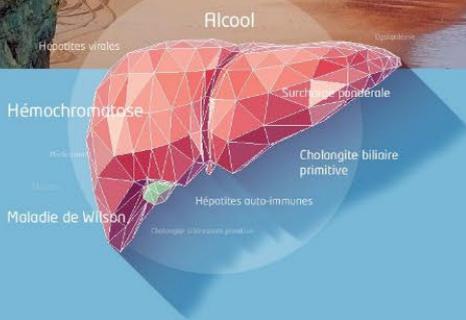


89

e
JOURNÉES SCIENTIFIQUES
DE L'AFEF

22^e JOURNÉE DE FORMATION MÉDICALE
CONTINUE EN HÉPATOLOGIE



DU 29 SEPTEMBRE
AU 2 OCTOBRE 2021 - BIARRITZ
CENTRE DES CONGRÈS BELLEVUE

COMMUNICATIONS ORALES



Renseignements et inscription: www.afef.asso.fr





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Mercredi 29 septembre 2021 - 13h30 - 15h00

Session de Recherche Fondamentale 1

13h30 - CO_01

ADAMTSL5, un oncogène activé épigénétiquement, confère des propriétés tumorales et la résistance aux drogues dans le Carcinome Hépatocellulaire

C. Sequera, M. Arechederra, A. Abdouni, S. Bazai, F. Cannet, T. Mead, S. Richelme, R. Dono, A. Lozano, D. Gregoire, U. Hibner, D. Allende, S. Apte, F. Maina (Marseille, Cleveland, Montpellier)*

13h42 - CO_02

L'expression hépatocytaire de l'isoforme A du récepteur de l'insuline augmente la sensibilité à la carcinogénèse hépatique dépendante de la voie de la beta-caténine chez la souris

F. Léandre, C. Godard, A. Caldiero, S. Colnot, A. Gougelet, C. Desbois-Mouthon (Paris)*

13h54 - CO_03

Différents profils tissulaires d'acylcarnitines comme signatures métabolomiques du carcinome hépatocellulaire humain sur NAFLD selon la sévérité de fibrose

B. Buchard, N. Samarakoon, E. Pujos-Guillot, S. Durand, M. Petera, D. Centeno, J. Joubert, A. Demidem, A. Abergel (Clermont-Ferrand)*

14h06 - CO_04

Carcinome hépatocellulaire et duplication du génome : vers un nouveau biomarqueur de stratification corrélé au pronostic ?

P. Cordier, S. Caruso, C. Klein, J. Calderaro, J. Zucman-Rossi, C. Desdouets (Paris, Créteil)*

14h18 - CO_05

GNS561 un inhibiteur de l'enzyme palmitoyl-protein thioesterase 1 (PPT1) potentialise l'action des anti-PD-1 via une augmentation du CMH-I dans un modèle transgénique d'hépatocarcinome chez la souris

S. Mezouar, M. Rachid, A. Raballand, E. Bestion, J. Tracz, C. Ansaldi, E. Raymond, P. Halfon (Marseille, Paris)*



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021- 08h05 - 09h30

Session Clinique 1

08h05 - CO_06

Intérêt des méthodes non-invasives dans l'évaluation pronostique des patients atteints de MAFLD.

M. Decraecker, D. Cohen, JB. Hiriart, M. Irlès, F. Chermak, J. Foucher, V. de Lédighen (Pessac, Talence)*

08h17 - CO_07

Évaluation de la connaissance et de la prise en charge des maladies chroniques du foie par les médecins généralistes et les diabétologues en France en 2020

C. Canivet, J. Brisseau, L. Judon, M. Le Roch, A. Lannes, S. Smati, B. Cariou, W. Bellanger, B. Guerci, J. Boursier (Angers, Nice, Nantes)*

08h29 - CO_08

Dépistage de la fibrose hépatique avancée chez des patients coronariens : une étude prospective monocentrique (étude CoronASH)

S. Vendeville, L. Akkouche, D. Weil, C. Vanlemmens, C. Richou, JP. Cervoni, P. Calame, MF. Seronde, V. Di Martino, J. Boursier, T. Thevenot (Besançon, Angers)*

08h41 - CO_09

Comment les hépato(gastro)entérologues français évaluent-ils la fibrose en cas de stéatopathie métabolique (SM)? Résultats de l'étude PERSEPT

A. Pariente, I. Rosa, S. Dharancy, B. Hanslik (Mauvezin-D'Armagnac, Créteil, Lille, Montpellier)*

08h53 - CO_10

Dépistage des maladies chroniques du foie par calcul automatique du FIB-4 en Centre Hospitalo-Universitaire

A. Delamarre, V. Legal, M. Irlès-Depé, M. Decraecker, P. Hermabessière, G. Boillet, J. Foucher, ML. Bats, N. Ong, MC. Beauvieux, V. Gilleron, V. De Lédighen (Bordeaux)*

09h05 - CO_11

Prévalence élevée de NASH et fibrose F3-F4 chez des patients diabétiques de type 2 avec stéatose dépistés en diabétologie (projet QUID-NASH)

L. Castera, T. Vidal-Trécan, A. Vallet-Pichard, N. Gault, V. Paradis, S. Czernichow, B. Terris, P. Manchon, C. Boitard, D. Roulot, H. Bihan, T. Poynard, A. Brustowsky, E. Larger, S. Pol, P. Bedossa (Clichy, Paris, Bobigny)*

09h17 - CO_12

Agile 4 et Agile 3+ : deux nouveaux scores basés sur le FibroScan pour le diagnostic de la cirrhose et de la fibrose avancée au cours de la stéatopathie métabolique

V. De Lédighen, C. Costentin, A. Sanyal, J. Foucquier, Z. Younossi, S. Harrison, P. Newsome, WK. Chan, Y. Yilmaz, MH. Zheng, V. Wong, M. Elkhatab, R. Myers, V. Miette, L. Sandrin, J. Boursier (Bordeaux, Grenoble, Richmond, Paris, Falls Church City, San Antonio, Birmingham, Kuala Lumpur, Istanbul, Wenzhou, Hong Kong, Toronto, Foster City, Angers)*



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021- 11h00 - 12h30

Session de Recherche Fondamentale 2

11h30 - CO_13

Un régime pauvre en glucides prévient partiellement le phénotype hépatique des souris avec une délétion sélective de l'OGT hépatique

L. Parlati, P. Ortega-Prieto, F. Benhamed, M. Montabord, T. Issad, C. Postic (Paris)*

11h42 - CO_14

L'E3 ubiquitine ligase TRIM21 freine la progression du carcinome hépatocellulaire dans un modèle murin diabétique de stéatohépatite non alcoolique

G. Kara-Ali, G. Imerzoukène, M. Simoes Eugénio, L. Cano, A. Hamon, H. Hameed, C. Piquet-Pellorce, S. Dion, C. Raguenes-Nicol, J. Zucman-Rossi, M. Samson, J. Le Seyec, MT. Dimanche-Boitrel (Rennes, Paris)*

11h54 - CO_15

Rôle fonctionnel du couple récepteur-ligand DNAM-1/CD155 dans l'immunosurveillance du carcinome hépatocellulaire

J. Araujo, M. Cadoux, S. Caruso, C. Pophillat, S. Pham, J. Zucman-Rossi, C. Desdouets, JP. Couty (Paris)*

12h06 - CO_16

L'auto-immunité affectant l'arbre biliaire nourrit l'immunosurveillance du cholangiocarcinome

J. Paillet, C. Plantureux, S. Lévesque, J. Le Naour, G. Stoll, A. Sauvat, P. Caudana, J. Tosello Boari, P. Opolon, L. Fouassier, E. Piaggio, C. Housset, P. Soussan, M. Maiuri, G. Kroemer, J. Pol (Paris)*

12h18 - CO_17

Modèle préclinique d'étude de l'émergence des lymphocytes T CD4+ spécifiques d'un antigène hépatique

A. Cardon, JP. Judor, A. Nicot, S. Conchon, A. Renand (Nantes)*



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 14h30 - 15h55

Session Clinique 2

14h30 - CO_18

La valeur du gradient de pression veineux hépatique comme facteur prédictif du risque de saignement en peropératoire de transplantation hépatique

M. Giabicani, P. Joly, O. Roux, S. Janny, B. Grigoresco, L. Khoy-Ear, F. Durand, F. Dondero, F. Cauchy, S. Dahmani, P.E. Rautou, E. Weiss (Clichy)*

14h42 - CO_19

Infections à bactéries multirésistantes (BMR) chez les transplantés hépatiques : impact sur la mortalité et facteurs prédictifs

J. Fatseas, F. Saliba, G. Pittau, C. Valérie (Martigues, Villejuif)*

14h54 - CO_20

La divergence évolutive du HLA de classe 1 du donneur est un prédicteur majeur du rejet d'allogreffe hépatique

C. Feray, J.L. Taupin, M. Sebagh, Z. Demir, A. Coilly, F. Saliba, E. Vibert, D. Azoulay, C. Guettier, D. Debray, S. Caillat-Zucman, D. Samuel (Villejuif, Paris, Bicetre)*

15h06 - CO_21

Intervention communautaire en vue d'éliminer le VHC chez les usagers de drogues actifs : ICONE (ANRS 95050)

H. Donnadieu, C. Quillet, A. Debellefontaine, D. Laureillard, G.P. Pageaux, N. Nagot (Montpellier, Nîmes)*

15h18 - CO_22

Diversité du génome viral circulant au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B

J. Sotty, A. Schnuriger, B. Lekbany, P. Bablon, J. Augustin, C. Dorival, F. Carrat, S. Pol, N. Sarica, C. Neuveut, H. Fontaine, C. Housset, D. Kremsdorf, P. Soussan (Paris, Montpellier)*

15h30 - CO_23

Réactivation sévère du VHB dans les pays occidentaux: rôle du score MELD dans le pronostic de survie sans transplantation

E. Poli, I. Ruiz, T. Antonini, L. Meunier, J. Dumortier, L. Parlati, P. Carrier, N. Carbonell, B. Buchard, C. Vinaixa, I. Kounis, L. Duhaut, R. Sobesky, E. De Martin, P. Ichai, AM. Roque Afonso (Villejuif, Montreal, Montpellier, Lyon, Paris, Limoges, Clermont Ferrand, Valencia)*

15h42 - CO_24

Impact des nouveaux traitements (AAD) de l'hépatite C dans la population générale et les populations à risque : étude réalisée en France à partir des données du SNDS sur la période 2015-2019

S. Pol, M. Lemaitre, O. Lada, E. Benabadjji*, P. Rabiéga, F. Fouad, I. Rodriguez, F. Roudot-Thoraval* (Paris, Courbevoie, Boulogne-Billancourt, Créteil)*



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 17h30 - 18h55

Session Clinique 3

17h30 - CO_25

Recanalisation portale dans le contexte de cavernome portal non cirrhotique non tumoral compliqué d'hypertension portale sévère: résultats à long terme

F. Artru, N. Viotti-Violi, C. Sempoux, J. Vieira-Barbosa, F. Becce, N. Sah, A. Marot, P. Deltenre, E. Moschouri, M. Fraga, A. Hocquet, R. Duran, D. Moradpour, PE. Rautou, A. Denys (Lausanne, Namur, Bruxelles, Paris)*

17h42 - CO_26

Patients atteints de cirrhose et éligibles à un TIPS pré-emptif : il ne faut pas laisser passer la fenêtre de tir

M. Evain, C. Bouzbib, P. Sultanik, S. Mouri, E. Malezieux, P. Cluzel, M. Rudler, D. Thabut (Malakoff, Paris, Montpellier)*

17h54 - CO_27

Evaluation du FIPS score dans une cohorte indépendante pour prédire la survie après création d'un shunt intra-hépatique : score validé ou non ?

H. Larrue, C. Brusq, MA. Robic, S. Métivier, M. Depaire, T. Izopet, JM. Péron, JP. Vinel, V. Bongard, C. Bureau (Toulouse)*

18h06 - CO_28

La volumétrie hépatique avant pose de TIPS permet-elle de prédire la survie sans transplantation à 1 an ?

S. Mouri, M. Wagner, O. Caliez, C. Goumar, O. Scatton, C. Bouzbib, M. Mallet, P. Sultanik, D. Thabut, M. Rudler (Paris)*

18h18 - CO_29

Comparaison de la Trientine tétrahydrochloride et de la D-pénicillamine pour le traitement de la maladie de Wilson

O. Guillaud, E. Couchonnal, A. Belmalih, A. Poujois, A. Lachaux (Lyon, Paris)*

18h30 - CO_30

La mesure de la dureté du foie par Fibroscan est un critère de jugement pertinent pour la cholangite biliaire primitive: résultats d'une étude de suivi internationale

C. Corpechot, F. Carrat, B. Hansen, G. Hirschfield, A. Montano-Loza, E. Lytvyak, C. Schramm, K. Füssel, A. Pares, I. Olivas, J. Eaton, K. Osman, F. Gaouar, G. Dalekos, N. Gatselis, C. Cazzagon (Paris, Toronto, Edmonton, Hambourg, Barcelone, Rochester, Larissa, Padoue)*

18h42 - CO_31

Registre français de l'échinococcose alvéolaire : 776 patients et 35 ans de recueil de données épidémiologiques et cliniques

J. Knapp, F. Demonmerot, S. Lallemand, C. Richou, B. Heyd, D. Montange, F. Grenouillet, C. Turco, A. Doussot, L. Millon, S. Bresson-Hadni (Besançon, Paris)*



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021- 09h00 - 10h15

Session Clinique 4

09h00 - CO_32

Le profilage protéomique des tumeurs hépatiques ouvre la voie à de nouvelles approches diagnostiques, pronostiques et théranostiques

C. Dourthe, C. Julien, S. Di Tommaso, JW. Dupuy, N. Dugot-Senant, A. Brochard, B. Le Bail, JF. Blanc, L. Chiche, C. Balabaud, P. Bioulac-Sage, F. Saltel, AA. Raymond (Bordeaux)*

09h12 - CO_33

Valeur pronostique du taux plasmatique de la Progastrine circulante (hPG80), seul ou en combinaison avec l'alpha-fœtoprotéine (AFP) chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC)

E. Assenat, M. Dupuy, S. Illtache, GP. Pageaux, S. Faure, J. Ursic Bedoya, H. Guillaumée, D. Joubert, A. Prieur (Montpellier, Prilly)*

09h24 - CO_34

ERS: un modèle simple pour prédire la récurrence précoce après résection chirurgicale d'un carcinome hépatocellulaire

C. Costentin, E. Audureau, E. Vibert, A. Laurent, F. Cauchy, O. Scatton, M. Chirica, R. Rhaïem, E. Boleslawski, O. Detry, L. Barbier, C. Lim, R. Brustia, JF. Blanc, J. Calderaro (Grenoble, Créteil, Villejuif, Clichy, Paris, Reims, Lille, Liege, Tours, Bordeaux)*

09h36 - CO_35

Caractérisation immunitaire du carcinome hépatocellulaire par intelligence artificielle sur lames virtuelles

Q. Zeng, C. Klein, P. Maille, S. Caruso, N. Loménie, J. Calderaro* (Paris, Créteil)*

09h48 - CO_36

Dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite B dans les hôpitaux français non universitaires. Résultats d'une étude transversale et multicentrique menée par l'Association nationale des Hépatogastroentérologues des hôpitaux généraux.

S. Barge, A. Garioud, D. Zanditenas, AJ. Rémy, I. Rosa, Groupe D'Étude Pour Le Dépistage Du Chc Angh (Bry-Sur-Marne, Villeneuve-Saint-Georges, Perpignan, Créteil, Montfermeil)*

10h00 - CO_37

Epidémiologie du Carcinome Hépatocellulaire développé sur MAFLD : Données rétrospectives issues des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire de deux centres tertiaires franciliens entre 2012 et 2019.

E. Desjonqueres, A. Lutu, M. Lequoy, L. Blaise, JC. Nault, G. Nkontchou, V. Grando, P. Nahon, O. Chazouilleres, N. Ganne (Paris, Bobigny)*



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021- 15h30 - 16h55

Session Clinique 5

15h30 - CO_38

Registre national « COVID et Foie » : résultats actualisés au 30/04/2021

L. Blaise*, F. Lebosse, J. Dumortier, C. Costentin, H. Fontaine, A. Heurgué, M. Meszaros, SN. Si Ahmed, C. Vanlemmens, L. Moga, L. Elkrief, I. Rosa, M. Latournerie, M. Khaldi, R. Anty, E. Vicaut (Bobigny, Lyon, Grenoble, Paris, Reims, Montpellier, Marseille, Besançon, Clichy, Tours, Créteil, Dijon, Lille, Nice)

15h42 - CO_39

Les troubles cognitifs induits par l'alcool évalués par le MOCA limitent l'interprétation du PHES et de l'Animal Naming Test pour le dépistage de l'encéphalopathie hépatique minime

T. Brunet*, B. Giguët, C. Rayet, O. Masrouf, M. Laland, T. Uguen, C. Jezequel, P. Houssel-Debry, L. Legros, C. Le Lan, R. Moirand, E. Bardou-Jacquet* (Rennes)

15h54 - CO_40

Intérêt d'un score combinant des microARNs circulants pour le diagnostic de sepsis chez des patients cirrhotiques en décompensation aiguë

Y. Chouik*, F. Lebossé, ML. Plissonnier, T. Antonini*, C. Miaglia, C. Boucheny, M. Subic, K. Hartig-Lavie, D. Poinso, F. Villeret, C. Guichon, F. Zoulim, M. Levrero (Lyon)

16h06 - CO_41

Estimation de la prévalence des admissions pour encéphalopathie hépatique clinique sur cirrhose en France

D. Thabut*, H. Hagège, C. Tamberou, C. Compagne, I. Leurs (Paris, Créteil, Issy-Les-Moulineaux, Rueil-Malmaison)

16h18 - CO_42

Evaluation multimodale des troubles neurocognitifs dans une cohorte prospective de patients avec maladie chronique du foie : dans un tiers des cas le diagnostic n'est pas une encéphalopathie hépatique !

P. Sultanik*, M. Rudler, A. Santiago, L. Kheloufi, C. Bouzbib, S. Mouri, A. Plessier, R. Sobesky, A. Coilly, D. Galanaud, V. Navarro, N. Weiss, D. Damais-Thabut (Paris, Clichy, Villejuif)

16h30 - CO_43

Une faible consommation d'alcool influence négativement la survie au cours de la cirrhose liée à l'alcool compensée : analyse de la cohorte CIRRAL.

A. Louvet*, C. Chaffaut, I. Archambeaud, F. Oberti, L. D'Alteroche, T. Dao, C. Moreno, JC. Duclos-Vallée, D. Roulot, R. Moirand, E. Nguyen-Khac, S. Chevret, N. Ganne-Carrié (Lille, Paris, Nantes, Angers, Tours, Caen, Bruxelles, Villejuif, Bobigny, Rennes, Amiens)

16h42 - CO_44

Evaluation non-invasive pour exclure la cirrhose chez les patients atteints d'hépatite chronique D : Analyse de 230 patients de l'étude D-LIVER

T. Asselah*, M. Buti, D. Yardeni, P. Lampertico, R. Howard, I. Choong, J. Wagstaff, O. Etzion (Clichy, Barcelona, Beer-Sheva, Milan, California)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Mercredi 29 septembre 2021 - 13h30

Résumé N°: CO_01

ADAMTSL5, un oncogène activé épigénétiquement, confère des propriétés tumorales et la résistance aux drogues dans le Carcinome Hépatocellulaire

C. Sequera*, M. Arechederra, A. Abdouni, S. Bazai, F. Cannet, T. Mead, S. Richelme, R. Dono, A. Lozano, D. Gregoire, U. Hibner, D. Allende, S. Apte, F. Maina (Marseille, Cleveland, Montpellier)

Introduction: La forte mortalité des patients atteints de Carcinome Hépatocellulaire (CHC) est en partie due à l'efficacité limitée des drogues actuellement disponibles en clinique¹⁻⁴; d'où la nécessité d'identifier de nouvelles combinaisons thérapeutiques. Le microenvironnement tumoral, système immunitaire compris, joue un rôle considérable sur l'initiation, la progression et la résistance du CHC, justifiant l'intérêt croissant pour les immuno-modulateurs⁵⁻⁶. Plusieurs signaux du microenvironnement tumoral, composant la matrice extracellulaire et assurant la communication/l'interaction entre les différents types cellulaires, jouent un rôle essentiel dans le programme tumoral. Nous avons récemment montré que ADAMTSL5, une glycoprotéine sécrétée, non préalablement décrite dans le cancer, joue un rôle clé dans le CHC⁷.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: La méthylation d'ADAMTSL5 a été étudiée grâce à un séquençage au bisulfite et à partir de bases de données publiques. Notre groupe a généré un modèle murin (Alb-R26Met) qui développe spontanément des tumeurs hépatiques, récapitulant le programme tumoral des patients atteints de CHC (hétérogénéité et résistance aux drogues), tout en maintenant les interactions entre les cellules cancéreuses et le microenvironnement immunitaire⁸⁻¹⁰. L'expression d'ADAMTSL5 (ARN et protéine) a été évaluée dans notre modèle murin, des échantillons de patients, et des bases de données. Des études fonctionnelles, incluant la synergie de la réduction d'ADAMTSL5 avec la réponse aux drogues pertinentes en clinique, ont été réalisées à la fois dans des modèles cellulaires et in vivo.

Résultats: L'hyper-méthylation des îlots CpG situés dans le corps du gène au niveau du locus d'ADAMTSL5¹¹ est corrélé à la surexpression d'ADAMTSL5 dans le CHC humain et murin. Le ciblage de ADAMTSL5 interfère avec les propriétés tumorales des cellules CHC, à la fois in vitro et in vivo. Ceci, grâce à la réduction de plusieurs signaux oncogéniques importants pour le CHC, comme la diminution des niveaux d'expression/phosphorylation des récepteurs à activité tyrosine kinase MET, EGFR, PDGFR β , IGF1R β , et FGFR4. Ce phénomène a été associé à une augmentation significative de la sensibilité des cellules CHC aux drogues pertinentes en clinique (Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib). De plus, la déplétion d'ADAMTSL5 augmente l'expression de AXL, accompagnée d'une sensibilisation au Bemcentinib¹².

Conclusion: Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent un rôle d'ADAMTSL5 dans le maintien de certaines voies de signalisation oncogéniques, fonctionnellement impliquées dans les propriétés tumorales des CHC et la résistance aux drogues. Nous explorerons la possibilité de potentialiser les effets thérapeutiques des immunothérapies en les combinant avec : 1) des modulateurs épigénétiques ; 2) des drogues utilisées en clinique en sensibilisant les cellules CHC suite au ciblage d'ADAMTSL5.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Remerciements: Ce travail a été financé par la Fondation de France, l'Association pour la Recherche sur le Cancer, le GEFLUC – Les Entreprises contre le Cancer, la SATT Sud-Est, et est partiellement soutenu par des fonds de recherche de l'Institut National du Cancer, la Région Provence-Alpes-Côte d'Azur, et le Canceropôle Provence-Alpes-Côte d'Azur. C.S. a bénéficié d'une bourse post-doctorale de la FRM.

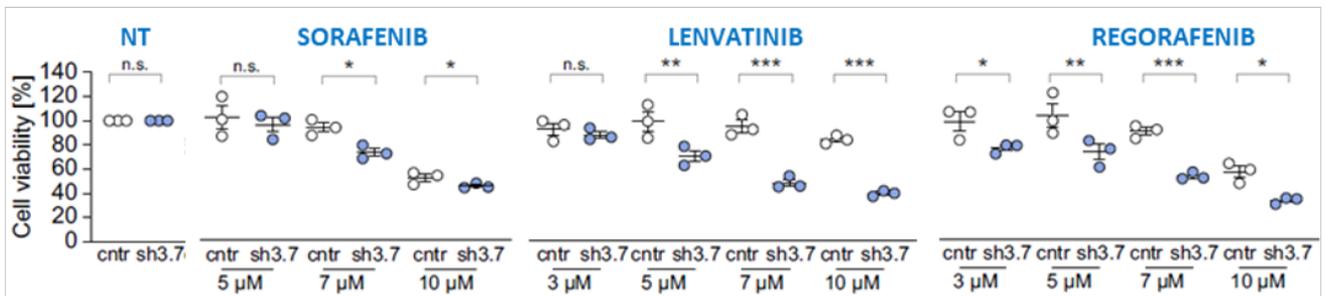
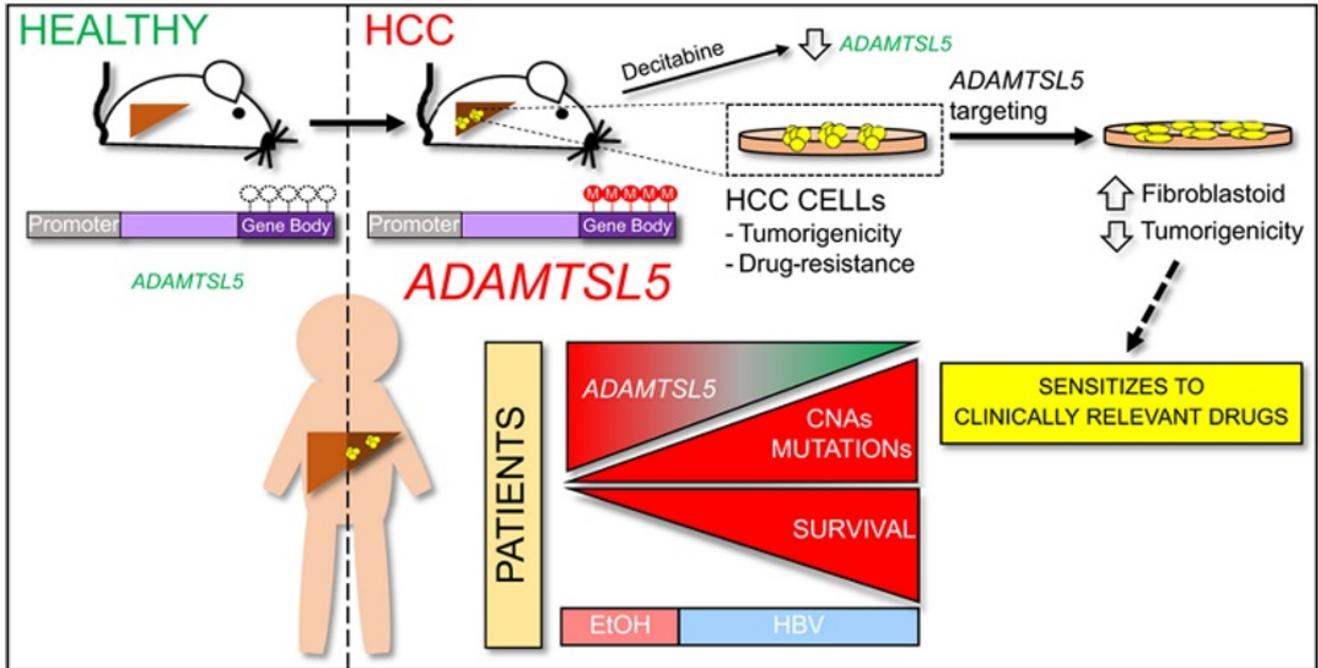


COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

- Références: 1. Llovet, J. M., Villanueva, A., Lachenmayer, A. & Finn, R. S. Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. *Nat Rev Clin Oncol* 12, 408-424, doi:10.1038/nrclinonc.2015.103 (2015).
2. Llovet, J. M. & Hernandez-Gea, V. Hepatocellular Carcinoma: Reasons for Phase III Failure and Novel Perspectives on Trial Design. *Clinical Cancer Research* 20, 2072-2079, doi:10.1158/1078-0432.Ccr-13-0547 (2014).
3. Sprinzl, M. F. & Galle, P. R. Current progress in immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 66, 482-484, doi:10.1016/j.jhep.2016.12.009 (2017).
4. Montironi, C., Montal, R. & Llovet, J. M. New Drugs Effective in the Systemic Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 14, 56-61, doi:10.1002/cld.796 (2019).
5. Zhang EL, Zhang ZY, Li J, Huang ZY. Complete Response to the Sequential Treatment with Regorafenib Followed by PD-1 Inhibitor in a Sorafenib-Refractory Hepatocellular Carcinoma Patient. *Onco Targets Ther.* 2020 Dec 4;13:12477-12487. doi: 10.2147/OTT.S284092. PMID: 33311988; PMCID: PMC7727032.
6. Yang X, Shi J, Chen X, Jiang Y, Zhao H. Efficacy of Cabozantinib and Nivolumab in Treating Hepatocellular Carcinoma with RET Amplification, High Tumor Mutational Burden, and PD-L1 Expression. *Oncologist.* 2020 Jun;25(6):470-474. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0563. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32100934; PMCID: PMC7288626.
7. Bader HL, Wang LW, Ho JC, Tran T, Holden P, Fitzgerald J, Atit RP, Reinhardt DP, Apte SS. A disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) is a novel fibrillin-1-, fibrillin-2-, and heparin-binding member of the ADAMTS superfamily containing a netrin-like module. *Matrix Biol.* 2012 Sep-Oct;31(7-8):398-411. doi: 10.1016/j.matbio.2012.09.003. Epub 2012 Sep 23. PMID: 23010571; PMCID: PMC3546522.
8. Fan Y., Bazai S.K., Daian F., Arechederra M., Richelme S., Temiz N.A., Yim A., Habermann B.H., Dono R., Largaespa D.A., Maina F. Evaluating the landscape of gene cooperativity with RTKs in liver tumorigenesis. *Journal of Hepatology*, 70(3): 470-482 (2019). PMID: 30529386.
9. Fan Y., Arechederra M., Richelme S., Daian F., Novello C., Caldero J., Di Tommaso L., Morcrette G., Rebouissou S., Donadon M., Morengi E., Zucman-Rossi J., Roncalli M., Dono R., Maina F. A Phosphokinome-based screen uncovers new drug synergies for cancer driven by liver-specific gain of non-oncogenic RTKs. *Hepatology*, 66(5):1644-1661 (2017). PMID: 28586114.
10. Fan Y., Richelme S., Avazeri E., Audebert S., Helmbacher F., Dono R., Maina F. Tissue-specific gain of RTK signalling uncovers selective cell vulnerability during embryogenesis. *PLoS Genetics*, Sep 22;11(9):e1005533 (2015). PMID: 26393505.
11. Arechederra M., Daian F., Yim A., Sehrish S.K., Richelme S., Dono R., Saurin A.J., Habermann B.H., Maina F. Hypermethylation of gene body CpG islands predicts high dosage of functional oncogenes in liver cancer. *Nature Communications*, 9(1):3164 (2018). PMID: 30089774.
12. Arechederra M., Bazai S., Abdouni A., Sequera C., Mead T.J., Richelme S., Daian F., Audebert S., Dono R., Lozano A., Gregoire D., Hibner U., Allende D., Apte S.S., Maina F. ADAMTSL5 is an epigenetically activated gene that confers tumorigenic properties and drug resistance in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, Nov 13:S0168-8278(20)33758-2 (2020). PMID: 33197513.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021



La déplétion d'ADAMTSL5 confère une sensibilité aux cellules CHC au Sorafenib, Lenvatinib et Regorafenib. En haut, résumé graphique des résultats obtenus. En bas, viabilité cellulaire en absence (NT) ou en présence des différentes drogues utilisées (n.s, non-significatif; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Mercredi 29 septembre 2021 - 13h42

Résumé N°: CO_02

L'expression hépatocytaire de l'isoforme A du récepteur de l'insuline augmente la sensibilité à la carcinogenèse hépatique dépendante de la voie de la beta-caténine chez la souris

F. Léandre*, C. Godard, A. Caldiero, S. Colnot, A. Gougelet, C. Desbois-Mouthon (Paris)

Introduction: Le récepteur de l'insuline (IR) existe sous deux isoformes, IR-A et IR-B, dérivées de l'épissage alternatif de l'exon 11 dans l'ARN pré-messager. IR-B est exprimé par l'hépatocyte adulte et relaie les voies classiques de l'insuline, tandis que IR-A est exprimé dans le foie en développement et lie non seulement l'insuline, mais également l'IGF-II et la pro-insuline. Dans les tumeurs humaines de carcinome hépatocellulaire, une augmentation du ratio IR-A/IR-B a été rapportée et associée à une dérégulation de l'épissage alternatif. Un ratio tumoral IR-A/IR-B élevé est corrélé à des marqueurs d'agressivité et à un mauvais pronostic. Par ailleurs, des études ont montré que le ratio IR-A/IR-B pouvait être dérégulé dans des foies pathologiques non tumoraux. Au vu de ces résultats, nous avons souhaité étudier l'impact de l'expression hépatocytaire de IR-A sur l'homéostasie hépatique et la susceptibilité à la carcinogenèse.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Une stratégie CRISPR hépatospécifique utilisant des AAV exprimant la nucléase saCas9 et des ARN guides (AAV-sgInsr) a été développée afin de promouvoir la délétion de l'exon 11 (spécifique de Ir-b) dans le gène Insr de la souris adulte et ainsi substituer Ir-b par Ir-a dans l'hépatocyte. Un AAV ciblant le locus neutre Rosa26 est utilisé comme contrôle. Le métabolisme glucidique a été évalué par des tests de tolérance à l'insuline (ITT) et au glucose (IGTT). Les AAV ont été injectés à des souris sauvages et des souris Apcl^{ox}/lox chez lesquelles la perte d'Apc a été induite un mois plus tard par injection d'un adénovirus codant la Cre recombinase (souris Ir-aHep/ApcDHep). Le développement tumoral a été suivi par échographie.

Résultats: Chez les souris sauvages, les AAV-sgInsr induisent un mois après injection une délétion de l'exon 11 (~40% de l'ADN génomique du foie), une augmentation de l'expression de Ir-a et une diminution de l'expression de Ir-b sans modification de l'expression totale des transcrits. L'analyse histologique des foies ainsi que les ITT et IGTT ne montrent pas d'anomalie. Chez les souris Apcl^{ox}/lox, l'expression hépatocytaire de Ir-a induit une accélération de l'initiation tumorale ainsi qu'une augmentation de la multiplicité tumorale. Les tumeurs obtenues chez les souris Ir-aHep/ApcDHep sont activées pour la voie de la b-caténine mais ne sont cependant pas excisées dans le locus Insr. Une analyse transcriptomique révèle deux groupes de tumeurs dont l'un présente une forte induction de marqueurs onco-fœtaux.

Conclusion: L'expression de Ir-a dans le parenchyme hépatique ne semble pas impacter l'homéostasie du foie à court terme. Des analyses à long terme sont envisagées. Par contre, la présence de Ir-a accroît la susceptibilité à la carcinogenèse hépatique induite par l'activation constitutive de la b-caténine. Les hépatocytes exprimant Ir-a pourraient fournir un environnement propice à la transformation des hépatocytes ApcDHep. Cet environnement est en cours de caractérisation.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Mercredi 29 septembre 2021 - 13h54

Résumé N°: CO_03

Différents profils tissulaires d'acylcarnitines comme signatures métabolomiques du carcinome hépatocellulaire humain sur NAFLD selon la sévérité de fibrose

B. Buchard, N. Samarakoon, E. Pujos-Guillot, S. Durand, M. Petera, D. Centeno, J. Joubert, A. Demidem*, A. Abergel (Clermont-Ferrand)

Introduction: L'incidence et la prévalence de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) augmentent dans le monde avec la progression de l'obésité et du diabète. La NAFLD devient une cause fréquente de carcinome hépatocellulaire (CHC). Le CHC sur NAFLD peut apparaître en l'absence de fibrose sévère chez 20 à 30% des patients. Cependant, les recommandations actuelles ne sont pas en faveur d'un dépistage systématique dans cette population. L'objectif de cette étude était donc d'identifier les voies métaboliques et d'éventuels biomarqueurs du CHC sur NAFLD (F0F1 vs. F3F4).

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Une stratégie métabolomique non ciblée a été appliquée à deux groupes de CHC sur NAFLD en fonction du degré de fibrose du foie adjacent. Nous avons analysé 56 paires de CHC humains et de tissus non-tumoraux (TNT), dont 28 CHC développés sur fibrose sévère ou cirrhose (CHC-F3F4) et 28 CHC développés sans ou sur fibrose légère (CHC-F0F1). Les extraits tissulaires aqueux ont été analysés par spectrométrie de masse. Le CHC a été comparé à son propre TNT dans ces deux groupes.

Résultats: La comparaison entre le CHC et le TNT dans chaque groupe montre que les acylcarnitines (AC) sont les principaux métabolites discriminants (figure). Les AC permettent le transport des acides gras à travers la membrane mitochondriale en amont de la bêta-oxydation. Dans le CHC-F3F4, il est observé une accumulation d'AC à chaînes longues saturées/mono-insaturées (LCAC, 14-18 carbones) et d'AC à chaînes moyennes (MCAC, 12 carbones), tandis que le taux d'AC à chaînes courtes (SCAC - dérivées du catabolisme des acides aminés branchés (BCAA)) diminue par rapport au TNT. En revanche, le CHC-F0F1 est caractérisé par une augmentation significative et exclusive de LCAC saturées et mono-/poly-insaturées (16-20 carbones) par rapport au TNT.

Nos données sont conformes à des travaux antérieurs (1, 2) identifiant des taux anormaux d'AC dans le CHC secondaire à une inhibition de la carnitine palmitoyl transférase II. Par ailleurs, nos résultats révèlent pour la première fois, sur tissus, des différences dans le métabolisme des AC dans le CHC sur NAFLD en fonction de la sévérité de la fibrose. La diminution observée des SCAC est cohérente avec notre précédente étude basée sur la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire ayant montré une accumulation de BCAA (leucine, isoleucine, valine) dans le CHC-F3F4 (3). D'après les profils discriminants des AC, nos résultats suggèrent une bioénergétique différente dans le CHC selon la sévérité de la fibrose. L'analyse de l'expression génique des enzymes impliquées dans les voies altérées est actuellement réalisée à l'aide d'une réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse afin d'étudier ces différents profils.

Conclusion: En conclusion, cette étude met en évidence des profils d'AC distincts correspondant à différentes signatures métabolomiques du CHC sur NAFLD et confirme ainsi l'existence de deux phénotypes métabolomiques en fonction du degré de fibrose du foie adjacent.

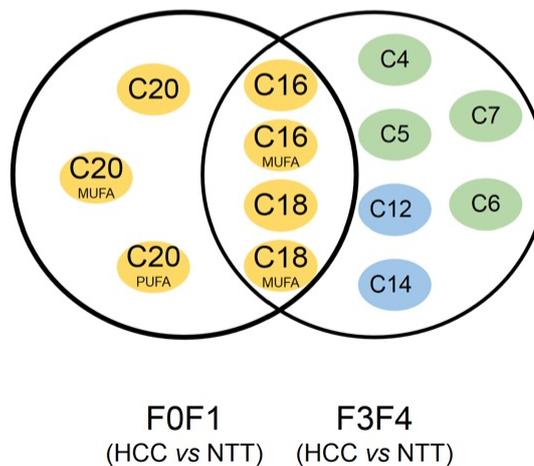
L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

- Références: 1. Lu X., Zhang X., Zhang X., et al. Metabolic profiling analysis upon acylcarnitines in tissues of hepatocellular carcinoma revealed the inhibited carnitine shuttle system caused by the downregulated carnitine palmitoyltransferase 2. *Mol Carcinog.* 2019, 58, 749-759.
2. Fujiwara N., Nakagawa N., Enooku K., et al. CPT2 downregulation adapts HCC to lipid-rich environment and promotes carcinogenesis via acylcarnitine accumulation in obesity. *Gut.* 2018, 67, 1493-1504.
3. Buchard B., Teilhet C., Samarakoon N., et al. Two Metabolomics Phenotypes of Human Hepatocellular Carcinoma in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease According to Fibrosis Severity. *Metabolites.* 2021, 11, 54.

FIGURE : Le diagramme de Venn illustre le profil d'acylcarnitine communs aux deux CHC et ceux exclusivement retrouvés dans le CHC développé sur F0F1 ou sur F3F4. MUFA, acides gras mono-insaturés ; PUFA, acides gras poly-insaturés ; C, carbone.





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Mercredi 29 septembre 2021 - 14h06

Résumé N°: CO_04

Carcinome hépatocellulaire et duplication du génome : vers un nouveau biomarqueur de stratification corrélé au pronostic ?

P. Cordier*, S. Caruso, C. Klein, J. Calderaro, J. Zucman-Rossi, C. Desdouets (Paris, Créteil)

Introduction: Le Carcinome Hépatocellulaire (CHC) est la tumeur maligne du foie la plus fréquente et la quatrième cause de mortalité associée au cancer dans le monde. Les essais cliniques s'attachent actuellement à identifier des traitements pharmacologiques systémiques efficaces pour les stades avancés en combinant thérapies ciblées et immunothérapies. Ces efforts sont nuancés par la complexité moléculaire et le fort niveau d'hétérogénéité intra-tumorale des CHC. Il est ainsi capital d'établir de nouveaux biomarqueurs du pronostic et de la réponse aux traitements. La détection des événements de duplication du génome (polyploïdisation) occupe une place d'intérêt par la relation étroite de ces événements avec la biologie des cancers et pour le CHC, avec les altérations génétiques sous-jacentes et le pronostic.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Notre cohorte inclut rétrospectivement n = 123 patients ayant subi une exérèse chirurgicale de leur CHC confirmé histologiquement à l'hôpital Henry Mondor (Créteil). Les critères d'exclusion comprennent : résection sur récurrence, métastases extra-hépatiques au diagnostic, traitement anti-cancéreux pré-opératoire, absence de données cliniques ou matériel histologique insuffisant. Après marquage immunofluorescent β -caténine / Pankératine / Hoechst sur coupes histologiques (3 μ m), le profil de ploïdie de chaque tumeur a été déterminé en fonction des données de morphométrie nucléaire obtenues par une approche de pathologie digitale haut débit (QuPath et R). Ces profils ont ensuite été confrontés aux données génomiques (Whole-Genome Sequencing), RNA-Seq et aux scores d'infiltrat immunitaire évalués par immunohistochimie.

Résultats: L'approche de pathologie digitale développée sur coupes histologiques a permis d'identifier de manière robuste des CHC faiblement polyploïdes (CHC-FP), des CHC hautement polyploïdes (CHC-PP) et des CHC hétérogènes caractérisés par la présence de clones polyploïdes intra-tumoraux (figure 1). Les CHC-HP apparaissent comme une classe de tumeurs plus proliférantes et de mauvais pronostic par rapport aux CHC-FP. Une signature immunitaire transcriptomique particulière a été mise en évidence pour les CHC-HP avec une surexpression des gènes marqueurs des lymphocytes (T et B), des macrophages et des points de contrôle immunitaire (immune checkpoints). Actuellement, les analyses portent sur l'étude des clones polyploïdes au sein des CHC hétérogènes en combinant leur cartographie sur coupes histologiques couplée à la microdissection laser. Cette hétérogénéité intra-tumorale laisse envisager une possibilité de progression des CHC dépendante de la survenue d'événements de duplication du génome.

Conclusion: Le profil de ploïdie des CHC et l'hétérogénéité intra-tumorale fournissent des informations précieuses sur le pronostic et le risque de progression. Leur évaluation permettrait de raffiner la stratification des patients et d'identifier les meilleurs candidats à une thérapie ciblée ou une immunothérapie donnée.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

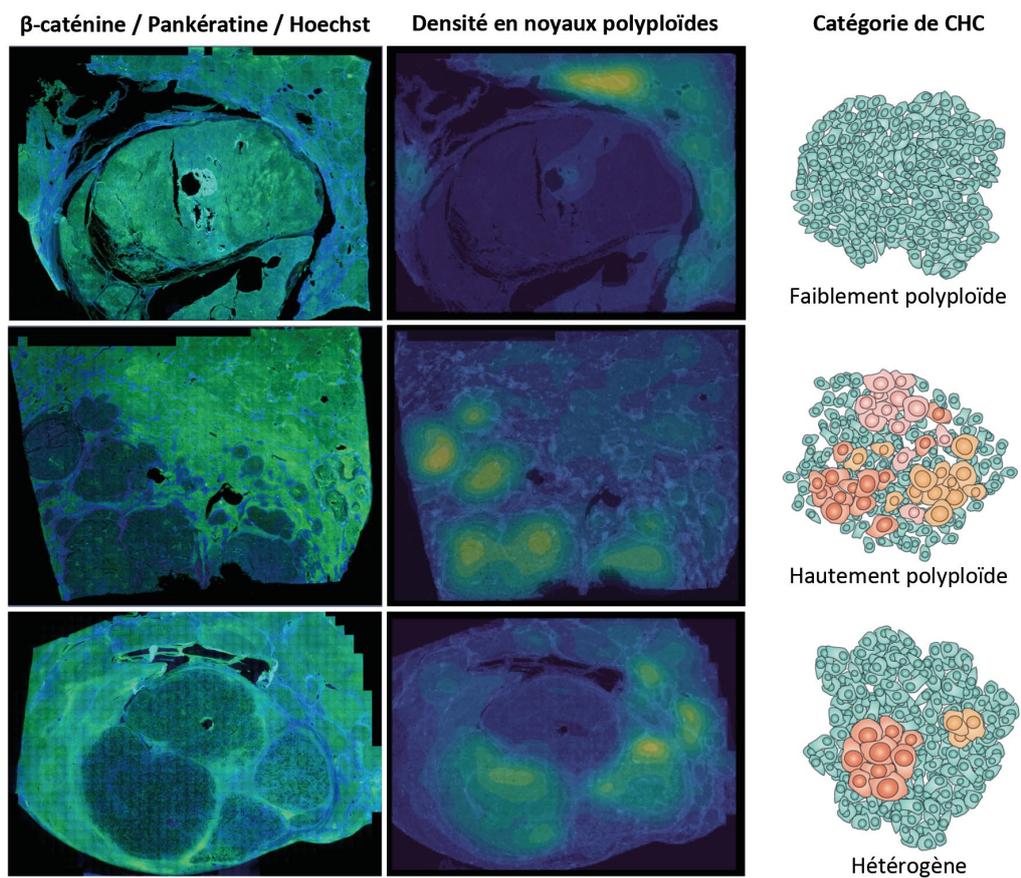
Remerciements: Nos sincères remerciements sont adressés au Centre d'Histologie, d'Imagerie et de Cytométrie (CHIC) du Centre de Recherche des Cordeliers (UMRS1138) et également au plateau technique du Service de Pathologie de l'hôpital Henry Mondor (Créteil). Nous remercions par ailleurs le Dr. Cong Trung Nguyen pour son aide dans la constitution de la cohorte et la recherche des informations clinico-pathologiques associées.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

- Références: (1) Yang, J.D., Hainaut, P., Gores, G.J. et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 16, 589–604 (2019).
- (2) Craig, A.J., von Felden, J., Garcia-Lezana, T. et al. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17, 139–152 (2020).
- (3) Donne, R., Saroul-Aïnama, M., Cordier, P. et al. Polyploidy in liver development, homeostasis and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17, 391–405 (2020).
- (4) Bou-Nader, M, Caruso, S, Donne, R. et al. Polyploidy spectrum: a new marker in HCC classification. *Gut* 69, 355–364 (2020).

Figure 1





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Mercredi 29 septembre 2021 - 14h18

Résumé N°: CO_05

GNS561 un inhibiteur de l'enzyme palmitoyl-protein thioesterase 1 (PPT1) potentialise l'action des anti-PD-1 via une augmentation du CMH-I dans un modèle transgénique d'hépatocarcinome chez la souris

S. Mezouar*, M. Rachid, A. Raballand, E. Bestion, J. Tracz, C. Ansaldi, E. Raymond, P. Halfon (Marseille, Paris)

Introduction: Des études récentes montrent que les inhibiteurs de l'autophagie combinés à des anticorps anti-PD1 améliorent l'activité anti-tumorale. En effet, l'inhibition de l'autophagie a été impliquée dans la restauration de l'expression du complexe d'histocompatibilité majeure de classe (CMH-I) à la surface des cellules cancéreuses favorisant à la fois le chimiotactisme des lymphocytes CD8+ dans la tumeur et l'activation de leur effet anti-tumorale. Dans cette étude, nous avons évalué les effets de GNS561, un inhibiteur de l'enzyme palmitoyl-protein thioesterase (PPT1), en combinaison avec l'anticorps anti-PD1 dans le cancer du foie.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Un modèle souris immunocompétente transgénique formant spontanément un carcinome hépatocellulaire (ASV-B) a été traité par GNS561 (50mg/Kg, per os, 6 jours/semaine), anti-PD1 (CVP033, 10mg/Kg, intrapéritonéale, deux fois/semaine) ou du diluant comme contrôle. L'angiogenèse tumorale et le volume hépatique étaient surveillés toutes les 4 semaines (échographe Doppler). A la fin de l'expérience (16 semaines), les souris ont été sacrifiées et le foie excisé a été pesé et les macro et micronodules ont été comptabilisés. La présence de lymphocytes CD8+ a été évaluée sur des coupes de foie excisé par immunohistochimie. L'expression du CMH-1 a été évaluée sur des échantillons de tumeurs et sur la lignée d'hépatocarcinome HepG2 humaine traitée par GNS561, par immunofluorescence et cytométrie de flux, respectivement.

Résultats: Nos résultats montrent que le traitement par GNS561 en monothérapie ou en combinaison avec des anti-PD1 présente une forte activité anti-tumorale par rapport au traitement avec l'anti-PD1 seul. On note une diminution significative du volume, du poids (diminution de 36% et 52% avec GNS561 monothérapie et combinaison, respectivement) et du nombre de macronodules (diminution de 58% et 76% avec GNS561 monothérapie et combinaison, respectivement) du foie ainsi qu'une réduction de l'angiogenèse tumorale. Le nombre de macronodules est plus faible dans le groupe combinaison ($p < 0.01$). La densité et la distribution des cellules CD8+ au niveau tumoral sont affectées en présence de GNS561 seul ou en combinaison avec l'anti-PD1. En effet, la population cellulaire CD8+ est significativement augmentée au niveau intranodulaire et sous représentée au niveau perinodulaire. De manière intéressante, l'expression du CMH-I au sein des tumeurs de souris traitées par GNS561 est augmentée par rapport au groupe contrôle ($p < 0.05$). Enfin, l'expression du CMH-I est également augmentée in vitro à la surface des cellules HepG2 traitées par GNS561 de manière dose-dépendante, soulignant la spécificité du composé à moduler l'expression du CMH-1 sur les cellules cancéreuses.

Conclusion: Nos résultats montrent que l'inhibition de PPT1 potentialise l'effet d'une immunothérapie anti-PD1 en augmentant l'expression du CMH-1 et l'effet cytotoxique des lymphocytes CD8+ dans le carcinome hépatocellulaire.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 08h05

Résumé N°: CO_06

Intérêt des méthodes non-invasives dans l'évaluation pronostique des patients atteints de MAFLD

M. Decraecker*, D. Cohen, JB. Hiriart, M. Irlès, F. Chermak, J. Foucher, V. de Lédighen (Pessac, Talence)

Introduction: Récemment, un groupe d'experts a proposé d'homogénéiser les stéatopathies hépatiques sous le terme de « MAFLD » (metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease). Les méthodes non-invasives permettent d'évaluer le pronostic à long terme des patients avec stéatopathie métabolique ou avec maladie du foie liée à l'alcool, mais cela n'a pas encore été montré en cas de MAFLD. L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique des méthodes non-invasives pour le diagnostic de fibrose hépatique chez les patients atteints de MAFLD.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: De Janvier 2003 à Décembre 2016, tous les patients consécutifs avec maladie chronique du foie alcoolique et/ou métabolique ayant une mesure d'élasticité hépatique (LSM) par FibroScan® valide, une mesure de FIB-4 et de LIVERFAST™ (calculé rétrospectivement) ont été inclus prospectivement dans une cohorte observationnelle monocentrique. Le critère de jugement principal était la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient la mortalité de cause spécifique et la survenue d'une complication (hépatique, cardiovasculaire ou néoplasique). La mortalité a été analysée par méthode de Kaplan-Meier; la morbidité par régression logistique. Les facteurs indépendamment associés à la morbidité ont été identifiés par modèle de Cox multivarié. Les performances pronostiques du FibroScan®, du FIB-4 et du LIVERFAST™ pour la prédiction de la mortalité ont été évaluées par le C-index de Harrell et par AUC pour la prédiction de la morbidité.

Résultats: 1253 patients MAFLD ont été inclus (âge 56 ans, hommes 56,5 %, IMC 31 kg/m², obésité 59 %, tour de taille 106 cm, diabète 42 %, triglycérides 1,64 mmol/L, HDL-cholestérol 1,23 mmol/L). Le suivi médian était de 62 mois [42-91] et 73 patients sont décédés.

Les valeurs à l'inclusion de LSM (HR: 1.62 [1.41-1.86] et HR: 1.81 [1.49-2.19] par kPa supplémentaire), FIB-4 (HR: 1.26 [1.16-1.36] et HR: 1.30 [1.18-1.42] par point supplémentaire), et LIVERFAST™ (HR: 2.5 [1.91-3.27] et HR: 3.04 [2.13-4.33] par point supplémentaire), étaient significativement associées à la mortalité globale (p<0,0001) et spécifique hépatique (p<0,0001), mais aussi au risque de survenue d'une complication toute cause (p<0,001, cf tableau) et hépatique (p<0,001, cf tableau) en analyse multivariée. Un modèle mixte (composé de l'âge, de l'IMC, de la consommation de tabac et du LSM, du FIB-4 ou du LIVERFAST™) a montré d'excellentes performances pour la prédiction de la mortalité globale et hépatique (C-index : 0,8-0,9) mais aussi pour estimer le risque de survenue d'une complication (AUC : 0.72-0.74).

Conclusion: Les méthodes non-invasives pour le diagnostic de fibrose hépatique par LSM, FIB-4 et LIVERFAST™ prédisent la mortalité globale et hépatique, ainsi que le risque de survenue de complications chez les patients MAFLD, et pourraient donc être utilisées comme paramètres d'évaluation des patients avec MAFLD.

Déclaration de conflit d'intérêt:

Victor de Lédighen : AbbVie, Gilead, Intercept Pharma, Echosens, Hologic. Jean-Baptiste Hiriart : Astellas, Novartis, Chiesi, Biotest. Juliette Foucher : Abbvie, Gilead, Intercept.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Fig. Association statistique entre LSM et mortalité toute cause.

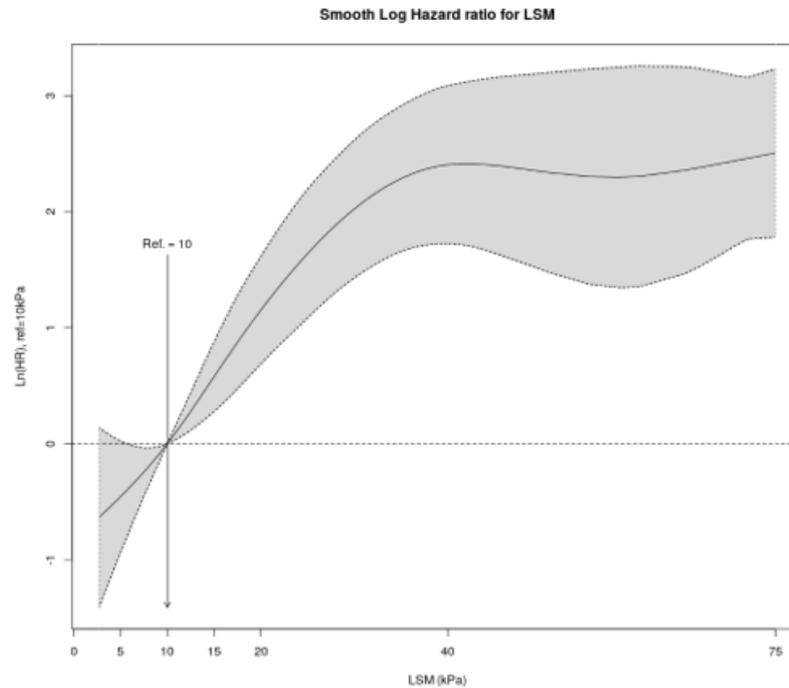


Tableau : Association statistique entre LSM, FIB-4, LIVERFAST™ et morbimortalité

Variables	Mortalité globale	Mortalité hépatique	Risque de survenue d'une complication	Risque de survenue d'un évènement hépatique
LSM	1.62 [1.41-1.86]	1.81 [1.49-2.19]	1.81 [1.55-2.11]	2.65 [2.19-3.21]
FIB-4	1.26 [1.16-1.36]	1.30 [1.18-1.42]	1.42 [1.21-1.67]	2.01 [1.65-2.46]
LIVERFAST™	2.5 [1.91-3.27]	3.04 [2.13-4.33]	1.6 [1.36-1.88]	4.32 [3.13-5.97]

HR et OR ajustés en analyse multivariée [IC 95%]



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 08h17

Résumé N°: CO_07

Évaluation de la connaissance et de la prise en charge des maladies chroniques du foie par les médecins généralistes et les diabétologues en France en 2020

C. Canivet*, J. Brisseau, L. Judon, M. Le Roch, A. Lannes, S. Smati, B. Cariou, W. Bellanger, B. Guerci, J. Boursier (Angers, Nice, Nantes)

Introduction: Les maladies chroniques du foie (MCF) sont très fréquentes, avec notamment la NAFLD qui atteint 25% de la population mondiale. Du fait de cette prévalence importante, la participation active des médecins généralistes (MG, au contact de la population générale) et des diabétologues (dont les patients sont à haut risque de NAFLD) est importante pour l'identification des MCF avancées nécessitant une évaluation hépatique spécialisée. L'objectif de cette étude était d'évaluer la perception et les pratiques des MG et des diabétologues concernant les MCF.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Un questionnaire a été envoyé par email aux MG des régions Ouest et Sud de la France et aux diabétologues appartenant à la société francophone du diabète. La 1ère partie du questionnaire comprenait 6 questions sur les caractéristiques des participants. La 2ème partie comprenait 7 questions sur l'épidémiologie des MCF et l'évolution des facteurs de risque hépatique sur les 10 dernières années. La 3ème partie comportait 10 questions sur la prise en charge des MCF.

Résultats: 678 questionnaires ont été complétés (500 MG et 178 diabétologues). L'âge médian était de 49 ans (39-59). La prévalence des MCF était sous-estimée par 90% des MG tandis qu'elle était bien évaluée par 41% des diabétologues. Moins de 20% des participants connaissaient le taux de carcinome hépatique diagnostiqué au stade de complication. Presque tous les participants évaluaient correctement l'augmentation de la prévalence de la NAFLD sur les 10 dernières années. Les connaissances étaient meilleures chez les sujets jeunes et les diabétologues. Pour le suivi des MCF, les marqueurs d'inflammation hépatique étaient réalisés systématiquement tandis que les marqueurs de sévérité hépatique étaient prescrits par moins de 50% des participants. Les tests non invasifs d'évaluation de la fibrose hépatique étaient connus pour 74% des MG et 97% des diabétologues. Le FibroScan® et le Fibrotest® étaient les tests les plus connus, bien qu'ils soient peu disponibles chez ces médecins. En revanche, le FIB4, (simple gratuit et accessible par tout médecin) était connu par moins de 30% des diabétologues et moins de 15% des MG.

Conclusion: Les MG et les diabétologues ont une connaissance limitée des MCF, malgré la forte prévalence de ces maladies. Des efforts d'éducation auprès des MG et des diabétologues sont donc nécessaires pour initier des parcours patients qui permettront d'amener les patients avec une MCF avancée compensée vers le spécialiste.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 08h29

Résumé N°: CO_08

Dépistage de la fibrose hépatique avancée chez des patients coronariens : une étude prospective monocentrique (étude CoronASH)

S. Vendeville*, L. Akkouche, D. Weil, C. Vanlemmens, C. Richou, JP. Cervoni, P. Calame, MF. Seronde, V. Di Martino, J. Boursier, T. Thevenot (Besançon, Angers)

Introduction: La fibrose hépatique représente le principal facteur pronostique de l'hépatopathie stéatosique non alcoolique (NAFLD). L'association entre maladies cardiovasculaires et fibrose hépatique avancée (FHA) est reconnue. La biopsie hépatique (BH), référence pour l'évaluation de la fibrose hépatique, est inappropriée à une large utilisation. La prévalence de la FHA et l'étude des tests non invasifs de fibrose (TNIFs) chez les patients coronariens ne sont pas connues. L'objectif de cette étude était de réaliser un dépistage systématique de la FHA chez des patients coronariens, à l'aide de TNIFs sériques et du Fibroscan (FS) ; la FHA était définie par un FS ≥ 8 kPa.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Les patients âgés de 18 à 70 ans avec une atteinte coronarienne à la coronarographie étaient prospectivement inclus. Cinq TNIFs sériques (NAFLD Fibrosis Score (NFS), APRI, FIB-4, Forns, eLIFT) et un Fibroscan (FS) étaient réalisés chez tous les patients. Une BH était proposée en cas de FHA suspectée au FS. Les zones intermédiaire et à haut risque du NFS, APRI, FIB-4 et Forns étaient associées pour l'analyse du fait d'une faible proportion de patients dans les zones à haut risque (0,5% pour l'APRI à 13,6% pour le Forns). Le groupe à « haut-risque » de NAFLD comprenait au moins un des critères suivants : obésité, diabète, hypertriglycéridémie ou ALAT augmentée.

Résultats: De mai 2019 à mars 2020, 969 patients ont eu une coronarographie et 199 répondaient aux critères d'inclusion. Les caractéristiques de la population étaient : âge moyen 60 ans, homme 81%, syndrome métabolique 57%, IMC ≥ 25 kg/m² 72%, NAFLD (Fatty Liver Index ≥ 60) 45%. Dans la population de l'étude (n=199), la FHA était suspectée chez 10% (APRI), 25% (FIB-4), 32% (eLIFT), 40% (NFS) et 85% (Forns) des patients. Les scores Forns et eLIFT avaient les meilleures performances pour la prédiction du FS ≥ 8 kPa (AUROCs 0,728 et 0,739, respectivement) et les faux positifs étaient nombreux avec le Forns (80%). Dans le groupe à « haut-risque » de NAFLD (n=111), la proportion de patients suspects de FHA variait de 14% (APRI) à 85% (Forns). Le FS était non valide chez 10/199 patients et était ≥ 8 kPa chez 10/189 patients (5,3%) ; la BH, réalisée chez 5 de ces patients, retrouvait trois FHA (2 F3, 1 F4) et deux sans fibrose. La meilleure stratégie maximisant la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) utilisait le score eLIFT (Se 63%, Sp 70%, VPP 15%, VPV 96%). Avec ce score, la FHA était suspectée chez 34 patients et 5/34 avaient un FS ≥ 8 kPa.

Conclusion: Le dépistage de la FHA par le cardiologue chez les patients coronariens pourrait débiter par une identification des patients à « haut risque » de NAFLD (critères clinico-biologiques simples) puis par le calcul du score eLIFT afin de déterminer les patients nécessitant un FS.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 08h41

Résumé N°: CO_09

Comment les hépato(gastro)entérologues français évaluent-ils la fibrose en cas de stéatopathie métabolique (SM)? Résultats de l'étude PERSEPT

A. Pariente*, I. Rosa, S. Dharancy, B. Hanslik (Mauvezin-D'Armagnac, Créteil, Lille, Montpellier)

Introduction: L'évaluation de la fibrose (EvF) est un temps important de la prise en charge des patients atteints de SM*. Le but de ce travail était de préciser les moyens employés et les résultats obtenus dans une cohorte de malades vus en Février 2020 en France.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: PERSEPT est une enquête nationale observationnelle rétrospective avec recueil de données issues du dossier des patients de 75 HGE métropolitains, hospitaliers, libéraux ou mixtes, déclarant voir au moins 10 patients SM par mois. Un questionnaire de pratique recueillait la perception des médecins, un questionnaire patient les principales caractéristiques socio-démographiques et clinico-biologiques de 10 patients vus consécutivement en février 2020.

Résultats: Opinion des médecins : Une élastométrie (FS), une biopsie hépatique (BH) et un test sanguin non-invasif (TSNIF) étaient indiqués pour 72%,13%, et 9% des médecins en cas de suspicion de stéatose simple (SS) et pour 87%, 63% et 15% en cas de stéatohépatite (NASH).

Évaluation de la fibrose chez 671 malades

Le diagnostic final était celui de SS chez 182 (27%) et de NASH chez 482 (73%) (NASH certaine avec BH chez 137 [28%], ou probable sans BH chez 345 [71,5%]). L'âge moyen était de 57 ans, avec 57% d'hommes, 41% d'obésité et 50% de surpoids, 49% de diabète de type, 51% d'HTA.

Un stade de fibrose était rapporté chez 608 (91%) malades, 94% en cas de NASH et 83% de SS, avancée (FAv) (F3-F4) chez 37%, 45% en cas de NASH et 12% en cas de SS, et absente à minime Fm) (F0-F2) chez 63%, 55% en cas de NASH et 88% de SS.

Une BH avait été faite chez 137 (20%) malades, un FS chez 445 (66%), un Fibrotest® chez 17 (2,5%), un Fibromètre® chez 7 (1%), un FIB4 calculé chez 6 (1%), mais calculable chez 587 (87%). Aucune technique d'évaluation de la fibrose n'était rapportée chez 170 (25%) malades, dont 34% étaient classés Fm et 29% FAv.

Chez les 164 patients ayant un FS > 9,6 kPa, 59 avaient un FIB4 > 2,67, 31 un FIB4 < 1,30, et 72 un FIB4 entre 1,30 et 2,67. Les 103 ayant des valeurs discordantes avaient une FAv à la BH pour 25, une cirrhose compliquée pour 24, et 54 pas d'information supplémentaire. Finalement 155/164 (95%) étaient considérés comme ayant une FAv alors que seuls 108 (66%) avaient les 2 tests concordants, une FAv à la BH ou une cirrhose clinique.

Chez les 191 malades ayant un FS < 7,1 kPa, 101 avaient un FIB4 < 1,30, 12 un FIB4 > 2,67, et 56 un FIB4 entre 1,30 et 2,67. Parmi les 66 ayant des valeurs discordantes 3 avaient une cirrhose compliquée, 6/10 une Fm à la BH. Finalement, 162/191 (85%) étaient considérés comme ayant une Fm.

Conclusion: L'évaluation de la fibrose n'est pas optimale en raison d'un recours insuffisant au FS (66%) et surtout aux TSFNI (moins de 10%). La valeur prédictive (VP) positive du FS au seuil de 9,6 kPa est surestimée par les cliniciens, sa VP négative au seuil de 7,1 kPa est proche de celle attendue compte tenu de la prévalence de la FAv dans cette population.

Déclaration de conflit d'intérêt:

AP, IR, SD, BH, sont consultants et orateurs occasionnels pour Intercept France.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Remerciements: Les auteurs remercient Seham ISSA, Chantal TOUBOUL et Xavier GUILLAUME (Kantar Health) pour le management logistique de l'étude et Emmanuelle NURIS et Elena MARGINA (Intercept France). Cette étude a été financée par Intercept France.

Références: *Boursier J et al. Diagnostic et suivi non-invasif d'une stéatopathie métabolique, pp45-64, In Recommandations pour le diagnostic et le suivi des maladies chroniques du foie AFEF. <https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2021/04/DNI-VERSION-FINALE-RECO-2020.pdf>



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 08h53

Résumé N°: CO_10

Dépistage des maladies chroniques du foie par calcul automatique du FIB-4 en Centre Hospitalo-Universitaire

A. Delamarre, V. Legal, M. Irlès-Depé, M. Decraecker, P. Hermabessière, G. Boillet, J. Foucher, ML. Bats, N. Ong, MC. Beauvieux, V. Gilleron, V. De Lédinghen* (Bordeaux)

Introduction: Les tests non invasifs sont utilisés pour le dépistage de la fibrose avancée dans certaines maladies chroniques comme le diabète par exemple. Par contre, leur utilité en population générale est débattue. Le but de cette étude prospective était d'évaluer l'intérêt du calcul automatique du FIB-4 au sein d'un CHU pour le dépistage de maladies sévères du foie chez des patients non connus pour une telle pathologie.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: De septembre 2019 à mars 2020, le FIB-4 a été calculé automatiquement chez tous les patients (de 18 à 70 ans) ayant un bilan biologique comprenant plaquettes et transaminases réalisé par le CHU. Les patients venant des services de réanimation, oncologie, gynécologie ou hépatologie ont été exclus. En cas de FIB-4 >2,67, les dossiers médicaux ont été revus pour exclure les faux positifs (thrombopénie ou cytolyse connue, hépatopathie chronique connue, événement aigu associé à une cytolyse ou une thrombopénie). Tous les autres patients ont été contactés et il leur a été proposé une consultation avec une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan®.

Résultats: 16100 FIB-4 ont été calculés automatiquement. Les résultats principaux sont présentés dans la Figure et le Tableau 1. Le FIB-4 était > 2,67 chez 1165 patients (7,3%), dont 809 étaient considérés comme faux positifs. Ainsi, 356 patients avaient un FIB-4 élevé qui nécessitait une seconde évaluation (soit 2,2% des 16100 patients). Ces patients étaient principalement issus des services des urgences (n=58), cardiologie (n=52), médecine interne (n=46), gastroentérologie (n=18) et endocrinologie (n=17). 159 patients (44,7%) sont venus à la seconde évaluation. Parmi eux, 95 avaient un FibroScan® < 8 kPa et ont été classés comme indemnes de maladie hépatique. Cependant, 21 d'entre eux (22%) avaient un questionnaire AUDIT élevé (>8). Parmi les 159 patients, 64 (40,3%) avaient une maladie hépatique chronique. Ils venaient des services des urgences (n=21), cardiologie (n=15), médecine interne (n=6) et endocrinologie (n=6). Les principales causes étaient l'alcool (n=30, 46,8%), la stéatopathie métabolique (NAFLD) (n=16, 25%), et l'insuffisance cardiaque (n=13, 20,3%).

Conclusion: Dans cette étude conduite en population générale, le calcul automatique du FIB-4 permet l'identification d'individus suspects de maladie hépatique sévère dans 30,6% des cas. Après mesure du FibroScan®, 40,3% de ces patients avaient effectivement une maladie chronique hépatique (>8kPa). Le calcul automatique du FIB-4 devrait être utilisé dans tous les hôpitaux car il permet de détecter des patients avec maladie hépatique sévère sans surcharger les services car seulement 2% des patients nécessitent une seconde évaluation.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

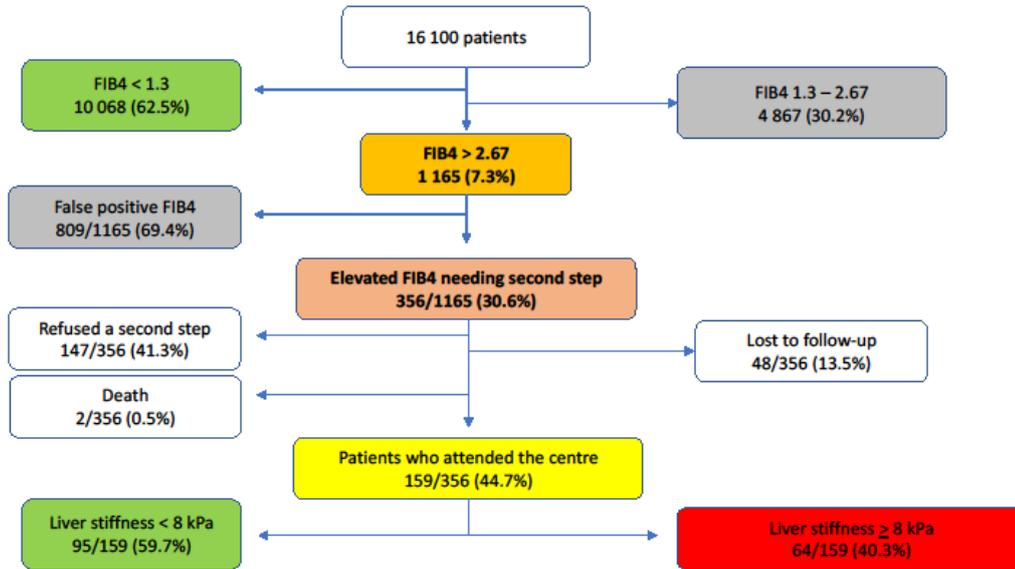


Table 1. Characteristics of patients according to liver stiffness (LSM)

Parameters	LSM < 8 kPa N=95	LSM ≥ 8 kPa N=64	p
Male	65 (68%)	45 (70%)	NS
Age (years)	65	63	NS
BMI (kg/m ²)	26.2	28.4	0.03
Diabetes	19 (20%)	19 (30%)	NS
Hypertension	48 (50%)	33 (52%)	NS
AUDIT > 8	21 (22%)	25 (39%)	0.03
Causes of liver disease			
No liver disease *	12	0	
Alcohol	35	30	
NAFLD	28	16	
HIV	9	3	
Heart failure	4	13	
CAP (dB/m)	256	273	NS
Platelets (G/L)	181	177	NS
AST (IU/L)	29	71	<0.01
ALT (IU/L)	21	46	<0.01
GGT (IU/L)	30	78	<0.01
Medical units			
Emergency	34 (36%)	21 (33%)	
Cardiology	13 (14%)	15 (23%)	
Internal Medicine	18 (19%)	6 (9%)	
Endocrinology	4 (4%)	6 (9%)	

* All these patients were > 60 years old (false-positive of FIB-4)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 09h05

Résumé N°: CO_11

Prévalence élevée de NASH et fibrose F3-F4 chez des patients diabétiques de type 2 avec stéatose dépistés en diabétologie (projet QUID-NASH)

L. Castera*, T. Vidal-Trécan, A. Vallet-Pichard, N. Gault, V. Paradis, S. Czernichow, B. Terris, P. Manchon, C. Boitard, D. Roulot, H. Bihan, T. Poynard, A. Brustowsky, E. Larger, S. Pol, P. Bedossa (Clichy, Paris, Bobigny)

Introduction: Les patients diabétiques de type 2 sont à risque de développer une stéatopathie métabolique sévère, étant donné les prévalences élevées de NASH (37.3%) et de fibrose avancée (F3F4, 17.0%) rapportées (Younossi et al. J Hepatol 2020). L'hétérogénéité des études (n=7) et le petit nombre de patients évalués pour la fibrose hépatique (n<500) limitent l'extrapolation pratique de ces données.

Les objectifs de ce travail étaient : 1) d'évaluer la prévalence de la NASH et de la fibrose avancée dans une large cohorte de patients DT2 inclus dans le programme QUID-NASH*; 2) de déterminer les facteurs associés à la NASH et à la fibrose avancée, notamment le lien avec les complications du diabète.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: 1159 patients DT2 dépistés systématiquement pour la stéatopathie métabolique dans 4 services de Diabétologie ont été adressés à un hépatologue entre Octobre 2018 et Mars 2021. Une PBH était proposée en cas d'élévation persistante des ALAT (> 20 IU/L chez les femmes ou > 30 IU/L chez les hommes) et en l'absence d'autre cause de maladie du foie. Les lésions histologiques (NASH et fibrose) ont été évaluées selon le NASH CRN de façon centralisée par un seul anatomo-pathologiste (PB), ignorant des caractéristiques des patients. Les facteurs associés à la NASH et à la fibrose avancée ont été étudiés en analyse multivariée.

Résultats: 360 patients ont eu une PBH, considérée comme adéquate chez 330 (Hommes 63% : âge médian 59 ans ; IMC 32 kg/m² ; tour de taille 109 cm ; HbA1c 7.5% ; ASAT 35 IU/L ; ALAT 49 IU/L ; ASAT normales (selon LSN du labo) 66% ; CAP 340 dB/m ; élasticité hépatique (EH) 8.3 kPa). Une NASH était présente chez 58% des patients et était indépendamment associée à une élévation du CAP, des ASAT et des triglycérides et à une diminution de l'albuminémie et de la créatininémie (AUROC = 0.82 (0.77-0.87)). Les stades de fibrose hépatique se répartissaient de la façon suivante : F0 23% ; F1 23% ; F2 17% ; F3 28% ; F4 10%. La fibrose F3-F4 était indépendamment associée à une élévation de l'EH, du FIB-4 et à un cholestérol HDL bas (AUROC = 0.83 (0.78-0.87)). La cirrhose était associée à une élévation de l'EH, à la présence d'une cardiopathie ischémique et à un cholestérol HDL bas (AUROC = 0.87 (0.81-0.94)).

Conclusion: Dans cette large cohorte de patients DT2, la prévalence de la NASH (58%) et de la fibrose avancée (38%) est 2 fois plus élevée qu'attendue. Une cardiopathie ischémique, un cholestérol HDL bas et une EH élevée sont indépendamment associés à une cirrhose. Le dépistage de la NAFLD et de la fibrose hépatique devrait être systématique chez les patients DT2 suivis en Diabétologie.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Remerciements: * Le projet QUID-NASH est un programme dont l'objectif est de développer une biopsie virtuelle chez les patients DT2, financé par l'ANR, et réalisé par l'Inserm, l'Université de Paris, le CNRS, le CEA, les laboratoires Servier, Biopredictive, et l'AP-HP



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 09h17

Résumé N°: CO_12

Agile 4 et Agile 3+ : deux nouveaux scores basés sur le FibroScan pour le diagnostic de la cirrhose et de la fibrose avancée au cours de la stéatopathie métabolique

V. De Lédinghen*, C. Costentin, A. Sanyal, J. Foucquier, Z. Younossi, S. Harrison, P. Newsome, WK. Chan, Y. Yilmaz, MH. Zheng, V. Wong, M. Elkhashab, R. Myers, V. Miette, L. Sandrin, J. Boursier (Bordeaux, Grenoble, Richmond, Paris, Falls Church City, San Antonio, Birmingham, Kuala Lumpur, Istanbul, Wenzhou, Hong Kong, Toronto, Foster City, Angers)

Introduction: Les méthodes actuelles de diagnostic non-invasif de la cirrhose (F4) et de la fibrose avancée (FA) ($F \geq 3$), telles que le FIB-4 et la mesure de l'élasticité hépatique (MEH) par élastographie impulsométrique à vibration contrôlée (VCTE) ont de très bonnes performances pour l'exclusion mais sont sous optimales pour affirmer la présence de ces lésions. L'objectif était de développer et valider deux nouveaux scores (Agile 4 et Agile 3+), combinant la MEH avec des paramètres cliniques simples pour identifier, la cirrhose ou la FA au cours de la stéatopathie métabolique, avec une valeur prédictive positive (PPV) optimisée et un nombre réduit de cas avec des résultats indéterminés.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Cette étude internationale, rétrospective a inclus 7 cohortes de patients, avec biopsie hépatique, examen FibroScan et prélèvement sanguin. La population a été aléatoirement divisée en une cohorte d'apprentissage ($n=1434$), sur laquelle le modèle de régression logistique le mieux ajusté a été construit, et une cohorte de validation interne ($n=700$) sur laquelle les performances du modèle ont été évaluées. De plus, les deux scores ont été validés sur 2 cohortes externes: NASH CRN (8 centres américains, $n=585$) et cohorte française NAFLD (3 centres, $n=1042$). Les seuils avec une sensibilité d'au moins 85% et une spécificité d'au moins 90% ont été définis sur la cohorte d'apprentissage pour exclure et affirmer une cirrhose ou une FA, respectivement pour le FIB-4, la MEH et les scores Agile 3+/4, puis testés dans les trois cohortes de validation.

Résultats: Agile 4 combine MEH, ratio AST/ALT, plaquettes, sexe et présence de diabète. Agile 3+ combine les mêmes paramètres avec l'âge. Les courbes de calibration des 2 scores sont satisfaisante à excellente suivant les cohortes de validation. L'aire sous la courbe ROC (AUROC) d'Agile 4 et Agile 3+ était respectivement comprise entre 0,89 et 0,93 et entre 0,86 et 0,90. Dans toutes les cohortes, les performances d'Agile 4 étaient significativement meilleures que la MEH et FIB-4 en termes d'AUROC, de pourcentage de patients avec des résultats indéterminés et de PPV. Les performances d'Agile 3+ étaient significativement meilleures que MEH et FIB-4 en termes d'AUROC, de pourcentage de patients avec des résultats indéterminés et pourcentage de patients atteints de FA avec un score supérieur au seuil élevé (Tableau).

Conclusion: Ces deux nouveaux scores non invasifs, comprenant la MEH par VCTE et des paramètres cliniques simples améliorent le diagnostic de cirrhose et de FA au cours de la stéatopathie métabolique et peuvent diminuer le nombre de biopsies hépatiques. Une validation externe dans des centres de soins primaires et secondaires permettrait d'évaluer leurs potentiels en tant que nouvel outil pour orienter les patients vers des hépatologues.

Déclaration de conflit d'intérêt:

Prof Victor de Lédinghen: MyrPharma - Alfasigma - Orphalan - AbbVie - Gilead - BMS - MSD - Tillotts - SuperSonic Imagine - Intercept Pharma - Echoscans



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Tableau

	N	Apprentissage			Validation interne			Cohorte NASH CRN			Cohorte française NAFLD**		
		FIB-4	LSM	Agile	FIB-4	LSM	Agile	FIB-4	LSM	Agile	FIB-4	LSM	Agile
F4 target		1454			760			585			1042		
	Prévalence	23%			24%			13%			13%		
	AUROC [IC 95%]	0.83 [0.80;0.85]	0.86 [0.84;0.89]	0.91 [0.89;0.92]	0.82 [0.78;0.85]	0.85 [0.81;0.88]	0.89 [0.87;0.92]	0.83 [0.79;0.88]	0.89 [0.86;0.93]	0.93 [0.91;0.96]	0.81 [0.77;0.85]	0.88 [0.85;0.91]	0.89 [0.86;0.92]
	Test de Delong p (vs Agile 4)	< 0.0001	< 0.0001	NA	< 0.0001	< 0.0001	NA	< 0.0001	0.0028	NA	< 0.0001	0.2363	NA
	Seuil d'exclusion (Se 285%)	<1.39	<12.1	<0.251	<1.39	<12.1	<0.251	<1.39	<12.1	<0.251	<1.39	<12.1	<0.251
	% patients	50%	58%	67%	49%	59%	68%	57%	70%	77%	49%	72%	81%
	Se/Sp	0.85/0.60	0.86/0.71	0.85/0.82	0.87/0.61	0.79/0.71	0.79/0.83	0.85/0.63	0.88/0.79	0.87/0.86	0.85/0.54	0.76/0.79	0.71/0.88
	VPN	0.96*	0.97*	0.97*	0.97*	0.96*	0.96*	0.97	0.98	0.98	0.96	0.96	0.96
	Zone indéterminée (Se 85% ; Sp 95%)												
	% patients	39%	29%	17%	40%	28%	16%	36%	22%	13%	43%	19%	11%
	Seuil de confirmation (Sp ≥95%)	≥3.25	≥23.2	≥0.565	≥3.25	≥23.2	≥0.565	≥3.25	≥23.2	≥0.565	≥3.25	≥23.2	≥0.565
	% patients	11%	14%	17%	11%	12%	16%	8%	8%	10%	8%	9%	8%
Se/Sp	0.33/0.95	0.43/0.95	0.55/0.95	0.30/0.95	0.36/0.95	0.53/0.96	0.35/0.96	0.41/0.97	0.55/0.97	0.35/0.96	0.44/0.96	0.44/0.97	
VPP	0.50*	0.56*	0.63*	0.48*	0.52*	0.64*	0.58	0.69	0.72	0.55	0.62	0.68	
F3 target		1454			760			585			1042		
	Prévalence	54%			54%			37%			38%		
	AUROC [IC 95%]	0.82 [0.80;0.84]	0.86 [0.84;0.88]	0.90 [0.88;0.91]	0.84 [0.81;0.86]	0.85 [0.82;0.88]	0.90 [0.88;0.92]	0.78 [0.74;0.82]	0.83 [0.80;0.87]	0.86 [0.84;0.89]	0.78 [0.76;0.81]	0.84 [0.81;0.86]	0.87 [0.85;0.89]
	Test de Delong p (vs Agile 3+)	< 0.0001	< 0.0001	NA	< 0.0001	< 0.0001	NA	< 0.0001	0.0042	NA	< 0.0001	0.0011	NA
	Seuil d'exclusion (Se 285%)	<1.12	<9.2	<0.451	<1.12	<9.2	<0.451	<1.12	<9.2	<0.451	<1.12	<9.2	<0.451
	% patients	37%	40%	44%	36%	41%	42%	41%	55%	54%	35%	57%	53%
	Se/Sp	0.85/0.62	0.85/0.69	0.85/0.78	0.84/0.61	0.83/0.69	0.87/0.76	0.86/0.56	0.76/0.73	0.82/0.75	0.88/0.49	0.75/0.77	0.83/0.75
	VPN	0.87*	0.89*	0.90*	0.87*	0.88*	0.91*	0.88	0.84	0.88	0.87	0.83	0.87
	Zone indéterminée (Se 85% ; Sp 95%)												
	% patients	30%	23%	13%	28%	24%	17%	31%	20%	16%	32%	20%	18%
	Seuil de confirmation (Sp ≥95%)	≥1.81	≥13.6	≥0.679	≥1.81	≥13.6	≥0.679	≥1.81	≥13.6	≥0.679	≥1.81	≥13.6	≥0.679
	% patients	33%	37%	43%	36%	36%	42%	28%	25%	30%	33%	23%	29%
Se/Sp	0.53/0.90	0.61/0.90	0.71/0.90	0.57/0.90	0.57/0.90	0.69/0.91	0.50/0.84	0.53/0.91	0.61/0.87	0.56/0.82	0.48/0.92	0.61/0.90	
VPP	0.76*	0.78*	0.81*	0.77*	0.77*	0.81*	0.64	0.78	0.73	0.65	0.79	0.79	

* VPP et VPN ont été ajustées sur la prévalence de F4: 13% et F3: 37% (prévalence des cohortes de validation externe)

** Analyses réalisées par le centre coordonnateur de la cohorte



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 11h30

Résumé N°: CO_13

Un régime pauvre en glucides prévient partiellement le phénotype hépatique des souris avec une délétion sélective de l'OGT hépatique

L. Parlati*, P. Ortega-Prieto, F. Benhamed, M. Montabord, T. Issad, C. Postic (Paris)

Introduction: La O-GlcNAcylation (O-GlcNAc) est une modification post-traductionnelle, contrôlée par deux enzymes, l'OGT (O-GlcNAc transférase), qui ajoute une molécule de N-acétylGlucosamine sur les résidus sérine ou thréonine, et l'OGA (O-GlcNAcase), qui l'élimine. L'O-GlcNAc est l'un des principaux effecteurs du métabolisme et contribue de manière significative à la gluco-lipotoxicité hépatique (1). Une étude récente rapporte que les hépatocytes de souris avec une délétion sélective de l'OGT hépatique (OGT Δ) ont une nécroptose massive, une inflammation et une fibrose (2). Notre hypothèse est que, puisque l'OGT est un senseur du glucose, une diminution de l'apport en glucose peut améliorer le phénotype hépatique des souris OGT Δ .

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Nous avons analysé le phénotype hépatique et les paramètres clinico-biologiques, la variation de l'expression des gènes impliqués dans la prolifération, l'inflammation, la fibrogenèse et les voies métaboliques des souris témoins (OGTF) et des souris avec une délétion sélective de l'ogt hépatique 8 semaines après le sevrage avec un régime standard (RS: 72% de glucides, 8% de lipides, 20% de protéines) et un régime faible en glucides compensé par une augmentation des lipides (FGRL: 9% de glucides, 35% de lipides, 20% de protéine). Nous avons utilisé des souris mâles et femelles.

Résultats: Nous avons observé que les souris OGT Δ ne présentent pas de perturbation majeure de l'homéostasie métabolique, quel que soit le régime. En effet, aucune différence significative de l'expression des gènes clés de la gluconéogenèse et de la lipogenèse n'a pu être observée dans le foie des souris OGT Δ par rapport aux témoins, et ceci quel que soit le régime. La glycémie basale et la sensibilité à l'insuline étaient similaires chez les souris OGT Δ et OGTF. Nous avons cependant observé un phénotype hépatique très marqué chez les souris OGT Δ , caractérisé par: une augmentation de la prolifération hépatocellulaire et de l'infiltrat inflammatoire, et le développement d'une fibrose quel que soit le régime utilisé. Fait intéressant, les souris OGT Δ sous régime FGRL, malgré une augmentation des concentrations de triglycérides hépatiques, ont une diminution significative des transaminases et de la phosphatase alcaline sériques suggérant que leur phénotype était moins sévère. En effet, nous avons observé une diminution de l'expression des marqueurs inflammatoires, du stress du réticulum endoplasmique et des dommages à l'ADN (TNF α , CHOP, NQO1, MCP1, pH2AX) et de la cytokine pro-inflammatoire CXCL1 circulante.

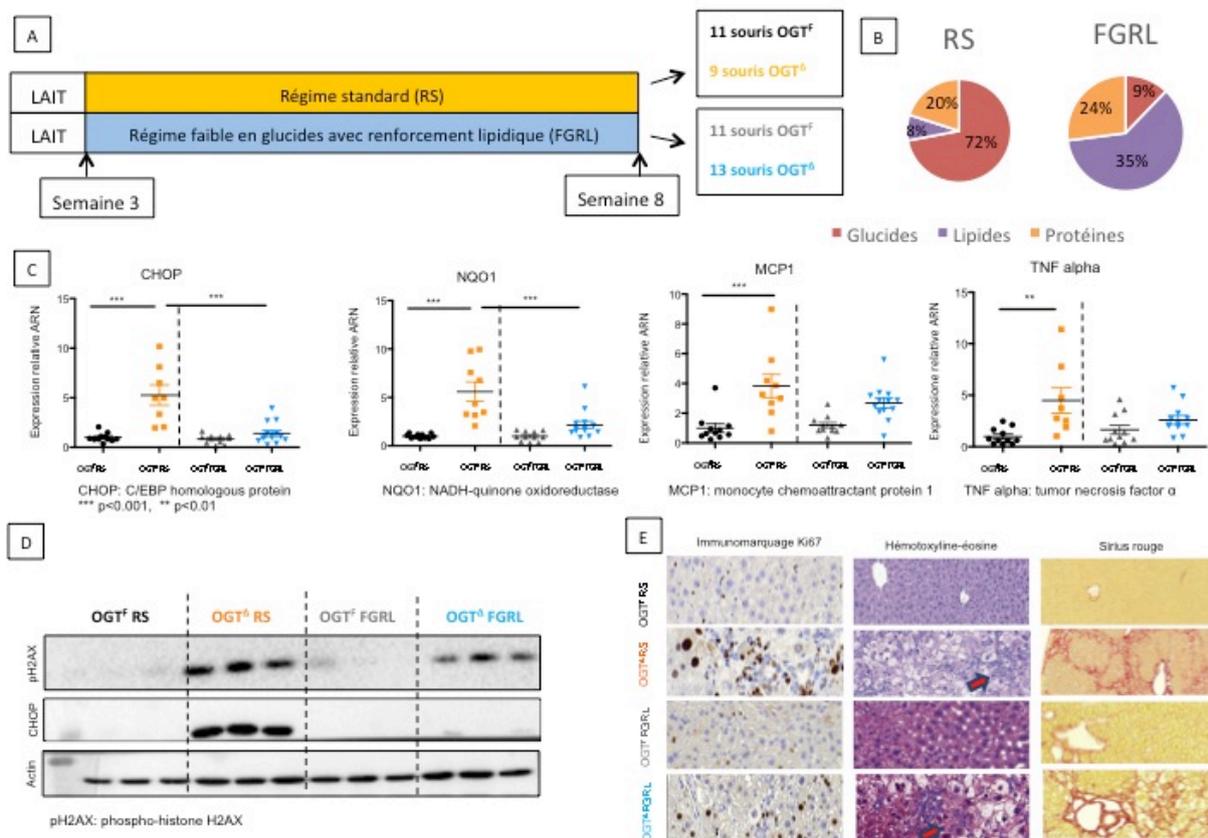
Conclusion: La perte de l'OGT hépatique entraîne une altération du cycle cellulaire hépatique et un phénotype hépatique sévère avec inflammation et fibrose. Bien que le régime FGRL n'ait pas prévenu les altérations histologiques hépatiques des souris OGT Δ , il a partiellement inversé certains aspects du phénotype. Nos données suggèrent que la réduction de l'apport en glucose peut empêcher l'effet délétère de la délétion de l'OGT hépatique.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Références: 1) Guinez C, Filhoulaud G, Rayah-Benahmed F, Marmier S, Dubuquoy C, Dentin R, et al. O-GlcNAcylation increases ChREBP protein content and transcriptional activity in the liver. *Diabetes*. 2011; 60(5):1399-413.
2) Zhang B, Li MD, Yin R, Liu Y, Yang Y, Mitchell-Richards KA, et al. O-GlcNAc transferase suppresses necroptosis and liver fibrosis. *JCI Insight*. 2019 Nov 1; 4(21): e127709.



A) Sevrage et composition des groupes, B) Régimes utilisés, C) Expression relative ARN de CHOP, NQO1, MCP1 and TNFalpha, D) Western Blot de pH2AX et CHOP, E) Histologies hépatiques dans les 4 groupes



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 11h42

Résumé N°: CO_14

L'E3 ubiquitine ligase TRIM21 freine la progression du carcinome hépatocellulaire dans un modèle murin diabétique de stéatohépatite non alcoolique

G. Kara-Ali*, G. Imerzoukène, M. Simoes Eugénio, L. Cano, A. Hamon, H. Hameed, C. Piquet-Pellorce, S. Dion, C. Ragues-Nicol, J. Zucman-Rossi, M. Samson, J. Le Seyec, MT. Dimanche-Boitrel (Rennes, Paris)

Introduction: TRIM21 (Tripartite motif-containing protein 21) est une E3 ubiquitine ligase décrite comme étant impliquée dans différents processus biologiques importants tels que le cycle cellulaire, la mort cellulaire, l'autophagie et l'immunité. Certaines études montrent qu'une faible expression de TRIM21 peut être associée à un mauvais pronostic dans différents cancers comme le cancer du sein, le cancer colorectal ou encore le carcinome hépatocellulaire (CHC). Cependant les mécanismes impliquant cette E3 ubiquitine ligase au cours de la carcinogenèse restent méconnus. Afin de comprendre son rôle, spécifiquement au cours de la progression du CHC, nous avons utilisé un modèle *in vivo* de carcinogenèse hépatique dans un contexte de stéatohépatite non-alcoolique (NASH) chez des souris hypoinsulinémiques.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Des souris C57BL6/J mâles Trim21-KO et leurs congénères Trim21-WT ont été injectés 3 jours après leur naissance avec de la streptozotocine afin d'induire un statut hypoinsulinémique. Après sevrage, ces souris reçoivent un régime alimentaire hyper lipidique et riche en cholestérol (high-fat high-cholesterol diet, HFHCD) pendant 4, 8 ou 12 semaines. Diverses investigations clinicopathologiques, comprenant l'analyse histologique du foie complétée par divers immunomarquages, la mesure des transaminases plasmatiques, la stéatose et la fibrose, ont été réalisées.

Résultats: Les souris Trim21-KO présentent une atteinte hépatique plus importante à 12 semaines de régime HFHCD (transaminases ALAT) par rapport aux souris Trim21-WT. Bien que nous n'observions pas de différence au niveau de la stéatose ou de la fibrose entre les deux génotypes aux différents temps, les souris Trim21-KO présentent un plus grand nombre de lésions nodulaires au niveau du foie à 12 semaines. Par ailleurs en phase initiale de la pathologie, à 4 semaines, une surexpression plus importante de gènes pro-inflammatoires (IL6 ; IFN γ ; TNF α) et de gènes de survie (cIAP1 ; cIAP2 ; cFLIP ; XIAP ; Bcl2) est observée dans les foies de souris Trim21-KO. Alors que plus tardivement, à 12 semaines, le taux d'infiltrat immunitaire dans le foie diminue significativement chez ces souris Trim21-KO par rapport à leurs congénères sauvages. Par ailleurs, une analyse transcriptomique sur des tumeurs de patients CHC atteints d'un syndrome métabolique montre que le taux d'expression de TRIM21 est positivement corrélé aux taux d'infiltrats de cellules immunitaires.

Conclusion: L'ensemble de ces résultats montre que l'expression de TRIM21 contribuerait à la mise en place d'un microenvironnement hépatique capable de restreindre le développement de nodules de CHC dans un contexte de NASH.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 11h54

Résumé N°: CO_15

Rôle fonctionnel du couple récepteur-ligand DNAM-1/CD155 dans l'immunosurveillance du carcinome hépatocellulaire

J. Araujo*, M. Cadoux, S. Caruso, C. Pophillat, S. Pham, J. Zucman-Rossi, C. Desdouets, JP. Couty (Paris)

Introduction: Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur grave dont les options thérapeutiques restent très limitées. L'immunothérapie représente une perspective prometteuse bien que seulement 25% des patients atteints de CHC soient éligibles. Par conséquent, une meilleure compréhension des mécanismes d'immunosurveillance est très importante pour développer des stratégies thérapeutiques efficaces. Des travaux émergents démontrent le rôle fondamental du couple récepteur DNAM-1 et son ligand comme système d'immunosurveillance. DNAM-1 est une molécule centrale exprimée par divers effecteurs immunitaires, au carrefour de multiples voies qui convergent vers une surveillance optimale des cellules tumorales. Il est important de noter que l'ablation de DNAM-1 dans des modèles de cancers chez la souris aggrave considérablement la tumorigénèse. La dépendance de ce système dans le contrôle de la croissance tumorale et le traitement de nombreux types de cancers soutient la pertinence majeure de l'étude de DNAM-1 en immuno-oncologie. A l'heure actuelle, aucune donnée n'a été apportée quant à son implication dans le CHC. Dans ce contexte, l'objectif de ce travail est de déterminer son rôle dans la tumorigénèse hépatique chez l'Homme et la souris et s'inscrit dans une perspective d'identification d'une cible originale pour le traitement du CHC par immunothérapie en impliquant ce système.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Nous avons à notre disposition une cohorte annotée de patients atteints de CHC (n=200) en prenant en compte les altérations génétiques, les caractéristiques cliniques et histopathologiques. Deux modèles murins de CHC associés à la tumorigénèse dépendante de la voie Wnt/béta-caténine sont utilisés: 1)- modèle préneoplasique Apc Δ Hep (initiation tumorale), 2)- modèle spontané Lpk-c-myc (mutations CTNNB1) (initiation et progression tumorale). Ce modèle a été croisé avec des souris DNAM-1 déficientes Lpk-c-myc X DNAM-1-KO. Les analyses moléculaires et cellulaires ont été conduites par RNA-Seq, immunohistochimie et cytométrie en flux.

Résultats: Nos résultats montrent 1) - une augmentation transcriptionnelle de CD155 associée à une diminution de celle de DNAM-1 dans les CHC humains, 2) -- qu'une faible expression de DNAM-1 dans les CHC est associée à un mauvais pronostic des tumeurs, et que son expression a une valeur prédictive de la survie des patients, 3) - que dans un contexte d'activation oncogénique de la β -caténine, le blocage de CD155, prévient la diminution d'expression de DNAM-1 à la surface des effecteurs hépatiques anti-tumoraux et préserve leur potentiel cytotoxique, 5) - que la délétion de DNAM-1 aggrave la tumorigénèse hépatique avec l'apparition de tumeurs proliférantes, indifférenciées associées à la présence de métastases.

Conclusion: Ensemble, ces données suggèrent que le couple DNAM-1 et son ligand est un acteur essentiel dans l'immunosurveillance du CHC et ouvre à des perspectives innovantes pour l'immunothérapie du CHC.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Remerciements: Cancéropole Emergence 2020, Idex Emergence en Recherche Université de Paris

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

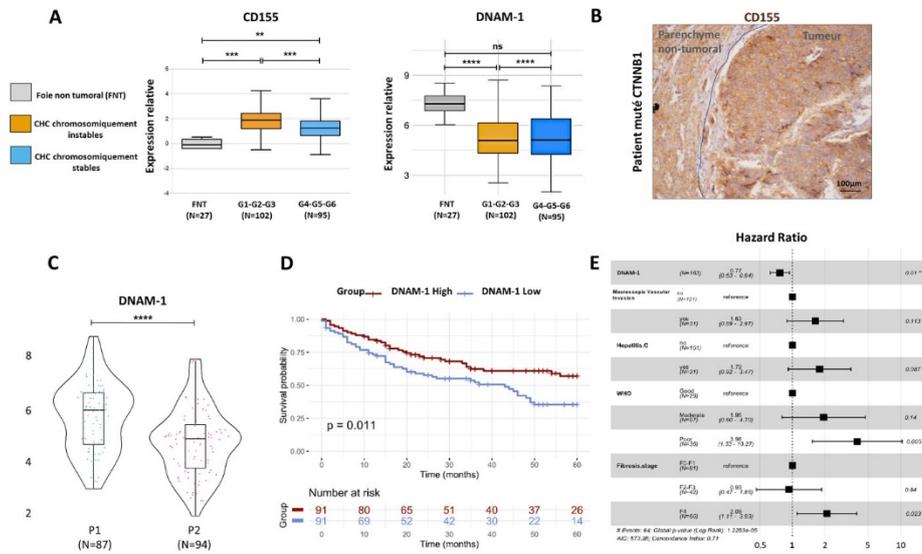


Figure 1) Expression transcriptionnelle du couple DNAM-1 et son ligand CD155 chez les patients atteints de CHC, valeur pronostique et prédictive de la survie des patients. A) Quantification de l'expression transcriptionnelle de CD155 et DNAM-1 par RNA-Seq de foies de patients atteints de CHC (n=200) comparativement à des foies non tumoraux (n=27). B) 5-Gene score appliqué aux données de RNA-Seq de patients atteints de CHC. Score basé sur l'expression de cinq gènes (HN1, RAN, RAMP3, KRT19, et TAF9) permettant de prédire le bon (P1) ou mauvais (P2) pronostic des patients. C) Immunomarquage de CD155 sur coupe de CHC humain muté dans le gène CTNNB1. Les pointillés séparent la tumeur du parenchyme non tumoral. D) Courbe de Kaplan Meier (analyse univariée) de la survie globale des patients atteints de CHC en fonction de l'expression transcriptionnelle hépatique élevée (DNAM-1 High) ou faible (DNAM-1 Low). E) Évaluation du risque de mourir ou Hazard Ratio calculé en analyse multivariée permettant de déterminer la valeur intrinsèque de chaque variable en tant que facteur de risque/survie. Hazard Ratio significatif avec une valeur inférieure à 1 sont des valeurs prédictives indépendantes de la survie des patients. Hazard Ratio significatif avec une valeur supérieure à 1 sont des facteurs de risque à eux seuls, indépendants d'autres variables. La significativité entre deux groupes a été évaluée par t-test de Mann et Whitney. Celle entre plusieurs groupes a été évaluée One-way ANOVA de Kruskal-Wallis * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001, **** p<0,0001.

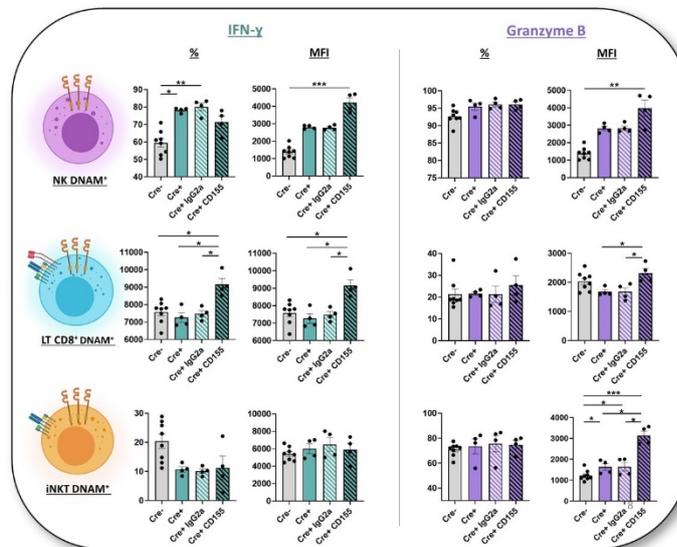


Figure 2) L'interaction de DNAM-1 avec CD155 diminue les propriétés effectrices des cellules NK, LT CD8⁺ et iNKT dans le modèle Apc^{Mmp}. Les souris Apc^{Mmp} Cre (n=8) ou Cre⁻ (n=4 souris par condition) ont été injectées avec 1,5 mg de tamoxifène par voie intra péritonéale, puis injectées ou non à jour 4 et 6 avec 100 μ g d'anticorps bloquant anti-CD155 ou d'isotype contrôle IgG2a avant d'être sacrifiées à jour 7. Expression protéique intracellulaire de l'IFN- γ et du granzyme B déterminée par cytométrie en flux en pourcentage de cellules positives (%) et en intensité moyenne de fluorescence (MFI) parmi les cellules exprimant DNAM-1. Chaque point correspond à la donnée obtenue pour une souris, et la moyenne des valeurs est représentée avec une barre d'erreur correspondant à l'erreur standard de la moyenne (SEM). Les différences statistiques entre les multiples groupes ont été évaluées par test one-way ANOVA non paramétrique de Kruskal-Wallis * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

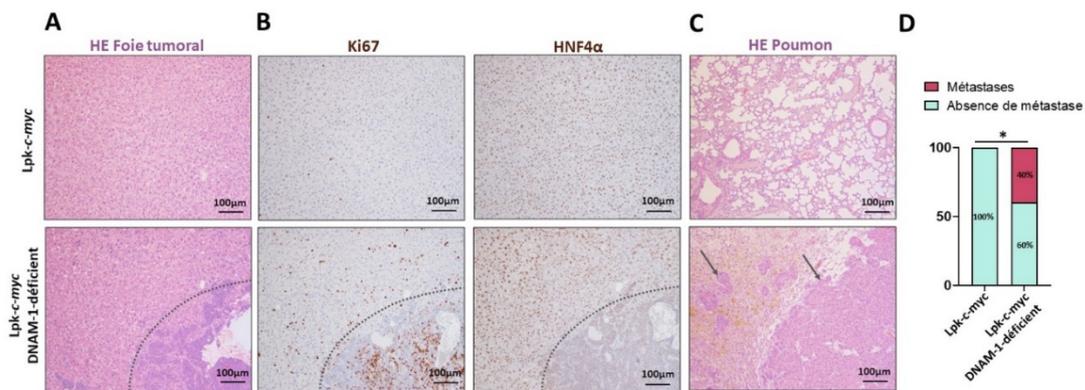


Figure 3) L'absence de DNAM-1 aggrave la tumorigenèse hépatique dans le modèle murin spontané de CHC Lpk-c-myc arborant des mutations gain de fonction CTNNB1. A) Coloration à l'Hémalun-Eosine (HE) sur coupes de foie tumoral (à gauche) et C) sur coupes de poumon (à droite), (Lpk-c-myc, n=10 ; Lpk-c-myc x DNAM-1-déficient, n=5). Les flèches désignent des nodules tumoraux dans le tissu pulmonaire. Les pointillés délimitent une zone de perte de différenciation des hépatocytes tumoraux. B) Immunomarquage de la protéine nucléaire Ki67 (marqueur de prolifération) (à gauche) et du marqueur de différenciation HNF4α (à droite). D) Apparition de métastases pulmonaires (en %). Un test du test du χ^2 a été réalisé afin de tester l'indépendance entre les variables qualitatives (Lpk-c-myc, n=10 ; Lpk-c-myc x DNAM-1-déficient, n=5). *p<0,05.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 12h06

Résumé N°: CO_16

L'auto-immunité affectant l'arbre biliaire nourrit l'immunosurveillance du cholangiocarcinome

J. Paillet*, C. Plantureux, S. Lévesque, J. Le Naour, G. Stoll, A. Sauvat, P. Caudana, J. Tosello Boari, P. Opolon, L. Fouassier, E. Piaggio, C. Housset, P. Soussan, M. Maiuri, G. Kroemer, J. Pol (Paris)

Introduction: Le cholangiocarcinome (CC) résulte de la transformation maligne des cholangiocytes. La cholangite sclérosante primitive (CSP) et la cholangite biliaire primitive (CBP) sont deux cholangiopathies chroniques. Alors que la CSP mène à une inflammation bien établie qui prédispose au CC, ce dernier n'est presque jamais trouvé dans le contexte auto-immun de la CBP. Nous avons émis l'hypothèse que la CBP pourrait favoriser l'immunosurveillance contre le CC.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Nous avons adapté deux modèles de cholangite chez la souris et obtenu des lignées cellulaires de CC syngéniques pour des souris immunocompétentes. Les souris CBP, CSP et contrôles ont reçu, soit une injection hydrodynamique de plasmides codant pour des oncogènes afin d'induire un CC orthotopique, soit une greffe en sous-cutané de cellules de CC ou d'autres cellules cancéreuses non relatives au CC, et la croissance de leur tumeur a été suivie. Pour évaluer le rôle des sous-types lymphocytaires ou des cytokines *in vivo*, nous avons procédé à leur déplétion ou à leur neutralisation en injectant des anticorps spécifiques. La signature génétique immunitaire des échantillons de tissus murins a été analysée par RNA-Seq et RT-qPCR. La polarisation des cellules T a été étudiée par restimulation *ex vivo* et analyse par cytométrie de flux.

Résultats: Dans les modèles murins précliniques de CSP ou de CBP confrontés à un CC ectopique ou à un modèle induit, la CSP n'a pas affecté la progression de la tumeur, tandis que la CBP a réduit la fréquence de développement du CC et a retardé la cinétique de croissance de la tumeur. Ces effets liés à la CBP étaient accompagnés d'une augmentation des lymphocytes T helper (Th) et cytotoxiques (Tc) de type 1 dans le foie, le CC et les ganglions drainant la tumeur. L'effet protecteur de la CBP était spécifique du CC n'ayant pas été observé contre d'autres cancers, y compris le carcinome hépatocellulaire. La déplétion des cellules T CD4⁺ et CD8⁺ (séparément ou en combinaison), ainsi que la neutralisation de la cytokine Th1/Tc1 IFN γ ont atténué l'effet anti-CC de la CBP. De manière plus surprenante, la protection de la CBP contre le développement du CC était également altérée par la déplétion des cellules B ou la neutralisation de la cytokine Th2/Tc2 IL4. A noter que les médiateurs de la réponse immunitaire de type 2 étaient également plus abondants dans le foie, la tumeur de CC et les ganglions lymphatiques drainant la tumeur des animaux CBP. En revanche, la neutralisation de l'IL17 n'a pas aboli l'activité antitumorale associée à la CBP.

Conclusion: Dans l'ensemble, ces résultats mettent en évidence un chevauchement mécanistique entre l'auto-immunité et l'immunosurveillance du cancer. Nous pensons que ce projet permettra non seulement d'améliorer notre compréhension de l'immunosurveillance du CC mais aussi de contribuer à la conception de nouvelles stratégies immunothérapeutiques et immunoprophylactiques contre cette pathologie maligne.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Remerciements: Nous remercions l'association albi et l'AFEF pour avoir contribué financièrement aux recherches menées durant ce projet.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 12h18

Résumé N°: CO_17

Modèle préclinique d'étude de l'émergence des lymphocytes T CD4+ spécifiques d'un antigène hépatique

A. Cardon*, JP. Judor, A. Nicot, S. Conchon, A. Renand (Nantes)

Introduction: La génération de lymphocytes T (LT) régulateurs, la déplétion des LT naïfs ou l'induction d'une anergie des LT effecteurs sont des mécanismes connus du foie pour induire une tolérance vis-à-vis des antigènes qu'il présente. Cependant, l'émergence de LT CD4+ spécifiques d'un antigène hépatique, ayant un rôle dans l'auto-immunité au niveau du foie, est peu étudiée. Nous émettons l'hypothèse que l'analyse de la biologie des LT CD4+ spécifiques d'un antigène hépatique, dans les phases précoces de leur apparition, permettra de connaître les premiers rouages de l'auto-immunité hépatique. Pour répondre à cette question, nous proposons un modèle préclinique de la mise en place d'une réponse adaptative vis-à-vis d'un antigène hépatique.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Notre modèle est basé sur l'expression d'un antigène, l'hémagglutinine (HA), par les hépatocytes (souris issues d'un croisement des souches transgéniques TTR CREind x ROSA HAfl) qui peut être induit par l'utilisation du tamoxifène. L'utilisation de tétramères de classe II et d'un test ELISA nous permet de suivre et d'étudier respectivement les réponses T CD4+ et anticorps spécifiques de l'antigène HA.

Résultats: En accord avec les propriétés tolérogènes du foie, l'expression hépatique de HA en condition non-inflammatoire, grâce au tamoxifène, n'aboutit pas à l'émergence d'une réponse immune dirigée contre l'antigène HA. En revanche, l'expression hépatique de HA en condition inflammatoire, après injection intra-veineuse d'un adénovirus à tropisme hépatocytaire codant pour la recombinaise CRE (AdCRE), conduit à une réponse anti-HA humorale et cellulaire (LT CD4+ HA-spécifiques). Les LT CD4+ HA-spécifiques sont détectables dans le foie et la rate pendant plus de 12 semaines après l'injection de l'AdCRE. Nous observons une accumulation d'anticorps anti-HA de type IgG1, aux propriétés anti-inflammatoires, reflétant une réponse chronique vis-à-vis de l'antigène HA. En comparaison, une immunisation périphérique classique (vaccination intra-musculaire à l'aide d'un plasmide codant pour HA) aboutit à une réponse anti-HA humorale et cellulaire caractérisée par la présence de LT CD4+ HA-spécifiques seulement dans la rate et à l'accumulation d'anticorps anti-HA de type IgG2a, pro-inflammatoires.

Conclusion: Notre étude démontre qu'un mécanisme de réaction croisée entre l'expression hépatique d'un antigène et une inflammation hépatique concomitante est suffisant pour induire une réponse adaptative vis-à-vis d'un antigène hépatique. Dans ce modèle, la persistance des LT CD4+ HA-spécifiques et des anticorps anti-HA semblent représenter la première étape d'une mise en place d'une auto-réactivité vis-à-vis d'un antigène au niveau du foie. Notre capacité à détecter avec une grande sensibilité les LT CD4+ spécifiques de l'antigène HA au niveau du foie nous permettra d'identifier les gènes impliqués dans les prémices de l'auto-immunité hépatique.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 14h30

Résumé N°: CO_18

La valeur du gradient de pression veineux hépatique comme facteur prédictif du risque de saignement en per-opératoire de transplantation hépatique

M. Giabicani, P. Joly*, O. Roux, S. Janny, B. Grigoresco, L. Khoy-Ear, F. Durand, F. Dondero, F. Cauchy, S. Dahmani, P.E. Rautou, E. Weiss (Clichy)

Introduction: En Europe, la cirrhose est la principale indication de transplantation hépatique (TH). La TH est une chirurgie à risque hémorragique élevé, nécessitant un recours fréquent à la transfusion, responsable d'une morbi-mortalité péri-opératoire accrue (1). Le risque de saignement per-TH est à l'heure actuelle évalué par le score MELD, reflet du degré d'insuffisance hépatocellulaire (2). L'hypertension portale (HTP), élément central de la coagulopathie des malades atteints de cirrhose, n'est que peu prise en compte. Dans notre centre, un cathétérisme hépatique est réalisé dans le cadre du bilan pré-TH des malades atteints de cirrhose pour mesurer de manière objective l'intensité de l'HTP. Aussi, l'objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de la valeur du gradient de pression veineux hépatique (GPVH) sur le risque hémorragique peropératoire de TH.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Étude rétrospective observationnelle, réalisée à partir d'une base de données prospective, incluant tous les malades atteints de cirrhose transplantés hépatiques ayant une valeur de GPVH préopératoire disponible entre janvier 2010 et novembre 2020. Les résultats sont présentés en nombres (%) ou médianes [IQR]. L'analyse statistique utilisait les tests non paramétriques appropriés et une régression linéaire (variables quantitatives) ou une régression logistique (variables qualitatives).

Résultats: Sur la période de l'étude, 468 patients ont été inclus dans l'analyse (âge 57 ans [51-63], sexe masculin 75%, MELD 16 [11-24]). La cirrhose était principalement liée à une consommation excessive d'alcool (56%) et/ou un syndrome métabolique (23%). 35% des patients présentaient un CHC. Le GPVH médian était de 17 mmHg [13-22]. En analyse univariée, l'augmentation du GPVH s'accompagnait d'une majoration des pertes sanguines peropératoires ($p < 0,01$), du nombre de culots de globules rouges (CGR) transfusés ($p < 0,01$) et de la dose maximale de noradrénaline ($p < 0,01$). Les résultats de l'analyse multivariée sont présentés dans le tableau 1. De manière intéressante, le GPVH permettait de prédire le saignement et le recours à la transfusion indépendamment d'autres facteurs influençant le risque hémorragique tels que la valeur du score MELD, le taux de plaquettes préopératoire, l'utilisation peropératoire d'une anastomose porto-cave (APC) temporaire et la perfusion d'acide tranexamique (tableau 1). Enfin, le GPVH permettait également de prédire l'intensité de l'instabilité hémodynamique peropératoire indépendamment du score MELD et de l'utilisation d'une APC.

Conclusion: Le GPVH est un facteur de risque indépendant de saignement, de transfusion et de recours à des doses importantes de noradrénaline en per-opératoire de TH pour cirrhose. Ces résultats suggèrent que sa mesure systématique en pré-TH pourrait permettre d'anticiper au mieux la gestion per-opératoire de ces patients voire d'améliorer ainsi la morbi-mortalité post-opératoire.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Références: 1. Li C, Mi K, Wen TF, Yan LN, Li B, Wei YG, et al. Risk factors and outcomes of massive red blood cell transfusion following living donor liver transplantation. J Dig Dis. mars 2012;13(3):161-7.
 2. Pandey CK, Singh A, Kajal K, Dhankhar M, Tandon M, Pandey VK, et al. Intraoperative blood loss in orthotopic liver transplantation: The predictive factors. World J Gastrointest Surg. 27 juin 2015;7(6):86-93.

Tableau 1 : Analyse multivariée

	Pertes sanguines > 1 litre RR [IC95%] (p)	Transfusion > 2 CGR RR [IC95%] (p)	Noradrénaline max > 3 mg/h RR [IC95%] (p)
Gradient de pression veineux hépatique	1,04 [1,01-1,07] (0,01)	1,05 [1,01-1,08] (<0,01)	1,04 [1,01-1,07] (<0,01)
MELD	1,06 [1,03-1,09] (<0,01)	1,09 [1,06-1,12] (<0,01)	1,03 [1,01-1,06] (<0,01)
Taux de plaquettes préopératoire	0,999 [0,99-1,00] (0,75)	NS en analyse univariée	NS en analyse univariée
Anastomose porto-cave	0,55 [0,32-0,94] (0,03)	0,83 [0,48-1,43] (0,49)	0,73 [0,44-1,22] (0,23)
Acide tranexamique	0,72 [0,44-1,19] (0,2)	0,68 [0,42-1,12] (0,13)	NS en analyse univariée



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 14h42

Résumé N°: CO_19

Infections à bactéries multirésistantes (BMR) chez les transplantés hépatiques : impact sur la mortalité et facteurs prédictifs

J. Fatseas*, F. Saliba, G. Pittau, C. Valérie (Martigues, Villejuif)

Introduction: La population de transplantés hépatiques est à haut risque d'événements infectieux notamment bactériens avec une augmentation de la morbidité associée dans les premiers mois après transplantation hépatique (TH). La multirésistance bactérienne aux antibiotiques est en augmentation progressive mais variable selon le centre et le pays. Les facteurs de risque d'infections à bactéries multirésistantes (BMR) de cette population sont peu connus. Les données disponibles sont spécifiques d'un germe ou d'une épidémiologie.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, mono centrique à l'hôpital Paul Brousse (Paris) de 2014 à 2017. Tous les patients transplantés durant cette période étaient inclus. La prise en charge était protocolisée et les critères d'infection bien définis. L'objectif principal était d'évaluer la mortalité associée aux infections à BMR dans l'année après la TH. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la morbidité (durées d'hospitalisations) ainsi que les facteurs de risque associés à ces infections. Nous avons aussi pu étudier l'épidémiologie locale.

Résultats: 403 patients transplantés d'âge moyen $51,4 \pm 14,7$ ans dont 65,3% étaient des hommes, étaient recrutés dans l'étude. 147 patients (36,5%) ont développé au moins un épisode infectieux, dont 42 (28%) avec au moins un épisode infectieux par une BMR (63% avaient des BLSE, 15% de Carbapénèmes, 13% de P. Aeruginosa résistant à l'Imipenem, 4% d'A. Baumannii résistant aux carbapénèmes et 2% de SARM). Le délai médian de survenu du premier épisode infectieux était de 15 jours.

La survie à 1 an des patients « Infectés à BMR » était significativement plus faible que celle des « non infectés à BMR » (non BMR et non infectés), respectivement (76% vs. 96% ; $p < 0,0001$). Dans l'analyse multivariée, le critère « infecté à BMR » était très significativement associé à la mortalité à 1 an (OR = 3,49, [IC 95% 1,48;8,23], $p = 0,004$). L'infection à BMR était significativement associée à un allongement de la durée d'hospitalisation en réanimation ($34,1 \pm 40,3$ vs $10,2 \pm 11,6$; $p = 0,0001$) mais pas de la durée d'hospitalisation en service conventionnel ($18,2 \pm 16,2$ vs $15,3 \pm 8,5$; $p = 0,21$). En analyse multivariée, les facteurs de risque d'infection à BMR sont la colonisation à BMR (OR=5,38 [IC 95% 2,83 ; 10,22], $p < 0,0001$), l'encéphalopathie hépatique pré-greffe (OR = 2,58, [IC95% 1,01-6,53], $p = 0,046$) et la reprise chirurgicale en post-greffe (OR = 2,32, [IC95% 1,20-4,48], $p = 0,012$).

Conclusion: La survenue d'une infection à BMR impacte fortement la mortalité à 1 an après TH. La colonisation à BMR préalablement à la greffe, l'encéphalopathie/coma hépatique en pré greffe et la reprise chirurgicale après transplantation étaient des facteurs majeurs de développement d'une infection à BMR en post-greffe. Elle encourage le dépistage systématique du portage à BMR, au plus grand respect des règles d'hygiène et des bonnes pratiques d'antibiothérapie avant et après la TH.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Remerciements: A l'équipe de Paul Brousse et Notamment au Pr Saliba



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Références: Watt K. D. S. et al. American journal of Transplantation 2016

Données RAISIN – Réseau BMR 2016

Barbier et al. J Antimicrob Chemother 2016

Fernandez J. et al. J. Hepatol 2019

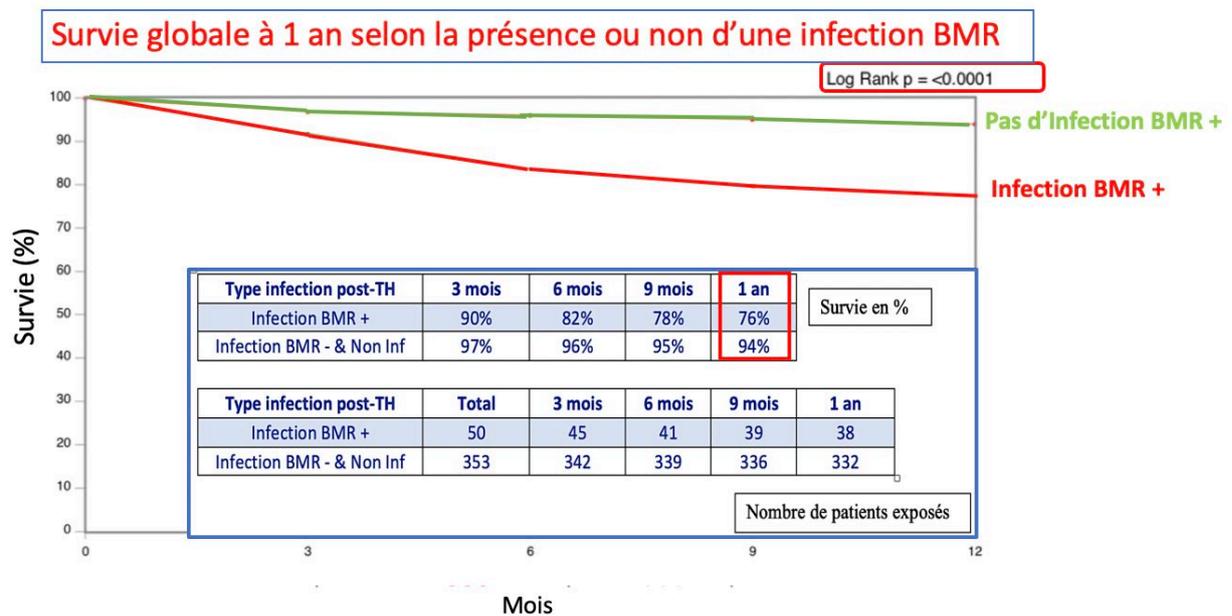
Friedrich et al. Journal of GI and Liver

Diseases 2019

Singh N. et al. Liver transplantation 2001

EASL Guidelines – Liver transplantation 2014

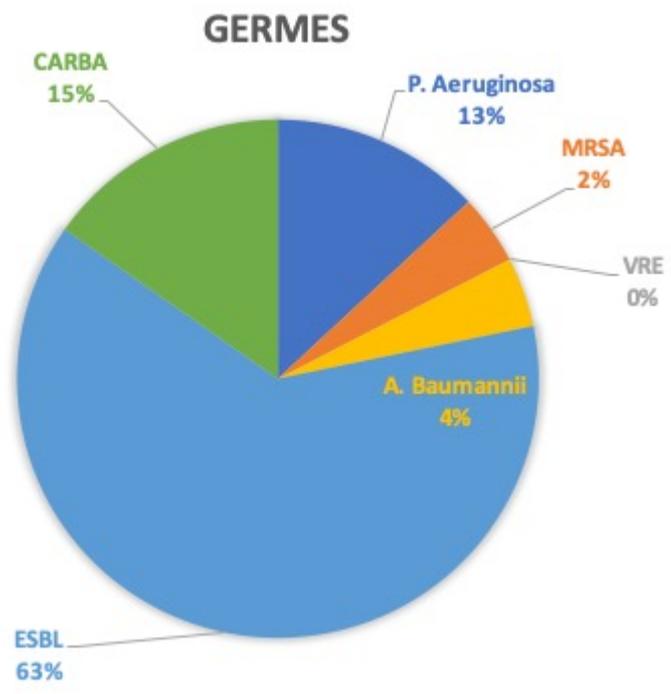
EUCAST 2018



Facteurs de risque	Odds Ratio	IC 95%	P
Colonisation BMR	5,56	2,92 ; 10,48	< 0,001
Encéphalopathie Hépatique stade Coma	2,87	1,17 ; 7,07	0,0216
Reprise chirurgicale	2,25	1,17 ; 4,34	0,0153



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 14h54

Résumé N°: CO_20

La divergence évolutive du HLA de classe 1 du donneur est un prédicteur majeur du rejet d'allogreffe hépatique

C. Feray*, J.L. Taupin, M. Sebagh, Z. Demir, A. Coilly, F. Saliba, E. Vibert, D. Azoulay, C. Guettier, D. Debray, S. Caillat-Zucman, D. Samuel (Villejuif, Paris, Kremlin-Bicêtre)

Introduction: La divergence évolutive HLA (HED), une métrique continue quantifiant les différences entre chaque acide aminé de deux allèles HLA homologues reflète l'étendue de l'immunopeptidome présenté aux lymphocytes T (Figure 1). Elle a été associée à la réponse aux virus, aux maladies auto-immunes et récemment à la réponse antitumorale des immunothérapies (Chowell et al, Science, 2018). Objectif: Évaluer l'effet potentiel du HED du donneur ou du receveur sur le rejet d'une greffe du foie.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: 1154 adultes (Hôpital Paul Brousse) et 113 enfants primo transplantés hépatiques (Hôpital Necker) entre 2004 et 2018.

Mesures: Des biopsies hépatiques ont été réalisées en routine 1, 2 et 5 ans après la transplantation et en cas de dysfonctionnement hépatique. Douze types de lésions histologiques étaient distinguées. Les anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA) ont été déterminés chez les enfants uniquement au moment de la biopsie. Le HED a été calculé en utilisant la distance physico-chimique de Grantham pour les allèles de classe I (HLA-A, HLA-B) et de classe II (HLA-DRB1, HLA-DQB1). L'influence de l'HED sur l'incidence des lésions hépatiques a été analysée par une approche de pondération de probabilité inverse basée sur des scores de propension généralisée équilibrant les covariables.

Résultats: Chez les adultes, la HED de classe I du donneur était significativement associée au rejet aigu (hazard ratio (HR), 1,09; intervalle de confiance à 95% (IC), 1,03-1,16), au rejet chronique (HR, 1,20; IC à 95%, 1,10-1,31) et à la ductopénie $\geq 50\%$ (HR, 1,33; IC à 95%, 1,09 -1,62), mais avec aucune autres lésions histologiques (Figure 2). Chez les enfants, la HED de classe I du donneur était également associée à un rejet aigu (HR, 1,16; IC à 95%, 1,03-1,30) indépendamment de la présence de DSA. Il n'y avait aucun effet du HED de classe II du donneur ou du HED de classe I ou II du receveur sur l'incidence des lésions hépatiques chez les adultes et les enfants. Cette association avec le rejet était donc indépendante de l'âge du receveur, du nombre d'identité HLA, de l'existence d'une maladie auto-immune, d'une greffe combinée ou d'infection par le VIH ou le VHB.

Conclusion: La HED de classe I du donneur, qui reflète l'immunogénicité du greffon, est associée au rejet aigu ou chronique d'une transplantation hépatique indépendamment des facteurs prédictifs du rejet. Ce marqueur pronostique est facilement accessible dès le génotypage du donneur et pourrait guider le choix du greffon et l'immunosuppression.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Figure 1: Plus les allèles HLA sont divergents, plus l'immunopeptidome est important

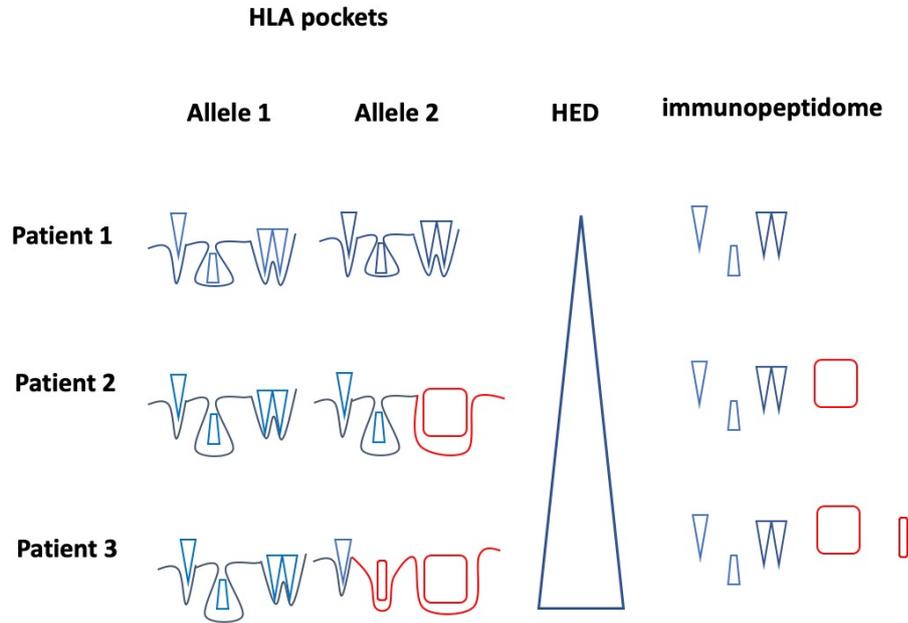
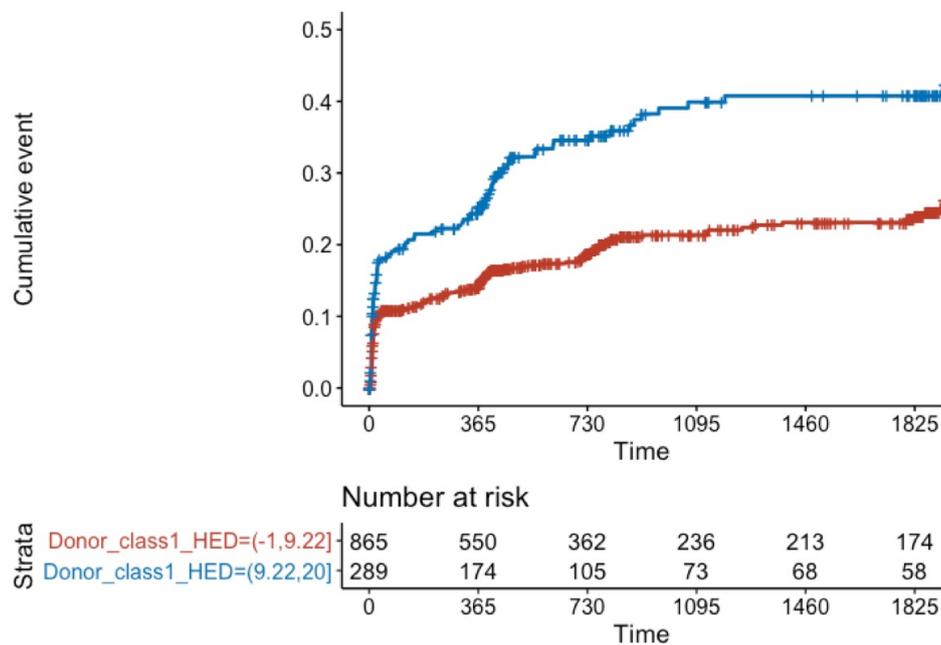


Figure 2: HED de Classe I du donneur et rejet aigu





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 15h06

Résumé N°: CO_21

Intervention communautaire en vue d'éliminer le VHC chez les usagers de drogues actifs : ICONE (ANRS 95050)

H. Donnadieu, C. Quillet, A. Debellefontaine, D. Laureillard, GP. Pageaux, N. Nagot (Montpellier, Nîmes)*

Introduction: Les usagers de drogues (UD) représentent la population pour laquelle la prévalence et l'incidence de l'hépatite C (HCV) sont les plus élevées. L'objectif français d'élimination de l'hépatite C en 2025 ne pourra être atteint que par des actions innovantes de dépistage et d'accès aux soins des UD. La technique de recrutement « RDS » (Respondent-Driven Sampling) est basée sur un recrutement avec une double incitation (les pairs et financière), permettant ainsi d'atteindre les personnes fréquentant peu ou pas les structures de soins addictologiques. Cette approche a déjà été largement expérimentée dans les pays anglo-saxons à visée épidémiologique. Nous proposons de détourner la finalité de cette approche vers un processus de dépistage de masse du VHC en population UD et d'orientation rapide vers les soins VHC.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'un modèle communautaire de dépistage de masse du virus de l'hépatite C combiné à l'initiation immédiate du traitement sur l'amélioration de la cascade de soins du VHC parmi les usagers de drogues actifs de la ville.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Les patients âgés de 18 ans et plus, rapportant plus de 10 jours de consommation de psychostimulants par mois (en dehors du cannabis et de l'alcool), confirmée par une détection positive de produits dans les urines, étaient éligibles. Quinze « graines » (UD choisis en amont de l'étude, ayant les critères d'éligibilité à l'étude et un fort réseau social) représentatives des différents sous-groupes d'UD de la ville ont lancé l'étude RDS. Sur le lieu de l'étude, établi en dehors des structures de soins, des pairs employés et formés accueillaient les UD et passaient les questionnaires. Les questionnaires permettaient de recueillir des données socio-démographiques, addictologiques et virologiques. Des TROD VIH, VHC et VHB étaient effectués. Si le TROD VHC était positif, une PCR VHC (Xpert HCV VL®) était effectuée sur le site. En cas de positivité de l'ARN, l'UD rencontrait un médecin sur le site. Le bilan pré-thérapeutique était réalisé et le traitement prescrit lors de la même visite.

Résultats: 554 UD actifs ont été inclus, en majorité des hommes (79%), avec un âge médian de 39 ans. Ils vivaient en situation de précarité pour 75% et 35% étaient injecteurs. La prévalence de l'hépatite chronique virale C était de 8.8% (49 ARN VHC+). Dans les 6 mois suivant la RDS, 37 (65%) ont initié le traitement contre l'hépatite C. Actuellement 18 ont terminé le traitement, seuls 5 UD ont stoppé leur traitement prématurément et sont perdus de vue. En ITT, la RVS12 est de 74%, et de 100% parmi ceux ayant fait cette visite. Les résultats complets de RVS seront présentés lors du congrès.

Conclusion: Cette approche communautaire innovante, en accédant et traitant des UD peu ou non-engagés dans les soins, représente une stratégie prometteuse, complémentaire à celles existantes, pour atteindre les objectifs d'élimination du VHC en France chez les UD.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Remerciements: ANRS



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 15h18

Résumé N°: CO_22

Diversité du génome viral circulant au cours de l'infection par le virus de l'hépatite B

J. Sotty*, A. Schnuriger, B. Lekbaby, P. Bablon, J. Augustin, C. Dorival, F. Carrat, S. Pol, N. Sarica, C. Neuveut, H. Fontaine, C. Housset, D. Kremsdorf, P. Soussan (Paris, Montpellier)

Introduction: Le prototype infectieux du génome du virus de l'hépatite B (VHB) est un ADN circulaire de 3,2 kpb (ADNwt). Récemment, différentes formes génomiques du virus circulant ont été mises en évidence dans le sang de patients infectés par le VHB. Ces particules circulantes sont constituées soit d'ADN viral tronqué (ADNdef), issu de la rétrotranscription d'ARN épissés (générant des particules défectives), soit d'ARN viral pré-génomique (ARNwt) ou épissé (ARNsp). Malgré de nombreux travaux, le rôle de cette diversité virale au cours de l'histoire de la maladie reste à encore déterminer. Notre objectif a été de caractériser la diversité du génome du VHB dans le sang, d'évaluer son lien avec la pathogenèse hépatique et son impact sur la réplication virale.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Les quatre formes génomiques (ADNwt, ADNdef, ARNpg, ARNsp) du VHB ont été quantifiées par qPCR pangénomique (sur le même extrait d'acides nucléiques) dans le sérum de 335 patients de la cohorte ANRS CO22 « Hepather » (177 non traités (NT), 158 traités (T)) couvrant tous les stades de la maladie. quatorze de ces prélèvements sériques, présentant une proportion variable des 4 formes du génome du VHB, ont été utilisés pour infecter des cellules dHepG2-NTCP. La diversité et la réplication virale ont été caractérisées 10 jours post-infection en intra et extracellulaire.

Résultats: L'ADN génomique du VHB (ADNwt+def) a été détecté dans 48% des échantillons de sérum (66% NT et 21% T), avec une charge virale moyenne de $6,67 \pm 6,29$ log copies/ml. Malgré la détection fréquente de l'ADNdef, cette forme était majoritaire dans seulement 2% des cas. En comparaison, 26% des prélèvements (34% NT et 17% T) étaient positifs pour l'ARN du VHB (ARNwt+sp). Parmi ces échantillons, 13% étaient composés exclusivement de formes à ARN (uniquement patients T). Dans le groupe des patients NT à ADNwt+def positif (n=116), la proportion d'ARNwt+SP représentait de 0% à 99% des formes virales. Pour ces patients, la production de VHB était plus importante lorsque les particules à ARN étaient prédominantes (28% des cas). Leur présence a également été associée à un taux d'ALAT plus élevé ($p < 10^{-3}$), mais pas au degré de fibrose. In vitro, la diversité des formes virales dans le sérum n'a pas été retrouvée dans le surnageant des cellules après infection. En effet, alors que les particules d'ARNwt+sp représentait de 37% à 88% des formes de l'inoculum, leur proportion était inférieure à 20% dans les surnageants. De façon surprenante, la quantité d'ADN viral intracellulaire était plus importante après infection par un inoculum riche en particules ARN (>80%). Cet effet n'a pas été retrouvé pour les autres paramètres du VHB (ADNccc et ARNpg).

Conclusion: Nos résultats montrent que la diversité de la nature du génome virale est liée au niveau de réplication virale et que les particules ARN du VHB, bien que considérées comme non infectieuses, pourraient avoir un impact sur la réplication virale.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 15h30

Résumé N°: CO_23

Réactivation sévère du VHB dans les pays occidentaux: rôle du score MELD dans le pronostic de survie sans transplantation

E. Poli, I. Ruiz, T. Antonini, L. Meunier, J. Dumortier, L. Parlati, P. Carrier, N. Carbonell, B. Buchard, C. Vinaixa, I. Kounis, L. Duhaut, R. Sobesky, E. De Martin, P. Ichai, AM. Roque Afonso (Villejuif, Montréal, Montpellier, Lyon, Paris, Limoges, Clermont Ferrand, Valencia)*

Introduction: Une réactivation sévère du virus de l'hépatite B (VHB) peut évoluer jusqu'au décès ou à la nécessité d'une transplantation hépatique (TH). Si les facteurs déclencheurs sont assez bien connus, les facteurs pronostiques de survie à court terme sans TH chez ces patients, en particulier dans les pays occidentaux, sont mal connus. Le score MELD s'est avéré être un score pronostique intéressant dans une cohorte asiatique¹, mais la «zone grise» de patients avec un score MELD entre 28 et 32 représente toujours un défi pour l'indication et le timing d'une TH en urgence.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Tous les patients hospitalisés pour réactivation du VHB avec une charge virale > 4 log UI / ml entre janvier 2014 et avril 2020 ont été inclus dans cette étude rétrospective multicentrique (8 centres français, 1 centre espagnol, 1 centre canadien). Les patients présentant d'autres causes d'ACLF ont été exclus. Le critère de jugement principal était de déterminer les facteurs associés au risque de décès ou d'une TH à 12 semaines du diagnostic.

Résultats: Nous avons inclus dans notre étude 69 patients, 54 (78%) hommes avec un âge médian de 53 ans (IQR 41-62), 16 (23%) présentant une fibrose hépatique extensive (³F3) à la biopsie hépatique (réalisée chez le 42% des patients). Un facteur déclenchant de la réactivation du VHB a été identifié chez 49 (71%) patients. Pendant l'hospitalisation, 18 (26%) patients ont développé une encéphalopathie hépatique et 24 (35%) ont été transférés dans une unité de soins intensifs. À l'admission, la charge virale sérique moyenne du VHB était de 6,94 + 1,42 log UI / ml. Tous les patients ont été traités par ténofovir (72%) ou entécavir (28%). Le suivi médian était de 290 jours (IQR 12-1157) et la survie globale sans TH était de 44%. La survie sans TH à 12 semaines était de 62%, 12 patients sont décédés et 14 ont été transplantés en raison d'une insuffisance hépatique dans les 12 semaines. L'analyse univariée est présentée dans le tableau 1. A l'analyse multivariée, le score MELD à l'admission était associé à un risque plus élevé de décès ou de nécessité de TH dans les 12 semaines (HR 1,12, IC 1,05-1,22; p <0,01). L'AUC du score MELD pour prédire la mortalité ou la nécessité d'une TH à 12 semaines était de 0,752. La mortalité ou la nécessité de TH à 12 semaines était faible (21%) pour MELD <20 et élevé (70%) pour MELD > 25, avec une «zone grise» pour les patients ayant un MELD entre 20 et 25.

Conclusion: Notre étude confirme que le score MELD à l'admission peut prédire la mortalité à court terme et la nécessité de TH chez les patients présentant une réactivation sévère du VHB, avec des seuils inférieurs dans les pays occidentaux par rapport à une cohorte asiatique. Les patients avec un MELD score > 25 à l'admission doivent être évalués pour la TH.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Références: 1 J. Fung, LY Mak, ACY Chan, KSH Chok et al. Model for End-Stage Liver Disease With Additional Criteria to Predict Short-Term Mortality in Severe Flares of Chronic Hepatitis B. Hepatology 2020;72:818-828.

Table 1

	Population de l'étude n=69	Transplantés ou décédés dans les 12 semaines n=26	Survivants sans transplantation dans les 12 semaines n=43	p
Sexe, hommes	54 (78)	22 (85)	32 (74)	0,320
Age, années	53 (41-62)	57 (50-64)	48 (37-60)	0,050
MELD score	20,1 (16,0-25,6)	25,3 (20,0-30,7)	17,1 (13,5-23,1)	<0,001
ALAT, IU/L	1105 (537-2563)	680 (323-1521)	1248 (732-2674)	0,120
Charge virale VHB à l'admission, log IU/ml	6,94 (5,85-8,00)	7,61 (5,88-8,24)	6,69 (5,69-7,64)	0,170
Hospitalisation en unité de soins intensives	24 (35)	18 (69)	6 (14)	<0,001
Encéphalopathie hépatique pendant l'hospitalisation	18 (26)	17 (65)	1 (2,5)	<0,001
Ascite pendant l'hospitalisation	16 (23)	12 (46)	4 (9,3)	<0,001

Les variables quantitatives sont exprimées comme médianes (IC) et les variables qualitatives comme n (%)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 15h42

Résumé N°: CO_24

Impact des nouveaux traitements (AAD) de l'hépatite C dans la population générale et les populations à risque : étude réalisée en France à partir des données du SNDS sur la période 2015-2019

S. Pol*, M. Lemaitre, O. Lada, E. Benabadjji*, P. Rabiéga, F. Fouad, I. Rodriguez, F. Roudot-Thoraval* (Paris, Courbevoie, Boulogne-Billancourt, Créteil)

Introduction: Les agents antiviraux directs (AAD) pour le traitement de l'hépatite C chronique sont disponibles en France depuis 2014 pour les patients atteints de fibrose sévère (accès prioritaire). A partir de 2017, leur accès a ensuite été élargi à l'ensemble des patients VHC+. Puis en avril 2018, la délivrance des AAD a été ouverte aux officines de ville. Enfin, depuis mai 2019 la prescription des AAD pangénotypiques a été ouverte à tout médecin. Cette étude vise à évaluer l'impact des mesures d'ouverture progressive de l'accès aux AAD sur la prise en charge de l'hépatite C, notamment en matière de dépistage et de délai de mise sous traitement, à la fois en population générale et chez les populations à risque.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Cohorte constituée à partir des données du système national des données de santé (SNDS), incluant les patients adultes dépistés ou traités contre l'hépatite C chronique entre janvier 2015 et décembre 2019. Plusieurs algorithmes ont été développés permettant ainsi de caractériser des sous-groupes de patients à risque : migrants, VIH+, usagers de drogues, population psychiatrique et population carcérale.

Résultats: Durant la période d'étude, 71 466 patients ont initié un traitement anti-VHC (âge moyen 55 ans). Les initiations de traitement ont augmenté de 44% entre 2015 et 2017 avant de chuter de 46% entre 2017 et 2019. Seuls 2 212 (3 %) patients ont été traités au moins deux fois.

Dans la population générale, la part des patients dépistés a augmenté de 1 point, passant de 4,6% à 5,6% entre 2015 et 2019. Le délai médian entre le dernier test de dépistage et la mise en place du traitement a fortement diminué passant de 64 jours en 2015 à 37 jours en 2019 (tableau 1).

Parmi les patients traités, 54% n'étaient pas considérés comme à risque. Les principaux facteurs de risque non exclusifs étaient la pathologie psychiatrique (27%), l'usage de drogues (21%) et la séropositivité VIH (11%). Entre 2015 et 2019, le poids relatif des patients VIH+ a diminué de 19% à 8% parmi les patients traités, alors qu'il a augmenté pour les autres populations à risque (figure 1). Parmi la population psychiatrique, 51% (2017) à 57% (2019) des patients selon les années présentaient d'autres facteurs de risque, principalement l'usage de drogues (chevauchement de 38% à 52%).

Conclusion: Cette étude met en évidence l'impact de l'évolution de la politique d'accès aux AAD sur la prise en charge des patients : la montée en puissance du secteur ambulatoire s'est accompagnée d'une forte réduction du délai d'initiation du traitement et d'une hausse de l'effort de dépistage. L'accès universel en 2017 est allé de pair avec une hausse du nombre de patients traités, puis a été suivi d'une baisse susceptible d'indiquer une baisse du réservoir de patients. Par ailleurs, en ayant permis d'identifier le poids important de la population psychiatrique, cette étude est susceptible de contribuer à une amélioration de prise en charge et du dépistage du VHC dans cette population.

Déclaration de conflit d'intérêt:

Dr F. Roudot-Thoraval a reçu des consulting and lecturing fees de Gilead et AbbVie. Le Dr S. Pol a reçu des consulting and lecturing fees de Janssen, Gilead, MSD, Abbvie, Biotest, Shinogui, Viiv, LFB et des grants de Bristol-Myers Squibb, Gilead, Roche et MSD



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Remerciements: Cette étude a été financée par Gilead Sciences

Figure 1 : Evolution de la proportion des populations à risque parmi les patients traités pour la période 2015-2019.

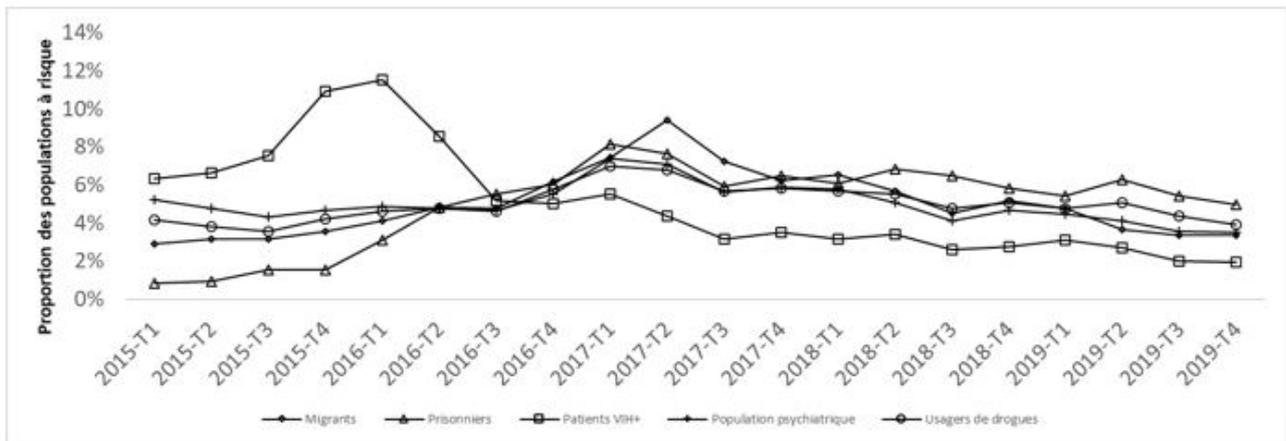


Tableau 1 : Dépistage de l'hépatite C et initiations de traitement dans la population générale entre 2015 et 2019.

Années		2015	2016	2017	2018	2019
Description des patients dépistés						
Nombre de patients dépistés	N	3 079 719	3 175 798	3 347 104	3 599 910	3 777 892
Taux de patients dépistés dans la population française	‰	46,4	47,7	50,1	53,8	56,4
Caractéristiques des patients dépistés						
Femme	N	1 849 175	1 896 631	1 988 258	2 137 636	2 240 461
	(%)	(62,6)	(62,3)	(62,0)	(61,9)	(61,7)
Sexe manquant	N	124 925	129 117	142 340	144 286	149 547
Age, années	Median	36,0	36,0	36,0	35,0	35,0
	(Q1-Q3)	[28,0 – 52,0]	[28,0 – 51,0]	[28,0 – 51,0]	[28,0 – 51,0]	[27,0 – 50,0]
Description du délai entre le test et l'initiation du traitement						
Nombre de patients incident initiant un traitement	N	12 517	13 789	15 896	10 781	6 796
Délai* entre le test et l'initiation du traitement, jours	Médiane	64,0	77,0	60,0	53,0	37,0
	Q1 - Q3	[8,0 - 171,0]	[24,0 – 168,0]	[20,0 – 123,0]	[21,0 – 107,0]	[16,0 – 75,0]

*Le délai a été calculé partir du dernier test de dépistage réalisé avant l'initiation du traitement pendant la période d'étude.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 17h30

Résumé N°: CO_25

Recanalisation portale dans le contexte de cavernome portal non cirrhotique non tumoral compliqué d'hypertension portale sévère: résultats à long terme

F. Artru*, N. Viotti-Violi, C. Sempoux, J. Vieira-Barbosa, F. Becce, N. Sah, A. Marot, P. Deltenre, E. Moschouri, M. Fraga, A. Hocquelet, R. Duran, D. Moradpour, PE. Rautou, A. Denys (Lausanne, Namur, Bruxelles, Paris)

Introduction: Les patients présentant un cavernome portal d'origine non tumoral et non cirrhotique peuvent développer des complications sévères de l'hypertension portale (HTP). Pour ces patients souvent en impasse thérapeutique, nous avons développé une procédure de recanalisation portale (PRP) sans mise en place de shunt intrahépatique portosystémique par voie transjugulaire (TIPS) et souhaitons rapporter les résultats à long terme de cette approche thérapeutique.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Tous les patients ayant bénéficié d'une PRP sans mise en place de TIPS en contexte de cavernome portal non cirrhotique et non tumoral compliqué d'HTP sévère au centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) entre 01.2000 et 12.2019 ont été inclus rétrospectivement. La dysfonction de stent était définie par la survenue d'une occlusion du stent et/ou la récurrence de symptômes en rapport avec l'HTP.

Résultats: 31 patients ont été inclus dont les causes de cavernome étaient une thrombophilie systémique (N=12 ; 39%), une pancréatopathie (N=10, 32%) et une chirurgie abdominale (N=9, 29%). Seize patients (52%) ne présentaient pas d'extension intrahépatique de l'obstruction alors que 28 patients (90%) présentaient une extension splénique et/ou mésentérique. Les indications de PRP étaient des hémorragies sur HTP récurrentes ou réfractaires (N=13 ; 42%), les douleurs abdominales récurrentes (N=7 ; 23%), une chirurgie abdominale planifiée (N=4 ; 13%), une cholangiopathie portale (N=3 ; 10%), une ascite (N=1 ; 3%) ou une autre cause (N=3 ; 10%). La PRP était réalisée avec succès chez 27 patients (87%). Les facteurs de risque d'échec de PRP étaient une extension de l'obstruction dans le réseau veineux portal intrahépatique (p=0.005) et une indication de PRP pour douleurs abdominales (p=0.02). Six patients (20%) ont présenté des complications post-PRP dont trois hémorragies traitées conservativement. Aucun décès en lien avec la procédure n'a été observé. Vingt et un patients (78%) ont été traités par anticoagulation efficace juste après le geste et 18 patients (67%) ont poursuivi le traitement à long terme. Après un suivi médian de 50 mois (22-76), la survie sans dysfonction de stent à 5 ans était de 70% (IC à 95% : 51-89) (Figure 1). Les facteurs associés à une dysfonction de stent à 5 ans étaient une PRP pour douleurs abdominales (p=0.03) et une hémoglobine plus élevée avant PRP (p=0.04). Le mode d'anticoagulation n'était pas associé à la dysfonction de stent. Après PRP réalisée avec succès, on observait une amélioration de la sarcopénie évaluée radiologiquement (p=0.009) et une tendance à l'augmentation du volume du foie (p=0.06).

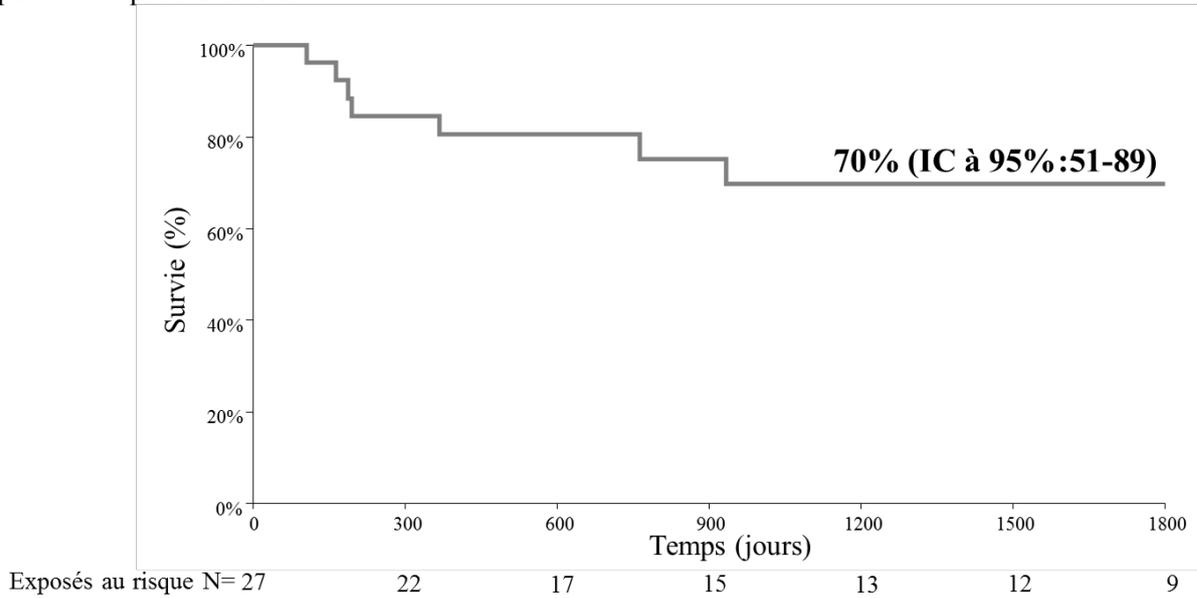
Conclusion: Chez des patients sélectionnés présentant un cavernome portal non cirrhotique et non tumoral avec HTP sévère, une PRP était réalisée avec succès et sans complication dans une majorité des cas et permettait de contrôler les complications en lien avec l'HTP dans presque ¾ des cas à 5 ans et d'améliorer la sarcopénie évaluée radiologiquement.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Figure 1: survie sans dysfonction à 5 ans des patients avec procédure de recanalisation portale réalisée avec succès dans le contexte d'un cavernome portal non cirrhotique non tumoral compliqué d'hypertension portale sévère.





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 17h42

Résumé N°: CO_26

Patients atteints de cirrhose et éligibles à un TIPS pré-emptif : il ne faut pas laisser passer la fenêtre de tir

M. Evain, C. Bouzbib, P. Sultanik, S. Mouri, E. Malezieux, P. Cluzel, M. Rudler, D. Thabut (Malakoff, Paris, Montpellier)*

Introduction: La pose d'un TIPS pré-emptif (pTIPS) permet d'améliorer le pronostic des patients (pts) atteints de cirrhose à haut risque de récurrence (Child-Pugh B avec saignement actif ou C10-13) hospitalisés pour rupture de varices œsophagiennes (RVO). Plusieurs études observationnelles ont montré que <10% des pts éligibles au pTIPS en bénéficiaient effectivement. L'impact de l'absence de pose de pTIPS, malgré une indication, sur le pronostic ultérieur de pts ayant par la suite bénéficié d'une pose de TIPS n'a jamais été étudié. Nous avons eu pour objectifs : 1) de déterminer parmi les pts hospitalisés pour pose de TIPS ceux qui avaient déjà présenté antérieurement une indication de pTIPS ; 2) de comparer la survie et le recours à la transplantation des pts ayant eu un antécédent de RVO en fonction de l'existence d'une indication antérieure de pTIPS.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Etude rétrospective menée dans une base prospective monocentrique de pts consécutifs atteints de cirrhose hospitalisés en unité de soins intensifs entre août 2017 et décembre 2021 pour pose de TIPS, quelle que soit l'indication.

Résultats: 142 patients ont bénéficié de la pose d'un TIPS entre août 2017 et décembre 2021 : âge moyen 56,9 ans, sexe masculin 87%, score de Child médian 9, score de MELD médian 17. Parmi eux, 43/142 (30%) pts avaient un antécédent de RVO, dont 18/43 (42%) avaient une indication antérieure de pTIPS (ATCDpTIPS+) et 25/43 (58%) n'en avaient pas (ATCDpTIPS-). Les patients ATCDpTIPS+ avaient un score de Child significativement plus élevé (10,2 vs 8,6, $p=0,049$), et présentaient plus souvent une cirrhose liée à une consommation excessive d'alcool (67 vs 28%, $p=0,024$). L'indication de TIPS était plus souvent un TIPS urgent chez les patients ATCDpTIPS+ que les patients ATCDpTIPS- (72 vs 44%, $p=0,008$). Le délai médian entre l'hémorragie digestive antérieure et la pose du TIPS était significativement plus court chez les patients ATCD pTIPS+ (2,5 vs 8 mois, $p=0,02$). Le nombre de pts ayant eu une greffe de foie n'était pas différent entre les patients ATCDpTIPS+ et ATCDpTIPS- (17 vs 16%, $p=1$). La survie globale était significativement plus faible chez les pts ATCDpTIPS+ (56% vs 75% à 12 mois, Kaplan Meier, $p=0,007$) (Figure).

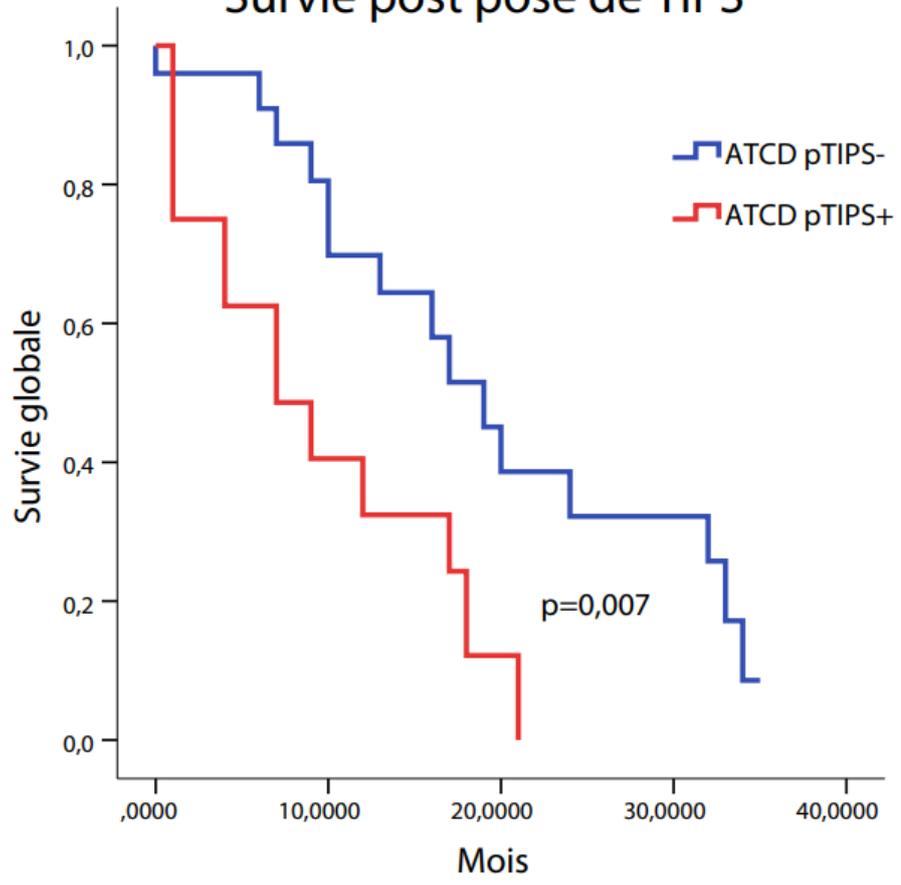
Conclusion: Dans notre série de pts hospitalisés pour pose de TIPS, l'indication antérieure de pTIPS était associée à une survie significativement inférieure. Ces données renforcent l'intérêt d'une meilleure application de la politique du pTIPS dans la RVO.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Survie post pose de TIPS



		6 mois					12 mois					18 mois					24 mois								
Effectifs	pTIPS-	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
	pTIPS+	17	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0						



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 17h54

Résumé N°: CO_27

Evaluation du FIPS score dans une cohorte indépendante pour prédire la survie après création d'un shunt intra-hépatique : score validé ou non ?

H. Larrue*, C. Brusq, MA. Robic, S. Métivier, M. Depaire, T. Izopet, JM. Péron, JP. Vinel, V. Bongard, C. Bureau (Toulouse)

Introduction: Le TIPS est un traitement efficace des complications de l'hypertension portale mais une sélection rigoureuse des patients est primordiale. Un score pronostique a été publié (1) pour prédire le risque de mortalité et identifier les bons candidats au TIPS. Le FIPS score est un prédicteur linéaire comportant les variables âge, albumine, créatinine et bilirubine et le seuil $\geq 0,92$ (85^{ème} percentile de la cohorte de dérivation) a été retenu pour identifier les patients à haut risque de mortalité. L'objectif de l'étude était de valider le FIPS score sur notre cohorte de patients traités par TIPS.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Tous les patients atteints d'une cirrhose traités par TIPS entre 2006 et 2020 ont été inclus. Les patients traités pour hémorragie aiguë réfractaire ont été exclus. Les données biologiques étaient recueillies avant la création du shunt et les patients suivis pour une durée d'un an. Nous avons ensuite appliqué les outils statistiques recommandés pour la validation de scores pronostiques : régression de Cox sur le prédicteur linéaire, l'indice C de Harell, l'indice K, et la valeur du R2D.

Résultats: 277 patients ont été inclus : âge moyen 57 ± 9 ans, étiologie alcoolique dans 76% des cas. L'indication du TIPS était : ascite réfractaire (n=160), préemptif (n=26), prévention secondaire de la récurrence hémorragique (n=81) et hydrothorax réfractaire (n=10). Les scores de MELD et Child Pugh moyens étaient 12 ± 4 et 8 ± 2 , respectivement.

La moyenne du FIPS score était de -0,37 contre -0,12 dans la cohorte de dérivation ce qui suggère que notre population était à plus faible risque de mortalité. 265 patients étaient considérés à faible risque (score $< 0,92$) et 12 patients à haut risque (score $\geq 0,92$). 5 parmi les 12 étaient décédés à un an. La survie à un an dans les groupes à faible et haut risque était de 84% et de 58%, respectivement (p= 0,05).

La régression de Cox sur le prédicteur linéaire montrait une pente de calibration à 1,04 (p-value = 0.000) à 6 mois ; l'indice c de Harell était à 0,728 IC95% = [0.634-0.821] et l'indice K, plus robuste car moins sensible à la censure à 0,704. Ces trois analyses étaient en faveur d'une bonne discrimination du modèle. En revanche, la valeur du R2D était de 0,276 ce qui signifie que seulement 27,6% de la variabilité des observations était expliquée par les variables du modèle, qui reste donc perfectible.

Le seuil de 0,92 (95^e percentile de notre cohorte contre 85 dans la cohorte de dérivation) avait à une sensibilité de 9,3% et une spécificité de 96% dans la prédiction du risque de décès (VPP=25% et VPN=89%).

Conclusion: La discrimination du prédicteur linéaire du FIPS score est validée dans notre cohorte pour identifier les patients candidats à un TIPS programmé à haut risque de mortalité. Cependant le seuil de 0,92 n'écarte que peu de patients et la différence de moyenne du score observée, qui est prise en compte dans la formule, ne permet pas d'appliquer le calcul du risque individuel sans une validation par centre.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Références: (1) Bettinger D, Sturm L, Pfaff L, Hahn F, Kloeckner R, Volkwein L, Praktijnjo M, Lv Y, Han G, Huber JP, Boettler T, Reincke M, Klinger C, Caca K, Heinzow H, Seifert LL, Weiss KH, Rupp C, Piecha F, Kluwe J, Zipprich A, Luxenburger H, Neumann-Haefelin C, Schmidt A, Jansen C, Meyer C, Uschner FE, Brol MJ, Trebicka J, Rössle M, Thimme R, Schultheiss M. Refining prediction of survival after TIPS with the novel Freiburg index of post-TIPS survival. J Hepatol. 2021 Jun;74(6):1362-1372



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 18h06

Résumé N°: CO_28

La volumétrie hépatique avant pose de TIPS permet-elle de prédire la survie sans transplantation à 1 an ?

S. Mouri, M. Wagner, O. Caliez, C. Goumard, O. Scatton, C. Bouzbib, M. Mallet, P. Sultanik, D. Thabut, M. Rudler* (Paris)

Introduction: L'amélioration du pronostic des patients (pts) bénéficiant d'une pose de Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) est liée à une meilleure sélection des pts, et à l'identification de marqueurs pronostiques. Certains cliniciens considèrent qu'un petit volume hépatique est une contre-indication à la pose d'un TIPS. Or, l'impact de la volumétrie hépatique (VH) sur le pronostic des pts après TIPS n'a jamais été étudié. L'objectif de ce travail était de déterminer si la VH était associée à la survie sans transplantation hépatique (TH) à 1 an après la pose d'un TIPS chez des pts atteints de cirrhose.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Etude rétrospective menée en unité de soins intensifs (USI) entre décembre 2012 et décembre 2018. Tous les malades consécutifs ayant eu un TIPS et disposant d'une imagerie en coupe ont été inclus. La VH a été mesurée à l'aide du logiciel Syngo.via. Le critère de jugement principal était la survie sans transplantation après TIPS.

Résultats: 171 pts ont été inclus et les données de 142 pts ont été analysées : sexe masculin 78,2% ; âge médian 57,5 ans [48-63] ; cause de cirrhose alcool/NASH /virus/mixte dans 47,9/6,3/9,2/28,2% ; score de Child A/B/C dans 7,8/50,4/41,8 %, médian à 9 [8.00, 10.00] ; score de MELD à 15 [12-19] ; indication de TIPS : ascite/pré-emptif/sauvetage/prophylaxie secondaire/autre 34,6/21,8/18,4/16,2/9 %. Le TIPS était posé en urgence (pré-emptif et sauvetage) dans 40,2 % des cas. La survie globale et la survie sans TH à 1 an étaient respectivement de 82 % et 76%. Le volume hépatique médian était de 1519 [1206-1945] mL et était significativement corrélé au poids ($p < 0,001$), à la taille ($p = 0,015$) et au taux de plaquettes ($p = 0,04$) des pts, mais ni à l'âge ni au MELD. La VH n'était pas significativement associée à la survie sans TH ($p = 0,7$), même lorsqu'elle était rapportée au poids ($p = 0,2$) ou à la taille ($p = 0,5$) des pts. Dans le sous-groupe des pts les plus sévères c'est-à-dire ayant un score de Child-Pugh C, le rapport VH/poids était significativement associé à la survie sans TH (HR 0,93 [0,879 ; 0,984], $p = 0,012$). Les pts ayant une cirrhose Child C et un VH > 1520 mL avaient une survie sans TH à 1 an significativement plus importante que ceux ayant un volume < 1520 mL (70,3 vs 29,8 % ; $p = 0,002$).

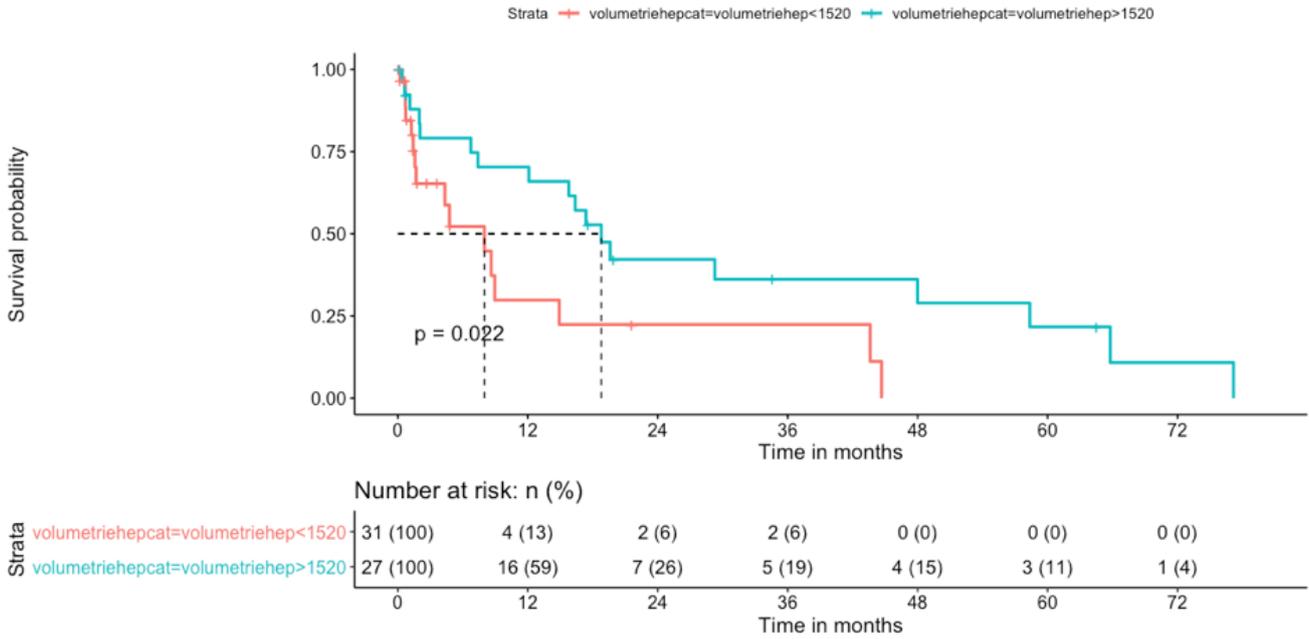
Conclusion: Dans notre série, la VH était associée à la survie sans TH chez les pts atteints de cirrhose Child-Pugh C. La VH pourrait aider à mieux sélectionner les pts, surtout ceux dont l'insuffisance hépatique est la plus sévère, et en situation urgente.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Survie sans TH





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 18h18

Résumé N°: CO_29

Comparaison de la Trientine tétrahydrochloride et de la D-pénicillamine pour le traitement de la maladie de Wilson

O. Guillaud*, E. Couchonnal, A. Belmalih, A. Poujois, A. Lachaux (Lyon, Paris)

Introduction: La maladie de Wilson (MW), maladie héréditaire et chronique, est liée à une accumulation de cuivre dans l'organisme. Le traitement, à prendre à vie, a pour objectif de réduire l'accumulation de cuivre, plus particulièrement la diminution du Cuivre libre toxique [Cuivre non-lié à la céruloplasmine (NCC)]. La D-pénicillamine (DP) est le chélateur utilisé en première intention dans le traitement de la maladie de Wilson. La trientine, un autre chélateur, est indiquée chez les patients intolérants à la DP. Il n'existait pas à ce jour d'étude de phase III comparant la DP à la trientine. L'objectif de cette étude est de déterminer si la nouvelle formulation de trientine (TETA4) est une alternative efficace et sûre à la DP comme traitement d'entretien de la maladie de Wilson.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Etude de phase 3 de non-infériorité, randomisée, multicentrique, internationale, comparant l'efficacité et la tolérance de TETA4 vs DP chez 53 patients adultes atteints de la MW stables sous DP depuis au moins un an. Les patients ont été randomisés pour soit continuer sous DP (n= 27) soit changer pour TETA4 (n=26) avec une équivalence de dosage 1 mg pour 1 mg. Dans les deux groupes, la posologie a été ajustée lors des visites de suivi selon le NCC (cible : 25-150 µg/L) et la cuprurie des 24H (CuU) (cible : 200-500 µg/j) pour atteindre les cibles prédéfinies. L'efficacité était évaluée par la mesure à la 24^{ème} semaine (S24) du NCC modifié (critère principal de jugement) et la CuU. Un suivi des tests biologiques hépatiques et de l'état clinique avec mesure de l'échelle neurologique (UWDRS) était également réalisé à chaque visite.

Résultats: A S24, le NCC était respectivement de 46,5 et 55,7 µg/L sous DP et TETA4, avec une différence moyenne estimée de - 9,2 µg/L (IC 95% (-24,4 ; 6,0)), sans différence significative (marge de Non infériorité : -50 µg/L). Au moment de la randomisation, la CuU moyenne était comparable [bras DP 516 (262) vs bras TETA4 547 (299) µg/24h]. A S24, la CuU était plus faible avec TETA4 avec une différence moyenne estimée à 236 µg/24h (p= 0,0004), sans élévation des tests de la fonction hépatique ou aggravation de l'état clinique (UWDRS inchangé). Dans les deux groupes, la posologie médiane à la fin de l'étude était de 900 mg. Il y a eu 5 effets indésirables graves dans le groupe DP, aucun sous TETA4. Tous les EI (63% DPA, 54% TETA4) se sont résolus et étaient de nature légère à modérée.

Conclusion: TETA4 permet de contrôler efficacement le taux sérique de NCC malgré une cuprurie plus faible qu'avec la DP sans aggravation clinique ou biologique. Le NCC modifié est cohérent avec l'évaluation clinique et constitue un biomarqueur utile pour le suivi du traitement de la MW. La molécule (TETA4) a une bonne tolérance avec moins d'effets indésirables que la DP.

TETA4 est un traitement efficace et bien toléré et représente une alternative intéressante comme traitement d'entretien dans la MW. Des données à 1 an seront disponibles pour le congrès.

Déclaration de conflit d'intérêt:

Dr GUILLAUD - Dr COUCHONNAL- Pr LACHAUX - Dr POUJOIS participent au board ORPHALAN

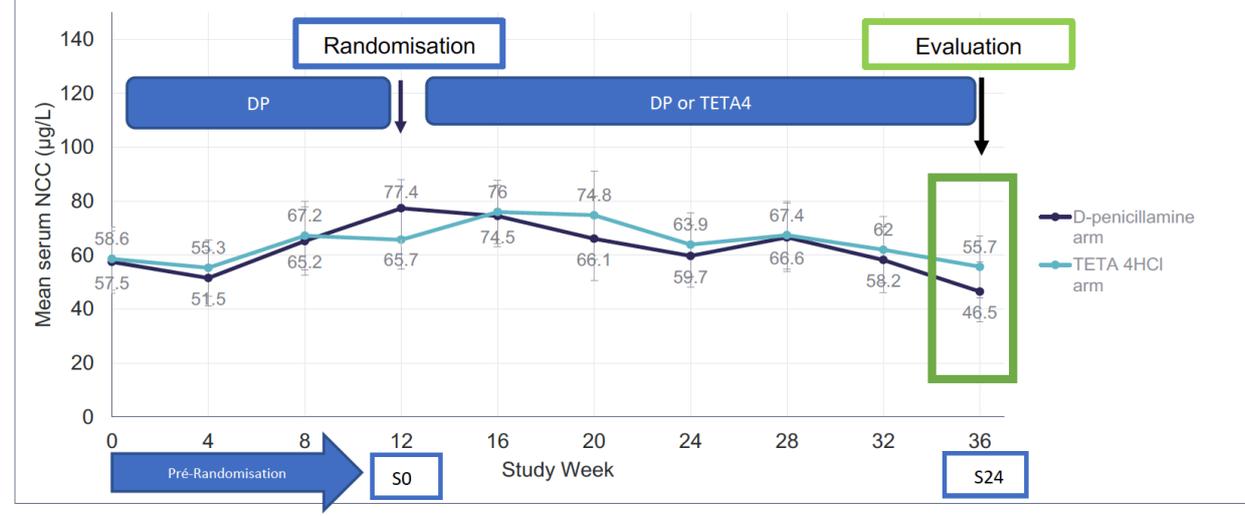
Remerciements: l'ensemble des investigateurs de CHELATE

Références: ClinicalTrials.gov : NCT03539952; Financé par Orphalan SA, France



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Figure: NCC sérique de tous les sujets avant et après la randomisation





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 18h30

Résumé N°: CO_30

La mesure de la dureté du foie par Fibroscan est un critère de jugement pertinent pour la cholangite biliaire primitive: résultats d'une étude de suivi internationale

C. Corpechot*, F. Carrat, B. Hansen, G. Hirschfield, A. Montano-Loza, E. Lytvyak, C. Schramm, K. Füssel, A. Pares, I. Olivas, J. Eaton, K. Osman, F. Gaouar, G. Dalekos, N. Gatselis, C. Cazzagon (Paris, Toronto, Edmonton, Hambourg, Barcelone, Rochester, Larissa, Padoue)

Introduction: La mesure de la dureté du foie (MDF) par élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée (Fibroscan) pourrait permettre de prédire l'évolution clinique de la cholangite biliaire primitive (CBP). Toutefois, ceci n'est actuellement étayé que par une seule étude monocentrique (1). Le but de la présente étude a été d'évaluer la valeur pronostique de la MDF par Fibroscan dans une cohorte internationale de patients atteints de CBP.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Des patients atteints de CBP ayant au moins une MDF documentée (Fibroscan, Echosens) et un suivi de plus de 1 an après cette mesure ont été inclus dans une étude de cohorte rétrospective, multicentrique, internationale. Les patients ayant un syndrome de chevauchement étaient exclus. Étaient considérées comme fiables les MDF ayant un rapport interquartile/médiane < 0,3. Toutes les MDF répétées chez un même patient et les tests biologiques associés ont été pris en compte. Le critère de jugement principal était la survie sans transplantation hépatique (TH). Le critère de jugement secondaire était la survie sans TH ni complication hépatique. Ces critères de jugement ont été étudiés à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox multivarié avec variables dépendantes du temps. La valeur prédictive de la MDF a été évaluée à l'aide de l'indice C de Harrell. La relation entre le rapport de risque (Hazard ratio, HR) et la MDF a été évaluée à l'aide d'une fonction spline cubique.

Résultats: Au total, 5323 MDF considérées comme fiables (valeur médiane à l'entrée: 6,8 kPa, IQR 5,3 – 10,0 kPa) ont été collectées chez 2736 patients atteints de CBP traités par AUCD (âge moyen 58 ans; femmes 91%; cirrhose 11%; délai médian entre le début de l'AUCD et la 1^{ère} MDF 3,0 ans) issus de 18 centres répartis dans 10 pays. Le suivi médian à partir de la 1^{ère} MDF était de 4,1 ans (extrêmes 1,0 – 16,4 ans). Au total, 145 décès (62 de cause hépatique), 51 TH, et 85 complications hépatiques non suivies de décès ou de TH à la date de la dernière visite ont été recensés. En analyse multivariée temps-dépendante, ajustée sur l'âge, le sexe, la bilirubine totale, l'albumine, les PAL, les ASAT et la numération plaquettaire, la MDF était significativement associée à la survie sans TH (HR ajusté par kPa additionnel: 1,046, IC 95% 1,033–1,060; p<0,0001) et à la survie sans TH ni complication hépatique (HR ajusté par kPa additionnel: 1,041, IC 95% 1,028 – 1,054; p<0,0001). La performance prédictive de la MDF était respectivement de 0,85 et 0,83. Entre 5 et 30 kPa, le log-HR augmentait comme une fonction linéaire de la MDF (Figure 1). La MDF prédisait l'évolution clinique indépendamment de la réponse biologique à l'AUCD, et ce quelle que soit la définition utilisée, et des scores Globe, UK-PBC et MELD.

Conclusion: La MDF évaluée par Fibroscan peut prédire l'évolution clinique de la CBP et pourrait donc être utilisée en association à la réponse biologique comme un critère de jugement pertinent dans les essais cliniques.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

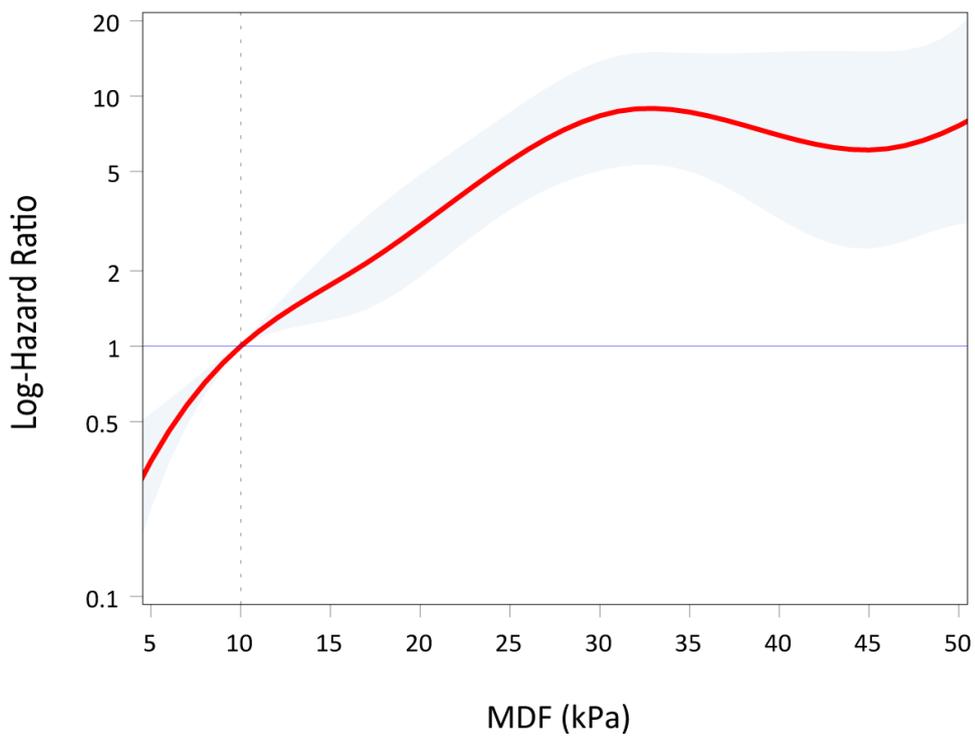
Remerciements: Global PBC Study Group. ERN Rare-Liver PBC Study Group.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Références: 1. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouillères O, Poupon R. Hepatology 2012 Jul;56(1):198-208.

Figure 1: Rapport de risque de décès ou de TH en fonction de la MDF à l'entrée dans l'étude





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Jeudi 30 septembre 2021 - 18h42

Résumé N°: CO_31

Registre français de l'échinococcose alvéolaire : 776 patients et 35 ans de recueil de données épidémiologiques et cliniques

J. Knapp *, F. Demonmerot, S. Lallemand, C. Richou, B. Heyd, D. Montange, F. Grenouillet, C. Turco, A. Doussot, L. Millon, S. Bresson-Hadni (Besançon, Paris)

Introduction: L'échinococcose alvéolaire (EA) est une maladie parasitaire du foie rare et potentiellement grave, due à *Echinococcus multilocularis*. Elle s'apparente à un cancer du foie à marche lente, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire, la mise en place d'un traitement benzimidazolé (BZL) et une surveillance au long cours lorsque la résection chirurgicale à visée curative n'est pas possible. Depuis 1982, les données épidémiologiques et cliniques, à partir de l'ensemble des cas d'EA déclarés en France sont collectées grâce à la mise en place d'un registre régi par le Centre National de Référence des échinococcoses. Le but de ce présent travail est l'analyse de 35 ans de recueil, pour identifier les tendances évolutives épidémiologiques et cliniques de l'EA en France.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Le recueil de données a été initialement réalisé de manière rétrospective, depuis 2003, puis prospective. Le réseau FrancEchino est composé de spécialistes de différents centres hospitaliers, en charge de patients atteints d'EA qui, avec l'accord du patient permet l'enregistrement des données dans une base informatique (logiciel CleanWeb™). Trois périodes sont considérées : période A (1982-1999), B (2000-2009) et C (2010-2018).

Résultats: De 1982 à 2018, 776 patients atteints d'EA ont été enregistrés. La moyenne d'âge est de 58,3 ans (10 à 91 ans). En termes épidémiologiques, 90,5% des patients vivent en zone d'endémie (Est et Centre de la France), sans modification significative dans le temps. Néanmoins, la prédominance de la zone d'endémie historique est moins marquée en période récente, avec une distribution plus large en France. Une augmentation de l'incidence est marquée (de 14 en période A à 37 cas/an en période C). Les activités agricoles chez les patients EA diminuent significativement dans le temps. L'accumulation de facteurs de risque est constatée (activités de chasse, contacts avec les renards, cueillette de plantes sauvages, détention de chiens/chats). Du point de vue clinique, les patients étaient plus souvent symptomatiques en période A qu'en période C (55% versus 42%). Un contexte d'immunosuppression (e.g. cancers, transplantation d'organes) concerne 25% des cas en période C. Au total, 89,7% des patients ont reçu un traitement BZL (95% en période C), avec un raccourcissement dans le temps entre le diagnostic et l'introduction du traitement, (moyenne de 10 à 2 mois). Le traitement chirurgical a été réalisé pour 33,4% des patients en période C. Le recours à la transplantation hépatique a diminué de 10,7 à 1% (entre A et C). La survie des patients EA à 15 ans est de 62,1% avant 2000 et de 66,1% après 2000.

Conclusion: L'augmentation de l'incidence de l'EA est nettement marquée ces dernières années. La contamination surviendrait au cours d'activités professionnelles ou de loisirs à risque avec cumul de plusieurs facteurs de risque. La prise en charge et le pronostic des patients atteints d'EA en France s'améliore dans le temps.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021 - 09h00

Résumé N°: CO_32

Le profilage protéomique des tumeurs hépatiques ouvre la voie à de nouvelles approches diagnostiques, pronostiques et théranostiques

C. Dourthe, C. Julien, S. Di Tommaso, JW. Dupuy, N. Dugot-Senant, A. Brochard, B. Le Bail, JF. Blanc, L. Chiche, C. Balabaud, P. Bioulac-Sage, F. Saltel, AA. Raymond (Bordeaux)*

Introduction: La réalisation de biopsies de tumeurs hépatiques n'est pas systématique et requiert une évaluation des bénéfices par rapport aux risques. En effet, cette procédure invasive peut entraîner des complications, parfois graves, telles que l'hémorragie et la propagation des cellules tumorales. Cependant, les informations fournies par le profil de dérégulation d'expression protéique pourraient inverser le rapport bénéfice-risque de la biopsie hépatique.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Notre laboratoire combine la microdissection laser et la spectrométrie de masse pour analyser en profondeur le protéome des tumeurs hépatiques. Nous travaillons à partir de très petites quantités (1mm² sur une coupe de 5µm) de matériel fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE), compatible avec l'analyse des biopsies. Nous analysons les dérégulations d'expression protéique entre la tumeur hépatique et le foie non tumoral adjacent que nous comparons entre différents groupes de patients.

Résultats: Par une première approche protéomique exploratoire d'adénomes hépatocellulaires (HCA) typiques, nous avons identifié ASS1 comme biomarqueur diagnostique du sous-groupe des sh-HCA à haut risque d'hémorragie, qui a été validé sur une cohorte multicentrique (Henriet et al, *Hepatology* 2017 ; Sala et al, *Hepatology Communications*, 2020). Nous avons ensuite émis l'hypothèse que l'ensemble du profil de dérégulation d'expression protéique pouvait fournir des données beaucoup plus informatives pour caractériser les tumeurs hépatiques. Nous en avons fait la preuve de concept avec la caractérisation des profils protéomiques des HCA en démontrant leur correspondance avec la classification génotype/phénotype (Dourthe et al, *Hepatology*, 2021).

Nous avons construit un algorithme d'analyse de correspondances qui compare le profil protéomique extrait d'un patient avec une base de données protéomique de référence. Nous avons ainsi démontré la plus-value pour le diagnostic des HCA mais pour prédire leur transformation en carcinome hépatocellulaire (CHC) (Dourthe et al, *Hepatology*, 2021). Nous avons également des résultats préliminaires encourageants qui démontrent que les profils protéomiques peuvent prédire la réponse aux traitements chez des patients atteints de CHC avancés (Toulouse et al, en préparation).

Conclusion: Nous avons ainsi développé un nouvel outil de machine learning basé sur le profilage protéomique, opérationnel sur biopsie fixées qui est transférable en routine clinique pour le diagnostic et le pronostic des HCA. Le développement de cette méthodologie pourra mener les laboratoires de pathologie dans une nouvelle ère analytique améliorant la pratique clinique en ouvrant la voie à la médecine personnalisée.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Remerciements: Ce travail a été soutenu par la Région Nouvelle Aquitaine (Fonds européens FEDER), le SIRIC BRIO, et l'association HepA.

Etude conjointement supervisée par Frédéric Saltel et Anne-Aurélien Raymond.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

- Références: Henriot E, et al, Argininosuccinate synthase 1 (ASS1): A marker of unclassified hepatocellular adenoma and high bleeding risk. *Hepatology*, 2017, Dec;66(6):2016-2028. doi: 10.1002/hep.29336
- Sala M et al, ASS1 Overexpression: A Hallmark of Sonic Hedgehog Hepatocellular Adenomas; Recommendations for Clinical Practice, *Hepatology Communications*, 2020, Apr 11;4(6):809-824. doi: 10.1002/hep4.1514
- Dourthe C, et al, Proteomic profiling of hepatocellular adenomas paves the way to new diagnostic and prognostic approaches. *Hepatology*, 2021, Mar 23. doi: 10.1002/hep.31826



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021 - 09h12

Résumé N°: CO_33

Valeur pronostique du taux plasmatique de la Progastrine circulante (hPG80), seul ou en combinaison avec l'alpha-fœtoprotéine (AFP) chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC)

E. Assenat*, M. Dupuy, S. Illtache, GP. Pageaux, S. Faure, J. Ursic Bedoya, H. Guillaumée, D. Joubert, A. Prieur (Montpellier, Prilly)

Introduction: L'AFP est le biomarqueur le plus utilisé pour le pronostic du CHC. La hPG80 est présente dans le sang de plusieurs types de cancer (1). L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique de l'hPG80 plasmatique chez les patients atteints de CHC, en combinaison ou non avec l'AFP.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: 168 patients atteints de CHC (BCLC de 0 à D) pris en charge avec des traitements locaux ou systémiques, (biobanque "Liverpool" Montpellier) ont été enrôlés prospectivement et analysés rétrospectivement. L'hPG80 a été quantifiée à l'aide du kit DxPG80 (ECS-Progastrin) et l'AFP à l'aide du Cobas E411 dans le sang de patients atteints de CHC à jeun. Une valeur seuil optimale de la hPG80 (4,5 pM) a été identifiée en calculant la valeur p minimale basée sur la méthode du log-rank. Le seuil d'AFP retenue est de 100 ng/mL (2). L'impact pronostique des taux d'hPG80 et d'AFP sur la survie des patients a été évalué à l'aide de courbes de Kaplan-Meier et de tests log-rank.

Résultats: La survie globale médiane de la cohorte complète est de 20,9 mois. Il n'y avait pas de corrélation entre les taux d'AFP et d'hPG80 (Pearson $r = -0,040$). Les taux d'hPG80 n'étaient pas corrélés avec le stade BCLC, la taille de la tumeur ou l'origine de la cirrhose. Il y avait par contre une corrélation positive avec la présence d'une invasion vasculaire ($p = 0,0182$), le score de la glutamine synthase (0,0068), l'aspect en histologie pseudoglandulaire ($p = 0,0209$) ou stéatosique ($p = 0,0358$) du CHC ; Et une corrélation inverse avec l'expression en IHC de EPCAM, P53 ou CK19 ($p = 0,0088$). Les patients atteints de CHC avec des niveaux élevés de hPG80 (hPG80+ : $>4,5$ pM, 105/168) avaient un pronostic significativement plus mauvais (12,4 mois vs NA, $p < 0,0001$). De même, les patients présentant un taux élevé d'AFP (AFP+ : >100 ng/mL, 69/165) avaient un pronostic significativement plus mauvais (7,2 mois vs NA, $p < 0,0001$). Pour améliorer la stratification, les patients ont été répartis en quatre groupes : hPG80-/AFP- ($n = 42$), hPG80+/AFP- ($n = 54$), hPG80-/AFP+ ($n = 21$) et hPG80+/AFP+ ($n = 48$). Dans le groupe AFP-, les patients hPG80+ avaient un pronostic significativement plus mauvais (26,3 mois vs NA, $p = 0,0087$). De même, dans le groupe AFP+, les patients hPG80+ avaient un pronostic significativement plus mauvais (5,7 mois vs 13,4 mois, $p = 0,0391$). Enfin, il est intéressant de noter que dans le groupe BCLC 0 à B (dans lequel les niveaux d'AFP sont généralement bas), les patients hPG80+ ($n = 46$) avaient un pronostic significativement plus mauvais que les hPG80- ($n = 33$) (25 mois, $p = 0,0064$). Ces résultats sont aussi retrouvés avec un seuil d'AFP à 20ng/mL.

Conclusion: Nos résultats montrent que la hPG80 pourrait servir de nouveau biomarqueur pronostique dans le CHC. Utilisé en combinaison avec l'AFP, il améliore la stratification des patients de bon et de mauvais pronostic quel que soit le stade de la maladie et en particulier pour les patients ayant une AFP négative et un CHC de stade précoce.

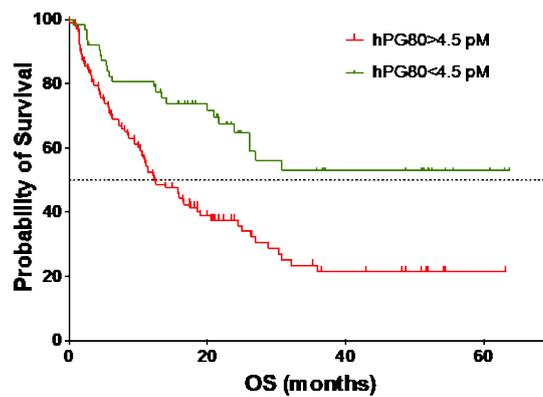
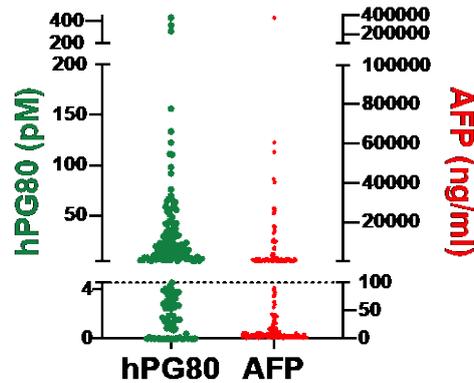
L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



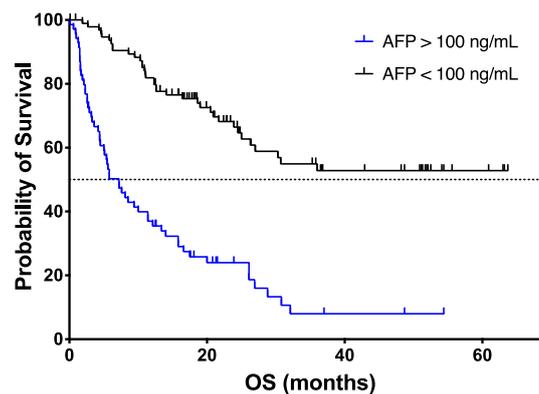
COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Références: 1-You et al, EBIO Medecine 2020

2-Notarpaolo et al, J hepatol 2016



	hPG ₈₀ < 4.5 pM	hPG ₈₀ > 4.5 pM
Median OS (months)	undefined	12.4



	AFP < 100 ng/ml	AFP > 100 ng/ml
Median OS (months)	undefined	7.2



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021 - 09h24

Résumé N°: CO_34

ERS: un modèle simple pour prédire la récurrence précoce après résection chirurgicale d'un carcinome hépatocellulaire

C. Costentin*, E. Audureau, E. Vibert, A. Laurent, F. Cauchy, O. Scatton, M. Chirica, R. Rhaïem, E. Boleslawski, O. Detry, L. Barbier, C. Lim, R. Brustia, JF. Blanc, J. Calderaro (Grenoble, Créteil, Villejuif, Clichy, Paris, Reims, Lille, Liege, Tours, Bordeaux)

Introduction: La résection chirurgicale (RC) est un traitement potentiellement curatif du carcinome hépatocellulaire (CHC), mais les résultats sont altérés par des taux élevés de récurrence. Notre objectif était de développer et de valider un outil simple pour prédire la récurrence à 2 ans après RC pour CHC.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Etude de cohorte multicentrique multinationale ayant inclus 2387 patients traités par RC pour CHC dans 14 centres en Europe (1752 patients) et 3 centres en Asie (635 patients) entre 2004 et 2017. Les critères d'exclusion communs étaient: traitement anti-tumoral préopératoire, résection R2 (Hermanek 1994), existence de métastases extra-hépatiques au moment de la chirurgie et/ou caractéristiques histologiques équivoques évocatrices d'un hépato-cholangiocarcinome. La population a été divisée au hasard en une cohorte test (CT; n = 1578) et une cohorte de validation interne (CV; n = 809). Un score de récurrence précoce (Early Recurrence Score « ERS ») a été généré à partir des variables identifiées en analyse multivariée associées à une récurrence à 2 ans dans la cohorte test et ensuite validé dans la cohorte de validation.

Résultats: Dans la CT, les caractéristiques des patients étaient les suivantes: cirrhose dans 48,4% des cas; étiologie: VHC 31,6%, VHB 23,6%, alcool 21,7%, stéatopathie métabolique 16,9%, indéterminée 17,5%; alphafoétoprotéine (AFP) médiane 10 ng/ml (IQR 4,0; 78,7); albumine <38 g/l: 33,6%; bilirubine $\geq 12 \mu\text{mol/l}$: 48,2%; diamètre médian du plus grand nodule 39,5 mm (IQR 25,0; 62,5); tumeur multifocale: 9,5%; nodules satellites présents: 20,7%; invasion vasculaire présente: 42,3%; tumeur peu différenciée: 16,4%; marge R1: 7,7%. Les variables biologiques et les caractéristiques tumorales histologiques associées à une récurrence à 2 ans en analyse multivariée dans la CT et incluses dans le score étaient (avec le poids pour calcul du score): bilirubine ($\geq 12 \mu\text{mol/l}$: 1 point), albumine (< 38 g/l: 1), AFP (10-100 ng/ml: 2; > 100 ng/ml: 3), multifocalité (oui: 3), taille du plus gros nodule ($\geq 40 \text{ mm}$: 1), nodules satellites (oui: 2), invasion vasculaire (oui: 1), marge chirurgicale (positive: 2). La somme des points fournit un score numérique allant de 0 à 14, permettant une stratification en 4 niveaux de risque de récurrence à 2 ans à la fois dans la CT et la CV (indices de Wolbers 66,1% et 67,9%, respectivement) avec une excellente calibration selon la catégorie de risque. ERS était supérieur au modèle ERASL-post-opératoire pour prédire chez quels patients une récurrence du CHC était observée 2 ans après la résection (indices de Wolbers 60,9% et 62,4%, dans les CT et CV respectivement).

Conclusion: ERS est un score simple identifiant quatre niveaux de risque de récurrence du CHC deux ans après résection. Ce score sera utile pour personnaliser les programmes de surveillance post-résection et fournit un cadre pour la stratification du risque de récurrence précoce pour la conception d'essais de traitements adjuvants.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Remerciements: Park Young Nyun, Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Langella Serena, Department of General and Oncological Surgery, Ospedale Mauriziano "Umberto I", Largo Turati 62, 10128, Turin, Italy.

Di Tommaso Luca Pathology Unit, Humanitas Clinical and Research Center IRCCS, Rozzano 20089, Italy.

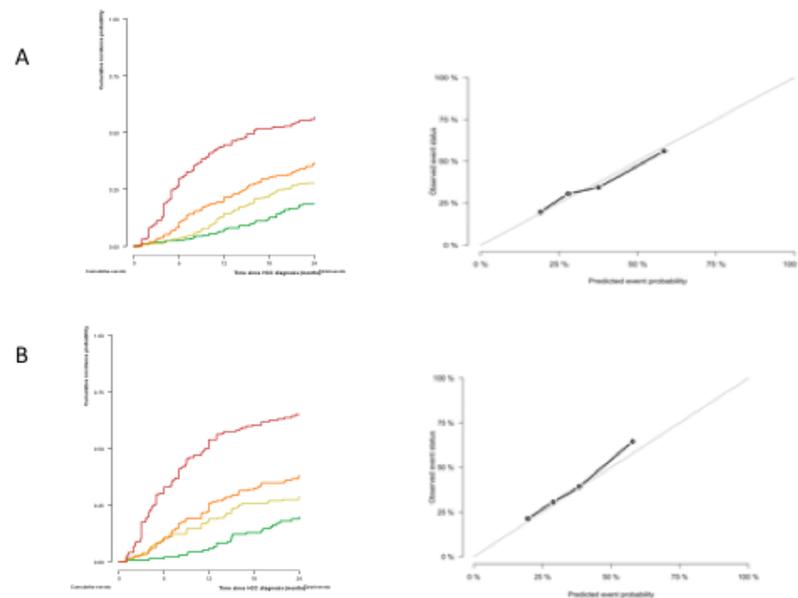
Yano Hirohisa Kurume Department of Pathology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan.

Akiba Jun Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital, Kurume, Japan

di Martino Marcello Department of Surgery, HPB Unit, University Hospital La Princesa, Madrid, Spain

Okumura Shinya, Kyoto Division of Hepato-Biliary-Pancreatic and Transplant Surgery, Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan.

Incidence cumulée de récidence du CHC à 2 ans par catégorie de risque et calibration (A: cohorte test et B: cohorte de validation)





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021 - 09h36

Résumé N°: CO_35

Caractérisation immunitaire du carcinome hépatocellulaire par intelligence artificielle sur lames virtuelles

Q. Zeng*, C. Klein, P. Maille, S. Caruso, N. Loménie, J. Calderaro* (Paris, Créteil)

Introduction: Les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) présentant une surexpression de signatures géniques immunitaires particulières sont susceptibles d'être plus sensibles à l'immunothérapie. L'objectif de notre étude était de développer des modèles capables d'identifier ces tumeurs par des technologies de deep learning/intelligence artificielle sur lames numériques (LN).

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Le modèle de deep learning CLAM (Clustering-constrained Attention Multiple Instance Learning)¹ a été entraîné sur des LN dans le but d'identifier les CHC présentant une activation de 6 signatures immunitaires capables de prédire la sensibilité à l'immunothérapie: ""6-Gene Interferon Gamma"", ""Gajewski 13-Gene Inflammatory"", ""Inflammatory"", ""Interferon Gamma Biology"", ""Ribas 10-Gene Interferon Gamma"" et ""T-cell Exhaustion""². Pour chaque signature, 10 modèles ont été entraînés sur 349 LN de CHC (TCGA database). Le niveau d'expression des signatures a été estimé à partir de données de RNA sequencing. Le modèle le plus performant de chaque signature a été validé sur un ensemble de données externes comprenant 139 CHC (Hôpital Henri Mondor, Créteil, France) (lames colorées avec différents protocoles et numérisés dans un format différent que pour la série de découverte). Pour cette série de validation le niveau d'expression a été étudié par technique Nanostring (IO360).

Résultats: Dans la série de découverte, les aires sous la courbe (AUC) des meilleurs modèles pour la prédiction des tumeurs présentant une surexpression étaient comprises entre 0.780 et 0.858. Leur performance se maintenait dans la série de validation avec des AUC allant de 0.810 à 0.921. L'analyse des zones tissulaires ayant une valeur prédictive élevée a montré un enrichissement en cellules inflammatoires, plasmocytes et neutrophiles.

Conclusion: En appliquant des technologies d'intelligence artificielle/deep learning sur des LN de CHC, nous avons développé et validé des modèles capables de prédire l'activation de plusieurs signatures géniques immunitaires associées à la réponse à l'immunothérapie. Notre approche fournit également des indications sur les principales caractéristiques morphologiques qui ont un impact sur les prédictions des modèles. Notre étude montre que ce type d'analyse pourrait représenter un nouveau type de biomarqueur facilement implémentable en pratique clinique.

Déclaration de conflit d'intérêt:

J.C: Conseil pour crosscope, keen eye

Remerciements: Cette étude a été financée par la Fondation Bristol Myers Squibb et la Fondation de l'Avenir. Q.Z est financé par le China Scholarship Council (CSC) du ministère de l'Éducation de la République populaire de Chine.

Références: 1 Lu, Ming Y., et al. "Data-efficient and weakly supervised computational pathology on whole-slide images." *Nature Biomedical Engineering* (2021): 1-16.

2 Sangro, Bruno, et al. "Association of inflammatory biomarkers with clinical outcomes in nivolumab-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma." *Journal of hepatology* 73.6 (2020): 1460-1469.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021 - 09h48

Résumé N°: CO_36

Dépistage du carcinome hépatocellulaire chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite B dans les hôpitaux français non universitaires. Résultats d'une étude transversale et multicentrique menée par l'Association nationale des Hépatogastroentérologues des hôpitaux généraux

S. Barge, A. Garioud, D. Zanditenas, AJ. Rémy, I. Rosa, Groupe D'Étude Pour Le Dépistage Du Chc Angh (Bry-Sur-Marne, Villeneuve-Saint-Georges, Perpignan, Créteil, Montfermeil)*

Introduction: Les sociétés savantes d'hépatologie, l'EASL et l'AASLD, proposent des recommandations différentes pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) sans cirrhose. Le dépistage du CHC est considéré coût-efficace si le risque annuel de CHC est au moins de 0,2% par an. Différents scores tels que le score PAGE-B ont été validés pour prédire le risque de développer un CHC chez les patients porteurs du VHB. Ces scores aident à sélectionner les patients à haut risque de CHC qui nécessiteraient un dépistage échographique semestriel. Le but de cette étude était d'évaluer les pratiques professionnelles françaises concernant le dépistage du CHC chez les patients porteurs chroniques du VHB.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: L'association nationale des Hépatogastroentérologues des hôpitaux généraux français (ANGH) a adressé un questionnaire préétabli à tous les praticiens (P) travaillant dans les unités d'hépatogastroentérologie des hôpitaux généraux français. Cette enquête a été menée pendant deux semaines en décembre 2020.

Résultats: 66 P ont répondu au questionnaire. Le ratio homme / femme était de 1,28 et l'âge médian de 52 ans (30-71). L'hépatologie était l'activité principale pour 30% des P. Pour décider d'un dépistage du CHC, 80% des P prenait en compte le degré de fibrose, les antécédents familiaux de CHC, la consommation d'alcool et la présence d'un syndrome métabolique. Que le patient reçoive ou non un traitement antiviral, un quart des P utilisait le score PAGE-B pour décider du dépistage. Tous les P recommandaient une surveillance semestrielle chez les patients avec fibrose avancée. Pour les patients sans fibrose avancée mais avec antécédents familiaux de CHC, un tiers des P proposait un dépistage seulement annuel. Les autres recommandaient une surveillance semestrielle. Pour les hommes africains / asiatiques de plus de 40 ans et les femmes asiatiques de plus de 50 ans sans fibrose avancée ni antécédents familiaux de CHC, 5% des P ne recommandait aucun dépistage, un tiers un dépistage semestriel et près des deux tiers un dépistage seulement annuel.

Conclusion: Cette étude met en évidence l'hétérogénéité des pratiques professionnelles françaises en matière de dépistage du CHC chez les patients porteurs chroniques du VHB sans fibrose avancée. La population cible pour un dépistage utile reste floue et un grand nombre de praticiens estiment qu'une surveillance seulement annuelle est suffisante pour les patients sans fibrose avancée. Cette étude confirme que le dépistage du CHC chez les patients porteurs chroniques du VHB reste imprécis pour les praticiens français des hôpitaux généraux. L'AFEF vient d'émettre des recommandations sur le sujet. L'adhésion à celles-ci paraît indispensable pour standardiser les pratiques professionnelles.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021 - 10h00

Résumé N°: CO_37

Epidémiologie du Carcinome Hépatocellulaire développé sur MAFLD : Données rétrospectives issues des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire de deux centres tertiaires franciliens entre 2012 et 2019

E. Desjonqueres, A. Lutu, M. Lequoy, L. Blaise, JC. Nault, G. Nkontchou, V. Grando, P. Nahon, O. Chazouilleres, N. Ganne (Paris, Bobigny)*

Introduction: L'hépatopathie dysmétabolique (MAFLD, Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease) est aujourd'hui une des premières causes d'hépatopathie chronique et de CHC dans le monde (1). Les séries chirurgicales suggèrent que dans ce contexte, 25 à 45% des CHC se développeraient sur foie non cirrhotique (2,3). Cependant, il n'est actuellement pas recommandé en Europe de dépister le CHC en cas d'hépatopathie dysmétabolique sans cirrhose (4)

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Tous les patients consécutifs indemnes d'hépatopathie virale chronique ou guérie, présentant un CHC sur MAFLD discutés entre janvier 2012 et décembre 2018 en RCP spécialisée tumeurs primitives hépatiques dans deux centres tertiaires franciliens ont été sélectionnés et leurs données cliniques et radiologiques contemporaines du diagnostic de CHC recueillies rétrospectivement. Les variables continues étaient comparées par le test t Student et catégorielles par le test du Chi2. Les analyses de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan Meier, un modèle de Cox a été construit pour les analyses multivariées.

Résultats: Au total, 304 patients ont été inclus (85% d'hommes, âge moyen 71 ans). 256 patients (84%) étaient parvenus au stade de cirrhose, dont 53% étaient inclus dans un programme de dépistage avant le diagnostic. 184 patients (63 %) avaient une consommation d'alcool supérieure au seuil de l'OMS active ou sevrée au diagnostic (plus de 21 verres par semaine chez l'homme, 14 verres chez la femme).

Sur le plan oncologique, le CHC était unifocal dans 53 % des cas, bifocal dans 18 % des cas et multifocal dans 29 % des cas, avec une taille tumorale moyenne de 56 mm. Il y avait 16% de thromboses portes tumorales, le score BCLC était 0 ou A dans 52 % des cas avec un score AFP moyen de 2,53. Les patients exempts de cirrhose (16%) présentaient des tumeurs moins bien différenciées selon le score d'Edmonson, de plus grande taille et associées à un score AFP plus élevé en comparaison aux patients atteints de cirrhose.

La durée moyenne de suivi était de 28,6 mois. Parmi les patients traités, 60% avaient accès à un traitement curatif (48% ablations percutanées, 12% résections chirurgicales, 4% transplantations hépatiques), 29% à un traitement palliatif et 11% à des soins de supports. La survie globale à 3 ans était de 53%. En analyse multivariée, seul le score AFP était significativement associé au décès.

Conclusion: Contrairement à la littérature, dans cette cohorte sur 7 ans, les patients atteints de CHC sur MAFLD étaient atteints de cirrhose dans 84 % des cas, cette prévalence élevée s'expliquant par une consommation excessive d'alcool dans 2 tiers des cas, et adhéraient à un programme de dépistage dans la moitié des cas, rendant possible un diagnostic précoce chez 52% des patients et l'accès à un traitement curatif dans 60% des cas. Le principal facteur influençant la survie était le diagnostic du CHC à un stade tardif, soulignant l'importance du dépistage du CHC chez ces patients.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

- Références: 1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
2. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):124-131.e1.
3. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Y, et al. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(5):428-33.
4. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021 - 15h30

Résumé N°: CO_38

Registre national « COVID et Foie » : résultats actualisés au 30/04/2021

L. Blaise, F. Lebosse, J. Dumortier, C. Costentin, H. Fontaine, A. Heurgué, M. Meszaros, SN. Si Ahmed, C. Vanlemmens, L. Moga, L. Elkrief, I. Rosa, M. Latournerie, M. Khaldi, R. Anty, E. Vicaut (Bobigny, Lyon, Grenoble, Paris, Reims, Montpellier, Marseille, Besançon, Clichy, Tours, Créteil, Dijon, Lille, Nice)*

Introduction: L'impact de la COVID chez les patients atteints d'hépatopathie est en cours de démantèlement. L'observatoire français permet depuis 1 an d'obtenir des données actualisées régulièrement utiles pour adapter les recommandations de prise en charge notamment vaccinales.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Les patients atteints d'hépatopathie chronique, avec ou sans cirrhose, ayant développé la COVID-19 ont été inclus en l'absence d'opposition formulée. L'objectif était d'identifier des facteurs pronostiques de décès. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies dans un eCRF dédié, rétrospectivement pour celles de l'année précédant l'infection par SarsCov2 et prospectivement pour celles observées pendant et après l'infection à SARS-Cov2. L'influence pronostique des variables recueillies a été évaluée par méthode de Kaplan-Meier, test du Log Rank et modèles de Cox uni et multivariés. L'étude a été approuvée par le Comité d'Évaluation de l'Éthique des projets de Recherche Biomédicale Paris Nord et déclarée dans la base Clinicaltrial (NCT 04375670).

Résultats: Entre le 08/05/2020 et le 30/04/2021, 946 patients ont été inclus par 61 investigateurs de 30 centres différents.

Les patients étaient majoritairement des hommes (63%), d'âge médian 61 ans, présentant une fibrose hépatique avancée dans 37% des cas (350 patients dont 32 F3 et 318 F4), liée à l'alcool dans 21% des cas, compliquée d'insuffisance hépatique (CHILD-PUGH B/C) chez 133 des patients atteints de cirrhose (41%) et fréquemment associée à des comorbidités (diabète 28%, antécédent cardio-vasculaire 21%, obésité 20%). 311 patients (33%) étaient immunodéprimés, dont 245 transplantés d'organe et 161 (17%) présentaient une tumeur primitive du foie.

La COVID-19 était majoritairement symptomatique (63%) et le diagnostic confirmé sur PCR (79%) et/ou scanner thoracique (34%). Une hospitalisation était requise chez 43% des patients, parmi eux 24% étaient admis en réanimation. 113 patients (12%) sont décédés, dont 63% de cause extra-hépatique.

Les facteurs de risque de décès en analyse multivariée étaient : 1/ sur l'ensemble de la cohorte : la fibrose hépatique avancée (OR 3.20 IC95% 1.63-6.29), l'étiologie alcoolique de l'hépatopathie (OR 2.70 IC95% 1.52 – 4.78), le diabète (OR 1.89 IC95%1.11-3.23) et l'âge ; 2/ chez les cirrhotiques : le Child-Pugh B/C (OR 4,78 IC95% 2,53-9,05), le sexe masculin (OR 2,48 IC95% 1,17-5,25) et l'âge ; 3/ après exclusion des patients Child-Pugh B/C : le sexe masculin (OR 3,22 IC95% 1,2-8,61), la fibrose avancée (F3 et F4 compensée Child A) (OR 2.43 IC95% 1.16-5.11), le diabète (OR2,18 IC95% 1,05-4,55) et l'âge. En revanche, l'immunodépression n'avait pas de valeur pronostique.

Conclusion: Les résultats actualisés de cette cohorte nationale confirment une importante mortalité (12%) et la vulnérabilité des patients atteints de cirrhose décompensée (CHILD-PUGH B/C). En revanche, ils confirment l'absence de surmortalité liée à l'immunodépression, notamment chez les greffés d'organe.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Remerciements: Remerciements à tous les investigateurs

Références: Pour le "Registre COVID et Foie" de l'AFEF



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021 - 15h42

Résumé N°: CO_39

Les troubles cognitifs induits par l'alcool évalués par le MOCA limitent l'interprétation du PHES et de l'Animal Naming Test pour le dépistage de l'encéphalopathie hépatique minime

T. Brunet, B. Giguet, C. Rayer, O. Masrour, M. Laland, T. Uguen, C. Jezequel, P. Houssel-Debry, L. Legros, C. Le Lan, R. Moirand, E. Bardou-Jacquet* (Rennes)*

Introduction: L'encéphalopathie hépatique (EH) est une complication grave de la cirrhose avec une morbidité et mortalité significative.

L'EH minime (EHm) bien que plus difficile à mettre en évidence cliniquement est elle aussi associée à un pronostic péjoratif.

Le Simple Animal Naming Test (sANT) a été proposé comme un test simple et efficace pour le dépistage de l'EHm. Néanmoins une grande partie des patients présentent une maladie alcoolique du foie et certains peuvent avoir des troubles cognitifs liés à l'alcool.

Il n'y a pas de donnée sur l'impact de ces troubles cognitifs sur les performances du sANT dans le dépistage de l'EHm.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Les patients hospitalisés entre 08/2019 et 10/2020 pour la prise en charge d'un sevrage en alcool, présentant une cirrhose ou non (cirrhose écartée par élastométrie), ainsi que ceux hospitalisés pour un bilan pré transplantation hépatique programmé ont eu une évaluation par la réalisation des tests PHES, MOCA et sANT. Les données cliniques et biologiques au cours de ces séjours ont été recueillies. L'EHm était définie par un test PHES \leq -4.

Résultats: Au total 238 patients était inclus, dont 138(57.6%) avait une cirrhose. Dans le groupe cirrhose, l'âge médian était de 61[54-64] ans, le Meld médian 14[9-19], le MOCA 26[24-27], 18(13.1%) patients présentait une EH clinique et 117(85.4%) avait une cirrhose d'étiologie alcoolique.

Dans le groupe sans cirrhose l'âge était de 48[42-55], le MOCA de 25[23-27]. Le nombre d'année d'étude était similaire dans les deux groupes (12[11-14] versus 11[9-12] ; $p=0.2$).

Dans le groupe sans cirrhose 34(33.7%) patients avait un PHES \leq -4, contre 52(38%) dans le groupe cirrhose. La performance diagnostique estimée par l'AUC du sANT pour l'EHm dans le groupe cirrhose était de 0.75(0.69-0.81), en adéquation avec le travail de Campagna et al (Hepatology 2017 (AUC =0.72(0.66-0.77)). Le sANT était positivement corrélés à la Natrémie, et au Child.

Dans la population sans cirrhose le sANT était <10 chez 3 patients, entre 10 et 15 chez 27 patients et supérieur à 15 chez 69 patients. Il n'y avait pas de différence significative en fonction de la prise de benzodiazépine.

Le sANT était significativement corrélée au MOCA et au PHES dans le groupe cirrhose ($\rho=0.44, p<0.01$ et $0.52, p<0.01$) et dans le groupe sans cirrhose ($\rho=0.44 p<0.01$ et $0.56 p<0.01$).

L'ensemble des tests du PHES étaient corrélés au MOCA dans les deux groupes.

Dans l'ensemble de la population, en analyse multivariés ajustée sur la présence d'une cirrhose, sur la prise de benzodiazépine, et sur la prise de rifaximine, le PHES était associé au sANT, au MOCA, et à l'albumine.

Conclusion: Chez les patients ayant une consommation excessive d'alcool les troubles cognitifs sont fréquents et indépendant de la présence d'une cirrhose constituée.

Chez les patients cirrhotiques ces troubles cognitifs doivent faire interpréter avec précaution les tests de dépistages cliniques de l'encéphalopathie hépatique minime tels que le PHES et le sANT.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021 - 15h54

Résumé N°: CO_40

Intérêt d'un score combinant des microARNs circulants pour le diagnostic de sepsis chez des patients cirrhotiques en décompensation aiguë

Y. Chouik*, F. Lebossé, M.L. Plissonnier, T. Antonini*, C. Miaglia, C. Boucheny, M. Subic, K. Hartig-Lavie, D. Poinot, F. Villeret, C. Guichon, F. Zoulim, M. Levrero (Lyon)

Introduction: Les complications septiques sont un enjeu majeur de la prise en charge des patients cirrhotiques : la mortalité est de 24% à 1 mois¹. Le retard thérapeutique lors d'un épisode septique peut majorer le risque de complications et la mortalité des patients cirrhotiques². Les outils diagnostiques actuels sont limités du fait de l'inflammation non spécifique liée à la cirrhose³. Les microARNs (miRs) sont de petits ARNs non codant pouvant moduler la réponse immunitaire et l'interaction hôte-pathogène. Les miRs circulants ont montré un intérêt pour le diagnostic de sepsis dans la population générale⁴ mais aucune donnée n'a été rapportée pour les patients cirrhotiques.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Soixante-douze patients ont été inclus prospectivement dans une étude monocentrique multi-site (services de réanimation et d'hépatologie) entre juillet 2019 et mai 2021. Une cohorte externe de 13 patients, prélevés entre juillet 2013 et mai 2016, a été intégrée à l'analyse principale. Les données clinico-biologiques et les plasmas ont été collectés lors de l'admission à l'hôpital. Le diagnostic d'infection bactérienne a été posé selon les critères préalablement publiés¹. L'analyse des miRs circulants a été réalisée par la technologie Nanostring®, permettant de détecter 800 miRs circulants. Onze cytokines circulantes ont été dosées par la technologie Luminex®. Les données cliniques ont été recueillies jusqu'à 6 mois après l'inclusion.

Résultats: Au total, 59 patients en décompensation aiguë et 26 contrôles pathologiques (cirrhose stable) ont été analysés. Après exclusion des sepsis incertains, 17 patients avec infection bactérienne confirmée à l'inclusion et 31 patients sans sepsis ont été comparés. Parmi les patients septiques, 6 présentaient un syndrome acute-on-chronic liver failure au moment de l'inclusion. La mortalité à 1 mois était de 23.5% pour le groupe sepsis et de 7.4% pour les non-septiques. Trente-quatre miRs étaient significativement différenciés entre les 2 groupes. Un score composite comprenant les polynucléaires neutrophiles (PNN), la CRP, l'interleukine-8 et 5 miRs (miR-362-3p, miR-3144-3p, miR-4454+miR7975, miR-612) permettait de diagnostiquer une infection bactérienne avec une AUC de 0.869 (IC 95% : 0.757-0.980 ; p < 0.001). Ses performances diagnostiques étaient supérieures aux marqueurs actuels (PNN, CRP) et à chacun de ses composants pris séparément. Les voies de signalisation associées à ces miRs étaient reliées notamment à l'interaction hôte-pathogène, la fibrogenèse et le rythme circadien.

Conclusion: Ce nouveau score composite pourrait aider au diagnostic précoce d'infection bactérienne chez le patient cirrhotique en décompensation aiguë avec une performance supérieure aux tests classiques. Il nécessite d'être validé sur des cohortes externes.

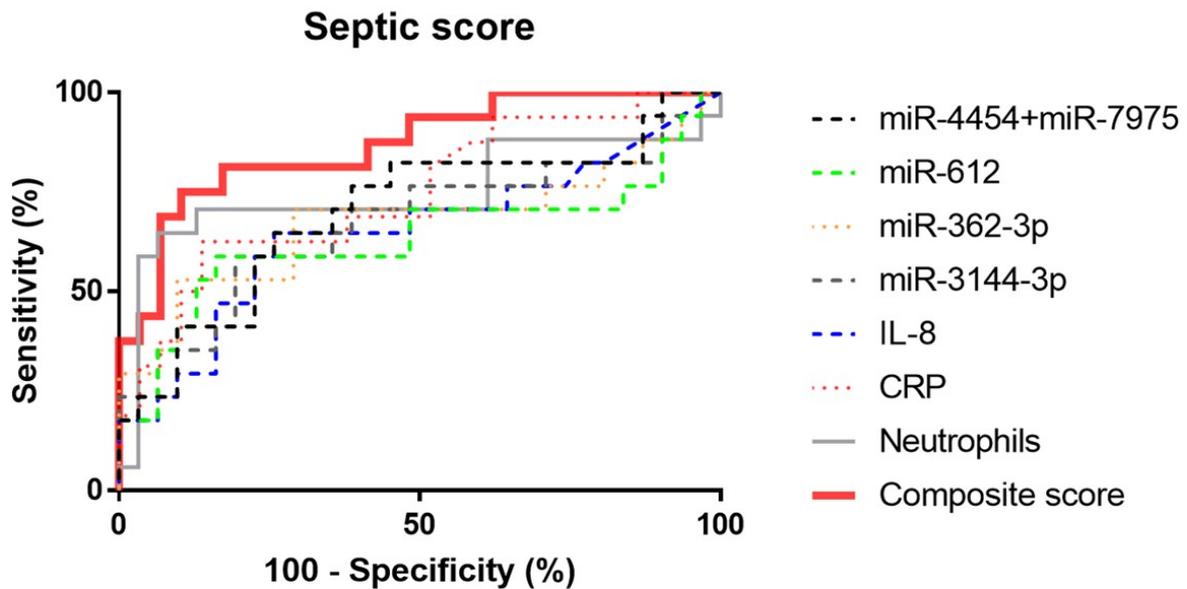
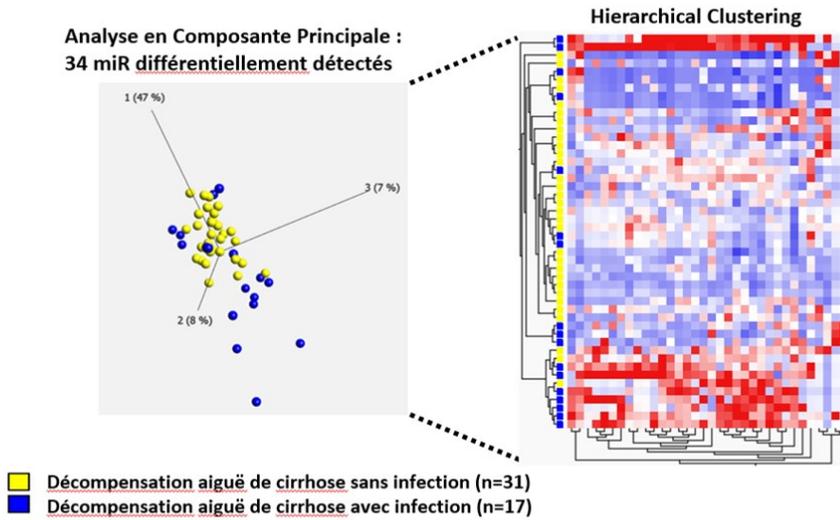
L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Remerciements: Nous remercions R.E. Rautou et A. Payancé pour avoir fourni les échantillons et les données cliniques de la cohorte externe.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

- Références: 1 Bajaj J.S. et al., Hepatology 56(6):2328-35 (2012)
2 Arabi Y.M. et al., Hepatology 56(6):2305-15 (2012)
3 Albillos A. et al., J. Hepatol. 61, 1385–1396 (2014)
4 Benz F. et al. Int. J. Mol. Sci. 17, (2016).





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021 - 16h06

Résumé N°: CO_41

Estimation de la prévalence des admissions pour encéphalopathie hépatique clinique sur cirrhose en France

D. Thabut*, H. Hagège, C. Tamberou, C. Compagne, I. Leurs (Paris, Créteil, Issy-Les-Moulineaux, Rueil-Malmaison)

Introduction: L'encéphalopathie hépatique clinique (EHC) est une complication grave de la cirrhose. La prévalence de la cirrhose en France est estimée actuellement à 500 000 personnes, et celle de l'EHC n'est pas bien connue, notamment en raison d'une absence de code CIM10 spécifique. Les objectifs de cette étude étaient d'estimer la prévalence et de décrire la population des patients ayant une EHC sur cirrhose admis à l'hôpital.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: L'analyse a été effectuée à partir des données PMSI MCO sur la période de 2014 à 2018. La pathologie ne disposant pas à ce jour de code CIM10 spécifique, dans cette étude tous les patients ayant une maladie alcoolique du foie (K70) ou d'autres atteintes hépatiques comme insuffisance hépatique (K72), ascite (R18) ou ictère (R17), associés à une atteinte neurologique (R40 ou R41 ou G92 ou G93 ou E88) ont été inclus. Pour identifier les patients avec EHC, les codes ont été recherchés en DP (diagnostic principal) « ou » en DR (diagnostic relié) « ou » en DAS (diagnostic associé significatif). En ce qui concerne l'étude des hospitalisations pour EHC, seuls les séjours en DP ou DR seront analysés.

Résultats: Cette analyse sur 5 ans durant la période 2014-2018 a permis d'identifier 57 191 patients atteints d'EHC dont 48 566 patients (85%) ayant fait deux séjours et plus. En moyenne, chaque année, 22 321 patients étaient hospitalisés en France pour une EHC en motif principal ou secondaire (en DP/DR ou DAS) dont 12 765 deux fois et plus. L'âge moyen des patients était de 63,8 ans et le sex-ratio de 3 hommes pour une femme. Au total sur la période de 5 années d'étude, 160 955 séjours, soit 32 191 hospitalisations par an, avaient pour motif principal (en DP ou en DR) une EHC sur cirrhose. Ces séjours donnaient lieu à 769 738 journées d'hospitalisation sur la période. Les hospitalisations complètes représentaient 45% des séjours (73 007). Parmi elles, les admissions via les urgences étaient fréquentes : 55%, les séjours en réanimation également : 15%. La DMS était élevée : 10,5 journées. En moyenne, les patients hospitalisés pour une EHC étaient hospitalisés 3,4 fois par an. Pour l'ensemble des patients identifiés (57 191) souffrant d'EHC, le pronostic était souvent péjoratif en termes de mortalité. Le nombre de décès sur la période de 5 ans s'élevait à 26 621 soit 46,5%.

Conclusion: Cette analyse confirme la fréquence élevée et la gravité de l'EHC sur cirrhose, une pathologie caractérisée par une forte mortalité à court terme. L'EHC représente un fardeau pour la société responsable de 32 000 hospitalisations par an en France. Les séjours pour l'EHC sont récurrents, prolongés avec un parcours de soins complexe. Une nouvelle analyse avec un code spécifique PMSI pour l'EHC, disponible à partir du 2022, devrait permettre de confirmer ces résultats.

Financement

Soutien financier des laboratoires Alfasigma et Norgine

Déclaration de conflit d'intérêt:

Pr Dominique Thabut déclare le consulting pour Norgine, Alfasigma, Gore, Gilead, AbbVie, Shionogi et Tillots. Dr Hervé Hagège déclare les liens suivants : Abbvie, Alfasigma, Ferring, Janssen, Norgine, Mayoly Spindler, MSD, Takeda.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021 - 16h18

Résumé N°: CO_42

Evaluation multimodale des troubles neurocognitifs dans une cohorte prospective de patients avec maladie chronique du foie : dans un tiers des cas le diagnostic n'est pas une encéphalopathie hépatique !

P. Sultani*, M. Rudler, A. Santiago, L. Kheloufi, C. Bouzbib, S. Mouri, A. Plessier, R. Sobesky, A. Coilly, D. Galanaud, V. Navarro, N. Weiss, D. Damais-Thabut (Paris, Clichy, Villejuif)

Introduction: L'encéphalopathie hépatique minime (EHM) reste difficile à diagnostiquer. Les patients (pts) avec une maladie chronique du foie (MCF) sont par ailleurs à risque de présenter d'autres maladies neurologiques. Un diagnostic précis de troubles neurocognitifs peut être nécessaire chez des pts en projet de greffe hépatique, pour accélérer le processus en cas d'EH ou éliminer une autre cause neurologique.

L'objectif de ce travail était, grâce à une exploration multimodale, de déterminer la cause des plaintes neurocognitives chez des pts avec MCF adressés pour suspicion d'EHM dans notre hôpital de jour spécialisé (HDJ-BLIPS).

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Analyse rétrospective de la cohorte prospective des pts adressés en HDJ-BLIPS. Une exploration multimodale était effectuée en HDJ-BLIPS, avec un examen clinique par des médecins séniors (un hépatologue et un neurologue), des tests neurocognitifs standardisés effectués par un neuropsychologue, des biomarqueurs sanguins, un EEG et une IRM cérébrale multimodale avec spectroscopie. Tous les facteurs d'agression cérébrale étaient recherchés. Le diagnostic final était posé collégalement lors d'une réunion pluridisciplinaire.

Résultats: 123 pts ont été adressés pour suspicion d'EHM entre Mars 2018 et Mai 2021: 76% avaient une cirrhose (alcool/MASH/virus/autre : 59/58/18/8%), 23% avaient une maladie vasculaire du foie, et 1% une autre cause de MCF. 70% des pts avaient un antécédent d'EH, 90% étaient traités.

89% des pts avaient au moins 1 trouble neurocognitif : troubles du sommeil(75%), de la mémoire(70%) ou de l'attention(56%). 72% des pts avaient au moins 1 facteur de risque de troubles neurocognitifs autre que l'EH: diabète(39%), obésité(33%), psychotropes(24%), consommation active d'alcool(8%), antécédent d'agression cérébrale traumatique(8%)/ischémique(9%).

Le diagnostic d'EHM a été posé chez 81 pts(66%). Parmi eux, 75% avaient au moins 1 autre cause potentielle de trouble neurocognitif: dysthymie(38%), séquelle d'agression cérébrale(25%), atteinte spécifique de l'alcool(10%), pathologie neurodégénérative(10%).

Pour 42 pts(34%), le diagnostic d'EH n'a pas été retenu. Chez 7 pts(11%), aucun trouble neurocognitif n'était finalement détecté. Chez les autres patients, les principales causes retenues pour les troubles neurocognitifs étaient: atteinte vasculaire(50%), dysthymie(31%), autres troubles psychiatriques(10%), agression cérébrale(10%), atteinte spécifique de l'alcool(5%), pathologie neurodégénérative(5%). 20% des patients avaient plusieurs causes.

En analyse multivariée, le seul facteur indépendamment associé au diagnostic d'EHM était l'obésité ($p=0,04$).

Conclusion: Un tiers des patients avec une maladie chronique du foie adressés pour troubles neurocognitifs présente un autre diagnostic que l'EHM. L'origine des troubles est souvent multifactorielle. Parmi les autres diagnostics retenus, on retrouvait des pathologies neurodégénératives, mais aussi des étiologies ayant un traitement spécifique.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021 - 16h30

Résumé N°: CO_43

Une faible consommation d'alcool influence négativement la survie au cours de la cirrhose liée à l'alcool compensée: analyse de la cohorte CIRRAL

A. Louvet*, C. Chaffaut, I. Archambeaud, F. Oberti, L. D'Alteroche, T. Dao, C. Moreno, J.C. Duclos-Vallée, D. Roulot, R. Moirand, E. Nguyen-Khac, S. Chevret, N. Ganne-Carrié (Lille, Paris, Nantes, Angers, Tours, Caen, Bruxelles, Villejuif, Bobigny, Rennes, Amiens)

Introduction: Au cours de la cirrhose liée à l'alcool, l'absence de sevrage est associée à une moins bonne survie à long terme bien que les données soient basées sur des études anciennes. Aucune étude n'a évalué spécifiquement quelle quantité d'alcool majorait le risque de complications graves. Notre but était de rechercher les facteurs associés aux événements hépatiques et à la survie dans une cohorte multicentrique de patients présentant une cirrhose liée à l'alcool.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Tous les patients de la cohorte prospective CIRRAL(1) ont été inclus (présentant une cirrhose liée à l'alcool compensée et prouvée histologiquement). Le critère de jugement principal était la survie à 5 ans. Les événements retenus étaient : transplantation hépatique, décompensation (ascite, hémorragie digestive ou encéphalopathie) ou carcinome hépatocellulaire (CHC). Les effets pronostiques sur la survie brute et sans événement des caractéristiques des patients ont été estimés par des modèles de Cox multivariés avec sélection en pas à pas selon le critère AIC. La consommation d'alcool au cours du suivi, quantifiée en verres/semaine-années par analogie à la quantification du tabagisme en paquets-années, a été introduite dans le modèle de Cox comme variable dépendant du temps.

Résultats: De 2010 à 2016, 650 patients ont été inclus dans 22 centres avec les caractéristiques suivantes (médiane avec distance interquartile ou pourcentage) : âge 58,4 (51,2-64,3) ans, sexe masculin 67,4%, IMC 27,5 (24-31) kg/m², score de Child-Pugh score A 98,3%, antécédent de décompensation 65,3%, sevrage à l'inclusion 69,2%. A 5 ans, l'incidence cumulée de toute reprise d'alcool était de 51,4%. Au cours du suivi, 153 décès ont été observés, dont 64 (42%) en lien avec la cirrhose et 18 (12%) avec un CHC. La survie à 5 ans était de 74,6%. Les facteurs indépendants de mortalité étaient les plaquettes HR 0,996 (IC95%, 0,993-0,999, p=0,003), le score de Child-Pugh >A5 HR 2,05 (1,40-2,99, p<0,001), l'âge HR 1,02 (1,01-1,04, p=0,009) et la consommation d'alcool au cours du suivi quelle qu'elle soit HR 1,67 (1,20-2,33, p=0,003). Une diminution de risque non significative était observée pour la consommation de café HR 0,694 (0,474-1,016, p=0,06). Des résultats similaires étaient observés pour la survie sans événement avec cette fois un effet significatif de la consommation de café HR 0,62 (0,453-0,85, p=0,003). Un effet négatif de la consommation d'alcool sur les deux critères de jugement était observé, avec un risque d'événement augmentant rapidement dès une valeur très faible de 1 verre/semaine-année, correspondant par exemple à la consommation d'un verre par semaine pendant un an (figures).

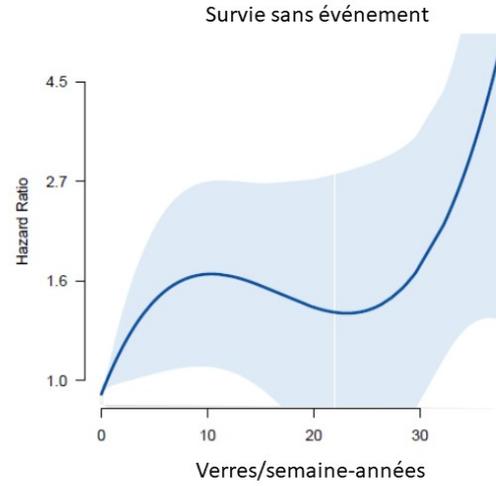
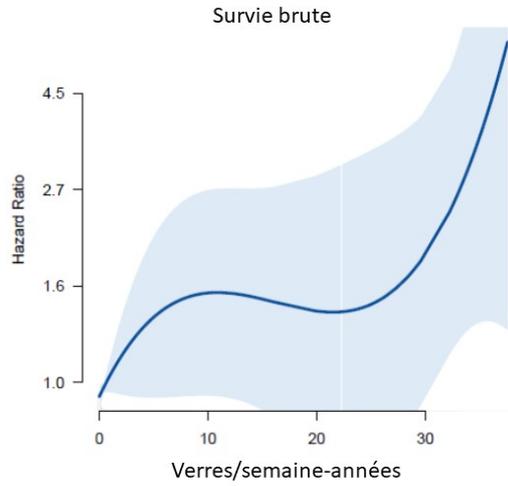
Conclusion: Cette étude prospective suggère que même une très faible consommation d'alcool est associée à un risque de décès ou de décompensation chez les patients présentant une cirrhose compensée. Un sevrage en alcool complet et définitif doit donc être recommandé chez tous les patients cirrhotiques.

L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Références: 1. Ganne-Carrié et al. J Hepatol 2018





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Vendredi 1er octobre 2021 - 16h42

Résumé N°: CO_44

Evaluation non-invasive pour exclure la cirrhose chez les patients atteints d'hépatite chronique D : Analyse de 230 patients de l'étude D-LIVER

T. Asselah*, M. Buti, D. Yardeni, P. Lampertico, R. Howard, I. Choong, J. Wagstaff, O. Etzion (Clichy, Barcelona, Beer-Sheva, Milan, California)

Introduction: Dans l'hépatite chronique D (CHD), les facteurs associés à la cirrhose n'ont pas été bien étudiés. Peu de données existent concernant les méthodes non invasives d'évaluation de la cirrhose. Cette étude vise à décrire les facteurs associés à la cirrhose et à évaluer les performances diagnostiques de plusieurs méthodes non invasives pour confirmer ou exclure la cirrhose chez les patients atteints d'HCD, notamment l'APRI, le FIB-4, le Fibrotest et l'élasticité hépatique (Fibroscan).

Patients et méthodes ou matériels et méthodes: Les données démographiques, cliniques, biologiques et histologiques des 230 premiers patients randomisés dans l'essai de phase 3 D-LIVR (NCT03719313) en cours, ont été évaluées. D-LIVR est le plus grand essai thérapeutique mondiale sur l'HCD, qui étudie le lonafarnib, agent oral en développement. Une biopsie hépatique est requise pour chaque patient pour établir le diagnostic de cirrhose. Le diagnostic de la cirrhose avec une évaluation non invasive était basée sur des échelles établies et des valeurs seuils de APRI > 2, FIB-4 > 3,27, Fibrotest > 0,74, élasticité (Fibroscan) > 12,5 kPa.

Résultats: Les patients atteints de cirrhose (n=67) ont été comparés aux patients sans cirrhose (n=163). Ceux atteints de cirrhose étaient plus âgés (âge moyen 48,5vs43,0 ans, p=0,0008), avec une tendance à l'obésité (IMC>30 kg/m²) (23,9% vs 11,7%, p=0,08). Il n'y avait pas de différence statistique entre ces deux groupes en ce qui concerne les taux initiaux d'ALT, de glucose, d'albumine, de bilirubine, de quantification de l'Ag HBs, de charge virale VHD ou VHB. Les scores suivants :APRI > 2, FIB-4>3,27, Fibrotest>0,74 étaient corrélés à la présence d'une cirrhose. Cependant, une grande proportion de patients atteints de cirrhose (55-64%) n'ont pas été identifiés comme cirrhotiques par ces scores. Peu de patients (8-11%) sans fibrose ont été mal classés comme ayant une cirrhose. L'élasticité (> 12,5 kPa) était corrélée à la cirrhose, mais 41,8 % des patients n'ont pas été identifiés par les scores et une grande proportion (53,4%) de patients sans fibrose ont été classés à tort comme ayant une cirrhose. Une combinaison associant APRI < 2 et de Fibroscan < 12,5 kPa avait une VPN de 96,9% pour exclure la cirrhose. Une combinaison de FIB-4 < 3,27 et Fibroscan > 12,5 avait une VPN de 96,3% pour exclure la cirrhose.

Conclusion: L'APRI, le FIB-4, le Fibrotest et le Fibroscan ne permettent pas un diagnostic précis de la cirrhose chez les patients atteints d'HCD. Cependant, la combinaison des marqueurs sériques (APRI < 2 ou FIB-4 < 3,27) et de l'élasticité (< 12,5 kPa) peut exclure la présence d'une cirrhose. Pour les patients qui ne répondent pas à ces critères, une biopsie hépatique peut être utile pour le diagnostic de la cirrhose. La biopsie hépatique est le test de référence la plus fiable pour la détection de la cirrhose dans cette population.

Déclaration de conflit d'intérêt:

Tarik Asselah, Maria Buti, Pietro Lampertico et Ohad Etzion sont investigateurs cliniques et/ou orateurs et/ou consultants pour : Eiger, Gilead Sciences, Janssen Pharmaceuticals, and MYR-Pharma. Ingrid Choong et Johanna Wagstaff sont des employées de Eiger. Rob Howard est employé de Veridicalsolutions.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2021

Paramètres	Absence de Cirrhose (N=163)	Cirrhose (N=67)	Patients (N=230)
Age (années)			
Moyenne (SE)	43.0(0.87)	48.5(1.37)	44.6(0.75)
Médiane	42.00	51.00	43.50
p-value		0.0008 [a]	
Test ALT (IU/L)			
N	156	64	220
Moyenne (SE)	98.9 (5.90)	114.0 (9.16)	103.3 (4.97)
Médiane	74.00	93.50	79.00
p-value		0.1662 [a]	
Obésité (IMC > 30 kg/m²)			
Oui	19 (11.7%)	16(23.9%)	35 (15.2%)
Non	105 (64.4%)	46(68.7%)	151 (65.7%)
p-value		0.0846 [c]	
ARN VHD (Log IU /mL)			
Moyenne (SE)	5.2(0.09)	5.0(0.12)	5.2 (0.08)
Médiane	5.27	5.12	5.26
Min, Max	2,8	3,7	2,8
p-value		0.3713 [a]	
APRI >2 et Fibroscan > 12.5 kPa			
Oui	5 (3.1%)	15(22.4%)	20(8.7%)
Non	103(63.2%)	40 (59.7%)	143 (62.2%)
Non disponible	55 (33.7%)	12 (17.9%)	67(29.1%)
p-value		< 0001 [c]	
FIB-4 > 3.27 et Fibroscan >12.5 kPa			
Oui	6 (3.7%)	15 (22.4%)	21 (9.1%)
Non	101 (62.6%)	40 (59.7%)	142 (61.7%)
Non disponible	55 (33.7%)	12 (17.9%)	67 (29.1%)
p-value		< 0001 [c]	