

# 91<sup>e</sup> JOURNÉES SCIENTIFIQUES DE L'AFEF

23<sup>e</sup> JOURNÉE DE FORMATION MÉDICALE CONTINUE EN HÉPATOLOGIE



Alcool

Hépatites virales

Hémochromatose

Surcharge pondérale

Néoplasmes

Cholangite biliaire primitive

Diabète

Hépatites auto-immunes

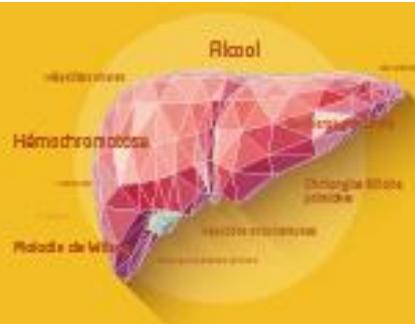
Maladie de Wilson

Cholangite sclérosante primitive

DU 5 AU 8 OCTOBRE 2022 - DIJON

PALAIS DES CONGRÈS

## COMMUNICATIONS ORALES



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Mercredi 5 octobre 2022 11h50 - 13h20

### *Session de Recherche Fondamentale et Translationnelle 1*

#### **11h50 - CO\_01**

##### **Vps34, un nouveau gardien de l'homéostasie énergétique et de l'intégrité tissulaire hépatique**

*J. Mérian, G. Combes, C. Bergoglio, B. Bilanges, T. Duparc, J. Guillermet-Guibert, B. Vanhaesebroeck, C. Moro, L. Martinez, S. Najib\* (Londres, Toulouse)*

#### **12h02 - CO\_02**

##### **MET et MYC coopèrent pour initier l'hépatocarcinogénèse avec des caractéristiques moléculaires et des vulnérabilités distinctes**

*C. Sequera\*, M. Grattarola, A. Holczbauer, A. Docbric, K. Wangenstein, F. Maina (Marseille, Philadelphia)*

#### **12h14 - CO\_03**

##### **TIA1, un nouvel acteur des pathologies hépatiques non-alcooliques et du carcinome hépatocellulaire**

*D. Dolicka, S. Zahoran, M. Correia De Sousa, M. Gjorgjieva, C. Sempoux, M. Fournier, C. Maeder, M. Collart, M. Foti, C. Sobolewski\* (Genève, Lausanne)*

#### **12h26 - CO\_04**

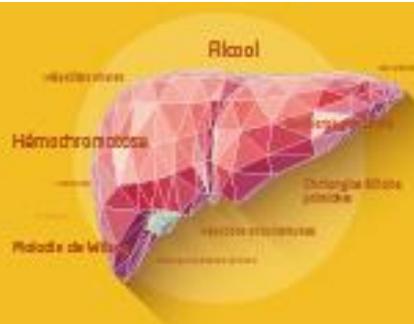
##### **Rôle de FAT10/ UBD lors du développement de la NASH, impact sur l'activité de PPAR $\alpha$**

*L. Clavreul\* (Lille)*

#### **12h38 - CO\_05**

##### **La déficience en Apolipoprotéine F est associée à une prise de poids et une hyperglycémie chez des souris nourries par un régime hyperlipidique**

*V. Lienard\*, A. Deprince, N. Kloosterhuis, B. Van De Sluis, B. Staels, D. Eberle, J. Haas (Groningen, Lille)*



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Mercredi 5 octobre 2022 14h20 - 15h35

### *Communications Orales Session 1* *Stéatopathie métabolique et Alcool*

#### **14h20 - CO\_06**

**La voie CD44 dans les cellules myéloïdes est un facteur pathogénique clé dans le développement de la stéatohépatite alcoolique**

*D. Rousseau, S. Bonnafous, M. Bourinet, S. Patouraux, A. Gallerand, S. Ivanov, F. Soysouvanh, B. Bailly-Maitre, A. Tran, R. Anty, C. Luci, P. Gual\* (Nice)*

#### **14h32 - CO\_07**

**Une approche de modélisation pour estimer la morbidité et la mortalité hépatiques liées à l'alcool en France**

*C. Delacôte\*, L. Ntandja-Wandji, A. Louvet, P. Bauvin, G. Lassailly, M. Ningarhari, S. Dharancy, A. Bruandet, G. Clément, X. Lenne, P. Mathurin, S. Deuffic-Burban (Lille, Paris)*

#### **14h44 - CO\_08**

**Validation du MACK-3 pour le diagnostic non invasif de la NASH fibrosante : une étude multicentrique internationale de 1 924 patients**

*C. Canivet\*, M. Zheng, K. Chuah, C. Costentin, L. Adams, M. Eslam, E. Bugianesi, J. Dufour, S. Francque, H. Yki-Järvinen, J. Boursier (Angers, Antwerp, Bern, Grenoble, Helsinki, Kuala-Lumpur, Perth, Sydney, Turin, Wenzhou)*

#### **14h56 - CO\_09**

**Évaluation de l'utilisation de biomarqueurs, d'imagerie, et de la sécurité d'emploi dans une cohorte de patients atteints de cirrhose compensée liée à la NASH traités par resmetirom, un agoniste du récepteur bêta des hormones thyroïdiennes, pendant 52 semaines**

*V. Ratziu\*, S. Harrison, K. Kowdley, R. Taub, N. Alkhouri, G. Neff (Conshohocken, Philadelphie, États-Unis, Paris, San Antonio, Sarasota, Seattle, Tucson, Arizona, États-Unis)*

#### **15h08 - CO\_10**

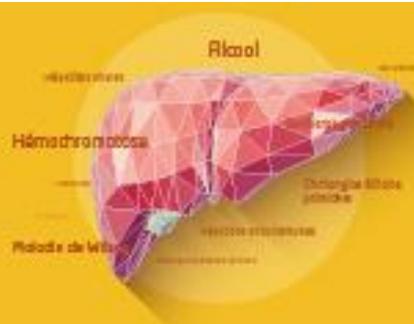
**Comparaison prospective des scores FAST, MAST, MEFIB, NFS, et FIB-4 pour le diagnostic de NASH fibrosante chez des patients diabétiques de type 2**

*L. Castera\*, P. Garteiser, C. Laouenan, T. Vidal-Trecan, A. Vallet-Pichard, P. Manchon, V. Paradis, S. Czernichow, D. Roulot, E. Larter, S. Pol, P. Bedossa, J. Correas, D. Valla, J. Gautier, B. Van Beers (Bobigny, Clichy, Paris)*

#### **15h20 - CO\_11**

**Des critères simples de tests de fibrose hépatique discriminent leur fiabilité diagnostique de 0 à 100%**

*P. Calès\*, C. Canivet, A. Lannes, F. Oberti, I. Fouchard, C. Costentin, V. De Ledinghen, J. Boursier (Angers, Bordeaux, Grenoble)*



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Mercredi 5 octobre 2022 17h35 - 18h50

### Communications Orales Session 2 Maladies rares

#### 17h35 - CO\_12

**Réponse biologique à l'acide ursodésoxycholique au cours de la cholangite biliaire primitive : faut-il normaliser les tests hépatiques ?**

C. Corpechot\*, S. Lemoinne, B. Hansen, G. Hirschfield, A. Gulamhusein, A. Montano-Loza, E. Lytvyak, C. Schramm, A. Parès, I. Olivas, J. Eaton, ..., J. Dumortier, G. Pageaux, V. De Lédinghen, O. Chazouillères, F. Carrat (Paris, Toronto, Edmonton, Hamburg, Barcelona, Rochester, Lyon, Montpellier, Bordeaux)

#### 17h47 - CO\_13

**Performances de l'élastométrie splénique pour estimer le risque de varices œsophagiennes nécessitant un traitement chez les patients atteints d'une maladie vasculaire porto-sinusoidale**

L. Moga\*, L. Elkrief, M. Lazareth, V. Paradis, F. Durand, A. Plessier, A. Payancé, L. Castera, P. Rautou (Clichy, Lyon, Saint-Denis, Tours)

#### 17h59 - CO\_14

**Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome et endoscopie interventionnelle**

G. Salin\*, C. Corpechot, S. Ouazana, C. Dong, S. Lemoinne, K. Ben Belkacem, U. Chaput, O. Chazouillères, J. Kirchengesner, M. Camus (Paris)

#### 18h11 - CO\_15

**La guérison de l'infection virale C réduit les hospitalisations des patients « psychiatriques » (BaroC Psy 2015-2018)**

B. Rolland, N. Hallouche, O. Lada, P. Rabiéga, F. Fouad, E. Benabadji, S. Pol\* (Boulogne Billancourt, Courbevoie, Lyon, Paris)

#### 18h23 - CO\_16

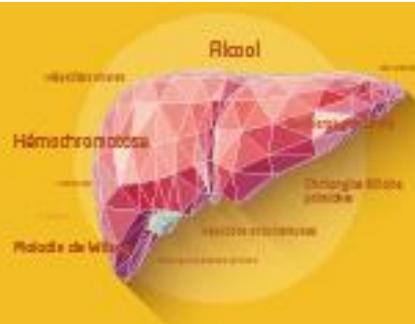
**Observatoire français de l'échinococcose kystique, OFREKYS : premières données chez 90 patients**

S. Bresson-Hadni\*, C. Barrera, L. Bohard, N. Tissot, A. Doussot, C. Turco, E. Brumpt, P. Calame, F. Demonmerot, M. Wallon, J. Knapp, L. Millon (Besançon, Lyon)

#### 18h35 - CO\_17

**Un approche innovatif : la métagénomique clinique pour le diagnostic des maladies hépatiques non élucidées**

A. Sessa\*, C. Rodriguez, J. Calderaro, S. Fourati, G. Amadeo, J. Pawlotsky, V. Leroy (Créteil)



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Jeudi 6 octobre 2022 08h00 - 09h15

### Communications Orales Session 3 Hépatites

#### 08h00 - CO\_18

**Étude transversale de l'ARN du VHB sérique et de l'HBcrAg dans une cohorte prospective en vie réelle de 1500 patients atteints d'hépatite B chronique (CHB)**

B. Testoni\*, F. Zoulim, C. Newsom, M. Plissonnier, A. Loglio, C. Scholtès, F. Facchetti, M. Subic-Levrero, F. Villeret, F. Berby, S. Thevenon, M. Heil, A. Hamilton, M. Levrero, A. Craxi, L. Pietro (Lyon, Milan, Palermo, Pleasanton)

#### 08h12 - CO\_19

**Le Fatty Liver Index (FLI) est associé à la mortalité toutes causes et hépatique chez les patients traités pour une hépatite B chronique (Cohorte ANRS CO22 HEPATHER)**

P. Hermabessière\*, M. Chalouni, M. Bourlière, P. Nahon, F. Teoul, C. Lusivika Nzinga, H. Fontaine, S. Pol, F. Carrat, L. Wittkop, V. De Ledinghen (Bordeaux, Paris)

#### 08h24 - CO\_20

**Efficacité et tolérance d'un traitement par bulevirtide dans la vraie vie : résultats intermédiaires de la cohorte ANRS HD EP01 BuleDelta**

H. Fontaine\*, C. Fougerou-Leurent, D. Roulot, E. Gordien, C. Scholtès, S. Metivier, V. De Ledinghen, V. Ratziu, P. Mathurin, V. Loustaud-Ratti, V. Leroy, C. Birklé, E. Le Pabic, C. Tual, V. Petrov-Sanchez, F. Zoulim (Bobigny, Bordeaux, Créteil, Lille, Limoges, Lyon, Paris, Rennes, Toulouse)

#### 08h36 - CO\_21

**La pratique d'une sérologie VHD réflexe chez tout patient AgHBs positif améliore la prise en charge de l'infection Delta**

S. Brichler\*, D. Roulot, S. Dziri, A. Gerber, F. Le Gal, H. Delagrèverie, C. Alloui, E. Gordien (Bobigny)

#### 08h48 - CO\_22

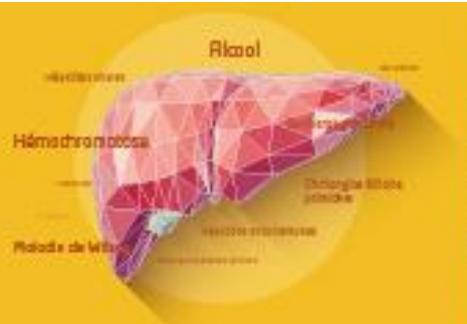
**Traitement de l'hépatite à virus Delta par Bulevirtide en vie réelle. Résultats à deux ans du programme français multicentrique d'accès précoce**

V. De Ledinghen\*, P. Hermabessière, S. Métivier, E. Bardou-Jacquet, M. Hilleret, V. Loustaud-Ratti, N. Ganne-Carrié, L. Alric, I. Fouchard, T. Asselah, L. D'Alteroche, B. Roche, F. Zoulim, A. Gervais, H. Fontaine, J. Foucher (Angers, Avicenne, Bordeaux, Clichy, Grenoble, Limoges, Lyon, Paris, Rennes, Toulouse, Tours, Villejuif)

#### 09h00 - CO\_23

**Correlation entre l'ARN du VHB circulant et l'activité transcriptionnelle de l'ADN circulaire fermé de manière covalente (ADNccc) intrahépatique chez des patients atteints d'hépatite B chronique (CHB) non traités et traités par NUC**

B. Testoni\*, C. Scholtès, M. Plissonnier, F. Berby, F. Facchetti, F. Villeret, A. Loglio, B. Scott, A. Hamilton, M. Heil, P. Lampertico, M. Levrero, F. Zoulim (Lyon, Milan, Pleasanton)



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Jeudi 6 octobre 2022 11h00 - 12h30

### *Session de Recherche Fondamentale et translationnelle 2*

**11h30 - CO\_24**

**Impact de la protéine des jonctions serrées JAM-A en physiopathologie hépatobiliaire chez la souris**

*G. Merlen\*, T. Tordjmann (Orsay)*

**11h42 - CO\_25**

**Coopération oncogénique entre FGF19 et MYC dans le carcinome hépatocellulaire**

*J. Ursic-Bedoya, G. Desandre\*, C. Chavey, B. Riviere, E. Assenat, U. Hibner, D. Gregoire (Montpellier)*

**11h54 - CO\_26**

**Rôle des vésicules extracellulaires dans le remodelage du microenvironnement tumoral des carcinomes hépatocellulaires mutés pour la  $\beta$ -caténine**

*C. Dantzer, A. Brunel, J. Blanc, M. Verdier Sage, B. Besette, V. Moreau, C. Billottet\* (Bordeaux, Limoges)*

**12h06 - CO\_27**

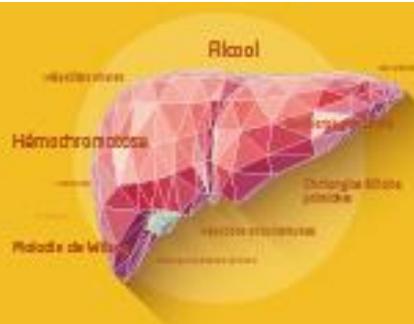
**Délétion de l'ogt hépatocytaire à l'âge adulte: un modèle inductible et spontané de fibrose hépatique avancée**

*L. Parlati\*, F. Benhamed, M. Regnier, M. Montabard, T. Issad, C. Postic (Paris)*

**12h18 - CO\_28**

**Caractérisation de l'ARN du virus de l'hépatite B circulant chez les patients atteints d'hépatite B chronique (CHB)**

*D. Kim\*, D. Bousquet, M. Plissonnier, A. Paturel, H. Tak, F. Berby, I. Bordes, A. Hamilton, M. Heil, M. Levrero, B. Testoni, F. Zoulim (Lyon, Pleasanton)*



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Jeudi 6 octobre 2022 17h30 - 18h30

### Communications Orales Session 4

#### CHC

##### 17h30 - CO\_29

**Etude de phase 3 randomisée, en double aveugle, du durvalumab versus placebo en association avec la gemcitabine et cisplatine dans les cancers des voies biliaires avancés: TOPAZ-1**

M. Bouattour\*, J. Valle, T. Okusaka, S. Qin, A. He, L. Chen, A. Vogel, M. Lee, J. Kim, B. Tan, A. Avallone, J. Cundom, T. Suksombooncharoen, J. Wang\*, G. Cohen, D. Oh (Buenos Aires, Chiang Mai, Clichy, Gaithersburg, Hannover, Manchester, Nanjing, Naples, Seoul, St. Louis, Taiwan, Tokyo, Washington)

##### 17h42 - CO\_30

**Mutations du promoteur TERT identifiées par ddPCR sur des échantillons FFPE : un marqueur moléculaire d'entrée dans la carcinogenèse hépatique**

A. Beaufrère\*, S. Paisley, I. Ba, S. Laouirem, V. Priori, F. Cauchy, M. Lesurtel, J. Calderaro, C. Kannengiesser, V. Paradis (Clichy, Créteil, Paris)

##### 17h54 - CO\_31

**Les critères de Baveno VI et VII ne permettent pas d'éliminer la présence d'hypertension portale cliniquement significative en cas de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose**

B. Champion\*, A. Demory, E. Larrey, M. Wagner, M. Rudler, L. Blaise, N. Ganne-Carrié, D. Thabut, M. Allaire (Bobigny, Paris)

##### 18h06 - CO\_32

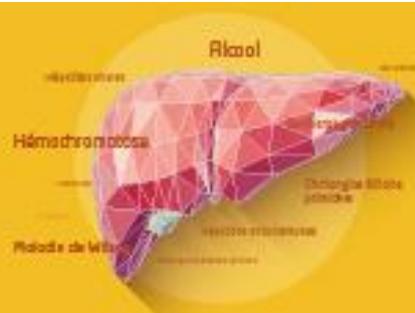
**La variation précoce de l'AFP sérique prédit le pronostic des patients avec carcinome hépatocellulaire avancé traités par atezolizumab/bevacizumab**

C. Campani\*, J. Bamba-Funck, B. Champion, S. Sidali, L. Blaise, N. Ganne-Carrié, A. Demory, O. Sutter, E. Larrey, M. Evain, H. Ghannouchi, M. Wagner, F. Marra, A. Sutton, M. Allaire, J. Nault (Florence, Paris)

##### 18h18 - CO\_33

**Risques de carcinome hépatocellulaire chez les patients avec un diabète de type 2 : une étude Nationale Française pour 2011-2020**

L. Parlati\*, S. Bouam, M. Schwarzingler, H. Fontaine, A. Vallet-Pichard, M. Corouge, L. Lair-Mehiri, P. Sogni, N. Ganne, S. Pol, V. Mallet (Paris)



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Vendredi 7 octobre 2022 09h00 - 10h15

### Communications Orales Session 5

#### Cirrhose, HTP et Transplantation Hépatique

##### 09h00 - CO\_34

**Un TIPS de sauvetage doit toujours être envisagé dès lors qu'un tamponnement est mis en place pour hémorragie en lien avec une hypertension portale (HHTP) : résultats sur deux cohortes multicentriques internationales de 3019 patients cirrhotiques**

J. Cervoni\*, D. Thabut, V. Hernández-Gea, D. Weil, B. Procopet, A. Pauwels, G. Silva-Junior, R. Bañares, A. Krag, W. Laleman, M. Rudler, C. Bureau, J. Bosch, J. Garcia Pagan, V. Di Martino (Barcelone, Bern, Besançon, Cluj-Napoca, Gonesse, Louvain, Odense, Paris, Toulouse)

##### 09h12 - CO\_35

**Les biomarqueurs hépatocytaires permettent d'identifier les malades atteints de cirrhose liée à l'alcool Child-Pugh A à haut-risque d'évènements hépatiques à 2 ans : une étude ancillaire de la cohorte prospective multicentrique CIRRAL**

L. Elkrief\*, N. Ganne-Carrié, H. Manceau, M. Tanguy, N. Barget, C. Chaffaut, S. Valainathan, A. Louvet, V. Paradis, M. Ziol, F. Dujardin, A. Riescher, K. Peoc'H, T. Poynard, S. Chevret, P. Rautou (Avicenne, Bobigny, Clichy, Lille, Paris, Tours)

##### 09h24 - CO\_36

**La suspension du mycophénolate mofétil augmente la réponse vaccinale du SARS-CoV-2 chez les greffés hépatiques**

L. Meunier\*, E. Malezieux, J. Ursic-Bedoya, S. Faure, M. Echenne, A. Debourdeau, M. Meszaros, G. Pageaux (Montpellier)

##### 09h36 - CO\_37

**Facteurs prédictifs de réponse vaccinale contre la COVID en transplantation hépatique**

I. Kounis\*, B. Roche, L. Duhaut, E. Poli, E. De Martin, R. Sobesky, G. Pittau, O. Ciacio, J. Duclos Vallée, D. Samuel, C. Feray, A. Coilly (Villejuif)

##### 09h48 - CO\_38

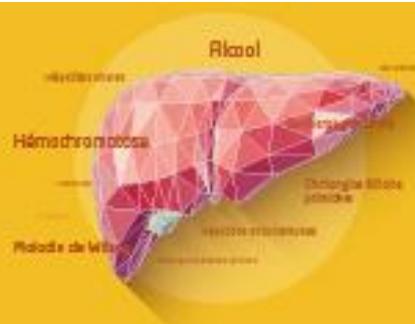
**Nirmatrelvir/ritonavir : efficacité, sécurité et suivi thérapeutique pharmacologique ambulatoire dans une cohorte de patients transplantés hépatiques**

B. Giguet\*, C. Tron, C. Rayer, C. Jezequel, A. Chebaro, F. Robin, C. Camus, E. Bardou Jacquet, P. Houssel Debry, F. Lemaitre (Rennes)

##### 10h00 - CO\_39

**Mortalité à long terme après transplantation hépatique dans l'ère de l'immunosuppression moderne. Résultats préliminaires d'une cohorte nationale française**

F. Charpy, M. Meszaros\*, L. Gamon, S. Dharancy, A. Del Bello, L. Meunier, J. Ursic Bedoya, S. Faure, T. Antonini, J. Dumortier, N. Molinari, G. Pageaux (Lille, Lyon, Montpellier, Toulouse)



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Vendredi 7 octobre 2022 14h30 - 15h30

### Communications Orales Session 6

#### CHC

##### 14h30 - CO\_40

**Les scores PAGE-B et FIB-4 prédisent la survenue du CHC au cours de l'hépatite B : une étude de cohorte française**

*G. Boillet\*, M. Chalouni, C. Lusivika, F. Teoule, H. Fontaine, P. Nahon, M. Bourliere, S. Pol, F. Carrat, V. De Ledinghen, L. Wittkop (Bordeaux, Marseille, Paris)*

##### 14h42 - CO\_41

**(BREGO) Essai randomisé de phase II évaluant l'association du régorafénib au m-GEMOX chez des patients atteints d'un cancer avancé des voies biliaires. Résultats finaux et analyses ancillaires**

*E. Assenat\*, J. Blanc, M. Bouattour, L. Gauthier, Y. Touchefeu, F. Portales, C. Borg, N. Fares, L. Mineur, T. Mazard (Avignon, Besançon, Bordeaux, Clichy-La-Garenne, Montpellier, Nantes, Toulouse)*

##### 14h54 - CO\_42

**Risque de cancer hépatocellulaire chez les patients avec un trouble d'usage d'alcool en France : étude de cohorte Nationale pour 2012-2021**

*L. Parlati\*, S. Bouam, M. Schwarzingger, H. Fontaine, A. Vallet-Pichard, M. Corouge, L. Lair-Mehiri, P. Sogni, N. Ganne, S. Pol, V. Mallet (Paris)*

##### 15h06 - CO\_43

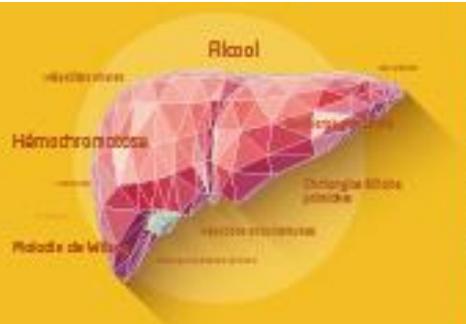
**Bénéfice sur la mortalité spécifique par cancer et la mortalité globale d'un dépistage personnalisé du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose : approche par modélisation**

*M. Ningarhari\*, A. Mourad, C. Delacote, L. Ntandja-Wandji, G. Lassailly, A. Louvet, S. Dharancy, P. Mathurin, S. Deuffic-Burban (Lille)*

##### 15h18 - CO\_44

**Incidence, diagnostics et devenir des nodules hépatiques non CHC détectés au cours des programmes de dépistage chez les patients avec cirrhose**

*P. Nahon\*, R. Layese, C. Chaffaut, N. Ganne-Carrié, E. Audureau (Bobigny, Créteil, Paris)*



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_01

### Vps34, un nouveau gardien de l'homéostasie énergétique et de l'intégrité tissulaire hépatique

J. Mérian, G. Combes, C. Bergoglio, B. Bilanges, T. Duparc, J. Guillermet-Guibert, B. Vanhaesebroeck, C. Moro, L. Martinez, S. Najib\* (Londres, Toulouse)

**Introduction :** L'autophagie est un processus vésiculaire qui permet de dégrader et recycler les protéines et les organites défectueux afin de maintenir l'homéostasie énergétique de la cellule. Elle est dérégulée au cours des maladies chroniques du foie allant de la simple stéatose jusqu'au carcinome hépatocellulaire. Vps34, la PI3-kinase de classe III, joue un rôle majeur dans les étapes d'initiation et de la maturation de ce processus. Cependant le rôle spécifique de cette kinase dans l'homéostasie énergétique, la fonction hépatique et les maladies du foie reste peu connu.

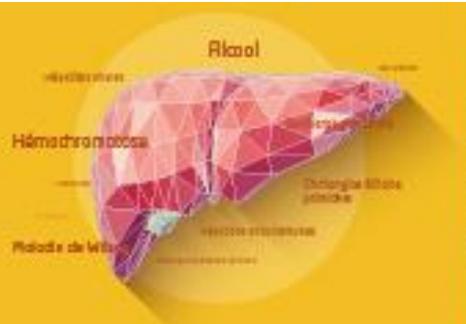
**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Nous avons généré un modèle murin original dans lequel une version inactive de Vps34 est spécifiquement exprimée dans les hépatocytes. Ce modèle a été caractérisé chez des souris âgées de 8 semaines nourries ou à jeun et le rôle de Vps34 dans la flexibilité métabolique et le métabolisme hépatique a été déterminé. Ainsi, des études histologiques, des dosages biochimiques et des tests métaboliques ont été réalisés. Les mécanismes moléculaires impliqués dans les phénotypes observés ont été analysés par mesure de l'expression d'ARNm par qPCR, et de protéines par western blot et immunofluorescence.

**Résultats :** Comme attendu, l'inactivation hépatique de Vps34 induit un défaut en autophagie dans le foie. Nous montrons qu'à 8 semaines d'âge, les souris Vps34 mutées ne développent pas de stéatose hépatique mais présentent une hépato-splénomégalie, une inflammation et une fibrose hépatiques ainsi qu'une hypercholestérolémie. De plus, la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline sont altérées chez ces animaux. De manière intéressante, l'inactivation hépatique de Vps34 dérégule également la flexibilité métabolique en altérant la réponse adaptative au jeûne. En effet, la stéatose hépatique physiologique induite par le jeûne est significativement atténuée chez les souris mutées alors que la néoglucogenèse et la cétogenèse hépatiques sont élevées en comparaison avec les souris sauvages. Nous montrons que ces défauts d'adaptation au jeûne sont dus à des mécanismes impliquant le catabolisme lipidique et la fonction mitochondriale.

**Conclusion :** Nos résultats montrent que l'activité kinase de Vps34 joue un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie énergétique et la protection contre l'inflammation et la fibrose hépatiques. Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer le potentiel thérapeutique de cette kinase dans le cadre de maladies du foie.

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

**Remerciements :** A la région Occitanie pour le financement des travaux de thèse de J.M



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_02

### MET et MYC coopèrent pour initier l'hépatocarcinogénèse avec des caractéristiques moléculaires et des vulnérabilités distinctes

C. Sequera\*, M. Grattarola, A. Holczbauer, A. Docbric, K. Wangensteen, F. Maina (Marseille, Philadelphia)

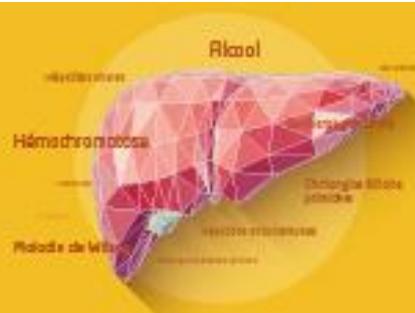
**Introduction :** L'hétérogénéité des Carcinomes Hépatocellulaires (CHC) et leur résistance aux drogues en clinique sont à la base de l'échec des traitements actuels<sup>1</sup>. Dépasser ces contraintes nécessite de trouver de nouvelles stratifications et combinaisons thérapeutiques qui soient plus avantageuses et efficaces contre le CHC, troisième cause de mortalité par cancer<sup>2</sup>. Nous avons mis en évidence l'existence d'un sous-groupe de patients surexprimant MYC et MET, et nous proposons des nouveaux traitements combinatoires assurant des effets cytotoxiques aux cellules CHCs.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** L'expression de MYC et MET a été analysée dans des données de RNA-seq de différentes cohortes de patients CHC. Nous avons testé la capacité de MYC et MET à coopérer pour induire CHC à l'aide d'une approche de transfection des hépatocytes in vivo par injection « hydrodynamique » dans la veine de la queue<sup>3</sup> dans un modèle génétique murin prédisposé à développer CHC, en coopération avec d'autres altérations<sup>4</sup>. Des études de survie cellulaire, biochimie et IF ont été réalisés pour évaluer les effets de combinaisons spécifiques de médicaments et pour distinguer les effets cytostatiques et cytotoxiques.

**Résultats :** Une analyse de l'expression de MYC et MET dans 5 cohortes de patients CHC a révélé l'existence d'un sous-groupe Mychigh/Methigh, représentant entre 3% à 57% des patients (selon la cohorte), caractérisé par une survie significativement inférieure à celle des autres patients. Cette observation clinique nous a amenés à tester fonctionnellement si MYC et MET agissent en synergie pour induire la formation de CHC. Nos résultats montrent qu'une expression accrue simultanée de MYC et MET dans les hépatocytes est suffisante pour induire des CHC, même en l'absence de lésions préexistantes associées à un état pathologique chronique. L'analyse par immunofluorescence et RT-qPCR de ces tumeurs murines Mychigh/Methigh révèle des caractéristiques moléculaires distinctes par rapport aux tumeurs Myclow/Methigh, par exemple une prolifération surélevée, un phénotype plus mésenchymateux et une diminution des marqueurs classiques de CHC (Afp, Spp1, Gpc3). De façon très intéressante, les tumeurs Mychigh/Methigh subissent aussi un remodelage du microenvironnement par les cellules immunitaires, avec une augmentation de l'expression de: 1) co-inhibiteurs (Ctla-4 et Lag3) ; 2) co-stimulateur (Icosl). Nous avons identifié des traitements combinatoires permettant de conférer une vulnérabilité des cellules CHC autrement résistantes aux inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinases utilisés en clinique.

**Conclusion :** Ces résultats mettent en évidence un sous-groupe de CHC MYChigh/METHigh, une coopérativité fonctionnelle entre MYC et MET dans la tumorigénèse du foie et la pertinence d'explorer des immunomodulateurs anti-CTLA4/LAG3 pour certains sous-groupes de patients. Les nouvelles combinaisons de médicaments identifiées se révèlent comme un choix thérapeutique potentiellement efficace à explorer davantage.

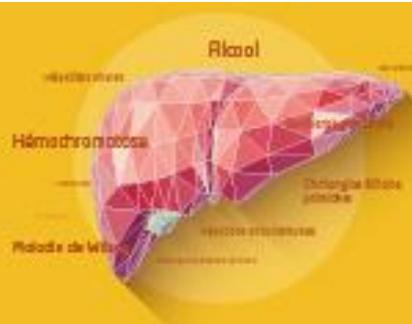
L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

**Remerciements** : Les données de RNA-Seq et données cliniques des patients de CHC des différentes cohortes sont accessibles publiquement. Ce travail a été financé par la Fondation de France, la Fondation de la Recherche Médicale, GEFLUC - Les Entreprises contre le Cancer, et avec le soutien financier de l'ITMO Cancer d'Aviesan dans le cadre de la stratégie de lutte contre le cancer 2021-2030 et de l'INCa, sur des fonds administrés par l'Inserm, et le Cancéropôle PACA projet Emérgence-ICI (Institut Cancer et Immunologie).

**Références** : 1-Craig AJ, von Felden J, Garcia-Lezana T, Sarcognato S, Villanueva A. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;17(3):139-152. PMID: 31792430.  
2- WHO, Globocan 2020 5(<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>)  
3-Kieckhaefer JE, Maina F, Wells RG, Wangenstein KJ. Liver Cancer Gene Discovery Using Gene Targeting, Sleeping Beauty, and CRISPR/Cas9. *Semin Liver Dis*. 2019 May;39(2):261-274. PMID: 30912094.  
4-Fan Y, Bazai SK, Daian F, Arechederra M, Richelme S, Temiz NA, Yim A, Habermann BH, Dono R, Largaespada DA, Maina F. Evaluating the landscape of gene cooperativity with receptor tyrosine kinases in liver tumorigenesis using transposon-mediated mutagenesis. *J Hepatol*. 70(3): 470-482 (2019). PMID: 30529386.



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_03

### TIA1, un nouvel acteur des pathologies hépatiques non-alcooliques et du carcinome hépatocellulaire

D. Dolicka, S. Zahoran, M. Correia De Sousa, M. Gjorgjieva, C. Sempoux, M. Fournier, C. Maeder, M. Collart, M. Foti, C. Sobolewski\* (Genève, Lausanne)

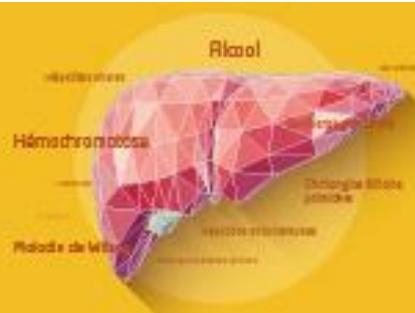
**Introduction :** Les AUBPs (Adenylate-Uridylate-rich elements binding proteins) jouent un rôle clé dans la régulation génique post-transcriptionnelle et sont impliqués dans le développement de nombreuses pathologies chroniques et cancéreuses. Notamment, la protéine TIA1 (T-cell-restricted intracellular antigen-1) contrôle la traduction des ARNm par un processus impliquant leur séquestration dans des compartiments cellulaires appelés granules de stress (GS). Ce projet a montré l'importance de cette protéine dans les pathologies hépatiques chroniques non-alcooliques (NAFLD) et le carcinome hépatocellulaire (CHC).

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** L'expression de TIA1 a été mesurée dans des CHC de patients ainsi que dans des modèles humains et murins de NAFLD et de CHC. L'impact de la diminution de l'expression de TIA1 a été étudié in vivo dans un modèle murin de stéatohépatite induit par une diète déficiente en choline et méthionine (MCD) et un modèle de carcinogenèse hépatique spontanée (souris LPTENKO). La fonction de TIA1 dans la stéatose et la carcinogenèse a été étudié in vitro sur des lignées cellulaires hépatiques cancéreuses. Une analyse du transcriptome de ces cellules a permis d'identifier les cibles de TIA1.

**Résultats :** L'expression protéique de TIA1 est diminuée dans le carcinome hépatocellulaire. Cet effet corrèle avec l'augmentation de l'expression de plusieurs microARNs dans le CHC qui régulent directement l'expression de TIA1 (e.g., miR-487a-3p). La diminution de l'expression de TIA1 in vivo aggrave la stéatose induite par la diète MCD et augmente le nombre de tumeurs chez les souris LPTENKO. Le volume des tumeurs n'est pas affecté par la perte de TIA1, suggérant ainsi un lien entre TIA1 et l'initiation tumorale. Nos résultats in vitro confirment l'impact de TIA1 sur la stéatose hépatique mais montre que TIA1 peut promouvoir la prolifération et la migration des cellules hépatiques cancéreuses, suggérant ainsi une double fonction de TIA1 dans la carcinogenèse hépatique. Par ailleurs, la protéine TIA1 contribue à la formation de granules de stress dans les cellules hépatiques cancéreuses exposées à du sorafenib, et pourrait donc jouer un rôle dans la résistance à ce traitement. Enfin, l'analyse du transcriptome de cellules cancéreuses hépatiques mais aussi de tumeurs avec une diminution de l'expression de TIA1, montre que cette protéine contrôle l'expression d'un vaste réseau d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeur.

**Conclusion :** Dans l'ensemble, nos résultats indiquent que TIA1 joue un rôle majeur dans le NAFLD et le CHC en contrôlant la traduction de nombreux ARNm impliqués dans ces pathologies. Plus largement, cette étude souligne l'importance d'une meilleure compréhension de la régulation génique post-transcriptionnelle médiée par les AUBPs, qui pourrait offrir de nouvelles pistes thérapeutiques et/ou diagnostiques.

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



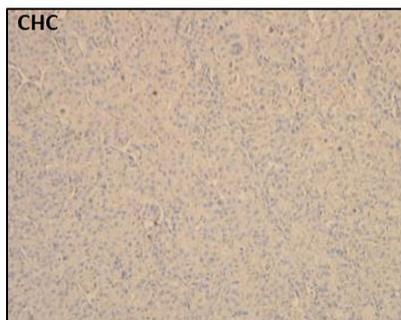
## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

**Remerciements :** Le projet a été financé par la ligue genevoise contre le cancer (subside 1711 et 1514), le Fond National Suisse (FNS: 320030-200530) et la Fondation Suisse de Recherche sur le Cancer (KFS-4094-02-2017)

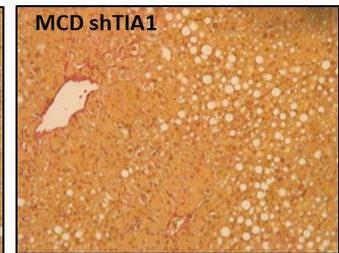
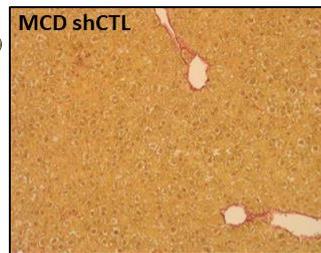
**Références :** Dobrochna Dolicka, Szabolcs Zahoran, Marta Correia de Sousa, Monika Gjorgjieva, Christine Sempoux, Margot Fournier, Christine Maeder, Martine A Collart, Michelangelo Foti and Cyril Sobolewski\*. TIA1 loss exacerbates fatty liver disease but exerts a dual role in hepatocarcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 27;14(7):1704. doi: 10.3390/cancers14071704.

\*: Corresponding author.

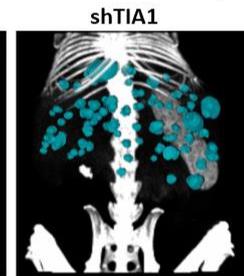
### A. Marquage de TIA1 chez les patients atteints de CHC (Immunohistochimie)



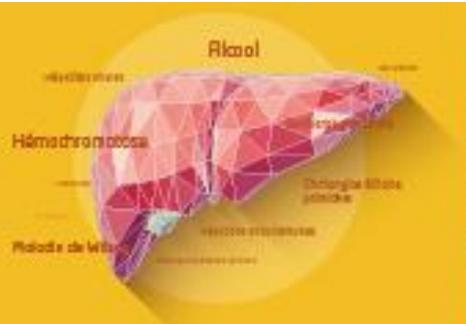
### B. Impact de la diminution de TIA1 in vivo sur la stéatose/fibrose induite par une diète déficiente en choline et methionine (MCD)



### C. Impact de la diminution de TIA1 sur la carcinogénèse hépatique (modèle LP TENKO: reconstruction 3D des tumeurs CT-Scan)







## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_05

### La déficience en Apolipoprotéine F est associée à une prise de poids et une hyperglycémie chez des souris nourries par un régime hyperlipidique

V. Lienard\*, A. Deprince, N. Kloosterhuis, B. Van De Sluis, B. Staels, D. Eberle, J. Haas (Groningen, Lille)

**Introduction** : La NAFLD est la maladie hépatique la plus fréquente dans les pays développés, et les mécanismes pathologiques sont mal connus. Nous avons identifié l'Apolipoprotéine F (ApoF) comme un des gènes dont l'expression hépatique est la plus inversement corrélée à la stéatose chez des patients obèses, et son expression est réduite de moitié chez les patients atteints de NASH. Ici, notre objectif est d'évaluer les effets de la déficience en ApoF sur le métabolisme glucido-lipidique et énergétique dans un contexte d'obésité et de NAFLD induite par un régime hyperlipidique.

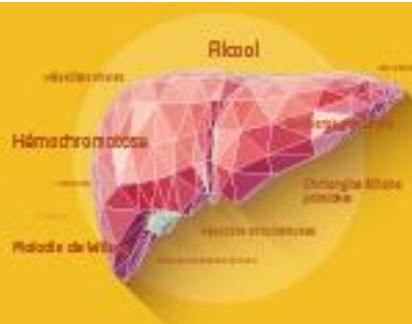
**Patients et méthodes ou matériels et méthodes** : Des souris déficientes pour l'ApoF (appelées ApoF-KO) ont été créées et comparées à des souris contrôles (WT). Les souris ont été soumises soit à un régime standard, soit à un régime enrichi en graisse, en sucrose et en cholestérol (régime HFSC) durant 20 semaines. Le poids corporel et les paramètres métaboliques plasmatiques ont été suivis au cours du temps. Une analyse transcriptomique sans a priori (RNAseq) ou ciblée (RT-qPCR) a été réalisée sur les ARN hépatiques.

**Résultats** : Sous régime standard, nous n'avons pas observé de différences de poids corporel ou de lipides plasmatiques entre les souris ApoF-KO et WT. Cependant, sous régime obésogène HFSC, les souris ApoF-KO présentaient une augmentation du poids corporel, de la glycémie et du cholestérol plasmatique par rapport aux souris contrôles (respectivement +13% ( $p=0,005$ ), +29% ( $p=0,01$ ) et +41% ( $p=0,1$ ) à la semaine 20). Aucune différence n'était observée concernant le contenu en lipides hépatiques entre les groupes. Néanmoins, notre analyse du transcriptome hépatique a révélé une dérégulation de l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme des lipides, la chaîne respiratoire mitochondriale, l'inflammation et la fibrose.

**Conclusion** : Nos résultats indiquent que la déficience en ApoF contribue au développement de l'obésité et des complications systémiques associées dans un contexte de nutrition hyperlipidique, suggérant que l'ApoF est un acteur clé de l'homéostasie énergétique et du métabolisme glucido-lipidique.

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

**Remerciements** : Les auteurs tiennent à remercier Dr. Bart van de Sluis et Niels Kloosterhuis pour le développement de la lignée murine ApoF-KO. Ce travail a été soutenu par l'EDBSL (FRM : FDT202001010946), le Precision Health Graduate Programme, la Société Française d'Hépatologie (AFEF, AAP2019), l'European Genomic Institute for Diabetes (ANR-10-LABX-0046), le RHU PreciNASH (ANR-16-RHHS-0006), et le DeCode NASH (ANR-20-CE14-0034).



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_06

### La voie CD44 dans les cellules myéloïdes est un facteur pathogénique clé dans le développement de la stéatohépatite alcoolique

D. Rousseau, S. Bonnafous, M. Bourinet, S. Patouraux, A. Gallerand, S. Ivanov, F. Soysouvanh, B. Bailly-Maitre, A. Tran, R. Anty, C. Luci, P. Gual\* (Nice)

**Introduction :** Les hépatopathies alcooliques (ALD) sont les principales causes d'hépatopathies sévères en Europe et de morbi-mortalité. La stéatohépatite (ASH), forme progressive des ALD, ne dispose toujours pas de traitement pharmacologique. CD44, une glycoprotéine principalement exprimée dans les cellules immunitaires, a été impliquée dans de nombreuses maladies inflammatoires mais jamais étudiée dans un contexte d'ALD. Nous avons donc cherché la contribution de CD44 sur le développement de la stéatohépatite alcoolique dans des modèles murins et chez des patients présentant une ALD.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Le rôle de CD44 dans les maladies hépatiques chroniques associées à l'alcool a été évalué dans des souris invalidées pour Cd44 (Cd44KO) et des souris invalidées pour Cd44 spécifiquement dans les cellules myéloïde (Cd44myeloKO) soumises à a) un régime de Lieber-DeCarli enrichie en alcool pendant 10 jours suivie d'un « binge » d'éthanol (sacrifice 9h après) (Chronic plus binge ethanol : CPBE) et b) un régime de Lieber-DeCarli enrichie en alcool pendant 4 semaines. Le niveau d'expression hépatique de CD44 a été évalué chez des patients présentant une ALD diagnostiquée sur biopsies hépatiques (n=19).

**Résultats :** Chez la souris, l'ALD est associée à une augmentation hépatique de CD44 et à un changement des proportions des cellules myéloïdes sanguines en réponse au CPBE. L'absence systémique (Cd44KO) ou spécifique aux cellules myéloïdes (Cd44myeloKO) de CD44 diminue fortement la souffrance (ALAT) et l'inflammation hépatique (Tnf $\alpha$ , Ccl2, Cd62E) et la proportion des neutrophiles circulants. Bien que l'invalidation de CD44 augmente la myélopoïèse, le contingent de neutrophiles dans la moelle osseuse (MO) n'est pas altéré. Cette protection observée chez les souris Cd44myeloKO est aussi associée à une diminution de l'infiltration des monocytes inflammatoires et de l'activation des neutrophiles au niveau du foie. L'absence de CD44 dans les neutrophiles isolés de la MO, diminue l'expression des médiateurs inflammatoires (TNF $\alpha$  et CXCL1) en réponse au PMA mais augmente leur capacité à phagocyter des bactéries vivantes. Après une alimentation chronique à l'éthanol, les souris Cd44myeloKO sont aussi protégées de la stéatose hépatique qui semble due à une augmentation de la beta oxydation des acides gras (PPAR $\alpha$  et PGC1 $\alpha$ ). Chez les patients présentant une ALD, l'expression hépatique de CD44 est corrélée aux lésions hépatiques (ALAT) et à l'expression hépatique de marqueurs de l'inflammation (TNF $\alpha$ , OPN) et des macrophages (CD68).

**Conclusion :** Collectivement, ces données suggèrent un rôle important de la voie CD44 dans les cellules myéloïdes dans la pathogenèse de la stéatohépatite alcoolique, qui pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique

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



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_07

### Une approche de modélisation pour estimer la morbidité et la mortalité hépatiques liées à l'alcool en France

C. Delacôte\*, L. Ntandja-Wandji, A. Louvet, P. Bauvin, G. Lassailly, M. Ningarhari, S. Dharancy, A. Bruandet, G. Clément, X. Lenne, P. Mathurin, S. Deuffic-Burban (Lille, Paris)

**Introduction :** Connaître précisément l'histoire naturelle de la maladie du foie liée à l'alcool (MFLA) selon les différents profils de consommations permettrait de prédire la morbidité et la mortalité de la MFLA et ainsi mettre en place des politiques de santé destinées aux consommateurs à risque. Notre objectif était d'intégrer les données pertinentes sur l'histoire naturelle de la MFLA dans un modèle mathématique, intégrant nécessairement des estimations de l'incidence de la consommation à risque, qui a récemment été caractérisée, afin de prédire la morbi-mortalité liée à la MFLA en France.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Nous avons développé un modèle de Markov simulant la trajectoire de cohortes d'individus du moment où ils démarrent une consommation à risque (>20 g/j) jusqu'à leur décès. Il intègre les facteurs de risque connus comme associés à une progression de la MFLA (sexe, âge, quantité d'alcool, polymorphisme génétique). Les paramètres inconnus de progression sont rétro-calculés à partir des données de mortalité par cirrhose décompensée et carcinome hépatocellulaire (CHC) liés à l'alcool 2010-2018 fournies par les bases de données PMSI. Puis, la morbidité et la mortalité sont prédites jusqu'en 2026.

**Résultats :** Le modèle développé s'ajuste aux données de mortalité : 63 016 décès sont prédits entre 2010 et 2018 pour 62 934 observés dans les bases PMSI (Fig. A). La prédiction des décès correspond à la mortalité observée en fonction de la cause de décès (CHC ou décompensation) et du sexe (Fig. B), ainsi que de l'âge.

Entre 2010 et 2021, le nombre annuel de décès liés à une MFLA a diminué de 6%, passant de 7 100 à 6700. Cependant, alors que les décès par décompensation sont passés de 4 800 à 4 300 (-10%), les décès par CHC ont augmenté de 2 300 à 2 400 (+4%) (Fig. B). La plupart des décès MFLA surviennent chez les hommes : 3 sur 4 pour la décompensation et 9 sur 10 pour le CHC.

En 2021, selon le modèle, 80 000 Français ont une cirrhose liée à l'alcool dont 7 900 nouveaux cas. On compte environ 33 000 cirrhoses décompensées et 6 000 CHC. Les femmes représentent 30% des patients cirrhotiques. Par ailleurs, le modèle estime que la prévalence de l'hépatite alcoolique serait de 12% chez les consommateurs les plus à risque de MFLA (>50 g/j), et, comme attendu, augmenterait avec la sévérité de la fibrose. Elle varierait de 5% en l'absence de fibrose à 28% en cas de cirrhose compensée (F4).

La diminution de la consommation per capita d'alcool devrait conduire en 2026 à une diminution du nombre de cirrhoses (~70 000) et de décès hépatiques (6 400) par rapport à aujourd'hui (Fig A & B).

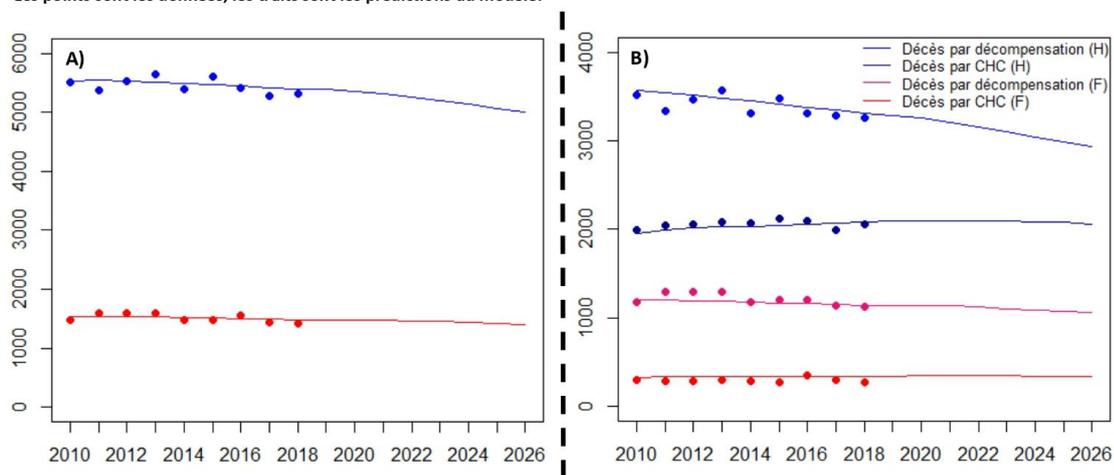
**Conclusion :** Le modèle prédit l'impact futur de la MFLA dans la population générale française, à partir de solides données épidémiologiques. Au-delà de prédire la mortalité hépatique, il prédit également le poids de la cirrhose et de ses complications. Il permettra de proposer de nouvelles politiques de santé ciblant les individus les plus à risque afin d'obtenir une nouvelle réduction du fardeau de la MFLA.

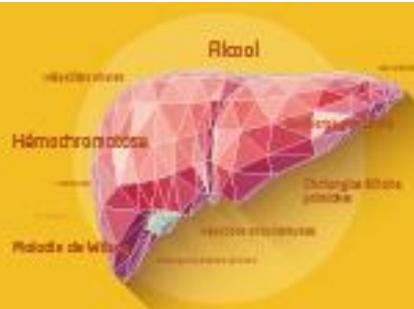
L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Nombre de décès annuels liés à la maladie du foie liée à l'alcool chez les hommes (en bleu) et les femmes (en rouge) : globalement (A) et par cause (B). Les points sont les données, les traits sont les prédictions du modèle.





## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_08

### Validation du MACK-3 pour le diagnostic non invasif de la NASH fibrosante : une étude multicentrique internationale de 1 924 patients

C. Canivet\*, M. Zheng, K. Chuah, C. Costentin, L. Adams, M. Eslam, E. Bugianesi, J. Dufour, S. Francque, H. Yki-Järvinen, J. Boursier (Angers, Antwerp, Bern, Grenoble, Helsinki, Kuala-Lumpur, Perth, Sydney, Turin, Wenzhou)

**Introduction :** Le développement des traitements dans la NASH est limité par un taux important de « screen failure » dans les essais thérapeutiques qui peut atteindre 60-80%. Une des principales raisons est l'absence de NASH fibrosante sur la biopsie initiale, un critère requis pour l'inclusion dans ces essais. Le MACK-3 est un test sanguin développé spécifiquement pour le diagnostic non-invasif de NASH fibrosante. L'objectif de ce travail était de valider les performances de ce test dans une large population multicentrique internationale.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** 1924 patients avec une NAFLD prouvée histologiquement et un bilan biologique permettant le calcul du MACK-3 et du FIB4 ont été inclus dans 10 centres (Asie, Australie, Europe). La NASH fibrosante était définie par la présence à l'histologie d'une NASH avec un score d'activité NAS $\geq$ 4 et un stade de fibrose F $\geq$ 2 (classification du NASH CRN). Les seuils du MACK-3 pour exclure ou affirmer la NASH fibrosante étaient respectivement 0,549 (1). Le FAST, un test non-invasif élastométrique de NASH fibrosante, était disponible dans un sous-groupe de 655 patients.

**Résultats :** L'AUC du MACK-3 pour le diagnostic de NASH fibrosante était significativement plus élevée que celle du FIB4 (AUC : 0,791 $\pm$ 0,012 vs 0,698 $\pm$ 0,015, p<0,001). La sensibilité du MACK-3 au seuil 0,135 était de 90,8%, et la spécificité au seuil 0,549 était de 86,4%. Les performances du MACK-3 n'étaient pas influencées par l'âge, le sexe, le diabète, ou l'IMC. Dans le sous-groupe de 655 patients, le FAST avait une AUC à 0,797 $\pm$ 0,017 versus 0,766 $\pm$ 0,019 pour le MACK-3 (p=0,033). Une combinaison séquentielle du MACK3 et du FAST permettait d'identifier un sous-groupe qui incluait 35% des patients (taux de positifs, voir Figure). 59% des patients avec une NASH fibrosante étaient inclus dans ce sous-groupe (sensibilité). Dans le sous-groupe, seulement 39% des patients n'avaient pas de NASH fibrosante (taux de screen failure). La combinaison séquentielle du FIB4 avec le MACK-3 ou le FAST était moins sensible pour la NASH fibrosante (33-37%), mais le taux de screen failure dans le sous-groupe sélectionné diminuait à seulement 30%.

**Conclusion :** Le MACK-3 est un test sanguin performant pour améliorer l'identification des patients candidats aux essais thérapeutiques dans la NASH.

#### Déclaration de conflit d'intérêt :

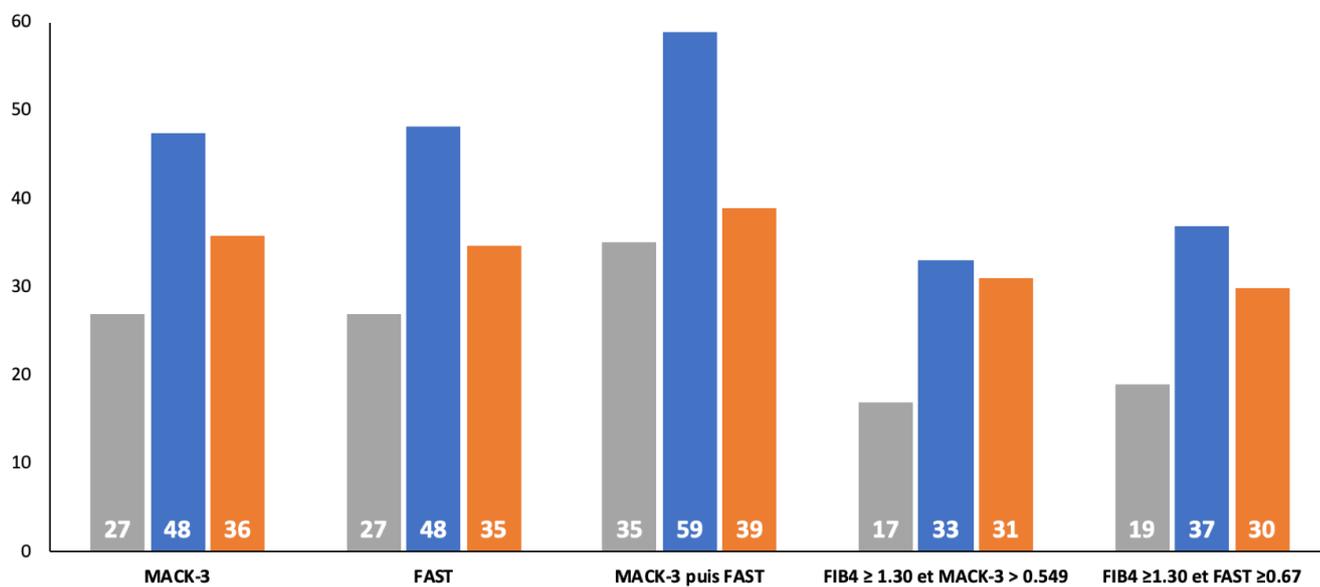
Jerome Boursier: research grants to his institution from EchoSens, consulting activity for EchoSens; Sven Francque: consulting activity for EchoSens

**Références :** J Boursier, R Anty, L Vonghia, V Moal, T Vanwolleghem, CM Canivet et al. Screening for therapeutic trials and treatment indication in clinical practice: MACK-3, a new blood test for the diagnosis of fibrotic NASH. Aliment Pharmacol Ther. 2018 May;47(10):1387-1396. doi: 10.1111/apt.14621



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

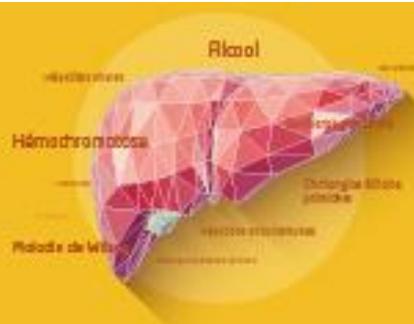
■ Positifs (%)   ■ Sensibilité (%)   ■ Screen failure (%)



Tests seuls

Combinaison séquentielle

Concordance



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_09

### Évaluation de l'utilisation de biomarqueurs, d'imagerie, et de la sécurité d'emploi dans une cohorte de patients atteints de cirrhose compensée liée à la NASH traités par resmetirom, un agoniste du récepteur bêta des hormones thyroïdiennes, pendant 52 semaines

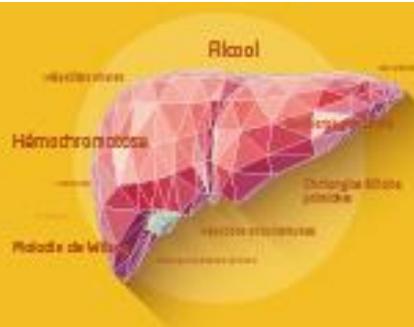
V. Ratziu\*, S. Harrison, K. Kowdley, R. Taub, N. Alkhouri, G. Neff (Conshohocken, Philadelphie, États-Unis, Paris, San Antonio, Sarasota, Seattle, Tucson, Arizona, États-Unis)

**Introduction :** MAESTRO-NAFLD-1(NCT04197479) est un essai clinique de phase 3 randomisé en double-aveugle, contrôlé vs placebo, de 52 semaines évaluant la sécurité d'emploi et l'effet sur des biomarqueurs du resmetirom, un agoniste sélectif du récepteur  $\beta$  des hormones thyroïdiennes ciblant le foie en prise orale chez >1200 patients atteints de NASH avec fibrose F1-F4. Un objectif était d'identifier en "vie réelle" des biomarqueurs non-invasifs corrélant avec la réponse individuelle des patients au traitement. L'essai incluait un bras de traitement actif en ouvert chez des patients avec cirrhose compensée liée à la NASH.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Les critères d'éligibilité requis incluaient  $\geq 3$  facteurs de risque métabolique (syndrome métabolique) et une cirrhose liée à la NASH (diagnostiquée par biopsie ou selon des critères acceptés). Les critères de jugement principal et secondaires du bras en ouvert étaient la sécurité d'emploi, le pourcentage de variation relative de la fraction de graisse hépatique mesurée par IRM-PDFF (à 16 semaines), de LDL-C (à 24 semaines), d'apoB, de triglycérides et des marqueurs de fibrose. Les patients recevaient des doses quotidiennes de 80-100mg de resmetirom par voie orale pendant 52 semaines.

**Résultats :** 105 patients avec une cirrhose compensée liée à la NASH étaient inclus dans le bras en ouvert dont 2/3 avec un diagnostic confirmé par biopsie hépatique. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient les suivantes: âge moyen 62,7 ans (SD, 9,0), sexe féminin 64%, IMC 35,4 (7,4), diabète 70%, hypertension 77%, dyslipidémie >70%, score moyen ASCVD 16,1%, hypothyroïdie 32,4%, statines 51%, IRM-élastographie 5,7 kPa (2,1), élastométrie par FibroScan 24,6 kPa (14,9), CAP 318 dB/m (59), IRM-PDFF moyen 8,1% (5). À 52 semaines, resmetirom diminuait l'élastométrie (-7,6 kPa;  $p=0,02$ ) et le CAP (-42 dB/m;  $p=5\%$ , resmetirom réduisait l'IRM-PDFF de 37% ( $p<0,0057$ ). Resmetirom réduisait l'IRM-élastographie de 0,68 kPa à 52 semaines; 34% des patients présentaient une réduction de  $\geq 15\%$ . Les niveaux de GGT et d'ALP étaient respectivement réduits de 27% ( $p=0,04$ ) et de 18% ( $p=0,04$ ). Le volume hépatique, élevé à l'inclusion, était réduit de -15,9% (7,7) ( $p<0,0001$ ) à 16 semaines, indépendamment de la valeur d'IRM-PDFF à l'inclusion. La réduction du volume hépatique par resmetirom était corrélée avec une réduction de plusieurs paramètres (Tableau). Le LCLC-c était réduit de 20%, apoB de 20%, TG de 21% et Lp(a) de 30% indépendamment du stade de cirrhose. La pression artérielle était réduite de 4-5 mmHg. Resmetirom était sûr d'emploi et bien toléré.

**Conclusion :** Le traitement par resmetirom jusqu'à 52 semaines était sûr d'emploi et efficace pour la réduction des marqueurs du risque cardiovasculaire et de la fibrose due à la NASH chez des patients atteints de cirrhose compensée liée à la NASH.



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

### Déclaration de conflit d'intérêt :

Vlad Ratziu, a été rémunéré par Madrigal pour des services de consulting; Stephen A. Harrison, a été rémunéré par Madrigal pour des services de consulting; Kris V. Kowdley, a été rémunéré par Madrigal pour des services de consulting et a reçu une bourse d'études de soutien à la recherche de Madrigal; Rebecca A. Taub, occupe un rôle managérial au sein de Madrigal; Naim Alkhouri, a reçu une bourse d'études de soutien à la recherche de Madrigal; Guy W. Neff, a reçu une bourse de soutien à la recherche de Madrigal.

**Tableau :** La réduction du volume hépatique par resmetirom (MGL-3196) était corrélée avec une réduction d'IRM-élastographie, d'IRM-PDFF, de TIMP, de P3NP et de SHBG.

CFB pour:	Pearson		Spearman	
	%CFB Volume hépatique	CFB Volume hépatique	CFB Volume Hépatique	valeur-p
<b>TIMP</b>	0,500	0,350	0,369	0,007
<b>P3NP</b>	0,351	0,294	0,238	0,086
<b>IRM-PDFF (16 semaines)</b>	0,331	0,438	0,371	0,006
<b>IRM-élastographie (16 semaines)</b>	0,327	0,273	0,347	0,014
<b>AST (52 semaines)</b>	0,197	0,254	0,191	0,170
<b>SHBG</b>	-0,282	-0,274	-0,344	0,012

AST, aspartate aminotransferase; CFB, change from baseline; IRM-élastographie, imagerie par résonance magnétique élastographie; IRM-PDFF, imagerie par résonance magnétique de la densité de protons de la fraction de graisse; P3NP, amino terminal procollagen peptide; SHBG, sex hormone binding globulin; TIMP, tissue inhibitor metalloproteinase.



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_10

### Comparaison prospective des scores FAST, MAST, MEFIB, NFS, et FIB-4 pour le diagnostic de NASH fibrosante chez des patients diabétiques de type 2

L. Castera\*, P. Garteiser, C. Laouenan, T. Vidal-Trecan, A. Vallet-Pichard, P. Manchon, V. Paradis, S. Czernichow, D. Roulot, E. Larger, S. Pol, P. Bedossa, J. Correas, D. Valla, J. Gautier, B. Van Beers (Bobigny, Clichy, Paris)

**Introduction :** Chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) atteints de stéatopathie métabolique, la priorité est d'identifier ceux ayant une NASH fibrosante, qui sont les plus à risque d'évoluer vers la cirrhose et ses complications. Plusieurs scores ont été récemment proposés dans ce but : le FASTTM (1), basé sur le FibroScan, le MAST (2) et le MEFIB (3), basés sur l'IRM. Les objectifs de ce travail étaient de valider et de comparer les performances des scores FASTTM, MAST, et MEFIB ainsi que le FIB-4 et le NAFLD fibrosis score (NFS) dans une cohorte de patients DT2 ayant une stéatopathie métabolique.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** 330 patients DT2 avec stéatopathie métabolique, ayant eu une biopsie hépatique (PBH), dans le cadre de l'étude QUID NASH ont été étudiés. L'élasticité hépatique a été mesurée par FibroScan<sup>TM</sup> et élasto-IRM et la stéatose quantifiée par CAP et IRM-PDFF au moment de la PBH. Les lésions histologiques (NASH et fibrose) ont été évaluées selon le NASH CRN de façon centralisée. Le critère de jugement était la présence d'une NASH fibrosante, définie par un score NAS  $\geq 4$  (avec au moins 1 point pour chaque item) et un stade de fibrose  $\geq 2$ . Les AUROCs ont été comparées selon la méthode de De Long.

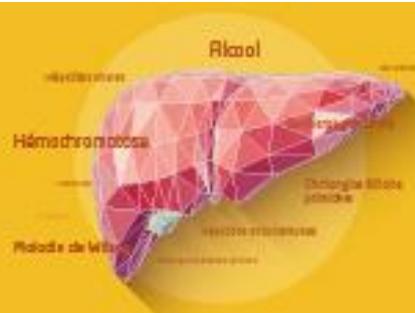
**Résultats :** Parmi les 330 patients, la comparaison des scores entre eux était possible chez 262. Leurs caractéristiques étaient les suivantes : hommes 65% ; âge médian 59 ans ; IMC 31 kg/m<sup>2</sup> ; tour de taille 107 cm ; HbA1c 7.5% ; ASAT 35 IU/L ; ALAT 48 IU/L ; NASH fibrosante 43%. Les performances des scores sont résumées dans le tableau. Les scores MAST et MEFIB avaient des performances moins bonnes (AUROCs respectives 0.79 et 0.69) que celles rapportées dans les études originales. Les scores FASTTM et MAST avaient des performances similaires (AUROCs 0.82 vs. 0.79,  $p = 0.25$ ) mais significativement meilleures que celles du MEFIB (0.82 vs. 0.69;  $p < 0.0001$ ), du FIB-4 (0.82 vs. 0.66;  $p < 0.0001$ ) et du NFS (0.82 vs. 0.59;  $p < 0.0001$ ). Le FASTTM et le MEFIB avaient un taux plus élevé de résultats indéterminés que le MAST (44% vs 10%). Le MEFIB, le FIB-4 et le NFS avaient des VPP modestes ( $< 0.65$ ).

**Conclusion :** Dans cette cohorte de patients DT2 ayant une stéatopathie métabolique, les performances des scores FASTTM et MAST sont meilleures que celles du MEFIB, du FIB-4 et du NFS pour le diagnostic de NASH fibrosante. Le coût élevé et la disponibilité limitée de l'élasto-IRM pourraient constituer un obstacle à l'utilisation des scores MAST et MEFIB.

**Déclaration de conflit d'intérêt :** orateur et conseil scientifique pour Echosens

**Remerciements :** Les auteurs remercient tous les investigateurs de QUID NASH

**Références :** 1. Newsome et Lancet Gastroenterol Hepatol 2020  
2. Noureddin et al. J Hepatol 2022  
3. Jung et al. Gut 2022

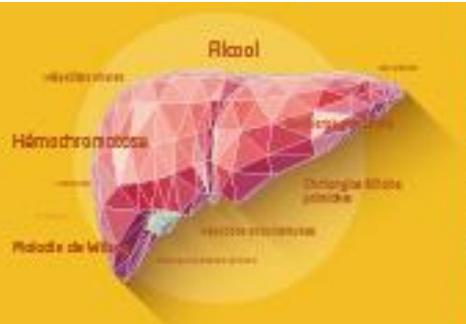


## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

**Tableau. N=262 patients DT2 avec stéatopathie métabolique ; NASH fibrosante 43%**

Scores	AUROC	P*	Seuils	Se	Sp	VPP	VPN	Indéterminés
<b>FAST™</b>	0.82	Ref	<0.35	0.91	0.55	0.61	0.89	44%
			>0.67	0.40	0.93	0.80	0.70	
<b>MAST</b>	0.79	0.25	<0.165	0.52	0.90	0.80	0.71	10%
			>0.242	0.35	0.95	0.85	0.66	
<b>MEFIB</b>	0.69	<0.0001	<3.3 kPa + <1.6	0.75	0.60	0.59	0.76	44%
			>3.3 kPa + >1.6	0.31	0.87	0.65	0.62	
<b>FIB-4</b>	0.66	<0.0001	<0.84	0.90	0.26	0.48	0.78	67%
			>2.08	0.20	0.91	0.62	0.60	
<b>NFS</b>	0.59	<0.0001	<-1.8	0.89	0.20	0.46	0.71	73%
			>0.7	0.17	0.93	0.63	0.60	

\* Comparaisons vs AUROC<sub>FAST</sub> avec la méthode de DeLong



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

### Résumé N°: CO\_11

#### Des critères simples de tests de fibrose hépatique discriminent leur fiabilité diagnostique de 0 à 100%

P. Calès\*, C. Canivet, A. Lannes, F. Oberti, I. Fouchard, C. Costentin, V. De Ledinghen, J. Boursier (Angers, Bordeaux, Grenoble)

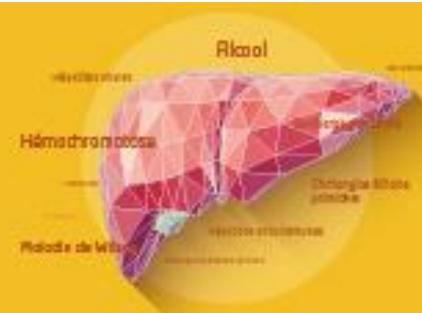
**Introduction :** Les recommandations EASL 2021 stipulent: 1/ le diagnostic non-invasif de fibrose hépatique marquée doit être confirmé par 2 tests brevetés concordants, 2/ la nécessité d'évaluer la fiabilité des tests. Notre but était de grader la fiabilité (estimateur de la performance diagnostique) à partir des accords entre tests.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** 5512 pts avec hépatopathie chronique (virus, NAFLD, alcool) étaient répartis en dérivation (n=1476) et validation: toutes causes (n=2159), NAFLD (n=1051). Les mesures étaient: PBH, tests sanguins et dureté hépatique (LSM par VCTE sauf en validation toutes causes). Les critères de jugement étaient: taux de bien classés (BC) et AUROC pour fibrose marquée (F $\geq$ 3) ou cirrhose (F4). Les 2 critères de fiabilité étaient: accord entre tests et fiabilité de LSM. 2 tests étaient utilisés: LSM et FibroMètre (FM) avec leurs tests dérivées: CirrhoMètre (CM), élasto-FM (EFM) et élasto-CM (ECM), i.e. 5 tests.

**Résultats :** Ils sont exprimés surtout par AUROC F4 (accord-désaccord) avec prévalence (P); les différences avaient un p<0,001. Dérivation: 1/ Accord a/ par paire de tests: FM/CM, FM: 0,88-0,61 (P=18%); FM/LSM, FM: 0,93-0,46 (P=29%), LSM: 0,94-0,74. b/ EFM selon le nombre d'accord: n=2: 0,95-0,81 (P=29%), n=3: 0,96-0,81 (P=30%), n=4: 0,96-0,81 (P=33%), n=5: 0,97-0,77 (P=34%). c/ Paires de tests imbriquées (EFM/ECM dans FM/LSM), EFM: 0,96 (double accord) à 0,30 (double désaccord). 2/ LSM selon sa fiabilité: faible: 0,82 (P=8%), bonne: 0,90 (74%), haute: 0,95 (18%). 3/ Critères combinés: a/ la performance augmentait selon le nombre d'accords et la fiabilité de LSM, e.g. LSM très fiable selon accord 4 tests: 0,99 (P=13%) vs 0,78. b/ La combinaison d'accords imbriqués et fiabilité LSM discriminait 9 classes pour EFM avec extrêmes BC pour F4: 0-96% (Fig.). Ces 9 classes étaient regroupées en 2 classes donnant pour AUROC F4: 0,94 vs 0,64 (P=12%). Par comparaison, la règle EASL (accord FM/LSM) donnait: 0,93 vs 0,70 (P=25%) soit 51% de PBH en plus (p<0,001). Les mêmes écarts étaient observés pour la fibrose marquée avec 55% de PBH en plus. Validation: ces résultats étaient confirmés, e.g. 1/ AUROC F4: paire FM/CM, FM: 0,91 vs 0,40 (P=15%); LSM très fiable selon accord 4 tests: 0,95 (P=17%) vs 0,50. 2/ Extrêmes de EFM en 9 classes pour F4, BC: 21-94%, AUROC: 0,45-1,00 (Fig.).

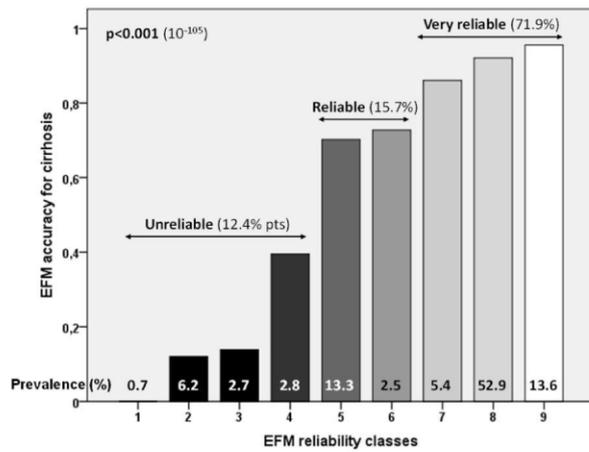
**Conclusion :** La combinaison concordance des tests et fiabilité de LSM discrimine l'AUROC F4 de 0,45 à 1,00. Elle réduit de moitié le recours à la PBH (pour les tests peu fiables), par rapport à la règle EASL, tout en étant plus discriminante. La fiabilité, selon des critères intrinsèques automatisables d'un test sanguin et LSM, devrait être mesurée en pratique clinique à l'instar du seul LSM.

**Déclaration de conflit d'intérêt :** PC : inventeur des FibroMètres

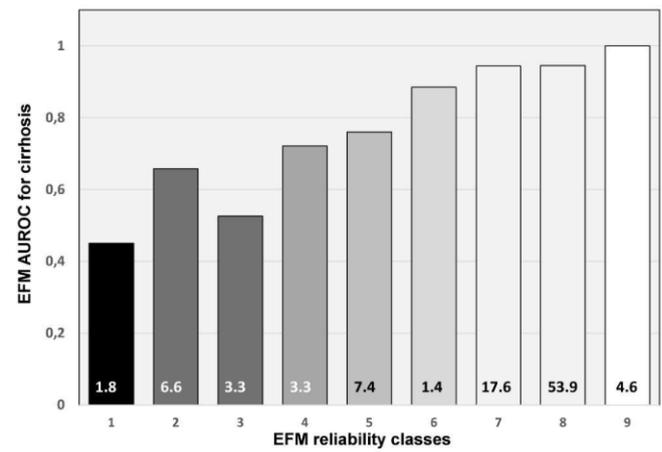


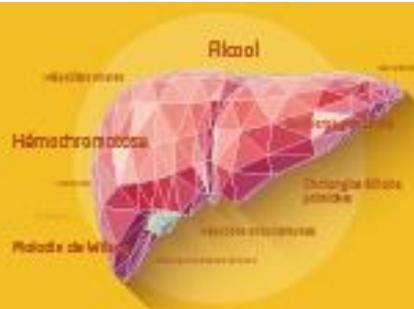
COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Derivation set (virus and NAFLD, 1340 pts)



Validation set (NAFLD, 1051 pts)





## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_12

### Réponse biologique à l'acide ursodésoxycholique au cours de la cholangite biliaire primitive : faut-il normaliser les tests hépatiques ?

C. Corpechot\*, S. Lemoine, B. Hansen, G. Hirschfield, A. Gulamhusein, A. Montano-Loza, E. Lytvyak, C. Schramm, A. Parès, I. Olivas, J. Eaton, ..., J. Dumortier, G. Pageaux, V. De Lédinghen, O. Chazouillères, F. Carrat (Paris, Toronto, Edmonton, Hamburg, Barcelona, Rochester, Lyon, Montpellier, Bordeaux)

**Introduction :** La réponse biologique à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) est un des facteurs pronostiques les plus importants de la cholangite biliaire primitive (CBP). Chez les patients bon-répondeurs à l'AUDC (critères de Paris-2 ou de Toronto), il a été récemment suggéré que la normalisation des phosphatases alcalines (PAL) et un taux de bilirubine  $\leq 0,6$  xN étaient associés à une survie encore meilleure (1). Cependant, chez ces patients, le bénéfice clinique absolu (en gain de survie) d'une réponse biologique optimale reste incertain.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Etude de cohorte rétrospective de patients atteints de CBP suivis entre 2004 et 2022 (24 centres, 13 pays). Critères d'inclusion: AUDC  $\geq 12$  mois, réponse biologique satisfaisante selon les critères de Paris-2 (PAL et ASAT  $\leq 1,5$  xN et bilirubine normale). Critères d'exclusion: traitement par fibrates, acide obéticholique ou corticoïdes, syndrome de chevauchement. Critère de jugement: survie sans transplantation ni complication hépatiques. Analyses statistiques: test du log-rank, analyse du temps de survie moyen restreint et du temps perdu moyen restreint ajustée sur les facteurs pronostiques de départ.

**Résultats :** Au total, 1034 bon-répondeurs à l'AUDC ont été inclus : 91% de femmes, âge moyen 61 ans, stade avancé (défini par un FibroScan  $> 10$  kPa) 16%, durée moyenne de traitement par AUDC à l'entrée 7,7 ans). A l'inclusion, une élévation persistante des PAL, GGT, ASAT et ALAT, et une bilirubine  $> 0,6$  xN étaient présents respectivement chez 35%, 50%, 13%, 15%, et 25% des patients. Le suivi moyen était de 4,5 ans au cours duquel 80 (7,7%) patients ont atteint le critère de jugement. Seules des PAL normales étaient associées à une amélioration de la survie (log-rank  $p=0,003$ ; différence de temps survie moyen restreint à 10 ans : 7,0 mois, IC95% 2,7 – 11,4,  $p=0,002$ ). Les taux de survie à 5 et 10 ans étaient respectivement de 95,9% et 85,3% chez les patients avec PAL normales, et de 91,2% et 73,0% chez les patients avec PAL élevées (Figure). Après ajustement sur l'âge, le sexe, la bilirubine, l'albumine, la dureté du foie mesurée par FibroScan et la durée du traitement par AUDC à l'inclusion, un niveau de PAL normal était associé à un gain de survie de 5,5 mois (IC95% 0,6 – 10,4;  $p=0,027$ ) sur 120 mois, correspondant à une augmentation de 4,9% (IC95% 0,1% – 9,9%;  $p=0,044$ ) de l'espérance de vie à 10 ans et à une diminution de 54,2% (IC95% 31,9% – 69,1%;  $p<0,001$ ) du risque de décès, de transplantation ou de complications hépatiques.

**Conclusion :** Chez les patients atteints de CBP bon-répondeurs à l'AUDC, des PAL normales sont associées à un gain de survie modeste mais significatif, alors qu'une GGT ou des transaminases normales ou une bilirubine  $\leq 0,6$  xN ne le sont pas. Les patients bon-répondeurs à l'AUDC ayant une élévation persistante des PAL doivent être considérés comme des candidats potentiels à un traitement de deuxième ligne.

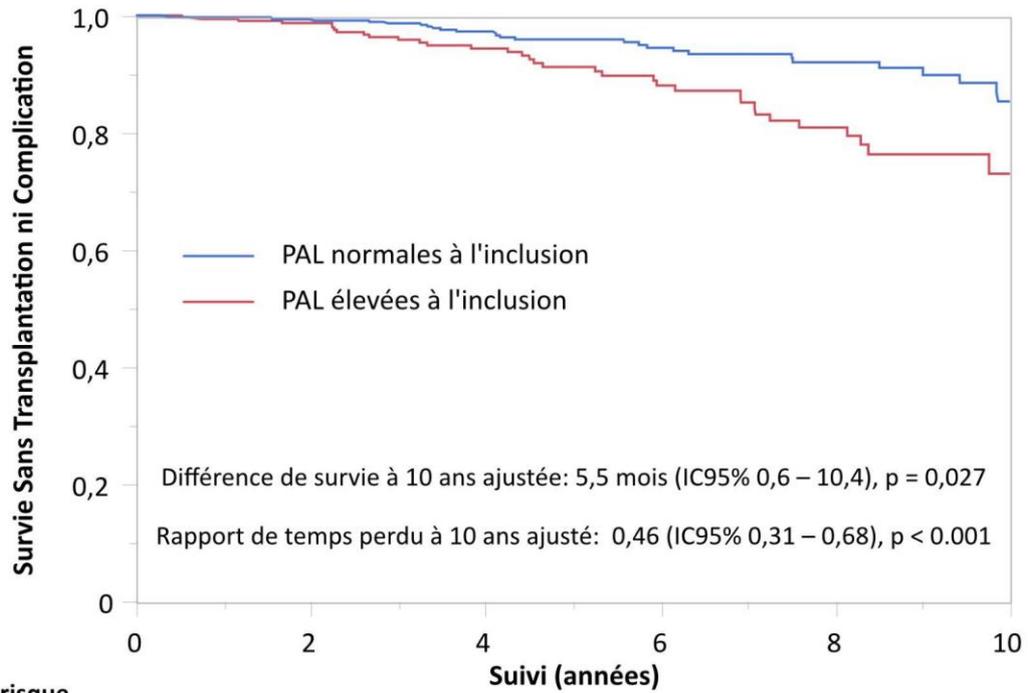
L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

**Références :** 1. Murillo Perez CF, et al. Am J Gastroenterol 2020;115:1066-1074.

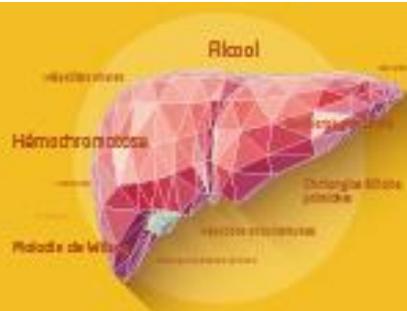


**COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022**

**Patients atteints de CBP bon-répondeurs à l'AUDC selon les critères de Paris-2 (n=1034)**



	Patients à risque					
	0	2	4	6	8	10
PAL normales à l'inclusion	673	515	303	189	119	54
PAL élevées à l'inclusion	361	269	176	106	61	22



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_13

### Performances de l'élastométrie splénique pour estimer le risque de varices œsophagiennes nécessitant un traitement chez les patients atteints d'une maladie vasculaire porto-sinusoïdale

L. Moga\*, L. Elkrief, M. Lazareth, V. Paradis, F. Durand, A. Plessier, A. Payancé, L. Castera, P. Rautou (Clichy, Lyon, Saint-Denis, Tours)

**Introduction :** Chez les patients atteints de cirrhose, l'élasticité splénique est corrélée à la sévérité de l'hypertension portale (HTP). Selon la conférence de Baveno VII, en cas de cirrhose, la probabilité d'avoir des varices œsophagiennes nécessitant un traitement (VNT) est faible en-dessous du seuil de 40 kPa. Chez les patients atteints de maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS), un dépistage endoscopique des varices est recommandé au diagnostic. L'objectif de cette étude était d'évaluer la performance de l'élastométrie splénique pour estimer le risque de VNT chez les patients atteints de MVPS.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Tous les patients atteints d'une MVPS selon les critères de Baveno VII, avec au moins un signe d'HTP, qui ont eu une élastométrie splénique par FibroScan® dans les deux ans avant ou après une endoscopie digestive haute dans notre service entre 2016 et 2022, ont été inclus. Les patients avec une thrombose porte complète, un cavernome, une autre cause d'HTP, un antécédent de TIPS ou de dérivation porto-cave chirurgicale n'ont pas été inclus. Les données biologiques et d'imagerie ont respectivement été collectées dans les six mois et les douze mois avant ou après l'élastométrie splénique.

**Résultats :** 120 patients ont été inclus : 57 % d'hommes, âge médian 53 ans, 80 % avec au moins un état associé à la MVPS. Vingt patients (17 %) avaient un antécédent de rupture de varices œsophagiennes ; 40 % des patients étaient traités par bêta-bloquant non-sélectif. Soixante-quatre patients (53 %) n'avaient pas de VNT, 56 patients (47 %) en avaient. L'élasticité splénique médiane était de 47,0 kPa. En analyse univariée, les VNT étaient associées à des valeurs basses de plaquettes, TP, albuminémie, et à des valeurs hautes de bilirubinémie, taille de la rate et élasticité splénique, ainsi qu'à la présence de voies de dérivation porto-systémiques et d'une thrombose porte partielle. En analyse par régression linéaire multiple, la présence de VNT était associée à la bilirubinémie ( $p < 0,05$ ), à l'albuminémie ( $p < 0,05$ ) et à l'élasticité splénique ( $p < 0,0001$ ) (Fig. 1). Une élasticité splénique  $\leq 40$  kPa permettait d'écarter la présence de VNT avec une sensibilité de 91 %, une valeur prédictive négative de 91 %, et permettait d'éviter 46 % des endoscopies de dépistage avec un taux de VNT manquées de 9 %. Une élasticité splénique  $\leq 40$  kPa associée à un taux de bilirubine  $< 17$   $\mu\text{mol/L}$  permettaient d'écarter la présence de VNT avec une sensibilité de 96 %, une valeur prédictive négative de 96 %, et permettaient d'éviter 39 % des endoscopies de dépistage, avec un taux de VNT manquées de 3,6 % (Fig. 2).

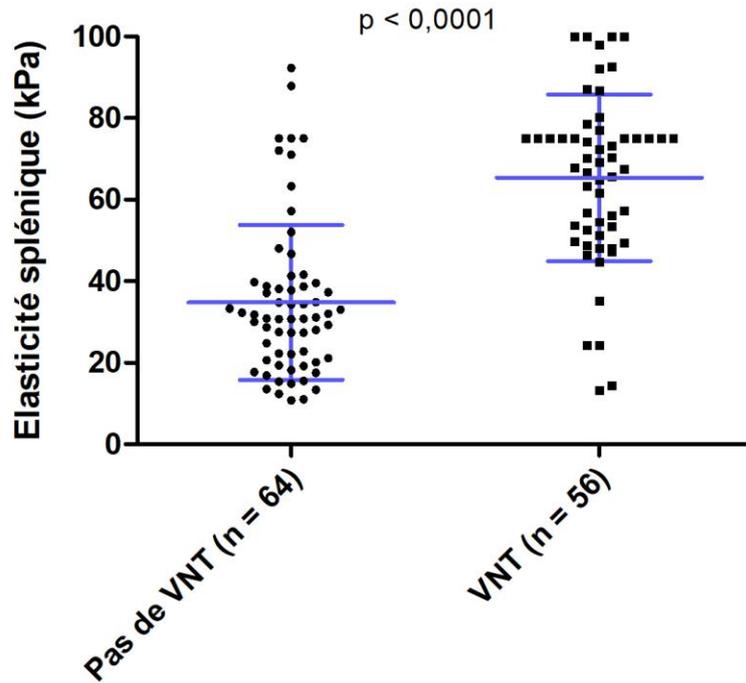
**Conclusion :** Chez les patients atteints de maladie vasculaire porto-sinusoïdale, l'élasticité splénique est associée à la présence de varices œsophagiennes nécessitant un traitement. Une élasticité splénique  $\leq 40$  kPa associée à une bilirubinémie  $< 17$   $\mu\text{mol/L}$  permettent d'éviter près de 40 % des endoscopies de dépistage, avec un taux de VNT manquées acceptable ( $< 5$  %).

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

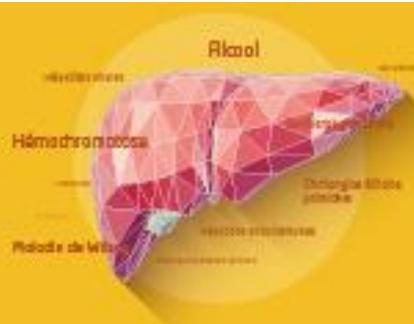


**COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022**

**Elasticité splénique mesurée par FibroScan® selon le statut de VNT**



Seuils	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Patients bien classés (n)	Performance (%)	Taux d'endoscopies évitées (%)	Taux de VNT manquées (%)
Elasticité splénique $\leq$ 40 kPa	91	78	79	91	101	84	46	8,9
Elasticité splénique $\leq$ 40 kPa et bilirubinémie $<$ 17 $\mu$ mol/L	96	70	74	96	99	83	39	3,6



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_14

### Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome et endoscopie interventionnelle

G. Salin\*, C. Corpechot, S. Ouazana, C. Dong, S. Lemoine, K. Ben Belkacem, U. Chaput, O. Chazouilleres, J. Kirchgessner, M. Camus (Paris)

**Introduction :** Le syndrome LPAC est une forme génétique de maladie lithiasique biliaire<sup>1</sup>. L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est efficace dans la plupart des cas. Certains patients présentent des complications comme l'angiocholite et peuvent nécessiter une CPRE. Un tiers des patients ont une sphinctérotomie au cours de la maladie<sup>2</sup>. Aucune étude ne décrit le rôle de la CPRE dans le syndrome LPAC.

Notre objectif principal était de décrire la fréquence et les facteurs prédictifs du recours à la CPRE dans le syndrome LPAC. Nos objectifs secondaires étaient de rapporter les indications, les modalités, et les suites de la CPRE.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Dans cette cohorte rétrospective, les patients diagnostiqués du syndrome LPAC dans un centre tertiaire de référence des maladies rares des voies biliaires entre 2009 à 2021 ont été inclus. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux (caractéristiques des patients, traitement par AUDC, les variables liées aux CPRE). Le succès en CPRE a été défini comme un cholangiogramme final ne montrant aucun calcul biliaire résiduel et l'absence de nouvelle CPRE dans un délai d'un mois. Les facteurs de risque indépendants de CPRE ont été identifiés par une analyse multivariée de Cox.

**Résultats :** Au total, 269 patients (74% de femmes) ont été inclus. La durée médiane du suivi est de 10,8 ans (IQ 5,8-21,3). Une CPRE a été nécessaire pour 31,2 % des patients, avec une médiane de 1 procédure par patient (1-2). L'intervalle médian entre les premiers symptômes et la première CPRE est de 6,7 ans (2,8-14,9). Parmi les patients ayant eu une CPRE, 78,6% ont eu l'intervention avant d'être traité par AUDC et 27,4% (8,5% de tous les patients) ont eu besoin d'une CPRE après un an de traitement par AUDC. Les indications les plus fréquentes étaient la lithiase de la voie biliaire principale (53,6%) et l'angiocholite (29,5%). Le taux de succès en CPRE était de 86,7%. Une reprise de sphinctérotomie ou une sphinctéroclase a été nécessaire dans 23,2% des CPRE répétées. Les taux de pancréatite, de perforation et de saignement post-CPRE étaient respectivement de 7,2%, 2,6% et 1,3%. Dans l'analyse multivariée, l'âge et un antécédent de maladie lithiasique biliaire chez un parent au premier degré ont été identifiés comme des facteurs de risque de CPRE avec un hazard ratio de 1,30 (IC 95% 1,04-1,62 ; p=0,006) et 1,88 (IC 95% 1,15-3,07 p=0,011), respectivement. Le sexe féminin et la prise d'AUDC pendant plus d'un an étaient des facteurs protecteurs de CPRE avec un HR de 0,49 (IC 95% 0,29-0,82 p=0,020) et 0,44 (IC 95% 0,22-0,90 p=0,024), respectivement.

**Conclusion :** Un tiers des patients LPAC ont nécessité au moins une CPRE au cours de la maladie. Cependant, moins de 10 % des patients ont dû subir une CPRE après un an d'AUDC. Nos résultats suggèrent que la prise d'AUDC est associée à un risque plus faible de CPRE. Un diagnostic et un traitement plus précoces par AUDC pourraient réduire le recours à la CPRE chez les patients atteints du syndrome LPAC.

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



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

- Références :** 1. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1459–67.  
 2. Dong C, Condat B, Picon-Coste M, Chrétien Y, Potier P, Noblinski B, et al. Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: Prevalence, clinical features, and comorbidities. *JHEP Reports*. 2021 Apr;3(2):100201.

	CPRE (n=84)	Pas de CPRE (n=185)	Total (n=269)	p
<b>Démographique</b>				
Femme	57 (67,9)	142 (76,8)	199 (74)	
IMC au diagnostic (kg/m <sup>2</sup> )	24 (21-27)	23 (20,5-26)	23 (21-26)	
Age au diagnostic	40 (30-51,3)	35 (27-46)	36 (27-48)	0,034
<b>Antécédents<sup>†</sup></b>				
Obésité	11/83 (13)	17/177(9,6)	28/260 (10,8)	
HTA	7 (8,3)	10 (5,4)	17 (6,3)	
Diabète	3 (3,6)	3 (1,6)	6 (2,2)	
Dyslipidémie	10 (11,9)	10 (5,4)	20 (7,4)	
Maladie biliaire au premier degré	47 (56)	76 (41,1)	123 (45,7)	0,023
<b>Imagerie et génétique</b>				
Lithiase intrahépatique	77 (91,7)	174 (94)	251 (93,3)	
Mutation ABCB4	36/75 (48)	66 (42,3)	102/231 (44,1)	
<b>Manifestations cliniques</b>				
Age du début des symptômes	28 (22,8-36)	27 (20-34)	27 (21-34)	
Symptômes biliaires avant 40 ans	72 (85,7)	161 (87)	233 (86,6)	
Récidive après cholécystectomie	75 (97,4)	119 (85)	194 (89,4)	
Douleurs biliaires	81 (96,4)	179 (96,8)	260 (96,7)	
Cholécystite	5 (6)	6 (3,2)	11 (4,1)	
Migration lithiasique	71 (84,5)	58 (31,4)	129 (48)	0,001
Prurit	4 (4,8)	23 (12,4)	27 (10)	
Pancréatite aiguës <sup>§</sup>	15 (17,9)	34 (18,4)	49 (18,2)	
Angiocholite	35 (41,7)	10 (5,4)	45 (16,7)	<0,001
Abcès hépatique	1 (1,2)	0 (0)	1 (0,4)	
Cholestase gravidique si antécédent de grossesse	8/37 (22)	32/84 (38)	40/121 (30)	
Cholangite sclérosante secondaire	5 (6)	3 (1,6)	8 (3)	
Cholangiocarcinome	1 (1,2)	2 (1,1)	3 (1,1)	
Décès	1 (1,2)	1 (0,5)	2 (0,7)	
<b>Traitements</b>				
AUDC > 1 an	83 (98,8)	185 (100)	268 (99,6)	
Ezetrol	7 (8,3)	3 (1,6)	10 (3,7)	0,007
Cholécystectomie	77 (91,7)	138 (75,6)	215 (79,9)	0,001
Chirurgie hépatique	8 (9,5)	8 (4,3)	16 (5,9)	

Les valeurs sont données en médiane (Q1-Q3) et en nombre (%)

Un dénominateur est ajouté en cas de données manquantes

<sup>†</sup> Les données sont celles recueillies à la date des premiers symptômes

<sup>§</sup> Exclusion des pancréatites post CPRE

Tableau 2 – Caractéristiques des patients de la cohorte LPAC de l'Hôpital Saint-Antoine



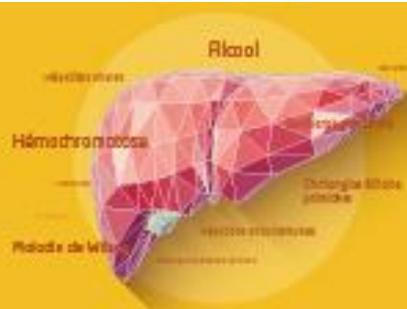
## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

	Nombre de CPRE total (n=166)
<b>Démographiques</b>	
Nombre de patients sphinctérotomisés	84
Age lors de la première sphinctérotomie	37 (29-46,3)
Nombre de CPRE par patients	1 (1-2)
<b>Indications CPRE</b>	
Calcul voie biliaire principale	89 (53,6)
Angiocholite	49 (29,5)
Calculs voie biliaire intrahépatique	13 (7,8)
Calculs voie biliaire principale et intrahépatique	6 (3,6)
Douleur malgré cholécystectomie	4 (2,4)
Retrait prothèse biliaire	4 (2,4)
Pancréatites à répétition	1 (0,6)
<b>Lieu des calculs</b>	
Voie biliaire principale	134 (80,7)
Voies biliaires gauches	19 (11,4)
Voies biliaires droites	11 (6,6)
Pas de calcul	17 (10,2)
<b>Modalités</b>	
Patient cholecystectomisé lors de la procédure,	135 (81,3)
Prophylaxie pancréatite par AINS*	9/80 (11,3)
Antibiothérapie en cours de procédure*	79/91 (86,8)
Hyperhydratation par Ringer Lactates ©*	2/67 (3)
Mise en place de prothèse pancréatique prophylactique*	3/144 (2,1)
<b>Résultats</b>	
Succès de la CPRE	144 (86,7)
Mise en place de prothèse biliaire*	23/134 (17,2)
Nouvelle sphinctérotomie ou sphinctéroclase*	19/82 (23,2)
<b>Complications*</b>	
Pancréatite	11/153 (7,2)
Perforation	4/153 (2,6)
Hémorragie	2/153 (1,3)
Total complications	17/153 (11,1)

Les valeurs sont données en médiane (Q1-Q3) et en nombre (%)

\*Un dénominateur est ajouté en cas de données manquantes

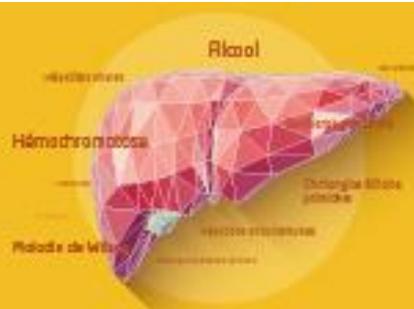
Tableau 3 – Caractéristiques des procédures de CPRE chez les patients atteints d'un syndrome LPAC



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

	Analyse univariée	Analyse multivariée	
	<i>p value</i>	<i>HR (95% CI)</i>	<i>p value</i>
Age	0,04	1,30 (1,04-1,62)	0,006
Sexe féminin	0,005	0,49 (0,29-0,82)	0,020
Maladie biliaire au premier degré	0,042	1,88 (1,15-3,07)	0,011
HTA	0,276	-	-
Dyslipidémie	0,884	-	-
Obésité	0,738	-	-
Diabète	0,91	-	-
Mutation ABCB4	0,307	-	-
Prise d'AUDC supérieure à 1 an	0,02	0,44 (0,22-0,90)	0,024

Tableau 4 – Analyses univariée et multivariée des facteurs associés à un recours à la CPRE dans le syndrome LPAC



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_15

### La guérison de l'infection virale C réduit les hospitalisations des patients « psychiatriques » (BaroC Psy 2015-2018)

B. Rolland, N. Hallouche, O. Lada, P. Rabiéga, F. Fouad, E. Benabadji, S. Pol\* (Boulogne Billancourt, Courbevoie, Lyon, Paris)

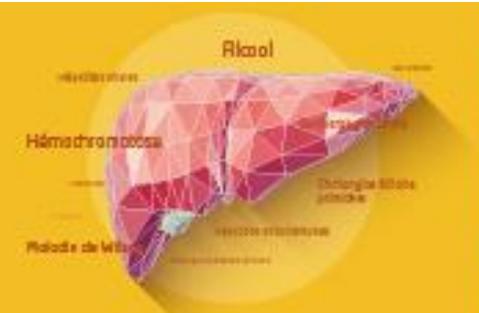
**Introduction :** L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est dix fois plus fréquente chez les personnes atteintes de troubles psychiatriques (PWMD) que dans la population générale. La guérison du VHC après un traitement par les antiviraux à action directe (AAD) est associée à de nombreux bénéfices hépatiques et extra-hépatiques, mais peu d'études ont évalué l'impact des AAD chez les PWMD. À partir des données du système national des données de santé (SNDS), nous avons étudié l'impact des AAD sur les hospitalisations à la fois en psychiatrie et dans les services de médecine chirurgie obstétrique (MCO).

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Tous les PWMD adultes identifiés dans le SNDS avec un début de traitement par AAD entre 2015 et 2018 ont été inclus. À partir des codes diagnostiques, la consommation de médicaments et le statut ALD, les individus ont été répartis dans un ou plusieurs des sous-groupes suivants : « troubles addictifs », « troubles névrotiques et de l'humeur », « troubles psychotiques » et « autres troubles psychiatriques ». Une approche longitudinale a ensuite été utilisée pour comparer la fréquence et la durée des hospitalisations un an avant et un an après le traitement du VHC par AAD, tant en psychiatrie qu'en MCO.

**Résultats :** Entre 2015 et 2018 en France, 17 203 PWMD infectées par le VHC ont initié un traitement par AAD. Dans l'ensemble, le nombre de patients avec au moins une hospitalisation (toutes causes confondues) a diminué de 28 % après la guérison du VHC (respectivement 9 874 contre 7 153 patients hospitalisés). Le nombre moyen d'hospitalisations par patient et par an en MCO était de 1,2 au cours de l'année pré-AAD contre 0,8 au cours de l'année post-AAD ( $p < 0,0001$ ). De même, ce nombre est passé de 1,4 à 1,2 dans les services psychiatriques ( $p = 0,0006$ ). Chez les PWMD hospitalisés au moins une fois en MCO à la fois l'année avant et l'année après les AAD, la durée des séjours à l'hôpital a diminué de 20,5 jours à 16,7 jours après le traitement du VHC ( $n = 2 515$ ,  $p < 0,0001$ ). À noter enfin que des résultats similaires ont été observés dans tous des sous-groupes et étaient également significatifs.

**Conclusion :** La guérison du VHC diminue significativement la fréquence et la durée des hospitalisations au cours de l'année suivant le traitement chez les patients atteints de troubles psychiatriques, et y compris chez ceux présentant des troubles sévères, comme les troubles psychotiques. Ces résultats renforcent les recommandations d'efforts de dépistage et d'accès au traitement du VHC en psychiatrie.

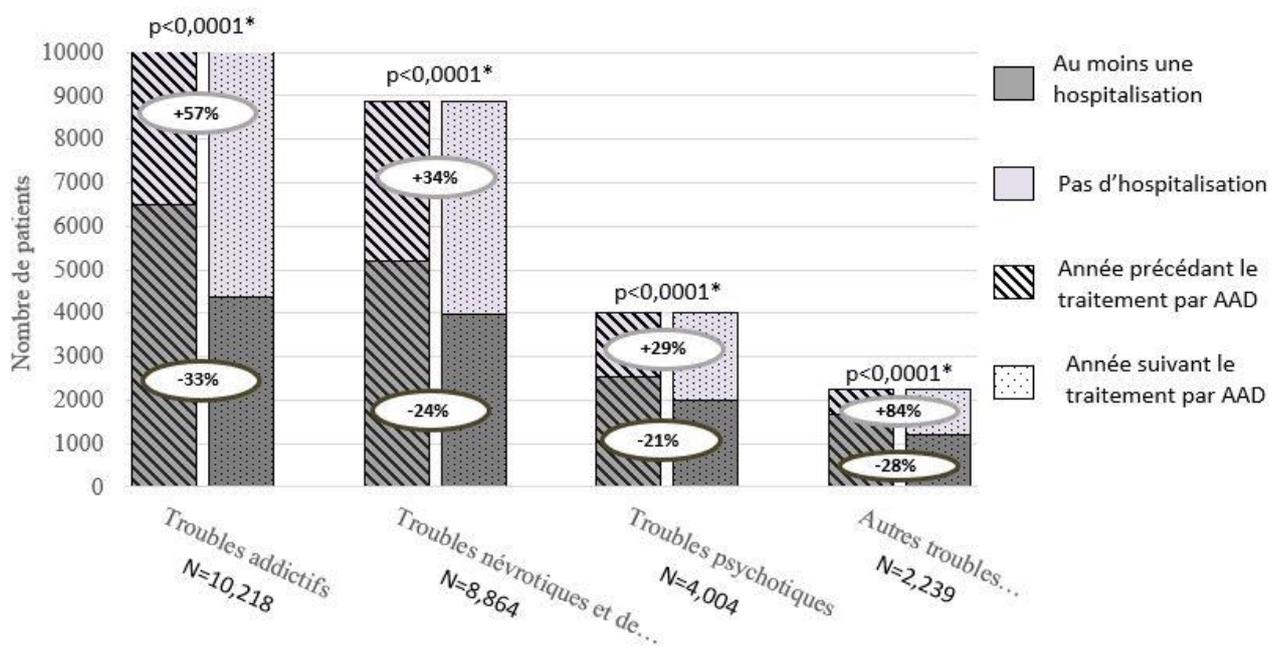
**Déclaration de conflit d'intérêt :** Cette étude a été financée par Gilead Sciences.

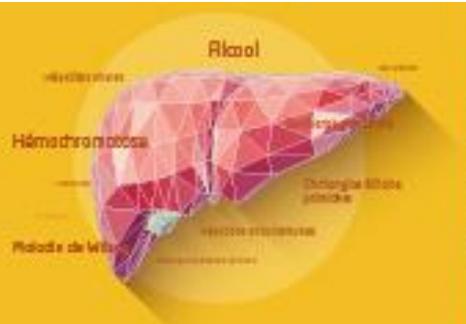


## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

**Figure : Comparaison du nombre de patients hospitalisés (toutes causes) et présentant des troubles psychiatriques durant l'année précédant un traitement par AAD par rapport à l'année suivant le traitement.**

\* test statistique utilisé : test de McNemar





## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_16

### Observatoire français de l'échinococcose kystique, OFREKYS : premières données chez 90 patients

S. Bresson-Hadni\*, C. Barrera, L. Bohard, N. Tissot, A. Doussot, C. Turco, E. Brumpt, P. Calame, F. Demonmerot, M. Wallon, J. Knapp, L. Millon (Besançon, Lyon)

**Introduction :** En France, les données disponibles sur l'échinococcose kystique (EK) sont limitées. L'activité de surveillance du Centre National de Référence Echinococcoses (CNR-E), jusqu'alors dédiée à l'échinococcose alvéolaire (EA), s'est élargie récemment à la surveillance de l'EK, due au développement, principalement dans le foie, de la larve d'Echinococcus granulosus. S'agissant d'une affection plus fréquente et plus dispersée que l'EA, tant géographiquement qu'en terme de prise en charge, la démarche d'observatoire, ne visant pas l'exhaustivité, a été retenue pour cette nouvelle activité du CNR.

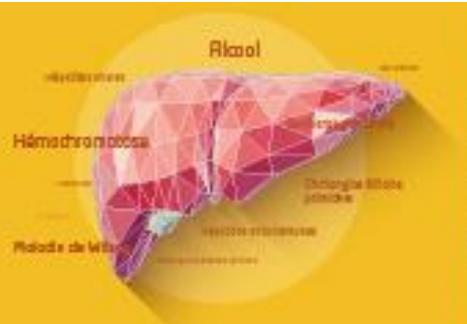
**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Le recueil de données a débuté en janvier 2016, principalement par l'élargissement de la RCP nationale « échinococcoses » mensuelle et dédiée à l'EA, aux demandes d'avis pour des patients atteints d'EK. L'information de ce service a été régulièrement diffusée par le biais de sociétés savantes. Après information et obtention du consentement du patient, les données démographiques, épidémiologiques et cliniques étaient enregistrées par le système informatisé de recueil en ligne Clean WEB®.

**Résultats :** De janvier 2016 à mai 2022, 90 patients adultes ont été inclus (44H/46F), d'âge médian 44 ans (extrêmes : 24-89). Soixante quinze (83%) d'entre eux étaient originaires de pays étrangers, Maghreb dans 48 cas (53%), Turquie dans 9 cas (10%), Europe de l'Est dans 8 cas (9%). Dans 50% des cas, il s'agissait d'un primo-diagnostic. Près d'un tiers des patients (26%) présentaient une récurrence de l'EK après une chirurgie antérieure. Une contamination autochtone était probable pour 8 patients. Un foyer à risque a ainsi pu être identifié dans les Hautes-Alpes. Le kyste était unique dans 50% des cas. L'organe le plus fréquemment parasité était le foie, dans 78% des cas. Le traitement a été chirurgical dans 72% des cas, associé à la prise d'albendazole (ABZ) dans 83% des cas. Huit patients (9%) ont eu des traitements instrumentaux, per- endoscopique biliaire et/ou per-cutané. Pour 22% des cas, l'EK était considérée à un stade inactif et une simple surveillance était instaurée. Un génotypage moléculaire a pu être réalisé au CNR-E pour 41 lésions d'EK, indiquant une infection par E.granulosus sensu stricto dans la majorité des cas (n=35), par E. canadensis dans 4 cas et par E.ortleppi dans 2 cas. Deux patients sont décédés de complications de l'EK.

**Conclusion :** La majorité des cas d'EK en France sont importés. Les connaissances sur cette parasitose apparaissent insuffisantes. Les traitements percutanés ne sont pas développés. Pour les cas autochtones, des actions de prévention vont être prochainement instaurées dans les Hautes-Alpes. La poursuite de cette surveillance devrait contribuer à optimiser la prise en charge de cette parasitose dans notre pays.

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

**Remerciements :** A tous les médecins du réseau OFREKYS qui ont contribué à l'enregistrement des cas dans cet observatoire.



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_17

### Un approche innovatif : la métagénomique clinique pour le diagnostic des maladies hépatiques non élucidées

A. Sessa\*, C. Rodriguez, J. Calderaro, S. Fourati, G. Amaddeo, J. Pawlowsky, V. Leroy (Créteil)

**Introduction :** Le diagnostic des maladies hépatiques aiguës et chroniques peut être difficile lorsque les principales étiologies sont absentes. L'histologie hépatique échoue souvent à identifier avec précision le facteur étiologique. La métagénomique clinique (CMg) est une nouvelle technique basée sur le séquençage des acides nucléiques permettant l'identification de microorganismes de manière exhaustive. Notre objectif était d'évaluer la performance du CMg pour le diagnostic de ces maladies.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Tous les patients vus entre 2019 et 2021 dans un même centre tertiaire pour une maladie hépatique non élucidée ont été inclus. Les critères d'inclusion étaient des tests biochimiques hépatiques élevés sans diagnostic définitif après un bilan complet comprenant une biopsie hépatique. Le seuil de 6 mois discriminait les profils aigus et chroniques. Une analyse métagénomique a été réalisée sur chaque échantillon de biopsie hépatique dans le but de détecter des micro-organismes inattendus.

**Résultats :** 52 patients (âge moyen:54,2, homme:65,4 %) ont été inclus. Leurs présentations consistaient en une cytolysse aiguë (n = 11, 21,2 %), un profil cholestasique aigu ou mixte (n = 19, 36,5 %), une cytolysse chronique (n = 2, 3,9 %) et une cholestase chronique ou un profil mixte. (n = 20, 38,9 %). 32 patients (61,5 %) étaient immunosupprimés :12 (23,1 %) dus à une greffe d'organe, 5 à une infection VIH (9,6 %), 5 à un cancer hématopoïétique (9,6 %), 3 à d'autres cancers (5,8 %) et 6 (11,5%) à un traitement immunosuppresseur. Les résultats étaient négatifs chez 39(75 %), faux positifs chez 3 (5,8 %) et positifs chez 10 (19,2 %) patients. Les agents pathogènes identifiés étaient l'adénovirus chez un patient présentant une hépatite aiguë, le VHC chez un greffé hépatique (SOT) séronégatif avec une infection récemment acquise, le VHE chez un patient SOT hépatique avec une cytolysse inexpliquée et une sérologie VHE négative, le VHD chez 2 séronégatifs AgHBs(+)patients, Mycobacterium spp chez un patient immunocompétent avec une granulomatose hépatique inexpliquée, VHB chez un patient à faible charge virale et sous traitement par Entecavir, et Sphingobium spp chez un patient cirrhotique présentant une ACLF atypique. De plus, 2 patients ont eu des résultats positifs qui ont été considérés comme des cofacteurs putatifs. Un diagnostic définitif a été posé chez 38 patients dont pour 8 (15,4%) par CMg.

**Conclusion :** La CMg effectuée sur biopsie hépatique est techniquement réalisable et peut apporter un diagnostic étiologique chez les patients atteints d'une maladie hépatique aiguë ou chronique non élucidée.

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





## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_19

### Le Fatty Liver Index (FLI) est associé à la mortalité toutes causes et hépatique chez les patients traités pour une hépatite B chronique (Cohorte ANRS CO22 HEPATHER)

P. Hermabessiere\*, M. Chalouni, M. Bourlière, P. Nahon, F. Teoul, C. Lusivika Nzinga, H. Fontaine, S. Pol, F. Carrat, L. Wittkop, V. De Ledinghen (Bordeaux, Paris)

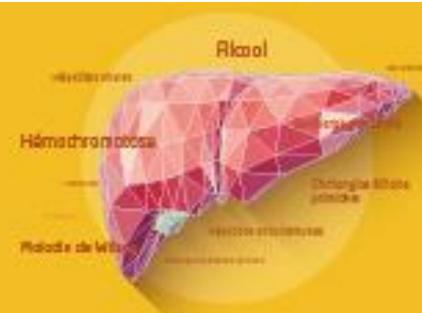
**Introduction :** Un quart des patients atteints d'hépatite B chronique ont également une stéatose hépatique associée et le pronostic de ces patients est mal connu. Dans la population générale, le Fatty Liver Index (FLI) est une alternative recommandée à l'échographie hépatique pour le diagnostic de stéatose (EASL 2016) et il est marqueur pronostique chez les patients atteints de stéatopathie métabolique. L'objectif de cette étude était d'étudier l'association entre le FLI et la mortalité toutes causes et hépatique chez les patients traités pour une hépatite B chronique au sein de la cohorte ANRS CO22 HEPATHER.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Tous les patients traités pour une hépatite B chronique à l'entrée dans la cohorte étaient éligibles. Les patients ayant une co-infection VHD ou un antécédant de greffe hépatique étaient exclus. Le FLI a été calculé après imputation multiple pour les valeurs manquantes de GGT, de triglycérides, de tour de taille et d'IMC. Les critères de jugement étaient la survenue de décès toutes causes et de décès de cause hépatique (cancer primitif du foie, décompensation hépatique et transplantation hépatique). Des modèles de Cox ont été utilisés afin d'ajuster sur les facteurs de confusion identifiés.

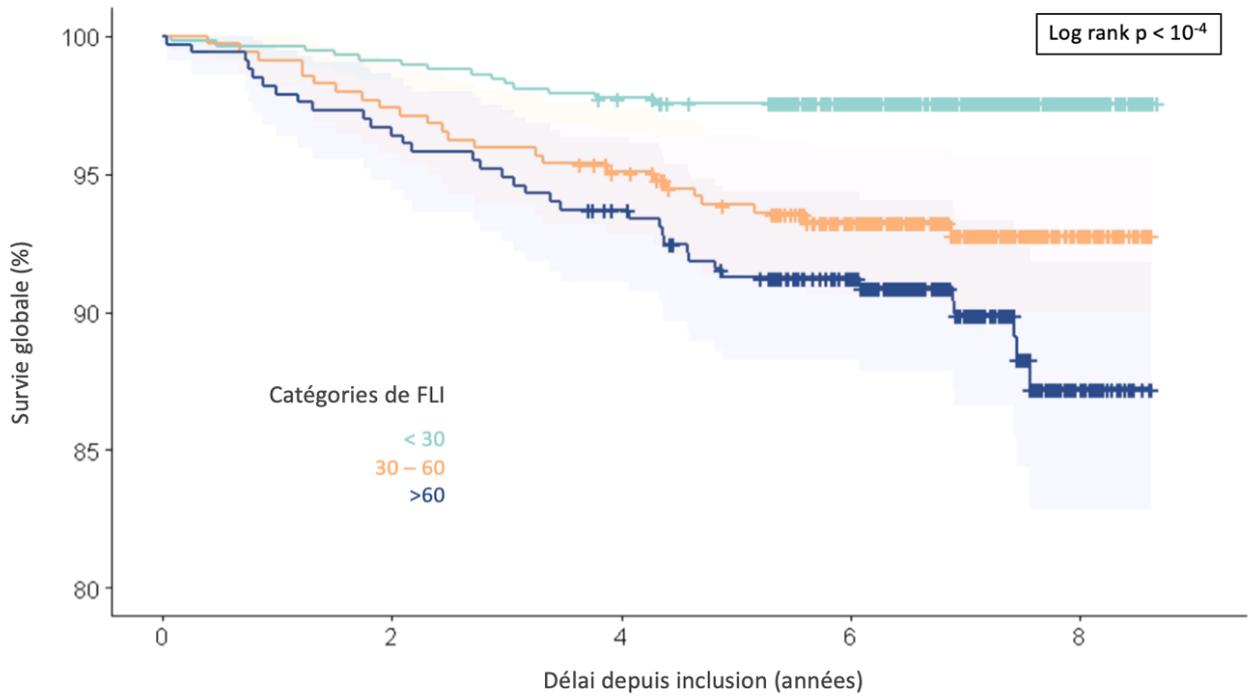
**Résultats :** 2877 patients ont été inclus entre 2021 et 2021. L'âge médian était de 48,9 ans [IQR : 38,1 ; 59,8] et 2044 (71,0%) étaient des hommes. La quasi-totalité des patients ont été traités par analogues nucléos(t)idiques (98 %) pendant une durée médiane de 2,9 ans (IQR [0,4 ; 5,2]) et 92 % avaient un taux d'ADN du VHB < 2 000 UI/mL à l'entrée. Les facteurs de risques métaboliques étaient fréquents : 51,7 % étaient en surpoids, 12,4 % présentaient un diabète, 22,1 % une hypertension artérielle et 10,3 % une dyslipidémie. Enfin, sur la base des marqueurs de fibrose non invasifs ou de l'histologie, il était suspecté une cirrhose chez 16,8 % des participants. Après un suivi médian de 7,0 ans (IQR [6,2 ; 7,6]), l'incidence de la mortalité toutes causes confondues était de 7,7/1 000 personnes/an (IC à 95 % 6,6 – 9,1) et l'incidence de la mortalité liée au foie était de 4,0/ 1 000 personnes/années (IC à 95 % 3,2 – 5,0). Après ajustement, le FLI (pour une augmentation de dix points) était linéairement associé à une augmentation de la mortalité toutes causes (HR = 1,09 [1,02 – 1,16]) et hépatique (HR = 1,08 [0,99 – 1,19]).

**Conclusion :** Dans cette première grande cohorte prospective de patients français traités pour une infection chronique par le VHB, le FLI était indépendamment associé à la mortalité toutes causes et hépatique.

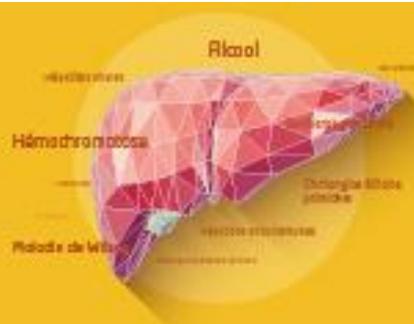
L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022



Catégories de FLI	Nombre à risque				
	0	2	4	6	8
< 30	581	576	564	485	96
30 – 60	346	337	324	275	55
> 60	333	322	308	272	35



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_20

### Efficacité et tolérance d'un traitement par bulevirtide dans la vraie vie : résultats intermédiaires de la cohorte ANRS HD EP01 BuleDelta

H. Fontaine\*, C. Fougerou-Leurent, D. Roulot, E. Gordien, C. Scholtès, S. Metivier, V. De Ledinghen, V. Ratzu, P. Mathurin, V. Loustaud-Ratti, V. Leroy, C. Birklé, E. Le Pabic, C. Tual, V. Petrov-Sanchez, F. Zoulim (Bobigny, Bordeaux, Créteil, Lille, Limoges, Lyon, Paris, Rennes, Toulouse)

**Introduction :** L'infection chronique par le virus de l'hépatite delta, qui touche environ 5 % des patients Ag HBs positifs, est caractérisée par un pronostic plus sévère (2 à 5 fois plus de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire). Les modalités optimales du traitement par bulevirtide, accessible en France depuis fin 2019, restent à préciser.

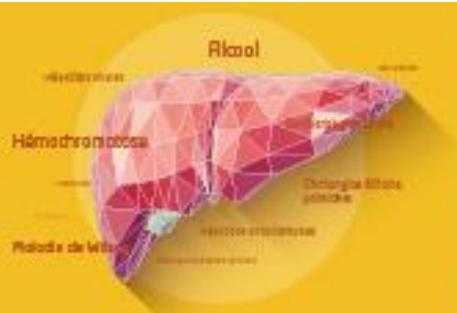
**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** La cohorte BuleDelta est un observatoire ANRS | MIE, multicentrique, national français qui a pour objectif d'analyser l'efficacité et la tolérance d'un traitement par bulevirtide. L'analyse a été effectuée chez les patients avec des données disponibles et monitorées à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement. La réponse virologique était définie par la diminution de la virémie d'au moins 2 log UI/ml et/ou l'indéteçtabilité de l'ARN delta, la réponse biochimique par la normalisation des ALAT et la réponse combinée par l'association des deux.

**Résultats :** Au 13 mai 2022, 173 patients ont été inclus de façon rétrospective (63%) ou prospective (37%) par rapport au début du traitement par bulevirtide : 69% d'hommes, âge moyen  $41 \pm 11$  ans, d'origine sub-saharienne (46%), asiatique (27%) et européenne (25%) et 55% cirrhotiques. Le traitement par bulevirtide (durée moyenne  $16 \pm 8$  mois), était associé à l'interféron chez 41% et à des analogues chez 80%. Au début du traitement, la virémie delta moyenne était de  $6,2 \pm 1,3$  et la virémie B de  $2,4 \pm 1,5$  log UI/ml (chez les 32% avec une virémie B quantifiable). L'analyse intermédiaire a été réalisée chez 115 patients, 56% cirrhotiques, 81% traités par analogues et 43% traités par interféron. A S24, la réponse virologique était observée chez 58% des patients (84 et 39%, avec et sans interféron, respectivement), la réponse biochimique chez 46 (35 et 54%), la réponse combinée chez 24 (34 et 17%) et l'indéteçtabilité de l'ARN delta chez 23 (44 et 8%). La virémie delta diminuait en moyenne de  $1,8 \pm 1,1$  log UI/ml ( $2,4 \pm 1,2$  log UI/ml et  $1,6 \pm 1,0$  log UI/ml, respectivement). En analyse univariée, la réponse virologique était associée à la combinaison avec l'interféron et à un niveau d'ALAT supérieur à la normale à J0. En analyse multivariée, seul le fait d'associer de l'interféron au bulevirtide était identifié comme associé à la réponse virologique (OR 8,40, IC95% 3,39-20,79,  $p < 0,0001$ ).

La tolérance du traitement était correcte chez 128 patients évaluable : un décès secondaire à une décompensation de cirrhose avec carcinome hépatocellulaire, 13 arrêts prématurés de traitement (dont 5 considérés comme liés à l'interféron, 2 au bulevirtide, 1 à la combinaison thérapeutique). Les événements indésirables graves étaient observés chez 22% des patients dont 46% d'élévation des acides biliaires.

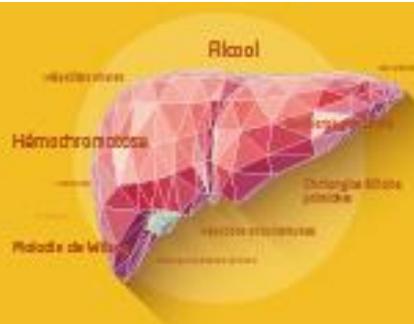
**Conclusion :** Dans cette cohorte de vraie vie de patients traités par bulevirtide, la diminution de la virémie d'au moins 2 log était observée chez plus de la moitié des patients et était liée de façon indépendante à l'association à un traitement par interféron. Des résultats actualisés seront présentés au cours du congrès.

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



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

**Remerciements :** Promoteur : ANRS Maladies Infectieuses Emergentes  
Centres cliniques et leurs investigateurs  
Patients et leur entourage  
Centre de méthodologie et de gestion



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_21

### La pratique d'une sérologie VHD réflexe chez tout patient AgHBs positif améliore la prise en charge de l'infection Delta

S. Bricler\*, D. Roulot, S. Dziri, A. Gerber, F. Le Gal, H. Delagrèverie, C. Alloui, E. Gordien (Bobigny)

**Introduction :** L'infection chronique par le virus de l'hépatite delta (VHD) est responsable de la forme la plus sévère d'hépatite virale chronique. La plupart des sociétés savantes internationales recommande un dépistage systématique du VHD pour tous les patients AgHBs positif, mais celui-ci reste encore trop peu réalisé. Dans notre hôpital, les hépatologues et les virologues ont mis en place un protocole de « test sérologique VHD réflexe » pour tous les patients lors d'un premier diagnostic d'infection VHB (AgHBs+). Nous rapportons l'efficacité de cette stratégie sur une période de 10 ans.

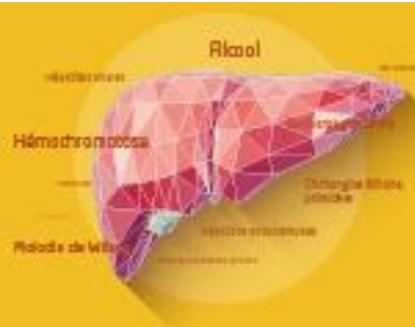
**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Il s'agit d'une enquête rétrospective monocentrique dans un hôpital accueillant de nombreux migrants venus de pays de forte endémie pour le VHB. L'étude de notre base de données virologiques a permis de comptabiliser tous les tests VHD réalisés chez des patients AgHBs+ entre juin 2012 et février 2022. Les sérums ont été testés pour l'AgHBs à l'aide des kits Abbott Architect (qualitatif/quantitatif), et pour les anticorps totaux anti-VHD (Ac-VHD) par les kits ETI-DELTAK ou Liaison XL (Diasorin). Les charges virales (CV-VHD) ont été obtenues par une RT-qPCR maison, puis par le kit EurobioPlex.

**Résultats :** Au total, 84 671 patients uniques (même nom, prénom et date de naissance) ont été dépistés au moins une fois pour le VHB au cours de la période d'évaluation. Parmi les 3198 patients AgHBs+ (3,8%, âge médian 39,0 ans, sex-ratio 2,04), 2886 (90,2%) ont été dépistés pour les Ac-VHD, et 172 d'entre eux étaient positifs (séroprévalence VHD : 6,0%, âge médian 39,5 ans, sex-ratio 1,92). Au moins un résultat de CV-VHD était disponible pour 149 patients (86,6%) et était positif chez 91 patients (infection VHD active : 61,1%). Le pourcentage de patients AgHBs+ dépistés pour le VHD s'est régulièrement amélioré avec le temps, passant de 85-87 % au cours de la période initiale (2012-2015) à 95-98 % au cours des années 2019-2022. La fréquence annuelle de positivité des Ac-VHD est restée stable (entre 4,4 et 7,7 %), correspondant à une séroprévalence deux fois supérieure à celle initialement rapportée en France chez les donneurs de sang AgHBs+.

**Conclusion :** Le test sérologique VHD réflexe chez tout patient AgHBs+ est efficace, et permet un dépistage précoce des patients infectés VHB-VHD. Soixante pourcent des patients Ac-VHD+ ont une répllication active du VHD. Un test moléculaire (CV-VHD) réflexe chez les patients Ac-VHD+ permettrait en plus d'identifier rapidement les patients nécessitant une prise en charge en centre expert d'hépatologie.

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



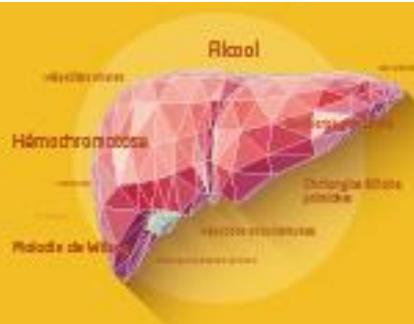


## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Tableau. Réponse virologique selon le groupe de traitement (analyse per-protocole)

Groupes	M12			M18			M24		
	Diminution ARN-VHD >2log	ARN-VHD indétectable	Critère FDA *	Diminution ARN-VHD >2log	ARN-VHD indétectable	Critère FDA *	Diminution ARN-VHD >2log	ARN-VHD indétectable	Critère FDA *
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>A</b>	29/44 (65.9%)	14/44 (31.8%)	18/43 (41.9%)	20/33 (60.6%)	11/33 (33.3%)	12/33 (36.4%)	7/11 (63.6%)	5/11 (45.4%)	6/11 (54.5%)
<b>B</b>	8/13 (61.5%)	6/13 (46.1%)	5/13 (38.5%)	4/15 (26.7%)	3/15 (20.0%)	2/17 (11.8%)	3/8 (37.5%)	3/8 (37.5%)	2/8 (25.0%)
<b>C</b>	17/23 (51.5%)	14/23 (60.9%)	5/23 (21.7%)	20/28 (71.4%)	16/28 (57.1%)	12/29 (41.4%)	6/12 (50%)	5/12 (41.7%)	5/12 (41.7%)
<b>D</b>	21/22 (95.4%)	17/22 (77.3%)	11/22 (50%)	17/23 (73.9%)	14/23 (60.9%)	12/22 (54.5%)	6/8 (75%)	5/8 (62.5%)	3/8 (37.5%)
<b>E</b>	10/16 (62.5%)	9/16 (56.2%)	3/16 (18.7%)	8/12 (66.7%)	6/12 (50%)	5/12 (41.7%)			

\*Critères FDA : diminution ARN-VHD > 2 log ou ARN-VHD indétectable ET ALAT normales (< 40 UI/L)



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_23

### Correlation entre l'ARN du VHB circulant et l'activité transcriptionnelle de l'ADN circulaire fermé de manière covalente (ADNccc) intrahépatique chez des patients atteints d'hépatite B chronique (CHB) non traités et traités par NUC

B. Testoni\*, C. Scholtés, M. Plissonnier, F. Berby, F. Facchetti, F. Villeret, A. Loglio, B. Scott, A. Hamilton, M. Heil, P. Lampertico, M. Levrero, F. Zoulim (Lyon, Milan, Pleasanton)

**Introduction :** La quantification de l'ARN du virus de l'hépatite B (VHB) dans la circulation sanguine (cirB-ARN) à travers les phases de l'hépatite B chronique (CHB) et au cours d'un traitement à long terme par des analogues nucléos(t)ide (NUC) et sa corrélation avec les marqueurs viraux intrahépatiques et l'HBcrAg, l'autre biomarqueur émergent de la transcription de l'ADNccc, restent encore à déterminer.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** 122 patients atteints de CHB non traités et 30 patients traités par NUC, avec biopsie hépatique et échantillon de sérum appariés, ont été analysés pour l'ADN du VHB sérique, l'Ag HBs quantitatif (q), l'HBcrAg et les niveaux d'alanine aminotransférase (ALT). L'ADNccc et l'ARN 3.5Kb du foie ont été évalués par qPCR et par droplet digital PCR. Les scores histologiques du foie étaient également disponibles. Le cirB-ARN a été quantifié par le test prototype Roche utilisé sur le système cobas® 6800 (LLOQ 10 cp/ml ; plage de linéarité 10 à 10e7cp/ml ; LLOD ~3cp/ml).

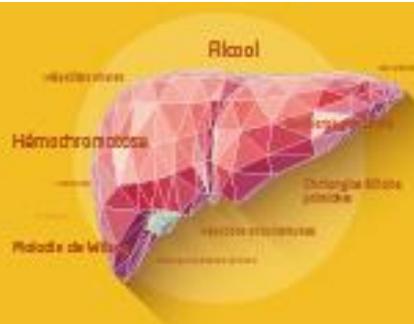
**Résultats :** Tous les patients HBeAg (+) non traités, 74% des patients HBeAg(-) atteints d'hépatite chronique (HC) et 21% des patients AgHBe(-) atteints d'infection chronique (IC) présentaient un cirB-ARN détectable. Les 39 patients cirB-ARN(-) présentaient des taux plus faibles d'ADNccc, d'ARN 3,5Kb et d'ARN 3,5Kb/ADNccc par rapport aux patients cirB-ARN(+). Aucune différence significative n'a été trouvée dans les niveaux de qHBsAg, alors que l'HBcrAg et l'ADN du VHB sérique étaient significativement plus élevés chez les patients cirB-ARN(+). Chez les patients HBeAg(-), le cirB-ARN était significativement corrélé avec l'ADN sérique du VHB, l'HBcrAg, l'ARN 3,5Kb intrahépatique et l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc, mais pas avec les taux d'HBsAg et d'ADNccc. Un sous-groupe de patients cirB-ARN(+) présentant une augmentation de l'ADNccc, des taux sériques d'ADN du VHB et du score de fibrose a été identifié parmi les patients HBeAg(-)HBcrAg(-).

L'HBcrAg était quantifiable chez 77 % des patients traités par NUC (durée médiane de 2,6 ans) et le cirB-ARN chez 40 % d'entre eux. Les patients cirB-ARN(+) présentaient des niveaux plus élevés d'ARN 3.5Kb et d'activité transcriptionnelle de l'ADNccc par rapport aux patients cirB-ARN(-), mais aucune différence significative dans la quantité d'ADNccc.

**Conclusion :** Nos résultats soutiennent l'idée que le cirB-ARN détecté par le test prototype Roche reflète l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc intrahépatique chez les patients atteints de CHB non traités et traités par NUC.

**Déclaration de conflit d'intérêt :** BS, AH, MH sont employés de Roche Diagnostics

**Remerciements :** Ce travail est soutenu par le programme Investissements d'Avenir de l'Agence Nationale de la Recherche (projet CirB-RNA - ANR-17-RHUS-0003).



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_24

### Impact de la protéine des jonctions serrées JAM-A en physiopathologie hépatobiliaire chez la souris

G. Merlen\*, T. Tordjmann (Orsay)

**Introduction :** L'impact des jonctions serrées (JS) et de leur altération sur la physiopathologie est largement exploré dans de nombreux organes, mais demeure peu étudié dans le foie. Conceptuellement, il est clair que le maintien de l'intégrité des JS inter-cholangiocytaïres et inter-hépatocytaires est crucial dans la protection du parenchyme hépatique face aux agressions. Nos données récentes publiées et non-publiées montrent que la protéine des JS JAM-A (junctional adhesion molecule A) contribue à la physiopathologie des maladies cholestatiques chez la souris et chez l'homme.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Nous avons étudié un modèle murin déficient en JAM-A (JAM-A KO) généré à partir du croisement de souris JAM-A floxées et de souris CAG-Cre (1,2).

Sur ces souris nous avons étudié plusieurs modèles de surcharge biliaire :

- La ligature de la voie biliaire principale (BDL) mimant une cholestase obstructive aiguë ou chronique.
- Le régime enrichi en Acide Cholique (CA1%) mimant une surcharge en Acides Biliaires (AB) avec modification de la composition du pool d'AB (plus hydrophobe).
- Le régime DDC (3,5-Diethoxycarbonyl-1,4-Dihydrocollidine) mimant une cholestase obstructive progressive.

**Résultats :** Chez les souris JAM-A-KO soumises aux différents modèles de surcharge biliaire, l'ensemble des paramètres mesurés indique une accentuation des lésions hépatiques, de l'inflammation et de la mortalité en comparaison aux souris sauvages (Fig. 1).

- Dans le modèle DDC, les souris KO montrent un niveau plasmatique des marqueurs de lésions augmenté (alanine amino-transférase (ALT), alcaline phosphatase (ALP) and total bilirubin), ainsi qu'une infiltration inflammatoire plus importante (marquage GR1 - granulocytes + macrophages).

- Dans le modèle CA, des lésions nécrotiques sont observées dès J7 dans les foies KO uniquement ; l'infiltration inflammatoire est accrue (Marquage GR1).

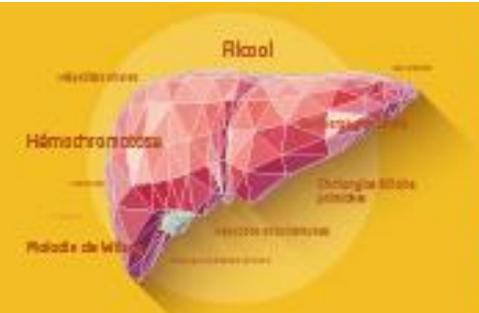
- Dans le modèle BDL (+cholécystectomie), nous observons une augmentation de la nécrose dans le parenchyme (J2) et surtout taux de mortalité plus important (80% vs 20% - J14) chez les souris KO.

De plus, dans les trois modèles utilisés engendrant une « hyperpression biliaire » dans les canaux et la vésicule biliaire, nous avons observé une prolifération accrue des cholangiocytes, ainsi qu'une augmentation significative de la masse vésiculaire (reflétant la prolifération épithéliale) chez les souris JAM-A KO.

**Conclusion :** Nos données montrent que lors d'une surcharge biliaire, l'absence de JAM-A : - promeut la prolifération cholangiocytaire. - aggrave drastiquement les lésions hépatiques.

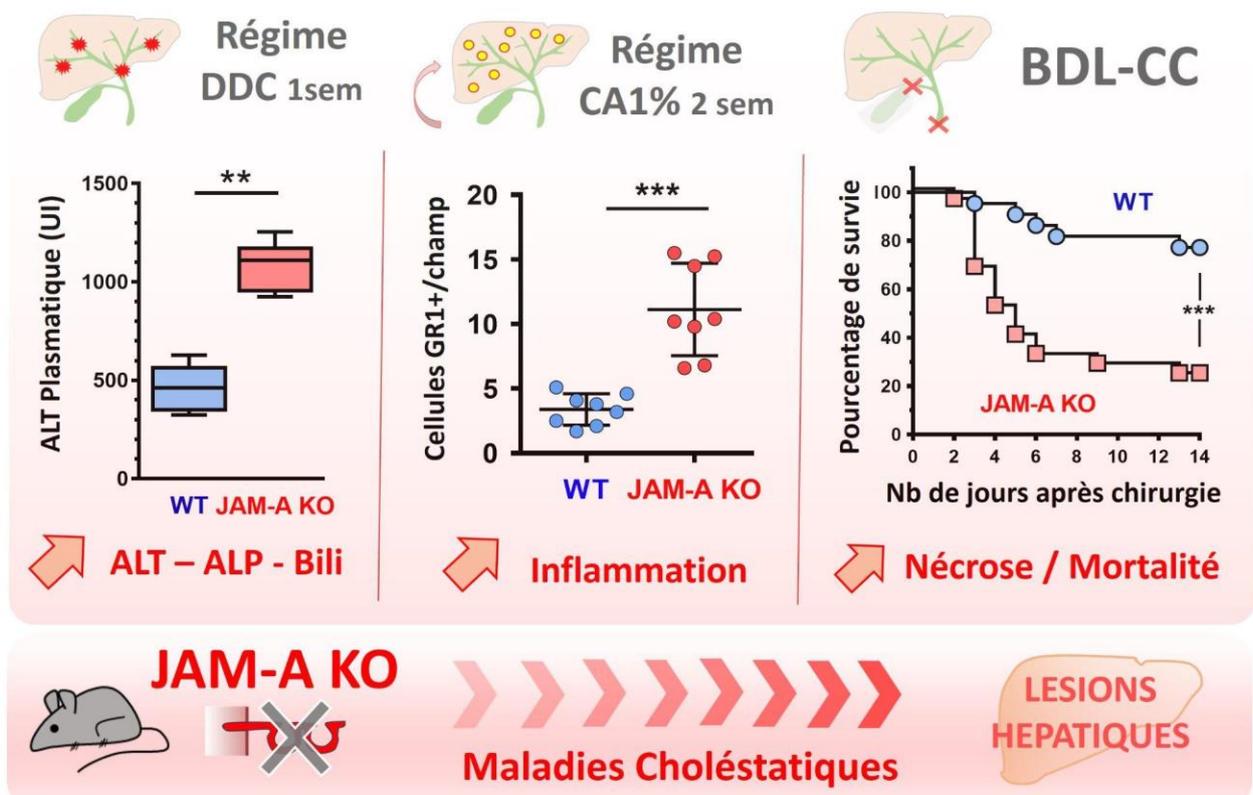
Nos prochains objectifs sont d'une part de décrypter les mécanismes mis en jeu dans l'hépatoprotection dépendante de JAM-A, et d'autre part d'analyser son expression dans diverses conditions d'hépatopathies biliaires humaines.

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

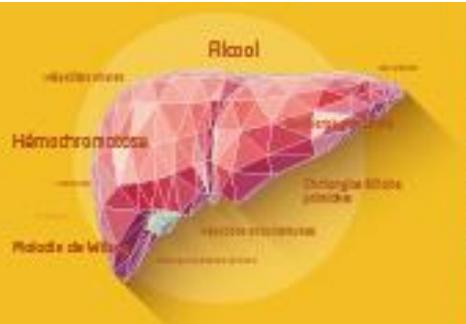


**COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022**

**Références :** 1 - Sakai K, Miyazaki J. A transgenic mouse line that retains Cre recombinase activity in mature oocytes irrespective of the cre transgene transmission. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;237(2):318-324.  
 2 - Laukoetter MG, Nava P, Lee WY, et al. JAM-A regulates permeability and inflammation in the intestine in vivo. *J Exp Med.* 2007;204(13):3067-3076.



**Figure 1:** L'absence de JAM-A aggrave les lésions hépatiques durant la surcharge biliaire



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_25

### Coopération oncogénique entre FGF19 et MYC dans le carcinome hépatocellulaire

J. Ursic-Bedoya, G. Desandre\*, C. Chavey, B. Riviere, E. Assenat, U. Hibner, D. Gregoire (Montpellier)

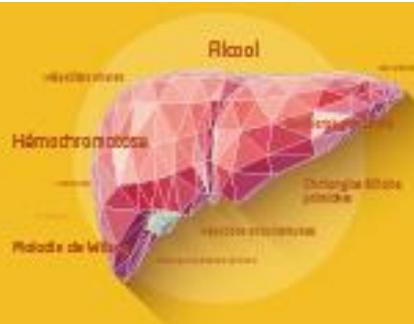
**Introduction :** L'amplification du locus FGF19 est observée dans un sous-ensemble de carcinomes hépatocellulaires (CHC) de mauvais pronostic. Le Fisogatinib, un inhibiteur spécifique de son récepteur FGFR4, a donné des résultats encourageants dans un essai clinique de phase I. Par ailleurs, FGF19 est une hormone protectrice vis-à-vis de troubles métaboliques. Ses analogues sont actuellement testés pour le traitement de la NASH et de la cholangite biliaire primitive. Les mécanismes d'action de FGF19 étant mal compris, il est crucial de mieux caractériser les effets oncogéniques de FGF19 et de ses analogues.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Le transfert de gène par injection hydrodynamique a été utilisé pour la transfection stable in vivo des hépatocytes de souris C57Bl6, permettant la surexpression de FGF19 en combinaison avec différents événements oncogéniques (surexpression de CCND1, MYC, H-RasG12V, b-cateninS33Y, ...). Les tumeurs obtenues ont été analysées par immunohistochimie et leurs profils d'expression génique par RT-PCR et RNAseq.

**Résultats :** La surexpression de FGF19 à des niveaux comparables à ceux détectés chez les patients donne lieu à un développement tumoral modéré après un an. Elle ne présente pas de coopération oncogénique notable avec l'inactivation de p53 ou la surexpression de Cyclin D1, confirmant que l'hormone n'a qu'un faible potentiel oncogénique. Par contre, FGF19 coopère avec certains oncogènes. Ainsi, FGF19 accélère la tumorigénèse liée à l'activation de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine. De manière spectaculaire, la combinaison de FGF19 avec la surexpression de MYC donne lieu à une carcinogénèse massive en quelques semaines. Nous démontrons que la coopération entre FGF19 et MYC passe par la voie paracrine. En accord avec ce résultat, l'expression d'une forme constitutivement active du récepteur membranaire FGFR4 mime les effets de FGF19. L'analyse RNAseq des tumeurs nous a permis d'identifier les dérégulations transcriptomiques liées à la coopération MYC-FGF19, dont la caractérisation est en cours. De plus, nous avons testé l'aldafermin (NGM282), un analogue de FGF19 développé pour mimer ses effets métaboliques hépatoprotecteurs et étant décrit comme dépourvu de ses effets oncogéniques. Nos résultats indiquent que, au moins dans le modèle murin, cette molécule conserve une forte activité oncogénique en coopération avec MYC.

**Conclusion :** Nos résultats confirment l'activité oncogénique de FGF19 dans la carcinogénèse hépatique et indiquent une spécificité de coopération avec la surexpression de MYC. La caractérisation moléculaire de cette coopération oncogénique est essentielle, notamment au vu du développement en cours des analogues de FGF19.

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



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_26

### Rôle des vésicules extracellulaires dans le remodelage du microenvironnement tumoral des carcinomes hépatocellulaires mutés pour la $\beta$ -caténine

C. Dantzer, A. Brunel, J. Blanc, M. Verdier Sage, B. Besette, V. Moreau, C. Billottet\* (Bordeaux, Limoges)

**Introduction :** Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la plus fréquente des tumeurs primitive du foie chez l'adulte. L'association en première ligne de l'immunothérapie avec des anticorps anti-angiogéniques a mis en évidence un bénéfice certain en survie globale dans le traitement du CHC avancé. Cependant plusieurs études ont montré que les CHC mutés pour la  $\beta$ -caténine sont résistants à l'immunothérapie et sont caractérisés par un environnement dépourvu d'infiltrats immunitaires. Or, les vésicules extracellulaires (VE) sont impliquées dans la communication entre cellules tumorales et cellules immunitaires.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Nous avons généré et utilisé des analyses transcriptomiques et protéomiques réalisées sur plusieurs lignées de cancer du foie et dans des cohortes de patients atteints de CHC. Nous avons analysé l'impact de la  $\beta$ -caténine sur l'expression de gènes de la machinerie des VE (qRT-PCR, western-blot, immunomarquage) et sur la production des VE par différentes méthodes (Nanoparticle Tracking Analysis, microscopie électronique) à partir de sécrétome de cellules en culture. Après purification des VE, nous avons analysé leur contenu protéique et leur impact sur l'activation de cellules immunitaires.

**Résultats :** Nos résultats ont identifié deux gènes cibles de la machinerie des VE, Rab27A et syndecan 4, dont l'expression est  $\beta$ -caténine-dépendante. Dans des modèles cellulaires de cancer du foie, l'inhibition de la fonction transcriptionnelle de la  $\beta$ -caténine induit une augmentation de l'expression génique de Rab27A et syndecan 4 et de la production des VE. Inversement, une suractivation de la voie  $\beta$ -caténine dans des cellules de CHC humain non mutées pour la  $\beta$ -caténine conduit à une diminution de Rab27A et syndecan 4. Nos analyses de données transcriptomiques dans des cohortes de patients atteints de CHC mettent en évidence une diminution d'expression de Rab27A et syndecan 4 dans les CHC mutés pour la  $\beta$ -caténine.

**Conclusion :** La  $\beta$ -caténine mutée réprime l'expression de gènes impliqués dans la biogenèse des VE et altère la production des VE. Ceci pourrait conduire à un recrutement défectueux des cellules immunitaires, rendant ces tumeurs résistantes à l'immunothérapie. Nos résultats apportent de nouvelles connaissances sur l'impact des mutations de la  $\beta$ -caténine dans le remodelage du microenvironnement tumoral du CHC.

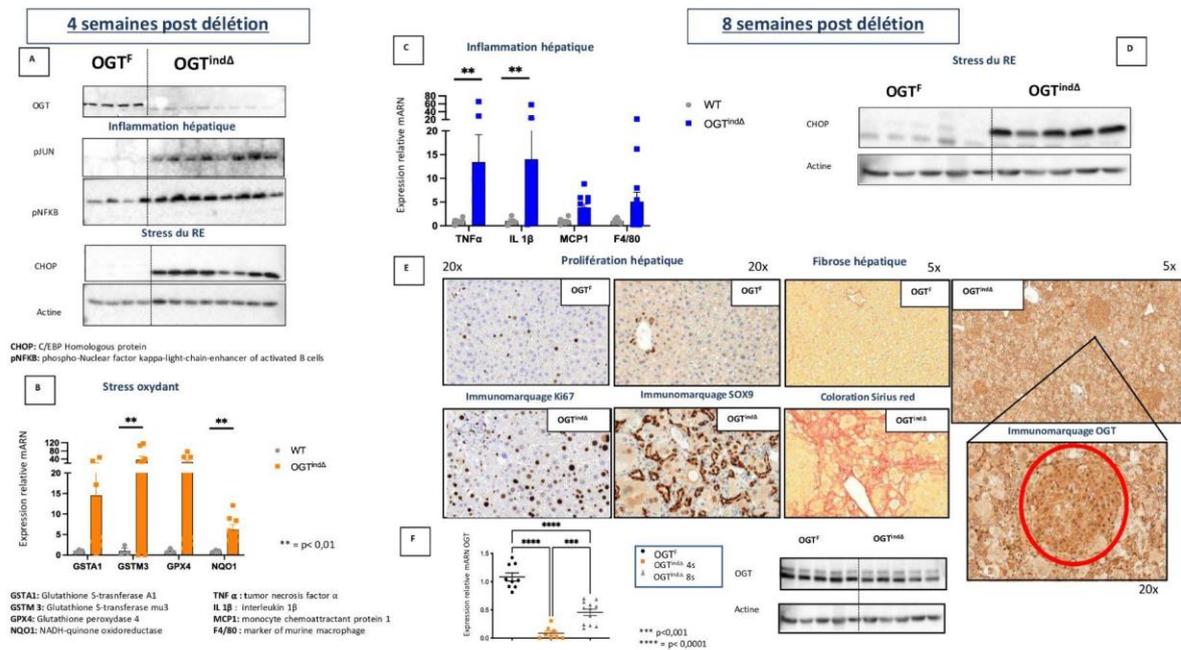
L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

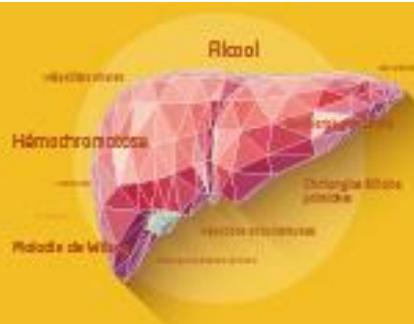




## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

- 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
- 3) Tannour-Louet M, Porteu A, Vaultont S, Kahn A. and Vasseur-Cognet M. A tamoxifen-inducible chimeric Cre recombinase specifically effective in the fetal and adult mouse liver. Hepatology 2002, 35: 1072-1081.





## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_28

### Caractérisation de l'ARN du virus de l'hépatite B circulant chez les patients atteints d'hépatite B chronique (CHB)

D. Kim\*, D. Bousquet, M. Plissonnier, A. Paturel, H. Tak, F. Berby, I. Bordes, A. Hamilton, M. Heil, M. Levrero, B. Testoni, F. Zoulim (Lyon, Pleasanton)

**Introduction :** L'ARN du VHB circulant (cirB-ARN) apparaît comme un biomarqueur non invasif prometteur de l'activité transcriptionnelle de l'ADNccc. Cependant, les caractéristiques moléculaires et les particules circulantes contenant le cirB-ARN in vivo restent à définir.

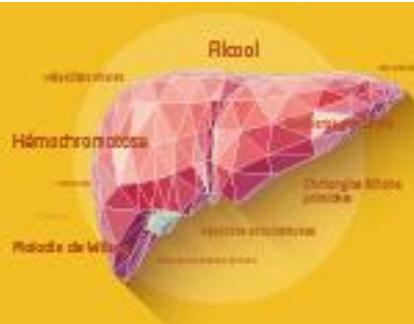
**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Un protocole basé sur une ultracentrifugation en gradient de densité Iodixanol/Sucrose a été mis en place pour séparer les composants du sérum humain. Chaque fraction de densité a été analysée pour l'ADN/ARN du VHB par qPCR et par droplet digital (dd)PCR spécifique. Les protéines virales et celles associées aux vésicules extracellulaires (EVs) ont été analysées par ELISA et Western Blotting. La PCR 5'RACE a été utilisée pour discriminer les espèces d'ARN cirB dans le sérum des patients.

**Résultats :** Les sérums de 7 patients non traités [4 AgHBe(+) et 3 AgHBe(-)] et d'un patient AgHBe(+) traité par entécavir ont été soumis à une ultracentrifugation de densité. Parmi les 10 fractions obtenues, la distribution spécifique des particules de Dane, des nucléocapsides non enveloppées et des particules subvirales a été déterminée par ELISA et Western Blotting pour les protéines virales, ainsi que la quantification de l'ADN du VHB. Le cirB-ARN a été principalement détecté dans les particules de type virion associées au noyau, mais en quantité 2 log<sub>10</sub> inférieure à l'ADN du VHB. Cependant, le cirB-ARN était l'espèce prédominante dans les fractions de plus faible densité (1,17-1,18 g/ml) dépourvues de protéines virales. L'enrichissement en VEs dans ces fractions a été confirmé par la détection des marqueurs de VEs CD9 et CD81 par western blotting. La distribution de le cirB-ARN ne différait pas significativement entre les patients AgHBe(+) et AgHBe(-) et chez le patient traité à l'entécavir. De manière intéressante, dans un sérum avec une faible expression de l'Ag HBs (570 UI/ml), le cirB-ARN a été principalement détecté dans les fractions enrichies en EVs. Enfin, l'analyse 5' RACE a permis d'identifier l'ARNpg, les ARNpg épissés et les transcrits HBx comme les trois principales catégories de cirB-ARN dans le sérum des patients.

**Conclusion :** Nos résultats indiquent que, dans le sérum des patients CHB, les EVs contribuent à la circulation des ARN-VHB en plus des particules de type virion. De plus, différents transcrits de l'ARN du VHB, en plus de l'ARNpg, peuvent être détectés in vivo. Dans l'ensemble, ces données pourraient contribuer de manière significative à la caractérisation des ARN-VHB comme nouveau biomarqueur viral.

**Déclaration de conflit d'intérêt :** AH et MH sont employés de Roche Diagnostics

**Remerciements :** Ce travail est soutenu par le programme Investissements d'Avenir de l'Agence Nationale de la Recherche (projet CirB-RNA - ANR-17-RHUS-0003).



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_29

### Etude de phase 3 randomisée, en double aveugle, du durvalumab versus placebo en association avec la gemcitabine et cisplatine dans les cancers des voies biliaires avancés: TOPAZ-1

M. Bouattour\*, J. Valle, T. Okusaka, S. Qin, A. He, L. Chen, A. Vogel, M. Lee, J. Kim, B. Tan, A. Avallone, J. Cundom, T. Suksombooncharoen, J. Wang\*, G. Cohen, D. Oh (Buenos Aires, Chiang Mai, Clichy, Gaithersburg, Hannover, Manchester, Nanjing, Naples, Seoul, St. Louis, Taiwan, Tokyo, Washington)

**Introduction :** Les cancers des voies biliaires (CVB) et un ensemble de tumeurs rares et hétérogènes dont le pronostic reste mauvais. Les caractéristiques immunogènes indiquent que les CVB sont de bon candidat à l'inhibition du point de contrôle immunitaire. Dans une phase 2, le durvalumab (inhibiteur de PD-L1) plus gemcitabine et cisplatine (GemCis) a démontré une activité antitumorale prometteuse, dans les CVB avancés. L'étude TOPAZ-1, est la première étude phase 3 internationale qui évalue une immunothérapie en association avec la chimiothérapie en première ligne pour les CVB avancés (NCT0387523)

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Etude en double aveugle, patients naïfs de traitement systémique atteints de CVB avancé, randomisée 1:1 entre durvalumab (1500 mg/3 semaines) et placebo plus GemCis (gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>, cisplatine 25 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8/3 semaines) pour 8 cycles, suivi par durvalumab (1500 mg/4 semaines) ou placebo jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Facteurs de stratifications: statut de la maladie et la localisation (intrahépatique, extrahépatique, vésiculaire). Objectif principal: survie globale (SG). Objectifs secondaires: survie sans progression (SSP), taux de réponse objective (TRO) et sécurité

**Résultats :** Au gel de la base des données (11 aout 2021), 685 patients ont été randomisés pour durvalumab + GemCis (n=341) ou placebo + GemCis (n=344). L'étude a atteint son objectif principal, la SG était significativement améliorée avec le durvalumab versus placebo (hazard ratio [HR], 0,80; IC 95%, 0,66–0,97; p=0,021; Tableau). La SSP était aussi significativement améliorée avec le durvalumab versus placebo (HR, 0,75; IC 95%, 0,64–0,89; p=0,001). Le TRO était plus élevé dans le bras durvalumab (26.7%) versus placebo (18.7%). Les effets indésirables de Grade 3/4, reliés aux traitements (EIsRT) sont survenus chez 62,7% des patients recevant le durvalumab et 64,9% le placebo. Les EIsRT ont entraîné un arrêt du traitement chez 8,9% dans le bras durvalumab et 11,4% dans le bras placebo.

Durvalumab + GemCis

(N=341)

Placebo + GemCis

(N=344)

Suivi médian, mois

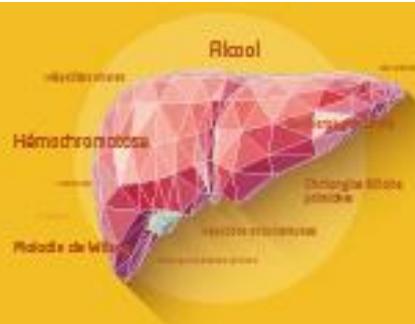
13,7

12,6

Médiane SG (IC 95%), mois

12,8 (11,1–14,0)

11,5 (10,1–12,5)



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Médiane SSG (IC 95%), mois

7,2 (6,7–7,4)

5,7 (5,6–6,7)

TRO, n (%)

91 (26,7)

64 (18,7)

Médiane durée de réponse (25th percentile–75th percentile), mois

6,4 (4,6–17,2)

6,2 (3,8–9,0)

Tous Els, grade 3/4, n (%)

256 (75,7)

266 (77,8)

Els-RT, grade 3/4, n (%)

212 (62,7)

222 (64,9)

Els-RT, sérieux, n (%)

53 (15,7)

59 (17,3)

Els-RT entraînant décès, n (%)

2 (0,6)

1 (0,3)

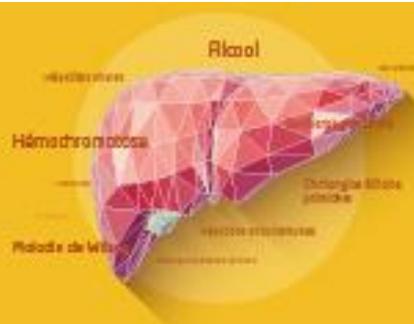
**Conclusion :** Le durvalumab + gemcitabine et cisplatine a amélioré de façon significative la SG et la SSP comparativement au placebo + gemcitabine et cisplatine chez les patient atteint de CVB avancé, avec un bon profil de tolérance, La combinaison durvalumab et GemCis pourrait devenir le standard en première ligne dans les CVB.

**Déclaration de conflit d'intérêt :** MB: Consultant AstraZeneca, Bayer, BMS, Eisai, Ipsen, MSD, Roche, SirTEX Medical

**Remerciements :** Etude sponsorisée par AstraZeneca.

**Références :** Oh D-Y, et al. Journal of Clinical Oncology 2022 40:4\_suppl, 378-378

© 2022 American Society of Clinical Oncology, Inc. Réutilisé avec permission. Ce résumé a été accepté et présenté précédemment lors de la réunion annuelle 2022 de l'ASCO. Tous les droits sont réservés



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_30

### Mutations du promoteur TERT identifiées par ddPCR sur des échantillons FFPE : un marqueur moléculaire d'entrée dans la carcinogenèse hépatique

A. Beaufrère\*, S. Paisley, I. Ba, S. Laouirem, V. Priori, F. Cauchy, M. Lesurtel, J. Calderaro, C. Kannengiesser, V. Paradis (Clichy, Créteil, Paris)

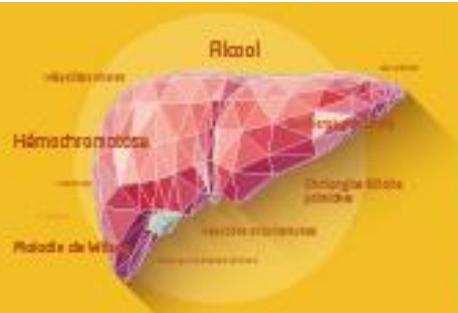
**Introduction :** Le diagnostic des nodules hépatocytaires de moins de 2 cm sur cirrhose est difficile en imagerie et sur biopsie. La présence des mutations du promoteur de TERT (pTERT) sur biopsie permettrait d'identifier les nodules déjà engagés dans un processus de malignité. Les but de ce travail étaient de (1) rechercher les mutations du pTERT par digital droplet PCR (ddPCR), une technique ultrasensible de biologie moléculaire applicable sur biopsies fixées et incluses en paraffine (FFPE), et (2) identifier des critères morphologiques associés à ces mutations.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Nous avons constitué une cohorte bicentrique de 339 nodules hépatocellulaires <2cm développés sur cirrhose comprenant 299 nodules réséqués et 40 nodules biopsiés FFPE. Une relecture histologique a été réalisée permettant l'évaluation d'une vingtaine de critères morphologiques et de classer les différents nodules comme suit : cirrhose, nodules régénératifs, nodules dysplasiques (bas et haut grade), nodules de carcinome hépatocellulaire (CHC). L'identification des mutations de pTERT (mutations hotspots c.-124 C>T, c.-146 C>T et c.-57 A>C) a été réalisée par ddPCR sur l'ensemble des nodules.

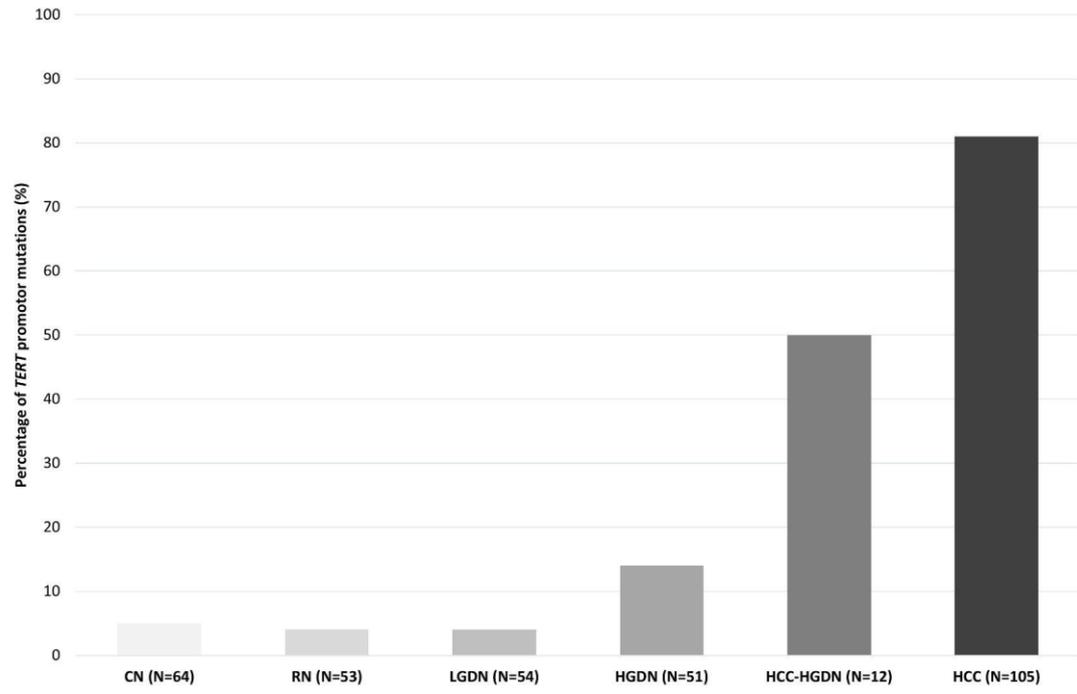
**Résultats :** Sur les 339 nodules inclus, 105 (36%) étaient classés en CHC, 12 (4%) en CHC sur nodule dysplasique de haut grade, 51 (15%) en nodules dysplasiques de haut grade, 54 (16%) en nodules dysplasiques de bas grade, 53 (16%) nodules régénératifs et 64 (19%) en nodules de cirrhose. L'analyse par ddPCR a identifié 105 mutations pTERT (31%) réparties comme suit : 85 CHC (81%), 6 CHC sur nodules dysplasiques de haut grade (50%), 7 nodules dysplasiques de haut grade mutés (14%), 2 nodules dysplasiques de bas grade (4%), 2 nodules régénératifs (4%) et 3 nodules de cirrhose (5%) (figure). En analyse multivariée, les critères morphologiques indépendamment associés aux mutations pTERT étaient la densité cellulaire augmentée ( $p=0,03$ ), la présence de pseudoglandes ( $p=0,04$ ), l'invasion stromale ( $p=0,05$ ) et l'épaisseur des travées hépatocytaires ( $p=0,01$ ). L'association de 3 critères (densité cellulaire augmentée, pseudoglandes et travées épaissies) permettait d'obtenir une spécificité de 93% et une sensibilité de 51% pour le diagnostic de mutations pTERT (AUC : 0,72).

**Conclusion :** Nos résultats montrent (1) la faisabilité de la recherche de mutations du pTERT sur des échantillons obtenus en routine, notamment des biopsies, (2) que certains nodules dysplasiques (mutés pTERT) doivent être considérés comme des CHC, malgré leur classification histologique, et traités comme tels, (3) que certains critères morphologiques sont indépendamment associés aux mutations pTERT.

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



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022





## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

### Résumé N°: CO\_31

#### Les critères de Baveno VI et VII ne permettent pas d'éliminer la présence d'hypertension portale cliniquement significative en cas de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose

B. Campion\*, A. Demory, E. Larrey, M. Wagner, M. Rudler, L. Blaise, N. Ganne-Carrié, D. Thabut, M. Allaire (Bobigny, Paris)

**Introduction :** L'hypertension portale (HTP) et le carcinome hépatocellulaire (CHC) sont des complications majeures de la cirrhose, étroitement liées et impactant la survie des patients (pts).

Une évaluation de l'HTP est primordiale pour identifier les pts à risque de rupture de varices œsophagiennes (RVO) et leur proposer une prophylaxie adaptée si nécessaire.

Notre objectif était d'étudier si les critères de Baveno VI et VII favorables, c'est à dire, associés à une très faible probabilité de VO de grande taille et d'HTP cliniquement significative, étaient applicables en cas de CHC.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Tous les pts cirrhotiques Child-Pugh A atteints de CHC et discutés en réunion pluridisciplinaire des Hôpitaux de la Pitié Salpêtrière et d'Avicenne entre 2010 et 2022 pour lesquels une endoscopie, une élastométrie et un taux de plaquettes étaient disponibles dans les 6 mois ont été inclus. La sensibilité était définie par la capacité des critères de Baveno VI favorables (plaquettes  $\geq 150 \times 10^3 / \text{mm}^3$  et élastométrie  $\leq 20 \text{ kPa}$ ) et VII (plaquettes  $\geq 150 \times 10^3 / \text{mm}^3$  et élastométrie  $\leq 15 \text{ kPa}$ ) à détecter l'absence de VO de grande taille et d'HTP cliniquement significative respectivement.

**Résultats :** 185 pts cirrhotiques Child A ont été inclus dans l'étude (homme 87%, âge 63 ans, alcool/syndrome métabolique/hépatite C/B dans 46%/36%/20%/31% des cas et mixte pour 33% des pts). Des VO étaient présentes chez 44% des pts (23% VO de grande taille). Les plaquettes et l'élastométrie médians étaient de  $148 \times 10^3 / \text{mm}^3$  and 25 kPa respectivement, 50% avaient des plaquettes  $< 150 \times 10^3 / \text{mm}^3$ . Dans la cohorte, 46% étaient classés BCLC-0/A, 28% BCLC-B and 26% BCLC-C. Une forme multinodulaire et infiltrante étaient présentes chez 52% et 15% des patients respectivement, avec une localisation dans le foie droit pour 78%. En comparaison aux BCLC 0-A (21kPa), l'élastométrie est plus élevée chez les BCLC-B (25kPa,  $p=0.005$ ) et BCLC-C (27kPa,  $p<0.001$ ). Il n'y avait pas de différence pour les plaquettes entre les groupes.

11% pts BCLC 0-A avec critères de Baveno VI favorables présentaient des VO de grande taille (Se=24%, Sp=89%), 0% BCLC-B (Se=25%, Sp=100%), 10% BCLC-C (Se=23%, Sp=91%), 17% des CHC Infiltrants (Se=23%, Sp=80%) et 0% des CHC multinodulaires (Se=22%, Sp=100%).

18% pts BCLC 0-A avec critères de Baveno VII favorables présentaient des VO (quelque soit leur taille) et donc une HTP cliniquement significative (Se=30%, Sp=92%), 0% des BCLC-B (Se=19%, Sp=100%), 40% BCLC-C (Se=83%, Sp= 83%), 25% des CHC Infiltrants (Se=14%, Sp=80%) et 18% des CHC multinodulaires (Se=16%, Sp=95%).

**Conclusion :** Du fait d'un taux de VO manquées élevé, les critères de Baveno VI et VII ne semblent pas adaptés pour éliminer la présence de VO de grande taille et d'une hypertension cliniquement significative chez les patients atteints de CHC et une endoscopie devrait être préférée chez ces patients.

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



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_32

### La variation précoce de l'AFP sérique prédit le pronostic des patients avec carcinome hépatocellulaire avancé traités par atezolizumab/bevacizumab

C. Campani\*, J. Bamba-Funck,, B. Campion, S. Sidali, L. Blaise, N. Ganne-Carrié, A. Demory, O. Sutter, E. Larrey, M. Evain, H. Ghannouchi, M. Wagner, F. Marra, A. Sutton, M. Allaire, J. Nault (Florence, Paris)

**Introduction :** La combinaison atezolizumab-bevacizumab (A-B) est le traitement de référence de première ligne du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé. Cependant, seul un sous-groupe de patients bénéficie de cette combinaison et actuellement aucun biomarqueur n'est disponible pour guider la séquence des traitements systémiques chez les patients atteints de CHC avancé. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'influence de la variation précoce de l'alpha-fœtoprotéine (AFP) sous traitement par A/B comme facteur pronostic des patients avec CHC.

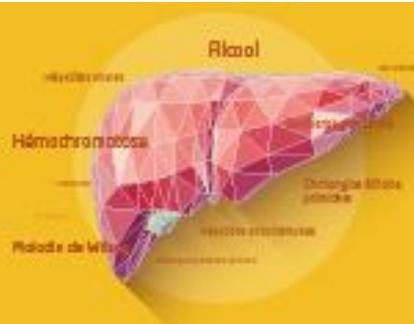
**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Les patients atteints de CHC traités par A/B et un taux d'AFP > 20 ng/ml au début du traitement ont été inclus. Le taux d'AFP a été collecté toutes les 3 semaines (3S) et la réponse radiologique a été évaluée selon les critères mRECIST après 12 semaines de traitement. Le seuil optimal de variation d'AFP après 3S de traitement a été étudié pour prédire la réponse radiologique. La capacité de ce seuil pour prédire la réponse radiologique, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) ont été testées en analyse univariée et multivariée dans une cohorte de dérivation puis de validation.

**Résultats :** Au total, 72 patients ont été inclus (38 dans la cohorte de dérivation et 34 dans la cohorte de validation), 77,8% d'hommes, âge de médian 63 ans, et ayant une hépatopathie virale B (29,2%), virale C (41,7%), liée à une consommation excessive d'alcool (33,3%) et/ou à une NASH (26,4%). Une cirrhose était présente chez 74% des patients dont 83% de Child-Pugh A; 81% de CHC BCLC C. Dans la cohorte de dérivation, 23,7% des patients avaient une réponse radiologique et 31,6% un contrôle radiologique de la maladie. Une baisse de l'AFP  $\geq 20\%$  à 3S (50% des patients) identifiait la réponse (AUC 0,862) et le contrôle radiologique (AUC 0,700). Une baisse de l'AFP  $\geq 20\%$  à 3S était significativement associée à la réponse radiologique en multivariée (OR 11,20 IC 95% 10-120 p=0,046). Une baisse de l'AFP  $\geq 20\%$  à 3S prédisait de manière indépendante la SSP en analyse multivariée (HR 0,422 IC95% 0,192-0,929 p=0,032). Une baisse de l'AFP  $\geq 20\%$  à 3S était indépendamment prédictive d'une meilleure SG en analyse multivariée (HR 0,299 IC95% 0,102-0,881 p=0,028).

Dans la cohorte de validation, 23,5% des patients avaient une réponse radiologique et 61,7% un contrôle radiologique de la maladie. Une baisse d'AFP  $\geq 20\%$  était associée de manière non significative à la réponse radiologique (p=0,085). La baisse de l'AFP  $\geq 20\%$  à 3S (47,1% des patients) prédisait de manière significative la SG (p=0,008) et la SSP (p=0,01).

**Conclusion :** La diminution précoce du taux sérique d'AFP sérique  $\geq 20\%$  à 3 semaines de traitement est un facteur prédictif de la SG, de la SSP qui pourrait être utilisée comme un biomarqueur pronostique précoce chez les patients atteints de CHC BCLC B et C traités par atezolizumab-bevacizumab.

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



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_33

### Risques de carcinome hépatocellulaire chez les patients avec un diabète de type 2 : une étude Nationale Française pour 2011-2020

L. Parlati\*, S. Bouam, M. Schwarzinger, H. Fontaine, A. Vallet-Pichard, M. Corouge, L. Lair-Mehiri, P. Sogni, N. Ganne, S. Pol, V. Mallet (Paris)

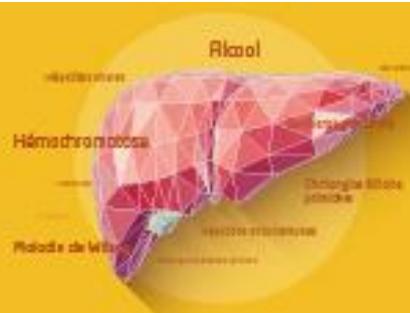
**Introduction** : Nous avons mesuré l'incidence et les facteurs de risques associés à la survenue d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) dans la cohorte hospitalière Française des patients avec un diabète de type 2 (DT2).

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes** : Les données ont été extraites à partir du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) qui collecte l'ensemble des données d'hospitalisation des patients des hôpitaux publics et privés Français, y compris en HAD et en SSR. Nous avons sélectionné tous les patients adultes avec un DT2 entre 2011 et 2020. L'incidence du CHC a été mesurée dans son ensemble et par catégorie d'âge à partir de 2014 pour réduire le risque de mesure de CHC non-incidents. Les risques ajustés (aOR) ont été calculés avec des modèles de régression logistique multinomiale.

**Résultats** : L'échantillon comprenait 2.883.684 de patients. L'âge médian (IQR) était de 72 (63-82) ans et 54% des patients étaient des hommes. Le suivi médian (IQR) était de 4,4 (1,3-7,1) années. Un nombre total de 25.396 (0,9%) CHC était observé pendant 12.516.010 personnes-années à risque. Le nombre de nouveau CHC était passé de 2.292 en 2014 à 3.190 in 2020. L'incidence (IC à 95 %) globale du CHC était de 1,49 (1,47-1,51) pour 1.000 personnes-années à risque. L'incidence du CHC augmentait avec l'âge et les troubles d'usage d'alcool, pour atteindre des valeurs maximales (>1,5 pour 100 personnes-années à risque) entre 65 et 70 ans chez les patients avec un trouble d'usage d'alcool (figure). En l'absence de troubles d'usage d'alcool et de facteurs de risque hépatiques non métaboliques (principalement des hépatites virales), l'incidence du CHC était de 0,59 (0,58-0,61) pour 1000 personnes-année à risque. Le sexe masculin, l'âge entre 65-75 ans, les troubles d'usage d'alcool [aOR 17,9 (17,3-18.4)], les facteurs de risque hépatique non métaboliques [aOR 8,1 (7.7-8.4)] et l'obésité [aOR 1,09 (1,06-1,13)] étaient indépendamment associés à un risque plus élevé de CHC que de mortalité compétitive sans CHC. Les proportions de CHC qui auraient pu être évités en l'absence de troubles d'usage d'alcool, de facteurs de risque hépatiques non métaboliques et d'obésité étaient de 54%, 14% et 5%, respectivement.

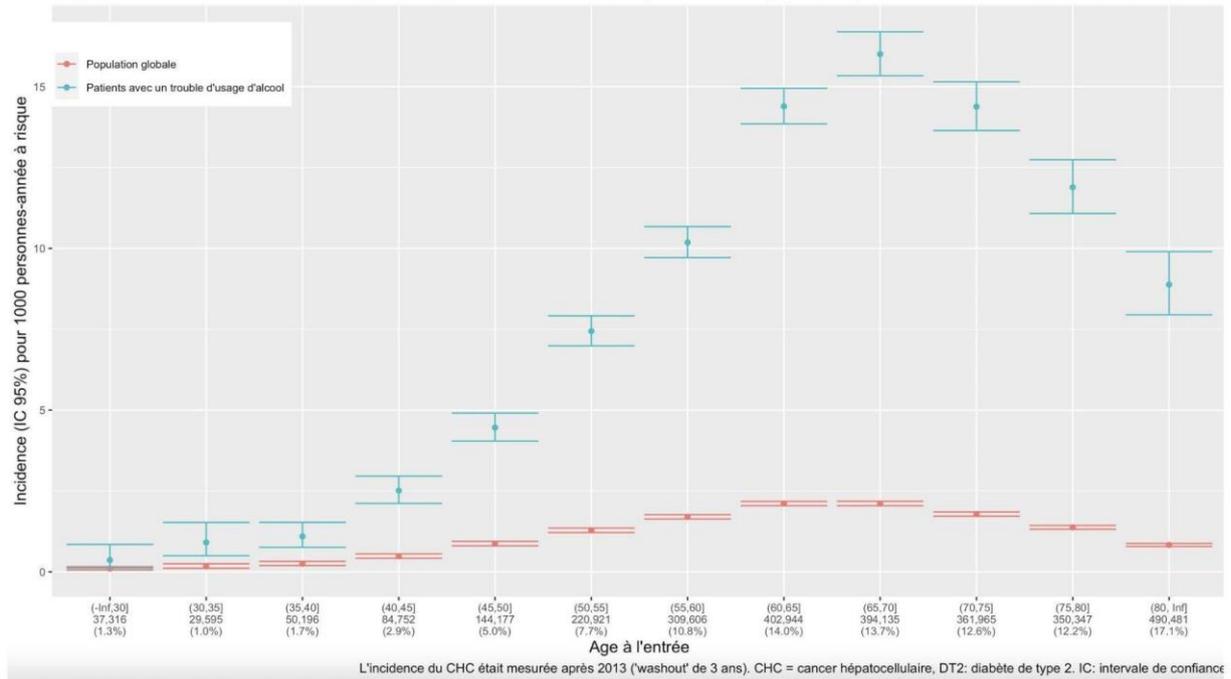
**Conclusion** : L'alcool, les facteurs de risque hépatiques non métaboliques et l'obésité étaient les principaux déterminants du risque de CHC dans la cohorte hospitalière française de patients avec DT2 entre 2011 et 2020. Les recommandations de limites de consommation à risque d'alcool devraient probablement être plus strictes en cas de DT2.

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



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Figure: Incidence de CHC par catégorie d'âge dans la cohorte hospitalière Française des patients avec un DT2 entre 2011 et 2020





## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_34

**Un TIPS de sauvetage doit toujours être envisagé dès lors qu'un tamponnement est mis en place pour hémorragie en lien avec une hypertension portale (HHTP) : résultats sur deux cohortes multicentriques internationales de 3019 patients cirrhotiques**

*J. Cervoni\*, D. Thabut, V. Hernández-Gea, D. Weil, B. Procopet, A. Pauwels, G. Silva-Junior, R. Bañares, A. Krag, W. Laleman, M. Rudler, C. Bureau, J. Bosch, J. Garcia Pagan, V. Di Martino (Barcelone, Bern, Besançon, Cluj-Napoca, Gonesse, Louvain, Odense, Paris, Toulouse)*

**Introduction :** Le tamponnement des varices œsophagiennes (VO) ou gastriques (VG) est utilisé comme première étape du traitement des HHTP en attendant un traitement plus efficace et notamment un TIPS de sauvetage (sTIPS). Bien que cette procédure soit utilisée depuis 1950, il existe peu de données dans la littérature concernant ses résultats à l'ère du TIPS. L'objectif était de décrire les résultats de cette procédure au cours la dernière décennie

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Nous avons analysé 2 grandes cohortes prospectives (groupe Baveno et observatoire français CHOC) de patients cirrhotiques avec une HHTP. L'origine du saignement était identifiée chez tous les patients. Les principaux critères de jugement étaient : l'échec du contrôle hémorragique (ECH), la récurrence hémorragique avant le jour 42 (RH), la survie au jour (J) 5, et à J42. Les analyses multivariées ont été réalisées à l'aide de modèles de régression logistique et de Cox.

**Résultats :** 3019 patients (73% H, 59 ans, 80% Child B/C) étaient suivis jusqu'à 1an après l'HHTP. 638 (31%) avaient des antécédents d'HHTP et 1011 (49%) avaient reçu une prophylaxie. L'HHTP compliquait des VO (79%), des VG (14%), une gastropathie (5%) ou un ulcère post ligature (2%). Un ECH et une RH survenaient respectivement dans 13% et 34% des cas. 103 patients (3,4%) ont eu un tamponnement (90 ballons 13 stents). Leurs caractéristiques (modèle multivarié, AUROC=0,79) étaient: saignement actif (OR=5,13;p<0,001), traitement anticoagulant (OR=4,09;p<0,001), hématémèse (OR=2,59;p=0,02), sexe masculin (OR=2.27;p=0.02), âge ≥ 60ans (OR=1.75;p=0.04) et état de choc (OR=1.72;p<0.01). Chez 18 patients (17,5%), le tamponnement était inapproprié (HHTP ne concernant ni VO ni GOV1). L'ECH était plus fréquent en cas de tamponnement (46% vs.12%,p<0,001), surtout si inapproprié (61%). Néanmoins, chez les patients avec ECH, le tamponnement était associé à un meilleur accès au sTIPS (32 vs.17%,p<0,01). Les patients tamponnés avec sTIPS avaient une survie comparable à celle des non tamponnés à J5 (93% vs.95%) et J42 (72% vs.82%), et supérieure à celle des patients tamponnés sans sTIPS (79% à J5; 55% à J42). La RH était plus fréquente chez les tamponnés sans sTIPS (59%), qui incluaient tous les patients avec contrôle initial de l'HHTP, que chez les tamponnés avec sTIPS (47%) ou les non tamponnés (40%).

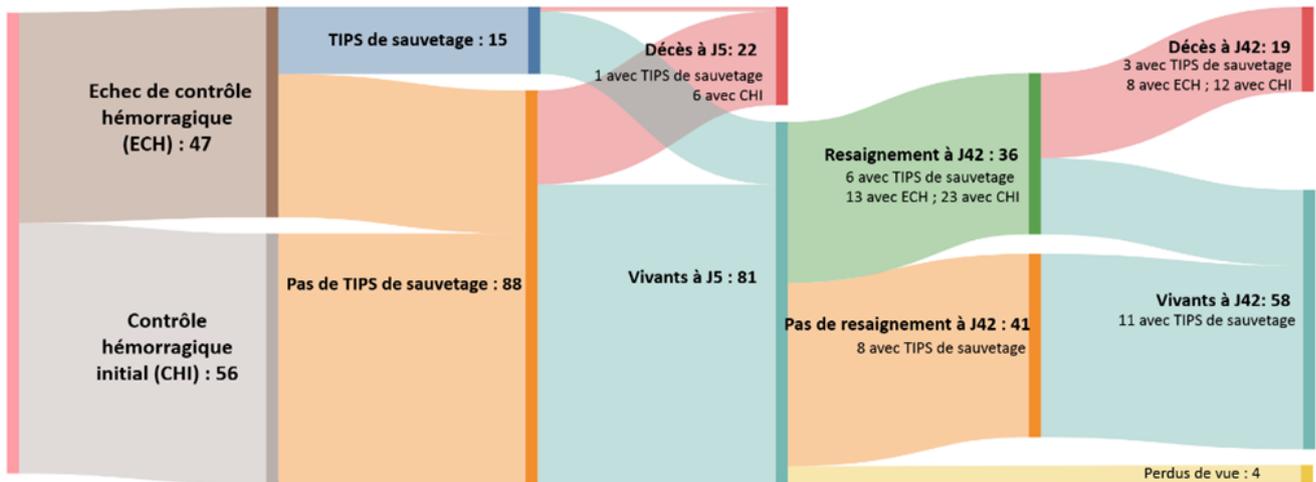
**Conclusion :** Chez les patients tamponnés, le sTIPS mis en place en cas d'échec de contrôle hémorragique est associé à une meilleure survie à court terme. Paradoxalement, en cas de contrôle initial de l'hémorragie post tamponnement, la récurrence hémorragique et le décès à J42 sont plus fréquents. Ces données suggèrent qu'un TIPS de sauvetage doit être recommandé dès qu'un tamponnement est mis en place

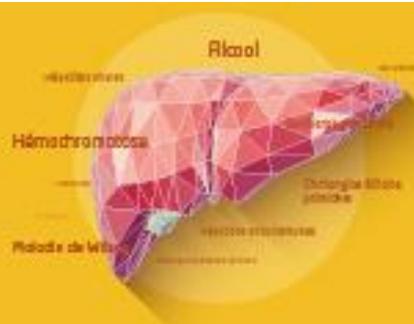
L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

### Devenir des patients après tamponnement de varices





## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_35

### Les biomarqueurs hépatocytaires permettent d'identifier les malades atteints de cirrhose liée à l'alcool Child-Pugh A à haut-risque d'évènements hépatiques à 2 ans : une étude ancillaire de la cohorte prospective multicentrique CIRRAL

L. Elkrief\*, N. Ganne-Carrié, H. Manceau, M. Tanguy, N. Barget, C. Chaffaut, S. Valainathan, A. Louvet, V. Paradis, M. Ziol, F. Dujardin, A. Riescher, K. Peoc'h, T. Poynard, S. Chevret, P. Rautou (Avicenne, Bobigny, Clichy, Lille, Paris, Tours)

**Introduction :** Les concentrations plasmatiques de cytokératine-18 (CK18) et de vésicules extracellulaires (VEs) constituent des biomarqueurs hépatocytaires d'intérêt. L'intérêt de ces biomarqueurs pour prédire les évènements hépatiques chez les malades atteints de cirrhose liée à l'alcool n'a jamais été évalué. Objectif : évaluer les performances de ces biomarqueurs, seuls ou en combinaison avec le MELD ou le FibroTest, pour prédire les évènements hépatiques à 2 ans, chez des malades atteints de cirrhose liée à l'alcool classée Child-Pugh A, prenant en compte la consommation de boissons alcoolisées.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Nous avons mesuré les concentrations plasmatiques de CK18 et de VEs à l'inclusion. Les malades étaient séparés en 2 groupes : sans et avec une consommation active de boissons alcoolisées à l'inclusion (i.e  $\geq 7$  unités par semaine). L'incidence d'évènements hépatiques était estimée par des courbes d'incidence cumulée non paramétriques, considérant le carcinome hépatocellulaire et le décès extra-hépatique comme des évènements compétitifs. Chez les malades n'ayant pas de consommation active de boissons alcoolisées à l'inclusion, la rechute alcoolique était considérée comme un évènement compétitif.

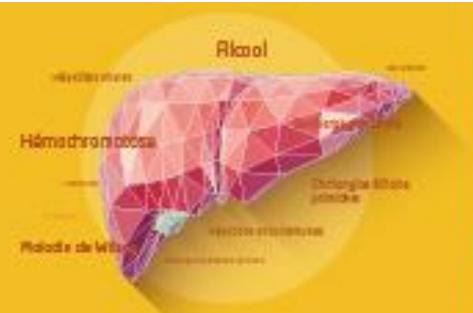
**Résultats :** Nous avons inclus 500 malades atteints de cirrhose liée à l'alcool classée Child-Pugh A issus de la cohorte CIRRAL. Les concentrations plasmatiques de CK18 et de VEs augmentaient avec la consommation de boissons alcoolisées. Chez les malades n'ayant pas de consommation active de boissons alcoolisées à l'inclusion ( $n = 419$ ), la concentration de CK18 prédisait la survenue d'évènements hépatiques à 2 ans, indépendamment du MELD et du FibroTest (Fig. A). L'incidence cumulée d'évènements hépatiques à 2 ans était de 24% chez les malades ayant une concentration de CK18  $>285$  U/L et un FibroTest  $> 0.74$ , contre 5% à 14% chez les autres (Fig. B). Des résultats similaires étaient obtenus en combinant la concentration de CK18  $>285$  U/L et le MELD  $\geq 10$ . Chez les malades ayant une consommation active de boissons alcoolisées à l'inclusion ( $n = 81$ ), la concentration de VEs prédisait la survenue d'évènements hépatiques à 2 ans, indépendamment du MELD et du FibroTest (Figure C). L'incidence cumulée d'évènements hépatiques à 2 ans était de 62% chez les malades ayant une concentration de VEs  $>50$  U/L et un FibroTest  $>0.74$ , contre 8% à 13% chez les autres (Figure D). Les performances de la combinaison des VEs et du MELD étaient moins bonnes. Des résultats similaires étaient obtenus lorsque le critère de jugement était la survenue d'une décompensation (selon les critères de Baveno VII) à 2 ans.

**Conclusion :** Chez les malades atteints de cirrhose liée à l'alcool classée Child-Pugh A, la combinaison de biomarqueurs hépatocytaires avec le FibroTest ou le MELD permet d'identifier la population à haut risque de d'évènements hépatiques à 2 ans, nécessitant une surveillance accrue et un contrôle strict des facteurs de risques, et pourrait être utilisée pour sélectionner les malades dans des essais cliniques.

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

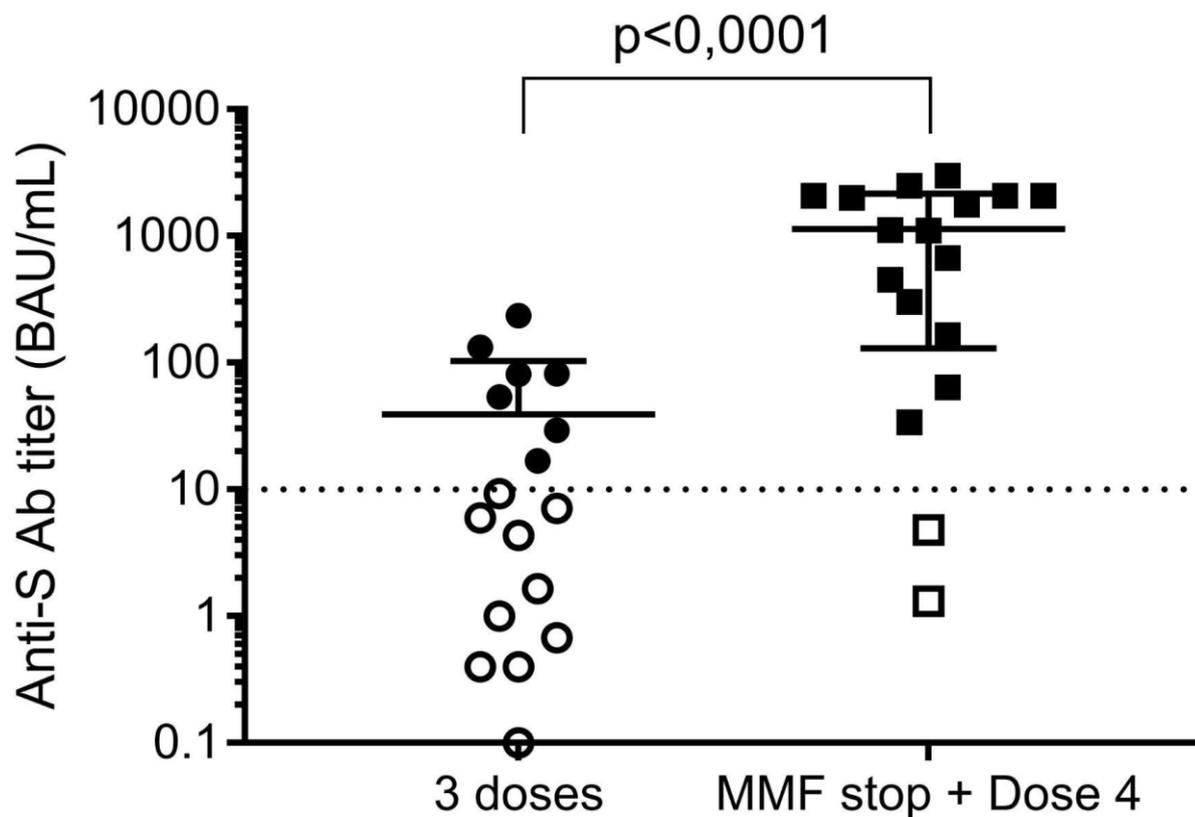


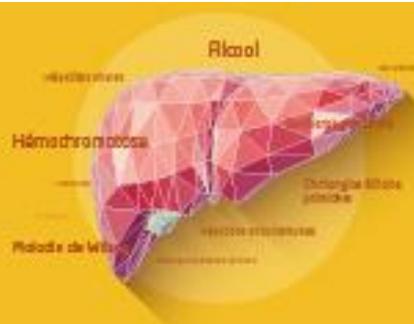




COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Figure 1 : Réponse humorale (Ac anti S) après 3 doses puis 4 doses de vaccin associé à une suspension du MMF





## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_37

### Facteurs prédictifs de réponse vaccinale contre la COVID en transplantation hépatique

I. Kounis\*, B. Roche, L. Duhaut, E. Poli, E. De Martin, R. Sobesky, G. Pittau, O. Ciaccio, J. Duclos Vallée, D. Samuel, C. Feray, A. Coilly (Villejuif)

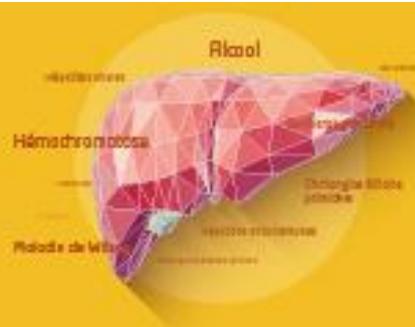
**Introduction :** Une faible réponse vaccinale contre la COVID a été observée chez les transplantés d'organes solides, encourageant une recommandation des doses supplémentaires chez ces patients immunodéprimés. L'objectif de notre étude était de rechercher des facteurs prédictifs de réponse vaccinale et de décrire l'efficacité et la tolérance du vaccin contre la COVID chez une grande population des receveurs de greffe hépatique.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective. Tous les receveurs adultes de greffe hépatique suivis dans notre centre et vaccinés avec au moins une dose d'un vaccin anti-SARS-CoV2 de janvier 2021 à septembre 2021 ont été inclus. L'absence de réponse vaccinale est définie par une sérologie anti-spike dont le taux était 250 BAU/ml après la 3<sup>ème</sup> dose (patients répondeurs). Des analyses statistiques ont été réalisées sur le critère "réponse vaccinale".

**Résultats :** 745 patients ont été inclus. Parmi eux, 642 (85,5%) avaient 2 doses de vaccin et 343 (46%) patients en avaient trois. La prévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 était de 40,8 % (53 patients) après la 1<sup>ère</sup> dose, de 66,2 % (392 patients) après la 2<sup>ème</sup> dose et de 72,5 % (271 patients) après la 3<sup>ème</sup> dose. 190 (36,7%) patients ont été considérés repondeurs après la 2<sup>ème</sup> injection et 139 (47,6%) après la 3<sup>ème</sup> injection. Les patients répondeurs avaient au moment de la vaccination, des concentrations résiduelles sanguines de tacrolimus plus faibles ( $p = 0,04$ ), des doses plus faibles de mycophénolate ( $p < 0,001$ ) et de corticoïdes ( $p = 0,009$ ), une créatinine plus faible ( $p = 0,04$ ), un taux d'hémoglobine plus élevé ( $p = 0,001$ ). Les facteurs prédictifs négatifs de réponse vaccinale étaient le taux de créatinine  $> 95 \mu\text{mol/l}$  ( $p = 0,014$ ), l'utilisation des corticoïdes ( $p < 0,001$ ) et l'exposition au mycophénolate ( $p < 0,001$ ). 15 (2%) patients ont contracté la COVID après la vaccination entre janvier 2021 et septembre 2021, deux d'entre eux après 3 doses de vaccin. Aucun événement indésirable grave liée à la vaccination n'a été observé chez 99,7 % des patients.

**Conclusion :** Une réponse vaccinale contre la COVID a été détectée chez moins de la moitié des receveurs de greffe hépatique après 3 doses de vaccin anti-SARS-CoV-2. Ces patients restent à risque d'infection COVID, surtout s'ils ont eu une greffe récente ou ont des niveaux élevés d'immunosuppression.

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

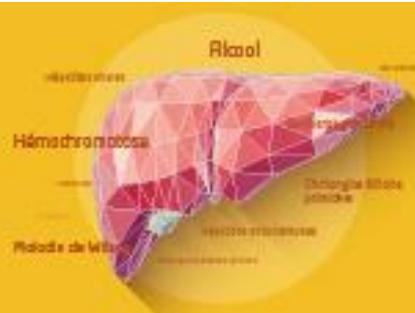


## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

**Table 1: Analyse univariée et multivariée de réponse vaccinale**

	Analyse univariée			Analyse multivariée			
	Réponse vaccinale (139 receveurs)	Absence de réponse vaccinale (204 receveurs)	P value	Variable	Odds ratio		P value
<b>Temps depuis la TH (ans)</b>	13.6 (4.16)	5.9 (4.19)	<0.001	[10,20]	5.54 (2.43, 13.36)		<0.001
				[20,40]	18.51 (5.99, 73.83)		<0.001
<b>Créatinine (µmol/l)</b>	88 [73,112]	106 [81,130]	0.007	[100,250]	0.38 (0.20, 0.69)		0.002
				[250,800]	0.06 (0.01, 0.30)		<0.001
<b>Traitement par corticoïdes</b>	65 (16.3%)	25 (32.1%)	0.008	90 patients	0.32 (0.16, 0.64)		0.001
<b>Traitement par mycophénolate</b>	184 (46)	57 (73.1%)	<0.001	234 patients	0.32 (0.16, 0.60)		<0.001



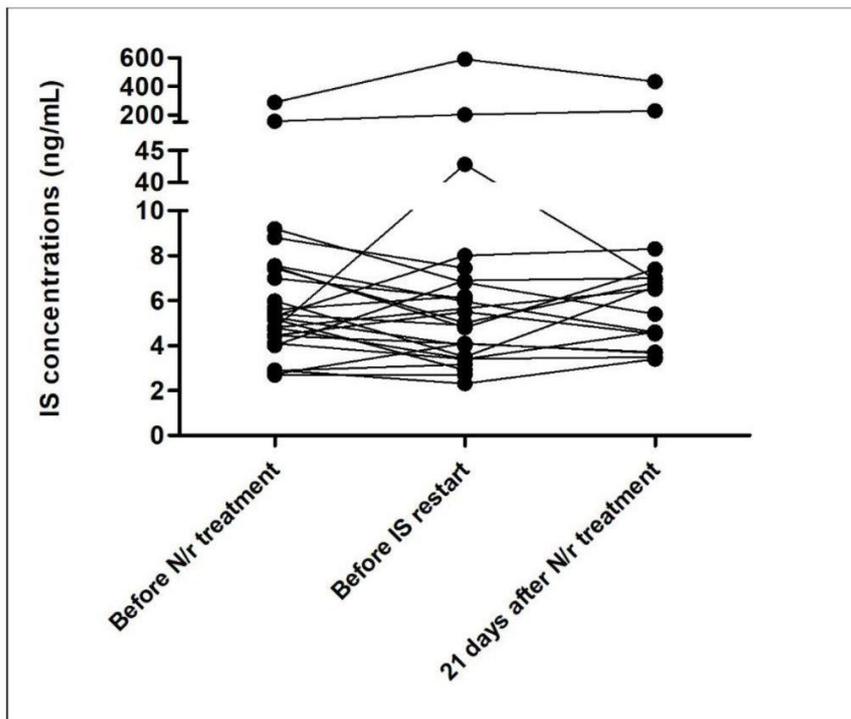


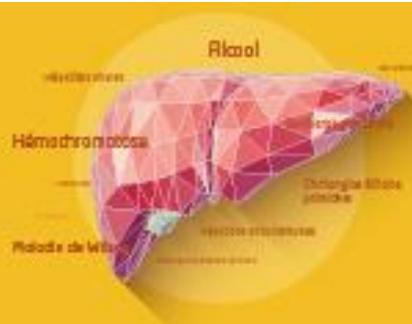
## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

**FIGURE 1. Évolution des concentrations d'IS avant le traitement par N/r, juste avant la reprise et 3 semaines après la reprise de l'IS.**

*IS* : médicament immunosuppresseur (tacrolimus, évérolimus, ciclosporine) ; *N/r* : nirmatrelvir / ritonavir.

Les données correspondent aux concentrations minimales pour le tacrolimus et l'évérolimus et aux concentrations maximales (T2h après la prise du médicament) pour la ciclosporine.





## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_39

### Mortalité à long terme après transplantation hépatique dans l'ère de l'immunosuppression moderne. Résultats préliminaires d'une cohorte nationale française

F. Charpy, M. Meszaros\*, L. Gamon, S. Dharancy, A. Del Bello, L. Meunier, J. Ursic Bedoya, S. Faure, T. Antonini, J. Dumortier, N. Molinari, G. Pageaux (Lille, Lyon, Montpellier, Toulouse)

**Introduction :** La transplantation hépatique (TH) est le traitement des hépatopathies décompensées et/ou compliquées de carcinome hépatocellulaire. En France, la survie après TH est de 85,2% à 1 an et 62,6% à 10 ans (ABM). Il existe peu de données sur les causes de mortalité post TH à l'ère de l'immunosuppression (IS) moderne qui repose habituellement sur l'association tacrolimus-mycophénolate mofétil-corticoïdes. Le but de cette étude était de rapporter la mortalité après TH et les facteurs de risque associés à la mortalité à l'ère de l'IS moderne dans une cohorte multicentrique française.

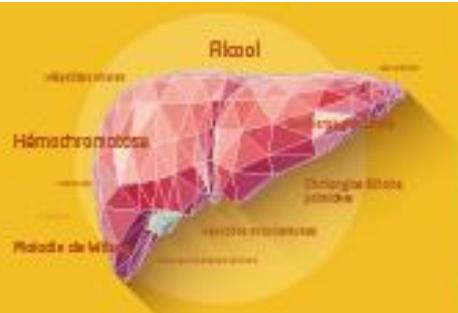
**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Entre 2008 et 2013 en France, 6246 TH chez des adultes ont été réalisées. En raison de l'absence d'informations exhaustives dans la base de données de l'ABM il a été décidé de procéder à un échantillonnage de la population à hauteur de 20% (1249 TH), par centre de TH, afin de décrire de façon exhaustive cette cohorte. A ce jour, 259/1249 patients adultes ont déjà été inclus dans quatre centres de TH français qui ont greffé 1292 patients sur la période 2008-2013. Les données cliniques et biologiques de la greffe et du suivi post-greffe sur la période 2008-2021 ont été analysées.

**Résultats :** La cirrhose liée à l'alcool était l'indication principale de TH chez 34 % des receveurs. La cohorte était majoritairement masculine (74%), l'âge moyen des receveurs était de 53 ±11,3 ans. Le suivi médian était de 8.28 [7,47] ans. La survie globale des patients à 1,5 et 10 ans après la greffe était de 84%, 72 % et 64%, respectivement. Il n'y avait pas de différence significative entre la survie de cette cohorte, celle de 6246 patients greffés en France sur la même période, celle de 1249 patients greffés (échantillonnage) et celle de 1253 patients greffés dans les 4 centres. 98(38%) patients sont décédés au cours du suivi: 23(23,5%) de cause hépatique (récidive CHC (13,2%)) et 75 (76,5%) de cause non-hépatique. Au cours de la première année, 41 patients (41%) sont décédés, dont 12(29%) de cause cardiovasculaire. La mortalité tardive (>5 ans) était principalement de cause néoplasique (24%) (néoplasies de novo (21,5%)). Les facteurs de risque liés au décès étaient: l'étiologie de la maladie initiale (alcool vs virus) (HR=1.8 [0.8-3.6]), l'âge pré-TH > 56 ans (HR = 1,63 [1.0-2.3]), le diabète pré-TH (HR=1,53 [0.9-2.3]), coronaropathie pré-TH (HR=2,19 [1.1-4.1]), la greffe pour cirrhose dysmétabolique (HR 3,45 [1.04-9.17]), DFG post TH > 60 vs <60 (HR 0,6 [0.4-0.9]), les complications vasculaires du greffon (HR= 2,78 [1.4-5.2]) et néoplasie post-TH (HR=2,37 [1.4-3.6]) (p<0,05).

**Conclusion :** Les événements cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité post-greffe précoce, tandis que les cancers de novo sont la principale cause de mortalité tardive.

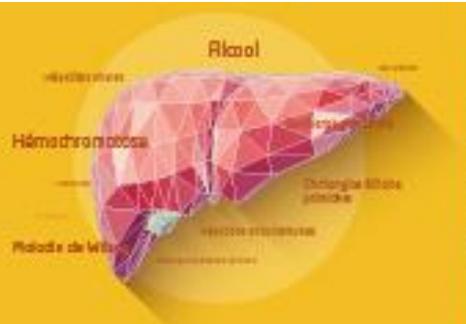
L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

**Références :** 1. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>. Accessed 31 May 2022  
2. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010;10(6):1420–1427.  
doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03126



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_40

### Les scores PAGE-B et FIB-4 prédisent la survenue du CHC au cours de l'hépatite B : une étude de cohorte française

G. Boillet\*, M. Chalouni, C. Lusivika, F. Teoule, H. Fontaine, P. Nahon, M. Bourliere, S. Pol, F. Carrat, V. De Ledinghen, L. Wittkop (Bordeaux, Marseille, Paris)

**Introduction :** Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la première cause de décès chez les patients chroniquement infectés par le virus de l'hépatite B (VHB). Les scores PAGE-B et FIB-4 pourraient prédire la survenue du CHC chez ces patients. Il s'agit de scores simples et utilisables en pratique clinique, développés pour prédire respectivement la fibrose hépatique et le risque de CHC. Notre objectif était de comparer les capacités prédictives du PAGE-B et du FIB-4 pour la survenue du CHC chez les patients infectés par le VHB de la cohorte ANRS CO22 HEPATHER à 1, 3 et 5 ans de suivi.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Les patients infectés par le VHB inclus entre le 6 août 2012 et le 31 décembre 2015 dans la cohorte ANRS CO22 HEPATHER étaient éligibles. Les patients transplantés hépatiques, avec antécédent de CHC ou co-infectés VHC, VHD ou VIH étaient exclus. Le critère de jugement principal était le délai entre l'inclusion et la survenue du CHC. Les performances prédictives des scores PAGE-B et FIB-4 ont été comparées par le biais des AUROCs à 1, 3 et 5 ans. Deux seuils ont été déterminés par score, en maximisant respectivement sensibilité et spécificité, pour établir trois groupes de risque par score.

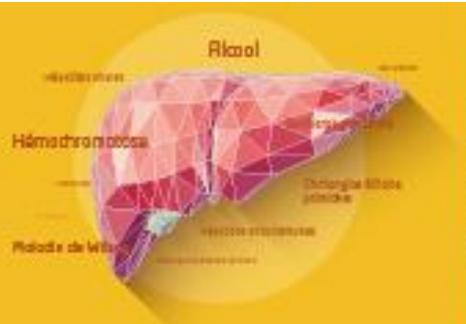
**Résultats :** Parmi les 5214 patients analysés, avec une durée de suivi médian de 5,6 ans (IQR: 4,4 ; 6,9), 69 ont développé un CHC, avec un délai de survenue médian de 2,5 ans (IQR: 1,5 ; 4,0). Les AUROCs corrigées de l'optimisme pour le PAGE-B et le FIB-4 étaient respectivement de 0,91 (0,8 ; 0,97) et 0,85 (0,81 ; 0,97) à 1 an, de 0,81 (0,76 ; 0,86) et 0,85 (0,70 ; 0,97) à 3 ans, et 0,83 (0,77 ; 0,89) et 0,80 (0,75 ; 0,86) à 5 ans. Il n'existait pas de différence significative entre les AUROCs corrigées des deux scores à 1, 3 et 5 ans. Les meilleurs seuils permettant d'identifier les patients à risque faible, intermédiaire et haut étaient respectivement 10 et 18 pour le PAGE-B, et 1,0 et 2,2 pour le FIB-4. Les analyses de sous-groupe (en fonction du statut cirrhotique ou du traitement à l'inclusion) ainsi que la comparaison à un modèle multivariable comportant l'ensemble des paramètres présents dans les deux scores n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les AUROCs corrigées des deux scores à 1, 3 et 5 ans.

**Conclusion :** Les scores PAGE-B et FIB-4 ont montré des capacités prédictives équivalentes et robustes pour la prédiction du CHC chez les patients chroniquement infectés par le VHB dans la cohorte française nationale ANRS CO22 HEPATHER. Ils pourraient être utilisés en pratique clinique courante pour identifier les patients atteints d'hépatite B chronique les plus à risque de CHC.

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

**Remerciements :** Remerciements aux patients de la cohorte HEPATHER ainsi qu'aux investigateurs

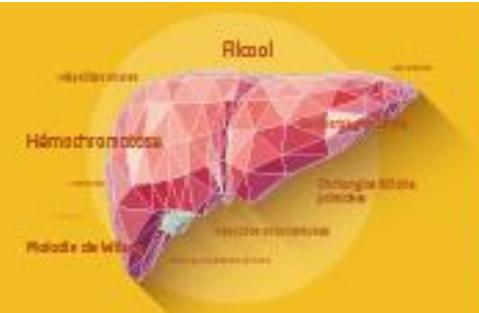
**Références :** [1] World Health Organization, "Global Hepatitis Report, 2017.," WHO, <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> ,[Last accessed on Oct. 2021]. [2] G. Fattovich, "Natural history and prognosis of hepatitis B," *Semin. Liver Dis.*, vol. 23, no. 1, pp. 47–58, Feb. 2003, doi: 10.1055/s-2003-37590.



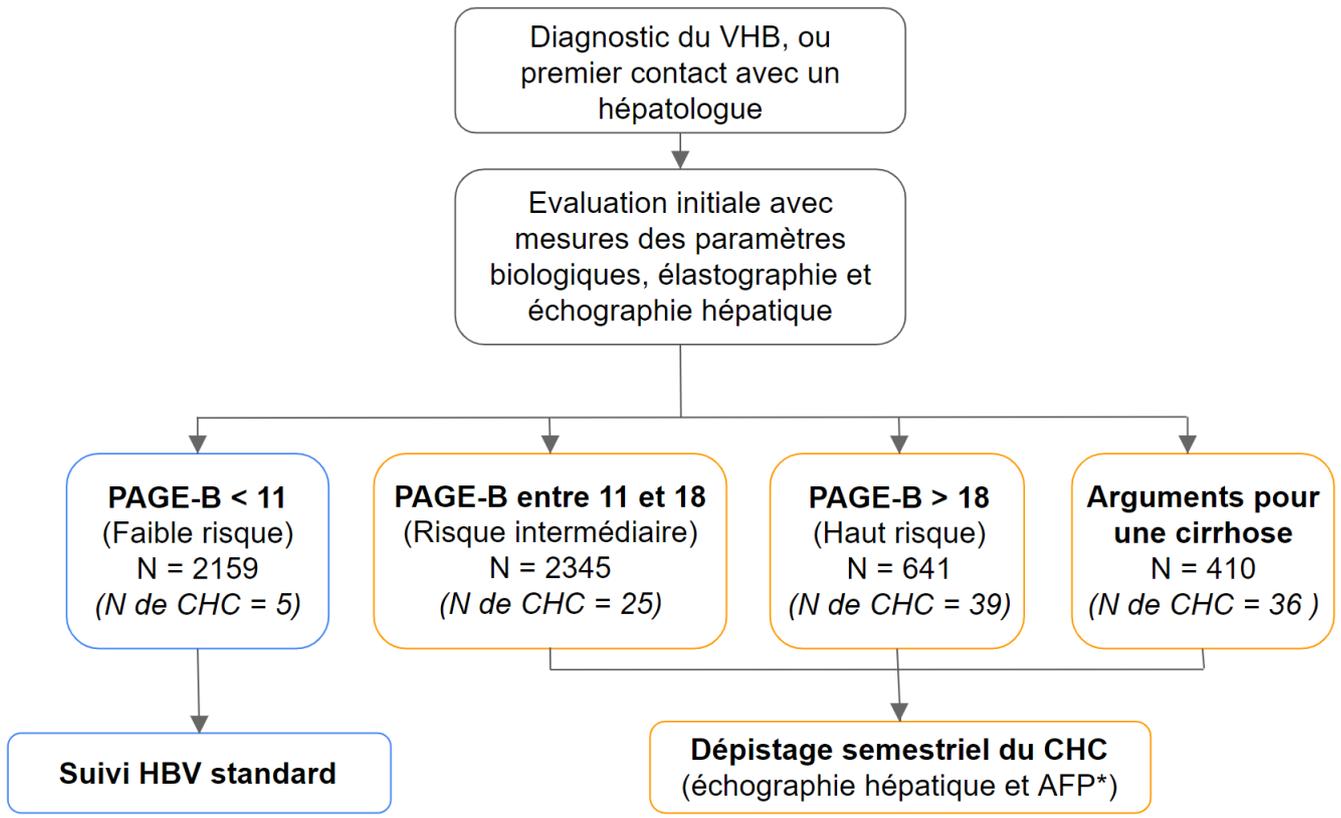
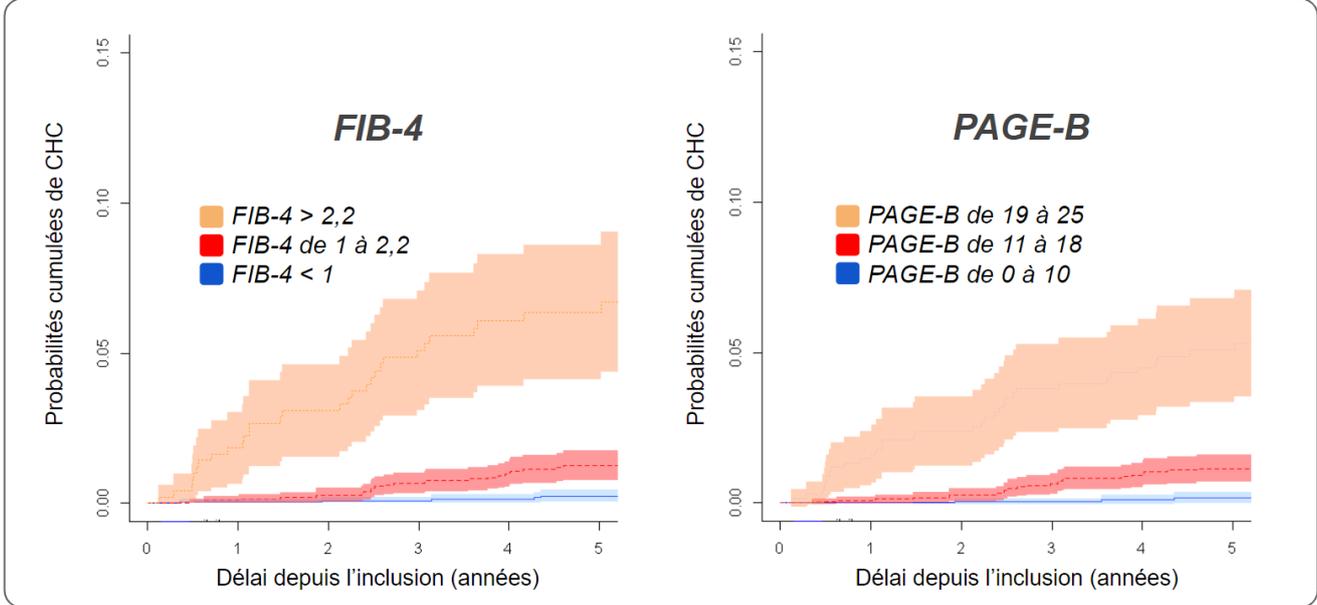
## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

- [3] E. Raffetti, G. Fattovich, and F. Donato, "Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis," *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 36, no. 9, Art. no. 9, Sep. 2016, doi: 10.1111/liv.13142.
- [4] I. Varbobitis and G. V. Papatheodoridis, "The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy," *Clin. Mol. Hepatol.*, vol. 22, no. 3, pp. 319–326, Sep. 2016, doi: 10.3350/cmh.2016.0045.
- [5] EASL European Association for the Study of the Liver, "EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection," *J. Hepatol.*, vol. 67(2), pp. 370-398., Aug. 2017, doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
- [6] R. K. Sterling et al., "Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection," *Hepatol. Baltim. Md*, vol. 43, no. 6, Art. no. 6, Jun. 2006, doi: 10.1002/hep.21178.
- [7] AFEF, Association Française pour l'Etude des maladies du Foie, "Recommandations pour le Diagnostic et le Suivi Non Invasif Des Maladies Chroniques du Foie," Jun. 2019. Accessed: Oct. 19, 2021. [Online]. Available: <https://afef.asso.fr/recommandations/recommandations-afef/> [Last accessed on Oct. 2021]
- [8] G. Papatheodoridis et al., "PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy," *J. Hepatol.*, vol. 64, no. 4, Art. no. 4, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.035.
- [9] V. de Lédinghen, "NON-INVASIVE DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF CHRONIC LIVER DISEASE," *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, p. 101763, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.clinre.2021.101763.
- [10] J. H. Kim, J. W. Kim, J. W. Seo, W. H. Choe, and S. Y. Kwon, "Noninvasive Tests for Fibrosis Predict 5-Year Mortality and Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 50, no. 10, Art. no. 10, Dec. 2016, doi: 10.1097/MCG.0000000000000574.
- [11] F.-M. Sou et al., "Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma beyond year 5 of entecavir therapy in chronic hepatitis B patients," *Hepatol. Int.*, vol. 14, no. 4, Art. no. 4, Jul. 2020, doi: 10.1007/s12072-020-10031-3.
- [12] Peter C. Austin<sup>1,2,3</sup> Aurélien Latouche<sup>4,5</sup> Jason P. Fine<sup>6,7</sup>, "A review of the use of time-varying covariates in the Fine-Gray subdistribution hazard competing risk regression model," *Stat. Med.*, vol. 39, pp. 103-113., 2020, doi: <https://doi.org/10.1002/sim.8399>.
- [13] Patrick Royston and Douglas G. Altman, "Regression Using Fractional Polynomials of Continuous Covariates: Parsimonious Parametric Modelling," *J. R. Stat. Soc. Ser. C Appl. Stat.*, vol. Vol. 43, no. No. 3, pp. 429–467, 1994, doi: <https://doi.org/10.2307/2986270>.
- [14] E. W. Steyerberg, F. E. Harrell, G. J. Borsboom, M. J. Eijkemans, Y. Vergouwe, and J. D. Habbema, "Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis," *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 54, no. 8, pp. 774–781, Aug. 2001, doi: 10.1016/s0895-4356(01)00341-9.
- [15] P. Blanche, C. Proust-Lima, L. Loubère, C. Berr, J.-F. Dartigues, and H. Jacqmin-Gadda, "Quantifying and comparing dynamic predictive accuracy of joint models for longitudinal marker and time-to-event in presence of censoring and competing risks," *Biometrics*, vol. 71, no. 1, pp. 102–113, Mar. 2015, doi: 10.1111/biom.12232.
- [16] Aalen, O.O and Johansen, S., "An empirical transition matrix for nonhomogeneous Markov chains based on censored observations.," *Scand. J. Stat.*, vol. 5, pp. 141–150, 1978.
- [17] H. W. Lee et al., "External validation of the modified PAGE-B score in Asian chronic hepatitis B patients receiving antiviral therapy," *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 39, no. 9, pp. 1624–1630, Sep. 2019, doi: 10.1111/liv.14129.
- [18] T. C.-F. Yip et al., "Reassessing the accuracy of PAGE-B-related scores to predict hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B," *J. Hepatol.*, vol. 72, no. 5, pp. 847–854, May 2020, doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.005.
- [19] N. Paik et al., "Non-invasive tests for liver disease severity and the hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients with low-level viremia," *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver*, vol. 38, no. 1, pp. 68–75, Jan. 2018, doi:



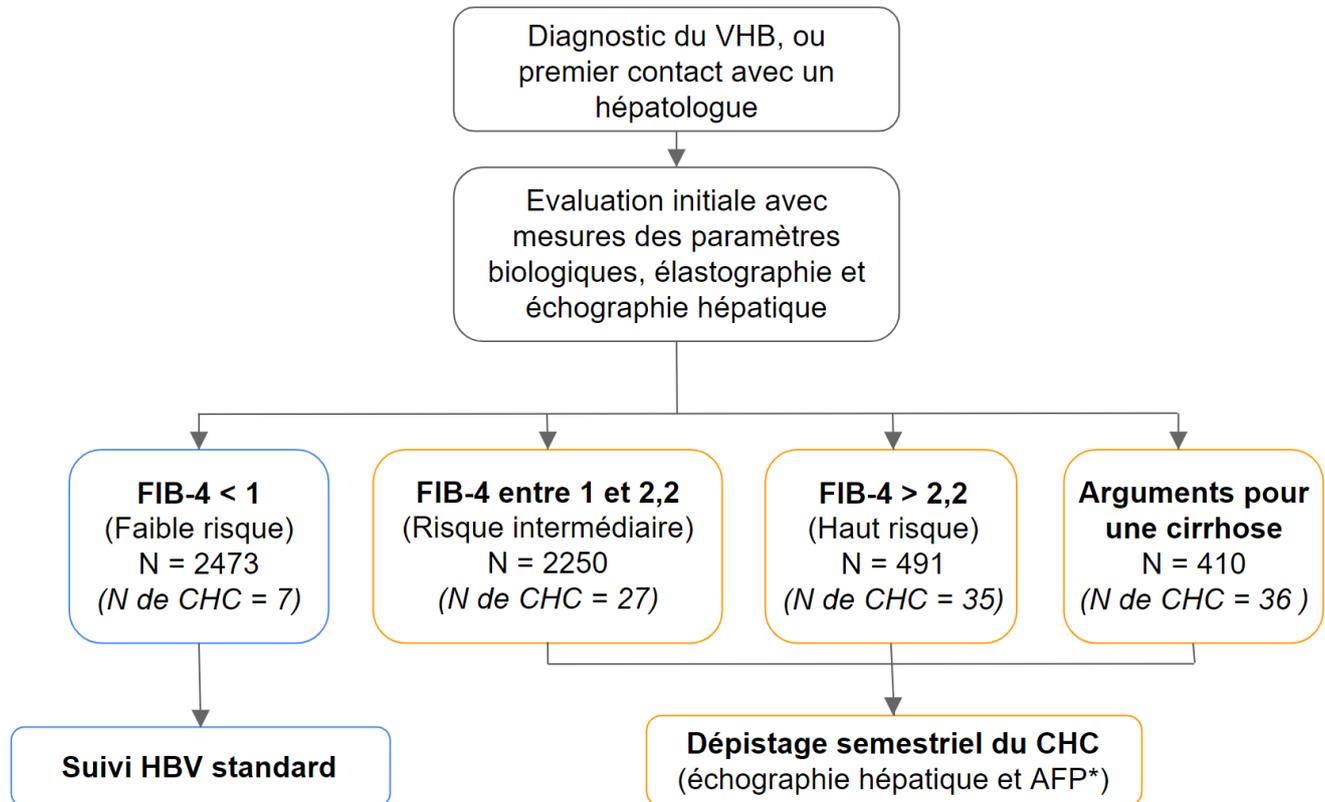


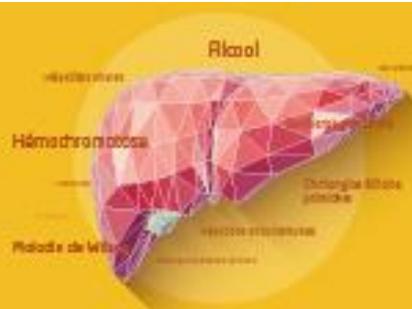
**COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022**





## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022





## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_41

### **(BREGO) Essai randomisé de phase II évaluant l'association du régorafénib au m-GEMOX chez des patients atteints d'un cancer avancé des voies biliaires. Résultats finaux et analyses ancillaires**

*E. Assenat\*, J. Blanc, M. Bouattour, L. Gauthier, Y. Touchefeu, F. Portales, C. Borg, N. Fares, L. Mineur, T. Mazard (Avignon, Besançon, Bordeaux, Clichy-La-Garenne, Montpellier, Nantes, Toulouse)*

**Introduction :** Nous avons déjà évalué la faisabilité (Phase Ib) et mis en évidence les bénéfices potentiels du régorafénib (Reg) en association avec la chimiothérapie dans le CCK (BREGO-NCT02386397).

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** BREGO est un essai randomisé multicentrique de phase II. Cet essai a évalué l'innocuité et l'efficacité de m-GEMOX associé au Reg par rapport à m-GEMOX seul. La stratification (2 :1) des 63 patients prévus s'est faite selon le centre d'investigation et la localisation tumorale (intra vs extra-hépatique). La dose initiale journalière était de 160 mg du jour 1 au jour 14, avec des doses fixes de Gemcitabine (900 mg/m<sup>2</sup>) et d'Oxaliplatine (80 mg/m<sup>2</sup>) les jours 1 et 8 suivies de 2 semaines de repos.

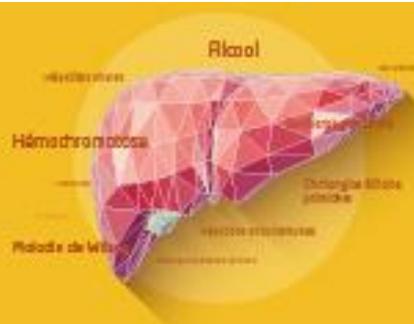
**Résultats :** 63 patients ont été randomisés: âge médian 62,5 [31-75], 56% sexe masculin, 59% PS 0, 62 % CCK intra-hépatique, 48 % CCK extra-hépatique. La durée médiane du traitement sous Reg était de 5,1 mois [0,46-19,32] ; le nombre médian de cycles sous mGEMOX était de 7 [2-17]. La SSPm était de 7,82 mois (IC à 95 % : 5,78-8,15) dans le bras Regm-GEMOX et de 7,23 mois (IC à 95 % : 7,58-11,2) dans le bras mGEMOX (p = 0,825). Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie (TCM) était de 33,3%/78% et 21,7%/82,6% dans les bras Reg-m-GEMOX et m-GEMOX, respectivement. La SG médiane était de 13,5 mois (IC à 95 % : 9,69-16,76) dans le bras Reg-mGEMOX et de 15,08 mois (IC à 95 % : 8,8-NA) dans le bras mGEMOX (p = 0,356). Aucune différence n'a été observée entre la localisation de la tumeur primitive intrahépatique ou extrahépatique. Dans le bras expérimental, 25/42 patients ayant poursuivi Reg seul au-delà de 4 cycles (jusqu'à 28 cycles) ont une un meilleur de TCM, de SSP et de SG. Des études ancillaires pharmacocinétique (PK), de réponse métabolique précoce et de biomarqueurs sanguins (Ang 2, Tie2 et SCT1) ont été réalisées. Ces analyses ont permis de mettre en évidence une corrélation entre la PK du Reg et la réponse tumorale (p=0,030); entre la réponse métabolique la SSP (p=0,001) et la SG (p=0,016). Les données relatives aux biomarqueurs sanguins seront présentées lors du congrès.

**Conclusion :** Même si le critère d'évaluation principal sur la SSP n'est pas atteint dans l'essai de phase IIR BREGO, l'association Reg-m-GEMOX pourrait-être une alternative et probablement un schéma thérapeutique actif dans un sous-groupe de patients atteints d'un cancer des voies biliaires métastatique ou localement avancé.

#### **Déclaration de conflit d'intérêt :**

Bayer, ROCHE, ASTRA ZENECA, IPSEN, NOVARTIS, SERVIER, AMGEN, BOSTON

**Remerciements :** Laboratoire BAYER



## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Résumé N°: CO\_42

### Risque de cancer hépatocellulaire chez les patients avec un trouble d'usage d'alcool en France : étude de cohorte Nationale pour 2012-2021

L. Parlati\*, S. Bouam, M. Schwarzingler, H. Fontaine, A. Vallet-Pichard, M. Corouge, L. Lair-Mehiri, P. Sogni, N. Ganne, S. Pol, V. Mallet (Paris)

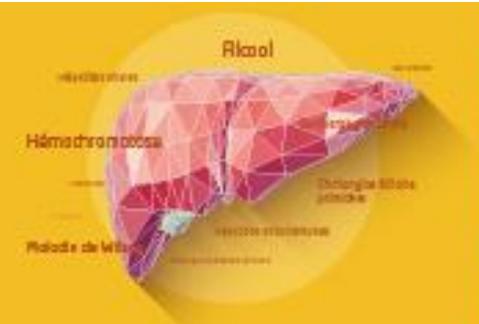
**Introduction :** Les données sur les risques de cancer hépatocellulaire (CHC) chez les patients avec un trouble d'usage d'alcool sont principalement basées sur des mesures univariées et sur peu d'analyses multivariées. Nous avons donc mesuré l'incidence et les risques multivariés de CHC dans la cohorte hospitalière Française des patients avec un trouble d'usage d'alcool.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Les données ont été extraites à partir du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) qui collecte les données d'hospitalisation des patients des hôpitaux publics et privés en France, y compris en HAD et en SSR. Nous avons sélectionné tous les patients adultes avec un trouble d'usage d'alcool diagnostiqué entre 2012 et 2021. L'incidence du CHC a été mesurée dans son ensemble, par catégorie d'âge, et par cirrhose, après 2014 pour réduire le risque de mesure de CHC non-incidents. Les risques ajustés (aOR) ont été calculés avec des modèles de régression logistique multinomiale.

**Résultats :** L'échantillon comprenait 1.438.198 patients. L'âge médian (espace interquartile) était de 56 ans (46-66) et 76% étaient de sexe masculin. Le suivi médian était de 4.5 (1.5-7.2) années. La mortalité extra-hépatique était 2 fois plus fréquentes que la mortalité hépatique (16.5% versus 8.1%, respectivement). Un nombre total de 54.428 (3,8%) CHC a été observé pendant 6.383.836 patient-années. L'incidence (intervalle de confiance à 95 %) du CHC était de 5,6 (5,5-5,6) pour 1000 personne-années à risque. L'incidence du CHC était maximale (4% personne-années à risque) chez les patients avec un âge entre 65-75 ans et avec une cirrhose (figure). Un âge plus avancé (+2.3 ans,  $P < 0.001$ ) ; le sexe masculin [+15 %,  $P < 0,001$ ] ; les facteurs de risque hépatiques non métaboliques (principalement viraux) [+9 %,  $P < 0,001$ ] ; tous les éléments du syndrome dysmétabolique, notamment le diabète de type 2 [+9 %,  $P < 0,001$ ] ; et pas le tabagisme (-5%,  $P < 0,001$ ) ; étaient plus fréquemment associés au CHC qu'à la mortalité hépatique sans CHC. Le sexe masculin [aOR 2.6 (2.5-2.7)], un âge entre 60 et 80 ans, les facteurs de risque hépatiques non métaboliques [aOR 6.1 (6.0-6.3)], le diabète de type 2 [aOR 2.1 (2.1-2.2)] et l'obésité [aOR 1.3 (1.2-1.3)] étaient des facteurs de risque indépendamment plus associés au CHC qu'à la mortalité sans CHC.

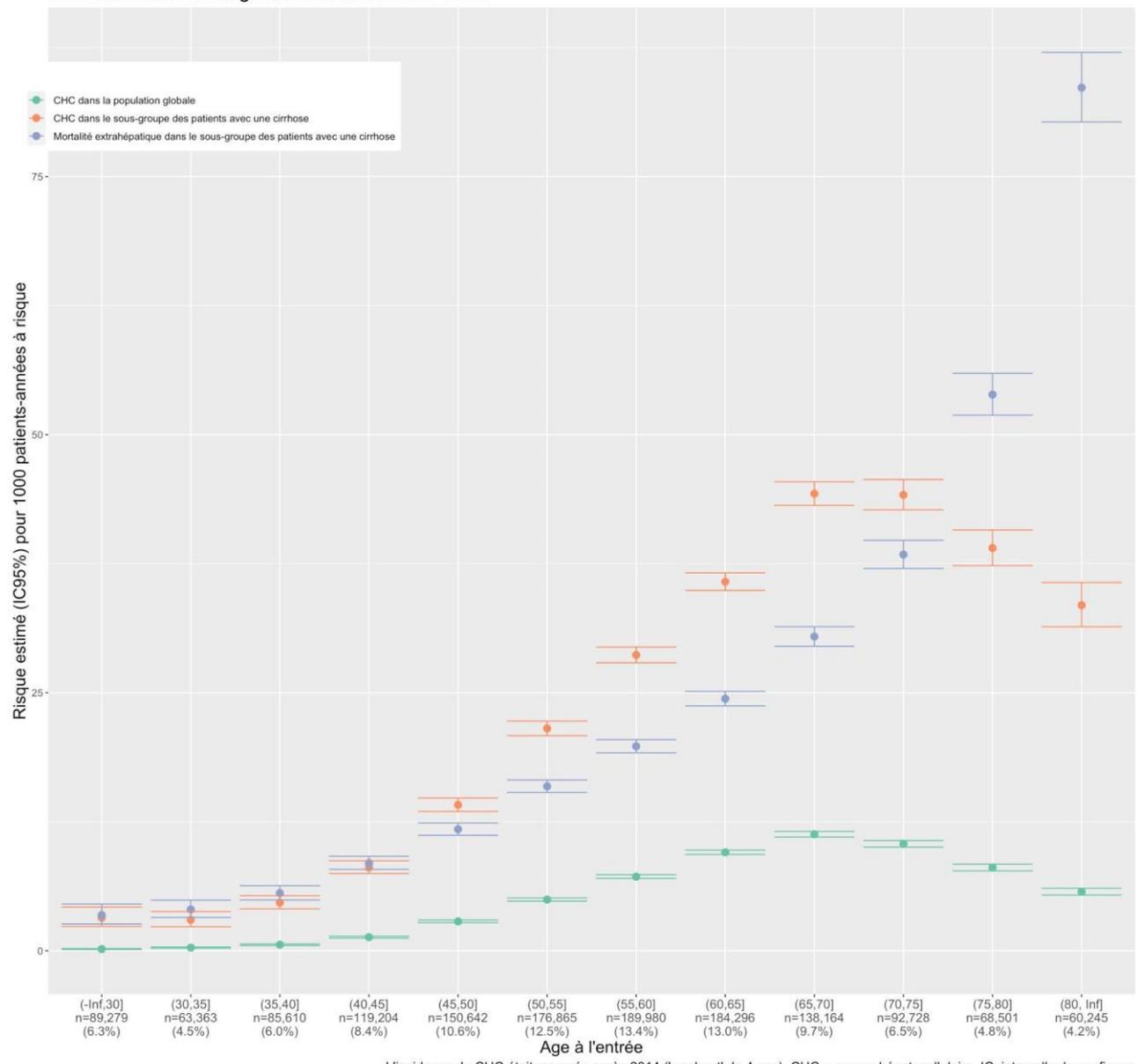
**Conclusion :** Le sexe masculin, l'âge entre 60 et 80 ans, les facteurs de risque hépatiques non métaboliques, le diabète de type 2 et l'obésité augmentaient plus le risque de CHC que de mortalité sans CHC, chez les patients avec un trouble d'usage d'alcool, en France, entre 2012 et 2021. Ces résultats suggèrent que les patients avec ces caractéristiques pourraient bénéficier d'un protocole de dépistage du CHC.

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

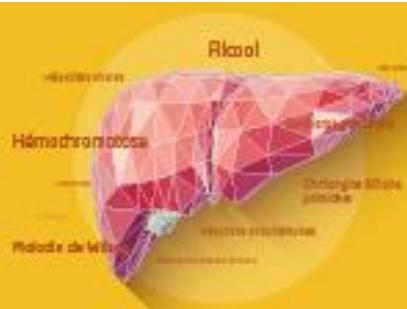


## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

Incidence du CHC par catégorie d'âge stratifié sur la cirrhose dans la cohorte hospitalière Française des patients avec un trouble d'usage d'alcool entre 2012-2021







## COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

### Résumé N°: CO\_44

#### Incidence, diagnostics et devenir des nodules hépatiques non CHC détectés au cours des programmes de dépistage chez les patients avec cirrhose

P. Nahon\*, R. Layese, C. Chaffaut, N. Ganne-Carrié, E. Audureau (Bobigny, Créteil, Paris)

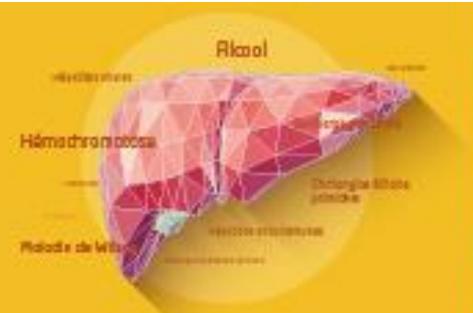
**Introduction :** Au-delà des problématiques de sensibilité du dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients avec cirrhose, la détection de lésions hépatiques d'autres natures complexifie les procédures diagnostiques. Le but de cette étude est de décrire l'incidence, les procédures diagnostiques et l'histoire naturelle des nodules hépatiques (NH) non-CHC détectés durant des programmes de dépistage du CHC appliqués chez des patients avec cirrhose.

**Patients et méthodes ou matériels et méthodes :** Nous avons analysé les données des cohortes prospectives ANRS CirVir, INCa CIRRALet de l'essai CHC 2000 ayant suivi des patients avec cirrhose compensée inclus dans des programmes de dépistage du CHC. Les données issues des contre-rendus de radiologie ont été recueillies dans les CRF, les procédures diagnostiques ont été analysées (temps au diagnostic, nombre d'imagerie, réalisation d'une biopsie). Les incidences des différentes lésions (CHC vs NH non CHC), les caractéristiques des patients et leur survie ont été estimées.

**Résultats :** 3295 patients ont été analysés. Après un suivi de 57 mois, 1016 (31%) ont développé au moins un NH (incidence à 5 ans : 33%, Figure 1A). Après application d'une procédure diagnostique, 391 (39%) ont été considérés et traités comme des CHC (incidence à 5 ans : 12%). Les 625 (61%) nodules restants correspondaient à des NH non CHC (incidence à 5 ans : 21%). Ces lésions étaient plus fréquemment détectées chez des patients avec cirrhose non virale (32% vs 24%,  $P < 0.001$ ), chez des patients plus jeunes (59 ans vs 62 ans,  $P < 0.001$ ), et avec une meilleure compliance au dépistage (temps médian entre les 2 derniers examens 5.9 mois vs 6.6 mois,  $P < 0.001$ ). Les procédures diagnostiques réalisées pour les NH non CHC ont été analysées chez 412 patients [dont 41 (9.9%) ayant nécessité une biopsie]. Un diagnostic était posé chez 157 (38.1%) patients [lésions vasculaires : 46, kystes : 40, angiomes : 32, nodules de régénération : 29, cholangiocarcinome : 5, nodules dysplasiques : 4, métastase : 1] alors que 179 (43.4%) restaient sans diagnostic et 76 (18.5%) nodules n'étaient pas confirmés au cours du suivi. La survie globale des patients avec NH non CHC (hors cancers) était similaire à celle des patients n'ayant jamais développé de nodule hépatique (survie à 5 ans 92% vs 88%,  $P = 0.19$ , Figure 1B). La mortalité extra-hépatique était la première cause de décès dans ces 2 groupes (61% vs 63%).

**Conclusion :** L'incidence des NH non CHC est élevée (20% à 5 ans) et correspond aux deux tiers des lésions détectées au cours des programmes de dépistage. Près de 20% de ces lésions ne sont pas confirmées, un diagnostic est posé dans plus d'un tiers des cas. La quasi-totalité de ces nodules sont bénins, le pronostic de ces patients étant similaire à celui des patients sans nodules détectés.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2022

