

95^e JOURNÉES SCIENTIFIQUES DE L'AFEF

25^e JOURNÉE DE FORMATION MÉDICALE CONTINUE EN HÉPATOLOGIE



Alcool

Hépatites virales

Dyslipidémie

Hémochromatose

Surcharge pondérale

Médicaments

Cholangite biliaire primitive

Diabète

Hépatites auto-immunes

Maladie de Wilson

Cholangite sclérosante primitive

DU 2 AU 4 OCTOBRE 2024 - ANTIBES

ANTIPOLIS | PALAIS DES CONGRÈS

Communications Orales



Communications Orales AFEF 2024

Mercredi 2 Octobre 11:00 – 12:00

Communications Orales 1 – CHC

11:00

CO_01

EMERALD-1: étude de phase 3, randomisée, contrôlée par placebo, portant sur la chimioembolisation transartérielle (TACE) combinée avec du durvalumab (D)+/- bévaccizumab (B) chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire non résecable (uHCC)

Mohamed Bouattour* ¹; Ricardo Lencioni ²; Masatoshi Kudo ³; Joseph P Erinjeri ⁴; Shukhui Qin ⁵; Zhenggang Ren ⁶; Stephen Lam Chan ⁷; Yasuaki Arai ⁸; Jeong Heo ⁹; Anh Mai ¹⁰; Jose Escobar ¹¹; Yamil Alonso Lopez Chuken ¹²; Jung-Hwan Yoon ¹³; Won Young Tak ¹⁴; Tanita Suttichaimongkol ¹⁵; Shi-Ming Lin ¹⁶; Magdalena Żotkiewicz ¹⁷; Stephanie Udoye ¹⁸; Gordon J Cohen ¹⁸; Bruno Sangro ¹⁹

¹ Clichy; ² Pise; ³ Osaka; ⁴ New York; ⁵ Wu Hu Shi; ⁶ Shanghai; ⁷ Hong kong; ⁸ Tokyo; ⁹ Pusan; ¹⁰ Hô Chi Minh-Ville; ¹¹ Chiapas Nuevo; ¹² Mexico; ¹³ Séoul; ¹⁴ Daegu; ¹⁵ Khon Kaen; ¹⁶ Taoyuan; ¹⁷ Warsaw; ¹⁸ Gaithersburg; ¹⁹ Pampl

11:12

CO_02

Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) ou sorafénib (SOR) en traitement (ttt) de première ligne (L) du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résecable : premiers résultats de la CheckMate 9DW

Peter Galle ¹; Thomas Decaens* ²; Masatoshi Kudo ³; Shukui Qin ⁴; Leonardo Da Fonseca ⁵; Bruno Sangro ⁶; Hatim Karachiwala ⁷; Joong-Won Park ⁸; Edward Gane, ⁹; Matthias Pinter, ¹⁰; David Tai, ¹¹; Armando Santoro, ¹²; Gonzalo Pizarro, ¹³; Chang-Fang Chiu, ¹⁴; Michael Schenker ¹⁵; Aiwu He ¹⁶; Qi Wang, ¹⁷; Caitlyn Stromko, ¹⁷; Joseph Hreiki ¹⁷; Thomas Yau ¹⁸

¹ Mainz; ² Grenoble; ³ Osaka; ⁴ Nanjing; ⁵ São Paulo; ⁶ Pampl; ⁷ Edmonton; ⁸ Goyang-si; ⁹ Auckland; ¹⁰ Vienne; ¹¹ Singapore; ¹² Milan; ¹³ reco; ¹⁴ Taichung; ¹⁵ Craiova; ¹⁶ Washington; ¹⁷ Princeton; ¹⁸ Hong Kong

11:24

CO_03

Le “gradient social” dans le cancer primitif du foie en France: étude observationnelle nationale française

Stylianos Tzedakis* ¹; Vincent Mallet ¹; Marie Strigalev ¹; Philippe Sogni ¹; Stanislas Pol ¹; Marchese Ugo ¹; Lucia Parlati ¹; David Fuks ¹

¹ Paris

11:36

CO_04

Intérêt diagnostique du PSMA pour classer les nodules hépatocellulaires développés sur cirrhose

Killian Véron* ¹; Samira Laouirem ¹; Cazier Hélène ^{1,1}; Mohamed Bouattour ¹; Mickael Lesurtel ¹; Valérie Vilgrain ^{1,1}; Lebtahi Rachida ^{1,1}; Valérie PARADIS ^{1,1}; Jérôme Cros ^{1,1}; Aurélie Beaufrère ^{1,1}

¹ Clichy



Communications Orales AFEF 2024

11:48

CO_05

Caractérisation de l'environnement immunitaire dans le carcinome hépatocellulaire avant la radioembolisation intra-hépatique et son rôle pronostique dans l'efficacité du traitement

Maria Stella Franzè* ^{1, 2}; Paul Vigneron ^{2, 2}; Stefano Caruso ^{2, 2}; Helene Regnault ^{2, 2}; Anna Sessa ^{2, 2}; Pascale Maille ^{2, 2}; Yasmine Bouda ²; Massimo Iavarone ³; Lorenzo Canova ³; Marco Maggioni ³; Eric Nguyen-Khac ⁴; Ruxandra Sarba ⁴; Thierry Yzet ⁴; Alexandra Heurgue-Berlot ⁵; Reza Kianmanesh ⁵; Rami Rhaïem ^{5, 2}; Jean-Charles Nault ⁶; Micheal Soussan ⁷; Olivier Sutter ⁷; Manon Allaire ⁶; Marie Lequoy ⁶; Mohamed Bouattour ⁸; Aurélie Beaufrère ⁸; Marco Dioguardi Bugio ⁸; Raffaele Brustia ^{2, 2}; Daniele Sommacale ^{2, 2}; Alain Luciani ^{2, 2}; Vania Tacher ^{2, 2}; Jean-Michel Pawlotsky ^{2, 2}; Vincent Leroy ^{2, 2}; Julien Calderaro ^{2, 2}; Giuliana Amaddeo ^{2, 2}

¹ Messina; ² Créteil; ³ Milano; ⁴ Amiens; ⁵ Reims; ⁶ Paris; ⁷ Bobigny; ⁸ Clichy

Mercredi 2 Octobre 13:45 – 14:45

Communications Orales 2 – Virus

13:45

CO_06

Les patients VHB dans la « zone grise » de répllication virale ont-ils une prise en charge et un pronostic différent des patients avec une infection chronique Ag HBe négatif (ICHBe-) ou des patients avec une hépatite chronique Ag HBe- (HCHBe-) ?

Lucia Parlati* ¹; Clovis Lusivika-Nzinga ¹; Jerome Nicol ¹; Jean-Pierre Bronowicki ²; George Philippe Pageaux ³; Vincent Leroy ⁴; Stanislas Pol ¹; Fabrice Carrat ¹; Marc Bourlière ⁵

¹ Paris; ² Vandoeuvre-lès-nancy; ³ Mont; ⁴ Créteil; ⁵ Marseille

13:57

CO_07

Évaluation du suivi par imagerie pour le dépistage du CHC des patients atteints d'une infection chronique par le VHB avec fibrose avancée et/ou score Page-B ≥ 10 dans la cohorte Française HEPATHER; le travail est-il bien fait ?

Lucia Parlati* ¹; Paul Burgat ¹; Clovis Lusivika-Nzinga ¹; Jerome Nicol ¹; Jean-Pierre Bronowicki ²; George Philippe Pageaux ³; Vincent Leroy ⁴; Stanislas Pol ¹; Fabrice Carrat ¹; Marc Bourlière ⁵

¹ Paris; ² Vandoeuvre-lès-nancy; ³ Mont; ⁴ Créteil; ⁵ Marseille

14:09

CO_08

Histoire naturelle de l'hépatite chronique delta : une étude de population française

Lucia Parlati* ¹; Charlotte Mouliade ¹; Samir Bouam ¹; Stylianos Tzedakis ¹; Philippe Sogni ¹; Stanislas Pol ¹; Vincent Mallet ¹ Paris



Communications Orales AFEF 2024

14:21

CO_09

Preuve de durabilité de la réponse au Bepirovirsen chez les répondeurs B-Clear sous-NUC : deuxième rapport de l'étude B-Sure

Sophie Metivier* ¹; Seng Gee Lim ²; Tarik Asselah ³; Gheorghe Iulian Diaconescu ⁴; Adrian Gadano ⁵; Natalya Urievna Gankina ⁶; Sebastián Marciano ⁵; Giuliano Rizzardini ⁷; Tatiana Stepanova ⁸; Hyung Joon Yim ⁹; Man Fung Yuen ¹⁰; Alexandra Walker ¹¹; Chelsea Macfarlane ¹²; Stephen Corson ¹³; Jane Dong ¹⁴; Helene Plein ¹¹; Geoff Quinn ¹⁵; Stuart Kendrick ¹⁵; Melanie Paff ¹⁶; Dickens Theodore ¹⁷; Rob Elston ¹⁵

¹ Toulouse; ² Singapour; ³ Clichy; ⁴ Craiova; ⁵ Buenos Aires; ⁶ Krasnojarsk; ⁷ Milan; ⁸ Moscow; ⁹ Ansan; ¹⁰ Hong Kong; ¹¹ Brentford; ¹² Waltham; ¹³ Glasgow; ¹⁴ Shanghai; ¹⁵ Stevenage; ¹⁶ Colledgeville; ¹⁷ Durham

14:33

CO_10

Séroprévalence de l'hépatite C (anticorps et ARN) chez les personnes consommatrices de substances en France. Enquête ANRS-Coquelicot, 2023

Marie Jauffret-Roustide* ¹; Audran Martin ¹; Richard Jean-Baptiste ²; Saboni Leila ²; David Amélie ³; Lot Florence ²; Barin Francis ³; Catherine Gaudy-Graffin ³; Stefic Karl ³; Cécile Brouard ²

¹ Paris; ² Saint-Maurice; ³ Tours

Mercredi 2 Octobre 15:45 – 16:45

Communications Orales 3 – Maladies Rares & Toxicité Médicamenteuse

15:45

CO_11

Comment explorer une hépatopathie indéterminée ? Evaluation de la performance diagnostique de l'algorithme LIPHE

Anna Sessa* ^{1,1}; Edouard Reizine ²; Giuliana Amaddeo ^{1,1}; Jérémy Augustin ^{1,1}; Stefano Caruso ¹; Julien Calderaro ^{1,1}; Alain Luciani ¹; Vincent Leroy ^{1,1}

¹ Créteil; ² PARIS

15:57

CO_12

Evaluation de la transplantation hépatique seule et de la transplantation combinée hépatique et rénale dans la polykystose hépatorénale

Gwladys Lubuela* ¹; Federica Dondero ¹; Olivier Roux ¹; Jérôme Dumortier ²; Filomena Conti ³; Audrey COILLY ⁴; Ilias Kounis ⁴; Sébastien Dharancy ⁵; Magdalena Meszaros ⁶; Teresa Antonini ²; Mickael Lesurtel ¹; Emmanuel Weiss ¹; François Durand ¹; Claire Francoz ¹

¹ Clichy; ² Lyon; ³ Paris; ⁴ Villejuif; ⁵ Lille; ⁶ Montpellier



Communications Orales AFEF 2024

16:09

CO_13

Les médicaments anticancéreux sont plus fréquemment impliqués dans les cas d'hépatites du Réseau Francophone d'Hépatotoxicité (REFHEPS)

Lucy Meunier*¹; Eleonora DE MARTIN²; Bénédicte Delire³; Amel Zahhaf¹;
Dominique Larrey¹; Yves Horsmans³
¹, Montpellier; ² Villejuif; ³ Bruxelles

16:21

CO_14

Intérêt des Echanges Plasmatiques à Haut Volume au cours des Insuffisances Hépatiques Aigues au Paracétamol : une étude cas-témoin

Sébastien L'HERMITE*¹; Valentin Coirier¹; Pauline Houssel Debry¹; Baptiste Giguët ;
Florent Artru¹; Claire Francoz²; Sophie Pellegrin³; Emmanuel Weiss²; Frederica Dondero²;
Kieran Pinceaux¹; François Durand²; Christophe Camus¹; Olivier Roux²
¹ Rennes; ² Clichy; ³ Lyon

16:33

CO_15

Kétamine et Défaillance Hépatique en Réanimation

Christian De Tymowski¹; Emmanuel Dudoignon¹; Deniau Benjamin¹; Dépret François¹;
Legrand Matthieu²; Vincent Mallet*¹
¹ Paris; ² San-Francisco, Californie

Mercredi 2 Octobre 17:30 – 18:30

Communications Orales 4 – Transplantation

17:30

CO_16

Récidive très tardive du carcinome hépatocellulaire plus de 5 ans après la greffe – une étude multicentrique nationale

Mathurine Leray*¹; Camille Henry¹; Audrey COILLY²; Eric Vibert²; Eric Assenat³;
Astrid Herrero³; José Ursic Bedoya³; Fabien Robin⁴; Thomas Uguen⁴; Camille Besch⁵;
François FAITOT⁶; Manon Allaire⁷; Filomena Conti⁷; Giuliana Amaddeo⁸;
Daniele Sommacale⁸; Jean-Baptiste Hiriart⁹; Faiza Chermak⁹; Olivier Roux¹⁰;
Frederica Dondero¹⁰; Teresa Antonini¹¹; Domitille ERARD¹¹; Sylvie Radenne¹¹; Jean-
Marie Peron¹²; Nassim Kamar¹²; Bleuenn Brusset¹³; Thomas Decaens¹³;
Hélène Barraud¹⁴; Laure Elkrief¹⁴; Ephrem Salame¹⁴; René Gerolami¹⁵;
Jérôme Dumortier¹¹; Olivier Boillot¹¹; Line Carolle Ntandja Wandji¹; Elise Lemaitre¹;
Valérie Canva-Delcambre¹; Alexandre Louvet¹; Philippe Mathurin¹; Sébastien Dharancy¹;
Emmanuel Boleslawski¹; Guillaume Lassailly¹; Massih NINGARHARI¹
¹ Lille; ² Villejuif; ³ Montpellier; ⁴ Rennes; ⁵ Strasbourg Cédex 2; ⁶ Strasbourg; ⁷ Paris;
⁸ Créteil; ⁹ Pessac; ¹⁰ Clichy; ¹¹ Lyon; ¹² Toulouse; ¹³ La Tronche; ¹⁴ Tours; ¹⁵ Marseille



Communications Orales AFEF 2024

17:42

CO_17

Biais implicites d'accès à la transplantation hépatique pour cirrhose décompensée en France : que nous apprend le Système National de Données de Santé ?

José Ursic Bedoya*¹; Charlotte De Choudens¹; Margaux Delhomme¹; Stéphanie Faure¹; Magdalena Meszaros¹; Lucy Meunier¹; Georges-philippe Pageaux¹; Claire Duflos²

¹ Montpellier; ² Montpe

17:54

CO_18

Faisabilité et efficacité de la transplantation hépatique après traitement par immunothérapie chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire

Giuliana Amaddeo*¹; Maria Stella Franzè¹; Clement Dupre¹; Teresa Antonini²; Yasmina CHOUIK²; José Ursic Bedoya³; Massih Ningarhari⁴; Thomas Uguen⁵; Anais Jaillais⁶; Manon Allaire⁷; Olivier Roux⁸; Lorraine BLAISE⁹; René Gerolami¹⁰; Jérôme Dumortier²; Leroy Vincent¹¹

¹ Créteil; ² Lyon; ³ Montpellier; ⁴ Lille; ⁵ Rennes; ⁶ Chambray-lès-Tours; ⁷ paris; ⁸ Clichy; ⁹ Bobigny; ¹⁰ Marseille; ¹¹ Creteil

18:06

CO_19

Facteurs associés à la survie sans retransplantation (SSreTH) chez les patients recevant un TIPS après transplantation hépatique (TH) : résultats d'une étude rétrospective multicentrique française

Chloé Valentin¹; Vincent Di Martino¹; Sylvie Radenne²; Teresa Antonini²; Magdalena Meszaros³; Marie Noelle Hilleret⁴; Baptiste Giguet⁵; Hélène Barraud⁶; Jérôme Dumortier²; Laure Elkrief⁶; Iias Kounis⁷; Audrey COILLY⁷; Charlotte Bouzbib⁸; Giuliana Amaddeo⁹; Camille Besch¹⁰; Marianne Latournerie¹¹; Rodolphe Anty¹²; Nassim Kamar¹³; Olivier Roux¹⁴; Nicolas Carbonell⁸; Faouzi Saliba⁷; Sébastien Dharancy¹⁵; Delphine Weil*¹

¹ Besançon; ² Lyon; ³ Montpellier; ⁴ Grenoble; ⁵ Rennes; ⁶ Tours; ⁷ Villejuif; ⁸ Paris; ⁹ Créteil; ¹⁰ Strasbourg Cédex 2; ¹¹ Dijon; ¹² Nice; ¹³ Toulouse; ¹⁴ Clichy; ¹⁵ Lille

18:18

CO_20

Bilan pré-transplantation hépatique et Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) en soins critiques : enquête nationale de pratique

Claire BELLEC*¹; Romain Moirand²; Thierry Artzner³; Armand Abergel⁴; Teresa Antonini⁵; Rodolphe Anty⁶; Aurore Baron⁷; Mouni Bensenane-Oussalah⁸; Agnès Bonadona⁹; Christophe Bureau¹⁰; Jean-François Cadranet¹¹; Nicolas Carbonell¹²; Paul Carrier¹³; Audrey COILLY¹⁴; Filomena Conti¹²; Charlotte Costentin¹⁵; Victor De Lédinghen¹⁶; Sébastien Dharancy¹⁷; Jérôme Dumortier⁵; Christophe Duvoux¹⁸; Armand Garioud¹⁹; Claire Francoz²⁰; René Gerolami²¹; ELIA GIGANTE²²; Marion Khaldi²³; Ludovic Lagin²⁴; Adrien Lannes²⁵; Marianne Latournerie²⁶; Hélène Montialoux²⁷; Arnaud Maurin²⁸; Jean-Charles Nault²⁹; Georges-philippe Pageaux³⁰; Claire Perignon³¹; Noémie Reboux³²; Valentin Rolle³³; Isabelle Rosa¹⁸; Ruxandra Sarba³⁴; Delphine Weil Verhoeven³⁵; Faustine Wartel³⁶; Laure Elkrief³⁷; Florent Artru²

¹ Chambray-lès-Tours; ² Rennes; ³ Strasbourg; ⁴ Clermont-ferrand; ⁵ Lyon; ⁶ Nice; ⁷ Corbeil-Essonnes; ⁸ Vandœuvre-lès-Nancy; ⁹ grno; ¹⁰ Toulouse; ¹¹ Creil; ¹² Paris; ¹³ Limoges; ¹⁴ Villejuif; ¹⁵ Grenoble; ¹⁶ Pessac; ¹⁷ Lille; ¹⁸ Créteil; ¹⁹ Villeneuve-Saint-



Communications Orales AFEF 2024

Georges; ²⁰ Clichy; ²¹ Marseille; ²² Reims; ²³ Nantes; ²⁴ La Roche Sur Yon; ²⁵ Angers;
²⁶ Dijon; ²⁷ Rouen; ²⁸ Le Mans; ²⁹ Bobigny; ³⁰ Montpellier; ³¹ Caen; ³² Breste; ³³ Poitiers;
³⁴ Amiens; ³⁵ Besançon; ³⁶ Valenciennes; ³⁷ Tours

Jeudi 3 Octobre 10:50 – 11:40

Communications Orales 5 – Cancer des Voies Biliaires

10:50

CO_21

Analyse de survie sur trois ans, sécurité et analyses à long terme des survivants (LTS) à partir de l'étude de phase 3 TOPAZ-1 évaluant le durvalumab (D) en combinaison avec une chimiothérapie dans le cancer des voies biliaires (BTC)

Mohamed Bouattour* ¹; Aiwu Ruth He ²; Shukui Qin ³; Li-Tzong Chen ⁴; Takuji Okusaka ⁵; Arndt Vogel ⁶; Jin Won Kim ⁷; Myung Ah Lee ⁸; Masayuki Kitano ⁹; Howard A Burris ¹⁰; Suebpong Tanasanvimon ¹¹; Renata Zaucha ¹²; Antonio Avallone ¹³; Juan Cundom ¹⁴; Aleksandra Kuzko ¹⁵; Julie Wang ¹⁶; Ioannis Xynos ¹⁷; Juan W Valle ¹⁸; Do-Youn Oh ⁸
¹ Clichy; ² Washington; ³ Nanjing; ⁴ Taipei; ⁵ Tokyo; ⁶ Hannover; ⁷ Seongnam-si; ⁸ Séoul; ⁹ Wakayama; ¹⁰ Nashville; ¹¹ Bangkok; ¹² Gdańsk; ¹³ Napoli; ¹⁴ GLN; ¹⁵ Warszawa; ¹⁶ New York; ¹⁷ Cambridge; ¹⁸ Manch

11:02

CO_22

Pembrolizumab en association à la gemcitabine plus cisplatine par rapport à un placebo plus gemcitabine et cisplatine chez les patients atteints d'un cancer des voies biliaires avancé : suivi à 3 ans de l'étude KEYNOTE966

Julien Edeline* ¹; Richard S Finn ²; Makoto Ueno ³; Changhoon Yoo ⁴; Zhenggang Ren ⁵; Junji Furuse ⁶; Robin Kate Kelly ⁷; Stephen Lam Chan ⁸; Heinz-Josef Klumpen ⁹; Thomas Yau ⁸; Chris Verslype ¹⁰; Masato Ozaka ⁶; Mohamed Bouattour ¹¹; Joon Oh Park ¹²; Arndt Vogel ¹³; Juan W Valle ¹⁴; Liis Starkopf ¹⁵; Usha Malhotra ¹⁵; Abby B Siegel ¹⁵; Shukui Qin ¹⁶
¹ Rennes; ² Los Angeles, California; ³ Yokohama; ⁴ Seoul; ⁵ Shanghai; ⁶ Tokyo; ⁷ San Francisco, California; ⁸ Hong kong; ⁹ Amsterdam; ¹⁰ Leuven; ¹¹ Clichy; ¹² Séoul; ¹³ Hannover; ¹⁴ Manchester; ¹⁵ Rahway, New Jersey; ¹⁶ Nanjing

11:14

CO_23

Caractéristiques et pronostic des cancers des voies biliaires sur cholangite sclérosante primitive: expérience d'un centre tertiaire à l'ère du dépistage annuel par cholangio-IRM

Nadia Darwane* ^{1, 1}; Mirjam Kolev ²; Lionel Arrive ¹; Christophe Corpechot ^{1, 1}; Olivier Chazouilleres ^{1, 1}; Sara Lemoine ^{1, 1}; Pierre-Antoine Soret ^{1, 1}
¹ Paris; ² Bern



Communications Orales AFEF 2024

11:26

CO_24

Prédiction des classes transcriptomiques de cholangiocarcinome intrahépatique par méthode auto-supervisée sur des prélèvements histologiques de routine

Aurélie Beaufrère*^{1,2,1}; Lazard Tristan²; Rémy Nicolle²; Gwladys Lubuela²; Jérémy Augustin³; Miguel Albuquerque¹; Baptiste Pichon²; Camille Pignollet²; Victoria Priori²; Nathalie Théou-Anton²; Mickael Lesurtel¹; Mohamed Bouattour¹; Kévin Mondet¹; Jérôme Cros^{1,1,2}; Julien Calderaro³; Thomas Walter²; Valérie PARADIS^{1,1,2}

¹ Clichy; ² Paris; ³ Créteil

14:25

CO_25

Le tirzépate dans le traitement de la stéatohépatite dysmétabolique avec fibrose hépatique : résultats de l'essai de Phase 2 SYNERGY-NASH

Jérôme Boursier*¹; Rohit Loomba²; Mark L. Hartman³; Eric J. Lawitz⁴; Raj Vuppalanchi⁵; Elisabetta Bugianesi⁶; Masato Yoneda⁷; Cynthia Behling²; Oscar W. Cummings⁵; Yuanyuan Tang³; Bram Brouwers³; Deborah A. Robins³; Amir Nikooie³; Mathjis C. Bunck³; Axel Haupt³; Arun J. Sanyal⁸

¹ Angers; ² San Diego; ³ Indianapolis, IN; ⁴ San Antonio; ⁵ Indianapolis; ⁶ Torino;

⁷ Yokohama; ⁸ Richmond

Jeudi 3 Octobre 14:25 – 15:25

Communications Orales 6 – MASH

14:37

CO_26

Diagnostic de la MASH fibrosante à partir de paramètres cliniques et biologiques simples sélectionnés et mis en modèles par intelligence artificielle : le score FibMASH

Rodolphe Anty*^{1,1}; Marie Guyomard²; Renaud Schiappa¹; Marwin A Farrugia¹; Cyprien Gilet³; Dann J Ouizeman¹; Jocelyn Gal¹; Emmanuel Chamorey¹; Stephanie Patouraux¹; Luisa Vonghia; Albert Tran¹; Antonio Iannelli¹; Sven M. Francque⁴; Jérôme Boursier^{5,5}; Lionel Fillatre²; Philippe Gual¹

¹ Nice; ² Sophia Antipolis; ³ Compiègne; ⁴ Antwerp; ⁵ Angers

14:49

CO_27

L'IA améliore les recommandations du dépistage de la MASLD avancée

Paul Calès*¹; Adèle DELAMARRE²; Charlotte Costentin³; Gilles Hunault¹; Adrien Lannes¹; Oberti Frédéric¹; Isabelle Fouchard Hubert¹; Jérôme Boursier¹

¹ Angers; ² Bordeaux; ³ Grenoble



Communications Orales AFEF 2024

15:01

CO_28

Marqueurs prédictifs non-invasifs de la réponse à la biopsie du resmetirom

Vlad Ratziu*¹; Rohit Loomba²; Jörn M. Schattenberg³; Rebecca Taub⁴; Dominic Labriola⁴; Mazen Nouredin⁵; Stephen A. Harrison⁶

¹ Paris; ² San Diego; ³ Homburg; ⁴ Conshohocken; ⁵ Houston; ⁶ San Antonio

15:13

CO_29

Prédiction du risque de CHC sur foie MASH par profilage protéomique tissulaire

Adèle DELAMARRE*^{1,2}; Sylvaine Di-Tommaso¹; Cyril Dourthe^{1,1}; Jean-William Dupuy¹; Lucile Rouyer¹; Nathalie Allain¹; Isabelle Mahouche¹; Jérôme Boursier³; Brigitte Le Bail^{1,1}; Anne-Aurélien Raymond^{1,1}; Frédéric Saltel^{1,1}; Victor De Lédinghen^{2,1}

¹ Bordeaux; ² Pessac; ³ Angers

Vendredi 4 Octobre 12:10 – 13:00

Communications Orales 7 – Maladies Rares

12:10

CO_30

Validation prospective de la valeur pronostique de la dureté du foie évaluée par Fibroscan dans la Cholangite Sclérosante Primitive: résultats finaux de l'étude internationale FICUS

Olivier Chazouillères*¹; Christoph Schramm²; Palak Trivedi³; Jonathan Bellet⁴; Du Sorbier Aymeric Monegier⁴; Douglas Thorburn⁵; Sara Lemoine⁴; Fabrice Carrat⁴; Christophe Corpechot⁴; International PSC Study Group

¹ Paris; ² Hamburg; ³ Birmingham; ⁴ PARIS; ⁵ London

12:22

CO_31

Efficacité et tolérance à long terme du traitement en ouvert par seladelpar chez des patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) : résultats intermédiaires à 2 ans de l'étude ASSURE

Palak Trivedi¹; Cynthia Levy²; Kris Kowdley³; Stuart Gordon⁴; Christopher L. Bowlus⁵; Maria Londono⁶; Gideon Hirschfield⁷; Aliya Gulamhusein⁷; Lawitz Eric J.⁸; Alejandra Villamil⁹; Alma Ladron De Guevara Cetina¹⁰; Marlyn Mayo¹¹; Ziad Younes¹²; Oren Shibolet¹³; Kidist Yimam¹⁴; Daniel Pratt¹⁵; Jeong Heo¹⁶; Ulrike Morgera¹⁷; Pietro Andreone¹⁸; Andreas Kremer¹⁹; Christophe Corpechot*²⁰; Aparna Goel²¹; Adam Peyton²²; Hany Elbeshbeshy²³; Daria B Crittenden²⁴; Carrie Heusner²⁴; Sarah Proehl²⁴; Shuqiong Zhuo²⁴; Charles Mcwherter²⁴

¹ Birmingham; ² Miami; ³ Seattle; ⁴ Detroit; ⁵ Davis; ⁶ Barcelona; ⁷ Toronto; ⁸ San Antonio; ⁹ Buenos Aires; ¹⁰ Mexico; ¹¹ Dallas; ¹² Germantown; ¹³ Tel-Aviv; ¹⁴ San Francisco; ¹⁵ Boston; ¹⁶ Pusan; ¹⁷ Berlin; ¹⁸ Modène; ¹⁹ Zurich; ²⁰ Paris; ²¹ Stanford; ²² Allentown; ²³ Saint-Louis; ²⁴ Fremont



Communications Orales AFEF 2024

12:34

CO_32

Mutations des gènes de la maintenance des télomères associées à la maladie vasculaire porto sinusoidale : prévalence, facteurs associés, et évolution

Sabrina Sidali*¹; Nathalie Ganne-Carrié²; Caroline Kannengiesser³; Evelyne Leblanc¹; Ylang Spaes⁴; Odile Gorla⁴; Raphael Borie³; Kinan El Hussein³; Flore Sicre De Fontbrune³; Régis Peffault-Delatour³; Thierry Leblanc³; Sandrine Barge²; Ibrahima Ba³; Christophe Bureau⁵; Audrey Payancé¹; Lucile Moga¹; Kamal Zekrini¹; François Durand¹; Elodie Lainey³; Pierre-Emmanuel Rautou¹; Aurelie Plessier¹

¹ Clichy; ² Bobigny; ³ Paris; ⁴ Rouen; ⁵ Toulouse

12:46

CO_33

Du tissu vers le sang : Des lymphocytes T CD4 auto-réactifs circulants qui reflètent une dysrégulation immunitaire au cours des maladies auto-immunes du foie

Amedee Renand*¹; Anaïs CARDON¹; Thomas Guinebretière¹; Chuang Dong²; Pierre-Jean Gavlovsky¹; Martin Braud¹; Richard Danger¹; Christoph Schultheiß³; Perrine Paul-Gilloteaux¹; Caroline Chevalier; Astrid Imbert¹; Marion Khaldi¹; Edouard Bardou-Jacquet⁴; Florence Tanne⁵; Christine Silvain⁶; Matthieu Schnee⁷; Laure Elkrief⁸; Adrien Lannes⁹; Sophie Brouard¹; Mascha Binder³; Jean-François Mosnier¹; Ansgar Lohse¹⁰; Jérôme Gournay¹; Sophie Conchon¹; Pierre Milpied²

¹ Nantes; ² marseille; ³ Basel; ⁴ Rennes; ⁵ Brest; ⁶ Poitiers; ⁷ La Roche-sur-Yon; ⁸ Tours; ⁹ Angers; ¹⁰ hamburg

Vendredi 4 Octobre 14:30 – 15:30

Communications Orales 8 – Cirrhose HTP

14:30

CO_34

Le TIPS préemptif : nouveau standard de la rupture de varice gastrique chez le patient cirrhotique ? Résultats d'un vaste essai randomisé contrôlé multicentrique

Jean-Paul Cervoni*¹; Delphine Weil Verhoeven¹; Oberti Frédéric²; Alexandre Louvet³; Louis D'alteroche⁴; Charlotte Bouzbib⁵; Hélène Larrue⁶; Stéphanie Faure⁷; Marianne Latournerie⁸; Caroline Jézéquel⁹; Claire Billioud¹⁰; Nicolas Carbonell⁵; Faouzi Saliba¹¹; Florence Tanne¹²; Jean-Baptiste Hiriart¹³; Isabelle Ollivier-Hourmand¹⁴; Adrien Lannes²; Elise Lemaitre³; Eric Nguyen-Khac¹⁵; I. Archambeaud¹⁶; Thomas Lefebvre¹⁷; Laure Elkrief⁴; Théophile Gerster⁸; Lucy Meunier⁷; Agnès Rode¹⁰; Ludivine Legros⁹; Marie-Angèle Robic⁶; Violaine Ozenne⁵; Sophie-Caroline Sacleux¹¹; Noémie Reboux¹²; Faiza Chermak¹³; Paul Calame¹; Patrick Borentain¹⁸; Thierry Thevenot¹; Vincent Di Martino¹; Dominique Thabut⁵; Desmarests Maxime¹; Marika Rudler⁵; Christophe Bureau⁶; Club Francophone pour l'Etude de l'Hypertension Portale



Communications Orales AFEF 2024

¹ Besançon; ² Angers; ³ Lille; ⁴ Tours; ⁵ Paris; ⁶ Toulouse; ⁷ Montpellier; ⁸ Dijon; ⁹ Rennes; ¹⁰ Lyon; ¹¹ Villejuif; ¹² Brest; ¹³ Pessac; ¹⁴ Caen; ¹⁵ Amiens; ¹⁶ Nantes; ¹⁷ Grenoble; ¹⁸ Marseille

14:42

CO_35

Intérêt de la rifaximine chez les patients cirrhotiques avec ascite en prophylaxie primaire : un essai randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle, multicentrique

Thierry Thevenot* ¹; Laure Elkrief ²; Christophe Bureau ³; Edouard Bardou-Jacquet ⁴; Isabelle Rosa ⁵; Nguyen-Khac Eric ⁶; Oberti Frédéric ⁷; Pitta Anais ⁸; Mallet Maxime ⁹; Fanny Lebosse ¹⁰; Alexandre Louvet ¹¹; Lucy Meunier ¹²; Pierre Nahon ¹³; Ollivier-Hourmand Isabelle ¹⁴; Rodolphe Anty ¹⁵; Claire Francoz ¹⁶; Ghassan Riachi ¹⁷; Meunier Alexandre ¹; Tio Gregory ¹; Muller Allison ¹; Curé-Martin Audace ¹; Ladeira Ruben ¹; Hocquet Didier ¹; Di Martino Vincent ¹; Delphine Weil Verhoeven ¹; Desmarets Maxime ¹
¹ Besançon; ² Chambray-lès-Tours; ³ Toulouse; ⁴ Rennes; ⁵ Créteil; ⁶ Amiens; ⁷ Angers; ⁸ Reims; ⁹ Hôpital Pitié-Salpêtrière; ¹⁰ Lyon; ¹¹ Lille; ¹² Montpellier; ¹³ Bondy; ¹⁴ Caen; ¹⁵ Nice; ¹⁶ Clichy; ¹⁷ Rouen

14:54

CO_36

Développement d'un outil de traitement du signal de parole dans le diagnostic de l'encéphalopathie hépatique minime chez les patients atteints de maladie chronique du foie et/ou de shunts porto-systémiques

Apolline Leproux* ^{1,1}; Lyès Kheloufi ¹; Kishanthan Kingston ¹; Philippe Sultanik ^{1,1}; Sarah Mouri ^{1,1}; Charlotte Bouzbib ^{1,1}; Marika Rudler ^{1,1}; Jean-Luc Zarader ¹; Mohamed Chetouani ¹; Nicolas Weiss ^{1,1}; Dominique Thabut ^{1,1,1}
¹ Paris

15:06

CO_37

La pose de TIPS préemptif améliore le pronostic à court terme chez des patients à haut risque atteints de cirrhose, d'hémorragie par rupture de varices et d'hépatite alcoolique sévère

Marika Rudler* ¹; Hernandez-Gea Virginia ²; Hélène Larrue ³; Charlotte Bouzbib ¹; Bogdan Procopet ⁴; Anna Baiges ²; Fanny Turrón ²; Christophe Bureau ³; Candido Villanueva ²; Sarah Mouri ¹; Agustin Albillos ⁵; Lise Lott Gluud ⁶; Maria Guardascione ⁷; Michael Praktijn ⁸; Meritxell Ventura ⁹; Helena Masnou ²; Wim Laleman ¹⁰; Mattias Mandorfer ¹¹; Lukas Hartl ¹¹; Edilmar Tapias ²; Alvaro Giraldez ¹²; Alexander Zipprich ¹³; Nuria Canete ¹⁴; Olivier Deckmyn ¹; Juan Carlos Garcia-Pagan ¹⁴; Dominique Thabut ¹
¹ Paris; ² Barcelone; ³ Toulouse; ⁴ Cluj-Napoca; ⁵ Madrid; ⁶ Hvidovre; ⁷ Naples; ⁸ Münster; ⁹ Vallhebron; ¹⁰ Leuven; ¹¹ Vienne; ¹² Seville; ¹³ Dussel; ¹⁴ Barcelona



Communications Orales AFEF 2024

15:18

CO_38

Amélioration de la mortalité chez les patients atteints de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire avec des différences majeures entre les étiologies : une étude nationale sur 10 ans

Claire Delacôte* ¹; Xavier Lenne ¹; Alexandre Louvet ¹; Line Carolle Ntandja Wandji ¹; Amélie Bruandet ¹; Sylvie Deuffic-Burban ²; Philippe Mathurin ¹

¹ Lille; ² Paris

Mercredi 2 Octobre 14:45 – 15:45

Session de Recherche Fondamentale et Translationnelle 1

14:45

CO_39

Développement de nouveaux modèles 3D pour la compréhension et le traitement du carcinome hépatocellulaire activé pour la β -caténine

Vanessa Bou Malham* ¹; Fanny LEANDRE ¹; Akila Hamimi ¹; Isabelle Lagoutte ¹; Angélique Gougelet ¹; Sabine Colnot ¹; Christèle DESBOIS-MOUTHON ¹

¹ Paris

14:57

CO_40

La protéase nexine 1 inhibe la fibrinolyse dans la cirrhose

Alix Riescher-Tuczkiwicz* ¹; Marie-Christine Bouton ¹; Emmanuelle De Raucourt ¹; Véronique Arocas ¹; Stéphane Loyau ¹; Yacine Boulaftali ¹; Pierre-Emmanuel Rautou ^{1,1}

¹ Paris

15:09

CO_41

Description de l'hétérogénéité intratumorale de l'hépatocarcinome à l'aide de l'histologie spectrale infrarouge par transformée de Fourier

ELIA GIGANTE* ¹; Laura Christina Pena Cuellar ¹; Valerie Untereiner ¹; Aurélie Beaufrère ^{2,3}; Valérie PARADIS ^{3,2}; Cazier Hélène ^{2,3}; Roselyne Garnotel ¹; Gérard Thiéfin ; Ganesh Dhruvananda Sockalingum ¹

¹ Reims; ² Clichy; ³ Paris



Communications Orales AFEF 2024

Mercredi 2 Octobre 14:45 – 15:45

Session de Recherche Fondamentale et Translationnelle 2

11:40

CO_42

La signalisation cGAS-STING dans le carcinome hépatocellulaire : nouveau biomarqueur prédictif dans la progression de la maladie

Irene Portolés Plaza*¹; Maëlle Cadiou¹; Joana Araujo¹; Jing Fang¹; Long Pan¹; Galy Faroux Isabelle¹; Pierre Midrouillet¹; Christelle Kaboré²; Jessica Zucman-Rossi¹; Jean-Pierre Couty¹; Séverine Morizur²; Chantal Desdouets¹
¹, Paris; ² Par

11:52

CO_43

Les fibroblastes Gli1+ produisent la fibrose portale et maintiennent la réaction ductulaire dans le foie pathologique

Mariana Raposo¹; Haquima El Mourabit; Mirko Minini¹; Romain Morichon¹; Laura Fouassier¹; Dominique Wendum¹; Saad Mario Jose Abdalla²; Andos Andrey Dos²; Jérémie Gautheron¹; Nicolas Chignard¹; Chantal Housset; Axelle Cadoret; Sara Lemoine*¹
¹ Paris; ² Sao Paol

12:04

CO_44

Les perturbations des lipides et du cycle cellulaire provoquées par l'inhibiteur d'HDAC romidepsine rendent le cancer du foie vulnérable au ciblage des RTK et immunologiquement actif

Celia SEQUERA*¹; Margherita Grattarola¹; Floriane Cannet; Aurelie Dobric¹; Veloso Paula Michae¹; Melissa Methia¹; Sylvie Richelme¹; Samad Elkaoutari¹; Paraskevi Kousteridou¹; Delphine Debayle²; Lukas Klüber³; Sandro Nuciforo³; Yannick Boursier¹; Mathieu Dupont¹; Stefania Pizzimenti⁴; Giuseppina Barrera⁴; Jean-William Dupuy⁵; Frédéric Saltel; Markus H. Heim³; Sophie Vasseur¹; Xavier Adhoute¹; Fabienne Guillaumond¹; Jean-Paul Borg¹; Christian Morel¹; Flavio Maina¹
¹ Marseille; ² Valbonne; ³ basel; ⁴ Torin; ⁵ Bordeaux



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_01

EMERALD-1: étude de phase 3, randomisée, contrôlée par placebo, portant sur la chimioembolisation transartérielle (TACE) combinée avec du durvalumab (D)+/- bévaccizumab (B) chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire non résécable (uHCC)

Mohamed Bouattour* ¹; Ricardo Lencioni ²; Masatoshi Kudo ³; Joseph P Erinjeri ⁴; Shukhui Qin ⁵; Zhenggang Ren ⁶; Stephen Lam Chan ⁷; Yasuaki Arai ⁸; Jeong Heo ⁹; Anh Mai ¹⁰; Jose Escobar ¹¹; Yamil Alonso Lopez Chuken ¹²; Jung-Hwan Yoon ¹³; Won Young Tak ¹⁴; Tanita Suttichaimongkol ¹⁵; Shi-Ming Lin ¹⁶; Magdalena Żotkiewicz ¹⁷; Stephanie Udoye ¹⁸; Gordon J Cohen ¹⁸; Bruno Sangro ¹⁹

¹ Clichy; ² Pise; ³ Osaka; ⁴ New York; ⁵ Wu Hu Shi; ⁶ Shanghai; ⁷ Hong kong; ⁸ Tokyo; ⁹ Pusan; ¹⁰ Hô Chi Minh-Ville; ¹¹ Chiapas Nuevo; ¹² Mexico; ¹³ Séoul; ¹⁴ Daegu; ¹⁵ Khon Kaen; ¹⁶ Taoyuan; ¹⁷ Warsaw; ¹⁸ Gaithersburg; ¹⁹ Pampl

Introduction

Depuis plus de 20 ans, la TACE est devenue un standard de soins pour les patients atteints de uHCC; cependant, la plupart des patients progressent dans l'année suivant le traitement. L'embolisation crée un microenvironnement tumoral pro-inflammatoire et augmente les signaux du VEGF; des études cliniques ont montré le rôle des inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI ; par exemple, D) et des inhibiteurs du VEGF (par exemple, B) dans le traitement du HCC avancé.

Matériel et Méthodes

Dans EMERALD-1 (NCT03778957), étude de phase 3, en double aveugle, les patients atteints de uHCC éligible à l'embolisation, Child-Pugh A-B7, ECOG 0-1 et sans maladie extra-hépatique, ont été randomisés selon un ratio de 1:1:1 dans les bras D+B+TACE, D+TACE ou TACE. Les pts ont reçu du D (1500 mg) ou un placebo pour D (Q4W) en plus de la TACE. Après la dernière TACE, les pts ont reçu du D (1120 mg) ou un placebo pour D en association avec du B (15 mg/kg) ou un placebo pour B (Q3W). Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (PFS) pour D+B+TACE vs TACE. Les critères d'évaluation secondaires étaient la PFS (D+TACE vs TACE), la survie globale, le taux de réponse objective, le temps jusqu'à la progression et la sécurité pour D+B+TACE ou D+TACE vs TACE. La PFS, l'ORR et le TTP ont été évalués par une revue centrale indépendante et aveugle (RECIST v1.1).

Résultats

Au total, 616 patients atteints de stade BCLC A (25,8 %), B (57,3 %) et C (16,1 %) ont été randomisés dans les bras D+B+TACE (n=204), D+TACE (n=207) ou TACE (n=205). Les caractéristiques démographiques étaient équilibrées entre les bras. À l'analyse finale de la PFS, l'objectif principal a été atteint: amélioration significative de la PFS pour D+B+TACE par rapport à TACE (PFS médiane de 15,0 vs 8,2 mois; HR, 0,77 ; IC 95 %, 0,61–0,98 ; p=0,032 [seuil 0,0434]). Le critère d'évaluation secondaire de la PFS pour D+TACE vs TACE n'était pas statistiquement significatif (mPFS de 10,0 vs 8,2 mo; HR, 0,94 ; IC à 95 %, 0,75–1,19 ; p=0,638). Le taux de réponse objective était de 43,6 %, 41,0 % et 29,6 %, et la mTTP était de 22,0, 11,5 et 10,0 mo pour D+B+TACE, D+TACE et TACE, respectivement. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié. Dans les ensembles d'analyse de sécurité



Communications Orales AFEF 2024

D+B+TACE (n=154), D+TACE (n=232) et TACE (n=200), respectivement, 26,6 %, 6,5 % et 6,0 % des patients ont présenté des événements indésirables liés au traitement (TRAEs) de Grade 3/4 maximum ; 12,3 %, 3,4 % et 3,0 % ont interrompu en raison des TRAEs ; et 0 %, 1,3 % et 1,5 % sont décédés en raison des TRAEs.

Conclusion

D+B+TACE est le premier régime à base d'ICI à démontrer, dans un essai de phase 3 mondial, une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la PFS par rapport à TACE chez les patients atteints de uHCC éligible à l'embolisation. La sécurité était gérable et cohérente avec les profils de sécurité de D, B et TACE dans le uHCC. D+B+TACE a le potentiel d'établir un nouveau standard de soins dans le uHCC.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

"© 2024 American Society of Clinical Oncology, Inc. Réutilisé avec permission. Cet abstract a été accepté et précédemment présenté lors de la Réunion Annuelle de l'ASCO GI 2024. Tous droits réservés.

L'étude a été financée par AstraZeneca. Un soutien à la rédaction médicale, sous la direction des auteurs, a été fourni par Elaine Groat, PhD, de CMC Connect, une division d'IPG Health Medical Communications, financée par AstraZeneca, conformément aux directives de Bonnes Pratiques de Publication (GPP 2022)



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_02

Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) ou sorafénib (SOR) en traitement (ttt) de première ligne (L) du carcinome hépatocellulaire (CHC) non résécable : premiers résultats de la CheckMate 9DW

Peter Galle¹; Thomas Decaens*²; Masatoshi Kudo³; Shukui Qin⁴; Leonardo Da Fonseca⁵; Bruno Sangro⁶; Hatim Karachiwala⁷; Joong-Won Park⁸; Edward Gane,⁹; Matthias Pinter,¹⁰; David Tai,¹¹; Armando Santoro,¹²; Gonzalo Pizarro,¹³; Chang-Fang Chiu,¹⁴; Michael Schenker¹⁵; Aiwu He¹⁶; Qi Wang,¹⁷; Caitlyn Stromko,¹⁷; Joseph Hreiki¹⁷; Thomas Yau¹⁸

¹ Mainz; ² Grenoble; ³ Osaka; ⁴ Nanjing; ⁵ São Paulo; ⁶ Pamp; ⁷ Edmonton; ⁸ Goyang-si; ⁹ Auckland; ¹⁰ Vienne; ¹¹ Singapore; ¹² Milan; ¹³ reco; ¹⁴ Taichung; ¹⁵ Craiova; ¹⁶ Washington; ¹⁷ Princeton; ¹⁸ Hong Kong

Introduction

Les inhibiteurs du PD-L1 en 1L sont les ttt standards dans le CHCnr et ont montré de meilleurs résultats vs le SOR ; mais le pronostic reste sombre et il existe un besoin non comblé de thérapies à long terme. L'étude CM 040 NIVO + IPI 2L a démontré une efficacité cliniquement significative et une tolérance gérable chez les patients (pts) traités par SOR. Nous présentons les 1ers résultats de l'analyse intermédiaire préplanifiée de l'essai de phase 3, CM 9DW, évaluant NIVO + IPI vs LEN ou SOR en 1L dans le CHCnr (NCT04039607).

Matériel et Méthodes

Les pts adultes atteints d'un CHC naïf de traitement, non éligibles à une chirurgie curative ou à des thérapies locorégionales, avec un score de Child-Pugh 5-6 et un indice de performance ECOG 0-1 ont été inclus. Ils ont été randomisés selon le ratio 1:1 pour recevoir NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg Q3S (jusqu'à 4 cycles) suivi de NIVO 480 mg Q4S ou au choix de l'investigateur LEN 8 mg ou 12 mg QD ou SOR 400 mg BID jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Le NIVO a été administré pour une durée maximale de 2 ans. Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le taux de réponse objective (RO) et la durée de réponse (DDR) évalué en aveugle par un comité de relecture indépendant utilisant RECIST v1.1.

Résultats

Au total, 668 pts ont été randomisés pour recevoir NIVO + IPI (n = 335) ou LEN/SOR (n = 333) ; parmi les 325 pts traités dans le bras LEN/SOR, 275 (85 %) ont reçu LEN. Après un suivi médian (intervalle) de 35,2 (26,8 à 48,9) mois, la SG médiane était de 23,7 mois avec NIVO + IPI vs 20,6 mois avec LEN/SOR (HR, 0,79 ; IC à 95 %, 0,65 à 0,96 ; P = 0,0180) (**tableau**), avec des taux respectifs de SG à 24 mois (IC à 95 %) de 49 % (44-55) vs 39 % (34-45). Le taux de RO était plus élevé avec NIVO + IPI (36 %) par rapport au LEN/SOR (13 % ; P < 0,0001) ; une réponse complète a été observée chez 7 % des pts avec NIVO + IPI vs 2 % avec LEN/SOR. La DDR médiane était de 30,4 mois avec NIVO + IPI vs 12,9 mois avec LEN/SOR (**tableau**). Un résumé des événements indésirables liés au traitement (EILAT) est présenté dans le **tableau**.



Communications Orales AFEF 2024

Conclusion

NIVO + IPI a démontré un bénéfice statistiquement significatif sur la SG par rapport au LEN/SOR chez les pts atteints de CHC non résécable, non traité auparavant, ainsi qu'un taux de RO plus élevé et des réponses durables avec un profil de tolérance gérable. Ces résultats soutiennent cette association en tant que nouveau ttt standard potentiel en 1L pour le CHC non résécable.

Effacité	NIVO + IPI (n = 335)	LEN/SOR (n = 333)
SG médiane (95% CI), mois	23.7 (18.8–29.4)	20.6 (17.5–22.5)
HR (95% CI); P value ^a	0.79 (0.65–0.96); 0.0180	
Taux de RO,^b n (%); 95% CI	121 (36); 31–42	44 (13); 10–17
P value ^a	< 0.0001	
DDR médiane^b (95% CI), mois	30.4 (21.2–NE)	12.9 (10.2–31.2)
Tolérance, n (%)	(n = 332)	(n = 325)
EILAT de tout grade/grade 3–4	278 (84)/137 (41)	297 (91)/138 (42)
EILAT ayant conduit à l'arrêt du ttt, de tout grade/grade 3–4	59 (18)/44 (13)	34 (10)/21 (6)
^a Two-sided P value. ^b Évalué en aveugle par un comité de relecture indépendant utilisant RECIST v1.1		

Tableau

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

© 2024 American Society of Clinical Oncology, Inc. Reused with permission. This abstract was accepted and previously presented at the 2024 ASCO Annual Meeting. All rights reserved.



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_03

Le “gradient social” dans le cancer primitif du foie en France: étude observationnelle nationale française

Stylianos Tzedakis* ¹; Vincent Mallet ¹; Marie Strigalev ¹; Philippe Sogni ¹; Stanislas Pol ¹; Marchese Ugo ¹; Lucia Parlati ¹; David Fuks ¹
¹ Paris

Introduction

La déprivation sociale (DS) est associée à un risque accru de cancer primitif du foie (CPF), mais son impact sur l'accès aux traitements curatifs (TC) en France reste non quantifié.

Matériel et Méthodes

Nous avons inclus tous les patients diagnostiqués avec un CPF (codes CIM-10: C220, C221) de 2017 à 2021, en utilisant la base de données du PMSI. La DS a été définie selon le score fDEP, avec une absence de DS de Q1 à Q3 et présence de DS de Q4 à Q5. L'objectif était d'évaluer l'impact de la DS sur l'accès aux TC (chirurgie, transplantation, destruction percutanée) et la survie, en utilisant des risques relatifs et des rapports de risque ajustés (aRR, aHR) issus de régressions de Poisson et de modèles de Cox multivariés. Nous avons également calculé le taux de réduction absolu des patients en DS pouvant accéder au TC par la centralisation des soins dans des centres experts (CHU, CLCC).

Résultats

Parmi les 62 351 patients inclus, 27 872 (45%) présentaient une DS et 26,8% ont eu accès à un TC. Les patients en DS résidaient en moyenne plus loin des hôpitaux que ceux non en DS (30 km [10-60] vs 15 km [6-30], $p < 0,001$), étaient moins fréquemment référés vers des centres experts (39,9% vs 47,0%, $p < 0,001$), et avaient moins souvent accès aux TC (25,0% vs 28,2%, $p < 0,001$). Nous avons créé une carte interactive départementale illustrant la répartition de la DS et de l'accès au TC pour le CPF en France métropolitaine (Figure 1). La DS était un facteur de risque indépendant de nonaccès au TC (aRR 0,86 [0,84-0,89]) et de décès (aHR 1,03 [1,01-1,05], Figure 2), mais ce facteur n'était pas significatif dans le sous-groupe des patients traités initialement dans un centre expert (aRR 1,03 [0,98-1,09] et aHR 1,02 [0,98-1,06]). L'accès précoce aux centres experts était également lié indépendamment à la probabilité d'un TC (aRR 2,87 [2,73-3,02]). L'adressage des patients en DS vers un centre expert aurait pu augmenter la probabilité d'accès au TC de 25% [24-26], soit 804 patients en DS [771-836] supplémentaires par an.

Conclusion

La DS constitue un déterminant crucial de l'accès aux TC pour les patients avec un CPF. La centralisation des soins pourrait améliorer significativement la prise en charge curative de cette population à risque.



Communications Orales AFEF 2024

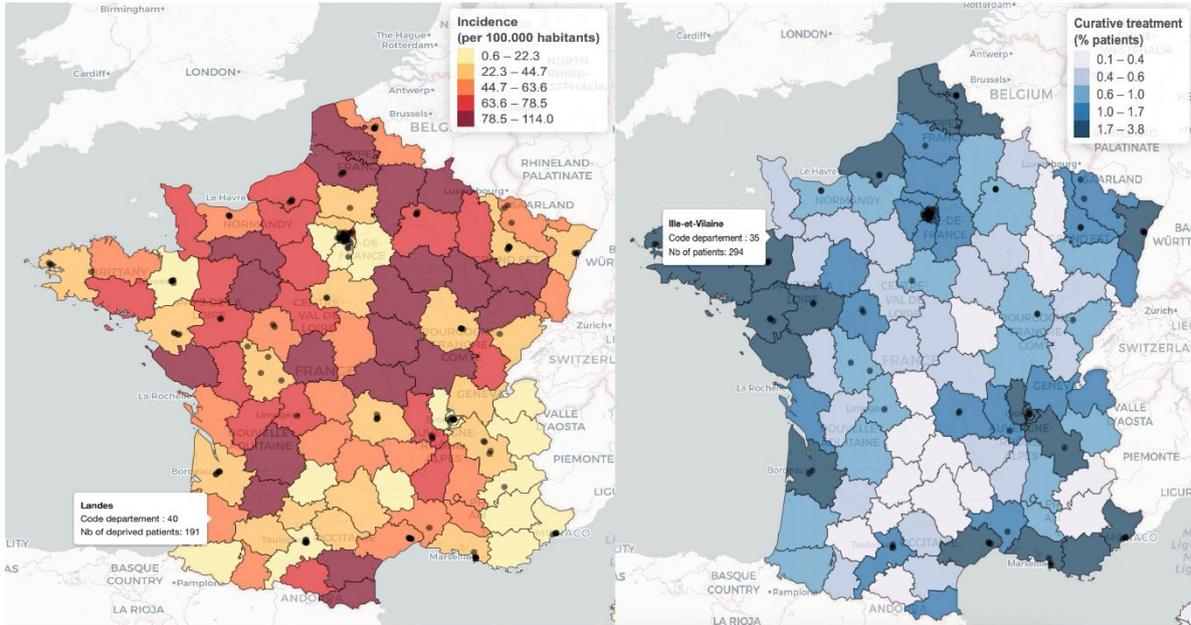
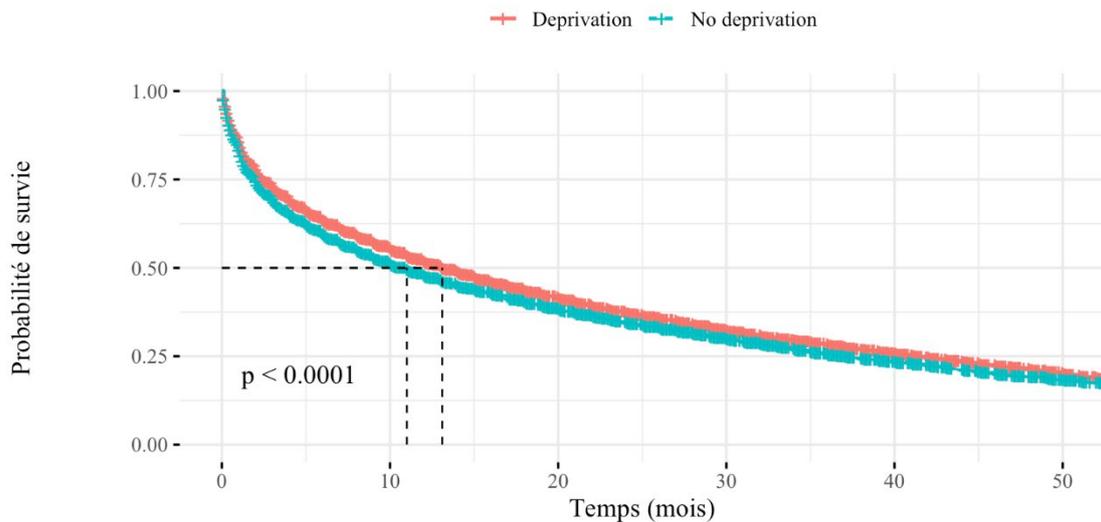


Figure 1. Carte départementale interactive de l'incidence (couleurs en orange) de DS chez les patients atteints d'un CPF (per 100.000 habitants) et du pourcentage des patients ayant eu accès aux TC (couleurs en bleu). Les points noirs représentent les centres experts (CHU, CLCC)



	0	10	20	30	40	50
Deprivation	33184	12389	6756	3514	1629	486
No deprivation	26860	9177	4967	2634	1176	366



Communications Orales AFEF 2024

Figure 2. Courbe Kaplan Meier non ajusté de la survie entre le groupe des patients en DP et non en DP

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

IARC (2018). Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. Chapitre 17 : Facteurs socio-économiques. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Disponible sur : http://gco.iarc.fr/resources/paf-france_fr.php (consulté le 03/06/2022)



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_04

Intérêt diagnostique du PSMA pour classer les nodules hépatocellulaires développés sur cirrhose

Killian Véron* ¹; Samira Laouirem ¹; Cazier Hélène ^{1, 1}; Mohamed Bouattour ¹;
Mickael Lesurtel ¹; Valérie Vilgrain ^{1, 1}; Lebtahi Rachida ^{1, 1}; Valérie PARADIS ^{1, 1};
Jérôme Cros ^{1, 1}; Aurélie Beaufrère ^{1, 1}
¹ Clichy

Introduction

Le diagnostic des nodules du foie développés sur cirrhose est difficile sur biopsie, notamment le diagnostic différentiel entre nodules dysplasiques, et carcinomes hépatocellulaires (CHC). Actuellement, le marqueur le plus utilisé est le Glypican3, avec une sensibilité moyenne. D'autres marqueurs comme HSP70 et la glutamine synthétase (GS) sont aussi utilisés mais avec des sensibilités encore plus basses. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'intérêt diagnostique du marqueur immunohistochimique PSMA dans différents types de nodules.

Matériel et Méthodes

Une cohorte rétrospective monocentrique de 209 CHC, 9 CHC sur nodule dysplasique de haut grade (CHC-NDHG), 30 nodules dysplasiques de haut grade (NDHG), 38 nodules dysplasiques de bas grade (NDBG), 40 nodules régénératifs (NR) et 52 nodules de cirrhose. L'expression du PSMA, de l'HSP70, du Glypican3 et de la GS a été évaluée par immunohistochimie sur tissu microarrays (TMA). Pour PSMA, la lésion était considérée comme positive si plus de 5% des cellules endothéliales étaient marquées. Pour le Glypican3 et l'HSP70, la lésion était considérée comme positive si plus de 5% des cellules tumorales étaient marquées. Pour la GS, la lésion était considérée comme positive si le marquage était fort et diffus lorsque les cellules tumorales étaient marquées.

Résultats

Le PSMA était exprimé dans 81% des CHC (n=170/209), 44% des CHC-NDHG (n=4/9), 27% des NDHG (n=8/30), 21% des NDBG (n=8/38), 18% des NR (n=7/39) et 6% des nodules de cirrhose (n=3/52). La sensibilité et la spécificité du PSMA étaient de 80% et de 84% respectivement.

Le Glypican3 était exprimé dans 54% des CHC (n=112/209), 44% des CHC-NDHG (n=4/9), 3% des NDHG (n=1/30), 3% des NDBG (n=1/38), 3% des NR (n=1/40) et 0% des nodules de cirrhose (n=0/52). La sensibilité et la spécificité du Glypican3 étaient de 53% et 98% respectivement.

Hsp70 était exprimé dans 62% des CHC (n=130/209), 67% des CHC-NDHG (n=6/9), 10% des NDHG (n=3/30), 5% des NDBG (n=2/38), 5% des NR (n=2/40) et 8% des nodules de cirrhose (n=4/52). La sensibilité et la spécificité de Hsp70 étaient de 62% et 93% respectivement.



Communications Orales AFEF 2024

La GS était exprimée dans 35% des CHC (n=73/210), 0% des CHC-NDHG (n=0/9), 3% des NDHG(n=1/30), 0% des NDBG(n=0/38), 0% des NR(n=0/40), 0% des nodules de cirrhose (n=0/52). La sensibilité et la spécificité de la GS étaient de 33% et 99% respectivement.

Conclusion

Le PSMA possède la meilleure sensibilité comme marqueur diagnostique du CHC comparé aux marqueurs usuels. Malgré une spécificité légèrement inférieure aux autres marqueurs, il pourrait être utile dans la pratique quotidienne pour différencier les nodules hépatocellulaires difficiles à classer. De plus, son expression fréquente, pourrait mener à de nouvelles pistes thérapeutiques, comme la radiothérapie interne vectorisée (177Lu-PSMA).

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_05

Caractérisation de l'environnement immunitaire dans le carcinome hépatocellulaire avant la radioembolisation intra-hépatique et son rôle pronostique dans l'efficacité du traitement

Maria Stella Franzè* ^{1, 2}; Paul Vigneron ^{2, 2}; Stefano Caruso ^{2, 2}; Helene Regnault ^{2, 2}; Anna Sessa ^{2, 2}; Pascale Maille ^{2, 2}; Yasmine Bouda ²; Massimo Iavarone ³; Lorenzo Canova ³; Marco Maggioni ³; Eric Nguyen-Khac ⁴; Ruxandra Sarba ⁴; Thierry Yzet ⁴; Alexandra Heurgue-Berlot ⁵; Reza Kianmanesh ⁵; Rami Rhaïem ^{5, 2}; Jean-Charles Nault ⁶; Micheal Soussan ⁷; Olivier Sutter ⁷; Manon Allaire ⁶; Marie Lequoy ⁶; Mohamed Bouattour ⁸; Aurélie Beaufrère ⁸; Marco Dioguardi Bugio ⁸; Raffaele Brustia ^{2, 2}; Daniele Sommacale ^{2, 2}; Alain Luciani ^{2, 2}; Vania Tacher ^{2, 2}; Jean-Michel Pawlotsky ^{2, 2}; Vincent Leroy ^{2, 2}; Julien Calderaro ^{2, 2}; Giuliana Amaddeo ^{2, 2}
¹ Messina; ² Créteil; ³ Milano; ⁴ Amiens; ⁵ Reims; ⁶ Paris; ⁷ Bobigny; ⁸ Clichy

Introduction

La radioembolisation intra-hépatique (ou en anglais *selective internal radiation therapy*, SIRT) est un traitement validé du carcinome hépatocellulaire (CHC), mais le rôle de la réponse immunitaire intra tumorale reste inconnu. L'objectif de l'étude était de caractériser le statut immunologique du CHC avant SIRT et son impact sur la réponse thérapeutique et la survie globale.

Patients et Méthodes

Cent trois patients de 8 hôpitaux universitaires (7 français, 1 italien) atteints d'un CHC prouvé histologiquement et traités par SIRT ont été inclus. Les données cliniques/biologiques/radiologiques ont été recueillies au diagnostic du CHC et pendant le suivi. Les patients étaient définis comme "répondeurs" (R) et "non-répondeurs" (NR) en fonction de la réponse tumorale radiologique évaluée à 3 et 6 mois (M) après SIRT selon les critères mRECIST. Le séquençage de l'ARN a été réalisée pour étudier les gènes exprimés différemment (DEGs) dans le microenvironnement intra-tumoral des CHCs. Les infiltrats immunitaires ont été estimés avec la méthode MCP-counter. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R version 4.2.0.

Résultats

Trente patients (83,3% hommes, âge médian de 67 ans, 67% cirrhotique) ont été retenus pour l'analyse finale. Cinq CHC était au stade BCLC A (16,7%), 11 B (36,7%), 14 C (46,6%). Onze patients étaient R (1 complète/1 partielle), 19 NR (3 stable/16 progression). L'analyse transcriptomique par clustering hiérarchique non supervisé a identifié deux clusters (13 C1, 17 C2) des patients (la plupart des R dans C2, p=ns) avec des DEGs. L'analyse supervisée des DEGs a montré 594 gènes sous- et 1268 sure-xprimés dans C1vsC2. Une analyse d'enrichissement des gènes a montré que C1 était liée à des gènes de réponse immunitaire et C2 à des gènes impliqués dans la prolifération/différenciation des hépatocytes. L'infiltrat immunitaire était plus important (monocytes, neutrophiles, cellules T, B et dendritiques myéloïdes) dans C1vsC2. La comparaison entre les R et NR à 6M n'a montré aucune différence pour l'infiltrat immunitaire, mais les NR présentaient un CHC bilobaire et multinodulaire (p=0,03, p=0,003) et une survie globale plus courte (p=0,004). L'analyse de Cox-univariée a montré un risque de décès réduit pour les R à 3M (p=0,001), confirmé dans



Communications Orales AFEF 2024

un modèle multivarié ($p=0,001$). L'infiltrat immunitaire chez les patients décédés a révélé moins de cellules B ($p=0.03$) et de lymphocytes cytotoxiques ($p=0.05$) que chez les vivants.

Conclusion

La réponse à la radioembolisation intra-hépatique semble n'être pas influencé par l'infiltrat immunitaire intrahépatique, mais probablement les CHC avec une activité immunitaire cellulaire et transcriptomique plus importante pourrait être potentiellement des bonnes candidates à un traitement combiné avec l'immunothérapie et peut bénéficier d'une survie plus prolongée.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_06

Les patients VHB dans la « zone grise » de réplication virale ont-ils une prise en charge et un pronostic différent des patients avec une infection chronique Ag HBe négatif (ICHBe-) ou des patients avec une hépatite chronique Ag HBe- (HCHBe-) ?

Lucia Parlati* ¹; Clovis Lusivika-Nzinga ¹; Jerome Nicol ¹; Jean-Pierre Bronowicki ²; George Philippe Pageaux ³; Vincent Leroy ⁴; Stanislas Pol ¹; Fabrice Carrat ¹; Marc Bourlière ⁵
¹ Paris; ² Vandoeuvre-lès-nancy; ³ Mont; ⁴ Créteil; ⁵ Marseille

Introduction

La gestion optimale et les résultats des patients (pts) ICHBe- de la « zone grise » (ZG) restent controversés et peuvent être différents selon les régions du monde. Nous avons évalué la prise en charge et les résultats de ces pts au sein de la cohorte Française HEPATHER.

Matériel et Méthodes

Tous les pts ICHBe- avec suivi, inscrits dans la cohorte entre 2012-2014, ont été inclus s'ils avaient : a) un ADN du VHB initial $\leq 20\,000$ UI/ml ou b) un ADN du VHB initial $> 20\,000$ et taux d'ALAT $\leq 2 \times$ LSN. Les pts coinfectés par le VHC et/ou le VIH, sous traitement immunosuppresseur, atteints de CHC ou de cirrhose décompensée à l'inclusion, ayant des troubles de l'usage de l'alcool ou toute autre cause d'hépatopathie chronique ont été exclus. Les pts ZG ont été définis par un taux d'ALAT à l'inclusion $> \text{LSN}$ et/ou ADN du VHB ≥ 2000 UI/ml, tandis que les autres étaient considérés comme des pts ICHBe- typiques (taux d'ALAT à l'inclusion $\leq \text{LSN}$ et ADN du VHB < 2000 UI/ml). L'indication au traitement était basée sur les recommandations de l'EASL. Les pts HCHBe- étaient des pts AgHBe- sous traitement par analogues nucléos(t)idiques à l'inclusion.

Résultats

Sur 5944 pts VHB chronique B, 1499 étaient HCBBe- et 1881 répondaient aux critères d'inclusion, 741 ont été classés comme pts ZG avec un suivi médian de 5,8 ans (3,7-7,6) et 1140 comme pts ICHBe- avec un suivi médian de 5,9 ans (4,0-7,5). Les pts ZG comparés aux pts ICHBe- étaient plus jeunes (38 vs 41 ans) et plus souvent de sexe masculin (66 vs 50 % ($p < 0,0001$)). Pendant le suivi, les pts ZG ont été plus souvent traités que les pts ICHBe- 17 vs 6 % ($p < 0,0001$). Parmi les pts ZG, il y a eu 10 décès, 1 CHC, aucune cirrhose décompensée et aucune transplantation hépatique. Le taux d'incidence brut (IC 95 %) de décès et de CHC pour les pts ZG vs ICHBe- était de 0,98 (0,45-2,16) ($p = 0,96$) et de 0,78 (0,07-8,64) ($p = 0,84$) respectivement. Le ratio de risque (HR) de perte de l'AgHBs ajusté pour l'âge, le sexe, l'origine, la fibrose, le taux de transaminases et l'HTA pour les pts ZG vs ICHBe- était de 0,32 (0,17-0,60) ($p = 0,0004$). Les pts ZG comparés aux pts HCHBe- étaient plus jeunes, 38 vs 48 ans, avaient moins souvent une fibrose avancée (7,3 vs 25,5 %), de l'HTA (11,4 vs 20,4 %) et du diabète (5 vs 9,6 %) ($p < 0,001$). Le HR ajusté des décès, de CHC et de perte de l'AgHBs pour les pts ZG vs HCHBe- étaient de 0,58 (0,28-1,17) ($p = 0,13$), 0,20 (0,03-1,58) ($p = 0,13$) et 0,59 (0,32-1,09) ($p = 0,09$) respectivement.



Communications Orales AFEF 2024

Conclusion

Les patients ZG de base représentent 40 % des cas ICHBe- dans la cohorte HEPATHER.
Les patients ZG avaient une probabilité plus élevée d'être traités et une chance plus faible de perte de l'AgHBs sans risque accru de CHC et de décès.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_07

Évaluation du suivi par imagerie pour le dépistage du CHC des patients atteints d'une infection chronique par le VHB avec fibrose avancée et/ou score Page-B ≥ 10 dans la cohorte Française HEPATHER; le travail est-il bien fait ?

Lucia Parlati* ¹; Paul Burgat ¹; Clovis Lusivika-Nzinga ¹; Jerome Nicol ¹; Jean-Pierre Bronowicki ²; George Philippe Pageaux ³; Vincent Leroy ⁴; Stanislas Pol ¹; Fabrice Carrat ¹; Marc Bourlière ⁵

¹ Paris; ² Vandoeuvre-lès-nancy; ³ Mont; ⁴ Créteil; ⁵ Marseille

Introduction

Les recommandations internationales (EASL, AASLD, APASL) suggèrent un suivi par imagerie (échographie) pour les patients (pts) atteints d'une infection chronique par le VHB avec fibrose avancée (FA) et/ou score Page-B ≥ 10 (SPB ≥ 10). Ces recommandations sont-elles suivies et permettent-elles une détection précoce et un traitement curatif du CHC ? Nous avons évalué ce suivi dans la cohorte Française ANRS CO 22 HEPATHER.

Matériel et Méthodes

Tous les pts atteints d'une infection chronique par le VHB inscrits dans la cohorte entre 2012 et 2014, avec un suivi disponible à la fois dans l'étude de la cohorte et dans le Système National des Données de Santé (SNDS) français ont été inclus s'ils présentaient une FA à l'inclusion et/ou un SPB ≥ 10 . Les pts avec une coinfection VHD, VHC et/ou VIH, un CHC ou une cirrhose décompensée à l'inclusion ou toute autre cause d'hépatopathie ont été exclus. Nous avons défini 3 groupes de pts : I) pts avec FA et SPB < 10 , II) pts avec FA et SPB ≥ 10 , III) pts sans FA et SPB ≥ 10 . Les pts ont été divisés en 4 groupes en fonction du suivi (S) par imagerie avec échographie (ou scanner CT ou IRM): a) S régulier tous les 6 mois (SR6), b) S régulier tous les ans (SR12), c) S irrégulier moins d'une fois par an (SI), d) aucun S.

Résultats

Sur 5944 pts atteints de VHB chronique, 1935 pts répondaient aux critères d'inclusion. Ils étaient 76 (3,9%) dans le groupe I, 343 (17,7%) pts dans le groupe II et 1516 (78,3%) dans le groupe III. La médiane de suivi était de 99 mois (IQR : 89-109). Le tableau 1 montre les caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion ainsi que l'incidence du CHC dans chaque groupe. Dans la cohorte HEPATHER le S était le suivant : SR6 (1,6%) SR12 (20,1%), SI (74%) et aucun S (4,3%). Les pts des groupes I et II avaient un SR 6 ou 12 plus fréquent (42%) que les pts du groupe III (16,1%) et moins de SI 55,8% contre 79% respectivement ($p < 0,0001$). Pendant le S, 45 pts (2,3%) ont développé un CHC, un pt (1,3%) dans le groupe I, 31 pts (9%) dans le groupe II et 13 pts (0,9%) dans le groupe III ($p < 0,0001$). Parmi les 45 CHC, 10 (22,2%) ont été diagnostiqués chez des patients avec SR6, 23 (51,1%) avec SR12 et 12 (36,7%) avec SI. 54,6% des CHC ont eu un traitement curatif et 45,5% ont eu un traitement palliatif. Les données manquaient pour 12 pts, 6 pts étant décédés après le diagnostic de CHC et 6 pts sans données disponibles sur le traitement du CHC. Les pts avec SR6-12 avaient plus souvent un traitement curatif que les pts avec SI (60,0 vs 35,5% ; $p = 0,05$).



Communications Orales AFEF 2024

Conclusion

Dans la cohorte HEPATHER avec un suivi prolongé, le suivi par imagerie des pts atteints de VHB chronique est généralement réalisée, bien que souvent irrégulière. L'incidence du CHC dans le groupe FA justifie la surveillance, ce qui permet un traitement curatif. Le CHC est rare chez les pts sans FA et avec un score PAGE-B ≥ 10 , ce qui soulève la question de la nécessité de surveiller ces pts en l'absence de facteurs de risque hépatique associés.

	Groupe I (n=76) (FA and SPB<10)	Groupe II (n=343) (FA and SPB ≥ 10)	Groupe III (n=1,516) (no FA and SPB ≥ 10)	p-value
Age médiane (IQR)	37,1 (29,5-51,8)	55,1 (45,1-64,3)	47,6 (41-57,8)	<0,0001
Femme-n (%)	41 (54%)	31 (10.5%)	167 (11%)	<0,0001
Origine-n (%)				<0,0001
Caucasien	18 (23,7)	166 (48,8)	547 (36,4)	
Africain	33 (43,4)	108 (31,8)	627 (41,7)	
Asiatique	15 (19,7)	41 (12,1)	216 (14,4)	
Traitement VHB-n (%)	56 (73,7%)	305 (88,9)	877 (57,9)	<0,0001
Pas d'alcool- n (%)	49 (64,5)	176 (51,8)	734 (48,6)	0,003
Diabète-n (%)	9 (11,8)	51 (14,9)	116 (7,7)	0,0001
Hypertension-n (%)	11 (14,5)	108 (31,5)	303 (20)	<0,0001
CHC -n (%)	1 (1,3)	31 (9,0)	13 (0,9)	<0,0001
Incidence of HCC by group				
Groupe	N	$\frac{n \text{ evt}}{n \text{ P-A}}$ (Personnes/Année)	Incidence pour 100 P-Y [95%CI]	
I	76	1/582	0,17 [0,00 – 0,96]	
II	343	31/2480	1,25 [0,85 – 1,77]	
III	1516	13/11822	0,11 [0,06 – 0,19]	

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion et incidence du CHC dans chaque groupe

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_08

Histoire naturelle de l'hépatite chronique delta : une étude de population française

Lucia Parlati* ¹; Charlotte Mouliade ¹; Samir Bouam ¹; Stylianos Tzedakis ¹; Philippe Sogni ¹; Stanislas Pol ¹; Vincent Mallet ¹

¹ Paris

Introduction

L'histoire naturelle de l'hépatite chronique delta, en termes de progression vers le cancer hépatique et la cirrhose décompensée, reste largement non quantifiée au niveau des populations.

Matériel et Méthodes

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective à partir du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) sur 10 ans entre 2014 et 2023 chez les patients atteints d'hépatite chronique B (code CIM-10 B181) avec ou sans agent delta (code CIM-10 B182). Notre objectif était de modéliser l'histoire naturelle de l'hépatite chronique B, avec ou sans delta, vers le carcinome hépatocellulaire (CHC), le cholangiocarcinome (ICC), et la cirrhose décompensée avec des ratios de taux d'incidence (IRR) issus de modèles de régression de Poisson et des modèles de Cox multivariés.

Résultats

Sur 61 978 individus avec une hépatite chronique B, 6 128 (9,89%) avaient une co-infection delta. Les patients delta étaient plus jeunes à la complication hépatique [âge médian 54 (45-63) ans vs. 59 (50-68) ans, $p < 0,001$], plus souvent ($p < 0,001$) de sexe masculin (différence de +2%), fumeurs (+4%), avec un trouble d'usage d'alcool (+5%), d'autres facteurs de risque hépatique (+1,3%), notamment une hépatite C (+5%), et une co-infection par le VIH (+2,3%). 8 220 patients étaient enregistrés avec une première complication hépatique, comprenant 4 638 CHC, 531 ICC, et 6 025 cirrhoses décompensées. Le nombre de complications hépatiques a diminué au cours de la période, passant de 831 et 124 en 2017 à 462 et 65 en 2023 chez les patients sans et avec delta respectivement. Les patients delta avaient un risque supérieur (différence de +10%, $p < 0,001$) de complication hépatique, notamment plus de cirrhoses décompensées (+9%). Les parts attribuables de complication hépatique étaient de 42,96% (42,55% - 43,27%) et 32,40% (31,79% - 33,14%) sans et avec agent delta pour les agents non liés à l'hépatite B. La figure 1 représente la proportion de patients sans progression de la maladie hépatique sans et avec agent delta.

Conclusion

La co-infection delta est un facteur déterminant dans la progression des hépatites chroniques B et augmente, toutes choses égales par ailleurs, de 80% la probabilité de CHC, d'ICC et de décompensation de la cirrhose.



Communications Orales AFEF 2024

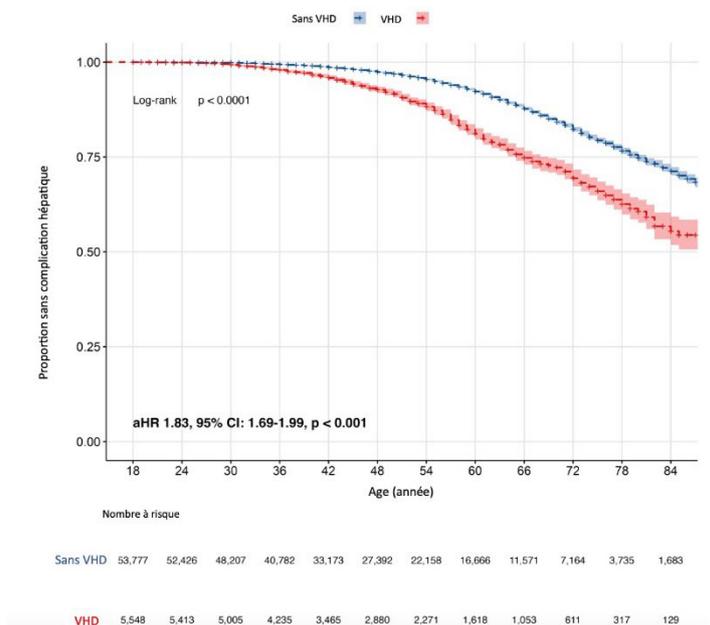


Figure 1. Probabilité de survie sans complication hépatique chez les patients avec une hépatite chronique B

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_09

Preuve de durabilité de la réponse au Bepirovirsen chez les répondeurs B-Clear sous-NUC : deuxième rapport de l'étude B-Sure

Sophie Metivier* ¹; Seng Gee Lim ²; Tarik Asselah ³; Gheorghe Iulian Diaconescu ⁴; Adrian Gadano ⁵; Natalya Urievna Gankina ⁶; Sebastián Marciano ⁵; Giuliano Rizzardini ⁷; Tatiana Stepanova ⁸; Hyung Joon Yim ⁹; Man Fung Yuen ¹⁰; Alexandra Walker ¹¹; Chelsea Macfarlane ¹²; Stephen Corson ¹³; Jane Dong ¹⁴; Helene Plein ¹¹; Geoff Quinn ¹⁵; Stuart Kendrick ¹⁵; Melanie Paff ¹⁶; Dickens Theodore ¹⁷; Rob Elston ¹⁵

¹ Toulouse; ² Singapour; ³ Clichy; ⁴ Craiova; ⁵ Buenos Aires; ⁶ Krasnojarsk; ⁷ Milan; ⁸ Moscow; ⁹ Ansan; ¹⁰ Hong Kong; ¹¹ Brentford; ¹² Waltham; ¹³ Glasgow; ¹⁴ Shanghai; ¹⁵ Stevenage; ¹⁶ Colleville; ¹⁷ Durham

Introduction

Bepirovirsen (BPV) est un oligonucléotide antisens en Phase 3 pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB). Dans l'étude de Phase 2b B-Clear, des participants (pts), traités par analogues nucléosidiques (NUC) ou non, ont atteint une réponse en fin de traitement par BPV, maintenue pendant 24 semaines. Les pts en réponse complète (RC) ou partielle (RP) étaient éligibles à l'étude B-Sure (NCT04954859). Nous présentons des données de durabilité des pts en RC et RP sous-NUC inclus dans B-Sure.

Matériel et Méthodes

La RC était définie par un antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) <0.05 IU/mL et un ADN VHB < LIDQ (limite inférieure de quantification), et la RP par AgHBs <100 IU/mL et ADN VHB <LIDQ. Lorsqu'ils étaient éligibles, les pts ont arrêté le traitement par NUC 3 mois après le début de B-Sure (c'est à dire au moins 9 mois après leur dernière dose de BPV) et ont été suivis pour déterminer la durabilité de la réponse alors qu'ils ne reçoivent plus de traitements contre le VHB. Les événements indésirables ont été collectés, avec des examens physiques et des tests sanguins effectués à chaque visite afin de vérifier la sécurité et l'efficacité, et déterminer le temps entre l'arrêt des NUCs et la perte de réponse dans B-Sure.

Résultats

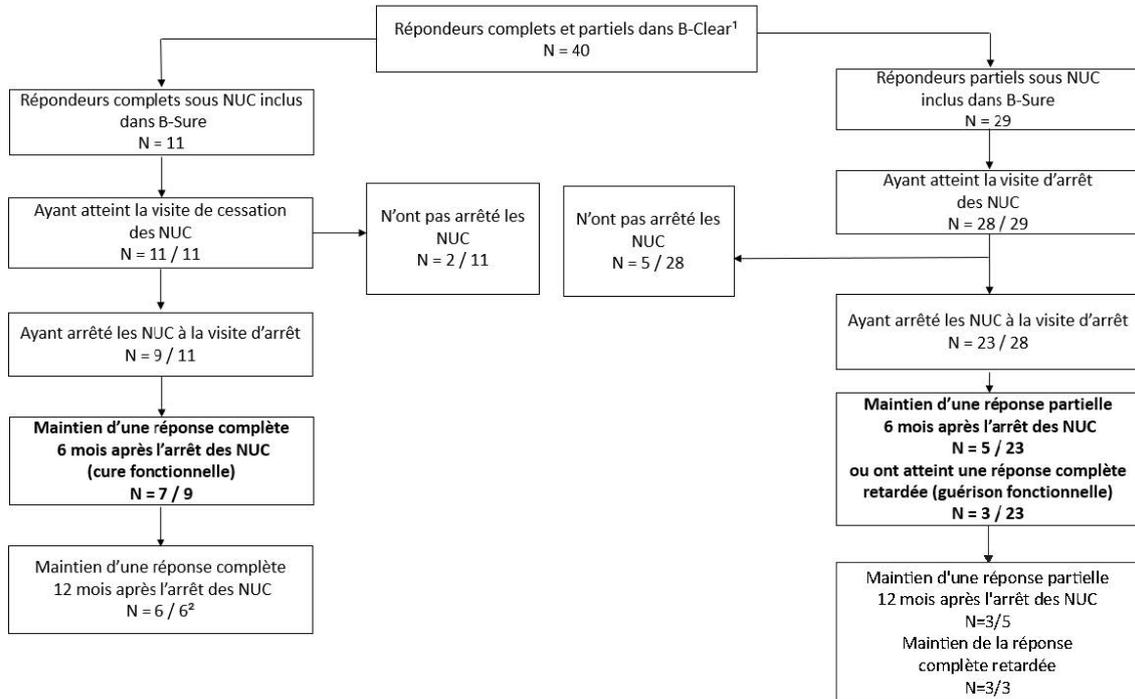
11 pts avec RCs et 29 avec RP ont été recrutés dans l'étude B-Sure; 4 non répondeurs ont également été recrutés dans l'étude (voir Figure). 33/44 (75%) étaient des hommes, avec un âge moyen de 53.8 ans et 24/44 (55%) étaient asiatiques. A l'entrée dans B-Sure, la majorité des pts étaient AgHBe négatif (77%), 19/44 (43%) étaient porteurs du VHB depuis ≥20 ans et 32/44 (73%) avaient un AgHBs ≤1000 IU/mL. Pour les pts RC, 9/11 (82%) ont cessé les NUC 3 mois après l'inclusion dans B-Sure; 7/9 (78%) ont maintenu une RC à 6 mois après la cessation des NUC, atteignant ainsi la cure fonctionnelle. Pour les pts RP, 23 pts ont arrêté les NUCs 3 mois après l'inclusion dans B-Sure. 8/23 (35%) des pts RP ont soit maintenu un état de RP (5/23) ou ont atteint une RC maintenue (3/23) 6 mois après la cessation des NUC (c'est-à-dire la cure fonctionnelle). Aucun des 9 RCs ayant arrêté les NUCs n'a eu à reprendre un traitement par NUCs dans les 9 mois suivant. Parmi les RPs ayant stoppé les NUCs, 8 ont repris un traitement par NUCs dans les 6 mois suivant l'arrêt en raison d'une réactivation virale. 5 des patients ayant arrêté les NUC avaient des ALT > 2x ULN.



Communications Orales AFEF 2024

Conclusion

Ces données fournissent une preuve supplémentaire de la durabilité de la cure fonctionnelle observée avec le BPV, en particulier chez les pts qui ont obtenu une RC.



¹⁴ non répondeurs de B-Clear ont été inclus dans B-Sure en tant que répondeurs partiels; ces participants étaient exclus du diagramme de flux. ²1 participant sur les 7 RCs à 6 mois n'a pas atteint le check point à 12 mois de suivi rendant les données indisponibles.

Figure. Diagramme de flux des participants et réponse au traitement pour les participants stables sous NUC dans B-Sure

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

Financement: GSK (étude 206882). Cet abstract a été présenté à l'AASLD en Novembre 2023, abstract développé avec le support éditorial de Avalere



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_10

Séroprévalence de l'hépatite C (anticorps et ARN) chez les personnes consommatrices de substances en France. Enquête ANRS-Coquelicot, 2023

Marie Jauffret-Roustide* ¹; Audran Martin ¹; Richard Jean-Baptiste ²; Saboni Leila ²; David Amélie ³; Lot Florence ²; Barin Francis ³; Catherine Gaudy-Graffin ³; Stefic Karl ³; Cécile Brouard ²

¹ Paris; ² Saint-Maurice; ³ Tours

Introduction

Les personnes qui consomment des substances par voie injectable constituent la population la plus exposée à la transmission du virus de l'hépatite C. Cette population vit dans des conditions socio-économiques particulièrement vulnérables qui augmentent leur exposition au risque de transmission de ce virus et compliquent leur accès au traitement. L'enquête ANRS-Coquelicot a été rééditée en 2022-2023 afin de suivre l'évolution de cette épidémie.

Matériel et Méthodes

L'enquête a été réalisée dans 27 villes regroupées dans 10 zones géographiques auprès d'un échantillon aléatoire d'e personnes consommant des substances par injection ou par sniff au moins une fois au cours de la vie, majeurs et recrutés dans des structures spécialisées. Des données socio-comportementales et un prélèvement de sang capillaire déposé sur buvard ont été recueillis pour rechercher les anticorps (Ac) anti-VHC et l'ARN VHC.

Résultats

Un total de 2125 personnes ont participé à l'enquête (taux de participation=48,7%) et 1699 prélèvements biologiques ont été analysés pour le VHC.

La majorité des participants sont des hommes (82,9%) et la moyenne d'âge est de 43,8 ans. Un quart des participants sont dans une situation très précaire vis-à-vis du logement. Près de 9 participants sur 10 ont été testés pour l'hépatite C au moins une fois dans la vie.

Parmi les participants, 26,7% ont des anti-corps positifs pour l'hépatite C et 7,9% sont porteurs de l'ARN. Les facteurs associés à une hépatite C active sont l'âge, l'injection au cours des 6 derniers mois, la précarité du logement, et l'absence de couverture maladie.

En 2011-2013, la prévalence de l'hépatite C était deux fois plus élevée pour les anticorps ainsi que pour l'ARN.

Conclusion

Notre étude vient actualiser la situation concernant l'hépatite C dans une population prioritaire. Elle met en évidence que les politiques accrues de dépistage et d'accès au traitement de l'hépatite C ont permis de faire reculer l'épidémie, mais que des efforts restent à faire pour les groupes les plus vulnérables.



Communications Orales AFEF 2024

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

Jauffret-Roustide M, Le Strat Y, Couturier E, Thierry D, Rondy M, Quaglia M, Razafandratsima N, Emmanuelli J, Guibert G, Barin F, Desenclos JC. A national cross-sectional study among drug-users in France: epidemiology of HCV and highlight on practical and statistical aspects of the design. *BMC Infectious Diseases*. 2009; 9: 113-124.

L'enquête ANRS-Coquelicot a bénéficié du soutien financier de l'Agence Nationale sur le Sida et les hépatites, de la Direction Générale de la Santé, de la Mildecca, des Agences Régionales de Santé et de Santé Publique France.



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_11

Comment explorer une hépatopathie indéterminée ? Evaluation de la performance diagnostique de l'algorithme LIPHE

Anna Sessa* ^{1, 1}; Edouard Reizine ²; Giuliana Amaddeo ^{1, 1}; Jérémy Augustin ^{1, 1};
Stefano Caruso ¹; Julien Calderaro ^{1, 1}; Alain Luciani ¹; Vincent Leroy ^{1, 1}
¹ Créteil; ² PARIS

Introduction

L'élévation chronique des tests biologiques hépatiques est associée à la survenue d'événements hépatiques et à une mortalité accrue, ce qui rend indispensable l'identification de la cause. Près de 10% des cas restent inexplicables malgré une évaluation spécialisée. Nous avons évalué la performance diagnostique d'un phénotypage hépatique hiérarchisé (LIPHE) utilisant un panel de techniques innovantes.

Matériel et Méthodes

Cette étude prospective monocentrique (2022-2024) a inclus des patients avec élévation chronique des tests hépatiques, inexplicables après un bilan complet (sérologies virales, évaluation du fer et du cuivre, auto-immunité, échographie). L'algorithme LIPHE comporte trois steps: 1. Questionnaire standardisé, tests de laboratoire (auto-anticorps, A1AT, acides biliaires, Nt-ProBNP et si besoin REC, phénotype A1AT, buvard pour tests enzymatiques), élastométrie et IRM multiparamétrique (LIPHE-MRI) avec quantification de graisse et fer, T1 Dixon, T2 TSE FS, T2 HASTE, diffusion, vMRE, cartographie T1, T1 VIBE avec phases vasculaires, hépato-biliaire et cholangio-IRM 3D. 2. Biopsie hépatique. 3. Séquençage de nouvelle génération et/ou analyse métagénomique shotgun.

Résultats

L'analyse a inclus 104 patients (âge médian : 52 ans, hommes : 38%). Les profils enzymatiques étaient : cytolysse chez 37 patients (médiane ALAT : 60 UI/l, IQR [43-109]), cholestase chez 44 patients (médiane PAL : 150 UI/l, IQR [116-200]), mixte chez 15 patients (médiane ALT : 129 UI/l, IQR [90-493], médiane PAL : 166 UI/l, IQR [124-446]). Une cirrhose était présente chez 17 patients (17%). La séquence 1 a été réalisée chez tous les patients, la séquence 2 chez 66, et la séquence 3 chez 16 malades. Un diagnostic définitif a été établi chez 72 patients (70%), et un diagnostic probable chez 22 (21%). Les diagnostics définitifs étaient : MAFLD (n=7), maladie vasculaire porto-sinusoidale (n=8), cholangite biliaire primitive (n=8), cholangite sclérosante primitive (n=7), foie cardiaque congestif (n=4), hépatite auto-immune (n=11), hyperthyroïdie (n=2), cholestase génétique liée à ABCB4 (n=3), déficience en alpha-1 antitrypsine (n=4), hamartomatose biliaire (n=2), kyste/tumeurs bénins (n=2), syndrome d'Alagille (n=1), DILI (n=4), divers (n=9). Les principaux contributeurs diagnostiques étaient : biopsie hépatique dans 36 cas (39%), IRM LIPHE dans 28 cas (30%), tests de laboratoire dans 14 cas (15%), et anamnèse dans 14 cas (15%). Le diagnostic est resté non identifié chez 9 patients.

Conclusion

L'algorithme LIPHE permet de fournir un diagnostic étiologique dans la majorité des cas de maladies hépatiques non élucidées, couvrant un large spectre de maladies rares et



Communications Orales AFEF 2024

complexes. En combinant questionnaires standardisés, tests de laboratoire et IRM LIPHE la biopsie hépatique peut être évitée dans 37% des cas, ce qui constitue une approche de première ligne prometteuse.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_12

Evaluation de la transplantation hépatique seule et de la transplantation combinée hépatique et rénale dans la polykystose hépatorénale

Gwladys Lubuela* ¹; Federica Dondero ¹; Olivier Roux ¹; Jérôme Dumortier ²;
Filomena Conti ³; Audrey COILLY ⁴; Ilias Kounis ⁴; Sébastien Dharancy ⁵;
Magdalena Meszaros ⁶; Teresa Antonini ²; Mickael Lesurtel ¹; Emmanuel Weiss ¹;
François Durand ¹; Claire Francoz ¹
¹ Clichy; ² Lyon; ³ Paris; ⁴ Villejuif; ⁵ Lille; ⁶ Montpellier

Introduction

La prise en charge de la polykystose hépatique sévère, isolée ou combinée à une atteinte rénale, n'est pas standardisée. La transplantation hépatique (TH) est une option thérapeutique chez les patients ayant une hépatomégalie massive ou à des infections kystiques récidivantes. Nous rapportons ici les résultats d'une cohorte multicentrique française évaluant la TH et de transplantation hépatique et rénale combinée (TH-TR) chez des patients atteints de polykystose.

Matériel et Méthodes

De 1995 à 2023, 276 patients ont été transplantés hépatiques (TH ou TH-TR) pour polykystose hépatorénale (PKHR) dans 7 centres de transplantation français, après un délai d'attente médian de 8 mois. Parmi eux, 191 ont reçu un TH-TR et 85 une TH seule.

Résultats

83% des patients étaient des femmes et l'âge médian était de 53 ans. L'indication de la TH était une hépatomégalie majeure chez 89% des patients, des infections récidivantes de kystes chez 7% et l'association des 2 chez 4%. Les manifestations liées à l'hépatomégalie étaient des douleurs abdominales et une satiété précoce chez la plupart des patients et 35% présentaient une dyspnée. Tous les patients avaient une fonction hépatique normale. Seuls 33% des patients avaient eu un traitement radiologique ou chirurgical antérieur (sclérothérapie = 14%, fenestration des kystes = 18% et résection hépatique = 10%). À 10 ans, la survie des patients était excellente : 86% en cas de TH-TR et 89% en cas de TH. La présence d'ascite avant la TH semblait avoir un impact sur la survie. Seuls 4 patients (1,4%) ont nécessité une re-TH. Chez les patients TH-TR, la survie du greffon rénal était également excellente : 94% à 10 ans. 20% des TH ont nécessité une transplantation rénale ultérieure probablement en lien avec la progression de la maladie rénale polykystique et à la toxicité des anticalcineurines.

Conclusion

La TH seule ou combinée à une transplantation rénale dans la PKHR donne de très bons résultats, faisant de la PKHR une bonne indication de TH. Notre étude, composée d'une grande série de patients PKHR, a identifié des facteurs de risque de complications et de mortalité après la TH, nous incitant à accorder une attention particulière à ces facteurs. Ces résultats plaident contre la réticence à effectuer une TH dans cette indication.



Communications Orales AFEF 2024

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_13

Les médicaments anticancéreux sont plus fréquemment impliqués dans les cas d'hépatites du Réseau Francophone d'Hépatotoxicité (REFHEPS)

Lucy Meunier* ¹; Eleonora DE MARTIN ²; Bénédicte Delire ³; Amel Zahhaf ¹;
Dominique Larrey ¹; Yves Horsmans ³
¹, Montpellier; ² Villejuif; ³ Bruxelles

Introduction

L'hépatotoxicité médicamenteuse est une cause majeure de retrait du marché de médicaments et de l'arrêt du développement de nouveaux médicaments. Parmi ces médicaments, les anticancéreux sont une classe fréquemment impliquée. Cette étude vise à analyser les cas d'hépatotoxicité signalés au REFHEPS (Réseau Francophone pour l'étude de l'Hépatotoxicité des Produits de Santé) impliquant des thérapies anti cancéreuses en comparaison aux médicaments conventionnels.

Matériel et Méthodes

Tous les cas soumis au REFHEPS de janvier 2022 à avril 2024 ont été analysés rétrospectivement par des experts. Le type d'hépatite (cytolytique, cholestatique ou mixte), la gravité et l'imputabilité des médicaments ont été évalués selon des critères internationaux (méthodes RUCAM et DILIN).

Résultats

Depuis 2022, 330 cas ont été soumis au REFHEPS. Vingt et un cas ont été exclus en raison de diagnostics différentiels ou de données insuffisantes et 79 sont en cours d'analyse. Au total, 230 cas ont été inclus. L'âge moyen des patients était de 52,4 ans ($\pm 18,8$), avec une majorité de femmes (n=148; 64,3%). Le score RUCAM moyen était de 6,8 (± 2). Le type de lésion hépatique était principalement cytolytique (n=153; 66,5%), suivi de cholestatique (n=55; 23,9%) et mixte (n=21; 9,1%). La distribution de la gravité était : légère (n=87; 37,8%), modérée (n=67; 29,1%), modérée-sévère (n=44; 19,1%), sévère (n=20; 8,7%) et fatale ou nécessitant une transplantation (n=12; 5,2%). Les hépatotoxicités médicamenteuses ont été traitées par AUCD ou corticoïdes dans 59 cas (25,7%) et par N-acétylcystéine dans 32 cas (13,9%). L'hépatite s'est améliorée chez 179 patients (77,8%) avec un temps de récupération médian de 53 jours (intervalle : 5-567 jours). Les médicaments anticancéreux étaient la cause la plus fréquente d'hépatotoxicité (n=125; 54,3%). La comparaison des caractéristiques des patients entre les médicaments anticancéreux et les autres a révélé que les cas d'hépatotoxicité liée aux anticancéreux impliquaient des patients plus âgés, des biopsies plus fréquentes et une hépatite généralement moins sévère (table).

Conclusion

Depuis sa création, le REFHEPS a collecté plus de 300 cas d'hépatotoxicité médicamenteuse, les médicaments anticancéreux étant plus fréquemment impliqués. Il existe des différences notables entre l'hépatotoxicité des thérapies anti cancéreuses et les traitements conventionnels.



Communications Orales AFEF 2024

Variables	Médicaments anticancéreux (n=125)	Autres médicaments (n=105)	p-value
Sexe féminin (%)	82 (65,6)	66 (62,9)	0,768
Âge (années)	60,3 (±12,8)	43,0 (±20,6)	<0,001
AST (UI/L)	338,1 (±542,8)	1871,5 (±3785,2)	<0,001
ALT (UI/L)	441,1 (±572)	1473,5 (±2205,4)	<0,001
GGT (UI/L)	345,2 (±392,7)	284,4 (±489,4)	0,038
ALP (UI/L)	334,7 (±464,6)	218,4 (±286,7)	0,004
Bilirubine totale (µmol/L)	38,9 (±87,5)	65,3 (±103,7)	0,002
Biopsie hépatique (%)	60 (48)	33 (31,4)	0,016
Délai traitement - hépatite (j)	160,49 (±409,57)	72,83 (±229,43)	<0,001
Score RUCAM	6,8 (±1,9)	6,8 (±2,1)	0,909
Score DILIN sévérité (%)			<0,001
Léger	57 (45,6)	30 (28,6)	
Modéré ou modéré sévère	61 (48,8)	50 (47,6)	
Sévère, fatal ou transplantation	7 (5,6)	25 (23,8)	
Hospitalisation (%)	27 (21,6)	55 (52,4)	<0,001

Table : Comparaison des médicaments anti cancéreux et traitements conventionnels

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

AFEF



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_14

Intérêt des Echanges Plasmatiques à Haut Volume au cours des Insuffisances Hépatiques Aigues au Paracétamol : une étude cas-témoin

Sébastien L'HERMITE* ¹; Valentin Coirier ¹; Pauline Houssel Debry ¹; Baptiste Giguet ; Florent Artru ¹; Claire Francoz ²; Sophie Pellegrin ³; Emmanuel Weiss ²; Frederica Dondero ²; Kieran Pinceaux ¹; François Durand ²; Christophe Camus ¹; Olivier Roux ²
¹ Rennes; ² Clichy; ³ Lyon

Introduction

L'insuffisance hépatique aiguë (IHA) est une affection sévère pouvant justifier une transplantation hépatique (TH) en super-urgence. En France, la première étiologie est l'intoxication au paracétamol. Les échanges plasmatiques à haut volume (EPHV) ont montré leur intérêt dans l'IHA. Le but de cette étude était de comparer la survie sans transplantation et la survie globale à 28 jours chez les patients admis pour IHA au paracétamol, en fonction de l'utilisation des EPHV.

Matériel et Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective entre 2016 et 2023, dans deux centres de TH à haut volume. Tous les patients admis en réanimation, pour IHA au paracétamol, et remplissant les critères de TH du King's College, ont été inclus. Dans un centre, les EPHV étaient l'option de première ligne, tandis que dans l'autre, la transplantation hépatique sans EPHV était l'option de première ligne.

Résultats

Soixante-treize patients ont été inclus, 31 (42,5%) dans le groupe EPHV et 42 (57,5%) dans le groupe témoin. Les scores de sévérité à l'admission étaient comparables entre les groupes EPHV et témoin, respectivement 7 et 7 pour le SOFA, 42,5 et 45 pour l'IGSII. Le recours à une technique de suppléance à l'admission était aussi comparable entre les deux groupes : ventilation invasive 51,6% et 40,5%, support vasopresseur 45,2% et 42,9%, recours à l'épuration extra-rénale 16,1% et 11,9% des patients, respectivement. Le bilan biologique à l'admission était similaire dans les groupes EPHV et témoin : ALAT 4825 UI/L vs 4507 UI/L, bilirubine 63µmol/L vs 65,5µmol/L, INR 6,69 vs 5,81, lactate artériel 5,4 vs 7,85, créatinine 94µmol/L vs 135µmol/L. L'ammoniémie était significativement plus élevée dans le groupe témoin que dans le groupe EPHV (190µmol/L vs 96µmol/L, p<0,0001). Un patient (3,2%) a été transplanté dans le groupe EPHV, comparé à 17/42 patients (40,5%) dans le groupe témoin. La survie sans TH à J28 était significativement plus élevée dans le groupe EPHV (80,7%) que dans le groupe témoin (23,8%, p<0,0001), ainsi que la survie globale à J28 (83,9% vs 57,1%, p=0,002). L'analyse multivariée retrouvait le lactate artériel à l'admission et le traitement par EPHV comme facteurs associés à la survie sans TH à J28.

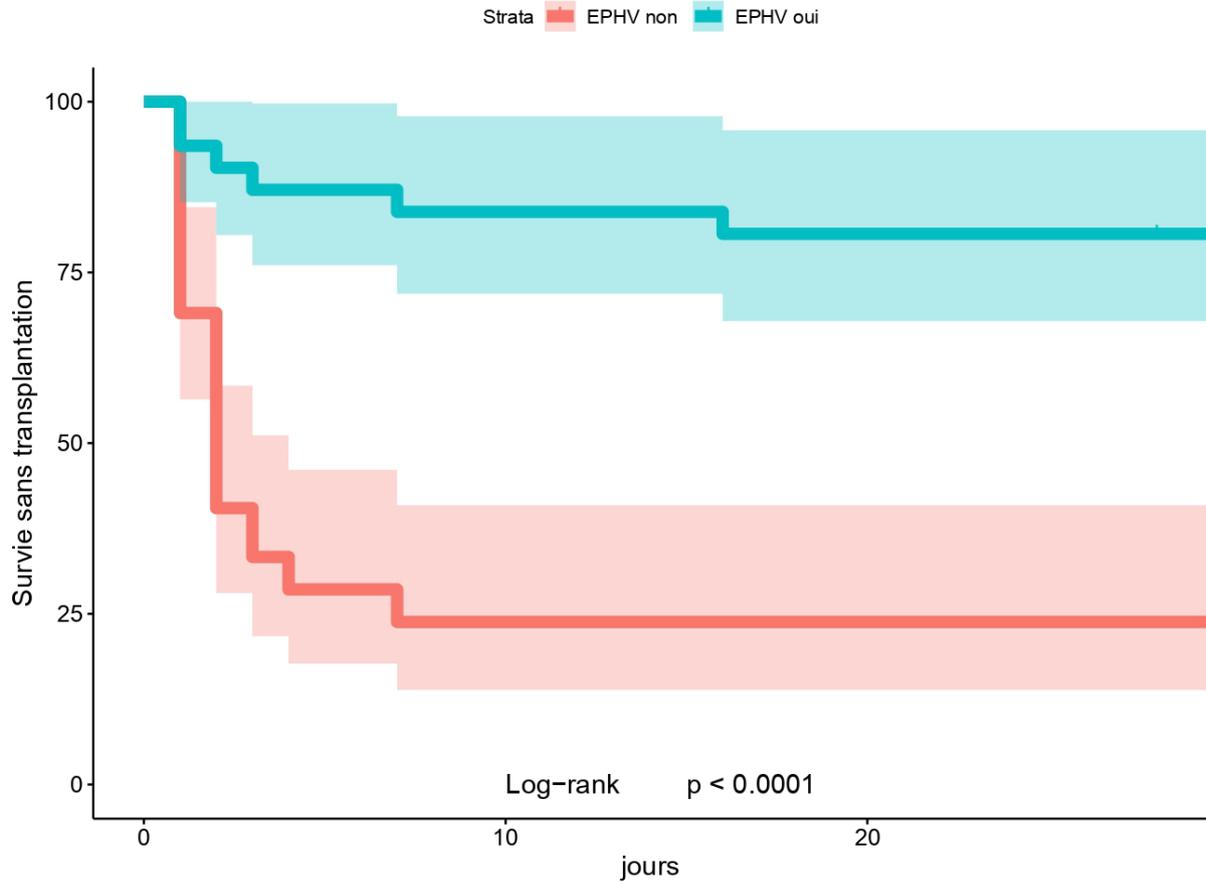
Conclusion

Cette étude suggère que chez les patients atteints d'IHA au paracétamol répondant aux critères de KCH, les EPHV pourraient améliorer la survie sans transplantation ainsi que la survie globale. La question de savoir si les EPHV constituent une alternative à la TH ou un traitement d'attente de la TH reste à évaluer dans des populations plus larges.



Communications Orales AFEF 2024

Survie sans transplantation en fonction de l'utilisation des échanges plasmatiques



Survie sans transplantation en fonction de l'utilisation des échanges plasmatiques à haut volume

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_15

Kétamine et Défaillance Hépatique en Réanimation

Christian De Tymowski¹; Emmanuel Dudoignon¹; Deniau Benjamin¹; Dépret François¹; Legrand Matthieu²; Vincent Mallet*¹

¹ Paris; ² San-Francisco, Californie

Introduction

Les données sur la toxicité hépatique de la kétamine en réanimation sont contradictoires. Nous avons exploré l'association entre exposition à la kétamine et la défaillance hépatique, mesurée par le score d'évaluation séquentielle de défaillance d'organe (SOFA), chez des patients de réanimation avec des brûlures graves.

Patients et Méthodes

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective unicentrique de 2012 à 2019. Les critères d'inclusions étaient soit : une surface corporelle brûlée totale d'au moins 20 %, une surface profonde de brûlure d'au moins 10 %, une défaillance respiratoire ou hémodynamique dans les 48 heures suivant la brûlure. Le critère principal d'évaluation était le pic sérique de bilirubine totale catégorisé par le score SOFA hépatique. Le critère de jugement secondaire était la mortalité à trois mois. Nous avons utilisé des modèles de régression logistique ordinaire ajustés pour évaluer les odds ratios (aOR) pour une progression d'un point dans le score SOFA. L'association entre les scores SOFA et la mortalité a été analysée par le tests du log-rank. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local (comité d'évaluation institutionnel 00003835, protocole 2013/17NICB).

Résultats

La cohorte comprenait 288 patients, majoritairement des hommes (64 %), avec un âge médian de 51 ans (IQR : 32-68 ans). La surface cutanée brûlée médiane était de 29,0 % (IQR : 20,0-45,0), et l'indice de gravité simplifié (IGS II) médian était de 30,0 (IQR : 19,0-41,5). La mortalité à trois mois était de 20 %. 18.3% des patients ont progressé vers un score SOFA \geq 2. Le logarithme (log₁₀) de la dose totale médiane de kétamine variait de 0,26 (IQR : 0,00-2,37) pour SOFA 0 à 3,97 (3,50-4,10) pour SOFA 4 (Figure). Le score SOFA hépatique était également associé, dans les analyses univariées, à la gravité initiale et à celle observée durant le séjour, à la dose totale de midazolam administrée, ainsi qu'à la mortalité. L'aOR pour une augmentation d'un point du score SOFA hépatique était de 1,29 (IC à 95 % : 1,04–1,62, p = 0,023) pour une augmentation d'un log₁₀ de la dose de kétamine, 5,54 (3,47–9,37, p < 0,001) pour les taux de bilirubinémie totale initiale, 2,47 (1,12 – 5,47, p = 0,026) pour le choc septique, et 4,47 (1,62 – 12,78, p = 0,005) pour la suppléance rénale. La dose totale de midazolam n'était pas (p = 0,348) associée à la progression du SOFA en multivarié. Le score SOFA hépatique était corrélé (p < 0,001) avec la mortalité des patients.

Conclusion

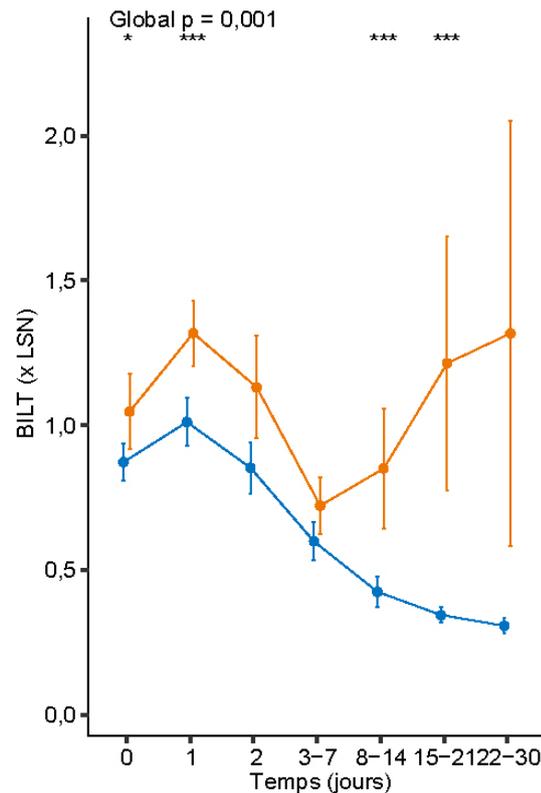
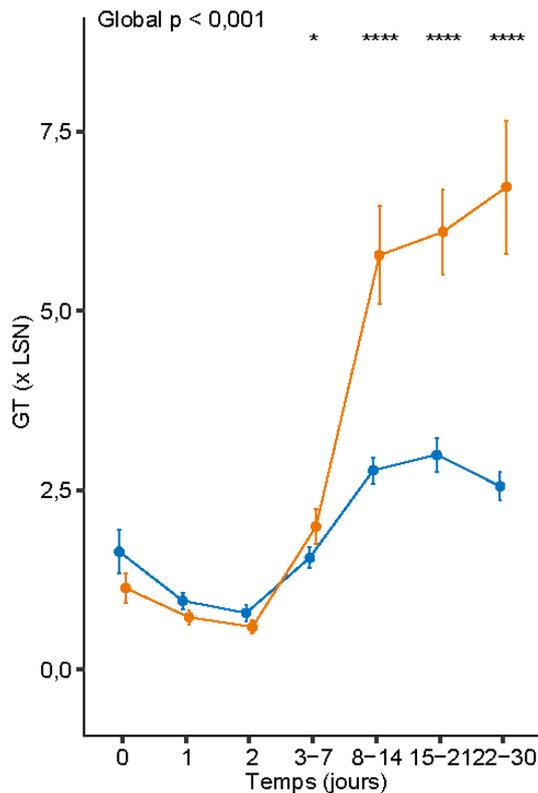
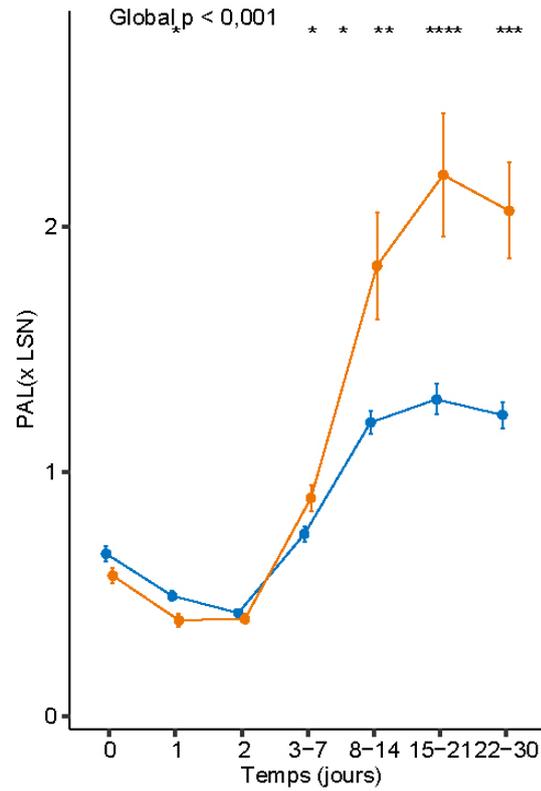
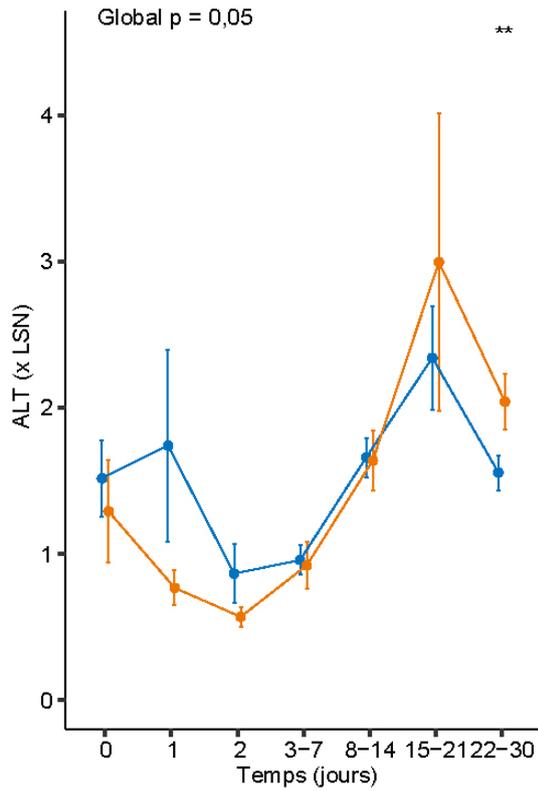
Dans cette cohorte de patients de réanimation, chaque augmentation logarithmique (log₁₀) de la dose totale de kétamine augmentait de 30 % le risque de défaillance hépatique, toutes choses égales par ailleurs.



Communications Orales AFEF 2024

Relation entre doses de kétamine et défaillance hépatique en réanimation (LSN = limite supérieure de la normale)

Dose totale de kétamine, mg — [0,1 000] — (1 000,Inf]





Communications Orales AFEF 2024

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_16

Récidive très tardive du carcinome hépatocellulaire plus de 5 ans après la greffe – une étude multicentrique nationale

Mathurine Leray*¹; Camille Henry¹; Audrey COILLY²; Eric Vibert²; Eric Assenat³; Astrid Herrero³; José Ursic Bedoya³; Fabien Robin⁴; Thomas Uguen⁴; Camille Besch⁵; François FAITOT⁶; Manon Allaire⁷; Filomena Conti⁷; Giuliana Amaddeo⁸; Daniele Sommacale⁸; Jean-Baptiste Hiriart⁹; Faiza Chermak⁹; Olivier Roux¹⁰; Frederica Dondero¹⁰; Teresa Antonini¹¹; Domitille ERARD¹¹; Sylvie Radenne¹¹; Jean-Marie Peron¹²; Nassim Kamar¹²; Bleuenn Brusset¹³; Thomas Decaens¹³; Hélène Barraud¹⁴; Laure Elkrief¹⁴; Ephrem Salame¹⁴; René Gerolami¹⁵; Jérôme Dumortier¹¹; Olivier Boillot¹¹; Line Carolle Ntandja Wandji¹; Elise Lemaitre¹; Valérie Canva-Delcambre¹; Alexandre Louvet¹; Philippe Mathurin¹; Sébastien Dharancy¹; Emmanuel Boleslawski¹; Guillaume Lassailly¹; Massih NINGARHARI¹
¹ Lille; ² Villejuif; ³ Montpellier; ⁴ Rennes; ⁵ Strasbourg Cédex 2; ⁶ Strasbourg; ⁷ paris; ⁸ Créteil; ⁹ Pessac; ¹⁰ Clichy; ¹¹ Lyon; ¹² Toulouse; ¹³ La Tronche; ¹⁴ Tours; ¹⁵ Marseille

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la 1^{ère} cause de transplantation hépatique (TH) en France. Le risque de récurrence du CHC après greffe est habituellement considéré comme précoce, en lien avec les facteurs tumoraux pré-greffe et sur l'explant. La surveillance du CHC post-greffe n'est recommandée que dans les 3 premières années par l'ILTS, les modèles prédictifs évaluent la récurrence dans les 5 premières années. Les récurrences très tardives (RTT) sont peu décrites.

Matériel et Méthodes

Étude observationnelle, rétrospective, multicentrique dans 15 centres de TH, incluant tous les patients présentant une récurrence de CHC, après TH entre janvier 2008 et décembre 2015. Les caractéristiques avant, au moment et après la transplantation ainsi qu'à la récurrence ont été recueillies. Les patients ont été comparés selon le délai à la récurrence (<5 ans versus RTT>5ans). L'impact pronostique des récurrences tardives a été évalué par régression de Cox.

Résultats

Parmi 2353 transplantés pour CHC entre 2008 et 2015, 230 patients ont été identifiés (9,7%). La RTT concernait 38 patients (16,5%). Comparés aux patients avec récurrence<5ans, les patients avec RTT présentaient plus souvent un profil métabolique pré-greffe (diabète 43% vs 25%, p=0,04 ; obésité 38% vs 20%, p=0,05), et tendance à plus d'obésité post-greffe (38% vs 22%, p=0,1). Une récurrence de l'hépatopathie (hors syndrome métabolique) était plus fréquemment associée en cas de RTT (44% vs 19%, p=0,003). Les patients avec RTT avaient sur l'explant plus de réponses pathologiques complètes (17% vs 6%, p=0,006), une bonne/moyenne différenciation (80% vs 50%, p=0,03), une plus faible AFP maximale sur liste (p=0,03), et un plus faible score R3-AFP (risque très faible/faible 81% vs 41%, p=0,005). Les RTT étaient souvent intra-hépatiques isolées (34% vs 19%, p=0,07), moins à extension pulmonaire (16% vs 35%, p=0,03). Les RTT avaient tendance à un meilleur accès aux traitements curatifs (45% vs 27%, p=0,06), et étaient associées en analyse multivariée à une meilleure survie post-récurrence (HR 0,55 ; IC95% 1,04-2,15 ; p=0,03), de manière indépendante du taux d'AFP, du nombre d'organes touchés par la récurrence, du traitement



Communications Orales AFEF 2024

appliqué et du stade OMS. La survie post-TH à 10 ans en cas de RTT était estimée à 50,3% (IC95 36,2-70%).

Conclusion

La récurrence très tardive du CHC post-TH est associée aux items du syndrome métabolique et à la récurrence de l'hépatopathie initiale, interrogeant sur la contribution de CHC *de novo*, et soulignant l'importance de l'optimisation du contrôle métabolique avant et après greffe. Elles sont de meilleur pronostic à la récurrence, mais leur survenue impacte la consolidation de la survie à 10 ans de la greffe.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_17

Biais implicites d'accès à la transplantation hépatique pour cirrhose décompensée en France : que nous apprend le Système National de Données de Santé ?

José Ursic Bedoya* ¹; Charlotte De Choudens ¹; Margaux Delhomme ¹; Stéphanie Faure ¹; Magdalena Meszaros ¹; Lucy Meunier ¹; Georges-philippe Pageaux ¹; Claire Duflos ²
¹ Montpellier; ² Montpe

Introduction

La cirrhose liée à l'alcool décompensée est une des principales indications de transplantation hépatique (TH) en France. Cependant, seule une minorité de patients hospitalisés pour cette raison accède à ce traitement et il a été montré que des facteurs non médicaux influencent fortement l'accès à la TH. L'objectif principal est de rechercher les facteurs associés à l'accès à la TH, parmi les patients hospitalisés pour une première décompensation de cirrhose.

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte analytique rétrospective nationale basée sur le Système National des Données de Santé (SNDS). Grâce aux codes PMSI, nous avons identifié les nouveaux patients hospitalisés en France du 01/01/2015 au 31/12/2022 pour décompensation aiguë de cirrhose, toutes étiologies confondues. Pour la recherche de facteurs de risque d'accès à la TH, nous avons inclus uniquement les patients de <70 ans. Le critère de jugement principal était la TH, relevée jusqu'au 31/12/2023. Les facteurs de risque de TH étaient recherchés parmi les caractéristiques démographiques, les facteurs socio-économiques (indice de défavorisation sociale FDep), les comorbidités (score de Charlson), le suivi médical habituel (fréquence, spécialité), l'étiologie de la cirrhose, le type de structure d'hospitalisation initiale.

Résultats

Nous avons identifié 104859 patients hospitalisés pour une première décompensation de cirrhose, parmi lesquels 78057 (74.4%) étaient liées à l'alcool. 3945 (3.8%) patients ont été transplantés, soit 38% de l'ensemble des TH sur la période. L'incidence standardisée sur le sexe et l'âge pour 100 000 patients-années variait peu pour les cirrhoses décompensées toutes causes ou celles liées à l'alcool (maximum à 19.94 et 15.42 respectivement en 2015; minimum à 18.52 et 13.92 respectivement en 2018). Il existait une forte hétérogénéité régionale des hospitalisations pour cirrhose décompensée liée à l'alcool (en 2022 : incidence standardisée de 9.88 en Ile de France vs 23.63 en Hauts de France). Pour l'analyse de facteurs de risque de TH, nous avons inclus 61089 patients parmi lesquels 3368 (5.51%) ont été transplantés. L'étiologie liée à l'alcool (HR=0.74 [0.68-0.8]), le sexe féminin (HR=0.76 [0.70-0.82]), un indice de défavorisation élevé (HR=0.97 [0.95-0.99]) et un âge plus élevé (HR=0.99 [0.98-0.99]) étaient associés à un moindre accès à la TH. Au contraire, le fait d'avoir une MASH (HR=1.46 [1.17-1.83]), un meilleur suivi médical antérieur et l'hospitalisation initiale dans un centre de TH (HR=2.26 [1.91-2.66]) ou un CHU (HR=1.47 [1.27-1.70]) plutôt qu'un CH général, étaient associés à un meilleur accès à la TH.



Communications Orales AFEF 2024

Conclusion

La majorité des hospitalisations pour décompensation de cirrhose sont en lien avec la consommation d'alcool, avec une hétérogénéité inter-régionale majeure. Nous avons mis en évidence des facteurs de risque d'accès moindre à la TH tels que la cirrhose liée à l'alcool, le sexe féminin ou la déprivation sociale. L'étude plus approfondie du parcours de soins permettrait de comprendre à quel stade de la prise en charge interviennent ces potentiels biais.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_18

Faisabilité et efficacité de la transplantation hépatique après traitement par immunothérapie chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire

Giuliana Amaddeo*¹; Maria Stella Franzè¹; Clement Dupre¹; Teresa Antonini²; Yasmina CHOUIK²; José Ursic Bedoya³; Massih Ningarhari⁴; Thomas Uguen⁵; Anais Jaillais⁶; Manon Allaire⁷; Olivier Roux⁸; Lorraine BLAISE⁹; René Gerolami¹⁰; Jérôme Dumortier²; Leroy Vincent¹¹

¹ Créteil; ² Lyon; ³ Montpellier; ⁴ Lille; ⁵ Rennes; ⁶ Chambray-lès-Tours; ⁷ paris; ⁸ Clichy; ⁹ Bobigny; ¹⁰ Marseille; ¹¹ Creteil

Introduction

L'immunothérapie (IO) en traitement de down-staging avant transplantation hépatique (TH) est une stratégie séduisante mais son innocuité est mal documentée. Cette étude multicentrique rapporte les résultats préliminaires des premiers malades transplantés en France dans ce contexte.

Matériel et Méthodes

Tous les patients transplantés en France pour un CHC après traitement par IO ont été recensés et inclus dans l'étude, en nombre de dix-huit patients. Les données clinico-biologiques et radiologiques des patients ont été collectées au diagnostic de CHC, au début de l'IO et pendant le suivi. Le critère principal de jugement était la tolérance et l'efficacité de la TH chez les patients avec un CHC traité par IO. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R version 4.2.0.

Résultats

En France, 18 patients (âge médian 62 ans, 83% H) ont été transplantés hépatiques pour CHC après IO, qui reposait sur combinaison atezolizumab+bevacizumab en 83% des cas (8 cycles en médiane). Une cirrhose était présente en 14 cas. La cause de l'hépatopathie était essentiellement liée à l'alcool (n7) et virale B ou C (n6). Une ou 2 sessions thérapeutiques préalables à l'IO étaient réalisées chez 67% des malades. A l'initiation de l'IO, le score BCLC était 0:2, A:4, B:11 et C:1 (VP2). Le score AFP était ≤ 2 dans 6 cas (33%), > 2 dans 12 cas (67%). 77% des patients avaient une atteinte tumorale plurinodulaire. La taille médiane de la lésion la plus volumineuse était de 26mm. Lors du dernier contrôle radiologique avant TH le score BCLC était 0:5, A:7, B:6, et le score AFP était ≤ 2 dans 16 cas (89%) et > 2 dans 2 cas (11%). Le délai entre la dernière IO et la TH était de 4.7 mois (2.4-10.3). Tous les patients sauf 2 ont reçu un traitement immunosuppresseur standard (MMF/FK/CTC). Un cas de rejet a été observé, rapidement résolutif. Des complications majeures précoces sont survenues dans 6 cas et fatales en 5 cas (27%). Sur l'explant, aucun résidu tumoral n'était détecté dans 3 cas et une nécrose partielle était retrouvée dans 9 cas (60%). Selon le score R3-AFP, le risque estimé de récurrence à 5 ans était très faible, faible et élevé en 3, 5 et 10 cas respectivement. Après un suivi médian de 10.2 mois un cas de récurrence de CHC est survenu, traité par thermoablation.



Communications Orales AFEF 2024

Conclusion

Ces résultats préliminaires montrent que la TH pour CHC post immunothérapie est faisable chez des malades sélectionnés avec un risque acceptable de rejet. La mortalité immédiate élevée observée dans cette série nécessite des explorations complémentaires.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_19

Facteurs associés à la survie sans retransplantation (SSreTH) chez les patients recevant un TIPS après transplantation hépatique (TH) : résultats d'une étude rétrospective multicentrique française

Chloé Valentin¹; Vincent Di Martino¹; Sylvie Radenne²; Teresa Antonini²; Magdalena Meszaros³; Marie Noelle Hilleret⁴; Baptiste Giguët⁵; Hélène Barraud⁶; Jérôme Dumortier²; Laure Elkrief⁶; Ilias Kounis⁷; Audrey COILLY⁷; Charlotte Bouzbib⁸; Giuliana Amaddeo⁹; Camille Besch¹⁰; Marianne Latournerie¹¹; Rodolphe Anty¹²; Nassim Kamar¹³; Olivier Roux¹⁴; Nicolas Carbonell⁸; Faouzi Saliba⁷; Sébastien Dharancy¹⁵; Delphine Weil*¹

¹ Besançon; ² Lyon; ³ Montpellier; ⁴ Grenoble; ⁵ Rennes; ⁶ Tours; ⁷ Villejuif; ⁸ Paris; ⁹ Créteil; ¹⁰ Strasbourg Cédex 2; ¹¹ Dijon; ¹² Nice; ¹³ Toulouse; ¹⁴ Clichy; ¹⁵ Lille

Introduction

La récurrence de l'hypertension portale (HTP) après transplantation hépatique (TH) peut justifier la mise en place d'un shunt porto-systémique par voie transjugulaire (TIPS). Cependant, peu de données sont disponibles concernant les résultats du TIPS dans cette population. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact du TIPS sur la survie sans retransplantation (SSreTH) à 5 ans.

Matériel et Méthodes

Nous avons analysé rétrospectivement une cohorte multicentrique française de 82 patients provenant de 15 CHU, transplantés entre 1990 et 2023 et ayant reçu un TIPS post TH entre 1999 et 2023 (65% hommes, âge médian au TIPS=56 ans). Le critère principal de jugement était la SSreTH à 5 ans. Les critères secondaires étaient la SSreTH à 1 an, la survie globale (SG) à 1 et 5 ans, l'efficacité du TIPS clinique et sur le gradient de pression veineuse hépatique (GPVH), et les complications post TIPS. Les analyses multivariées ont utilisé un modèle de Cox ajusté sur l'âge.

Résultats

79% des patients ont reçu un TIPS après 2010. Tous avaient une HTP symptomatique (74% d'ascites réfractaires, 28% d'hydrothorax) avec un GPVH médian de 14,5 mmHg. La cause de l'HTP était une cirrhose (N=34), une maladie vasculaire (MV, N=36), inconnue ou non rapportée (N=12). Le délai médian entre la TH et le TIPS était de 42 mois, plus long en cas de cirrhose que de MV (70 vs 15 mois; p=0.016). Le GPVH post TIPS restait ≥ 10 mmHg chez 17,9% des patients et ne prédisait pas l'efficacité clinique du TIPS (36,2% des patients). Celle-ci était associée à l'âge < 60 ans (46,0% vs 11,8%; p=0,011) et à la présence d'une anastomose cave termino-terminale (100% vs. 33,3%; p=0,017). A J7 post TIPS, 36 patients ont développé une complication. Vingt patients ont été retransplantés (délai médian post TIPS: 8,5 mois). Les SG et SSreTH étaient de 73,9 % et 62,0% à 1 an et de 59,6% et 40,7% à 5 ans. La SSreTH à 1 an était diminuée en cas de cirrhose (55,2% vs 77,9%; p=0,037) et de complication post TIPS (48,3% vs. 79,2%; p=0,004). La SSreTH à 5 ans était meilleure en cas d'efficacité clinique du TIPS (64,9% vs 27,7% ; p=0,001) et de MV (51,1% vs. 35,2% ; p=0,048). En analyse multivariée, la survenue de complication précoce post TIPS était la seule variable impactant la SG (HR=0,21; p<0.01) et la SSreTH à 1 an (HR=0,32; p=0,016).



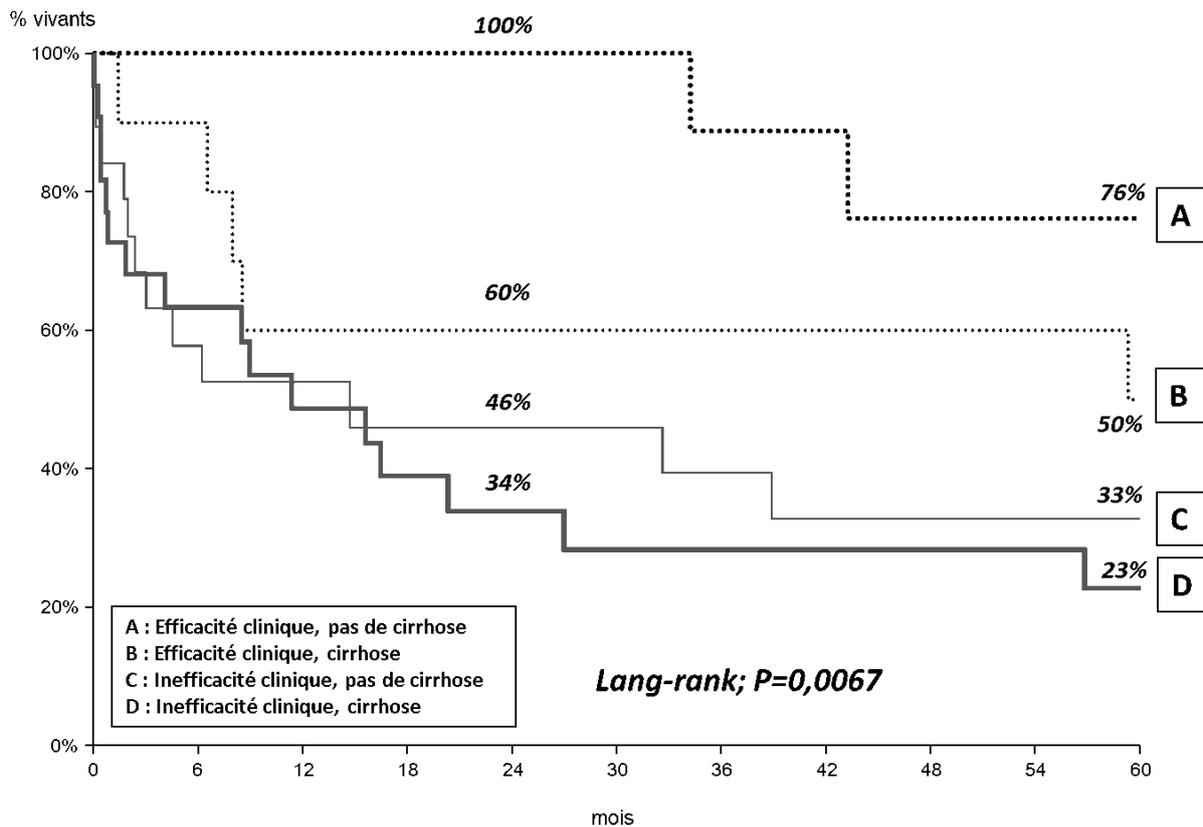
Communications Orales AFEF 2024

La seule variable influençant la SSreTH à 5 ans était l'efficacité clinique du TIPS (HR=3,31;p=0,006).

Conclusion

En cas d'HTP post TH, le TIPS diminue le recours à la reTH à 5 ans à condition qu'il permette une amélioration clinique. L'anastomose cave termino-terminale prédit l'efficacité du TIPS. Les complications précoces post TIPS sont fréquentes et de très mauvais pronostic. Leurs facteurs de risque doivent donc être connus pour identifier les bons candidats au TIPS ou à la reTH d'emblée. Une étude comparant TIPS vs. reTH dans cette population est en cours.

Survie sans retransplantation post TIPS



Survie sans retransplantation à 5 ans des patients recevant un TIPS après transplantation hépatique. Impacts respectifs de la cirrhose et de l'efficacité clinique du TIPS après transplantation hépatique.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_20

Bilan pré-transplantation hépatique et Acute-On-Chronic Liver Failure (ACLF) en soins critiques : enquête nationale de pratique

Claire BELLEC* ¹; Romain Moirand ²; Thierry Artzner ³; Armand Abergel ⁴; Teresa Antonini ⁵; Rodolphe Anty ⁶; Aurore Baron ⁷; Mouni Bensenane-Oussalah ⁸; Agnès Bonadona ⁹; Christophe Bureau ¹⁰; Jean-François Cadranel ¹¹; Nicolas Carbonell ¹²; Paul Carrier ¹³; Audrey COILLY ¹⁴; Filomena Conti ¹²; Charlotte Costentin ¹⁵; Victor De Lédinghen ¹⁶; Sébastien Dharancy ¹⁷; Jérôme Dumortier ⁵; Christophe Duvoux ¹⁸; Armand Garioud ¹⁹; Claire Francoz ²⁰; René Gerolami ²¹; ELIA GIGANTE ²²; Marion Khaldi ²³; Ludovic Lagin ²⁴; Adrien Lannes ²⁵; Marianne Latournerie ²⁶; Hélène Montialoux ²⁷; Arnaud Maurin ²⁸; Jean-Charles Nault ²⁹; Georges-philippe Pageaux ³⁰; Claire Perignon ³¹; Noémie Reboux ³²; Valentin Rolle ³³; Isabelle Rosa ¹⁸; Ruxandra Sarba ³⁴; Delphine Weil Verhoeven ³⁵; Faustine Wartel ³⁶; Laure Elkrief ³⁷; Florent Artru ²

¹ Chambray-lès-Tours; ² Rennes; ³ Strasbourg; ⁴ Clermont-ferrand; ⁵ Lyon; ⁶ Nice; ⁷ Corbeil-Essonnes; ⁸ Vandœuvre-lès-Nancy; ⁹ grno; ¹⁰ Toulouse; ¹¹ Creil; ¹² Paris; ¹³ Limoges; ¹⁴ Villejuif; ¹⁵ Grenoble; ¹⁶ Pessac; ¹⁷ Lille; ¹⁸ Créteil; ¹⁹ Villeeneuve-Saint-Georges; ²⁰ Clichy; ²¹ Marseille; ²² Reims; ²³ Nantes; ²⁴ La Roche Sur Yon; ²⁵ Angers; ²⁶ Dijon; ²⁷ Rouen; ²⁸ Le Mans; ²⁹ Bobigny; ³⁰ Montpellier; ³¹ Caen; ³² Breste; ³³ Poitiers; ³⁴ Amiens; ³⁵ Besançon; ³⁶ Valenciennes; ³⁷ Tours

Introduction

La survie à un an après transplantation hépatique (TH) des patients en acute on chronic liver failure (ACLF) est acceptable. Du fait d'un risque de décès majeur à court terme et afin de ne pas retarder l'accès à la TH, le temps dédié à la réalisation d'un bilan pré-TH (BPTH) chez les patients en ACLF est raccourci. A ce jour, aucune donnée n'est disponible concernant les modalités de réalisation de ce BPTH. Le but de notre étude était de réaliser un état des lieux à l'échelle nationale des pratiques actuelles du BPTH chez les patients en ACLF.

Matériel et Méthodes

Un questionnaire a été rédigé et adressé aux hépatologues de 38 centres français comprenant 16 centres transplantateurs et 22 centres non transplantateurs. Le questionnaire interrogeait les modalités du BPTH réalisé dans 3 situations cliniques : chez des patients ambulatoires (PA), des patients hospitalisés en unité conventionnelle (UC), et chez des patients en soins critiques (ACLF). Pour chaque situation, le questionnaire était divisé en 4 parties concernant les évaluations cardiorespiratoire, addictologique, oncologique et nutritionnelle. Une analyse comparative a été réalisée entre les 3 groupes (PA vs. UC vs. ACLF), puis entre centres transplantateurs et centres non transplantateurs pour le BPTH du groupe ACLF.

Résultats

37 centres (dont tous les centres transplantateurs) ont répondu à l'enquête. Concernant l'évaluation cardiorespiratoire, les explorations cardiologiques de stress et les EFR étaient moins réalisées systématiquement chez les patients en ACLF en comparaison aux autres groupes (3% ACLF vs. 27% UC vs. 32% PA, $p=0.0009$ et .27% vs. 73% vs. 87%, $p<0.0001$). Concernant l'évaluation addictologique, la durée requise de sevrage avant TH était plus souvent étudiée au cas par cas (68% vs. 46% vs. 38%) et la durée de sevrage était moins



Communications Orales AFEF 2024

souvent d'au moins 3 mois dans le groupe ACLF (27% vs. 46% vs. 59%, $p=0.03$). Concernant l'évaluation oncologique, il n'existait pas de différence dans la réalisation des scanners thoraco-abdominopelviens (100% dans les trois groupes) et du dosage de PSA (90% vs. 87% vs. 89%, $p=0.26$). En revanche, dans le groupe ACLF, il était moins réalisé d'endoscopies digestives hautes (73% vs. 84% vs. 95%, $p=0.03$), de coloscopies (97% vs. 75% vs. 30%, $p<0.0001$), de mammographies (32% vs. 70% vs. 89%, $p<0.0001$), de consultations ORL (43% vs. 84% vs. 92%, $p<0.0001$). Le dépistage de la fragilité était aussi moins systématiquement réalisé (11% vs. 43% vs. 49%, $p=0.0008$). 24% des centres considéraient qu'un BPTH tronqué réalisé en contexte d'ACLF risquait de ne pas identifier des contre-indications à la TH. Aucune différence de pratique n'était retrouvée entre les centres transplantateurs et non transplantateurs.

Conclusion

Le BPTH des patients en ACLF est tronqué sur le plan des évaluations cardiorespiratoire, addictologique, oncologique et nutritionnelle. L'impact de ce bilan sur les résultats de la TH et les moyens à mettre en œuvre pour en améliorer l'exhaustivité doivent être investigués.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_21

Analyse de survie sur trois ans, sécurité et analyses à long terme des survivants (LTS) à partir de l'étude de phase 3 TOPAZ-1 évaluant le durvalumab (D) en combinaison avec une chimiothérapie dans le cancer des voies biliaires (BTC)

Mohamed Bouattour* ¹; Aiwu Ruth He ²; Shukui Qin ³; Li-Tzong Chen ⁴; Takuji Okusaka ⁵; Arndt Vogel ⁶; Jin Won Kim ⁷; Myung Ah Lee ⁸; Masayuki Kitano ⁹; Howard A Burris ¹⁰; Suebpong Tanasanvimon ¹¹; Renata Zaucha ¹²; Antonio Avallone ¹³; Juan Cundom ¹⁴; Aleksandra Kuzko ¹⁵; Julie Wang ¹⁶; Ioannis Xynos ¹⁷; Juan W Valle ¹⁸; Do-Youn Oh ⁸
¹ Clichy; ² Washington; ³ Nanjing; ⁴ Taipei; ⁵ Tokyo; ⁶ Hannover; ⁷ Seongnam-si; ⁸ Séoul; ⁹ Wakayama; ¹⁰ Nashville; ¹¹ Bangkok; ¹² Gdańsk; ¹³ Napoli; ¹⁴ GLN; ¹⁵ Warszawa; ¹⁶ New York; ¹⁷ Cambridge; ¹⁸ Manch

Introduction

Lors de l'analyse primaire de l'étude TOPAZ-1 (NCT03875235), le bras D + gemcitabine et cisplatine (GC) a significativement amélioré la survie globale (SG), par rapport au bras placebo (PBO) + GC, avec un profil de tolérance gérable dans le CVB avancé. Nous rapportons une analyse mise à jour des données de SG à 3 ans, de l'LTS et de la tolérance.

Matériel et Méthodes

Les participants (pts) atteints d'un CVB avancé ont reçu D ou PBO+GC toutes les trois semaines (Q3W), suivi d'une monothérapie D ou PBO Q4W. La SG et les événements indésirables graves (EIG) ont été évalués ~ 36 mois après la randomisation du dernier patient (DCO : 23 octobre 2023). Les caractéristiques et les résultats ont été évalués dans l'LTS (pts dans l'ensemble de l'analyse complet [FAS] qui ont survécu ≥ 30 mois après la randomisation).

Résultats

Au total, 685 pts ont été randomisés pour recevoir D+GC (n=341) ou PBO+GC (n=344). Après un suivi médian (IC à 95 %) de 41,3 (39,3 à 44,1) mois, la SG médiane (mSG ; IC à 95 %) était de 12,9 (11,6 à 14,1) mois pour D+GC et de 11,3 (10,1 à 12,5) mois pour PBO+GC (HR, 0,74 ; IC à 95 %, 0,63–0,87). Le taux de SG à 36 mois était de 14,6 % pour D+GC contre 6,9 % pour PBO+GC. Chez les pts ayant obtenu un contrôle de la maladie, le taux de SG à 36 mois était de 17,0 % pour D+GC contre 7,6 % pour PBO+GC. Dans le FAS, 88/685 (12,8 %) pts étaient LTS, avec plus de LTS pour le groupe D+GC (58/341 [17,0 %]) que pour le groupe PBO+GC (30/344 [8,7 %]). Tous les sous-groupes cliniquement pertinents étaient représentés dans le LTS (tableau). Une proportion plus élevée de LTS a obtenu une réponse objective que dans le FAS. Environ 1 sur 3 (32/91) pts ayant répondu à D était LTS. Une proportion plus élevée de LTS dans les groupes PBO+GC ont reçu un traitement ultérieur, y compris l'immunothérapie, que dans les groupes D+GC. Les EIG étaient comparables entre les groupes pour le LTS (D+GC : 32,8 % ; PBO+GC : 36,7 %) et moins fréquents que dans le FAS (D+GC : 48,8 % ; PBO+GC : 44,4 %)

Conclusion

Après 3 ans de suivi, D+GC a continué à démontrer un bénéfice cliniquement significatif en termes de survie à long terme, qui a été encore amélioré chez les patients ayant obtenu un



Communications Orales AFEF 2024

contrôle de la maladie. Tous les sous-groupes cliniquement pertinents étaient représentés dans le LTS, confirmant ainsi le statut de D+GC comme standard de traitement chez divers patients atteints de CVB avancé.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

Cet abstract a été Précédemment présenté au congrès ESMO GI, Numéro de Publication Final : 279MO, " Do-Youn Oh et al." - Réutilisé avec permission

Clinical Trial identification NCT03875235

Le soutien à la rédaction médicale, sous la direction des auteurs, a été fourni par Andrea Hough, PhD, CMC Connect, une division d'IPG Health Medical Communications, et a été financé par AstraZeneca, conformément aux lignes directrices sur les bonnes pratiques de publication (GPP 2022).



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_22

Pembrolizumab en association à la gemcitabine plus cisplatine par rapport à un placebo plus gemcitabine et cisplatine chez les patients atteints d'un cancer des voies biliaires avancé : suivi à 3 ans de l'étude KEYNOTE966

Julien Edeline* ¹; Richard S Finn ²; Makoto Ueno ³; Changhoon Yoo ⁴; Zhenggang Ren ⁵; Junji Furuse ⁶; Robin Kate Kelly ⁷; Stephen Lam Chan ⁸; Heinz-Josef Klümper ⁹; Thomas Yau ⁸; Chris Verslype ¹⁰; Masato Ozaka ⁶; Mohamed Bouattour ¹¹; Joon Oh Park ¹²; Arndt Vogel ¹³; Juan W Valle ¹⁴; Liis Starkopf ¹⁵; Usha Malhotra ¹⁵; Abby B Siegel ¹⁵; Shukui Qin ¹⁶

¹ Rennes; ² Los Angeles, California; ³ Yokohama; ⁴ Seoul; ⁵ Shanghai; ⁶ Tokyo; ⁷ San Francisco, California; ⁸ Hong kong; ⁹ Amsterdam; ¹⁰ Leuven; ¹¹ Clichy; ¹² Séoul; ¹³ Hannover; ¹⁴ Manchester; ¹⁵ Rahway, New Jersey; ¹⁶ Nanjing

Introduction

Après un suivi médian de 25,6 mois pour l'étude KEYNOTE-966 (NCT04003636), le pembrolizumab (pembro) + la gemcitabine et le cisplatine (gem/cis) ont permis une amélioration statistiquement significative et cliniquement pertinente de la survie globale (SG) versus placebo + gem/cis (12,7 vs 10,9 mois; HR, 0,83; IC à 95%, 0,72-0,95; P= 0,0034) chez les patients atteints d'un cancer des voies biliaires avancé (CVB). Nous présentons ici les données mises à jour après 11 mois de suivi supplémentaire.

Matériel et Méthodes

Les patients éligibles étaient âgés de ≥ 18 ans, avec un CVB métastatique ou LA, confirmé histologiquement et mesurable selon les critères RECIST v1.1, ECOG 0 ou 1 et naïf de traitement préalable, répartis selon un ratio de 1:1 pour recevoir soit du pembro 200mg, soit un placebo toutes les 3 semaines pendant un maximum de 35 cycles, en association avec la gemcitabine à 1000 mg/m² J1- J8/3 semaines jusqu'à progression de la maladie, et du cisplatine à 25 mg/m² J1-J8 max 8 cycles. La (SG) était le critère de jugement principal; la PFS, le TRO, la DDR évalués selon les critères RECIST v1.1 par un comité externe de surveillance des données, la tolérance étaient des critères d'évaluation secondaires. La date de gel de la base des données était le 14 novembre 2023.

Résultats

1069 patients ont été randomisés pour recevoir du pembro + gem/cis (n=533) ou du placebo + gem/cis (n=536). Après un suivi médian de 36,6 mois (29,2-49,4), la SG médiane était de 12,7 mois (IC à 95%, 11,5-13,6) dans le bras pembro contre 10,9 mois (IC à 95%, 9,9-11,6) dans le bras placebo (HR, 0,86; IC à 95%, 0,75-0,98); les taux de SG à 24 mois étaient respectivement de 24,6% (IC à 95%, 21,0-28,3) et de 19,2% (IC à 95%, 16,0-22,6). La PFS médiane était de 6,5 mois (IC à 95%, 5,7-6,9) dans le bras pembro contre 5,6 mois (IC à 95%, 4,9-6,5) dans le bras placebo (HR, 0,85; IC à 95%, 0,75-0,97). Le TRO était de 28,7% dans le bras pembro vs 28,7% dans le bras placebo. La DDR médiane était de 8,3 mois (1,2+ à 44,3+) bras pembro vs 6,9 mois (1,1+ à 41,1+) bras placebo; 24% vs 14% des répondeurs restaient en réponse à 18 mois. Des EI de grade 3-5 liés au traitement sont survenus chez 378 (71,5%) du bras pembro vs 370 (69,3%) du bras placebo. Aucun décès supplémentaire lié au traitement n'est survenu depuis l'analyse finale.



Communications Orales AFEF 2024

Conclusion

Avec un suivi médian de 36,6 mois, le bénéfice en SG du pembro + gem/cis a été maintenu, sans nouveaux signaux sur la tolérance, par rapport au placebo + gem/cis chez les patients atteints de CVB avancé ou non résécable. © 2024 American Society of Clinical Oncology, Inc. Réutilisé avec permission. Résumé accepté et présenté précédemment lors de la Réunion annuelle de l'ASCO 2024. Tous droits réservés.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_23

Caractéristiques et pronostic des cancers des voies biliaires sur cholangite sclérosante primitive: expérience d'un centre tertiaire à l'ère du dépistage annuel par cholangio-IRM

Nadia Darwane* ^{1, 1}; Mirjam Kolev ²; Lionel Arrive ¹; Christophe Corpechot ^{1, 1};
Olivier Chazouillères ^{1, 1}; Sara Lemoine ^{1, 1}; Pierre-Antoine Soret ^{1, 1}
¹ Paris; ² Bern

Introduction

Le cholangiocarcinome (CCA) est une complication grave de la cholangite sclérosante primitive (CSP). Son incidence historique rapportée est de 0,5 à 1,5%/an, et 30 à 50% sont diagnostiqués dans la 1^{ère} année de connaissance de la CSP. Une stratégie de dépistage par cholangio-IRM annuelle est maintenant recommandée, mais son impact sur la survie est discuté. L'objectif de cette étude était de réévaluer les caractéristiques et le pronostic du cancer des voies biliaires sur CSP à l'ère du dépistage annuel par cholangio-IRM.

Matériel et Méthodes

Il s'agissait d'une étude de cohorte monocentrique rétrospective menée en centre tertiaire, incluant l'ensemble des patients atteints d'une CSP des gros canaux et surveillés par cholangio-IRM annuelle entre le 01/01/2014 et le 31/12/2023. Le diagnostic de cholangiocarcinome ou d'adénocarcinome de la vésicule biliaire (GBC) était fait sur preuve histologique.

Résultats

260 patients ont été inclus. Sur 10 ans, 12 CCA et 2 GBC ont été diagnostiqués. Les caractéristiques des 14 patients lors du diagnostic étaient les suivantes : âge moyen de 40,9 ans (28,2-62,2), sexe masculin (92,8%), durée médiane d'évolution de la CSP de 11 ans (IQR 6,43-13,58), présence d'une cirrhose dans 14,3% des cas et d'une MICI dans 92,8% des cas. Les CCA étaient péri-hilaires dans 66,7% des cas, intra-hépatiques dans 33,3% des cas. Pour les 12 CCA, un patient seulement a eu un diagnostic dans la 1^{ère} année de connaissance de la CSP. Un patient a été diagnostiqué après 3 ans de rupture de suivi. Parmi les 10 patients ayant bien eu un dépistage annuel par cholangio-IRM, seuls 3 ont été diagnostiqués par cette IRM. Pour ces 3 patients, un seul a eu un traitement à visée curative et leur survie médiane était de 10,5 mois (IQR 5,46-11). Les 7 autres patients ont été diagnostiqués devant des symptômes clinico-biologiques (6/7) ou fortuitement sur pièce d'explant hépatique (1/7), alors qu'ils avaient une IRM de dépistage de moins d'un an. 3 des 6 patients non transplantés ont eu un traitement à visée curative et leur survie médiane était de 6,6 mois (IQR 5,26-6,64). En revanche, l'IRM de dépistage a permis le diagnostic des 2 GBC, asymptomatiques, traités par cholécystectomie, avec rémission > 4 ans.

Conclusion

Dans notre cohorte de CSP, nous avons retrouvé sur une période de 10 ans un nombre faible de CCA et de GBC. Le diagnostic de CCA était plus souvent fait sur l'apparition de symptômes. L'impact du dépistage du CCA par cholangio-IRM semble donc limité. A



Communications Orales AFEF 2024

l'opposé, le diagnostic de GBC était fait par la cholangio-IRM de surveillance, avec un bon pronostic.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_24

Prédiction des classes transcriptomiques de cholangiocarcinome intrahépatique par méthode auto-supervisée sur des prélèvements histologiques de routine

Aurélie Beaufrère* ^{1, 2, 1}; Lazard Tristan ²; Rémy Nicolle ²; Gwladys Lubuela ²;
Jérémy Augustin ³; Miguel Albuquerque ¹; Baptiste Pichon ²; Camille Pignollet ²;
Victoria Priori ²; Nathalie Théou-Anton ²; Mickael Lesurtel ¹; Mohamed Bouattour ¹;
Kévin Mondet ¹; Jérôme Cros ^{1, 1, 2}; Julien Calderaro ³; Thomas Walter ²; Valérie PARADIS ^{1, 1, 2}

¹ Clichy; ² Paris; ³ Créteil

Introduction

La classification transcriptomique des cholangiocarcinomes intrahépatiques (iCCA) a été récemment affinée, passant de deux à cinq classes associées à des caractéristiques histologiques et à la survie. Malgré son intérêt, cette classification transcriptomique n'est actuellement pas utilisée en routine en raison de limitations techniques. Le but de cette étude était de prédire les classes transcriptomiques d'iCCA sur des lames histologiques numérisées (WSI) en utilisant une méthode d'apprentissage auto-supervisé (SSL).

Patients et Méthodes

Un séquençage d'ARN a été réalisé pour l'ensemble des échantillons inclus dans l'étude, permettant de classer les cas selon les 5 groupes transcriptomiques précédemment décrit dans la littérature : hepatic stem-like, tumour classical, desert-like, immune classical et inflammatory stroma. Une méthode SSL, appelée Giga-SSL, a été utilisée pour entraîner notre modèle sur un ensemble de 766 WSI comprenant 137 WSI de biopsie (n=137 cas) et 629 WSI d'échantillons chirurgicaux (n=109 cas) provenant de 246 patients dans un schéma de cross-validation réalisé cinq fois. Le modèle a enfin été validé dans une cohorte d'iCCA issue du TCGA (The Cancer Genome Atlas) (n=29) et dans une cohorte de validation externe française (n=32) sur des WSI issues d'échantillons chirurgicaux.

Résultats

La classe transcriptomique la plus fréquente était la classe hepatic stem-like [37 % (90/246) dans la cohorte d'entraînement, 59% (17/29) dans la cohorte du TCGA et 44% (14/32) dans la cohorte de validation externe française]. Cette classe était significativement associée à une meilleure survie globale par rapport aux autres classes transcriptomiques (survie globale médiane : 49 vs 35 mois, hazard ratio : 0,58 ; intervalle de confiance à 95%: 0,44-0,75 ; p<0,001). Notre modèle a montré de bonnes à très bonnes performances dans la prédiction des quatre classes transcriptomiques les plus fréquentes dans la cohorte d'entraînement (aire sous la courbe [AUC] : 0,63-0,84), en particulier pour la classe Hepatic stem-like (AUC 0,84). Le modèle a également bien prédit ces classes transcriptomiques dans les deux cohortes de validation, avec des AUC allant de 0,76 à 0,80 dans la cohorte du TCGA et de 0,62 à 0,92 dans cohorte externe française.

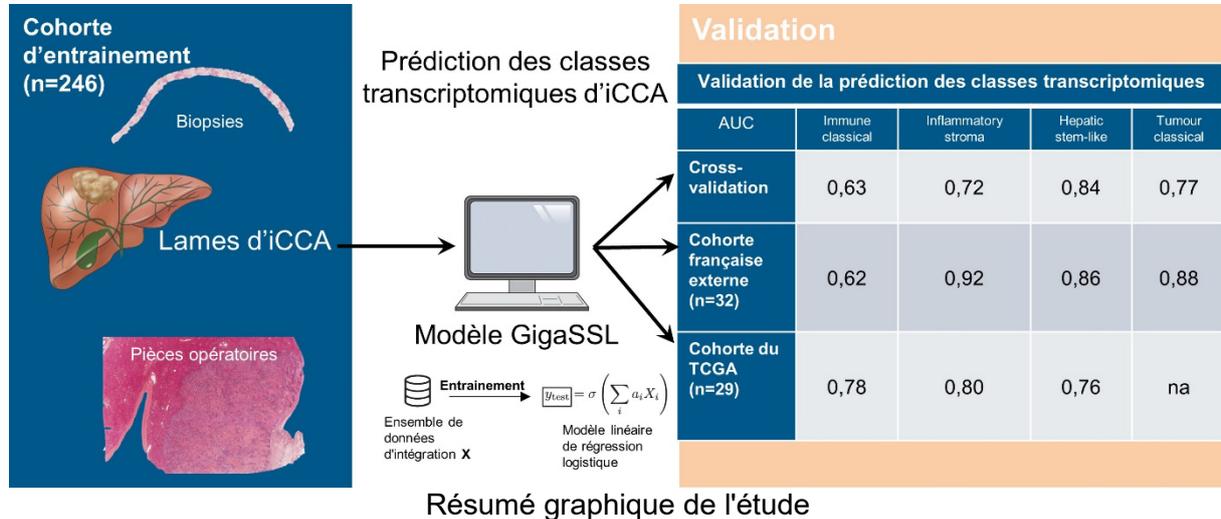
Conclusion

Nous avons développé et validé un modèle basé sur une méthode SSL pour prédire les classes transcriptomiques d'iCCA sur des lames histologiques de routine de biopsies et



Communications Orales AFEF 2024

d'échantillons chirurgicaux, ce qui pourrait avoir un impact positif sur la gestion de l'iCCA en prédisant le pronostic du patient et en guidant la stratégie de traitement.



Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

Martin-Serrano MA, Kepecs B, Torres-Martin M, Bramel ER, Haber PK, Merritt E, et al. Novel microenvironment-based classification of intrahepatic cholangiocarcinoma with therapeutic implications. *Gut* 2023 Apr;72(4):736-748.

Sia D, Hoshida Y, Villanueva A, Roayaie S, Ferrer J, Tabak B, et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology* 2013;144:829–40.

AFEF (projet lauréat de l'appel à projet AFEF 2021)



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_25

Le tirzépate dans le traitement de la stéatohépatite dysmétabolique avec fibrose hépatique : résultats de l'essai de Phase 2SYNERGY-NASH

Jérôme Boursier* ¹; Rohit Loomba ²; Mark L. Hartman ³; Eric J. Lawitz ⁴; Raj Vuppalanchi ⁵; Elisabetta Bugianesi ⁶; Masato Yoneda ⁷; Cynthia Behling ²; Oscar W. Cummings ⁵; Yuanyuan Tang ³; Bram Brouwers ³; Deborah A. Robins ³; Amir Nikooie ³; Mathijs C. Bunck ³; Axel Haupt ³; Arun J. Sanyal ⁸

¹ Angers; ² San Diego; ³ Indianapolis, IN; ⁴ San Antonio; ⁵ Indianapolis; ⁶ Torino;

⁷ Yokohama; ⁸ Richmond

Introduction

La stéatohépatite dysmétabolique (MASH : metabolic dysfunction-associated steatohepatitis) est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité hépatique. L'efficacité et la tolérance du tirzépate (TZP), un double agoniste des récepteurs du GIP (glucodépendant insulino-tropique polypeptide) et du GLP-1 (glucagon-like peptide-1), ont été évaluées dans le traitement de la MASH non cirrhotique avec fibrose hépatique significative.

Matériel et Méthodes

L'essai de phase 2 SYNERGY-NASH de recherche de dose, multicentrique, contrôlé par placebo (PCB), en double aveugle, randomisé (1:1:1) a recruté des patients ayant une MASH avec une fibrose hépatique de stade 2 ou 3 et un score NAS (NAFLD Activity Score) ≥ 4 confirmés par biopsie. Les participants (n = 190) ont reçu une dose hebdomadaire sous-cutanée de TZP (5 mg, 10 mg ou 15 mg) ou de PCB pendant 52 semaines. Le critère de jugement principal était la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose évaluée à 52 semaines. Les résultats d'efficacité ont été analysés en intention de traiter, en utilisant une imputation multiple pour les données manquantes.

Résultats

157 participants ont eu une biopsie de fin de traitement. Le taux de participants avec résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose était supérieur avec TZP vs PCB (différences vs PCB 33,8-52,6 % ; $p < 0,001$ pour toutes les doses ; cf tableau). Parmi les 155 participants ayant terminé l'essai sous traitement et avec biopsies évaluables, le critère de jugement principal a été atteint par plus de patients traités par TZP que sous PCB ($p < 0,001$ toutes doses). Le taux de participants avec une amélioration de la fibrose ≥ 1 stade sans aggravation de la MASH était supérieur avec TZP vs PCB (différences vs PCB 21,3-25,2 % ; $p < 0,05$ toutes doses), de même pour une réduction du NAS ≥ 2 points ($p < 0,001$ toutes doses). TZP a permis une réduction pondérale allant jusqu'à 17,3 %. Les enzymes hépatiques, la stéatose hépatique, les biomarqueurs sériques, ainsi que les biomarqueurs d'imagerie d'inflammation hépatique et de fibrose se sont significativement améliorés ($p < 0,01$) dans les groupes TZP vs PCB. Les événements indésirables sous TZP étaient principalement gastro-intestinaux, de sévérité légère à modérée.

Conclusion

Dans cet essai, le traitement par TZP pendant 52 semaines était supérieur au placebo pour atteindre une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose. La fibrose s'est



Communications Orales AFEF 2024

améliorée avec le traitement par TZP, mais sans effet dose-réponse. D'autres essais sont nécessaires pour valider l'efficacité et la sécurité de TZP dans le traitement de la MASH non cirrhotique.

	Tirzépate			Placebo (n = 48)
	5 mg (n = 47)	10 mg (n = 47)	15 mg (n = 48)	
Résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose (%)	43,6	55,5	62,4	9,8
Résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose chez les patients ayant terminé l'essai sous traitement (%)	51,8	62,8	73,3	13,2
Amélioration de la fibrose ≥ 1 stade sans aggravation de la MASH (%)	54,9	51,3	51,0	29,7
Réduction du NAS ≥ 2 points (%)	71,7	78,3	76,6	36,7

Proportions de patients atteignant les critères d'évaluation de l'essai

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_26

Diagnostic de la MASH fibrosante à partir de paramètres cliniques et biologiques simples sélectionnés et mis en modèles par intelligence artificielle : le score FibMASH

Rodolphe Anty* ^{1, 1}; Marie Guyomard ²; Renaud Schiappa ¹; Marwin A Farrugia ¹; Cyprien Gilet ³; Dann J Ouizeman ¹; Jocelyn Gal ¹; Emmanuel Chamorey ¹; Stephanie Patouraux ¹; Luisa Vonghia ; Albert Tran ¹; Antonio Iannelli ¹; Sven M. Francque ⁴; Jérôme Boursier ^{5, 5}; Lionel Fillatre ²; Philippe Gual ¹
¹ Nice; ² Sophia Antipolis; ³ Compiègne; ⁴ Antwerp; ⁵ Angers

Introduction

Les patients avec une MASH fibrosante sont à risque à développer une cirrhose et ses complications et sont des candidats prioritaires pour les innovations thérapeutiques. Le but de cette étude était de développer un nouveau score diagnostique de la MASH fibrosante basé sur des paramètres cliniques et biologiques simples utilisés en pratique clinique.

Matériel et Méthodes

Des patients atteints de MASLD ont été recrutés dans 2 centres français et un centre belge. Aucune autre maladie du foie n'était présente. Tous les patients ont eu une biopsie hépatique. Une MASH fibrosante était définie par une MASH avec un score NAS ³ 4 et une fibrose ³ F2 (score de fibrose de la NASH CRN). Les patients ont été recrutés lors d'un suivi en consultations d'Hépatologie ou lors d'une évaluation avant une chirurgie bariatrique. Tous ont fourni un consentement écrit.

Des outils d'intelligence artificielle ont été utilisés afin de sélectionner les meilleurs prédicteurs et d'élaborer un score spécifique selon chaque sexe. Une validation par une technique bootstrap a été faite.

Résultats

La cohorte comprenait 1 659 patients, dont 24,1 % avec un IMC < 35 kg/m² et 75,9 % avec un IMC ³ 35 kg/m². Les femmes représentaient 62,2 % de la cohorte, avec un âge médian de 44 [31-57] ans, un IMC médian de 41 [35-48] kg/m², 84,8 % avaient un IMC ³ 35 kg/m² et une MASH fibrosante étaient observée chez 13,8 %.

Les hommes représentaient 37,8 % de la cohorte, avec un âge médian de 47 [32-61] ans, un IMC médian de 37,5 [30-45] kg/m², 76,6 % avaient un IMC ³ 35 kg/m² et une MASH fibrosante était observée dans 23,4 % des cas.

La performance diagnostique du score développé chez les femmes, pour le groupe de validation était : sensibilité 77 %, spécificité 85%, valeur prédictive positive (VPP) 45%, Valeur prédictive négative (VPN) 96%, rapport de vraisemblance positif (LR+) 510, rapport de vraisemblance négatif (LR-) 27,5, AUROC 0,89. Le nombre de sujets bien classés était de 83,7 %.

La performance diagnostique du score développé chez les hommes, pour le groupe de validation était : sensibilité 75,5 %, spécificité 79 %, VPP 53,5 %, VPN 91 %, LR+ 365, LR- 31, AUROC 0,86. Le nombre de sujets bien classés était de 78,2 %.



Communications Orales AFEF 2024

Conclusion

Ce nouveau score « FibMASH » basé sur des paramètres cliniques et biologiques simples présente une excellente valeur prédictive négative pour le diagnostic de MASH fibrosante. Le score FibMASH pourrait être réalisé par n'importe quel professionnel de santé et faciliterait le parcours de soin des patients ayant une MASLD.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_27

L'IA améliore les recommandations du dépistage de la MASLD avancée

Paul Calès* ¹; Adèle DELAMARRE ²; Charlotte Costentin ³; Gilles Hunault ¹; Adrien Lannes ¹; Oberti Frédéric ¹; Isabelle Fouchard Hubert ¹; Jérôme Boursier ¹
¹ Angers; ² Bordeaux; ³ Grenoble

Introduction

Le test sanguin FIB-4 et la mesure de la dureté hépatique (LSM) sont très populaires, notamment dans le dépistage de la fibrose hépatique avancée chez les sujets à risque de MASLD (algorithmes de l'AGA, l'AASLD et l'EASL). Récemment, il a été montré que l'IA donnait une performance de tests non-invasifs (TNI) simples (avec marqueurs sanguins hépatiques usuels) similaire à celle des TNI brevetés. Nous avons évalué si l'IA pouvait améliorer la performance de FIB-4 et LSM.

Matériel et Méthodes

Nous avons inclus 1038 patients avec MASLD qui étaient scindés en sets de dérivation (n=624) et de validation (n=414). Le critère de jugement principal était la fibrose avancée (Kleiner F3+4). L'IA utilisait un nouvel apprentissage supervisé multicatégoriel. Les nouvelles versions IA de FIB-4 et LSM incluaient les mêmes biomarqueurs ajustés sur des variables cliniques ayant montré leur impact sur la performance des TNI : âge, BMI, diabète pour FIB-4 et aussi IQR pour la LSM (Fibroscan). La performance était mesurée par l'AUROC et le taux de bien classés (TBC). Les seuils du TBC étaient fixés dans le set de dérivation par l'indice de Youden max pour le diagnostic binaire et par la sensibilité et spécificité à 90% pour le diagnostic ternaire. Le TBC des zones grises était fixé à 0%. L'algorithme de l'AASLD utilise le diagnostic ternaire de FIB-4 puis de LSM dans la zone grise de FIB-4.

Résultats

Les résultats sont ceux du set de validation. L'AUROC pour la fibrose avancée variait pour FIB-4 de 0,757 dans sa version originale à 0,814 (p<0,001) dans sa version IA appelée FIAB-4 (Fig. A). Le TBC binaire variait respectivement de 68,8% à 75,6% (p=0,002). Le TBC ternaire variait respectivement de 41,1% à 51,0% (p<0,001). La zone grise variait respectivement de 49,5% à 38,6% (p<0,001). L'AUROC de LSM variait de 0,852 dans sa version originale à 0,876 (p=0,026) dans sa version IA appelée *enhanced liver stiffness estimation* (ELSE). Le TBC binaire variait respectivement de 75,6% à 78,0% (p=0,203). Le TBC ternaire variait respectivement de 59,7% à 64,5% (p=0,022). Les scores de FIAB-4 et ELSE reflètent le score F de Kleiner (Fig. B). Le TBC de l'algorithme de l'AASLD variait de 66,4% dans sa version originale à 71,7% (p=0,015) dans sa version IA incluant FIAB-4 et ELSE. La VPN de l'algorithme augmentait respectivement de 85,3% à 88,8% et la VPP de 68,9% à 71,5%. La zone d'exclusion de FIB-4 avait une VPN de 87,3% chez 30,4% des pts dans sa version originale vs pour FIAB-4, respectivement, 87,9% et 41,8% (p<0,001). Ceci diminue donc significativement le recours à un 2^e TNI payant et au spécialiste dans tous les algorithmes recommandés de dépistage dont celui de l'EASL.



Communications Orales AFEF 2024

Conclusion

L'IA accroît significativement la performance de FIB-4 de façon remarquable et celle de LSM de façon modérée. Ces 2 augmentations permettent une amélioration significative du dépistage de la MASLD avancée selon les algorithmes de l'AASLD et de l'EASL.

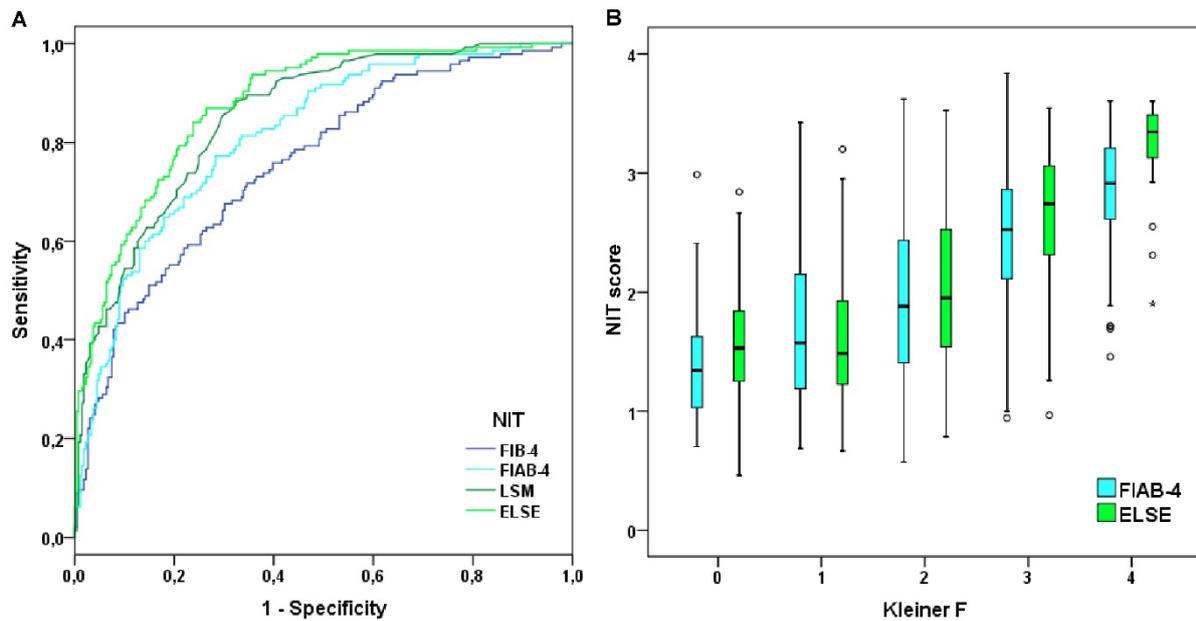


Figure. Population de validation. (A) AUROC pour fibrose avancée. (B) Box plots des nouveaux tests en fonction du stade F de Kleiner.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

Tous les participants



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_28

Marqueurs prédictifs non-invasifs de la réponse à la biopsie du resmetirom

Vlad Ratziu* ¹; Rohit Loomba ²; Jörn M. Schattenberg ³; Rebecca Taub ⁴; Dominic Labriola ⁴; Mazen Nouredin ⁵; Stephen A. Harrison ⁶

¹ Paris; ² San Diego; ³ Homburg; ⁴ Conshohocken; ⁵ Houston; ⁶ San Antonio

Introduction

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

Matériel et Méthodes

Les deux critères de jugement principaux histologiques évalués à 52 semaines étaient : la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose (RN) ou la réduction ≥ 1 stade de la fibrose sans aggravation de la NASH (RF). Les adultes présentant ≥ 3 facteurs de risque métabolique, une élasticité hépatique $\geq 8,5$ kPa mesurée par Fibroscan, une graisse hépatique ≥ 8 % mesurée par IRM-PDFF, une NASH avec fibrose F1B/F2/F3 confirmée par biopsie, et un NAS ≥ 4 étaient éligibles à cet essai clinique. Dans cette analyse, la relation entre les variations (1) du paramètre d'atténuation contrôlé (CAP) par Fibroscan, (2) de l'élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée (VCTE) par Fibroscan, (3) des ALAT et la réponse histologique (RN et/ou RF) dans les groupes resmetirom 80 mg, resmetirom 100 mg et placebo a été évaluée.

Résultats

Le CAP a été amélioré avec le resmetirom et cette amélioration a permis de prédire les réponses RN et RF ; de plus, même l'absence de variation a permis de prédire des réponses histologiques plus élevées que la moyenne du placebo. Une amélioration du CAP avec le placebo n'a pas permis de prédire une RF. La VCTE chez les patients traités par resmetirom a été améliorée au cours de l'essai (1-3 ans) par rapport au groupe placebo. Les patients traités par resmetirom, même ceux qui ne présentaient pas d'amélioration de VCTE, ont présenté une RN et une RF plus importantes que les taux de réponse moyens du placebo. L'amélioration de VCTE était peu prédictive d'une réponse RF ou RN sous placebo ; l'aggravation de VCTE chez ces patients a prédit une RN et une RF inférieures à la moyenne. Les deux doses de resmetirom ont réduit significativement les niveaux d'ALAT d'environ 30 % par rapport au placebo. Chez les patients traités par resmetirom, des réductions plus importantes des ALAT ont été associées à des taux plus élevés de RN et RF. Chez les patients traités par resmetirom sans réduction des ALAT, la RN et RF ont été prédites comme étant plus élevées que les réponses moyennes histologiques du placebo.

Conclusion

Les niveaux d'ALAT ont été réduits et le CAP et le VCTE ont été améliorés avec le traitement par resmetirom par rapport au placebo. Cependant, les réponses histologiques n'ont pas toujours été associées à des changements de ces marqueurs. Des analyses



Communications Orales AFEF 2024

supplémentaires, y compris des évaluations de la réponse histologique à l'aide de l'intelligence artificielle, sont en cours.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_29

Prédiction du risque de CHC sur foie MASH par profilage protéomique tissulaire

Adèle DELAMARRE* ^{1,2}; Sylvaine Di-Tommaso ¹; Cyril Dourthe ^{1,1}; Jean-William Dupuy ¹; Lucile Rouyer ¹; Nathalie Allain ¹; Isabelle Mahouche ¹; Jérôme Boursier ³; Brigitte Le Bail ^{1,1}; Anne-Aurélien Raymond ^{1,1}; Frédéric Saltel ^{1,1}; Victor De Lédighen ^{2,1}
¹ Bordeaux; ² Pessac; ³ Angers

Introduction

La MASH est responsable de 20% des CHC dans le monde (dont un quart sans cirrhose) et la première cause de transplantation pour CHC aux USA. Or il n'existe pas de marqueur prédictif de carcinogenèse, conduisant à un diagnostic tardif du CHC notamment pour les non-cirrhotiques qui sont hors recommandation de dépistage. Le profilage protéomique tissulaire est une approche globale et sans a priori adaptée à cette problématique complexe. Notre but était d'identifier une signature protéomique prédictive du CHC sur foie MASH.

Patients et Méthodes

Nous avons inclus 20 patients avec une MASH prouvée histologiquement : 11 patients ayant développé un CHC dans les 15 ans suivant leur biopsie initiale (groupe 1) vs 9 patients contrôles (groupe 2). Les deux groupes étaient comparables sur les principales caractéristiques cliniques et histologiques (dont le stade de fibrose). La médiane de suivi du groupe 2 était comparable au délai médian de diagnostic du CHC du groupe 1. Nous avons exclu les patients dont le CHC avait été diagnostiqué moins d'un an après la biopsie initiale, pour s'assurer que le CHC n'était pas déjà présent à un stade infraclinique. Après analyse des biopsies par spectrométrie de masse, nous avons comparé les abondances relatives des protéines entre les deux groupes (par rapport à trois échantillons de foie sain) afin d'établir une signature protéomique prédictive de la transformation tumorale.

Résultats

Les biopsies analysées étaient très précoces par rapport au développement tumoral, avec un délai médian de diagnostic du CHC de 7,70 ans (IQR [4,39 ; 8,91]) dans le groupe 1. Nous avons obtenu une signature protéomique de 330 protéines significativement dérégulées entre les deux groupes. Cette signature permettait de séparer les deux groupes de patients (Fig.A) avec un taux d'erreur estimé à 10% selon la méthode du Random Forest. La heatmap réalisée sur ces 330 protéines (Fig.B) distinguait trois clusters de patients : un cluster homogène de patients du groupe 1 semblant très différent d'un cluster de patients du groupe 2, et un troisième cluster plus hétérogène de patients des deux groupes. Parmi les 330 protéines de la signature, la protéine X était significativement surexprimée dans le groupe 1 (p-value <0,001) avec le plus fort ratio d'expression différentielle entre les deux groupes (ratio des médianes des groupes 1 / 2 = 4,80). protéine X est surexprimée dans de nombreux cancers dont le CHC et impliquée dans des voies de prolifération cellulaire et de résistance à l'apoptose, ce qui en fait un candidat pertinent.

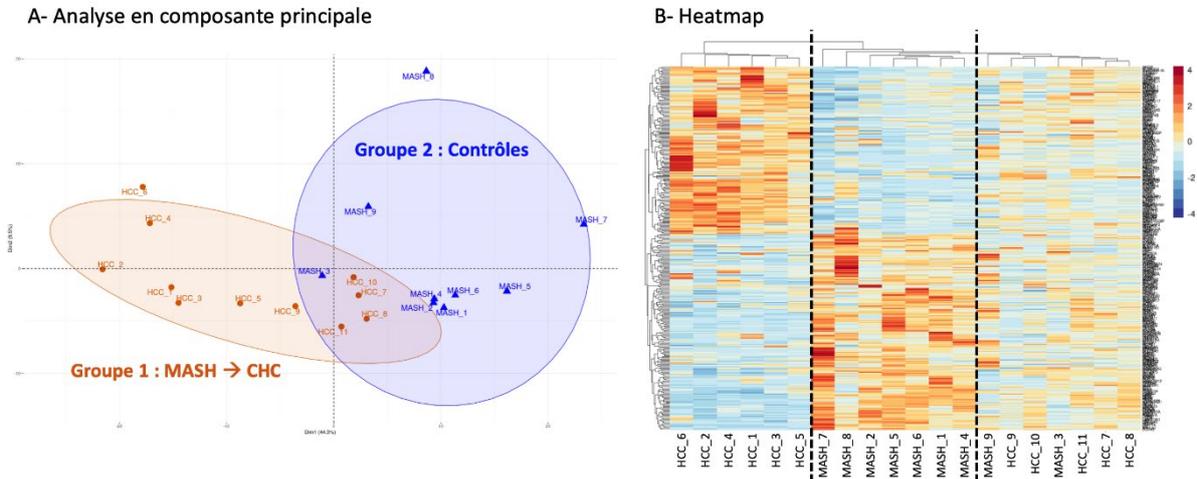
Conclusion

Cette signature protéomique apporte des résultats prometteurs sur la prédiction du CHC sur foie MASH, soulignant une possible implication de la protéine X de façon très précoce. Une



Communications Orales AFEF 2024

validation externe de cette signature sur de nouveaux patients est en cours, ainsi qu'une validation fonctionnelle de protéine X in vitro sur un modèle cellulaire 3D.



A- Analyse en composante principale réalisée à partir de la signature protéomique des 330 protéines dont l'expression est significativement dérégulée entre le groupe 1 (patients qui ont développé un CHC dans les 15 ans suivant leur biopsie, n=11) et le groupe 2 (patients MASH contrôles, n=9). B- Heatmap des 330 protéines significativement dérégulées entre les deux groupes pour chaque patient.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

Les auteurs remercient les membres des services d'hépatogastroentérologie et d'anatomopathologie du CHU d'Angers qui ont participé à la sélection des patients et à la préparation des échantillons nécessaires à l'analyse protéomique.



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_30

Validation prospective de la valeur pronostique de la dureté du foie évaluée par Fibroscan dans la Cholangite Sclérosante Primitive: résultats finaux de l'étude internationale FICUS

Olivier Chazouilleres* ¹; Christoph Schramm ²; Palak Trivedi ³; Jonathan Bellet ⁴; Du Sorbier Aymeric Monegier ⁴; Douglas Thorburn ⁵; Sara Lemoine ⁴; Fabrice Carrat ⁴; Christophe Corpechot ⁴; International PSC Study Group
¹ Paris ; ² Hamburg; ³ Birmingham; ⁴ PARIS; ⁵ London

Introduction

Le pronostic de la cholangite sclérosante primitive (CSP) reste difficile à déterminer. Des études rétrospectives ont suggéré que la dureté du foie (DF) mesurée au diagnostic et son évolution dans le temps avaient une valeur pronostique en termes de survenue d'évènements cliniques (1, 2). Le but de cette étude était d'évaluer de manière prospective la valeur pronostique de la DF mesurée par Fibroscan.

Matériel et Méthodes

Les données cliniques, biologiques et élastométriques (Fibroscan) de patients adultes ayant une CSP non compliquée ont été recueillies tous les ans de manière prospective dans 13 centres (membres de l'International PSC Study Group) de 11 pays. Le critère principal de jugement était la survie sans transplantation hépatique (TH). La survie sans TH ni complication hépatique était le critère secondaire. Ces critères de jugement ont été évalués à l'aide de modèles de Cox multivariés ajustés sur les principaux facteurs de risque (age, sexe, bilirubine, phosphatases alcalines). La DF a été étudiée d'une part comme une variable continue, d'autre part comme une variable ordinale basée sur les seuils de fibrose établis dans la littérature (1,2).

Résultats

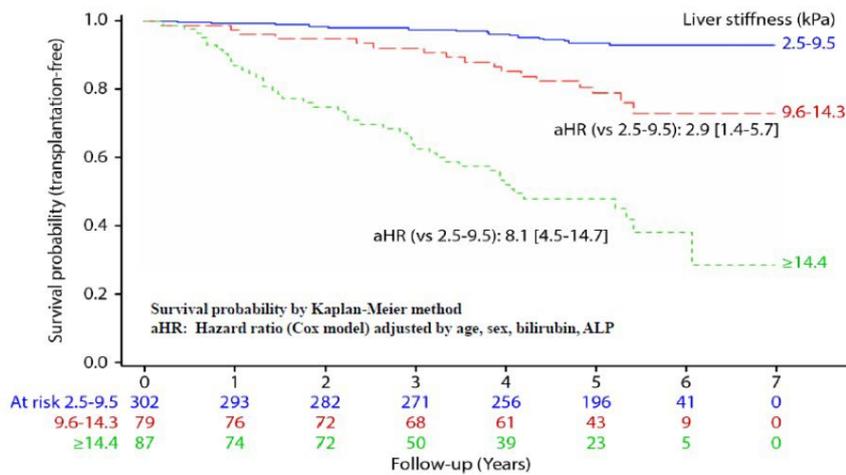
617 patients ont été inclus dont 538 ayant au moins une mesure validée de la DF. Parmi ces patients, les données de suivi étaient disponibles chez 438 [suivi médian 61 mois, Q1-Q 3 (49-66)]. Les caractéristiques à l'inclusion (médiane, Q1-Q 3, %) étaient les suivantes : hommes : 67%, âge : 42 (32-53) ans, colite associée : 380 (71%), CSP des gros canaux : 488 (91%), syndrome de chevauchement : 32 (7%), traitement par acide ursodésoxycholique : 411 (76%), bilirubinémie : 13 (9-21) $\mu\text{mol/L}$, phosphatases alcalines (PAL): 1,3 (0,8-2,4), DF : 7,6 (5,8-11,7) kPa. Au cours du suivi, il a été observé 19 décès et 73 TH. Le suivi médian était de 60,7 mois (48,6-66,0). La survie à 5 ans était 82,8% (IC 95% : 79,2-85,9%). La DF à l'inclusion était fortement et indépendamment associée au risque de décès ou de TH : aHR 1,05 par kPa d'augmentation (IC 95% : 1,04 - 1,06 ; $P < 0,0001$), Les courbes de survie Kaplan-Meier en fonction des seuils de DF sont montrées dans la figure avec les aHR (IC 95%) correspondant. La performance pronostique de la DF évaluée par l'aire sous la courbe ROC dépendante du temps était de 0,86 (IC 95% : 0,78-0,93). La valeur seuil permettant de classer au mieux les patients en groupes à haut et faible risque était de 13 kPa avec des valeurs prédictives très proches entre 10 et 13 kPa. La DF avait également une forte valeur pronostique pour la survie sans TH ni complication hépatique: aHR 1,05 par kPa d'augmentation (IC 95% : 1,04 - 1,06 ; $P < 0,0001$).



Communications Orales AFEF 2024

Conclusion

Cette large cohorte prospective internationale valide la valeur pronostique de la DF mesurée par Fibroscan dans la CSP. Ces résultats indiquent que la DF pourrait être utilisée dans les essais thérapeutiques comme une mesure de stratification du risque à l'inclusion et comme un critère de jugement intermédiaire sous traitement.



Courbes de survie en fonction des seuils de DF

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

1) Corpechot et al. Gastroenterology 2014. 2) Ehken et al. PLoS One 2016.
Financement: Microbiome Foundation



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_31

Efficacité et tolérance à long terme du traitement en ouvert par seladelpar chez des patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) : résultats intermédiaires à 2 ans de l'étude ASSURE

Palak Trivedi¹; Cynthia Levy²; Kris Kowdley³; Stuart Gordon⁴; Christopher L. Bowlus⁵; Maria Londono⁶; Gideon Hirschfield⁷; Aliya Gulamhusein⁷; Lawitz Eric J.⁸; Alejandra Villamil⁹; Alma Ladron De Guevara Cetina¹⁰; Marlyn Mayo¹¹; Ziad Younes¹²; Oren Shibolet¹³; Kidist Yimam¹⁴; Daniel Pratt¹⁵; Jeong Heo¹⁶; Ulrike Morgera¹⁷; Pietro Andreone¹⁸; Andreas Kremer¹⁹; Christophe Corpechot*²⁰; Aparna Goel²¹; Adam Peyton²²; Hany Elbeshbeshy²³; Daria B Crittenden²⁴; Carrie Heusner²⁴; Sarah Proehl²⁴; Shuqiong Zhuo²⁴; Charles Mcwherter²⁴

¹ Birmingham; ² Miami; ³ Seattle; ⁴ Detroit; ⁵ Davis; ⁶ Barcelona; ⁷ Toronto; ⁸ San Antonio; ⁹ Buenos Aires; ¹⁰ Mexico; ¹¹ Dallas; ¹² Germantown; ¹³ Tel-Aviv; ¹⁴ San Francisco; ¹⁵ Boston; ¹⁶ Pusan; ¹⁷ Berlin; ¹⁸ Modène; ¹⁹ Zurich; ²⁰ Paris; ²¹ Stanford; ²² Allentown; ²³ Saint-Louis; ²⁴ Fremont

Introduction

Dû à un embargo de communication, les données à 2 ans de cette étude ne sont pas disponibles pour cette soumission. Nous incluons ces données pour la présentation de cet abstract au congrès de l'AFEF. Le seladelpar, un agoniste puissant et sélectif du PPAR-delta, a une activité anti-cholestatique et anti-prurigineuse chez les patients atteints de CBP. Dans l'étude internationale de phase 3 ASSURE (NCT03301506), tous les patients atteints de CBP ayant participé aux précédentes études seladelpar ont pu recevoir le traitement en ouvert.

Matériel et Méthodes

Les patients atteints de CBP étaient éligibles s'ils avaient une réponse inappropriée ou une intolérance à l'acide ursodésoxycholique (AUDC) et s'ils avaient déjà participé à une étude seladelpar dans la CBP. Tous les patients ont reçu en ouvert 10 mg de seladelpar par jour par voie orale. À la date limite de collecte des données (29 juin 2023), 174 patients ont été inclus pour avoir déjà participé à une étude sur le seladelpar, la majorité d'entre eux ayant eu période sans traitement > 1 an. Les critères d'évaluations comprenaient une réponse biochimique composite avec des phosphatases alcalines (PAL) < 1,67 x LSN, une diminution des PAL de 15 % et une bilirubine totale (BT) ≤ LSN ; la normalisation des PAL ; et les changements par rapport à l'inclusion des PAL, des GGT, de l'ALAT et de la BT à 12 mois.

Résultats

Sur les 174 patients, la majorité étaient des femmes (94%) avec un âge moyen de 58,6 ± 9,56 ans. Les caractéristiques initiales clés étaient des PAL en moyenne à 270,5 U/L et une BT à 0,75 mg/dL (13,8 %>LSN) (1A). La majorité (168/174, 96,6 %) des patients ont reçu un traitement concomitant par AUDC et 33 (19 %) avaient une cirrhose. Au moment du gel des données, 148 patients (85 %) avaient atteint 12 mois de traitement. 70,3 % des patients ont atteint le critère d'évaluation de la réponse composite avec le seladelpar 10 mg (1B). La normalisation des PAL s'est produite chez 37,2 % des personnes recevant du seladelpar (1C). La variation moyenne des PAL par rapport à l'inclusion était de -44,4 % (-144,4 U/L) (1D). Le seladelpar a abaissé les GGT, l'ALT et la BT de 36,4 %, 25,2 % et 9,2 %



Communications Orales AFEF 2024

respectivement comparé aux données d'inclusion. Il n'y a eu aucun effet indésirable grave lié au traitement. L'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables est survenu chez 4,0 % des patients.

Conclusion

Dans cette étude de phase 3 en ouvert, le seladelpar a entraîné des améliorations cliniquement significatives des marqueurs de cholestase et des lésions hépatiques, incluant un taux élevé de normalisation des PAL. De manière générale, le seladelpar semblait sûr et bien toléré lors des 12 mois de l'étude. La tolérance et l'efficacité à long terme du seladelpar restent en cours d'évaluation dans le cadre de l'étude ASSURE.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_32

Mutations des gènes de la maintenance des télomères associées à la maladie vasculaire porto sinusoidale : prévalence, facteurs associés, et évolution

Sabrina Sidali* ¹; Nathalie Ganne-Carrié ²; Caroline Kannengiesser ³; Evelyne Leblanc ¹; Ylang Spaes ⁴; Odile Gorla ⁴; Raphael Borie ³; Kinan El Hussein ³; Flore Sicre De Fontbrune ³; Régis Peffault-Delatour ³; Thierry Leblanc ³; Sandrine Barge ²; Ibrahima Ba ³; Christophe Bureau ⁵; Audrey Payancé ¹; Lucile Moga ¹; Kamal Zekrini ¹; François Durand ¹; Elodie Lainey ³; Pierre-Emmanuel Rautou ¹; Aurelie Plessier ¹
¹ Clichy; ² Bobigny; ³ Paris; ⁴ Rouen; ⁵ Toulouse

Introduction

La maladie vasculaire porto-sinusoidale (MVPS) est une cause rare d'hypertension portale. Les données disponibles concernant les téloméropathies associées à la MVPS sont limitées. Les objectifs de cette étude étaient de déterminer la prévalence des mutations germinales d'un gène de la maintenance des télomères (aussi appelés téloméropathies) dans la MVPS, décrire les facteurs associés, et le pronostic des patients.

Matériel et Méthodes

Etude observationnelle rétrospective multicentrique. Les malades atteints de MVPS confirmée à l'histologie, ayant bénéficié d'une recherche de mutation des téloméropathies entre 2019 et 2023 ont été inclus.

Résultats

Cent soixante-dix-neuf malades atteints de MVPS, issus de 2 centres du réseau français des maladies vasculaires du foie et ayant eu une recherche de mutation des téloméropathies ont été inclus. Vingt-neuf (16 %) malades avaient un diagnostic confirmé de téloméropathies avec une mutation du gène *TERT* dans la majorité des cas ($n = 16$, 55 %). Les malades atteints de téloméropathies étaient le plus souvent des hommes (86 % versus 49 %, $p < 0,001$), avec un âge plus jeune au diagnostic de MVPS ($p = 0,008$). Les malades atteints de téloméropathies présentaient le plus fréquemment des atteintes d'organes extra-hépatiques associées : fibrose pulmonaire ($p < 0,001$ %), canitie précoce ($p < 0,001$), ostéoporose ($p = 0,038$). La thrombopénie était plus marquée ($p = 0,003$) et le VGM plus élevé ($p < 0,001$) chez les malades atteints de téloméropathies. La fonction hépatique était plus altérée chez les malades atteints de téloméropathies, avec un score MELD plus élevé (10 [8-11] versus 8 [7-9], $p = 0,001$). L'élasticité hépatique était plus élevée chez les malades atteints de téloméropathies (11 [8-13] versus 7 [6-10], $p = 0,012$). Au terme de 40 (17-83) mois de suivi depuis le diagnostic de MVPS, les patients avec téloméropathies ont présenté plus fréquemment un syndrome hépato-pulmonaire (32 % versus 6%, $p < 0,001$). Les malades atteints de MVPS avec téloméropathies associées avaient un surrisque de décès ($p = 0,02$) et de transplantation hépatique ($p = 0,002$).

Conclusion

La prévalence des téloméropathies chez les malades atteints de MVPS était de 16 %, les malades atteints de téloméropathies étaient plus jeunes, avec des atteintes d'organes extra-hépatiques, avaient une fonction hépatique plus altérée et une fibrose plus avancée. Le



Communications Orales AFEF 2024

recours à la transplantation hépatique et le taux de décès étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de téloméropathies.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_33

Du tissu vers le sang : Des lymphocytes T CD4 auto-réactifs circulants qui reflètent une dysrégulation immunitaire au cours des maladies auto-immunes du foie

Amedee Renand* ¹; Anaïs CARDON ¹; Thomas Guinebretière ¹; Chuang Dong ²; Pierre-Jean Gavlovsky ¹; Martin Braud ¹; Richard Danger ¹; Christoph Schultheiß ³; Perrine Paul-Gilloteaux ¹; Caroline Chevalier ; Astrid Imbert ¹; Marion Khaldi ¹; Edouard Bardou-Jacquet ⁴; Florence Tanne ⁵; Christine Silvain ⁶; Matthieu Schnee ⁷; Laure Elkrief ⁸; Adrien Lannes ⁹; Sophie Brouard ¹; Mascha Binder ³; Jean-François Mosnier ¹; Ansgar Lohse ¹⁰; Jérôme Gournay ¹; Sophie Conchon ¹; Pierre Milpied ²
¹ Nantes; ² marseille; ³ Basel; ⁴ Rennes; ⁵ Brest; ⁶ Poitiers; ⁷ La Roche-sur-Yon; ⁸ Tours; ⁹ Angers; ¹⁰ hamburg

Introduction

Les maladies auto-immunes du foie sont des troubles à médiation immunitaire dans lesquels les lymphocytes T CD4 jouent un rôle central. Cependant, le lien entre les lymphocytes T CD4 circulants spécifiques d'un auto-antigène et le tissu ciblé n'a pas fait l'objet d'études approfondies. Nous avons émis l'hypothèse que les lymphocytes T CD4 auto-réactifs circulants étaient clonalement et fonctionnellement liés à des clones dominants de cellules T CD4 intra-hépatiques.

Patients et Méthodes

Une analyse des séquences TCR (T Cell Receptor) et du transcriptome a été réalisée à partir des lymphocytes T CD4 auto-réactifs circulants et de quatre biopsies hépatiques de patients ayant une maladie auto-immune du foie. Un modèle murin, permettant d'analyser l'émergence de lymphocytes T CD4 spécifiques d'un antigène exprimé au niveau du foie, a été utilisé pour caractériser l'influence de l'environnement hépatique sur la réponse immune.

Résultats

L'analyse transcriptomique unicellulaire des lymphocytes T CD4 circulants spécifiques d'un auto-antigène a révélé un profil spécifique de l'aide aux lymphocytes B et de l'épuisement immunitaire (expression des molécules des points de contrôle immunitaire ; TIGIT, CTLA-4, PD-1...). Ce profil est conservé pour différents auto-antigènes, mais distinct de plusieurs autres types d'antigènes du non-soi. Dans le sang, les clones dominants de lymphocytes T CD4 intra-hépatiques, identifiés par leur séquence TCR, présentent une signature transcriptomique similaire et sont enrichis dans le sous-ensemble de cellules T CD4 PD-1+ TIGIT+ HLA-DR+. Dans notre modèle murin, les lymphocytes T CD4 spécifiques de l'antigène ont acquis le profil transcriptionnel immuno-épuisé lorsqu'ils s'accumulent dans le foie après une réactivité locale à l'antigène. Localement, les molécules des points de contrôle immunitaire (CTLA-4 et PD-1) contrôlent la réponse des lymphocytes T CD4 spécifiques de l'antigène responsables des lésions hépatiques.

Conclusion

Notre étude révèle l'origine et la biologie des lymphocytes T CD4 auto-réactifs dans le sang des patients, qui sont dérivés du foie et durablement modifiés par l'environnement hépatique.



Communications Orales AFEF 2024

Cette étude suggère une dysrégulation des voies des molécules des points de contrôle immunitaire dans les maladies auto-immunes du foie.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

Le réseau HEPATIMGO (CHU Rennes, CHRU Tours, CHU Angers, CHU Poitiers, CHD Vendée, CHU Brest); l'Association pour la lutte contre les maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires ALBI; MicroPICell facility



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_34

Le TIPS préemptif : nouveau standard de la rupture de varice gastrique chez le patient cirrhotique ? Résultats d'un vaste essai randomisé contrôlé multicentrique

Jean-Paul Cervoni* ¹; Delphine Weil Verhoeven ¹; Oberti Frédéric ²; Alexandre Louvet ³; Louis D'alteroche ⁴; Charlotte Bouzbib ⁵; Hélène Larrue ⁶; Stéphanie Faure ⁷; Marianne Latournerie ⁸; Caroline Jézéquel ⁹; Claire Billioud ¹⁰; Nicolas Carbonell ⁵; Faouzi Saliba ¹¹; Florence Tanne ¹²; Jean-Baptiste Hiriart ¹³; Isabelle Ollivier-Hourmand ¹⁴; Adrien Lannes ²; Elise Lemaitre ³; Eric Nguyen-Khac ¹⁵; I. Archambeaud ¹⁶; Thomas Lefebvre ¹⁷; Laure Elkrief ⁴; Théophile Gerster ⁸; Lucy Meunier ⁷; Agnès Rode ¹⁰; Ludivine Legros ⁹; Marie-Angèle Robic ⁶; Violaine Ozenne ⁵; Sophie-Caroline Sacleux ¹¹; Noémie Reboux ¹²; Faiza Chermak ¹³; Paul Calame ¹; Patrick Borentain ¹⁸; Thierry Thevenot ¹; Vincent Di Martino ¹; Dominique Thabut ⁵; Desmarests Maxime ¹; Marika Rudler ⁵; Christophe Bureau ⁶; Club Francophone pour l'Etude de l'Hypertension Portale

¹ Besançon; ² Angers; ³ Lille; ⁴ Tours; ⁵ Paris; ⁶ Toulouse; ⁷ Montpellier; ⁸ Dijon; ⁹ Rennes; ¹⁰ Lyon; ¹¹ Villejuif; ¹² Brest; ¹³ Pessac; ¹⁴ Caen; ¹⁵ Amiens; ¹⁶ Nantes; ¹⁷ Grenoble; ¹⁸ Marseille

Introduction

La rupture de varice gastrique, qui représente 10% des hémorragies liées à une hypertension portale, est de mauvais pronostic. L'encollage des varices à la colle synthétique constitue le traitement de référence de l'épisode hémorragique mais aussi de la prévention des récides. L'intérêt du TIPS dans cette situation n'est pas démontré. L'objectif de ce travail était de comparer TIPS préemptif (p-TIPS) vs. encollage associé aux bêtabloquants non cardio-sélectifs (BBNS) lors d'une rupture de varice gastrique.

Matériel et Méthodes

Les patients présentant une rupture de varice gastrique (hors varices œsogastriques (GOV) de type 1) et initialement traités par encollage, étaient randomisés pour recevoir un TIPS couvert (<72h) ou pour poursuivre encollage + BBNS. L'objectif principal était de comparer la survie sans récide hémorragique (SSRH) à un an. Les objectifs secondaires étaient : la mortalité toutes causes à J42 et 365 ; le taux de récide hémorragique à J42 et 365 ; les jours cumulés d'hospitalisations au cours du suivi. L'analyse du critère de jugement principal reposait sur l'estimation des survies selon la méthode de Kaplan Meier avec comparaison par le test du log-rank. Les risques relatifs de SSRH ont été calculés à l'aide d'un modèle de Cox. Le risque de récide hémorragique après prise en compte du risque compétitif de décès a été étudié à l'aide du modèle de Fine & Gray.

Résultats

Cent un patients cirrhotiques (90% alcoolique, 80% H, âge médian 59 ans [IQR 53–65], 84% Child-Pugh B/C, MELD médian 14 [IQR 13–17], 3% CHC) étaient inclus. Les GOV2 étaient les plus fréquentes (58%) suivies par les IGV1 (48%) ; elles étaient associées à des varices œsophagiennes dans 55% des cas (ligatures associées à l'encollage chez 17% des patients). Une complication de l'encollage initial était observée dans 20% des procédures (11% saignement per procédure, 8% migration de colle). Après l'encollage initial, 47 patients ont reçu un p-TIPS et 54 ont poursuivi encollage + BBNS. La SSRH à 1 an des groupes

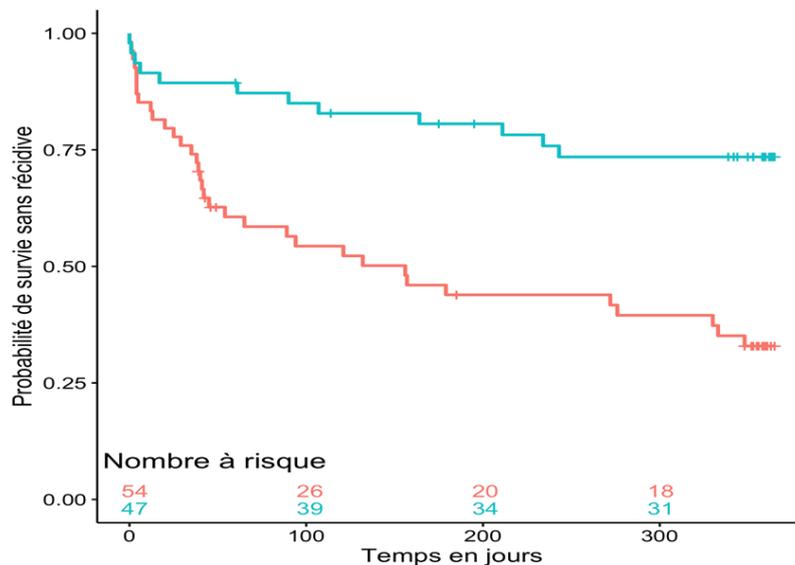


Communications Orales AFEF 2024

encollage et TIPS étaient respectivement de 33% (IC95%:22%-49%) vs. 73% (IC95%:62%-88%) (HR 0,29, IC95%:0,15-0,56 ; $p < 0.001$). L'incidence cumulée de la récurrence hémorragique était beaucoup plus faible dans le bras p-TIPS à J42 (HR 0,25, IC95%: 0,08-0,75 ; $p = 0,014$) et J365 (HR 0,20, IC95%: 0,08-0,49 ; $p < 0,001$). Les taux de survie dans le groupe P-TIPS à J42 (98% vs. 94%) et 1 an (85% vs. 80%) n'étaient pas significativement différents entre les groupes mais parmi les 17 patients (31%) du groupe encollage qui ont nécessité un TIPS en «sauvetage» pour une récurrence hémorragique, un seul est décédé. Le nombre de jours d'hospitalisation médian était de 15 dans le bras p-TIPS (10-32) contre 22 dans le bras encollage (IQR 14-37, $p = 0.10$).

Conclusion

Le TIPS préemptif multiplie par 3 la survie sans récurrence hémorragique à 1 an et devrait devenir le nouveau standard de la rupture de varice gastrique.



Survie sans récurrence hémorragique à 1 an

Survie sans récurrence hémorragique à 1 an

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_35

Intérêt de la rifaximine chez les patients cirrhotiques avec ascite en prophylaxie primaire : un essai randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle, multicentrique

Thierry Thevenot¹; Laure Elkrief²; Christophe Bureau³; Edouard Bardou-Jacquet⁴; Isabelle Rosa⁵; Nguyen-Khac Eric⁶; Oberti Frédéric⁷; Pitta Anais⁸; Mallet Maxime⁹; Fanny Lebosse¹⁰; Alexandre Louvet¹¹; Lucy Meunier¹²; Pierre Nahon¹³; Ollivier-Hourmand Isabelle¹⁴; Rodolphe Anty¹⁵; Claire Francoz¹⁶; Ghassan Riachi¹⁷; Meunier Alexandre¹; Tio Gregory¹; Muller Allison¹; Curé-Martin Audace¹; Ladeira Ruben¹; Hocquet Didier¹; Di Martino Vincent¹; Delphine Weil Verhoeven¹; Desmarests Maxime¹
¹ Besançon; ² Chambray-lès-Tours; ³ Toulouse; ⁴ Rennes; ⁵ Créteil; ⁶ Amiens; ⁷ Angers; ⁸ Reims; ⁹ Hôpital Pitié-Salpêtrière; ¹⁰ Lyon; ¹¹ Lille; ¹² Montpellier; ¹³ Bondy; ¹⁴ Caen; ¹⁵ Nice; ¹⁶ Clichy; ¹⁷ Rouen

Introduction

L'antibioprophylaxie au cours de la cirrhose est surtout indiquée après une première infection d'ascite (ILA) et en cas d'hémorragie digestive. L'intérêt de l'antibioprophylaxie primaire par la norfloxacine pour prévenir l'ILA reste discuté, et comporte un risque d'émergence de bactéries résistantes aux quinolones. Nous présentons ici les résultats préliminaires de l'étude ProPILA-Rifax (database gelée le 25/04/24), essai de phase 3 évaluant la rifaximine (RFX) en prophylaxie primaire de l'ILA sur la survie à 12 mois (NCT03069131).

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, mené dans 17 centres, chez des patients cirrhotiques sévères [1] présentant une ascite de grade 2 ou 3 avec un taux de protides dans l'ascite < 15 g/L. Les patients ont été randomisés 1:1 pour recevoir de la RFX 550 mg x 2/j ou un placebo (PBO) pendant 12 mois. Le critère d'évaluation principal était la survie sans transplantation (SST) à 12 mois. Les critères d'évaluation secondaires étaient la SST à 3 et 6 mois, l'incidence des complications de la cirrhose et la sécurité de la rifaximine.

Résultats

Entre mars 2018 et juin 2022, 1957 patients cirrhotiques avec ascite ont été dépistés et 159 ont été randomisés dans les bras PBO (n = 84) ou RFX (n = 75). Les caractéristiques initiales des patients étaient bien équilibrées entre les groupes RFX/PBO: âge moyen (DS) 59,8 (10) ans / 59,8 (10) ans, homme 69,4% / 77,5%, alcool 72,2% / 71,3%, score MELD moyen (DS) 16,9 (4) / 16,9 (3,9). Au total, 31 / 27 patients sont décédés et 8 / 7 ont été transplantés dans les groupes RFX/PBO. La SST à 12 mois était comparable dans les deux groupes (RFX / PBO: 58 % / 64,9 %). La SST à 3 et 6 mois était respectivement de 82,2 % / 74,7 % et de 75 % / 68,4 % dans les groupes RFX / PBO. L'incidence du syndrome hépatorénal, de l'encéphalopathie hépatique et de l'hémorragie digestive n'était pas significativement différente. Le nombre de patients présentant des événements indésirables (EI) (RFX/PBO: 68 [90,7 %] / 79 [94,1 %]) était similaire entre les groupes. Le nombre d'EI graves liés au traitement était de 1 (PBO: rash érythémateux) et 2 (RFX: rash érythémateux et décès inattendu à domicile).



Communications Orales AFEF 2024

Conclusion

Dans cet essai de phase 3, la tolérance de la rifaximine était bonne mais n'a pas permis d'améliorer 1) la survie sans transplantation à 12 mois, et 2) l'incidence des complications de la cirrhose dans cette population très sélectionnée.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

[1] Fernández J, et al. Gastroenterology 2007;133:818-24.
Franck Leroux (Data manager) et Laboratoire Alfasigma



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_36

Développement d'un outil de traitement du signal de parole dans le diagnostic de l'encéphalopathie hépatique minime chez les patients atteints de maladie chronique du foie et/ou de shunts porto-systémiques

Apolline Leproux* ^{1, 1}; Lyès Kheloufi ¹; Kishanthan Kingston ¹; Philippe Sultanik ^{1, 1};
Sarah Mouri ^{1, 1}; Charlotte Bouzbib ^{1, 1}; Marika Rudler ^{1, 1}; Jean-Luc Zarader ¹;
Mohamed Chetouani ¹; Nicolas Weiss ^{1, 1}; Dominique Thabut ^{1, 1, 1}
¹ Paris

Introduction

L'encéphalopathie hépatique minime (EHM) désigne l'ensemble des troubles neuropsychologiques infra-cliniques liés à une atteinte du foie et/ou des shunts porto-systémiques. Son diagnostic repose sur des examens cliniques et paracliniques peu accessibles en routine. Sous-diagnostiquée, l'Ehm altère la qualité de vie et le pronostic, alors qu'il existe des traitements efficaces. L'objectif de cette étude était de développer un outil de dépistage simple de l'Ehm via l'analyse automatisée du signal de la parole.

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une cohorte de patients évalués entre mars 2022 et juin 2023 par le groupe d'étude BLIPS Brain Liver Pitié-Salpêtrière. Cet hôpital de jour (évaluation neurologique, neuropsychologique, hépatologique, ammoniémie, électroencéphalogramme, IRM avec spectroscopie) permet de déterminer la présence d'une EHM (modèle à deux classes), plus ou moins associée à un ou des facteurs d'agression cérébrale (FAC) (modèle à quatre classes). Pour chaque patient, nous avons recueilli deux enregistrements (test d'énumération des animaux, tâche de lecture) afin d'en extraire 63 caractéristiques rythmiques, prosodiques et acoustiques. Trois algorithmes d'apprentissage automatique ont été développés : Support Vector Machine (SVM), Random Forest (RF), Gradient Boosting (GB).

Résultats

L'étude a inclus 28 patients : 64% étaient des hommes, l'âge médian était de 59 ans, 61% étaient porteur d'une cirrhose, Child B pour 65% d'entre eux. Dans le modèle à deux classes, à l'issue du comité d'adjudication du BLIPS, 46% des patients avaient un diagnostic d'Ehm. Dans le modèle à quatre classes, 14 % des patients avaient une Ehm seule, 32% une Ehm avec FAC, 32 % un ou plusieurs FAC sans Ehm et 22% sans Ehm ni FAC. Le SVM a obtenu des résultats nettement supérieurs à ceux du GB et du RF. En n'utilisant que des caractéristiques basées sur le rythme, notre classifieur SVM a correctement classé 18 patients sur 28 (taux de précision de 64,3%) dans chacun des deux modèles. Cependant, en combinant les 20 meilleures caractéristiques rythmiques, prosodiques et acoustiques, il a obtenu un taux de précision de 96,4 % pour le modèle à deux classes, et de 89,3% pour le modèle à quatre classes.

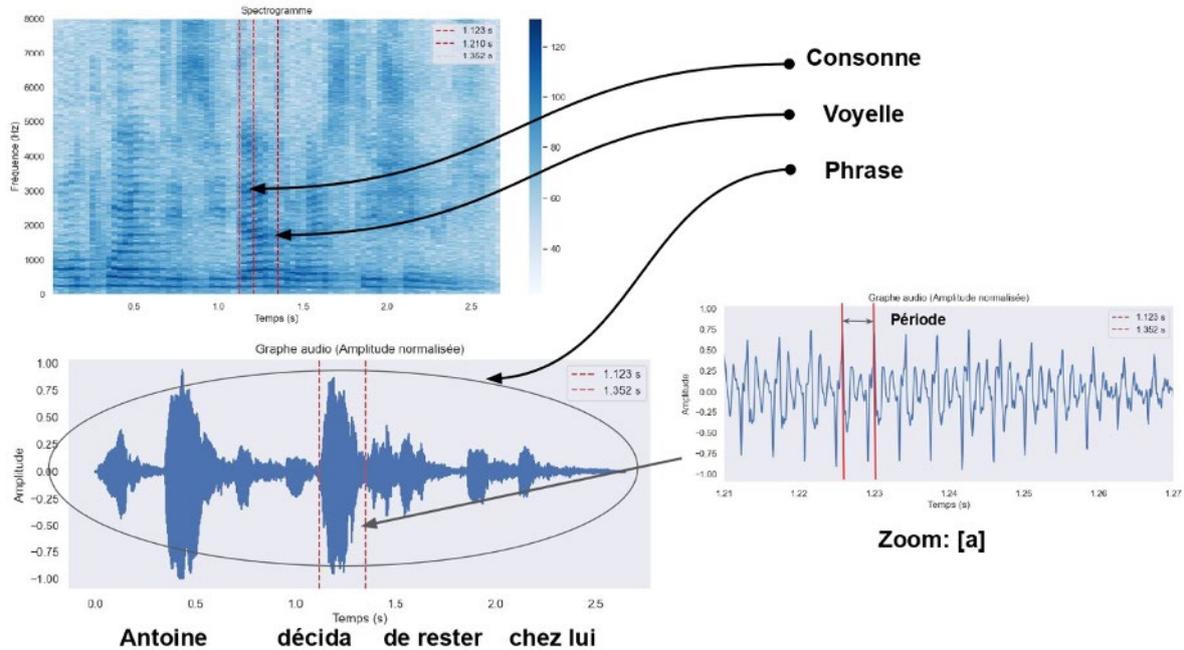
Conclusion

L'analyse automatisée du signal de parole pourrait devenir un outil de dépistage simple, fiable, rapide, utilisable en consultation, peu onéreux de l'Ehm.



Communications Orales AFEF 2024

Des études de plus grande envergure incluant une cohorte de validation restent à mener pour confirmer ces résultats.



Décomposition du signal de parole en temps et en fréquence

En haut à gauche, le spectrogramme constitue la représentation énergétique du son associé à la phrase « Antoine décida de rester chez lui » en fonction du temps en abscisse et de la fréquence en ordonnée. A l'échelle de la phrase, le graphe audio en bas à gauche représente l'amplitude du son en fonction du temps. A l'échelle microscopique, en zoomant sur la voyelle « a » de « décida », on distingue un signal périodique, en bas à droite.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_37

La pose de TIPS préemptif améliore le pronostic à court terme chez des patients à haut risque atteints de cirrhose, d'hémorragie par rupture de varices et d'hépatite alcoolique sévère

Marika Rudler* ¹; Hernandez-Gea Virginia ²; Hélène Larrue ³; Charlotte Bouzbib ¹; Bogdan Procopet ⁴; Anna Baiges ²; Fanny Turrón ²; Christophe Bureau ³; Candido Villanueva ²; Sarah Mouri ¹; Agustin Albillos ⁵; Lise Lott Gluud ⁶; Maria Guardascione ⁷; Michael Praktijn ⁸; Meritxell Ventura ⁹; Helena Masnou ²; Wim Laleman ¹⁰; Mattias Mandorfer ¹¹; Lukas Hartl ¹¹; Edilmar Tapias ²; Alvaro Giraldez ¹²; Alexander Zipprich ¹³; Nuria Canete ¹⁴; Olivier Deckmyn ¹; Juan Carlos Garcia-Pagan ¹⁴; Dominique Thabut ¹

¹ Paris; ² Barcelone; ³ Toulouse; ⁴ Cluj-Napoca; ⁵ Madrid; ⁶ Hvidovre; ⁷ Naples; ⁸ Münster; ⁹ Vallhebron; ¹⁰ Leuven; ¹¹ Vienne; ¹² Seville; ¹³ Dussel; ¹⁴ Barcelona

Introduction

L'intérêt du TIPS préemptif (pTIPS) chez des patients (pts) ayant une rupture de varices oesophagiennes (RVO) à haut risque de récurrence et une hépatite alcoolique sévère (HAS) n'est pas connu. Notre objectif était de comparer le pronostic de pts avec HA sévère chez des pts Child B avec saignement actif ou Child C10-13, traités par pTIPS ou par ligatures et bêta-bloquants non-cardio sélectifs (endo+BBNCS).

Matériel et Méthodes

Méthodes: Les pts ont été screenés dans 4 cohortes: 1 cohorte observationnelle multicentrique européenne de pts avec RVO traités par pTIPS ou endo+BBNCS ; la cohorte EuroTIPS incluant des pts consécutifs traités par TIPS ; et deux provenant d'un centre tertiaire français. Critères d'inclusion: RVO ; pts à haut risque; cirrhose liée à l'alcool; pas d'abstinence ; probable HAS (ictère récent, MELD >20, ALT<500). Critères d'exclusion: autre cause de maladie du foie et absence de lésion d'HA à la biopsie hépatique (PBH) lorsqu'elle était réalisée. Le critère principal de jugement était la survie à 6 semaines. Les critères secondaires de jugement étaient : décompensation ultérieure, récurrence hémorragique, ascite, encéphalopathie hépatique (EH) à 6 semaines.

Résultats

Résultats: 142 pts ont été inclus, 47 dans le groupe pTIPS et 95 dans le groupe Endo+BBNCS. Les caractéristiques des pts à l'inclusion étaient similaires (âge 53 ans, sexe masculin 84%, Child B/C dans 12/88% des cas, MELD 23,4, hémoglobine 8,1 g/dL). 75/142 (53%) pts avaient HA à la PBH, et 67/142 (47%) avaient une probable HA. Des corticoïdes ont été administrés chez 55% des pts dans le groupe pTIPS et 46% dans le groupe Endo+BBNCS (p=0,3). Chez ces pts traités, le score de Lille était similaire dans les 2 groupes (0,35 vs 0,44, p=0,9). La survie à 6 semaines était de 86% dans le groupe pTIPS vs 70% dans le groupe Endo+BBNCS (p=0,3). La récurrence hémorragique (3 vs 19%, p=0,028) et la survenue d'une ascite (2 vs 30%, p<0,001) était significativement plus basses dans le groupe pTIPS par rapport au groupe Endo+BBNCS, respectivement. L'EH était similaire. En considérant la décompensation ultérieure, le décès et la transplantation hépatique en risque compétitif, le traitement par pTIPS était associé à une baisse significative des événements (-14% [7,9-22%], p=0,011).



Communications Orales AFEF 2024

Conclusion

La pose de pTIPS est associée à un meilleur pronostic que le traitement par Endo+BBNCS chez des pts avec RVO à haut risque de récurrence avec HA sévère. La PBH lorsque l'HA est suspectée, tout comme la pose d'un pTIPS, devraient être systématiquement proposés.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_38

Amélioration de la mortalité chez les patients atteints de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire avec des différences majeures entre les étiologies : une étude nationale sur 10 ans

Claire Delacôte* ¹; Xavier Lenne ¹; Alexandre Louvet ¹; Line Carolle Ntandja Wandji ¹;
Amélie Bruandet ¹; Sylvie Deuffic-Burban ²; Philippe Mathurin ¹
¹ Lille; ² Paris

Introduction

Les modifications des facteurs étiologiques d'hépatopathie chronique (augmentation du syndrome métabolique (SM), baisse de la consommation per capital d'alcool, disponibilité des agents antiviraux directs) justifient d'étudier l'évolution de la mortalité chez les patients atteints de cirrhose et/ou de carcinome hépatocellulaire (CHC).

Matériel et Méthodes

Les données des patients hospitalisés entre 2012 et 2021 avec ≥ 1 code CIM-10 de cirrhose et/ou de CHC ont été extraites du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information. Pour s'affranchir du sur ou sous diagnostic en 2012, les analyses ont été réalisées sur la période 2013-2021. Les décès globaux et hépatiques (liés au CHC ou à l'insuffisance hépatocellulaire (IHC)), les taux de mortalité (standardisés sur l'âge, pour 100 000), l'âge au décès et les années de vie perdues (AVP) ont été évalués selon l'étiologie (virale [VIR], liée à l'alcool [ALC], liée au SM, auto-immune, génétique, autre). Les résultats se concentreront sur les 3 étiologies majeures (VIR, ALC, SM).

Résultats

Le décès est survenu chez 149 539 / 380 789 patients cirrhotiques/CHC (91,5% liés à VIR, ALC et SM). Indépendamment de l'étiologie, 2/3 des décès étaient liés au foie. Les décès hépatiques étaient principalement liés au CHC pour VIR (57,9%) et SM (58,5%), et liés à l'IHC pour ALC (65,8%). Pour VIR, la présence d'un trouble de l'usage d'alcool (TUA) augmentait la proportion de décès liés à l'IHC à 53,2% (vs. 36,6% sans TUA, $p=0,02$).

Entre 2013 et 2021, les taux de mortalité globale et hépatique ont diminué pour VIR (de 3,0 à 2,5, $p=0,01$ et de 2,4 à 1,6, $p<0,01$) et augmenté pour SM (de 2,5 à 3,8, $p<0,01$ et de 1,9 à 2,3, $p=0,02$) (Fig A/B). Pour ALC, alors que le taux de mortalité globale était stable (de 17,1 à 18,1, $p=0,11$), le taux de mortalité hépatique diminuait (de 11,9 à 11,0, $p=0,01$) (Fig A/B). Néanmoins, ALC reste le principal contributeur du taux de mortalité hépatique (~67%). SM est devenu la 2ème cause (de 10,9% à 14,1%, $p=0,03$) et VIR a diminué (de 13,6% à 9,7%, $p<0,01$). Des tendances similaires sont observées pour les taux de mortalité globale.

L'âge au décès est passé de 62,4 à 66,1 ans ($p<0,01$) pour VIR et de 65,5 à 67,8 ans ($p<0,01$) pour ALC, mais est resté stable (~75 ans, $p=0,06$) pour SM (Fig C). Pour VIR, un TUA diminue l'âge au décès (58,4 vs. 68,1, $p<0,01$). Le nombre total d'AVP était de 2 034 174 (ALC 71,0%, VIR 13,8%, SM 7,5%). Le nombre d'AVP par individu est environ deux fois plus élevé pour VIR (16,8 ans) et ALC (14,3 ans) que pour SM (7,9 ans).

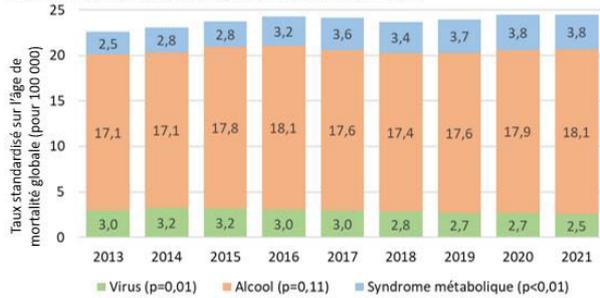


Communications Orales AFEF 2024

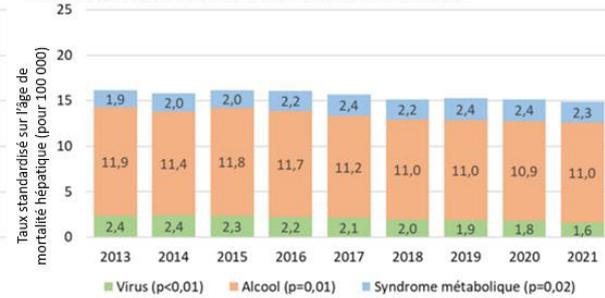
Conclusion

Les décès sont principalement dus à une IHC pour ALC et à un CHC pour VIR et SM. Les progrès thérapeutiques et la prise en charge plus précoce des patients peuvent expliquer la diminution de la mortalité hépatique. En particulier, l'introduction des agents antiviraux directs a permis de diminuer de 33% la mortalité hépatique liée aux virus. Le nombre d'années de vie perdues par individu reste élevé pour ALC et VIR.

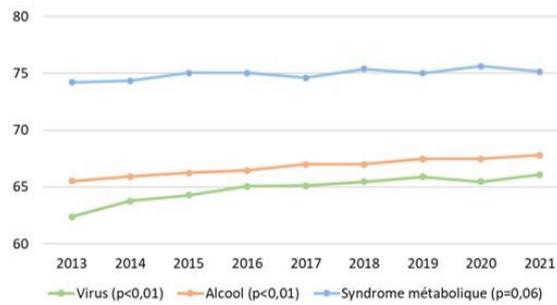
A) Taux standardisé sur l'âge de mortalité globale



B) Taux standardisé sur l'âge de mortalité hépatique



C) Âge au décès



Taux standardisés sur l'âge de mortalité globale (A) et hépatique (B). Âge au décès (C)

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_39

Développement de nouveaux modèles 3D pour la compréhension et le traitement du carcinome hépatocellulaire activé pour la β -caténine

Vanessa Bou Malham* ¹; Fanny LEANDRE ¹; Akila Hamimi ¹; Isabelle Lagoutte ¹;
Angélique Gougelet ¹; Sabine Colnot ¹; Christèle DESBOIS-MOUTHON ¹
¹ Paris

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif du foie le plus fréquent. Les mutations du gène *CTNNB1*, qui code pour la β -caténine, jouent un rôle driver dans la carcinogenèse hépatique. À ce jour, il n'existe pas de traitement ciblant les voies de signalisation dérégulées en cas d'activation de la β -caténine. Dans cette étude, nous cherchons à développer de nouveaux modèles *in vitro* pour l'étude de la signalisation β -caténine et le test de nouvelles drogues.

Patients et Méthodes

Les hépatocytes et les cellules non parenchymateuses (CNP) ont été isolés par perfusion hépatique de huit souris *Apc Δ Hep* (ayant activé la voie β -caténine dans tous les hépatocytes après injection d'une forte dose de tamoxifène aux souris *Apclox/lox/CreERT2*). Les tumeurs de CHC ont été obtenues à partir de six souris *Apclox/lox* injectées avec un adénovirus exprimant la Cre recombinase. Un fragment de chaque tumeur a été dissocié par digestion enzymatique. Trois modes de culture ont été comparés : Une culture bidimensionnelle (2D) sur collagène de type 1, une culture tridimensionnelle (3D) statique sur plaque « repellent » et une culture 3D dynamique utilisant un bioréacteur rotatif (ClinoStar, CelVivo) qui maintient les cellules en suspension, et favorise les échanges de gaz et de nutriments.

Résultats

La culture 2D d'hépatocytes ne permet pas le maintien de l'activation de la signalisation de la β -caténine objectivée par l'expression de la glutamine synthétase au-delà de 24-48h. Après 8 jours de culture dans le Clinostar, les hépatocytes *ApcKO* associés ou non aux CNP ainsi que les cellules tumorales forment respectivement de nombreux sphéroïdes et tumoroides présentant une uniformité de taille et exprimant la GS à un niveau élevé, comparable pour les sphéroïdes à celui des hépatocytes fraîchement isolés. L'analyse histologique des sphéroïdes/tumoroides révèle une organisation structurale comparable à celle du tissu d'origine. Les sphéroïdes/tumoroides expriment des marqueurs de cellules immunitaires (F4/80, CD45) et endothéliales (CD146) montrant la capacité de ce protocole à maintenir la survie de plusieurs types cellulaires. Ces structures sont également prolifératives (Ki67) et présentent une bonne viabilité (caspase-3 clivée). *A contrario*, la culture 3D statique des hépatocytes \pm CNP est associée à une moindre prolifération et à une mort cellulaire au coeur des structures

Conclusion

La culture 3D dynamique des hépatocytes et des tumeurs activés pour la voie β -caténine semble être prometteuse pour disposer de nouveaux modèles pertinents *in vitro* et pré-cliniques et pourra réduire l'utilisation d'animaux dans le respect de la règle des 3R.



Communications Orales AFEF 2024

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_40

La protéase nexine 1 inhibe la fibrinolyse dans la cirrhose

Alix Riescher-Tuczkiwicz* ¹; Marie-Christine Bouton ¹; Emmanuelle De Raucourt ¹;
Véronique Arocas ¹; Stéphane Loyau ¹; Yacine Boulaftali ¹; Pierre-Emmanuel Rautou ^{1,1}
¹ Paris

Introduction

La cirrhose est associée à des modifications complexes de l'hémostase. La protéase nexine 1 (PN-1) est une serpine tissulaire principalement exprimée par les plaquettes et qui inhibe à la fois la coagulation (inhibiteur de la thrombine) et la fibrinolyse (inhibiteur du tPA et du plasminogène). Son rôle dans la cirrhose n'a jamais été étudié. L'objectif de cette étude était d'évaluer le rôle de la PN-1 dans l'hémostase des patients atteints de cirrhose.

Patients et Méthodes

Nous avons réalisé, chez des patients atteints de cirrhose stable Child-Pugh B/C ou des témoins sains, une thromboélastométrie rotative (ROTEM) et un test de génération de thrombine (TGT) sur du plasma riche en plaquettes en présence, ou pas, d'un anticorps neutralisant l'activité de la PN-1 (100µg/mL). La concentration plaquettaire des témoins sains dans le plasma a été ajustée à celles des patients atteints de cirrhose. Le ROTEM a été réalisé sans ou avec l'ajout de tPA (Tissue Plasminogen Activator, 75ng/mL) pour induire une fibrinolyse. Le test de génération de thrombine a été réalisé avec et sans thrombomoduline (2nM).

Résultats

Un ROTEM et un TGT ont été effectués chez 7 et 6 patients atteints de cirrhose stable, Child B/C et témoins sains, respectivement. En ROTEM, l'âge médian des patients était de 53 ans (IQR 35-65) et la cause principale de cirrhose était une consommation excessive de boissons alcoolisées (n = 5 (71%)). En ROTEM, l'inhibition de la PN-1 était associée, chez les patients atteints de cirrhose à une réduction plus importante de la fermeté maximale du caillot (-21% (IQR -35 à -20) vs. -13% (IQR -14- -9), p = 0,0006), à une lyse du caillot à 30 minutes plus importante (-22% (IQR -30 à -14) vs. -8% (-9 à -5), p = 0,0006) et à un début de lyse du caillot plus précoce avec le tPA (-217% (IQR-232 à -85) vs. -25% (IQR -35 à -18), p = 0,0023)(Fig. 1). En TGT, l'âge médian des patients était de 55 ans (IQR 46-64) et la cause principale de cirrhose était une consommation excessive de boissons alcoolisées (n = 5 (83%)). En TGT, l'inhibition de la PN-1 en l'absence de thrombomoduline n'était pas associée à une différence d'effet entre les deux groupes sur les paramètres du pic (37% (IQR 23 à 47) vs. 28% (IQR 28 à 38), p = 0,24), de la vélocité (53% (IQR 33 à 75) vs. 41% (IQR 34 à 63) p = 0,49) et du potentiel endogène de thrombine (0,7% (-1,8 à 4,3) vs 0,2% (-2,4 à 2,5), p = 0,82). Les mêmes résultats étaient observés en présence de thrombomoduline.

Conclusion

Nos résultats montrent que la PN-1 est un acteur clé de la fibrinolyse dans la cirrhose, jusque-là méconnu : la PN-1 endogène limite l'hyperfibrinolyse associée à la cirrhose. En



Communications Orales AFEF 2024

revanche, la PN-1 ne joue pas de rôle significatif dans la régulation de la coagulation dans la cirrhose.

Figure 1

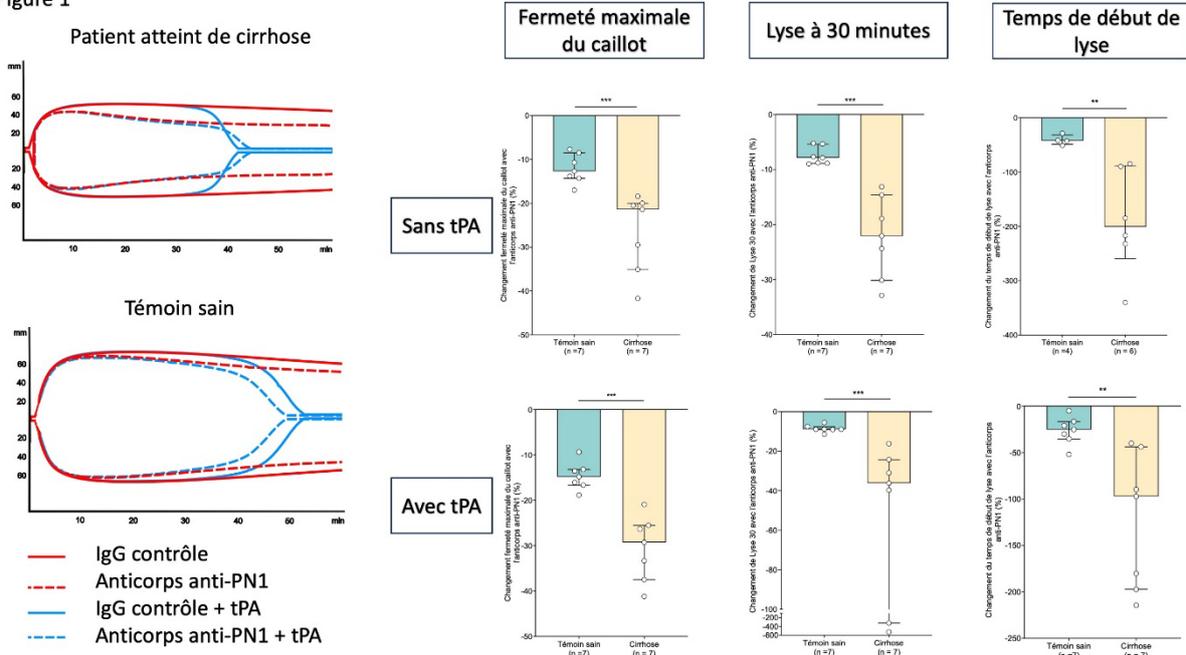


Figure 1 - Effet de l'inhibition de la protéase nexine 1 sur les paramètres de la thromboélastométrie rotationnelle

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_41

Description de l'hétérogénéité intratumorale de l'hépatocarcinome à l'aide de l'histologie spectrale infrarouge par transformée de Fourier

ELIA GIGANTE*¹; Laura Christina Pena Cuellar¹; Valerie Untereiner¹; Aurélie Beaufrère^{2,3}; Valérie PARADIS^{3,2}; Cazier Hélène^{2,3}; Roselyne Garnotel¹; Gérard Thiéfin; Ganesh Dhruvananda Sockalingum¹
¹ Reims; ² Clichy; ³ Paris

Introduction

Les deux principales formes de cancer primitif hépatique sont le carcinome hépatocellulaire (CHC) et le cholangiocarcinome (CCA). L'hépatocarcinome combiné (cHCC-CCA) est une tumeur mixte représentant 2 à 5 % des cancers primitifs hépatiques. Le diagnostic nécessite une analyse anatomopathologique. L'histologie spectrale infrarouge offre une méthode prometteuse pour analyser ces tumeurs hétérogènes de manière non destructive et sans marquage.

Patients et Méthodes

L'étude a été réalisée sur des coupes histologiques obtenues à partir de spécimens chirurgicaux de cinq patients atteints de cHCC-CCA. Les tumeurs ont été fixées dans du formol et incluses dans de la paraffine. Trois coupes sériées de 5 µm d'épaisseur ont été découpées à l'aide d'un microtome : deux coupes ont été placées sur des lames de verre et utilisées pour le diagnostic de routine (coloration H&E, servant de référence) et l'immunohistochimie, respectivement ; une coupe a été placée sur une fenêtre en fluorure de calcium et utilisée pour l'imagerie infrarouge. L'analyse des données produites par l'histologie spectrale a été réalisée à l'aide d'un K-means clustering.

Résultats

Les résultats préliminaires de l'imagerie infrarouge montrent clairement qu'il est possible de détailler les principaux composants tumoraux de ce type de tumeur en accord avec les données de l'histologie conventionnelle et de l'immunohistochimie. De plus, la segmentation spectrale non supervisée a permis d'identifier différents contingents tumoraux selon leur cellularité et l'abondance du stroma fibreux. Enfin, la détection de zones microscopiques de cellules tumorales, difficiles à identifier avec les techniques d'analyse pathologique conventionnelles, a été réalisable. La figure ci-dessous montre les résultats obtenus à partir d'une lame présentant les caractéristiques d'une tumeur mixte cHCC-CCA. L'histologie spectrale avec la méthode de classification K-means a permis de mettre en évidence des régions tissulaires spécifiques distinctives des deux types de tumeurs. De plus, cette technique a permis de délimiter plus précisément de petites zones de cellules tumorales difficiles à visualiser par l'histologie conventionnelle. Enfin, une bonne corrélation entre l'histologie spectrale et l'immunomarquage par Glypican 3 et CK7 a été obtenue.

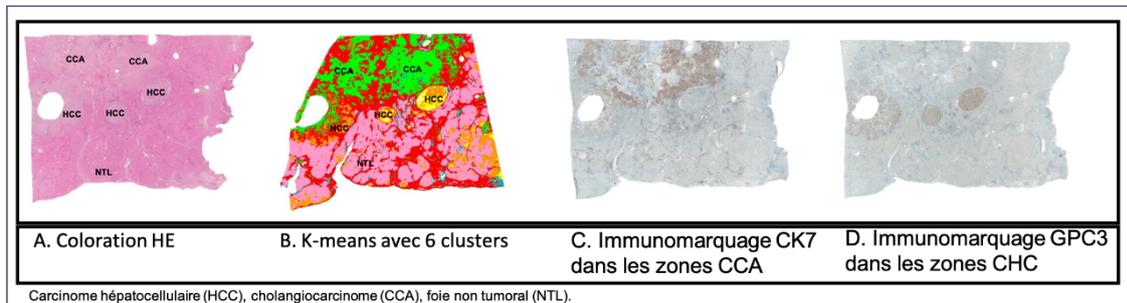
Conclusion

L'histologie spectrale, à l'aide du regroupement K-means, a permis de différencier les régions CCA et CHC au sein des cHCC-CCA et de détecter des zones microscopiques de cellules tumorales difficiles à identifier à l'aide des techniques d'analyse pathologique



Communications Orales AFEF 2024

conventionnelles. L'histologie spectrale infrarouge semble donc être une approche prometteuse, non destructive et sans marquage pour l'étude des tumeurs hépatiques hautement hétérogènes.



Comparaison de la spectroscopie avec l'HE, l'immunohistochimie CK7 et GPC3

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

Références

Gigante E et al. JHEP Reports. 2021;3(1):100174

Nous remercions Nathalie Colnot du CHU Beaujon, APHP, Paris, pour son aide. Les auteurs remercient également l'URCATEch, la plateforme PICT-IBiSA pour les équipements instrumentaux.



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_42

La signalisation cGAS-STING dans le carcinome hépatocellulaire : nouveau biomarqueur prédictif dans la progression de la maladie

Irene Portolés Plaza* ¹; Maëlle Cadiou ¹; Joana Araujo ¹; Jing Fang ¹; Long Pan ¹; Galy Faroux Isabelle ¹; Pierre Midrouillet ¹; Christelle Kaboré ²; Jessica Zucman-Rossi ¹; Jean-Pierre Couty ¹; Séverine Morizur ²; Chantal Desdouets ¹
¹, Paris; ² Par

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer du foie primaire le plus fréquent et il ne dispose d'aucune thérapie efficace. La signalisation cGAS-STING a été étudiée dans le contrôle de l'immunité innée de différentes maladies du foie, mais son rôle dans le CHC reste peu défini. Ici, nous avons exploré le potentiel d'une signature STING en tant que biomarqueur de la progression du CHC chez l'homme, et nous avons utilisé un modèle murin de CHC pour définir les mécanismes par lesquels la voie STING régule cette pathologie.

Patients et Méthodes

Une cohorte de patients atteints de CHC a été sélectionnée (LICA-FR, N=222) et classée selon deux groupes en fonction des signatures élevée ou faible de la voie cGAS-STING. Nous avons utilisé un modèle murin présentant une perte d'expression de STING (STING^{-/-}; souris STING-Goldenticket; souris Contrôle C57Bl6J), dans lequel le CHC a été induit par injection hydrodynamique dans la veine caudale (HTVi; surexpression de MYC et de CTNNB1). La croissance tumorale a été suivie par échographie et les processus tumoraux ont été étudiés par différentes analyses cellulaires, moléculaires et transcriptomiques. Nous avons analysé le profil des infiltrats immunitaires par cytométrie de flux.

Résultats

Des analyses Kaplan-Meier de la cohorte LICA-FR révèlent que les patients CHC avec une signature cGAS-STING élevée ont une meilleure survie globale et présentent une corrélation positive avec une inflammation lymphocytaire et la présence de structures lymphoïdes tertiaires. Dans notre modèle murin de CHC, la délétion de STING a un impact sur : **(1)** l'incidence des tumeurs 3 semaines après HTVi (25% STING^{-/-} vs 0% CTR); **(2)** la survie médiane : 36 jours chez les STING^{-/-} vs 52 jours chez les CTR; **(3)** la taille des tumeurs 4 semaines après HTVi (7.3 ± 1.352 mm STING^{-/-} vs 4.3 ± 0.2883 mm CTR) **(4)** la prolifération des hépatocytes dans les tissus paranéoplasiques (80 ± 3.60 % de prolifération chez les STING^{-/-} vs 25 ± 7.29 % chez les CTR). Les analyses transcriptomiques révèlent que les tumeurs hépatiques des souris STING^{-/-} présentent une diminution de l'expression de gènes impliqués dans la réponse IFN α et de la voie du complément, et une augmentation de l'expression de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN et de la signalisation ATM. La cytométrie spectrale révèle un remodelage du microenvironnement immunitaire des tumeurs hépatiques STING^{-/-} par rapport au contrôle, caractérisé par une augmentation des neutrophiles et une modulation des populations de cellules de Kupffer (KC).



Communications Orales AFEF 2024

Conclusion

Nos résultats démontrent qu'une signature cGAS-STING pourrait être utilisée comme biomarqueur de la progression du CHC humain. Nous montrons que la délétion de STING dans un modèle préclinique de CHC accélère le développement tumoral avec une survie plus faible et remodèle le microenvironnement immunitaire, suggérant que la voie cGAS-STING pourrait représenter une cible thérapeutique prometteuse dans la prise en charge du CHC.

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_43

Les fibroblastes Gli1+ produisent la fibrose portale et maintiennent la réaction ductulaire dans le foie pathologique

Mariana Raposo ¹; Haquima El Mourabit ; Mirko Minini ¹; Romain Morichon ¹;
Laura Fouassier ¹; Dominique Wendum ¹; Saad Mario Jose Abdalla ²; Andos Andrey Dos ²;
Jérémy Gautheron ¹; Nicolas Chignard ¹; Chantal Housset ; Axelle Cadoret ;
Sara Lemoine* ¹
¹ Paris; ² Sao Paol

Introduction

La fibrose résulte de la production de matrice extracellulaire par les myofibroblastes, qui naissent de l'activation de cellules mésenchymateuses. Gli1, un facteur de transcription de la voie de signalisation Hedgehog, est un marqueur de cellules mésenchymateuses souches et souches-like dans plusieurs organes, dont le foie. Le but de notre étude était d'identifier les cellules Gli1+ dans le foie normal et de déterminer leur contribution à la réparation tissulaire dans différents modèles de maladies du foie.

Patients et Méthodes

Tout d'abord, nous avons utilisé la technique de séquençage ARN sur cellule unique pour analyser les cellules Gli1+ dans le foie normal. Nous avons ensuite réalisé un traçage génétique des cellules Gli1+ dans le foie normal et dans des modèles de maladies biliaires (DDC et BDL) et de MASH. Nous avons réalisé une déplétion génétique des cellules Gli1+ dans les modèles de fibrose biliaire. Les interactions cellulaires ont été évaluées en culture cellulaire et lors de la formation d'organoïdes.

Résultats

Dans le foie normal, Gli1+ marque principalement une sous-population (~12%) de fibroblastes portaux, caractérisés par leur localisation proche des cholangiocytes et l'expression de gènes relatifs à la matrice extracellulaire, selon l'analyse Gene Ontology. A la fois dans les modèles biliaires et dans le modèle de MASH, les fibroblastes portaux Gli1+ s'activaient et proliféraient dans les zones de fibrogenèse, notamment autour des canaux biliaires. Leur prolifération était plus intense dans les modèles biliaires et était stimulée par les facteurs sécrétés par les cholangiocytes *in vitro*. La formation d'organoïdes par les cholangiocytes était augmentée par la co-culture avec les fibroblastes portaux Gli1+. Une semaine après le début de la maladie biliaire induite par DDC ou BDL, la déplétion génétique des cellules Gli1+ entraînait une diminution significative de la fibrose hépatique et de la réaction ductulaire, malgré la persistance des lésions de cholestase.

Conclusion

Gli1 marque une sous-population de fibroblastes portaux, immédiatement en contact avec les cholangiocytes, qui favorisent la fibrose biliaire et la réaction ductulaire dans des modèles de maladie biliaires et non-biliaires. Ces cellules pourraient servir de cibles thérapeutiques pour développer de nouvelles stratégies anti-fibrotiques, notamment dans le cadre des maladies biliaires, dans lesquelles la cholestase persiste.



Communications Orales AFEF 2024

Déclaration de conflit d'intérêt :

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



Communications Orales AFEF 2024

Résumé n° CO_44

Les perturbations des lipides et du cycle cellulaire provoquées par l'inhibiteur d'HDAC romidepsine rendent le cancer du foie vulnérable au ciblage des RTK et immunologiquement actif

Celia SEQUERA* ¹; Margherita Grattarola ¹; Floriane Cannet ; Aurelie Dobric ¹; Veloso Paula Michae ¹; Melissa Methia ¹; Sylvie Richelme ¹; Samad Elkaoutari ¹; Paraskevi Kousteridou ¹; Delphine Debayle ²; Lukas Klüber ³; Sandro Nuciforo ³; Yannick Boursier ¹; Mathieu Dupont ¹; Stefania Pizzimenti ⁴; Giuseppina Barrera ⁴; Jean-William Dupuy ⁵; Frédéric Saltel ; Markus H. Heim ³; Sophie Vasseur ¹; Xavier Adhoute ¹; Fabienne Guillaumond ¹; Jean-Paul Borg ¹; Christian Morel ¹; Flavio Maina ¹
¹ Marseille; ² Valbonne; ³ basel; ⁴ Torin; ⁵ Bordeaux

Introduction

Malgré la révolution apportée par l'immunothérapies pour le traitement du Carcinome Hépatocellulaire (CHC), les inhibiteurs des récepteurs à tyrosine kinase (RTKi) restent un gilet de sauvetage essentielle pour une grande proportion de patients. La recherche de nouvelles stratégies permettant d'améliorer l'action des RTKi est donc toujours d'actualité. Nous avons étudié les effets thérapeutiques de la romidepsine, un inhibiteur d'HDAC de classe I (HDACi), seul et en association avec des RTKi dans le CHC.

Patients et Méthodes

Nous avons analysé différentes cohortes de patients de CHC, pour explorer l'expression des HDACs et leur corrélation avec la survie. On a sélectionné un panel de lignées cellulaires de CHC humain résistantes aux RTKi pour tester l'efficacité d'un traitement combinatoire bloquant les RTKi et les HDACi. Des études protéomiques, lipidomiques, biochimiques et moléculaires ont été réalisés pour comprendre les mécanismes d'action subjacentes. Nous avons corroboré l'efficacité de ce traitement sur des tumeurs dérivées de patients et un modèle murin de CHC (Alb-R26Met1) suivi par tomographie par comptage de microphoton², puis en analysant la composition cellulaire immunitaire et l'expression de plusieurs immune-checkpoints dans le microenvironnement tumoral par cytométrie spectrale.

Résultats

Nous avons trouvé que HDAC1/2 sont surexprimés dans les patients de CHC, en corrélant avec un mauvais pronostic, contrairement aux autres membres des HDACs de classe I. Nous montrons comment la romidepsine affecte les niveaux de signaux de cycle cellulaire/survie et confère aux cellules CHC une réactivité aux RTKi. D'un point de vue mécanistique, la romidepsine affecte la machinerie du fuseau mitotique, entraînant la formation d'un fuseau monopolaire, une altération de la ségrégation des chromosomes et un blocage des cellules en mitose. En outre, la romidepsine modifie l'expression de plusieurs régulateurs du métabolisme des lipides, remodelant ainsi la composition d'espèces lipidiques distinctes dans les cellules. Le traitement combiné des cellules du CHC avec la romidepsine et le RTKi cabozantinib (RomiCabo) convertit l'effet cytostatique de la romidepsine seule en une mort cellulaire par apoptose. L'efficacité thérapeutique du traitement par RomiCabo est aussi démontrée sur des tumeurs dérivées de patients atteints de CHC et sur le modèle de souris Alb-R26Met qui récapitule fidèlement la résistance et l'hétérogénéité du CHC. De plus,



Communications Orales AFEF 2024

nous documentons comment RomiCabo conduit à un remodelage du profil immunitaire dans le microenvironnement tumoral, conférant un profil immunostimulant.

Conclusion

L'ensemble de nos résultats démontre comment la romidepsine sensibilise le CHC aux RTKi en agissant à des niveaux spécifiques : épigénétique, métabolique et immunologique. De même, l'étude in vivo du remodelage immune et l'expression des immune-checkpoints après le traitement RomiCabo pourrait guider vers le d'immunothérapie optimisée à cette oncothérapie.

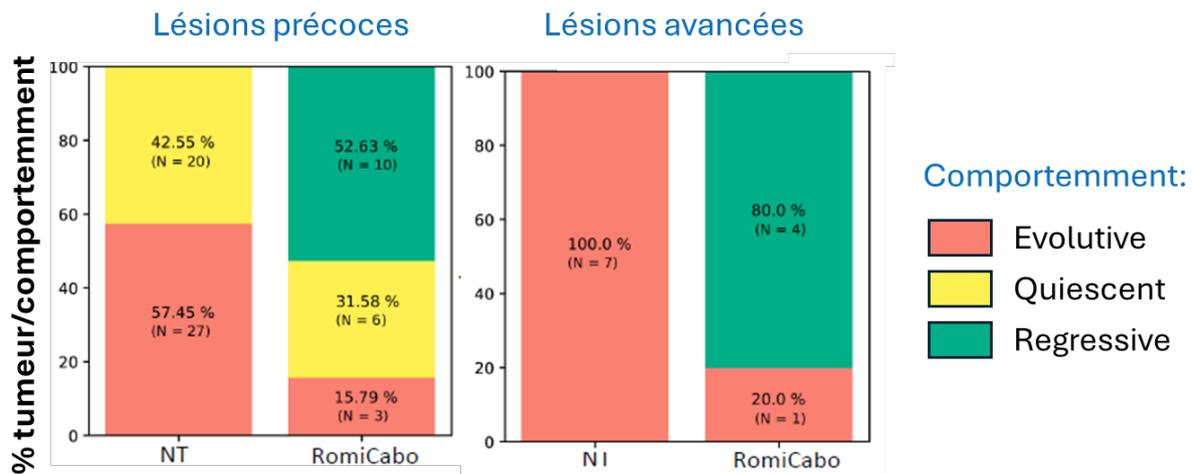


Fig. 1. Réduction drastique du pourcentage de lésions évolutives dans le modèle murin de CHC, AlbR26Met, traités avec la combinaison RTKi+HDACi (RomiCabo) par rapport aux tumeurs non-traités (NT).

Déclaration de conflit d'intérêt :

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

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.
- Ce travail a été financé par : l'ITMO Cancer Aviesan dans le contexte de la Stratégie du Control du Cancer 2021-2030, l'AFEF (Association Française pour l'étude du Foie), le Canceropôle Provence-Alpes-Côte d'Azur-Institut Cancer Immunologie, la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), et 80IPrime DePicT de la Mission pour les Initiatives Transverses et Interdisciplinaires (MITI) du CNRS.