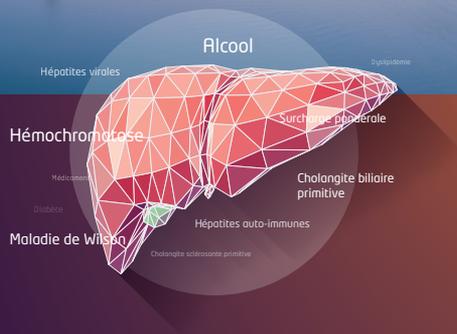
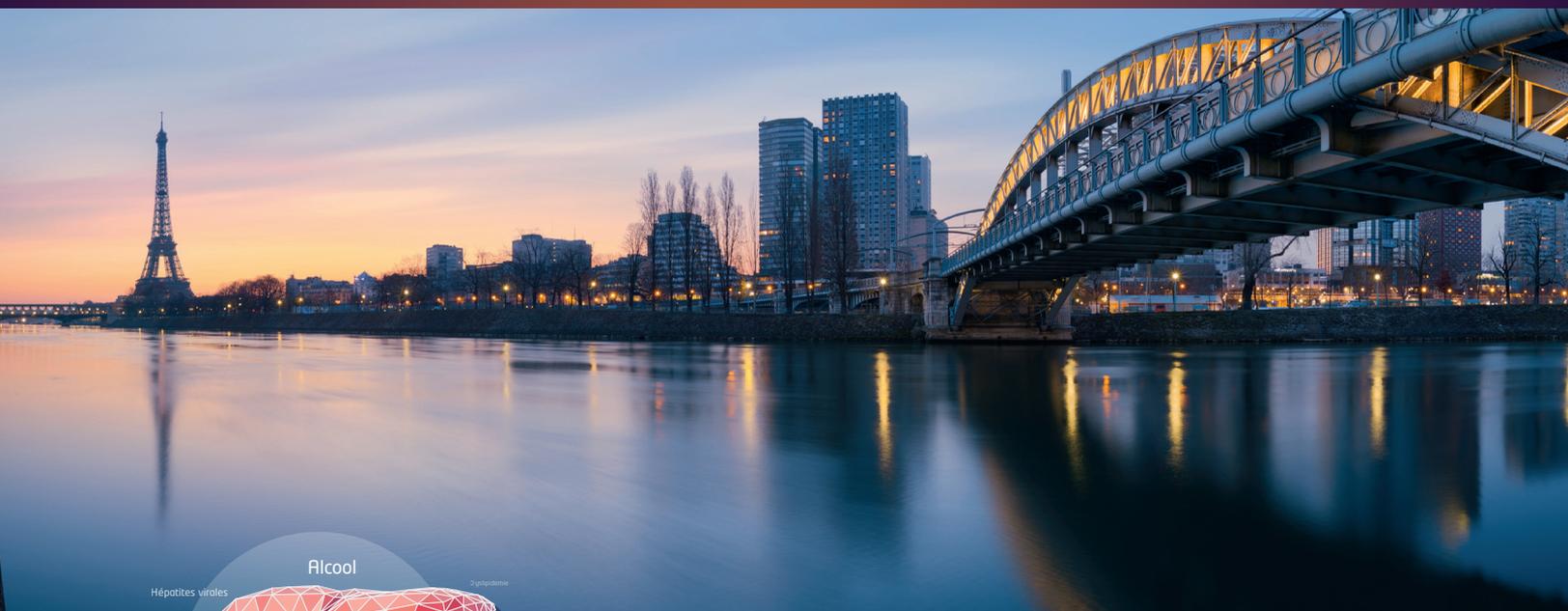


87^e JOURNÉES SCIENTIFIQUES DE L'AFEF

21^e JOURNÉE DE FORMATION MÉDICALE CONTINUE EN HÉPATOLOGIE



DU 7 AU 10 OCTOBRE 2020 - PARIS
BEFFROI DE MONTROUGE

COMMUNICATIONS ORALES



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Mercredi 7 Octobre 2020 - 13h30-14h30

Session Recherche Fondamentale 1

13h30 C0_001

Le microARN-324-5p : une nouvelle cible thérapeutique dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

C. Machou, Y. Ait-Ahmed, A. Rodrigues, B. Rousseau, A. Brouillet, J. Calderaro, C. Nguyen, E. Audureau, I. Ben Mosbah, C. Rodriguez, V. Demontant, G. Amaddeo, A. Luciani, JM. Pawlotsky, F. Lafdil (Créteil, Rennes)*

13h42 C0_002

Effets paradoxaux de FGF19 sur la pathologie hépatique: protection contre la NASH et action pro-oncogénique

J. Ursic-Bedoya, C. Chavey, L. Meunier, A. Lozano, G. Desandre, A. Dupuy, B. Rivière, E. Assénat, U. Hibner, D. Gregoire (Montpellier)*

13h54 C0_003

Impact de la levée des points de contrôle de l'ADN dans la progression de la NAFLD

M. Saroul-Ainama, P. Cordier, R. Donné, C. Kaboré, I. Nemazanyy, C. Desdouets (Paris)*

14h06 C0_004

La voie 3BP2-Syk est un facteur pathogénique clé dans l'hépatite chronique

C. Luci, E. Vieira, M. Bourinet, D. Rousseau, S. Bonnafous, S. Patouraux, L. Lefevre, F. Larbret, V. Prod'Homme, A. Iannelli, A. Tran, R. Anty, B. Bailly-Maitre, M. Deckert, P. Gual (Nice)*

14h18 C0_005

Le récepteur TGR5 contrôle la composition du pool d'acides biliaires et la relaxation vésiculaire : impact hépato-protecteur

G. Merlen, V. Bidault-Jourdainne*, M. Glenisson, I. Doignon, I. Garcin, M. Serino, C. Ullmer, E. Vibert, JC. Duclos-Vallée, D. Rainteau, T. Tordjmann (Draveil, Orsay, Toulouse, Bale, Villejuif, Paris)*



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 08h05-09h30

Session Clinique 1

8h05 C0_006

Evolution du Carcinome Hépatocellulaire sur NAFLD : 12 ans d'expérience d'une RCP

C. Canivet*, A. Paisant, A. Lannes, J. Lebigot, I. Fouchard, S. Michalak, P. Calès, C. Aubé, F. Oberti, J. Boursier (Angers)

8h17 C0_007

Le bésafibrate associé à l'acide ursodésoxycholique améliore la survie sans transplantation des patients atteints de cholangite biliaire primitive

C. Corpechot*, J. Hirohara, T. Nakano, K. Matsumoto, O. Chazouillères, H. Takikawa, B. Hansen, F. Carrat, A. Tanaka (Paris, Osaka, Tokyo, Toronto)

8h29 C0_008

Traitement anticoagulant chez les patients en attente de transplantation hépatique

D. Erard-Poinsot*, J. Giard, A. Chehade, P. Willems, M. Bilodeau, M. Bergère, O. Boilot, G. Huard, J. Dumortier (Lyon, Montréal)

8h41 C0_009

Survie des patients transplantés hépatiques pour carcinome hépatocellulaire (CHC) : influence de l'âge

V. Rolle*, L. Elkrief, R. Elfadel, H. Barraud, L. Barbier, F. Prevost, R. Olivier, D. Tougeron, E. Salamé, C. Silvain (Poitiers, Tours)

8h53 C0_010

Facteurs prédictifs de non-réponse à l'acide ursodésoxycholique après transplantation hépatique chez les patients transplantés pour une cholangite biliaire primitive

L. Duhaut*, V. Cailliez, P. Housset-Debry, L. Meunier, F. Conti, J. Dumortier, O. Roux, T. Antonini, A. Coilly (Villejuif, Rennes, Montpellier, Paris, Lyon, Clichy)

9h05 C0_011

Prédiction de la population à risque de cirrhose liée à l'alcool : un modèle d'aide à la prise de décision en santé publique

C. Delacote*, P. Bauvin, A. Louvet, LC. Ntandja Wandji, F. Dautreque, G. Lassailly, P. Mathurin, S. Deuffic-Burban (Lille, Paris)

9h17 C0_012

Une hyperactivation de la protéine YAP dans les hépatocytes module la régénération et l'inflammation au cours de l'hépatite alcoolique

M. Bousaleh*, A. Louvet, E. Boleslawski, V. Gnemmi, G. Lassailly, S. Truant, F. Maggiotto, LC. Ntandja Wandji, F. Artru, E. Anglo, J. Dubois-Chevalier, S. Dharancy, J. Eeckhoutte, P. Mathurin, L. Dubuquoy (Lille)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 11h30-12h30

Session Recherche Fondamentale 2

11h30 C0_013

Une Imagerie métabolique des cancers primitifs du foie basée sur leur addiction à la Choline permet de prédire leur oncogénotype, et de proposer une piste thérapeutique

S. Colnot, A. Gougelet (Paris)*

11h42 C0_014

La Monoacylglycerol lipase favorise la régénération hépatique en reprogrammant le métabolisme lipidique des macrophages et des hépatocytes

M. Allaire, R. Al Sayegh, M. Mabire, M. Siebert, J. Wan, B. Morin, A. Habib, M. Le Gall, S. Lotersztajn, H. Gilgenkrantz (Paris)*

11h54 C0_015

LECT2 : un régulateur immuno-métabolique dans la séquence NASH/CHC

C. Pophillat, S. Pham, M. Cadoux, C. Postic, P. Gual, A. Tran, C. Desdouets, JP. Couty (Paris, Nice)*

12h06 C0_016

Rôle de FAT10/UBD dans le développement et la progression de la NASH : impact sur la dégradation/(dé)activation de PPAR α

L. Clavreul, A. Cotte, L. Bernard, J. Haas, N. Hennuyer, A. Verrijken, L. Van Gaal, S. Francque, G. Lassailly, B. Staels, R. Paumelle (Lille, Anvers)*

12h18 C0_017

Des organoïdes de foie matures et fonctionnels auto-organisés à partir d'hépatoblastes différenciés d'hiPSC pour des applications à la médecine régénérative, aux études toxicologiques et à la modélisation de maladies

A. Messina, E. Luce, M. Pasqua, U. Pereira, C. Legallais, A. Dubart-Kupperschmitt (Villejuif, Compiègne)*

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 14h30-15h55

Session Clinique 2**14h30 C0_018**

Réponse radiologique et pathologique au Nivolumab en néoadjuvant chez les patients atteints de CHC BCLC A traités par Électroporation irréversible percutanée curative: rapport préliminaire de l'essai multicentrique français de phase 2 Nivolep (NCT03630640)

P. Nahon, O. Seror, F. Oberti, C. Aube, JF. Blanc, H. Trillaud, P. Merle, A. Rode, E. Assenat, B. Guiu, M. Bouattour, J. Calderaro, M. Ziol, E. Vicaut (Bondy, Angers, Bordeaux, Lyon, Montpellier, Clichy, Créteil, Paris)*

14h42 C0_019

Caractérisation immunitaire des tumeurs mixtes de type hépatocholangiocarcinome

T. Cong Nguyen, S. Caruso, P. Maille, A. Beaufrère, J. Augustin, G. Amaddeo, C. Boulagnon Rombi, R. Rhaïem, O. Scatton, R. Brustia, J. Zucman-Rossi, D. Sommacale, F. Lafdil, V. Paradis, J. Calderaro (Créteil, Paris, Clichy, Reims)*

14h54 C0_020

Faisabilité et résultats de l'ablation percutanée par radiofréquence "No Touch" multibipolaire des carcinomes hépatocellulaires (CHC) non visibles en échographie

G. Nkontchou, A. Lutu, E. Gigante, L. Blaise, A. Walter, JC. Nault, V. Grando, P. Nahon, O. Sutter, O. Seror (Bondy)*

15h06 C0_021

Efficacité et tolérance du nivolumab dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire avancé. Étude de cohorte compassionnelle en vraie vie

A. Brot, M. Kyheng, G. Lassailly, V. Canva, M. Khaldi, M. El Amrani, S. Dharancy, A. Louvet, M. Favre, P. Mathurin, S. Cattan (Lille)*

15h18 C0_022

Analyse de survie après récurrence des carcinomes hépatocellulaires opérés : à propos d'une série monocentrique de 387 hépatectomies

C. Toubert, A. Herrero, F. Souche, B. Guiu, GP. Pageaux, J. Fabre, E. Assenat, F. Navarro (Montpellier)*

15h30 C0_023

Absence de réponse complète après deux chimio-embolisations trans-artérielles en attente de transplantation hépatique : faut-il vraiment persister ?

E. Poli, M. Allard, I. Kounis, A. Pascale, C. Feray, C. Guettier, M. Lewin, JC. Duclos Vallée, A. Coilly, E. Vibert, D. Cherqui, A. Sa Cunha, D. Samuel, R. Adam, O. Rosmorduc (Villejuif)*

15h42 C0_024

Nouveaux sous-types de carcinome hépatocellulaire : analyse de la concordance histologique et immunohistochimique de 50 biopsies et 50 pièces opératoires appariées

N. Sturm, M. Benoit-Janin, A. Seigneurin, R. Siest, L. David-Boudet, E. Col, T. Decaens, M. Chirica (Grenoble, Bron)*

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 17h25-18h50

Session Clinique 3**17h25 C0_025****Diagnostic non invasif de la NASH fibrosante à l'aide de l'intelligence artificielle**

M. Guyomard, D. Ouizeman, R. Schiappa, C. Gilet, J. Gal, E. Chamorey, S. Patouraux, T. Piche, A. Tran, P. Gual, A. Ianelli, L. Fillatre, R. Anty* (Sophia Antipolis, Nice)

17h37 C0_026**Pronostic des stéatopathies alcooliques et/ou métaboliques. Des liaisons dangereuses synergiques**

M. Decraecker*, D. Dutartre, JB. Hiriart, M. Irlès, H. Marraud-Des-Grottes, F. Chermak, W. Merrouche, J. Foucher, V. de Lédinghen (Pessac, Talence)

17h49 C0_027**FibroScan versus élastographie bidimensionnelle par SSI dans une stratégie par étapes pour le diagnostic de la fibrose avancée dans la NAFLD**

C. Cassinotto*, J. Boursier, A. Paisant, B. Guiu, M. Irlès-Depe, C. Canivet, C. Aubé, V. de Lédinghen (Montpellier, Angers, Pessac)

18h01 C0_028**Critères de fiabilité de l'élastographie bidimensionnelle des ondes de cisaillement : analyse de 4277 mesures sur 788 patients**

J. Boursier*, C. Canivet, A. Paisant, S. Lemoine, C. Cassinotto, V. de Lédinghen, M. Ronot, M. Irlès-Depe, V. Vilgrain, B. Le Bail, V. Paradis, S. Michalak, PE. Rautou, J. Lebigot, C. Aubé (Angers, Montpellier, Bordeaux, Clichy)

18h13 C0_029**Prise en charge de la NASH en CHG : résultats d'une enquête nationale de pratique en France**

A. Garioud*, A. Baron, I. Rosa, B. Lesgourgues, C. Renou, ANGH (Villeneuve-Saint-Georges, Corbeil-Essonnes, Créteil, Montfermeil, Hyères)

18h25 C0_030**Le Parcours de soins de la NAFLD/NASH en France : point de vue des patients**

P. Melin*, A. Joly, V. Leroy, L. Serfaty, F. Boer, P. Varriale (Saint-Dizier, Paris, Créteil, Strasbourg)

18h37 C0_031**L'acide obéticholique améliore la fibro-inflammation hépatique mesurée en irm multi-paramétrique : résultats intermédiaires de l'étude REGENERATE**

V. Ratziu*, R. Loomba, Q. Anstee, S. Harrison, A. Sanyal, Z. Younossi, P. Bedossa, Z. Goodman, M. Rinella, R. Banerjee, R. Shringarpure, L. Zaru, A. Venugopal, L. Macconell (Paris, San Diego, Newcastle, San Antonio, Richmond, Falls Church, Chicago)

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 09h25-10h50

Session Clinique 4**9h25 C0_032****L'encéphalopathie hépatique n'est pas une contre-indication au TIPS pré-emptif après rupture de varices chez les patients cirrhotiques à haut risque de récurrence hémorragique***M. Rudler*, V. Hernandez Gea, B. Procopet, G. Silva-Junior, J. Martinez-Gonzalez, C. Bureau, E. Llop, W. Laleman, J. Trebicka, S. Tripon, M. Mallet, J. Bosch, J. Garcia Pagan, D. Thabut (Paris, Barcelone, Cluj, Madrid, Toulouse, Leuven, Francfort, Bern)***9h37 C0_033****Evaluation des critères de Baveno VI et Baveno VI étendus pour le dépistage et le suivi des varices œsophagiennes de petite taille dans une cohorte multicentrique française de patients avec cirrhose virale compensée (ANRS CO12 CirVir)***C. Bouzbib*, P. Nahon, R. Layese, T. Asselah, D. Guyader, S. Pol, E. Audureau, F. Roudot-Thoraval, D. Thabut (Paris, Bondy, Créteil, Clichy, Rennes)***9h49 C0_034****Comparaison des caractéristiques hémodynamiques de la maladie vasculaire porto-sinusoidale à celles de la cirrhose. Etude de 94 cas et 428 témoins***N. Drilhon*, P. Valérie, S. Valainathan, O. Roux, C. Lejealle, A. Payancé, M. Jager, F. Durand, D. Lebec, A. Plessier, D. Valla, PE. Rautou (Paris, Clichy)***10h01 C0_035****La combinaison du MELD et du lactate prédit la mortalité précoce après TIPS de sauvetage pour hémorragie digestive réfractaire sur hypertension portale d'origine cirrhotique***A. Walter*, M. Rudler, L. Moga, E. Trepo, I. Ollivier-Hourmand, C. Bouzbib, JM. Peron, N. Ganne-Carrié, J. Garcia-Pagán, T. Dao, D. Thabut, V. Hernández-Gea, JC. Nault, C. Bureau, M. Allaire* (Bondy, Paris, Clichy, Bruxelles, Caen, Toulouse, Barcelona)***10h13 C0_036****Étude monocentrique de la morbidité et de la mortalité de la transplantation hépatique chez les malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoidale (MVPS) avec hypertension portale***H. Giudicelli-Lett*, PE. Rautou, S. Hillaire, D. Cazals-Hatem, V. Paradis, C. Lejealle, O. Roux, C. Francoz, D. Valla, A. Plessier, F. Durand (Paris, Clichy)***10h25 C0_037****Intérêt du scanner pour le diagnostic de maladie vasculaire porto-sinusoidale (MVPS) : une étude cas-témoin***S. Valainathan*, S. Pellegrino, A. Nivoli, N. Drilhon, J. Herrou, M. Lazareth, O. Bruno, A. Plessier, F. Durand, M. Ronot, D. Valla, P. Valérie, V. Vilgrain, PE. Rautou (Clichy, Paris)***10h37 C0_038****Reperméabilisation portale par voie transjugulaire et/ou mésentérique pour thrombose porte complète : intérêt d'une prise en charge multidisciplinaire***L. Sarfati*, A. Jaillais, C. Nicolas, H. Barraud, L. Elkrief, J. Ayoub, E. Georgescu, L. Barbier, P. Bucur, E. Salamé, L. D'Alteroche (Tours)*

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 15h30-16h45

Session Clinique 5**15h30 CO_039****Recherche de causes virales des Hépatites Aiguës Sévères Indéterminées : résultats de l'étude HASI-IQUEST**

N. Gille*, L. Mouna, M. Sebagh, C. Piedvache, H. Agostini, P. Ichai, JC. Duclos-Vallée, D. Samuel, A. Roque-Afonso, A. Coilly (Villejuif, Le Kremlin-Bicêtre)

15h42 CO_040**Traitement de l'hépatite chronique D par Bulevirtide, avec ou sans interféron pégylé, dans la vraie vie. Premiers résultats de l'ATU de cohorte française**

V. de Lédighen*, S. Métivier, L. D'Alteroche, D. Guyader, L. Alric, I. Rosa, A. Minello, V. Loustaud-Ratti, MN. Hilleret, X. Causse, C. Stern, N. Ganne-Carrié, J. Foucher (Pessac, Toulouse, Tours, Rennes, Créteil, Dijon, Limoges, Grenoble, Orléans, Paris, Bondy, Bordeaux)

15h54 CO_041**Dépistage de l'hépatite C en population générale à l'échelon d'une ville : et si l'HAS avait raison ?**

GP. Pageaux*, F. Imbert, T. Hottier, C. Navarre, J. Laruelle, M. Wey, C. Choma, N. Bonnet-Aldigier, M. Meszaros, A. Guinard, A. Riondel (Montpellier, Toulouse)

16h06 CO_042**L'étude prospective de la cinétique de l'ADNccc du VHB révèle une réinfection précoce du greffon hépatique malgré une prophylaxie par NUC et immunoglobulines anti-HBs**

F. Villeret*, F. Lebossé, S. Radenne, D. Samuel, B. Roche, C. Ducerf, J. Mabrut, V. Leroy, GP. Pageaux, R. Anty, F. Berby, M. Levrero, C. Scholtes, B. Testoni, F. Zoulim (Lyon, Villejuif, Grenoble, Montpellier, Nice)

16h18 CO_043**Effets directs et indirects de la co-infection par le VIH sur le risque de cancer non-hépatiques chez les patients infectés par le VHC traités par AVD**

M. Chalouni*, S. Pol, P. Sogni, H. Fontaine, K. Lacombe, JM. Lacombe, L. Esterle, C. Gilbert, C. Dorival, D. Salmon, F. Carrat, L. Wittkop (Bordeaux, Paris)

16h30 CO_044**Les patients infectés par le VHB sont-ils pris en charge en France selon les recommandations internationales?**

M. Bourlière*, H. Fontaine, C. Lusivika-Nzinga, C. Dorival, F. Carrat, S. Pol, Groupe d'Étude Anrs/Afef Hepather (Marseille, Paris)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 16h50-17h50

Symposium AFEF

16h50 CO_045

Etude multicentrique transversale de l'impact de la pandémie de COVID-19 sur la prise en charge du carcinome hépatocellulaire dans une zone française à forte prévalence

G. Amaddeo, R. Brustia, M. Allaire, M. Lequoy, C. Hollande, L. Blaise, H. Regnault, E. Larrey, V. Ozenne, S. Pol, N. Ganne, V. Leroy, F. Roudot-Thoraval, M. Bouattour, JC. Nault (Créteil, Paris, Bondy, Clichy)*

17h02 CO_046

Impact du COVID-19 chez les patients en attente de transplantation hépatique

I. Kounis, T. Breard, L. Duhaut, E. De Martin, R. Sobesky, C. Feray, O. Ciaccio, A. Roque, D. Samuel, P. Ichai, A. Coilly (Villejuif)*

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Mercredi 7 Octobre 2020 - 13h30

Résumé N°: C0_001

Le microARN-324-5p : une nouvelle cible thérapeutique dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

C. Machou*, Y. Ait-Ahmed, A. Rodrigues, B. Rousseau, A. Brouillet, J. Calderaro, C. Nguyen, E. Audureau, I. Ben Mosbah, C. Rodriguez, V. Demontant, G. Amaddeo, A. Luciani, JM. Pawlotsky, F. Lafdil (Créteil, Rennes)

Introduction: Les études récentes du carcinome hépatocellulaire (CHC) ont mis en exergue l'impact de la réponse inflammatoire sur la progression tumorale. Dans ce contexte, l'interleukine (IL)-27 et son récepteur WSX-1 ont été identifiés comme des facteurs anti-tumoraux dans plusieurs cancers. Dans le CHC, nous avons récemment observé une perte d'expression de WSX-1 dans 60% des cas associés à un mauvais pronostic, et le miR-324-5p comme facteur conduisant à la perte de WSX-1. Notre objectif est de déterminer si le blocage du miR-324-5p in vivo restaurerait l'expression de WSX-1 et ses effets anti-tumoraux.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Patients : L'expression du miR-324-5p a été analysée par qPCR à partir de 63 CHC réséqués issus d'une cohorte bien caractérisée. En fonction du nombre absolu de copies, 2 groupes de patients ont été constitués (Mir-324-5pHigh et mir-324-5pLow). Une analyse multivariée utilisant le modèle Fine & Gray de risque relatif a permis de modéliser la survie sans récurrence avec différents facteurs pronostiques du CHC. In vivo : L'impact du blocage du miR-324-5p a été étudié dans 2 modèles murins de CHC induits soit par une injection unique de 25 mg/kg de Diéthylnitrosamine (DEN), soit par des injections chroniques de 10 mg/kg de DEN, pendant 16 semaines. Les souris ont été traitées par l'IL-27 et/ou un inhibiteur spécifique du miR-324-5p (antagomiR-324-5p) 4 semaines avant les sacrifices. L'expression de WSX-1, des marqueurs de CHC et de fibrose a été étudiée par qPCR et par immunohistochimie.

Résultats: L'analyse multivariée de la survie sans récurrence révèle qu'une forte expression du miR-324-5p, augmente de 3,41 fois le risque relatif de récurrence chez les patients atteints de CHC, indépendamment d'autres facteurs pronostiques (SHR=3,41 ; p=0,049). Dans 2 modèles murins de CHC induits, soit par une injection unique, soit chronique de DEN, l'expression de WSX-1 est fortement diminuée dans les nodules tumoraux. Cette perte d'expression de WSX-1 est associée à une surexpression du miR-324-5p dans ces deux modèles murins (Modèle DEN unique : NaCl: 1,137.109 +/- 0,563.109 vs. DEN: 3,378.109 +/- 0,583.109 copies, p =0,05 ; Modèle DEN chronique: NaCl : 0,598.109 +/- 0,025.109 vs. DEN: 1,213.109 +/- 0,152.109 copies, p =0,0098) . Dans le modèle DEN chronique, le traitement par antagomiR-324-5p seul ou en combinaison avec l'IL-27, restaure partiellement l'expression protéique de WSX-1 dans les foies tumoraux. Enfin, le traitement par antagomiR-324-5p +/- IL-27, réduit l'expression génique des marqueurs de CHC (Alpha-foetoprotéine, CD133, Glypican-3), ainsi que celles des marqueurs de fibrose (Collagène de type I, Alpha-actine du muscle lisse, et la coloration au rouge Sirius).

Conclusion: La perte d'expression de WSX-1 est causée par la surexpression du miR-324-5p qui constitue un facteur indépendant de mauvais pronostic du CHC. In vivo, l'inhibition du miR-324-5p restaure partiellement l'expression de WSX-1, et diminue l'expression de marqueurs de CHC. Ainsi, la neutralisation du miR-324-5p représente une piste intéressante dans le cadre de l'élaboration d'une stratégie thérapeutique visant à restaurer les effets anti-tumoraux de l'axe IL-27/WSX-1 dans le CHC.

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

Remerciements: Inserm-Transfert

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Mercredi 7 Octobre 2020 - 13h42

Résumé N°: C0_002

Effets paradoxaux de FGF19 sur la pathologie hépatique: protection contre la NASH et action pro-oncogénique

J. Ursic-Bedoya*, C. Chavey, L. Meunier, A. Lozano, G. Desandre, A. Dupuy, B. Rivière, E. Assénat, U. Hibner, D. Gregoire (Montpellier)

Introduction: L'hormone Fibroblast Growth Factor 19 (FGF19), sécrétée par l'intestin grêle, régule la synthèse hépatocytaire des acides biliaires (AB) et possède des effets métaboliques pléiotropiques, qui exerceraient un effet protecteur vis à vis de la NASH. Le gène codant pour FGF19 est amplifié dans 7-15% des carcinomes hépatocellulaires (CHC) et cet événement oncogénique serait associé à un mauvais pronostic.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: L'expression soutenue de FGF19 dans les hépatocytes de souris C57Bl/6J immunocompétentes a été obtenue par injection hydrodynamique. Cette transfection a été combinée à la surexpression de l'oncogène C-Myc et/ou l'inactivation par CRISPR-Cas9 du suppresseur de tumeurs p53. Des lignées cellulaires dérivant des tumeurs ont été établies et utilisées pour des expériences d'allogreffes orthotopiques. Afin d'étudier l'effet de FGF19 dans un modèle de NASH, les souris ont été soumises à un régime Western Diet (WD, composé de croquettes riches en graisses et cholestérol, et d'eau riche en glucose et fructose). La composition stromale des tumeurs a été analysée par immunohistochimie (IHC) et leur transcriptome par RNAseq. Enfin, nous avons confronté les résultats obtenus dans le modèle murin aux données d'une cohorte prospective de 184 patients suivis pour un CHC de tous stades et étiologies.

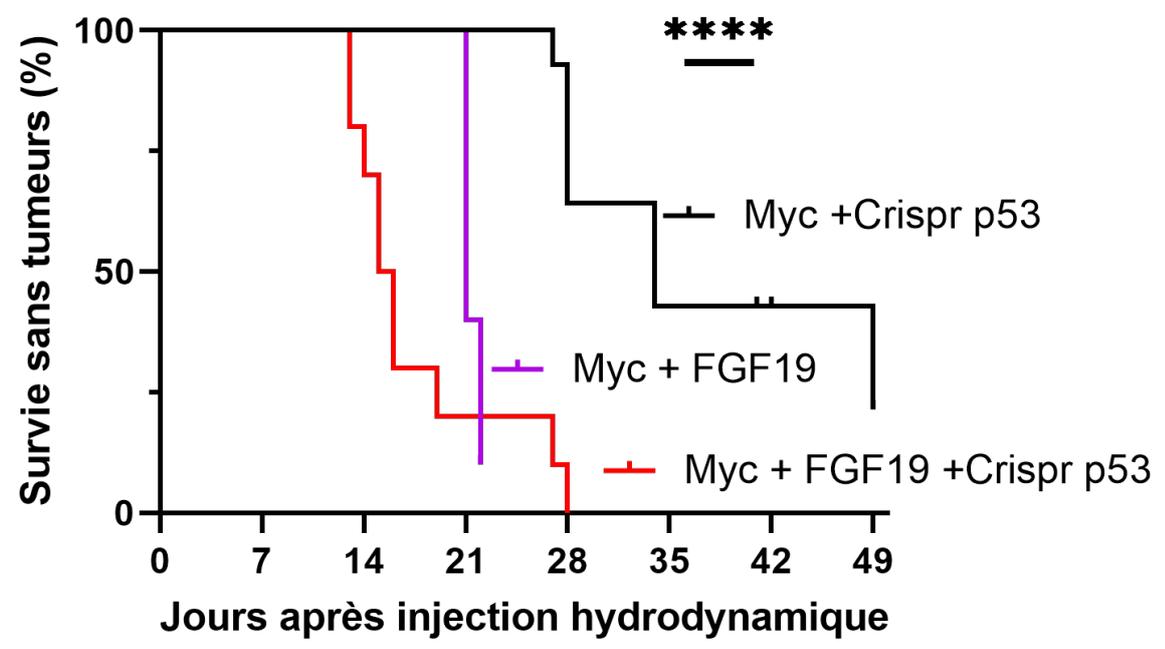
Résultats: Nous obtenons une expression de FGF19 persistante, avec des concentrations circulantes supra-physiologiques et l'inhibition de la voie de synthèse des AB. L'expression de FGF19, seule ou combinée à l'inactivation de p53, ne donne pas de tumeurs après 6 mois. En revanche, la combinaison C-Myc/FGF19, avec ou sans l'inactivation de p53, induit le développement de volumineuses tumeurs moyennement différenciées, d'apparition significativement accélérée par rapport à C-Myc seul ou C-Myc/ CRISPR-p53 (figure). L'effet oncogénique de FGF19 est conforté par l'agressivité des tumeurs résultant d'une greffe orthotopique d'une lignée dérivée d'une tumeur C-Myc/FGF19/CRISPR-p53. Le même protocole a été appliqué aux souris soumises à 6 mois de régime WD. Chez ces animaux, l'expression tumorale de FGF19 a un effet paradoxal : tout en accélérant la croissance tumorale, elle s'accompagne d'une amélioration histologique de la NASH. Des analyses par IHC indiquent que FGF19 agit sur les cellules stromales, notamment en stimulant l'angiogenèse et en diminuant l'infiltration lymphocytaire, ce qui est cohérent avec l'agressivité de ces tumeurs. L'étude transcriptomique est en cours. Les dosages de FGF19 nous a permis d'identifier 12.5% des patients ayant des concentrations sériques supra-physiologiques.

Conclusion: FGF19 exerce des effets métaboliques hépatoprotecteurs tout en coopérant avec C-Myc pour donner lieu à des CHC de phénotype agressif. Les mécanismes moléculaires et cellulaires de ce double effet sont en cours d'étude.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Mercredi 7 Octobre 2020 - 13h54

Résumé N°: C0_003

Impact de la levée des points de contrôle de l'ADN dans la progression de la NAFLD

M. Saroul-Aïnama*, P. Cordier, R. Donné, C. Kaboré, I. Nemazanyy, C. Desdouets (Paris)

Introduction: La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est la plus fréquente des maladies chroniques du foie dont la prévalence ne cesse d'augmenter dans les pays industrialisés. De manière alarmante, la NAFLD peut évoluer vers une stéatose hépatique non alcoolique (NASH), vers une cirrhose et/ ou un CHC. Dans cette séquence, nous avons démontré une altération de la division des hépatocytes par l'activation du « DNA Damage Response » médié par les kinases ATR et ATM. Nos travaux visent à comprendre le rôle de ces kinases dans le développement de la NAFLD.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Nous avons généré des souris C57BL6/J âgées de 5 semaines, mutées ATR et/ou ATM (ko) spécifiquement dans les hépatocytes par la technique CRISPR/Cas9 via un vecteur AAV8 hépato-tropique. Ces souris mutées ont été mises 16 mois sous régime Choline-Déficient High-Fat Diet (CD-HFD), récapitulant la séquence NASH/CHC. Afin d'étudier l'impact des délétions ATR-ATM sur le tissu hépatique dans ce contexte, des analyses biologiques (dosage AST/ALT) ; histologiques ; immunohistochimiques et bioénergétiques (Metabolomics) ont été effectuées. Des cultures primaires d'hépatocytes NAFL-NASH mutés ATR et/ou ATM (4 mois de régime CD-HFD) ont été utilisées pour l'étude des altérations de la division cellulaire (approches biologie cellulaire et moléculaire) et pour l'étude métabolique par analyses bioénergétiques (Metabolomics, Seahorse assay).

Résultats: Nos résultats, in vivo, montrent une protection du tissu hépatique dans le développement de la NAFLD chez les animaux simples KO (ATRKO CDHFD ou ATMKO CDHFD). En effet, ces animaux témoignent d'une atteinte hépatique moins importante par rapport à nos animaux non mutés (Ctr-CDHFD), avec une diminution de l'inflammation lobulaire, du score NAS (4 vs 5) et de la prévalence tumorale (17% ATRKO ou ATMKO CDHFD vs 25% Ctr-CDHFD). Nos résultats démontrent par ailleurs dans les foies ATRKO ou ATMKO CDHFD, des modifications métaboliques hépatiques notamment dans la production de l'antioxydant glutathion via le catabolisme de la bétaine, suggérant une mise en place de mécanismes protecteurs. De manière intéressante, les animaux doubles KO ATRKO/ATMKO placés sous régime CDHFD présentent une prévalence tumorale de 58% sans mise en place de modifications métaboliques. Par ailleurs, nous avons récemment effectué des analyses métaboliques complémentaires ex vivo sur des cultures primaires d'hépatocytes. Nos premiers résultats prometteurs montrent une restauration des capacités de respiration mitochondriale des hépatocytes NAFLD ATRKO (analyse Seahorse), avec une amélioration de la respiration basale et maximale, de la production d'ATP et une atténuation de la fuite de protons.

Conclusion: Nos travaux montrent l'importance des kinases ATR et ATM pour la protection du tissu hépatique dans la NAFLD par leur rôle de titration de dommages à l'ADN mais également par leur capacité de mettre en place des mécanismes protecteurs via des adaptations métaboliques.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Mercredi 7 Octobre 2020 - 14h06

Résumé N°: C0_004

La voie 3BP2-Syk est un facteur pathogénique clé dans l'hépatite chronique

C. Luci*, E. Vieira, M. Bourinet, D. Rousseau, S. Bonnafous, S. Patouraux, L. Lefevre, F. Larbret, V. Prod'Homme, A. Iannelli, A. Tran, R. Anty, B. Bailly-Maitre, M. Deckert, P. Gual (Nice)

Introduction: L'inflammation chronique contribue au développement des maladies chroniques du foie. La voie de signalisation 3BP2-Syk régule d'importants processus au sein des cellules de l'immunité innée et adaptative ainsi que dans les hépatocytes. Nous avons étudié ici la contribution relative de la protéine adaptatrice 3BP2 et de la kinase Syk qui la phosphoryle dans le développement et la sévérité de l'hépatite chronique dans un contexte de NAFLD.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Le niveau d'expression hépatique de 3BP2 et de Syk a été évalué chez des souris C57Bl/6 soumises à un régime riche en graisse (HFD) ou déficient en méthionine et en choline (MCDD) et chez des patients obèses présentant des NAFLD diagnostiquées sur biopsies hépatiques (n=33). Le rôle de 3BP2 et de Syk dans les maladies hépatiques chroniques a été évalué dans plusieurs lignées de souris : a) souris Sh3bp2KO et souris invalidées pour Syk spécifiquement dans les cellules myéloïde (mSykKO) soumises à un régime standard ou MCDD et b) les souris chérubiques homozygotes présentant une activation constitutive de la voie 3BP2 exprimant (souris Sh3bp2KI/KI) ou non la kinase Syk dans la lignée myéloïde (souris mSykKO Sh3bp2KI/KI).

Résultats: Dans le foie de souris, l'expression relative de Sh3bp2 est plus élevée dans les hépatocytes tandis que celle de Syk l'est dans les cellules non-parenchymateuses. Leurs niveaux d'expression hépatique sont également corrélés à la gravité de la NAFLD. L'invalidation de Sh3bp2 et la délétion de Syk dans les cellules myéloïdes induisent les mêmes effets protecteurs sur l'inflammation hépatique (nombre de foyers inflammatoires, infiltration de macrophages et de neutrophiles), la souffrance hépatique, l'initiation de la fibrose et sur le stress oxydatif en réponse au MCDD. L'invalidation de Sh3bp2 réduit également la stéatose hépatique associée à une amélioration de bêta-oxydation. Chez les souris chérubiques Sh3bp2KI/KI, l'inflammation chronique induite par la protéine mutée de Sh3bp2 (résistante à la dégradation par le protéasome) favorise le développement d'une hépatite, d'une fibrose sévère, d'une augmentation du rapport ASAT/ALAT et de l'expression hépatique de Syk. Chez ces souris, l'invalidation de Syk dans les cellules myéloïdes est suffisante pour prévenir ces lésions hépatiques et ces anomalies biologiques. Chez les patients obèses, l'expression hépatique de SYK est augmentée avec la NASH et corrèle avec l'expression hépatique du marqueur macrophagique CD68.

Conclusion: Collectivement, ces données suggèrent un rôle important de la voie 3BP2-Syk dans la pathogenèse des hépatites chroniques et permettent de proposer son ciblage comme traitement potentiel de la stéatohépatite.

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

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Mercredi 7 Octobre 2020 - 14h18

Résumé N°: C0_005

Le récepteur TGR5 contrôle la composition du pool d'acides biliaires et la relaxation vésiculaire : impact hépato-protecteur

G. Merlen*, V. Bidault-Jourdainne*, M. Glenisson, I. Doignon, I. Garcin, M. Serino, C. Ullmer, E. Vibert, JC. Duclos-Vallée, D. Rainteau, T. Tordjmann (Draveil, Orsay, Toulouse, Bale, Villejuif, Paris)

Introduction: La composition du pool d'acides biliaires (AB) ayant un impact physiopathologique majeur, nous avons étudié sa régulation par le récepteur des AB TGR5.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Des souris Wild Type (WT), déficientes en TGR5 (TGR5-KO total et hépato-spécifique), et sur-exprimant TGR5 ont été utilisés : - hépatectomies partielles (2/3) et étendues (90%) ; - régime enrichi en Cholestyramine (CT) ou Acide Ursodésoxycholique (UDCA) ; - Ligature de la voie biliaire principale (BDL) ; - régime enrichi en Acide Cholique (1% CA), et traitement avec un agoniste TGR5 (RO5527239, Roche). Nous avons ainsi étudié l'impact du récepteur TGR5 sur : - la composition du pool d'AB, les lésions hépatiques, la régénération et la survie. Nous avons porté une attention particulière au microbiote intestinal (MI) et à l'analyse fonctionnelle de la vésicule biliaire (VB). La composition du pool d'AB a été analysée chez des patients ayant subi une hépatectomie majeure.

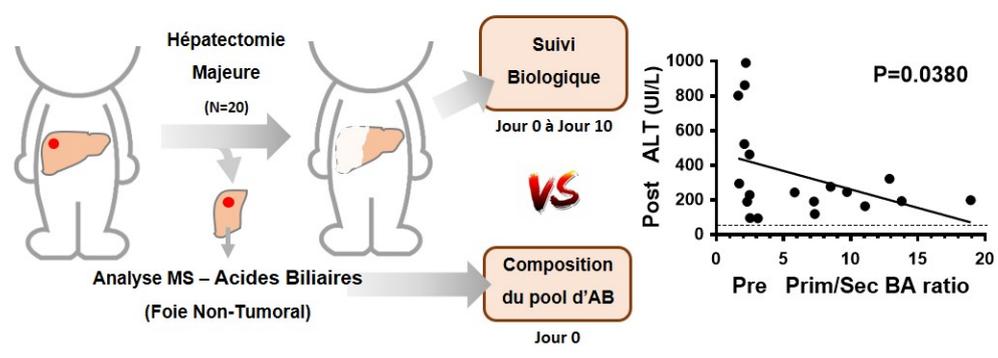
Résultats: Le pool d'AB particulièrement hydrophobe des souris TGR5-KO n'est pas le résultat d'une altération de la synthèse des AB, ni celui de la dysbiose intestinale observée chez ces souris, comme le démontrent nos données : - chez les souris TGR5-KO hépato-spécifiques et - de co-hébergement (transfert de microbiote). Le contrôle de la dilatation vésiculaire dépendant de TGR5 est central dans la régulation de la composition du pool d'AB, comme le montrent nos données après traitement par RO5527239 (agoniste TGR5) précédé ou non d'une cholécystectomie. La faible survie observée chez les souris TGR5-KO (par rapport aux WT) après HE, associée à une augmentation de la nécrose péribiliare et de la surcharge en AB, est améliorée par une modification du pool d'AB vers un profil plus hydrophile (traitements CT et UDCA). Après une BDL ou un régime riche en CA, précédés ou non d'une cholécystectomie, nous avons démontré que la dilatation vésiculaire a des propriétés hépatoprotectrices importantes. Enfin, chez les patients, la présence d'un pool d'AB plus hydrophile avant la chirurgie était corrélée à une évolution défavorable des marqueurs biochimiques après hépatectomie (Figure 1).

Conclusion: La composition du pool d'AB est cruciale dans les mécanismes d'hépatoprotection chez la souris et chez l'Homme. Nous mettons en évidence le récepteur TGR5 comme un régulateur clé du profil d'AB et de ce fait comme une cible potentielle pour promouvoir l'hépatoprotection dans des conditions de surcharge biliaire.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020



*Orateur



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 08h05

Résumé N°: C0_006

Evolution du Carcinome Hépatocellulaire sur NAFLD : 12 ans d'expérience d'une RCP

C. Canivet*, A. Paisant, A. Lannes, J. Lebigot, I. Fouchard, S. Michalak, P. Calès, C. Aubé, F. Oberti, J. Boursier (Angers)

Introduction: La NAFLD est devenue la première cause d'hépatopathie chronique. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) sur NAFLD a la particularité de pouvoir survenir sur foie non cirrhotique. Notre objectif était d'évaluer l'évolution, les caractéristiques, et les modalités de prise en charge du CHC sur NAFLD à partir des données d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'un centre tertiaire.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Toutes les premières présentations de dossiers de CHC à notre RCP entre 2007 et 2018 ont été incluses. Les diagnostics de CHC et de cirrhose étaient basés sur des critères non invasifs et/ou une histologie selon les recommandations internationales.

Résultats: 1304 CHC ont été présentés à notre RCP entre 2007 et 2018. Au cours de cette période, la proportion de CHC sur NAFLD a significativement augmenté de 5,6% à 19,0%, représentant ainsi la seconde cause de CHC après la maladie alcoolique. 44% des 175 CHC sur NAFLD sont survenus sur foie non cirrhotique et cette proportion restait stable dans le temps. Le diagnostic de CHC était fortuit chez 92% des patients non-cirrhotiques, et l'était dans le cadre d'un programme de surveillance chez seulement 35% des patients cirrhotiques. La répartition des stades BCLC était la suivante: 0: 6%, A: 29%, B: 25%, C: 22%, et D: 18%.

Résultats: Le traitement proposé par la RCP était la transplantation hépatique dans 1% des cas (cirrhotiques : 1%, non-cirrhotiques : 0%), chirurgie: 27% (14%/45%), traitement percutané: 16% (24%/8%), chimio-embolisation: 21% (25%/15%), radio-embolisation: 5% (2%/8%), traitement systémique: 10% (10%/11%), soins de support: 21% (24%/13%). Chez les patients non-cirrhotiques, le stade BCLC A était plus fréquent que chez les patients cirrhotiques, respectivement 39% vs 22% ($p=0,019$). Ceci était essentiellement lié au fait que les tumeurs uniques >5cm chez les patients non-cirrhotiques étaient plus souvent éligibles à la chirurgie que chez les patients cirrhotiques, respectivement 92% vs 14% ($p=0,006$). La proposition de traitement par la RCP était appliquée dans 88% des cas. 115 patients sont décédés au cours du suivi médian de 18 mois (1^{er} et 3^{ème} quartiles : 6-38), avec une médiane de survie de 24 mois. En analyse multivariée, la survie était indépendamment associée à la classification BCLC et au score ALBI et non au statut cirrhotique. Chez les patients BCLC A ayant bénéficié d'un traitement curatif, la survie n'était pas significativement différente entre les patients avec une tumeur évoluée (lésion unique >5cm, sur foie non cirrhotique) et les autres ($p=0,774$).

Conclusion: La NAFLD est devenue la deuxième cause de CHC dans notre région. 44% des CHC sur NAFLD surviennent sur un foie non-cirrhotique, avec possibilité de proposer un traitement chirurgical chez près de la moitié de ces derniers.

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

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 8h17

Résumé N°: C0_007

Le bézafibrate associé à l'acide ursodésoxycholique améliore la survie sans transplantation des patients atteints de cholangite biliaire primitive

C. Corpechot*, J. Hirohara, T. Nakano, K. Matsumoto, O. Chazouillères, H. Takikawa, B. Hansen, F. Carrat, A. Tanaka (Paris, Osaka, Tokyo, Toronto)

Introduction: Le bézafibrate (BZF) en association à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) a un effet bénéfique sur les paramètres biologiques et les symptômes des patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) répondant insuffisamment à l'AUDC (1). Son efficacité sur la survie reste néanmoins incertaine. Nous avons pu comparer, dans une grande cohorte japonaise, les taux de survie sans transplantation hépatique (TH) des patients traités par BZF à ceux des patients n'ayant jamais reçu ce médicament.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Cette cohorte nationale de CBP a été initiée en 1980 et réactualisée tous les 3 ans grâce à une enquête répétée auprès de l'ensemble des hépato-gastroentérologues japonais. Le BZF (400 mg/jour) est prescrit depuis 20 ans au Japon comme traitement de 2^{ème} ligne des patients ayant une réponse incomplète à l'AUDC (13-15 mg/kg/jour). L'association entre l'exposition au BZF et la mortalité toutes causes confondues ou la TH a été évaluée à l'aide d'un modèle de Cox ajusté sur les variables pronostiques au diagnostic et sur un score de propension (IPTW) en utilisant les expositions à l'AUDC et au BZF comme des variables dépendantes du temps. Le nombre de patients à traiter par BZF pour éviter un décès ou une TH a été calculé afin d'évaluer le bénéfice clinique.

Résultats: Sur 9919 patients enregistrés dans la cohorte, 8180 étaient éligibles, incluant 7030 patients traités par AUDC, 960 traités par BZF, dont 943 (98%) en association à l'AUDC, et 1133 n'ayant reçu aucun traitement. Sur une période de suivi moyenne de 8 ans (valeurs extrêmes: 1 – 44 ans), 1190 patients sont décédés (décès de cause hépatique 64%) et 106 ont été transplantés. Les patients exposés au BZF présentaient un risque de décès ou de TH significativement inférieur à celui des patients exposés à l'AUDC seul (rapport de risque ajusté : 0,23, IC95% 0,15 – 0,35; p<0,0001), qui eux-mêmes présentaient un risque significativement inférieur à celui des patients n'ayant reçu aucun traitement (0,53, IC95% 0,45 – 0,62; p<0,0001). Des résultats similaires étaient observés avec la mortalité hépatique (Figure). Le nombre de patients à traiter par BZF et AUDC pour prévenir un décès ou une TH en 5 ans était de 21 (intervalle de confiance à 95% : 18 – 26) chez les patients déjà traités par AUDC et de 11 (9 – 13) chez les patients n'ayant jamais été traités.

Conclusion: L'association de BZF et d'AUDC diminue la mortalité ou le besoin de TH des patients atteints de CBP ayant une réponse incomplète à l'AUDC.

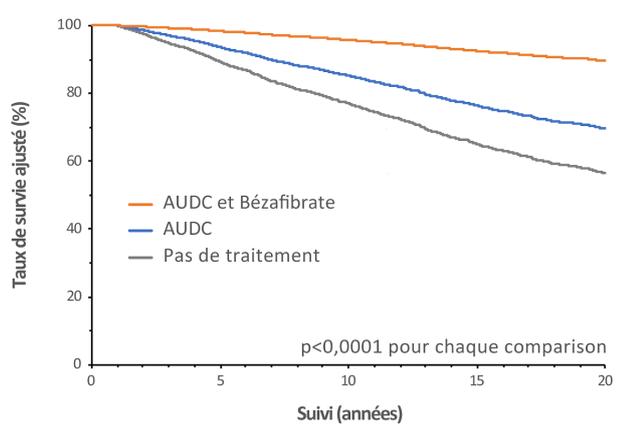
L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Références: 1. Corpechot C, Chazouillères O, Rousseau A, et al. N Engl J Med 2018; 378:2171-81

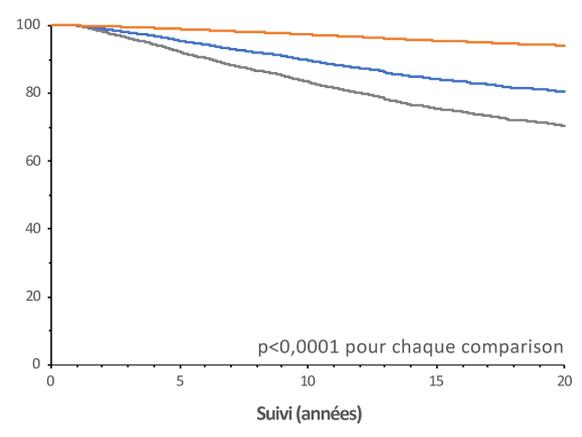


COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Mortalité toutes causes confondues ou TH



Mortalité hépatique ou TH



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 8h29

Résumé N°: C0_008

Traitement anticoagulant chez les patients en attente de transplantation hépatique

D. Erard-Poinsot, J. Giard, A. Chehade, P. Willems, M. Bilodeau, M. Bergère, O. Boilot, G. Huard, J. Dumortier (Lyon, Montréal)*

Introduction: Les patients en attente de transplantation hépatique (TH) peuvent être sous anticoagulant, pour la plupart pour une thrombose de la veine porte (TVP), en accord avec les recommandations de Baveno VI. Le traitement anticoagulant est efficace pour permettre une reperméabilisation la veine porte, prévenir une récurrence de la thrombose et éviter son extension pour faciliter la TH mais ses risques ont été peu étudiés chez les patients en attente de TH. L'objectif de cette étude cas-contrôle était d'évaluer les risques d'un traitement anticoagulant dans une large cohorte de patients en attente de TH.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans deux centres de TH entre Janvier 2010 et Mars 2018. L'ensemble des patients sous traitement anticoagulant sur la liste d'attente ont été inclus et ont été comparés à un groupe de patients sans traitement anticoagulant sur liste. Les deux groupes étaient appariés en fonction de l'âge, du sexe, de l'année d'inscription sur liste, du score de MELD et de la cause de la cirrhose. Tout épisode de saignement sur liste, sa cause, sa sévérité (hospitalisation et transfusion) ainsi que la mortalité liée au saignement ont été rapportés. Les complications hémorragiques du geste chirurgical de TH ont également été décrites.

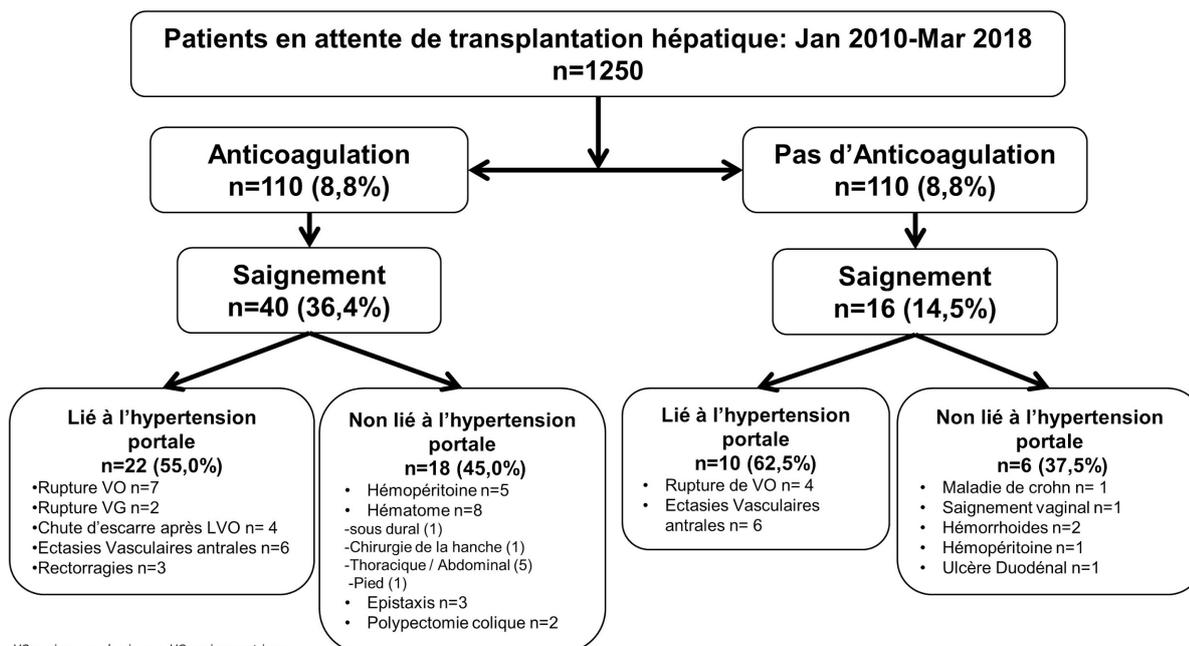
Résultats: Sur les 1250 patients en attente de TH sur l'ensemble de la période d'étude, 110 (8,8%) patients étaient sous traitement anticoagulant (TVP 79,1%). Des épisodes hémorragiques sont survenus chez 40 patients (36,4%) traités par anticoagulation (délai médian 2,9 mois (IQR : 0,6-11,0)) et chez 16 patients (14,5%) dans le groupe sans traitement anticoagulant (délai médian 7,5mois (IQR : 2,2-10,4)), ($p < 0,01$) (Figure 1). L'anticoagulation a été complètement arrêtée suite au saignement pour 18 patients (45%). La sévérité du saignement (hospitalisation ($p = 0,809$) ou transfusion ($p = 0,581$)) et la mortalité lié au saignement ($p = 0,639$) n'était pas différente dans les deux groupes. En analyse multivariée, était significativement associé au saignement : l'anticoagulation (HR=2,77 ; IC95 : 1,55-4,97), le MELD ≥ 18 (HR= 2,91 ; IC95 : 1,56-5,41) et le sexe masculin (HR : 2,21 ; IC95 : 1,15-4,25). La mortalité sur liste était significativement plus importante dans le groupe des patients sous traitement anticoagulant ($p < 0,01$). Au moment de la TH, les patients sous traitement anticoagulant étaient significativement plus transfusés ($p = 0,045$) pendant la TH mais sans différence en terme de complications hémorragiques ($p = 0,398$) et reprise chirurgicale précoce ($p = 0,152$).

Conclusion: Le traitement anticoagulant chez les patients sur liste d'attente de TH est associé à un risque significatif de complications hémorragiques, souvent non lié à l'hypertension portale. Il existait une surmortalité dans le groupe des patients sous anticoagulants mais qui n'était pas liée aux complications hémorragiques.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 8h41

Résumé N°: C0_009

Survie des patients transplantés hépatiques pour carcinome hépatocellulaire (CHC) : influence de l'âge

V. Rolle*, L. Elkrief, R. Elfadel, H. Barraud, L. Barbier, F. Prevost, R. Olivier, D. Tougeron, E. Salamé, C. Silvain (Poitiers, Tours)

Introduction: Le CHC est actuellement la 1^{ère} indication de transplantation hépatique (TH). L'âge moyen au diagnostic est d'environ 65 ans. Du fait du vieillissement de la population plus de patients seront transplantés pour CHC. La survie post-TH à court terme ne diffère pas selon l'âge, alors qu'à plus long terme elle diffère selon les études. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la survie globale (SG) et la survie sans récurrence (SSR) des patients transplantés hépatiques pour CHC selon l'âge.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Nous avons étudié, dans une cohorte monocentrique et historique, les TH pour CHC entre 2011 et 2018. Les critères étudiés étaient les suivants : SG, SSR, événements péri-opératoires, traitements chirurgicaux en post-TH, événements cardiovasculaires, évolution de la fonction rénale et cancers de novo. Le Kaplan Meier et le test du Log Rank ont été utilisés pour l'évaluation statistique, le modèle de Cox pour l'analyse multivariée. Les patients étaient répartis en deux groupes d'âge : les patients « âgés » (≥ 65 ans) et les patients « jeunes » (< 65 ans)

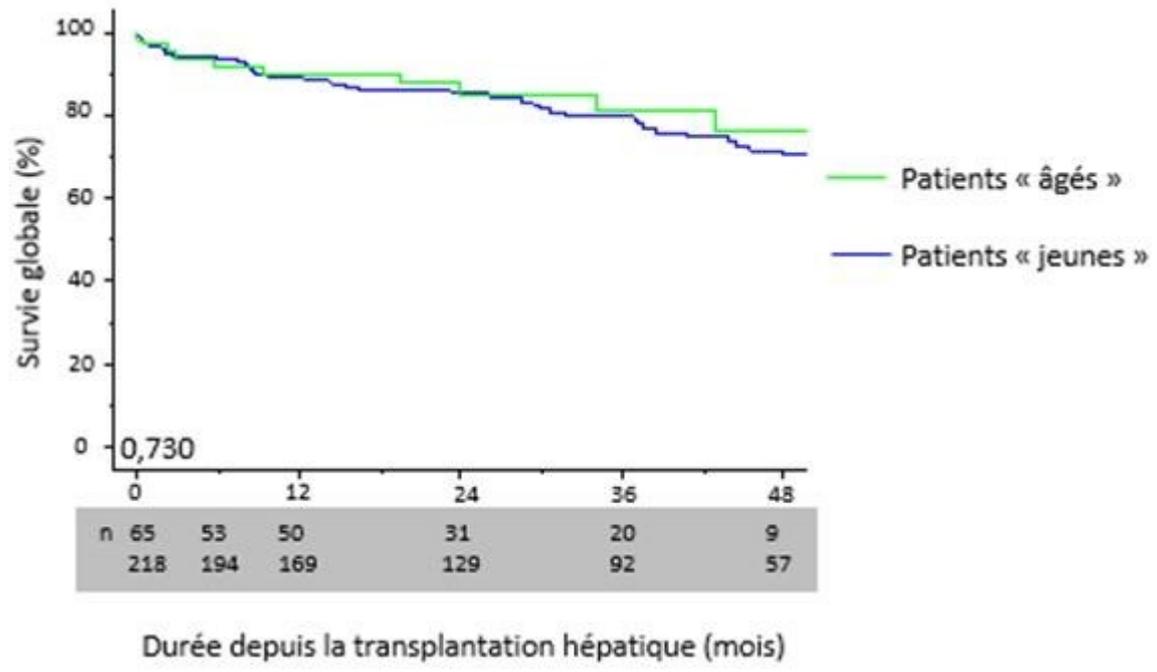
Résultats: Parmi les 283 patients inclus, 65 appartenait au groupe « âgés » et 218 au groupe « jeunes ». La population était homogène, sauf pour le statut tabagique (actif : 17,0 % « âgés » vs 34,7 % « jeunes »), la cause de la cirrhose (alcool et NASH : 76,9 % « âgés » vs 58,0 % « jeunes » ; virales B et C : 18,5 % « âgés » vs 38,2 % « jeunes »), la médiane de suivi ($25,6 \pm 20,7$ mois « âgés » vs $37,6 \pm 24,4$ mois « jeunes ») et la clairance rénale pré-TH ($92,3 \pm 29,2$ mL/min/1,73m² « âgés » vs $103,2 \pm 32,2$ mL/min/1,73m² « jeunes »). La durée médiane sur liste d'attente était de 9,7 mois tout âge confondu. À l'étude anatomopathologique de l'explant seuls 9 % des patients n'avaient pas de CHC. Un cholangiocarcinome était associé au CHC dans 10,3 % des cas, tout âge confondu. Il n'y avait pas de différence significative concernant la SG et la SSR (recul médian 24 mois) respectivement de 87,9 % et 94,2 % chez les patients « âgés », et de 85,4 % et 86,0 % chez les patients « jeunes ». L'intoxication tabagique active était associée à une SG significativement diminuée en comparaison aux patients non tabagiques mais également aux patients tabagiques sevrés, sans lien avec l'âge. Tout âge confondu la cause principale de décès à 1 an était l'infection (24,2 %) alors qu'à la fin du suivi les récurrences de CHC prédominaient (34,2 %).

Conclusion: Dans cette étude, SG et la SSR à court terme ne sont pas impactées par l'âge. Grâce à un bilan pré-TH le plus exhaustif possible, en particulier cardiovasculaire, l'âge ≥ 65 ans ne doit pas être une contre-indication à la TH pour CHC.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 8h53

Résumé N°: C0_010

Facteurs prédictifs de non-réponse à l'acide ursodésoxycholique après transplantation hépatique chez les patients transplantés pour une cholangite biliaire primitive.

L. Duhaut*, V. Cailliez, P. Housset-Debry, L. Meunier, F. Conti, J. Dumortier, O. Roux, T. Antonini, A. Coilly (Villejuif, Rennes, Montpellier, Paris, Lyon, Clichy)

Introduction: La cholangite biliaire primitive entraîne une destruction des petites voies biliaires évoluant la cirrhose. L'AUDC ralentit la progression de la fibrose et limite le recours à la transplantation hépatique (TH). Les patients non-répondeurs à l'AUDC présentent une progression plus rapide de la fibrose. Le risque de récurrence après TH est de 9 à 36%. La reprise de l'AUDC diminue le risque de récurrence. Les critères de Paris II ne sont pas validés pour évaluer la réponse à l'AUDC après la TH, or l'identification des patients non-répondeurs permettrait de leur proposer une deuxième ligne de traitement.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: L'objectif principal était d'identifier les facteurs prédictifs de non-réponse à l'AUDC après la TH. La non-réponse sous AUDC préventif était définie comme une récurrence histologiquement prouvée après la réintroduction de l'AUDC. La non-réponse à l'AUDC à visée curative, réintroduit après le diagnostic histologique de récurrence, était définie par : décès ou retransplantation secondaire à la récurrence ou progression de la fibrose sous AUDC. Les objectifs secondaires étaient d'étudier le taux de récurrence et les facteurs associés, la survie du patient et du greffon, les taux et causes de retransplantation, les délais TH-retransplantation, TH-récurrence, TH-réintroduction de l'AUDC et d'établir les causes de décès. Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique portant sur les patients transplantés pour une CBP entre 1995 et 2017 dans 7 centres de transplantation français.

Résultats: Nous avons inclus 145 patients : 126 femmes (89,6%) d'âge médian 45,8 ans au diagnostic et 54,9 ans à la TH, avec une cirrhose dans 91% des cas. L'AUDC a été réintroduit chez 98 patients (71,9%) dans un délai moyen de 24,1 mois après la TH, en prévention chez 73 patients (50,3%) et à visée curative chez 25 patients (17,2%). Parmi eux 23 patients (23,4%) avaient une non-réponse : 6 sous AUDC à visée curative et 17 sous AUDC préventif. En analyse univariée, les facteurs associés à la non-réponse étaient l'âge du receveur à la TH, le prurit, le rejet aigu et chronique et la récurrence d'hépatite auto-immune (respectivement $p=0,004$; $p=0,031$; $p=0,002$; $p=0,031$ et $p=0,012$). La prise de ciclosporine, d'azathioprine au diagnostic de récurrence, l'arrêt des corticoïdes avant 1 an et l'absence de MMF au diagnostic de récurrence étaient associés à la non-réponse (respectivement $p=0,018$; $p=0,046$; $p=0,029$; $p=0,036$). En analyse multivariée, les facteurs prédictifs étaient l'âge du receveur à la TH, la survenue d'un rejet aigu ou chronique et l'absence de MMF au diagnostic de récurrence (respectivement $p=0,0292$; $p=0,0041$; $p=0,0171$). Il n'existait pas de différence de survie globale et du greffon entre les répondeurs et les non-répondeurs. Treize patients (9%) ont été retransplantés dont 46,2% pour une récurrence.

Conclusion: Ce travail a montré un taux de non-réponse à l'AUDC de 23,4% dans notre population. Les facteurs prédictifs de non-réponse à l'AUDC étaient l'âge jeune du receveur à la TH, la survenue d'un rejet et l'absence de MMF dans le traitement immunosuppresseur au diagnostic de récurrence. Une cohorte de plus grande taille serait nécessaire pour confirmer ces données, notamment l'impact de l'immunosuppression sur la non-réponse à l'AUDC, et identifier d'autres facteurs prédictifs de non-réponse à l'AUDC.

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

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 9h05

Résumé N°: C0_011

Prédiction de la population à risque de cirrhose liée à l'alcool : un modèle d'aide à la prise de décision en santé publique

C. Delacote*, P. Bauvin, A. Louvet, LC. Ntandja Wandji, F. Dautrecque, G. Lassailly, P. Mathurin, S. Deuffic-Burban (Lille, Paris)

Introduction: La consommation quotidienne d'alcool diminue parmi les 15-75 ans alors que la consommation d'au moins 6 verres par occasion devient plus fréquente, en particulier chez les 15-35 ans¹. Estimer la population associée au risque de cirrhose (>20 g/j) permettrait d'anticiper le nombre de cas incidents de cirrhose et d'optimiser la politique de santé publique en adéquation avec cette incidence. L'objectif de ce travail est de prédire l'incidence de la consommation à risque hépatique en France.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: La quantité d'alcool journalière a été calculée à partir des données individuelles des Enquêtes Santé et Protection Sociale (ESPS) collectées sur un échantillon représentatif de français de 15 à 75 ans²⁻⁶. Un modèle de Markov a été ajusté sur ces données pour estimer l'entrée dans une consommation à risque de cirrhose. Premièrement, l'incidence de l'entrée dans cette consommation (>20 g/j) est rétrocalculée en fonction du sexe, de l'âge et de l'année calendaire, à partir des enquêtes ESPS 2002 à 2012 (n=39 221). L'adéquation du modèle est évaluée en comparant les prévalences prédites aux données de l'enquête ESPS 2014 (n=13 277). Pour cela, l'entrée dans une consommation à risque hépatique est simulée entre 1910 et 2014 en tenant compte de la mortalité.

Deuxièmement, l'incidence de la consommation à risque hépatique est prédite jusqu'en 2030. Deux scénarios hypothétiques sont présentés.

Résultats: Le modèle développé s'ajuste aux données de prévalence : 7,3% des 15-75 ans sont consommateurs à risque hépatique en 2014, ce qui est très proche des 7,4% observés dans l'enquête ESPS 2014 ; les distributions de prévalence prédite et observée sont similaires en fonction de l'âge et sexe (Figure 1).

Chaque année environ 50 000 individus deviennent consommateurs à risque hépatique ; 85% d'entre eux sont des hommes et 3 sur 4 ont moins de 30 ans. Entre 2000 et 2014, le nombre d'incidents a diminué de 17,8% (Figure 2). Cette diminution de l'incidence a été un peu plus importante chez les femmes (-22,9% vs. -17,6%). Chez les 45 ans et plus, cette diminution est faible (hommes : -0,1%, femmes : -2,5%) comparativement aux hommes. Si la diminution de la consommation d'alcool observée sur 2002-2014 se poursuit (scénario 1), le nombre de nouveaux consommateurs à risque hépatique pourrait s'approcher de la barre des 40 000 en 2030. Si la consommation d'alcool se stabilise sur la période 2020-2030 (scénario 2), le nombre de cas incidents va augmenter continuellement, en raison de l'évolution démographique, et sera similaire en 2030 à celui observé en 2012 (~53 000) (Figure 2).

Conclusion: Un français sur 1000 devient consommateur à risque chaque année. En 2020, 3,4 millions de français ont une consommation d'alcool associée à un risque de cirrhose.

Ce modèle développé pour la première fois permettra d'adapter les stratégies pour diminuer la population à risque de cirrhose.

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) : CD, PB, AL, LCNW : aucun / PM: honoraires d'expertise, en dehors du travail soumis, de MSD, Ipsen, Eisai, Abbvie, Sanofi, Gilead Sciences, Novo Nordisk, Bayer Healthcare, Intercept, Generon / SDB : honoraires d'expertise, en dehors du travail soumis, d'Intercept

Références: 1Richard JB, Andler R, Cogordan C, Spilka S, Nguyen-Thanh V et le groupe Baromètre de Santé publique France 2017. La consommation d'alcool chez les adultes en France en 2017. Bull Epidémiol Hebd. 2019 ; (5-6) :89-97. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2019/5-6/2019_5-6_1.html

2Santé et protection sociale (ESPS), version « enquête » - 2002, IRDES [producteur], ADISP-CMH [diffuseur]

3Santé et protection sociale (ESPS), version « enquête » - 2008, IRDES [producteur], ADISP-CMH [diffuseur]

4Santé et protection sociale (ESPS), version « enquête » - 2010, IRDES [producteur], ADISP-CMH [diffuseur]

5Santé et protection sociale (ESPS), version « enquête » - 2012, IRDES [producteur], ADISP-CMH [diffuseur]

6Santé et protection sociale (ESPS), version « enquête » - 2014, IRDES [producteur], ADISP-CMH [diffuseur]

Figure 1 : Prévalence d'une consommation à risque hépatique prédite vs. observée en fonction du sexe et de la classe d'âge en 2014

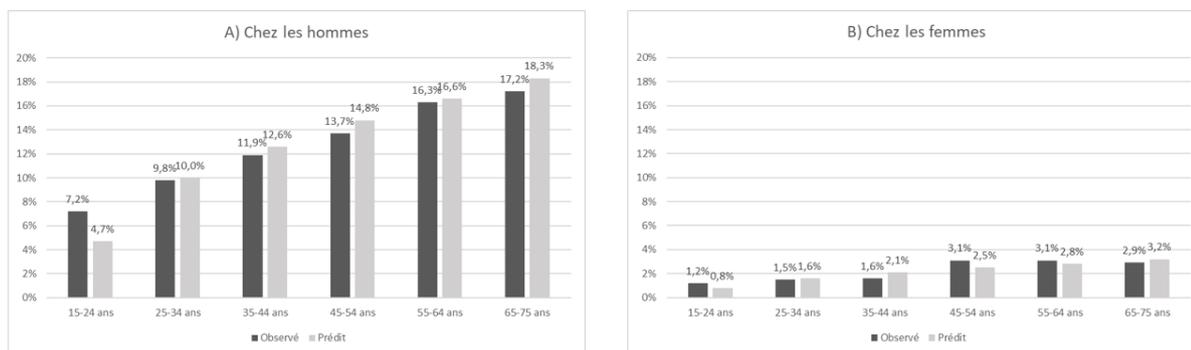
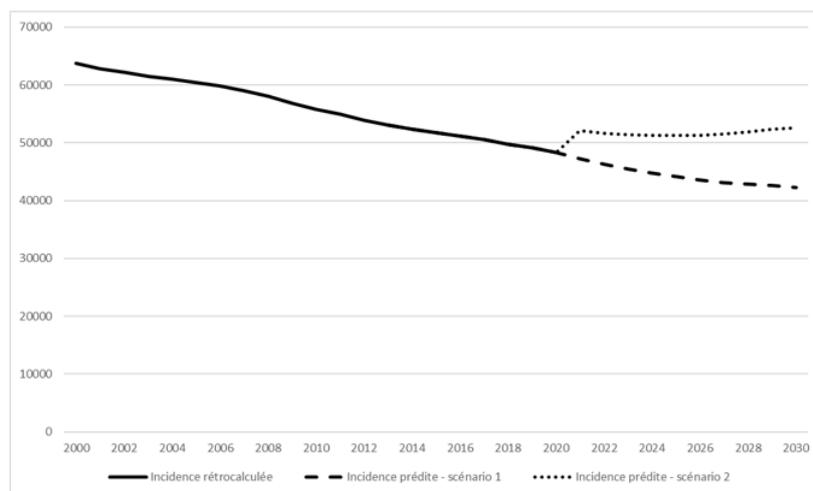


Figure 2 : Nombre annuel de nouveaux consommateurs à risque hépatique entre 2000 et 2030





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 9h17

Résumé N°: C0_012

Une hyperactivation de la protéine YAP dans les hépatocytes module la régénération et l'inflammation au cours de l'hépatite alcoolique

M. Bousaleh*, A. Louvet, E. Boleslawski, V. Gnemmi, G. Lassailly, S. Truant, F. Maggiotto, LC. Ntandja Wandji, F. Artru, E. Anglo, J. Dubois-Chevalier, S. Dharancy, J. Eeckhoutte, P. Mathurin, L. Dubuquoy (Lille)

Introduction: L'hépatite alcoolique (HA) est une maladie grave et complexe dont la pathogenèse est mal connue en raison de la difficulté d'accès aux prélèvements de patients, et au manque de modèles animaux pertinents. Elle est caractérisée par un profil inflammatoire particulier avec un important infiltrat de polynucléaires neutrophiles (PNN). Récemment notre groupe a montré une activation anormale du facteur de transcription YAP au niveau des hépatocytes des patients HA. Notre objectif était de caractériser les conséquences physiopathologiques de l'activation hépatocytaire de YAP au cours de l'HA.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Ce projet est une étude translationnelle utilisant des échantillons de foie prélevés sur des explants de patients transplantés pour HA sévère corticorésistante (n= 28), pour cirrhose liée à l'alcool (Cirrh, n= 20) ou provenant de foies sains de patients (Ctrl = 19) opérés pour résection de métastases. Cette étude bénéficie de l'accord du comité d'éthique hospitalo-universitaire (CPP14/67). Les hépatocytes YAP positifs de foies de patients HA ont été isolés par microdissection laser. Leurs profils transcriptomiques réalisés par RNA Seq ont été comparés aux hépatocytes de patients cirrhotiques et contrôles. Les conséquences de l'hyperactivation de YAP ont été évaluées in vivo dans un modèle murin d'alcoolisation de type « Lieber De Carli » et dans un modèle de régénération hépatique après intoxication au tétrachlorure de carbone (CCl₄).

Résultats: L'analyse transcriptomique issue de la microdissection laser des hépatocytes d'HA montrait un important défaut des gènes marquant l'identité hépatocytaire. De manière inattendue, l'expression des chimiokines CXCL5, CXCL8 et CXCL1 (Log₂ FC 4.83 ; 3,80 ; 3,67 respectivement), conduisant à l'infiltration par les PNN, était fortement induite (top 10 des gènes les plus induits dans les hépatocytes d'HA vs Cirrh et Ctrl). Afin de modéliser l'hyperactivation de YAP dans l'HA, des souris surexprimant un YAP constitutivement activé étaient soumises à un protocole d'alcoolisation. Les souris montraient une dédifférenciation des hépatocytes qui exprimaient des marqueurs biliaires SOX9 (p=0,02) et HNF1b (p=0,04). Des infiltrats inflammatoires, et des zones de nécroses étaient observées en association avec une induction de l'expression de cytokines inflammatoires. Dans le modèle de régénération au CCl₄, la surexpression hépatocytaire de YAP était associée à une diminution significative d'incorporation de BrdU (-77% ; p< 0,0001) montrant un blocage de la prolifération hépatocytaire.

Conclusion: Cette étude identifie la protéine YAP comme un régulateur de l'identité hépatocytaire capable d'altérer la régénération et de favoriser les processus inflammatoires au cours de l'HA. Son hyperactivation dans l'hépatocyte induit sa dédifférenciation, bloque sa prolifération et de produit de nombreuses chimiokines inflammatoires. L'ensemble de ces résultats identifie la protéine YAP comme un acteur majeur de l'HA et donc une nouvelle cible thérapeutique pour la prise en charge des patients.

Remerciements: Les auteurs remercient l'AFEF, la région Haut de France et le NIAAA pour leur soutien financier. L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 11h30

Résumé N°: C0_013

Une Imagerie métabolique des cancers primitifs du foie basée sur leur addiction à la Choline permet de prédire leur oncogénotype, et de proposer une piste thérapeutique

S. Colnot*, A. Gougelet (Paris)

Introduction: L'imagerie tumorale par Tomographie par Émission de Positons (TEP) permet leur diagnostic et l'évaluation d'addictions métaboliques. Dans le Carcinome Hépatocellulaire (CHC), la TEP basée sur l'addiction au glucose radio-tracé Fluoro-deoxyglucose (FDG) n'est pas la méthode de choix. Une alternative a proposé une TEP utilisant la 18Fluoro-Choline (FCh). La choline est un nutriment essentiel capté par le foie, à l'origine de la voie de la bétaine, pourvoyeur de groupements méthyle pour les réactions de méthylation, et des phospholipides notamment nécessaires aux membranes.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Nous nous intéressons au tiers des CHC présentant une mutation activatrice CTNNB1 codant la beta-caténine. Nous avons réalisé un crible métabolomique et transcriptomique sur un modèle préclinique de souris génétiquement modifiées développant ce type de tumeurs (Apcko), que nous avons soumis à un double TEP FDG et FCh. Nous avons également réalisé des études de flux métabolique à partir de prélèvements tumoraux de ces souris pour évaluer le destin cellulaire d'une administration de choline radio-marquée. Nous avons analysé de manière rétrospective deux cohortes de patients porteurs de CHC qui avaient subi un double TEP FDG et FCh, et avons annoté le statut mutationnel de ces 49 tumeurs, ainsi que leur profil transcriptionnel.

Enfin, nous avons privé nos souris transgéniques développant des tumeurs de choline alimentaire et avons évalué comment cela impactait le développement tumoral.

Résultats: Le crible métabolomique/transcriptomique de souris présentant une activation aberrante de la signalisation beta-caténine dans le foie a révélé une dérégulation importante du métabolisme de la choline. Il y avait une captation accrue de choline dans ces foies, liée à la surexpression du transporteur OCT3. Cette captation accrue entraînait une accumulation de phosphatidylcholine dans le foie, de phospholipides dérivés, et la choline contribuait activement à l'hyperméthylation de l'ADN tumoral et hépatique engendrée par la suractivation de la voie beta-caténine.

Dans les CHC humains, nous avons pu discriminer les CHC présentant une mutation CTNNB1 des CHC non-mutés par leur fixation accrue de FCh au TEP, s'accompagnant également d'une surexpression de OCT3, contrairement aux CHC non-mutés qui ne présentaient pas cette fixation accrue de FCh en intra-tumoral. La TEP FDG n'était pas discriminante, eu égard à l'oncogénotype.

Finalement la privation en choline alimentaire chez la souris réduit dans le foie activé beta-caténine le niveau de méthylation de son ADN et limite la prolifération des hépatocytes. La restriction en choline freine ou fait régresser les tumeurs Apcko, suivies par échographie.

Conclusion: Nous avons démontré la valeur de la TEP FCh pour prédire un oncogénotype CTNNB1-muté dans le CHC humain. Nous avons également montré qu'une restriction en choline alimentaire pouvait être une piste thérapeutique spécifique des CHC humains présentant une activation de la voie beta-caténine.

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

Remerciements: Nous remercions les co-auteurs de la publication résultant de ces travaux: Chiara Sartor 1,2*, Nadia Senni 2*, Julien Calderaro 3, Laetitia Fartoux 4, Marie Lequoy 4, Dominique Wendum 4, Jean-



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 11h42

Résumé N°: C0_014

La Monoacylglycerol lipase favorise la régénération hépatique en reprogrammant le métabolisme lipidique des macrophages et des hépatocytes

M. Allaire*, R. Al Sayegh, M. Mabire, M. Siebert, J. Wan, B. Morin, A. Habib, M. Le Gall, S. Lotersztajn, H. Gilgenkrantz (Paris)

Introduction: La Monoacylglycérol lipase (MAGL) est une enzyme qui reprogramme le métabolisme lipidique en dégradant les monoglycérides en acides gras libres, notamment l'acide arachidonique. Notre équipe a récemment montré les propriétés pro-inflammatoire et pro-fibrogéniques de la MAGL dans le foie. L'objectif de ce travail a été d'étudier l'impact de la MAGL sur la régénération hépatique et d'évaluer la contribution respective de la MAGL dans les hépatocytes et les cellules immunitaires (lymphocytes et macrophages).

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: La régénération hépatique a été induite par deux approches: l'hépatectomie partielle des 2/3 (PH) et l'agression toxique par injection aigue intrapéritonéale de tétrachlorure de carbone (CCL4). Des souris dont la MAGL a été invalidée génétiquement (MAGL^{-/-}) ou inhibée pharmacologiquement à l'aide du MJN110 ont été utilisées. Nous avons également étudié la régénération chez des souris présentant une invalidation spécifique de la MAGL dans la lignée myéloïde (MAGLMye^{-/-}), dans les lymphocytes T (MAGLLympho^{-/-}) ou dans les hépatocytes (MAGLHep^{-/-}). Des études in vitro ont été menées sur des macrophages dérivés de la moelle osseuse (BMDM) et sur des hépatocytes primaires.

Résultats: Les souris présentant une invalidation globale de la MAGL, ou exposées à l'inhibiteur pharmacologique MJN110 présentaient un délai de régénération hépatique dans les deux modèles attesté par un nombre inférieur d'hépatocytes ayant incorporé le BrdU et une expression réduite de la cycline A dans le foie des animaux. Un délai de régénération était également observé chez des souris portant une délétion spécifique de la MAGL dans les hépatocytes ou dans les cellules myéloïdes. En revanche, aucun défaut de régénération n'était noté chez les souris MAGLLympho^{-/-}.

Le retard de régénération des souris MAGLHep^{-/-} était associé à une prolifération diminuée et une production plus faible de Prostaglandine E2 (PGE2) par les hépatocytes invalidés pour la MAGL par rapport aux hépatocytes contrôles. En accord avec ces données, la prolifération des hépatocytes MAGLHep^{-/-} était restaurée par l'addition de PGE2.

Chez les souris MAGLMye^{-/-}, le défaut était associé à une diminution de la production hépatique de TNF aux temps précoces de la régénération. De plus, les BMDM isolés de souris MAGLMye^{-/-} ou de souris de type sauvage exposées au MJN110 présentaient une sécrétion de TNF réduite par rapport à leur témoin respectif après stimulation au LPS.

Conclusion: L'inhibition de la MAGL est associée à une altération de la régénération hépatique, qui résulte à la fois d'un effet direct sur les hépatocytes et d'un effet indirect sur les macrophages. Ces résultats mettent en évidence les propriétés pro-régénératives de la MAGL dans le foie.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 11h54

Résumé N°: C0_015

LECT2 : un régulateur immuno-métabolique dans la séquence NASH/CHC

C. Pophillat*, S. Pham, M. Cadoux, C. Postic, P. Gual, A. Tran, C. Desdouets, J. Couty (Paris, Nice)

Introduction: Les NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases) regroupent un ensemble de désordres hépatiques dont la forme sévère NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis) sensibilise au carcinome hépatocellulaire (CHC). Nous avons montré le rôle de Lect2 1) dans l'agressivité du CHC, à travers la polarisation des macrophages et 2) dans le contrôle de la lipogenèse hépatique via la voie LXR en physiologie. Ici, l'objectif est de comprendre ses effets à l'interface immuno-métabolique dans la séquence NASH/CHC.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Des souris C57BL6/J (CTRL) ou Lect2^{-/-} ont été étudiées après 6 ou 12 mois de régime inducteur de la NASH High Fat High Cholesterol (HFHC), ou après 12 mois de régime récapitulant la séquence NAFL/NASH/CHC Choline-déficient High Fat Diet (CD-HFD).

Résultats: En lien avec le rôle de Lect2 dans le contrôle de la voie LXR, les souris ont été placées sous régime HFHC. A 6 mois de régime, bien que nous n'ayons pas observé de différences significatives en terme de stéatose dans les deux groupes de souris, nous avons observé une importante infiltration de cellules immunitaires en contact direct avec les hépatocytes dans le parenchyme des foies Lect2^{-/-} comparé aux CTRL. Nous avons identifié une augmentation transcriptionnelle de la signature inflammatoire (NLRP3, CCL2, TNF α , IL-6, TGF β) dans les foies Lect2^{-/-} par rapport aux CTRL. L'analyse des populations immunitaires des foies Lect2^{-/-} par rapport aux CTRL révèle 1) une proportion plus importante de cellules myéloïdes exprimant le récepteur CD209a (récepteur de Lect2), 2) une plus grande proportion de NKT sécrétrices d'IFN γ . Au niveau tissulaire, l'absence de Lect2 conduit à une exacerbation de la réponse fibrogénique (activation HSC, dépôts collagène). A plus long terme, les souris Lect2^{-/-} développent des tumeurs hépatiques plus précocement et en plus forte proportion que les CTRL, révélant un rôle important de Lect2 comme suppresseur de tumeur.

Conclusion: Ensemble, ces résultats révèlent que LECT2 possède des propriétés immuno-modulatrices importantes du microenvironnement hépatique, qui associées à son rôle métabolique, préviennent l'aggravation de la NAFLD et du développement d'un CHC.

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

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 12h06

Résumé N°: C0_016

Rôle de FAT10/UBD dans le développement et la progression de la NASH : impact sur la dégradation/(dé)activation de PPAR α

L. Clavreul*, A. Cotte, L. Bernard, J. Haas, N. Hennuyer, A. Verrijken, L. Van Gaal, S. Francque, G. Lassailly, B. Staels, R. Paumelle (Lille, Anvers)

Introduction: PPAR α est un récepteur nucléaire jouant un rôle clé dans la prévention de la stéatohépatite non-alcoolique (NASH). Cependant, son expression hépatique est diminuée lors de la progression de la maladie sans que les mécanismes impliqués soient identifiés. FAT10 est une protéine « ubiquitin-like » modulant la dégradation, stabilité ou activité de ses substrats et est surexprimée lors de la NASH. Ce projet vise à déterminer les mécanismes impliquant FAT10 dans la régulation de PPAR α et dans la progression de la NASH.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: L'expression de FAT10 au cours du développement de la NASH a été étudiée in vivo dans les foies de souris sous régime déficient en choline, enrichi en cholestérol, en glucose et en fructose (CDAAHFHS) pendant 2 et 5 semaines puis corrélée aux scores NAS et à l'expression de PPAR α par qPCR et histologie. L'impact de la modulation de l'expression de FAT10 sur la régulation de PPAR α a été étudié sur une lignée d'hépatocytes humains (HepG2) via l'utilisation de cytokines pro-inflammatoires, de plasmides de surexpression transitoire ou de si-ARN. L'expression de FAT10 et de PPAR α a été mesurée par qPCR et Western Blot. L'impact de FAT10 sur l'accumulation de gouttelettes lipidiques et sur la bêta-oxydation a été étudié par marquage BODIPY et par la technique Seahorse. Enfin, l'interaction PPAR α -FAT10 a été étudiée in vivo et in vitro par co-immunoprécipitation et Proximity Ligation Assay.

Résultats: Les résultats in vivo montrent que l'expression de FAT10 est augmentée dans les foies de souris développant une NASH induite par le CDAAHFHS après 2 ou 5 semaines, et est inversement corrélée avec l'expression de PPAR α validant nos données obtenues chez l'homme. In vitro, l'induction de l'expression de FAT10 diminue l'expression de PPAR α et de ses gènes cibles et augmente la formation de gouttelettes lipidiques dans les HepG2. A l'inverse, une diminution de l'expression de FAT10 par un si-ARN augmente l'expression de PPAR α et de ses gènes cibles confirmant la corrélation négative observée précédemment dans les hépatocytes. L'inhibition de FAT10 favorise aussi la bêta-oxydation et limite la formation de gouttelettes lipidiques de manière PPAR α dépendante suggérant un impact de FAT10 sur le métabolisme des lipides dans les hépatocytes via PPAR α . Enfin, l'analyse du mécanisme d'action de FAT10 sur PPAR α montre que FAT10 interagit avec PPAR α dans les HepG2 mais aussi dans les foies des souris sous CDAAHFHS. FAT10 pourrait donc favoriser la dégradation et/ou la désactivation de PPAR α et contribuer au développement et à la progression de la NASH.

Conclusion: La surexpression de FAT10 observée dans nos modèles de NASH semble moduler le métabolisme des lipides dans les hépatocytes via l'inhibition de la voie PPAR α . Le mécanisme d'action de FAT10 dans ce contexte semble passer par l'interaction FAT10-PPAR α dans les hépatocytes in vivo et in vitro. L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Remerciements: Antonino Bongiovanni (Université de Lille, CNRS, Inserm, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, US 41 - UMS 2014- PLB)

Céline Ghereeart (Université de Lille, INSERM, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, U1011-EGID)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 12h18

Résumé N°: C0_017

Des organoïdes de foie matures et fonctionnels auto-organisés à partir d'hépatoblastes différenciés d'hiPSC pour des applications à la médecine régénérative, aux études toxicologiques et à la modélisation de maladies

A. Messina*, E. Luce, M. Pasqua, U. Pereira, C. Legallais, A. Dubart-Kupperschmitt (Villejuif, Compiègne)

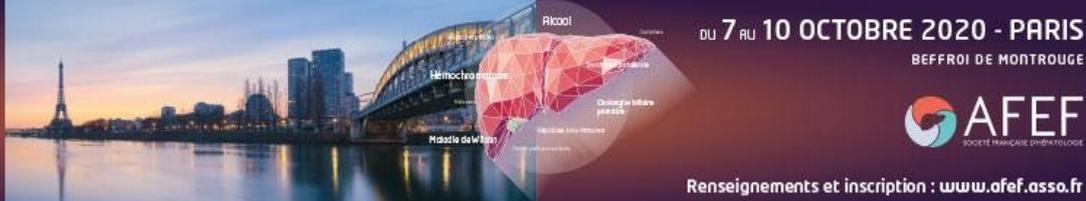
Introduction: Reproduire un organe entier aussi complexe que le foie est très difficile mais la capacité des cellules à s'auto-organiser permet la production d'organoïdes, mimant le tissu hépatique, qui peuvent être utilisés pour des études de toxicologie et de criblage de candidats médicaments. Cependant, pour produire ces organoïdes, les hépatocytes humains primaires (HHP) sont rares et souvent de qualité médiocre. Lorsqu'ils dérivent de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC), une source illimitée de cellules, les hépatocytes sont souvent peu fonctionnels et de type foetal et non adulte.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Nous présentons ici des organoïdes hépatiques obtenus par auto-assemblage, dans des micropuits d'hydrogel inertes, d'hépatoblastes différenciés à partir d'hiPSC (iHB) selon un protocole déjà décrit¹. Les agrégats obtenus sont alors différenciés en hépatocytes (iHeps) et maintenus en culture pendant 30 jours. Ils forment alors des sphéroïdes lisses et bien limités d'environ 250µm de diamètre ne présentant pas de cœur nécrotique. Ils ont ensuite été caractérisés en termes de fonctionnalité. L'expression des gènes a été étudiée par RT-PCR et par marquages en immunofluorescence suivis d'imagerie en 3D et de reconstruction. La production d'urée, la réponse aux hormones (insuline/glucagon) et l'excrétion des sels biliaires ont également été étudiés. Enfin, l'activité de cytochromes P450 a été étudiée par la capacité des organoïdes à métaboliser leurs substrats chimiques.

Résultats: Dans les organoïdes, nous observons l'expression de marqueurs d'hépatocytes matures tels HNF4α, HNF1α, UGT1A1, FIX de la coagulation et BSEP ainsi que la disparition complète dans les 6 premiers jours de culture de l'AFP intracellulaire et sécrétée et une multiplication par 4 de la sécrétion d'albumine qui atteint le niveau de celle sécrétée par les HHP en culture 2D. Les organoïdes ont montré la disparition complète de l'isoforme foetale du cytochrome P450 3A (CYP3A7) tandis que le CYP3A4 (isoforme adulte) et le CYP1A1/2 augmentaient de façon statistiquement significative au cours du temps, tant pour l'expression, l'inductibilité que pour l'activité puisque les médicaments fournis ont été métabolisés à 81 % correspondant à l'activité métabolique des HHP à deux jours de culture. Enfin, l'expression de marqueurs apicaux souligne la polarisation complexe des cellules et l'existence d'un réseau de canaux biliaires qui s'étend au cœur des organoïdes, comme l'ont montré l'imagerie, l'analyse informatique et la reconstruction 3D. En fusionnant lorsqu'ils sont placés à proximité immédiate, les organoïdes génèrent alors des tissus plus grands (0,6-1 mm Ø) sans signe de nécrose, qui constituent des éléments de base pour l'assemblage de constructions hépatiques bioartificielles complexes.

Conclusion: Nous avons généré de façon reproductible des organoïdes d'iHEP présentant toutes les fonctions hépatiques testées à un niveau comparable à celui des PHH, comme requis pour des applications comme le criblage de candidats médicaments, la modélisation de maladies (ex. NASH, fibrose) et la médecine personnalisée. Nous pensons que ces organoïdes de foie pourraient servir de composants biologiques pour des applications telles que le foie sur puce, le foie bioartificiel et la biofabrication du foie.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Remerciements: Ce travail a été financé par la subvention ANR-16-RHUS-0005. Les auteurs remercient le Pr Jean-Charles Duclos-Vallée, coordonnateur du RHU iLite, pour son soutien constant.

Références: 1: Caron, J., Pène, V., Tolosa, L., Villaret, M., Luce, E., Fourier, A., Heslan, J.-M., Saheb, S., Bruckert, E., Gómez-Lechón, M.J., Nguyen, T.H., Rosenberg, A.R., Weber, A., Dubart-Kupperschmitt, A., 2019. Low-density lipoprotein receptor-deficient hepatocytes differentiated from induced pluripotent stem cells allow familial hypercholesterolemia modeling, CRISPR/Cas-mediated genetic correction, and productive hepatitis C virus infection. *Stem Cell Res Ther* 10, 221. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1342-6>

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 14h30

Résumé N°: C0_018

Réponse radiologique et pathologique au Nivolumab en néoadjuvant chez les patients atteints de CHC BCLC A traités par Électroporation irréversible percutanée curative: rapport préliminaire de l'essai multicentrique français de phase 2 Nivolep (NCT03630640).

P. Nahon*, O. Seror, F. Oberti, C. Aube, JF. Blanc, H. Trillaud, P. Merle, A. Rode, E. Assenat, B. Guiu, M. Bouattour, J. Calderaro, M. Ziol, E. Vicaut (Bondy, Angers, Bordeaux, Lyon, Montpellier, Clichy, Créteil, Paris)

Introduction: L'électroporation irréversible (IRE) est une ablation percutanée induisant une apoptose. Cette procédure curative est efficace pour l'ablation des CHC près des troncs vasculaires ou biliaires lorsque les thermoablations sont contre-indiquées. La préservation de la micro-vascularisation tumorale et de la matrice extracellulaire favorise l'infiltration par des cellules immunitaires. Les immunothérapies néoadjuvantes ou adjuvantes pourraient ainsi agir en synergie avec cette technique d'ablation.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: L'essai NIVOLEP est un essai multicentrique français (n = 6) de phase 2 recrutant des patients atteints de CHC BCLC A éligible à l'IRE et à haut risque de récurrence (lésion unique > 3 cm ou multiple). Les patients inclus ont reçu consécutivement : 1) 2 perfusions de Nivolumab néoadjuvant ; 2) une procédure curative d'IRE ; 3) 12 perfusions adjuvantes de Nivolumab pendant un an. Les nodules de CHC ont été biopsiés à l'inclusion puis pendant la procédure d'IRE afin d'évaluer les effets du Nivolumab sur la biologie tumorale. L'objectif principal de l'essai est d'évaluer la survie sans récurrence locale au cours d'un suivi de 2 ans. Les données présentes rapportent les résultats préliminaires de la phase néoadjuvante chez les 20 premiers patients inclus, évalués par examen radiologique et pathologique séquentiel avant et après 2 perfusions de Nivolumab, à l'inclusion et avant la procédure d'IRE.

Résultats: 37 nodules de CHC (uni-nodulaire: 9, bi-nodulaire: 5 et tri-nodulaire: 6, taille moyenne: 31,4 mm) chez 20 patients (âge 69 ans, hommes 90%, cirrhose 70%, AFP : 56 ng/mL) ont été étudiés. Aucun événement indésirable de grade 3 ou 4 n'a été rapporté. Après 2 perfusions de Nivolumab, la réponse radiologique définie par une réduction objective de la taille des nodules a été observée pour 11/37 nodules (29%). Un patient a eu une progression et a été considéré comme non éligible à l'IRE au moment théorique de la procédure. Les 19 autres ont été traités par IRE de façon curative. Parmi ces 37 nodules, 17 biopsies séquentielles pré- et post-Nivolumab néoadjuvant chez 15 patients ont été analysées. Une réponse anatomo-pathologique a été observée chez 3/17 nodules (17%), caractérisée par une régression tumorale, remplacée par une fibrose avec infiltrat inflammatoire mixte comprenant macrophages spumeux et infiltration lymphocytaire péri-tumorale et intratumorale. Ces 3 nodules avaient également une réponse radiologique. Une augmentation des lymphocytes péri-tumoraux et intratumoraux, sans signe de régression tumorale, ont été observés dans 4 autres nodules. En considérant les 17 nodules avec évaluation séquentielle, 9/17 (53%) présentaient une réponse radiologique et/ou pathologique.

Conclusion: Le Nivolumab en néoadjuvant chez les patients avec CHC BCLC A éligibles pour l'IRE est bien toléré. Le Nivolumab induit des changements radiologiques et pathologiques dans un nombre important de nodules suggérant un effet antitumoral et/ou immunomodulateur en situation néoadjuvante.

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

Remerciements : Financement: BMS

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 14h42

Résumé N°: C0_019

Caractérisation immunitaire des tumeurs mixtes de type hépatocholangiocarcinome

T. Cong Nguyen*, S. Caruso, P. Maille, A. Beaufrère, J. Augustin, G. Amaddeo, C. Boulagnon Rombi, R. Rhaïem, O. Scatton, R. Brustia, J. Zucman-Rossi, D. Sommacale, F. Lafdil, V. Paradis, J. Calderaro (Créteil, Paris, Clichy, Reims)

Introduction: Les tumeurs mixtes de type hépatocholangiocarcinome (CHC-CCK) représentent 1 à 5% des tumeurs primitives malignes hépatiques. Leur diagnostic est le plus souvent porté à des stades avancés et leur pronostic est sombre. Il n'existe que très peu de données sur le microenvironnement immunitaire de ce type de tumeur, et l'on ignore si les patients pourraient être candidats à des thérapies immunomodulatrices. Le but de notre travail était caractériser le profil immunitaire des CHC-CCK et son impact sur leur pronostic.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Matériel et méthodes : Une série de 96 patients atteints de CHC-CCK traités dans 3 centres français et un centre vietnamien ont été inclus. Le profil d'expression génique a été analysé par technique Nanostring (panel Immuno-Oncology 360). Les densités de cellules immunitaires ont été quantifiées à partir de lames d'immunohistochimie digitales (CD3, CD8, CD20, CD68, MPO) à l'aide du logiciel d'analyse d'image Qupath. Des approches statistiques de type clustering hiérarchique non supervisé ont été utilisées.

Résultats: Deux sous-groupes distincts de CHC-CCK ont été identifiés par technique de clustering : un sous type « Immune-High » (IH) et un sous type « Immune Low » (IL). Les tumeurs IH représentaient environ 60% des cas et étaient caractérisées, par analyse d'enrichissement, par une activation de nombreuses voies immunitaires dont la présentation antigénique ($p = 3,7e-14$), la maturation et l'activation des cellules T ($p = 7e-15$), la reconnaissance des antigènes par les cellules T ($p = 9,4e-15$) et l'activation des cellules NK. ($p = 1,8e-15$). Les densités en cellules immunitaires (lymphocytes CD3 et CD8, lymphocytes B, macrophages et neutrophiles) étaient plus abondants dans les tumeurs IH. Enfin, les patients avec un CHC-CCK de type IH présentaient une meilleure survie globale (analyse multivariée, HR = 0,076; IC 0,017-0,034; $p = 0,001$).

Conclusion: Notre étude met en évidence l'existence d'un sous groupe immunitaire de tumeur mixte de type hépatocholangiocarcinome, associé à un meilleur pronostic. Nos résultats suggèrent que les patients atteints de ce type de CHC-CCK pourraient bénéficier d'approches thérapeutiques de type immunothérapie.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) : Financement de recherche par la Fondation Bristol Myers Squibb pour la Recherche en Immuno-Oncologie



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 14h54

Résumé N°: C0_020

Faisabilité et résultats de l'ablation percutanée par radiofréquence "No Touch" multibipolaire des carcinomes hépatocellulaires (CHC) non visibles en échographie

G. Nkontchou*, A. Lutu, E. Gigante, L. Blaise, A. Walter, JC. Nault, V. Grando, P. Nahon, O. Sutter, O. Seror (Bondy)

Introduction: 15% des premiers CHC de moins de 2 cm parfaitement visibles sur l'imagerie injectée en coupes fines (scanner et/ou l'imagerie par résonance magnétique) restent totalement invisibles à l'échographie, même après l'utilisation de la fusion d'image (FI). Cette étude rétrospective monocentrique rapporte les résultats de la radiofréquence percutanée "No Touch" multibipolaire (NTMBP-RFA) sous échographie réalisée en s'aidant du système de navigation dans ce contexte.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Entre janvier 2015 et mars 2020, 203 patients consécutifs (117 hommes, âge médian 68 ans, 94 naïfs, 190 avec une cirrhose constituée (187 Child A /3 B liée à l'alcool (n=56, VHC n=54, NASH n=44, VHB n=29 et autres n=7) atteints de CHC (n= 342) de petite taille (diamètre médian du plus gros nodule non visible en échographie \leq 23 mm) traités par NTMBP-RFA ont été inclus. La visibilité de la tumeur était classée comme suit : 1) Groupe 0 (n=52) : nodule complètement indétectable y compris après FI; 2) Groupe 1 (n=94) : nodule non visible en échographie mais devenant partiellement ou totalement visible après FI; 3) Groupe 2 (n=196) : nodule visible en échographie. L'efficacité technique, le contrôle tumoral local et les complications majeures ont été comparés entre les 3 groupes. La progression tumorale locale a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats: Les tailles médianes des tumeurs traitées étaient de 14, 14 et 15 mm (NS), les taux d'ablation complète de 52/52, 93/94 et 195/196 (NS) après plus d'une séance pour 11/52, 9/94 et 6/196 lésions dans les groupes 0, 1 and 2 respectivement ($p < 0.001$). Quand elle était réalisée, la biopsie tumorale per procédure étaient positives pour 6/35, 30/75 et 105/173 nodules respectivement ($p < 0.001$). Après un suivi médian de 19,2 mois, les taux de progression tumorale locale étaient de 17%, 5% et 3% à 1 an ($p = 0.02$) et 26%, 5% et 7% à 2 ans ($p = 0.002$), respectivement pour les groupes 0, 1 et 2. La récurrence locale a pu être traitée par une nouvelle ablation locale avec succès pour 9/11, 4/5 et 5/6 des nodules. Aucun décès précoce lié à la procédure n'a été observé. Une complication majeure a été observée pour 2 procédures dans chaque groupe.

Conclusion: L'utilisation du système de navigation et de la FI permet un traitement efficace par NTMBP-RFA de CHC non visibles en échographie et au prix d'un plus grand nombre de sessions et un risque plus élevé de récurrence locale

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

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 15h06

Résumé N°: C0_021

Efficacité et tolérance du nivolumab dans la prise en charge du carcinome hépatocellulaire avancé. Étude de cohorte compassionnelle en vraie vie

A. Brot*, M. Kyheng, G. Lassailly, V. Canva, M. Khaldi, M. El Amrani, S. Dharancy, A. Louvet, M. Favre, P. Mathurin, S. Cattan (Lille)

Introduction: Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) représentent depuis 2008 l'essentiel du traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé, mais ils n'assurent pas un contrôle prolongé de la maladie. Le nivolumab en monothérapie permet un taux de réponse de 20 % et des contrôles tumoraux prolongés. Les données en vraie vie chez les patients (pts) cirrhotiques alcooliques et NASH restent limitées. Le but de cette cohorte compassionnelle était de décrire l'efficacité et la tolérance du nivolumab chez des pts atteints de CHC avancé en échec thérapeutique après une ou plusieurs lignes de traitement.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Les pts inclus avaient un diagnostic histologique ou radiologique de CHC, en progression ou intolérants après sorafénib/regorafénib, un score ECOG < 2 et un score de CHILD A. Les pts ayant eu une hémorragie digestive récente, une maladie auto-immune, des métastases du système nerveux central, une hépatite B non traitée, une infection VIH, une vaccination récente par vaccin vivant, un antécédent de transplantation, recevant des corticoïdes ou ayant déjà reçu une immunothérapie étaient exclus. Après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire, les pts recevaient du nivolumab en monothérapie à la dose de 3 mg/kg tous les 15 jours jusqu'à progression ou intolérance. Une évaluation clinique et biologique était réalisée avant chaque perfusion et une évaluation radiologique selon RECIST et mRECIST tous les deux mois. Le taux de survie était déterminé par la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats: Entre 01/2018 et 07/2019, 40 pts ont été inclus, 85 % d'hommes, d'âge médian 62 ans, de score ECOG 0 (58%) ou 1 (42%). 81% des pts étaient cirrhotiques (alcoolique 79%, virale C 14%, NASH 9%, virale B 3%, fer 3%), BCLC B (28%) ou C (72%). L'histologie du CHC était obtenue pour 40% des pts. 23 pts (58%) avaient un taux d'AFP inférieur à 200 ng/ml. Tous les pts avaient reçu du sorafénib et 17 (40%) du regorafénib. La taille moyenne des lésions était de 112 mm. Une réponse objective radiologique et biologique était obtenue chez 5 pts (12.5%), dont une réponse complète. Une stabilité était observée chez 4 pts, une progression chez 24 pts et 7 pts étaient non évaluables. Le temps médian à progression était de 2,8 mois et la survie sans progression à 18 mois est de 6%. La durée moyenne de réponse était de 7,2 mois et la médiane de survie de 15 mois. Des effets secondaires étaient observés chez 10 pts (25%), majoritairement thyroïdiens (n = 5, dont 1 grade 3), digestifs (n=2, dont 1 grade 3) et rénaux (1 grade 3). Les scores Child et MELD ont peu varié au cours du suivi, compris entre A5 et B8, et MELD 7 à 18. La fonction hépato-cellulaire des patients cirrhotiques est restée stable au cours du traitement sauf en cas de progression tumorale. Nous n'avons pas observé de décès toxique.

Conclusion: Cette cohorte en vraie vie confirme que l'administration du nivolumab aux pts avec CHC en échec thérapeutique après ITK est associée à des réponses tumorales parfois prolongées. La tolérance chez des pts majoritairement cirrhotiques d'origine non virale est acceptable. Une meilleure sélection des pts potentiellement répondeurs est nécessaire pour préciser la place exacte de l'immunothérapie et des associations immunothérapie-anti-angiogéniques dans la prise en charge du CHC avancé.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) : IPSEN, ROCHE, BAYER, EISAI

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 15h18

Résumé N°: C0_022

Analyse de survie après récurrence des carcinomes hépatocellulaires opérés : à propos d'une série monocentrique de 387 hépatectomies

C. Toubert*, A. Herrero, F. Souche, B. Guiu, GP. Pageaux, J. Fabre, E. Assenat, F. Navarro (Montpellier)

Introduction: Peu de données sont disponibles sur le pronostic et les traitements des CHC récidivant après résection. Pourtant, elles sont fondamentales à connaître pour améliorer les modalités de prise en charge futures du CHC.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Etude rétrospective de 2000 à 2016 de 387 patients opérés de CHC dont 226 ont récidivé (58.3%). La médiane de suivi était de 48 mois après la résection. Les données clinico-biologiques, peropératoires, anatomopathologiques de la résection ; le délai d'apparition, la localisation intra (IH) ou extra hépatique (EH), les caractéristiques tumorales (taille, nombre et AFP) de la récurrence ainsi que le type de traitement (curatif ou palliatif) ont été recueillis. Un cut-off de 11 mois a été calculé afin de différencier récurrence précoce (RP) et récurrence tardive (RT), selon la méthode de « minimum p value » de la survie après récurrence (SAR). L'objectif principal était d'analyser les facteurs pronostiques de SAR. L'objectif secondaire était une analyse de sous-groupes comparative des récurrences précoces vs tardives.

Résultats: Le délai médian de récurrence était de 13 mois [1.37] et la médiane de survie de 26 mois. La récurrence était IH dans 73.5% des cas (n= 166) et unique dans 42% des cas (n=95). Un traitement curatif (TH, résection, thermoablation) a été possible pour 43.4% des patients (n=98). Les variables indépendamment associées à la SAR étaient : la microinvasion (MIV) sur pièce opératoire, taille de la tumeur initiale > 5 cm, AFP >200 au diagnostic, le genre, ALBI Score, nombre et taille de la récurrence, localisation de la récurrence, AFP >200 à la récurrence, une récurrence dans les 11 mois post-résection. En analyse de sous-groupes, la RP (n=104, 46%) était associée à une moins bonne survie après récurrence (médiane SAR, 17.0 vs 40.0 mois, p=0,003), ainsi qu'à une moins bonne survie globale (médiane SG, 25 vs 76 mois, p comparée aux RT. Les récurrences EH +/- IH (32,6% (n =34) vs 21,3 % (n=26) ; p=0,05) et la présence de MIV sur la pièce initiale (39.3%(n=48) vs 23% (n=37); p=0.01) étaient significativement plus fréquentes dans le groupe RP. Un traitement curatif a été possible pour 30% (n=37) des RP et 50% (n=61) des RT (p=0.02). La survie globale à 5 ans des patients avec RP traitée curativement était comparable aux patients qui n'ont pas récidivé (43.3% vs 50% ; p=0.97), de même pour les patients avec une RT quel que soit le traitement proposé (60.7% vs 50% ; p=0.71).

Conclusion: La récurrence du CHC après résection survient dans plus de 50% des cas et reste la problématique majeure de cette prise en charge. La récurrence précoce, fortement associée à la MIV, semble être un facteur péjoratif de survie après récurrence. Cependant quel que soit le délai de récurrence, la possibilité d'un traitement curatif permet d'atteindre des survies globales similaires aux patients qui n'ont pas récidivé.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 15h30

Résumé N°: C0_023

Absence de réponse complète après deux chimio-embolisations trans-artérielles en attente de transplantation hépatique : faut-il vraiment persister ?

E. Poli, M. Allard, I. Kounis, A. Pascale, C. Feray, C. Guettier, M. Lewin, J. Duclos Vallée, A. Coilly, E. Vibert, D. Cherqui, A. Sa Cunha, D. Samuel, R. Adam, O. Rosmorduc (Villejuif)*

Introduction: La chimio-embolisation trans-artérielle hépatique (TACE) est un traitement largement utilisé pour prévenir la sortie de liste de patients en attente de transplantation hépatique (TH) pour un CHC à risque évolutif. Plusieurs séances peuvent être réalisées mais le bénéfice clinique de cette répétition reste incertain. L'objectif de notre étude a été d'évaluer l'impact du nombre de TACE et de leurs résultats sur le risque de sortie de liste ou de récurrence après la TH

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Nous avons inclus la totalité des patients suivis prospectivement au Centre Hépato-Biliaire de l'Hôpital Paul Brousse entre 2013 et 2018 ayant reçu un traitement par TACE en attente de TH pour CHC dans les critères de TH (score AFP2). Nous avons analysé les facteurs associés à une sortie de liste ou à une récurrence de CHC après la TH sur la cohorte entière puis sur le sous-groupe le plus important en nombre des patients ayant reçu au moins 2 TACE. La réponse au traitement par TACE a été étudiée en utilisant les critères habituels mRECIST et nous avons défini l'absence de réponse radiologique complète comme un échec de la procédure.

Résultats: 172 patients ont été inclus dans l'étude. Le score de MELD moyen au moment de la première TACE était de $9,31 \pm 2,99$. Aux dernières nouvelles du suivi, 127 (73,8%) patients ont été transplantés, 37 (21,5%) sont sortis de liste pour progression et 14 ont présenté une récurrence post TH (11% des transplantés). Dans la cohorte complète, en analyse univariée, les facteurs associés à une sortie de liste ou à une récurrence de CHC après la TH étaient : un taux élevé d'AFP pré- et post-TACE, l'absence de réponse radiologique complète en post-TACE, un nombre de TACE avant la TH >2 (Tableau 1). Le taux de sortie de liste ou de récurrence du CHC après la TH a été de 38% chez les patients ayant reçu >2 TACE vs 20% chez les patients ayant reçu 1 ou 2 TACE ($p=0,02$). En analyse multivariée, la réalisation de >2 TACE était très prédictive de la sortie de liste ou de la récurrence du CHC en post-TH [RR 3,3 (1,52-7,31), $p=0,003$] indépendamment du taux d'AFP, du score de Child-Pugh, de la taille maximale et du nombre de nodules. Dans le sous-groupe de patients ayant reçu au moins 2 TACE, ceux qui n'ont pas eu de réponse radiologique complète ont eu une survie globale significativement réduite (70% vs 93% à 2 ans de la date d'inscription sur la liste; $p=0,0024$; Figure 1).

Conclusion: La réalisation de plus de 2 séances de TACE est associée à un risque indépendant plus élevé de sortie de liste ou de récurrence après TH pour CHC. Ces résultats suggèrent qu'une alternative thérapeutique à la poursuite des TACE, en particulier systémique, devrait être proposée précocement après échec de la 2e TACE.

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

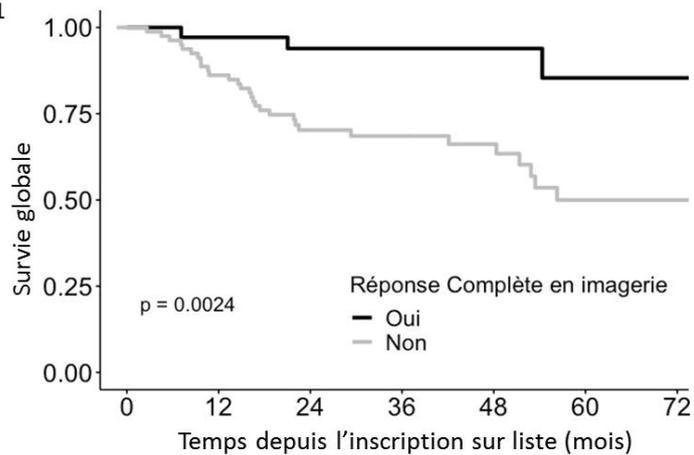


COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Tableau 1

	Analyse univariée		
	Sortie de liste ou récurrence post TH		p
	NON N=127	OUI N=45	
Age, ans	62.0 [33.0;74.0]	60.0 [42.0;70.0]	0.358
Sexe masculin, n (%)	109 (85.8%)	39 (86.7%)	1.000
Etiologie de la cirrhose:			0.520
-Virus	51 (40.2%)	16 (35.6%)	
-Alcool	46 (36.2%)	22 (48.9%)	
-NASH	18 (14.2%)	4 (8.89%)	
-autre	12 (9.45%)	3 (6.67%)	
MELD score	8.00 [6.00;20.0]	9.00 [6.00;18.0]	0.441
AFP pre-TACE (ng/ml)	7.40 [2.00;700]	17.0 [3.00;780]	0.002
AFP post-TACE (ng/ml)	6.00 [1.60;519]	41.0 [1.40;25979]	<0.001
Nombre de CHC	2.00 [1.00;6.00]	2.00 [1.00;9.00]	0.708
Taille maximale des CHC	23.0 [7.00;60.0]	24.0 [12.0;50.0]	0.651
Absence de réponse radiologique complète	67 (52.8%)	43 (95.6%)	<0.001
Nombre de TACE	2.00 [1.00;5.00]	2.00 [1.00;6.00]	0.068
>2 séances de TACE, n (%)	36 (28.3%)	22 (48.9%)	0.020

Figure 1



Patients à risque

—	37	34	26	17	12	9	4
—	80	68	47	32	24	12	11

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 15h42

Résumé N°: C0_024

Nouveaux sous-types de carcinome hépatocellulaire : analyse de la concordance histologique et immunohistochimique de 50 biopsies et 50 pièces opératoires appariées

N. Sturm*, M. Benoit-Janin, A. Seigneurin, R. Siest, L. David-Boudet, E. Col, T. Decaens, M. Chirica (Grenoble, Bron)

Introduction: La biopsie n'est pas indispensable au diagnostic de carcinome hépatocellulaire (CHC) qui peut être établi de façon non invasive par l'imagerie médicale. Le débat concernant la réalisation systématique de biopsies hépatiques est cependant plus que jamais d'actualité car, outre le fait d'apporter la preuve du cancer, l'histologie permet le recueil de données pronostiques ou thérapeutiques susceptibles d'adapter la prise en charge de patients non candidats à une chirurgie curative. Notre objectif était de comparer les caractéristiques anatomopathologiques des CHC sur biopsie et pièce opératoire.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: 50 biopsies et pièces opératoires appariées issues de patients porteurs d'un CHC non traité ont été rétrospectivement sélectionnées pour étudier la représentativité de la biopsie par rapport à la pièce d'exérèse dans le contexte des nouveaux sous-types de CHC définis dans la classification OMS 2019 et la littérature récente.(1-3) Vingt et un critères morphologiques (variants cytologiques/architecturaux, sous-types histologiques) ont été recherchés sur toutes les coupes tissulaires, complétés par immunohistochimie (IHC) anti-p53, CRP, Glutamine Synthétase, β -Caténine, CK19 sur un bloc tissulaire représentatif. La sensibilité de la biopsie pour chaque critère était déterminée par rapport à la pièce (gold standard). La concordance biopsie/pièce pour les variables qualitatives et quantitatives était respectivement étudiée par le Kappa de Cohen et le coefficient de corrélation intra-classe.

Résultats: La concordance entre biopsies et pièces était bonne à excellente ($\kappa \geq 0,6$) pour 14/21 caractéristiques morphologiques. La sensibilité de la biopsie était excellente ($\geq 80\%$) pour 4 critères : 3 définissant les grades tumoraux bien et moyennement différenciés (architectures pseudoglandulaire, microtrabéculaire et en travées épaisses), fréquents dans le CHC et la présence de cellules claires. Elle était moyenne à bonne (50 à 77%), concernant la détection des sous-types de CHC stéatohépatique, macrotrabéculaire-massif, cholestatique-microtrabéculaire-pseudoglandulaire, squirreux, combinant variantes cellulaires et particularités architecturales et nécessitant une homogénéisation des descriptions pour optimiser leur diagnostic morphologique. La biopsie était peu utile (sensibilité $< 50\%$) pour la détection de 5 critères (architecture compacte-solide, grade tumoral peu différencié, contingent sarcomatoïde, présence de cellules pléiomorphes et ostéoclast-like) correspondant à des caractéristiques de mauvais pronostic souvent minoritaires et découvertes sur pièce opératoire. Concernant l'immunohistochimie, la concordance entre biopsie et pièce était toujours très bonne ($\kappa \geq 0,8$). La sensibilité de la biopsie était $\geq 80\%$ pour p53, CRP et Glutamine Synthétase et égale à 70% pour β -Caténine.

Conclusion: Notre étude montre que la représentativité de la biopsie par rapport à la pièce opératoire est globalement bonne concernant les caractéristiques histologiques du CHC, malgré un échantillonnage tumoral limité et l'hétérogénéité morphologique connue du CHC. La concordance biopsie/pièce est meilleure pour l'IHC qui pourrait permettre en routine d'améliorer la détection des nouveaux sous-types histomoléculaires de CHC, caractérisés par des associations histologiques et immunohistochimiques fortes.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Références:

1. World Health Organization classification of Tumours of the Digestive System, International Agency for Research on Cancer. 2019
2. Calderaro J et al. J Hepatol. 2017
3. Calderaro J et al. J Hepatol. 2019

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 17h25

Résumé N°: C0_025

Diagnostic non invasif de la NASH fibrosante à l'aide de l'intelligence artificielle

M. Guyomard, D. Ouizeman, R. Schiappa, C. Gilet, J. Gal, E. Chamorey, S. Patouraux, T. Piche, A. Tran, P. Gual, A. Ianelli, L. Fillatre, R. Anty* (Sophia Antipolis, Nice)

Introduction: Le diagnostic non invasif de NASH fibrosante est important pour sélectionner des patients particulièrement à risque évolutif de morbi-mortalité hépatique et générale. Aucun test basé sur des paramètres clinico-biologiques simples n'étant actuellement disponible, la biopsie hépatique reste la référence. L'objectif de ce travail était de construire un test diagnostique de la NASH fibrosante basé sur l'analyse par intelligence artificielle (IA) de nombreux paramètres clinico-biologiques usuels issus d'une cohorte de patients obèses sévères ou morbides candidats à une chirurgie bariatrique.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Des patients référés pour une chirurgie bariatrique dans notre centre ayant bénéficié d'une caractérisation clinicobiologique préopératoire et d'une biopsie hépatique peropératoire ont été inclus dans l'étude. L'analyse de la biopsie a été faite selon les critères habituels (SAF, Score NAS, Fibrose évaluée selon la classification du NASH CRN). La NASH fibrosante était définie comme l'association d'une NASH, avec un score NAS ≥ 4 et une fibrose $\geq F2$.

La conception du modèle d'IA a comporté une phase préparatoire et une phase de validation. La phase préparatoire a évalué différentes techniques d'analyse par l'IA afin de sélectionner les variables les plus informatives tout en conservant une efficacité satisfaisante. La phase de validation permet d'évaluer le modèle d'IA sélectionné afin de fournir une estimation de la probabilité qu'un patient ait une NASH fibrosante.

Résultats: 849 patients (139 hommes, 710 femmes) ont été inclus. La NASH fibrosante était plus fréquemment observée chez les hommes que chez les femmes (14,4 % vs 5,9 %, $P = 0,005$). Les analyses par IA nécessitant un grand nombre de données homogènes, les analyses ultérieures ont été faites seulement chez les 710 patientes (âge médian de 40 [31 – 49] ans, IMC médian de 42,5 [39,9 – 45,9] kg/m²). Différents modèles ont été réalisés à partir de 50, 18 ou 9 variables en conservant les patientes sans donnée manquante pour les variables sélectionnées. Le modèle à 9 variables était le plus performant. Ces 9 variables étaient l'âge, l'ASAT, l'ALAT, le LDL-cholestérol, le HDL-cholestérol, l'insulinémie, le tour de taille, le rapport tour de taille sur tour de hanche, et la somme des éléments du syndrome métabolique. Dans la phase de validation, la performance prédictive moyenne du modèle à 9 variables pour le diagnostic de la NASH fibrosante était caractérisée par une AUROC à 0,78, une proportion globale de patientes bien classées de 0,79, une sensibilité de 0,76 et une spécificité de 0,80.

Conclusion: Une approche par IA basée sur un panel de 9 variables clinico-biologiques utilisées en routine permettrait d'obtenir une bonne performance diagnostique pour la NASH fibrosante.

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

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 17h37

Résumé N°: C0_026

Pronostic des stéatopathies alcooliques et/ou métaboliques. Des liaisons dangereuses synergiques.

M. Decraecker*, D. Dutartre, J. Hiriart, M. Irlès, H. Marraud-Des-Grottes, F. Chermak, W. Merrouche, J. Foucher, V. De-Lédighen (Pessac, Talence)

Introduction: La frontière entre NAFLD (NonAlcoholic Fatty Liver Disease) et MFLA (Maladie du Foie Liée à l'Alcool) repose uniquement sur la consommation d'alcool déclarée par le patient ; cependant, syndrome métabolique et alcool co-existent fréquemment. L'objectif de cette étude était de déterminer les facteurs de risque de morbidité chez des patients atteints de stéatopathie d'origine alcoolique et/ou métabolique.

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

Résultats: 3365 patients (1667MFLA et 1698NAFLD) ont été inclus (âge médian 56 ans, hommes 63%, IMC 28 kg/m², syndrome métabolique 43%, obésité abdominale 61%, diabète 30%, HTA 45%). Le suivi médian a été de 54 mois [30;86] au cours duquel 563 sujets sont décédés.

Dans la population totale, la mortalité globale et spécifique était supérieure chez les patients avec MFLA ($p < 0,001$) et avec consommation hebdomadaire d'alcool > 7 verres ($p < 0,001$). L'élasticité hépatique mesurée par FibroScan® était un facteur prédictif indépendant de morbidité (globale et spécifique, $p < 0,001$). Un modèle combinant FibroScan® et paramètres cliniques avait la meilleure performance pour la prédiction de la mortalité globale (C-index 0,81).

Dans la population NAFLD, une consommation d'alcool hebdomadaire > 1 verre était associée à une mortalité globale ($p = 0,025$) et cardiovasculaire ($p = 0,028$) supérieure, et une consommation d'alcool hebdomadaire > 7 verres était associée à une morbidité globale ($p < 0,001$) et cardiovasculaire ($p = 0,021$) plus élevée.

Dans la population MFLA, la présence d'un syndrome métabolique était associée à une mortalité globale ($p = 0,029$), hépatique ($p < 0,001$), cardiovasculaire ($p = 0,033$) supérieure ainsi qu'à une morbidité globale ($p < 0,001$), hépatique ($p = 0,031$), cardiovasculaire ($p = 0,028$) plus élevée.

Conclusion: Au cours des hépatopathies stéatosiques, alcool et syndrome métabolique sont des facteurs pronostiques synergiques qui doivent être analysés conjointement afin d'optimiser la prise en charge des patients ; comme le suggère la nouvelle définition MAFLD (Metabolic Associated Fatty Liver Disease).

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) : Jean-Baptiste Hiriart déclare avoir des liens d'intérêt avec Astellas, Novartis, Chiesi, Biotest. V de Lédighen déclare avoir des liens d'intérêt avec BMS, AbbVie, Gilead, Janssen, Merck, Echosens, Supersonic-Imagine.

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 17h49

Résumé N°: C0_027

FibroScan versus élastographie bidimensionnelle par SSI dans une stratégie par étapes pour le diagnostic de la fibrose avancée dans la NAFLD

C. Cassinotto*, J. Boursier, A. Paisant, B. Guiu, M. Irlès-Depe, C. Canivet, C. Aubé, V. de Lédinghen (Montpellier, Angers, Pessac)

Introduction: La combinaison de tests sanguins et de techniques d'élastographie hépatique est une solution prometteuse pour dépister la fibrose hépatique avancée chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). Dans cette étude, nous avons comparé les performances diagnostiques d'une stratégie en 2 étapes (FIB-4 puis FibroScan vs élastographie bidimensionnelle avec supersonic imagine (2D-SWE-SSI)), et la plus-value d'une stratégie à 3 étapes (FIB-4 puis deux méthodes d'élastographie).

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: À partir d'un registre prospectif, nous avons rétrospectivement sélectionné 577 patients consécutifs avec suspicion de NAFLD, ayant eu des tests sanguins permettant de calculer le score FIB-4, et une évaluation de la dureté hépatique par FibroScan (sondes M et XL) et 2D-SWE-SSI, ainsi qu'une biopsie du foie. Les performances diagnostiques et la nécessité de recours à la biopsie du foie chez les patients non classés (résultats non fiables ou dans la fenêtre grise entre 8 et 10 kPa) pour le diagnostic de la fibrose avancée ($F \geq 3$) ont été comparées dans diverses stratégies à plusieurs étapes: FIB-4 puis FibroScan versus FIB-4 versus 2D-SWE-SSI. La plus-value de la réalisation d'une 3^{ème} étape chez les patients non classés a également été analysée.

Résultats: Les aires sous les courbes ROC du FIB-4, FibroScan et 2D-SWE-SSI étaient respectivement de 0,74, 0,82 et 0,88 pour le diagnostic de fibrose avancée. En utilisant les mêmes seuils (8-10kPa), les performances diagnostiques des stratégies FIB-4/2D-SWE-SSI et FIB-4/VCTE étaient comparables (sensibilité : 71,4% vs 66%, spécificité : 91,4% vs 91,5%, et précision (% de bien classés) : 83,7% vs 81,4% ; tous les $p=ns$). Toutefois, un plus grand nombre de patients non classés devraient avoir recours à une biopsie du foie après 2D-SWE-SSI (24,6 % contre 15,3 %, $p<0,001$). La réalisation d'une seconde technique d'élastographie chez les patients non classés (résultats non fiables ou en zone grise (8-10kPa) permet de réduire considérablement le recours à la biopsie hépatique (42/577, 7,3 % dans les 2 stratégies). Les performances diagnostiques (précision, sensibilité et spécificité) de FIB-4/2D-SWE-SSI/VCTE et FIB-4/VCTE/2D-SWE-SSI étaient comparables : 81,1%, 71,5% et 87,9% versus 81,3%, 69,7% et 89,5%, respectivement (tous les $p=ns$).

Conclusion: En utilisant les mêmes valeurs seuils, 2D-SWE-SSI est aussi fiable que le FibroScan pour le diagnostic avancé de la fibrose hépatique dans la NAFLD. Une stratégie en trois étapes chez les patients sélectionnés réduit fortement le recours à la PBH, tout en maintenant d'excellentes performances.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) : VDL received consultant fees from Echosens and Supersonic Imagine

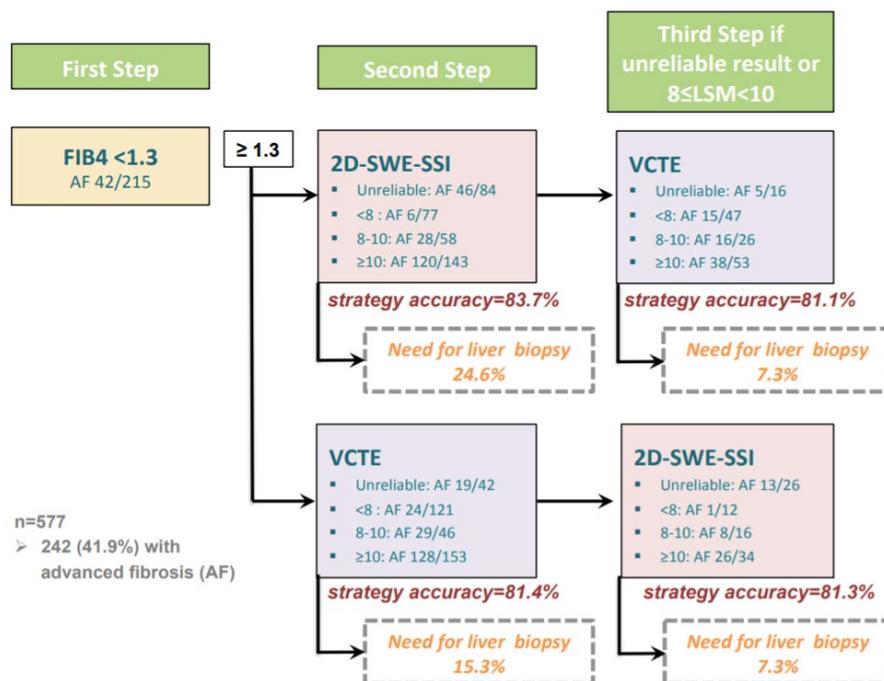
Références: Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1264-1281.e4.

Petta S, Wong VW-S, Cammà C, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(6):617-627.

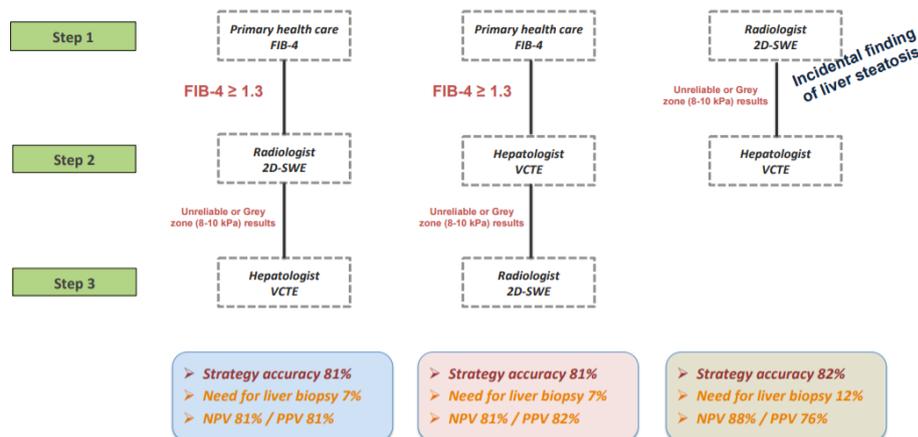
Boursier J, Guillaume M, Leroy V, et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *J Hepatol.* 2019;71(2):389–396.
 Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis: Herrmann et al. *Hepatology.* 2018;67(1):260–272.



Diagnostic performances of a multi-step strategy for the detection of advanced fibrosis in MAFLD





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 18h01

Résumé N°: C0_028

Critères de fiabilité de l'élastographie bidimensionnelle des ondes de cisaillement : analyse de 4277 mesures sur 788 patients

J. Boursier*, C. Canivet, A. Paisant, S. Lemoine, C. Cassinotto, V. de Lédinghen, M. Ronot, M. Irlès-Depe, V. Vilgrain, B. Le Bail, V. Paradis, S. Michalak, PE. Rautou, J. Lebigot, C. Aubé (Angers, Montpellier, Bordeaux, Clichy)

Introduction: L'élastographie bidimensionnelle par ondes de cisaillement (2D-SWE : two-dimensional shearwave elastography) est une méthode de mesure de l'élasticité hépatique disponible sur des appareils d'échographie. Plusieurs travaux ont montré que la 2D-SWE était au moins aussi performante que le Fibroscan pour le diagnostic non-invasif de la fibrose hépatique. Cependant, les critères de fiabilité et le nombre de mesure nécessaires avec cette méthode ne sont pas bien définis.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: 788 patients avec une hépatopathie chronique ont eu une biopsie hépatique et une mesure de l'élasticité hépatique par 2D-SWE dans trois centres. La fibrose hépatique avancée (fibrose septale) était définie par un stade de fibrose F \geq 3 selon la classification du NASH CRN chez les patients NAFLD, ou F \geq 2 selon le Metavir dans les autres causes d'hépatopathies. A chaque mesure, une cartographie du foie est effectuée par l'appareil et l'opérateur mesure l'élasticité hépatique dans une région d'intérêt de son choix. Les paramètres délivrés par la machine à chaque mesure (élasticité hépatique, écart-type, diamètre de la région d'intérêt) ont été utilisés pour définir les critères de fiabilité d'une mesure unique. Ensuite, le nombre minimal de mesures fiables nécessaires a été déterminé en utilisant plusieurs indices statistiques (concordance, AUROC, performance diagnostique)

Résultats: 47,2% des patients avaient une fibrose avancée et 19,0% une cirrhose. Les causes d'hépatopathie chroniques étaient : NAFLD 40,7%, hépatites virales 26,4%, alcool 9,9%, autres 23,0%. Un total de 4277 mesures a été obtenu. L'AUROC pour le diagnostic de fibrose avancée était 0,825 \pm 0,006 et celle pour la cirrhose 0,880 \pm 0,006. Les 4277 mesures ont été randomisées (2:1) entre un groupe de dérivation (n=2851) et un autre de validation (n=1426). Dans le groupe de dérivation, l'élasticité hépatique et le ratio écart-type/élasticité (RETE) étaient indépendamment liés au diagnostic de fibrose avancée et à celui de cirrhose. Ces deux paramètres ont permis de définir les critères de fiabilité d'une mesure 2D-SWE : élasticité <8,8 kPa, ou élasticité entre 8,8-11,9 kPa avec un RETE <0,25, ou élasticité \geq 12,0 kPa avec un RETE <0,10. Dans le groupe de validation, l'AUROC pour le diagnostic de fibrose avancée était de 0,830 \pm 0,013 pour les mesures fiables contre seulement 0,667 \pm 0,031 pour les mesures non fiables (p<0,001). Pour le diagnostic de cirrhose, l'AUROC était à 0,918 \pm 0,014 pour les mesures fiables contre 0,714 \pm 0,027 pour les mesures non fiables (p<0,001). Les meilleures performances pour le diagnostic non-invasif de la fibrose hépatique avec la 2D-SWE étaient obtenues dès trois mesures fiables.

Conclusion: La fiabilité d'une mesure 2D-SWE dépend du rapport écart type/élasticité hépatique et du niveau d'élasticité hépatique moyenne. Une évaluation non-invasive de la fibrose avec la 2D-SWE nécessite un minimum de trois mesures fiables.

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

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 18h13

Résumé N°: C0_029

Prise en charge de la NASH en CHG : résultats d'une enquête nationale de pratique en France

A. Garioud*, A. Baron, I. Rosa, B. Lesgourgues, C. Renou, ANGH (Villeneuve-Saint-Georges, Corbeil-Essonnes, Créteil, Montfermeil, Hyères)

Introduction: La stéato-hépatite dysmétabolique (NASH) est une maladie émergente en France. La cohorte «Constances» a évalué la fréquence de cette pathologie avec une stéatose à 18,2% de la population étudiée dont 2,6% avec fibrose sévère. Il n'existe aucune donnée sur la prise en charge des patients atteints de NASH dans les centres hospitaliers non tertiaires. Le but de cette étude était de recenser les pratiques des hépatogastroentérologues des hôpitaux généraux dans cette prise en charge.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Un questionnaire a été établi puis envoyé par mail aux membres de l'ANGH. Les réponses étaient renseignées en ligne au cours d'une période d'un mois entre août et septembre 2019. L'exploitation des résultats a été effectuée par une analyse descriptive simple.

Résultats: 73 praticiens (P) ont répondu. Les patients étaient adressés par un généraliste (60%) ou un diabétologue (26%) dans le cadre d'une perturbation des tests hépatiques. Le diagnostic était présomptif : association syndrome métabolique (86% des P), perturbation des tests hépatiques (62%) et stéatose échographique (63%) en l'absence d'autre hépatopathie (68%) et de consommation d'alcool (55%). Le bilan initial comportait systématiquement un dosage de la glycémie et un test non invasif de fibrose (fibroskan pour 86% des P). Une biopsie hépatique diagnostique était rarement systématique (5%). Tous les P préconisaient une réduction pondérale avec le recours à une diététicienne pour 79% des P. Aucun médicament n'était instauré par 1 P sur 2. Des ordonnances de sport n'étaient prescrites que par 13% des P et dans tous les cas, il n'existait aucun programme d'ETP spécifique. La surveillance clinico-biologique était le plus souvent semestrielle (51%) avec pour tous les P le poids et les tests hépatiques puis la glycémie à jeun (78%), la créatininémie (62%), la ferritinémie (59%) et les tests lipidiques (58%). Les tests de F étaient majoritairement refaits tous les 3 ans si F<2, tous les 2 ans si F=2 et le dépistage du CHC par échographie effectué si F=3 (76% des P) ou si cirrhose (94%).

Conclusion: Les patients NASH sont majoritairement adressés par le généraliste. Le diagnostic est le plus souvent présomptif et le fibroskan très largement plébiscité. La prise en charge repose sur le changement de mode de vie avec un faible recours au traitement médical. Enfin, l'ETP spécifique n'est pas assez représentée alors qu'elle pourrait valoriser la prise en charge de ces patients.

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

Références: Nabi O, Lacombe K, Boursier J, Mathurin P, de Lédinghen V, Goldberg M, Zins M, Serfaty L. Épidémiologie de la stéatose non alcoolique et de la fibrose dans la population générale française: une étude chez 118 664 sujets (NASH-CO). 83^{èmes} Journées scientifiques de l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF), 3-6 octobre 2018, Lyon.

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 18h25

Résumé N°: C0_030

Le Parcours de soins de la NAFLD/NASH en France : point de vue des patients

P. Melin*, A. Joly, V. Leroy, L. Serfaty, F. Boer, P. Varriale (Saint-Dizier, Paris, Creteil, Strasbourg)

Introduction: Plus de 18% des Français ont une NAFLD. Parmi eux, plus de 1 million de personnes présentent une NASH. Pour que le patient puisse être acteur de sa santé, il est fondamental qu'il s'approprie sa maladie, comprenne son parcours de soins, et que ses besoins soient identifiés pour optimiser la prise en charge de la maladie... Ces besoins sont en 2020 encore mal connus!

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Une enquête a été menée sur la plateforme Carenity auprès de patients adultes concernés par la NAFLD ou par la NASH, résidant en France métropolitaine. La collecte des données, visait d'obtenir 150 répondants. Cette enquête a été réalisée du 17 février au 24 avril 2020.

Pour réaliser cette enquête deux associations de malades SOS Hépatites et maladie du foie ainsi que le collectif national des associations d'obèse et le laboratoire Intercept se sont regroupés.

Résultats: 161 personnes vivant avec une NAFLD ou une NASH ont répondu à l'enquête. 60% sont des femmes et 40 % sont des hommes.

Age moyen 51 ans, âge moyen au diagnostic 44 ans.

41% des patients affirment avoir une NAFLD, 32% une NASH, 27% ne savent pas répondre. 72 % des patients ne connaissaient pas la maladie avant leur diagnostic. Seul 20 % des patients déclarent connaître la différence entre NAFLD et NASH. Les patients ont besoin de plus d'informations sur les différentes étapes de la maladie, le régime alimentaire, l'activité physique, les complications, et sur le diagnostic. Les patients attendent en premier lieu le traitement curatif, en second lieu apparaît un diagnostic précoce puis une meilleure fréquence de suivi médical.

90% pensent qu'une meilleure connaissance de la maladie avant le diagnostic leur aurait permis de modifier leurs comportements pour la prévenir. 70% auraient pu changer leurs habitudes alimentaires et 60% pratiquer une activité physique plus régulière. Enfin, 50% n'avaient ressenti aucun signe avant le diagnostic. Les autres patients ont ressenti des symptômes très généraux (maux de ventre, nausées, fatigue).

Conclusion: Nous sommes renvoyés aux caractères silencieux, évolutive et grave des maladies du foie. Il y a une vraie demande des patients vivant avec une NAFLD ou une NASH pour une approche globale qui commence par l'information, le dépistage précoce, un parcours de soins à inventer, avec l'écoute du patient, l'intervention des généralistes, des spécialistes et l'ETP.

La NASH une maladie silencieuse qu'il faut connaître et reconnaître

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

Remerciements: ce travail a reçu le soutien institutionnel du laboratoire Intercept, plateforme carenity, SOS Hépatites et maladie du foie collectif national des associations d'obèse

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Jeudi 8 Octobre 2020 - 18h37

Résumé N°: C0_031

L'acide obéticholique améliore la fibro-inflammation hépatique mesurée en irm multi-paramétrique : résultats intermédiaires de l'étude regenerate REGENERATE

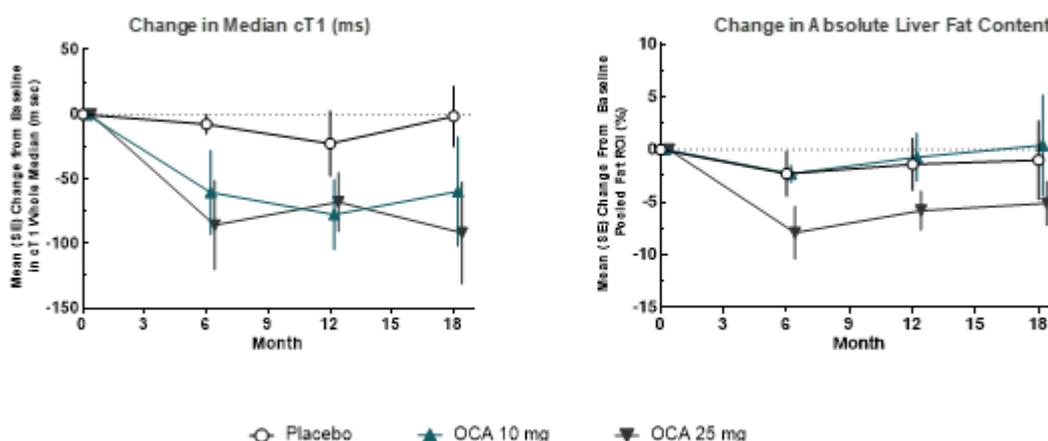
V. Ratziu*, R. Loomba, Q. Anstee, S. Harrison, A. Sanyal, Z. Younossi, P. Bedossa, Z. Goodman, M. Rinella, R. Banerjee, R. Shringarpure, L. Zaru, A. Venugopal, L. Macconell (Paris, San Diego, Newcastle, San Antonio, Richmond, Falls Church, Chicago)

Introduction: Une analyse intermédiaire à 18 mois de REGENERATE a montré que le traitement par acide obéticholique (OCA) améliore la fibrose et la stéatohépatite basée sur l'histologie hépatique de patients atteints de stéatohépatite non-alcoolique (NASH). Ici, nous évaluons les effets de l'OCA en imagerie IRM multi-paramétrique Fer-corrigé (type cT1), une mesure corrélée à la fibro-inflammation hépatique et prédictive de l'apparition d'événements cliniques.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: l'IRM multi-paramétrique par LiverMultiScan (Perspectum Diagnostics, UK) a été réalisée dans un sous-groupe de patients inclus dans l'étude REGENERATE, ayant une fibrose de stade 2 ou 3 (N=20), et randomisés 1:1:1 pour recevoir du placebo (n=7), de l'OCA 10 mg (n=6), ou de l'OCA 25 mg (n=7). Les modifications de cT1, ainsi que les modifications du contenu de graisse hépatique ont été évalués à l'inclusion et après 18 mois de traitement

Résultats: A l'initiation, la moyenne (déviations standard) en cT1 était similaire entre les 3 groupes de traitement (placebo : 856,7 [106,8] ms; OCA 10 : 943,2 [116,11] ms; et OCA 25 : 882,1 [94,75] ms), avec des valeurs élevées compatibles avec une stéatohépatite et fibrose significative. Au cours des 18 mois de traitement, une réduction dose-dépendante du cT1 a été observée avec une modification moyenne depuis l'initiation de -91,7ms dans le groupe OCA 25 mg group et -59,6ms dans le groupe OCA 10 mg group, comparé à -1,4ms dans le groupe placebo. A l'initiation le contenu en graisse hépatique était de 16,29% (placebo), 19,27% (OCA 10 mg), et 15,3% (OCA 25 mg). Une réduction de -7,9% du taux de graisse a été observée dans le bras OCA 25 mg dès les 6 premiers mois de traitement et était soutenue jusqu'au 18ème mois (Figure).

Figure : Fibro-inflammation et taux de graisse par IRM Multi-paramétrique





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Conclusion: Le traitement par OCA améliore dose-dépendantes du cT1 et du contenu en graisse hépatique mesuré de manière non invasive par IRM multi-paramétrique, ce qui pourrait correspondre à des améliorations histologiques de la stéatohépatite et la fibrose, de même que pour les marqueurs sanguins non-invasifs

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

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 9h25

Résumé N°: C0_032

L'encéphalopathie hépatique n'est pas une contre-indication au TIPS pré-emptif après rupture de varices chez les patients cirrhotiques à haut risque de récurrence hémorragique

M. Rudler*, V. Hernandez Gea, B. Procopet, G. Silva-Junior, J. Martinez-Gonzalez, C. Bureau, E. Llop, W. Laleman, J. Trebicka, S. Tripon, M. Mallet, J. Bosch, J. Garcia Pagan, D. Thabut (Paris, Barcelone, Cluj, Madrid, Toulouse, Leuven, Francfort, Bern)

Introduction: Un TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) pré-emptif (pTIPS) est préconisé chez les patients (pts) cirrhotiques présentant une rupture de varices à haut risque de récurrence (ayant une cirrhose Child B avec saignement actif ou Child C10-13). Moins de 10% des pts ayant une indication de pTIPS en bénéficient, surtout en raison de la crainte d'une encéphalopathie hépatique (EH) après TIPS. Le devenir des pts ayant une EH à l'admission et traités par pTIPS n'a jamais été étudié.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Les objectifs de cette étude étaient: (1) d'évaluer la prévalence de l'EH à l'admission des pts ayant une rupture de varices; (2) de décrire l'évolution des pts ayant une EH à l'arrivée et ayant bénéficié d'un pTIPS; (3) de déterminer si l'EH à l'admission était un facteur indépendant de décès et d'EH après pTIPS.

C'est une étude multicentrique internationale et observationnelle incluant 2138 pts de 34 centres européens entre avril 2013 et avril 2015. Les pts ont été traités selon les recommandations en vigueur. La pose de pTIPS était décidée en fonction de la politique de chaque centre. Les pts étaient suivis 1 an ou jusqu'au décès ou jusqu'à la transplantation hépatique.

Résultats: 2138 pts ont été analysés (âge 58 ans, sexe féminin 26%, Child-Pugh A/B/C=22/51/27%, score de MELD 11.7) ; parmi ceux-ci, 671 pts avaient une indication de pTIPS ; 66 ont été effectivement traités par pTIPS et 605 par traitement médical). Les 2 groupes de pts, pTIPS ou traitement médical, étaient de sévérité équivalente. A l'admission, la prévalence de l'EH était de 23% et était significativement plus importante chez les pts à haut risque (38.1% vs 10.6%, p=0.008). Chez les pts à haut risque et ayant une EH à l'admission, le pTIPS était associé à une meilleure survie que le traitement médical (HR 0.453 [0.218-0.940], p=0.03), même dans le sous groupe de pts ayant une cirrhose Child C (HR 0.419 [0.203-0.868], p=0.02). La résolution de l'EH survenait plus fréquemment après pTIPS qu'après traitement médical. Le pTIPS améliorait également la résolution de l'EH (18.5% vs 8.5%, p=0.009). Chez les pts ne présentant pas d'EH à l'admission, la survenue d'EH au cours de suivi n'était pas différente entre les 2 groupes (16.7% vs 17.6%, p=0.86). En analyse multivariée, l'EH à l'admission, l'âge, le choc à l'admission, un score de MELD>15, et le traitement médical étaient des facteurs indépendants de mortalité chez les pts à haut risque.

Conclusion: L'EH est fréquente chez les pts cirrhotiques présentant une rupture variqueuse et est associée à une plus faible survie. Chez les pts à haut risque ayant une EH à l'arrivée, le pTIPS améliore la survie et la résolution de l'EH. Il ne faut pas craindre de proposer un pTIPS à ces pts.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 9h37

Résumé N°: C0_033

Evaluation des critères de Baveno VI et Baveno VI étendus pour le dépistage et le suivi des varices œsophagiennes de petite taille dans une cohorte multicentrique française de patients avec cirrhose virale compensée (ANRS CO12 CirVir)

C. Bouzbib*, P. Nahon, R. Layese, T. Asselah, D. Guyader, S. Pol, E. Audureau, F. Roudot-Thoraval, D. Thabut (Paris, Bondy, Créteil, Clichy, Rennes)

Introduction: Les critères de Baveno VI et Baveno VI étendus ont été validés pour le dépistage et le suivi des varices œsophagiennes (VO) de grande taille chez des patients avec cirrhose virale compensée, permettant de réserver le dépistage endoscopique aux patients avec critères défavorables. L'étude PREDESCI a récemment montré que les bêta-bloquants étaient associés à une amélioration du pronostic chez les patients avec cirrhose virale compensée et VO de petite taille.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: L'objectif de cette étude était d'évaluer les critères de Baveno VI (favorables si plaquettes > 150 G/L et élastométrie < 20 kPa) et Baveno VI étendus (favorables si plaquettes > 110 G/L et élastométrie < 25 kPa) pour le dépistage et le suivi des VO de petite taille chez les patients avec cirrhose virale compensée inclus dans la cohorte multicentrique prospective CirVir (ANRS CO12 CirVir). Les patients ont été inclus dans 35 centres français entre 2006 et 2012, et suivis prospectivement. Les critères d'inclusion étaient : (a) cirrhose histologiquement prouvée, (b) antécédent d'infection virale chronique par le VHB et/ou le VHC, (c) Child-Pugh A, (d) pas d'antécédent de décompensation hépatique, (e) endoscopie et élastométrie disponibles à l'inclusion. La progression de l'hypertension portale (HTP) était définie par l'augmentation de taille des VO ou la survenue d'une hémorragie digestive.

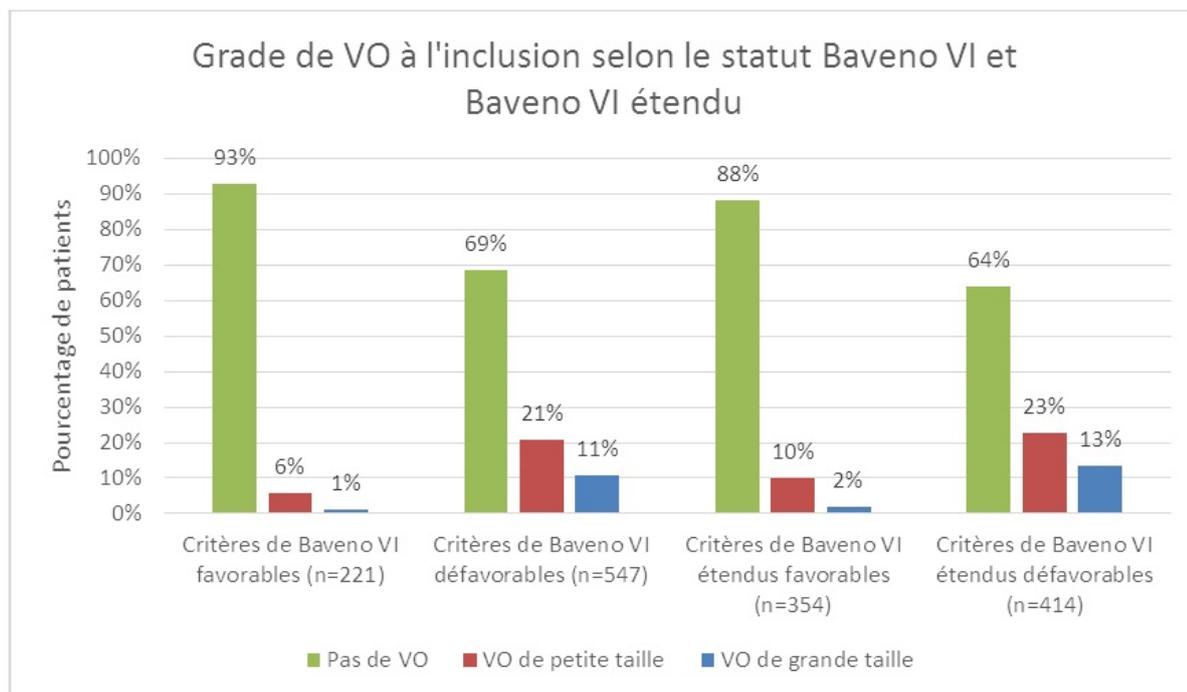
Résultats: Parmi les 1671 patients de la cohorte CirVir, 768 ont été inclus dans cette étude (sexe masculin 69%, VHC 82%, absence de contrôle virologique à l'inclusion 78%, suivi médian 82,3 mois). A l'inclusion, 221 patients (25%) avaient un statut Baveno VI favorable, dont 13 (6%) avec des VO de petite taille, et 354 (46%) avaient un statut Baveno VI étendu favorable, dont 35 (10%) avec des VO de petite taille (Figure). Parmi les 172 patients avec contrôle virologique à l'inclusion, 80 (47%) et 112 (65%) avaient des critères de Baveno VI et Baveno VI étendus favorables respectivement, dont 6 (8%) et 11 (10%) avec VO de petite taille. Parmi les 129 patients avec VO de petite taille à l'inclusion, 89 (69%) ont bénéficié d'une endoscopie durant le suivi et la progression de l'HTP a été constatée chez 41 d'entre eux (46%), dont 2 (9%) et 4 (18%) avec critères de Baveno VI et Baveno VI étendus favorables respectivement au moment de la progression. En analyse multivariée, les seuls facteurs associés à la progression de l'HTP étaient les critères de Baveno VI et Baveno VI étendus défavorables.

Conclusion: Dans cette cohorte de patients avec cirrhose virale compensée, les critères de Baveno VI et Baveno VI étendus ne permettaient pas d'éliminer et suivre des VO de petite taille. Si celles-ci nécessitaient une prophylaxie primaire, d'autres marqueurs devraient être évalués pour surseoir à l'endoscopie.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 9h49

Résumé N°: C0_034

Comparaison des caractéristiques hémodynamiques de la maladie vasculaire porto-sinusoïdale à celles de la cirrhose. Etude de 94 cas et 428 témoins.

N. Drilhon*, P. Valérie, S. Valainathan, O. Roux, C. Lejealle, A. Payancé, M. Jager, F. Durand, D. Lebrech, A. Plessier, D. Valla, PE. Rautou (Paris, Clichy)

Introduction: La maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS) est une cause rare d'hypertension portale (HTP). En cas de cirrhose, il existe une augmentation de l'index cardiaque (IC), une diminution des résistances vasculaires systémiques (RVS) et une augmentation du gradient de pressions veineuses hépatiques (GPVH). En cas de MVPS, les modifications hémodynamiques sont mal connues. Notre objectif était de comparer les profils hémodynamiques et l'évolution des malades atteints de MVPS avec ceux des malades atteints de cirrhose.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Cette étude rétrospective a inclus tous les malades ayant eu un cathétérisme hépatique et cardiaque droit dans notre centre entre 2011 et 2018 pour l'une des deux atteintes suivantes : (a) MVPS histologiquement prouvée avec HTP, selon les critères VALDIG ; une relecture systématique des biopsies hépatiques a été effectuée ; (b) cirrhose histologiquement prouvée avec HTP. Une infection, une hémorragie digestive dans les 2 semaines avant le cathétérisme ou une hépatite alcoolique aiguë sur la biopsie hépatique étaient des critères de non inclusion. Pour les analyses de survies, les patients ayant eu le cathétérisme dans le cadre d'un bilan pré transplantation n'ont pas été inclus.

Résultats: 94 malades avec MVPS ont été inclus : 53% d'homme ; âge médian 59 ans ; 24% avec ascite lors du cathétérisme ; 70% Child-Pugh A, 27% B, 3% C. 78 (83%) avaient au moins un état connu comme associé à la MVPS. 428 malades avec une cirrhose ont été inclus : 73% d'hommes ; âge médian 57 ans ; 51% avec ascite lors du cathétérisme ; 30 % Child-Pugh A, 36% B, 33% C.

L'IC et les RVS des malades avec une MVPS étaient comparables à ceux des malades avec une cirrhose Child-Pugh A (figure 1A-B). La prévalence de l'hypertension artérielle porto-pulmonaire était identique chez les malades avec MVPS et avec cirrhose ($p=0,84$). Le GPVH des malades avec MVPS était inférieur à celui des malades avec cirrhose, quel que soit le score de Child-Pugh (figure 1C). Les 35 (37%) malades avec MVPS et un GPVH ≥ 10 mm Hg avaient plus fréquemment de l'ascite ($p=0,01$) et une albuminémie plus basse ($p<0,001$) que les malades avec GPVH < 10 mm Hg. L'analyse histologique montrait que la thrombose des veinules portes, l'hyperplasie nodulaire régénérative, la fibrose péri sinusoïdale et la fibrose portale était associée à un GPVH plus élevé.

Les malades avec GPVH ≥ 10 mm Hg avaient une survie sans transplantation altérée par rapport à ceux avec GPVH < 10 mm Hg (Figure 2) (durée de suivi médiane: 13 mois).

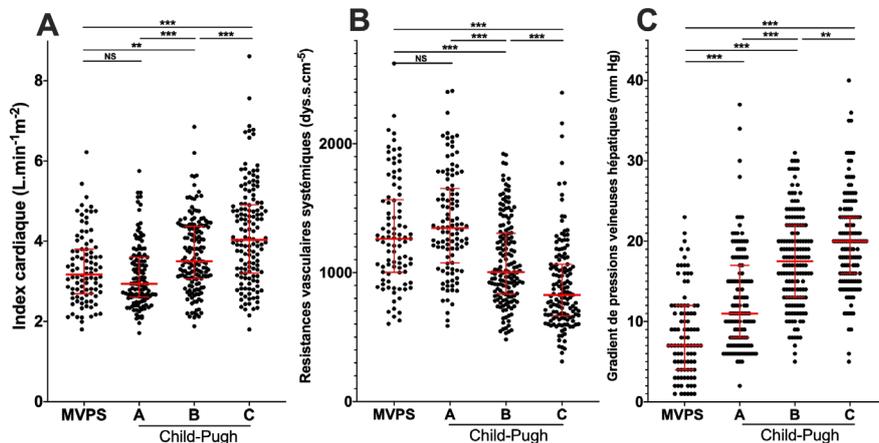
Conclusion: Les caractéristiques hémodynamiques systémiques des malades avec MVPS et HTP étaient similaires à celles des malades atteints de cirrhose Child-Pugh A. La prévalence de l'hypertension porto-pulmonaire dans la MVPS était similaire à celle de la cirrhose. Environ 40% des malades avec MVPS avaient un GPVH ≥ 10 mm Hg. Un GPVH ≥ 10 mm Hg était associé à la présence d'ascite, d'une albuminémie plus basse et à une survie sans transplantation altérée.

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



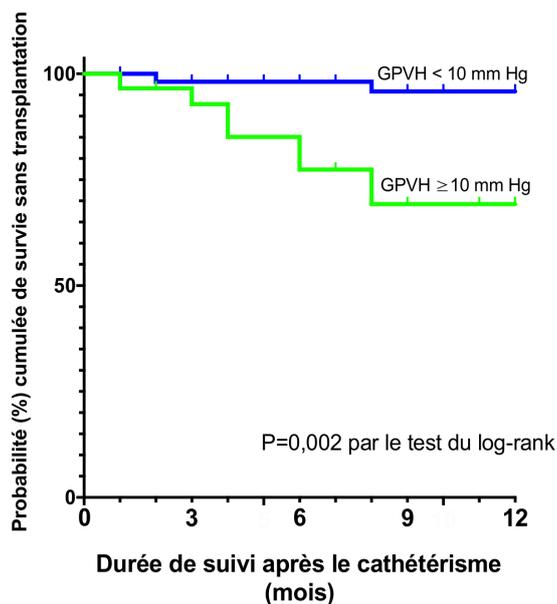
COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Figure 1. Comparaison de l'index cardiaque, des résistances vasculaires systémiques et des gradients de pressions veineuses hépatiques des 94 malades avec MVPS avec ceux des patients avec une cirrhose classés selon leurs scores de Child-Pugh.



NS; non significatif, ** p < 0,01, *** p < 0,001

Figure 2. Probabilité cumulée de survie sans transplantation hépatique des malades avec MVPS selon leur gradient de pressions veineuses hépatiques.



Nombre d'individus à risque

GPVH < 10 mm Hg	57	51	47	42	40
GPVH > 10 mm Hg	30	27	23	17	14

* 7 malades avec MVPS ayant le cathétérisme dans le cadre d'un bilan pré-transplantation ont été exclus des études de survie.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 10h01

Résumé N°: C0_035

La combinaison du MELD et du lactate prédit la mortalité précoce après TIPS de sauvetage pour hémorragie digestive réfractaire sur hypertension portale d'origine cirrhotique

A. Walter*, M. Rudler, L. Moga, E. Trepo, I. Ollivier-Hourmand, C. Bouzbib, J. Peron, N. Ganne-Carrié, J. Garcia-Pagán, T. Dao, D. Thabut, V. Hernández-Gea, J. Nault, C. Bureau, M. Allaire* (Bondy, Paris, Clichy, Bruxelles, Caen, Toulouse, Barcelona)

Introduction: Peu de données récentes sont disponibles sur le pronostic de l'hémorragie digestive (HD) réfractaire liée à l'hypertension portale (HTP) traitée par TIPS (Transjugular intrahepatic portosystemic shunt) de sauvetage couvert chez les patients cirrhotiques. L'objectif de cette étude était d'évaluer la survie et d'identifier les facteurs prédictifs de décès chez ces patients.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: 164 patients cirrhotiques présentant une HD réfractaire sur HTP, et traités par TIPS de sauvetage entre 2007 et 2017 ont été inclus dans 5 centres hospitaliers de manière rétrospective et divisés en une cohorte de dérivation (83 patients, 3 centres) et une cohorte de validation (81 patients, 2 centres). La comparaison entre les cohortes a été effectuée selon les tests de Mann-Whitney et de Chi square. La mortalité à 6 semaines a été corrélée aux variables mesurées le jour du TIPS par la méthode de Kaplan-Meier et comparée entre les groupes par le test du Log-rank. Les analyses uni et multivariées ont été effectuées selon le modèle de Cox.

Résultats: Parmi les 83 patients de la cohorte de dérivation, 78% étaient des hommes, d'un âge médian de 55 ans et 88% avaient une cirrhose d'origine éthylique. Le MELD et le taux de lactate médian étaient respectivement de 19 (IQR 15-27) et de 4mmol/L (IQR 2-8mmol/L). Dans les 6 semaines suivant la pose du TIPS, 11% des patients ont présenté un oedème aigu pulmonaire, 14.5% une récurrence hémorragique et 41% un épisode d'encéphalopathie hépatique. La mortalité à 6 semaines était de 42% et de 95% chez les 22 patients présentant un lactate ≥ 12 mmol/l ou un score de MELD ≥ 30 . Aucun patient n'a été transplanté. Le MELD (OR 1.1, IC95% 1.0-1.1, $p < 0.001$) et le taux de lactate artériel (OR 1.1, IC95% 1.1-1.2, $p < 0.001$) étaient indépendamment associés à la mortalité à 6 semaines.

Les 81 patients de la cohorte de validation présentaient des scores de MELD et un taux de lactate similaires. Cependant, les taux de recours à l'utilisation d'amines (77% vs 55%, $p = 0.003$), d'épuration extrarénale (17% vs 5%, $p = 0.01$) et d'intubation orotrachéale (87% vs 73%, $p = 0.03$) étaient significativement plus faibles. Dans la cohorte de validation, la mortalité à 6 semaines était de 33% et de 90% chez les 10 patients présentant un lactate ≥ 12 mmol/l ou un score de MELD ≥ 30 . Aucun patient n'a été transplanté.

Conclusion: Après pose de TIPS de sauvetage pour HD réfractaire sur HTP d'origine cirrhotique, la mortalité à 6 semaines demeure élevée et peut être prédite par le score de MELD ou le taux de lactate. Des valeurs de lactate ≥ 12 mmol/l et/ou un score de MELD ≥ 30 sont associés à un taux de mortalité $> 90\%$. L'utilisation de ces variables pourraient aider les cliniciens à identifier les patients chez qui le TIPS de sauvetage pourrait s'avérer futile en l'absence de transplantation hépatique possible.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 10h13

Résumé N°: C0_036

Étude monocentrique de la morbidité et de la mortalité de la transplantation hépatique chez les malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS) avec hypertension portale

H. Giudicelli-Lett*, PE. Rautou, S. Hillaire, D. Cazals-Hatem, V. Paradis, C. Lejealle, O. Roux, C. Francoz, D. Valla, A. Plessier, F. Durand (Paris, Clichy)

Introduction: La maladie vasculaire porto-sinusoïdale (MVPS) est une affection hépatique rare qui se caractérise par l'absence de cirrhose, et qui peut se compliquer d'hypertension portale. La transplantation hépatique (TH) est une option en cas de forme sévère. L'objectif de cette étude était de comparer la morbi-mortalité de la TH pour MVPS à celle de la TH pour cirrhose.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Cette étude rétrospective monocentrique a comparé les caractéristiques avant et après TH des malades transplantés du foie entre 2006 et 2018 pour MVPS avec hypertension portale à celles des malades transplantés pour cirrhose non liée à un carcinome hépatocellulaire, une hépatite C, une maladie biliaire ou auto-immune, qui sont susceptibles de récidiver. Les transplantations du foie seul et les greffes combinées (foie et autre organe) ont été analysées séparément.

Résultats: 38 TH ont été réalisées pour MVPS (foie seul n= 20 ; greffe combinées n= 18) et 324 pour cirrhose (foie seul n= 305; greffe combinées n= 19). Les malades avec MVPS avaient plus d'antécédent de thrombose porte et une meilleure fonction hépatique (Fig A). (1) Transplantations foie seul. Il y avait plus de complications vasculaires post-TH sur les greffons des malades avec MVPS qu'avec cirrhose (40% et 7% ; p<0,001). Une nouvelle TH a été nécessaire chez 25% des receveurs avec MVPS et 7% de ceux avec cirrhose (p= 0,005). Sept (35%) malades avec MVPS et 65 (21%) avec cirrhose sont décédés en post-TH. Le décès était lié au foie chez 28% des cas de MVPS et 15% des cas de cirrhose (p=0,374). La survie post-TH des malades avec MVPS était similaire à celle des malades avec cirrhose (Fig B). Chez les malades avec MVPS, l'altération de la fonction rénale pré-TH était associée à une moins bonne survie post-TH (p= 0,034). (2) Greffes combinées. Les malades avec MVPS avaient plus souvent des greffes combinées (47% vs. 6% ; p=0,001) : 66% de greffes foie-poumons pour les malades avec MVPS (dont 92% pour mucoviscidose) et 78% de greffes foie-rein pour les malades cirrhotiques. Après transplantation combinée, la survie des malades avec MVPS n'était pas différente de celle des malades avec cirrhose (p=0,26).

Conclusion: La TH seule est une bonne option thérapeutique pour les malades atteints de MVPS avec complications itératives et non contrôlées de l'hypertension portale ou développant une insuffisance hépatocellulaire, avec des résultats comparables à ceux des malades atteints de cirrhose.

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

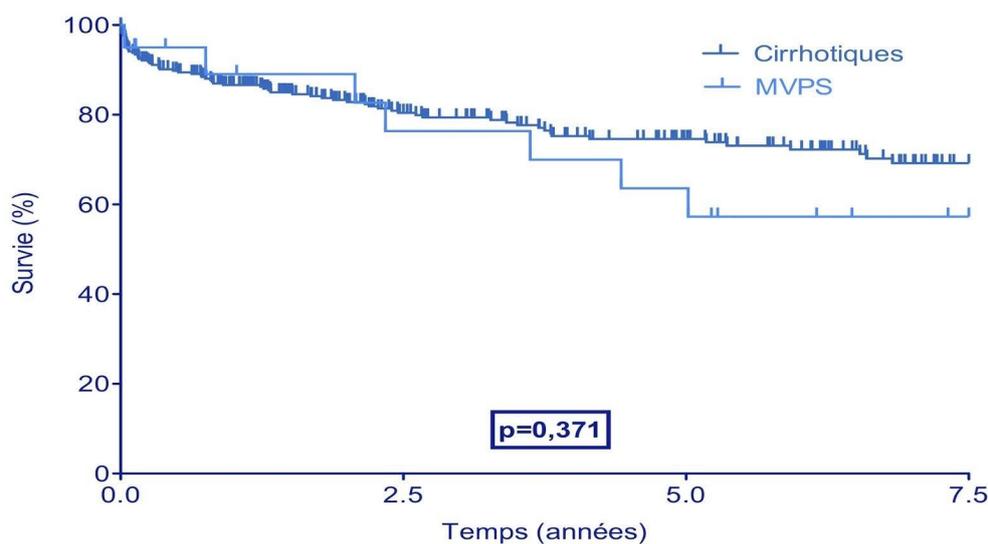


COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Figure A: Caractéristiques à la greffe des malades atteints de MVPS ou de cirrhose

	MVPS	Cirrhose	p
	n = 38	n = 324	
Age (ans)	41 (27-58)	56 (50-61)	<0,001
Femme/Homme	14 (37%) / 24 (63%)	75 (23%) / 249 (77%)	0,064
Antécédent de thrombose portale	11 (29%)	42 (14%)	0,051
Antécédent d'ascite abondante	6 (16%)	153 (47%)	<0,001
Score MELD	16 (11-21)	20 (14-27)	0,017

Figure B : Survie à 7,5 ans des malades avec simple greffe



Individus à risque	0	2,5 ans	5 ans	7,5 ans
MVPS	20	13	11	4
Cirrhose	305	163	105	52

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 10h25

Résumé N°: C0_037

Intérêt du scanner pour le diagnostic de maladie vasculaire porto-sinusoidale (MVPS) : une étude cas-témoin

S. Valainathan*, S. Pellegrino, A. Nivolli, N. Drillhon, J. Herrou, M. Lazareth, O. Bruno, A. Plessier, F. Durand, M. Ronot, D. Valla, P. Valérie, V. Vilgrain, PE. Rautou (Clichy, Paris)

Introduction: La maladie vasculaire porto-sinusoidale (MVPS) est une cause rare d'hypertension portale. Des signes radiologiques ont été décrits comme associés à la MVPS, mais leur valeur d'orientation diagnostique n'a pas été établie et leur lien avec les lésions histologiques est inconnu. L'objectif de cette étude était d'identifier des signes scannographiques permettant d'orienter vers le diagnostic de MVPS.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Cette étude cas-témoin rétrospective monocentrique a inclus tous les malades atteints de MVPS prouvée histologiquement entre 2011 et 2018 qui ont effectué un scanner dans l'année précédant ou suivant la biopsie hépatique. Le diagnostic de MVPS reposait sur les critères de VALDIG après relecture des biopsies par une anatomopathologiste spécialiste des maladies du foie. Chaque malade atteint de MVPS a été apparié, sur la sévérité de l'ascite, à deux témoins atteints de cirrhose prouvée histologiquement. Les scanners ont été relus, selon une grille de lecture préétablie (25 items), par deux radiologues indépendants, non informés du diagnostic de la maladie du foie. Les lésions histologiques élémentaires ont également été classées selon une grille préétablie.

Résultats: 50 malades avec MVPS ont été inclus, dont 40 (80%) avaient une affection connue comme associée à la MVPS.

Le groupe témoin comprenait 100 malades atteints de cirrhose : causes virale (31%), alcoolique (21%), dysmétabolique (19%) ou mixte (29%).

L'analyse scannographique montrait que les malades atteints de MVPS avaient, en comparaison aux malades atteints de cirrhose, plus fréquemment des anomalies des branches portales intra-hépatiques et/ou de la veine porte extra-hépatique, des thromboses de la veine mésentérique et/ou splénique et des collatérales veineuses inter-sus hépatiques. En revanche, ils avaient moins fréquemment une association hypertrophie du l/atrophy du IV et une surface nodulaire du foie (Fig 1). Les corrélations anatomo-radiologiques montraient seulement une tendance à une corrélation entre la surface nodulaire du foie et la veinopathie portale oblitérante ($p=0,062$).

En analyse par composante principale, les lésions radiologiques permettaient de bien distinguer les malades atteints de MVPS et ceux atteints de cirrhose (Fig 2). Les deux facteurs principaux expliquant cette différence étaient la surface nodulaire du foie et l'association hypertrophie du l/atrophy du IV. L'absence de ces deux signes avait une spécificité de 81% pour le diagnostic de MVPS (Fig 3).

Conclusion: La MVPS est associée à un ensemble de signes scannographiques qui ne sont pas liés aux lésions anatomopathologiques. Dans le cadre de l'exploration d'une hypertension portale, l'absence de surface nodulaire du foie et/ou l'absence d'association hypertrophie du l/atrophy du segment IV doit faire évoquer le diagnostic de MVPS, et conduire à effectuer une biopsie.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Signes scannographiques	Cirrhose (n=100)	MVPS (n=50)	Valeur de p
Anomalies de la veine porte intra et/ou extrahépatique	11 (11)	13 (26)	0,018
Thrombose de la veine splénique et/ou mésentérique	2 (2)	7 (14)	0,007
Collatérales veineuses inter-sus-hépatiques	3 (3) ^a	7 (14) ^b	0,031
Hypertrophie du segment I et atrophie du segment IV	71 (71)	12 (24)	<0,0001
Surface nodulaire du foie	74 (74)	9 (18)	<0,0001
Taille de la rate (mm)	140 (120-160)	165 (115-196) *	0,010

Figure 1. Comparaison des signes scannographiques des malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoidale (MVPS) et ceux atteints de cirrhose.

a. non évaluable chez six patients

b. non évaluable chez deux patients

* Analyse chez 46 patients avec une MVPS

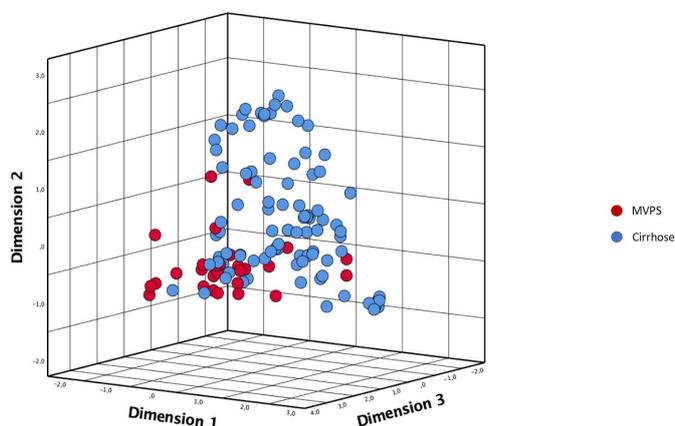


Figure 2. Analyse par composante principale des signes scannographiques des malades atteints de maladie vasculaire porto-sinusoidale (MVPS) et ceux atteints de cirrhose.

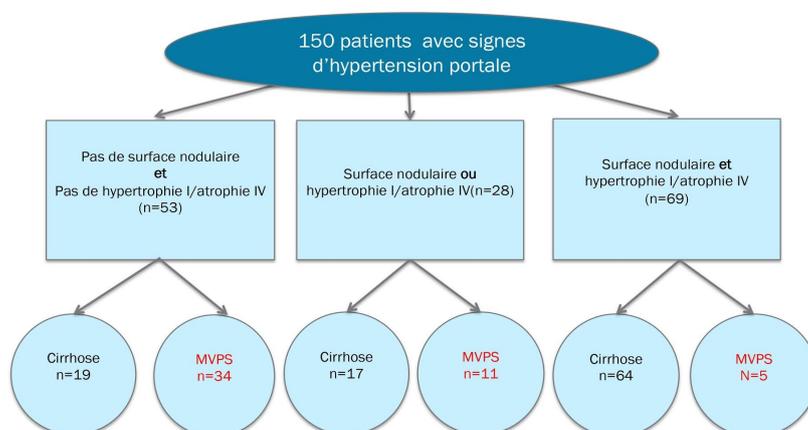


Figure 3. Intérêt de l'association surface lisse du foie et absence d'association hypertrophie du segment I/atrophie du segment IV pour le diagnostic de maladie vasculaire porto-sinusoidale (MVPS) chez des malades présentant des signes d'hypertension portale.

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 15h30

Résumé N°: C0_039

Recherche de causes virales des Hépatites Aiguës Sévères Indéterminées : résultats de l'étude HASI-IQUEST

N. Gille*, L. Mouna, M. Sebagh, C. Piedvache, H. Agostini, P. Ichai, J.C. Duclos-Vallée, D. Samuel, A. Roque-Afonso, A. Coilly (Villejuif, Le Kremlin-Bicêtre)

Introduction: Malgré une enquête étiologique exhaustive, il n'est pas toujours possible de déterminer la cause d'une hépatite aiguë sévère (HAS). Dans 18% des cas en France, les HAS sont de cause indéterminée (HASI) (1). Or, certaines HASI pourraient être causées par des virus non recherchés. D'autres virus, ubiquitaires, pourraient jouer un rôle dans le pronostic de ces patients (2,3). L'objectif principal de notre étude était de déterminer le rôle des virus dans les HASI.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: La cohorte HASIPRO est la première étude prospective multicentrique nationale s'intéressant aux HASI. Entre 2013 et 2016, 70 patients présentant une HASI ont été inclus dans 15 centres hospitaliers. Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge ≥ 18 ans, présence d'une HAS définie par un TP1,5, absence d'une cause identifiée à l'admission, absence d'hépatopathie chronique sous-jacente. La recherche de virus potentiellement responsables d'HAS et des virus ubiquitaires a été réalisée par PCR et sérologies à partir d'une biobanque constituée à l'admission des patients. Une relecture histologique en aveugle des biopsies hépatiques et des foies natifs a été réalisée par un anatomo-pathologiste expert afin d'évaluer l'imputabilité virologique, classée « Certaine », « Possible » ou « Improbable », selon les lésions histologiques compatibles avec une hépatite virale.

Résultats: Les virus hépatotropes (VHA, VHB, VHC, VHE) étaient recherchés dans plus de 90% des cas, contre seulement 19% à 69% des cas pour les autres virus (CMV : 69%, HSV-1 : 57%, HSV-2 : 56%, EBV : 49%, HHV-6 : 40%, VZV : 26%, parvovirus B19 : 19%), Tableau 1. Les méthodes de recherche virologique respectaient peu les recommandations de l'EASL : les virus HSV-1 et HSV-2 étaient recherchés à la fois par PCR et sérologie chez seulement un quart des patients. Six HAS a priori indéterminées (9%) ont été reconsidérées virales : 3 HAS liées au VHE, une HAS au virus de la dengue et 2 HAS au parvovirus B19, ces deux dernières (33%) n'ayant pas été diagnostiquées par les centres investigateurs. Parmi ces 6 patients, un est décédé (17%) et un autre a été transplanté (17%). Les caractéristiques de ces 6 patients n'étaient pas différentes des caractéristiques des patients ayant une HASI non virale. L'imputabilité virologique sur l'analyse histologique seule était estimée « Possible » dans 14 cas (56%) à la PBH et dans 15 cas (75 %) à la relecture du foie natif. Elle n'a jamais été classée « Certaine ». Le pourcentage de nécrose ($p=1,0$), le score de fibrose ($p=0,77$), et la présence des virus ubiquitaires EBV ($p=0,06$) et TTV ($p=0,97$), n'étaient pas des facteurs pronostiques de mortalité ou de TH.

Conclusion: Les HASI reconsidérées virales sont rares, mais l'enquête virale en France respecte peu les recommandations des sociétés savantes. La biopsie hépatique n'apporte pas d'information supplémentaire quand une cause virale est suspectée. Les virus ubiquitaires n'ont pas de rôle pronostique en cas d'HASI.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Remerciements: Nous remercions tous les investigateurs de l'étude HASIPRO : Pr Stanislas Pol, Pr Christophe Duvoux, Pr Christine Silvain, Pr Vincent Leroy, Pr Laurent Alric, Dr Nicolas Carbonell, Dr Marika Rudler, Dr Claire Francoz, Dr Olivier Roux, Dr Charlotte Costentin, Dr Amélie Cannesson, Dr Guillaume Lassailly, Dr Camille Besch, Dr Jean-Paul Cervoni, Dr Jean-Marc Perarnau, Dr Sylvie Radenne, Dr Olivier Guillaud.

Références: (1) Ichai P, Samuel D. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis in adults. Liver Transpl. 2008;14(S2):S67-79

(2) Jaksch P, Kundi M, Görzer I, Muraközy G, Lambers C, Benazzo A, et al. Torque Teno Virus as a Novel Biomarker Targeting the Efficacy of Immunosuppression After Lung Transplantation. J Infect Dis. 5 nov 2018;218(12):1922-8.

(3) Strassl R, Schiemann M, Doberer K, Görzer I, Puchhammer-Stöckl E, Eskandary F, et al. Quantification of Torque Teno Virus Viremia as a Prospective Biomarker for Infectious Disease in Kidney Allograft Recipients. J Infect Dis. 8 sept 2018;218(8):1191-9.

Tableau 1 : Méthodes de recherche des virus responsables d'HAS dans les centres investigateurs, chez les 70 patients inclus

	PCR	IgM	IgG	Autre
VHB	25 (36)	66 (94)		Ag HBs 70 (100)
VHA	2 (3)	69 (99)		
VHC	31 (44)	69 (99)		
VHE	32 (46)	63 (90)		
CMV	48 (69)	51 (73)	64 (91)	
HSV-1	40 (57)	38 (54)	44 (63)	
HSV-2	39 (56)	34 (49)	40 (57)	
EBV	34 (49)	55 (79)	62 (89)	
HHV-6	28 (40)	10 (14)	10 (14)	
VZV	18 (26)	25 (36)	32 (46)	
Parvovirus B19	13 (19)	23 (33)	24 (34)	
Rubéole	1 (1)	4 (6)	8 (11)	

Résultats qualitatifs : n (%)

En gras : méthode diagnostique de référence selon chaque virus



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 15h42

Résumé N°: C0_040

Traitement de l'hépatite chronique D par Bulevirtide, avec ou sans interféron pégylé, dans la vraie vie. Premiers résultats de l'ATU de cohorte française

V. de Lédighen*, S. Métivier, L. D'Alteroche, D. Guyader, L. Alric, I. Rosa, A. Minello, V. Loustaud-Ratti, MN. Hilleret, X. Causse, C. Stern, N. Ganne-Carrié, J. Foucher (Pessac, Toulouse, Tours, Rennes, Créteil, Dijon, Limoges, Grenoble, Orléans, Paris, Bondy, Bordeaux)

Introduction: Les options thérapeutiques de l'hépatite chronique à VHD sont limitées à l'utilisation de l'interféron pégylé (PEG-IFN). Le Bulevirtide est une molécule anti-virale qui inhibe l'entrée du VHD dans l'hépatocyte en se liant au récepteur NTCP à la surface des hépatocytes. Des résultats de phase 2 ont montré l'efficacité et la bonne tolérance du Bulevirtide. Nous rapportons les premiers résultats d'efficacité et de tolérance du Bulevirtide prescrit dans le cadre de l'ATU de cohorte en France.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: 155 patients infectés par le VHD dans 19 centres ont été inclus depuis octobre 2019. Les principaux critères d'inclusion étaient une cirrhose compensée ou une hépatite chronique avec fibrose modérée à sévère. Tous les patients ont été traités par Bulevirtide (2 mg par jour par voie sous-cutanée) avec ou sans PEG-IFN (selon le souhait du praticien). Nous rapportons les premiers résultats d'efficacité et de tolérance du Bulevirtide à la semaine 12 après l'initiation du traitement.

Résultats: Les caractéristiques des 37 premiers patients sont les suivants : 24 hommes, âge médian 43 ans, coinfection VIH n=4, élasticité hépatique médiane 11,6 kPa (extrêmes 4,5-40), cirrhose n=24. La charge virale médiane était de 6,86 (2,23-8,16) log₁₀ UI/ml, ALAT médiane 78,5 UI/l. L'association Bulevirtide+ PEG-IFN a été prescrite chez 11 patients et 29 patients étaient traités par analogues nucléo(s)tidiques. A la semaine 12, l'ARN du VHD médian était de 5,13 (extrêmes 10 UI/ml et le taux de l'ALAT de 52,5 UI/l (Tableau). A la semaine 12, une réduction significative de l'ARN du VHD (> 1 log₁₀) a été observée chez 27 patients (73%) et 11 patients avaient un taux d'ALAT 10 UI/mL chez les patients traités par Bulevirtide seul et -1.78 log₁₀ UI/ml chez les patients traités par Bulevirtide + PEG-IFN (p=0,64). Le Bulevirtide a été bien toléré. Le principal effet indésirable était une élévation asymptomatique des sels biliaires dans 84,6% des cas. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté.

Tableau. Comparaison des patients traités par Bulevirtide seul ou en association à l'interféron pégylé

Conclusion: Lors du traitement par Bulevirtide, une réponse virologique significative à la semaine 12 est observée chez 73% des patients. Ces résultats en vraie vie confirment les résultats des essais de phase 2. Les résultats seront actualisés en octobre 2020.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

	ARN VHD médian (\log_{10} UI/mL)		ALAT médiane (UI/L)	
	Inclusion	Semaine 12	Inclusion	Semaine 12
Bulevirtide (n=28)	6,86	5,13	64,5	52,5
Bulevirtide + PEG-IFN (n=11)	6,57	4,75	130	51
P	NS	NS	<0,05	NS

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 15h54

Résumé N°: C0_041

Dépistage de l'hépatite C en population générale à l'échelon d'une ville : et si l'HAS avait raison ?

GP. Pageaux*, F. Imbert, T. Hottier, C. Navarre, J. Laruelle, M. Wey, C. Choma, N. Bonnet-Aldigier, M. Meszaros, A. Guinard, A. Riondel (Montpellier, Toulouse)

Introduction: L'AFEF et l'ANRS préconisent le dépistage de l'infection virale C en population générale. La HAS souligne la baisse de la prévalence de l'hépatite chronique C en France (0,35% ARN + en 2016) et conclut que l'efficacité du dépistage universel par rapport au dépistage ciblant les personnes les plus à risque n'est pas démontrée. But : Évaluer via une campagne de dépistage en population générale à l'échelon d'une ville la prévalence de l'infection virale C (Ac +) et de l'hépatite chronique C (ARN+).

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Méthodes : Ce projet a été initié par un consortium regroupant le Réseau Hépatites, SOS hépatites, la mairie de la ville concernée, les laboratoires d'analyses médicales de la ville, l'ARS, Santé publique France, les URPS médecins, pharmaciens et biologistes, la CPAM, la MSA et la Sécurité Sociale des Indépendants du Département. En plus du circuit habituel basé sur la prescription médicale, un dépistage sans ordonnance était organisé et facilité. Dans un premier temps la sérologie du VHC était déterminée avec proposition de faire un dépistage sérologique plus complet -VIH, VHB, syphilis. Chez les patients avec sérologie positive, la recherche de l'ARN du VHC était proposée. Chez tous les participants, un questionnaire d'analyse de facteurs de risque était proposé.

Résultats: Résultats : Entre le 16/09/2019 et le 14/12/2019, 10 323 tests de dépistage ont été réalisés chez 10 143 participants, dont 8,7% sans ordonnance (8461 tests sur la même période en 2018). La prévalence des Ac VHC était de 0,89%, 0,97% avec ordonnance et 0,34% sans ordonnance. Elle était de 1,12% en 2018. Concernant les dépistages associés, 8289 VIH (0,34% +) 7328 VHB (0,57% +) et 5724 syphilis (1,42% +). Il y avait 60,3% de femmes, 70% entre 20 et 49 ans, 13% bénéficiaires CMU. 5334 questionnaires ont été complétés : 37% ont déclaré n'avoir aucun facteur de risque connu. Parmi les 3173 participants ayant renseigné au moins un facteur de risque, 33,5% rapportaient un acte médico-chirurgical, 33,5% un acte divers (tatouage, piercing), 9,8% un rapport sexuel traumatique, 6,8% un usage de drogues, 3,9% un proche porteur du VHC, 10,6% des soins à l'étranger, et 1,9% une transfusion. Chez les 90 patients avec sérologie positive : il y avait plus d'hommes (59%), 83% > 40 ans, et les 30 répondants aux questionnaires ont tous déclaré au moins un facteur de risque, majoritairement actes médicaux et usage de drogue. 69/90 ont eu une recherche de l'ARN, 19 perdus de vue et 1 traité en 2018. 9 patients avaient un ARN + et tous ces patients ont été pris en charge pour initier le traitement.

Conclusion: Conclusion : Cette étude de dépistage en population générale à l'échelon d'une ville confirme la baisse de la prévalence de l'infection virale C et souligne la rareté de l'hépatite chronique C. Il ressort de cette campagne qu'un renforcement du dépistage chez les plus de 40 ans est souhaitable.

L'auteur a déclaré le(s) conflit(s) d'intérêt suivant(s) : GPP: Abbvie, Gilead (conférences); MM: Gilead (conférences)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 16h06

Résumé N°: C0_042

L'étude prospective de la cinétique de l'ADNccc du VHB révèle une réinfection précoce du greffon hépatique malgré une prophylaxie par NUC et immunoglobulines anti-HBs

F. Villeret*, F. Lebossé, S. Radenne, D. Samuel, B. Roche, C. Ducerf, J. Mabrut, V. Leroy, GP. Pageaux, R. Anty, F. Berby, M. Levrero, C. Scholtes, B. Testoni, F. Zoulim (Lyon, Villejuif, Grenoble, Montpellier, Nice)

Introduction: La double prophylaxie par analogues de nucléoside (NUC) et immunoglobulines anti-HBs (IgHBs) permet de réduire le risque de réactivation virale B après transplantation hépatique (TH). La durée de cette double prophylaxie reste débattue. Le manque de biomarqueurs non invasifs de la réplication virale B intra-hépatique après TH ne permet pas de personnaliser la stratégie de prophylaxie.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: De façon prospective, des échantillons sanguins provenant de 34 patients transplantés hépatique pour une infection chronique virale B, compliquée ou non d'un carcinome hépato-cellulaire (CHC), ont été collectés à l'inscription sur liste de TH, le jour de la TH, à 3 mois et à 12 mois après la TH. Un prélèvement provenant du foie natif, de la biopsie de reperfusion ainsi qu'une biopsie à 12 mois après la TH ont été collectés et conservés à -80°C. Après extraction des ARN et ADN, la quantification de l'ADN-VHB total, de l'ADNccc et de l'ARN 3,5 kb a été réalisée par digital droplet PCR (ddPCR). La quantification de l'AgHBcr sérique et de l'AgHBs a été réalisée sur la plateforme Lumipulse de Fujirebio (la limite de quantification est respectivement de 3 logU/mL et 5 mUI/mL).

Résultats: Les caractéristiques à la TH étaient : âge médian de 54,3 ans, 24 patients avaient un CHC, 33 étaient sous NUC, 28 avaient un AgHBe négatif et 2 coinfectés par le VHD. A la TH, la charge virale sérique était indétectable chez 86,2% des patients. L'ADN-VHB était détectable dans 97% des foies natifs avec une médiane de 0,045 copies/cellules pour l'ADN total et 0,0012 copies/cellules pour l'ADNccc. L'ARN 3,5 kb était quantifiable chez 20 patients avec une médiane de 0,001 copies/cellules. Les donneurs étaient tous anti-HBc négatifs. Tous les receveurs ont reçu la double prophylaxie pendant 12 mois et avaient une charge virale sérique indétectable 12 mois après la TH. 14/29 biopsies de reperfusion étaient positives pour l'ADN-VHB et 3 pour l'ARN 3,5 kb. 13/20 biopsies hépatiques disponibles à 1 an étaient positives pour l'ADN du VHB (dont 5 avaient une quantification positive sur la biopsie de reperfusion également) et 7 pour l'ARN 3,5 kb. 7 patients à 3 mois de la TH et 5 à 1 an étaient positifs pour l'AgHBcr sérique ; parmi ces derniers, 2 (sur 4 biopsies disponibles) avaient une quantification positive de l'ADN-VHB sur la biopsie à 12 mois. A 12 mois, tous étaient négatifs pour l'AgHBs avec les techniques classiques, 5 étaient positifs avec la technique ultra-sensible Lumipulse.

Conclusion: Nos résultats montrent une ré-infection rapide par le VHB des greffons hépatiques malgré une double prophylaxie. A 1 an de la TH, la majorité des patients avaient des marqueurs intra-hépatiques du VHB détectables et 9 patients avaient des marqueurs sériques détectables. Une vigilance accrue doit être maintenue pour la prophylaxie anti-VHB après TH.

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

Remerciements: Ce travail a été en partie financé par l'ANR (programme RHU "cirB-RNA"), Gilead et Fujirebio

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 16h18

Résumé N°: C0_043

Effets directs et indirects de la co-infection par le VIH sur le risque de cancer non-hépatiques chez les patients infectés par le VHC traités par AVD

M. Chalouni*, S. Pol, P. Sogni, H. Fontaine, K. Lacombe, JM. Lacombe, L. Esterle, C. Gilbert, C. Dorival, D. Salmon, F. Carrat, L. Wittkop (Bordeaux, Paris)

Introduction: L'inflammation chronique et la dérégulation immunitaire engendrées par le VIH et les consommations d'alcool et de tabac plus fréquentes ainsi que la dérégulation métabolique peuvent expliquer le sur-risque de cancers non-hépatiques chez les patients co-infectés VIH/VHC. L'objectif était d'estimer l'effet direct (inflammation chronique et dérégulation immunitaire) et indirect (consommation de tabac et d'alcool plus fréquentes ainsi que la dérégulation métabolique) de la co-infection par le VIH sur le risque de cancers non-hépatiques chez des patients infectés par le VHC traités par AVD.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Jusqu'à 4 mono-infectés VHC de la cohorte ANRS CO22 HEPATHER ont été appariés à chaque co-infecté VIH/VHC de la cohorte ANRS CO13 HEPAVIH en fonction de l'âge et du sexe. Les consommations d'alcool et de tabac étaient celles déclarées par les participants. La présence d'un syndrome métabolique était définie en fonction des recommandations du National Cholesterol Education Program. Les cancers non-hépatiques étaient tous les cancers hors carcinomes hépatocellulaires. Une analyse de sensibilité a été réalisée en excluant également les cancers viro-induits (sarcome de Kaposi, cancer du col de l'utérus, lymphome Hodgkinien et non-Hodgkinien, cancer anal). Les effets direct, indirect et total de la co-infection VIH sur le risque de cancers non-hépatiques ont été estimés par l'intermédiaire d'une analyse de médiation contrefactuelle.

Résultats: 548 participants co-infectés VIH/VHC et 2015 mono-infectés VHC ont été inclus. L'âge médian était de 52,9 ans [intervalle interquartile : 49,5 ; 56,6] et de 53,2 ans [49,5 ; 56,9], 405 (73,9 %) et 1478 (73,3 %) étaient des hommes : 177 (46,6 %) et 4 (0,4 %) déclaraient consommer de l'alcool, 265 (67,2 %) et 904 (46,3 %) déclaraient consommer du tabac et 30 (9,2 %) et 131 (13,4 %) présentaient un syndrome métabolique, chez les participants co-infectés VIH/VHC et mono-infectés VHC, respectivement. Après un suivi médian de 2,8 ans [1,6 ; 3,8] 22 cancers non-hépatiques ont été observés, dont 5 viro-induits, et 28 non-viro-induits, respectivement. Globalement, la co-infection par le VIH augmentait de 3,7 fois [1,7 ; 7,0] le risque de cancers non-hépatiques, principalement par l'effet direct de la co-infection VIH qui augmentait le risque de 3,4 fois [1,7 ; 6,6]. L'effet indirect de la co-infection VIH n'était pas associé significativement au risque de cancers non-hépatiques (1,1 [0,8 ; 7,0]). Après exclusion des cancers viro-induits, la co-infection par le VIH était toujours associée à une augmentation du risque de cancers de 3,1 fois [1,6 ; 4,9], principalement du fait de l'effet direct 2,4 [1,2 ; 5,0], mais pas de l'effet indirect 1,3 [0,9 ; 1,7] de la co-infection VIH.

Conclusion: Chez des patients infectés par le VHC traités par DAA, la co-infection VIH augmente le risque de cancers non-hépatiques d'un facteur 3,7 par un effet direct de la co-infection VIH, reflétant l'inflammation chronique et la dérégulation immunitaire, alors que l'effet indirect de la co-infection par le VIH, reflétant les consommations d'alcool et de tabac plus fréquentes et à la dérégulation métaboliques, n'est pas associé au risque de cancers non-hépatiques.

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

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 16h30

Résumé N°: C0_044

Les patients infectés par le VHB sont-ils pris en charge en France selon les recommandations internationales?

M. Bourlière*, H. Fontaine, C. Lusivika-Nzinga, C. Dorival, F. Carrat, S. Pol, Groupe d'Étude Anrs/Afef Hepather (Marseille, Paris)

Introduction: L'hépatite chronique B induit une morbi-mortalité élevée en raison du risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC). La part respective entre infection et hépatite chronique B est mal connue. L'utilisation au long cours des analogues nucléotidiques (AN) pour induire une virosuppression et diminuer la morbidité et la mortalité et atteindre une guérison fonctionnelle est proposée universellement chez les patients ayant une hépatite chronique B.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: L'objectif de ce travail est de déterminer, au sein d'une large cohorte, si les patients VHB sont traités selon les recommandations et de déterminer les facteurs prédictifs d'absence de traitement. La cohorte ANRS CO22 HEPATHER est une cohorte prospective observationnelle multicentrique (32 centres) ayant inclus 20936 patients atteints d'hépatite virale, entre Août 2012 et Décembre 2015. Le suivi initial prévu est de 7 ans. 6408 patients avec VHB ont été inclus. ; Après exclusion des patients coinfectés par le VHC et le VHD, 6078 patients ont été analysés.

Résultats: La perte de l'Ag HBs ou la séroconversion HBs a été observée chez 77 patients et la séroconversion HBs chez 49 patients (dont 98% étaient sous AN). La perte de l'Ag HBs a été observée chez 15 patients non traités dont 89% n'avaient pas de fibrose.

Parmi les 6001 patients porteurs de l'AgHBs, 53% étaient traités par AN. Selon la sémantique EASL, 1694 patients (28,3%) avaient une infection chronique B, 39 (0,7%) AgHBe+ et 1655 (27,6%) AgHBe- ; 4307 (71,7%) patients avaient une hépatite chronique B, 618 (10,3%) Ag HBe+, 3076 (51,2%) Ag HBe- et 613 (10,2%) avec un statut HBe indéterminé. 3188 (74%) patients avec une hépatite chronique étaient traités par AN, 88% chez les patients AgHBe+, 77% chez les patients AgHBe- et 42% chez les patients avec statut HBe indéterminé. En analyse multivariée les facteurs associés à l'absence de traitement étaient le sexe féminin, l'âge < 50 ans, l'absence de fibrose et le lieu de prise en charge. Pendant le suivi des patients avec hépatite chronique AgHBe+ et AgHBe-, le pronostic était bon sans décès ni CHC, ni décompensation chez les patients non traités. Selon les recommandations EASL, 20-105 (0,4-2,4%) patients non traités auraient du être sous traitement et pour les recommandations AASDL ou APASL, 520 patients (12%) auraient du être traités.

Conclusion: 28 % des patients avaient une infection chronique VHB. 74% des patients avec une hépatite chronique B étaient traités. Les facteurs associés à l'absence de traitement étaient le sexe féminin, le jeune âge, l'absence de fibrose et le lieu de prise en charge.

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

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 16h50

Résumé N°: C0_045

Etude multicentrique transversale de l'impact de la pandémie de COVID-19 sur la prise en charge du carcinome hépatocellulaire dans une zone française à forte prévalence.

G. Amaddeo*, R. Brustia (Creteil), M. Allaire, M. Lequoy, C. Hollande, L. Blaise, H. Regnaud, E. Larrey, V. Ozenne, S. Pol, J. Ganne, V. Leroy, F. Roudot-Thoraval, M. Bouattour, Jean-Charles Nault (Créteil, Paris, Bondy, Clichy)

Introduction: Les patients atteints de CHC représentent une population vulnérable pendant la pandémie de COVID-19 et peuvent souffrir de l'allocation inhabituelle des ressources de santé. Le but de cette étude était de déterminer l'impact de la pandémie de COVID-19 sur la prise en charge des patients HCC au sein de six centres de référence français hospitalo-universitaires.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Nous avons réalisé une étude transversale multicentrique rétrospective sur la prise en charge des patients atteints de CHC au cours des six premières semaines de la pandémie de COVID-19 (entre le 6 mars et le 17 avril; exposée), par rapport à la même période en 2019 (non exposée). Tous les patients discutés lors d'une réunion tumorale multidisciplinaire (MTB) et / ou subissant une intervention radiologique ou chirurgicale programmée au cours de la période d'étude, dans un but curatif ou palliatif ont été inclus. Les critères d'évaluation étaient le nombre de patients présentant une modification de la stratégie de traitement ou un retard dans la décision de traitement.

Résultats: Nous avons sélectionné 1661 patients dans six centres pour leur éligibilité: soit présentés en RCP (n = 543 en 2020, n = 804 en 2019) soit avec une intervention chirurgicale ou radiologique programmée en intention de traiter (n = 184 en 2020, n = 130 en 2019; Figure 1). Parmi eux, 723 ont été exclus car non affectés par le CHC, et 268 en raison de l'absence de toute proposition de traitement. Au final, 670 patients ont été analysés (n = 293 en 2020, n = 377 en 2019). Une diminution du nombre de patients atteints de CHC présentés en MTB en 2020 (p = 0,034) et avec un premier diagnostic de CHC (n = 104 2020, n = 145 2019, p = 0,083) a été trouvée (Figure 2). Une modification de la stratégie de traitement a été observée chez 13,1% des patients, sans différence entre les deux périodes (Figure 3). Néanmoins, 21,5% contre 9,5% des patients ont connu un retard de traitement supérieur à 1 mois en 2020 par rapport à 2019 (p <0,001). En 2020, 7,1% (21/293) des patients avaient un diagnostic d'infection COVID-19 active: 11 (52,4%) ont été hospitalisés et 4 (19,1%) sont décédés.

Conclusion: Dans une zone métropolitaine fortement touchée par la pandémie de COVID-19, nous avons observé une diminution du nombre de cas de CHC présentés en RCP, avec un taux de modification dans la stratégie de traitement similaire entre 2019 et 2020, mais avec un retard de traitement significativement plus long en 2020 par rapport à 2019. Un suivi longitudinal de cette cohorte est prévue.

Références:

1. Coronavirus disease 2019.
https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=Cj0KCQjwzZj2BRDVARIsABs3I9KnvaU-065-0zz6tR7Qr-ZRzsyY5TEU3mO-mdhSLe9j9Kx72bTgcUaAg4FEALw_wcB. Accessed May 21, 2020.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

3. Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff MS. COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(5):53. doi:10.1007/s11912-020-00934-7
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
5. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-337. doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6
6. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683
7. You B, Ravaut A, Canivet A, et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):619-621. doi:10.1016/S1470-2045(20)30204-7
8. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Reports.* 2020;2(3):100113. doi:10.1016/j.jhepr.2020.100113
9. Ganne-Carrié N, Fontaine H, Dumortier J, et al. Suggestions for the Care of Patients with Liver Disease During the Coronavirus 2019 Pandemic. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* April 2020. doi:10.1016/j.clinre.2020.04.001
10. info coronavirus covid 19 - carte et donnees covid 19 en france | Gouvernement.fr. <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees>. Accessed May 21, 2020.
11. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453-1457. doi:10.1016/S0140-6736(07)61602-X
12. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
13. Di Fiore F, Bouché O, Lepage C, et al. COVID-19 epidemic: Proposed alternatives in the management of digestive cancers: A French intergroup clinical point of view (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis.* 2020. doi:10.1016/j.dld.2020.03.031
14. K U, SK G. Assumptions for Disparities in Case-Fatality Rates of Coronavirus Disease (COVID-19) Across the Globe. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(9). doi:10.26355/EURREV_202005_21215

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

COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2020

Vendredi 9 Octobre 2020 - 17h02

Résumé N°: C0_046

Impact du COVID-19 chez les patients en attente de transplantation hépatique

I. Kounis*, T. Breard, L. Duhaut, E. De Martin, R. Sobesky, C. Feray, O. Ciacio, A. Marie Roque, D. Samuel, P. Ichai, A. Coilly (Villejuif)

Introduction: Pendant la pandémie de SARS-CoV2, notre système de santé a dû se concentrer sur les soins urgents des patients atteints de COVID-19. Même si la transplantation hépatique (TH) n'a pas été suspendue, les soins aux patients en attente de TH ont parfois été différés. De plus, certaines études suggèrent que les patients atteints d'hépatopathie chronique sont plus à risque d'une infection sévère. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact du COVID-19 chez les patients en attente de TH, le nombre de patients infectés, les facteurs de risque et la sévérité de l'infection et le ressenti des patients.

Patients et méthodes / ou matériel et méthodes: Il s'agit d'une étude mono-centrique, basée sur un questionnaire anonyme rempli par les patients en attente de TH et actifs sur liste au Centre Hépatobiliaire entre le 15 avril et 10 mai 2020. Les patients ont été classés en deux groupes: patients non-suspects et patients suspects ou confirmés de COVID-19. Les patients suspects étaient définis comme: antécédent de contact avec un cas confirmé ou présence d'au moins une des manifestations cliniques suivantes: fièvre, frissons, courbatures, céphalées, dyspnée, anosmie, agueusie, diarrhée, toux. Les patients confirmés COVID-19 ont été définis comme ayant une PCR SARS-CoV-2 positive ou des images typiques de COVID-19 au scanner thoracique.

Résultats: Quarante-deux patients ont été inclus dans l'étude. L'indication de la TH était une cirrhose pour 45 (49%) patients et un carcinome hépatocellulaire (CHC) pour 32 (35%) patients. Trente et un (34%) patients ont été suspects de COVID-19. Le test de PCR a été effectué chez 17 (19%) patients et était positif pour 2 (12%) patients. Un scanner thoracique a été réalisé pour 29 (32%) patients et était positif pour 1 (3,6%) patient. Les 3 patients confirmés (3,3%) ont été hospitalisés dans une unité conventionnelle, puis 2 patients transférés en réanimation. En analyse multivariée, les facteurs indépendants associés à une infection suspectée ou confirmée de COVID-19 étaient l'utilisation de corticoïdes (OR = 7,30 (1,52; 35,7) p = 0,011) et l'utilisation d'aspirine (OR = 9,87 (1,92; 56,7) p = 0,01). Soixante (71%) patients ont déclaré se sentir plus à risque que la population générale. Enfin, 86 (97%) patients ont respecté le confinement à la lettre.

Conclusion: Peu de patients actifs sur liste de TH entre le 15 avril et 10 mai 2020 ont eu une infection suspectée (15,3%) ou confirmée (3,3%) de COVID-19 durant la pandémie. Ceci peut être expliqué par le respect du confinement dans la 97% des cas. L'utilisation d'aspirine et de corticoïdes sont des facteurs indépendants d'infection suspectée ou confirmée COVID-19 dans cette population.

Références: Zhang, C., Shi, L. & Wang, F.-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 5, 428–430 (2020).

Xu, L., Liu, J., Lu, M., Yang, D. & Zheng, X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver* 40, 998–1004 (2020)

Tapper, E. B. & Asrani, S. K. The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J. Hepatol.* (2020) doi:10.1016/j.jhep.2020.04.005.

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