologie spécialisée laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, Hôpital Édouard Herriot, Lyon ; (6) UMR INSERM 1092/fr cnrs 145 geist, CHU de Limoges, Limoges ; (7) Immunité, Microenvironnement, Virus, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon - UMR INSERM 1052 CNRS 5286 CLB, Lyon ; (8) Pole digestif, CHU de Nice ; (9) Hépatogastro-nutrition, CHU de Caen ; (10) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Poitiers - Hôpital de la Milétrie, Poitiers ; (11) Service de Gastroentérologie et Hépatologie, CH Départemental, La Roche-sur-Yon ; (12) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier régional La Source, Orléans ; (13) Hôpital de jour, CH Hyères ; (14) Laboratoire de virologie, CHU d'Angers ; (15) UMR INSERM 850, Université de Limoges (0), Limoges ; (16) Drci de Lyon, Hospices Civils de Lyon ; (17) Service hépatologie et Gastroentérologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

Introduction : L'exposition pharmacologique à la ribavirine après la première dose (J0AUC0-4h) $>1755\mu\text{g.h/L}$ est prédictive de la réponse virologique soutenue (RVS) chez les patients porteurs d'une hépatite C et traités par peginterferon/ribavirin*. Le but de cette étude était d'évaluer le bénéfice clinique d'une adaptation précoce de la ribavirine chez des patients naifs porteurs d'une hépatite C de génotype 1 ayant une exposition à la ribavirine à J0 inférieure à ce seuil et traités par bithérapie.

Patients et Méthodes : Etude multicentrique randomisée contrôlée avec deux groupes parallèles ; groupe dose standard (DS) : peginterferon- $\alpha 2\text{a}$ $180\mu\text{g/semaine}$ et $1000\text{-}1200\text{mg/J}$ de ribavirine en fonction du poids pendant 48 semaines ; groupe dose adaptée (DA) : adaptation personnalisée de la dose de ribavirine grâce à un modèle Bayésien sur la base de l'exposition à J0 (J0AUC0-4h), si cette exposition à J0 est inférieure au seuil ($1755\mu\text{g.h/L}$).

Résultats : Deux cent vingt-six patients ont été randomisés, 111 dans le groupe DA et 115 dans le groupe DS, les deux groupes présentant des caractéristiques initiales similaires. Dans cette étude pragmatique, 5 patients n'ont jamais démarré le traitement, 4 n'ont pas fourni d'AUC à J0, 11 patients ont été perdus de vue avant S48, 17 sont sortis de l'étude avant S48 pour violation du protocole soit en lien avec le patient soit en lien avec l'investigateur, la sortie d'étude étant sans rapport avec des événements indésirables. L'analyse per protocole qui seule peut répondre à l'objectif principal (94 patients dans le groupe DA et 95 dans le groupe DS), montre un pourcentage de RVS plus important dans le groupe DA (62,5% vs 46,0%; $P=0,034$), la différence atteignant plus de 30% dans le sous-groupe de patients avec $\text{AUC0-4h} < 1755\mu\text{g.h/L}$ (63,4% vs 32,6%; $P=0,005$). En ITT et en considérant comme non répondeurs les 37 patients qui n'ont pas terminé l'étude pour les raisons indiquées ci-dessus, la différence de RVS entre les deux groupes n'atteignait pas la significativité (49,5% vs. 39,1%; $P=0,141$). Les concentrations résiduelles (C0) de RBV à S4 (analyse en ITT) étaient supérieures chez les patients présentant une RVS (2,06 vs 1,72 mg/L, $P=0,003$). A S8, des résultats semblables étaient observés (2,50 vs 1,75 mg/L, $P<0,001$). 46% des patients ayant une $\text{AUC0-4h} < 1755\mu\text{g.h/L}$ atteignaient une $\text{C0} > 2\text{mg/L}$ à S4 dans le groupe DA vs 22% dans le groupe DS ($p=0,018$). De même, pour l'objectif $\text{C0} > 2\text{mg/L}$ à S8 : 70% vs 33% ($p=0,001$). L'anémie était plus fréquente dans le groupe DA (70.3% vs. 47%, $P<.001$), mais la significativité ne

concernait que les anémies de grade 1 (51% vs 30%, $p=0.002$). Les arrêts de traitement et les diminutions de dose de ribavirine n'étant pas significativement différents entre les deux groupes.

Conclusion : L'adaptation précoce avant S1 de la posologie de la RBV sur la base de l'AUC0-4h réalisée à J0 permet d'améliorer la RVS de 30% chez les patients sous exposés (AUC0-4h < 1755 μ g.h/L) sans entrainer une toxicité hématologique significative. Cette stratégie simple pourrait être bénéfique aux patients qui n'ont pas d'accès aux nouveaux DAAs sans peginterféron.

CA-31 - Données de vraie vie pour la prise en charge du VHC : résultats issus d'une RCP dans un centre de référence

Portal I. (1) ; Darque A. (2) ; Borentain P. (1) ; Bourlière M. (3) ; Colson P. (4) ; Pierrefeu A. (2) ; Gerolami R. (1) ; Dhiver C. (5) ; Poizot-martin I. (6, 7) ; Vialettes B. (8) ; Botta Fridlund D. (1)

(1) Hépatogastroentérologie, Hôpital de la Timone, Marseille; (2) Pharmacie, Hôpital de la Conception, Marseille ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, Hôpital Saint-Joseph, Marseille ; (4) Infectiologie, Hôpital de la Timone, Marseille ; (5) Service des Maladies Infectieuses, Hôpital de la Conception, Marseille; (6) Service d'Immuno-Hématologie Clinique, Aix Marseille Université, APHP Hôpital Sainte Marguerite, Marseille ; (7) UMR 912 (sesstim), INSERM, Marseille ; (8) Comedims, Hôpital de la Conception, Marseille

Introduction : Les coûts des nouveaux antiviraux à action directe (AVD) ont conduit le gouvernement français à conditionner leur remboursement à une validation de la proposition thérapeutique par une RCP dans les centres de référence, dès l'initiation de traitement. Notre étude a évalué les données dans la vraie vie d'une cohorte de patients traités par AVD.

Patients et Méthodes : L'analyse a inclus toutes les mises sous traitement par AVD depuis leur disponibilité en France. Les données ont été recueillies par la pharmacie de mars à novembre 2014 puis avec un formulaire de demande informatisé dans le cadre des RCP obligatoires. Ce formulaire reprend les champs du modèle de l'Afep, ajoutant des items sur les coinfections virales. Il permet une extraction informatique des données sans nécessité de ressaisie et ni post-anonymisation. Le médecin et/ou la structure demandeurs ont adressé leur proposition à la RCP et reçu les avis RCP correspondants exclusivement par courrier électronique.

Résultats : Huit cent quarante-trois fiches ont été analysées sur les 936 validées lors de RCP. 572 demandes provenaient du CHU (68%) et 271 étaient extérieures au CHU (32%). Il s'agissait de 593 hommes (70%) et 251 femmes (30%) d'un âge moyen de 57,7 ans, 20 % des patients étaient co-infectés par le VIH, 1,5% étaient en bilan pré-transplantation hépatique dans la majorité des cas pour carcinome hépato cellulaire, et 3% en post transplantation hépatique. Les génotypes étaient répartis en G1 (n=194), G1a (n=200), G1b (n=162), G2 (n=36), G3 (n=136), G4 (n=99) , G5-6 (n= 5), non renseignés (n=11). La fibrose était F3 F4 pour 692 patients (82%). 39% des patients étaient naïfs de traitement, 61% étaient prétraités dont 9% après échec d'un traitement par AVD. Durée des traitements (w:semaines) et répartition des génotypes (G) :

AVD	12w	24w	G1	G1a	G1b	G2	G3	G4	G5	G6	NR
OBV + PTV/r + DSV	14				14						
OBV + PTV/r + DSV+ RBV	11			6	4			1			
OBV + PTV/r+ RBV	3							3			
SFV + DCV	51	64	44	5	8	3	45	10			
SFV + DCV+ RBV	9	18	11	4		1	10	1			
SFV + LDV	278	8	16	124	86	1	14	37	1	1	6
SFV + LDV+ RBV	94	21	11	42	22		33	5	1		1
SFV + SPV	99	4	55	6	19			23			
SFV + SPV+ RBV	0	1						1			
SFV+ RBV	34	69	43	1		30	23	5			1
SFV+ RBV+ Peg-INF	20	7	14	2			6	4	1		
Non traités				10	9	1	5	9	1		3

OBV:ombitasvir; PTV:paritaprevir/r; DSV:dasabuvir; RBV:ribavirine ; SFV:sofosbuvir; DCV:daclatasvir; LDV:ledipasvir; SPV:simeprevir. Parmi les 286 patients traités avant

décembre 2014, 241 (85%) ont présenté une RVS. Les RVS12 des patients traités après décembre 2014 seront présentés lors de la session de l'AFEF.

Conclusion : Grâce à cette RCP, les recommandations thérapeutiques ont été respectées malgré leur évolution rapide. Le recueil informatisé sur une fiche dédiée a facilité le fonctionnement de la RCP et permis une analyse rapide. Les résultats de notre cohorte en termes de RVS, attendus pour septembre 2015, pourront être confrontés à ceux des essais de phase III.

CA-32 - Efficacité élevée du grazoprévir/elbasvir chez les patients présentant une co-infection par le VHC de génotypes 1, 4 et 6 et le VIH : étude de phase III C-EDGE Coinfection

Katlama C. (1) ; Rockstroh JK. (2) ; Nelson M. (3) ; Lalezari J. (4) ; Mallolas J. (5) ; Bloch M. (6) ; Gail M. (7) ; Saag M. (8) ; Zamor P. (9) ; Orkin C. (10) ; Gress J. (11) ; Shaughnessy M. (11) ; Klopfer S. (11) ; Platt H. (11) ; Robertson M. (11) ; Sulkowski M. (12)

(1) Université Pierre et Marie Curie, Paris ; (2) Internal medicine, Hôpital Universitaire de Bonn, Bonn, Allemagne ; (3) Hiv and sexual health, Chelsea and Westminster Hospital, Londres, Royaume Uni ; (4) Clinical research, Quest Clinical Research, San Francisco, États-Unis ; (5) Hospital clinic, Université de Barcelone, Barcelone, Espagne ; (6) Clinical research unit, Holdsworth House Medical Practice, Darlinghurst, Australie ; (7) Hiv/infectious diseases, St Vincent's Hospital , Sydney, Australie ; (8) Infectious diseases, University of Alabama, Birmingham, États-Unis ; (9) Hepatology, Carolinas Medical Center, Charlotte, États-Unis ; (10) Hiv & hiv/hepatitis C research unit, Royal London hospital, Bart's Health NHS Trust, Londres, Royaume Uni ; (11) Merck & co. inc., MSD, Whitehouse Station, États-Unis ; (12) Infectious diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, États-Unis

Introduction : La bithérapie orale fixe de grazoprévir (GZR, MK-5172, 100 mg, inhibiteur de la protéase NS3/4) et d'elbasvir (EBR, MK-8742, 50 mg, inhibiteur de NS5A) constitue une thérapie antiHCV en prise une fois par jour hautement efficace et robuste sur le VHC, sans interféron ni ribavirine.

Patients et Méthodes : L'étude de phase III *C-EDGE Coinfection* évalue l'association de GZR/EBR pendant 12 semaines chez des patients co-infectés par VHC (génotype 1, 4 ou 6) , naïfs de traitement et par VIH non traités avec plus de 500 CD4/mm³ ou sous traitement ARV avec ARN VIH < 20 copies/ml. Le critère principal d'efficacité est la réponse virologique soutenue à 12 semaines de suivi (RVS12). Le profil de résistance HCV a été évalué chez tous les patients à l'inclusion ou en cas d'échec virologique. Une analyse phylogénétique a été réalisée pour différencier une rechute d'une réinfection. Ont été mesurés : l'adhérence par carnet électronique et mesure PK.

Résultats : Deux cent dix-huit patients ont été inclus ; 35 cirrhotiques ; 7 étaient naïfs d'ARV. Une RVS12 a été obtenue par 207/218 patients (95 %), dont 35/35 patients atteints de cirrhose. Chez les 11 patients ne présentant pas de RVS12, 4 étaient en échec thérapeutique pour des raisons autres que l'échec virologique et 7 patients en échec virologique : rechute (n=5;2,3 %), réinfection (n=2) (Tableau 1). Deux des 5 rechutes, avaient à l'inclusion un variant NS5A résistants présentant une diminution supérieure à 5 fois de la sensibilité à l'EBR *in vitro* (L31M, Y93S). La tolérance a été bonne avec la survenue d'EI graves chez 2/218 patients (0,9 %). L'adhésion au traitement a été supérieure à 90 % dans la population totale, incluant les patients en échec virologique. Il n'a pas été observé de différence dans les paramètres PK chez les patients qui présentaient ou non une RVS à la semaine 12.

	Total (N = 218†)	GT1a (N = 144)	GT1b (N = 44)	GT4 (N = 28)
SVR12*				
n/N	207/218	136/144	42/44	27/28
%	95,0%	94,4%	95,5%	96,4%
IC à 95 %	91,2 ; 97,5	89,3 ; 97,6	84,5 ; 99,4	81,7 ; 99,9
Perdus de vue ou arrêt non lié à l'échec virologique**				
Rechute‡	5	4	0	1
Réinfection	2	1	1	0

* Taux d'ARN VHC déterminé à l'aide du test COBAS TaqMan v2.0 (limite inférieure de quantification < 15 UI/ml).

†FAS (*Full Analysis Set*) : tous les patients ayant reçu au moins une dose de GZR/EBR.

Conclusion : Un traitement de 12 semaines par l'association fixe GZR/EBR a conduit à une guérison de l'HCV chez plus de 95% des patients co-infectés VIH/VHC de génotype 1, 4 ou 6, quelque soit le stade de fibrose avec un profil de tolérance favorable.

CA-33 - Traitement des patients présentant une infection chronique virale C de génotype 4 ou 5 par l'association Lédipasvir/Sofosbuvir

Abergel A. (1) ; Loustaud Ratti V. (2) ; METIVIER S. (3) ; Jiang D. (4) ; Kersey K. (5) ; Knox SJ. (5) ; Pang PS. (5) ; Subramanian M. (5) ; Nicolas C. (1) ; Samuel D. (6) ; Asselah T. (7)

(1) Service de Médecine Digestive et Hépatobiliaire, CHU Estaing, Clermont-Ferrand ; (2) Hépatogastroentérologie, Hôpital Dupuytren, Limoges ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de Purpan, Toulouse ; (4) Biométrie, Gilead Sciences, Foster City, États-Unis ; (5) Recherche clinique, Gilead Sciences, Foster City, États-Unis ; (6) Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (7) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Introduction : Le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype (GT) 4, et de GT5 plus particulièrement, ont été moins étudiés que le VHC de GT 1 à 3. À travers le monde, on estime que le VHC de GT4 représente entre 8 et 13 % des infections et environ 1 % pour le VHC de GT5. Les plus fortes proportions de VHC de GT4 et de GT5 sont observées dans les pays à faible revenu : le VHC de GT4 est essentiellement trouvé en Afrique et au Moyen-Orient et le VHC de GT5 principalement en Afrique du Sud. Les objectifs de cette étude pilote réalisée en France étaient d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'association Lédipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) chez des patients présentant une infection VHC de GT4 ou de GT5.

Patients et Méthodes : Des patients naïfs de traitement ou déjà traités présentant une infection chronique virale C de GT4 ou de GT5 ont été recrutés dans 5 sites en France pour recevoir 12 semaines de LDV/SOF (90 mg/400 mg par jour). Le critère principal d'évaluation était le taux de réponse virologique soutenue à 12 semaines post-traitement (RVS12) et les critères secondaires d'évaluation étaient la RVS4 et la RVS24.

Résultats : Quarante-quatre patients infectés par le VHC de GT4 et 41 patients infectés par le VHC de GT5 ont été inclus. Soixante-quatre pourcent des patients GT4 étaient des hommes âgés de 51 ans en moyenne, 50 % étaient déjà été traités et 18 % présentaient le génotype IL28B CC ; 23 % avaient une cirrhose compensée à J0 et 70 % possédaient un taux d'ARN du VHC pré-thérapeutique $\geq 800\,000$ UI/mL. Dans le groupe de patients GT5, 51 % étaient des hommes âgés de 63 ans en moyenne, 49 % avaient déjà eu un traitement antiviral VHC et 46 % avaient un génotype IL28B CC ; 22 % avaient une cirrhose compensée et 85 % possédaient un taux d'ARN du VHC $\geq 800\,000$ UI/mL à l'inclusion. Les taux de RVS12 sont indiqués dans le tableau. Les événements indésirables (EI) les plus fréquents (touchant plus de 10 % des patients) étaient l'asthénie, les céphalées et la fatigue. La plupart des EI étaient légers ou modérés, et aucun n'a entraîné un arrêt du traitement. Un patient a présenté un événement indésirable grave de type aggravation d'une dépression préexistante, considérée comme non liée au médicament à l'étude.

Taux de RVS12 (% , n/N) après LDV/SOF dans l'infection VHC de GT4 et de GT5

	GT4	GT5
Global	93 (41/44)	95 (39/41) ^a
Naïfs de traitement	96 (21/22)	95 (20/21) ^a
Déjà traités	91 (20/22)	95 (19/20)
Cirrhose	100 (10/10)	89 (8/9)
Pas de cirrhose	91 (31/34)	97 (31/32)

à 1 patient perdu de vue

Conclusion : Le traitement du VHC de type 4 et 5 par l'association Lédipasvir/Sofosbuvir, sans ribavirine ni interféron, administré sous la forme d'un comprimé combiné à dose fixe une fois par jour pendant 12 semaines, a conduit à des taux élevés de RVS12 : 93 et 95 % chez

les patients infectés respectivement par le VHC de GT4 et GT5. Ces bons résultats ont été obtenus aussi bien chez les patients naïfs ou déjà traités, cirrhotiques ou non. Ce traitement a été bien toléré et constitue donc une option thérapeutique simple et efficace à administration entièrement orale pour ces patients.

CA-34 - Traitement de l'hépatite C par les nouveaux antiviraux d'action directe (AAD) : Déroulement et résultats des traitements dans la vraie vie à l'île de la Réunion

Cuissard L. (1) ; Wartel G. (2) ; Angele M. (3) ; Chaye H. (4) ; David F. (5) ; Pellet G. (1) ; Audin - Mamlouk H. (1) ; Garnier PP. (6) ; Favre O. (6) ; Kwiatek S. (7) ; Lagrange-Xelot M. (8) ; Camuset G. (9) ; Borgherini A. (9) ; Rougier D. (10) ; Leroux G. (11) ; Belon G. (1)

(1) Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Gabriel Martin, Saint-Paul, Réunion ; (2) Service Immunologie Clinique, CH. Félix Guyon, Saint-Denis, Réunion ; (3) Pharmacie, centre hospitalier Gabriel Martin, Saint-Paul, Réunion ; (4) Pharmacie, CH. de St-Pierre, Saint-Pierre, Réunion ; (5) Pharmacie, CH. Félix Guyon, Saint-Denis, Réunion ; (6) Service de Gastroentérologie, CH. Félix Guyon, Saint-Denis, Réunion ; (7) Service Gastroentérologie, CH. de St-Pierre, Saint-Pierre, Réunion ; (8) Service de maladies infectieuses, CH. Félix Guyon, Saint-Denis, Réunion ; (9) Maladies infectieuses, CH. de St-Pierre, Saint-Pierre, Réunion ; (10) Service Gastroentérologie, Groupe hospitalier Est Réunion, Saint-Benoît, Réunion ; (11) Hépatogastroentérologie, Cabinet Médical, Saint-Louis, Réunion

Introduction : Il existe très peu de données sur le traitement de l'hépatite C à la Réunion. Un seul travail antérieur avait montré que, dans l'Ouest de l'île, 42 % des patients porteurs du VHC avaient été traités avant l'arrivée des AAD, mais la proportion de patients guéris n'avait pas été isolée. L'objectif du travail actuel était d'évaluer le déroulement et les résultats des traitements comportant un ou plusieurs des nouveaux AAD chez les patients réunionnais et de les comparer aux recommandations et aux données de la littérature.

Patients et Méthodes : Etude multicentrique rétrospective : Tous les patients traités pour hépatite C avec au moins un des nouveaux AAD (Sofosbuvir (SOF), Daclatasvir(DAC), Simeprevir (SIM), Sofosbuvir + Ledipasvir (HAR), Paritaprevir-ombitasvir (2D) +/- Dasabuvir (3D)), traités entre début 2014 et le 15 avril 2015 ont été inclus. Les données ont été recueillies de façon anonyme auprès des hépatogastro-entérologues et infectiologues, privés ou hospitaliers, prenant en charge les patients et l'exhaustivité a été vérifiée par comparaison au nombre de traitements délivrés par les pharmacies des établissements de soins suivants : CHU Nord à Saint Denis, CHU Sud à St Pierre, groupe hospitalier Est à St Benoit et CH Gabriel Martin (CHGM) pour l'Ouest à St Paul.

Résultats : Cent trente-trois patients (87 hommes d'âge moyen 57 ans (+/- 8) et 46 femmes d'âge moyen 60 ans (+/- 10)) ont été traités au CHU Nord (n=38), au CHU Sud (n=49), au CHGM dans l'Ouest (n=39) ou dans l'Est (n=9). Le traitement a été débuté en 2014 (106 patients) ou en 2015 (n=27). Les patients pré-traités (environ 1 patient sur 2) avaient reçu dans 25% des cas une trithérapie avec IP. La répartition des génotypes était : 63 % de G1 (sous type non précisé = 14%, 1a = 40%, 1b = 46 % des cas), 10 % de G2, 18% de G3 et 9 % de G4. 91 % des patients ont été traités en raison d'une fibrose F3 ou F4 (58 % de F4) et 9 % pour manifestations extra hépatiques, co-infection ou récurrence post transplantation. Pour les génotypes 1, les schémas utilisés étaient surtout SOF-SIM et SOF-DAC en 2014 (15 % de schémas SOF-PR/R), alors que HAR était utilisé pour 90% des traitements débutés en 2015. Pour le G2, tous les patients ont été traités par SOF-Ribavirine(RBV). Pour les G3, l'association SOF-DAC était la plus utilisée. Au moment de la rédaction de ce résumé, la RVS 12, disponible pour 51 patients, était obtenue pour 46 (90,2 %). Pour les 5 patients sans RVS 12 : 4 avaient eu un traitement incomplet (2 arrêts pour EI dont un lié à l'IF et 1 pour non observance, 1 décès précoce de complication de cirrhose) et le dernier une rechute après un schéma SOF-RBV pour cirrhose Child B-G1. Aucun des 4 patients vivants sans RVS12 n'avait eu de traitement par antiNS3/4 ou anti NS5a. Les données complémentaires sur la RVS 12 seront disponibles prochainement.

Conclusion : Le traitement de l'hépatite C par les nouveaux AAD à l'île de la Réunion est fait, de façon multicentrique, dans le respect des recommandations, montre un taux préliminaire

de RVS12 supérieur à 90%. Il semble apparaître une modification des schémas thérapeutiques entre 2014 et 2015 pour le génotype 1. Les échecs ont été liés 4 fois/5 à des traitements incomplets et ne devraient pas poser de problème pour le retraitement.

CA-35 - Analyse comparées des cinétiques virale du VHC par modélisation mathématique : le temps de guérison virologique sous sofosbuvir-daclatasvir, sofosbuvir-simeprevir et sofosbuvir-ledipasvir est similaire

Halfon P. (1, 2) ; Canini L. (3, 4) ; Graw F. (5) ; Uprichard SL. (3) ; Araujo ES. (6) ; Penaranda G. (7) ; Coquet E. (8) ; Riso A. (9) ; Renou C. (10) ; Bourlière M. (11) ; Cotler SJ. (3) ; Dahari H. (3, 12)

(1) Laboratoire, Laboratoire ALPHABIO, Marseille ; (2) Infectiologie, Hôpital Européen Marseille, Marseille ; (3) Division of hepatology, Loyola University Hospital, Maywood, États-Unis ; (4) Centre for immunology, The University of Edinburgh, Edimbourg, Royaume Un i ; (5) Center for modeling and simulation in the biosciences, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg BioQuant, Heidelberg, Allemagne ; (6) Hospital das clinicas, Fundação Faculdade Medicina, São Paulo, Brésil ; (7) biostatistiques, Laboratoire Alphabio - Site Européen, Marseille ; (8) Pharmacie, Hôpital Européen Marseille, Marseille ; (9) Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-Joseph, Marseille ; (10) Hôpital de jour, CH Hyères, Hyères ; (11) Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, Hôpital Saint-Joseph, Marseille ; (12) Theoretical biology & biophysics group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, États-Unis

Introduction : Plusieurs antiviraux à action direct (AAD) sont aujourd'hui à disposition et permettent d'obtenir un taux de réponse virale soutenue (RVS) de plus de 90% chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). Nous avons analysé, dans cette étude, les cinétiques virales précoces par modélisation mathématique afin de comparer le temps « guérison virologique » (i.e. <1 copie virus et <1 cellule infectée dans l'organisme) chez des patients VHC traités par sofosbuvir-daclatasvir, sofosbuvir-simeprevir ou sofosbuvir-ledipasvir

Patients et Méthodes : Cinquante-huit patients de trois centres ont été inclus dans cette étude. Tous les patients étaient traités pendant une durée de 12 semaines par sofosbuvir avec ledipasvir chez 20 (34%) patients, simeprevir chez 19 (33%), et daclatasvir chez 19 (33%). Les charges virales du VHC étaient déterminées par la technique Cobas Taqman HCV Test v2.0 (Roche Diagnostics France ; limite de quantification 15 UI/ml). Les charge virales étaient mesurées à J0, au deuxième jour de traitement, puis aux semaines 2, 4, 6, 8, et 12, et enfin quatre semaines en post-traitement (RVS4) (les charges virales à 12 semaines post-traitement sont en cours d'analyse). La modélisation mathématique a été utilisée pour prédire la durée de traitement pour atteindre la « guérison virologique ».

Résultats : Une RVS4 a été observée chez l'ensemble des patients en dehors d'un patient rechuteur. L'âge moyen était de 60±11 ans, 30 (53%) étaient hommes, 49 (86%) avaient un génotype 1, 5 (9%) étaient coinfectés par le VIH, 50 (88%) avaient une fibrose significative (≥F2) et 48 (84%) une cirrhose. A S2, la charge virale était détectable mais inférieure à 15 UI/ml chez 49% des patients et la charge virale était indétectable chez 29% des patients. A S4, la charge virale était détectable mais inférieure à 15 UI/ml chez 89% des patients et la charge virale était indétectable chez 76% des patients. A S6, la charge virale était détectable mais inférieure à 15 UI/ml chez 100% des patients et la charge virale était indétectable chez 93% des patients. La modélisation indiquait que la durée médiane de traitement pour obtenir une « guérison virologique » était de 10 semaines (min-max 6-15) et que 43% des patients avaient négativé la charge virale après six semaines, 30% après 8 semaines, 13% après 10 semaines, 12% après 12 semaines, et enfin 2% après 15 semaines.

Conclusion : La modélisation indique que 92% des patients dont la charge virale était inférieure à 15 UI/ml à la deuxième semaine (n=24) de traitement pouvaient bénéficier d'une durée de traitement réduite à six semaines. De même, les patients dont la charge virale était inférieure à 15 UI/ml à la quatrième semaine (n=23), avaient atteint la phase de guérison après 6 semaines dans 4% des cas, 8 semaines dans 70% des cas et 10 semaines dans 26% des cas. La durée habituelle de traitement de 12 semaines aurait finalement été requise pour

seulement 10% (n=6) des patients. Il est intéressant de noter que le patient rechuteur aurait été « guéri » après un traitement administré pendant 15 semaines, soit trois semaines supplémentaires de sofosbuvir+ledipasvir. Enfin, les résultats indiquent que les trois schémas thérapeutiques étudiés sont similaires en termes de délai de négativation virale et que la durée du traitement pourrait être individualisée à l'aide de la cinétique virale précoce.

CA-36 - Modélisation mathématique de la cinétique virale VHC précoce et optimisation de la durée et du coût des traitements par antiviraux directs (ADD)

Halfon P. (1, 2) ; Canini L. (3, 4) ; Graw F. (5) ; Uprichard SL. (3) ; Araujo ES. (6) ; Penaranda G. (7) ; Coquet E. (8) ; Riso A. (9) ; Renou C. (10) ; Bourlière M. (11) ; Cotler SJ. (3) ; Dahari H. (3, 12)

(1) Laboratoire, Laboratoire Alphabio, Marseille ; (2) Infectiologie, Hôpital Européen Marseille, Marseille ; (3) Division of hepatology, Loyola University Hospital, Maywood, États-Unis ; (4) Centre for immunology, The University of Edinburgh, Edimbourg, Royaume Uni ; (5) Center for modeling and simulation in the biosciences, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg BioQuant, Heidelberg, Allemagne ; (6) Hospital das clinicas, Fundação Faculdade Medicina, São Paulo, Brésil ; (7) biostatistiques, Laboratoire Alphabio - Site Européen, Marseille ; (8) Pharmacie, Hôpital Européen Marseille, Marseille ; (9) Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-Joseph, Marseille ; (10) Hôpital de jour, CH Hyères, Hyères ; (11) Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, Hôpital Saint-Joseph, Marseille ; (12) Theoretical biology & biophysics group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, États-Unis

Introduction : La majorité des études thérapeutiques récentes a permis de retrouver, avec les ADD, un taux de réponse virologique soutenue (RVS) de plus de 90% après 12 à 24 semaines de traitement chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC). Ce taux élevé de RVS permet d'émettre l'hypothèse que la négativation de la charge virale puisse survenir rapidement après l'instauration du traitement antiviral. Le but de cette étude était de modéliser les cinétiques virales précoces afin de prédire le temps de négativation de la charge virale et de réduire ainsi la durée du traitement et donc son coût.

Patients et Méthodes : Trente-sept patients infectés par le VHC étaient inclus dans trois centres français de référence sur le VHC (Hôpital Européen, Hôpital Saint Joseph, Marseille, Hôpital d'Hyères). L'ensemble des patients étaient traités par Sofosbuvir + Simeprévir (n=18) ou Sofosbuvir + Daclatasvir (n=19). Les charges virales du VHC étaient dosées pendant le traitement à J0, J2, S2, S4, S6, S8 et S12, puis à S4 et S12 en post-traitement. Un modèle mathématique biphasique standard était utilisé pour prédire le temps de négativation de la charge virale.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 60±11 ans, 17 (46%) étaient des hommes, 31 (84%) avaient un génotype 1, 4 (11%) étaient co-infectés par le VIH, 30 (83%) avaient une fibrose sévère (≥F3) et 21 (58%) avaient une cirrhose (F4). Tous les patients présentaient une RVS à S4 et S12 en post-traitement. Au cours du traitement, la charge virale était inférieure à 15 UI/ml chez 46% des patients à S2 et chez 87% des patients à S4. La modélisation indiquait que le temps moyen nécessaire pour négativer la charge virale était de 7,9 semaines [IC 95% : 6,2-10,6 semaines]. Aucune association significative n'était détectée entre le temps de négativation de la charge virale et le type de traitement, les caractéristiques des patients, ni les paramètres de la cinétique virale.

Conclusion : Le modèle mathématique utilisé a permis de montrer que les patients dont la charge virale était négative à la deuxième semaine de traitement (n=15) pouvaient bénéficier d'une durée de traitement de 6 semaines ; de même les patients dont la charge virale était négative à la quatrième semaine de traitement (n=15) pouvaient bénéficier d'une durée de traitement de 10 semaines. Ce constat se traduit, au niveau financier, par une économie d'environ 2 million d'euros pour 100 patients traités en France. La validation de ces résultats sur des études prospectives pourrait modifier le paradigme du traitement du VHC par antiviraux directs.

CA-37 - Adapter l'éducation thérapeutique à l'ère des antiviraux directs : regard des patients

Hilleret MN. (1) ; Baudrant M. (2) ; Guillot M. (3) ; Dubosc A. (4) ; Muller N. (5) ; Nana J. (5) ; Froissart B. (6) ; Zarski JP. (7) ; Leroy V. (8)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble - Albert Michallon, INSERM U823 ; (2) Pôles digidune et pharmacie, CHU de Grenoble, équipe themas, timc/imag, UMR cnrs 5525, CHU A.Michallon, Grenoble ; (3) Prométhée alpes réseau, Maison des Réseaux Sud Isère, Saint-Martin-d'Hères ; (4) Clinique universitaire d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, La Tronche ; (5) Clinique universitaire d'Hépatogastroentérologie, CHU Albert Michallon, Grenoble ; (6) 38000 Grenoble, Cabinet Hépatogastroentérologie, Grenoble ; (7) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble - Albert Michallon, Grenoble ; (8) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, Grenoble

Introduction : Les nouvelles modalités de traitement de l'hépatite chronique C par les antiviraux directs (AVD) sont associées à une réduction des effets indésirables (EI) attendus, des durées courtes de traitement et une exigence d'observance optimum ayant entraîné une modification de l'accompagnement proposé en éducation thérapeutique (ETP) du patient. L'objet de cette étude visait à analyser, chez des patients bénéficiant de ces nouvelles thérapies et d'un suivi en ETP dans le cadre d'un programme autorisé par l'ARS, leurs représentations de la maladie hépatique et du traitement antiviral ainsi que leurs attentes en matière d'accompagnement.

Patients et Méthodes : Une enquête exploratoire prospective a été réalisée durant 5 semaines auprès de tous les patients ayant bénéficié des AVD par un auto-questionnaire conçu par une équipe pluri-professionnelle. Ce questionnaire intégrait un descriptif du profil des patients puis les données suivantes : sources d'information, représentation de la maladie et des AVD, délai de mise en place du traitement, qualité de l'information, points positifs et manques de l'accompagnement, changements de comportements induits. L'analyse qualitative a été réalisée par 3 professionnels indépendamment.

Résultats : L'étude a concerné 82 patients : 64.6% d'homme, âgés en moyenne de 57.5 ans, délai moyen entre le diagnostic et le traitement par AVD de 16.7 années et ayant bénéficiés en moyenne de 2.1 traitement (1 à 6 traitements réalisés). 37,8% des patients avaient suivis un enseignement supérieur. 70,7% des patients avaient une activité professionnelle, 8.6 % sans emploi et 19.7% retraités. 26,2% des patients vivaient seuls. La source d'information majoritaire était internet (52.3%). Le délai d'instauration de traitement était jugé comme adapté par la majorité des patients (89%), le délai moyen sur la période de 9 mois précédant l'enquête était de 61.8 jours. 67,1% des patients percevaient leur maladie comme sévère (F3 ou F4) et 59.7% avaient terminés la prise des AVD. Les thématiques par ordre de fréquence citées par les patients étaient : *pour la maladie du foie*, notion d'évolutivité et gravité (cirrhose) sans explicitation, maladie virale, perception d'un bon niveau de connaissance; *pour les représentations et le vécu des AVD* : révolution, espoir, confortable, efficace, le coût excessif et la présence d'EI. Les actions d'accompagnement perçues comme aidantes : explications claires et précises, posture d'écoute active et disponibilité, co-construction des modalités de l'observance. Les attentes non satisfaites étaient : mieux comprendre l'action des médicaments, ne pas minimiser les EI, commenter l'impact des résultats d'analyses et l'avenir de leur maladie hépatique. Au décours de l'accompagnement, 62.9 % des patients désiraient modifier leur hygiène de vie et 41.9 % réalisait ce changement de comportement. Les non-dits en consultation sont : asthénie, sexualité. Les patients plébiscitaient majoritairement une action d'ETP individuelle.

Conclusion : A l'ère des AVD, l'ETP conserve une place de choix et doit continuer sa mutation pour s'adapter aux nouveaux besoins exprimés par les patients dont une prise en compte des

EI, et un renforcement des actions éducatives centrées sur la maladie hépatique et son devenir impactant l'avenir du patient.

CA-38 - Retraitement par sofosbuvir et simeprevir de patients qui sont en échec d'un traitement antérieur contenant un inhibiteur de NS5A

Hézode C. (1) ; Chevaliez S. (2) ; Scoazec Borghi G. (1) ; Soulier A. (2) ; Varaut A. (1) ; Bouvier-Alias M. (2) ; Ruiz I. (3) ; Mallat A. (4) ; Feray C. (1) ; Pawlotsky JM. (5, 6)

(1) Hépatologie et Gastroentérologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (2) Bactériologie - Virologie - Hygiène, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (3) INSERM U955, Henri Mondor, Créteil ; (4) Service d'Hépatologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (5) Service Bact. Viro. Hygiène, Hôpital Henri Mondor, Créteil; (6) U955, INSERM, Créteil

Introduction : L'échec d'un traitement antiviral oral contenant un AVD est généralement associé à la sélection de virus variants résistants. Alors que les variants NS3 disparaissent progressivement au cours du temps en étant remplacés par le virus sauvage, les variants NS5A persistent. Bien qu'il n'y ait aucune donnée, il est recommandé de traiter les patients en échec d'un inhibiteur de NS5A par une combinaison SOF/SMV pour prévenir la résistance croisée avec les inhibiteurs de NS5A.

Patients et Méthodes : Seize patients (âge moyen : 54 ans) infectés par un génotype 1 (1a: n=11; 1b: n=3) ou 4 (n=2) avec une fibrose sévère (n=7) ou une cirrhose compensée (n=9) pré-traités par DCV/PegIFN/RBV (n=13) ou DCV/ASV/PegIFN/RBV (n=3) ont été inclus dans cette étude pilote. Ils ont été traités par SOF/SMV sans RBV pendant 12 semaines. La charge virale VHC a été mesurée par HCV Abbott *Real Time* Assay (limite de quantification/détection : 12 UI/ml). Un séquençage direct pour évaluer la résistance NS3 et NS5A a été réalisé avant l'instauration du traitement par SOF/SMV.

Résultats : Au moment de l'analyse, le taux de RVS12 qui était analysable chez 15 patients était de 87% (13/15). Une rechute a été observée chez 2 patients qui étaient cirrhotiques et infectés par un génotype 1a. Un patient avait une cirrhose compensée mais avancée (fibroscan : 33 kPa; albumine : 32 g/L; plaquettes : 76000/ μ L). L'autre avait déjà reçu à un inhibiteur de NS3 (ASV). Parmi les 12 patients qui avaient un variant NS5A, 83% avaient une RSV12. Chez les 2 patients en échec, les variants M28T et L31M ont été trouvés. Parmi les 8 patients qui avaient un variant NS3, 75% avaient une RVS12. Chez les 2 patients en échec, les variants R155K, Q80K et V170L ont été trouvés. Toutes ces mutations (NS3 et NS5A) avaient un haut niveau de résistance in vitro.

Conclusion : La combinaison SOF/SMV pendant 12 semaines est très efficace chez les patients en échec d'un inhibiteur de NS5A. Cependant, 2 rechutes ont été observées, incluant un patient avec une cirrhose compensée avancée et un patient déjà exposé à un inhibiteur de NS3. Ces résultats démontrent le concept de retraiter les patients en échec d'un inhibiteur de NS5A par une association sofosbuvir et inhibiteur de la protéase, comme le simeprevir. Cependant les patients les plus difficiles doivent bénéficier, en plus du changement de classe thérapeutique, de l'ajout de la RBV et/ou d'une durée de 24 semaines.

CA-39 - Comparaison de 8 versus 12 semaines de traitement chez les patients naïfs de Génotype 1 recevant 2 antiviraux directs avec ou sans ribavirine: une méta-analyse

Di Martino V. (1) ; Cervoni JP. (1) ; Richou C. (1) ; Weil D. (1) ; Abergel A. (2) ; Asselah T. (3) ; Thevenot T. (1)

(1) Service d'Hépatologie, CHU Jean Minjoz, Besançon ; (2) Médecine Digestive, CHU Estaing, Clermont-ferrand ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Introduction : Raccourcir la durée du traitement de l'hépatite C est censé améliorer la compliance et réduire les coûts. Chez les patients de génotype 1 (G1) une durée courte de traitement (8 semaines au lieu de 12) a été testée pour des patients réputés faciles à traiter (naïfs, non cirrhotiques), et les différences non significatives observées dans certaines études peuvent s'expliquer par un nombre limité de patients étudiés. Les objectifs de cette méta-analyse étaient de comparer les durées de traitement de 8 vs 12 semaines avec une puissance suffisante, et d'étudier l'intérêt de la ribavirine (RBV) dans ce contexte.

Patients et Méthodes : Tous les essais randomisés de phase II et de phase III, ayant inclus des patients G1 naïfs non cirrhotiques et ayant comparé 8 vs. 12 semaines de traitement ont été incluses. Toutes les combinaisons d'AVD ont été analysées ensemble. Les méta-analyses ont utilisé des modèles à effets fixes avec comme critère de jugement la différence de RVS12 (ajustée sur le poids respectif des études).

Résultats : Quatre essais randomisés ayant inclus 1142 patients G1 naïfs non cirrhotiques ont été sélectionnés pour cette méta-analyse. La distribution des combinaisons d'AVD était la suivante: simeprevir (SIM) + sofosbuvir (SOF) (OPTIMIST-1, n=218), grazoprevir (GPV) + elbasvir (EBV) (C-WORTHY parties B & C, N=219), et ledipasvir (LDV) + SOF (LONESTAR et ION-3, N=705). Globalement, les taux de RVS12 étaient de 92,9% pour 12s avec RBV, 96,2% pour 12s sans RBV, 92,2% pour 8s avec RBV, et 91,6% pour 8s sans RBV. En groupant les bras avec ou sans RBV, la durée de 12s était associée à un taux supérieur de RVS (Δ RVS = +3,62%; IC à 95%: 0,66 à 6,66%, p=0,016). Un résultat similaire était observé dans l'étude restreinte aux bras sans RBV (Δ RVS=+3,77%; IC 95%: 0,13 à 7,41%, p=0,042). Chez les patients recevant la RBV, la comparaison de la durée a été étudiée uniquement dans C-WORTHY (partie B) et la différence n'était pas significative. La comparaison de 8s avec RBV vs. 12s sans RBV a montré un gain de SVR de 2,87% avec 12s, mais la différence n'était pas significative, ce qui suggère que la RBV pourrait être utilisée pour raccourcir la durée du traitement. Bien qu'il n'y ait pas d'hétérogénéité dans les méta-analyses, des différences étaient observées entre les combinaisons d'AVD: les gains de RVS étaient plus élevés pour 12s avec l'association SIM+SOF (+11,89%), comparée à GPV+EBV (+5,77%) ou SOF+LDV (+1,32%).

Conclusion : Chez les patients G1 naïfs non cirrhotiques, un taux plus élevé de RVS est obtenu avec 12 semaines de traitement comparées à 8 semaines. Cependant, 8 semaines de traitement pourraient être suffisantes pour l'association SOF+LDV ou pour d'autres combinaisons associées à la RBV. L'impact sur la RVS de la charge virale initiale, du sous-type et des variants résistants, reste à étudier pour tous les combinaisons.

CA-40 - Sécurité et tolérance du Daclatasvir plus Sofosbuvir chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 après échec d'un traitement antérieur par IP dans le cadre de l'ATU de cohorte Daclatasvir

Bourlière M. (1) ; Bailly F. (2) ; Boyer N. (3) ; Metivier S. (4) ; De Lédighen V. (5) ; Moussalli J. (6) ; Coilly A. (7) ; Tran A. (8) ; Guyader D. (9) ; Pageaux GP. (10) ; Bernard-chabert B. (11) ; D'alteroche L. (12) ; Guillemard C. (13) ; Grando-lemaire V. (14) ; Bernard PH. (15) ; Leroy V. (16) ; Silvain C. (17) ; Fedchuk L. (18) ; Filipovics A. (18) ; Bennai Y. (18) ; Bronowicki JP. (19)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, Hôpital Saint-Joseph, Marseille ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de l'Hotel Dieu, Lyon ; (3) Service d'Hépatologie, H. Beaujon, Clichy ; (4) Unité d'Hépatologie et de Gastroentérologie, CHU de Purpan, Toulouse ; (5) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital du Haut Lévêque, Pessac ; (6) Service d'Hépatologie, Centre hospitalier La Pitié Salpêtrière, Paris ; (7) Centre Hépatobiliaire, APHP Hôpital Paul-Brousse, Villejuif ; (8) Pôle de référence - Hépatite C, CHU de Nice - L'archet II, Nice ; (9) Service des Maladies du Foie, CHU Pontchaillou, Rennes ; (10) Service d'Hépatogastroentérologie et Transplantation, CHU de Saint-Eloi, Montpellier ; (11) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Robert Debré, Reims ; (12) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Tours - Trousseau, Tours ; (13) Hépatogastroentérologie, CHU de Caen, Caen ; (14) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Jean Verdier, Bondy ; (15) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint André, Bordeaux ; (16) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, Grenoble ; (17) Laboratoire Inflammation, Tissus Epithéliaux et Cytokines, INSERM EA4331, Université de Poitiers, Poitiers ; (18) Recherche et développement, Bristol-Myers Squibb, Rueil-Malmaison ; (19) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpitaux de Bradois - CHU Nancy, Vandoeuvre-lès-nancy

Introduction : L'association daclatasvir (DCV)/sofosbuvir (SOF) avec ou sans ribavirine (RBV) pendant 24 semaines montre un taux de réponse virologique soutenue (RVS) élevé chez les patients prétraités infectés par le VHC de génotype 1 (GT1). Le but de cette analyse est de rapporter la RVS 12 des patients GT1 en échec à un traitement par inhibiteurs de protéases (IP) dans le cadre de l'Autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

Patients et Méthodes : Entre mars et octobre 2014, 221 centres français ont bénéficié de l'accès précoce au DCV. Tous les patients ont reçu DCV + SOF pendant 12 ou 24 semaines, avec ou sans RBV à la discrétion du médecin.

Résultats : Huit cent trente-huit patients ont été traités dont 81% étaient cirrhotiques: 69% d'hommes, âge médian 56 ans (30-82 ans), 12% co-infectés par le VIH, de génotype GT1a 57% et GT1b 39% et. Le score Child Pugh était A pour 93% des patients, B pour 6%, C pour 1%. L'ARN-VHC médian était de 6,04 (1,40 ; 8,40) log UI/ml, la numération plaquettaire de 137,0 x10⁹/l (30-615) et l'albumine de 40,0 g/l (18-52). 19% et 81% des patients ont reçu DCV + SOF avec ou sans RBV, respectivement. La durée de traitement était de 12 semaines pour 7 % des patients, de 24 semaines pour 49% et indisponible pour 44% des patients en cours de traitement. 95% des patients traités ont reçu le DCV à la dose de 60 mg/j. La RVS12 était obtenue dans 97% (211/218) des cas. Chez les patients cirrhotiques traités 12 semaines avec ou sans RBV, 89% et 100 % d'entre eux ont obtenu une RVS12 respectivement. Chez les patients cirrhotiques traités 24 semaines, la SVR12 était obtenue chez 100 % des patients ayant reçu DCV+SOF+RBV et chez 96% sans RBV. Les raisons d'arrêt de traitement précoces étaient : événement indésirable (n = 3), décès (n = 1), contre-indication (n = 1), décision du patient (n = 5), raison inconnue (n = 1), patient perdu de vue (n = 1) et échec du traitement (n = 1).

Le tableau ci-dessous montre les résultats intermédiaires chez les patients sans transplantation hépatique ayant un recul de 12 semaines après traitement selon le schéma

thérapeutique, la durée du traitement et l'état cirrhotique. Les données sur l'efficacité et la tolérance seront mises à jour dans une population plus large.

Tableau : Efficacité (RVS12) DCV + SOF ± RBV chez les patients GT1 en échec de traitement par IP

		12 semaines		24 semaines	
		Cirrhotique	Non-cirrhotique	Cirrhotique	Non-cirrhotique
RVS12	DCV + SOF	12/12 (100%)	7/7 (100%)	128/133 (96%)	17/18 (94%)
	DCV + SOF + RBV	8/9 (89%)	2/2 (100%)	30/30 (100%)	1/1 (100%)

L'état cirrhotique et la durée du traitement manquaient pour 6 patients avec RVS12 non détectable.

Conclusion : Le régime DCV+SO \pm RBV était bien toléré et a démontré un taux de RVS12 élevé chez les patients GT-1 en échec au traitement par IP et présentant une maladie hépatique au stade avancé.

CA-41 - Résultats de l'association Simeprevir-Sofosbuvir pour le traitement de l'hépatite C de génotype 1 et 4 dans une cohorte multicentrique française dans la vraie vie : étude Real-SimSof

Nguyen-khac E. (1) ; Pariente A. (2) ; Heurgué-Berlot A. (3) ; Delasalle P. (4) ; Remy AJ. (5) ; Dao MT. (6) ; Bernard-chabert B. (7) ; Rosa I. (8) ; Lucidarme D. (9) ; Heluwaert F. (10) ; Renou C. (11) ; Causse X. (12) ; Arput JP. (13) ; Silvain C. (14) ; Fontanges T. (15) ; Lison H. (16) ; Pilette C. (17) ; Hommel S. (18) ; Le bricquoir Y. (19) ; Macaigne G. (20) ; Barjonet G. (21) ; Tissot B. (22) ; Bourhis F. (23) ; Schnee M. (24) ; Arotcarena R. (25) ; de Montigny Lenhardt S. (26) ; Lesgourgues B. (27) ; groupe des petits CHU; ANGH; Libéraux

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU d'Amiens, Amiens ; (2) Unité d'Hépatogastroentérologie, CH. de Pau, Pau ; (3) service d'Hépatogastroentérologie Reims, Hôpital Robert Debré, Reims ; (4) Hépatogastroentérologie, Clinique du Palais, Grasse ; (5) Service d'Hépatogastroentérologie et de Cancérologie Digestive, Hôpital Saint-Jean, Perpignan ; (6) Hépatogastro-Nutrition, CHU de Caen, Caen ; (7) Service d'Hépatogastroentérologie reims, Hôpital Robert Debré, Reims ; (8) Hépatogastroentérologie, CH. Intercommunal Créteil, Créteil ; (9) Service de Pathologie Digestive, Centre hospitalier Saint Philibert, Lomme ; (10) Service d'Hépatogastroentérologie, CH. Annecy Genevois, Metz-Tessy ; (11) Hôpital de jour, CH Hyères, Hyères ; (12) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier régional La Source, Orléans ; (13) Service d'Hépatogastroentérologie, CH Avignon ; (14) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Poitiers - Hôpital de la Milétrie, Poitiers ; (15) Service de gastroentérologie, Centre hospitalier P. Oudot, Maubec ; (16) Médecine IV, GHPSO, Creil ; (17) Service d'Hépatogastroentérologie U3 Claude Moret, Centre Hospitalier du Mans, Le Mans ; (18) Service d'Hépatogastroentérologie, CHPA, Aix-en-Provence ; (19) Service de gastroentérologie, Centre Hospitalier de Béziers, Béziers ; (20) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier de Marne la Vallée, Marne-la-vallée ; (21) Médecine B, Hôpital René Arbelletier, Coulommiers ; (22) Service d'Hépatogastroentérologie, CH. - Le Mans, Le Mans ; (23) Gastroentérologie, CH de Chambéry ; (24) Service de gastroentérologie et hépatologie, CH. Départemental, La Roche-sur-Yon ; (25) Gastroentérologie, CH François Mitterrand Pau ; (26) Consult Gastroentérologie, CH Edmond Garcin, Aubagne ; (27) Service d'Hépatogastroentérologie, CHI Le Raincy / Montfermeil

Introduction : Le traitement de l'hépatite C par l'association simeprevir et sofosbuvir fait l'objet de guidelines AFEF 2015, EASL 2015 et AASLD 2014. Nous rapportons les résultats de cette combinaison dans la vraie vie dans une cohorte française multicentrique.

Patients et Méthodes : Deux cent quatre-vingt-dix-huit patients provenant de 5 Centres hospitaliers universitaires (groupe des petits CHU), 18 Centres hospitaliers généraux (ANGH) et de cabinets libéraux, ont été traités par la combinaison simeprevir 150 mg/j et sofosbuvir 400 mg/J pendant 12 semaines en soins courant. L'adjonction de la ribavirine (1000 mg/j poids < 75 kg ; 1200 mg/ poids > 75 kg) et/ou la prolongation à 16 ou 24 semaines étaient laissées à l'appréciation des investigateurs.

Résultats : Caractéristiques : âge 61.3±12.6 ans, 56.7% sexe M, ALT 88.1±55.3 UI/L, bilirubine 16.5±11.7 umol/L, TP 81.3±21.9%, INR 1.1, créatinine 68.8±21.3 umol/L, albumine 38.4±6.7 g/L, plaquettes 168.4±83.5 g/L, GB 5.5±3 g/L, Hb 14.0±1.8 g/dL. Fibrose hépatique F0 0.6% ; F1 0.6% ; F2 1.3% ; F3 27.9% ; F4 66.9%. Génotypes HCV : G1b 54.9%, G1a 16.3%, G1 sans précision 15%, G4 13.7%. Charge virale 5.8±0.86 log soit 2786129±7861083 UI/mL. Nous rapportons les résultats préliminaires de RVS4 sur 130 patients (97% traités 12 semaines), en intention de traiter et en per protocole. 12 (0.76%) patients étaient en échec (5 rechutes, 4 perdus de vue, 3 décès non imputables au traitement). Tous génotypes confondus la RVS4 était de 90.7% (118/130) en ITT et 95.9% (118/123) en PP. L'analyse des sous groupes ne montrait pas de différence de RVS4 pour naïfs vs. expérimentés avec 89.2%

(33/37) et 91.2% (83/91), et parmi les expérimentés boce/telaprevir vs. pas d'IP avec 100% (17/17) et 95.9% (70/73), CV élevée vs. basse (cut off 800000 UI) avec 95.5% (65/68) et 85.5 (53/62) et en fonction de l'âge >75 vs. <75 ans avec 84% (21/25) et 92.5% (98/106). Par génotype G1b les RVS4 ITT et PP étaient respectivement de 90.4% (66/73) et 94.3% (66/70) ; G1a 95.2% (20/21) et 100% (20/20). Pour G4 la RVS4 était à 88.23% (15/17). La RVS4 entre les cirrhotiques F4 et les non cirrhotiques était pour G1b respectivement à 87% (47/54) ITT, 97.9% (47/48) PP vs 100% (19/19) ; G1a 91.7% (11/12) vs 100% (9/9) ; G4 91% (10/11) vs 100% (4/4). Concernant la tolérance, 3 patients étaient décédés (1 après une chimioembolisation pour hépatocarcinome, 1 à J7 de la fin du traitement, 1 de cause indéterminée, tous non imputables au traitement) ; 5 épisodes de photosensibilisation cutanée; 1 arrêt prématuré pour fatigue. 97% des patients étaient indemnes de toxicité de grade >2. Il n'y a pas eu de rebond virologique pendant le traitement. Parmi les 5 rechutes 1 patient a été testé avec une résistance aux anti NS3.

Conclusion : les résultats de cette combinaison Simeprevir-Sofosbuvir dans la vraie vie montrent d'excellents niveaux de RVS4 avec un bon profil de tolérance qui doivent être confirmés par l'analyse de la RVS12. Des résultats complets seront présentés lors du congrès.

* contribution égale des 2 premiers auteurs

CA-42 - Sofosbuvir (So) et daclatasvir (Da) pour le traitement de l'hépatite C : Réponse virologique soutenue à 12 semaines et tolérance dans la cohorte APROVVIE

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

(1) Unité d'Hépatogastroentérologie, CH. de Pau, Pau ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier, Avignon ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie et de Cancérologie Digestive, Hôpital Saint-Jean, Perpignan ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier de Marne la Vallée, Marne-la-Vallée ; (5) Gastroentérologie, CH Francois Mitterrand Pau ; (6) Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier de Chambéry, Chambéry ; (7) Hôpital de jour, CH Hyères, Hyères ; (8) Service d'Hépatogastroentérologie, CH. Annecy Genevois, Metz-Tessy ; (9) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier régional La Source, Orléans ; (10) Hépatogastroentérologie, CH. Intercommunal Créteil, Créteil ; (11) Médecine IV, GHPSO, Creil ; (12) Service d'Hépatogastroentérologie, CH. de Montélimar, Montélimar ; (13) Consultation Gastroentérologie, CH Edmond Garcin, Aubagne ; (14) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier de Gonesse, Gonesse ; (15) Service d'Hépatogastroentérologie U3 Claude Moret, Centre Hospitalier du Mans, Le Mans ; (16) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier, Beaune ; (17) Service d'Hépatogastroentérologie, CHPA, Aix-en-Provence ; (18) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier intercommunal de Créteil, Créteil ; (19) Service d'Hépatogastroentérologie, CHI Le Raincy / Montfermeil, Montfermeil

Introduction : L'efficacité et la tolérance de l'association sofosbuvir-daclatasvir n'a été évaluée que dans des essais à effectif réduit, et peu dans la vraie vie.

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

Résultats : Du 1er mars 2014 au 1er juin 2015, 841 malades ont été inclus par 27 investigateurs appartenant à 22 centres ; 286 ont reçu une association de So et Da dont 124 ont un suivi complet jusqu'à 12 semaines après la fin du traitement. Leurs principales caractéristiques sont : âge médian 57 ans, sexe masculin 56%, poids médian 70,5 kg, déjà traités 77% (par pegIFN –ribavirine seuls [48%], avec antiprotéases de 1ère génération [48%]), dont 48% de non-répondeurs et 20% de répondeurs nuls, cirrhose 70% (Child A 91%, Child B 8%, Child C 1%), fibrose F3 17%, virémie forte 64%, génotype 1 (G1) 77% (avec 31% de G1a, 38% de G1b), génotype 3 (G3) 14%, génotype 4 (G4) 6,5%, génotype 5 (G5) 3,3%, coinfection VIH 13%. Cinq malades ont reçu de ribavirine. Un malade dont la virémie avait remonté entre S2 et S4 a reçu en plus du simeprevir à partir de S6.

Une réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement (RVS12) a été observée chez 121 malades (97,6%, IC 95% :92,8%-99,5%). Les 3 échecs étaient dus à : échappement/non réponse virologique (1 cas), rechute (1 cas), effet indésirable (1 cas), perdu de vue (1 cas). En cas de cirrhose, le taux de RVS12 était de 97,7% (85/87, IC95% 91,5%-99,9%). Le taux de RVS12 était de 100% (75/75) lorsque la durée du traitement était de 24 semaines, et de 46/49 lorsqu'elle était de 12 semaines. En cas de cirrhose, 27 malades avaient reçu 12 semaines et 75 24 semaines de traitement. Le taux de RVS12 était de 93/95 en cas de G1, de 16/17 en cas de G3, de 8/8 en cas de génotype 4 et de 4/4 en cas de génotype 5.

Des effets indésirables de grade > II ont été observés chez 5 malades (4%) (insuffisance rénale 1 cas, décompensation ascitique et encéphalopathique 1 cas, hyperthyroïdie 1 cas, hypertension artérielle pulmonaire 1 cas, neutropénie non fébrile 1 cas).

La note de fatigue évaluée sur une échelle de 0 à 10 était avant le traitement de $5,4 \pm 2,7$, (médiane 5), à la fin du traitement de $4,0 \pm 2,36$ (médiane 4) et 6 mois après la fin du traitement de $2,7 \pm 2,1$ (médiane 2) ($p < 10^{-5}$ pour les 3 comparaisons 2 à 2). La note de tolérance globale évaluée par le malade sur une échelle de 0 à 10 était de $7,9 \pm 1,7$ (médiane 8).

Actualisation prévue en septembre 2015.

Conclusion : L'association sofosbuvir-daclatasvir est remarquablement efficace et bien tolérée dans une population faite majoritairement de malades cirrhotiques prétraités. La présence d'une cirrhose ne diminue pas les chances de RVS12 dans cette étude où $\frac{3}{4}$ des malades cirrhotiques avaient reçu 24 semaines de traitement. La fatigue s'améliore pendant le traitement et continue de s'améliorer après lui.

CA-43 - Relevance des anticorps anti-E1E2 comme biomarqueur diagnostique et pronostique de l'Hépatite C

Petit MA. (1) ; Berthillon P. (1) ; Pradat P. (2) ; Bordes I. (1) ; Maynard M. (2) ; Zoulim F. (2, 1) ; Chemin I. (1) ; Trepo C. (2, 1)

(1) U1052, INSERM, Lyon ; (2) Unité d'Hépatologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon

Introduction : Ce travail a pour but de démontrer la relevance clinique de la réponse humorale anti-E1E2 ("D32.10 epitope binding antibodies") dans le sérum des patients infectés par le Virus de l'Hépatite C (HCV). Cette réponse est dirigée contre un déterminant antigénique discontinu unique de l'enveloppe du HCV impliquant une séquence dans la protéine E1 et deux séquences dans la protéine E2 qui se trouvent seulement juxtaposées dans la structure quaternaire native du complexe E1E2 exprimé à la surface des particules HCV circulantes.

Patients et Méthodes : Pour la détection des anticorps anti-E1E2 sériques, nous avons développé un test ELISA spécifique et sensible utilisant les 3 peptides E1(aa292-306), E2A(aa480-494) et E2B(aa608-622) biotinylés comme antigènes de capture via la streptavidine. Cette étude a été réalisée sur différents groupes de patients HCV-positifs: guéris spontanément; porteurs chroniques naïfs; non-répondeurs (NR) et répondeurs virologiques soutenus (RVS) à une bithérapie (Peg-IFN+RBV) ou trithérapie (Peg-IFN+RBV+inhibiteurs de protéase). Le taux d'IP-10 et les polymorphismes (rs12979860 et rs8099917) de l'IL-28B ont été également déterminés, comme facteurs prédictifs connus de réponse à la bithérapie standard.

Résultats : Nous démontrons que les anticorps anti-E1E2 sériques sont associés à la guérison spontanée ou prédictifs de la réponse aux traitements chez les patients infectés chroniquement et recevant une bithérapie. Il existe une corrélation statistiquement significative entre le titre des anti-E1E2 avant traitement et le profil d'élimination virale (HCV RNA) à 4 semaines et 12 semaines après le début du traitement. Nous montrons également que la combinaison de la réponse anti-E1E2 avec le taux d'IP-10 ou les polymorphismes de l'IL-28B augmente la valeur prédictive de réponse permettant de discriminer les NR des RVS. Plus récemment, nous confirmons que les anti-E1E2 avant traitement prédisent la RVS à 12 semaines après l'arrêt du traitement (RVS12) chez des patients cirrhotiques (F4, génotype 1) en échec de traitement à la bithérapie et soumis à une trithérapie avec bocéprévir ou télaprévir (inhibiteurs de protéases). Des travaux en cours étudient la valeur ajoutée de la détection des anti-E1E2 chez les patients traités avec les nouveaux antiviraux à action directe (AADs), sofosbuvir (inhibiteur de la polymérase) et daclatasvir (inhibiteur de NS5A), associés ou non à la RBV pendant 12 ou 24 semaines. La détection des anti-E1E2, surtout chez les patients en situation difficile, comme les patients cirrhotiques et les patients infectés par un génotype 3, permettrait de réduire la durée et ainsi le coût exorbitant du traitement avec ces nouvelles molécules efficaces.

Conclusion : Nos travaux montrent l'intérêt majeur à tester les anti-E1E2 chez les patients atteints d'une hépatite chronique C et soumis à une bithérapie (pays sous-développés), une trithérapie ou de nouveaux traitements sans interféron (AADs) en première ou deuxième intention, afin de mieux adapter leur prise en charge en terme de durée et/ou d'ajout de RBV, en particulier chez les patients très difficiles à traiter (cirrhose, échec d'un précédent traitement, infection par un génotype 3, réinfection du greffon après transplantation hépatique,..). Des schémas thérapeutiques courts et simplifiés pourraient ainsi être établis grâce à la détection des anti-E1E2 avant le début du traitement permettant de prédire une bonne efficacité à moindre risque pour le patient et à moindre coût pour la société.

CA-44 - Fréquence des comorbidités et de la prise concomitante de plusieurs médicaments chez les patients atteints d'hépatite chronique virale C en France

Valérie O. (1) ; Xavier A. (2) ; Ouzan D. (3)

(1) Service hépato-Gastroentérologie, Hôpital Saint Joseph, Marseille ; (2) Rwes, IMS Health France, Paris ; (3) Service d'Hépatologie Vidéo Endoscopie, Institut A. Tzanck, Saint-Laurent-du-Var

Introduction : Le virus de l'hépatite C (VHC) est une cause importante de morbidité et de mortalité dans le monde. Les nouveaux antiviraux à action directe (AAD) se sont révélés efficaces et bien tolérés. Cependant des interactions médicamenteuses (IAM) ont été reportées avec ces nouveaux AAD. Nous avons donc étudié les caractéristiques cliniques, la prévalence des comorbidités et de l'utilisation de médicaments susceptibles d'avoir une interaction avec les AAD chez des patients atteints d'hépatite C chronique en France.

Patients et Méthodes : En France, les médecins généralistes (MG) représentent le recours au soin le plus important. La base de données Disease Analyzer a permis d'étudier les dossiers médicaux de plus de un million de patients suivis par 1 200 MG français.

Un échantillon de patients a été sélectionné sur les critères suivants : code de diagnostic ICD10 B18.2 « hépatite C chronique » patients ayant reçu au moins une prescription d'interféron pégylé ou de ribavirine entre janvier 2010 et février 2015, et suivi au moins 12 mois. Pour chaque patient, les 12 derniers mois de suivi ont été analysés. La liste des classes de médicaments administrés a été définie sur le site <http://www.hep-druginteractions.org/>. Les médicaments susceptibles d'avoir une interaction avec l'un des 4 AAD (LDV/SOF, DCV, SMV, OBV/PTV/r + DSV) ont été classés comme « rouge » (ne peut être administré avec chacun des 4 AAD), « orange » (ne peut être administré avec au moins un des 4 AAD) ou « ambre » (a une interaction possible avec au moins un des 4 ADD mais n'est pas contre-indiqué). Les comorbidités ont été analysées selon la classification ICD10.

Résultats : Sept cent cinquante-trois patients ont remplis les critères d'inclusion. L'âge moyen de ces patients était de 56,5 (\pm 13,2) ans et 58,7% étaient des hommes. Seuls 6 médicaments ont été classés « rouge ». Ils étaient prescrits chez 2,4% des patients ($n = 18$). Les médicaments classés « orange » ont été prescrits à 26,2% des patients et (77,4%) d'entre eux ont reçu un ou plusieurs médicaments associés à un fort potentiel d'IAM avec au moins un des 4 ADD. Aucune relation n'a été observée avec l'âge. Les indications thérapeutiques qui présentaient la plus forte proportion de médicaments associés à des IAM étaient les pathologies cardiovasculaires (29,5%), l'anxiété (27,0%), la douleur (23,1%) et les pathologies respiratoires (22,8%).

51% des patients présentaient au moins une comorbidité. La proportion de patients présentant des comorbidités augmentait avec l'âge, passant de 32,3% chez les patients âgés de 18 à 29 ans à 72% chez les patients âgés de plus de 70 ans. Globalement, les comorbidités les plus fréquemment retrouvées étaient les douleurs chroniques chez 15%, et l'hypertension, chez 14% des patients.

Conclusion : Cette étude souligne la fréquence des comorbidités et l'utilisation en pratique courante de nombreux médicaments susceptibles d'avoir une IAM avec les antiviraux à action directe. La prévalence des comorbidités au cours de l'hépatite chronique C augmente avec l'âge. Les médecins prescripteurs doivent évaluer les IAM susceptibles d'intervenir lors de la mise en place et pendant toute la durée du traitement antiviral, en particulier chez les patients qui reçoivent plusieurs autres médicaments.

CA-45 - Etat des lieux et opportunités d'amélioration de la prise en charge des patients atteints d'hépatite C : enquête FPRH 2014-2015

Silvain C. (1) ; Foucher J. (2) ; Canva V. (3) ; Larrey D. (4) ; FPRH

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Poitiers - Hôpital de la Milétrie, Poitiers ; (2) Hépatologie, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac ; (3) Département d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Hôpital Régional et Universitaire Claude Huriez, Lille ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Saint-Eloi, Montpellier

Introduction : Un des objectifs des centres experts Hépatites coordonnés par la FPRH est l'amélioration de la qualité de la prise en charge des patients ayant une hépatite chronique virale. Suite au Rapport Dhumeaux, de nouvelles missions leur sont demandées. Le but de ce travail était de faire un état des lieux de leur fonctionnement pour faire face à ces nouveaux enjeux.

Patients et Méthodes : Une enquête déclarative a été réalisée auprès de 22 centres à partir d'un questionnaire en ligne, complétée par l'hépatologue référent et suivie d'entretiens qualitatifs sur place avec médecins, infirmières, coordinateurs administratifs du réseau, secrétaires, représentants des associations de patients et interlocuteurs au sein de l'ARS.

Résultats : De novembre 2014 à mai 2015, 22 centres ont été auditionnés et ont rapporté leurs organisation et relations avec les structures périphériques. Les délais de consultation initiale sont < 1 mois pour 6 centres, de 1 à 3 mois pour 14 centres et sont > 3 mois pour 2 centres. Le délai entre la prise de rendez-vous initiale et l'évaluation est > 4 semaines dans 9 centres. Dans tous les centres, les tests non invasifs de fibrose (un test sanguin, Fibroscan) sont disponibles. Le délai d'accès au Fibroscan est un facteur explicatif du délai d'évaluation dans 4 centres. 4 centres ont un protocole de coopération interprofessionnel autorisé par l'ARS pour la réalisation du Fibroscan. Seul un centre utilise un système informatique intégré de la gestion des patients. Dans les autres centres, les lacunes du système d'information constituent un frein à la gestion de la file active. La RCP ne discute et n'enregistre que les patients susceptibles d'être traités à partir majoritairement de la fiche AFEF et de ses recommandations. 18 centres ont un programme ETP (patients traités) autorisé par l'ARS. 70% des consultations sont dédiées au traitement ou au post-traitement. 12 centres ont une consultation avancée d'hépatologue dans au moins un CSAPA. 8/12 offrent un accès au Fibroscan au sein de ces CSAPA. Une coopération du centre expert avec plus de 5 CSAPA/USNI (dépistage, orientation vers les soins) est effective dans une seule région. A partir de l'analyse de l'état des lieux et des besoins, les centres ont proposé des projets pour améliorer la prise en charge : renforcement de la coordination avec les CSAPA, protocolisation du suivi pluridisciplinaire, adaptation des programmes d'accompagnement et d'éducation thérapeutique pour couvrir les besoins avant et après traitement et développement d'un outil informatique interopérable de la gestion des patients.

Conclusion : Cet état des lieux confirme l'hétérogénéité de fonctionnement des centres experts et la nécessité d'améliorer leur fonctionnement et leur interaction avec les structures adossées comme les CSAPA afin d'amener les patients au traitement dans les meilleurs délais et d'assurer un suivi adapté.

CA-46 - Polymorphismes associés à des résistances du virus de l'hépatite C de génotype 4r : le talon d'Achille des inhibiteurs de NS5A ?

Halfon P. (1) ; Mohamed S. (2) ; Penaranda G. (3) ; Nicolas C. (4) ; Abergel A. (4)

(1) Infectiologie, Hôpital Européen Marseille, Marseille ; (2) Recherche, Laboratoire d'analyses de Biologie Médicale Alphabio, Marseille; (3) biostatistiques, Laboratoire Alphabio - Site Européen, Marseille ; (4) Médecine digestive et hépato-biliaire, CHU Estaing, Clermont-Ferrand

Introduction : Les essais cliniques associant sofosbuvir et un inhibiteur de NS5A ont montré des taux élevés (plus de 90 %) de réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement (RVS12) chez des patients infectés par le VHC de génotype 4 (Abergel et al. ILC 2015, J Hepatol 2015; 62 (Suppl 2): S219 ; Poordad et al. ILC 2015, J Hepatol 2015; 62 (Suppl 2): S261). Dans la première étude, deux des trois patients ayant une rechute virologique avait un génotype de sous-type 4r. Dans la deuxième étude, 4 patients présentaient des RAP (polymorphismes associés à des résistances) au niveau de la région NS5A avant traitement et 13 patients sur 13 avaient au moins un RAP au moment de la rechute. Enfin, dans l'étude menée par Sarrazin et al., le nombre de RAP avant traitement était associé à la réponse virologique soutenue à S12 (AASLD 2014, Hepatology 2014; 60 (Suppl) 1128). L'objectif de cette étude était d'évaluer les polymorphismes NS5A naturels des sous-types du génotype 4 afin d'étudier le rôle potentiel de ces sous-types et des RAP lors de traitements contenant un inhibiteur NS5A.

Patients et Méthodes : Dans différentes bases de données (NCBI, Européenne et Japonaise), nous avons recueilli 47 séquences NS5A du génome du VHC de génotype 4 et procédé à de multiples alignements de séquences en utilisant Clustal W2. Nous avons analysé 16 sous-types 4a, 7 sous-types 4b, 3 sous-types 4d, 2 sous-types 4m, 3 sous-types 4o et 16 sous-types 4r (les sous-types 4c et 4f ne sont pas disponibles). Nous avons évalué la prévalence par sous-types des principaux RAP : L28M, L30R, L31M, P58T et Y93H.

Résultats : Soixante-quinze pour cent des 16 génotypes 4r présentaient 2 RAP (L30R et L31M) alors que les 16 génotypes 4a avaient un seul RAP dans toutes les souches incluses (L31M) ($p < 0.01$). La compilation des 47 séquences de NS5A extraites de bases de données classées par nombre de RAP a montré que : 3 RAP étaient retrouvés exclusivement dans le génotype 4r (3/16 soit 19 %), 2 RAP n'ont été observés que chez les génotypes 4r (9/16 = 56 %) et 4b (1/4 = 25 %), et 1 RAP a été observée pour tous les autres sous-types.

Conclusion : Le génotype 4r est le seul sous-type parmi les sous-types de génotype 4 pour lequel plus de 75 % des souches comportent 2 ou 3 RAP. Une importante étude prospective sur le rôle respectif des sous-types et des RAP des NS5A et des NS5B sur la RVS12 devrait être conduite chez des patients traités par l'association sofosbuvir et inhibiteurs de NS5A.

CA-47 - Le dépistage et le traitement de l'hépatite C au sein des populations migrantes précaires est possible : Résultats du projet PRECAVIR

Rosa I. (1) ; Roudot Thoraval F. (2) ; Costes L. (1) ; Chousterman M. (3) ; Groupe Precavir

(1) Hépatologie-Gastroentérologie, CH. Intercommunal Créteil, Créteil ; (2) Santé publique, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (3) Service de Médecine Interne et de Gastroentérologie, Centre hospitalier intercommunal, Créteil

Introduction : En France, la prévalence de l'hépatite C est significativement plus élevée chez les personnes en situation précaire, en particulier chez les migrants. Leur condition de vie précaire, notamment l'absence de prise en charge sociale et de domicile est un frein majeur au dépistage et à la prise en charge de l'hépatite C. Le but du programme PRECAVIR est de permettre l'accès au dépistage et au traitement de l'hépatite C chez les personnes migrantes en situation de précarité

Patients et Méthodes : De mai 2007 à mai 2015, 3218 personnes majeures ont consulté à la consultation PASS du CHI Créteil ou du CCMS Créteil Solidarité, où il leur a été systématiquement proposé un dépistage du VHC du VHB et du VIH. Les personnes ayant une sérologie C positive étaient adressées en consultation avancée d'hépatologie. Le dépistage de l'hépatite C par sérologie a été réalisé chez 2556 personnes et 78 sérologies étaient positives, soit 3.05%. Il s'agissait de femmes dans 60% des cas, âgées en moyenne de 49 ans (+/- 9), originaires principalement d'Afrique subsaharienne francophone (n=51), d'Europe de l'Est (n=13), d'Asie (n=6), du pourtour méditerranéen (n=4). Trois étaient français et un haïtien.

Résultats : Soixante-treize des 78 patients ont été reçus en consultation avancée, dans un délai moyen de 33 jours. Un ARN du VHC a été réalisé chez 69 personnes : il était négatif chez 31 et positif chez 38, avec une charge virale moyenne de 6.25 Log₁₀ UI/ml. Le génotype était réalisé chez 36 personnes : seize étaient infectés par un génotype 4, 12 par un G1, 6 par un G3 et 2 par un G2. Le stade de fibrose a pu être évalué par Fibroscan chez 29 patients : 19 avaient un seuil inférieur à 7 Kpa, 3 entre 7 et 9,5 Kpa, 2 entre 9,5 et 14 Kpa et 5 supérieur à 14Kpa. Un patient cirrhotique est décédé d'un carcinome hépatocellulaire. Seize patients ont été traités par Interféron pegylé et ribavirine avant 2014 et une réponse virologique soutenue était observée chez 10 d'entre eux ; Un patient cirrhotique a été retraité par sofosbuvir et daclatasvir 12 semaines et a obtenu une RVS. 2 patients avec fibrose sévère sont en cours de traitement par sofosbuvir et ledipasvir. Finalement les patients chez qui il était indiqué, ont tous eu accès au traitement, y compris aux AVD depuis 2014

Conclusion : Le dépistage et la prise en charge de l'hépatite C chez les patients migrants précaires est parfaitement réalisable, aboutissant à l'accès au traitement du VHC lorsque nécessaire, y compris par AVD

CA-48 - Identification d'un modèle basé sur les miR-122 et miR-224 pour prédire la fibrose sévère et la cirrhose chez les patients atteints d'une hépatite chronique C

Appourchaux K. (1) ; Estrabaud E. (2) ; Resche-Rigon M. (3) ; Martine L. (4) ; Martinot-Peignoux M. (4) ; Boyer N. (5) ; Vidaud M. (6) ; Bedossa P. (7) ; Marcellin P. (8) ; Asselah T. (9)

(1) INSERM, Paris ; (2) Service d'Hépatologie Hôpital Beaujon, INSERM UMR1149, Paris ; (3) Service de Biostatistique et Information Médicale Hôpital Saint-Louis, INSERM UMR-1153, Paris ; (4) Hôpital Beaujon, INSERM U1149, Clichy ; (5) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (6) Umr745, INSERM, Paris ; (7) Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy ; (8) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (9) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Introduction : L'hépatite chronique C (HCC) est associée à un risque élevé de développer une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire (CHC). La connaissance du stade de fibrose est essentielle pour connaître l'évolution de la maladie et dans la décision d'initier un traitement. Les microARNs (miARNs) régulent l'expression de 60% des gènes en ciblant leurs ARN messager (ARNm). Le miR-122 qui représente 70% des miRNAs hépatocytaires, favorise la réplication du VHC. De part de leur grande stabilité, les miARNs sont des biomarqueurs particulièrement pertinents. Le but de notre étude est d'identifier les miARNs associés aux différents stades de fibrose chez les patients atteints d'HCC.

Patients et Méthodes : Au total, 202 patients avec une HCC ont été inclus, de manière consécutive. Tous les patients ont effectué une biopsie hépatique pour déterminer le stade de fibrose (score METAVIR) et n'avait pas de CHC. Les sérums et les biopsies étaient respectivement disponibles pour 106 et 86 patients. Parmi les patients dont les sérums étaient disponibles, 63.2% étaient des hommes, l'âge moyen était de 48.8 ans et la charge virale moyenne était de 5.81 logUI/mL. 24.5%, 16%, 34.9%, 24.6% des patients étaient respectivement F1, F2, F3 et F4. Parmi les patients dont les biopsies étaient disponibles, 54.2% étaient des hommes, l'âge moyen était de 49.9 ans et la charge virale moyenne était de 5.6 logUI/mL. 27,1%, 31,2%, 22,9%, et 18,8% étaient respectivement F1, F2, F3 et F4. Les miR-20a, -27b, -29a, -92a, -122, -146a, -222, -224 ont été sélectionnés pour leur implication dans les mécanismes de fibrose. Leur expression a été étudiée par RT-qPCR.

Résultats : L'expression hépatique du miR-224 ($p=0.003$) est augmentée chez les patients avec une fibrose légère (F1) et modérée (F2) par rapport aux patients avec une fibrose sévère (F3) et avec cirrhose (F4). L'expression hépatique du miR-122 ($p=0.008$) est réduite chez les patients F3-F4 comparée aux patients F1-F2. Aucune différence d'expression des miR-20a, -27b, -29a, -92a, -122 and -146a n'a été observé entre les patients F3-F4 et F1-F2. Dans les sérums, aucuns des miARNs étudiés n'étaient dérégulés, de manière significative, chez les patients F3-F4 comparé aux patients F1-F2. L'analyse multivariée des données cliniques et des miARNs hépatiques nous a permis de construire un modèle associant les miR-122 et miR-224 hépatiques, les plaquettes et les aspartate aminotransférases (ASAT). L'AUC de notre modèle était de 0.90 alors que les AUC de FIB-4 et APRI (scores non-invasifs de fibrose) étaient respectivement de 0.78 et 0.85.

Conclusion : L'expression des miR-122 et miR-224 hépatiques était respectivement diminuée et augmentée chez les patients avec une fibrose sévère et cirrhose par rapport aux patients avec une fibrose légère et modérée. L'augmentation de l'expression du miR-224 hépatique chez les patients F3-F4 pourrait suggérer une augmentation du risque de développer un CHC. Notre modèle associant miR-122 et miR-224 hépatiques, les plaquettes et les ASAT pourrait différencier, de manière plus précise que le FIB-4 et l'APRI, les patients F3-F4 des patients F0-F1-F2.

CA-49 - L'éducation thérapeutique permet d'obtenir une réponse virologique soutenue comparable voire meilleure chez les patients porteurs d'hépatite virale C ayant des comorbidités

Riso A. (1) ; Le Folgoc G. (1) ; Ansaldi Thevenet C. (1) ; Oules V. (1) ; Benali S. (1) ; Daher ML. (1) ; Castellani P. (1) ; Adhoute X. (1) ; Portal I. (2) ; Benhaim S. (1) ; Laquière A. (1) ; De Luca E. (3) ; Bourlière M. (1)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Saint-Joseph Marseille ; (2) Hépatogastroentérologie, Hôpital de la Timone, Marseille ; (3) Hepather, INSERM (Institut National de Santé et de Recherche Médicale), Marseille

Introduction : L'éducation thérapeutique a permis d'améliorer la RVS à l'époque des bi et trithérapies avec les IP de première génération. Le but de cette étude prospective est d'analyser l'impact de l'éducation thérapeutique avec les combinaisons d'antiviraux directs (AVD).

Patients et Méthodes : De janvier 2015 à mai 2015, 382 patients ont été traités par Sofosbuvir (SOF) + Ribavirine (31), SOF ou Simeprevir plus Interferon pégylé et ribavirine (29) ou SOF plus Daclatasvir ou SOF plus Ledipasvir, SOF plus Simeprevir ou SOF plus Asunaprevir ou Ombitasvir/Paritaprévir/Ritonavir plus Dasabuvir (322). 211 patients ont été suivis en éducation thérapeutique (ETP). Ce suivi comprenait, en plus des consultations médicales, 2 consultations infirmières pour 3 mois de traitement, 3 consultations infirmières pour 6 mois de traitement dont 1 invariablement à l'initiation du traitement.

Résultats : Les caractéristiques des patients entre le groupe ETP et sans ETP étaient comparables pour l'âge, le sexe, la répartition en fonction des génotypes, la sévérité de la maladie sur le fibroscan et le type de traitement reçu. Les patients du groupe ETP étaient plus consommateurs de cannabis 25% vs 11% (p=0,003). Les RVS4 et RVS12 étaient de 93% et 91% avec ETP vs 88% et 84% sans ETP. Les réponses pour chaque combinaison thérapeutique sont indiquées dans le tableau ci-joint. On ne note pas de différence significative concernant une consommation d'alcool excessive (>50g/j) entre les 2 groupes. Ce constat est identique pour les patients en surpoids et diabétiques.

Combinaisons thérapeutiques avec ou sans ETP

	avec (n = 211)	Sans (n = 171)
Sof +RBV	nbr 12	19
	en cours 1	1
	% RVS4 55 (n=6)	67
	% RVS1255 (n=6)	60 (n=9)
	RR/NR 5	6
Sof ou Sim + P/R	nbr 16	13
	en cours 0	0
	% RVS4 88	69 (n=9)
	% RVS12 88	69 (n=9)
	RR/NR 2	4
DAA(Sof/Sim/DCV/Ledi/Asuna/3D)	nbr 183	139

en cours	44	49
% RVS4	96	96
% RVS12	95	93
RR/NR	5	4

Conclusion : Malgré l'efficacité attendue avec les nouvelles combinaisons d'AVD, l'ETP garde une place importante afin de maintenir voire d'améliorer la RVS pour les populations ayant plus de comorbidités.

CA-50 - Traitement de l'hépatite C par sofosbuvir chez les patients avec insuffisance rénale sévère

Dumortier J. (1) ; Bailly F. (2) ; Pageaux GP. (3) ; Vallet Pichard A. (4) ; Radenne S. (5) ; HABERSETZER F. (6) ; Gagnieu MC. (7) ; Grange JD. (8) ; Minello Franza A. (9) ; Kamar N. (10) ; Alric L. (11) ; Leroy V. (12)

(1) Spécialités digestives, pavillon L, Hôpital Edouard Herriot, Lyon ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de l'Hotel Dieu, Lyon ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie et Transplantation, CHU de Saint-Eloi, Montpellier ; (4) Hépatologie, Hôpital Cochin, Paris ; (5) Gastroentérologie, CHG du Bourran Rodez, Rodez ; (6) Service d'Hépatogastroentérologie, HUS Hôpital Civil, Strasbourg ; (7) Unité Fonctionnelle de Pharmacologie spécialisée Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, Hôpital Édouard Herriot, Lyon ; (8) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Tenon, Paris ; (9) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Site du Bocage, Dijon ; (10) Transplantation Rénale, CHU Toulouse - Casselardit Ancely, Toulouse ; (11) Médecine Interne-Pôle Digestif, CHU Purpan, Toulouse ; (12) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, Grenoble

Introduction : L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est la cause la plus fréquente de maladie du foie chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale. Durant la dernière année, la mise à disposition des antiviraux directs de deuxième génération a révolutionné le traitement de l'hépatite C, et le sofosbuvir (SOF) est la pierre angulaire du traitement moderne actuel. Puisque l'élimination du SOF est principalement rénale, le but de cette étude multicentrique était d'évaluer son efficacité et sa tolérance chez des patients porteurs du VHC et présentant une insuffisance rénale sévère (en particulier en hémodialyse).

Patients et Méthodes : Cinquante patients (36 hommes, âge moyen 60,5±7,5 ans) avec infection chronique par le VHC (7 GT1a, 21 GT1b; 6 GT2; 5 GT3; 9 GT4; 2 GT5; cirrhose: 27/54%) et insuffisance rénale sévère, *i.e.* DFG < 35 mL/min, dont 35 patients en hémodialyse, ont été inclus. Il y avait 17 patients avec antécédent de transplantation rénale, 11 patients avec antécédent de transplantation hépatique, et 27 patients étaient en attente de transplantation rénale. Quatorze patients étaient naïfs de traitement antiviral. Le traitement antiviral consistait en SOF/ribavirine (RBV) (n=7), SOF/RBV/PEG-IFN (n=2), SOF/daclatasvir (DCV) ±RBV (n=30), ou SOF/simeprevir (SMV) ±RBV (n= 11). La durée du traitement était de 12 ou 24 semaines, selon le schéma thérapeutique. Le SOF était utilisé à dose réduite (400 mg 3 fois par semaine ou 1 jour sur 2) chez les patients en hémodialyse.

Résultats : La réponse virologique en cours de traitement (taux d'ARN du VHC indétectable) était: 36/44 (82%) à la semaine 4, 38/40 (95%) à la semaine 8, 50/50 (100%) à la semaine 12, 10/10 (100%) à la semaine 24. La réponse virologique soutenue était de 93% (27/29) à 4 semaines (SVR4) et 92% (24/26) à 12 semaines (SVR12). Les 2 patients rechuteurs étaient infectés par un VHC de GT3, avec fibrose sévère, traités pendant 12 semaines sans RBV. La dose de RBV (n=13) variait de 200 mg 3 fois par semaine à 600 mg/j. Le taux moyen d'hémoglobine en début de traitement était de 11,6±1,4 g/dL et 19 patients étaient traités par Epoetin. A la fin du traitement, le taux moyen d'hémoglobine était de 11,7±1,8 g/dL et 19 patients étaient traités par Epoetin. Le taux d'hémoglobine n'était pas différent chez les patients traités par RBV. Aucun patient n'a présenté une anémie sévère (hémoglobine < 8 g/dL) pendant le traitement. Pour les malades non hémodialysés, le DFG n'était pas modifié pendant le traitement (29,6±6,2 mL/min initialement vs. 27,9±6,5 mL/min en fin de traitement). Aucun arrêt de traitement n'a été observé et la tolérance était bonne.

Conclusion : Nos résultats suggèrent qu'un traitement antiviral à base de SOF, à dose réduite en cas d'hémodialyse, est efficace et bien toléré chez les patients avec insuffisance rénale sévère, en particulier en hémodialyse. Les données complètes de SVR seront présentées.

CA-51 - Utilisation des nouveaux agents antiviraux directs contenant du Sofosbuvir chez les patients insuffisants rénaux et atteints d'hépatite C chronique: étude cas témoins

Duong C. (1) ; Bonnet D. (1) ; Legrand-abravanel F. (2) ; Guivarch M. (3, 1) ; Eyvrard F. (4) ; Bedel E. (5) ; Combis JM. (6) ; Ribes D. (7) ; Kamar N. (8) ; Alric L. (1)

(1) Médecine interne-pôle digestif, CHU Purpan, Toulouse ; (2) Laboratoire de Virologie, CHU Purpan, Toulouse ; (3) Médecine Interne - Fédération Digestive, CHU Purpan, Toulouse ; (4) Service de pharmacie, CHU Purpan, Toulouse ; (5) Médecine Interne-Pole Digestif, CHU Purpan, Toulouse ; (6) Gastroentérologie, Clinique Ambroise Paré, Toulouse ; (7) Néphrologie et transplantation, CHU Rangueil, Toulouse ; (8) Transplantation rénale, CHU Toulouse - Casselardit Ancely, Toulouse

Introduction : Il existe peu de données sur l'utilisation des nouveaux agents antiviraux directs (NADs) comprenant du sofosbuvir chez les insuffisants rénaux atteints d'hépatite virale C chronique (VHC). L'objectif de ce travail était de déterminer l'efficacité et la tolérance des NADs chez les insuffisants rénaux chroniques avec VHC et de la comparer à des témoins.

Patients et Méthodes : Cent trois patients avec VHC traités par NADs comprenant du sofosbuvir ont eu une évaluation initiale du débit de filtration glomérulaire (DFG) par la mesure de leur clairance de la créatinine (ml/min). 39 patients (37,9%) avaient une insuffisance rénale chronique (IRC) de grade 4 à 5 (groupe IRC) et 64 (62,1%) avaient une fonction rénale normale avec un DFG supérieur à 60ml/min (groupe contrôle). Parmi les 39 patients du groupe IRC, le traitement par NADs était : Sofosbuvir+Ledipasvir+/-ribavirine (n=11, 28%), sofosbuvir+ribavirine (n=6, 15.3%), sofosbuvir+daclatasvir+/-ribavirine (n=10, 25.6%), sofosbuvir+simeprevir (n= 11, 28.2%, sofosbuvir+PegIFN+ribavirine (n=1, 2.8%). Dans le groupe IRC, la ribavirine était utilisée chez 19 patients (48%) mais avec des concessions posologiques. Les 64 patients du groupe témoin, étaient traités par: Sofosbuvir+Ledipasvir+/-ribavirine (n=9,14%), sofosbuvir+ribavirine (n=12, 18.7%), sofosbuvir+daclatasvir+/- ribavirine (n=26, 40.6%), sofosbuvir+simeprevir (n= 15, 23.4%, sofosbuvir+PegIFN+ribavirine (n=2, 3%). Dans le groupe témoin, la ribavirine était utilisée chez 37patients (57.8%).

Résultats : Les patients du groupe IRC et ceux du groupe contrôle étaient comparables au niveau de l'âge (respectivement $63,3 \pm 9,2$ et $60,8 \pm 12,4$ $p=0.32$), de la répartition homme/femme (respectivement 61,5% et 57,8% d'hommes $p=0.70$; 38,5% et 42,2% de femmes $p=0,7090$) et de la répartition des génotypes 1a, 2, 3, 4 et 5 ($p>0,05$). Par contre, il y avait plus de génotype 1b chez les IRC (23,4% vs 17,9% $p=0,014$). Dans le groupe IRC il y avait plus de patients avec une score de fibrose classé F0-F2 (33,3% vs 9,4% $p=0,0023$) mais moins de patients F4 (35,9% contre 65,6% $p=0,003$). Le taux de réponse virologique précoce (RVP) n'était pas significativement différent entre les deux groupes avec 64,5% dans le groupe IRC et 62,1% dans le groupe contrôle ($p=0,819$). De même, les taux de réponse virologique soutenues (RVS) à 3 mois post traitement étaient comparables avec une RVS à 100% pour les IRC et 97% pour les contrôles ($p=0,481$). La tolérance face aux NADs était significativement moins bonne pour les patients IRC, avec plus d'évènements indésirables (EIs) de grade 2 et 3 (35,9% vs 4,7% $p=0,00003$). Les évènements indésirables de grade 4 étaient comparables malgré l'apparition d'un cancer de la prostate, un cancer du côlon et quatre hépatocarcinomes dans le groupe contrôle. Les concessions de dose de ribavirine dans le groupe avec IRC étaient significativement plus importantes ($p < 0.05$) que dans le groupe témoin.

Conclusion : Le taux de RVS des patients avec insuffisance rénale grade 4 ou 5 est comparable à celui de la population contrôle. Cependant il y a plus d'évènements indésirables chez les IRC. Les modalités d'adaptation posologique des NADs ou de la ribavirine dans cette population particulière méritent d'être définies.

CA-52 - Efficacité du traitement de l'hépatite C à base de sofosbuvir après transplantation rénale

Kamar N. (1) ; Marion O. (2) ; Del Bello A. (3) ; Rostaing L. (3) ; Izopet J. (4) ; Alric L. (5)

(1) Transplantation rénale, CHU Toulouse - Casselardit Ancely, Toulouse ; (2) Département de néphrologie et transplantation d'organes, CHU Toulouse - Casselardit Ancely, Toulouse ; (3) Département de néphrologie et transplantation d'organes, CHU Toulouse - Casselardit Ancely, Toulouse ; (4) Laboratoire de virologie, CHU Purpan, Toulouse ; (5) Médecine Interne-Pôle Digestif, CHU Purpan, Toulouse

Introduction : Actuellement, il n'y a pas de traitement approuvé de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) après transplantation rénale. Il n'y a pas non-plus à ce jour de publication concernant l'utilisation des anti-viraux directs de nouvelle génération dans cette population. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement sans interféron à base de sofosbuvir après transplantation rénale.

Patients et Méthodes : Vingt-cinq transplantés rénaux ayant une infection chronique par le VHC ont reçu un traitement pendant 12 ($n=19$) ou 24 semaines ($n=6$): sofosbuvir plus ribavirine ($n=3$); sofosbuvir plus daclatasvir ($n=4$); sofosbuvir plus siméprevir, avec ($n=1$) ou sans ribavirine ($n=6$); sofosbuvir plus lédirasvir avec ($n=1$) ou sans ribavirine ($n=9$); and sofosbuvir plus interféron pégylé et ribavirine ($n=1$).

Résultats : Une réponse virologique rapide définie par une virémie indétectable 4 semaines après le début du traitement a été observée chez 22 des 25 patients (88%). A la fin du traitement, l'ARN viral était indétectable chez tous les patients. Quatre et 12 semaines après la fin du traitement, une réponse virologique soutenue était observée chez les 19 patients ayant eu un suivi suffisant. Pour les 6 restants, le suivi après l'arrêt du traitement était insuffisant. La tolérance du traitement était excellente et il n'a pas été observé d'effets secondaires.

Conclusion : La nouvelle génération d'anti-viraux directs est efficace et sûre pour le traitement des transplantés rénaux infectés par le VHC.

CA-53 - Expérience clinique préliminaire et données pharmacocinétiques du traitement par sofosbuvir et daclatasvir chez des patients hémodialysés atteints d'hépatite chronique C

Heurgué-Berlot A. (1) ; Peytavin G. (2) ; Kazes I. (3) ; Gaha K. (3) ; Clavel P. (3) ; Thiéfin G. (1) ; Bernard-chabert B. (1)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Robert Debré, Reims ; (2) Laboratoire de pharmaco-toxicologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris ; (3) Service de néphrologie, Hôpital Maison Blanche, Reims

Introduction : Le sofosbuvir a une élimination essentiellement rénale. Très peu de données sont disponibles concernant son utilisation chez les patients (patients) hémodialysés ayant une hépatite C chronique (HCC). Nous rapportons notre expérience clinique et les données pharmacocinétiques du traitement par sofosbuvir (SOF) et daclatasvir (DCV) chez trois patients hémodialysés.

Patients et Méthodes : Trois patients hémodialysés atteints d'HCC ont été traités par l'association SOF (400mg 3 fois par semaine après chaque dialyse, avec une collation) et DCV (60mg tous les jours à 8h) pendant 12 semaines. Après 15 jours de traitement, les dosages plasmatiques de SOF, de son métabolite GS-331007 et du DCV étaient effectués avant la dialyse, après la dialyse, et une heure après la prise du SOF, selon une technique de couplage de Chromatographie liquide et Spectrométrie de Masse en Tandem (UPLC-MS/MS).

Résultats : Il s'agissait de 2 hommes et 1 femme âgés de 42, 57 et 71 ans. La cause de l'insuffisance rénale chronique était : néphropathie diabétique (n=1), glomérulonéphrite à IgA (n=1), hypoplasie rénale bilatérale (n=1). Tous les patients étaient de génotype 1, avec une fibrose évaluée F3 (n=1) ou F4 avec une cirrhose Child-Pugh A5 (n=2). Un pt était naïf de traitement, un rechuteur et un non répondeur à une bithérapie pegIFN-Ribavirine.

En termes de tolérance, un pt a présenté des céphalées de grade 1, et un pt une septicémie à streptocoque sur érysipèle compliquée d'un OAP à la 12e semaine de traitement. La virémie C était négative dès la 4e semaine de traitement (n=3). Une RVS 12 était obtenue chez un pt. La RVS 12 du 3e pt sera disponible lors du congrès.

Les résultats des dosages plasmatiques à S2 et RVS12 sont présentés dans le tableau :

Patient	Dosage avant dialyse			Dosage après dialyse			Dosage 1 h après prise SOF 6 h après prise DCV			RVS 12
	SOF	007	DCV	SOF	007	DCV	SOF	007	DCV	
1	< 1	NA	2609	< 1	NA	1735	3196	NA	1201	oLi
2	< 1	NA	807	< 1	NA	553	1165	NA	585	non
3	< 1	4766	479	< 1	1750	442	3947	2418	300	NA

Résultats en ng/mL. NA : donnée non accessible

Résultats attendus chez les sujets ayant une fonction rénale normale : Concentrations résiduelles de SOF : <1 ng/mL, concentrations plasmatiques maximales de SOF : 749±389 ng/mL, concentrations plasmatiques maximales de DCV : 1726±362 ng/mL.

A la posologie utilisée du SOF, il n'a pas été observé d'accumulation du SOF, les concentrations résiduelles de SOF étant toutes indétectables avant les séances de dialyse. Les pics plasmatiques de SOF et de son métabolite 007, une heure après la prise montrent une bonne absorption intestinale, et se situent dans un taux thérapeutique.

Conclusion : Notre expérience préliminaire indique que le SOF à la dose de 400mg 3 fois par semaine chez l'hémodialysé n'expose pas à un surdosage. Les données d'efficacité seront

actualisées lors du congrès. Afin d'améliorer l'efficacité, la posologie du SOF pourrait être augmentée dans cette population difficile à traiter, sous couvert d'une surveillance rapprochée.

CA-54 - La combinaison des titres AgHBs et AgHBcr à l'initiation d'un traitement alfa-2a pegIFN ou pegIFN+TDF améliorent la prédiction de la réponse et perte HBs chez les patients AgHBe négatif

Martinot-Peignoux M. (1) ; Martine L. (1) ; Boyer Darrigrand N. (2) ; Castelnau C. (3) ; Giuily Guigui N. (2) ; Pouteau M. (2) ; Asselah T. (4, 1) ; Marcellin P. (5)

(1) Hôpital Beaujon, INSERM U1149, Clichy ; (2) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (3) Hépatogastroentérologie, Cabinet Médical, Paris ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (5) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Introduction : Il a été suggéré que l'ajout d'un nucléot(s)ide analogue améliore l'efficacité du traitement pegIFN en accélérant la clairance AgHBsAg. L'AgHBcr est un nouveau marqueur sérologique VHB. Il combine trois protéines virales codées par la région pré-core/core de ADNccc : HBeAg, HBcAg et p22cr en partageant une séquence de 149 AA. Nous avons cherché à évaluer si la combinaison avant traitement des titres AgHBcr et AgHBs pourrait avoir un rôle complémentaire prédire la réponse au traitement, chez les patients recevant pegIFN ou la combinaison pegIFN+TDF

Patients et Méthodes : Soixante-deux patients patients, AgHBe négatif ont été traités 48 semaines par pegIFN ou pegIFN+TDF. Les patients ont été suivis 3 ans après l'arrêt du traitement. Les titres AgHBs et AgHBcr ont été mesurés avant traitement.

Résultats : Trente patients ont reçu pegIFN et 32 patients ont reçu pegIFN+TDF. Les 2 groupes de patients étaient similaires en ce qui concerne l'âge, le sexe ratio, les ALT, la distribution des génotypes VHB, les lésions histologiques, les titres HBsAg, HBcrAg et d'ADN VHB. Une réponse fin de traitement était observée chez 90% et 100% des patients pegIFN et pegIFN+TDF, respectivement. Une RVS obtenue chez 10/30 (33%) et 17/32 (53%) des patients pegIFN et pegIFN+TDF, respectivement. À la fin des 3 ans de suivi post-traitement une perte de l'AgHBs a été observée chez 7/30 (1 à fin traitement) et 6/32 (4 à fin traitement) des patients pegIFN et pegIFN+TDF, respectivement. Les valeurs prédictives négatives avant traitement (VPNs) pour SVR d'un seuil AgHBs : 3.302 log UI/ml et AgHBcr : 3,699 UI/ml et la combinaison des 2 seuils étaient: 78% ou 63%, 74% ou 61% et 80% ou 75% chez les patients recevant pegIFN ou pegIFN+TDF, respectivement. Les VPNs pour la perte de AgHBs d'un seuil AgHBs : 3.302 log UI/ml et AgHBcr : 3.699 U/ml et la combinaison des 2 seuils ont été: 88% ou 100%, 79% ou 89% et 87% ou 100% chez les patients recevant ou pegIFN pegIFN + TDF, respectivement.

Conclusion : Chez les patients AgHBe négatif, nos résultats indiquent que l'ajout de TDF à un traitement par pegIFN améliore le taux de suppression virale avec 53% de RVS et 12,5% de perte AgHBs à la fin du traitement, tandis qu'une SVR a été observée chez 33% et la perte HBs en fin de traitement chez 3.3% des patients recevant avec pegIFN monothérapie. La combinaison des titres initiaux AgHBs et AgHBcr permettent l'identification, avant l'initiation du traitement, des patients ayant une faible probabilité de réponse et de perte AgHBs, indiquant que ces marqueurs pourraient être utilisés pour «le traitement à la carte».

CA-55 - Evaluation de l'AgHBs quantitatif comme marqueur de cirrhose chez les patients atteints d'hépatite B chronique

Rondou A. (1) ; Saune K. (2) ; Bonnet D. (1) ; Guivarch M. (1) ; Eyvrard F. (3) ; Barange K. (4) ; Izopet J. (2) ; Alric L. (1)

(1) Médecine interne-pôle digestif, CHU Purpan, Toulouse ; (2) Laboratoire de virologie, CHU Purpan, Toulouse ; (3) Pharmacie hospitalière, CHU Purpan, Toulouse ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Purpan - Clinique Dieulafoy, Toulouse

Introduction : Une corrélation entre le taux d'antigène de surface du virus B (AgHBs) et le degré de fibrose hépatique a été suggérée. L'objectif de ce travail était d'étudier la valeur prédictive du taux sérique d'AgHBs pour déterminer le statut de fibrose hépatique chez les porteurs chroniques du Virus B.

Patients et Méthodes : Trois cent dix-sept patients atteints d'hépatite B chronique ont été inclus dans cette étude prospective monocentrique. Il s'agissait de patients AgHBe négatif pour 75% d'entre eux (n=239), d'âge moyen 38±14 ans, dont 58% (n=186) de sexe masculin, traités pour 46% (n=147) d'entre eux (n=132 par analogue et n=15 par interféron). Tous avaient eu au moins un dosage quantitatif de l'AgHBs. Une évaluation du score METAVIR de fibrose a pu être réalisée chez 214 patients. Le moyen d'évaluation était la biopsie hépatique dans 78% (n=166) des cas, l'élastométrie pour 14% (n=30) des patients, les biomarqueurs sériques pour 4% (n=8) d'entre eux. Aucun examen n'était réalisé en cas de cirrhose évidente (n=10). Etaient également recueillis le taux d'AgHBs (quantifié par le test Architect® Abbott), l'activité histologique et la charge virale VHB.

Résultats : Le score de fibrose était réparti comme suit : 45 (21%) patients F4, 28 (13%) F3, 64 (30%) F2, 77 (36%) F0-F1. Le taux d'AgHBs était significativement plus bas chez les patients cirrhotiques (4361±1059 UI/ml) comparés aux patients F0-F1 (18786±3255, p=0,009), F2 (15109±2914, p=0,002) et F3 (19222±6294, p=0,002). En analyse univariée, on retrouvait comme facteurs associés au statut F4 : le sexe masculin, l'âge>37 ans, les coinfections VIH et VHD, la charge virale VHB, l'activité histologique, le taux d'ALAT. Les paramètres tels que l'origine ethnique, le génotype et le statut AgHBe n'étaient pas associés au statut F4. En analyse multivariée, seuls restaient associés : le sexe masculin (OR=6.4 IC95%[1.6-26,3], p=0,01), la coinfection VIH (OR=7.7 IC95%[2,7-22,7], p<0,0001), l'activité histologique (OR=2,16 IC95%[0,12-0,88], p=0,02) et un taux d'AgHBs<4975UI/ml (OR=3,1 IC95%[1,14-8,3], p=0,02).

Conclusion : Le taux d'AgHBs est un marqueur prédictif de cirrhose, au même titre que le sexe masculin, la coinfection VIH et une activité histologique élevée. Un taux d'AgHBs inférieur à 4975 UI/ml est donc associé à un risque significatif et indépendant de cirrhose. Son intégration dans un score composite de fibrose non invasif pourrait être évaluée chez les patients atteints d'hépatite B chronique.

CA-56 - Le taux d'AgHBs est-il un marqueur prédictif de la séroconversion HBe ?

Rondou A. (1) ; Saune K. (2) ; Bonnet D. (1) ; Guivarch M. (1) ; Eyvrard F. (3) ; Peron JM. (4) ; Legrand-abravanel F. (2) ; Alric L. (1)

(1) Médecine interne-pôle digestif, CHU Purpan, Toulouse ; (2) Laboratoire de virologie, CHU Purpan, Toulouse ; (3) Pharmacie hospitalière, CHU Purpan, Toulouse ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, Fédération Digestive, CHU Purpan - Clinique Dieulafoy, Toulouse

Introduction : La séroconversion HBe est un objectif thérapeutique chez les patients atteints d'hépatite B chronique et infectés par un virus sauvage. Cette séroconversion HBe est associée à une amélioration du pronostic. L'objectif de ce travail était de déterminer si le taux d'antigène de surface du virus B (AgHBs) pouvait prédire la séroconversion HBe chez les patients atteints d'hépatite B chronique.

Patients et Méthodes : Trois cent dix-sept patients atteints d'hépatite B chronique, dont 78 (25%) AgHBe positif, chez qui on disposait d'au moins un dosage quantitatif de l'AgHBs, ont été inclus dans une étude longitudinale prospective monocentrique. Les 78 patients AgHBe positif, d'âge moyen 36 ans, de sexe masculin pour 64% (n=50) d'entre eux, atteints d'une fibrose sévère $\geq F3$ dans 32% (n=25) des cas et traités pour le VHB dans 72% (n=56) des cas (n=51 par analogue et n=5 par interféron), étaient suivis sur une durée maximale de 5 ans. L'AgHBs quantifié par le test Architect® (Abbott) et la charge virale VHB étaient recueillis initialement et annuellement.

Résultats : Une séroconversion HBe a eu lieu chez 19 patients (24%). Il s'agissait exclusivement de patients traités (n=2 par interféron et n=17 par analogue) et 11 (57%) étaient porteurs d'une fibrose sévère $\geq F3$. Le taux d'AgHBs initial était significativement plus bas en cas de séroconversion HBe : 18607 ± 6645 vs 40659 ± 6730 UI/ml en l'absence de séroconversion, $p=0,019$. De même, la diminution de l'AgHBs à 5 ans était significativement plus marquée en cas de séroconversion HBe ($0,73 \pm 0,13$ vs $0,34 \pm 0,13$ log UI/ml, $p=0,035$). En analyse univariée, le taux d'AgHBs et la présence d'un traitement anti-VHB étaient associés à la séroconversion HBe. Les paramètres tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le génotype, les coinfections VHD et VIH, le degré de fibrose et d'activité histologique, la charge virale VHB, le taux d'ALAT, le traitement par interféron, n'étaient pas associés à la séroconversion HBe. En analyse multivariée, seul restait associé à la séroconversion HBe le statut traité.

Conclusion : Le taux d'AgHBs initial, bien qu'il soit significativement plus bas chez les patients qui présentent une séroconversion HBe, n'est donc pas un marqueur prédictif indépendant de séroconversion HBe.

CA-57 - Chez les patients avec une hépatite chronique B AgHBe négatif le titre de l'AgHBs, à l'initiation d'un traitement par pegIFN, permet l'identification des patients avec réponse virologique soutenue et perte de AgHBs

Martinot-Peignoux M. (1) ; Boyer Darrigrand N. (2) ; Castelnau C. (3) ; Pouteau M. (2) ; Giully Guigui N. (2) ; Martine L. (1) ; Asselah T. (4, 1) ; Marcellin P. (5, 1)

(1) Hôpital Beaujon, INSERM U1149, Clichy ; (2) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (3) Hépatogastroentérologie, Cabinet Médical, Paris ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (5) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Introduction : Un traitement de 48 semaines par interféron pégylé alfa 2a (PegIFN) est le seul traitement qui permet à 3 ans d'obtenir 30% de réponse virologique soutenue et 10% de séroconversion HBs. Une diminution du titre de l'AgHBs au cours des 12 premières semaines de traitement est prédictif de la réponse. La valeur prédictive titre AgHBs avant l'initiation d'un traitement n'a pas été étudiée. Notre objectif était d'évaluer la valeur prédictive du titre de l'AgHBs, pour la réponse virologique soutenue (RVS) et la perte de l'AgHBs, avant l'initiation d'un traitement par PegIFN ou PegIFN plus Tenofovir-disoproxil-fumarate (PegIFN+TDF)

Patients et Méthodes : Soixante-deux patients AgHBe (-) traités pendant 48 semaines. Le titre de l'AgHBs et ADN VHB a été mesuré avant et à la fin du traitement, 24 semaines, 1, 2 et 3 ans après l'arrêt du traitement. La distribution des génotypes déterminée avant l'initiation du traitement.

Résultats : Trente patients ont reçu un traitement par PegIFN et 32 patients par PegIFN+TDF. Les 2 groupes de patients étaient similaires en ce qui concerne l'âge, le sexe ratio, taux d'ALAT, la distribution des génotypes VHB, les lésions histologiques, les titres AgHBs et ADN VHB. Une SVR était observée chez 27/62 (43%), 10/30 (33%) et 17/32 (53%) de l'ensemble des patients, et des patients traités par PegIFN et PegIFN+TDF, respectivement. À la fin de trois années de suivi d'une perte de l'AgHBs était observée chez 13/62 (21%) 7/30 (23%) et 6/32 (19%) de l'ensemble des patients, et des patients traités par PegIFN et PegIFN+TDF, respectivement. Avant le traitement les titres AgHBs et ADN VHB étaient significativement plus élevés chez les SVR que les non répondeurs ($p < 0.01$), la distribution des génotypes du VHB était identique ($p = 0.235$).

Avant traitement, 27 patients avaient un titre HBsAg ≤ 2000 UI/ml, 16/27 (59%) des patients avec une RVS et 11/13 (85%) des patients avec perte HBs durant les 3 ans de suivi, et 35 patients avaient un titre HBsAg > 2000 UI/ml dont 27/35 (77%) non répondeurs et 36/49 (74%) des patients n'ayant montré une séroconversion HBs durant les 3 ans de suivi post-traitement. Les valeurs prédictives positives d'un titre AgHBs ≤ 2000 UI/ml pour la SVR et la perte HBs étaient 67% et 46% ou 55% et 45% ou 77% et 46% chez l'ensemble des patients, ou des patients traités par pegIFN ou pegIFN + TDF, respectivement.

Les valeurs prédictives négatives (VPNs) du titre AgHBs > 2000 UI/ml pour une absence de réponse et perte HBs étaient 71% et 85% ou 79% et 89% ou 63% et 100% chez l'ensemble des patients, ou des patients traités par pegIFN ou pegIFN+TDF, respectivement. Les VPNs pour une SVR en fonction des génotypes A, B, D, et E étaient, 50%, 80%, 74% et 82%, respectivement.

Conclusion : Nos résultats montrent qu'un le seuil AgHBs de 2000 UI/ml est hautement prédictif de la réponse au traitement et de la perte de l'AgHBs. Dans notre étude, 16 des 27 (59%) patients avec RVS et 11 des 13 (85%) des patients avec perte de l'AgHBs avaient à l'initiation du traitement un titre d'AgHBs ≤ 2000 UI/ml. Cette observation démontre pour la première fois que le titre de l'AgHBs avant l'initiation d'un traitement par PegIFN permet d'identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement de durée déterminée.

CA-58 - Identification d'un modèle non-invasif basé sur les miR-122 et miR-222 sériques pour prédire la fibrose sévère et la cirrhose chez les patients atteints d'une hépatite chronique B

Appourchaux K. (1) ; Estrabaud E. (2) ; Resche-Rigon M. (3) ; Martine L. (4) ; Martinot-Peignoux M. (4) ; Boyer N. (5) ; Vidaud M. (6) ; Bedossa P. (7) ; Marcellin P. (8) ; Asselah T. (9)

(1) INSERM, Paris ; (2) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon INSERM UMR1149, Paris ; (3) Service de biostatistique et information médicale, Hôpital Saint-Louis, INSERM UMR-1153, Paris ; (4) Hôpital Beaujon, INSERM U1149, Clichy ; (5) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (6) Umr745, INSERM, Paris ; (7) Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy ; (8) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (9) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Introduction : L'hépatite chronique B (HCB) est associée à un risque élevé de développer une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire (CHC). Ainsi, déterminer le stade de la fibrose hépatique est crucial pour évaluer l'état d'avancement de la maladie et adapter la prise en charge thérapeutique. Les microARNs (miARNs) régulent l'expression de 60% des gènes en ciblant leurs ARN messagers (ARNm). Le miR-122 représente 70% des miRNAs hépatocytaires, il serait capable de réduire la réplication du VHB. De part leur grande stabilité, les miARNs, sont particulièrement intéressants en tant que biomarqueurs. Le but de notre étude est d'identifier les miARNs associés aux différents stades de fibrose chez les patients avec un HCB.

Patients et Méthodes : Au total, 103 patients ont été inclus de manière consécutive. Tous les patients ont effectué une biopsie hépatique pour déterminer le stade de fibrose (score METAVIR) et n'avait pas de CHC. La majorité des patients étaient des hommes (85.4%), l'âge moyen était de 41,8 ans. La charge virale moyenne était 5.74 logUI/mL et 60.2% des patients étaient négatifs pour l'antigène HBe. Les sérums et les biopsies étaient disponibles pour respectivement 88 et 83 patients (dont 69 biopsies et sérums appariés). Parmi les patients avec des sérums disponibles, 2.3%, 26.4%, 27.6%, 24.1% et 19.6% étaient respectivement F0, F1, F2, F3 et F4. Parmi les patients avec des biopsies disponibles, 2.4%, 27.7%, 27.7%, 20.5% et 21.7% étaient respectivement F0, F1, F2, F3 et F4. Les miR-27b, -29a, -92a, -122, -146a, -222 et -224 ont été sélectionnés pour leur implication dans les mécanismes de fibrose. Leur expression a été étudiée par RT-qPCR.

Résultats : L'expression hépatique de miR-122 ($p=0.004$) et de miR-27b ($p=0,038$) est diminuée chez les patients avec une fibrose sévère (F3) et avec cirrhose (F4) par rapport aux patients sans fibrose (F0) ou avec une fibrose légère (F1) et modérée (F2). L'expression hépatique du miR-222 ($p=0,018$) et du miR-224 ($p=0,0001$) est augmentée chez les patients F3-F4 comparé aux patients F0-F1-F2.

L'expression sérique de miR-122 ($p=0.049$), miR-92a ($p=0.031$) et de miR-29a ($p=0.048$) est réduite chez les patients F3-F4 comparé aux patients F1-F2. L'expression sérique de miR-146a ($p=0,015$) et de miR-222 ($p=0,040$) est augmentée chez les patients F3-F4 comparé aux patients F0-F1-F2.

L'analyse multivariée des données cliniques et des miARNs sériques nous a permis de construire un modèle associant miR-122 et miR-222 sériques, les plaquettes et les phosphatases alcalines (PAL). L'AUC de notre modèle était de 0.86 alors que les AUC de FIB-4 et APRI (scores non-invasifs de fibrose) étaient respectivement de 0.81 et 0.70.

Conclusion : Les miARNs hépatiques miR-27b, -122, -222 and -224 étaient différemment exprimés chez les patients F3-F4 comparés aux patients F0-F1-F2. MiR-222 jouerait le rôle d'oncomir dans les mécanismes du CHC. Ainsi l'augmentation de miR-222 chez les patients F3-F4 pourrait suggérer une augmentation du risque de développer un CHC. Notre modèle

associant miR-122 et miR-222 sériques, les plaquettes et la PAL pourrait différencier, de manière plus précise que le FIB-4 et l'APRI, les patients F3-F4 des patients F0-F1-F2.

CA-59 - Evaluation de la prise en charge materno fœtale de l'hépatite B au centre hospitalier d'annecy

Pofelski J. (1) ; Roehrich H. (2) ; Braig S. (3) ; Heluwaert F. (1) ; Maillard E. (1) ; Chanzy B. (4) ; Jung J. (5) ; Casez P. (5)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, CH. Annecy Genevois, Metz-Tessy ; (2) Hepatogastro, CH. Annecy Genevois, Metz-Tessy ; (3) Service de Gynécologie et d'obstétrique, CH. Annecy Genevois, Metz-Tessy ; (4) Service de virologie, CH. Annecy Genevois, Metz-Tessy ; (5) Service informatique, CH. Annecy Genevois, Metz-Tessy

Introduction : La prise en charge de l'hépatite B pendant la grossesse en France est peu évaluée dans la littérature que ce soit en termes de dépistage que de traitement préventif de la transmission maternofoetale. De plus, de nouvelles recommandations de traitement en cas de charge virale élevée chez la mère existent depuis peu.

L'objectif est d'évaluer le dépistage de l'antigène HBs au cours de la grossesse et de vérifier la prise en charge diagnostique et thérapeutique des femmes ayant un AgHBs positif et de leurs nouveau-nés.

Patients et Méthodes : Etude épidémiologique transversale mono centrique analysant de manière rétrospective l'ensemble des accouchements de la maternité du Centre hospitalier d'Annecy en 2013 (2549 mères et 2624 nouveaux-nés). Les données ont été recueillies dans le dossier informatique de la maternité.

Résultats : La prévalence de l'antigène HBs est de 0.43% (11/2549). Dans 2 cas, l'hépatite B est une découverte. La sérologie est renseignée dans le dossier médical informatique dans 95.5 % des cas (2434/2549). Une seule patiente porteuse de l'antigène Hbs n'est pas évaluée sur la charge virale VHB et 50 % (6/11) des patientes bénéficient d'un avis spécialisé en hépatologie. Une seule reçoit un traitement au 3ème trimestre en raison d'une charge virale élevée. Seulement 50 % (6/11) des patientes sont revues à 1 an. Les 12 nouveau-nés nés de mère AgHBs positif ont bénéficié d'une sérovaccination optimale à la naissance mais son efficacité n'est vérifiée au 9ème mois par un dosage des Ac anti Hbs que chez 50 % d'entre eux (6/12).

Conclusion : Malgré la faible prévalence, les bons résultats du dépistage peuvent s'expliquer par la bonne utilisation de l'outil informatique, une équipe formée et l'existence d'un protocole facilement accessible. Le regroupement avec les autres sérologies dépistées pendant la grossesse pourrait encore améliorer ces résultats.

En ce qui concerne le suivi, l'isolement social semble être un facteur associé aux patientes moins bien suivies. L'importance d'une consultation spécialisée pendant la grossesse doit être soulignée. L'amélioration de la communication des données médicales entre la ville et l'hôpital serait nécessaire ainsi qu'une information claire et compréhensible adaptée à la patiente pour faciliter l'observance du suivi ultérieur pour elle et son enfant.

CA-60 - Evolution du titre de l'antigène HBs chez des patients atteints d'hépatite chronique virale B et traités par un analogue nucleosi(ti)dique au long court

Ouzan D. (1) ; Penaranda G. (2) ; Joly H. (1) ; Halfon P. (3)

(1) Service d'Hépatologie Vidéo Endoscopie, Institut A. Tzanck, Saint-Laurent-du-Var ; (2) Biostatistiques Hôpital Européen, Laboratoire Alphabio Biostatistiques Hôpital Européen, Marseille ; (3) Infectiologie, Hôpital Européen Marseille, Marseille

Introduction : L'évolution du titre de l'antigène HBs au cours du traitement de l'hépatite chronique virale B par les analogues de dernière génération est mal connue. Il n'est pas recommandé d'arrêter un traitement par analogue avant la disparition de l'antigène HBs. Le but de ce travail fut d'évaluer la durée de traitement par analogues à partir de laquelle est susceptible de survenir une perte de l'antigène HBs.

Patients et Méthodes : Quarante-trois patients consécutifs souffrant d'hépatite chronique virale B (5 Ag HBe positifs et 38 AgHBe négatifs) tous traités par analogue de dernière génération (Entecavir ou Tenofovir) ont été inclus. Le titrage de l'AgHBs (méthode quantitative quantiplex Abbott) et la détection de l'ADN du VHB ont été réalisés tous les trimestres pendant le traitement. Il s'agissait de 33 hommes et de 10 femmes d'âge moyen 55 ± 16 ans. 38 patients avaient un score de fibrose F2-F4 et 10 un score F4. Le taux moyen d'ADN du VHB était de $5.9 \pm 1,2$ Log₁₀. Le taux moyen d'ALAT était de 2.9 ± 1.7 UI/ml. Le titre moyen de l'Ag HBs avant traitement était de 3.54 ± 0.60 Log₁₀ UI/ml.

Résultats : La durée moyenne du traitement par analogues était de 47 ± 15 mois (12 – 72 mois). Un ADN du VHB indétectable a été obtenu chez tous les patients avec un intervalle de 10.1 ± 2.8 mois. Le traitement par analogue a entraîné une diminution très lente du titre de l'Ag HBs chez la majorité des patients, ce taux est remonté chez un seul patient, il a baissé de façon significative chez 19 des 43 patients. La pente médiane de décroissance de l'Ag HBs était de -0.0075 Log₁₀ IU /ml /mois (IQR : -0.0100 ; -0.0049) pendant le suivi avec un déclin moyen de 0.09 Log₁₀ IU/an (IQR: 0.0588 ; 0.1200). La durée médiane de temps correspondante nécessaire pour perdre l'AgHBs a été estimée à 37.3 ans (IQR: 23 ; 55 ans). Il n'y avait pas de différence significative de déclin de l'AgHBs en fonction du taux initial de l'ALAT ou de la présence initiale de l'AgHbe.

Conclusion : Cette étude sur le suivi à long terme de patients traités de façon efficace par des analogues de dernière génération montre que la perte de l'AgHBs pourrait survenir après une période très longue supérieure à la vie des patients. De ce fait l'arrêt d'un traitement par analogue une fois instauré, est très improbable. Il faut donc envisager de nouvelles approches qui puissent associer au traitement par analogues un traitement immunomodulateur susceptible d'accélérer la perte de l'AgHBs.

CA-61 - Evaluation d'une vaccination immédiate en consultation contre les soins courants pour initier une vaccination contre le virus de l'hépatite B de patients suivis pour un traitement de substitution aux opiacés - Essai randomisé en maison de santé

Favre J. (1) ; Dervaux B. (2) ; Riff B. (3, 4) ; Martin MJ. (5) ; Messaadi N. (6)

(1) Département de médecine générale, faculté de médecine Lille 2, Maison de Santé Lille Sud, Lille ; (2) Centre d'études et de recherche en informatique médicale - ea 2694, CH. Régional Universitaire de Lille, Lille ; (3) Maison médicale moulins, Lille, Maison Médicale Moulins, Lille, Lille ; (4) Service d'Infectiologie, CH. Tourcoing, Maison Médicale Moulins, Lille, ; (5) Maison médicale Moulins, Maison Médicale Moulins, Lille ; (6) Département de Médecine Générale, Département de médecine générale, Lille

Introduction : En France, le principal mode de contamination par le virus de l'hépatite B est la consommation de drogues par voie intraveineuse. La couverture vaccinale de cette population était faible autour de 50%. Peu de données étaient disponibles sur la vaccination des individus suivant un traitement de substitution en opiacés (TSO). Les médecins généralistes suivaient 72% des TSO et sont donc des acteurs essentiels de la vaccination par le suivi longitudinal qu'ils assurent. L'objectif principal était de comparer l'efficacité d'une vaccination immédiate contre le VHB sans remise d'ordonnance par rapport à la remise d'une ordonnance de vaccin (soins courants), pour initier une vaccination contre le VHB de patients suivis pour un TSO dans une maison de santé. Les objectifs secondaires étaient de décrire les facteurs associés à la réalisation de cette vaccination et de calculer la couverture vaccinale.

Patients et Méthodes : Un essai randomisé de faisabilité a été mené. Les 6 médecins généralistes proposaient aux patients suivis pour un TSO soit une vaccination immédiate au cours de la consultation, soit la remise d'une ordonnance de vaccin pour une consultation ultérieure, en fonction de la randomisation de la semaine. La période d'inclusion durait 12 semaines et l'objectif principal était le taux de patient vacciné dans chaque groupe à l'issue d'un suivi de 2 mois après inclusion (soit 2 consultations supplémentaires).

Résultats : Du 29 janvier au 19 avril 2015, sur 91 patients éligibles, 11 patients ont été vaccinés sur les 12 du groupe vaccination immédiate contre aucun des 14 randomisés du groupe ordonnance ($p=1.55 \times 10^{-6}$). Un dépistage leur avait plus souvent été proposé ($p=0,0093$). Les patients vaccinés avaient moins souvent eu une nouvelle proposition de dépistage ($p=0,0033$) et considéraient le vaccin comme moins dangereux ($p=0,055$). Seuls 2 des 22 patients ont fait le dépistage proposé. La couverture vaccinale était de 33%, mais 30,7% avaient un antécédent de vaccination incertain, 14,3% n'étaient pas protégé, 9,9% avaient été infecté et aucune information n'était disponible pour 12,1%.

Conclusion : Une vaccination au cours de la consultation sans remise d'ordonnance permet d'améliorer l'acceptabilité et l'initiation d'une vaccination contre le VHB de patients suivis pour un TSO en maison de santé, mais d'autres mesures comme des rappels aux médecins et aux patients devraient être évalués pour augmenter l'adhésion aux soins courants et aux dépistages.

CA-62 - Impact d'un programme de formation intégrant l'apprentissage du FibroScan sur le dépistage simultané des hépatites B et C et du VIH et sur la vaccination contre l'hépatite B dans les CSAPA

Doffoel M. (1, 2) ; Di-Nino F. (1) ; Chaffraix F. (1, 3) ; Lang JP. (1, 4) ; Ernwein F. (1) ; Bronner C. (5) ; Melenotte GH. (6, 5) ; Bernard-Henri C. (7) ; Gaugler E. (8, 9) ; Huber N. (10) ; Hoth A. (11) ; Meghit K. (9) ; Lang JM. (1, 12) ; Kowalczyk J. (7) ; Oster F. (5) ; Bonomi O. (10) ; Service A. (11) ; Hadey C. (3) ; Berthomé A. (13) ; Riutort M. (14) ; Habersetzer F. (1, 2) ; Baumert T. (2)

(1) Service Expert de Lutte contre les Hépatites Virales d'Alsace (SELHVA), CHU de Strasbourg, Strasbourg ; (2) Labex hepsys, INSERM U1110, Strasbourg ; (3) Région alsace, SOS Hépatites Alsace, Strasbourg ; (4) Pôle psychiatrie santé mentale (ppsm), CHU de Strasbourg, Strasbourg ; (5) Csapa, Ithaque, Strasbourg ; (6) Réseau des microstructures médicales, Ithaque, Strasbourg ; (7) Csapa, ALT, Strasbourg ; (8) Csapa, CHU de Strasbourg, Strasbourg ; (9) Unité sanitaire de niveau 1 (usn1) Maison d'Arrêt de Strasbourg, CHU de Strasbourg, Strasbourg ; (10) Csapa, CH de Selestat, Sélestat ; (11) Csapa, CH de Wissembourg, Wissembourg ; (12) Région alsace, CIRDD Alsace, Strasbourg ; (13) Sis animation, Sida Info Service, Strasbourg ; (14) Centre médico psychologique, EPSAN, Brumath

Introduction : L'association dans tous les cas de la recherche des trois virus VHB, VHC et VIH, compte tenu des similitudes épidémiologiques, et le renforcement de l'accès à la vaccination des personnes à risque d'hépatite B figurent parmi les recommandations du rapport 2014 concernant la prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Le but de cette étude a été d'évaluer l'impact d'un programme de formation intégrant l'apprentissage du FibroScan sur l'application de ces deux recommandations dans les CSAPA.

Patients et Méthodes : Le programme de formation débuté en octobre 2011 et assuré par un service expert avait pour cible l'ensemble de l'équipe médico-sociale de 5 CSAPA. Il comprenait 3 séances successives de formation théorique d'une demi-journée et un apprentissage à la pratique du FibroScan dans le cadre d'un protocole de coopération interprofessionnelle pour chacun des CSAPA. Chez les usagers, le programme débutait par la pratique du FibroScan. Puis, un dépistage simultané des trois virus (Ag HBs, Ac anti-VHC et sérologies VIH 1 et 2) ainsi qu'une vaccination contre l'hépatite B selon le schéma standard étaient proposés à chaque usager.

A partir de décembre 2012, 450 usagers ont été inclus jusqu'en avril 2014 et 761 jusqu'en mai 2015. Les taux de dépistage simultané et de vaccination ont été comparés entre ces deux dates. Les caractéristiques des usagers ne différaient pas entre les deux périodes, notamment l'âge moyen (42 et 41 ans), la prédominance masculine (75% et 78%), l'usage de drogues par voie iv et/ou intranasale (53% et 54%) et l'addiction à l'alcool (60% et 66%).

Résultats : Le taux d'acceptation du FibroScan était identique en avril 2014 et en mai 2015 (99%). Le taux de dépistage simultané a progressé de 26% en avril 2014 à 57% en mai 2015 ($p < 0,001$) avec une progression significative pour chacun des trois virus (+15% pour l'Ag HBs, +13% pour les Ac anti VHC et +24% pour les sérologies VIH 1 et 2) ($p < 0,001$). Les prévalences de positivité de l'Ag HBs, des Ac anti-VHC et des sérologies VIH 1 et 2 étaient identiques en avril 2014 et mai 2015, respectivement 2% et 3%, 26% et 26%, 1,8% et 1,7%. Une fibrose significative ($F \geq 2$) était observée chez 27% des usagers en avril 2014 et 25% en mai 2015 et le taux de dépistage du VHC était indépendant du stade de fibrose pour les deux périodes. Le taux de vaccination contre l'hépatite B a également progressé entre avril 2014 et mai 2015, de 22% à 60% ($p < 0,001$).

Conclusion : Au total, un programme de formation continue et pluriprofessionnelle, intégrant l'apprentissage du FibroScan, s'accompagne d'une progression significative des taux de dépistage simultané (VHB, VHC et VIH) et de vaccination contre l'hépatite B dans les CSAPA.

CA-63 - Evaluation du dépistage du VHB, du VHC et du VIH et de l'accès à la vaccination contre l'hépatite B dans les CSAPA en fonction de deux indicateurs de précarité, le bénéfice de la CMUc et le score EPICES

Doffoel M. (1, 2) ; Di-Nino F. (1) ; Chaffraix F. (1, 3) ; Lang JP. (1, 4) ; Ernwein F. (1) ; Bronner C. (5) ; Melenotte GH. (6, 5) ; Bernard-Henri C. (7) ; Gaugler E. (8, 9) ; Huber N. (10) ; Hoth A. (11) ; Meghit K. (9) ; Lang JM. (1, 12) ; Kowalczyk J. (7) ; Oster F. (5) ; Bonomi O. (10) ; Service A. (11) ; Hadey C. (3) ; Berthomé A. (13) ; Riutort M. (14) ; Habersetzer F. (1, 2) ; Baumert T. (2)

(1) Service Expert de Lutte contre les Hépatites Virales d'Alsace (SELHVA), CHU de Strasbourg, Strasbourg; (2) Labex hepsys, INSERM U1110, Strasbourg ; (3) Région alsace, SOS Hépatites Alsace, Strasbourg ; (4) Pôle psychiatrie santé mentale (ppsm), CHU de Strasbourg, Strasbourg ; (5) Csapa, Ithaque, Strasbourg ; (6) Réseau des microstructures médicales, Ithaque, Strasbourg ; (7) Csapa, ALT, Strasbourg ; (8) Csapa, CHU de Strasbourg, Strasbourg ; (9) Unité sanitaire de niveau 1 (usn1) maison d'arrêt de strasbourg, CHU de Strasbourg, Strasbourg ; (10) Csapa, CH de Selestat, Sélestat ; (11) Csapa, CH de Wissembourg, Wissembourg ; (12) Région alsace, CIRDD Alsace, Strasbourg ; (13) Sis animation, Sida Info Service, Strasbourg ; (14) Centre médico psychologique, EPSAN, Brumath

Introduction : Dans l'enquête de prévalence réalisée en 2004 par l'InVS dans la population générale âgée de 18 à 80 ans vivant en France métropolitaine, la situation sociale défavorable indentifiée par le bénéfice de la CMUc constituait un marqueur de risque pour les hépatites B et C. Le score EPICES qui caractérise la précarité socio-économique à partir de 11 items a été testé dans les Centres d'Examens de Santé en 2004. Le but de cette étude a été d'évaluer dans les CSAPA le dépistage du VHB (Ag HBs), du VHC (Ac anti-VHC) et du VIH (sérologies VIH 1 et 2) et l'accès à la vaccination contre l'hépatite B en fonction de ces deux indicateurs de précarité.

Patients et Méthodes : Trois cent quarante usagers de 5 CSAPA ont été inclus (âge moyen 40 ans, 77% d'hommes, usage de drogues par voie intraveineuse et/ou intranasale 64% et addiction à l'alcool 52%). Ils ont été répartis en deux groupes en fonction du bénéfice (CMUc+, N = 131) ou non (CMUc-, N = 209) de la CMUc et du score EPICES > 30 (N = 28) ou < 30 (N = 312), le seuil de 30 étant considéré comme le seuil de précarité.

Les taux de dépistage des trois virus et de vaccination contre l'hépatite B ont été comparés entre les deux groupes pour chaque indicateur de précarité.

Résultats : Les taux de dépistage ne différaient pas entre les deux groupes quel que soit l'indicateur de précarité utilisé : 74% et 69% pour l'Ag HBs, 83% et 79% pour les Ac anti-VHC et 81% et 76% pour le VIH dans les groupes CMUc+ et CMUc- ; 71% et 75% pour l'Ag HBs, 79% et 100% pour les Ac anti-VHC et 77% et 89% pour le VIH dans les groupes EPICES >30 et <30.

La prévalence de la positivité des Ac anti-VHC était plus élevée dans le groupe CMUc+ que dans le groupe CMUc- (45% vs 15%, $p < 0,001$) et dans le groupe EPICES >30 que dans le groupe EPICES <30 (30% vs 0%, $p < 0,001$). Cette différence significative n'était pas retrouvée pour la prévalence de la positivité de l'Ag HBs et des sérologies VIH 1 et 2 aussi bien avec l'indicateur CMUc (respectivement 4,1% vs 1,3% et 2,8% vs 3,1%) qu'avec l'indicateur EPICES (respectivement 2,6% vs 0% et 2,5% vs 0%).

Le taux de vaccination contre l'hépatite B était plus faible chez les usagers en situation de précarité avec le score EPICES (49% vs 86%, $P < 0,001$). En revanche, il était identique entre les groupes CMUc+ et CMUc- (56%).

Conclusion : Au total, cette étude confirme les résultats de l'enquête InVS dans les CSAPA pour l'hépatite C en utilisant deux indicateurs de précarité. En revanche, la prévalence de la

positivité de l'Ag HBs et des sérologies VIH 1 et 2 est indépendante de la situation de précarité. Les résultats de l'accès à la vaccination de l'hépatite B diffèrent en fonction de l'indicateur utilisé.

CA-64 - Evaluation de la recommandation EASL pour le diagnostic non-invasif de fibrose hépatique au cours de l'hépatite C

Calès P. (1) ; De Lédighen V. (2) ; Leroy V. (3) ; Boursier J. (1) ; Oberti F. (1) ; Fouchard Hubert I. (1)

(1) Service d'Hépatologie, CHU d'Angers, Angers ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital du Haut Lévêque, Pessac ; (3) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble

Introduction : L'EASL a émis en 2015 les premières recommandations internationales sur le diagnostic non-invasif de la sévérité des hépatopathies. Pour l'hépatite chronique C (HCC), la recommandation est d'associer l'élastométrie impulsionnelle (TE) à un test sanguin (TS) et d'accepter le résultat si les tests sont concordants pour le stade de fibrose. L'aspect technique n'étant pas défini, nos buts étaient de valider cette règle et de tenter de l'améliorer en évaluant la performance d'un test unique combinant les 2 tests (TES).

Patients et Méthodes : Six cent soixante-dix-neuf patients avec HCC, biopsie hépatique, VCTE et test sanguin breveté ont été inclus. Les stades Metavir étaient : F0 : 3,7%, F1 : 38,9%, F2 : 25,5%, F3 : 17,8%, F4 : 14,1%. La principale cible diagnostique évaluée était la fibrose sévère (F \geq 3). Cette cible binaire a été fixée par un seuil évalué selon 2 méthodes : soit par l'index de Youden maximum, soit par le seuil entre les classes F2 \pm 1 et F3 \pm 1 d'une classification détaillée en 6 classes de fibrose.

Résultats : L'AUROC était : TS : 0,829, TE : 0,846, TES : 0,882 (p<0,001). Résultats (% de bien classés) pour seuil de Youden : tous patients : TS : 75,7%, TE : 79,1%, TES : 79,4% (p=0,066) ; tests discordants (pts : 28,4%) vs concordants (71,6%) respectivement : TS : 44,0 vs 88,3% (p<0,001), TE : 56,0 vs 88,3% (p<0,001), TES : 61,5 vs 86,5% (p<0,001). La règle EASL est donc validée. Résultats selon les classifications détaillées : tous patients : TS : 84,1%, TE : 88,2%, TES : 91,7% (p<0,001) ; tests discordants (26,8%) vs concordants (73,2%) respectivement : TS : 68,1 vs 89,9% (p<0,001), TE : 79,1 vs 91,5% (p<0,001), TES : 89,0 vs 92,7% (p=0,118). La règle EASL est donc validée pour les tests utilisés séparément mais pas pour le test combiné. Cependant les 2 méthodes ne donnent pas la même information puisque, dans la première, la cible diagnostique est F3 + F4 alors que, dans la deuxième, la cible est F3 \pm 1 + F3/4 + F4. Nous avons donc comparé les valeurs prédictives pour la fibrose sévère entre les 2 méthodes ; VPN : Youden vs classification respectivement : TS : 87,4 vs 96,8% (p<0,001), TE : 86,2 vs 96,9% (p<0,001), TES : 90,4 vs 98,5% (p<0,001) ; VPP : TS : 59,2 vs 85,2% (p<0,001), TE : 65,8 vs 89,4% (p<0,001), TES : 63,9 vs 93,2% (p<0,001). Les valeurs prédictives étaient donc significativement supérieures avec la méthode des classifications.

Conclusion : La règle de concordance de l'EASL entre 2 tests est valide car elle augmente la performance chez les concordants d'environ 10%. Cependant elle écarte inutilement environ 30% des patients ce qui peut induire inutilement autant de PBH par rapport à un test unique combinant les 2 tests composites. La classification détaillée a plusieurs avantages : elle augmente la performance des tests surtout celle du test combiné qui devient significativement supérieure à celle de ses tests composites, tout en solutionnant leurs discordances. Le test combinant élastométrie et marqueurs sanguins, exprimé en classification détaillée, devrait donc être le test de référence plutôt que la règle de l'EASL.

CA-65 - Déterminants et impact de la cinétique virale précoce chez les patients atteints d'une récurrence virale C après transplantation hépatique traités par Sofosbuvir + Daclatasvir: résultats de l'étude ANRS CO23 CUPILT

Herve C. (1) ; Coilly A. (2) ; Fougerou C. (3) ; De Lédighen V. (4) ; Pageaux GP. (5) ; Houssel Debry P. (6) ; Radenne S. (7) ; Duvoux C. (8) ; Di Martino V. (9) ; Kamar N. (10) ; D'alteroche L. (11) ; Canva V. (12) ; Lebray P. (13) ; Dumortier J. (14) ; Silvain C. (15) ; Besch C. (16) ; Botta-fridlund D. (17) ; Tran A. (18) ; Montialoux H. (19) ; Rossignol E. (20) ; Rohel A. (21) ; Duclos Vallee JC. (22) ; Leroy V. (23)

(1) Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, La Tronche ; (2) Hépatologie, Hôpital Universitaire Paul Brousse, Villejuif ; (3) CMG, CHU Pontchaillou, Rennes ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital du Haut Lévêque, Pessac ; (5) Service d'Hépatogastroentérologie et Transplantation, CHU de Saint-Eloi, Montpellier ; (6) Dpt EMD, Institut Cochin, Paris ; (7) Gastroentérologie, CHG du Bourran Rodez ; (8) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil ; (9) Service d'Hépatologie, CHU Jean Minjoz, Besançon ; (10) Transplantation rénale, CHU Toulouse - Casselardit Ancely, Toulouse ; (11) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Tours - Trousseau, Tours ; (12) Département d'Hépatologie et de Gastroentérologie, Hôpital Régional et Universitaire Claude Huriez, Lille ; (13) Unité d'Hépatologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; (14) Spécialités digestives, pavillon L, Hôpital Edouard Herriot, Lyon ; (15) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Poitiers - Hôpital de la Milétrie, Poitiers ; (16) Hépatogastroentérologie, Hôpital de Haute-pierre, Strasbourg ; (17) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital de la Timone, Marseille Cedex ; (18) Pôle digestif, CHU de Nice, Nice ; (19) Hépatogastroentérologie, CHU Rouen, Rouen ; (20) Cic INSERM 1414, CHU de Rennes, Rennes ; (21) Anrs, ANRS, Paris ; (22) Hépatologie, Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (23) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Grenoble, Grenoble

Introduction : La réponse virologique précoce n'est pas prédictive de la RVS12 chez les patients traités par les combinaisons d'agents antiviraux du VHC. Néanmoins, peu de données sont disponibles dans les récurrences virales C après transplantation hépatique (TH). L'immunosuppression (IS) pourrait ralentir la décroissance de l'ARN du VHC. Les objectifs de notre étude étaient de décrire dans une grande cohorte de patients transplantés hépatiques les cinétiques d'ARN du VHC, d'identifier les facteurs prédictifs de réponse lente et d'évaluer son impact sur la RVS.

Patients et Méthodes : Cent quatre-vingt-quatorze patients ont été inclus prospectivement dans la cohorte multicentrique CUPILT et traités par Sofosbuvir + Daclatasvir ± ribavirine pendant 12 ou 24 semaines. L'ARN du VHC a été évalué à S0, S2, S4, S8, S12, S24 et RVS12 par PCR quantitative en temps réel avec un seuil de quantification de 15 UI/ml.

Résultats : Les caractéristiques des patients étaient les suivantes: âge : $58,9 \pm 8,7$ ans, ARN du VHC à S0 : 6,4 log UI/ml, génotype 1: 79%, génotype 3 : 11%, patients pré-traités : 47%, co-infectés VIH : 7%. Le délai entre la TH et le début du traitement était de $75,8 \pm 69,1$ mois. La majorité (60%) avait une récurrence virale C sévère (F3, F4 ou hépatite fibrosante cholestatique). Le traitement IS comprenait : tacrolimus : 62%, ciclosporine : 28%, everolimus : 8%, MMF : 57%. La durée du traitement était de 24 semaines dans 85% des cas et 12 semaines dans 15% des cas. La ribavirine a été utilisée chez 71% des patients. Les pourcentages de patients avec un ARN du VHC ≥ 15 UI/ml ou un ARN du VHC < 15 UI/ml mais détectable étaient : S2 : 83% et 13%, S4 : 47% et 29%, S8 : 13% et 26%, S12 : 4% et 14%. En analyse multivariée, les facteurs indépendants associés à un ARN du VHC ≥ 15 UI/ml à S4 étaient : utilisation de MMF OR 1,90 (0,99-3,66) $p < 0,05$; fibrose sévère OR 2,24 (1,14-4,42) $p < 0,05$; utilisation de la ribavirine OR 2,07 (1,05-4,08) $p < 0,05$, et charge virale élevée à S0 OR 2,47 (1,46-4,19) $p < 0,001$. La RVS12, évaluée chez les 158 patients ayant atteint ce point, était de 96%. Trois échecs virologiques ont été observés. Un patient avait un ARN toujours

déTECTABLE à S4 et a présenté un échappement à S8. Deux patients ont rechuté, un avait un ARN indéTECTABLE à S4, et l'autre avait un ARN du VHC <15 UI/ml mais déTECTABLE de S4 jusqu'à S12.

Conclusion : Près de la moitié des patients TH traités par Sofosbuvir et Daclatasvir ont une réponse virologique lente, favorisée par un ARN du VHC élevé à S0, une fibrose sévère, l'utilisation de MMF et de ribavirine. La nécessité d'ajuster la durée du traitement de 12 à 24 semaines en fonction des cinétiques virales sera évaluée dans l'analyse finale.

CA-66 - La stratégie thérapeutique et/ou le dépistage des cancers solides modifient ils la survie des patients transplantés hépatiques?

Dupuy M. (1) ; Faure S. (1) ; Carencu C. (1) ; Assenat E. (2) ; Bismuth M. (1) ; Navarro F. (3) ; Panaro F. (3) ; Herrero A. (3) ; Jaber S. (4) ; Delay JM. (4) ; Pageaux GP. (1)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU - Hôpital Saint Eloi, Montpellier ; (2) Service d'Oncologie Médicale, CHU - Hôpital Saint Eloi, Montpellier ; (3) Service de Chirurgie Digestive, CHU - Hôpital Saint Eloi, Montpellier ; (4) Service de réanimation, CHU Hôpital Saint Eloi, Montpellier

Introduction : Le cancer est la première cause de mortalité tardive post transplantation hépatique (TH). La stratégie thérapeutique (ST) des cancers solides (CS) après TH n'est pas codifiée car il a été suggéré que ces patients avaient d'une part un risque accru de complications infectieuses en cas de chimiothérapie, et d'autre part un profil de comorbidités incompatible avec une ST optimale. Aucun programme de dépistage n'est standardisé pour ces patients. L'objectif principal était de comparer la survie des patients transplantés hépatiques avec un CS survenu de novo à celle d'un groupe contrôle. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la ST et le mode de découverte des CS.

Patients et Méthodes : Cette étude mono-centrique a inclus rétrospectivement les patients transplantés hépatiques entre 1991 et 2013 ayant développé un CS de novo. Un groupe contrôle était apparié sur l'âge, le sexe, le type, le stade et la période diagnostique du CS. Dix sujets contrôles étaient appariés par patient transplanté par tirage au sort. La ST pour chaque CS après TH a été comparée aux recommandations oncologiques en vigueur au moment du diagnostic de cancer et était jugée optimale ou non. Le mode de découverte du CS était recueilli.

Résultats : Parmi 878 patients transplantés, 99 ont développé 121 CS : 79 patients avec 1 seul CS, 18 patients avec 2 CS et 2 patients avec 3 CS. Le sexe masculin était prédominant (79%). L'âge médian au diagnostic de CS était de 59 ans, avec une médiane de survenue des CS de 5,2 ans post TH. L'immunosuppresseur le plus employé était le tacrolimus (79%). L'alcool était la cause primaire ou secondaire de l'hépatopathie initiale dans 80% des cas. Soixante deux patients sont décédés, dont 58 (93,5%) en relation avec le cancer. Les CS survenus après TH étaient des cancers ORL (30.6%), pulmonaires (28.1%), digestifs (20.7%), uro-gynécologiques (16.5%) et autres (4.1%). Les CS étaient diagnostiqués à un stade tardif (stade III et IV) dans 60.3% des cas (73/121). La survie globale des patients développant un CS de novo après TH était à 1, 3, et 5 ans de 62.49%, 49.54% et 42.03% respectivement, et n'était pas différente de celle du groupe contrôle ($p = 0.713$). Vingt et un CS développés post TH chez 17 patients ont eu une ST non optimale. Parmi ces 21 CS, 19 étaient découverts à un stade tardif (stade III et IV). Les circonstances de découvertes des CS étaient liées à l'apparition de symptômes dans 71/121 des CS (58,7%). Le diagnostic du premier CS pour chacun des 99 patients était par dépistage pour 18 CS et de découverte fortuite pour 14 CS.

Conclusion : La survie des patients ayant développé un CS après TH n'était pas différente de celle d'un groupe contrôle apparié, témoignant d'une stratégie oncologique le plus souvent optimale. Le pronostic péjoratif était lié à un diagnostic tardif probablement par dépistage inadéquat.

CA-67 - Double transplantation cœur-foie chez le patient cirrhotique : Expérience de la Pitié Salpêtrière

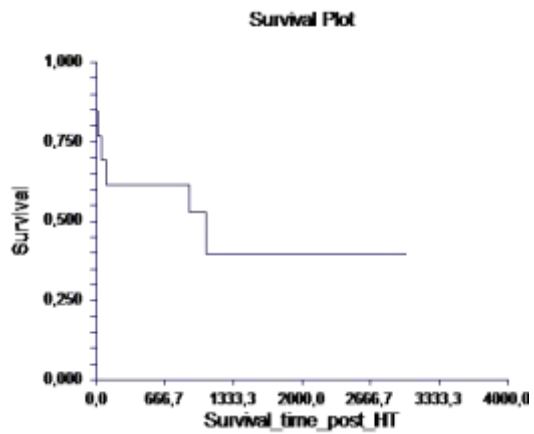
Lorenzo D. (1) ; Regnault H. (1) ; Vaillant JC. (2) ; Leprince P. (3) ; Eyraud D. (4) ; Rousseau G. (2) ; Savier E. (2) ; Guedeney P. (5) ; Rama A. (6) ; Trouillet JL. (7) ; Charlotte F. (8, 9) ; Chastre J. (7) ; Varnous S. (10) ; Lebray P. (11)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (2) Chirurgie hépatobiliaire et transplantation hépatique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (3) Chirurgie cardiaque, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; (4) Anesthésie-réanimation, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (5) Service de cardiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; (6) Chirurgie cardiaque, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (7) Réanimation médicale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (8) Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (9) Service d'anatomopathologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (10) Transplantation Cardiaque, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (11) Unité d'Hépatologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Introduction : Les patients avec une insuffisance hépatique et cardiaque terminales ont une survie postopératoire réduite après greffe cardiaque seule. La survie à 3 mois étant de 33% chez les patients avec une ascite et un MELD élevé (score MAI>0.45) vs. 82.5% (ISHLT 2013, CO). Peu de données sont disponibles sur la greffe combinée cœur foie en présence d'une cirrhose. L'objectif de ce travail est d'analyser notre cohorte de patients cirrhotiques Child B ou C ayant eu une double greffe.

Patients et Méthodes : Les données des patients inscrits sur liste pour une greffe hépatique et cardiaque combinée depuis 2005 ont été colligées rétrospectivement. Les critères d'inclusion étaient: cirrhose, insuffisance cardiaque terminale et indication respective de greffe validée. Les patients avec neuropathie amyloïde familiale ont été exclus. Les données sont exprimées en médiane ou %.

Résultats : Sur 936 patients inscrits sur liste de greffe cardiaque entre 2005 et 2014, 17 l'ont été pour une greffe cœur-foie (1.8%). Tous étaient des hommes, d'âge à la greffe de 52,7 ans [38-59]. Les cardiopathies étaient en majorité de type ischémique (7/17) ou dilatée (5/17). La cirrhose était d'origine alcoolique (13/17), métabolique (8/17), cardiaque (4/17), ou virale (2/17). La cirrhose (complète ou incomplète) était prouvée histologiquement chez 14 malades. Aucun patient ne présentait un gradient de pression porto-cave >6 mmHg. Les complications de la cirrhose étaient : ascite (70%, dont 7/8 analysées de type exsudative), varices œsophagiennes (18%), encéphalopathie (18%), CHC (12%, n = 2) et SHR (6%). Quatre patients bénéficiaient d'un accès prioritaire (SU1) dont 1 sous ECMO préopératoire. Les scores de Child-Pugh et MELD le jour de la greffe étaient de 10 [5-13] et 18 [13-35] respectivement. La durée d'attente était de 128 jours [3-709]. L'âge des donneurs était de 46 ans [38-62]. Les 3 patients non greffés dont 2 en SU1 sont décédés sur liste. Treize patients ont été greffés. En postopératoire, 70% des patients ont été dialysés et 3 ont nécessité des séances de plasmaphérèse pour un rejet cardiaque de bas grade. Sept patients sont décédés des causes suivantes: choc septique postopératoire (n = 4), arrêt hypoxique (M4) cancer métastatique (M30), AVC hémorragique (M35). À trois mois, tous les patients survivants avaient des transaminases et une bilirubinémie normales, la créatininémie était à 99µmol/l [88-147]. La survie à 3 mois et 3 ans était de 69% et 53% respectivement (cf. fig1).



Conclusion : La greffe cœur-foie parait être une stratégie thérapeutique acceptable chez les patients cirrhotiques en insuffisance cardiaque terminale. Une meilleure sélection des patients pourrait permettre d'optimiser l'attribution des greffons. Ces résultats doivent être validés sur une plus large cohorte.

CA-68 - Programme d'éducation thérapeutique à l'injection des Immunoglobulines anti-HBs sous cutanée : Une étude pilote

Lebray P. (1) ; Frelicot A. (2) ; Delignat S. (1) ; Houot M. (2) ; Noël Simon V. (1) ; Tilleul P. (2) ; Calmus Y. (1) ; Conti F. (1) ; Thibault V. (3) ; Liou A. (2)

(1) Unité d'Hépatologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; (2) Pharmacie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; (3) Laboratoire de virologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris

Introduction : La prophylaxie de la réinfection par les virus des hépatites B et Delta après transplantation hépatique repose sur la prescription (1) d'immunoglobulines anti-HBs par voie V(Ig IV), soit optionnellement durant la phase initiale (infection VHB) soit à vie et (2) d'un analogue nucleos(t)idique oral (infection VHB). Une formulation sous cutanée d'immunoglobulines anti-HBs (Ig SC) est disponible depuis fin 2014 chez les patients transplantés depuis plus de 6 mois. L'objectif de ce travail a été de développer un programme d'éducation thérapeutique personnalisé (ETP) du patient transplanté VHB ± VHD lui permettant d'être autonome concernant la gestion des Ig SC et d'assurer un suivi en ambulatoire.

Patients et Méthodes : Ce programme a été conçu par l'équipe pluridisciplinaire d'ETP du Service d'Hépatologie. Le programme est dédié au maniement et à la compréhension des Ig SC incluant un livret d'information et de suivi, des cartes de mise en situation et un questionnaire de satisfaction. Une cohorte prospective de patients a participé après consentement à cette étude pilote. Tous les patients d'un des consultants en transplantation hépatique se sont vu proposer au moins 3 séances d'ETP (compréhension et contrôle des objectifs du traitement / formation à l'injection / principes de la surveillance des tests biologiques). Les critères d'inclusion étaient : patients transplantés VHB ± VHD depuis plus de 6 mois et sous Ig IV/ 2 à 3 mois prescrits en hôpital de jour ; antigène HBs, PCR B ou Delta (-). La première injection S.C était réalisée 1 mois après la dernière Ig IV. Six consultations médicales encadraient les 6 premiers mois du traitement à raison d'une injection S.C de 500 UI/ 15 jours.

Résultats : Sur 20 patients, 18 (90%) ont accepté de participer à cette étude pilote et ont bénéficié au moins de la première séance d'ETP. A ce jour, 9 ont effectué leur première injection d'Ig SC anti-HBs et présentaient à l'inclusion les caractéristiques suivantes : HBV /HDV+: 10/8 ; âge entre 25 et 70 ans; durée de suivi post-greffe: 3 à 16 ans; taux d'anti-HBs résiduel: 384 ± 138 UI/ml. La technique d'injection était parfaitement maîtrisée dès la 2ème séance. Sur un suivi moyen de 89 ± 42 jours, aucun effet secondaire n'a été observé. Les 6 patients sous Ig S.C depuis au moins 2 mois, soit 3 mois après la dernière IgIV présentaient tous un taux d'anti-HBs résiduel > 100 UI/ml soit un taux moyen d'anti-HBs à 191 UI/ml (vs. 112 UI/ml le jour de la dernière IgIV), un antigène Hbs négatif et des PCR B ou Delta indetectables.

Conclusion : Un relais par injection sous cutanée d'Ig anti-HBs semble bien perçu et accepté chez les patients transplantés hépatiques notamment par le biais d'un programme d'ETP. Les patients VHB+ et qui plus est VHD+ doivent pouvoir en bénéficier. Les résultats du suivi à 6 mois et l'enquête de satisfaction seront disponibles en septembre 2015.

CA-69 - Les cirrhotiques en attente de transplantation hépatique sont-ils protégés contre les maladies à protection vaccinale?

Mazzola A. (1) ; Tran Minh M. (1) ; Pais R. (1) ; Lebray P. (1) ; Bernard D. (2) ; Goumard C. (3) ; Calmus Y. (1) ; Conti F. (1)

(1) Unité Médicale de Transplantation Hépatique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris ; (2) Service Anesthésie et Réanimation, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris ; (3) Service de Chirurgie Hépatobiliaire et Transplantation Hépatique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris

Introduction : Les cirrhotiques sont spontanément immunodéprimés, et présentent un risque élevé d'infections avec une morbidité et mortalité augmentées. La vaccination pourrait réduire les complications liées aux infections chez ces patients. Cependant, peu de données sont disponibles concernant la protection vaccinale ainsi que les résultats de la vaccination chez les cirrhotiques en attente de transplantation hépatique (TH).

Le but de notre étude était d'évaluer la sensibilisation des patients à la vaccination et la protection vaccinale en évaluant la prévalence des marqueurs sérologiques du virus de l'hépatite A, B et de la varicelle (VHA, VHB, VZV) dans notre cohorte de patients cirrhotiques en attente de TH afin de déterminer le réel besoin de prise en charge vaccinal dans cette population.

Patients et Méthodes : Deux cent un patients cirrhotiques actuellement inscrits sur liste d'attente de TH ont été invités à répondre à un questionnaire sur la vaccination. Chez ces patients, des sérologies virales ont été effectuées par ELISA, nous avons recherché la présence d'antigène HBs (AgHBs), d'anticorps anti-HBc, anti-HBs, anti-HAV et anti-VZV. Les sérologies étaient considérées positives si : AgHBs ≥ 1 mUI/mL, anti-HBs ≥ 10 mUI/L, anti-HBc ≥ 1 , anti-VHA(IgG) ≥ 1 mUI/mL and anti-VZV(IgG) ≥ 165 mUI/mL pour le VHB, VHA et le VZV respectivement.

Résultats : Deux cent un patients patients en attente de TH dans notre centre ont été évalués (74% d'hommes, âge moyen : 54 ± 11 ans). L'indication de TH était une cirrhose liée au VHC dans 42,2% des cas, au VHB dans 9% des cas, à une cirrhose alcoolique dans 43% des cas, à un syndrome dysmétabolique dans 6% des cas, à un carcinoma hépatocellulaire dans 41,9% des cas et à une autre indication dans 21,2% des cas. Pour la gravité de la cirrhose, 44% étaient classe A dans la classification de Child-Pugh, 35,2% classe B et 20,8% classe C, le score de MELD médian des patients était de 12 (6-33). Nous avons d'abord analysé les réponses au questionnaire, seulement 2,5% des patients avaient un carnet de vaccination, environ 50% ne se souvenaient plus s'ils avaient présenté ou non une infection par le VHB, le VHA ou le VZV. 29%, 6,7% et 4% affirmaient avoir été vaccinés contre le VHB, la VHA ou le VZV respectivement. En ce qui concerne les sérologies virales, 11,1% étaient positifs pour l'AgHBs, 32,2% pour anti-HBC, 34% pour l'anti-HBs, 19,8% étaient anti-HBc-/anti-HBs+, 79,4% étaient positifs pour les anti-VHA (IgG) et 91,7% pour les anti-VZV (IgG).

Conclusion : Malgré les recommandations vaccinales pour les patients en attente de TH, très peu de patients sont informés et/ou vaccinés dans notre centre pendant la période d'attente. La protection pour le VHA et le VZV est assez élevée dans cette population (79,4 et 91,7% respectivement), mais elle est faible pour le VHB (34%), ceci montre que la couverture vaccinale n'est pas bonne et met en évidence la nécessité de développer une réelle politique vaccinale dans cette population.

CA-70 - Limites de la Transplantation Hépatique pour Insuffisance Hépatique Aiguë liée à une intoxication par le Paracétamol : des doses élevées de catécholamines sont associées à un mauvais pronostic

Figorilli F. (1) ; Roux O. (2) ; Putignano A. (1) ; Houssel Debry P. (3) ; Francoz C. (4) ; Paugam-Burtz C. (5) ; Agarwal B. (6) ; Jalan R. (7) ; Durand F. (8)

(1) Hepatology, Royal Free Hospital, Londres, Royaume Uni ; (2) APHP Hôpital Beaujon, Clichy ; (3) Dpt EMD, Institut Cochin, Paris ; (4) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (5) Anesthésie-réanimation, Hôpital Beaujon, Clichy ; (6) Icu, Royal Free Hospital, Londres, Royaume Uni ; (7) Institute of Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital, Londres, Royaume Uni ; (8) Fédération Médico-Chirurgicale d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Introduction : La Transplantation Hépatique (TH) est le seul traitement des insuffisances hépatiques aiguës (IHA) les plus graves. La décision de TH repose sur des critères bien validés (critères du King's College) qui prédisent le décès sans TH mais pas le décès après TH. Les résultats de la TH en urgence sont moins bons pour les intoxications par le paracétamol que pour les autres causes. L'objectif de ce travail était d'identifier, parmi les patients ayant une indication de TH pour IHA liée à une intoxication par le paracétamol, les critères associés au risque d'échec de la TH.

Patients et Méthodes : Trente-cinq patients admis pour IHA sévère liée à une intoxication par le paracétamol et inscrits en urgence sur liste d'attente de TH selon les critères habituels ont été étudiés. Des facteurs associés à l'échec de la TH (décès en attente d'un greffon ou au décours de la TH) ont été déterminés dans cette cohorte française (cohorte 1) puis validés dans une cohorte anglaise (cohorte 2) incluant 22 patients. Les patients des 2 cohortes étaient comparables en terme d'âge, de sexe, de sévérité de l'IHA (hémostase, stade d'encéphalopathie) et de défaillance d'organes (pourcentage de ventilation mécanique, d'hémofiltration, d'utilisation de catécholamines). Par définition, l'échec de la TH incluait (1) les patients décédés en attente et (2) ceux décédés précocement après la TH (de J0 à J3).

Résultats : Parmi les 35 patients de la cohorte 1, 17% ont guéri sans TH, 17% sont décédés en attente d'un greffon et 66% ont été transplantés. Parmi ceux-ci, 47% sont décédés après la TH, dont 43% de J0 à J3. Dans la cohorte 2 (n=22), 27% sont décédés sur liste, 55% ont été transplantés. Dans les suites de la TH, 58% sont décédés, tous après J3, dans des délais variables. En analyse univariée, les facteurs associés à l'échec de la TH étaient, dans la cohorte 1, la ventilation mécanique ($p=0,03$), les doses de catécholamines ($p<0,001$), l'hémofiltration ($p=0,03$) et l'absence d'amélioration de l'acidose en liste d'attente ($p=0,01$). En analyse multivariée, la dose de noradrénaline prédisait significativement l'échec de la TH (9,6 mg/H pour les décédés vs 1,4 mg/H pour les survivants, $p<0,001$). Aucun des patients ayant reçu une dose supérieure à 5 mg/H n'avait survécu. Dans la cohorte 2, une dose de noradrénaline supérieure à 5 mg/H était le seul facteur prédictif d'échec de la TH.

Conclusion : Chez les patients ayant une indication de TH en urgence pour IHA liée à une intoxication au paracétamol selon les critères habituels, le recours à des doses élevées de noradrénaline (>5 mg/H) est un facteur associé à un risque majeur de décès après l'inscription sur liste ou dans la période postopératoire précoce. Du fait de la pénurie d'organes, ces résultats suggèrent que l'indication de la TH dans ce sous-groupe doit être remise en cause compte tenu des mauvais résultats post TH.

CA-71 - L'histologie chez les patients atteints d'hépatite auto-immune sévère: un outil indispensable pour porter l'indication de transplantation hépatique (TH)

De Martin E. (1, 2) ; Coilly A. (2) ; Sebagh M. (3) ; Serji B. (1) ; Antonini TM. (4) ; Ballot E. (5) ; Artru F. (4) ; Ichai P. (6) ; Samuel D. (7) ; Duclos Vallee JC. (8)

(1) Centre Hépatobiliaire, APHP Hôpital Paul-Brousse, Villejuif ; (2) Unité 1193, INSERM, Villejuif ; (3) Laboratoire d'Anatomie Pathologique, APHP Hôpital Paul-Brousse, Villejuif ; (4) Centre Hépatobiliaire, APHP Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (5) Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris ; (6) Réanimation, Paul Brousse, Villejuif ; (7) Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif ; (8) Dhu hepatinov, APHP, Villejuif

Introduction : L'HAI lorsqu'elle se manifeste sous une forme d'emblée sévère est souvent problématique. La corticothérapie est controversée dans cette population en raison d'une efficacité inconstante et du risque infectieux induit. Une TH urgente est proposée dans 60%-80% cas mais les critères et le moment de la TH sont mal définis. Le but de cette étude est de décrire le rôle pronostic des lésions histologiques chez les patients atteints d'HAI-AS.

Patients et Méthodes : Etude rétrospective monocentrique entre Janvier 2009 et Juin 2014, incluant des patients atteints d'HAI-AS; les critères diagnostiques étaient: 1. score IAIGH (International Autoimmune Hepatitis Group) certain ou probable, 2. INR > 1.5, 3. Absence d'antécédent d'HAI, 4. Lésions histologiques évocatrices d'HAI. Un examen rétrospectif des biopsies et/ou les explants hépatiques a été réalisé par un expert (MS) et le diagnostic de HAI posé sur la présence d'un infiltrat plasmocytaire, d'une nécrose centrolobulaire et d'une hépatite d'interface. L'hépatopathie chronique (HC) a été définie par la présence d'une fibrose \geq F2, selon le score de METAVIR.

Résultats : Quatorze patients ont été inclus (Femme : 78.5%, âge médian de 52 [18-69] ans) avec un suivi médian de 24 [3-69] mois. Des lésions d'HC étaient présentes chez 8/14 (57%) des patients. Des anticorps anti-nucléaire ou anti-muscle lisse (> à 1/80e) étaient détectés chez 13/14 patients. Les patients ayant une fibrose <F2 (HC-) avaient des médianes de score de MELD et de bilirubine totale significativement plus élevée en comparaison aux pts ayant une HC \geq F2 (HC+): 33 [24-34] vs 27 [16-32] ($p=0.02$) et 378 mmol/L [241-541] vs 237 mmol/L [26-363] ($p=0.03$), respectivement. Il n'y avait pas de différence en termes d'âge ou de taux d'IgG : 44 [18-66] ans vs 57 [18-69] ans ($p=ns$), et 32.3 [22.2-61.7] vs 31.9 [9.67] ($p=ns$), respectivement. Onze (78.5%) patients avaient reçu un traitement par corticoïdes (0.5-1 mg/kg/j): 7/8 patients HC+ vs 4/6 patients HC-. Le délai médian entre l'hospitalisation et l'introduction des corticoïdes était de 3 jours [0-11]. Une infection a été diagnostiquée chez 37.5% (3/8) des patients HC+ vs 50% (3/6) des patients HC-. Tous les patients non traités par corticoïdes ont été transplantés. La TH a été réalisée chez 25% ($n=2$) des patients HC+ vs 83% ($n=5$) des patients HC- ($p=0.03$). La survie globale à 2 ans était de 100%.

Conclusion : Les patients présentant une hépatite aiguë auto-immune d'emblée sévère et un score de fibrose <F2 à l'histologie sont plus sévères à l'admission que les patients ayant une fibrose \geq F2 avec une bilirubine totale et un score de MELD médians significativement plus élevés. Malgré l'initiation de la corticothérapie le taux de transplantation est aussi plus élevé. L'histologie est un outil indispensable pour faire poser l'indication de TH précocement.

CA-72 - Facteurs pronostiques chez les patients atteints d'hépatite auto-immune

Afredj N. (1)

(1) Hépatologie, CHU Mustapha, Alger, Algérie

Introduction : Les objectifs de ce travail sont d'analyser la survie globale des patients atteints d'Hépatite auto-immune (HAI) suivis dans notre service, d'identifier les facteurs pronostiques liés à leur survie

Patients et Méthodes : C'est une étude pronostique sur des patients atteints d'HAI, diagnostiqués et suivis dans notre service de Janvier 2001 à juin 2014. Ont été exclus tous les patients non traités ou ayant un dossier incomplet. Le diagnostic d'HAI a été retenu sur les critères révisés de l'IAIHG1999. Le score simplifié a été calculé à posteriori chez tous les patients. La concordance entre les scores a été mesurée par le coefficient Kappa de Cohen. Le traitement était basé sur les corticoïdes (CTC) et/ou azathioprine (AZT). L'évaluation de la réponse au traitement était clinique, biochimique et histologique lorsque la ponction biopsie hépatique (PBH) était réalisable. La courbe de survie a été estimée par la méthode de Kaplan Meyer, la comparaison des taux de survie en fonction du type de traitement par le test du Log-Rank. Les facteurs pronostiques ont été recherchés en utilisant le modèle de régression de Cox

Résultats : Cent six patients ont été inclus. L'âge moyen était de 43 ans [14-74], le sex-ratio F/H était de 7.15 (13/93). 78% des patients étaient au stade de cirrhose au moment du diagnostic (n=83), CHILD A 57.8% (n=48), CHILD B 26.6% (n=22), CHILD C 15.6% (n=13). Le taux d'ALAT était $\leq 3N$ dans 47% des cas (n=50), 3-5N dans 24.5% (n=26), 5-10N dans 16% et $>10N$ dans 12.5% (n=13). Le bilan d'auto-immunité était positif dans 81% des cas (n=86). La PBH a été réalisée dans 52% des cas (n=55), par voie trans-jugulaire dans 7 cas. La biopsie était évocatrice de l'HAI dans 67% des cas (n=37). 68% des patients ont reçu l'association CTC+AZT, 24% des CTC seuls et 6% l'AZT en monothérapie. Le taux de survie à 5 ans était de 71% avec une moyenne de survie de 123.9 mois (IC 95% [110 - 137.7]). Le taux de survie à 5 ans pour les patients traités par corticoïdes en monothérapie était de 56.1%, il était de 79.5% dans le groupe bithérapie (CTC-AZT) (p=0.038). Les facteurs pronostiques retrouvés étaient : CHILD C (p=0.0002, RR=10.887, IC 95% [3.102-38.209]), ALAT $>10N$ (p=0.004, RR=8.486 [1.935-37.208]), bilirubinémie >50 mg/l (p=0.025, RR=8.080 IC95% [1.309-49.879]) et ascite grade 3 (p=0.039, RR=3.434 [1.064-11.075]). La valeur kappa pour le test de la concordance entre les deux scores était de 0.106 (p=0.115)

Conclusion : Le diagnostic de l'HAI est le plus souvent posé au stade de cirrhose. La survie globale de nos patients était acceptable sous traitement. Elle était supérieure en cas d'association AZT+CTC par rapport à la monothérapie. Les facteurs pronostiques de survie chez nos patients étaient comme attendu les signes d'activité de la maladie hépatique et d'insuffisance hépatique avancée

CA-73 - Evolution de l'élasticité hépatique après chirurgie bariatrique chez les patients ayant une suspicion de stéatopathie non alcoolique et facteurs liés à cette évolution

Ciocan D. (1) ; Lebrun A. (1) ; Lamouri K. (1) ; Pourcher G. (2) ; Voican CS. (1) ; Njike M. (1) ; Ferretti S. (2) ; Courie R. (1) ; Tranchart H. (2) ; Balian A. (1) ; Prévot S. (3) ; Perlemuter G. (4) ; Dagher I. (2) ; Naveau S. (5)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie et nutrition, Hôpital Antoine Béclère, Clamart ; (2) Service de Chirurgie Viscérale mini-invasive, Hôpital Antoine Béclère, Clamart ; (3) Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Antoine Béclère, Clamart ; (4) DHU Hepatinov, INSERM U996, Clamart ; (5) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart

Introduction : Les lésions hépatiques liées à l'obésité s'améliorent après chirurgie bariatrique. L'objectif de cette étude est de décrire l'évolution de l'élasticité hépatique 1 an après la chirurgie bariatrique et d'identifier les facteurs liés à cette évolution.

Patients et Méthodes : Cent cinquante deux patients consécutifs recrutés de manière prospective ont bénéficié d'une sleeve gastrectomie et d'une biopsie hépatique. L'élasticité hépatique (EH) a été mesurée à l'aide de l'élastographie impulsionnelle (FibroScan®) 15 jours avant et un an après l'intervention chirurgicale.

Résultats : Parmi les patients inclus, 32,2% présentaient une stéatose sévère, 41,5% une NASH, 15,2% une fibrose stade F2 (selon la classification de Kleiner) et 6,8% une fibrose stade F3. L'EH à un an était inférieure à l'EH pré-opératoire ($5,5 \pm 0,2$ kPa vs $7,1 \pm 0,4$; $p < 0,001$). La diminution de l'EH à un an n'était corrélée qu'à l'EH initiale ($r = 0,74$, $p < 0,001$) après ajustement sur la quantité de stéatose et la diminution du HOMA Index. Une analyse post-hoc a été réalisée en utilisant des données retraitées tenant compte d'une distance peau-capsule hépatique plus importante du fait de l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané. L'élasticité initiale retraitée (EHR) était inférieure à l'EH initiale non retraitée ($5,9 \pm 0,4$ kPa vs $6,7 \pm 0,5$ kPa, $p < 0,001$) et l'EHR n'était plus différente de l'EH à un an ($5,9 \pm 0,5$ kPa vs $5,5 \pm 0,3$ kPa, $p = 0,4$). La mesure d'Obuchowski était de $0,86 \pm 0,02$ pour l'EH initiale non retraitée et de $0,85 \pm 0,02$ pour l'EHR ($p = 0,25$).

Conclusion : Notre étude suggère que la sonde XL standard surestime l'EH chez les patients ayant une obésité sévère et confirme la valeur diagnostique du FibroScan® pour le diagnostic de fibrose après retraitement des données. Chez les patients ayant une obésité sévère il est indispensable d'utiliser une sonde adaptée à une distance peau-capsule hépatique plus importante que celle de la sonde XL.

CA-74 - Lien entre la stéatohépatite d'origine non-alcoolique et la taille des adipocytes du tissu adipeux sous-cutané chez les patients obèses morbides

Liu Y. (1) ; Azrak H. (2) ; Bedossa P. (3) ; Aron-Wisnewsky J. (1) ; Tordjman J. (4) ; CLEMENT K. (5) ; Miette V. (6) ; Sasso M. (2)

(1) Hôpital pitié-salpêtrière, Institut de Cardiométabolisme et Nutrition (ICAN), Paris ; (2) R&d, Echosens, Paris ; (3) Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital Beaujon, Clichy ; (4) INSERM UMR U1166, Equipe 6, Nutrimique, UPMC, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris ; (5) CRC Equipe 7 Nutrition et obésité, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris ; (6) Recherche, Echosens, Paris

Introduction : La stéatohépatite d'origine non alcoolique (non-alcoholic fatty liver disease, NASH), une comorbidité hépatique fréquente de l'obésité, est associée avec une augmentation de la mortalité liée au foie. Pendant l'expansion du tissu adipeux au cours de l'obésité, l'hypertrophie des adipocytes influence la biologie des adipocytes et les comorbidités associées comme le diabète de type 2. Toutefois son lien avec les atteintes hépatites reste inexploré. Le but de cette étude est d'investiguer le lien entre les atteintes hépatiques et la taille des adipocytes du tissu adipeux sous-cutané chez les patients obèses morbides.

Patients et Méthodes : Soixante dix-huit patients obèses morbides (indice de masse corporelle (IMC) = 45.9 ± 6.8 kg/m²) candidats à la chirurgie bariatrique ont été recrutés. Le diamètre des adipocytes a été mesuré à partir de prélèvement de tissu adipeux sous cutané par aspiration à l'aiguille. Les paramètres biocliniques et la mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan® avant la chirurgie ont été collectés. Une biopsie hépatique (BH) per-opératoire a été réalisée chez chaque patient. Le stade de fibrose, les grades de stéatose et de ballonnisation et la présence de NASH ont été évalués selon le score SAF par un expert anatomopathologiste. Des corrélations ont été réalisées à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman pour évaluer les liens entre les différents paramètres. L'analyse multivariée a été réalisée par régression linéaire multiple à l'aide d'une procédure pas à pas descendante. Des ANOVA ont été réalisées pour évaluer les différences entre les groupes. Une valeur-p < 0.05 a été considérée comme significative.

Résultats : L'examen histologique du foie a montré que 19 patients avaient une stéatose d'origine métabolique simple (non-alcoholic fatty liver, NAFL) et 23 avaient une NASH. La distribution des patients est la suivante pour la stéatose: S0 - n=19, S1 - n=26, S2 - n=21, S3 - n=12; pour la ballonnisation: G0 - n=45, G1 - n=23, G2 - n=10; pour la fibrose: F0 - n=46, F1 - n=21, F2 - n=6, F3 - n=4, F4 - n=1. Les patients qui ont une NAFL et une NASH ont des adipocytes de diamètre significativement supérieur aux patients dont le foie est normal (respectivement 116.9 ± 9.1 µm (NAFL) / 123.6 ± 14.1 µm (NASH) versus 113.1 ± 6.8 µm (normal), p<0.05). Le diamètre des adipocytes est associé avec la fibrose hépatique (p=0.36, p=0.04), la stéatose (p=0.36, p=0.004), la ballonnisation (p=0.44, p<0.001) et l'élasticité hépatique mesurée par le Fibroscan® (p=0.40, p=0.003). Parmi ces paramètres, seul le grade de ballonnisation est indépendamment corrélé en analyse multivariée à la taille des adipocytes (p<0.001). Enfin, les patients qui ont une NAFL et une NASH avaient un IMC à 20 ans significativement inférieur à ceux qui ont un foie normal (respectivement 29.0 ± 9.2 kg/m² (NAFL) / 26.5 ± 6.7 kg/m² (NASH) versus 32.9 ± 7.1 kg/m² (normal), p=0.001).

Conclusion : Notre étude a montré qu'une taille augmentée des adipocytes est associée aux lésions hépatiques et notamment à la ballonnisation qui est un élément clé de la NASH chez les patients obèses. Une expansion du tissu adipeux tôt dans l'âge adulte semble être moins délétère pour le foie. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer si la diminution du diamètre des adipocytes après la perte de poids induite par chirurgie bariatrique est associée avec une amélioration des lésions hépatiques.

CA-75 - Comparaison des performances pronostiques du Fibrotest (FT) et de la mesure de l'élasticité du foie (MEF) par élastographie transitoire (Fibroscan) à 10 ans chez 9364 patients avec maladies chroniques du foie

Munteanu M. (1) ; Ngo Y. (2, 3) ; Hugo P. (2) ; Lebray P. (4, 5) ; M'kada H. (6) ; Deckmyn O. (7) ; Monneret D. (6) ; Imbert-bismut F. (8) ; Bonnefont-Rousselot D. (6) ; Thibault V. (9) ; Moussalli J. (10) ; Benhamou Y. (11) ; Ratzu V. (11) ; Housset C. (12) ; Poynard T. (11)

(1) Hépatogastroentérologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (2) Unité d'Hépatologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris ; (3) Unité de Recherche en Hépatologie, Biopredictive, Paris ; (4) Unité d'Hépatologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris ; (5) Unité Médicale de Transplantation Hépatique, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris ; (6) Service de Biochimie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (7) IT, Biopredictive, Paris ; (8) Laboratoire de Biochimie, APHP, UPMC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (9) Laboratoire de virologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris ; (10) Service d'Hépatologie, Centre hospitalier La Pitié Salpêtrière, Paris ; (11) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre hospitalier La Pitié Salpêtrière, Paris ; (12) INSERM UMR_S 938, UPMC, Paris

Introduction : FT et MEF ont été validés pour la classification de la fibrose et la cirrhose en trois stades: F4.1-aucune complication, F4.2-varices, F4.3-décompensée. (JHepatol2014). **But:** Evaluer comparativement FT et MEF pour les survies globales (SG) et sans décès liés au foie (SDLF) à 10 ans selon la gravité de la fibrose et de la cirrhose (F4.1/F4.2/F4.3) dans une cohorte des patients (patients) avec maladies chroniques du foie.

Patients et Méthodes : Tous les patients ont été évalués prospectivement entre 2003-2010 dans un centre tertiaire. Les seuils pour F4.1/F4.2/F4.3 prédéfinis étaient: pour FT 0.74/0.85/0.95 et MEF(kPa) 12.5/20/50. Les taux de décès et transplantation hépatique (TH) ont été recueillis à partir des registres nationaux (CépiDc-INSERM) et hospitaliers (DOMIBAF/STARE). Les analyses ont utilisé les modèles de survie à risque proportionnel (modèle de Cox).

Résultats : Un total de 9364 patients avec FT applicable (99% des FT) ont été inclus entre 2003-2010 avec un suivi median(max) 113(254) mois: 60% hommes, âge 48.9 ans; F0-47%, F1-21%, F2-7%, F3-10%, F4.1-5.8%, F4.2-5.7% et F4.3-3.1% ; étiologies: alcool 6%, virus B 24%, C 45%, stéatose 10%, autre 15%. N=3569 patients ont eu des MEF dont 2724(77%) applicables. Les SG (Figure 1) et SDLF diminuaient significativement avec l'augmentation du stade de fibrose présumé par FT (tous $p < 0.05$ vs adjacent) (Table 1) et seulement avec le stade de cirrhose pour la MEF (Table 2). Dans le sous-groupe avec évaluation simultanée MEF et FT, les survies sans décès lié au foie étaient significativement différentes pour le FT entre tous les stades F4 et seulement entre F4.1 vs F4.2 pour la MEF.

Tableau des survies SG et SDLF selon le stade de fibrose par le FibroTest et MEF

Fibrose	SG (IC95%), P vs stade précédent	SDLF (IC95%), P vs stade précédent	Décès (%)	Décès foie (%)	Taux TH (%)
FT F0	93.3(92-94)	96.7 (95-98)	3.3	0.20	1.15
FT F1	86.1(83-89) $p < 0.001$	95.7 (93-98) $p = 0.04$	7.2	0.94	2.05
FT F2	84.1(81-88) $p = 0.04$	96.0 (94-98) $p = NS$	9.8	1.29	2.73
FT F3	75.0(70-79) $p = 0.02$	91.6 (88-94) $p < 0.05$	13.3	2.86	4.67
FT F4.1	65.3(59-71) $p < 0.001$	66.6(47-87) $p < 0.001$	19.7	6.9	10.0

FT F4.2	48.0(42-55)p<0.001	65.7(59-73)p<0.001	31.1	14.30	21.6
FT F4.3	32.4(25-39)p<0.001	42.9(35-51)p<0.001	46.3	30.9	40.1
MEF F0	94.7 (93-97)	96.1 (94-99)	2.9	0.16	0.17
MEF F1	95.6 (93-99) NS	99.2 (98-100) NS	2.9	0.00	0.88
MEF F2	96.4 (94-98) NS	96.3 (94-99) NS	3.5	0.22	2.65
MEF F3	91.7(85-98) NS	93.0 (87-99) NS	4.4	0.49	3.90
MEF F4.1	83.0 (71-95) NS	86.0 (74-98) NS	8.2	1.36	6.12
MEF F4.2	70.6 (61-80)p<0.01	83.2 (76-91) NS	16.8	5.99	7.78
MEF-F4.3	66.5(51-82)p=0.01	70.2(55-86)p<0.001	25.6	16.30	11.6

Conclusion : FT a des performances pronostiques supérieures à celles de la MEF à 10 ans du fait de son applicabilité et de valeurs pronostiques significatives entre les stades F1 et F0 et entre les 3 stades de sévérité de cirrhose (F4.1, F4.2 et F4.3) pour les survies globales à 10 ans.

CA-76 - La copeptine dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère

Lloyd V. (1) ; Grandclément E. (2) ; Thevenot T. (3) ; Nguyen-khac E. (4)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Amiens, Amiens ; (2) Laboratoire de biochimie endocrinienne et métabolique, Hôpital Jean Minjoz, Besançon ; (3) Service d'Hépatologie, Hôpital Jean Minjoz, Besançon ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU d'Amiens, Amiens

Introduction : La copeptine a récemment émergée comme marqueur pronostique dans de nombreuses maladies inflammatoires, dont la cirrhose alcoolique. Aucune donnée concernant l'hépatite alcoolique sévère (HAA) n'est cependant disponible. Le but de notre étude a été d'étudier l'impact de la copeptine sur le pronostic des patients ayant une HAA.

Patients et Méthodes : Le taux plasmatique de copeptine était mesuré chez 89 patients avec une HAA sévère, 68 cirrhotiques alcooliques sans HAA et 41 témoins sains, par une méthode d'immunofluorescence standard (BRAHMS KRYPTOR automate, Hennigsdorf / Berlin, Allemagne).

Résultats : Les patients du groupe HAA sévère étaient âgés de $51,7 \pm 1,2$ ans, avec 60% d'hommes, TP $36 \pm 1,3\%$, Bilirubine $195,9 \pm 13,5$ $\mu\text{mol/L}$, AST $133,2 \pm 24,7$ UI/L, albumine $26 \pm 0,6$ g/L, créatinine $76 \pm 5,6$ $\mu\text{mol/L}$, GB 9822 ± 511 éléments/mm³, Maddrey médian 47, Child-Pugh $11 \pm 0,2$, Meld $24,4 \pm 0,9$. La mortalité était de 30% vs 7% ($p < 0,001$) dans le groupe cirrhose sans HAA.

Le taux de copeptine sérique était significativement plus élevé dans le groupe HAA sévère ($17,1 \pm 2,5$ pmol/L) comparé au groupe cirrhose sans HAA ($8,57 \pm 1,27$ pmol/L) et au groupe témoins sains ($4,8 \pm 0,5$ pmol/L) ($p < 0,001$ anova). En regroupant les groupes HAA et cirrhose sans HAA, la copeptine était corrélée à la sévérité de la maladie cirrhotique avec le Child-Pugh ($\text{Rho} = 0,34$; $p < 0,001$) et le MELD ($\text{Rho} = 0,35$; $p < 0,001$). Le taux de copeptine augmentait avec le Child (A: $7,04 \pm 1,0$; B: $8,34 \pm 2,0$; C: $18,51 \pm 2,7$ pmol/L; $p = 0,0006$).

Dans le groupe HAA seul, il existait une association significative entre la valeur de la copeptine et la sévérité de l'HAA évaluée par le Maddrey ($p = 0,01$) et le MELD ($p = 0,008$). Le taux de copeptine était statistiquement associé à la mortalité à 6 mois ($p = 0,01$). En analyse multivariée, l'âge ($p < 0,04$), le score de Lille ($P < 0,001$) et la copeptine ($p < 0,01$) étaient indépendamment associés à la survie. Le seuil de 10,96 pmol/L pour la copeptine permettait de discriminer le sous groupe des patients HAA décédés des patients HAA vivants avec une sensibilité 62%, spécificité 68%, VPP 47% et VPN 79%, AUROC 0,69 [IC95% : 0,56-0,81]. Au dessus de ce seuil de copeptine le risque de décès était plus important (logrank test : $p = 0,006$).

Conclusion : La copeptine sérique augmente avec la gravité de la cirrhose atteignant le niveau le plus élevé dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère. Le niveau de copeptine a une valeur pronostique dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère.

CA-77 - L'ammoniémie prédit la sévérité et le devenir des patients avec cirrhose et encéphalopathie hépatique

Tripon S. (1, 2) ; Mallet M. (1, 2) ; Rudler M. (1, 2) ; Monneret D. (3) ; Imbert-bismut F. (3) ; Poynard T. (1, 2) ; Weiss N. (1, 4) ; Thabut D. (1, 2)

(1) BLIPS (Brain-Liver Pitié-Salpêtrière Study Group), Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (2) USI, Service d'Hépatogastroentérologie, APHP, UPMC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (3) Laboratoire de Biochimie, APHP, UPMC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (4) Unité de Réanimation Neurologique, APHP, UPMC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Introduction : L'encéphalopathie hépatique (EH) est un problème clinique majeur chez les patients atteints de cirrhose, qui influence le pronostic à court et long terme, altère la qualité de vie et augmente les coûts. Les manifestations cliniques varient de simples perturbations de tests neuro-cognitifs isolés au coma. Le rôle de l'hyperammoniémie a été démontré il y a des années. Cependant, les données concernant la corrélation entre les niveaux d'ammoniémie et la sévérité de l'EH sont limitées et contradictoires. Une étude récente menée chez des patients avec EH sévère n'a retrouvé aucune corrélation entre l'ammoniémie et la sévérité de l'EH. En outre, l'ammoniémie est rarement dosée chez des patients cirrhotiques présentant des symptômes neurologiques. Le but de ce travail était de déterminer s'il existe une corrélation entre l'ammoniémie et la sévérité de l'EH d'une part, et le devenir du patient d'autre part dans une large cohorte de patients admis en Unité de Soins Intensif (USI).

Patients et Méthodes : Tous les patients consécutifs admis en USI pour une complication de la cirrhose ont été inclus de façon prospective. L'ammoniémie était mesurée à l'admission. L'EH patente était diagnostiquée lorsque le score de West-Haven était de 2 à 4 points. Le score de Glasgow était également évalué.

Résultats : Entre février 2014 et mai 2015, 98 patients (âge: 58 ± 13 ans, sexe masculin 75%, cause de la cirrhose: alcool 70%, virus 26%, autre 4%, Child A/B/C: 9%/31%/60%, score de MELD 21 ± 9) ont été inclus. 57 patients (58%) présentaient une EH à l'admission. L'ammoniémie moyenne était de 99 (14-298) $\mu\text{mol/L}$; 64% des patients avaient une ammoniémie élevée $>50 \mu\text{mol/L}$. L'ammoniémie était significativement plus élevée chez des patients avec EH (108 (95%IC: 86-123) vs 57 (95%IC: 50-81), $p=0.0004$). Chez les patients avec EH, l'ammoniémie était significativement corrélée à la sévérité de l'EH évaluée par le score de Glasgow ($p=0.001$). Trente-quatre patients avec EH ont présenté une dégradation de leur état neurologique au cours de l'hospitalisation. Leur ammoniémie à l'admission était significativement plus élevée (128 (95%IC: 108-147) vs 87 (95%IC: 64-110), $p=0.007$). En analyse multi-variée, les facteurs indépendants associés à l'aggravation neurologique étaient le score de MELD et l'ammoniémie à l'admission ($p=0.01$ et 0.02 , respectivement).

Conclusion : L'ammoniémie à l'admission est corrélée à la sévérité de l'EH et peut prédire le devenir des malades atteints de cirrhose avec EH.

CA-78 - L'hyperammoniémie entraîne un œdème cérébral vasogénique chez les patients encéphalopathes : une analyse en scanner quantitatif

Weiss N. (1) ; Rudler M. (2) ; Mochel F. (3) ; Galanaud D. (4) ; Puybasset L. (5) ; Thabut D. (2)

(1) Unité de Réanimation Neurologique, APHP, UPMC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (2) USI, Service d'Hépatogastroentérologie, APHP, UPMC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; (3) Fédération de Neurologie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP Paris ; (4) Neuroradiologie, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP Paris ; (5) Anesthésie réanimation, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, APHP, Paris

Introduction : La physiopathologie de l'encéphalopathie hépatique (EH) n'est pas bien connue. Les patients présentant une EH présentent souvent un œdème cérébral. L'œdème cérébral peut être de plusieurs types : l'œdème cytotoxique, lié à un gonflement des astrocytes, qui n'est pas associé à une augmentation du volume cérébral, et l'œdème vasogénique, qui résulte d'un passage de solutés à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE).

L'hyperammoniémie joue un rôle central dans la physiopathologie de l'EH. Celle-ci entraîne un œdème cytotoxique : en effet, en cas d'insuffisance hépatique, l'ammoniaque non épuré par le cycle de l'urée est transformé en glutamine par la glutamine synthétase dans les astrocytes. La glutamine, composé osmotiquement actif, entraîne alors un œdème cytotoxique astrocytaire. L'influence de l'hyperammoniémie sur les modifications de perméabilité de la BHE est imparfaitement connue, et on ne sait pas si celle-ci est en mesure d'entraîner un œdème vasogénique. L'objectif de ce travail était donc de déterminer l'influence de l'hyperammoniémie sur les modifications du volume cérébral chez des patients présentant une EH. Pour ce, des patients présentant une hyperammoniémie sévère et ayant eu des dosages séquentiels, ainsi que des scanners cérébraux au moment des dosages, ont été étudiés afin de déterminer les modifications du poids, du volume cérébral et de sa gravité spécifique (GS, qui correspond au poids sur le volume cérébral).

Patients et Méthodes : Nous avons inclus, de manière rétrospective, de janvier 2013 à juin 2015, l'ensemble des patients admis en USI d'hépatologie ou en réanimation médicale présentant les caractéristiques suivantes : (1) admission pour EH ; (2) ammoniémie plasmatique > 150 $\mu\text{mol/L}$ et (3) ayant bénéficié d'un scanner cérébral. Une analyse quantitative des scanners X a été réalisée grâce au logiciel Brainview (Institut National des Télécommunications). Ce logiciel permet, à partir d'images DICOM, de déterminer le poids, le volume et la GS du cerveau et de ses différentes régions anatomiques (hémisphères droit et gauche, tronc cérébral, cervelet, liquide céphalorachidien intraventriculaire).

Résultats : Cinq patients ont été inclus et 10 scanners évalués. L'ammoniémie médiane était de 184 $\mu\text{mol/L}$ [118-317]. Le poids, le volume et la GS médians du cerveau était de 1356 g [1163-1397], 1313 mL [1131-1355] et 1,0296 g/mL [1,0280-1,0327] respectivement. Le volume était augmenté en cas d'hyperammoniémie pour le cerveau et les hémisphères ($p < 0.05$). La GS était modifiée en conséquence dans les mêmes régions ($p < 0.05$). Les différentes régions du cerveau n'étaient cependant pas affectées de la même manière. Ainsi, les volumes du tronc cérébral et du cervelet n'étaient pas augmentés en cas d'hyperammoniémie, suggérant l'absence d'œdème vasogénique dans ces régions. Une diminution de l'ammoniémie s'accompagnait d'une diminution du volume cérébral.

Conclusion : L'hyperammoniémie est associée à un œdème cérébral vasogénique au cours de l'EH. Cet œdème cérébral vasogénique est localisé principalement au niveau des hémisphères cérébraux. La correction de l'hyperammoniémie entraîne une diminution de l'œdème cérébral.

CA-79 - Importance du critère d'oligoanurie dans l'évaluation de l'incidence de l'insuffisance rénale aigue chez le patient cirrhotique en réanimation

Zylberfajn C. (1) ; Hoogvorst A. (1) ; Marquion F. (1) ; Annonay M. (1) ; Baillard C. (1) ; Nahon P. (2) ; Amathieu R. (1)

(1) Réanimation, Hôpital Jean Verdier, Bondy ; (2) Hépatologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy

Introduction : L'apparition d'une insuffisance rénale aigue (IRA) chez les patients cirrhotiques, augmente dramatiquement la mortalité. Afin de détecter plus précocement l'IRA chez ces patients, les critères définissant l'IRA chez le patient cirrhotique ont récemment été modifiés. L'utilisation des critères KDIGO a été choisie. Seule l'utilisation de la créatininémie (SC) a été retenue dans la classification ; la diurèse (D) ayant été exclue devant l'argument de la fréquence de l'oligurie retrouvée chez ces patients sans modification du taux de filtration glomérulaire (1). Cependant, devant l'importance de la mesure de la D dans la détection précoce de l'IRA, nous avons évalué l'incidence de l'IRA dans notre cohorte de patients cirrhotiques hospitalisés en réanimation en utilisant l'ensemble des critères KDIGO (grade selon D et SC), ainsi que les conséquences d'un épisode d'oligoanurie (OA) durant les 48 premières heures sur la mortalité et la nécessité d'une épuration extrarénale (EER).

Patients et Méthodes : JVH-Database est une base de données déclarée regroupant anonymement des données clinico-biologiques des patients hospitalisés entre 2006 et 2011 en réanimation d'un hôpital universitaire. Afin de pouvoir classer les IRA, seuls les patients cirrhotiques ayant au moins deux mesures de SC et une D mesurée sur 24 heures disponibles durant les 48 premières heures ont été sélectionnés. Les données de D étant sur 24h, les stades KDIGO la concernant ont été redéfinis comme décrit (2) : Stade 0 : $> 0,5$ ml/kg/h ; stade 2 entre 0,5 et 0,3 ml/kg/h et stade 3 : $< 0,3$ ml/kg/h. Les stades 2 et 3 selon la D définissent les patients OA. Le stade KDIGO final correspond au stade maximum selon SC et D.

Résultats : Trois cent vingt six patients cirrhotiques sur 525 parmi les 2244 séjours ont été inclus dans l'analyse. L'âge moyen était de $57,3 \pm 11,5$ ans, l'index de Charlson de $5,6 \pm 2,3$. La cirrhose était alcoolique dans 72% des cas, l'IGS2 moyen de $43,9 \pm 19,1$, le Child moyen de 9 ± 2 , le SOFA à l'admission de $8,1 \pm 4,6$. Tous grades confondus, l'incidence de l'IRA était de 72% en utilisant l'ensemble des critères contre 38% si seule la SC est utilisée. Concernant les IRA modérées ou sévères (Stade 2 et 3), l'incidence est de 4% en utilisant la SC seule contre 56% en utilisant la SC et D. Les patients cirrhotiques présentant une OA dans les 48 premières heures ne présentaient pas d'IRA ou un stade 1 selon SC dans 93% des cas. La mortalité était de 78% vs 22% chez les patients non-OA ($p < 0.001$). Soixante dix huit pourcent des patients OA nécessitaient une EER contre 22% si l'OA n'était pas présente ($p < 0.05$).

Conclusion : L'incidence de l'IRA est largement modifiée lorsqu'on utilise l'ensemble des critères KDIGO par rapport à l'utilisation de SC seule. Indépendamment de la cause, l'utilisation du critère de D dans KDIGO permet d'identifier plus précocement l'IRA et les patients présentant le plus haut risque de mortalité. L'évaluation de l'utilisation de l'ensemble des critères KDIGO est en cours dans une étude observationnelle prospective, chez ces patients afin de confirmer nos résultats.

CA-80 - Dépistage des grosses varices œsophagiennes à l'ère des tests non-invasifs : algorithme VariScreen combinant test sanguin de cirrhose et capsule endoscopique

Calès P. (1) ; Sacher-Huvelin S. (2) ; Olivier A. (1) ; Valla D. (3) ; Bureau C. (4) ; Boursier J. (1) ; Oberti F. (1) ; Galmiche JP. (2) ; Groupe VO-VCO

(1) Service d'Hépatologie, CHU d'Angers ; (2) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU de Nantes ; (3) Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Purpan CHU Toulouse

Introduction : Le dépistage non-invasif des grosses varices œsophagiennes (GVO) reste un objectif non atteint pour améliorer la prévention primaire de l'hémorragie digestive au cours de la cirrhose. Notre but principal était de développer une stratégie diagnostique non-invasive applicable au dépistage des GVO. Notre but secondaire était d'évaluer sa pertinence dans les hépatopathies chroniques.

Patients et Méthodes : Quatre cent cinquante-deux patients ont été inclus : 287 avec cirrhose dans la population de dérivation et 165 avec hépatopathie chronique dans la population de validation partielle. Les moyens diagnostiques étaient l'endoscopie œso-gastro-duodénale (EOGD, référence pour les GVO), la capsule endoscopique œsophagienne (CEO), l'élastométrie hépatique et des marqueurs sanguins (16 tests). L'objectif était d'atteindre des valeurs prédictives négative (VPN \geq 95%) et positive (VPP \geq 90%) pour les GVO avec une EOGD de recours dans la zone indéterminée et, comme critère prioritaire, un taux de GVO méconnues \leq 5%. 10 stratégies ont été évaluées.

Résultats : Dans la population de dérivation, la combinaison CEO + CirrhoMètre était la stratégie simultanée la plus performante pour le diagnostic de GVO [AUROC de 0,92 ; 66% (IC95%=60-73) d'EOGD épargnées et 11% (3-23) de GVO méconnues]. La stratégie épargnant le plus d'EOGD et de CEO était une stratégie séquentielle, appelée VariScreen, incluant d'abord le test sanguin (CirrhoMètre), puis la CEO dans la zone indéterminée du CirrhoMètre permettant le calcul d'un score combinant CEO + CirrhoMètre. La VPN de VariScreen pour les GVO était de 99% (97-100) et la VPP de 90% (79-98) [97% (92-100) pour VO quelle que soit la taille]. Le taux de patients bien classés était : VariScreen : 97% (94-99) vs CEO : 90% (86-94), $p < 0,001$. VariScreen épargnait 69% (62-76) d'EOGD et 36% (29-43) de CEO, et méconnaissait 6% (0-14) de GVO. Dans la population de validation avec hépatopathie chronique, le CirrhoMètre seul avec seuil diagnostique de cirrhose était pénalisé par un excès de 29% d'EOGD tandis que le CirrhoMètre avec seuil spécifique pour les GVO épargnait 18% d'EOGD par rapport à la référence (EOGD chez les cirrhoses histologiques). L'algorithme VariScreen estimé épargnait 54% d'EOGD et méconnaissait 0% de GVO.

Conclusion : C'est la première étude sur l'association CEO et tests de fibrose. La meilleure stratégie pour un dépistage non invasif de GVO chez les cirrhotiques est une combinaison séquentielle basée sur la réalisation en premier lieu du CirrhoMètre associé en second lieu à la CEO dans la zone de diagnostic incertain permettant d'éviter près de 70% des EOGD actuellement réalisées. Lorsqu'un test non invasif de cirrhose est appliqué aux hépatopathies chroniques, son seuillage pour les GVO épargne également des EOGD. Le dépistage non-invasif des GVO est donc possible chez une majorité de patients.

CA-81 - Evaluation des indications et des modalités du traitement par saignées des patients hyperferritinémiques : étude de pratique monocentrique

Ehrhard F. (1) ; Rogez A. (2) ; Leleu C. (3) ; Heurgue-berlot A. (4) ; Bernard-chabert B. (5) ; Thieffin G. (5)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Maison Blanche, Reims ; (2) Médecine générale, Hôpital Robert Debré, Reims ; (3) Etablissement français du sang, Hôpital Maison Blanche, Reims ; (4) Service d'Hépatogastroentérologie, CHU Robert Debré, Reims ; (5) Service d'Hépatogastroentérologie reims, Hôpital Robert Debré, Reims

Introduction : Nous avons évalué dans la vraie vie les indications et les modalités du traitement par phlébotomies pour hyperferritinémie dans un centre de transfusion sanguine (CTS) d'une agglomération de 320 000 habitants sur 2 périodes : 2006-2007 et 2011-2012.

Patients et Méthodes : Tous les patients consécutifs adressés au CTS pour phlébotomies dans le cadre d'une surcharge en fer sur 2 périodes de 2 ans ont été inclus rétrospectivement. Les données démographiques et biologiques ont été recueillies. Les indications et les modalités du traitement ont été analysées.

Résultats : Cent soixante-huit patients (125 hommes et 43 femmes) ont été inclus : 71 sur la période 2006-2007 et 97 sur 2011-2012. Il n'y avait pas de différence significative sur ces 2 périodes pour l'indication des phlébotomies. L'hyperferritinémie métabolique était la cause la plus fréquente (environ 1 fois sur 2). L'hémochromatose représentait environ 20% des cas. Pour le reste, le diagnostic précis de l'hyperferritinémie n'était pas établi. L'évaluation du fer hépatique par IRM était plus souvent prescrite pendant la période 2011-2012 (44%) que dans la période 2006-2007 (22.5%) ($p=0,001$)

Chez les patients hémochromatosiques, la ferritine et le CST étaient significativement plus élevés que ceux des patients hypermétaboliques (médianes : 1039 vs 800 ng/mL, $p = 0,001$, et 85 vs 47 %, $p > 0,0001$ respectivement). Le traitement d'attaque était plus long et plus intense. Le volume global sanguin soustrait plus important chez les patients ayant une hémochromatose (médianes : 9,9 L vs 3,45 L, $p < 0,0001$).

Conclusion : Le syndrome métabolique représente dans notre région 50 % des indications de phlébotomies contre 20% d'hémochromatose C282Y homozygote. Dans 20-25% des cas, les patients hyperferritinémiques sont adressés pour phlébotomie alors que le diagnostic étiologique précis n'a pas été établi. Ces proportions restent stables au cours du temps. Le recours à l'IRM pour évaluer la surcharge en fer du foie a doublé entre les 2 périodes étudiées

CA-82 - Intérêt de la recherche des mutations des gènes *JAK2*, *CALR* et *MPL* chez les patients atteints de thromboses veineuses splanchniques

Heurgué-Berlot A. (1) ; Gaillard B. (2) ; Potura A. (2) ; Pignon B. (2) ; Nguyen P. (2) ; Thiéfin G. (1) ; Cornillet-Lefebvre P. (2)

(1) Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Robert Debré, Reims ; (2) Laboratoire d'hématologie, CHU Reims

Introduction : La principale cause des thromboses veineuses splanchniques (TVS) est la néoplasie myéloproliférative (NMP) classique Philadelphie négatif. Le diagnostic de NMP est capital pour contrôler le risque thrombotique et améliorer la survie sans complication par la mise en route d'un traitement cytoréducteur. La découverte récente de mutation du gène de la calréticuline (*CALR*) pourrait faciliter le diagnostic de NMP sous-jacent. Les objectifs de notre travail étaient de déterminer la prévalence des mutations des gènes *JAK2*, *MPL* et *CALR* et analyser les caractéristiques épidémiologiques, biologiques et cliniques des patients avec TVS en fonction de leur statut mutationnel.

Patients et Méthodes : Ont été inclus tous les patients consécutifs suivis pour une TVS entre 1996 et 04/2015. Les patients ayant un cancer digestif et/ou une cirrhose ont été exclus. La mutation *V617F* du gène *JAK2* était recherchée par PCR spécifique d'allèle en temps réel couplée à la technologie Taqman® (sensibilité 0,1%), les mutations du gène *CALR* par analyse de fragments des amplicons en fluorescence (seuil de détection 5%), la mutation *W515L* du gène *MPL* par PCR en temps réel avec sondes spécifiques d'allèle TaqMan® (sensibilité 1%).

Résultats : Soixante-dix patients (38 hommes et 32 femmes), d'âge médian 46 ans [15-76 ans], ont été inclus. 68 avaient une thrombose porte et 2 un syndrome de Budd-Chiari. Pour 36 patients (51%), le diagnostic a été posé au stade aigu, et pour 34 patients (49%) au stade de cavernome.

Une cause était identifiée chez 52 patients (74%). Vingt-neuf patients (41%) présentaient un facteur local. Une affection pro-thrombotique générale était identifiée chez 33 patients (47%). Les causes générales étaient une mutation du facteur V (n=5), mutation du facteur II (n=3), déficit en protéine S (n=2), déficit en anti-thrombine III (n=1), et hémoglobinurie paroxystique nocturne (n=1). Une NMP était présente chez 21 patients (30%), révélée par la TVS pour 18 d'entre eux. Un seul patient avec NMP, ne présentait pas de mutation (triple négatif).

Aucune mutation du gène *CALR* n'a été identifiée. Une mutation *W515L* du gène *MPL* était détectée chez 2 patients (3%), associée à une mutation *JAK2* avec une faible charge allélique (<1%).

Vingt patients (29%) étaient porteurs de la mutation *JAK2*. Lors du diagnostic initial, la thrombose était significativement plus souvent étendue à plusieurs veines du territoire splanchnique chez les patients *JAK2* muté par rapport aux patients sans mutation (p=0,03). Les patients *JAK2* muté évoluaient plus souvent vers un cavernome (p=0,05), et présentaient significativement moins de récurrence thrombotique ultérieure que les patients sans mutation (p=0,03). L'existence d'une splénomégalie ≥ 17 cm et d'un taux de plaquettes $> 200000/\text{mm}^3$ était très significativement associée à une NMP (p=0,004).

Conclusion : Notre série valide les critères diagnostiques de la NMP avec TVS associant la taille de la rate et le taux de plaquettes. Dans notre cohorte, aucune mutation du gène *CALR* n'a été identifiée, montrant que cette mutation est rare parmi les patients atteints de NMP avec TVS. La mise en évidence d'une mutation des gènes *JAK2* ou *MPL* diminue le risque de récurrence thrombotique en facilitant le diagnostic de NMP sous-jacente, incitant l'anticoagulation au long cours et le traitement cytoréducteur.