

## Résumés des présentations d'hépatologie de l'ESPGHAN 2023



Je m'appelle **Sarah MONGBO** et je suis Docteur Junior en dernier semestre de pédiatrie. Je suis actuellement en train de me former à la gastro-pédiatrie.

Grâce à la bourse Jeune Reporter du Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques j'ai pu assister pour la première fois au congrès de la société Européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique (ESPGHAN) qui cette année se tenait à Vienne.

J'ai d'abord été frappée par la taille du congrès et par l'étendue de cette société.

J'ai pu également assister à quelques réunions de groupes de travail et un peu mieux comprendre comment se développaient et coordonnaient les travaux de recherche multicentriques.

Enfin j'ai appris beaucoup de choses sur les actualités scientifiques en hépatologie pédiatrique notamment par la rédaction de ces résumés.

Je suis très contente de cette expérience qui m'a été permise par cette bourse, et ne mettrait comme seul bémol le fait de devoir couvrir les sessions d'hépatologie il y a des présentations d'autres domaines auxquelles je n'ai pas pu assister.

Mais cela sera pour une prochaine fois !



## Effets du Maralixibat sur les enfants atteints du syndrome d'Alagille : une analyse française de données en vie réelle

Orateur : E. Gonzales

### Contexte :

Le Maralixibat est un inhibiteur du transporteur iléal des acides biliaires (IBAT), disponible en France depuis janvier 2021 dans le cadre d'un Programme d'Accès Élargi (PAE) pour le traitement du prurit chez les patients atteints du syndrome d'Alagille. Il n'y a jamais encore eu d'analyse en vie réelle de ce traitement chez ces patients.

### Objectif :

Rapporter les données cliniques et biologiques de la cohorte française de patients Alagille traités par Maralixibat dans le cadre de ce PAE.

### Méthode :

Tous les patients traités par Maralixibat dans le cadre de ce PAE ont été inclus. La dose quotidienne initiale était de 380 µg/kg/j en une prise. Les données cliniques et les données biologiques ont été recueillies prospectivement à l'inclusion et au cours du suivi. Le prurit était évalué par l'enfant ou ses parents à l'aide d'une échelle visuelle analogique de démangeaison graduée de 0 à 10 et par le médecin à l'aide d'une échelle clinique de grattage de la peau graduée de 0 à 4. Une diminution cliniquement significative du prurit a été définie comme une diminution d'au moins 1 point sur l'échelle clinique et d'au moins 3 points sur l'échelle visuelle analogique. Les xanthomes étaient également évalués par le médecin à l'aide d'une échelle clinique graduée de 0 à 4.

### Résultats :

15 patients d'un âge médian de 3,6 ans étaient inclus. Il était retrouvé que :

- Les scores moyens des échelles d'évaluation par les patients/famille et par le médecin diminuaient significativement dès un mois de traitement. Une diminution cliniquement significative du prurit était observée chez certains patients n'ayant pas eu de diminution significative du taux d'acides biliaires sanguin.
- Il n'y avait pas de diminution significative du taux sanguin d'acide biliaires.
- Les taux sériques de bilirubine totale étaient restés stables tout au long de l'étude.
- Chez les patients avec xanthome (n = 6), il était retrouvé une tendance à l'amélioration de l'échelle clinique sans différence significative. Il en était de même pour le taux de cholestérol de ces mêmes patients. Il n'y avait par contre pas de modification du taux de cholestérol dans la cohorte totale.
- La durée médiane de traitement était de 12 mois (intervalle : 3-24 mois). Le traitement par Maralixibat a été définitivement arrêté chez trois patients (un pour inefficacité, un pour diarrhée et un pour décès non lié au médicament). Il a été transitoirement interrompu chez 3 patients (diarrhée, douleur abdominale, nausée, vomissement).

### Conclusion :

Cette étude en vie réelle confirme l'efficacité du Maralixibat pour diminuer le prurit chez les patients atteints du syndrome d'Alagille avec une bonne tolérance.



## **Changement dans les biomarqueurs hépatiques après l'introduction des modulateurs de CFTR Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor : résultats d'une étude dans la cohorte nationale danoise de mucoviscidose après 12 mois de suivi**

Orateur : C. Hoejte

### **Contexte :**

La plupart des maladies hépatiques liées à la mucoviscidose sont asymptomatiques et sans biomarqueurs fiables jusqu'aux stades avancés de la maladie. Les modulateurs de CFTR comme l'association Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI), améliorent de manière significative la fonction pulmonaire et l'état nutritionnel. Cependant, l'impact hépatique reste mal caractérisé car une maladie hépatique avancée était un critère d'exclusion dans les essais cliniques.

### **Objectif :**

Évaluer les changements dans les biomarqueurs hépatiques à 12 mois de l'introduction du modulateur de CFTR.

### **Méthodes :**

Il a été inclus tous les patients danois d'au moins 12 ans, non transplantés du foie, atteints de mucoviscidose avec au moins une mutation F508del et ayant commencé à recevoir un ETI après 2020, indépendamment d'une atteinte hépatique. Les patients ont été répartis en deux groupes sur la base des niveaux de phosphatase alcaline (PAL) au départ, avec un statut hépatique dit normal si les PAL étaient normales. Les marqueurs biologiques hépatiques (ALAT, ASAT, GGT, PAL) et la NFS étaient recueillis à 1, 3, 6, 9 et 12 mois.

### **Résultats :**

331 patients (48,6 % de femmes) ont été inclus. L'âge médian était de 27 ans, 21,5 % avaient moins de 18 ans et 36,5 % avaient un taux anormal de PAL à l'inclusion.

Il était retrouvé :

- Une augmentation des ALAT de 7,8 % dans les 6 premiers mois de traitement dans le groupe sans atteinte hépatique, mais tout en restant dans des valeurs normales. Les ALAT se stabilisaient au-delà de 6 mois.
- Une augmentation de la bilirubine de 17,1 % dans les 6 premiers mois pour le groupe sans atteinte hépatique, et de 15,7 % dans le groupe avec atteinte hépatique. Malgré l'augmentation la bilirubine restait dans les valeurs normales et se stabilisait après 6 mois.
- Une diminution de 18 % des GGT dans le groupe avec atteinte hépatique initiale durant les 6 premiers mois de traitement. Il n'y avait pas de variation des GGT dans le groupe sans atteinte hépatique.
- Une diminution du nombre de plaquettes de respectivement 10,4 % et 11,1 % dans le groupe sans atteinte hépatique et dans le groupe avec atteinte hépatique.



## Les effets des modulateurs CFTR sur le tube digestif et le foie des patients atteints de mucoviscidose : étude PROMISE

Orateur : M. Narkewicz

### Objectif :

Évaluer l'impact sur le plan digestif et hépatique, chez des patients atteints de mucoviscidose, des modulateurs de CFTR comme l'association Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI).

### Méthode :

Il a été réalisé une étude prospective aux États-Unis où ont été inclus des patients d'au moins 12 ans, atteint d'une mucoviscidose avec au moins une délétion F508 et débutant un traitement par ETI.

### Résultats :

487 patients ont été inclus.

Après 12 mois d'utilisation d'ETI chez les patients d'au moins 12 ans, il était retrouvé :

- Une amélioration des symptômes digestifs (score de qualité de vie).
- L'absence de modification du taux d'élastase fécale et donc de la fonction pancréatique.
- Une amélioration rapide de la calprotectine fécale dès 1 mois et également à 6 mois, avec 62 % de patients ayant une calprotectine normale à 6 mois contre 23 % au départ.
- L'absence de modification significative des taux d'enzymes hépatiques (AST, ALT, GGT).
- L'absence de modification de la fibrose hépatique (mesure de l'élastométrie) ni de modification sur la stéatose hépatique (mesure de la CAP), à 30 mois de l'utilisation de ETI, même s'il semble y avoir une tendance à l'amélioration de la rigidité hépatique.

L'étude PROMISE PEDS, qui a regardé l'effet de l'ETI à 12 mois d'utilisation chez des patients entre 6 et 12 ans atteints d'une mucoviscidose avec au moins une délétion F508 retrouvait :

- L'absence de modification des symptômes intestinaux (score de qualité de vie)
- L'absence de modification de la consistance des selles
- L'absence de modification du taux d'élastase fécale
- Une diminution significative dès le premier mois de la calprotectine fécale
- L'absence de modification significative du taux des enzymes hépatiques (AST, ALT, GGT).



## **Effets des interventions pour la perte de poids chez les enfants et adolescents ayant une stéatose hépatique non alcoolique : une revue systématique et méta analyse**

Orateur : P. Rohani

### **Contexte :**

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est une des plus fréquentes pathologies du foie de l'enfant et de l'adulte. Sa prévalence est de 25-30 % de personne dans le monde, dont environ 5,5- 10,3 % d'enfants. L'étiologie de la NAFLD est multifactorielle (facteurs génétiques, facteurs environnementaux, mode de vie, etc). Nous ne savons pas encore quel régime alimentaire spécifique joue un rôle dans le développement et la progression de la NAFLD chez l'enfant.

### **Méthode :**

Il s'agissait d'une revue de la littérature, incluant des essais cliniques randomisés ayant analysé l'effet d'interventions sur la perte de poids, l'IMC, le bilan hépatique, le bilan lipidique et les paramètres glycémiques chez des patients de moins de 18 ans.

### **Résultats :**

Un total de 18 articles étaient inclus.

Les programmes interventionnels avec les pertes de poids les plus importantes avaient un effet significatif sur différents paramètres étudiés :

- Effets sur les paramètres glycémiques : une diminution du taux de glucose sanguin et de l'insulinémie, et de l'insulinorésistance
- Effets sur les paramètres anthropométriques : une diminution du poids et de l'IMC et sur le périmètre abdominal
- Effets sur les paramètres lipidiques : une diminution des triglycérides mais aucun effet retrouvé sur les autres lipides
- Effets sur les paramètres hépatiques : un effet uniquement sur les ASAT avec une diminution de celles-ci mais aucun effet retrouvé sur les ALAT ni sur la stéatose hépatique.

L'analyse en sous-groupe a montré que les interventions avec un régime alimentaire, une activité physique et une supplémentation en vitamine E avaient plus d'effet sur le ASAT et ALAT en comparaison avec les autres programmes interventionnels. La chirurgie bariatrique semblait avoir elle, un effet plus important sur la glycémie, l'insulinémie et l'IMC.



## Traitement pharmacologique de l'adiposité : challenges et opportunités

Orateur : D. Wedghuber

La prise en charge de l'obésité par des modifications de l'hygiène de vie et des modifications diététiques permet en moyenne une diminution d'environ 2 à 4 % de l'IMC. L'utilisation de la chirurgie permet une diminution pouvant aller jusqu'à 30 % environ.

Des recommandations de l'American Academy of Pediatrics parues en 2023 mettent l'utilisation d'un traitement médicamenteux dans les options de prise en charge de l'obésité chez les adolescents de plus de 12 ans.

Les trois possibilités thérapeutiques, ayant fait l'objet d'étude contrôlée randomisée vs placebo, permettant leurs autorisations sont : le Liraglutide, le Phentermine/topiramate et le Semaglutide.

### **Dans l'étude du Liraglutide (SCALE TEENS) :**

Il y était retrouvé une diminution significativement plus importante de l'IMC dans le groupe Liraglutide par rapport au groupe placebo, avec une diminution d'en moyenne 4 %, mais sans maintien des effets à l'arrêt du traitement.

Il n'y avait pas de différence significative en termes d'effet indésirable entre les deux groupes. Mais 10 % des patients dans le groupe Liraglutide ont arrêté le traitement du fait des effets secondaires contrairement à aucun patient dans le groupe placebo. Les principaux effets indésirables étaient des symptômes gastro-intestinaux.

### **Dans l'étude du Phentermine/topiramate :**

Il était retrouvé une diminution 8 % de l'IMC avec la demi dose et de 10 % avec la dose complète.

### **Dans l'étude du Semaglutide (STEP TEENS) :**

Il y était retrouvé une diminution de 16,7 % du BMI dans le groupe Semaglutide, avec une diminution significativement plus importante que dans le groupe placebo.

Plus de 70 % des patients du groupe Semaglutide avaient eu une diminution du poids d'au moins 5 %, et 37 % des patients une diminution d'au moins 20 %.

Il y avait également une amélioration significative de la qualité de vie.

En termes d'effet indésirable, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les troubles gastro-intestinaux.





## **Efficacité et sécurité du Maralixibat chez les patients atteints de cholestase intrahépatique progressive familiale (MARCH-PFIC) : une étude randomisée contre placebo de phase 3**

Orateur : R. J. Thompson

### **Contexte :**

La cholestase intrahépatique familiale progressive (PFIC) est un groupe de maladies génétiques entraînant une perturbation de la composition de la bile, une cholestase et un prurit.

### **Objectif :**

Évaluer l'efficacité et la sécurité du Maralixibat, inhibiteur du transporteur iléal des acides biliaires IBAT, diminuant leur réabsorption dans le cycle entéro-hépatique, administré à des doses plus élevées que celles précédemment étudiées chez des patients atteints d'une PFIC.

### **Méthode :**

Il a été inclus des patients de 1 à 18 ans, ayant un diagnostic de PFIC, et présentant un prurit persistant modéré à sévère ainsi que des taux d'acides biliaires sanguins (AB) élevés. Les patients étaient randomisés en 1:1 pour recevoir 570 g/kg de Maralixibat deux fois par jour ou un placebo pendant 26 semaines.

Le critère de jugement principal était le changement du score de prurit entre le début de l'étude et environ 12 semaines chez les patients ayant une PFIC liée à une mutation BSEP non tronquante.

Les critères secondaires étaient l'évolution du taux d'AB sanguins chez les patients BSEP et le changement du score de prurit et du taux d'AB sanguins chez les patients PFIC toutes mutations confondues.

### **Résultats :**

93 patients étaient inclus, dont 31 inclus dans la cohorte BSEP, 64 dans la cohorte « Toute-PFIC » (31 BSEP, 13 PFIC 1, 9 MDR3, 7 TJP2, 4 MYO5B). Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les caractéristiques au début de l'étude entre le groupe Maralixibat et le groupe placebo pour les 3 différentes cohortes.

Il était retrouvé :

- Une réduction du score de prurit significativement plus importante pour le Maralixibat par rapport au placebo dans la cohorte BSEP ( -1,7 vs -0,6 (p=0,0098)) et dans la cohorte Toute-PFIC ( - 1,8 vs -0,6 (p<0,0001)).
- La réduction du taux d'AB sanguins était plus importante pour le Maralixibat par rapport au placebo dans la cohorte BSEP ( -176 µmol/L vs +11 µmol/L (p=0,0013)) et dans la cohorte Toute-PFIC ( -157,5 µmol/L vs +2,9 µmol/L (p<0,0001)).
- Dans la cohorte Toute-PFIC, la bilirubine totale et directe et le poids se sont améliorés de manière significative sous Maralixibat par rapport au placebo. Il n'y avait pas de modification sur les ALAT.

Les effets indésirables étaient principalement légers à modérés. Le plus fréquent était la diarrhée (57,4 % Maralixibat vs 19,6 % placebo).



## **Effacité et sécurité de l'Odevixibat chez les patients atteints du syndrome d'Alagille : Principaux résultats d'ASSERT, une étude randomisée, contre placebo de phase 3**

Orateur : N. Ovchinsky

### **Contexte :**

Le syndrome d'Alagille est une maladie rare multisystémique associée à une accumulation d'acide biliaires, responsable d'un prurit, et une réduction de la qualité de vie et du sommeil.

### **Objectif :**

Évaluer l'efficacité et la sécurité de l'Odevixibat, inhibiteur du transporteur iléal des acides biliaires IBAT, chez les patients atteints du syndrome d'Alagille.

### **Méthode :**

Les critères d'inclusion étaient la présence d'un prurit important et des taux élevés d'acides biliaires (AB) sanguins chez des patients ayant un diagnostic de syndrome d'Alagille.

Les patients étaient randomisés en 2:1 entre l'Odevixibat 120 µg/kg/jr et le placebo.

Le critère d'évaluation principal était l'évolution du score de prurit, entre le début de l'étude et le sixième mois. Les critères secondaires étaient :

- La variation du taux sanguin d'AB entre le début de l'étude et le 6<sup>e</sup> mois.
- Le changement à 6 mois de paramètres évaluant la qualité de sommeil
- L'évaluation des événements indésirables apparus au cours du traitement.

### **Résultats :**

52 patients étaient inclus dans l'étude et 35 recevaient l'Odevixibat. Il n'y avait pas de différence sur les caractéristiques démographiques entre les deux groupes.

Il était retrouvé :

- Une diminution significativement plus importante du score prurit dans le groupe Odevixibat par rapport au groupe placebo (-1,7 vs -0,8 ; p=0,0024). Cette diminution était visible dès les 4 premières semaines et était durable.
- Une diminution de la moyenne des taux d'AB du groupe Odevixibat significativement plus importante par rapport à celle du groupe placebo (-90 µmol/l vs +20 µmol/l, p = 0,0012). Cette réduction était rapide, précoce et durable.
- Un plus grand nombre de répondeurs en ce qui concerne le prurit (défini par une diminution d'au moins 1 point du score de prurit par rapport au début de l'étude) à 3 mois dans le groupe Odevixibat par rapport au groupe placebo. Et sur la période totale de 6 mois, 91 % des patients sous Odevixibat ont été répondeurs en ce qui concerne le prurit.
- Une amélioration significativement plus importante des paramètres de sommeil dans le groupe Odevixibat.
- Une survenue d'effets indésirables similaire entre les deux groupes (23 % pour l'Odevixibat et 18 % pour le placebo). Ceux-ci étaient principalement des



manifestations gastro-intestinales mineures à modérées. Aucun patient n'a arrêté le traitement.

- Une augmentation des ALT (+ 57 U/L en moyenne) dans le groupe Odevixibat contrairement au groupe placebo, mais très peu de variation de la bilirubine (+0,01  $\mu\text{mol/l}$  en moyenne).

## **Survie avec foie natif chez les patients répondeurs à l'Odevixibat sur le taux d'acides biliaires : données des études PEDFIC chez des patients atteints de cholestase intrahépatique familiale progressive**

Orateur : J. Thompson

### **Contexte :**

Les patients atteints de cholestase familiale intrahépatique progressive (PFIC) peuvent présenter des lésions hépatiques conduisant à une transplantation hépatique.

### **Objectifs :**

Analyser la survie avec foie natif chez les patients traités par l'Odevixibat étant :

- Répondeur sur le taux d'acides biliaires sériques : réduction des acides biliaires de > 70 % ou un taux <70  $\mu\text{mol/L}$  à 6 mois
- Partiellement répondeurs : réduction des acides biliaires entre 30 % et 70 % à 6 mois
- Non-répondeurs : patients ayant une réduction des acides biliaires < 30 % à 6 mois ou ayant subi une transplantation hépatique ou ayant arrêté le traitement avant 6 mois.

### **Méthodes :**

Les données utilisées venaient des études PEDFIC 1 (étude randomisée, contrôlée, pendant 24 semaines, comparant des groupes Odevixibat vs placebo chez des enfants atteints de PFIC1 ou PFIC2) et PEDFIC 2 (étude d'extension de 72 semaines chez des patients atteints de n'importe quel type de PFIC).

### **Résultats :**

Sur les 98 patients analysés avec une durée moyenne du traitement de 88 semaines, 36 % étaient des répondeurs, 14 % étaient des répondeurs partiels et 50 % étaient des non-répondeurs.

Les réductions moyennes du taux d'acides biliaires à 6 mois étaient de 87 % chez les répondeurs et de 44 % chez les répondeurs partiels.

Les 35 répondeurs et 13 des 14 répondeurs partiels n'ont pas subi de transplantation. Parmi les 49 non-répondeurs 8 ont eu une transplantation hépatique.

Ainsi une diminution des acides biliaires d'au moins 30 % à 6 mois était fortement associée à une survie avec foie natif à 3 ans.



## **Cas clinique : Traitement par Odevixibat chez un enfant avec un déficit MOY5B**

Orateur : E. Gonzales

Il s'agissait d'un cas d'un garçon de 12 ans. Il n'y avait pas de consanguinité ni d'histoire familiale.

Il était référé à 7 mois pour un ictère avec prurit chronique. A 5 ans, le génotypage permettait de retrouver une mutation MYO5B associée à une PFIC 6 ou 10.

À partir de l'âge de 7 mois son traitement consistait en de l'acide ursodesoxcholique, de la Rifampicine, de la Sertraline et des vitamines liposolubles, sans bon contrôle de ses symptômes. À l'âge de 4 ans et 9 mois, était ajouté un traitement par hormone de croissance devant un retard de croissance.

Puis vers l'âge de 10 ans, il était inclus dans l'étude de Odevixibat où il recevait le traitement à la dose de 120 mg/kg/jr. À 1 mois de l'introduction du traitement il y avait une diminution de taux d'acides biliaires et de bilirubine. À 3 mois il y avait une disparition de l'ictère, du prurit et une normalisation des taux d'acides biliaires et de bilirubine. A 2 ans du début de traitement il y avait un maintien de ces effets.

En termes d'effet indésirable il avait présenté 1 épisode de diarrhée pour lequel il avait dû être hospitalisé et réhydraté par voie IV. Le traitement par Odevixibat avait alors été arrêté pendant 1 semaine puis avait pu être repris avec une bonne tolérance.

## Une prévalence élevée d'hétérozygotes MDR3 est retrouvée chez des nourrissons et enfants ayant une maladie du foie cholestatique

Orateur : R. Hergaty

### Contexte :

Les cholestases intrahépatiques progressives familiales (PFIC) sont des maladies d'origine génétique liées à un trouble dans le transport de constituant de la bile. Le déficit en MDR3, présent en cas de mutation biallélique de ABCB4, est à l'origine de la maladie PFIC3 par défaut de transport des phospholipides.

Chez l'adulte, l'hétérozygotie MDR3 est associée à un spectre de pathologies (cholestase gravidique, cholangite sclérosante primitive, cirrhose biliaire primitive, cholestase intrahépatique récurrente bénigne, et le cholangiocarcinome). Chez l'enfant il existe peu de données sur l'implication que peut avoir la présence d'un variant MDR3.

### Objectifs :

Décrire le phénotype clinique et le génotype du variant MDR3 chez des nourrissons et enfants ayant une maladie cholestatique.

### Méthode :

Tous les enfants examinés au Paediatric Liver, GI and Nutrition Centre du King's College Hospital de Londres entre 2004 et 2021 et présentant un statut hétérozygote de l'ABCB4 ont été inclus dans l'étude.

### Résultats :

92 enfants ont été identifiés avec un variant monoallélique de l'ABCB4. L'âge moyen de présentation de la cholestase était de 4 ans et 8 mois (minimum 1 semaine, maximum 15 ans). Le problème présenté comprenait des ictères infantiles (57 %), des calculs biliaires (10 %), des hépatites cholestatiques (9 %) et des prurits (6 %). Trente-deux variants génétiques ont été identifiés, dont 23 variants nouvellement décrits.

À 12 mois, 44 des patients étaient sortis d'hospitalisation avec une normalisation de leur bilan biologique et radiologique hépatique. A 3 ans du suivi, les 48 patients restants avaient également normalisés leur bilan sauf si un autre diagnostic spécifique avait été posé. Même les 8 patients ayant des mutations sévères (mutation non-sens, mutation avec décalage du cadre de lecture et mutation du centre d'épissage) ont normalisé leur bilan sauf 1.

### Conclusion :

De nombreux variants rares du MDR3 étaient surreprésentés dans cette cohorte, ce qui permet de penser que l'hétérozygotie ABCB4 contribue à la maladie cholestatique chez l'enfant. Cependant, le phénotype clinique était très variable et la tendance générale était à la normalisation biochimique et radiologique spontanée.



## **La transition des adolescents et jeunes adultes avec une maladie du foie en Europe : une étude du réseau ERN RARE-Liver**

Orateur : M. Samyn

### **Contexte :**

Le risque accru de complications médicales et de morbidité lié au passage des soins pédiatriques aux soins hépatologiques pour adultes est bien documenté. La transition des soins de santé nécessite un processus dynamique continu entre les équipes de soins pédiatriques et d'adultes et devrait idéalement se poursuivre jusqu'au début de l'âge adulte.

### **Objectif :**

Mener une enquête en Europe pour explorer les pratiques actuelles en matière de transition.

### **Méthodes :**

Un questionnaire a été élaboré et diffusé par voie électronique auprès des membres du réseau ERN et d'autres organismes professionnels nationaux/internationaux.

### **Résultats :**

86 réponses, dont 56 % de centres pédiatriques, de 66 centres dans 27 pays ont été reçues. 16 centres fournissant des informations sur les membres pédiatriques et adultes. Il était retrouvé que :

- Un programme de transition hépatique était disponible dans 56 % des centres, et organisés par les pédiatres dans 32 %, par les équipes d'adultes dans 11 % et conjointement dans 54 % des cas.
- La transition chez les moins de 18 ans est rare (8 %), 70 % des jeunes étant transférés avant leur 18/19e anniversaire et 22 % "lorsqu'ils sont prêts".
- L'absence de programme de transition pour le foie est principalement due à un manque de ressources (52 %).
- L'évaluation de l'état de préparation à la transition est le plus souvent déterminée par l'âge (30 %), suivie par la décision de l'équipe multidisciplinaire (26 %). Une check-list de la transition est rarement utilisée (5 %).
- Seuls 29 % des professionnels ont reçu une formation sur les soins aux adolescents ; 80 % ont une formation en pédiatrie.
- Seuls 14 % des répondants estiment que les autorités sanitaires de leur pays considèrent la transition hépatique comme une priorité.

### **Conclusions :**

L'offre actuelle de programmes de transition hépatique en Europe est variable en termes de taille et d'organisation.

## **Impact et résultat après l'optimisation de la bipartition du foie dans la transplantation hépatique à l'âge pédiatrique**

Orateur : M. Andres-Moreno

### **Contexte :**

A partir de 2019 l'organisation nationale italienne de transplantation hépatique a donné accès en priorité aux équipes pédiatrique les greffons provenant de donneur de moins de 35 ans en état de mort cérébrale. De plus la bipartition du greffon a été promue.

### **Objectifs :**

Présenter l'expérience et l'impact qu'a eu l'utilisation de la bipartition de greffon associée à la priorisation des receveurs pédiatriques.

### **Méthodes :**

Il a été comparé dans un centre de greffe hépatique pédiatrique espagnol, une série historique de transplantation hépatique par bipartition (1994-2019) avec les 4 dernières années (2019-2023) afin d'analyser l'impact de cette bipartition sur la transplantation hépatique et notamment sur la transplantation avec donneur vivant apparenté.

### **Résultats :**

- Il y avait 27,1 % de transplantation par bipartition du greffon dans la période 2019-2023 contre 6,6 % dans la période 1994-2019.
- Avant 2019 la principale indication des transplantations par bipartition hépatique était les transplantations urgentes (71 %) avec notamment l'insuffisance hépatique aigue et la retransplantation hépatique. Après 2019 la principale indication était l'atrésie des voies biliaires (61 %), les causes urgentes ne représentant que 3 %.
- Après 2019 l'âge médian lors de la transplantation était de 10,6 mois avec un poids médian de 8,8 kg. Le lobe gauche hépatique était utilisé dans 100 % des cas et le poids médian du greffon était de 290 g. Le lobe droit était mis à disposition de receveurs adultes.
- La survie à court terme des transplantations par bipartition après 2019 était de 100 %, à long terme une patiente décédait de cause autre que la transplantation hépatique. Avant 2019, 12/52 greffons avaient été perdus.
- Les complications retrouvées était une fistule biliaire chez trois patients et une thrombose artérielle chez un patient, qui ont toutes été résolues chirurgicalement.
- Du coté adulte, tous les greffons droits ont été implantés avec succès, à l'exception de deux patients qui ont dû être retransplantés et d'un greffon qui n'a finalement pas été utilisé.
- Le ratio transplantation par donneur vivant sur transplantation par bipartition a diminué de manière significative.



## **L'analyse transcriptomique de l'atrésie des voies biliaire met en évidence une activité hématopoïétique hépatique associé à un IGF2 élevé**

Orateur : J. P. Mann

### **Contexte :**

La physiopathologie de l'atrésie des voies biliaires (AVB) n'est pas encore complètement comprise.

L'analyse de transcrits a montré l'implication des cellules immunitaires fœtales dans la pathogenèse de l'atrésie biliaire mais la raison pour laquelle des cellules B immatures sont présentes dans le foie postnatal est inconnue. Un autre travail a montré l'implication de cellules de la lignée érythrocytaire dans l'exacerbation de l'inflammation intra hépatique.

### **Objectif :**

Comprendre les mécanismes sous-jacents l'AVB en utilisant l'analyse de transcrits.

### **Méthode :**

Il a été réalisé une méta-analyse des données de séquençage de l'ARN de nourrissons atteints d'AVB au moment de l'intervention de Kasai et de témoins appariés selon l'âge.

### **Résultats :**

Les données transcriptomiques de 177 enfants avec AVB et 78 témoins ont été obtenues, et 1.815 gènes exprimés de manière significativement différentielle ont été identifiés. Beaucoup étaient impliqués dans l'adhésion leucocytaires et l'immunité médiée par les neutrophiles.

Il a été observé chez les patients avec AVB une expression accrue de TREM2, qui est impliquée dans les macrophages associés aux cicatrices profibrogéniques chez les adultes.

Les patients atteints d'AVB avaient également une expression accrue de plusieurs marqueurs de l'hématopoïèse, y compris la lignée érythroïde (par exemple GYPA, HBA1) et les cellules B précoces (par exemple RAG2). Une des raisons retrouvées pouvant l'expliquer était l'expression d'IGF2 qui était importante chez les patients avec AVB et quasi nulle chez les sujets sains. En effet l'IGF2 est un facteur de croissance des cellules souches hématopoïétiques du foie fœtal. Il est déjà connu que les progéniteurs des hépatocytes sécrètent de l'IGF2, et dans cette étude une expression importante de gènes exprimés par ces progéniteurs (par exemple DLK1) a été retrouvée chez les patients avec AVB.

### **Discussion :**

Il faudrait maintenant regarder si ces expressions sont spécifiques de l'AVB ou communes à toutes les maladies cholestatiques de l'enfant. Il faudrait également conforter ces résultats par une analyse des quantités de protéines exprimées.





## **Dépistage des selles décolorées dans l'atrésie des voies biliaires : une approche par l'apprentissage profond**

Orateur : L. Griessmair

### **Contexte :**

Le diagnostic précoce de l'atrésie des voies biliaires (AVB) améliore la survie du foie natif et la survie globale. Le principal symptôme de l'AVB est l'apparition de selles décolorées. La couleur des selles peut être analysée par la reconnaissance d'images par apprentissage profond (deep learning, type d'intelligence artificielle dérivée du machine learning (apprentissage automatique) où la machine est capable d'apprendre par elle-même, contrairement à la programmation où elle se contente d'exécuter à la lettre des règles prédéterminées).

### **Objectif :**

Dans cette étude, il était testé la précision d'un algorithme basé sur l'apprentissage profond pour classer des images de selles décolorées et de selles saines en comparaison avec les résultats de l'évaluation d'un expert à l'aide d'un diagramme analogique de couleur des selles.

### **Méthodes :**

Un total de 1201 photos de selles a été sélectionné à partir d'une collection multicentrique d'images de selles (six centres d'hépatologie pédiatrique en Allemagne). Parmi celles-ci, 126 provenaient de nourrissons ayant subi une chirurgie de Kasai et 1075 de nourrissons en bonne santé. Quatre réseaux neuronaux ont été entraînés par une classification en deux groupes (AVB/en bonne santé).

33 photos de selles d'AVB et 241 photos de selles saines ont été sélectionnées pour l'évaluation par des gastroentérologues pédiatriques.

### **Résultats :**

Les réseaux neuronaux ont classé correctement les selles des AVB avec une précision de 96,6 % à 100 % (sensibilité). Les selles des nourrissons sains ont été reconnues correctement avec une précision de 99,9 % à 100 % (spécificité). Les valeurs étaient cohérentes dans les quatre modèles testés. La sensibilité et la spécificité de l'évaluation des experts étaient respectivement de 93,9 % et 92,5 %.

### **Conclusions**

La détection des selles décolorées par les réseaux neuronaux présente un niveau élevé de sensibilité et de spécificité. De plus les exigences techniques nécessaires à la mise en œuvre de cet outil sur un smartphone sont atteintes, ce qui permet d'intégrer cette analyse dans une application smartphone. Ceci permettrait de faciliter le dépistage de l'AVB et de réduire les délais de prise en charge.

## Hépatite aigue sévère d'étiologie inconnue chez l'enfant : un parfait mélange de virus et une prédisposition à l'auto-immunité ?

Orateur : R. Egan

### Contexte :

Depuis janvier 2022, on observe une augmentation globale des cas d'hépatite aiguë sévère d'étiologie inconnue chez les enfants. L'hypothèse actuelle émise par Antonio Ho *et al* est l'existence de multiple virus qui déclenchent ces lésions hépatiques à médiation immunitaire chez des patients ayant une susceptibilité génétique.

L'incidence de ces hépatites aiguës sévères a été particulièrement élevée en Irlande et au Royaume-Uni, ce qui a conduit à envisager l'hypothèse qu'un cofacteur spécifique à ces populations est en jeu, notamment le sous type HLA DRB1\*04:01.

### Méthode :

Il a été collecté pour l'étude, des données de manière prospective d'avril 2022 à avril 2023 et des données rétrospectives d'octobre 2021 à mai 2022.

### Résultats :

37 patients ont été inclus. L'âge médian était de 3 ans, 51 % étaient des filles et la majorité étaient d'origine Irlandaise et blancs (92 %).

- Deux groupes distincts étaient mis en évidence :
  - o 23 avaient une cholestase avec bilirubine médiane à 130 mmol/l [92 ; 152]
  - o 14 avaient une bilirubine < 5 mmol/l.
- La symptomatologie de loin la plus courante était celle des symptômes non spécifiques, à savoir un malaise/fatigue (89 %) et des douleurs abdominales (69 %). 62 % d'entre eux avait un ictère, 57 % des selles décolorées et des urines foncées et 30 % une encéphalopathie progressive.
- La présence d'au moins un allèle HLA DRB1\*04:01 était retrouvée chez 62 % des patients, contre 10 % dans un groupe témoin d'individus non apparentés provenant du registre irlandais de moelle osseuse.
- Il y avait une forte incidence d'infection à virus adéno-associé (54 %), d'adénovirus (29 %) et d'HHV7 (49 %).
- Il a été constaté une forte augmentation de la positivité des anticorps LKM : au cours des dix années précédentes, seulement trois cas d'hépatite auto-immune de type 2 positive aux anticorps anti LKM avaient été recensées contre 7 entre avril 2022 et avril 2023. 57 % de ces 7 patients étaient des filles, l'âge médian était de 2 ans et 2 d'entre eux avait des IgG élevées. L'hypothèse évoquée est celle d'une induction virale d'une auto-immunité.



## **Infection à SARS-COV 2 chez les patients pédiatriques atteints d'une maladie hépatique : une expérience de 3 centres au Royaume-Uni**

Orateur : S. Vimalasvaran

### **Contexte :**

Les enfants sont rarement touchés par les formes graves du SARS-CoV2. Toutefois, les enfants atteints d'une maladie du foie peuvent être plus vulnérables et présenter des séquelles hépatiques. Peu d'études ont caractérisé l'infection par le SARS-CoV-2 dans les maladies hépatiques pédiatriques.

### **Objectif :**

Décrire les cas de SRAS-CoV2 chez les enfants atteints d'une maladie du foie au Royaume-Uni.

### **Méthodes :**

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective tri-centrique de patients pédiatriques atteints d'une maladie hépatique et testés positifs au SARS-CoV2, entre mars 2020 et décembre 2021.

### **Résultats**

58 patients ont été testés positifs au SRAS-CoV2 et inclus dans l'étude :

- 70,9 % des patients étaient symptomatiques : fièvre (39,7 %), toux (20,7 %) et myalgies (13,8 %). La durée médiane des symptômes était de 2 jours (0-10,5 jours). Aucun n'avait été admis aux soins intensifs ou n'avait subi de décompensation secondaire au SRAS-CoV2.
- Il n'y avait pas de différence significative dans les symptômes entre les différentes étiologies de maladie hépatique.
- Il n'y avait pas de différence significative dans le statut d'immunosuppression parmi les patients nécessitant une hospitalisation, des symptômes, ni la durée des symptômes
- 13 patients (22,7 %) ont développé une perturbation du bilan hépatique ; trois (23,1 %) ont nécessité une modification de l'immunosuppression et une biopsie du foie, qui a mis en évidence un rejet cellulaire aigu. Le délai moyen de normalisation de la biochimie hépatique était de 95,3 jours (SE 30,2 jours).

## Évolution spontanée des shunts porto-systémiques intra hépatiques congénitaux : une étude rétrospective sur 10 ans

Orateur : C. Girard

### Contexte :

Les shunts porto-systémiques congénitaux sont des anomalies vasculaires rares résultant de communications entre le système veineux portal et la circulation veineuse systémique. Selon l'importance du shunt, l'évolution peut être asymptomatique ou compliquée (insuffisance cardiaque, hypothyroïdie, encéphalopathie, shunt intrapulmonaire ou hypertension pulmonaire...). La pratique actuelle consiste à recommander la fermeture de la plupart des shunts qui ne se sont pas spontanément fermés après l'âge de 2 ans, bien que le moment de la fermeture soit encore sujet à débat.

### Objectif :

Décrire l'évolution des patients atteints de shunts portosystémiques congénitaux.

### Méthodes :

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique, avec un recueil sur 10 ans de données cliniques, biologiques et radiologiques chez des patients de pédiatrie ayant eu un diagnostic échographique de shunt porto-systémique congénital.

### Résultats :

- Les 21 patients (8 filles) présentaient un shunt porto-systémique congénital intrahépatique. L'âge médian au moment du diagnostic était de 6 jours. 8 patients ont eu une suspicion anténatale, 8 ont eu des symptômes cliniques révélateurs et 5 ont eu un diagnostic fortuit. 2 patients avaient une hémangiomatose hépatique associée, 6 avaient > 2 shunts.
- Au cours du suivi, 10 patients n'ont eu aucune complication et les autres ont eu au moins 1 complication(s) : insuffisance cardiaque (n=1), cholestase (n=6), hypoglycémie (n=2), hypothyroïdie (n=2), hypertension artérielle pulmonaire (n=3) et hypertension portale (n=1).
- 19 patients ont eu une fermeture du shunt porto-systémique congénital : 14 de façon spontanée (âge médian 157 jours), 2 après un traitement médical (propranolol/sirolimus), 1 après une fermeture chirurgicale, et 2 après procédure endovasculaire. 1 patient décédait après l'échec de la fermeture d'une malformation artérioveineuse hépatique associée.
- 1 patient n'avait pas encore fermé son shunt à la fin de l'étude.

### Conclusions :

Cette étude confirme la fermeture spontanée du shunt porto-systémique congénital chez 2/3 des patients avant l'âge de 2 ans, mais pas après. Cela suggère que la procédure de fermeture du shunt devrait être envisagée après l'âge de 2 ans pour prévenir les complications futures.