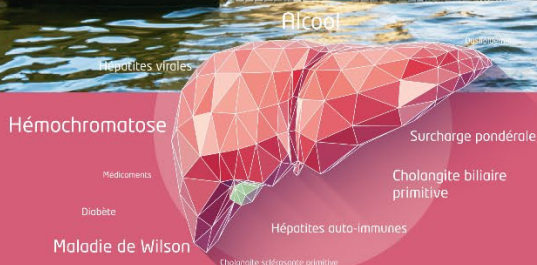


93^e JOURNÉES SCIENTIFIQUES DE L'AFEF

24^e JOURNÉE DE FORMATION MÉDICALE
CONTINUE EN HÉPATOLOGIE



DU 4 AU 6 OCTOBRE 2023 - RENNES

LE COUVEN DES JACOBINS | CENTRE DES CONGRÈS DE RENNES

COMMUNICATIONS ORALES



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Mercredi 4 octobre 2023 14h00 - 15h15

Session Communications Orales CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

14h00 - CO_01

La précarité socio-économique évaluée par le score FDep est un facteur associé à la mortalité du carcinome hépatocellulaire

A. Lacour*, S. Dauchy, M. Genin, A. Bruandet, S. Cattan, L. Ntandja Wandji, E. Lemaitre, V. Canva, A. Louvet, P. Mathurin, S. Dharancy, G. Lassailly, M. Ningarhari (Lille)

14h12 - CO_02

Prédire la réponse aux traitements chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé grâce au profilage protéomique

C. Toulouse, M. Moreau, M. Decraecker, S. Di-Tommaso, C. Dourthe, N. Allain, J.W. Dupuy, J. Boursier, P. Bioulac, B. Le Bail, J.F. Blanc, A.U. Raymond, F. Saltel* (Bordeaux, Angers)

14h25 - CO_03

Inhiber l'activité RNase d'IRE1α améliore l'efficacité du sorafénib, traitement de référence du CHC

M. Janona*, D. Vallée, C. Lebeaupin, M. Blanc, L. Habbouche, S. Lacas-Gervais, J. Gilleron, V. Paradis, R. Anty, A. Samali, E. Chevet, F. Teixeira-Clerc, L. Yvan-Charvet, P. Gual, B. Bailly-Maître (Nice, La Jolla, Clichy, Galway, Rennes, Créteil)

14h37 - CO_04

Dynamique de l'ADN circulant tumoral chez les patients avec carcinome hépatocellulaire en fonction du stade tumoral et des traitements reçus

C. Campani*, S. Imbeaud, M. Ziol, P. Nahon, S. Sidali, A. Demory, O. Seror, V. Taly, P. Laurent-Puig, N. Ganne-Carrié, J. Zucman-Rossi, J.C. Nault (Paris)

14h50 - CO_05

Ciblage de la protéine ATR dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) murin à haut stress de réplication

J. Fang*, L. Pan, R. Donne, J. Araujo, C. Pophillat, C. Kabore, J.P. Couty, A. Lujambio, J. Zucman-Rossi, S. Morizur, C. Desdouets (Paris, New York)

15h02 - CO_06

La survenue d'une décompensation hépatique sous traitement par Atezolizumab-Bevacizumab pour carcinome hépatocellulaire est fréquente et impacte le pronostic indépendamment de la réponse tumorale.

L. Bruges*, L. Ntandja Wandji, E. Lemaitre, G. Lassailly, V. Canva, S. Cattan, S. Dharancy, P. Mathurin, A. Louvet, M. Ningarhari (Lille)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Mercredi 4 octobre 2023 16h15 - 17h15

Session Communications Orales VIRUS ET MALADIES RARES

16h15 - CO_07

Épidémiologie et pronostic des maladies auto-immunes du foie en France

C. Corpechot*, P. Hornus, M. Cals, P. Rinder, T. Marcille, A. Malek, K. Ben Belkacem, F. Gaouar, PA. Corret, P. Squarizoni, PA. Soret, S. Lemoine, O. Chazouillères, A. Lebourg (Paris)

16h27 - CO_08

Signature transcriptomique unicellulaire des lymphocytes T CD4 spécifiques de trois auto-antigènes hépatique dans les maladies auto-immunes du foie

C. Dong, L. Gil, P. Gavlovsky, A. Lohse, J. Gournay, S. Conchon, P. Milpied, A. Renand* (Marseille, Nantes, Hamburg)

16h39 - CO_09

Signification pronostique de la variation de la mesure de la dureté du foie au cours du temps chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive

L. Lam, F. Carrat, P. Soret, S. Lemoine, B. Hansen, G. Hirschfield, A. Gulamhusein, A. J. Montano-Loza, E. Lytvyak, A. Pares, I. Olivas, J. E. Eaton, K. T. Osman, C. Schramm, M. Sebode, A. W. Lohse, G. Dalekos, N. Gatselis, F. Nevens, N. Cazzagon, A. Zago, F. Paolo Russo, N. Abbas, P. Trivedi, D. Thorburn, F. Saffioti, L. Barkai, D. Roccarina, V. Calvaruso, A. Fichera, A. Delamarre, N. Sobenko, A. Maria Villamil, E. Medina-Morales, A. Bonder, V. Patwardhan, C. Rigamonti, M. Carbone, P. Invernizzi, L. Cristofori, A. van der Meer, R. de Veer, E. Zigmond, E. Yehezkel, A. E. Kremer, A. Deibel, T. Bruns, K. Große, A. Wetten, J. Katharine Dyson, D. Jones, J. Dumortier, G. Pageaux, V. de Lédinghen, O. Chazouillères, C. Corpechot* (Paris, Rotterdam, Toronto, Edmonton, Barcelone, Rochester, Hambourg, Larissa, Louvain, Padoue, Birmingham, Londres, Palerme, Pessac, Buenos Aires, Boston, Novare, Monza, Tel-Aviv, Zurich, Aix-la-Chapelle, Newcastle, Lyon, Montpellier)

16h51 - CO_12

La diminution de l'ARN-VHD de moins de 1 log après 6 mois de monothérapie par Bulévirtide 2 mg est un facteur prédictif de mauvaise réponse à long terme

V. De Lédinghen*, E. Bardou-Jacquet, S. Métivier, N. Ganne-Carrié, V. Loustaud-Ratti, MN. Hilleret, L. Alric, A. Minello, T. Asselah, D. Roulot, I. Fouchard, S. Pol, B. Roche, V. Canva, X. Causse, J. Foucher (Rennes, Toulouse, Avicenne, Limoges, Grenoble, Dijon, Clichy, Angers, Paris, Villejuif, Lille, Orléans, Bordeaux, Pessac)

17h03 - CO_13

Est-il utile d'ajouter du PEG-IFN chez les patients mauvais répondeurs au Bulévirtide 2 mg ? Résultats du programme multicentrique français d'accès précoce

MN. Hilleret, S. Métivier, L. D'Alteroche, C. Stern, X. Causse, S. Si Ahmed, E. Billaud, J. Foucher, V. De Lédinghen* (Grenoble, Toulouse, Tours, Clichy, Orléans, Marseille, Nantes, Bordeaux, Pessac)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Jeudi 5 octobre 2023 10h00 - 11h15

Session Communications Orales VIRUS ET MALADIES RARES

10h05 - CO_10

Cholangites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaires : les données de la pharmacovigilance française

L. Meunier*, P. Palassin, L. Hountondji, H. Jantzen, J.L. Faillie, P. Witkowski-Durand-Viel, A. Maria, S. Faure, X. Quantin (Montpellier, Brest)

10h17 - CO_11

Syndrome LPAC: première description clinique de la cohorte nationale RaDiCo-COLPAC

C. Corpechot*, C. Bureau, C. Silvain, A. Heurgué, N. Ganne-Carrié, C. Costentin, A. Louvet, L. Alric, M. Picon, C. Decoster, O. Goria, P. Potier, D. Labarrière, D. Zanditenas, A. Payancé, A. Minello, I. Rosa, E. Maillard, A. Baron, J. Duclos-Vallée, F. Habersetzer, I. Ollivier-Hourmand, V. de Lédinghen, D. Erard, S. Lemoine, P. Soret, K. Ben Belkacem, O. Chazouillères, L. Haddache, N. Boutarfa, I. Nasri, L. Plouvier, O. Amblard, S. Guéguen (Paris, Toulouse, Poitiers, Reims, Bobigny, Grenoble, Lille, Aix-en-Provence, Rouen, Orléans, Bry-sur-Marne, Clichy, Dijon, Créteil, Annecy, Evry, Villejuif, Strasbourg, Caen, Pessac, Lyon)

10h29 - CO_14

Baro-Delta: données d'observance et de persistance en vraie vie des patients traités par Bulevirtide 2mg à partir des données du SNDS

V. Loustaud-Ratti*, E. Gordien, H. Fontaine, E. Maugain, M. Lemaitre, C. Lacueille, E. Benabadji (Limoges, Bobigny, Boulogne Billancourt, Bordeaux)

10h41 - CO_15

Histoire naturelle de l'infection AgHBc négative dans la cohorte Française ANRS CO22 HEPATHER

L. Parlati*, L. Alric, F. Zoulim, J. Boursier, T. Asselah, S. Pol, V. De Ledinghen, M. Bourlière, D. Thabut, X. Causse, N. Ganne, C. Jézéquel, F. Habersetzer, J.P. Bronowicki, C. Lusivika Nzinga, C. Dorival (Paris, Toulouse, Lyon, Angers, Clichy, Bordeaux, Marseille, Orléans, Bobigny, Rennes, Strasbourg, Nancy)

10h53 - CO_16

Infection chronique au VHB : impact de la coinfection VHD et du traitement avec interféron sur la mortalité et les complications hépatiques dans la cohorte Française, multicentrique, prospective et observationnelle de l'ANRS CO22 HEPATHER

L. Parlati*, G.P. Pageaux, S. Métivier, T. Decaens, G. Riachi, V. Leroy, V. Ozenne, J.C. Duclos Vallée, I. Rosa, V. Loustaud-Ratti, P. Mathurin, J. Gournay, M. Gelu-Simeon, J. Bellet, J. Nicol, F. Carrat (Paris, Montpellier, Toulouse, Grenoble, Rouen, Créteil, Villejuif, Limoges, Lille, Nantes, Pointe À Pitre)

11h05 - CO_17

Preuve d'une réponse durable au bepirovirsén chez les répondeurs de l'étude B-Clear: Premier rapport annuel B-Sure

L. Serfaty*, A. Gadano, T. Piratvisuth, Q. Xie, S. Corson, J. Dong, D. Theodore (Strasbourg, Buenos Aires, Songkhla, Shanghai, Glasgow, Durham)

08h20 - CO_18

Diversité comportementale aux stades pré-néoplasiques : caractéristiques cellulaires et moléculaires des lésions quiescentes par rapport aux lésions évolutives.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

C. Sequera, F. Cannet, P. Michea, M. Methia, S. Richelme, C. Gard, B. Loriod, Y. Boursier, C. Morel, JP. Borg, F. Maina (Marseille)*



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Jeudi 5 octobre 2023 13h35 - 14h35

Session Communications Orales NASH

13h35 - CO_19

Résultats à 52 semaines de MAESTRO-NASH: un essai de phase 3 évaluant le resmetirom pour le traitement de la stéatohépatite non-alcoolique

V. Ratziu*, P. Bedossa, C. Guy, J. Schattenberg, R. Loomba, R. Taub, D. Labriola, S. Moussa, G. Neff, A. Sanyal, M. Noureddin, M. Bansal, N. Alkhouri, S. Harrison (Paris, Newcastle Upon Tyne, Durham, Mainz, San Diego, Conshohocken, Tucson, Sarasota, Richmond, Houston, New York, San Antonio)

13h47 - CO_20

Calcul systématique du FIB-4 en laboratoire de biologie médicale : un outil de dépistage de la fibrose hépatique en soins primaires

V. Mignot*, E. Marchiset, C. Delevallée, C. Martin, C. Costentin (Meylan, Clermont-Ferrand, Grenoble)

13h59 - CO_21

Le FIB-4 prédit le risque de CHC chez les patients atteints de diabète de type 2 : une étude longitudinale multicentrique

V. Mallet*, M. Collier, N. Beeker, L. Parlati, A. Vallet-Pichard, M. Corouge, V. D'Halluin-Venier, P. Sogni, S. Pol (Paris)

14h11 - CO_22

Qui sont les patients suivis en Diabétologie qui doivent être adressés à l'Hépatologue ? Comparaison des algorithmes de l'EASL et de l'AGA

L. Castera*, T. Vidal-Trécan, T. El Khoury, JB. Julla, JP. Riveline, V. Paradis, D. Valla, JF. Gautier (Clichy, Paris)

14h23 - CO_23

La performance de l'élastométrie hépatique est indépendante de la quantification de la Stéatose par IRM PDFF pour le diagnostic de la fibrose sévère dans la stéato-hépatite métabolique

O. Masrour, F. Ehrhard, M. Guillaume, J. Boursier, J. Gournay, K. Aziz, M. Schnee, V. De Ledinghen, R. Garlantezec, F. Laine, Y. Gandon, B. Turlin, E. Bardou-Jacquet* (Rennes, Lorient, Toulouse, Angers, Nantes, Saint Brieuc, La Roche-Sur-Yon, Bordeaux)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Jeudi 5 octobre 2023 16h35 - 17h35

Session Communications Orales HYPERTENSION PORTALE

16h35 - CO_24

Embolisation splénique partielle : expérience française multicentrique

P. Leideck, G. Nkontchou, L. Elkrief, D. Erard, L. D'Alteroche, I. Ollivier, S. Radenne, C. Billioud, M. Meszaros, O. Guillaud, M. Beaugrand, GP. Pageaux, MN. Hilleret, N. Ganne-Carrié, J. Dumortier* (Lyon, Bobigny, Tours, Caen, Montpellier, Paris, Grenoble, Bobigny)

16h47 - CO_25

Le tamponnement des varices par prothèse œsophagienne est associé à un meilleur pronostic en cas d'hémorragie réfractaire liée à l'hypertension portale: résultats d'une étude rétrospective française

M. Clément*, D. Weil, JP. Cervoni, C. Bouzbib, G. Boivineau, G. Delaval, I. Ollivier-Hourmand, N. Reboux, E. Bardou-Jacquet, C. Rayer, M. Camus-Duboc, C. Lemaitre, AJ. Remy, L. Elkrief, G. Conroy, F. Wartel, A. Garioud, JP. Arpurt, M. Guillaume, T. Thévenot, L. Vuitton, S. Koch, M. Rudler, V. Di Martino, ANGH, CREGG, SFED, GRAPHE, CFHTP (Besançon, Paris, Marseille, Caen, Brest, Rennes, Le Havre, Perpignan, Tours, Metz, Valenciennes, Villeneuve-Saint-Georges, Avignon, Toulouse)

16h59 - CO_26

Evolution après chirurgie abdominale chez les malades ayant une thrombose porte chronique non cirrhotique : résultats d'une étude multicentrique rétrospective européenne cas-témoin

L. Elkrief*, C. Denecheau-Girard, M. Magaz, M. Praktijn, I. Ollivier-Hourmand, J. Dumortier, M. Simon Talero Horga, L. Tellez, F. Artru, M. Mezraos, X. Verhelst, C. Toso, JC. Garcia Pagan, A. Plessier, PE. Rautou, S. Dokmak (Tours, Barcelone, Munster, Caen, Lyon, Barcelona, Madrid, Lausanne, Montpellier, Ghent, Genève, Clichy)

17h11 - CO_27

Evaluation multimodale de l'encéphalopathie hépatique minime et son impact dans une cohorte prospective de patients externes avec maladie chronique du foie

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

17h23 - CO_28

Pose de TIPS avant une chirurgie bariatrique chez des patients atteints de cirrhose et d'obésité morbide

R. Pais*, Y. Chouik, L. Moga, L. Lebedel, C. Silvain, J. Dumortier, L. Genser, M. Robert, D. Weil, H. Larrue, E. Malézieux, C. Jézéquel, V. Ratzu, D. Thabut, M. Rudler (Paris, Lyon, Clichy, Caen, Poitiers, Besançon, Toulouse, Montpellier, Rennes)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Vendredi 6 octobre 2023 10h30 - 11h30

Session Communications Orales TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

10h30 - CO_29

Les bilans pré-transplantation hépatique en France

J. Gonzalez* (Lyon)

10h42 - CO_30

Résultats à long-terme de la transplantation hépatique en contexte d'acute-on-chronic liver failure grade 3

F. Artru*, S.C. Sacleux, J. Ursic-Bedoya, C. Levy, M. Khaldi, C. Le Goffic, E. Levesque, P. Ichaï, G.P. Pageaux, P. Mathurin, M. Meszaros, A. Coilly, F. Saliba, A. Louvet, C. Monnet, S. Jaber (Rennes, Villejuif, Montpellier, Lille)

10h54 - CO_31

Réévaluation du risque de récurrence du CHC après transplantation hépatique: validation du score R3-AFP dans la population de l'étude SILVER

C. Costentin*, F. Piñero, Q. Lai, H. Degroote, A. Schnitzbauer, E. Geissler, C. Duvoux (La Tronche, Austral, Rome, Ghent, Frankfurt, Regensburg, Créteil)

11h06 - CO_32

Cancers de novo après une transplantation hépatique et le rôle de l'évérolimus : une cohorte nationale française

I. Kounis*, C. Desterke, N. Goutte, A. Coilly, D. Samuel, D. Azoulay, E. Vibert, P. Landais, C. Feray (Villejuif)

11h18 - CO_33

Immunothérapie anticancéreuse après transplantation hépatique : étude de cohorte française

E. De Martin*, T. Antonini, M.N. Hilleret, T. Decaens, M. Allaire, A. Del Bello, F. Conti, G. Amaddeo, C. Besch, M. Neau-Cransac, M. Ningarhari, S. Dharancy, F. Saliba, O. Rosmorduc, J. Dumortier, A. Coilly (Villejuif, Lyon, Grenoble, Paris, Toulouse, Créteil, Strasbourg, Bordeaux, Lille)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Vendredi 6 octobre 2023 15h45 - 17h00

Session Communications Orales CIRRHOSE et ALCOOL

15h45 - CO_39

Impact et prévalence de la reprise d'une consommation d'alcool en attente de transplantation hépatique pour maladie du foie liée à l'alcool

L. Abrial*, D. Erard, L. Tron, S. Radenne, A. Bonadona, T. Antonini, MN. Hilleret, T. Decaens, J. Dumortier, C. Costentin (Grenoble, Lyon)

15h57 - CO_35

Le déficit en alpha 1 antitrypsine est sous diagnostiqué chez les patients cirrhotiques transplantés hépatiques : étude multicentrique rétrospective

M. Evain*, I. Kounis, I. Ruiz, G. Lasailly, A. Mazzola, P. Houssel-Debry, L. Elkrief, R. Anty, M. Sebah, T. Antonini, D. Samuel, A. Coilly (Villejuif, Montreal, Lille, Paris, Rennes, Tours, Nice, Lyon)

16h10 - CO_36

Classification des cancers primitifs hépatiques par méthode faiblement supervisée à partir de biopsies de routine

A. Beaufrère*, N. Ouzir, P. Zafar, M. Albuquerque, G. Lubuela, J. Grégory, K. Mondet, JC. Pesquet, V. Paradis (Clichy, Gif Sur Yvette)

16h22- CO_37

Diagnostic non invasif de la stéatohépatite alcoolique chez des patients en cours de sevrage basé sur la Cytokératine 18 et le Fibroscan

A. Chalin*, B. Turlin, A. Ousmen, S. Michalak, J. Mueller, S. Mueller, L. Legros, E. Bardou-Jacquet, JF. Viel, M. Samson, R. Moirand (Rennes, Angers, Heidelberg, Bern)

16h35 - CO_38

Traitement hospitalier des troubles de l'usage de l'alcool après hépatite alcoolique aiguë sévère: étude rétrospective Nationale de survie entre 2012 et 2021

L. Parlati*, C. Mouliade, S. Bouam, M. Corouge, D. Karinthi, A. Vallet-Pichard, V. D'Halluin Venier, A. Benyamina, A. Louvet, E. Nguyen Khac, S. Pol, P. Sogni, V. Mallet (Paris, Lille, Amiens)

16h47- CO_34

Etude VACCIR : Evaluation de la couverture vaccinale contre Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite, pneumocoque, hépatites A et B, grippe saisonnière et SARS-COV2 des patients atteints de cirrhose suivis dans 17 hôpitaux généraux français

A. Baron*, JF. Cadranel, JA. Seyrig, FX. Laborne, F. Skinazi, X. Causse, C. Lemaitre, S. Bellon, J. Verlynde, I. Rosa, F. Ehrhard, G. Macaigne, A. Boruchowicz, G. Allard, P. Strock, S. De Montigny-Lenhardt (Corbeil Essonnes, Creil, Pontivy, Saint Denis, Orléans, Le Havre, Avignon, Dunkerque, Créteil, Lorient, Jossigny, Valenciennes, Aix-En-Provence, Carcassonne, Aubagne)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Mercredi 4 octobre 2023 11h15 - 12h15

Session Communications Orales RECHERCHE FONDAMENTALE

11h15 - CO_40

Rôle de la pseudokinase MLKL dans le développement du carcinome hépatocellulaire au cours d'une NASH

G. Imerzoukene*, G. Kara-Ali, T. Larcher, M. Simoes Eugénio, A. Hamon, S. Dion, M. Samson, MT. Dimanche-Boitrel, J. Le Seyec (Rennes, Nantes)

11h27 - CO_41

Purification et caractérisation des cellules étoilées hépatiques hypertrophiées dans un modèle murin de fibrose hépatique métabolique

M. Heckmann*, PH. Commere, D. Bonnefont-Rousselot, B. Hainque, P. Bigey, V. Escriou, C. Hoffmann (Paris)

11h39 - CO_42

Caractérisation in vivo de l'impact de mutations de p53 sur la carcinogénèse hépatique

M. Bernardet*, J. Ursic-Bedoya, C. Chavey, G. Desandré, P. Marie, A. Lozano, U. Hibner, D. Gregoire (Montpellier)

11h51 - CO_43

Caractérisation spatiale des adénomes hépatocellulaires bêta caténine mutés (b-HCA)

C. Dourthe, S. Di Tommaso, JW. Dupuy, N. Dugot-Senant, D. Cappellen, H. Cazier, V. Paradis, JF. Blanc, B. Le Bail, C. Balabaud, P. Bioulac-Sage, F. Saltel, AU. Raymond* (Bordeaux, Créteil)

12h03 - CO_44

Modélisation in vitro des modifications pangénomiques d'histones associées à l'hétérogénéité des carcinomes hépatocellulaires humains

F. Foucher*, L. Desquilles, T. Bouvron, A. Corlu, O. Musso (Rennes)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_01

La précarité socio-économique évaluée par le score FDep est un facteur associé à la mortalité du carcinome hépatocellulaire

A. Lacour*, S. Dauchy, M. Genin, A. Bruandet, S. Cattan, L. Ntandja Wandji, E. Lemaitre, V. Canva, A. Louvet, P. Mathurin, S. Dharancy, G. Lassailly, M. Ningarhari (Lille)

Introduction : D'importantes variations régionales de survie des patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC) en France ont été observées par l'analyse de données du PMSI. Un impact de la précarité socio-économique (PSE) sur l'incidence et la mortalité du CHC a été observé en Amérique du Nord, mais peu étudié en France. Cette étude menée à échelle régionale a évalué l'impact de la PSE sur l'incidence et la survie des patients atteints de CHC.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Etude rétrospective portant sur tous les patients présentés pour un premier diagnostic de CHC en RCP régionale de recours entre le 01/01/2019 et le 31/12/2019. Les caractéristiques démographiques, tumorales, hépatiques et les comorbidités, les dates de diagnostic et de présentation en RCP, le type de traitement proposé/appliqué ainsi que la date de traitement ont été recueillis. La distance par rapport au centre de référence ainsi que le score de PSE FDep ont été calculés en utilisant l'adresse de domicile. L'association entre PSE et survie globale a été analysée par modèle de Cox.

Résultats : 318 patients ont été inclus : 60% adressé depuis un centre hospitalier général, âge médian 67 ans, étiologie liée à l'alcool 71%, cirrhose 81%, Child A 65%, diagnostic par dépistage 47%, taille tumorale 3cm (2-5,5), AFP médiane 10 ng/ml (4-100). Le délai médian entre diagnostic initial et 1^{ère} présentation en RCP était de 27 jours (14-50). La distance médiane entre domicile et centre de recours régional était de 28km (16-55). 32% des patients appartenaient au quartile des patients les plus précaires en France (Q4). La médiane de survie globale à partir de la date de diagnostic était de 20,1 mois (IC95% 16,1-25,1). L'appartenance au Q4 du score FDep était significativement associée à une moins bonne survie globale (HR 1,44, IC95% 1,06-1,97, p=0,02), à une plus grande distance au centre de recours régional (p=0,006), à l'obésité (p=0,04), à un antécédent de décompensation hépatique (p=0,004), à la présence d'ascite (p=0,001) et à une plus grosse taille tumorale (p=0,02) au diagnostic. Il n'y avait pas d'association statistiquement significative entre appartenance au Q4 et la consommation excessive d'alcool (p=0,49), la présence d'un diabète (p=0,58), un stade de cirrhose (p=0,87), le délai entre diagnostic et RCP (p=0,4), ou l'accès à un traitement curatif (p=0,28).

Conclusion : La précarité socio-économique estimée par le score FDep est associée à une moins bonne survie globale à partir du diagnostic d'un CHC. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser les facteurs expliquant cette association statistique pour l'optimisation de stratégies de santé publique.

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

Références :

Goutté N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. J Hepatol. mars 2017;66(3):537-44



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_02

Prédire la réponse aux traitements chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé grâce au profilage protéomique

C. Toulouse, M. Moreau, M. Decraecker, S. Di-Tommaso, C. Dourthe, N. Allain, JW. Dupuy, J. Boursier, P. Bioulac, B. Le Bail, JF. Blanc, AU. Raymond, F. Saltel* (Bordeaux, Angers)

Introduction : Après 10 ans de monothérapie exclusive du Carcinome Hépatocellulaire avancé avec le Sorafenib, la combinaison anti-PDL1 (Atezolizumab) et anti-VEGFR (Bevacizumab) est actuellement prescrite en traitement de première ligne. Cependant, le taux de réponse à cette thérapie combinée ne dépasse pas 20 %, selon les études. C'est pourquoi il est crucial de faire le bon choix en première ligne pour augmenter le taux de réponse et de survie.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Nous avons développé et breveté une nouvelle méthode de profilage protéomique qui combine la microdissection laser et la spectrométrie de masse à haute résolution pour une analyse approfondie du protéome des tumeurs. Notre méthodologie est compatible avec les tissus FFPE et de très petites quantités de matériel disponible. En utilisant des outils de machine learning (Dourthe et al, Hepatology 2021), nous comparons les profils protéomiques tumoraux d'une biopsie de tumeur hépatique avant traitement avec ceux d'une base de données de référence composée de cas ayant eu une réponse objective ou une progression sous un traitement donné. Le calcul de la distance entre le patient testé et les réponses connues fournit un score permettant de prédire la réponse au traitement.

Résultats : En utilisant une collection de 55 patients, nous avons identifié des signatures protéomiques qui discriminent les patients avec une réponse objective des patients avec une progression à partir de leurs biopsies diagnostiques pour l'Atezolizumab/Bevacizumab et le sorafenib. En utilisant l'apprentissage automatique, nous sommes capables de prédire la réponse des patients atteints de CHC à ces deux traitements utilisés respectivement en première et deuxième ligne.

Conclusion : Cette étude démontre la pertinence du profilage protéomique des tumeurs en médecine de précision pour la prise en charge des patients atteints de CHC avancé. Ce résultat met en évidence la ressource que constituent les biopsies hépatiques et l'intérêt d'inclure l'analyse protéomique par spectrométrie de masse dans le processus de prise en charge des patients atteints de CHC.

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

Remerciements : Ce travail a été soutenu par la Région Nouvelle Aquitaine (Fonds européens FEDER), Aquitaine Science Transfert, le SIRIC BRIO et la Fondation Arc. Sylvaine Di-Tommaso, Cyril Dourthe, et Anne-Aurélien Raymond ont été soutenus par la Région Nouvelle Aquitaine (Fonds européens FEDER) et l'association HepA.

Références : Dourthe C, Julien C, Di Tommaso S, Dupuy JW, Dugot-Senant N, Brochard A, Le Bail B, Blanc JF, Chiche L, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Saltel F, Raymond AA. Proteomic Profiling of Hepatocellular Adenomas Paves the Way to Diagnostic and Prognostic Approaches. Hepatology. 2021 Sep ; 74(3) : 1595-1610. Doi : 10.1002/hep.31826
Saltel F, Blanc JF. Hepatocellular carcinoma treatments: A new hope, but a headache for clinicians and researchers. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022 Aug-Sep;46(7):101927. doi: 10.1016/j.clinre.2022.101927.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_03

Inhiber l'activité RNase d'IRE1α améliore l'efficacité du sorafénib, traitement de référence du CHC

M. Janona*, D. Vallée, C. Lebeaupin, M. Blanc, L. Habbouche, S. Lacas-Gervais, J. Gilleron, V. Paradis, R. Anty, A. Samali, E. Chevet, F. Teixeira-Clerc, L. Yvan-Charvet, P. Gual, B. Bailly-Maître (Nice, La Jolla, Clichy, Galway, Rennes, Créteil)

Introduction : La prise en charge du CHC par le Sorafénib, aux côtés de l'immunothérapie, présente un effet modeste sur la survie des patients. L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques est donc urgente. La réponse aux protéines mal appariées (UPR), et notamment IRE1α, a été décrite comme actrice dans les pathologies du foie, notamment la NASH. Nous avons donc supputé qu'IRE1α puisse également intervenir dans la physiopathologie du CHC et que cibler IRE1α puisse être efficace pour traiter ce cancer.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Nous avons analysé la voie UPR et son dialogue avec l'inflammasome dans les tissus tumoraux et non tumoraux adjacents d'une cohorte de 10 patients atteints de CHC d'origine alcoolique. En combinaison au Sorafénib, nous avons pu cibler spécifiquement l'activité RNase d'IRE1α grâce à 3 composés pharmacologiques (STF/MKC/4μ8C) in vitro au sein de 3 lignées humaines de CHC (HepG2, Hep3B, HuH7) et in vivo dans 2 modèles pré-cliniques de CHC (xénogreffes de HepG2 au sein de souris immunodéficientes et souris C57BL6 immunocompétentes injectées au DEN). Des analyses géniques, biochimiques et de microscopie ont été réalisées.

Résultats : Les tissus tumoraux de patients CHC présentent une plus forte activité RNase d'IRE1 et de l'inflammasome comparé aux tissus non tumoraux adjacents. Nous avons également confirmé in vitro que l'activité RNase d'IRE1 et l'inflammasome sont suractivés dans les lignées de CHC en comparaison aux hépatocytes primaires humains. Le ciblage pharmacologique et génique d'IRE1 permet une perte de viabilité tumorale (in vitro et in vivo) accompagnée d'une induction d'apoptose et d'un arrêt de prolifération. Cette perte de viabilité tumorale serait induite par une réponse UPR anti-tumorale dépendante des kinases IRE1, PERK et JNK. In vivo, un de nos composés pharmacologiques, le MKC8866, présente une efficacité anti-cancéreuse robuste dans le modèle pré-clinique de CHC injecté au DEN. Nous avons observé une diminution significative du volume tumoral et de l'inflammation systémique, accompagnée d'une amélioration de l'homéostasie hépatique. De manière intéressante, après traitement, le tissu non-tumoral adjacent aux tumeurs semble similaire au foie d'une souris contrôle saine, pouvant révéler une faible toxicité de notre composé et une efficacité ciblée sur les zones tumorales. De plus, l'un des effets secondaires du Sorafénib qu'est la perte de poids semble limitée par l'administration du MKC.

Conclusion : Inhiber l'activité RNase d'IRE1α améliore l'efficacité du Sorafénib, en augmentant l'apoptose et l'arrêt de prolifération des cellules cancéreuses in vitro et in vivo. De manière intéressante, combiner un inhibiteur de l'activité RNase d'IRE1α au Sorafénib semble atténuer ses effets secondaires, donnant tout son sens à l'étude de cette combinaison en clinique chez des patients atteints de CHC.

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

Remerciements : Financements : ARC, ANR, Cancéropôle PACA, Ligue contre le Cancer. Tutelles : INSERM et mon Université d'accueil.

Références : Lebeaupin, C., Vallée, D., Rousseau, D., Patouraux, S., Bonnafous, S., Adam, G., Luciano, F., Luci, C., Anty, R., Iannelli, A., et al. (2018). Bax inhibitor-1 protects from nonalcoholic steatohepatitis by limiting inositol-requiring enzyme 1 alpha signaling in mice. *Hepatology* 68, 515-532.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_04

Dynamique de l'ADN circulant tumoral chez les patients avec carcinome hépatocellulaire en fonction du stade tumoral et des traitements reçus

C. Campani*, S. Imbeaud, M. Ziol, P. Nahon, S. Sidali, A. Demory, O. Seror, V. Taly, P. Laurent-Puig, N. Ganne-Carrié, J. Zucman-Rossi, JC. Nault (Bondy, Paris)

Introduction : L'ADN tumoral circulant (ADNc) est un biomarqueur non invasif prometteur dans la prise en charge du cancer. Nous avons cherché à évaluer la dynamique de l'ADNc chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC).

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Un total de 832 plasmas collectés chez 173 patients atteints de CHC et 56 patients atteints d'hépatopathie chronique sans CHC ont été inclus. Parmi les 776 plasmas de patients atteints de CHC, 502 plasmas ont été prélevés chez des patients présentant un CHC actif (aCHC), 158 plasmas 24 heures après un traitement locorégional (H24) et 116 plasmas chez des patients ayant des antécédents de CHC mais ne présentant pas de CHC actif au moment du prélèvement (iCHC).

Nous avons évalué la quantité d'ADNc et recherché des mutations dans le promoteur de TERT, CTNNB1, TP53, PIK3CA et NFE2L2 par séquençage ultra-profond et pour TERT par PCR digitale en gouttelettes. 250 tumeurs provenant des mêmes patients ont été séquencées pour 39 gènes connus comme fréquemment mutés dans les CHC.

Résultats : Parmi les 173 patients atteints de CHC (82% d'hommes, âge médian 63 ans) 73% étaient cirrhotiques incluant 23% de BCLC 0, 31% de A, 20% de B et 26% de C. La concentration médiane de ADNc était plus élevée dans les plasmas aCHC que dans les iCHC (0,27 vs 0,16 ng/μL, $p < 0,001$). Dans les 502 plasmas aCHC, 46% des mutations ont été identifiées : TP53 (29%), TERT (27%), CTNNB1 (13%), PIK3CA (0,4%) et NFE2L2 (0,2%). Le taux de mutation de l'ADNc augmentait en fonction du stade tumoral (16% BCLC 0, 25% BCLC A, 42% BCLC B et 58% BCLC C; $p < 0,001$). La présence de mutations de TERT et TP53 était associée à la survie globale et à la survie sans récurrence et sans progression. Parmi les 116 plasmas iCHC, 26 (22%) présentaient des mutations ; dans 21 cas, les mutations étaient concordantes avec un plasma antérieur ou avec une tumeur du même patient. Une augmentation du taux de ADNc (0,19 avant vs 0,63 après, $p < 0,001$) et du taux de mutation (31% vs 44%, $p < 0,001$) a été observée à H24 post-traitement. Parmi 179 plasmas chez 50 patients traités par atezolizumab/bevacizumab, des mutations de l'ADNc ont été observées dans 49 % des cas (avec une AFP normale dans 24 % des cas). La persistance des mutations de l'ADNc sous traitement était significativement associée à une progression radiologique ($p = 0,005$).

Conclusion : L'ADN tumoral circulant offre des informations dynamiques sur la biologie tumorale et constitue un outil non invasif utile pour guider la prise en charge clinique et monitorer la réponse aux traitements chez les patients avec CHC.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_05

Ciblage de la protéine ATR dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) murin à haut stress de réplication

J. Fang, L. Pan, R. Donne, J. Araujo, C. Pophillat, C. Kabore, JP. Couty, A. Lujambio, J. Zucman-Rossi, S. Morizur, C. Desdouets (Paris, New York)*

Introduction : Le CHC fait partie des cinq tumeurs malignes les plus fréquentes chez l'adulte, avec une incidence et une mortalité mondiales en forte hausse. Ces dernières années, le ciblage des composants de la réponse aux dommages de l'ADN (DDR) est devenu une cible thérapeutique attrayante pour le traitement du cancer. Nous avons cherché à savoir si le ciblage de la DDR, et plus particulièrement de la protéine ATR, pouvait offrir des opportunités thérapeutiques pour le CHC à haut stress de réplication (SR).

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Une cohorte de patients atteints de CHC (N=307) a été sélectionnée à partir de l'ensemble de données TCGA et classée en deux groupes en fonction des signatures de SR élevées et faibles. Des modèles murins précliniques de CHC récapitulant le CHC humain ont été utilisés (GEMMs mosaïques non germinales générées par livraison hydrodynamique de plasmides d'ADN). La délétion hépatique d'ATR (ATRKO ou ROSA26 (contrôle)) a été réalisée par un AAV-CRISPR/Cas9. La croissance tumorale a été surveillée par échographie. La prolifération cellulaire, l'apoptose et la tumorigénèse ont été étudiées par des analyses cellulaires et moléculaires. Le séquençage du transcriptome entier (RNA-Seq) a été réalisé pour étudier l'impact du ciblage d'ATR dans le CHC murin soumis à un SR élevé.

Résultats : Les analyses Kaplan-Meier de la base de données TCGA ont révélé que les patients atteints de CHC présentant une signature de SR élevé avaient une survie globale et une survie spécifique à la maladie inférieures à celles des patients atteints de CHC présentant une signature RS faible. Dans les modèles de souris GEMMS (n=11), les données scRNAseq ont été utilisées pour identifier deux modèles de CHC : un High Replication Stress (HRS-HCC : MYC,sg-p53) et un Low Replication Stress (LRS-HCC : MYC,sg-Pten). Il est intéressant de noter que l'inhibition de la protéine ATR entraîne une diminution de l'incidence tumorale uniquement dans le groupe HRS-HCC. Nous avons observé que dans le groupe HRS-HCC, la suppression d'ATR a un impact sur : (1) l'incidence tumorale 4 semaines après l'IDH ; (2) la taille des tumeurs ainsi que le nombre de tumeurs/souris. De plus, la prolifération hépatocytaire était réduite dans les tissus hépatiques paranéoplasiques ATRKO par rapport aux tissus hépatiques paranéoplasiques ROSA26. En revanche, l'apoptose était plus prononcée (Caspase-3 clivée /Caspase-9 clivée). Pour aller plus loin, des analyses RNA-Seq ont été réalisées sur des tissus paranéoplasiques et tumoraux (modèles ATRKO/ROSA26 High RS GEMMS), les analyses sont en cours.

Conclusion : Nos résultats montrent que la suppression d'ATR dans le modèle murin de CHC à SR élevé peut retarder le développement de la tumeur. D'autres travaux permettront de déterminer si le ciblage de la protéine ATR pourrait être une option potentielle pour le traitement du CHC à haut stress de réplication chez l'homme.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_06

La survenue d'une décompensation hépatique sous traitement par Atezolizumab-Bevacizumab pour carcinome hépatocellulaire est fréquente et impacte le pronostic indépendamment de la réponse tumorale.

L. Bruges, L. Ntandja Wandji, E. Lemaitre, G. Lassailly, V. Canva, S. Cattan, S. Dharancy, P. Mathurin, A. Louvet, M. Ningarhari (Lille)*

Introduction : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) survient dans plus de 95% des cas sur une maladie hépatique chronique sous-jacente. L'incidence, le type et le rôle pronostique des décompensations hépatiques sous traitement par atezolizumab-bevacizumab (A/B) ont été peu évalués.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Etude monocentrique rétrospective en centre tertiaire, incluant les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée Child A, OMS 0-1, traités par A/B pour CHC avancé entre le 01/07/2020 et le 31/12/2022. La survenue d'une décompensation hépatique (DH) (définie par ascite et/ou ictère clinique et/ou encéphalopathie hépatique et/ou rupture de varices œsophagiennes-RVO) a été observée jusqu'à 28 jours après dernière perfusion d'A/B ou décès ou date de point (30/04/2023). L'impact de la DH sur la survie globale et les facteurs associés à une DH ont été analysés par modèle de Cox.

Résultats : Cent-cinquante et un patients (cirrhose 71%, liée à l'alcool 65% dont 74% sevrée, plaquettes médiane 168 G/l (IQR 110-250), TP 84% (76-93), bilirubine 14 μ mol/l (9-19), albumine 37 g/l (33-42), BCLC-C 64%, thrombose vp3-4 15%) ont été inclus. La survie globale médiane était de 17 mois (IC95 13,9-21,2), avec temps médian sous A/B de 7,2 mois (IQR 4,1-11,8). 42 patients (28%) ont présenté une DH (dont ascite isolée n=23, RVO n=6), dans un délai médian de 4,1 mois (IQR 1,6-7,3) après 1^e cure. La survie médiane après DH était de 5,9 mois (IC95 3,1-9,3). La survenue d'une DH était associée à une diminution de la survie globale en analyse uni- (p=0,01) puis multivariée (HR 1,88 ; IC95 1,06-3,33 ; p=0,03), indépendamment du grade ALBI à baseline et de la réponse radiologique RECIST 1.1. En analyse univariée, un diabète (p=0,04), le taux de plaquettes (p=0,01), un grade ALBI>1 (p<0,001), des varices de grade 1 (p=0,01) ou 2-3 (p<0,001), une réponse selon RECIST 1.1 (p=0,02) étaient associés au risque de DH. En analyse multivariée, des VO de grade 2-3 (HR 1,9 ; IC95 1,2-3 ; p=0,004), un grade ALBI >1 (HR 2,4 ; IC95 1,1 ; p=0,03) restaient associés de manière indépendante au risque de DH, et une tendance à un risque diminué en cas de réponse RECIST1.1 (HR 0,42 ; IC95 0,2-1 ; p=0,06).

Conclusion : La survenue d'une DH (le plus souvent sous forme d'ascite isolée, peu fréquemment une RVO) concerne près d'1 patient sous A/B sur 3, et grève le pronostic indépendamment de la réponse tumorale. Des VO grade 2-3 et le grade ALBI sont associés à la survenue d'une DH, tandis que l'obtention d'une réponse tumorale pourrait réduire ce risque.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_07

Épidémiologie et pronostic des maladies auto-immunes du foie en France

C. Corpechot*, P. Hornus, M. Cals, P. Rinder, T. Marcille, A. Malek, K. Ben Belkacem, F. Gaouar, PA. Corret, P. Squarizoni, PA. Soret, S. Lemoine, O. Chazouillères, A. Leburgue (Paris)

Introduction : Les hépatites auto-immunes (HAI), la cholangite biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP) sont les principales maladies auto-immunes du foie (MAIF). Leur prévalence, leur incidence et leur pronostic en France sont mal connus, souvent biaisés par des données issues de centres tertiaires. Notre but a été d'évaluer de manière non biaisée l'épidémiologie et le pronostic des MAIF en France.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Étude observationnelle longitudinale rétrospective réalisée à partir du Système National des Données de Santé (SNDS) français entre 2009 et 2019. Identification des patients CBP et HAI à partir des enregistrements d'affection de longue durée (ALD) ou d'hospitalisation (Hosp.) liés aux codes CIM-10 spécifiques. Identification des patients CSP à l'aide d'un critère composite associant 1) ALD ou Hosp. avec le code «cholangite», 2) ALD ou Hosp. pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin OU imagerie hépato-biliaire itérative, 3) traitement par acide ursodésoxycholique. Les patients détectés avant ou après la période d'étude et ceux ayant eu une greffe du foie avant inclusion ont été exclus. Prévalence, incidence et rapport de mortalité standardisé (intervalle confiance 95%) ont été calculés.

Résultats : Les patients HAI, CBP et CSP identifiés au cours de la période d'étude à l'aide de la méthode sus-citée étaient au nombre respectif de 12 616 (adultes: 93%, enfants: 7%; âge moyen: 54 ± 21 ans; sexe-ratio: 0,37), 14 124 (adultes: 98%, enfants: 2%; âge moyen: 62 ± 18 ans; sexe-ratio: 0,34), et 3 515 (adultes: 89%, enfants: 11%; âge moyen: 44 ± 21 ans; sexe-ratio: 1,01). La prévalence des 3 maladies était respectivement de 18,2, 21,7, et 5,2 pour 100 000 habitants. Cette prévalence variait sur le territoire métropolitain avec une autocorrélation spatiale significative pour HAI (indice de Moran [IM] testant l'hypothèse nulle d'une distribution aléatoire: 0,28; $p < 0,001$) et CBP (IM: 0,30; $p < 0,001$) mais pas pour CSP malgré une tendance (IM: 0,11; $p = 0,06$). Sur la période d'étude, l'incidence des cas d'HAI augmentait de manière significative (adultes $r = 0,030$; $p < 0,01$; enfants $r = 0,025$; $p < 0,01$) alors que celles des CBP (adultes $r = -0,024$; $p = 0,04$; enfants $r = -0,01$; $p < 0,01$) et CSP (adultes $r = -0,02$; $p < 0,01$; enfants $r = 0,00$; $p = 0,68$) diminuaient parallèlement. Les rapports de mortalité standardisés (IC 95%) à 10 ans en population adulte étaient de 1,80 (1,68 – 1,94) pour HAI, 1,74 (1,66 – 1,83) pour CBP et 2,59 (2,30 – 2,91) pour CSP.

Conclusion : Cette étude basée sur la population générale établit pour la première fois les bases épidémiologiques non biaisées des MAIF en France. Elle indique une répartition spatiale non aléatoire des cas d'HAI et de CBP, une augmentation des cas d'HAI, une diminution des cas de CBP et de CSP, et la persistance pour ces 3 maladies d'une surmortalité malgré les progrès thérapeutiques des dernières décennies.

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

Remerciements : Nous remercions la filière de santé maladies rares FILFOIE pour son soutien financier.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_08

Signature transcriptomique unicellulaire des lymphocytes T CD4 spécifiques de trois auto-antigènes hépatique dans les maladies auto-immunes du foie

C. Dong, L. Gil, P. Gavlovsky, A. Lohse, J. Gournay, S. Conchon, P. Milpied, A. Renand* (Marseille, Nantes, Hamburg)

Introduction : Décrypter la signature transcriptomique des lymphocytes T CD4 (LT4) spécifiques d'un auto-antigène est important pour comprendre les maladies auto-immunes du foie. Cependant, on ne sait pas si cette signature est conservée parmi les multiples réactivités aux auto-antigènes. Pour répondre à cette question, nous avons isolé des LT4 spécifiques de trois auto-antigènes hépatiques distincts dans le sang de patients atteints d'une hépatite auto-immune (HAI) ou d'une cholangite biliaire primitive (CBP).

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Après une courte réactivation ex vivo, les LT4 spécifiques des antigènes SLA, CYP2D6 et PDCE2 ont été isolées dans le sang de 7 patients HAI (type I) avec des auto-anticorps anti-SLA, 3 patients HAI (type II) avec des auto-anticorps anti-LKM1 (ciblant CYP2D6) et 6 patients CBP avec des auto-anticorps anti-mitochondries de type 2 (ciblant PDCE2). Des LT4 spécifiques de MP65 (mannoprotéine MP65 de *Candida albicans*), de MP1 (protéine matricielle H1N1) et de Spike (SARS-Cov2) ont également été isolées chez les mêmes patients. Ces cellules ont été analysées par l'approche FACS-based 5-prime end single-cell RNA-sequencing (FB5P-seq) pour une analyse intégrative du transcriptome et du répertoire des récepteurs d'antigènes (TCR).

Résultats : Sur la base des résultats de scRNA-seq, nous avons reconstruit les séquences TCR (chaînes TCR α et/ou TCR β) dans 2 053 cellules. Pour chaque réactivité antigénique, plus de 50 % des LT4 spécifiques faisaient partie des clonotypes prédominants, ce qui est cohérent avec l'expansion clonale spécifique de l'antigène in vivo. L'analyse des profils d'expression génique a révélé des signatures transcriptomiques distinctes entre les trois spécificités des antigènes du non-soi : Les LT4 spécifiques de MP65 sont caractérisées par l'expression de IL22 et IL17 (signature de type Th17), les LT4 spécifiques de MP1 par IFNG et CCL5 (signature de type Th1), et les LT4 spécifiques de Spike par TNFRSF4 et IL13 (signature de type Th2). En revanche, les trois réactivités aux auto-antigènes hépatiques tendent à se regrouper et présentent une signature transcriptomique conservée caractérisée par l'expression de TIGIT, CTLA4 et CXCL13.

Conclusion : Nos résultats révèlent que les LT4 auto-réactifs ont une signature transcriptomique conservée spécifique du tissu cible, distincte de celle des LT4 spécifiques d'antigènes du non-soi, du moins chez les patients atteints d'une maladie auto-immune du foie. Ces résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour un traitement généralisé ciblant les LT4 auto-réactifs spécifiques d'antigènes hépatiques.

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

Remerciements : Les auteurs remercient les différentes équipes du réseau HEPATIMGO qui ont contribué activement au recrutement des patients.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_09

Signification pronostique de la variation de la mesure de la dureté du foie au cours du temps chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive

L. Lam, F. Carrat, P. Soret, S. Lemoine, B. Hansen, G. Hirschfield, A. Gulamhusein, A. J. Montano-Loza, E. Lytvyak, A. Pares, I. Olivas, J. E. Eaton, K. T. Osman, C. Schramm, M. Sebode, A. W. Lohse, G. Dalekos, N. Gatselis, F. Nevens, N. Cazzagon, A. Zago, F. Paolo Russo, N. Abbas, P. Trivedi, D. Thorburn, F. Saffioti, L. Barkai, D. Roccarina, V. Calvaruso, A. Fichera, A. Delamarre, N. Sobenko, A. Maria Villamil, E. Medina-Morales, A. Bonder, V. Patwardhan, C. Rigamonti, M. Carbone, P. Invernizzi, L. Cristofori, A. van der Meer, R. de Veer, E. Zigmond, E. Yehezkel, A. E. Kremer, A. Deibel, T. Bruns, K. Große, A. Wetten, J. Katharine Dyson, D. Jones, J. Dumortier, G. Pageaux, V. de Lédinghen, O. Chazouillères, C. Corpechot* (Paris, Rotterdam, Toronto, Edmonton, Barcelone, Rochester, Hambourg, Larissa, Louvain, Padoue, Birmingham, Londres, Palerme, Pessac, Buenos Aires, Boston, Novare, Monza, Tel-Aviv, Zurich, Aix-la-Chapelle, Newcastle, Lyon, Montpellier)

Introduction : La valeur pronostique ponctuelle de la dureté du foie (DF) mesurée par FibroScan chez les patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) est bien établie. En revanche, la signification pronostique de la variation dans le temps de la DF dans cette maladie est encore mal connue. Notre objectif a été d'évaluer dans une très grande cohorte de patients atteints de CBP le risque d'événements cliniques graves associé aux variations temporelles de la DF mesurée par FibroScan.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Etude de cohorte rétrospective internationale (24 centres, 13 pays) de patients atteints de CBP suivis par FibroScan®. Critères d'exclusion: suivi 30%) n'étaient pas prises en compte. Une DF ≥ 10 kPa définissait une maladie avancée. La réponse à l'AUDC était définie par les critères de Paris-2. Le critère de jugement principal était le temps de survenue du décès, de la transplantation hépatique ou des complications liées au foie. Un modèle conjoint, ajusté sur l'âge et le sexe, a été utilisé pour évaluer l'association entre les variations de la DF dans le temps et le critère de jugement principal.

Résultats : Un total de 4408 mesures de DF réalisées chez 2244 patients (femmes 90,8 %; âge moyen 58,4 ans; maladie avancée 25,4 %; durée moyenne d'AUDC 5,9 ans) a été analysé. Au total, 217 événements cliniques graves sont survenus sur une période de 10122,3 années-patients (incidence, 21,4 pour 1000 années-patients). Toute augmentation de la DF était associée à un risque accru d'événement clinique grave (cf. Figure 1) avec un rapport de risque moyen pour une augmentation de 10 %/an de la DF de 1,47 (intervalle de confiance à 95 %: 1,40 - 1,55, $p < 0,001$). Cette association était reproductible quels que soient les catégories d'âge (≤ 45 ans ; > 45 ans) et de DF (< 8 kPa ; > 8 kPa & ≤ 15 kPa ; ≥ 15 kPa) au départ. Inversement, la progression de la DF était significativement plus élevée chez les patients ayant eu un événement clinique grave que chez ceux n'en ayant pas eu ($p < 0,05$). Aucune association entre la progression de la DF et ses valeurs de départ n'était retrouvée, sauf chez les patients les plus jeunes (≤ 45 ans; $p < 0,05$) et ceux ayant une réponse insuffisante à l'AUDC ($p < 0,01$). Une cartographie du risque d'événement clinique grave à 10 ans en fonction de la DF de départ et du pourcentage de variation annuel de la DF au cours du temps a été établie (Figure 2).

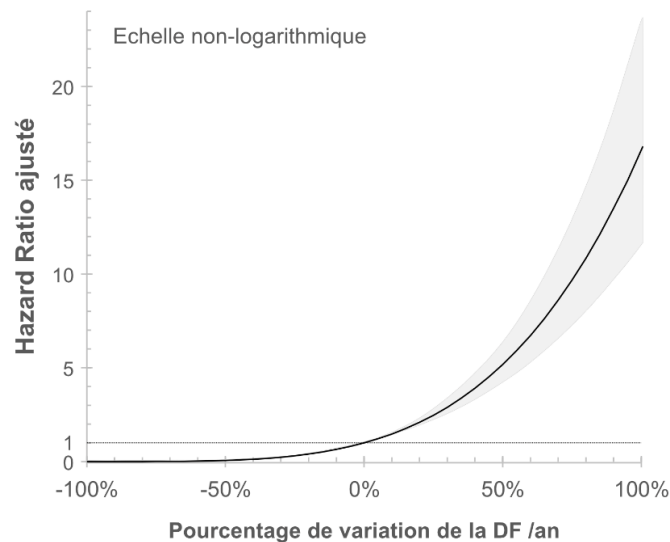
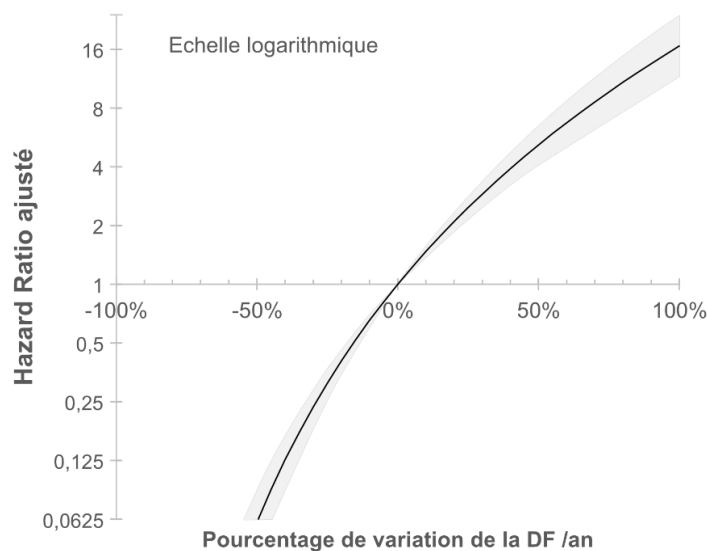
Conclusion : Chez les patients atteints de CBP traités par AUDC, la progression de la DF dans le temps est associée à un surrisque d'événement clinique grave, indépendamment de l'âge et de la DF de départ. La progression de la DF ne dépend de la DF initiale que chez les patients les plus jeunes et ceux ayant une réponse à l'AUDC insuffisante. La variation de la DF pourrait être un critère de jugement thérapeutique.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Remerciements : Nous remercions le Global PBC Study Group et l'ERN Rare-Liver PBC Study Group.



Probabilité d'événement clinique grave à 10 ans

DF de départ		5 kPa	6 kPa	7 kPa	8 kPa	9 kPa	10 kPa	11 kPa	12 kPa	13 kPa	14 kPa
Pourcentage de variation annuel de la DF	-80%	0.0%	0.0%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
	-70%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	0.3%	0.3%
	-60%	0.4%	0.4%	0.5%	0.5%	0.5%	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%	0.7%
	-50%	0.9%	0.9%	1.0%	1.0%	1.1%	1.1%	1.2%	1.2%	1.3%	1.3%
	-40%	1.5%	1.6%	1.7%	1.8%	2.0%	2.1%	2.2%	2.2%	2.3%	2.4%
	-30%	2.5%	2.7%	2.9%	3.0%	3.2%	3.3%	3.5%	3.6%	3.8%	3.9%
	-20%	3.8%	4.1%	4.4%	4.6%	4.9%	5.2%	5.4%	5.6%	5.8%	6.0%
	-10%	5.5%	6.0%	6.4%	6.7%	7.0%	7.3%	7.7%	8.0%	8.2%	8.5%
	0%	7.5%	8.1%	8.7%	9.2%	9.6%	10.0%	10.3%	10.7%	11.1%	11.4%
	10%	10.0%	10.8%	11.5%	12.1%	12.5%	13.1%	13.6%	14.2%	14.7%	15.2%
	20%	12.6%	13.8%	14.7%	15.5%	16.4%	17.0%	17.6%	18.3%	18.9%	19.4%
	30%	16.1%	17.3%	18.7%	19.7%	20.6%	21.2%	22.0%	22.7%	23.4%	24.1%
	40%	19.8%	21.2%	22.5%	23.7%	24.9%	25.9%	26.8%	27.6%	28.4%	29.2%
	50%	23.8%	25.6%	27.1%	28.4%	29.6%	30.7%	31.7%	32.6%	33.5%	34.3%
	60%	28.2%	30.1%	31.7%	33.1%	34.4%	35.7%	37.0%	38.2%	39.3%	40.3%
	70%	32.6%	34.6%	36.6%	38.5%	40.1%	41.5%	43.2%	44.2%	45.4%	46.5%
	80%	37.5%	40.0%	42.1%	44.0%	45.8%	47.3%	49.0%	50.4%	51.6%	52.8%



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_12

La diminution de l'ARN-VHD de moins de 1 log après 6 mois de monothérapie par Bulévirtide 2 mg est un facteur prédictif de mauvaise réponse à long terme

V. De Lédighen*, E. Bardou-Jacquet, S. Métivier, N. Ganne-Carrié, V. Loustaud-Ratti, MN. Hilleret, L. Alric, A. Minello, T. Asselah, D. Roulot, I. Fouchard, S. Pol, B. Roche, V. Canva, X. Causse, J. Foucher (Rennes, Toulouse, Avicenne, Limoges, Grenoble, Dijon, Clichy, Angers, Paris, Villejuif, Lille, Orléans, Bordeaux, Pessac)

Introduction : Une baisse significative de l'ARN-VHD a été observée chez les patients HBV/HDV ayant reçu 48 semaines de Bulévirtide (BLV) en monothérapie ou en association avec le PEG-interféron (PEG-IFN). Cependant, à l'heure actuelle, aucun facteur prédictif de mauvaise réponse au BLV n'a été montré. L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'efficacité du BLV 2mg avec ou sans PEG-IFN chez les patients ayant une mauvaise réponse virologique précoce dans le programme d'accès précoce au traitement par BLV.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : 103 patients (hommes 67,8%, âge moyen 42 ans, cirrhose 47%, ARN-VHD médian 6,52 log₁₀ IU/mL) avec une infection chronique par la VHD, traités dans le cadre de l'ATU, ont été inclus dans cette analyse. Les patients ont reçu au moins 6 mois de BLV 2mg seul ou en combinaison avec PEG-IFNα une fois par semaine selon le choix du médecin. Une faible réponse a été définie comme une baisse de l'ARN-VHD inférieure à 1 ou 2 log₁₀ UI/mL à M3 ou M6. L'évaluation à M12 et M18 n'a été réalisée que chez les patients qui ont poursuivi le traitement respectivement pendant 12 et 18 mois.

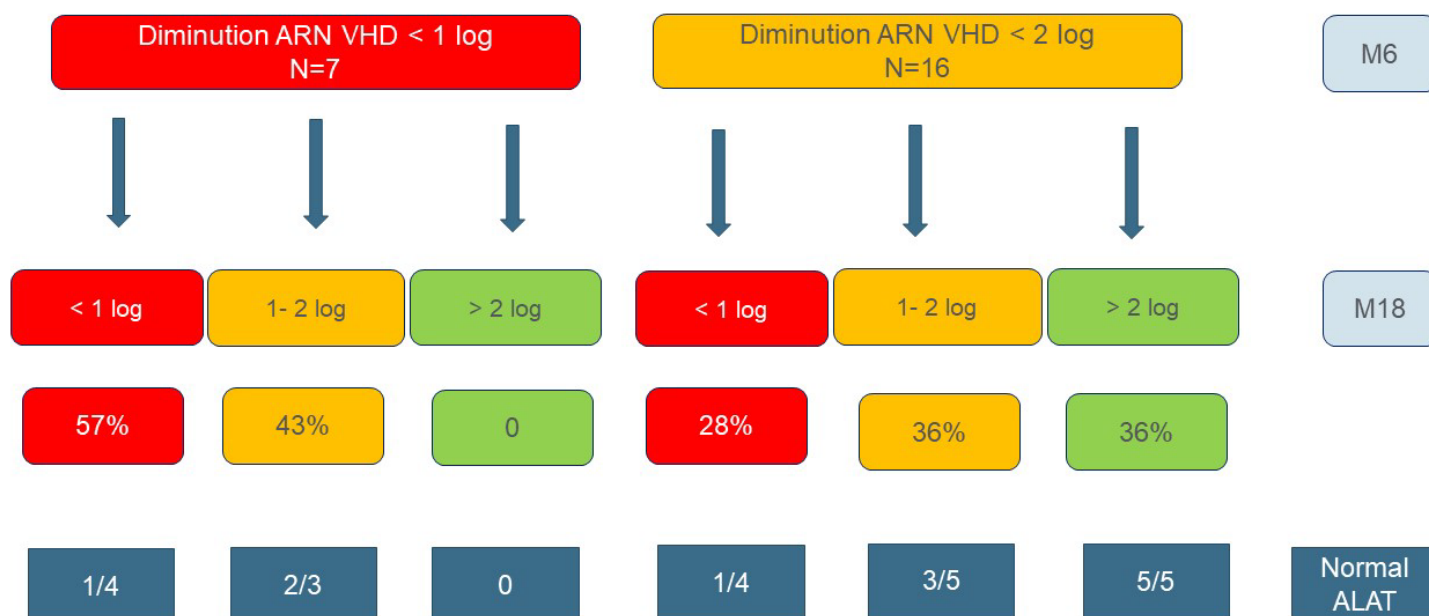
Résultats : Par rapport aux valeurs initiales, les taux médians d'ARN du VHD (log₁₀ UI/mL) et les taux médians d'ALAT (UI/L) ont diminué au fil du temps respectivement : M3 -1,33 et -27, M6 -3,48 et -29, et M12 -3,83 et -33. Groupe BLV monothérapie (N=57). Parmi les 21 patients ayant une baisse de l'ARN-VHD < 1 log à M3, 8/21 (38 %), 2/21 (9,5 %) et 11/21 (52,4 %) avaient respectivement une baisse de l'ARN-VHD < 1 log, entre 1 et 2 log, et > 2 log à M6. Chez les 7 patients qui avaient un ARN-VHD < 1 log à M6, une baisse de l'ARN-VHD < 1 log, entre 1 et 2 log, et > 2 log à M18 a été observée respectivement chez 57 %, 43 % et 0 % des patients. Chez ces patients, un taux d'ALAT normal à M18 a été observé chez respectivement 1/4, 2/3 et 0 patients. Groupe BLV + PEG-IFN (N=46). A M3, seuls 4/46 des patients avaient une baisse de l'ARN-VHD < 1 log. Parmi les 5 patients dont la baisse de l'ARN-VHD était < 2 log à M6, 3/5 (60 %) avaient une baisse < 2 log à M18. Figure: Algorithme de la réponse virologique en fonction de la réponse virologique précoce

Conclusion : Chez les patients recevant une monothérapie par BLV, nous avons pu définir un sous-groupe de mauvais répondeurs avec une faible probabilité de réponse virologique. Les données de cette étude suggèrent que la monothérapie par BLV devrait être arrêtée et qu'une autre stratégie devrait être proposée chez les patients dont la baisse de l'ARN-VHD est < 1 log à M6.

Déclaration de conflit d'intérêt : Gilead



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_13

Est-il utile d'ajouter du PEG-IFN chez les patients mauvais répondeurs au Bulévirtide 2 mg ? Résultats du programme multicentrique français d'accès précoce

MN. Hilleret, S. Métivier, L. D'Alteroche, C. Stern, X. Causse, S. Si Ahmed, E. Billaud, J. Foucher, V. De Lédighen*
(Grenoble, Toulouse, Tours, Clichy, Orléans, Marseille, Nantes, Bordeaux, Pessac)

Introduction : Une diminution significative de l'ARN du VHD a été observée chez les patients VHB/VHD qui ont reçu 48 semaines de Bulévirtide (BLV) en monothérapie. Cependant, certains patients sont de mauvais répondeurs virologiques. Aucune donnée n'est disponible sur l'intérêt de l'ajout du PEG-IFN chez les mauvais répondeurs à 2 mg de BLV. L'objectif de cette analyse était d'évaluer l'efficacité l'adjonction du PEG-IFN chez les patients mauvais répondeurs au BLV 2 mg.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : 11 patients (hommes 63,7%, âge moyen 37 ans, cirrhose 27,3%, ARN-VHD médian à l'inclusion (jour 0 BLV) 6,81 log₁₀ IU/mL, après une durée médiane de traitement par BLV 2 mg de 6 (extrêmes : 3-12) mois, avec une infection VHB/VHD chronique, avec une cirrhose compensée/fibrose sévère ou une fibrose modérée, ont été inclus dans cette étude. Les patients ont reçu 2 mg de BLV par jour par voie sous-cutanée en association avec le PEG-IFNα une fois par semaine par voie sous-cutanée (90 à 180 µg).

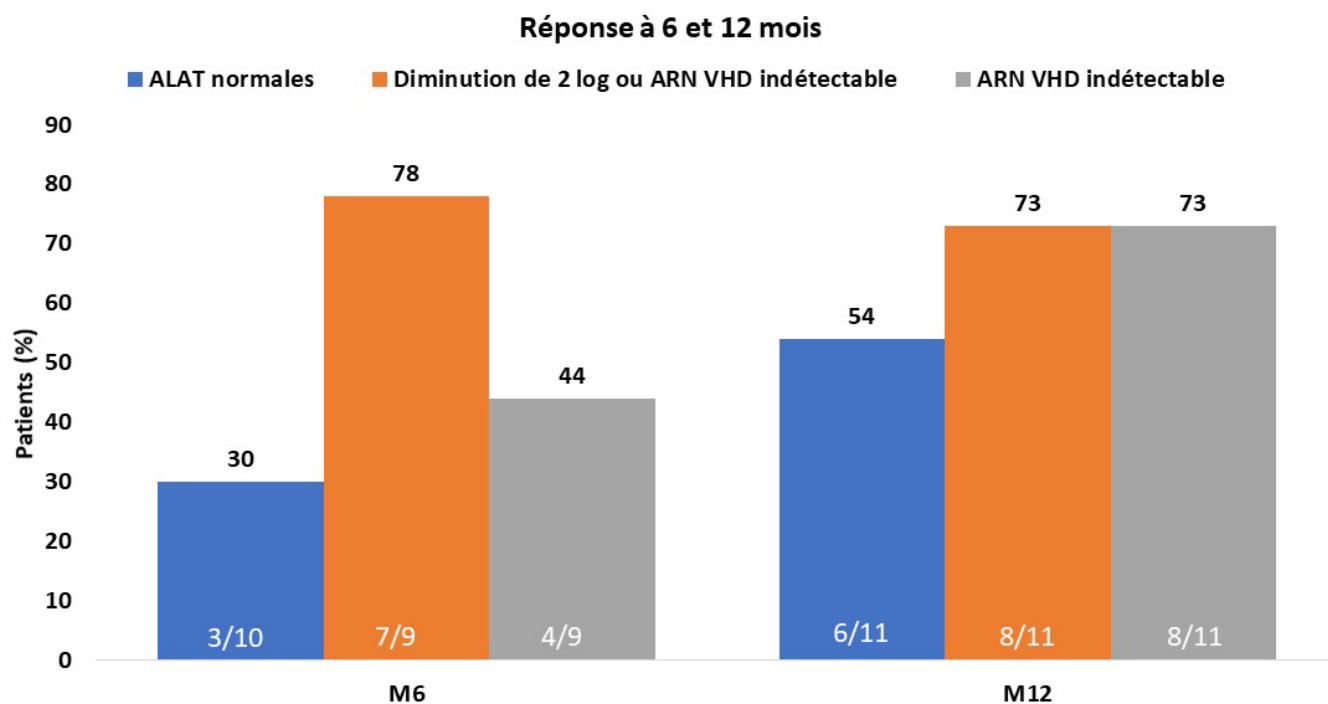
Résultats : Aucun effet indésirable spécifique n'a été signalé. Au jour 0 de l'adjonction du PEG-IFN, l'ARN du VHD médian était de 5,21 log₁₀ UI/ml et le taux médian d'ALAT de 46 UI/L (4/10 patients avaient un taux d'ALAT < 40 UI/L). La baisse médiane de l'ARN du VHD entre le jour 0 de BLV et le jour 0 du PEG-IFN était de -1,57 log₁₀ UI/ml (extrêmes : -2,49 - +1,2), 8/11 patients (72,7%) ayant une baisse < 2 log₁₀. Les principaux résultats (analyse par protocole) sont indiqués dans la figure. A M6 et M12, l'ARN-VHD médian était de 1,98 et 0 log₁₀ UI/ml. Tous les patients cirrhotiques avaient un ARN-VHD indétectable. Seuls trois patients (sans cirrhose) n'avaient pas un ARN-VHD indétectable après 12 mois de BLV + PEG-IFN. Parmi eux, un patient n'a reçu que 3 mois de PEG-IFN. Les deux autres patients ont eu une baisse de moins de 1 log₁₀ entre le jour 0 du BLV et le jour 0 du PEG-IFN.

Conclusion : Pour la 1ère fois, cette étude montre que l'administration hebdomadaire de PEG-IFN à des patients mauvais répondeurs au BLV 2 mg est efficace et bien tolérée. Plus de 2 patients sur 3 avaient un ARN-VHD indétectable après 12 mois de traitement combiné. Ces résultats préliminaires doivent être confirmés mais constituent une option encourageante pour les patients mauvais répondeurs au BLV 2 mg.

Déclaration de conflit d'intérêt : Gilead



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_10

Cholangites induites par les inhibiteurs de checkpoint immunitaires : les données de la pharmacovigilance française

L. Meunier*, P. Palassin, L. Hountondji, H. Jantzen, J.L. Faillie, P. Witkowski-Durand-Viel, A. Maria, S. Faure, X. Quantin (Montpellier, Brest)

Introduction : Les inhibiteurs de checkpoint immunitaires (ICI) ont une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique de nombreux cancers. De par leur mécanisme d'action, de nombreux effets secondaires immuno-médiés sont décrits en cours de traitement, notamment hépatique jusque dans 16% des cas (1). Parmi ces atteintes hépatiques, récemment ont été décrit des cholangites (2). Le but de cette étude était donc de décrire les cas de cholangites induites par ICI déclarés à la pharmacovigilance française.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Une requête dans la base de données de la pharmacovigilance française a été faite avec les termes « cholangite », « cholangite sclérosante », « cholangite immuno-médiée ». Le profil des hépatites a été classés en cytolytique, cholestatique ou mixte selon le ratio R (ALT/ PAL). La classification CTCAE a été utilisée pour évaluer la sévérité.

Résultats : L'extraction a permis d'identifier 80 cas de cholangite en lien avec un traitement d'ICI, 27 cas ont été exclus pour manque de données et 5 pour des diagnostics différentiels (angiocholite lithiasique, compression tumorale, cholangite sclérosante primitive ou cholangite biliaire primitive au stade de cirrhose). Au total, 48 cas ont pu être analysés, l'âge moyen des patients était de 64.2 ans (IC 95% : 60,2-68,1), avec une répartition homme/femme identique. Les 2 cancers principaux étaient poumon (n=29) et mélanome (n=13). Tous les patients étaient traités par anti PD(L)-1 en monothérapie (n=39), ou associé à une chimiothérapie (n=7) ou un anti CTLA-4 (n=2). Le délai moyen d'apparition de la cholangite était de 242,9 jours (IC95% 183,0-302,7) avec un nombre moyen de cure de 13,5 (IC95% 8,4-18,5). Le profil était cholestatique ou mixte pour tous les patients et de grade ≤ 3 dans 83% des cas. 23 patients ont eu une biopsie hépatique avec une atteinte microscopique des voies biliaires chez 19 patients. A l'imagerie, 22 patients avaient des signes de cholangite et 18 une dilatation des voies biliaires. La moitié des patients ont eu des corticoïdes et 12 de l'AUDC dont 3 en association aux corticoïdes. Pour 6 patients l'ICI a été réintroduit avec une récurrence pour 4 patients.

Conclusion : Les cholangites induites par ICI sont rares mais probablement sous diagnostiquées. L'atteinte peut être micro ou macroscopique. Un anti PD(L)-1 est toujours impliqué seul ou en association. Le délai de survenu est plus long que celui habituellement décrit dans les atteintes hépatiques des ICI et la présentation biologique n'est jamais cytolytique.

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

Remerciements : CRPV de Montpellier et tous les centres de pharmacovigilance français

Références :

1. De Martin E, Michot JM, Rosmorduc O, Guettier C, Samuel D. Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors. JHEP Rep Innov Hepatol. 2020 Dec;2(6):100170.
2. Pi B, Wang J, Tong Y, Yang Q, Lv F, Yu Y. Immune-related cholangitis induced by immune checkpoint inhibitors: a systematic review of clinical features and management. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021 Sep 1;



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_11

Syndrome LPAC: première description clinique de la cohorte nationale RaDiCo-COLPAC

C. Corpechot, C. Bureau, C. Silvain, A. Heurgué, N. Ganne-Carrié, C. Costentin, A. Louvet, L. Alric, M. Picon, C. Decoster, O. Gorla, P. Potier, D. Labarrière, D. Zanditenas, A. Payancé, A. Minello, I. Rosa, E. Maillard, A. Baron, J. Duclos-Vallée, F. Habersetzer, I. Ollivier-Hourmand, V. de Lédinghen, D. Erard, S. Lemoine, P. Soret, K. Ben Belkacem, O. Chazouillères, L. Haddache, N. Boutarfa, I. Nasri, L. Plouvier, O. Amblard, S. Guéguen (Paris, Toulouse, Poitiers, Reims, Bobigny, Grenoble, Lille, Aix-en-Provence, Rouen, Orléans, Bry-sur-Marne, Clichy, Dijon, Créteil, Annecy, Evry, Villejuif, Strasbourg, Caen, Pessac, Lyon)*

Introduction : Le syndrome Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis (LPAC) est une forme rare de lithiase biliaire du sujet jeune. Sa description provient principalement de quelques rares centres spécialisés [1, 2]. Son diagnostic et sa prise en charge ne sont pas encore standardisés. A ce jour, il n'existe aucune étude multicentrique de grande envergure. Nous décrivons ici pour la première fois la cohorte nationale RaDiCo-COLPAC dont un des objectifs est l'étude de l'hétérogénéité clinique de cette maladie.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte prospective du programme RaDiCo, promue par l'Inserm et financée par l'ANR dans le cadre du Plan d'Investissement d'Avenir. Cette étude est menée dans 22 centres, dont 18 actifs. Deux types de patients sont inclus : 1) ceux qui ont présenté au moins 2 des critères diagnostiques suivants: âge aux premiers symptômes

Résultats : Sur 512 patients inclus, 399 (78%) l'ont été sur les critères usuels et 113 (22%) sur les critères étendus. Six centres ont inclus plus de 30 patients chacun et 9 plus de 10. Seuls les patients inclus sur les critères usuels sont décrits ici. Parmi eux, 270 (68%) ont actuellement des données exploitables, avec un % de données manquantes allant de 0 à 31. Leurs caractéristiques sont: sexe féminin 209 (77%), âge 27 ans (10 – 69) aux premiers symptômes, 29 ans (13 – 63) à la cholécystectomie, 35 ans (10 – 78) au diag. et 38 ans (18 – 80) à l'inclusion, IMC à l'inclusion 24,8 Kg.m⁻² (16,9 – 45,7), antécédent (ATCD) de cholécystectomie 213 (81%) au diag. et 226 (86%) à l'inclusion, ATCD de CPRE 47 (25%) au diag. et 76 (38%) à l'inclusion, ATCD de pancréatite aiguë 60 (23%) au diag. et 65 (25%) à l'inclusion, ATCD de cholécystite aiguë 67 (26%) au diag. et 78 (30%) à l'inclusion, ATCD d'angiocholite aiguë 41 (16%) au diag. et 49 (18%) à l'inclusion, signes radiologiques de lithiase intra-hépatique 109 (47%) au diag. et 159 (66%) à l'inclusion, ATCD familial au 1er degré de cholécystectomie 105 (45%), ATCD de cholestase gravidique à l'inclusion 55 (29%), ATCD familial de cancer primitif du foie 13 (6%), traitement par AUDC avant inclusion 206 (76%), dose 11,2 mg/kg/j (0,2 – 33,3).

Conclusion : Ces données préliminaires constituent la première description clinique au diagnostic et à l'inclusion de la plus grosse cohorte de patients atteints de syndrome LPAC jamais constituée à ce jour. Les données génétiques et longitudinales qui compléteront cette première description permettront à l'avenir de mieux caractériser cette maladie hépatique rare, sa prise en charge et son pronostic.

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

Remerciements : Nous remercions l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) pour leurs soutiens financiers. Nous remercions la filière de santé des maladies rares du foie (FILFOIE) pour son aide en moyens humains (Techniciens d'Etude Clinique - TEC), l'Association pour la Lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies Biliaires (ALBI) ainsi que l'ensemble des centres participants, leurs médecins et TEC, et bien entendu les patients et leurs familles.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Références :

1. Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120:1459-1467.
2. Dong C, Condat B, Picon-Coste M, Chretien Y, Potier P, Noblinski B, Arrive L, Hauuy MP, Barbu V, Maftouh A, Gaouar F, Ben Belkacem K, Housset C, Poupon R, Zanditenas D, Chazouillères O, Corpechot C. Low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: Prevalence, clinical features, and comorbidities. *JHEP Rep* 2021;3:100201.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_14

Baro-Delta: données d'observance et de persistance en vraie vie des patients traités par Bulevirtide 2mg à partir des données du SNDS

V. Loustaud-Ratti*, E. Gordien, H. Fontaine, E. Maugain, M. Lemaitre, C. Lacueille, E. Benabadji (Limoges, Bobigny, Boulogne Billancourt, Bordeaux)

Introduction : L'hépatite Delta est la plus sévère des hépatites virales chroniques. Le Bulevirtide 2mg (BLV) est le premier traitement à avoir obtenu une AMM dans cette indication le 31 juillet 2020. Le BLV a été mis à disposition en France dès septembre 2019 dans le cadre d'une ATU de cohorte. À partir des données du système national des données de santé (SNDS), nous avons constitué une cohorte rétrospective comprenant l'ensemble des patients traités par BLV entre septembre 2019 et décembre 2021.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Tous les patients pour lesquels au moins une délivrance de BLV a été identifiée dans le SNDS au cours de cette période ont été inclus. L'adhérence a été estimée par le Medical Possession Ratio (MPR) : nombre d'unités délivrées divisé par le nombre théorique. Un arrêt de traitement a été défini par l'absence de délivrance durant trois mois. Un arrêt définitif est un arrêt de plus de trois mois sans reprise du traitement ultérieure. La persistance correspond à la probabilité d'absence d'arrêt de traitement au cours du temps, estimée via la méthode de Kaplan Meier. Deux groupes de patients ont été comparés : ceux avec une initiation du traitement antérieure à l'AMM et ceux avec une initiation postérieure. La consommation de soins infirmiers et les co-médications ont également été analysées.

Résultats : 349 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 42,7 ans ($\pm$ 11.3 years), 70% des patients étaient de sexe masculin, 75% étaient bénéficiaires soit de la CMU-C, l'ACS ou l'AME, et 13% étaient coinfectés par le VIH. Contrairement aux recommandations, seuls 76% étaient traités par analogues nucléo(s)tidiques. 40% recevaient de l'interféron pendant une durée supérieure à 30 jours concomitamment au BLV. L'observance des patients était de 91% à 6 mois, 88% à 12 mois et 78% à 24 mois. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. Pour 19 patients, il y a eu une reprise du traitement après un arrêt de plus de 3 mois. En comptabilisant les reprises, la persistance à 18 mois était de 58%. Ce taux était de 52% pour le groupe ayant initié le BLV avant l'AMM alors qu'il était de 71% pour le groupe l'ayant initié après. En censurant les patients ayant repris le traitement après un premier arrêt, les taux de persistance à 18 mois étaient respectivement de 42% et 68%. La majorité des patients étaient autonomes pour la reconstitution et l'injection du traitement : au-delà du 15^e jour de traitement, 66% sollicitaient des soins infirmiers moins de 3 jours par mois. Par ailleurs, la part des patients peu autonomes diminue au-delà du 15^e jour en passant de 27% à 15%.

Conclusion : Cette étude rétrospective de la base SNDS menée sur l'ensemble des patients traités par BLV montre une observance satisfaisante à 24 mois avec une autonomisation rapide de ces patients malgré des conditions de précarité fréquentes. La persistance s'améliore chez les patients initiés plus tardivement reflétant peut-être un gain d'expérience des prescripteurs dans la prise en charge.

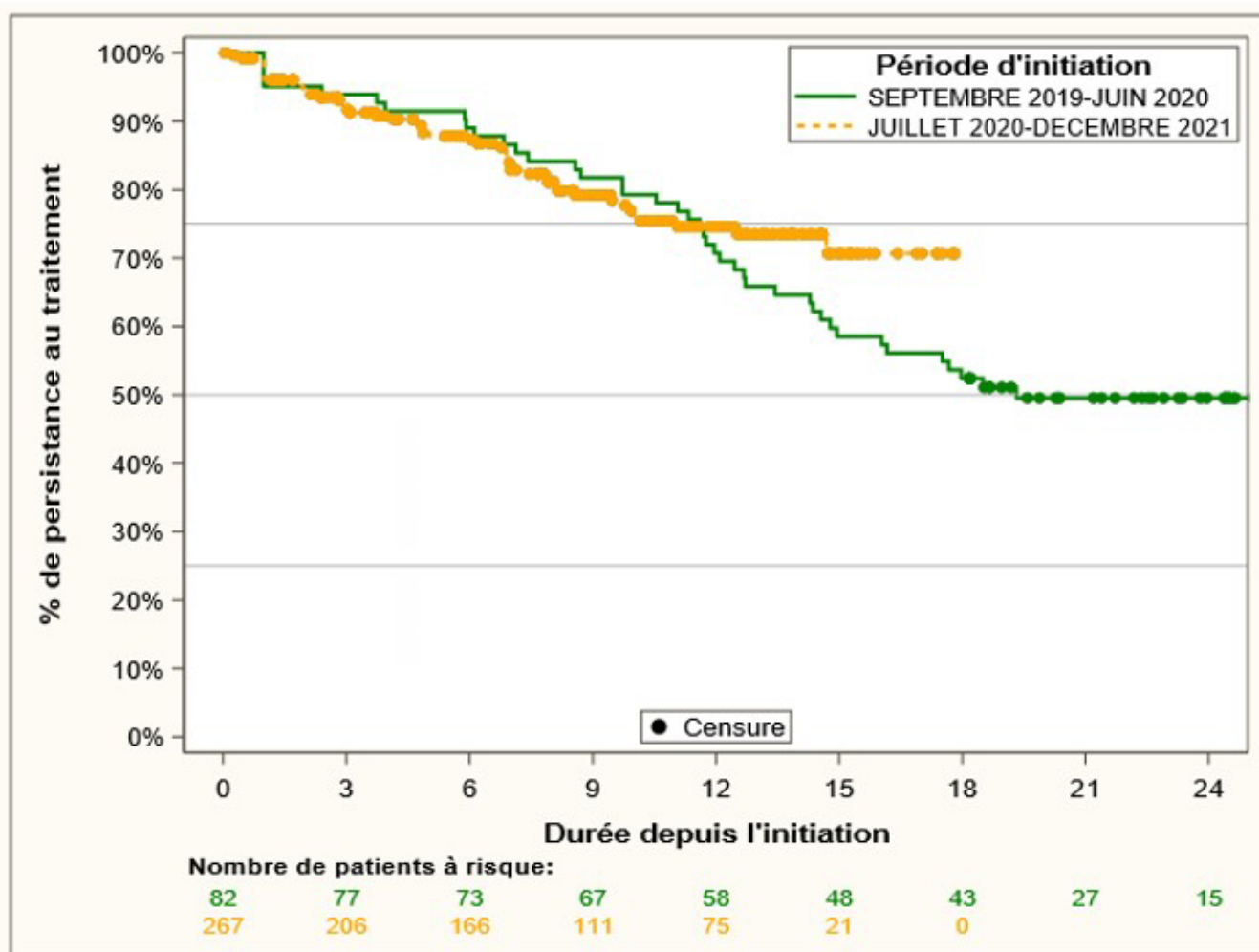
L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Remerciements : Cette étude a été financée par Gilead Sciences.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Tableau : Taux de persistance à 18 mois sans censure des arrêts supérieurs 3 mois suivi d'une reprise





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_15

Histoire naturelle de l'infection AgHBe négative dans la cohorte Française ANRS CO22 HEPATHER

L. Parlati, L. Alric, F. Zoulim, J. Boursier, T. Asselah, S. Pol, V. De Ledinghen, M. Bourlière, D. Thabut, X. Causse, N. Ganne, C. Jézéquel, F. Habersetzer, JP. Bronowicki, C. Lusivika Nzinga, C. Dorival (Paris, Toulouse, Lyon, Angers, Clichy, Bordeaux, Marseille, Orléans, Bobigny, Rennes, Strasbourg, Nancy)*

Introduction : L'histoire naturelle des patients atteints d'une infection chronique AgHBe négative (IC AgHBe-) reste peu définie pour ce qui concerne la perte de l'AgHBs, la nécessité d'un traitement et l'évolution de la maladie hépatique.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Nous avons conduit une étude multicentrique, nationale française, prospective, observationnelle (cohorte prospective nationale Française ANRS CO22 Hepather) entre le troisième trimestre 2012 et le quatrième trimestre 2015. Nous avons évalué l'histoire naturelle des patients atteints d'une IC AgHBe-.

Résultats : Parmi les 5174 patients AgHBs +, il y avait 1162 patients avec une IC AgHBe-. Le suivi médian était de 5,8 ans (IQR 4-7,2), l'âge médian était 41,9 ans (33,6-53,4); 50,4% étaient des hommes, 54,8% étaient africains. Le 95% des patients avaient une fibrose F0-F2, 5,2% avaient, dans le passé ou à l'inclusion, une consommation excessive d'alcool, 14,6% étaient obèses et 6% diabétiques. La perte de l'AgHBs a été observée chez 66 patients (5,6%) sans différence en fonction de l'ethnie. Au cours du suivi, 79 patients (7%) ont débuté un traitement par NUC. Parmi les 1 083 patients non traités, 18 (1,66%) sont décédés (dont un, avec une consommation d'alcool à risque et une obésité est décédé d'insuffisance hépatique terminale). Trois patients ont développé un CHC (dont 2 ayant d'autres comorbidités : surpoids, diabète et consommation d'alcool à risque). Parmi les 79 patients traités par NUC, 6 (7,6%) sont décédés (2 pour causes hépatiques, dont un avec une consommation d'alcool à risque et un CHC). Les incidences cumulées pour 1000 personnes-années de CHC, décompensation hépatique (DH), décès toutes causes (ACD) et pour causes hépatiques (LRD), sont montrées dans le tableau 1 et comparées à 2 698 patients ayant une hépatite chronique HBeAg - (HC HBeAg-) suivis dans la cohorte Hepather.

Conclusion : Dans cette large cohorte de patients avec une infection chronique AgHBe négative suivis pendant plus de 6 ans, 5,6 % ont perdu l'AgHBs et 93 % sont restés non traités avec une très faible incidence de complications, confirmant les recommandations actuelles de EASL et AASLD.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Tableau 1 : Incidences cumulées pour 1000 personnes-années de CHC, de décompensation hépatique (DH), de décès toutes causes (ACD) et pour causes hépatiques (LRD).

Événement	Population	Incidence per 1000 pa (IC 95%)	Rapport d'incidence (IC 95%)	p
CHC	IC AgHBe- non traités (n=1079)	0,5 (0,1-1,5)	1	
	IC AgHBe- traités (n=78)	2,0 (0,1-11,1)	3,8 (0,1-47,1)	0,322
	HC HBeAg- (N=2614)	2,9 (2,1-3,9)	5,4 (1,7-27,4)	<0,001
DH	IC AgHBe- non traités (n=1077)	0,2 (0,0-1,0)	1	
	IC AgHBe- traités (n=76)	0,0 (0,0-7,5)	0,0 (0,0-450,2)	0,920
	HC HBeAg- (N=2605)	1,1 (0,6-1,7)	6,1 (0,9-254,8)	0,036
ACD	IC AgHBe- non traités (n=1083)	3,1 (1,9-5,0)	1	
	IC AgHBe- traités (n=79)	11,8 (4,3-25,8)	3,8 (1,2-9,9)	0,013
	HC HBeAg- (N=2698)	9,5 (8,0-11,2)	3,0 (1,9-5,2)	<0,001
LRD	IC AgHBe- non traités (n=1083)	0,2 (0,0-1,0)	1	
	IC AgHBe- traités (n=79)	3,9 (0,5-14,2)	22,7(1,2-1338,9)	0,019
	HC HBeAg- (N=2698)	3,2 (2,3-4,2)	18,1 (3,1-731,2)	<0,001



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_16

Infection chronique au VHB : impact de la coinfection VHD et du traitement avec interféron sur la mortalité et les complications hépatiques dans la cohorte Française, multicentrique, prospective et observationnelle de l'ANRS CO22 HEPATHER

L. Parlati*, GP. Pageaux, S. Métivier, T. Decaens, G. Riachi, V. Leroy, V. Ozenne, JC. Duclos Vallée, I. Rosa, V. Loustaud-Ratti, P. Mathurin, J. Gournay, M. Gelu-Simeon, J. Bellet, J. Nicol, F. Carrat (Paris, Montpellier, Toulouse, Grenoble, Rouen, Créteil, Villejuif, Limoges, Lille, Nantes, Pointe À Pitre)

Introduction : La coinfection VHB-VHD est l'hépatite virale la plus sévère avec la morbidité et la mortalité les plus élevées. Les nouveaux traitements pour le VHD vont modifier l'histoire naturelle des patients coinfectés VHB-VHD. L'objectif de notre étude est d'évaluer le pronostic de patients avec coinfection VHB-VHD et l'impact du traitement par interféron (IFN) en termes de mortalité et de complications hépatiques.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Nous avons conduit une étude multicentrique, nationale française, prospective, observationnelle entre Aout 2012 et Avril 2023. L'incidence des complications hépatiques (décompensation de la cirrhose et survenue de CHC), de la transplantation hépatique et de la mortalité ont été analysées en fonction du statut VHD et de l'antécédent de traitement par IFN chez tous les patients de la cohorte avec un diagnostic d'infection chronique VHB. Les risques relatifs (RR) ont été calculés par une analyse multivariée.

Résultats : Parmi les 3958 patients avec AgHBs positif et une sérologie VHD disponible, 205 (5,2%) étaient VHD positifs. Le 66% des patients coinfectés VHB-VHD étaient des hommes avec un âge moyen de 43 (35-52) ans et 151 (73,6%) avaient été traités par IFN. Par rapport aux patients mono-infectés VHB, les patients avec coinfection VHB-VHD étaient plus jeunes (43 vs 45 ans, $p=0,01$), plus fréquemment africains (58% vs 43%, $p<0,0001$) et cirrhotiques (39% vs 13%, $p<0,0001$). Après un suivi médian de 5,9 (3,9-7,2) années, l'incidence de décès, transplantation hépatique, CHC et décompensation de cirrhose chez les patients coinfectés comparés aux patients mono-infectés était respectivement de 1,6 (0,9-2,5) vs 0,9 (0,8-1,1) /100pa ($p=0,04$), 1,1 (0,55-1,86) vs 0,12 (0,08-0,18) /100pa ($p<0,0001$), 1,7 (1,0-2,6) vs 0,6 (0,5-0,7) /100pa ($p=0,0002$), 1,36 (0,76-2,24) vs 0,23 (0,17-0,30) /100pa ($p<0,0001$). En analyse multivariée, la coinfection VHB-VHD (RR 2,7 ; 95%CI (1,55-4,70)), la cirrhose (RR 2,65 ; 95%CI (1,83-3,84)), un âge plus avancé (RR 1,06, 95%CI (1,05-1,08)) et le diabète (RR 1,56 ; 95%CI (1,02-2,40)) étaient significativement associés à la survenue de complication hépatique, de transplantation hépatique et de décès, tous confondus, sans aucun effet du traitement préalable par IFN (tableau 1).

Conclusion : La coinfection VHD augment de risque de complications hépatiques, de transplantation et de décès chez les patients VHB. Le traitement par interféron ne réduit pas significativement la morbi/mortalité de ces patients, mettant en évidence la nécessité de traitements plus efficaces dans cette population.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Tableau 1 : Analyse multivariée de la survenue de au moins une complication (complication hépatique, transplantation hépatique, décès)

	N° d'évènements/pa	Risque relatif	95% CI
VHD+ vs VHD-	18/965 vs 164/20594	2,70	1,55 – 4,70
VHD+ non traités vs VHD-	2/102 vs 164/20594	2,22	0,30 – 16,2
VHD+ traités par IFN vs VHD-	14/692 vs 164/20594	3,10	1,69 – 5,70
Cirrhose (oui vs non)	52/1701 vs 94/15809	2,65	1,83 – 3,84
Age		1,06	1,05 – 1,08
Homme (oui vs non)	132/14905 vs 50/6653	1,19	0,81 – 1,75
Ethnie			
Caucasienne	101/6908	1	
Africaine	39/9105	0,65	0,42 – 1,01
Asiatique	24/4133	0,76	0,46 – 1,27
Autre	15/1168	1,09	0,57 – 2,06
Analogues nucleos(t)idiques (oui vs non)	138/13394 vs 44/8164	1,00	0,68 – 1,46
Histoire de consommation d'alcool à risque (oui vs non)	33/2129 vs 149 /19427	1,48	0,95 – 2,31
Diabète (oui vs non)	38/1645 vs 144 /19914	1,56	1,02 – 2,40



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_17

Preuve d'une réponse durable au bepirovirsén chez les répondeurs de l'étude B-Clear: Premier rapport annuel B-Sure

L. Serfaty*, A. Gadano, T. Piratvisuth, Q. Xie, S. Corson, J. Dong, D. Theodore (Strasbourg, Buenos Aires, Songkhla, Shanghai, Glasgow, Durham)

Introduction : Bepirovirsén (BPV) est un oligonucléotide antisens évalué dans le traitement de l'infection chronique par le virus B (HCB). Dans B-Clear (NCT04449029) un sous-groupe de patients, traités ou non par analogue nucléos(t)idique (NUC), avaient une réponse en fin de traitement par BPV maintenue pendant 24 semaines de suivi sans nouveau traitement. Ces patients répondeurs dans B-Clear ont été suivis dans l'étude à long terme B-Sure (NCT04954859). Nous présentons ici les données à 1 an.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Seuls les répondeurs complets de B-Clear (AgHBs <0,05 UI/mL et ADN du VHB <limite inférieure de quantification) avec ou sans traitement NUC inclus dans B-Sure sont analysés ici. Les patients (pts) sans NUC ont été suivis au 3^{ème} et 6^{ème} mois, et tous les 6 mois pendant 36 mois après la fin de B-Clear. Les patients sous NUC éligibles, stoppaient les NUC 6 mois après la visite de fin d'étude B-Clear et étaient suivis de manière plus intensive. A chaque visite, les événements indésirables étaient enregistrés, un examen physique et des tests sanguins étaient réalisés. La durabilité de la réponse a été évaluée par: a) sous NUC : Délai entre l'arrêt des NUC et la perte de la réponse complète. b) sans NUC : Délai entre l'obtention de la réponse complète dans B-Clear et la perte de réponse.

Résultats : Parmi les répondeurs complets de B Clear, 13/16 sous NUC et 12/14 sans NUC ont été inclus dans B-Sure (Figure); 12 pts sous NUC et 12 pts sans NUC sont toujours dans l'étude au moment du rapport. Pour les pts sous NUC (n=13), 12 étaient des hommes, d'âge moyen 53,2 ans ; 6/13 avec une HCB ≥ 20 ans, 10/13 étaient AgHBe négatifs, 9/13 avaient AgHBs ≤ 1000 UI/mL à l'inclusion dans B-Clear. 9/13 pts ont arrêté les NUC suivant le protocole, 3/13 n'y étaient pas éligibles et 1/13 est sorti d'étude avant. 7/9 ayant arrêté les NUC avaient des données avec ≥ 3 mois de suivi et 6/7 ont maintenu leur réponse 3 mois après l'arrêt des NUC. 4/9 avaient des données avec ≥ 6 mois de suivi après l'arrêt des NUC, (4/4) ont maintenu la réponse. Aucun n'a réinitié les NUC. Pour les pts sans NUC (n=12), 7 étaient des hommes d'âge moyen 43,8 ans ; 3/12 (25 %) avec une HC ≥ 20 ans, AgHBe négatifs et 7/12 avaient AgHBs ≤ 1000 UI/mL à l'inclusion dans B-Clear. Parmi les répondeurs, 9/12 avaient des données avec ≥ 3 mois de suivi et (7/9) ont maintenu leur réponse 3 mois après l'inclusion, 3/12 avaient des données avec ≥ 9 mois de suivi, (3/3) ont maintenu la réponse après 9 mois dans B-Sure. Il n'y avait aucun signal suggérant un effet indésirable latent après l'utilisation du BPV.

Conclusion : Ces données fournissent de façon précoce la preuve de la durabilité de la réponse observée avec le BPV.
Financement : GSK (étude 206882)



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

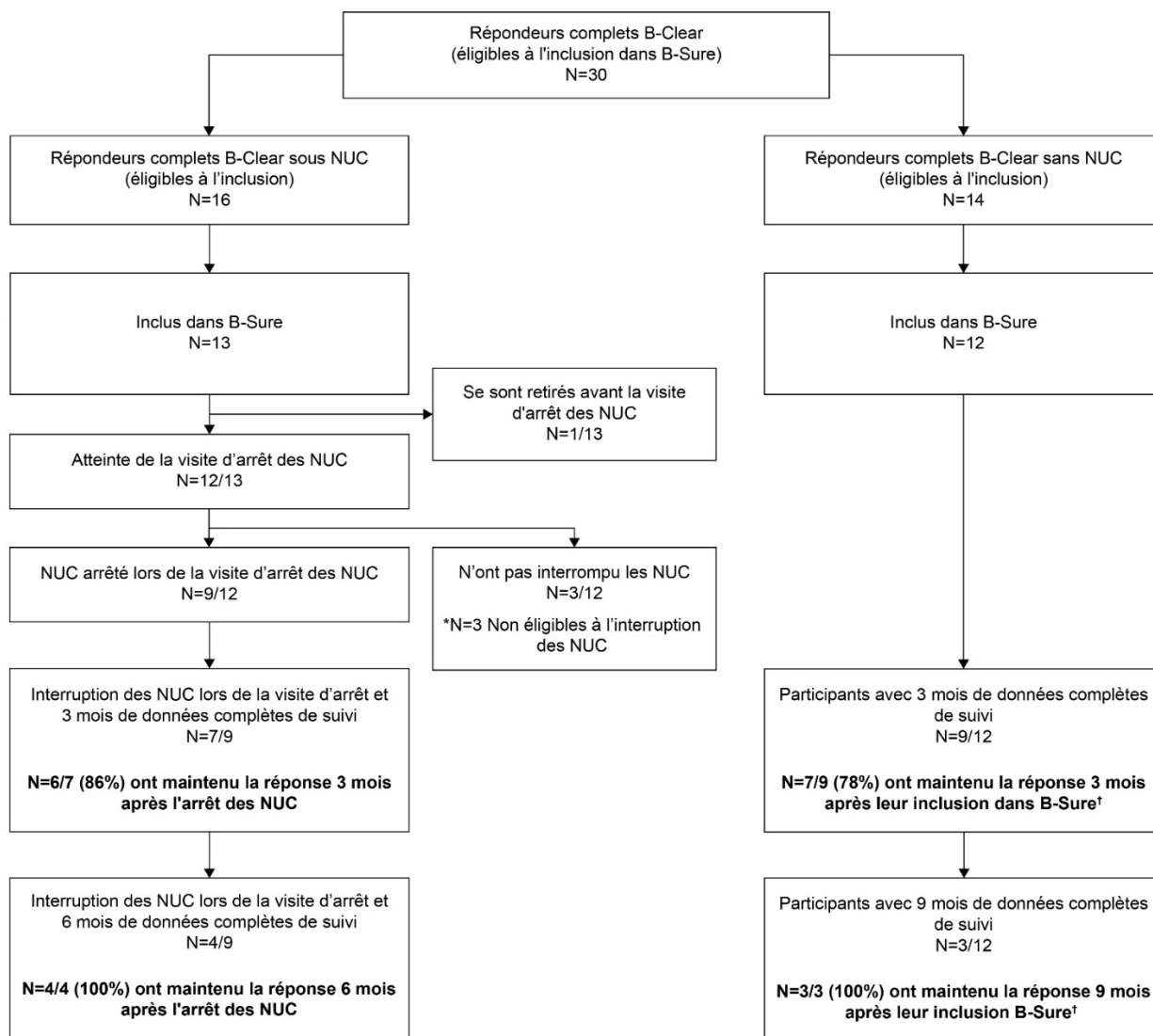
Déclaration de conflit d'intérêt : Lawrence Serfaty présentera ce résumé au nom des auteurs originaux et rapportera le soutien à la recherche/subvention de Gilead, le consulting pour Aylam, Bristol Myers Squibb, Gilead, Intercept, Novo Nordisk, Novartis et Pfizer, et les honoraires d'orateur pour Aylam; Adrian Gadano: le consulting pour Gilead; Teerha Piratvisuth rapportera le soutien à la recherche/subvention de Gilead Sciences, Roche Diagnostic, Janssen, Fibrogen, VIR, GSK, et les honoraires d'orateur pour Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Bayer, Abbott, Eisai, Roche, Takada, DKSH et Viartis; Stephen Corson est employé de PHASTAR; Jane Dong et Dickens Theodore sont des employés de GSK et détiennent des actions. Qing Xie n'a rien à rapporter.

Remerciements : Précédemment présenté à European Association for the Study of the Liver - International Liver Congress (ILC/EASL 2023) 21-24 juin 2023, Vienne, Autriche. Reconnaissance: Les auteurs tiennent à remercier Manuela Arbune, Masanori Atsukawa, Shigetoshi Fujiyama, Natalya Urievna Gankina, Binu V John, Takuya Komura, Masayuki Kurosaki, Youngoh Kweon, Seng-Gee Lim, Rosie Mngqibisa, Olga Sagalova, Tatyana Stepanova, Radoslava Tsrancheva, Man Fung Yuen, Chelsea Macfarlane, Helene Plein, Geoff Quinn, Rob Elston, Stuart Kendrick and Melanie Paff pour leurs apports.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Figure: Diagramme de flux des participants et de leur réponse au traitement lors de la première revue annuelle de l'étude B-Sure



NUC, analogue nucléos(t)idique. *À la discrétion de l'investigateur, la preuve d'une cirrhose antérieure ou actuelle ou la préférence du participant permettent de contre-indiquer les critères d'arrêt des NUC; †La durée de la réponse n'inclut pas le délai entre la fin du traitement par bepirovirsen dans l'étude B-Clear et l'inclusion dans B-Sure (au moins 6 mois), par conséquent, ces données sous-estiment la durabilité de réponse chez ces participants.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_18

Diversité comportementale aux stades pré-néoplasiques : caractéristiques cellulaires et moléculaires des lésions quiescentes par rapport aux lésions évolutives

C. Sequera*, F. Cannet, P. Michea, M. Methia, S. Richelme, C. Gard, B. Loriod, Y. Boursier, C. Morel, JP. Borg, F. Maina (Marseille)

Introduction : Le diagnostic tardif et la résistance aux traitements en clinique font du Carcinome Hépatocellulaire (CHC) l'un des cancers avec une haute mortalité. Notre objectif est d'identifier l'origine même des lésions pré-néoplasiques (nodules dysplasiques composés de cellules précancéreuses) et leur comportement hétérogène (évolutif ou quiescent). La compréhension de ces aspects pourrait conduire au diagnostic et traitement précoces du CHC.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Nous avons généré un modèle murin de CHC en surexprimant la forme sauvage du récepteur tyrosine kinase MET dans les hépatocytes, conduisant à l'apparition spontanée de tumeurs hépatiques (Alb-R26Met)¹. Ce modèle récapitule l'hétérogénéité moléculaire de patients atteints de CHC, l'hétérogénéité temporelle de l'apparition des tumeurs et la résistance aux drogues utilisées en clinique. À l'aide d'un système puissant d'imagerie basé sur le Comptage de Photon par Tomographie Computationnelle², nous suivons in vivo les lésions pré-néoplasiques dans les souris Alb-R26Met, afin de les ségréger en quiescentes ou évolutives. Nous analysons dans ces deux groupes la composante moléculaire et cellulaire des compartiments immunitaires et tumoraux par single-nuclei RNAseq et cytométrie spectrale.

Résultats : L'analyse transcriptomique nous a permis d'identifier et quantifier les différents types cellulaires dans des lésions pré-néoplasiques évolutives et quiescentes. En intégrant ces données avec celles issues d'une cohorte de patients atteints de CHC avancé (TCGA), nous avons trouvé que le profil transcriptomique correspondant aux cellules hépatiques dans les lésions Alb-R26Met permet la ségrégation entre les échantillons contrôles et tumoraux de patients. Ces résultats indiquent que des gènes différenciellement exprimés en stade CHC avancé sont déjà présents au stade pré-néoplasique, constituant des biomarqueurs et des cibles potentielles. Des analyses bioinformatiques additionnelles des données single-nuclei RNAseq sont en cours. L'analyse par cytométrie spectrale à l'aide d'un large panel d'anticorps nous a permis d'identifier les différents sous-types cellulaires du compartiment immunitaire ou tumoral. Par exemple, dans les lésions évolutives par rapport aux quiescentes, nous avons mis en évidence un plus haut pourcentage de: 1) cellules dendritiques (cDC1), 2) cellules tumorales (CD44+) exprimant le récepteur pseudokinase PTK7 (marqueur de mauvais pronostic), 3) lymphocytes T CD8+/PD1+ qui sont associés à une signature épuisée des lymphocytes et à la progression du CHC.

Conclusion : Nos résultats contribuent à dévoiler des caractéristiques moléculaires et cellulaires distinguant des lésions pré-néoplasiques quiescentes ou évolutives, qui pourront être pertinentes pour proposer de nouveaux marqueurs pour le diagnostic et aussi des nouvelles cibles pour le traitement aux stades précoces.

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

Remerciements : Ce travail est financé par l'ITMO Cancer Aviesan dans le contexte de la Stratégie du Control du Cancer 2021-2030, nos fonds sont administrés par l'Inserm (21CD125-00) pour F.M. ; par l'AFEF (Association Française pour l'étude du Foie), Canceropôle Provence-Alpes-Côte d'Azur- Institut Cancer Immunologie, et C.S. bourse de la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). F.C est soutenue par le projet 80IPrime DePicT de la Mission pour les Initiatives Transverses et Interdisciplinaires (MITI) du CNRS.

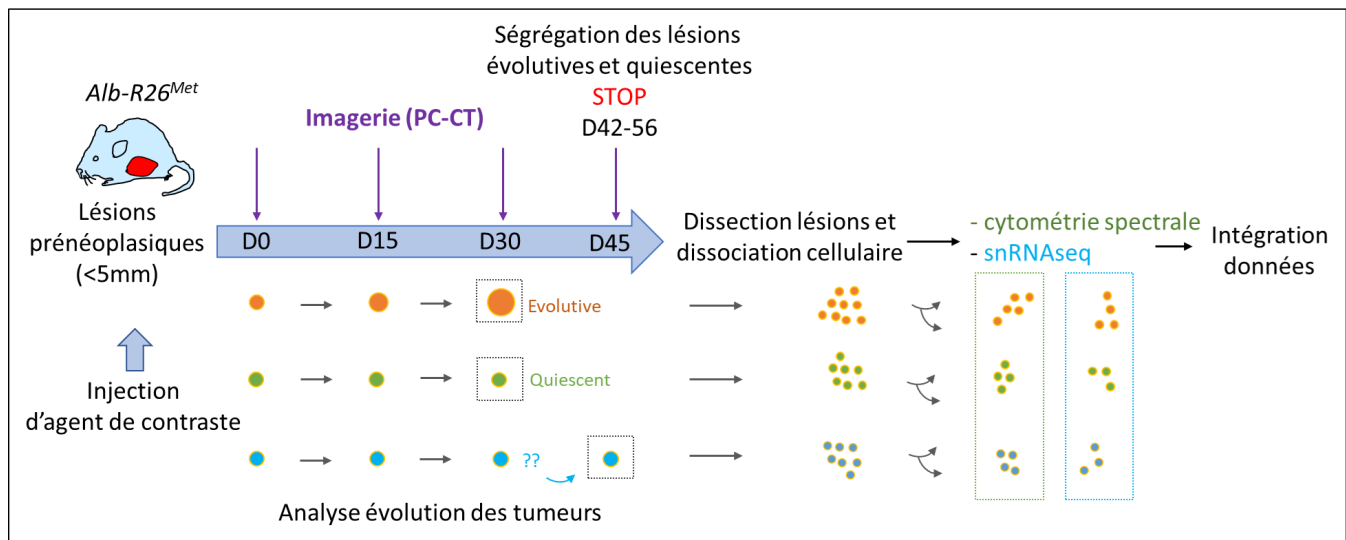


COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Références :

1. Fan Y, Arechederra M, Richelme S, Daian F, Novello C, Calderaro J, Di Tommaso L, Morcrette G, Rebouissou S, Donadon M, Morengi E, Zucman-Rossi J, Roncalli M, Dono R, Maina F. A phosphokinome-based screen uncovers new drug synergies for cancer driven by liver-specific gain of nononcogenic receptor tyrosine kinases. *Hepatology*. 2017 Nov;66(5):1644-1661. doi: 10.1002/hep.29304. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28586114.
2. Cassol F, Portal L, Richelme S, Dupont M, Boursier Y, Arechederra M, Auphan-Anezin N, Chasson L, Laprie C, Fernandez S, Balasse L, Lamballe F, Dono R, Guillet B, Lawrence T, Morel C, Maina F. Tracking Dynamics of Spontaneous Tumors in Mice Using Photon-Counting Computed Tomography. *iScience*. 2019 Nov 22;21:68-83. doi: 10.1016/j.isci.2019.10.015. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31655257; PMCID: PMC6820243.

Fig.1. Protocole de suivi et analyse des lésions préneoplasiques évolutives et quiescentes.





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_19

Résultats à 52 semaines de MAESTRO-NASH: un essai de phase 3 évaluant le resmetirom pour le traitement de la stéatohépatite non-alcoolique

V. Ratzu*, P. Bedossa, C. Guy, J. Schattenberg, R. Loomba, R. Taub, D. Labriola, S. Moussa, G. Neff, A. Sanyal, M. Nouredin, M. Bansal, N. Alkhouri, S. Harrison (Paris, Newcastle Upon Tyne, Durham, Mainz, San Diego, Conshohocken, Tucson, Sarasota, Richmond, Houston, New York, San Antonio)

Introduction : MAESTRO-NASH est un essai clinique international en cours de phase 3, en double aveugle, randomisé (1:1:1) et contrôlé par placebo d'une durée de 54 mois, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi d'une dose quotidienne de 80mg ou de 100mg par voie orale de resmetirom, un agoniste sélectif du récepteur β des hormones thyroïdiennes, chez des adultes atteints de stéatohépatite non-alcoolique (NASH) avec fibrose (NCT03900429).

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Les critères d'éligibilité nécessitaient à baseline: ≥ 3 facteurs de risque métabolique, FibroScan VCTE $\geq 8,5$ kPa, IRM-PDFF $\geq 8\%$, NASH avec fibrose F1B, F2 ou F3 confirmée par biopsie, et un score NAS ≥ 4 avec ≥ 1 dans chaque composante. Les critères de jugement principaux à la semaine 52 étaient doubles: résolution de la NASH (ballonisation=0, inflammation=0/1, et réduction ≥ 2 points du NAS) sans aggravation de la fibrose OU amélioration de la fibrose ≥ 1 stade sans aggravation du NAS. Le critère secondaire clé était la variation en % du LDL-C à la semaine 24. Les biopsies étaient lues par 2 pathologistes centraux, et les résultats étaient combinés grâce à un algorithme statistique. En cas de désaccord sur la réponse d'un des critères de jugement principaux, une lecture consensuelle était réalisée.

Résultats : 966 patients ont été inclus. 11 patients avec une biopsie obtenue après la semaine 60 en raison de la COVID-19 ont été exclus de la population en intention de traiter modifiée. Les caractéristiques démographiques à baseline étaient: âge 57 ans (11) (moyenne (ET)); femmes 56%; caucasiens 89%; IMC 36kg/m² (7); hypertension 78%; dyslipidémie 71%; DT2 67%; FibroScan VCTE 13kPa (7); CAP 348dB/m (38); IRM-PDFF 18% (7); NAS ≥ 5 84%; F3 62%, F2 33% et F1B 5%. Les critères de jugement principaux et le critère secondaire clé ont été atteints avec resmetirom. Des résultats similaires ont été obtenus par les deux pathologistes centraux pour les critères de jugement principaux et ils étaient indépendants du statut diabétique ou du stade de fibrose à baseline. D'autres critères histologiques, dont la résolution de la NASH et l'amélioration de la fibrose (combinés), l'amélioration de la fibrose ≥ 2 stades, ainsi que des critères basés sur des biomarqueurs, dont la réduction de ALT, AST, GGT, ELF, IRM-PDFF, CAP et FibroScan VCTE, ont été atteints avec resmetirom. Le traitement a été bien toléré. Un nombre similaire d'événements indésirables graves a été rapporté dans les différents groupes. L'incidence de diarrhées et de nausées était plus élevée dans les groupes resmetirom en début de traitement.

Conclusion : La résolution de la NASH et l'amélioration de la fibrose ont été atteints avec 80mg et 100mg de resmetirom. Le resmetirom a été bien toléré pendant 52 semaines. Dans l'ensemble, les données issues de l'essai MAESTRO-NASH démontrent le potentiel de resmetirom à apporter des bénéfices cliniques aux patients atteints de NASH avec fibrose.

Déclaration de conflit d'intérêt : Vlad Ratzu, Pierre Bedossa, Cynthia D. Guy, Jörn M. Schattenberg, Rohit Loomba, Sam E. Moussa, Guy W. Neff, Arun J. Sanyal, Mazen Nouredin, Meena Bansal, Naim Alkhouri et Stephen A. Harrison ont reçu un financement/un soutien à la recherche de la part de Madrigal Pharmaceuticals, Rebecca Taub et Dominic Labriola sont des employés de Madrigal Pharmaceuticals.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

	Resmetirom 80mg (n=316)	Valeur p	Resmetirom 100mg (n=321)	Valeur p	Placebo (n=318)
Critères de jugement principaux doubles (Semaine 52)					
Résolution de la NASH (obtention d'un score de ballonisation= 0, d'un score d'inflammation= 0/1, et d'une réduction de ≥ 2 points du score NAS) sans aggravation de la fibrose	26%	<0,0001	30%	<0,0001	10%
Amélioration de ≥ 1 stade de fibrose sans aggravation du score NAS	24%	0,0002	26%	<0,0001	14%
Critère de jugement secondaire clé (Semaine 24)					
Variation en pourcentage du LDL-C par rapport à baseline	-12%	<0,0001	-16%	<0,0001	1%



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_20

Calcul systématique du FIB-4 en laboratoire de biologie médicale : un outil de dépistage de la fibrose hépatique en soins primaires

V. Mignot*, E. Marchiset, C. Delevallée, C. Martin, C. Costentin (Meylan, Clermont-Ferrand, Grenoble)

Introduction : Le dépistage de la fibrose hépatique asymptomatique est possible grâce à une stratégie séquentielle reposant sur le calcul du score FIB-4 en première ligne. Le calcul systématique du FIB-4 par les laboratoires de biologie médicale est une opportunité pour améliorer l'identification des patients à risque de fibrose avancée. L'objectif de ce travail est de décrire les résultats de la stratégie de calcul systématique du FIB-4 mise en place au sein des laboratoires Inovie-Genbio.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Le calcul systématique du FIB-4 dès lors que les 3 variables biologiques nécessaires (ASAT, ALAT, plaquettes) sont demandées sur une même ordonnance a été mis en place au sein du réseau de laboratoires Inovie-Genbio (35 sites en France) à partir du 24/01/22. Le résultat est assorti d'un commentaire suggérant un contrôle à 1 an si le FIB-4 est compris entre 1.3 et 2.67 en présence de facteurs de risque de fibrose hépatique et la réalisation d'un test de seconde ligne si FIB-4 >2.67. Depuis le 23/03/22 le calcul systématique a été limité à la tranche d'âge 18-70 ans. L'étude a porté sur la période comprise entre le 1er avril et le 31 mai 2022.

Résultats : Du 01/04/2022 au 31/05/2022, 43 069 FIB-4 ont été calculés chez des patients âgés de 18 à 70 ans. Après exclusion des doublons (n=7 766), des prescriptions issues d'hépto-gastro-entérologues (suggérant une hépatopathie déjà connue n= 1 174) ou oncologues (risque de faux positifs par toxicité médicamenteuse n= 2429), 31 700 FIB-4 ont été analysés: 23 591 (74%) étaient <1,3 ; 7 297 (23%) entre 1.3 et 2.67 et 812 (2,6%) ≥2,67. La grande majorité des prescriptions étaient issues d'un médecin généraliste (76,7%). La notion de diabète était retrouvée chez 5.9%, 7.8% et 19% des patients ayant un FIB-4 <1.3, compris entre 1.3 et 2.67 et ≥2.67 respectivement. Parmi les patients avec FIB-4 ≥2,67 : 29 (3.6%) seulement avaient moins de 40 ans. Un Ag Hbs positif était retrouvé dans le dossier biologique chez 12 patients (0.05%) avec FIB4 <1.3, 2 patients (0.03%) avec FIB4 compris entre 1.3 et 2.67 et aucun patient avec FIB4 ≥2.67. Une sérologie de l'hépatite C positive était retrouvée chez 17 patients (0.07%) avec FIB4 <1.3, 8 patients (0.1%) avec FIB4 compris entre 1.3 et 2.67 et 6 patients (0.7%) avec FIB4 ≥2.67. Un test de fibrose spécialisé a été retrouvé chez seulement 4 patients dont 3 avaient un FIB4≥2.67. Parmi ces 3 patients 2 avaient un Fibrotest suggérant une fibrose avancée.

Conclusion : Le calcul systématisé du FIB-4 en laboratoires de ville est possible. Les patients avec FIB-4≥2,67, les plus à risque de fibrose avancée et éligibles à un test de seconde ligne, représentaient 2,6% des cas. La proportion de patients diabétiques était plus élevée dans cette catégorie de risque. Cette stratégie est un levier pour identifier les patients éligibles à une prise en charge spécialisée.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_21

Le FIB-4 prédit le risque de CHC chez les patients atteints de diabète de type 2 : une étude longitudinale multicentrique

V. Mallet*, M. Collier, N. Beeker, L. Parlati, A. Vallet-Pichard, M. Corouge, V. D'Halluin-Venier, P. Sogni, S. Pol (Paris)

Introduction : Le diabète de type 2 (DT2) est associé à un risque accru de carcinome hépatocellulaire (CHC) par rapport à la population générale. Il est donc important de développer des techniques simples de dépistage pour identifier les patients atteints de DT2 à risque de CHC. Notre objectif était d'évaluer les performances d'une mesure aléatoire du FIB-4, ainsi que la pente (mFIB-4) des mesures de FIB-4 de l'année précédente, pour prédire le risque de CHC à un an et à deux ans des patients atteints de DT2.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : L'étude a été conduite en utilisant l'entrepôt des données de santé (EDS) de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) sur une période s'étendant du 1er août 2017 au 9 mars 2022. La population d'étude était composée d'adultes atteints de DT2 et ayant au moins une mesure du FIB-4. Nous avons procédé à l'évaluation des performances du FIB-4, et de mFIB-4 avec des modèles de régression de Cox univariés et multivariés (ajustés sur le sexe, le tabagisme, les troubles d'usage de l'alcool, le syndrome dysmétabolique, et les autres causes de maladies chroniques foie), et avec des modèles de survie non paramétriques basés sur des forêts aléatoires (random forest). Les modèles ont été développés avec les deux tiers de la cohorte, et la validation a été réalisée sur le tiers restant.

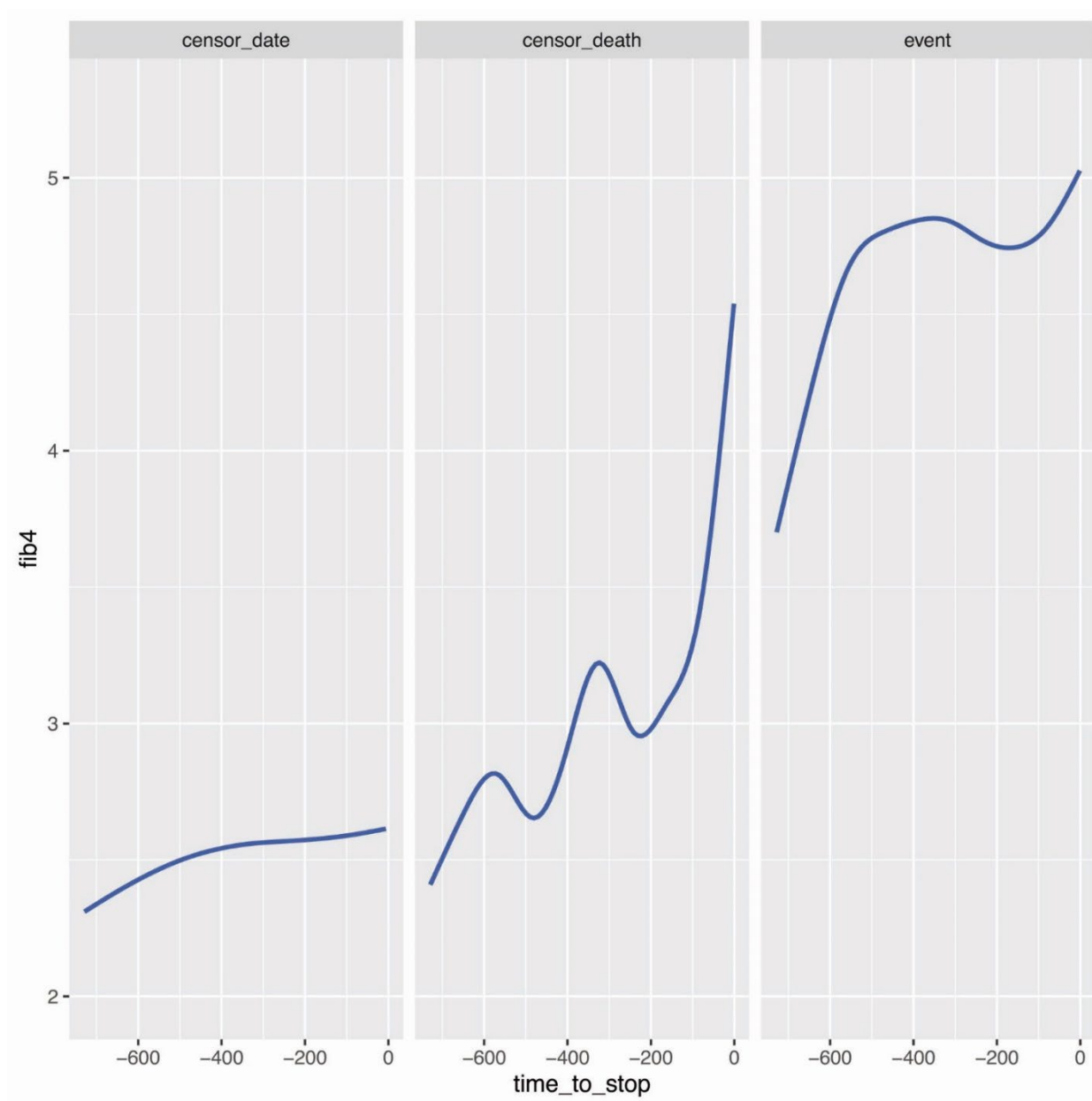
Résultats : La cohorte comprenait 69.225 patients, avec un âge moyen de 66,7 ans et 57,1 % d'hommes. Le nombre moyen de mesures de FIB-4 par patient était de 9,3 (écart-type : 14,4), totalisant 643.755 mesures. Sur une période médiane de suivi d'environ 2 ans, 408 (0,6 %) patients ont développé un CHC, correspondant à 378.734 personnes-années. Le FIB-4 était associé à un risque de CHC dans les analyses univariées (rapport de risque : 1,668, IC95 % : 1,602-1,738) ainsi que dans les analyses multivariées ajustées [rapport de risque ajusté : 1,52 IC95 % : 1,453-1,59]. Les prédictions étaient cohérentes dans l'échantillon de validation, avec des valeurs de l'indice C de 0,804 (IC95 % : 0,761-0,847) et de 0,83 (0,789-0,871) respectivement pour les risques de CHC à un et deux ans. L'ajout de la pente mFIB-4 n'a pas amélioré la valeur pronostique du FIB-4 (figure). Les modèles de survie basés sur les forêts aléatoires ont donné des résultats similaires. L'aire sous la courbe ROC pour une mesure aléatoire de FIB-4 était de 0,823 (IC95 % : 0,797-0,849) et de 0,829 (0,806-0,851) respectivement pour les risques de CHC à 1 et 2 ans. Les seuils correspondants de FIB-4 pour une sensibilité de 90 % étaient de 1,21 et 1,245 et les seuils pour une spécificité de 90 % étaient de 3,075 et 2,954 respectivement.

Conclusion : Dans cette étude observationnelle de grande envergure, l'indice FIB-4 s'est révélé être un bon indicateur du risque de CHC chez les patients atteints de DT2, contrairement à la variation annuelle du FIB-4. Ces résultats confirment que le FIB-4 peut être utilisé efficacement dans des stratégies de dépistage et de triage pour identifier les patients atteints de DT2 à risque de CHC.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_22

Qui sont les patients suivis en Diabétologie qui doivent être adressés à l'Hépatologue ? Comparaison des algorithmes de l'EASL et de l'AGA

L. Castera*, T. Vidal-Trécan, T. El Khoury, JB. Julla, JP. Riveline, V. Paradis, D. Valla, JF. Gautier (Clichy, Paris)

Introduction : L'EASL (1) et l'AGA (2) ont chacune proposé un algorithme permettant d'identifier, chez les patients à risque de stéatopathie métabolique, ceux ayant une fibrose avancée et nécessitant une consultation en hépatologie. Ces algorithmes n'ont pas été validés chez les diabétiques de type 2 (DT2), qui ont pourtant un risque élevé de fibrose avancée. Le but de cette étude était de comparer les performances de ces deux algorithmes dans une large cohorte de patients DT2.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : 1572 patients DT2 suivis en consultation de diabétologie ont été inclus prospectivement entre octobre 2019 et février 2022. Ils étaient tous dépistés pour le diagnostic de stéatopathie métabolique (stéatose et/ou ALAT augmentées) et avaient tous un FIB-4 et une mesure de l'élasticité hépatique (LSM) par FibroScan. Les autres causes de maladie du foie (alcool et hépatites virale B et C) étaient exclues. Selon l'EASL, les patients ayant un FIB-4 $\geq 1,3$ doivent avoir un FibroScan et être adressés à un hépatologue lorsque la LSM ≥ 8 kPa. Selon l'AGA, la consultation d'hépatologie est recommandée en cas de FIB-4 $> 2,67$, ou lorsque le FIB-4 est compris entre 1,3 et 2,67 et la LSM ≥ 8 kPa.

Résultats : Les caractéristiques des 1572 patients étaient les suivantes : homme 60%; âge médian 61 ans; IMC 29 kg/m²; tour de taille 103 cm; HbA1c 7,6%; ASAT 28 UI/L; ALAT 28 UI/L. 163 patients ont eu une biopsie hépatique (PBH) (fibrose avancée : 30%). Les résultats des comparaisons des algorithmes sont présentés dans les figures 1 et 2. Selon l'EASL, 186 patients sur 1572 (12%) nécessitaient une consultation en hépatologie (LSM ≥ 8 kPa) et selon l'AGA, 227 sur 1572 (14%) (132 à haut risque (FIB-4 $> 2,67$ ou LSM > 12 kPa) et 95 à risque intermédiaire). Parmi les 163 patients ayant eu une PBH, le taux de faux positifs était plus élevé que le taux de faux négatifs et similaire pour les deux algorithmes (respectivement 39% et 15%).

Conclusion : Les algorithmes de l'EASL et de l'AGA avaient des performances similaires, permettant d'identifier 12 à 15% de patients DT2 ayant une stéatopathie métabolique avec fibrose avancée et nécessitant un avis hépatologique. Ces taux sont plus élevés que ceux rapportés dans la population générale, soulignant la nécessité urgente de dépister les patients DT2 pour la stéatopathie métabolique.

Déclaration de conflit d'intérêt : LC: Echosens, Madrigal, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, et Sagimet; VP: Inventiva et Novartis. JFG: AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Gilead, Novo Nordisk, Pfizer, et Sanofi. DV: Intercept

Remerciements : Les auteurs remercient Echosens pour le prêt d'un FibroScan dans le service de Diabétologie

Références :

1. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. J Hepatol 2021;75:659-689.
2. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2021;161:1657-1669



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Figure 1A. Algorithme de l'EASL chez 1572 patients DT2

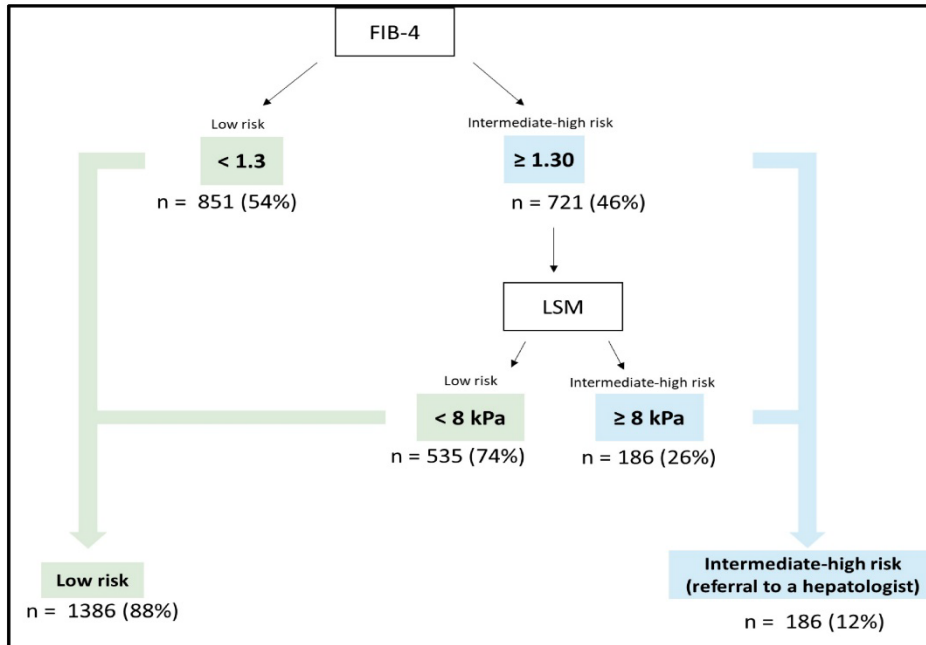
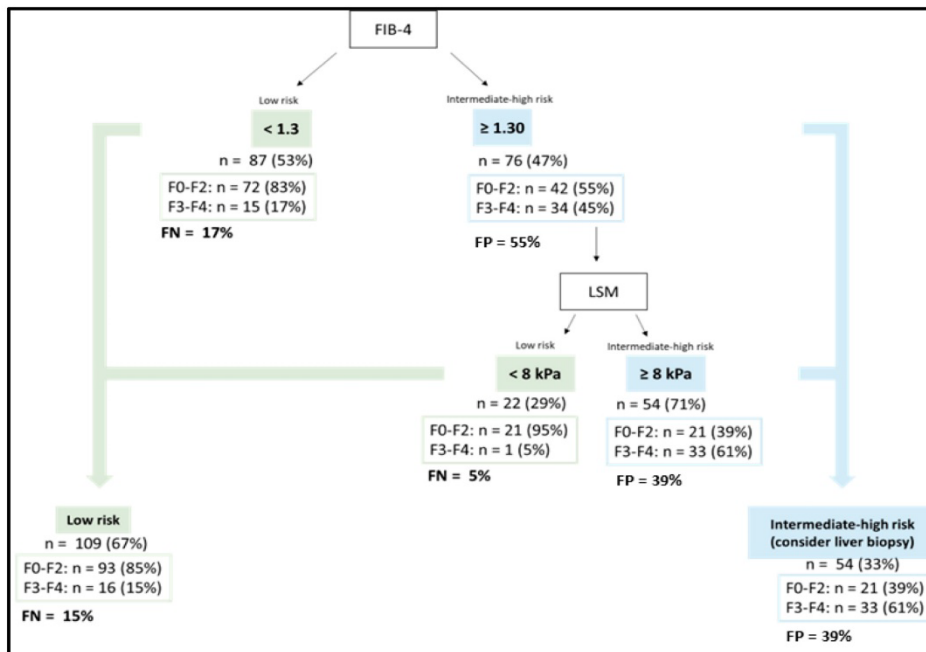


Figure 1B. Algorithme de l'EASL chez 163 patients DT2 avec PBH





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Figure 2A. Algorithme de l'AGA chez 1572 patients DT2

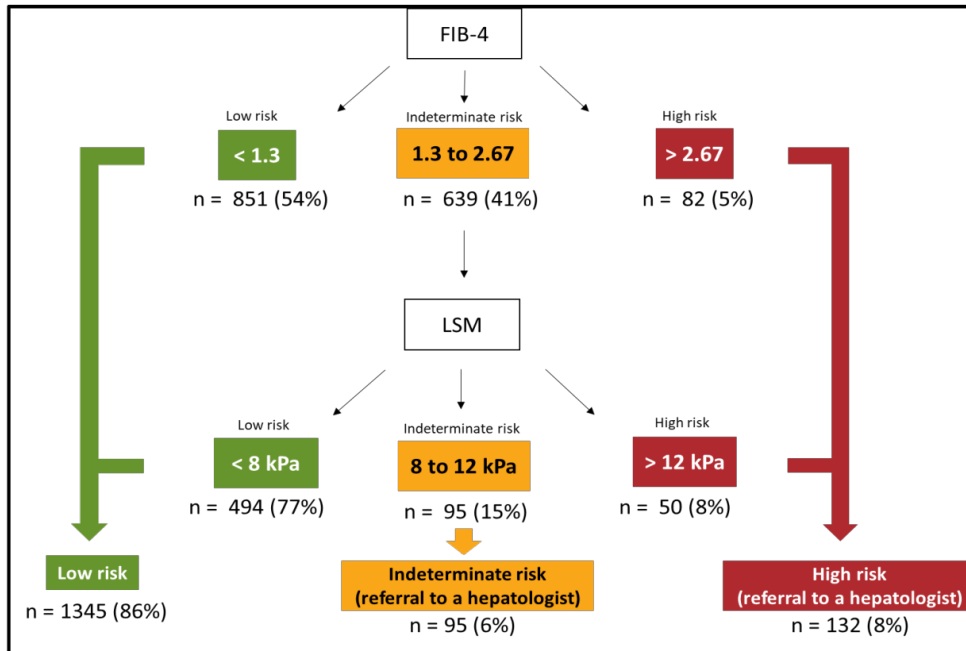
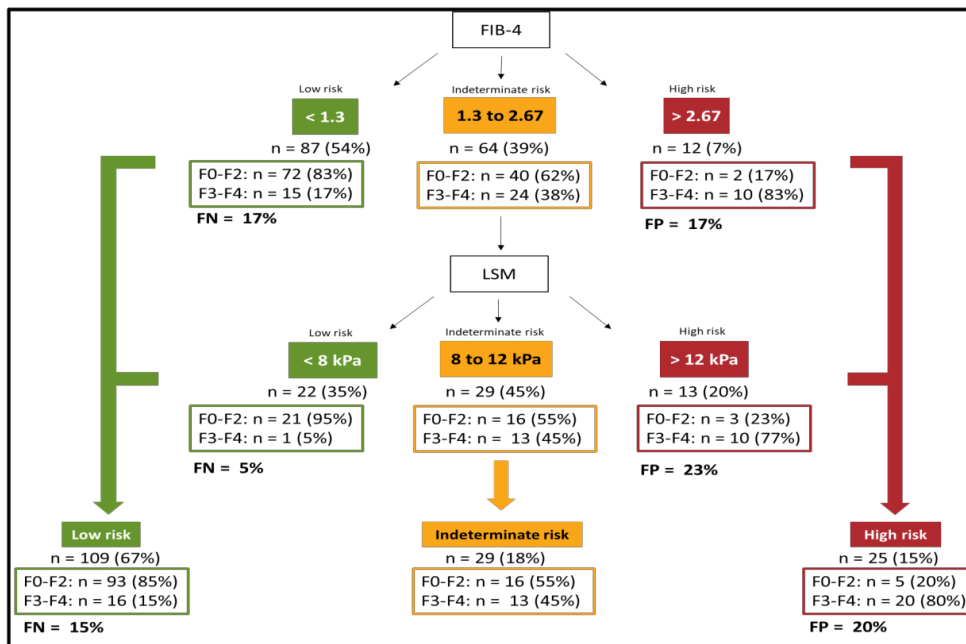


Figure 2B. Algorithme de l'AGA chez 163 patients DT2 avec PBH





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_23

La performance de l'élastométrie hépatique est indépendante de la quantification de la Stéatose par IRM PDFF pour le diagnostic de la fibrose sévère dans la stéato-hépatite métabolique

O. Masrour, F. Ehrhard, M. Guillaume, J. Boursier, J. Gournay, K. Aziz, M. Schnee, V. De Ledinghen, R. Garlantezec, F. Laine, Y. Gandon, B. Turlin, E. Bardou-Jacquet* (Rennes, Lorient, Toulouse, Angers, Nantes, Saint Brieuc, La Roche-Sur-Yon, Bordeaux)

Introduction : Le diagnostic de fibrose sévère dans la stéatohépatite métabolique est un objectif clinique important. L'élastométrie hépatique par Fibroscan™ (FS) a montré son intérêt dans ce cadre. Des études ont suggéré que la stéatose pouvait influencer l'élastométrie. La quantification de la stéatose hépatique par IRM PDFF est facilement accessible et a démontré sa fiabilité et sa précision. Le but de notre étude est d'évaluer les performances du FS combiné à l'IRM PDFF pour le diagnostic de la fibrose sévère.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Dans cette étude prospective multicentrique, les patients ayant une indication de biopsie pour NASH avaient une IRM et un FS dans un délai 21/14UI (homme/femme) étaient exclus. Les biopsies étaient relues de manière centralisée selon le score SAF. La stéatose hépatique PDFF était quantifiée de manière centralisée par le logiciel MRQuantif. Les critères de qualité de l'élastométrie étaient un IQR7.1kPa, la sonde M était utilisée pour les patients avec IMC=F2.

Résultats : 270 patients étaient inclus. 62 étaient exclus en raison de l'absence d'élastométrie ou d'IRM, d'un délai >30j, ou d'une élastométrie non interprétable. La population étudiée comportait donc 208 patients. Leurs caractéristiques étaient les suivantes: 63.9% d'hommes, âge médian 57ans, IMC médian 32, 47.6% étaient diabétiques. 56.3% des patients avaient une fibrose $\geq$ F2 et 30.3% des patients présentaient une fibrose F3-F4 à la biopsie. 35.6% patients avaient une stéatohépatite selon le score SAF. L'élastométrie moyenne était de 10 ± 7.2 kPa. La valeur moyenne du PDFF était de $16 \pm 8.7\%$. Les délais moyens entre IRM/biopsie et FS/biopsie étaient de 6.5 et 0.8 jours respectivement. L'AUC du FS pour la fibrose $\geq$ F3 était de 0.78 (0.72-0.85), il n'y avait pas de différence significative avec l'AUC prenant en compte la PDFF de façon continue = 0.78 (0.72-0.85) ou en catégorie = 0.77 (0.70-0.84). L'AUC du FS pour la fibrose $\geq$ F2 était de 0.67 (0.60-0.74), il n'y avait pas de différence significative avec l'AUC prenant en compte la PDFF de façon continue = 0.66 (0.59-0.73) ou en catégorie = 0.65(0.58-0.73). De même, il n'existait pas de différence de performance significative dans la sous population de patients diabétiques, ou de patients ayant un IMC>30.

Conclusion : La quantification de la stéatose hépatique par IRM PDFF, bien que permettant une évaluation globale et précise de la stéatose, ne permet pas d'améliorer la performance de l'élastométrie par Fibroscan pour le diagnostic de la fibrose sévère dans la stéato-hépatite métabolique.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_24

Embolisation splénique partielle : expérience française multicentrique

P. Leideck, G. Nkontchou, L. Elkrief, D. Erard, L. D'Alteroche, I. Ollivier, S. Radenne, C. Billioud, M. Meszaros, O. Guillaud, M. Beaugrand, GP. Pageaux, MN. Hilleret, N. Ganne-Carrié, J. Dumortier (Lyon, Bobigny, Tours, Caen, Montpellier, Paris, Grenoble)*

Introduction : L'embolisation splénique partielle (ESP) peut être proposée pour le traitement des complications associées à une splénomégalie dans un contexte d'hypertension portale (HTP). Sa place est restée très limitée en raison de sa réputation de procédure accompagnée d'une morbi-mortalité importante. Le but de cette étude était de décrire une large cohorte de patients traités par ESP, en particulier l'efficacité et les complications de la procédure.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Ont été inclus dans une étude de cohorte rétrospective multicentrique tous les patients adultes ayant bénéficié d'une ESP entre 1999 et 2021, dans les centres français participants. La technique d'embolisation était l'injection de microsphères, avec un objectif d'emboliser 75% du volume de la rate. Un total de 97 patients (54 hommes, 55,6%), d'âge médian 56,6 ans (ext 18,1-83,2) a été inclus. La cause de l'HTP était une cirrhose dans 82/97 cas (84,5%).

Résultats : L'indication principale de l'ESP était: thrombopénie (n=70), douleur (n=10), hémodynamique (ESP associée à la mise en place d'un TIPS) (n=17). Dans le cas de thrombopénie sévère, l'ESP était proposée en cas de complications hémorragiques, ou avant un traitement par interféron pour une hépatite virale, une chimiothérapie, ou une chirurgie programmée. Le diamètre médian initial de la rate était de 17,8 cm (ext 8,8-26,0). La majorité des patients (88,1%) ont eu une antibioprophylaxie par Béta-lactamine ou quinolone. Le suivi médian était de 3,4 ans (0-21,2). Le taux de plaquettes chez les patients ayant pour indication la thrombopénie était de 45,7 G/L (ext 8-93) avant ESP, 122 G/L à 1 mois, 93,3 G/L à 6 mois et 110,7 G/L aux dernières nouvelles soit une augmentation de 58,7%. Les complications de l'ESP incluaient: abcès spléniques ou fistules (n=13), ascite avec infection d'ascite (n=10), thrombose porte (n=5). La durée moyenne d'hospitalisation était de 12 jours. Huit patients sont décédés de complications liées à l'ESP dans les 6 mois suivant la procédure, dont 5 de cause infectieuse. La survie médiane était de 8,1 ans. La survie globale des patients était de 86,4% à 1 an, 65,6 % à 5 ans, et 43,7 % à 10 ans (15 patients ont été transplantés).

Conclusion : Notre large étude avec un long suivi confirme que l'ESP est une technique très efficace pour corriger une thrombopénie, avec un maintien de l'efficacité dans le temps. Mais elle s'accompagne d'un taux élevé de complications, parfois sévères (8,2% de décès).

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_25

Le tamponnement des varices par prothèse œsophagienne est associé à un meilleur pronostic en cas d'hémorragie réfractaire liée à l'hypertension portale: résultats d'une étude rétrospective française

M. Clément*, D. Weil, JP. Cervoni, C. Bouzbib, G. Boivineau, G. Delaval, I. Ollivier-Hourmand, N. Reboux, E. Bardou-Jacquet, C. Rayer, M. Camus-Duboc, C. Lemaitre, AJ. Remy, L. Elkrief, G. Conroy, F. Wartel, A. Garioud, JP. Arpurt, M. Guillaume, T. Thévenot, L. Vuitton, S. Koch, M. Rudler, V. Di Martino, ANGH, CREGG, SFED, GRAPHE, CFHTP (Besançon, Paris, Marseille, Caen, Brest, Rennes, Le Havre, Perpignan, Tours, Metz, Valenciennes, Villeneuve-Saint-Georges, Avignon, Toulouse)

Introduction : Le tamponnement des varices œsophagiennes est utilisé en cas d'hémorragie réfractaire liée à l'hypertension portale (HR-HTP), en attendant un traitement définitif. Les déterminants du pronostic associé à cet événement rare sont mal connus. Des prothèses œsophagiennes (PO) ont été développées comme alternative au tamponnement par sonde à ballonnet (SB), mais il existe peu de données comparant l'efficacité des deux procédures et l'usage des PO plutôt que des SB n'a pas démontré de bénéfice de survie.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Nous avons analysé une cohorte nationale française de patients traités par tamponnement pour HR-HTP entre 2002 et 2023. Le critère de jugement principal était la survie à J42. Les analyses multivariées ont été réalisées à l'aide d'un modèle de Cox ajusté sur le score MELD et sur un score de propension évaluant la probabilité d'avoir reçu une prothèse œsophagienne.

Résultats : Nous avons inclus 69 patients (65 cirrhoses, 87% d'hommes, âge moyen 57ans, 94% Child-Pugh B/C) admis pour HR-HTP et traités par tamponnement dans 8 CHU et 5 CHG. Une endoscopie initiale et une tentative de contrôle endoscopique du saignement étaient réalisées chez 88% et 70% des patients, respectivement. Une SB ou une PO (stent de Danis) était utilisée chez 40 et 29 patients, respectivement. Le score de propension prédisait l'utilisation de la PO (vs. SB) chez 86% des patients avec une bonne précision (AUROC=0,94). Un TIPS de sauvetage (sTIPS) était posé chez 20 patients (29%). Aucune différence de tolérance n'était observée entre les deux procédures. La mortalité globale était de 46% à J5 et de 65% à J42. En analyse univariée, la survie à J42 était meilleure chez les patients recevant une PO vs. une SB (58% vs. 32%, p=0,034), chez ceux recevant un sTIPS vs. ceux qui n'en recevaient pas (63% vs. 38%, p=0,048), et chez les patients ayant une meilleure fonction hépatique, reflétée par un score MELD<30 (75% vs. 30%, p=0,026) ou par l'absence d'antécédent d'encéphalopathie hépatique (56% vs. 10%, p=0,046). L'analyse multivariée confirmait que l'utilisation de la PO (HR=4,32; p=0,014) et du sTIPS (HR=3,08; p=0,042) étaient deux facteurs prédictifs indépendants de survie à J42.

Conclusion : Chez les patients traités par tamponnement pour une hémorragie réfractaire liée à l'hypertension portale, l'utilisation d'une prothèse œsophagienne, ainsi que la mise en place d'un TIPS de sauvetage sont des facteurs prédictifs indépendants de la survie à J42.

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

Remerciements : ANGH, CREGG, SFED, GRAPHE, CFHTP



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Figure 1. Survie à J42 en fonction du dispositif de tamponnement

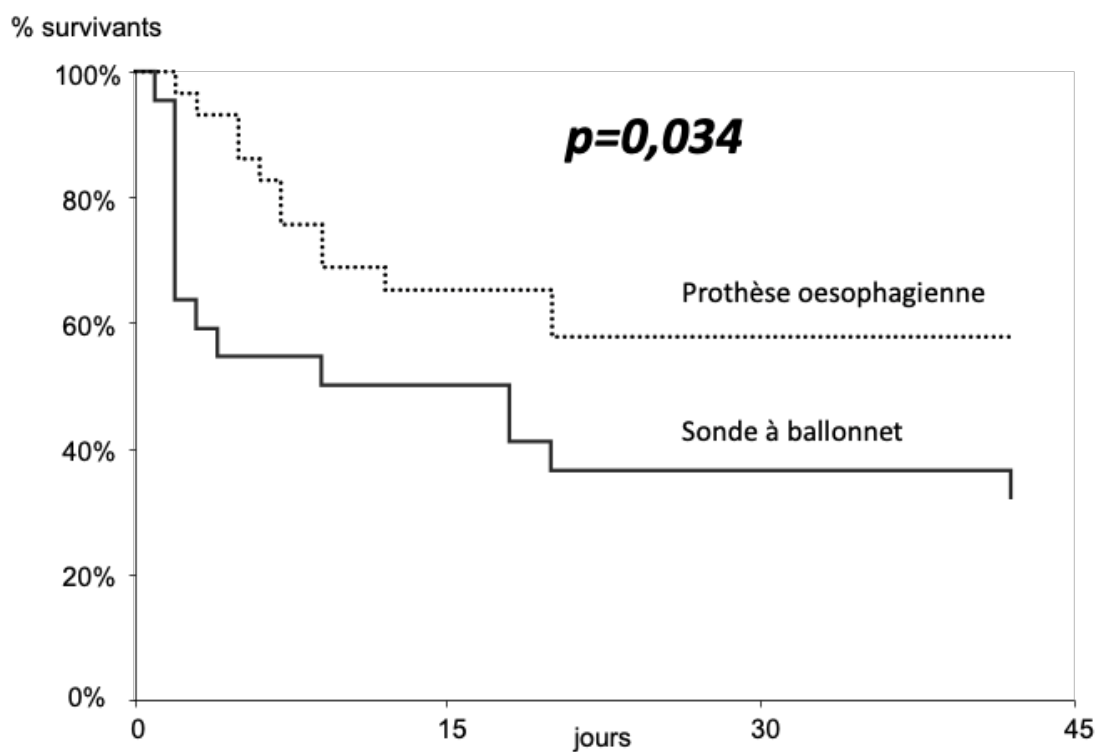


Tableau 1. Facteurs prédictifs de survie à J42 chez les patients traités par tamponnement (analyse multivariée)

	HR	IC95%	p
$R^2=0,29$			
Prothèse oesophagienne	4,32	1,34-13,99	0,014
TIPS de sauvetage	3,08	1,04-9,10	0,042
Score MELD	0,92	0,86-0,99	0,020
Score de propension	0,98	0,94-1,02	NS



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_26

Evolution après chirurgie abdominale chez les malades ayant une thrombose porte chronique non cirrhotique : résultats d'une étude multicentrique rétrospective européenne cas-témoin

L. Elkrief*, C. Denecheau-Girard, M. Magaz, M. Praktiknjo, I. Ollivier-Hourmand, J. Dumortier, M. Simon Talero Horga, L. Tellez, F. Artru, M. Mezraos, X. Verhelst, C. Toso, JC. Garcia Pagan, A. Plessier, PE. Rautou, S. Dokmak (Tours, Barcelone, Munster, Caen, Lyon, Barcelona, Madrid, Lausanne, Montpellier, Ghent, Genève, Clichy)

Introduction : La thrombose de la veine porte TVP chronique non cirrhotique (TVP-NC) est une cause rare d'hypertension portale (HTP). Elle est causée par un facteur de risque locale et/ou général, et survient généralement sans maladie hépatique sous-jacente. Les malades atteints d'HTP (i.e cirrhose et maladie vasculaire porto-sinusoïdale) ont une morbi-mortalité accrue après chirurgie abdominale. L'évolution après chirurgie abdominale chez les malades ayant une TVP-NC n'est pas connue.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Analyse rétrospective des dossiers des malades atteints TVP-NC ayant eu, entre 2002 et 2020, une chirurgie abdominale dans 12 centres des réseaux FILFOIE et VALDIG. Nous avons étudié (i) les complications post-opératoires (selon Dindo-Clavien) dans les 30 j après la chirurgie, (ii) les saignement péri- ou post-opératoires, (iii) les complications liées à l'HTP (apparition ou aggravation de l'ascite, hémorragie digestive, encéphalopathie) dans les 3 mois après la chirurgie, et (iv) le décès dans les 12 mois après la chirurgie. Les facteurs prédictifs de complications ou de décès ont été analysés selon le modèle de Cox. L'évolution après chirurgie des malades atteints de TVP-NC a été comparée à celle de témoins sans TVP-NC appariés sur l'âge, le type et la date d'intervention.

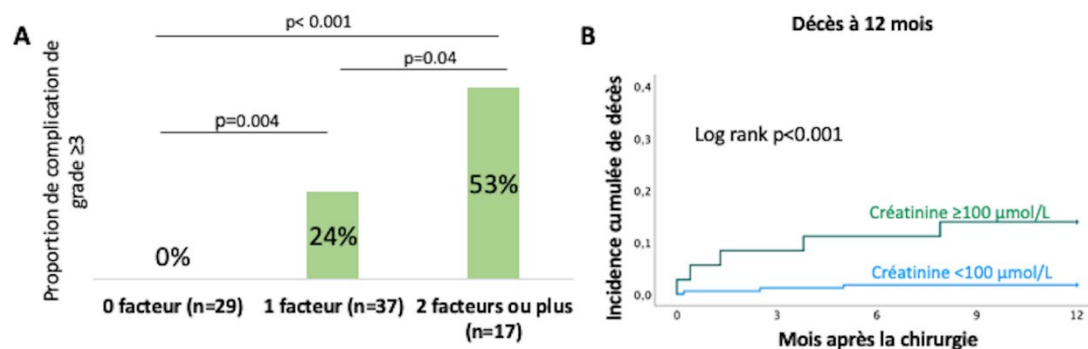
Résultats : 81 malades atteints de TVP-NC (hommes 57%, âge médian 53 ans, cavernome 89%) ont eu 83 chirurgies (14 pariétales, 20 cholécystectomies, 49 autres). 22% des malades ont eu ≥ 1 complication grade ≥ 3 . Le type d'intervention (chirurgie non pariétale non cholécystectomie), la chirurgie en urgence et la bilirubine ≥ 50 $\mu\text{mol/L}$ prédisaient les complications grade ≥ 3 après chirurgie (Fig A). Aucun des malades n'ayant aucun de ces 3 critères ont développé de complication grade ≥ 3 , contre 23% et 52% pour ceux ayant 1 ou ≥ 2 critères (Fig.A). 29% des malades ont eu ≥ 1 saignement péri ou post-opératoire. La créatinine ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ et la chirurgie en urgence, mais pas la chirurgie sous anticoagulants, prédisaient le saignement. Treize (16%) malades ont eu ≥ 1 complication de l'HTP dans les 3 mois après la chirurgie, résolutive sous traitement médical chez 12/13. Enfin, 3 malades sont décédés dans les 12 mois suivant la chirurgie. La créatinine ≥ 100 $\mu\text{mol/L}$ était le seul facteur prédictif de décès (Fig B). Dans un sous-groupe de 69 TVP-NC appariés à 138 témoins, les saignement péri- ou post-opératoire (29% vs 12%, $p = 0.003$) et les complications de l'HTP (17% vs 0%, $p < 0.001$), étaient plus fréquents après chirurgie chez les TVP-NC que chez les témoins, mais ni les complications de grade ≥ 3 , ni le décès.

Conclusion : Chez les malades atteints de TVP-NC, le pronostic après chirurgie abdominale est acceptable, surtout s'il s'agit d'une chirurgie pariétale ou une cholécystectomie, et en l'absence d'insuffisance rénale avant la chirurgie. Les complications liées à l'HTP ne sont pas rares, mais sont généralement transitoires. Les malades ont un risque accru de saignement péri- ou post-opératoire.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_27

Evaluation multimodale de l'encéphalopathie hépatique minime et son impact dans une cohorte prospective de patients externes avec maladie chronique du foie

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

Introduction : L'encéphalopathie hépatique minime (EHM) est difficile à diagnostiquer chez des patients (pts) avec une maladie chronique du foie (MCF) ; d'autres étiologies peuvent causer des troubles neurocognitifs (TNC). L'objectif de ce travail était de phénotyper des patients externes avec MCF et suspicion d'EHM, et d'évaluer le développement d'une EH clinique (EHC), les réadmissions pour décompensation hépatique et la survie sans transplantation hépatique (TH) au cours du suivi.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Etude rétrospective d'une cohorte prospective de patients externes avec MCF (Mars 2018-Novembre 2022), adressés à notre centre pour suspicion d'EHM. Exclusion si ATCD de TH. Evaluation multimodale des TNC : examen clinique (hépatologue, neurologue), tests neuropsychologiques, biomarqueurs, EEG, IRM cérébrale avec spectroscopie (IRMs). Le diagnostic d'EHM était posé lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Les patients étaient suivis pour la survenue d'EHC, d'une réadmission pour décompensation hépatique, d'une TH ou d'un décès. Les valeurs continues sont données en médiane et les catégorielles en nombre (%). Analyse de suivi effectuée en Kaplan Meier avec le test du log-rank.

Résultats : 164 pts ont été inclus: 77% avec cirrhose (alcool/ MASH/ virus 62/ 54/ 16%, MELD 12[9-15]), 23% avec maladie portosinoïdale. 70% avaient un ATCD d'EH, dont 98% avec un traitement hypoammonémiant. Au total, 63% avaient un diagnostic posé d'EHM (PEHM+), et 37% n'avaient pas d'argument pour une EHM (PEHM-). Les PEHM+ avaient un taux d'ammoniémie plus élevé ($p<0,001$), un score plus faible au test de dénomination des animaux ($p=0,005$) ou au PHES ($p=0,02$), plus de signes d'EHM à l'EEG ($p=0,008$) ou à l'IRMs ($p<0,001$). 73% des PEHM+ avaient au moins 1 autre cause de TNC (trouble anxiodépressif 23%, leucopathie vasculaire 19%, séquelle d'alcool 13%, trouble neurodégénératif 5%, autre 20%, causes mixtes 21%). Parmi les PEHM-, les TNC étaient dus à : un trouble anxiodépressif / une leucopathie vasculaire/ une séquelle d'alcool/ autre dans 31%/ 15%/ 15%/ 18%; causes mixtes 30% ; et aucun TNC n'était documenté chez 22%. Avec un suivi médian de 25 mois, les PEHM+ ont développé plus d'EHC (31% vs 18%, $p=0,03$) et ont eu plus de réadmissions pour décompensation hépatique (71% vs 46%, $p=0,01$) que les PEHM-. A la fin du suivi, la survie sans TH était de 39% et 61% chez les PEHM+ et PEHM- ($p=0,06$) ; la survie globale n'était pas différente (63% et 77% respectivement, $p=0,2$).

Conclusion : Un diagnostic d'EHM n'était posé que chez 2/3 des pts avec suspicion d'EHM, et parmi eux, près de ¼ avaient une autre cause de TNC. Ainsi, chez les pts avec suspicion d'EHM, d'autres explorations neurocognitives doivent être réalisées devant la proportion significative de causes non réversibles de TNC. Le diagnostic d'EHM était associé à un taux plus élevé de développement d'EHC et de réadmissions

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_28

Pose de TIPS avant une chirurgie bariatrique chez des patients atteints de cirrhose et d'obésité morbide

R. Pais*, Y. Chouik, L. Moga, L. Lebedel, C. Silvain, J. Dumortier, L. Genser, M. Robert, D. Weil, H. Larrue, E. Malézieux, C. Jézéquel, V. Ratzu, D. Thabut, M. Rudler (Paris, Lyon, Clichy, Caen, Poitiers, Besançon, Toulouse, Montpellier, Rennes)

Introduction : Avec l'augmentation de la prévalence de la stéatopathie métabolique, de plus en plus de patients (pts) atteints de cirrhose seront candidats à la chirurgie bariatrique. L'hypertension portale cliniquement significative (HTPCS) augmente la morbi-mortalité après chirurgie abdominale au cours de la cirrhose. Notre objectif était d'évaluer l'impact de la pose pré-opératoire de TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) sur le pronostic de pts cirrhotiques après chirurgie bariatrique.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Étude multicentrique rétrospective de pts atteints de cirrhose prouvée histologiquement ou étayée par des méthodes non invasives traités par chirurgie bariatrique. L'évaluation du gradient de pression hépatique (GPH) et la pose de TIPS avant la chirurgie bariatrique étaient décidées selon la politique de chaque centre. Le critère principal de jugement était la survie à un an sans décompensation chez les patients ayant bénéficié d'un TIPS (groupe-TIPS (g-TIPS) ou pas (groupe sans TIPS (g-sans-TIPS)). Les critères secondaires de jugement étaient le développement d'une acute-on-chronic liver failure (ACLF) ou d'une décompensation aiguë à 28, 42, 90 jours et un an 1 après chirurgie bariatrique.

Résultats : Entre 2010 et 2021, 50 pts ont été inclus dans 10 centres (Child A 92%, score de MELD 8 (6-13), 46% hommes, âge 55±12 ans, IMC 38.3±13 kg/m², by-pass 56%, pose de TIPS 18%). L'âge, l'IMC, la présence de diabète, ou la procédure chirurgicale étaient similaires dans les 2 groupes. Les pts du g-TIPS avaient présenté plus de décompensations (22% vs 0%, p=0,002), plus de varices œsophagiennes de grande taille (56% vs 0%, p<0.001), un GPH plus élevé (14 (11-19) vs 7 (6.5-8) mmHg, p<0,001), et un score de MELD plus élevé (10 (9.5-11) vs 7 (7-8), p=0,01). Après pose TIPS, le GPH avait diminué à 7 (3-7) mmHg (p=0,027), et était similaire à celui des patients du g-sans-TIPS. La durée d'hospitalisation après chirurgie et la perte de poids à 1 an étaient similaires dans les 2 groupes (4 (2-5) vs 3 (2-4) jours p=0,77) et (33±10 vs 31±13 kg, p=0,85). La survie à un an sans décompensation était de 80% (g-TIPS) et de 90% (g-sans-TIPS), p=0.53. Tous les pts étaient vivants à 1 an. 2 pts du g-sans-TIPS ont présenté une ACLF résolutive après la chirurgie. Le score de MELD score était significativement plus élevé dans le g-TIPS à J 28, 42 et 90 (p<0,001). Le score de MELD à 1 an (8 (6-15) vs 7(7-9), p=0,70) et la survenue d'une décompensation à 1 an (20% vs 11%, p=0,53) étaient similaires dans les 2 groupes.

Conclusion : Chez les pts avec HTPCS, la pose d'un TIPS était possible et sûre chez des candidats à la chirurgie bariatrique. Elle permettait de réduire le GPH à un niveau similaire de celui des patients sans HTPCS. Le pronostic après chirurgie bariatrique était similaire dans les 2 groupes de pts. La pose de TIPS semble être une option chez certains patients avec HTPCS avant chirurgie bariatrique.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_29

Les bilans pré-transplantation hépatique en France

J. Gonzalez* (Lyon)

Introduction : La transplantation hépatique nécessite un bilan médical préalable, appelé bilan pré-transplantation hépatique (BPTH), pouvant varier d'un centre de transplantation à l'autre en France. Actuellement, il n'existe pas de recommandation nationale sur le contenu de ce bilan pré-transplantation. L'objectif de cette étude est de réaliser un état des lieux du contenu des bilans pré-greffe et d'en comparer le contenu.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Cette étude descriptive multicentrique a été réalisée entre mars et mai 2023, auprès des centres de suivi et de greffe hépatique français. L'analyse est portée sur le bilan pré-transplantation de base. Dans un premier temps, un contact par mail a permis de récupérer le contenu des BPTH ; dans un deuxième temps, un entretien téléphonique a permis de compléter les données. Dans l'objectif de recueillir des données homogènes, l'analyse porte sur le bilan pré-transplantation de base, les particularités ne sont donc pas prises en compte (en cas de polykystose, d'hypertension artérielle pulmonaire, de tabac etc.). Notre patient type est une femme cirrhotique de plus de 50 ans, sans cancer. L'analyse descriptive des données recueillies a été réalisée grâce à une analyse de la fréquence.

Résultats : 14 des 16 centres de transplantation et quatre centres de suivi pré greffe ont participé: le taux de participation à cette étude est de 85.7%. Les réponses ont été données par des infirmières de coordination et des médecins (n=16 soit 89% et n=2 soit 11% respectivement). La durée du BPTH varie en fonction du nombre d'examen prescrits et de la possibilité de l'organiser en hospitalisation conventionnelle (31% des centres). Le nombre d'examens ou de consultations contenus dans le bilan pré-greffe est de 24.7 en moyenne (18-36). Les bilans dentaire, cardiaque, psychologique, gynécologique, respiratoire, anesthésique, de morphologie hépatique sont réalisés systématiquement dans 84% des centres. En revanche, les bilans rénal, vasculaire, neurologique et bronchique sont faits dans moins de 15% des centres. Dans 78% des centres, une imagerie des sinus est réalisée en systématique (scanner 68% ou scanner cone beam 5% - un centre – ou radio des sinus 5 % également). Une consultation de dermatologie pré-greffe est réalisée dans 63% des centres et une ostéodensitométrie dans 68% (à laquelle s'ajoute une consultation de rhumatologie dans 37% des cas).

Conclusion : Malgré une base commune, ces résultats montrent l'hétérogénéité du contenu des BPTH en France. Ce travail est une base pour un approfondissement de ces différences. A plus large échelle et afin d'entrer dans une amélioration continue de nos organisations respectives, le partage des expériences et des bonnes pratiques doit être favorisé par le réseau d'infirmiers de coordination.

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

Remerciements : Je tiens à remercier les personnes interrogées dans le cadre de cette étude et qui ont consacré du temps pour répondre à mes nombreuses questions. Je remercie également de Dr Teresa Antonini et le centre de recherche clinique de l'hôpital de la Croix-Rousse pour leur soutien et leur aide précieuse dans ce projet.

Références :

18831488, 2008, Progress in transplantation, Nursing and transplant coordination : a call for clarity, Gwen E. McNatt
26144512, 2015, La revue de l'infirmière, La transplantation hépatique, Dominique Lepagnot
31056170, 2019, La revue de l'infirmière, La coordination de transplantation, un maillon essentiel, Ghislaine Briard



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

10646434, 1999, Critical Care Nursing Quarterly, The Role of the Transplant Advanced Practice Nurse, R K Martin

15077732, 2004, Progress in transplantation, Transplant coordination activities in the Başkent University Hospital Network, Mehmet Haberal



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_30

Résultats à long-terme de la transplantation hépatique en contexte d'acute-on-chronic liver failure grade 3

F. Artru*, SC. Sacleux, J. Ursic-Bedoya, C. Levy, M. Khaldi, C. Le Goffic, E. Levesque, P. Ichai, GP. Pageaux, P. Mathurin, M. Meszaros, A. Coilly, F. Saliba, A. Louvet, C. Monnet, S. Jaber (Rennes, Villejuif, Montpellier, Lille)

Introduction : La survie à court terme des patients transplantés hépatiques (TH) dans le cadre d'un acute-on-chronic liver failure de grade 3 (ACLF-3) semble acceptable. Cependant, les données à long-terme définissant l'utilité des greffons, principe majeur pour l'allocation des ressources médicales limitées, sont limitées et contradictoires. Notre objectif était d'étudier les résultats à long terme de la TH chez ces patients et de les comparer à ceux de patients appariés sans ACLF et avec ACLF 1 et 2 au jour de la TH.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Entre 2008 et 2014, tous les patients ayant bénéficié d'une TH en contexte d'ACLF-3 (n = 73) dans trois centres français ont rétrospectivement été inclus et appariés selon le sexe et l'âge à des patients contrôles issus de ces mêmes centres et sur la même période ayant été transplantés en contexte d'ACLF 2 (n = 145), 1 (n = 119) et sans ACLF (n = 292). Nous avons exploré les survies des patients et des greffons à 5 et 10 ans, les causes de décès et leurs facteurs prédictifs.

Résultats : Les patients avec ACLF-3 au jour de la TH avaient un âge médian de 57 ans et un score MELD médian à 40. L'alcool était la principale cause de cirrhose (53%) et le choc septique (49%) la principale raison d'admission en réanimation. Le suivi médian était de 9 ans. Chez les patients atteints d'ACLF 3, 2, 1 et sans ACLF, les survies des patients à 5 et 10 ans étaient respectivement de 73 % vs. 71 % vs. 76 % vs. 79 % (p = 0,3) et de 57 % vs. 58 % vs. 59 % vs. 65 % (p=0,3). Le grade ACLF n'était pas associé à la survie à 5 (RR 1,1, IC à 95 % : 0,95-1,29, p = 0,16) et 10 ans (RR 1,1, IC à 95 % : 0,97-1,22, p=0,11). Les survies des greffons à 5 et 10 n'étaient pas différentes (p=0,4 et p=0,3). À 10 ans, chez les patients ACLF-3, les principales causes de décès (n=30) étaient les infections (33 %) et les événements cardiovasculaires (23 %), et les causes de re transplantation (n=5) étaient le rejet chronique (60 %) et les complications biliaires (40 %). En analyse multivariée, les paramètres au jour de la TH indépendamment associés à la survie à 5 et 10 ans étaient l'index de comorbidité de Charlson (CCI) (p=0,009 et p=0,019) et le nombre de culots de globules rouges (CGR) transfusés (p=0,0001 et p=0,0003) tandis que l'âge, l'étiologie de la cirrhose, le score MELD, la sarcopénie et le donor risk index (DRI) ne l'étaient pas.

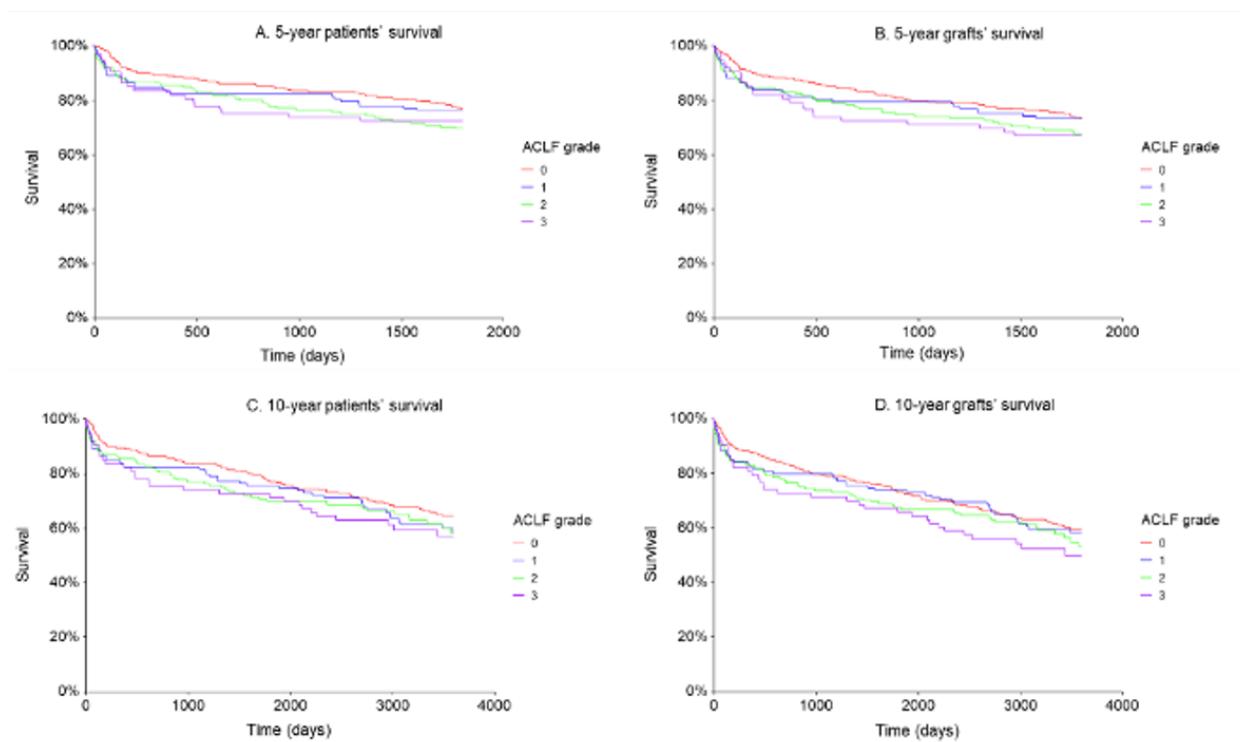
Conclusion : Les survies des patients et des greffons à 5 et 10 ans chez les patients avec ACLF-3 ne différaient pas de celles de leurs témoins appariés et étaient supérieures aux seuils (50-70% à 5 ans) définissant l'utilité du greffon. Pour optimiser les résultats de la TH dans ce contexte, il est important de prendre en compte le CCI avant TH et prévenir les événements infectieux et cardiovasculaire après TH.

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

Remerciements : Pr Emmanuel Boleslawski, Pr Gilles Lebuffe, Dr Eleonora De Martin, Pr Eric Vibert, Dr Astrid Herrero, Pr Didier Samuel.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_31

Réévaluation du risque de récurrence du CHC après transplantation hépatique: validation du score R3-AFP dans la population de l'étude SILVER

C. Costentin*, F. Piñero, Q. Lai, H. Degroote, A. Schnitzbauer, E. Geissler, C. Duvoux (La Tronche, Austral, Rome, Ghent, Frankfurt, Regensburg, Créteil)

Introduction : Le risque de récurrence du CHC doit être réévalué après la transplantation hépatique (TH) à l'aide de modèles prédictifs comme le nouveau score R3-AFP dérivé d'une cohorte de patients sans inhibiteurs de mTOR en post TH (1). L'essai prospectif SILVER a évalué l'efficacité des inhibiteurs de mTOR par rapport à une immunosuppression sans mTOR pour réduire la récurrence du CHC post-TH (2). Notre objectif était de tester le score R3-AFP globalement et dans les 2 bras de l'essai SILVER.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Le score R3-AFP a été calculé pour tous les patients de la population en intention de traiter (ITT) inclus dans l'étude SILVER, à partir des données de l'explant (≥ 4 nodules = 1 point ; taille du plus gros nodule 3-6 cm = 1 point ; > 6 cm = 5 points ; présence d'une invasion microvasculaire = 2 points; différenciation tumorale faible selon Edmonson et Steiner grade >2 = 1 point) et la dernière valeur d'AFP pré-TH (101-1000 = 1 point ; >1000 = 2 points). Une analyse de survie a été réalisée, en estimant les hazard ratios (HR) et les intervalles de confiance (IC à 95 %). La performance du modèle R3-AFP a été évaluée à l'aide du c-index de Harrell.

Résultats : 528 patients ont été inclus dans l'étude SILVER après consentement éclairé, et 20 ont été exclus de l'analyse en intention de traiter (groupe A sans Sirolimus, $n = 256$; groupe B avec sirolimus, $n = 252$). Le taux de récurrence à 5 ans dans la population ITT était de 18,7% (IC95% 15,3-22,6 ; $n = 88$ récurrences). La distribution des patients dans les 4 groupes de risque de récurrence selon la valeur du score R3-AFP était de 43% dans le groupe à faible risque (R3-AFP=0; $n = 216$), 36 % dans le groupe à risque intermédiaire (R3-AFP=1 ou 2; $n = 181$), 19 % dans le groupe à risque élevé (R3-AFP= 3 à 6; $n = 99$) et 2 % dans le groupe à risque très élevé (R3-AFP >6 ; $n=11$). Le score R3-AFP stratifiait correctement le risque de récurrence du CHC (Figure 1) (référence : groupe à faible risque) : risque intermédiaire SHR 1,80 (IC95 % 1,02 ; 3,18), risque élevé SHR 4,20 (IC95 % 2,41 ; 7,31) et risque très élevé SHR 9,55 (IC95 % 3,66 ; 24,92). Le c-index de Harrell du modèle R3-AFP était de 0,75 (IC95 % : 0,69 ; 0,81) dans la population ITT ; inférieur dans le groupe B avec inhibiteur de mTOR [0,67 IC95 % 0,59-0,75] vs groupe A 0,75 IC95 % 0,69-0,81) ; $P=0,048$]. Aucune différence significative n'était observée entre les événements attendus et observés dans les différents groupes de risque.

Conclusion : La validation du score R3-AFP dans une cohorte prospective de haute qualité permet de proposer ce score pour affiner l'estimation du risque de récurrence du CHC après TH et guider les modalités de surveillance et d'immunosuppression. La performance plus faible chez les sujets traités par inhibiteurs de mTOR suggère un impact de ces immunosuppresseurs sur le risque de récurrence.

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

Références :

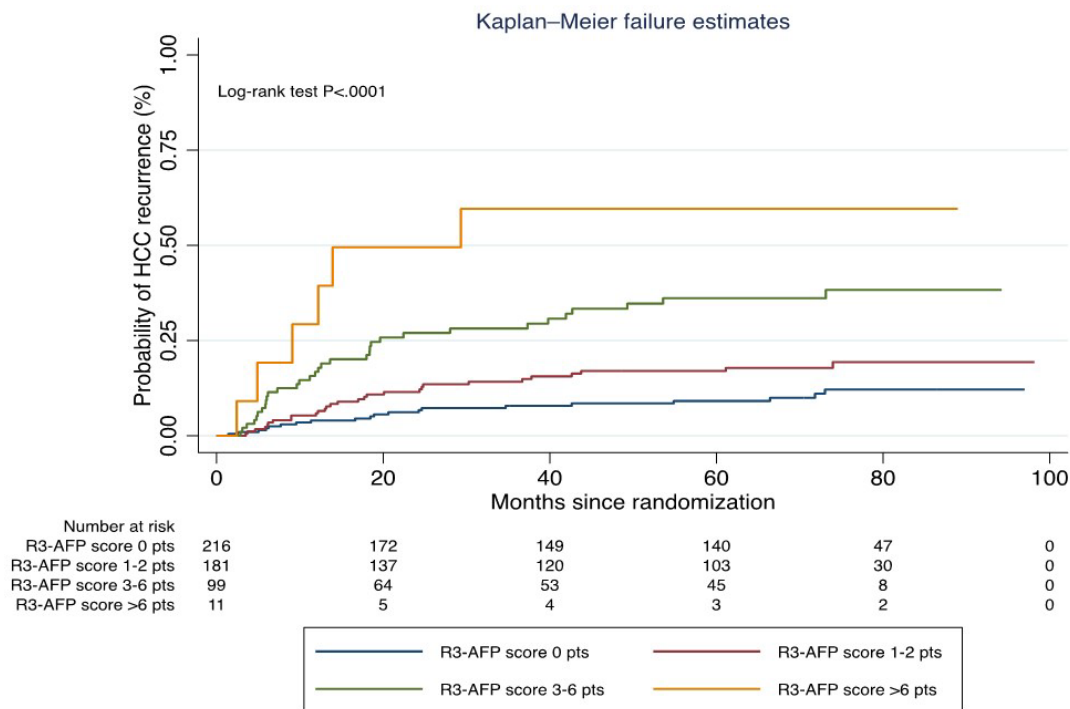
Costentin C, et al. JHEP Rep. 2022 Feb 2;4(5):100445. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100445.

Geissler, EK; et al. Transplantation 100(1):p 116-125, January 2016. | DOI: 10.1097/TP.0000000000000965



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Figure 1.





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_32

Cancers de novo après une transplantation hépatique et le rôle de l'évérolimus : une cohorte nationale française

I. Kounis*, C. Desterke, N. Goutte, A. Coilly, D. Samuel, D. Azoulay, E. Vibert, P. Landais, C. Feray (Villejuif)

Introduction : Les cancers de novo (CDN) survenant après une transplantation hépatique (TH) ont été signalés comme l'une des principales causes de mortalité post-transplantation. L'évérolimus est fréquemment prescrit aux patients présentant un CDN après une TH et à ceux qui sont exposés à un risque de récurrence du cancer. L'objectif de l'étude était d'évaluer le rôle potentiel de l'évérolimus dans l'apparition de CDN post TH et dans la survie des patients après l'apparition du cancer.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Le système national français de données de santé (SNDS), relié à la base de données hospitalières nationale (PMSI), contient des informations sur 99% de la population française pour les codes CIM-10, actes médicaux, médicaments et statut vital. Par ce système nous avons inclus des adultes transplantés hépatiques du 01/01/2009 au 01/01/2020 avec ordonnance identifiée. Les critères de jugement étaient le taux d'apparition de CDN après TH (principal) et taux de survie globale (secondaire). Nous avons réalisé une comparaison entre les patients ayant reçu un traitement à l'évérolimus après une TH et ceux qui n'en ont pas reçu pendant le suivi. Nous avons utilisé des modèles de Cox avec pondération (score de propension) et analyse time-exposure cox pour éviter les biais d'immortalité.

Résultats : Au total, 7 964 transplantés hépatiques avec une prescription médicale ont été inclus. Le suivi médian était de 4,3 [2,2, 6,8] années. Le groupe recevant de l'évérolimus (2 453 patients) et le groupe ne recevant pas d'évérolimus (5 511 patients) présentaient des caractéristiques similaires en termes de sexe, d'âge et de comorbidités. Nous avons observé une apparition totale de 216 cancers ORL (2,71% des patients), suivi de 232 dysmyélopoïèses (2,91%), 213 cancers de la peau (2,67%), 180 cancers du poumon (2,26%), 100 lymphomes (1,25%), 88 cancers colorectaux (1,10%), 87 cancers de la prostate (1,09%), 50 cancers de la vessie (0,63%) et 38 cancers des organes génitaux féminins (0,48%). L'analyse de l'incidence cumulée du risque d'apparition de cancer par site entre le groupe traité par l'évérolimus et celui qui ne l'a pas été n'était pas significativement différente, à l'exception de la dysmyélopoïèse (HR: 0,3 [0,13, 0,63], $p < 0,005$) (Figure 1). La survie globale après l'apparition de cancer était statistiquement plus importante dans le groupe non traité avec l'évérolimus pour chaque site de cancer (Figure 2).

Conclusion : Les CDN surviennent chez au moins 13% des adultes après une TH. Le dépistage systématique est clairement insuffisant compte tenu de la faible survie observée après leur détection. Plus surprenant encore, l'action antitumorale de l'évérolimus chez les receveurs pour prévenir les néoplasies de novo n'est pas clairement démontrée.

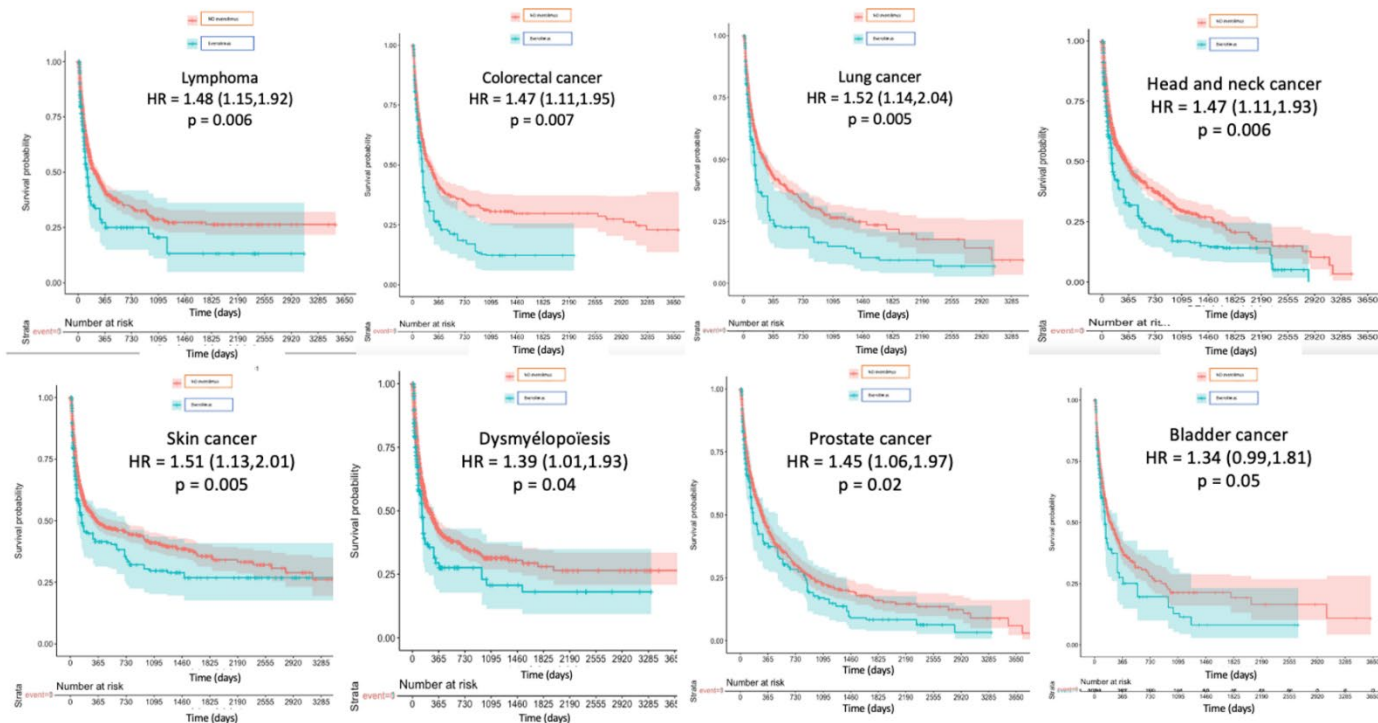
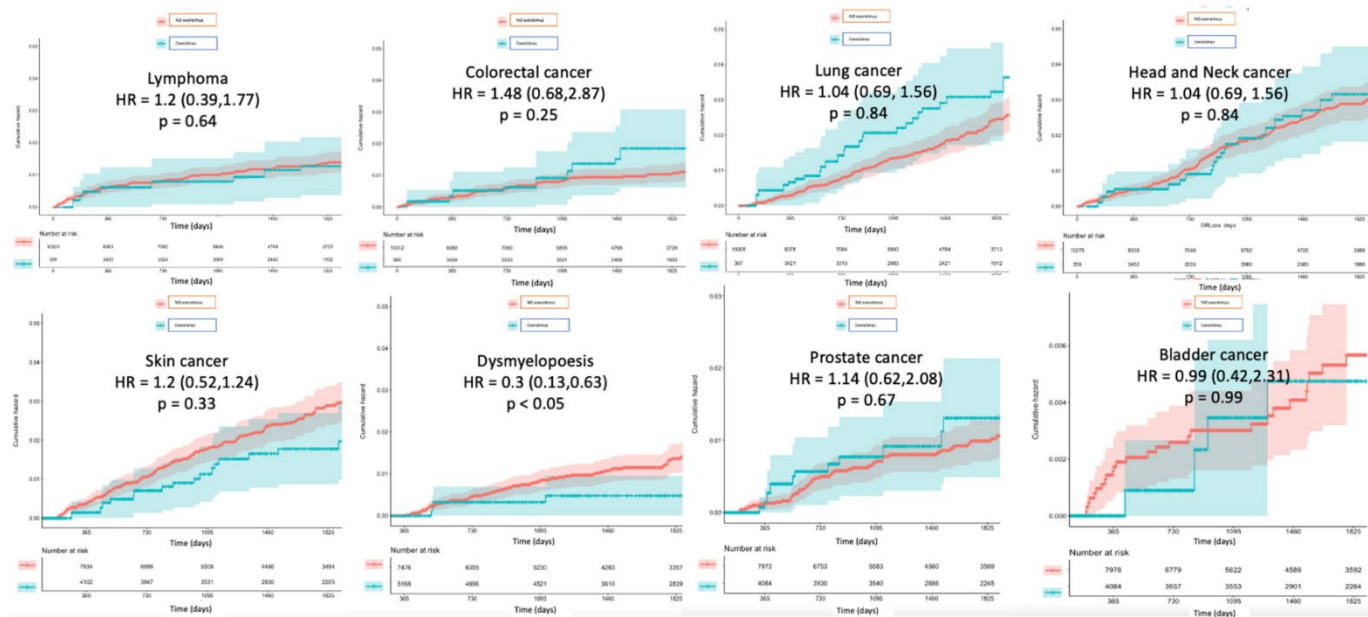
L'auteur n'a pas transmis de déclaration de conflit d'intérêt

Références :

Dumortier J, et al. Use of everolimus in liver transplantation: The French experience. *Transplant Rev (Orlando)*. 2016 Jul
Saliba F, et al. Five-year outcomes in liver transplant patients receiving everolimus with or without a calcineurin inhibitor: Results from the CERTITUDE study. *Liver Int*. 2022 Nov
Allaire M, et al. De Novo Primary Liver Cancer After Liver Transplantation: A French National Study on 15803 Patients. *Exp Clin Transplant*. 2018 Dec



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_33

Immunothérapie anticancéreuse après transplantation hépatique : étude de cohorte française

E. De Martin, T. Antonini, MN. Hilleret, T. Decaens, M. Allaire, A. Del Bello, F. Conti, G. Amaddeo, C. Besch, M. Neau-Cransac, M. Ningarhari, S. Dharancy, F. Saliba, O. Rosmorduc, J. Dumortier, A. Coilly (Villejuif, Lyon, Grenoble, Paris, Toulouse, Créteil, Strasbourg, Bordeaux, Lille)*

Introduction : L'utilisation des « immune checkpoint inhibitors » (ICI) dans le contexte de la transplantation hépatique (TH) est encore débattu compte tenu du risque potentiel de rejet aigu, rapporté chez environ 40% des patients traités. Cependant les séries sont hétérogènes et les facteurs de risque de rejet n'ont pas été clairement identifiés. Le but de cette étude est d'analyser les caractéristiques des patients traités par ICI après TH et identifier les facteurs de risque de rejet.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique française qui a inclus des patients adultes ayant reçu un ICI (anti-PD1, anti-PDL1 ou anti-CTLA4) après TH pour récurrence de carcinome hépatocellulaire (CHC) ou pour cancer de novo. La mise en place du traitement par ICI et la gestion de l'immunosuppression étaient à la discrétion des centres. Les variables quantitatives sont exprimées par la médiane et l'interquartile (IQR 1er et 3eme quartile), les variables qualitatives par le nombre et le pourcentage. Les tests utilisés pour l'analyse étaient Mann-Whitney et Fischer, respectivement

Résultats : Trente patients ont été inclus, 24 (80%) hommes, âge médiane 61 (55;65) ans. Douze (40%) patients ont été transplantés pour cirrhose éthylique et 8 (27%) pour cirrhose virale C, 24 (80%) patients avaient un CHC. Le délai médian entre la TH et le diagnostic du cancer était de 3,12 (1,24 ; 8,71) ans, dont une récurrence du CHC chez 17 (57%) patients. Les ICI utilisés étaient: anti-PD1 chez 12 (40%) et anti-PDL1 chez 18 (60%) des patients. Le délai médian entre la TH et l'introduction de l'ICI était de 5,14 (2,64 ; 9,78) ans. L'immunosuppression a été augmentée a priori chez 16 (53%) patients avant l'administration d'ICI. Six (20%) patients ont développé un rejet aigu. Les patients qui ont développé un rejet par rapport aux autres étaient moins fréquemment sous tacrolimus (33% vs 83%, $p=0,029$) et plus souvent traités par un seul immunosuppresseur (67% vs 12%, $p=0,035$). De plus, la durée du traitement par ICI était significativement plus courte ($p=0,023$) et le nombre d'injections significativement inférieur ($p=0,012$) chez les patients avec rejet (Table 1). Vingt-un (70%) patients sont décédés dont 4 (67%) en lien avec le rejet. La survie après le début de l'ICI était similaire chez les patients sans ou avec rejet (5,65 vs 2,85 mois, $p=0,21$).

Conclusion : La survie des patients traités par ICI post-TH est faible à cause de la progression de la maladie oncologique. Le rejet, moins fréquent qu'en littérature, été fatal dans la majorité des cas. Le rejet semble se développer rapidement après l'introduction de l'ICI. Parmi les facteurs de risque de rejet, une monothérapie immunosuppressive et l'absence de tacrolimus sont retrouvées et donc à éviter.

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

Remerciements : Le group national de transplantation hépatique GREF2.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Table 1. Caractéristiques des patients traités par ICI après TH et comparaison des patients sans ou avec rejet aigue

	Patients traités par ICI post-TH N=30	Patients sans rejet N=24 (80%)	Patients avec rejet N=6 (20%)	p
Age, ans	60,8 [54,8; 64,2]	62,1 [55,0; 65,3]	59,0 [54,3; 60,3]	0,16
Sexe, homme	24 (80%)	20 (83%)	4 (67%)	0,57
Indication de la TH				1
Alcool	12 (40%)	10 (42%)	2 (33%)	
Hépatite C	8 (27%)	6 (25%)	2 (33%)	
Mixte	4 (13%)	3 (12%)	1 (17%)	
Autre	6 (20%)	5 (21%)	1 (17%)	
CHC	24 (80%)	19 (79%)	5 (83%)	
Intervalle entre TH et tumeur, ans	3,12 [1,24; 8,71]	3,85 [1,17; 9,84]	1,79 [1,51; 2,91]	0,46
Type de tumeur				1
Récidive CHC	17 (57%)	14 (58%)	3 (50%)	
Cancer <i>de novo</i>	13 (43%)	10 (42%)	3 (50%)	
Intervalle entre TH et ICI, ans	5,14 [2,64; 9,78]	5,80 [2,42; 10,5]	3,80 [3,40; 6,70]	0,6
Type ICI				1
Anti-PD1	12 (40%)	10 (42%)	2 (33%)	
Anti-PDL1	18 (60%)	14 (58%)	4 (67%)	
Changement d'immunosuppression avant ICI	16 (53%)	14 (58%)	2 (33%)	0,38
Type d'immunosuppression avant ICI				
Corticoïdes	15 (50%)	13 (54%)	2 (33%)	0,65
Tacrolimus	22 (73%)	20 (83%)	2 (33%)	0,029
mTOR inhibiteurs	16 (53%)	12 (50%)	4 (67%)	0,66
MMF	11 (37%)	10 (42%)	1 (17%)	0,37
Nombre d'immunosuppresseurs avant ICI				0,035
1	7 (23%)	3 (12%)	4 (67%)	
2	14 (47%)	13 (54%)	1 (17%)	
3	6 (20%)	5 (21%)	1 (17%)	
4	3 (10%)	3 (12%)	0 (0%)	
T0 tacrolimus avant ICI	3,30 [2,80; 5,90]	3,30 [2,80; 5,90]	3,45 [2,88; 5,17]	0,86
T0 éverolimus avant ICI	5,00 [3,08; 6,00]	5,05 [2,96; 6,00]	4,35 [4,03; 4,67]	0,83
Durée du traitement par ICI, mois	2,30 [0,950; 3,20]	2,40 [2,10; 6,00]	0,633 [0,117; 1,45]	0,023
Nombre d'injections d'ICI	3,50 [2,00; 5,75]	4,00 [3,00; 8,00]	1,00 [1,00; 2,00]	0,012
Décès	21 (70%)	15 (62%)	6 (100%)	0,14
Survie après début ICI, mois	3,60 [1,69; 12,8]	5,65 [1,82; 15,5]	2,85 [1,86; 3,39]	0,21

CHC, carcinome hépatocellulaire ; ICI, immune checkpoint inhibitors ; MMF, mycophénolate mofetil ; mTOR, mammalian target of rapamycin ; TH, transplantation hépatique,



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_39

Impact et prévalence de la reprise d'une consommation d'alcool en attente de transplantation hépatique pour maladie du foie liée à l'alcool

L. Abrial*, D. Erard, L. Tron, S. Radenne, A. Bonadona, T. Antonini, MN. Hilleret, T. Decaens, J. Dumortier, C. Costentin (Grenoble, Lyon)

Introduction : Une période de sevrage est requise avant transplantation hépatique (TH) pour maladie du foie liée à l'alcool (MFLA). Certains patients re-consomment de l'alcool pendant la période d'attente et les modalités de dépistage de la re-consommation sur liste ainsi que sa prise en charge ne sont pas codifiées. L'objectif de cette étude était de décrire la prévalence de la re-consommation d'alcool sur liste et l'impact sur le projet de TH.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective bi-centrique ayant inclus tous les patients inscrits sur liste d'attente de TH pour MFLA à l'exclusion des hépatites alcooliques cortico-résistantes, dans deux centres de transplantation français, entre Janvier 2014 et Décembre 2018. Une re-consommation avérée (RCA) sur liste était définie par toute consommation d'alcool pendant la période d'attente (incluant le jour de la TH) mise en évidence par l'interrogatoire et/ou par dépistage biologique (alcoolémie et/ou alcoolurie positive).

Résultats : Quatre cent vingt-six patients ont été inclus. Une RCA sur liste était observée chez 41 patients (10%), avec un délai médian de 6,2 mois (IQR 2,8 ;14,4) après inscription. Dans 10 cas (25%) la RCA était objectivée lors d'un appel à la greffe, annulant l'intervention dans 8 cas. Une consultation en addictologie a été proposée à 29 patients (70%) ; 30 (73%) ont été mis ou maintenus en contre-indication temporaire en lien avec la re-consommation. La RCA sur liste était associée à la durée d'attente (OR 1,07 IC95% 1,04;1,1; $p<0,001$) et à la catégorie socio-professionnelle intermédiaire et employé-ouvrier par rapport à artisan-commerçant-chef d'entreprise (OR 6,39 IC95% 1,93;22,74 ; $p=0,003$ et 5,83 IC95% 1,79;20,68; $p=0,004$). Les anciens fumeurs présentaient un moindre risque (OR 0,23 IC95% 0,07;0,77; $p=0,02$). Parmi les re-consommateurs, 6 (15%) étaient sortis de liste pour RCA et 14 (34%) pour aggravation ou décès. Un retour à l'abstinence a été noté chez 23 patients (66%). Au cours du suivi, 272 patients ont été transplantés dont 16 patients après une RCA sur liste. La RCA sur liste était associée à un risque de re-consommation d'alcool post greffe (OR 6,36 IC95% 1.61-26.93; $p<0,009$). Il n'y avait pas d'impact de la RCA sur la survie à 5 ans post transplantation.

Conclusion : Dans ce travail, la re-consommation avérée d'alcool sur liste d'attente de TH concernait 10% des patients inscrits pour MFLA. La re-consommation était associée à un sur-risque de reprise de consommation d'alcool après TH. Ces résultats suggèrent le besoin d'un dépistage systématique de la consommation d'alcool et une prise en charge addictologique active des patients en attente de TH pour MFLA.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_35

Le déficit en alpha 1 antitrypsine est sous diagnostiqué chez les patients cirrhotiques transplantés hépatiques : étude multicentrique rétrospective

M. Evain*, I. Kounis, I. Ruiz, G. Lasailly, A. Mazzola, P. Houssel-Debry, L. Elkrif, R. Anty, M. Sebagh, T. Antonini, D. Samuel, A. Coilly (Villejuif, Montreal, Lille, Paris, Rennes, Tours, Nice, Lyon)

Introduction : Le déficit en alpha-1 antitrypsine (DAAT) est l'une des maladies génétiques les plus courantes en Europe. Bien qu'elle soit responsable de fibrose hépatique, elle n'est pas toujours diagnostiquée, même chez les patients candidats à une transplantation hépatique (TH). L'objectif de cette étude était de déterminer à quelle fréquence le diagnostic était posé avant la TH chez les patients atteints de DAAT, et de décrire leurs caractéristiques cliniques et leur évolution sur la liste d'attente de TH.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Cohorte rétrospective multicentrique dans 9 centres français et canadiens en incluant tous les patients transplantés du foie entre 1996 et 2020 chez qui il y avait une coloration PAS+ en faveur d'un DAAT sur l'explant. Un groupe témoin pour étudier l'évolution sur la liste a été sélectionné à partir d'une cohorte monocentrique existante de patients transplantés pour une cirrhose décompensée.

Résultats : Nous avons inclus 58 patients transplantés du foie atteints de DAAT (sexe masculin 78%, âge moyen de 55,6 $\pm$ 9,9 ans, MELD au moment de la TH : 24.1 $\pm$ 8.8). L'indication de la TH était une cirrhose décompensée en lien avec le DAAT pour 31 % des cas, 43 % pour une consommation excessive d'alcool, 14 % pour une NASH et 12 % pour une cirrhose cryptogénique. Le diagnostic de DAAT a été posé avant la TH dans seulement 40 % des cas, après TH par phénotypage ou génotypage dans 15 % des cas et pour 45 % des patients, le diagnostic a été posé a posteriori. Parmi eux, 62% avaient une indication pour consommation excessive d'alcool. Moins de 25 % des patients présentaient des symptômes pulmonaires non spécifiques, 8 % avaient un emphysème pulmonaire et 7 % présentaient un syndrome obstructif. Une comparaison avec le groupe témoin a montré que les patients atteints de DAAT avaient un score MELD plus élevé au moment de l'inscription pour la transplantation (21,9 vs 14,2, $p < 0,001$) et un temps d'attente plus court sur la liste d'attente de transplantation (4,7 mois vs 8,3 mois, $p < 0,001$).

Conclusion : Le DAAT est une pathologie largement sous-diagnostiquée, y compris dans le contexte de la TH. Un meilleur dépistage et une meilleure connaissance de la maladie permettraient une meilleure prise en charge des patients et de leur famille, notamment dans le contexte actuel du développement de traitements curatifs en cas d'atteinte hépatique.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_36

Classification des cancers primitifs hépatiques par méthode faiblement supervisée à partir de biopsies de routine

A. Beaufrère*, N. Ouzir, P. Zafar, M. Albuquerque, G. Lubuela, J. Grégory, K. Mondet, J.C. Pesquet, V. Paradis (Clichy, Gif Sur Yvette)

Introduction : Les cancers primitifs hépatiques (PLC) comprennent le carcinome hépatocellulaire (CHC), le cholangiocarcinome intrahépatique (iCCA) et l'hépto-cholangiocarcinome (chCC-CCA), défini par la présence de contingents de CHC et d'iCCA dans la même tumeur et dont le diagnostic peut être difficile en particulier sur biopsie de routine. Cette étude visait à classer automatiquement des PLC sur des biopsies en utilisant une méthode d'intelligence artificielle d'apprentissage faiblement supervisée.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Nous avons constitué une série de 119 biopsies de PLC divisée en cohorte d'entraînement et de validation de 90 et 29 cas, respectivement. Deux pathologistes ont examiné la lame entière numérisée (WSI) colorée en hématoxyline éosine safran (HES) pour chaque cas. Après avoir annoté les zones tumorales/non tumorales, des tuiles de 125 µm² ont été extraites des WSI et ont servi de labels (faibles) pendant l'apprentissage, tandis que la dernière couche convolutionnelle du réseau a été utilisée pour extraire de nouvelles représentations des tuiles tumorales. Sans connaître les labels diagnostiques précis des PLC, nous avons ensuite appliqué un algorithme de clustering non supervisé aux nouvelles représentations extraites et exploré les résultats en utilisant différents nombres de clusters.

Résultats : Tout d'abord, l'analyse histologique a permis de classer les cas inclus respectivement dans la cohorte d'entraînement et dans la cohorte de validation comme suit : CHC (n=33 et n=11), iCCA (n=28 et n=9), et chCC-CCA (n=29 et n=9). Nous avons ensuite analysé les résultats de la méthode faiblement supervisée proposée en utilisant 2 à 8 clusters. Aucun cluster spécifique associé au chCC-CCA n'a été identifié. Dans le modèle à 2 clusters, le cluster 0 incluait des tuiles associées aux caractéristiques histologiques du CHC (76% des tuiles) et le cluster 1 incluait les tuiles associées aux caractéristiques histologiques de l'iCCA (92% des tuiles). Ce modèle à deux clusters a été évalué sur la cohorte de validation en quantifiant la proportion de cluster 0 (représentatif du CHC) et de cluster 1 (représentatif de l'iCCA). Pour les CHC et les iCCA, la concordance entre le diagnostic pathologique et la prédiction du modèle (contingent majoritaire) était respectivement de 100% pour les CHC (11/11 cas) et de 78% pour les iCCA (7/9 cas). Pour les chCC-CCA, nous avons observé une proportion très variable de chaque cluster (cluster 0 : 5-90% ; cluster 1 : 9-94%). La concordance diagnostique des principaux contingents histologiques prédits par le modèle dans les chCC-CCA était de 89% (8/9 cas).

Conclusion : Cette étude montre qu'une méthode d'apprentissage faiblement supervisée appliquée aux biopsies de PLC peut identifier des caractéristiques morphologiques spécifiques du CHC et de l'iCCA. Bien qu'aucune caractéristique spécifique du chCC-CCA n'ait été reconnue, l'évaluation de la proportion des tuiles de CHC et d'iCCA dans une lame pourrait permettre de faciliter l'identification des chCC-CCA.

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

Remerciements : Les auteurs remercient la laboratoire Bernoulli pour son soutien.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

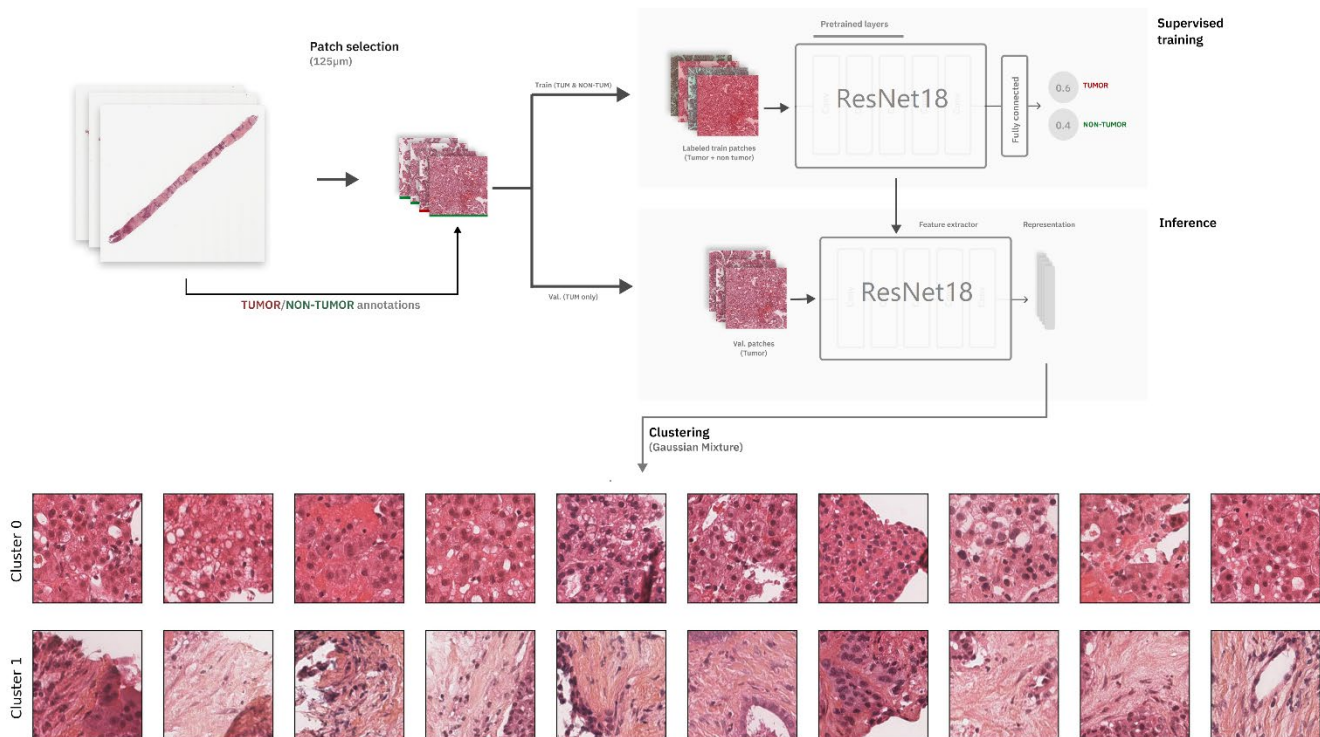
Références :

WHO classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours [Internet]. 5th ed. Vol. vol.1. Lyon: International Agency for Research on cancer. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Digestive-System-Tumours-2019>

Beaufrère A, Calderaro J, Paradis V. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: An update. J Hepatol. 2021 May;74(5):1212–24.

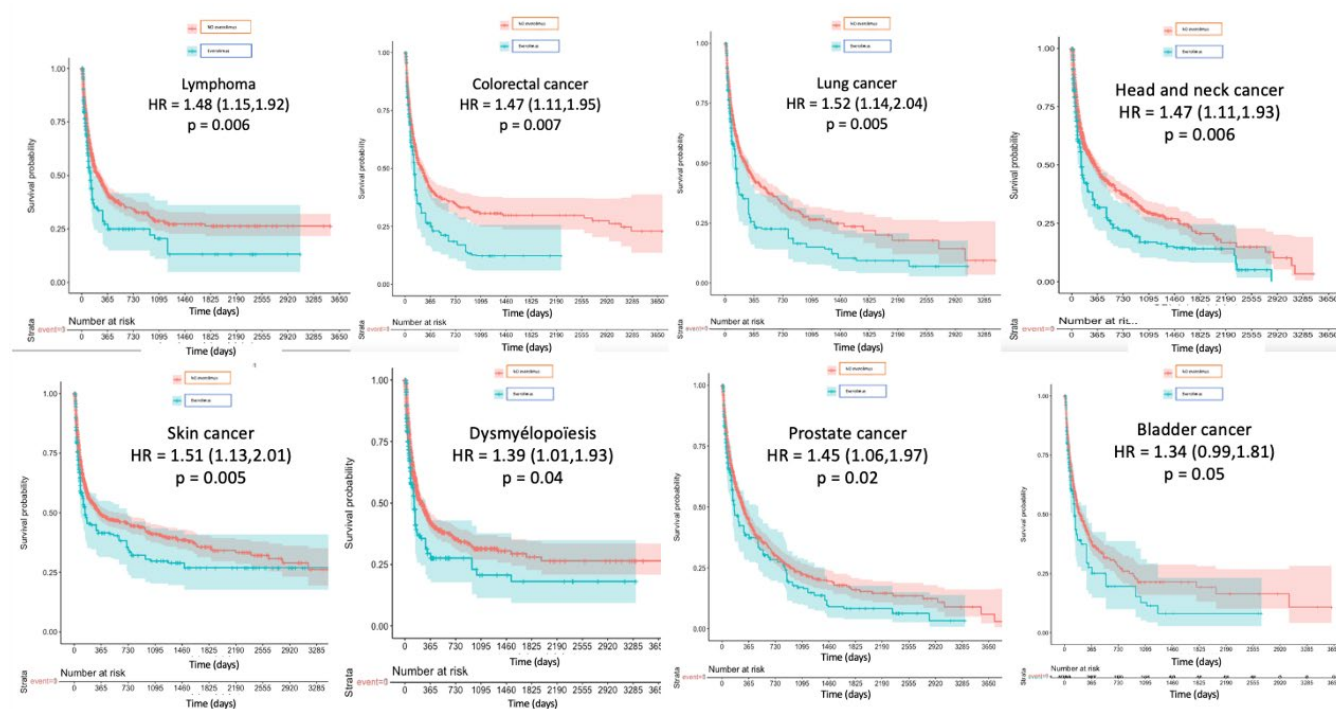
Calderaro J, Kather JN. Artificial intelligence-based pathology for gastrointestinal and hepatobiliary cancers. Gut. 2021 Jun;70(6):1183–93.

Ghaffari Laleh N, Muti HS, Loeffler CML, Echle A, Saldanha OL, Mahmood F, et al. Benchmarking weakly-supervised deep learning pipelines for whole slide classification in computational pathology. Med Image Anal. 2022 Jul;79:102474.





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023





COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_37

Diagnostic non invasif de la stéatohépatite alcoolique chez des patients en cours de sevrage basé sur la Cytokératine 18 et le Fibroscan

A. Chalin*, B. Turlin, A. Ousmen, S. Michalak, J. Mueller, S. Mueller, L. Legros, E. Bardou-Jacquet, JF. Viel, M. Samson, R. Moirand (Rennes, Angers, Heidelberg, Bern)

Introduction : Le diagnostic de stéatohépatite alcoolique (ASH) repose sur la biopsie hépatique, coûteuse et invasive avec une morbidité non négligeable. Le but de cette étude était d'évaluer la performance du fragment circulant de la cytokératine 18 M65 (K18-M65) seul ou en association avec d'autres marqueurs pour le diagnostic non invasif de l'ASH chez les patients en cours de sevrage alcoolique, peu ou pas symptomatiques.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Cette étude a consisté à mesurer le taux sérique de K18-M65 dans une première cohorte de test de 196 patients. Tous les patients ont subi une biopsie hépatique, un examen Fibroscan® et un prélèvement de sérum le jour de la biopsie. La précision diagnostique de K18-M65 seule ou combinée avec des données clinico-biologiques déjà disponibles a été évaluée par une régression multivariée et les meilleurs seuils définis ont été validés dans une cohorte de validation indépendante de 58 patients. Les critères d'inclusion des patients à l'admission étaient AST > 1.5 la limite normale supérieure, GGT > 50 IU/L, une consommation excessive d'alcool (30g/j pour les hommes et 20g/j pour les femmes) depuis au moins 5 ans.

Résultats : K18-M65 seule avait une aire sous la courbe (AUC) de 0,82 [95% CIs, 0.76-0.89] (cohorte de test) et 0,90 [95% CIs, 0.80-1.00] (cohorte de validation). En utilisant deux seuils de décision, K18-M65 a pu classer 46,9 % (cohorte de test) et 34,5 % (cohorte de validation) des patients avec une sensibilité ou une spécificité de 95 %. En combinant K18-M65, alpha-2-macroglobuline, l'élastométrie hépatique, l'indice de masse corporelle et l'âge, nous avons créé un score permettant un diagnostic précis de l'ASH avec une AUC de 0,93 [95% CIs, 0.89-0.96] (cohorte test) et 0,94 [95% CIs, 0.88-1.00] (cohorte validation). Ce nouveau score a permis d'exclure le diagnostic de stéatohépatite pour une probabilité $\leq 0,135$ et d'affirmer le diagnostic pour une probabilité $\geq 0,667$ avec une sensibilité ou une spécificité de 95 %. Il permettait en outre de classer davantage de patients avec 65.3% pour la cohorte de test et 81.0% pour la cohorte de validation.

Conclusion : Nous proposons un nouveau score validé indépendamment pour le diagnostic non invasif de l'ASH chez les patients alcooliques en cours de sevrage, peu ou pas symptomatiques. Maintenant que le Fibroscan® est largement disponible dans ce contexte, ce nouveau score offre de nouvelles opportunités diagnostiques et pourrait avoir un impact significatif sur la prise en charge de ces patients.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

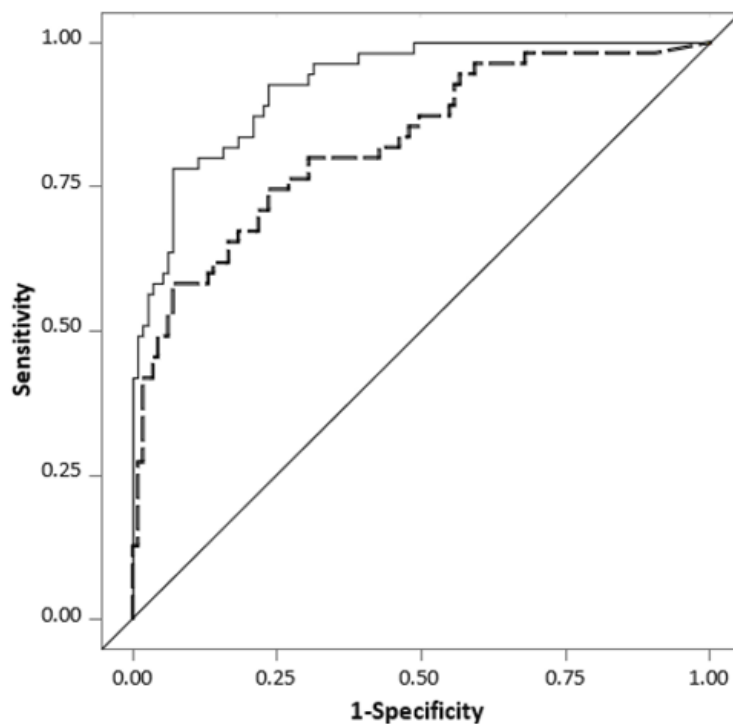


Figure 1. Courbes ROC pour le diagnostic de stéatohépatite dans la cohorte test. Ligne pointillée : fragment K18-M65 seul. AUC = 0,82 (intervalle de confiance à 95 % : 0,76-0,89 ; $p < 0,0001$). Ligne complète : fragment K18-M65 en combinaison avec le Fibroscan®, l'indice de masse corporelle, l'âge et l'alpha-2-macroglobuline. AUC = 0,93 (intervalle de confiance à 95 % : 0,89-0,96 ; $p < 0,0001$).



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

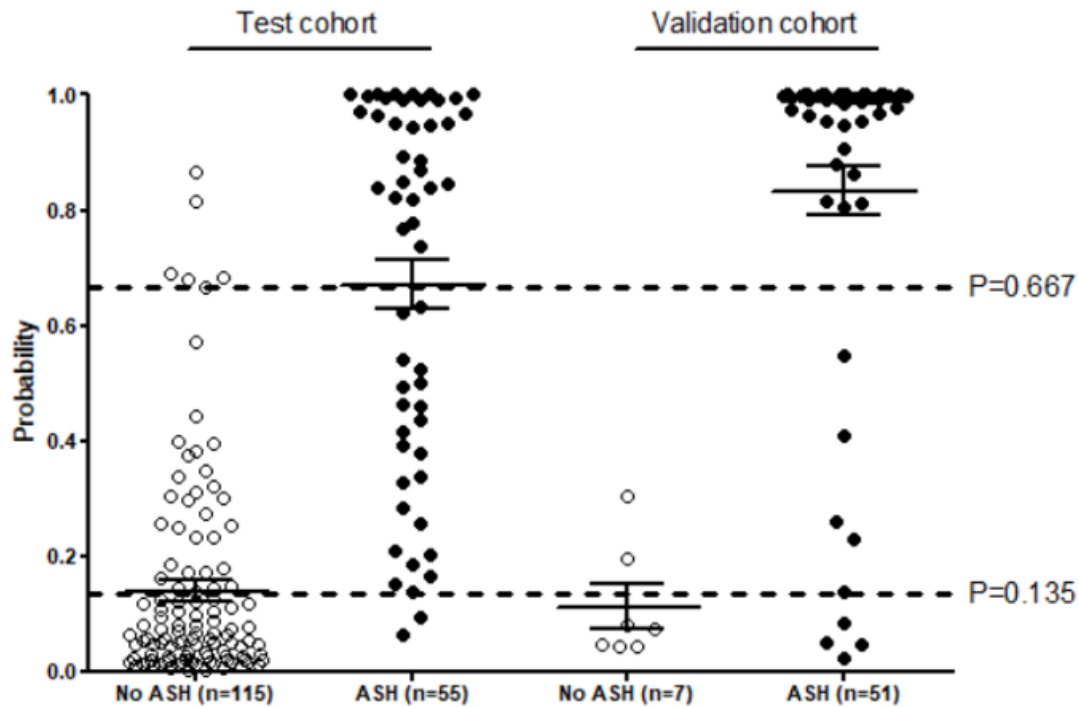


Figure 2. Diagramme en boîte à moustache illustrant la probabilité prédite de stéatohépatite selon les résultats histologiques dans les cohortes de test et de validation de patients alcooliques hospitalisés pour sevrage et classés selon le diagnostic de stéatohépatite à partir d'une biopsie hépatique. Les données sont présentées sous forme de médiane et d'intervalle interquartile. Les lignes pointillées représentent les seuils choisis pour exclure ($\leq 0,135$) ou exclure ($\geq 0,667$) la stéatohépatite dans la cohorte de test. ASH, stéatohépatite alcoolique.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

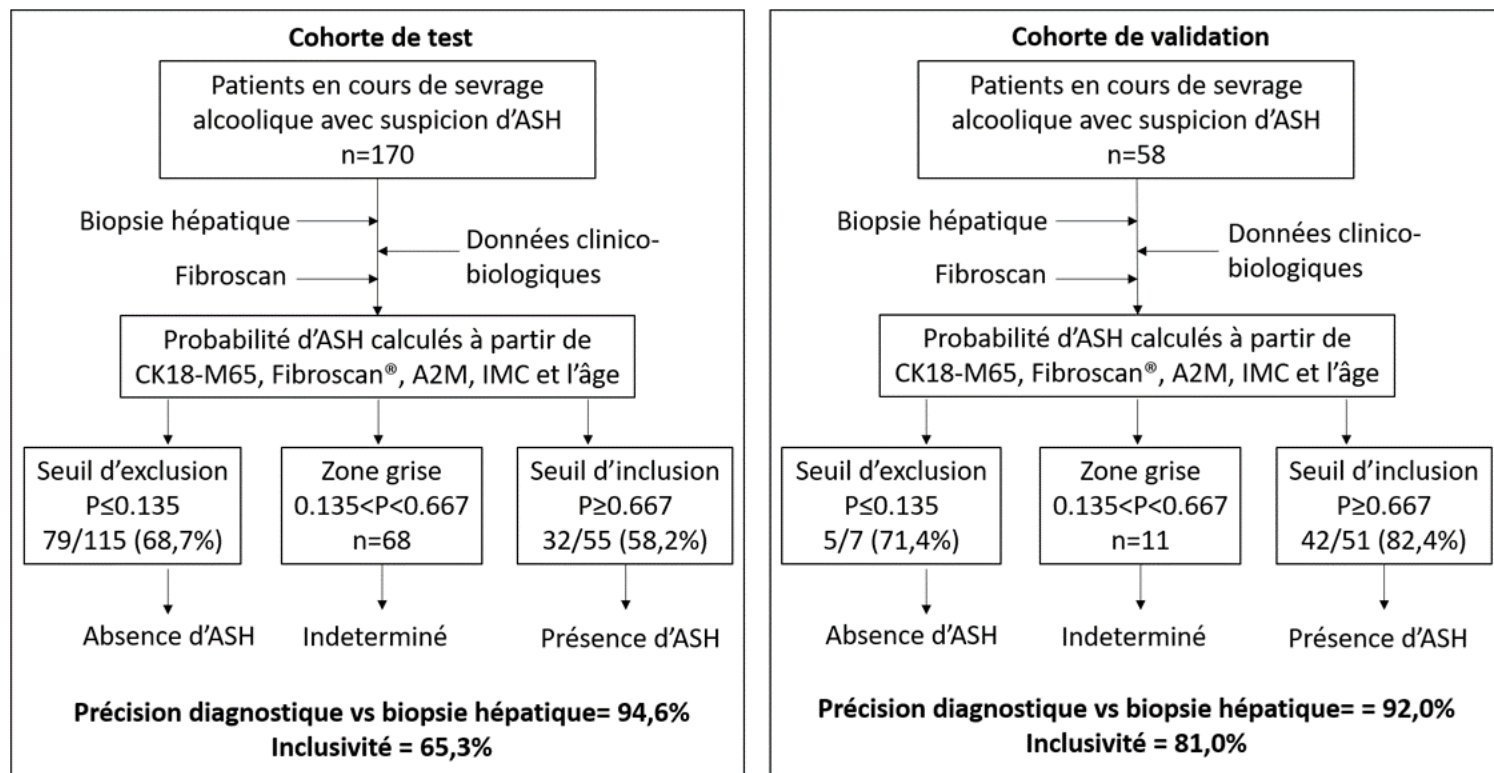


Figure 3. Résumé des performances diagnostiques du meilleur score obtenu dans la cohorte de test et la cohorte de validation, pour le diagnostic non invasif de la stéatohépatite alcoolique des patients admis pour sevrage.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_38

Traitement hospitalier des troubles de l'usage de l'alcool après hépatite alcoolique aiguë sévère: étude rétrospective Nationale de survie entre 2012 et 2021

L. Parlati*, C. Mouliade, S. Bouam, M. Corouge, D. Karinthe, A. Vallet-Pichard, V. D'Halluin Venier, A. Benyamina, A. Louvet, E. Nguyen Khac, S. Pol, P. Sogni, V. Mallet (Paris, Lille, Amiens)

Introduction : Les bénéfices du traitement hospitalier des troubles de l'usage de l'alcool après une hépatite alcoolique aiguë sévère (HAAs) sont incertains. Les données sur ce sujet sont limitées. L'objectif de cette étude était d'évaluer le risque de transplantation hépatique ou de décès survenant dans l'année suivant une HAAs.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Etude rétrospective longitudinale portant sur l'ensemble des patients diagnostiqués avec des troubles d'usage de l'alcool dans les hôpitaux français entre 2012 et 2021 (N = 1 438 236). Nous avons restreint notre échantillon aux patients avec soit, une insuffisance hépatique, un saignement relié à une hypertension portale, une défaillance d'organe extra-hépatique ou une biopsie hépatique transjugulaire, enregistrés dans les 8 semaines suivant un épisode d'HAAs. Notre principale variable d'exposition était un sevrage hospitalier suivant une HAAs. Nous avons mesuré les associations avec des modèles de Cox multivariés, en tenant compte de l'âge, du sexe, de la gravité initiale de l'HAAs, du sepsis (bactérien et/ou fongique), des comorbidités majeures et du niveau de privation sociale.

Résultats : Nous avons inclus 25 368 patients ; l'âge médian (écart interquartile) était de 54,0 (47,0 ; 61,2) ans et la majorité (72,9 %) des patients étaient des hommes. Durant la période d'observation (61 180,65 patients-années), 24 % des patients étaient décédés (n= 5 544) ou avaient eu une transplantation hépatique (n=664). Un sevrage d'alcool avait été enregistré comme diagnostic principal (sevrage complexe) dans 17 % des cas et comme un diagnostic associé dans 19 % des cas. Les probabilités de survie à 1 an (intervalle de confiance à 95 %) étaient de 86,8 % (85,7-87,9), 76,9 % (75,6-78,1) et 69,8 % (69,1-70,5) lorsqu'un sevrage complexe était enregistré, lorsqu'un sevrage était enregistré comme diagnostic associé, et sans sevrage enregistré, respectivement (P<0,001 avec le test du log-rank, voir figure 1). Un sevrage complexe était associé à une réduction de 49 % du risque de décès ou de transplantation hépatique à 1 an [rapport de risque ajusté 0,51 (IC à 95 % 0,45-0,58) P<0,001]. Un sevrage enregistré comme diagnostic associé était associé à une réduction de 26 % du risque de décès ou de transplantation hépatique à 1 an [rapport de risque ajusté 0,74 (IC à 95 % 0,68-0,81) P<0,001].

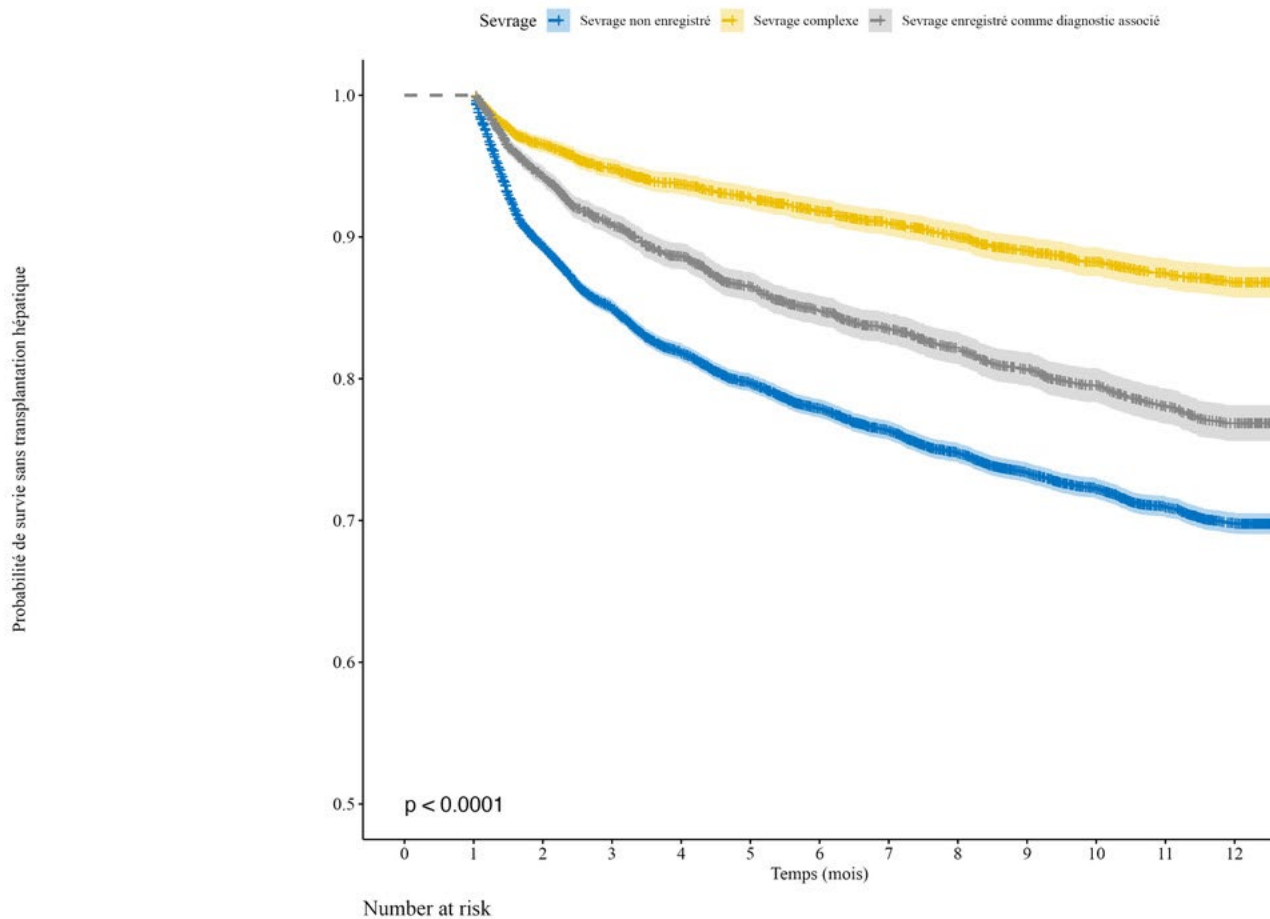
Conclusion : Le traitement des troubles de l'usage de l'alcool est une intervention critique pour réduire la mortalité ou la transplantation hépatique dans l'année suivant une HAAs. Seulement 35% des patients ont actuellement accès à ce traitement après une HAAs en France.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Probabilité de survie sans greffe de foie un an après une hépatite alcoolique aiguë sévère (Données françaises 2012-2021)



Sevrage non enregistré 16,460 16,460 14,146 13,103 12,359 11,813 11,333 10,933 10,528 10,186 9,890 9,561 9,280

Sevrage complexe 4,188 4,188 3,905 3,734 3,606 3,497 3,401 3,297 3,214 3,108 3,021 2,939 2,864

Sevrage enregistré comme diagnostic associé 4,720 4,720 4,299 4,042 3,876 3,713 3,560 3,425 3,306 3,195 3,098 2,993 2,907



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_34

Etude VACCIR : Evaluation de la couverture vaccinale contre Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite, pneumocoque, hépatites A et B, grippe saisonnière et SARS-COV2 des patients atteints de cirrhose suivis dans 17 hôpitaux généraux français

A. Baron*, JF. Cadranel, JA. Seyrig, FX. Laborne, F. Skinazi, X. Causse, C. Lemaitre, S. Bellon, J. Verlynde, I. Rosa, F. Ehrhard, G. Macaigne, A. Boruchowicz, G. Allard, P. Strock, S. De Montigny-Lenhardt (Corbeil Essonnes, Creil, Pontivy, Saint Denis, Orléans, Le Havre, Avignon, Dunkerque, Créteil, Lorient, Jossigny, Valenciennes, Aix-En-Provence, Carcassonne, Aubagne)

Introduction : La cirrhose expose à un surrisque d'infections grave responsables de décompensation de l'hépatopathie et de décès. La vaccination est un moyen préventif simple et efficace. La vaccination contre le pneumocoque, la grippe saisonnière, le SARS COV2, les hépatites A et B chez tous les patients avec hépatopathie est recommandée en France. Il existe peu de donnée récentes sur la couverture vaccinale chez les patients cirrhotiques, mais les quelques données disponibles suggèrent qu'elle est faible.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Cette étude française, prospective, multicentrique, menée entre le 27/09/2021 et le 27/12/2022, dans 17 centres hospitaliers généraux avait comme objectif d'estimer via un questionnaire, la couverture vaccinale de patients cirrhotiques, suivis depuis plus de six mois, contre DTpolio, grippe, VHA, VHB, pneumocoque et SARS COV2. Les patients ayant une contre-indication vaccinale ou une immunosuppressions surajoutées non liée à leur hépatopathie étaient exclus. Les sous-groupes selon le stade de gravité de la cirrhose, la précarité sociale seront décrits et comparés. Les facteurs associés à un statut vaccinal incomplet seront analysés par un modèle de régression logistique uni et multivarié. Les cas d'infection ont été colligés selon le statut vaccinal afin d'en estimer l'efficacité.

Résultats : 728 questionnaires ont été analysés comportant 70% d'hommes (n=511), ayant 58.2 ans d'âge médian, une cirrhose souvent éthylique (63% n=461), child A majoritairement (79% n=549). Au moment du diagnostic, les taux de vaccinations contre DTP, VHA, VHB, grippe et pneumocoque étaient respectivement de : 51%, 3%, 12%, 22% et 4%. Les pourcentages de vaccinations de novo réalisées plus de six mois après le diagnostic, sont de 38% pour le DTP (n = 274), 6% pour le VHA (n= 30/481), 10% pour le VHB (sur la population éligible au vaccin non immunisées au préalable) (n=45/468)) dont 50% de vaccination complète uniquement, 19% pour le pneumocoque (n=141) dont 79% de vaccination complète, 69% contre la grippe (n=503), et 94% contre le SARS COV2 (N=686). Les vaccins sont majoritairement prescrit par le médecin traitant et le contrôle sérologique est exceptionnel. La principale cause de non vaccination est la non prescription. Parmi les non vaccinés, les infections ne sont pas rares (4 infections VHA, 3 VHB, 16 grippes, 27 COVID dont 2 sévères). En analyses uni et multivariées, la couverture vaccinale ne différait pas selon la gravité de la cirrhose. La précarité était associée à un moins bon accès aux vaccins DTP et SarsCOV2 et un meilleur pour le pneumocoque.

Conclusion : La couverture vaccinale des patients cirrhotiques contre le pneumocoque, le VHA et le VHB est très insuffisante en France et responsable d'infections fréquentes et parfois sévère, alors que celle contre le SARS COV2 et contre la grippe est satisfaisante. Le médecin traitant est le principal prescripteur mais l'hépatologue doit désormais s'impliquer pour une politique vaccinale plus efficiente.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_40

Rôle de la pseudokinase MLKL dans le développement du carcinome hépatocellulaire au cours d'une NASH

G. Imerzoukene*, G. Kara-Ali, T. Larcher, M. Simoes Eugénio, A. Hamon, S. Dion, M. Samson, MT. Dimanche-Boitrel, J. Le Seyec (Rennes, Nantes)

Introduction : L'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) est en continuelle augmentation, due à l'émergence de la stéatohépatite non alcoolique (NASH)¹, caractérisée par une inflammation et une mort des hépatocytes. La protéine MLKL, exécutrice de la mort par nécroptose, serait à priori impliquée dans le développement de la NASH². De plus, un rôle anti ou pro-tumoral a été décrit pour cette protéine, selon les tissus³. Cependant son implication dans le développement du CHC au cours d'une NASH reste inconnue.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Pour évaluer le rôle de MLKL dans le développement du CHC au cours d'une NASH, nous introduisons des souris avec une invalidation du gène *Mkl* au niveau des cellules parenchymateuses du foie (MklLPC-KO), ainsi que leurs contrôles *Mklfl/fl*, dans un protocole expérimental mimant la pathogenèse humaine^{4,5}. Il consiste à induire un diabète chez des souriceaux mâles 2 jours après leur naissance qui, après sevrage, sont soumis à un régime alimentaire riche en lipides et en glucides (high-fat high-sugar diet, HFHSD) pendant 4, 8 ou 12 semaines. Diverses investigations clinicopathologiques, comprenant des analyses histologiques et moléculaires du foie complétées par des marquages immunohistochimiques, des immunomarquages, et la mesure des transaminases plasmatiques, sont réalisées par la suite.

Résultats : Les principaux résultats obtenus jusque-là montrent que :

- L'absence de MLKL dans les cellules parenchymateuses du foie n'induit aucun impact décelable sur les dommages hépatiques, la stéatose ou encore la fibrose hépatique.
- La splénomégalie, de même que l'inflammation intrahépatique, s'établit de manière retardée chez les souris MklLPC-KO comparées aux contrôles *Mklfl/fl*.
- Les souris MklLPC-KO développent significativement moins de lésions nodulaires et de tumeurs hépatiques. De plus, ces dernières étaient de plus petites tailles comparées à celles des contrôles.
- Les souris MklLPC-KO présentent une tendance à la diminution de l'incidence des CHC après 8 semaines, qui devient significative à 12 semaines de régime HFHSD.
- Enfin, le marquage de la glutamine synthétase (GS), un marqueur de CHC, a révélé une différence significative, avec moins de tumeurs GS+ chez les souris MklLPC-KO comparées aux contrôles. Enfin, en vue du rôle pivot de l'inflammation dans la pathogenèse de la NASH et du CHC, nous comptons, entre autres, approfondir nos investigations sur la réponse immunitaire en caractérisant par immunohistochimie multiplexe la distribution des cellules immunitaires au niveau de la rate et du foie, ainsi qu'au niveau du microenvironnement tumoral chez les deux groupes de souris.

Conclusion : La délétion de *Mkl* dans les cellules parenchymateuses du foie n'induit aucun effet décelable sur l'atteinte hépatique, la stéatose et la fibrose, par contre, elle diminue significativement l'inflammation intrahépatique et induit un ralentissement prononcé dans l'apparition du CHC, chez des souris soumises au protocole expérimental reproduisant une NASH évoluant en carcinome hépatocellulaire.

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

Remerciements : Nous remercions la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) ainsi que la Ligue Contre le Cancer pour le soutien financier qu'ils ont apporté à ce projet. Nous tenons également à remercier toutes les structures qui accueillent et qui contribuent à ce projet : l'Université de Rennes, l'EHESP, l'IRSET, l'INSERM et les plateformes de BIOSIT



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

à savoir H2P2 pour les expériences d'immunohistochimie ainsi que l'animalerie ARCHE, nous remercions également le laboratoire de Biochimie-Toxicologie du CHU de Rennes pour les mesures de transaminases.

Références :

Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr;18(4):223-238. doi: 10.1038/s41575-020-00381-6. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33349658; PMCID: PMC8016738.

Schwabe RF, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Dec;15(12):738-752. doi: 10.1038/s41575-018-0065-y. PMID: 30250076; PMCID: PMC6490680.

Martens S, Bridelance J, Roelandt R, Vandenabeele P, Takahashi N. MLKL in cancer: more than a necroptosis regulator. *Cell Death Differ*. 2021 Jun;28(6):1757-1772. doi: 10.1038/s41418-021-00785-0. Epub 2021 May 5. PMID: 33953348; PMCID: PMC8184805.

Fujii M, Shibazaki Y, Wakamatsu K, Honda Y, Kawauchi Y, Suzuki K, Arumugam S, Watanabe K, Ichida T, Asakura H, Yoneyama H. A murine model for non-alcoholic steatohepatitis showing evidence of association between diabetes and hepatocellular carcinoma. *Med Mol Morphol*. 2013 Sep;46(3):141-52. doi: 10.1007/s00795-013-0016-1. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23430399.

Simoes Eugénio M, Farooq M, Dion S, Devisme C, Raguenes-Nicol C, Piquet-Pellorce C, Samson M, Dimanche-Boitrel MT, Le Seyec J. Hepatocellular Carcinoma Emergence in Diabetic Mice with Non-Alcoholic Steatohepatitis Depends on Diet and Is Delayed in Liver Exhibiting an Active Immune Response. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 8;12(6):1491. doi: 10.3390/cancers12061491. PMID: 32521615; PMCID: PMC7352283.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_41

Purification et caractérisation des cellules étoilées hépatiques hypertrophiées dans un modèle murin de fibrose hépatique métabolique

M. Heckmann*, PH. Commere, D. Bonnefont-Rousselot, B. Hainque, P. Bigey, V. Escriou, C. Hoffmann (Paris)

Introduction : Les cellules étoilées hépatiques (HSC, hepatic stellate cells) jouent un rôle clé dans le processus de fibrose. Récemment, nous avons caractérisé chez la souris et l'humain atteints de fibrose, une population particulière de HSC qualifiée d'«hypertrophiées» (hypHSC) et dont la présence est corrélée au stade de fibrose. Notre objectif est de mettre au point la purification des hypHSC à partir d'un modèle murin de fibrose métabolique pour ensuite les caractériser par analyse transcriptomique.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Des souris C57Bl/6 ont été nourries au régime CDAHFD (Choline-Deficient L-amino acid-defined High-Fat Diet) provoquant une fibrose. La purification des hypHSC nécessite une digestion in situ du foie, par un cocktail enzymatique perfusé dans le foie via la veine cave supérieure afin de dissocier les cellules. Un gradient de densité permet ensuite de séparer les cellules en fonction de leur densité (les HSCs ayant une faible densité par rapport aux autres cellules hépatiques en raison des gouttelettes de rétinol qu'elles contiennent). Puis une dernière étape de tri cellulaire par FACS (Fluorescence Activating Cell Sorting) est réalisée avec un Astrios. Un séquençage du transcriptome (RNA-seq) par NGS (Next Generation Sequencing) des hypHSC et des HSC d'un foie sain (qHSC) a été réalisé.

Résultats : Pour purifier les hypHSC à partir du foie d'une souris CDAHFD, nous avons adapté le protocole décrit dans la littérature. A la différence d'un foie sain, un foie de souris soumis au régime CDAHFD contient plus de collagène (fibrose) et plus de lipides (stéatose) ce qui a nécessité d'adapter la quantité d'enzymes, le temps et le débit de perfusion du foie. Après l'étape du gradient de densité, nous obtenons une préparation cellulaire contenant 40% de hypHSC. Une étape supplémentaire de purification par FACS est nécessaire pour augmenter la pureté en hypHSC. Ainsi, la stratégie de tri mise au point au cours de ce travail consiste à effectuer une première sélection des cellules en fonction de leur taille et granularité, cette première sélection permet d'éliminer une grande partie des débris cellulaires. Puis une deuxième sélection des cellules en fonction de leurs propriétés intrinsèques et spécifiques de fluorescence dans le visible permet d'obtenir une préparation cellulaire purifiée contenant 95% de hypHSC. Les résultats préliminaires de l'analyse par RNA-seq des hypHSC et des qHSC montrent que ces deux populations de HSC ont des profils d'expression génique bien différents (sur 16066 gènes trouvés, 6780 ont une différence d'expression significative).

Conclusion : Le protocole de purification adapté au modèle de fibrose hépatique métabolique permet d'obtenir une préparation de hypHSC très enrichie (>95%). Les résultats préliminaires de l'analyse RNAseq montrent que les hypHSC se distinguent des qHSC par leur transcriptome. L'analyse approfondie des gènes différemment exprimés par les hypHSC permettra de mieux comprendre leur rôle dans la fibrose.

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

Références :

High-yield and high-purity isolation of hepatic stellate cells from normal and fibrotic mouse livers", Mederacke and al., 2015, Nature Protocols



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_42

Caractérisation *in vivo* de l'impact de mutations de p53 sur la carcinogénèse hépatique

M. Bernardet*, J. Ursic-Bedoya, C. Chavey, G. Desandré, P. Marie, A. Lozano, U. Hibner, D. Gregoire (Montpellier)

Introduction : Le rôle précis des mutations de p53 dans le processus oncogénique et les mécanismes moléculaires sous-jacents restent mal caractérisés, notamment du fait de ses fonctions pléiotropes et de ses nombreux partenaires. Notre étude vise à caractériser les conséquences du profil mutationnel de p53 dans le contexte du carcinome hépatocellulaire. Nous avons sélectionné 8 mutants de p53 caractéristiques du CHC et analysons leurs effets physiopathologiques dans un modèle murin de carcinogénèse hépatique.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : Le transfert de gène par injection hydrodynamique a été utilisé pour la transfection stable *in vivo* des hépatocytes de souris C57Bl6, afin d'induire la surexpression de huit mutants de p53 (V157F, A159P, R175H, R248W, R248Q, R249S, R273C, R273H), ou son inactivation par crispr/cas9 comme contrôle, en combinaison avec la surexpression de MYC. Les tumeurs obtenues ont été analysées par immunohistochimie, western-blot, et leurs profils transcriptomiques déterminés par RT-PCR et RNAseq. Des lignées cellulaires ont été établies à partir des tumeurs.

Résultats : L'expression de Myc seul ou de mutants de p53 ne déclenchent pas de tumorigénèse dans des foies de souris C57Bl6J. Par contre, les combinaisons MYC + p53MUT mènent au développement, en 2 à 8 semaines, de nombreux carcinomes hépatocellulaires. L'analyse macroscopique a identifié deux mutants fortement oncogéniques (R175H, R249S), d'autres qui ont un phénotype intermédiaire (R248W, R248Q, R273C) et trois qui ne sont que peu oncogéniques dans ce modèle (A159P, V157F, R273H). L'analyse du profil transcriptomique indique que les tumeurs porteuses de mutants R175H et R249S ont un profil d'expression génique identique à celles issues de l'inactivation de p53. Par contre, les tumeurs R248Q, R273C et R273H présentent un transcriptome très différent (>3000 gènes exprimés différemment ; padj 1.5).

Conclusion : Ces résultats confirment la non-équivalence des mutations de p53 et suggèrent, pour certains mutants, l'acquisition d'un phénotype « gain de fonction ». Les expériences en cours visent à identifier les mécanismes par lesquels les mutations distinctes de p53 dictent le devenir des tumeurs hépatiques.

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



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_43

Caractérisation spatiale des adénomes hépatocellulaires bêta caténine mutés (b-HCA)

C. Dourthe, S. Di Tommaso, JW. Dupuy, N. Dugot-Senant, D. Cappellen, H. Cazier, V. Paradis, JF. Blanc, B. Le Bail, C. Balabaud, P. Bioulac-Sage, F. Saltel, AU. Raymond* (Bordeaux, Créteil)

Introduction : Les adénomes hépatocellulaires (AHC) sont des tumeurs bénignes rares du foie classées aux niveaux clinico-pathologique, génétique et protéomique. Les sous-types b-caténine mutés (b-AHC) présentent plusieurs types de mutations dans le gène de la β -caténine (CTNNB1) associées à différents risques de transformation maligne ou d'hémorragie.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : La glutamine synthétase (GS) est un marqueur de l'activation de la voie de la β -caténine liée au risque de transformation maligne. Nous avons récemment mis en évidence la surexpression de la GS en bordure des b-AHC exon3 S45 et des b-AHC exon7/8 rapport au reste de la tumeur. Une différence de vascularisation a été associée à cette bordure, révélée par un marquage CD34 diffus uniquement au centre de la tumeur. Nous avons cherché à caractériser cette hétérogénéité tumorale afin de mieux comprendre son implication physiopathologique. En utilisant l'imagerie par spectrométrie de masse, des analyses génétiques et du profilage protéomique haute résolution combiné à la microdissection laser, nous avons comparé le centre avec la bordure de la tumeur et avec la zone non tumorale adjacente.

Résultats : Tout d'abord, la bordure de la tumeur présentait la même mutation que le centre de la tumeur et en faisait donc partie. De façon surprenante, l'imagerie par spectrométrie de masse a montré des profils spectraux de la bordure tumorale plus proche du foie non tumoral adjacent que du centre de la tumeur. Le profilage protéomique a révélé 40 protéines significativement exprimées de manière différentielle entre la bordure et le centre de la tumeur. Une grande majorité de ces protéines étaient associées au métabolisme hépatocytaire avec des dérégulations comparables à un profil d'expression périveineux dans un contexte hépatocytaire normal.

Conclusion : Le phénotype différentiel de la bordure tumorale des b-HCA exon3 S45 et exon7/8 ne dépend pas du statut mutationnel de CTNNB1. Dans un contexte de pathologie artérielle sinusoidale, cette hétérogénéité tumorale en bordure a des caractéristiques périveineuses, et pourrait être plutôt due à un drainage veineux périphérique fonctionnel.

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

Remerciements : Ce travail a été soutenu par la Région Nouvelle Aquitaine (Fonds européens FEDER), Aquitaine Science Transfert, et le S CO_01IRIC BRIO. Sylvaine Di-Tommaso, Cyril Dourthe, et Anne-Aurélien Raymond ont été soutenus par la Région Nouvelle Aquitaine (Fonds européens FEDER) et l'association HepA.

Références :

Dourthe C, Julien C et al, Proteomic Profiling of Hepatocellular Adenomas Paves the Way to Diagnostic and Prognostic Approaches. *Hepatology*. 2021 Sep;74(3):1595-1610. doi: 10.1002/hep.31826. Sempoux C, et al, Predictive Patterns of Glutamine Synthetase Immunohistochemical Staining in CTNNB1-mutated Hepatocellular Adenomas. *Am J Surg Pathol*. 2021 Apr 1;45(4):477-487. doi: 10.1097/PAS.0000000000001675.



COMMUNICATIONS ORALES AFEF 2023

Résumé N°: CO_44

Modélisation in vitro des modifications pangénomiques d'histones associées à l'hétérogénéité des carcinomes hépatocellulaires humains

F. Foucher*, L. Desquilles, T. Bouvron, A. Corlu, O. Musso (Rennes)

Introduction : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le troisième cancer le plus meurtrier au monde. Le ratio prolifération/différentiation cellulaire définit les deux classes majeures de CHCs. D'un côté, les CHCs prolifératifs : pauvre différenciation cellulaire et architecturale et mauvais pronostic. A l'opposé, les CHC non prolifératifs : pronostic moins sombre, bien à modérément différenciés. Le but de ce travail est de modéliser in vitro les modifications d'histones liées à l'hétérogénéité des CHCs.

Patients et méthodes ou matériels et méthodes : La lignée de cellules humaines HepaRG permet une modélisation de l'hétérogénéité des CHCs. Ensemencées à faible densité, elles ont un phénotype de cellules hépatiques progénitrices. Après 30 jours, elles développent une morphologie, un programme transcriptomique et des fonctions métaboliques typiques des hépatocytes adultes normaux. Nous avons étudié les modifications d'histones H3K4me1, H3K27ac, H3K4me3 et H3K27me3 sur le génome entier des cellules HepaRG par immunoprécipitation de la chromatine suivie de séquençage de l'ADN (ChIPseq). Les données ont été validées par transcriptomique sur la même lignée, sur 3 bases regroupant 1750 CHCs humains, 3 modèles de développement du foie chez la souris, ainsi que sur des données de ChIPseq de 2 CHCs et leurs foies non-tumoraux correspondants.

Résultats : L'analyse des sites d'occupation de la chromatine par les 4 modifications d'histones sur le génome humain a montré des différences importantes entre cellules progénitrices et différenciées dans les régions promotrices et enhancer. Dans les cellules HepaRG différenciées, les associations d'histones activatrices impactaient notamment l'ADN d'une signature de 8 gènes identifiant la sous-classe péri-portale de CHCs bien différenciés, confirmé par une expression accrue de leurs ARNm. Au niveau pangénomique, dans les cellules HepaRG différenciées, les associations d'histones activatrices affectaient des profils métaboliques typiques du foie normal et des CHCs différenciés, tandis que les associations inhibitrices affectaient des fonctions métaboliques oncofœtales, typiques des CHCs pauvrement différenciés. Des signatures ARNm reflétant les marques d'histones sur les cellules HepaRG différenciées et progénitrices ont été retrouvés dans 3 bases transcriptomiques regroupant 1750 CHC humains (GSE14520 ; 1133_HCC ; TCGA), ainsi que dans 3 expériences indépendantes de cinétique du développement hépatique chez la souris. Enfin, il y avait 35% - 46% de gènes affectés en commun entre les données de ChIPseq de couples tumeur/non tumeur de 2 CHCs humains et celles des cellules HepaRG.

Conclusion : Les modifications d'histones ciblent, dans le modèle HepaRG de CHCs différenciés, des fonctions métaboliques typiques du foie adulte normal et, dans les cellules progénitrices, un métabolisme oncofœtal, typique des CHCs pauvrement différenciés. Ainsi, la plasticité phénotypique des cellules HepaRG est un modèle de la diversité des régulations épigénétiques liées à l'hétérogénéité des CHCs.

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

Remerciements : Financement : Inserm, Univ Rennes, INCa subvention numéro 12688; Ligue Nationale Contre le Cancer, Comités d'Ille-et-Vilaine et Vendée. Les auteurs remercient Kathrin Kattler et Jörn Walter, Département de Génétique, Université de Saarland, Allemagne, pour le partage de données d'immunoprécipitation de la chromatine/séquençage de l'ADN.