

## AOR "Recherche et Greffe"

### Résumés et résultats

2006 - 2023

Cliquer sur les titres pour accéder au détail des projets

Nom et institution	Titre	Année AOR
WEILL Bernard - Université Descartes, Paris	<a href="#">Utilisation du mangafodipir pour la prévention des lésions d'ischémie-reperfusion chaude des greffons hépatiques.</a>	2006
CORPECHOT Christophe - Hépatologie - Saint- Antoine, APHP	<a href="#">Etude génotypique et pronostique des patients transplantés pour cirrhose biliaire et cholangite sclérosante primitives (TRANSCOLL)</a>	2007
GUIDOTTI Jacques- Emmanuel - INSERM - Sainte-Anne	<a href="#">Approche de repeuplement sélectif du foie par transfert de gène dans le cadre de la maladie Crigler-Najjar</a>	2009
VIBERT Eric - INSERM U785, Paul , APHP	<a href="#">Nouveau dispositif de modulation du débit portal pour la prévention du syndrome « small for size »</a>	2009
LE NAOUR François - INSERM U785, Villjeuif	<a href="#">Développement d'une méthode d'évaluation de la qualité des greffons par spectroscopie infrarouge pour les transplantations hépatiques</a>	2010
PICHON Nicolas - CHU de Limoges	<a href="#">Intérêt du FibroScan® dans l'évaluation des greffons hépatiques chez les sujets en état de mort encéphalique avant prélèvement d'organes</a>	2010
WEBER Anne - INSERM ADR PARIS XI	<a href="#">Thérapie génique ex vivo de progéniteurs hépatiques reprogrammés à partir de fibroblastes humains déficients en récepteur aux LDL</a>	2010
GUETTIER Catherine - Paul Brousse - APHP	<a href="#">Identification des critères diagnostiques du rejet humoral en transplantation hépatique</a>	2012
DAGHER Ibrahim - INSERM	<a href="#">Médecine régénérative personnalisée avec embolisation portale du foie pour la transplantation d'hépatocytes</a>	2013
RABANT Marion - Necker - APHP	<a href="#">Rejet humoral en transplantation intestinale : Critères diagnostiques anatomo-pathologique et profils moléculaires</a>	2013
ADAM René - INSERM	<a href="#">Le « defatting » du greffon hépatique stéatosique : du modèle animal à l'expérimentation chez l'Homme</a>	2014
DHARANCY Sébastien - CHRU de Lille	<a href="#">Intérêt du dosage des anticorps spécifiques du donneur (DSA) et des anticorps liant le C1q du complément pour le suivi des transplantés hépatiques</a>	2014

Nom et institution	Titre	Année AOR
COMPAGNON Philippe - Inserm U955 - Henri Mondor - APHP	<a href="#">La machine de perfusion transportable Aidrive®, une nouvelle approche pour augmenter en toute sécurité le pool de donneur et optimiser l'organisation logistique de la transplantation hépatique</a>	2015
CONTI Filomena - Pitié-Salpêtrière - APHP	<a href="#">Evaluation de la prévalence et de la réponse à la vaccination avant transplantation hépatique</a>	2015
DUCLOS-VALLEE Jean-Charles - UMR-S 785, Bicêtre - APHP	<a href="#">Microbiote et tolérance en transplantation hépatique : application au modèle du rejet aigu</a>	2015
SAVIER Eric - Pitié-Salpêtrière - APHP	<a href="#">Survie des greffons et des patients après conservation parmi 5 solutions en transplantation hépatique</a>	2015
TABURET Anne-Marie - DHU Hépatinov - APHP	<a href="#">Nouveaux antiviraux à action directe : pharmacocinétique et interactions avec les immunosuppresseurs (cohorte ANRSCO23-CUPILT)</a>	2015
AMIOT Laurence - IRSET INSERM UMR1085, Rennes	<a href="#">Les mastocytes sont-ils impliqués via HLA-G dans la survie du greffon en transplantation hépatique</a>	2016
DAUJAT-CHAVANIEU Martine - INSERM U1183 - Montpellier	<a href="#">Impact d'un patch de cellules souches mésenchymateuses sur la régénération dans un modèle murin d'hépatectomie large</a>	2016
FRANCHI-BELLA Stéphanie - Pédiatrie, Bicêtre - APHP	<a href="#">Apport diagnostique de l'élastographie ultrasonore pour le suivi des enfants greffés hépatiques à court et moyen terme de la greffe chez l'enfant</a>	2016
MENACHEM Benjamin - INSERM U1086 - CHU de Caen	<a href="#">Etude de l'impact des inégalités socio-économiques dans la survie des patients transplantés pour carcinome hépatocellulaire</a>	2016
PICARD Nicolas - UMR Inserm 850 - CHU de Limoges	<a href="#">« EPIPHITe », EPIgénétiq ue et Pharmacologie des Immunosuppresseurs en Transplantation</a>	2016
GONZALES Emmanuel - Hépatologie Pédiatrique, Bicêtre, APHP	<a href="#">Validation d'un modèle d'adaptation posologique du tacrolimus chez des enfants transplantés hépatiques</a>	2017
BRONDEL Laurent - UMR CNRS 6265, INRA 1324	<a href="#">Influence du goût et des préférences alimentaires sur l'état nutritionnel avant et après transplantation hépatique</a>	2018
DUMORTIER Jérôme - HCL - Lyon	<a href="#">Transplantation hépatique pour cirrhose dysmétabolique : une cohorte française multicentrique</a>	2018
FAITOT François - UMR7357 - Strasbourg	<a href="#">Evaluation de la métabolomique HR-MAS-RMN pour l'évaluation du greffon hépatique</a>	2018
FRANCOZ Claire - INSERM UMR 1149	<a href="#">MicroARNs urinaires du cirrhotique prédictifs de l'évolution de la fonction rénale après transplantation hépatique</a>	2018

Nom et institution	Titre	Année AOR
DUVOUX Christophe - Hépatologie, Mondor - APHP	<a href="#">Evaluation d'une stratégie de retard à la greffe pour les patients inscrits sur liste de transplantation hépatique pour carcinome hépato-cellulaire et bénéficiant d'un traitement d'attente par résection ou thermo-ablation</a>	2019
GREGOIRE Emilie - LIIE, EA-4264, CERIMED - Marseille	<a href="#">Validation d'une préparation du donneur dans le cadre de la transplantation hépatique à donneur vivant sur un modèle porcin</a>	2019
SALAME Ephrem - Chirurgie Hépatique - CHU de Tours	<a href="#">L'axe IL-33/iNKT comme médiateur de l'immunité innée dans l'ischémie-reperfusion en transplantation hépatique</a>	2019
SCATTON Olivier / CESARETTI Manuela - Chirurgie hépatique, Pitié-Salpêtrière - APHP	<a href="#">Evaluation de la stéatose du greffon hépatique à l'aide de l'intelligence artificielle</a>	2019
DUCLOS-VALLE Jean-Charles - Hépatino, Villejuif	<a href="#">« sonaThe » : Intégration de la musicothérapie lors de l'appel de greffe pour une transplantation hépatique.</a>	2020
BOUDJEMA Karim - Inserm UMR_S 1085 - IRSET - Rennes	<a href="#">Perfusion Hypothermique Intermittente Oxygénée à l'aide d'une protéine chargée en oxygène (M101) pour conserver le greffon hépatique : une alternative à la Perfusion Hypothermique Continue Oxygénée ?</a>	2021
TEIXEIRA-CLERC Fatima - IMRB - INSERM U955 - Hôpital Henri Mondor	<a href="#">Evaluation des propriétés hépatoprotectrices d'une nouvelle famille d'inhibiteurs de cyclophilines dans le contexte de l'ischémie/reperfusion hépatique</a>	2021
DURAND François - Hépatologie - Hôpital Beaujon	<a href="#">Impact de l'âge du donneur sur la transplantation pour insuffisance hépatique aiguë : optimisation du bénéfice de la transplantation</a>	2022
COUE Marine - U1313 IRMETIST - CHU DE POITIERS	<a href="#">Protection des lésions d'ischémie-reperfusion par l'acide ursodéoxycholique dans un contexte de stéatohépatite non alcoolique.</a>	2023
DAUJAT-CHAVANIEU Martine - INSERM U1183 - IRMB - CHU de Montpellier	<a href="#">Implantation ectopique de sphéroïdes hépatiques vascularisés dans un modèle murin de maladie chronique du foie</a>	2023
GALICHON Pierre - INSERM UMR_S1155 - Hôpital Tenon	<a href="#">Retarder le prélèvement d'organes après arrêt cardiaque récupéré : effets sur le rein et le foie</a>	2023
PAGEAUX Georges-Philippe - HEPATO-GASTROENTEROLOGIE - CHU de Montpellier	<a href="#">Mortalité à long terme post transplantation hépatique à l'ère de l'immunosuppression moderne</a>	2023
RAYAR Michel - INSERM U1241 – INRAE 1341 - Rennes	<a href="#">Traitement ciblé de l'hépatocyte et cholangiocyte du greffon par nanoparticules polymères biodégradables durant la perfusion sur machine</a>	2023
TORDJMANN Thierry - INSERM U1193 – Orsay	<a href="#">Organoïdes pour la régénération du foie</a>	2023



**Année: 2006**

## Utilisation du mangafodipir pour la prévention des lésions d'ischémie-reperfusion chaude des greffons hépatiques.

**WEILL Bernard** - Université René Descartes, 75679 PARIS Cedex 14

[Retour tableau](#)

### Résumé

**Objectifs :** Les différents types de clamage vasculaire réalisés au cours de la chirurgie hépatique peuvent entraîner des lésions d'ischémie-reperfusion du parenchyme hépatique parfois sévères et susceptibles de mettre en jeu ultérieurement les fonctions de l'organe. Le clamage intermittent ou le préconditionnement peuvent être utilisés pour minimiser les lésions. Cependant, les dommages étant liés en grande partie à la production de formes réactives de l'oxygène (FRO), en particulier à l'anion superoxyde dont le taux dépasse les capacités de détoxification de la superoxyde dismutase (SOD), nous avons émis l'hypothèse qu'un agent anti-oxydant pourrait inhiber l'apparition des lésions. Nous testerons le mangafodipir, un mimétique chimique de la SOD dont nous avons déjà montré l'action protectrice vis-à-vis des hépatocytes au cours du stress oxydatif d'origine toxique ou viral. **Résultats attendus :** En cas d'efficacité du mangafodipir, la molécule pourrait être essayée en clinique pour améliorer la préservation des greffons hépatiques car il s'agit d'un produit de contraste utilisé pour les IRM hépatiques depuis plus de dix ans et dont la bonne tolérance est connue. **Méthodologie :** Le mangafodipir sera testé dans un modèle murin d'ischémie-reperfusion (IR) chaude, en comparaison avec le clamage intermittent et le préconditionnement. Les lésions d'IR seront évaluées histologiquement et fonctionnellement grâce au dosage des enzymes hépatiques et de la bilirubine. La production de FRO et les activités enzymatiques anti-oxydantes au sein du tissu hépatique, la fuite de cytochrome c mitochondrial ainsi que l'activité pro-apoptotique de la caspase-3 seront aussi évalués pour vérifier le mode d'action du mangafodipir.

### Résultats

1 publi ne citant pas l'Agence

[Retour tableau](#)

Année: 2007

## Etude génotypique et pronostique des patients transplantés pour cirrhose biliaire et cholangite sclérosante primitives (TRANSCOLL)

**CORPECHOT Christophe** - Service d'Hépatologie

Centre de référence des maladies inflammatoires du foie et des voies biliaires

Fédération d'Hépatogastroentérologie

Hôpital Saint-Antoine

[Retour tableau](#)

### Résumé

Rationnel : 1) La sévérité et le pronostic des deux principales maladies cholestatiques chroniques de l'adulte, la cirrhose biliaire primitive (CBP) et de la cholangite sclérosante primitive (CSP), pourraient dépendre du polymorphisme génétique des transporteurs biliaires et de leurs facteurs de transcription (PHRC AOR03022, même équipe). 2) L'incidence des récurrences de CBP et de CSP après transplantation hépatique (TH), leurs facteurs prédictifs et leur pronostic sont mal connus. Leurs règles de prise en charge diagnostique et thérapeutique restent à établir. Objectifs : Constituer une cohorte nationale de patients transplantés pour CBP et CSP avec 2 objectifs principaux : 1) évaluer chez ces patients la fréquence des polymorphismes d'intérêt (MDR1rs2214102, SCP2rs7528565, MRP2rs2756109, FXRcng174-45298, PXRrs3732356) afin de confirmer leur association aux formes graves de maladies cholestatiques et valider leur valeur pronostique; 2) déterminer l'incidence des récurrences de la CBP et de la CSP après TH, identifier leurs facteurs prédictifs, évaluer leur pronostic, établir les règles de prise en charge spécifique propres à ce type de patients. Méthodes : Etude nationale multicentrique faisant participer les 21 centres français de TH adulte. Centralisation des prélèvements sanguins dans le laboratoire de génétique moléculaire de l'hôpital Saint-Antoine. Etude génotypique par séquençage direct portant sur une population prédite de 200 patients greffés pour CBP et à peu près autant de patients greffés pour CSP. Groupes témoins constitués de 200 patients atteints de CBP et autant de patients atteints de CSP non greffés et sans maladie sévère ou évolutive (données déjà disponibles). Recueil des données cliniques au sein des centres participants. Etude des récurrences après TH à l'aide d'un suivi de cohorte rétrospectif/prospectif avec groupe contrôle. Durée de l'étude : 24 mois. Résultats attendus et perspectives : Meilleure prise en charge des patients atteints de CBP ou de CSP du fait de l'identification des facteurs de risque génétiques. Développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblées en fonction des polymorphismes identifiés (agonistes de FXR et de PXR). Meilleure prise en charge des patients transplantés pour CBP ou CSP. Développement de voies de recherche physiopathologique utilisant la récurrence après greffe comme modèle d'étude des stades précoces de la maladie.

Projet non débuté

### Résultats

Projet abandonné

[Retour tableau](#)

Année: 2009

## Approche de repeuplement sélectif du foie par transfert de gène dans le cadre de la maladie Crigler-Najjar

**GUIDOTTI Jacques-Emmanuel** - INSERM ADR PARIS V Sainte-Anne

[Retour tableau](#)

### Résumé

La transplantation hépatique est une stratégie thérapeutique lourde qui s'accompagne d'un traitement immunosuppresseur à vie. C'est la seule thérapie curative proposée pour le traitement de certaines maladies hépatiques acquises, comme la cirrhose virale ou métabolique, ou génétiques. Cependant, à l'heure actuelle, le nombre de patients en attente de greffe ne cesse d'augmenter contrairement à celui des donneurs. Ceci se traduit par le décès de plus de 15% des personnes inscrites sur liste d'attente. Ainsi, des stratégies alternatives sont développées pour pallier ces problèmes. L'une des plus prometteuses est la transplantation d'hépatocytes isolés. Des premiers essais chez l'homme ont démontré l'innocuité de cette approche et les résultats publiés sont encourageants. Cependant, cette stratégie souffre en premier lieu du trop faible nombre d'hépatocytes thérapeutiques implantés dans le foie receveur et, secondairement, des conséquences délétères communes à la transplantation hépatique de l'allogreffe.

Afin d'augmenter la proportion de ces cellules dans le foie, nous avons développé des stratégies de repopulation hépatique sélective, basées sur le concept d'avantage de survie ou de prolifération des hépatocytes transplantés par rapport aux hépatocytes résidents. En conférant un avantage de survie, nous avons montré (1) la possibilité de repeupler un foie normal murin à plus de 80%, (2) la valeur thérapeutique de cette approche. Plus récemment, nous avons montré dans un modèle murin d'agression chronique du foie, que les hépatocytes qui surexpriment FoxM1B, un accélérateur du cycle cellulaire, ont une capacité de repeuplement du foie supérieure à celle d'hépatocytes 'sauvages'. Toutefois, ces stratégies soit ne sont pas compatibles avec une application clinique, soit sont applicables au traitement des seules rares maladies métaboliques qui présentent une cytolysse hépatocyttaire.

Par ailleurs, pour s'affranchir des problèmes liés à l'allogreffe, il est possible de modifier ex-vivo les hépatocytes du patient avant de les transplanter. En utilisant des vecteurs dérivés du virus VIH, nous avons développé une stratégie novatrice qui permet de transduire les hépatocytes fraîchement isolés en suspension, avec une très grande efficacité sans altération ni de leur viabilité ni de leur fonctionnalité. Ainsi, notre but est de développer une approche pharmacologique qui permette d'obtenir une repopulation sélective du foie applicable aux patients dont le foie ne présente pas d'agression chronique et ce, en modifiant ex vivo les hépatocytes du patient préalablement à leur transplantation. Pour cela, nous utiliserons une drogue, le Somavert®, déjà utilisée en clinique, susceptible d'inhiber la prolifération des hépatocytes résidents et à laquelle les hépatocytes transplantés surexprimant FoxM1B sont insensibles. Nous testerons la valeur thérapeutique de cette approche chez le rat Gunn, modèle animal de la maladie de Crigler-Najjar de type 1, prototype des maladies métaboliques du foie dans des conditions de greffe autologue (transduction d'hépatocytes syngéniques apportant l'expression à long terme du transgène correcteur et l'expression restreinte du transgène de sélection à la seule phase de prolifération hépatique). Ce projet vise donc à poser les bases d'un protocole préclinique sur le rongeur d'une approche de repopulation sélective du foie afin de proposer une stratégie alternative efficace à la transplantation hépatique allogénique pour le traitement des maladies métaboliques du foie.

## Résultats

Collin de l'Hortet, Alexandra, Hélène Gilgenkrantz, et Jacques-Emmanuel Guidotti. 2012. « EGFR: A Master Piece in G1/S Phase Transition of Liver Regeneration ». International Journal of Hepatology 2012: 476910. <https://doi.org/10.1155/2012/476910>.

[Retour tableau](#)

Année: 2009

## Nouveau dispositif de modulation du débit portal pour la prévention du syndrome « small for size »

VIBERT Eric - INSERM U785, hôpital Paul Brousse

[Retour tableau](#)

### Résumé

L'hyperdébit portal est la cause du syndrome de « small-for-size » qui bloque la régénération hépatique après transplantation d'un foie réduit, à partir d'un donneur vivant ou d'un foie cadavérique partagé. Après transplantation d'un petit foie chez le porc, le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un anneau périportal gonflable par voie sous-cutanée pour moduler le débit portal afin d'améliorer la régénération hépatique. La première étape du projet est une étude de faisabilité de la mise en place de l'anneau et de la modulation du débit portal en fonction du degré de remplissage de l'anneau sur le foie natif entier du porcelet. Lors de la deuxième étape de l'étude on va tester l'utilisation de l'anneau péri-portal dans un modèle porcin de transplantation de foie réduit. Le lobe latéral gauche du foie (qui représente 20-25% du volume hépatique total) sera transplanté chez 14 porcelets repartis en deux groupes : un groupe contrôle et le groupe traité qui aura en plus une modulation du débit portal à l'aide de l'anneau péri-portal. Le débit portal sera modulé initialement à moins de 250 ml/min/100 g de tissu hépatique pendant les premières 12h après la transplantation, puis l'anneau sera desserré progressivement pour laisser le débit portal libre au bout de 48h.

Après sacrifice les paramètres évalués seront la survie à 7 jours dans les deux groupes, l'hypertrophie hépatique et splénique et les marqueurs biologiques du syndrome « small-for-size » : l'élévation de la bilirubine et la baisse du taux de prothrombine. On réalisera des études complémentaires d'immunohistochimie pour évaluer la prolifération hépatocytaire (incorporation de 5-Bromodéoxyuridase) et l'apoptose (caspase 3 clivée). Avec la modulation précoce du débit portal, on espère démontrer un bénéfice de survie à 7 jours et une meilleure fonction hépatique par une amélioration de la régénération hépatocytaire dans le petit foie transplanté.

### Résultats

Bekheit, Mohamed, Chloe Audebert, Petru Bucur, Hans Adriaensen, Emilie Bled, Mylène Wartenberg, Irene Vignon-Clementel, et Eric Vibert. 2018. « Transit time ultrasound perivascular flow probe technology is superior to MR imaging on hepatic blood flow measurement in a porcine model ». *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 17 (6): 538-45.

Bucur, Petru, Mohamed Bekheit, Chloe Audebert, Irene Vignon-Clementel, et Eric Vibert. 2017. « Simplified technique for 75% and 90% hepatic resection with hemodynamic monitoring in a large white swine model ». *Journal of Surgical Research* 209 (mars): 122-30.

Bucur, Petru O., Mohamed Bekheit, Chloe Audebert, Amnah Othman, Seddik Hammad, Mylene Sebah, Marc-Antoine Allard, et al. 2017. « Modulating Portal Hemodynamics With Vascular Ring Allows Efficient Regeneration After Partial Hepatectomy in a Porcine Model ». *Annals of Surgery*, février.

## Appel d'Offres « Recherche et greffe »

Réduction du calibre de la veine porte par un anneau réglable dans le traitement de l'insuffisance hépatique après résection: étude expérimentale chez le porc  
P. BUCUR, E. VIBERT, B. DECANTE, C. RADULESCU, D. CASTAING

Étudier l'efficacité de la modulation du débit portal à l'aide de l'anneau portal pour améliorer la fonction et la régénération hépatique après hépatectomie majeure chez le porc  
Objectifs

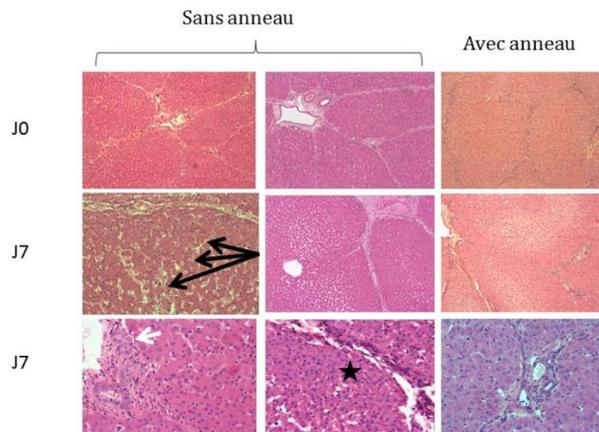
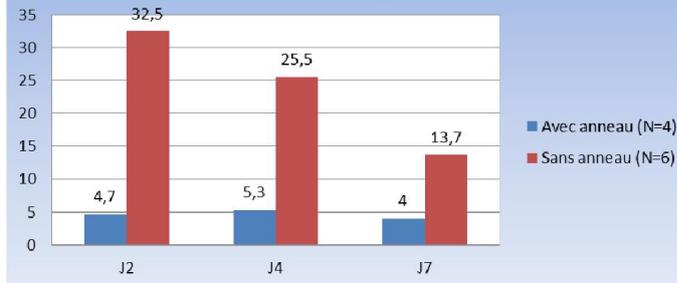
### Méthodes



14 animaux ont subi une hépatectomie de 75%. Les animaux ont été repartis en deux groupes, un avec modulation portale par anneau ajustable et l'autre sans MDP. Les animaux ont été surveillé pendant 7 jours. Les bilans biologiques ont été effectué à J0, J2, J4 et J7. Les mesures hémodynamiques et les biopsies ont été effectuées lors de l'hépatectomie et lors du sacrifice

### Résultats

#### Bilirubine totale en postopératoire



### Conclusions

La modulation du débit portal à l'aide d'un anneau ajustable après hépatectomie 75% améliore la fonction hépatique et s'accompagne d'une conservation de l'architecture du lobule hépatique

Année: 2010

## Développement d'une méthode d'évaluation de la qualité des greffons par spectroscopie infrarouge pour les transplantations hépatiques

LE NAOUR François - INSERM U785, Villejuif

[Retour tableau](#)

### Résumé

Le foie est le siège de diverses pathologies chroniques telles que la stéatose ou les hépatites chroniques qui conduisent progressivement à la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire (CHC). L'un des traitements de la cirrhose avec ou sans CHC est la transplantation hépatique. Le manque de greffons conduit les équipes de transplantation à employer des organes obtenus sur des donneurs à cœur arrêté. Cette pratique est possible en France depuis 2006. Les donneurs à cœur arrêté constituent une source additionnelle d'organes mais également un facteur de risque de complications pour le patient receveur. En effet, le contrôle de la qualité des greffons est actuellement réalisé par l'estimation extemporanée du pourcentage de stéatose sur coupe de tissu, ce qui est imprécis et peu reproductible. Le seuil de stéatose recommandé par l'Agence de la Biomédecine pour des greffons de foie obtenus à partir de donneur à cœur arrêté est de l'ordre de 20%. Cette recommandation drastique contraste avec l'incapacité des méthodes actuelles à évaluer rigoureusement et quantitativement le taux de stéatose. La difficulté des chirurgiens et des pathologistes à déterminer la qualité d'un foie est un écueil majeur non seulement pour les transplantations hépatiques, mais aussi pour la chirurgie du foie en général. La possibilité d'appréhender la composition biochimique globale d'un tissu par des approches spectroscopiques peut conduire à caractériser des signatures spectrales de la qualité d'un tissu. Une étude exploratoire, soutenue et financée pendant un an par le PRES UniverSud Paris, a été initiée sur la stéatose. Des analyses tissulaires par spectroscopie infrarouge (IR) à l'aide du rayonnement du synchrotron SOLEIL ont été réalisées sur des coupes congelées d'échantillons hépatiques. L'étude a démontré que la microspectroscopie IR permet de détecter des états pathologiques précoces. L'objectif de ce projet est de mettre en place un programme de recherche translationnelle du synchrotron SOLEIL vers l'Hôpital pour développer une méthode quantitative d'évaluation de la qualité des greffons dans le cadre de la transplantation hépatique. Cet objectif sera atteint par la réalisation de trois tâches: 1- la collecte prospective de biopsies de greffons obtenus dans des conditions standardisées lors de transplantations hépatiques; 2- le développement d'une méthode permettant d'évaluer de manière quantitative la stéatose et d'identifier des signatures spectrales en rapport avec la qualité du tissu; 3- le transfert des méthodes développées au synchrotron SOLEIL sur un microscope IR commercial et l'implantation de ce microscope au Centre Hépatobiliaire (CHB, Villejuif), pour une utilisation clinique. La méthode sera rapide, sensible, robuste, peu coûteuse, simple d'utilisation et quantitative. Elle sera utilisable sur des microscopes IR commerciaux et applicable dans n'importe quel centre de transplantation hépatique.

### Résultats

Le Naour, François, Laurent Gadea, Mélanie Danulot, Ibraheem Yousef, Eric Vibert, Mathieu Wavelet, Slávka Kašćáková, et al. 2015. « Quantitative Assessment of Liver Steatosis on Tissue Section Using Infrared Spectroscopy ». *Gastroenterology* 148 (2): 295-97.

Peng, Chengyuan, Franck Chiappini, Slávka Kašćáková, Mélanie Danulot, Christophe Sandt, Didier Samuel, Paul Dumas, Catherine Guettier, et François Le Naour. 2015. « Vibrational Signatures to Discriminate Liver Steatosis Grades ». *The Analyst* 140 (4): 1107-18.

[Retour tableau](#)

Année: 2010

## Intérêt du FibroScan® dans l'évaluation des greffons hépatiques chez les sujets en état de mort encéphalique avant prélèvement d'organes

PICHON Nicolas - CHU Dupuytren

[Retour tableau](#)

### Résumé

Justification : Seuls 2/3 des patients en état de mort encéphalique (EME) faisant l'objet d'un prélèvement d'organes ont un prélèvement de greffon hépatique. Parmi le 1/3 restant, certains présentent une contre-indication au prélèvement du foie, tandis que d'autres sont récusés sur des critères emprunts de subjectivité. Une part importante des refus de prélèvement hépatique est liée à un état stéatosique supposé de l'organe. La stéatose est évaluée au lit du donneur en fonction de ses antécédents, de la biologie hépatique, de l'imagerie et de l'aspect macroscopique en cours de prélèvement. Ces critères de sélection sont sources d'erreur et devant la pénurie de greffons et les listes d'attente qui ne cessent de croître, il semble intéressant d'introduire de nouveaux critères objectifs de sélection et d'acceptation des greffons hépatiques. Une récente étude pilote réalisée par notre équipe au CHU de Limoges a montré des résultats encourageants concernant l'élasticité du foie mesurée par élastographie impulsionnelle (FibroScan®). Cet outil diagnostique, simple, rapide et objectif, permettrait de réduire le nombre de foies récusés à tort et le nombre de déplacements inutiles d'équipes de greffe hépatique repartant du site de prélèvement sans organe.

- Objectif principal : L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'intérêt de la valeur d'élasticité hépatique (EH) mesurée par Fibroscan® dans la sélection des greffons hépatiques chez les donneurs en EME.

- Objectifs secondaires :

1/ Evaluer l'intérêt de la valeur du paramètre d'atténuation contrôlé (CAP), correspondant à un index ultrasonore de stéatose du Fibroscan®, dans la sélection des greffons hépatiques chez les donneurs en EME ;

2/ Déterminer la valeur diagnostique de l'EH combinée au CAP dans le diagnostic de stéatose hépatique incompatible avec la greffe chez les donneurs en EME ;

3/ Définir la valeur pronostique de l'EH et du CAP pour la survie du greffon hépatique une semaine et un mois après la transplantation.

- Stratégie d'analyse :

Essai prospectif, multicentrique, d'évaluation d'une méthode diagnostique, sur échantillon représentatif.

Analyse principale :

1/ Etablir les qualités métrologiques de la mesure de l'EH par FibroScan®, lors de la sélection des greffons hépatiques, pour évaluer les degrés de fibrose et de stéatose à l'aide des indices suivants : sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, pour un seuil optimal d'EH déterminé à l'aide d'une courbe ROC. La méthode de référence retenue sera la biopsie hépatique. 2/ Etudier la relation entre la valeur d'EH donnée par le FibroScan® et les taux de fibrose et de stéatose observés sur la biopsie hépatique par régression linéaire multiple. 3/ Etudier, à l'aide du test non paramétrique Kappa, la concordance entre la décision qui serait prise à l'issue de la réalisation du FibroScan® sur la base du seuil optimal d'EH et la conclusion de la biopsie hépatique d'une part, la conclusion de l'équipe de greffe selon les critères habituels de sélection des greffons d'autre part.

Analyses secondaires : 1/ Paramètre d'atténuation contrôlé (CAP) : Même plan d'étude qu'en analyse principale sera appliqué au CAP. 2/ Pertinence de l'utilisation combinée des valeurs d'EH et du CAP : A-

Mettre en place un modèle prédictif du caractère prélevable ou non du foie en fonction des valeurs d'EH et du CAP données par le FibroScan® et des paramètres habituels de sélection du greffon par régression logistique. B- Mettre en place un modèle prédictif de l'état stéatosique du foie en fonction des valeurs d'EH et du CAP données par le FibroScan® et des paramètres habituels de sélection du greffon par un modèle linéaire. 3/ Caractère prédictif de la survie du greffon : Rechercher la valeur pronostique, en termes de caractère fonctionnel du greffon à J8 et J28 après la transplantation, des valeurs d'EH et du CAP données par le FibroScan® par régression logistique.

- Critères d'inclusion : Patient de plus de 18 ans en EME avéré, confirmé par les examens cliniques légaux utilisés dans chaque centre, chez lequel il est envisagé un prélèvement d'organes et en état clinique suffisamment stable pour mener la procédure de prélèvement à terme.

- Critères de non inclusion : 1/ Opposition du défunt au prélèvement d'organes et à la réalisation d'une recherche clinique sur sa personne de son vivant (inscription au Registre National des Refus) ; 2/ Opposition de la famille au prélèvement d'organes sur le défunt ; 3/ Restriction émise par la famille quant au prélèvement hépatique ; 4/ Grossesse en cours lors du passage en EME.

- Procédures de la recherche : Après vérification des critères d'éligibilité, un FibroScan® sera réalisé avant départ au bloc opératoire pour prélèvement. L'équipe de greffe et l'Agence de la biomédecine resteront en aveugle du résultat du FibroScan® et l'opérateur réalisant le FibroScan® restera en aveugle des examens habituellement pratiqués en vue du prélèvement d'organes. Une biopsie du foie sera réalisée au bloc opératoire lors du prélèvement ou en percutané dans le service de réanimation si le greffon hépatique est jugé non prélevable par l'ABM sur les critères habituels de sélection du greffon. En cas de prélèvement et de greffe hépatique, la fonction du greffon sera suivie pendant 28 jours après la greffe. L'analyse des biopsies hépatiques sera effectuée par deux anatomopathologistes expérimentés en aveugle l'un de l'autre, en aveugle des critères de sélection habituels et en aveugle du devenir du greffon hépatique.

Taille d'étude : Dans notre étude pilote, nous avons observé une proportion pN=81,25% de foies prélevables et une proportion pA=18,75% de foies non prélevables. Dans notre étude prospective, l'aire sous la courbe ROC attendue est de 80%. Nous souhaitons observer une amplitude pour son intervalle de confiance de moins de 10%. Selon la méthode de Hanley et McNeil, le nombre de sujets nécessaire est de 635.

- Faisabilité : En 2008, les 24 centres acceptant de participer à l'étude ont pratiqué 634 prélèvements multi-organes et prélevé 434 greffons hépatiques, ce qui, lissé sur la durée de l'étude, représente une cohorte potentielle de 1585 donneurs éligibles et 1085 greffons hépatiques.

- Retombées attendues : Le FibroScan® est un outil simple, rapide et non invasif permettant le diagnostic et l'évaluation de la fibrose par mesure de l'élasticité hépatique. Un nouveau paramètre (CAP) mesuré en même temps que l'élasticité, a récemment été développé pour l'évaluation de la stéatose hépatique. La détermination d'une valeur seuil d'un index basé sur l'EH et/ou le CAP permettant de discriminer les foies éligibles à la greffe devrait permettre de réduire de 20% les déplacements inutiles des équipes de transplantation repartant sans greffon et d'augmenter de 10% le nombre de greffons hépatiques prélevés et greffés, ceci dans un contexte d'allongement des listes d'attente de transplantation hépatique.

## Résultats

Mancia, Claire, Véronique Loustaud-Ratti, Paul Carrier, Florian Naudet, Eric Bellissant, François Labrousse, et Nicolas Pichon. 2015. « Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurements for Steatosis Assessment in the Liver Transplant of Brain Dead Donors »: Transplantation, février, 1.

Poster

# Appel d'Offres « Recherche et greffe »

## Intérêt du Paramètre d'Atténuation Contrôlé (CAPTM) obtenu à partir du FibroScan® dans la mesure non invasive du degré de stéatose des donneurs en état de mort encéphalique avant prélèvement d'organes

Claire Mancia,<sup>1</sup> Véronique Loustaud-Ratti,<sup>2,3,4</sup> Paul Carrier,<sup>2</sup> Florian Naudet,<sup>5</sup> Eric Bellissant,<sup>5,6</sup> François Labrousse,<sup>3,7</sup> and Nicolas Pichon<sup>8,9</sup>

<sup>1</sup> Service d'Anesthésie, CHU de Limoges; <sup>2</sup> Service d'Hépatologie, CHU de Limoges; <sup>3</sup> Faculté de Médecine, Limoges; <sup>4</sup> INSERM UMR 1092, Limoges; <sup>5</sup> Centre d'Investigations Cliniques INSERM 0203, CHU de Rennes; <sup>6</sup> Service de Pharmacologie Clinique, CHU de Rennes; <sup>7</sup> Service d'Anatomopathologie CHU de Limoges; <sup>8</sup> Service de réanimation, CHU de Limoges; <sup>9</sup> Coordination Hospitalière des Prélèvements d'Organes et de Tissus, CHU de Limoges.

### Objectifs

En France, entre 25 et 35% des greffons hépatiques ne sont pas prélevés sur les donneurs en état de mort encéphalique.

Les critères de refus sont variés (biologie hépatique, Anamnèse, échographie abdominale, examen extemporané) et parfois subjectifs (aspect macroscopique...).

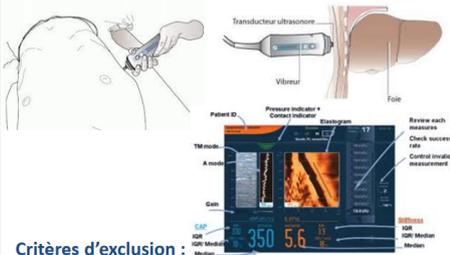
Le but de ce projet est de trouver un examen simple, reproductible, non-invasif, fiable et surtout objectif, comme critère de sélection dans les cas délicats (âge élevé, ATCDs,...)

### Méthodologie

#### Dureté du foie:

Nous avons utilisé le FibroScan® (élastométrie impulsométrique) afin de réaliser des mesures quantitatives non invasives de:

- La stéatose (paramètre d'atténuation contrôlée, CAPTM)
- La fibrose (paramètre d'élasticité, LS)



#### Critères d'exclusion :

- CI médicale au prélèvement hépatique
- Inscription au Registre National des Refus
- Refus de prélèvement de la famille

#### Effectif sur une période de 10 mois :

- 23 donneurs (11 hommes / 12 femmes)
- Age : 54±15 ans IMC : 27±7 Kg/m<sup>2</sup>
- Fatty Liver Index : 63±36
- Hepatic steatosis Index : 38±9
- 10 non prélevés (6 refus ABM / 4 décisions greffers)

### Résultats

Les **données du FibroScan®** entre foies prélevés et foies non prélevés (ABM/Chirurgiens) étaient respectivement les suivantes :

- CAPTM : 229±41 dB.m-1 vs 284±60 dB.m-1 / 260±52 dB.m-1 (p<0.06)
- Elasticité : 11,5±6,4 KPa vs 22±23,1 KPa / 11,8±8,1 KPa (p=0.7)

	Foies non prélevés (10)		Foies prélevés et greffés (13)	P value
	ABM (6)	Surgeon(4)		
Age (years), mean ± SD	60 ± 10	49 ± 15	52 ± 17	0.9
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ), mean ± SD	30 ± 8	27 ± 6	26 ± 8	0.4
Sex ratio M/F	5/1	2/2	4/9	0.1
HSI, mean ± SD	38 ± 11	37 ± 3	39 ± 10	0.8
FLI, mean ± SD	81.4 ± 24.2	47.9 ± 37.1	58.3 ± 39.1	0.5
TG (mg/dL), mean ± SD	95 ± 61	81 ± 23	105 ± 30	0.2
HDL Cholesterol (g/L), mean ± SD	1.03 ± 0.45	0.81 ± 0.27	0.93 ± 0.41	0.9
LS (KPa), mean ± SD	22 ± 23.1	11.8 ± 8.1	11.5 ± 6.4	0.7
CAP (dB.m <sup>-1</sup> ), mean ± SD	284 ± 60	260 ± 52	229 ± 41	<b>0.06</b>

#### Comparaison FibroScan et histologie

	LS (KPa), mean ± SD	22 ± 23.1	11.8 ± 8.1	11.5 ± 6.4	0.7
	CAP (dB.m <sup>-1</sup> ), mean ± SD	284 ± 60	260 ± 52	229 ± 41	<b>0.06</b>
Steatosis	Echography (n=18)	3/4	2/4	2/10	
	Tomodensitometry (n=5)	1/2	0	0/3	
Liver biopsy	Macrovesicular Steatosis, N (% of steatosis, mean)	3/6 (40%)	3/4 (40%)	6/13 (7.5%)	
	Microvesicular Steatosis, N (% of steatosis, mean)	2/6 (10%)	1/4 (30%)	1/13 (10%)	
	Mixed Steatosis, N (% of steatosis, mean)	3/6 (35%)	0	2/13 (5%)	
	Fibrosis/Cirrhosis (S1 associated steatosis score)	1/6	1/4 (S2 associated steatosis score)	0/13	
Steatosis score	S0	1/6	2/4	11/13	
	S1	2/6	0	2/13	
	S2	2/6	2/4	0	
	S3	1/6	0	0	

- 4 greffons avaient, à posteriori, une analyse anatomopathologique normale et surtout des valeurs respectives de CAP™ et d'élastométrie normales
- 6 greffons non prélevés l'ont été à juste titre puisque ayant, à posteriori, une analyse anatomopathologique anormale et surtout des valeurs respectives de CAP™ et d'élasticité anormales lors de

### Conclusions

Le FibroScan® répond aux critères recherchés.

La correspondance entre les valeurs combinées d'élasticité et de CAPTM obtenues à partir du FibroScan® et les critères habituels de sélection des greffons semble satisfaisante. Le FibroScan® pourrait constituer un paramètre d'évaluation objectif des greffons hépatiques chez les sujets en EME avant de valider le prélèvement hépatique. Des études complémentaires : PHRC-N FibroscaME

Journées de l'Agence  
28-29 mai 2015

Année: 2010

## Thérapie génique ex vivo de progéniteurs hépatiques reprogrammés à partir de fibroblastes humains déficients en récepteur aux LDL

WEBER Anne - INSERM ADR PARIS XI

[Retour tableau](#)

### Résumé

La reprogrammation de fibroblastes, en cellules pluripotentes (iPSC= induced Pluripotent Stem Cells) permet d'envisager des applications thérapeutiques à terme le traitement de certaines maladies métaboliques sévères du foie. En effet, du fait du manque de donneur et les hépatocytes ne pouvant être amplifiés in vitro, la génération d'hépatocytes à partir de fibroblastes de patients permettrait d'avoir une source importante de cellules. La thérapie génique ex vivo permettrait de s'affranchir des problèmes liés à l'immunosuppression.

Objectifs : générer des cellules induites pluripotentes (iPS) à l'aide de vecteurs rétroviraux exprimant Sox2, Klf4, Nanog, c-Myc à partir de fibroblastes déficients, pour le récepteur aux LDL (RLDL), modèle de l'Hypercholestérolémie familiale ;les différencier en progéniteurs hépatiques, et évaluer la correction phénotypique après transfert lentiviral de l'ADNc du RLDL humain ; évaluer le potentiel de vecteurs lentiviraux non intégratifs à générer des iPS.

Résultats attendus :

- dériver des lignées d'iPSC générées à partir de fibroblastes déficients
- évaluer la différenciation en progéniteurs hépatiques et la correction in vitro du déficit
- déterminer si les vecteurs lentiviraux non intégratifs perdurent suffisamment longtemps dans la cellule hôte pour que la reprogrammation des fibroblastes s'effectue.

Méthodologie :

Les fibroblastes humains déficients congelés au laboratoire seront transduits par des vecteurs rétroviraux (construits et produits par Vectalys, Toulouse) exprimant les 4 facteurs de pluripotence et les colonies cultivées selon les conditions mises au point par Dr L Vallier à Cambridge sur des fibroblastes normaux jusqu'à l'apparition des clones reprogrammés

- Les clones seront isolés et cultivés dans les conditions des cellules embryonnaires humaines développées à Cambridge et dans l'Unité et caractérisés pour leur pluripotence (expression de Nanog, SSEA4, Sox2, Oct 4, TRA-1-60, Phosphatase alcaline).
- Un clone sera transduit par le vecteur lentiviral construit au laboratoire APOA-II-RLDL et les cellules seront différenciés en progéniteurs hépatiques selon nos conditions, définies pour les cellules ES humaines (brevet).
- La population obtenue sera caractérisée pour l'expression de marqueurs hépatiques d'une part et pour la correction phénotypique par internalisation d'un ligand fluorescent du Récepteur : le Dil-LDL d'autre part.
- Des vecteurs lentiviraux non-intégratifs délétés dans le gène codant l'intégrase du virus HIV-1 et exprimant Sox2, Klf4, Nanog, c-Myc (construits et produits par Vectalys) seront utilisés pour transduire les fibroblastes humains. Les cellules seront transduites tous les 4 jours pendant 20 jours et les clones obtenus seront caractérisés pour leur pluripotence.

## Résultats

Dianat, Noushin, Clara Steichen, Ludovic Vallier, Anne Weber, et Anne Dubart-Kupperschmitt. 2013. « Human pluripotent stem cells for modelling human liver diseases and cell therapy ». *Current gene therapy* 13 (2): 120.

Yang, Guanghua, Karim Si-Tayeb, Sébastien Corbineau, Rémi Vernet, Régis Gayon, Noushin Dianat, Clémence Martinet, et al. 2013. « Integration-Deficient Lentivectors: An Effective Strategy to Purify and Differentiate Human Embryonic Stem Cell-Derived Hepatic Progenitors ». *BMC Biology* 11: 86.

[Retour tableau](#)

Année: 2012

## Identification des critères diagnostiques du rejet humoral en transplantation hépatique

GUETTIER Catherine - Hôpital Paul Brousse

[Retour tableau](#)

### Résumé

Le rejet humoral représente une complication bien identifiée en transplantation cardiaque et rénale. Il nécessite un traitement lourd associant échanges plasmatiques, administration de rituximab et d'immunoglobulines intraveineuses. Son diagnostic repose sur les critères suivants : dysfonction inexpliquée du greffon, lésions histologiques spécifiques, immunomarquage pour le C4d et présence d'anticorps spécifiques du donneur (DSA). En transplantation hépatique, le rejet humoral en situation ABO-compatible n'est pas défini : la recherche des DSA et l'étude immunohistochimique pour le C4d ne sont pas effectuées.

Le but de cette étude multicentrique est d'une part, de préciser les critères diagnostiques histologiques du rejet humoral en transplantation hépatique ABO-compatible à partir d'une souspopulation de patients présentant des DSA et un immunomarquage positif pour le C4d sur leur biopsie hépatique ; d'autre part, de préciser la participation du rejet humoral dans les situations anatomo-cliniques de rejet aigu cellulaire et chronique, hépatite allo-immune et hépatite d'étiologie indéterminée,

L'étude prospective portera sur des patients adultes transplantés hépatiques ayant eu une ponction biopsie hépatique (PBH) protocolaire ou effectuée sur indication. Seront inclus les patients des 3 centres correspondant aux 200 PBH consécutives à partir du début de l'étude, quel que soit le délai post-transplantation.

L'immunomarquage C4d sera systématiquement réalisé sur coupes paraffine à l'aide de 2 Ac différents après validation et standardisation de la technique d'immunomarquage et de son interprétation. Les DSA seront systématiquement recherchés au moment de chaque PBH. Les données cliniques seront collectées à partir des dossiers. Les PBH seront analysées de façon collégiale sans connaissance des données cliniques ni du marquage C4d. Les résultats histologiques seront analysés en fonction du contexte clinique et du statut DSA/C4d.

[Retour tableau](#)

Année: 2013

## Médecine régénérative personnalisée avec embolisation portale du foie pour la transplantation d'hépatocytes

DAGHER Ibrahim - INSERM

[Retour tableau](#)

### Résumé

La transplantation d'hépatocytes est un traitement prometteur des maladies métaboliques héréditaires du foie pour pallier au manque de greffon hépatique. Les essais réalisés chez l'Homme, basés sur la transplantation autologue ou allogénique d'hépatocytes génétiquement modifiés, sont décevants. Cela est principalement dû à la faible efficacité de transduction et à la faible implantation des hépatocytes dans le foie. Chez les patients, il a été reconstitué au mieux 5% de masse thérapeutique dans le foie, alors qu'il faudrait reconstituer une masse thérapeutique supérieure à 10%. Nous avons amélioré : (i) l'efficacité de transduction des hépatocytes avec la transduction de la quasi-totalité des hépatocytes humains, et (ii) la procédure de transplantation autologue avec un repeuplement du foie de macaque à 5-10% par les hépatocytes transplantés grâce à une embolisation portale partielle (EPP), une technique utilisée en pratique clinique.

Ce projet vise à développer l'EPP résorbable répétée (EPPRR) pour augmenter le repeuplement du foie par des hépatocytes autologues génétiquement modifiés et atteindre ainsi une masse thérapeutique suffisante (10%) pour traiter les maladies métaboliques du foie. Le principe de cette nouvelle approche originale est d'effectuer une EPP réversible (EPPR) afin d'implanter sélectivement et efficacement les hépatocytes dans les lobes hépatiques non embolisés. Nous répèterons la même EPPR afin d'atrophier les mêmes lobes précédemment embolisés. Cette EPPRR accroîtra la taille des lobes non embolisés contenant les hépatocytes génétiquement modifiés et donc la masse thérapeutique au détriment des hépatocytes résidant dans les lobes embolisés.

Nous testerons l'efficacité thérapeutique de notre approche chez le rat Gunn, modèle animal de la maladie de Crigler-Najjar de type 1 (CN). Deux types de cellules thérapeutiques issues du rat Gunn seront évaluées : des hépatocytes primaires et des cellules pluripotentes induites (iPS) différenciées en hépatocytes (iPS-Hep). Ces cellules seront génétiquement corrigées avant transplantation. De plus, comme il est possible de produire à volonté des iPS-Hep, nous ferons des transplantations itératives avec EPPR chez le même animal. Après transplantation, l'efficacité thérapeutique sera suivie en direct par mesure de la bilirubinémie. Nous devrions observer une baisse initiale de la bilirubinémie au moins de 30%. La bilirubinémie devrait diminuer progressivement et parallèlement à l'accroissement du taux d'hépatocytes thérapeutiques jusqu'à atteindre le seuil thérapeutique (30 $\mu$ M), voir la normalisation (<3 $\mu$ M).

Les perspectives seront de poser les bases d'une stratégie alternative efficace et transposable en clinique à la transplantation hépatique allogénique pour le traitement des maladies métaboliques du foie monogéniques dont le gène est cloné et caractérisé

### Résultats

Gaillard, Martin, Hadrien Tranchart, Panagiotis Lainas, Olivier Trassard, Séverine Remy, Anne Dubart-Kupperschmitt, et Ibrahim Dagher. 2019. « Improving Hepatocyte Engraftment Following Hepatocyte Transplantation Using Repeated Reversible Portal Vein Embolization in Rats ». Liver Transplantation:

Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society 25 (1): 98-110.

Tranchart, H., G. M. Koffi, M. Gaillard, P. Lainas, C. Poüs, P. Gonin, T. H. Nguyen, A. Dubart-Kupperschmitt, et I. Dagher. 2016. « Liver Regeneration Following Repeated Reversible Portal Vein Embolization in an Experimental Model ». *The British Journal of Surgery* 103 (9): 1209-19.

Médecine régénérative personnalisée avec embolisation portale  
du foie pour la transplantation d'hépatocytes

H. Tranchart<sup>1,2</sup>, G.M. Koffi<sup>1</sup>, M. Gaillard<sup>1,2</sup>, A. Dubart-Kupperschmitt<sup>1</sup>, I. Dagher<sup>1,2</sup>

1-INSERM U1193, Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France.

2-Service de Chirurgie Digestive Minimale Invasive, Hôpital Antoine Béclère, APHP, Clamart, France.

La **transplantation d'hépatocytes (The)** est un traitement prometteur des maladies métaboliques héréditaires du foie pour pallier le manque de greffon hépatique. Les essais réalisés chez l'Homme, basés sur la transplantation autologue ou allogénique d'hépatocytes génétiquement modifiés, sont décevants. Cela est principalement dû à la faible efficacité de transduction et à la faible implantation des hépatocytes dans le foie.

Ce projet visait à développer une technique innovante, **l'embolisation portale partielle résorbable répétée (EPPRR)** pour augmenter le repeuplement du foie et atteindre ainsi une masse thérapeutique suffisante pour traiter les maladies métaboliques du foie.

Au cours de la première partie du projet, nous avons mis au point et évalué la technique d'EPPRR chez le rat (Fig. 1). La procédure était bien tolérée. Nous avons démontré que la répétition de l'EPPR induisait efficacement une **régénération hépatique**, supérieure à celle obtenue avec une seule EPPR (Fig. 2).

Nous avons ensuite appliqué la technique d'EPPRR pour la The. Nous avons donc réalisé des transplantations d'hépatocytes marqués à la GFP chez différents groupes de rats. Nous avons pu montrer que l'EPPRR permettait **une prise de greffe plus importante** qu'avec une seule embolisation résorbable ou sans embolisation (Fig 3.)

Enfin, au cours de la troisième partie du projet, nous utilisons la technique de l'EPPRR pour optimiser la transplantation d'hépatocytes chez des rats porteurs d'une maladie métabolique héréditaire du foie. L'objectif est de démontrer que cette technique permet d'améliorer la prise de greffe après The au point d'obtenir un traitement efficace de la maladie du rat receveur, c'est-à-dire un **effet métabolique**.

Les perspectives seront de poser les bases d'une stratégie alternative efficace et transposable en clinique à la transplantation hépatique allogénique pour le traitement des maladies métaboliques du foie monogéniques dont le gène est cloné et caractérisé.

Figure 1. Portographie au cours d'une EPPRR

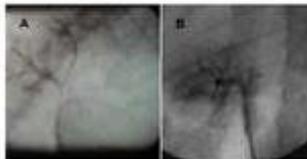


Figure 2. Prolifération hépatocytaire après EPPR et EPPRR

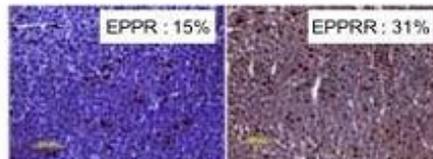
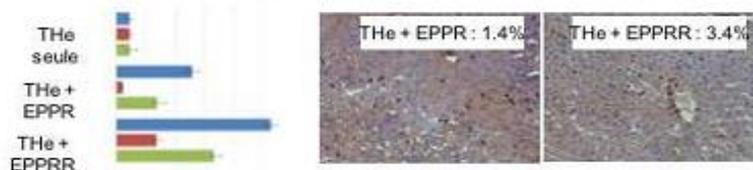


Figure 3. Prise de greffe après The associée à une EPPR ou une EPPRR



**Année: 2013**

## Rejet humoral en transplantation intestinale : Critères diagnostiques anatomo-pathologique et profils moléculaires

**RABANT Marion** - CHU Necker

[Retour tableau](#)

### Résumé

**Introduction:** Le rejet humoral est apparu ces dernières années comme le principal enjeu en transplantation d'organe solide. En transplantation intestinale, il existe de plus en plus d'arguments pour penser que le rejet humoral soit également une entité cliniquement pertinente, expliquant un nombre important de pertes précoces ou tardives du greffon. Cependant, les critères du diagnostic anatomo-pathologique du rejet humoral en transplantation intestinale ne sont pas clairement établis à ce jour. Les séries publiées sur le rejet humoral en transplantation intestinale sont de petite taille et parcellaires, car n'intègrent pas les informations cliniques, immunologiques et anatomopathologiques. Une meilleure connaissance du rejet humoral intestinal pourrait avoir des conséquences importantes pour la prise en charge de ces patients.

**Objectif:** Ce projet est centré sur l'étude du rejet humoral (RH) en transplantation intestinale. Nos principaux objectifs sont d'affiner les critères de diagnostic du rejet humoral sur biopsie, en étroite connexion avec les données cliniques, immunologiques, et moléculaires, d'en définir les caractéristiques évolutives, et d'étudier son pronostic à court et moyen terme.

**Méthodologie:** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique incluant l'ensemble des transplantations intestinales pédiatriques réalisées à l'hôpital Necker-Enfants Malades entre le 01/07/2009 et le 31/06/2012. 21 patients seront inclus dans cette étude. Les informations cliniques relatives à la greffe et au suivi post-transplantation seront recueillies. Environ 400 biopsies intestinales, réalisées au cours du suivi de ces patients, seront relues. 1500 immunomarquages (C4d, CD68, CD3, CD20, CD34) seront réalisés sur des biopsies sélectionnées. La recherche de DSA par technique sensible (Luminex) sera réalisée sur les sérums pré-greffe, puis en post-greffe en dépistage, et aussi à la période où la biopsie suggère l'existence d'un rejet humoral. Une étude moléculaire pangénomique par puce Affymetrix sera réalisée sur des biopsies congelées, suivie d'une étude bioinformatique.

**Résultats attendus :** 50% des transplantés intestinaux de notre série pourraient présenter un rejet humoral au cours de l'évolution de la greffe. Ce travail permettra ainsi d'approcher l'histoire naturelle du rejet humoral en transplantation intestinale. Une meilleure connaissance du rejet humoral infraclinique permettra de juger de la pertinence de futures études de dépistage, de stratification du risque et d'évaluation d'une thérapeutique spécifique.

### Résultats

Rabant, Marion, Maud Racapé, Laetitia-Marie Petit, Jean Luc Taupin, Olivier Aubert, Julie Bruneau, Patrick Barbet, et al. 2018. « Antibody-Mediated Rejection in Pediatric Small Bowel Transplantation: Capillaritis Is a Major Determinant of C4d Positivity in Intestinal Transplant Biopsies ». American Journal of Transplantation 0 (0).

[Retour tableau](#)

**Année: 2014**

## Le « defatting » du greffon hépatique stéatosique : du modèle animal à l'expérimentation chez l'Homme

**ADAM René - INSERM**

[Retour tableau](#)

### Résumé

#### Contexte

Dix à 20% des greffons hépatiques ne peuvent être utilisés en raison d'une stéatose sévère, à l'origine d'un risque élevé de mortalité et de non fonction post-transplantation hépatique. Le développement de machines de perfusion (MP) normothermiques semble prometteur pour diminuer l'ischémie des voies biliaires sur des greffons issus de donneurs à coeur arrêté. Parallèlement, des travaux expérimentaux sur des modèles murins suggèrent qu'il est possible de réaliser un defatting (diminution du pourcentage de stéatose) des foies massivement stéatosiques au moyen d'un cocktail d'agents, perfusés en normothermie, capable d'induire une lipolyse rapide. Cependant, l'impact du defatting sur la fonction hépatique et les modalités de perfusion, visant à optimiser le defatting, sont inexplorés. D'autre part, la stratégie de defatting n'a pas été appliquée à des greffons hépatiques humains à ce jour.

#### Objectifs :

1. Explorer les possibilités de defatting sur un modèle murin.
2. Evaluer l'impact du defatting sur la fonction hépatique et optimiser les modalités de perfusion pour améliorer le defatting sur un modèle murin.
3. Appliquer la stratégie de defatting sur des greffons humains récusés pour la greffe en raison d'une stéatose sévère.

#### Méthodologie

Nous nous proposons de réaliser en parallèle une étude sur un modèle animal et sur des greffons récusés pour la transplantation en raison d'une stéatose sévère

Nous utiliserons une MP avec perfusion artérielle et portale normothermique, mis au point pour le petit animal. Le modèle animal utilisé sera le rat obèse homozygote de type Zucker.

Nous utiliserons après accord de l'Agence de Biomédecine, les greffons proposés à notre centre mais contre indiqués pour la greffe en raison d'une stéatose sévère (> 60%). Une MP hépatique de type LiverAssist sera utilisé pour perfuser dans des conditions normothermiques ces greffons.

Le transporteur d'oxygène utilisé sera du sang humain périmé fournis par la banque du sang de notre établissement.

[Retour tableau](#)

Année: 2014

## Intérêt du dosage des anticorps spécifiques du donneur (DSA) et des anticorps liant le C1q du complément pour le suivi des transplantés hépatiques

DHARANCY Sébastien - CHRU Lille

[Retour tableau](#)

### Résumé

Introduction : Après transplantation d'organes, une recherche d'anticorps anti-HLA à 3 mois, à 1 an puis une fois par an avec des techniques sensibles est recommandée quel que soit l'organe greffé. Ce dépistage permet de détecter l'apparition d'anticorps spécifiques du donneur (DSA) ou une modification du profil d'immunisation, d'instaurer des investigations diagnostiques et de modifier l'immunosuppression. Récemment, le rôle prépondérant des DSA a été confirmé par la réduction significative de la survie du greffon rénal en cas d'association aux anticorps anti-HLA liant le C1q du complément. Bien défini après transplantation rénale, la littérature est très limitée sur le concept du rejet humoral et la signification clinique de la présence des DSA après transplantation hépatique (TH): 1) Il n'existe aucun argument spécifique diagnostique de rejet humoral après TH. En conséquence, le diagnostic est suspecté sur un faisceau d'arguments clinico-biologiques, histologiques et immunologiques (DSA). 2) Les données les plus récentes établissent un lien entre la présence des anticorps anti-HLA et la dysfonction tardive du greffon. Ces résultats suggèrent la réalité de l'existence du rejet humoral après TH. Néanmoins, l'impact pronostique de la présence des Ac anti-HLA en pré-greffe est incertain. Dans une étude récente, les Ac anti-HLA en pré-TH (22% des patients) n'influençaient pas le risque de rejet et le devenir à cours terme du greffon et du receveur. En revanche, l'apparition de DSA de novo au décours de la TH semble être un facteur de risque de rejet, avec une diminution de la survie du greffon et du donneur. Apparaissant chez 8,1% des patients, à 1 an de la greffe, ils ciblent les antigènes HLA de classe II impliqués dans le rejet humoral.

L'objectif est d'étudier prospectivement la fréquence des anticorps anti-HLA préformés avant TH et de la fréquence et cinétique d'apparition des DSA et des anticorps anti-HLA liant le C1q de novo après TH. Les objectifs secondaires sont de rechercher des facteurs de risque d'apparition des DSA de novo et anti-HLA liés au C1q (schéma immunosuppresseurs, cause de l'hépatopathie...) et d'étudier leur impact sur la survie (greffons et patients), les épisodes de rejet, les perturbations inexpliquées du bilan hépatique et sur l'apparition de la fibrose.

Méthodologie : Tous les adultes greffés au CHRU de Lille seront inclus prospectivement dans une étude observationnelle. Le jour de la TH, ils bénéficieront d'une recherche d'Ac anti-HLA préformés. Au cours du suivi habituel, ils bénéficieront d'un dépistage de DSA et d'anti-HLA liant le C1q à entre 3 et 6 mois, 1 an et 2 ans après greffe. Le suivi ne sera pas modifié. La fibrose sera évaluée de manière non invasive par fibroscan®. Le critère de jugement principal est la positivité des DSA (ou anti-HLA), définie par une intensité de fluorescence  $\geq 1000$ . Les critères secondaires sont la quantification de la fluorescence et la présence d'anticorps anti-HLA liés au C1q.

Résultats attendus : intérêt des DSA dans l'identification des patients à risque d'évènements immunologiques, de dysfonction tardive et de fibrose inexpliquée du greffon

[Retour tableau](#)

**Année: 2015**

## La machine de perfusion transportable Airdrive<sup>®</sup>, une nouvelle approche pour augmenter en toute sécurité le pool de donneur et optimiser l'organisation logistique de la transplantation hépatique

**COMPAGNON Philippe** - Inserm U955, IMRB

Hôpital Henri Mondor

Créteil (94)

[Retour tableau](#)

### Résumé

La transplantation hépatique est victime de son succès et doit faire face à une pénurie de greffons. Améliorer la qualité du greffon représente un moyen de favoriser son fonctionnement immédiat et aussi une façon de réduire la pénurie d'organes en autorisant l'accès à un pool de donneurs "non idéaux" comme les greffons stéatosiques, les greffons soumis à une période prolongée de conservation et les greffons des donneurs décédés par arrêt cardiaque (DDAC). La conservation par machine de perfusion représente un autre concept de conservation des greffons hépatiques qui apporte de nombreux avantages et offre l'opportunité d'augmenter avec plus de sécurité le nombre d'organes utilisables. Nous avons établi récemment une collaboration avec une équipe de l'université d'Amsterdam qui a mis au point une machine de perfusion transportable dédiée au foie (Airdrive<sup>®</sup>). En utilisant un modèle de DDAC chez le porc, nous avons pu montrer un effet protecteur d'Airdrive<sup>®</sup> avec une meilleure survie des animaux à J5 (100% vs. 0%), une meilleure reprise de fonction immédiate, une diminution de la souffrance hépatocytaire et des lésions biliaires par rapport à des foies conservés en ischémie froide (IF). Cet effet bénéfique était associé à une diminution de la réponse inflammatoire, de l'apoptose, du stress oxydant et du stress du réticulum endoplasmique.

L'objectif de ce projet est double i) évaluer l'efficacité d'Airdrive<sup>®</sup> pour la conservation des foies stéatosiques et ii) évaluer les performances d'Airdrive<sup>®</sup> pour une période prolongée de conservation.

Méthodologie :

Un modèle de transplantation hépatique chez le porc sera utilisé. Tache 1 : Evaluation d'Airdrive<sup>®</sup> pour la conservation des foies stéatosiques. La stéatose chez les donneurs sera induite par administration IV de streptozotocine et régime hypercalorique pendant 5 semaines; Les foies prélevés seront conservés 4h à 4°C en ischémie froide ou par Airdrive<sup>®</sup> avant d'être transplantés. Tache 2 : Evaluation d'Airdrive<sup>®</sup> pour une période prolongée de conservation (20h). Les foies prélevés seront conservés 20h à 4°C en ischémie froide ou par Airdrive<sup>®</sup> avant d'être transplantés.

Le critère de jugement principal sera le taux de survie des animaux receveurs au 5ème jour post-transplantation et le taux de non fonction primaire. Les critères secondaires de jugement incluront l'incidence du syndrome post-reperfusion, la fonction hépatique, une analyse histologique ainsi qu'une analyse biochimique et moléculaire des lésions d'ischémie-reperfusion. Les paramètres seront analysés avant (ex-vivo) et après implantation (monitoring journalier des animaux) à la fois sur des échantillons de perfusât (flush-out), sanguins et tissulaires. Des paramètres habituels d'évaluation des lésions hépatocellulaires, endothéliales et mitochondriales seront analysés. Les mécanismes sous-tendant l'effet protecteur d'Airdrive<sup>®</sup> seront évalués à travers l'analyse de la réponse inflammatoire, du stress oxydant, de l'apoptose, du métabolisme énergétique, et du stress du réticulum endoplasmique.

Résultats attendus et perspectives : Ce travail devrait confirmer la supériorité d'Airdrive<sup>®</sup> sur l'IF pour la conservation des greffons stéatosiques et montrer aussi qu'elle autorise des durées de conservation prolongées en toute sécurité; Airdrive<sup>®</sup> pourrait permettre d'élargir l'accès à ce pool des donneurs « non

idéaux ». En cas de résultats probants, nous envisageons de tester cette machine en situation clinique à travers une étude pilote.

[Retour tableau](#)

Année: 2015

## Evaluation de la prévalence et de la réponse à la vaccination avant transplantation hépatique

**CONTI Filomena** - Unité médicale de transplantation hépatique

La Pitié Salpêtrière

Paris 13

[Retour tableau](#)

### Résumé

Les patients cirrhotiques en attente de transplantation hépatique (TH) ont une maladie évoluée qui s'accompagne d'un déficit immunitaire spontané. Ils sont donc exposés à un risque accru d'infections sévères, qui sont responsable de 40 à 50% de la mortalité des patients en attente de TH. L'immunosuppression et le risque infectieux qui en découle sont d'autant plus importants que la cirrhose est grave. La prévention des infections représente un enjeu important pour ces patients et repose selon les cas sur les mesures d'hygiène, l'antibioprophylaxie, l'administration d'immunoglobulines et la vaccination.

Les données disponibles concernant la vaccination des patients cirrhotiques sont peu nombreuses. Les éléments nécessaires à prendre en compte comportent la tolérance du vaccin et son impact éventuel sur la maladie sous-jacente, l'immunogénicité du vaccin et son efficacité clinique.

Nous souhaitons réaliser une étude prospective évaluant la prévalence et la réponse aux vaccinations recommandées chez les patients cirrhotiques en attente de TH. Malgré les recommandations vaccinales qui ont été élaborées par le HCSP en 2012, ce type d'étude n'a jamais été réalisé.

Nous allons, dans un premier temps, évaluer la prévalence des patients vaccinés dans notre cohorte de patients en attente de TH qui est actuellement de 200 patients, et au cours d'une année d'activité, environ 120 nouveaux patients seront inscrits sur liste d'attente. Nous aurons ainsi une cohorte de 300 patients.

Ceci sera réalisé grâce à la distribution d'un questionnaire sur la vaccination lors d'une consultation pré-TH et la réalisation de différentes sérologies virales (certaines faites de routine au cours du bilan pré-transplantation, d'autres ajoutées comme les sérologies pneumococcique, rougeoleuse, rubéoleuse et amarile).

Nous obtiendrons de cette façon la prévalence des patients vaccinés ou protégés dans cette population ce qui à ce jour n'est pas connu.

Nous réaliserons ensuite les vaccinations recommandées chez les patients non protégés et les patients seront suivis pour une période d'au moins un an post-vaccination, qu'ils soient transplantés ou non pendant cette période. Un suivi clinique ainsi que les sérologies de contrôle des vaccinations seront réalisés régulièrement, ce qui nous permettra d'évaluer la protection clinique, l'immunogénicité, et d'estimer la durée de protection de notre cohorte de patients.

### Résultats

Mazzola, A., M. Tran Minh, S. Jauréguiberry, D. Bernard, P. Lebray, Y. Chrétien, C. Goumard, Y. Calmus, et F. Conti. 2018. « Are cirrhotic patients awaiting liver transplantation protected against vaccine-preventable diseases? » *Clinical Microbiology and Infection* 24 (7): 787-88.

[Retour tableau](#)

**Année: 2015**

## Microbiote et tolérance en transplantation hépatique : application au modèle du rejet aigu

**DUCLOS-VALLEE Jean-Charles** - Unité UMR-S 785, Bicêtre, Villejuif (94)

[Retour tableau](#)

### Résumé

Le microbiote intestinal (MI) est un organe à part entière qui possède des fonctions métaboliques et immunologiques indispensables au maintien d'une homéostasie cellulaire. Montrer l'implication du MI dans l'apparition d'un rejet aigu (RA) hépatique est essentiel pour appréhender des hypothèses pathogéniques et des perspectives thérapeutiques.

Objectif principal :

Identifier des profils bactériens spécifiques du MI chez des patients avec RA modéré à sévère histologiquement prouvé (score de Banff 6) après transplantation hépatique (TH) par rapport à des témoins sans RA.

Résultats attendus :

Mise en évidence d'un profil bactérien particulier chez les patients avec RA après TH

Méthodologie :

Etude prospective, monocentrique, non interventionnelle avec collection biologique et recueil de données associées. Les selles des patients inclus seront recueillies au moment de l'inscription du patient sur liste de transplantation, au moment du RA, 15 jours et 6 mois après transplantation; après préparation, elles seront stockées au sein de l'unité INSERM UMR-996 jusqu'à sélection selon la survenue de RA et l'appariement, puis analyse. Des prélèvements sanguins, salivaires et urinaires seront réalisés et les données cliniques recueillies à chacune de ces visites.

La comparaison de 27 patients présentant un RA modéré à sévère versus 54 patients sans rejet permettra de détecter une différence de quantité de germe minimale de 1,7% (DS 2% ; alpha 1% ; formulation bilatérale) avec une puissance de 80%. Du fait d'une prévalence de RA modéré à sévère d'environ 15% on inclura 200 patients parmi lesquels seront retenus 30 patients (27 évaluables) avec RA, et 60 patients (54 évaluables) sans RA, appariés selon l'indication de TH et le type d'immunosuppresseurs.

La durée totale de l'étude sera de 36 mois : 24 mois d'inclusion, durée d'attente sur la liste de transplantation et 6 mois de suivi post TH par patient.

[Retour tableau](#)

**Année: 2015**

## Survie des greffons et des patients après conservation parmi 5 solutions en transplantation hépatique

**SAVIER Eric** - Sce chir dig, transplantation hépa, Pitié Salpétrière Paris

[Retour tableau](#)

### Résumé

**Objectifs :** La réussite d'une greffe d'organe dépend en grande partie de la qualité du greffon et donc de la qualité de sa préservation. De nombreuses solutions de conservation sont actuellement disponibles, mais les études cliniques comparatives sont rares et aucune différence majeure n'a été mise en évidence par des études prospectives randomisées. En revanche l'analyse de registres UNOS ou européen (ELTR) montraient un effet délétère de la solution Custodiol (HTK). Par conséquent, toutes les solutions de conservation ne semblent pas équivalentes. Une étude observationnelle multicentrique, nationale, indépendante, à partir des données de la base Cristal (Agence de la Biomédecine) permettrait de comparer les résultats des transplantations hépatiques effectuées après conservation avec l'une des solutions le plus souvent utilisée :

Celsior®, IGL-1®, SCOT-15®, Custodiol® (HTK) ou le Viaspan® (UW). Cette base de données est unique par l'homogénéité nationale et par l'absence d'utilisation exclusive.

**Objectif principal :** comparer la survie des greffons et des patients à 1, 3 et 5 ans après conservation dans différentes solutions de conservation.

**Objectifs secondaires :** Déterminer par une analyse multifactorielle, si une solution de conservation doit être préférée en fonction des caractéristiques du donneur, des conditions de la greffe, des caractéristiques du receveur.

**Résultats attendus :** Fournir des données objectives sur la survie à long terme des greffons et des patients après transplantation hépatique. Permettre à chaque centre de transplantation de choisir la solution qui lui semble la plus appropriée et éventuellement adaptée au receveur. Permettre à chaque centre de prélèvement de choisir par défaut la solution de conservation qui lui semble la plus appropriée

**Méthodologie :** Etude observationnelle nationale multicentrique des patients transplantations hépatiques (n ≥ 6000) entre le 1/1/2008 et le 9/12/2013, à partir des données de la base CRISTAL.

### Résultats

Savier, E., R. Brustia, J. -L. Golmard, O. Scatton, A. Mallet, D. Cherqui, R. Adam, et al. 2020. « Influence of 4 preservation solutions on ICU stay, graft and patient survival following liver transplantation ». Journal of Visceral Surgery 157 (2): 87-97.

[Retour tableau](#)

**Année: 2015**

## Nouveaux antiviraux à action directe : pharmacocinétique et interactions avec les immunosuppresseurs (cohorte ANRSCO23-CUPILT)

**TABURET Anne-Marie** - DHU Hepatinov

Hôpitaux Univ Paris Sud

[Retour tableau](#)

### Résumé

#### Objectifs

La cohorte ANRS CO23 CUPILT a pour objectif d'étudier la réponse virologique soutenue (SVR12) des nouveaux antiviraux à action directe (AAD) chez des patients transplantés hépatiques présentant une récurrence virale C chronique active. Parmi les objectifs secondaires, il est prévu d'étudier la tolérance des AAD après transplantation hépatique et les interactions avec les immunosuppresseurs. Le présent projet s'inscrit dans une démarche de recherche de co financement pour compléter le financement de l'ANRS, puisque celui-ci ne finance que la mise en place et le fonctionnement de la cohorte, Les études ancillaires doivent-elles être financés par ailleurs.

#### Résultats attendus

Analyser l'évolution des concentrations d'anticalcineurine ou d'inhibiteur de la mTOR avant et après ajout des AAD et identifier les AAD entraînant potentiellement une modification des concentrations d'immunosuppresseurs.

Mesurer sur les prélèvements de la plasmathèque (collection biologique) les concentrations des AAD et +/- ribavirine et les comparer aux données historiques. Les concentrations seront analysées en fonction de la tolérance et de la survenue d'échec virologique. L'identification de modification de concentrations importantes pourrait conduire à la réalisation d'une étude pharmacocinétique plus complète pour identifier les facteurs conduisant à ces modifications.

#### Méthodologie.

- En coordination avec le centre de méthodologie de la cohorte, recueil des concentrations d'immunosuppresseurs mesurées sur site et analyse de la variation du rapport concentrations résiduelle/dose en fonction des AAD associés et de la fonction hépatique
- Mise au point des dosages des AAD par LC/MS/MS en collaboration avec l'équipe de pharmacologie de l'hôpital Saint-Louis (AP/HP) pour des raisons de disponibilité d'équipement
- Dosage des AAD sur les prélèvements conservés dans le cadre de la collection biologique constituée dans le cadre de la cohorte
- Analyse des résultats en fonction des caractéristiques clinico-biologiques des patients
- Si pertinent, construction d'un modèle de pharmacocinétique de population pour les nouveaux AAD les plus prescrits.

### Résultats

Barrail-Tran, Aurélie, Lauriane Goldwirt, Thibaut Gelé, Claire Laforest, Audrey Lavenu, Hélène Danjou, Sylvie Radenne, et al. 2019. « Comparison of the Effect of Direct-Acting Antiviral with and without Ribavirin

on Cyclosporine and Tacrolimus Clearance Values: Results from the ANRS CO23 CUPILT Cohort ». European Journal of Clinical Pharmacology 75 (11): 1555-63.

[Retour tableau](#)

Année: 2016

## Les mastocytes sont-ils impliqués via HLA-G dans la survie du greffon en transplantation hépatique

AMIOT Laurence - IRSET INSERM UMR1085, Rennes

[Retour tableau](#)

### Résumé

Les progrès médicaux et chirurgicaux en transplantation hépatique (TH) ont permis une réduction majeure de l'incidence du rejet aigu responsable de la perte du greffon. Toutefois, des pertes tardives de greffons hépatiques apparaissent dans 15% des cas. Elles se traduisent par des lésions d'hépatite chronique active d'évolution fibrosante ou des fibroses inexplicables du greffon, et sont associées à des désordres immunologiques. Nous faisons l'hypothèse que les mastocytes et la sécrétion d'HLA-G pourraient être associés à cette perte de greffon hépatique. En effet, HLA-G est une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I non classique qui est connue pour ses propriétés immunomodulatrices capables d'induire un état de tolérance immune, bénéfique dans les situations de transplantation allogénique. Récemment, nous avons identifié les mastocytes comme des cellules associées à la fibrose hépatique de patients souffrant d'hépatite C chronique et comme une nouvelle source cellulaire pour la production d'HLA-G. A ce jour, des études sur la présence et le rôle des mastocytes bénéfique (immunotolérance) ou néfaste (implication dans la fibrogenèse) au cours de la TH n'ont jamais été menées chez l'Homme. Les objectifs de notre projet sont de déterminer en TH : i) si le nombre de mastocytes du greffon hépatique initial constitue un facteur prédictif de tolérance du greffon par l'hôte ; ii) si le taux plasmatique de HLA-G soluble chez le receveur à J0 de la greffe et au cours du suivi de greffe (1 mois, 3 mois) est aussi un facteur prédictif de tolérance du greffon ; iii) les mécanismes mis en jeu par l'étude d'un modèle in vitro de réaction lymphocytaire mixte en ajoutant différentes concentrations de mastocytes ou différents phénotypes de mastocytes. Les méthodes utilisées sont : i) la quantification du nombre de cellules HLA-G+ et des mastocytes (CD117+) par immunohistochimie sur la biopsie de revascularisation réalisée en per TH ; ii) la détermination du taux plasmatique de HLA-G par ELISA sur différentes périodes (per et post TH) ; iii) la mesure de la prolifération de lymphocytes T au cours d'une réaction lymphocytaire mixte en ajoutant ou non des mastocytes humains, dégranulés ou non issus de lignées (HMC1.1, Rosa). Résultats attendus: la cohorte attendue de patients suivis pour cette étude est de 100 patients transplantés hépatiques au CHU de RENNES sur 3 ans. Une corrélation sera recherchée entre le nombre de mastocytes et la perte du greffon. Le taux plasmatique d'HLA-G ainsi que son suivi évolutif pourrait permettre de dépister le rejet. Les études fonctionnelles permettront de préciser les mécanismes impliqués (contact nécessaire et voies de signalisation ou étude de la variation de cytokines induite ou non par l'adjonction de mastocyte). Ainsi, ce travail permettra de mettre en évidence un nouveau facteur prédictif de perte du greffon hépatique et de mieux comprendre le rôle du mastocyte au cours de la transplantation d'organe.

### Résultats

Amiot, Laurence, Nicolas Vu, Bernard Drenou, Maurice Scrofani, Arnaud Chalin, Christelle Devisme, et Michel Samson. 2019. « The anti-fibrotic role of mast cells in the liver is mediated by HLA-G and interaction with hepatic stellate cells ». *Cytokine* 117 (mai): 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.02.002>.

Mouchet, Nicolas, Nicolas Vu, Bruno Turlin, Nathalie Rioux-Leclercq, Stéphane Jouneau, Michel Samson, et Laurence Amiot. 2021. « HLA-G Is Widely Expressed by Mast Cells in Regions of Organ Fibrosis in the

Liver, Lung and Kidney ». International Journal of Molecular Sciences 22 (22): 12490.  
<https://doi.org/10.3390/ijms222212490>.

[Retour tableau](#)

Année: 2016

## Impact d'un patch de cellules souches mésenchymateuses sur la régénération dans un modèle murin d'hépatectomie large

**DAUJAT-CHAVANIEU Martine** - Inserm U1183, grpe CS hépatiques, MSC et biotérapie des maladie du foie,

[Retour tableau](#)

### Résumé

L'insuffisance hépatocellulaire post-chirurgie de résection hépatique reste la principale cause de mortalité postopératoire. La médecine régénératrice avec les cellules souches est une thérapie prometteuse pour les traiter. Plusieurs sources cellulaires ont été étudiées, telles que les hépatocytes, les progéniteurs hépatiques et plus récemment les cellules souches mésenchymateuses (MSC) grâce à leurs propriétés prolifératives, anti-inflammatoires et pro-angiogéniques. Ces dernières pourraient migrer de la moelle osseuse vers le foie lésé et contribuer à sa régénération par l'intermédiaire de cytokines, facteurs de croissance et possiblement de microvésicules et transfert de matériel cellulaire. Lors des protocoles de biothérapie, les MSC sont généralement injectées par voie systémique périphérique, intraportale ou en intrapéritonéal. Ces voies présentent plusieurs inconvénients, notamment des risques d'embolie et une rétention des cellules dans le système pulmonaire.

L'objectif principal de ce projet est d'étudier l'impact des MSC sur la régénération hépatique après une hépatectomie large chez la souris. L'aspect novateur du protocole est d'implanter des MSC allogènes en contact direct avec le foie restant dans le but de favoriser l'effet paracrine. Les cellules seront immobilisées sur une membrane amniotique humaine dé-épithélialisée qui sera appliquée comme un patch sur le foie résiduel. Des résultats préliminaires indiquent que les MSC cultivées sur la membrane amniotique prolifèrent et conservent leur capacité de différenciation caractéristique. Le modèle d'hépatectomie est d'ores et déjà mis en place. La résection de 80% du foie entraîne une insuffisance hépatocellulaire provoquant le décès dans les 48h dans 75% des cas. Les résultats attendus après application du patch sont une meilleure survie des animaux, une augmentation de la régénération et une amélioration rapide de la fonction hépatique, en comparaison à un traitement classique par injection des MSC. L'effet propre de la membrane amniotique sur ces paramètres sera également évalué, ce qui n'a jamais été réalisé.

### Résultats

Despeyroux, Aure, Cédric Duret, Claire Gondeau, Esther Perez-Gracia, Lisa Chuttoo, Hugues de Boussac, Philippe Briolotti, et al. 2018. « Mesenchymal Stem Cells Seeded on a Human Amniotic Membrane Improve Liver Regeneration and Mouse Survival after Extended Hepatectomy ». *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 12 (4): 1062-73.

[Retour tableau](#)

Année: 2016

## Apport diagnostique de l'élastographie ultrasonore pour le suivi des enfants greffés hépatiques à court et moyen terme de la greffe chez l'enfant

**FRANCHI-BELLA Stéphanie** - Sce radiopédiatrie, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre

[Retour tableau](#)

### Résumé

#### Objectifs :

Décrire l'évolution de la dureté du foie et de la rate mesurée par élastographie Supersonic shear Wave Elastography (SSWE) à court et moyen terme après greffe hépatique pédiatrique et d'évaluer leurs performances diagnostiques pour le diagnostic des complications au décours de la greffe

#### Résultats attendus :

En l'absence de complication la dureté du greffon hépatique est élevée dans la période post-opératoire immédiate puis décroît pour atteindre des valeurs proches de la normale entre la deuxième et la troisième semaine après la greffe. La dureté de la rate diminuera progressivement au décours de la greffe avec une distinction entre les patients avec hypertension portale pré-greffe dont les rates ont une dureté élevée et les patients sans hypertension portale ont une rate de dureté normale qui pourra s'élever un peu en post-greffe en raison de l'augmentation de la dureté du greffon hépatique.

En cas d'atteinte intra-hépatique à type de rejet, de stase veineuse ou de stase biliaire, les valeurs de dureté du greffon et de la rate resteront élevées ou s'élèveront en cas de baisse initiale. En cas de bloc pré-hépatique isolé (par exemple sténose ou thrombose porte) les chiffres de dureté du greffon hépatique seront conformes à la valeur attendue par rapport au délai post-greffe alors que la dureté de la rate aura augmenté ou au moins stagné à des valeurs élevées par rapport aux valeurs pré-greffe.

La cinétique d'évolution des valeurs de dureté du greffon hépatique et de la rate sera probablement d'un apport significatif pour le dépistage et le diagnostic de complication post-greffe et pourrait permettre en fonction du profil présenté d'augmenter la confiance diagnostique et de proposer des algorithmes décisionnels permettant de hiérarchiser les examens complémentaires nécessaires à la confirmation du diagnostic ; suivant le cas biopsie hépatique, angioscanner, cholangiographie, angiographie...

#### Méthodologie :

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle de soin courant monocentrique.

Des mesures de dureté du foie et de la rate seront réalisées en utilisant la technique SSWE disponible sur un échographe de routine clinique (Aixplorer, SupersonicImagine France). Ces mesures seront réalisées dans le cadre du soin habituel lors de l'écho-Doppler abdominal systématique lors des six premiers mois post-greffe. La durée de ces mesures ne prolongera pas l'examen de plus de 5 minutes. Les résultats de l'élastographie SSWE ne modifieront pas la prise en charge de l'enfant, celle-ci restant conforme à la prise en charge dans le cadre du soin habituel. Cette recherche n'induit aucun risque supplémentaire.

Seront décrites les cinétiques d'évolution des duretés du greffon hépatique et de la rate ainsi que le ratio entre dureté de la rate pré-opératoire et post-opératoire. Seront calculées les performances pour le diagnostic des complications en fonction du type de complication avec l'utilisation de courbes AUROC. Enfin on proposera des algorithmes décisionnels en fonction des éléments cliniques, biologiques et des valeurs de dureté du foie et de la rate.

Poster



## Protocole Elastogreffe

### Apport diagnostique de l'élastographie ultrasonore pour le suivi des enfants greffés hépatiques à court et moyen terme de la greffe

Stéphanie Franchi-Abella, David Missud

Service de radiopédiatrie, Hôpital Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Saclay- APHP  
Laboratoire BIOMAPS



- Etat des lieux:** L'élastographie ultrasonore a de bonnes performances diagnostiques pour l'évaluation de la fibrose hépatique et de l'hypertension portale sur foie natif. Une élévation de l'élasticité hépatique est également possible en cas d'inflammation, de congestion veineuse. L'élastographie ultrasonore a été très peu évaluée pour le suivi des greffons hépatiques.
- Objectifs :** Décrire l'évolution de l'élasticité du foie et de la rate mesurée par élastographie Supersonic shear Wave Elastography (SSWE) à court et moyen terme après greffe hépatique pédiatrique et d'évaluer leurs performances diagnostiques pour le diagnostic des complications au décours de la greffe
- Méthodologie :**
  - Il s'agit d'une étude prospective observationnelle de soin courant monocentrique. Entre Décembre 2015 et Novembre 2019, 110 enfants greffés hépatiques ont été inclus. Des mesures d'élasticité du foie et de la rate ont été réalisées en utilisant la technique SSWE disponible sur un échographe de routine clinique (Aixplorer, Supersonicimagine, Aix-en-Provence, France) dans le cadre du soin habituel lors de l'écho-Doppler abdominal systématique de façon hebdomadaire pendant 6 semaines puis mensuelles jusqu'au sixième mois de la transplantation.
  - L'analyse intermédiaire a concerné l'analyse de l'élasticité hépatique des 56 premiers enfants pour lesquelles l'ensemble des données des 6 premières semaines de suivi étaient disponibles. Pour celle-ci seront décrites l'évolution des élasticités hépatiques sur cette période pour les groupes avec (1) et sans complication (2) et ont été calculées les performances de la SSWE pour le diagnostic des complications avec l'utilisation de courbes AUROC.
- Résultats intermédiaires :**
  - Sur les 56 premiers enfants greffés hépatiques inclus, l'âge médian à la transplantation était de 2,8 ans (de 4 mois à 15,2 ans).
  - Vingt-cinq receveurs n'ont pas présenté de complication (Groupe 1). Trente et un receveurs ont eu une ou plusieurs complications significatives (Groupe 2) dont : 14 rejets aigus, 10 complications biliaires, 8 sepsis sévères, 7 foies septiques en histologie, 4 complications vasculaires, 2 syndromes compartimentaux abdominaux et 2 complications digestives.
  - Dans le groupe 1, les élasticités du greffon hépatique ont diminué de façon régulière de la première semaine à la 6<sup>ème</sup> semaine post-greffe [9,9 kPa (de 4.9 à 21.4 kPa)] (Figure 1 et Table 1).
  - Dans le groupe 2, l'élasticité du foie était significativement supérieure comparée à celle du groupe 1 avec une médiane de 23.6 kPa (7.1 – 76.9 kPa) la première semaine et de 12.4 kPa (6.4 à 25.3 kPa) la sixième semaine (Figure 1 et Table 1).
  - Les performances de l'élastographie pour le diagnostic de complications étaient bonnes. Les valeurs seuil d'élasticité hépatique pour le diagnostic de complications diminuaient avec le temps passant de 19.9 kPa la première semaine post-greffe à 9.6 kPa la sixième semaine post-greffe (Table 2).

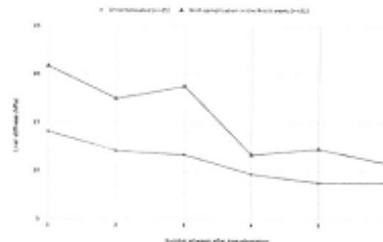


Figure 1 : Elasticité hépatique Durant les 6 premières semaines post greffe hépatique dans le groupe 1 sans complication (en bleu) et le groupe 2 avec complication (en rouge).

Semaine après greffe hépatique	Groupe 1 médiane en kPa [min-max]	Groupe 2 médiane en kPa [min-max]	p
Semaine 1	23.6 [7.1 - 76.9]	16.5 [7.8 - 40.2]	0.042
Semaine 2	22.5 [7.8 - 66.2]	14.7 [6.8 - 31.7]	0.018
Semaine 3	19.4 [6.6 - 67.7]	12.5 [5.8 - 30.5]	0.004
Semaine 4	14.8 [6.6 - 34.4]	10.5 [5.2 - 21.7]	0.003
Semaine 5	13.4 [7.5 - 24]	10.1 [6.3 - 20.3]	0.004
Semaine 6	12.4 [6.4 - 25.3]	9.9 [4.9 - 21.4]	0.03

Table 1 – Comparaison des élasticités hépatiques entre les greffons sans complications et les greffons avec complications lors des 6 premières semaines post-transplantation hépatique. kPa: kiloPascal

Semaine après transplantation hépatique	Receiver Operating Characteristic (ROC) curve					
	Valeur seuil en kPa	Se	Sp	VPP	VPN	AUC
Semaine 1	19.9	0.58	0.8	0.78	0.61	0.67
Semaine 2	12.8	0.68	0.68	0.72	0.63	0.66
Semaine 3	14.9	0.65	0.8	0.8	0.65	0.74
Semaine 4	10.3	0.81	0.6	0.71	0.71	0.73
Semaine 5	10.1	0.77	0.68	0.75	0.71	0.74
Semaine 6	9.6	0.74	0.72	0.77	0.69	0.72

Table 2 – Performance diagnostique de l'élasticité splénique pour le diagnostic de complications post-transplantation hépatique lors des 6 premières semaines post-transplantation hépatique. kPa: kiloPascal, VPP: Valeur prédictive positive, VPN: Valeur prédictive négative, AUC: aire sous la courbe ; Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value, AUC: Area under the ROC curve

#### Conclusions et Perspectives :

Les résultats intermédiaires portant sur un peu plus de la moitié de la cohorte et étudiant l'élasticité du greffon hépatique au cours des 6 premières semaines post-greffe confirment l'intérêt de l'élastographie SSWE pour la détection des complications du greffon hépatique avec une diminution progressive de l'élasticité du foie en l'absence de complication et des valeurs plus élevées dans le cas contraire.

L'analyse sur l'ensemble de la cohorte permettra d'établir de façon plus précise les valeurs seuils d'élasticité en fonction du terme par rapport à la greffe et du type de complication rencontrées ainsi que l'évolution de l'élasticité après traitement de la complication. L'apport de l'élasticité splénique sera également analysé lors de l'analyse finale.

Les résultats devraient permettre d'établir des algorithmes simples intégrant les données écho-Doppler et l'élastographie pour aider au diagnostic et au suivi sous traitement des complications post greffe hépatique

**Année: 2016**

## Etude de l'impact des inégalités socio-économiques dans la survie des patients transplantés pour carcinome hépatocellulaire

**MENAHM Benjamin** - INSERM U1086, Pôle de recherche du CHU de Caen, Centre François Baclesse,

[Retour tableau](#)

### Résumé

Objectif :

Déterminer à partir d'un modèle multi-niveaux utilisant l'index de déprivation européen, l'impact des inégalités sociales sur la survie après transplantation hépatique (TH) pour carcinome hépatocellulaire.

Résultats attendus :

Les patients avec un index de déprivation plus élevé, donc issus de milieux plus défavorisés, ont une moins bonne survie à long terme après transplantation hépatique pour carcinome hépatocellulaire.

Méthodologie :

Création de l'EDI :

Etudier à l'échelle individuelle les inégalités socio-économiques présente plusieurs difficultés en particulier de non disponibilité des données. C'est pour cette raison que notre équipe a développé un indice agrégé de défavorisation (l'EDI) déclinable à l'échelle européenne. Ainsi, le géocodage réalisé à partir de l'adresse des patients permet de localiser le patient dans un IRIS (îlots regroupé pour l'information statistique de l'INSEE). L'EDI est ensuite attribué en fonction de l'IRIS auquel appartient le patient. Ainsi, 5 niveaux d'inégalités socio-économiques sont élaborés et seront ensuite étudiés et intégrés dans l'élaboration du modèle multi-niveaux.

Intérêt du modèle multi-niveaux :

Les modèle multi-niveaux se sont développés car ils permettent la prise en compte d'une structuration hiérarchique des données permettant d'estimer d'une part l'effet de variable explicative individuelle ainsi que la mise en évidence d'un facteur extrinsèque environnemental comme peuvent l'être les inégalités socio-économiques (ISE).

Etude de survie :

Une étude de survie brute sera élaborée à partir des facteurs pronostiques intrinsèques connus de la transplantation hépatique (état physique du receveur, indication de la TH, caractéristiques du greffon) en ajoutant les facteurs extrinsèques (ISE). Puis, il sera réalisé une étude de survie nette afin de déterminer le rôle des différents facteurs sur la survie après TH pour carcinome hépatocellulaire.

### Résultats

Menahem, Benjamin, Olivier Dejardin, Arnaud Alves, Ludivine Launay, Jean Lubrano, Christophe Duvoux, Alexis Laurent, Guy Launoy, et French Liver Transplantation Group. 2020. « Socioeconomic Deprivation Does Not Impact Liver Transplantation Outcome for HCC: A Survival Analysis From a National Database ». Transplantation Online First (août).

[Retour tableau](#)

Année: 2016

## « EIPHITe », EPIgénétique et Pharmacologie des Immunosuppresseurs en Transplantation

PICARD Nicolas - UMR Inserm 850 - CHU de Limoges

[Retour tableau](#)

### Résumé

La variabilité génétique explique une partie des différences de réponse observées suite à l'administration d'une même dose de médicament à deux individus distincts. Dans le domaine de la greffe, le génotypage des cytochromes P450 (CYP) 3A5 et 3A4 est ainsi proposé pour affiner le choix posologique initial du tacrolimus (Prograf® ou Advagraf® ; 1720 analyses du CYP3A5 en 2014 selon le rapport médical et scientifique de l'Agence de la Biomédecine). Ce type d'exploration génétique a cependant un bénéfice restreint. Tout d'abord elle n'explique qu'une partie de la variabilité observée. Ainsi, en greffe rénale, le génotypage CYP3A5 est prédictif de la biodisponibilité du tacrolimus mais pas du risque de rejet aigu ou de l'évolution de la fonction rénale. Par ailleurs, ces variations génétiques, stables, ne permettent pas d'anticiper la variabilité intra-individuelle (évolution de la tolérance ou de l'efficacité du traitement). Les modifications épigénétiques sont dynamiques et réversibles. Elles influencent l'expression des gènes sans induire de modification de la séquence d'ADN (méthylation de l'ADN, modifications post traductionnelles des histones, effets d'ARN non codants). Plusieurs études récentes suggèrent que ces modifications jouent un rôle majeur dans la régulation de l'expression de pharmacogènes (CYP, transporteurs membranaires, etc). Des modifications épigénétiques peuvent par ailleurs être induites ou reversées par certains médicaments. Ce nouveau champ de recherche (la « pharmacogénomique ») ne pourra pas s'appliquer à l'ensemble des domaines thérapeutiques : les régulations épigénétiques interviennent en effet avec une importante spécificité tissulaire. Par conséquent, envisager l'étude clinique ou l'utilisation de biomarqueurs épigénétiques impliquent d'avoir accès au tissu concerné. C'est le cas en greffe où les cellules immunitaires, cibles du traitement, sont accessibles par simple prise de sang périphérique. Le projet « EIPHITe » vise à caractériser, in vivo, chez l'animal, les modifications épigénétiques induites par l'exposition chronique aux immunosuppresseurs de la famille des inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus). Des souris C57BL/6J ont été exposées à ces médicaments (ou à une solution contrôle) pendant une durée allant de 1 à 83 jours. Leur lymphocytes T CD4+ ainsi qu'un lobe hépatique et un rein ont été isolés et cryoconservés. La présente demande de subvention vise à financer les analyses épigénétiques des échantillons recueillis. Après extraction et immunoprécipitation de l'ADN méthylés des LT CD4+, du foie et du rein, les profils de méthylation des souris exposées et non exposées seront étudiés par séquençage haut débit de nouvelle génération (MeDIP-seq). Les ARNm rénaux, hépatiques et ceux des LT CD4 seront analysés par séquençage transcriptomique complet (RNA-Seq). La faisabilité du projet a été vérifiée dans le cadre d'une étude préliminaire financée par un appel d'offre régional en 2014.

### Résultats

Barrot, Claire-Cécile. 2019. « Recherche de Pharmacogènes associés aux effets indésirables des Inhibiteurs de la Calcineurine : développement d'approches bio-informatiques adaptées aux petits échantillons ». Phdthesis, Université de Limoges. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02940978>.

[Retour tableau](#)

**Année: 2017**

## Validation d'un modèle d'adaptation posologique du tacrolimus chez des enfants transplantés hépatiques

**GONZALES Emmanuel** - Hépatologie Pédiatrique

CHU Bicêtre

[Retour tableau](#)

### Résumé

Objectif principal: Validation d'un modèle d'adaptation posologique du tacrolimus chez des enfants transplantés hépatiques en tenant compte des principaux facteurs de variabilité de la pharmacocinétique du tacrolimus afin d'optimiser la posologie en post transplantation immédiate.

Notre but est de rechercher les principaux facteurs de variabilité inter et intra individuelle dont les caractéristiques pharmacogénétiques du donneur et du receveur permettant un modèle à partir de données prospectives obtenu lors de l'étude TACTHEP (financement AO CRC du DRCD).

Résultats attendus : Meilleure estimation de la dose en fonction des paramètres pharmacocinétiques du tacrolimus, biologiques et environnementaux de la greffe hépatique pédiatrique.

Méthodologie, plan expérimental : - Etude multicentrique prospective se basant sur le protocole usuel de prise en charge des enfants transplantés hépatiques

- Mini pharmacocinétiques du tacrolimus réalisées sur 3 périodes post-transplantation : entre J2 et J4, entre J10 et J14 et. après J21 chez les enfants encore porteur de KTC ou d'une voie veineuse périphérique. Des prélèvements pour caractériser ces cinétiques seront effectués aux temps T0, T1-2h, T4-8h et T12h après l'administration du matin du tacrolimus. Concentrations résiduelles de tacrolimus selon la prise en charge.

- Mesure des concentrations par LCMS/MS et estimation des paramètres pharmacocinétiques de population et des variabilités inter et intra-individuelle.

- Identification des covariables impactant significativement les paramètres pharmacocinétiques (démographie, polymorphisme génétique des enzymes et transporteurs du donneur et du receveur, facteurs cliniques, biologiques, thérapeutiques), et estimation des paramètres finaux.

- La construction du modèle d'adaptation posologique nécessite ensuite sa validation dans une population identique pour atteindre des concentrations thérapeutiques

le 1<sup>er</sup> mois post transplantation. La dose initiale sera fonction des covariables individuelles du modèle final. Un estimateur bayésien sera développé pour les adaptations de posologie ultérieures.

Durée totale de l'étude : 3 + 2 ans : de 2013 à 2018

Période d'inclusion :

Durée de participation pour un patient: la durée de la participation variera en fonction du délai entre la signature du consentement par les parents et la date de la greffe.

Dans tous les cas, la durée de suivi de l'enfant sera de 3 mois après la greffe.

Nombre de centres participants : 2 centres en France et 1 centre collaborateur en Belgique (Bruxelles).

Faisabilité : Bonne puisque fin octobre 2016, il faut souligner que cette étude a une courbe d'inclusion toujours très positive. En effet, malgré la difficulté de faire de la recherche dans ce domaine (pédiatrie et transplantation hépatique), 71 patients ont été inclus en attente de greffe sur les deux centres français (Bicêtre et Necker), dont 55 greffés.

[Retour tableau](#)



Année: 2018

## Influence du goût et des préférences alimentaires sur l'état nutritionnel avant et après transplantation hépatique

**BRONDEL Laurent** - UMR CNRS 6265, INRA 1324 Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (UMR CNRS, INRA, Agrosup, Université Bourgogne Franche-Comté)

[Retour tableau](#)

### Résumé

Introduction : La cirrhose est une maladie responsable d'environ 15 000 décès par an en France. Si certains traitements pharmacologiques peuvent freiner la progression vers la décompensation, la transplantation hépatique est la seule possibilité curative au stade terminal de la maladie. Avant la transplantation, la dénutrition protéino-énergétique associée à la cirrhose est fréquente. Cette dénutrition est liée à des causes variées : une diminution des apports, une malabsorption, des altérations du métabolisme des nutriments et de la sensorialité gustative... Après transplantation, les complications métaboliques augmentent avec fréquemment l'apparition d'une obésité, d'un diabète et d'une dyslipidémie. Les mécanismes à l'origine de ces complications sont multiples et liés notamment aux régimes alimentaires, au mode de vie et à la sensorialité gustative. Les troubles de la sensorialité gustative et les modifications des préférences alimentaires sont donc observés avant comme après transplantation hépatique avec des conséquences mal connues sur le comportement alimentaire et la balance énergétique.

Certains acides aminés plasmatiques (AA à chaîne latérale ramifiée et tryptophane) jouent un rôle sur la sensorialité gustative et les préférences alimentaires pour les aliments riches en protéines. Le Fibroblast-Growth-Factor 21 (FGF 21), hépatokine inductible, biomarqueur de la fonction normale des hépatocytes, diminue chez l'animal la consommation et la préférence des aliments sucrés.

Objectifs : Evaluer chez des personnes atteintes de cirrhose avant et après transplantation hépatique, les relations susceptibles d'exister entre d'une part, les AA et le FGF 21 et d'autre part, la sensorialité gustative, les préférences et les habitudes alimentaires, l'état nutritionnel et la balance énergétique.

Méthodes : 30 patients cirrhotiques seront étudiés avant puis, 3, 9 et 15 mois après la greffe. Ils seront comparés à 30 sujets sains. Plusieurs paramètres biologiques dont les AA plasmatiques et le FGF 21 seront dosés. Les seuils de détections gustatifs (salé, sucré et umami), les préférences alimentaires pour des biscuits gras, sucrés et riches en protéines, le liking (sensation hédonique pour 6 aliments), le wanting (motivation à consommer 16 aliments), les habitudes alimentaires (relevé alimentaire) seront évalués ainsi que les dépenses énergétiques (calorimétrie et actimétrie), le degré de fibrose hépatique (FibroScan) et les caractéristiques anthropométriques des sujets (DEXA, impédancemétrie).

Résultats attendus : Les résultats devraient permettre de mieux comprendre la place des modifications de la sensorialité gustative et des préférences alimentaires à l'origine des troubles nutritionnels et métaboliques, afin d'améliorer la prise en charge des patients cirrhotiques avant la greffe et diminuer la survenue des complications après celle-ci.

[Retour tableau](#)

**Année: 2018**

## Transplantation hépatique pour cirrhose dysmétabolique : une cohorte française multicentrique

**DUMORTIER Jérôme** - Service Hépato-Gastro-Entérologie, Edouard Herriot, Lyon

[Retour tableau](#)

### Résumé

#### Objectifs :

La stéatopathie dysmétabolique ou NAFLD (Non-alcoholic fatty liver disease) est la maladie hépatique la plus fréquente dans le monde. Elle peut évoluer dans 10-15% des cas vers la NASH (Non Alcoholic steatohepatitis) et la cirrhose (cirrhose dysmétabolique). Les complications sont alors celles de la cirrhose avec l'insuffisance hépatique, le carcinome hépato-cellulaire pouvant conduire à la transplantation hépatique (TH), qui est le traitement du stade terminal de la maladie. La prévalence de la cirrhose dysmétabolique augmente rapidement, ainsi que les indications de transplantation hépatique pour cette indication : des projections estiment que la cirrhose dysmétabolique sera la première indication de transplantation hépatique dans les années futures, après quasi disparition de l'hépatite C. Le devenir des patients transplantés pour cirrhose dysmétabolique a été peu étudié, ou seulement sur des cohortes mono-centriques.

Les objectifs de la présente étude seront d'évaluer, à partir d'une large étude française rétrospective multicentrique :

- Les décès sur liste d'attente de TH
- La récurrence de la maladie initiale et ses facteurs associés
- La place de la chirurgie bariatrique
- Les complications à long terme sur le plan cardiovasculaire et cancéreux.

L'intérêt d'une telle étude a été souligné lors de la journée de recommandations françaises de juin 2017 sur les indications de TH

#### Résultats attendus :

Cette cohorte rétrospective va rassembler l'ensemble des patients transplantés pour cirrhose dysmétabolique, identifiés à partir des registres locaux de chaque centre de TH ainsi que du registre CRISTAL « cirrhose de cause connue ». Nous estimons la taille de la cohorte à environ 150 patients. Nous générerons des données robustes sur le nombre de décès sur liste d'attente, la récurrence de la maladie initiale sur le greffon (et ses facteurs prédictifs), les complications post-transplantation, en se focalisant sur les complications métaboliques, cardiovasculaires et néoplasiques, et enfin la survie à long terme (et les facteurs pronostiques). L'identification de facteurs pronostiques permettra la mise en œuvre de programmes de prévention primaire ou secondaire spécifiques.

#### Méthodologie :

L'étude réalisée est une étude de cohorte rétrospective multicentrique française incluant tous les centres français de TH (Bordeaux, Besançon, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nice, Paris/Beaujon, Paris/Mondor, Paris/Paul Brousse, Strasbourg, Toulouse, Tours/Poitiers). Les données démographiques, cliniques, biologiques et histologiques seront systématiquement recueillies.

## Résultats

Villeret, François, Sébastien Dharancy, Domitille Erard, Armand Abergel, Louise Barbier, Camille Besch, Olivier Boillot, et al. 2023. « Disease Recurrence after Liver Transplantation for NAFLD Cirrhosis Is Ineluctable ». JHEP Reports, janvier, 100668. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100668>.

Villeret, François, Sébastien Dharancy, Domitille Erard, Armand Abergel, Louise Barbier, Camille Besch, Olivier Boillot, et al. 2022. « Liver Transplantation for NAFLD Cirrhosis: Age and Recent Coronary Angioplasty Are Major Determinants of Survival ». Liver International 42 (11): 2428-41. <https://doi.org/10.1111/liv.15385>.

Poster



# Liver transplantation for NAFLD cirrhosis: early overall patient survival is good



François Villeret<sup>1</sup>, Sébastien Dharany<sup>2</sup>, Domitille Poinsot-Erard<sup>1</sup>, Armand Abergel<sup>3</sup>, Louise Barbier<sup>4</sup>, Camille Besch<sup>5</sup>, Olivier Bollot<sup>6</sup>, Karim Boujdema<sup>7</sup>, Audrey Coilly<sup>8</sup>, Filomena Conti<sup>9</sup>, Christophe Corpechot<sup>10</sup>, Christophe Duvoux<sup>11</sup>, François Fallois<sup>12</sup>, Stéphanie Faure<sup>13</sup>, Claire Francoz<sup>14</sup>, Emiliano Giostra<sup>15</sup>, Jean Gugenheim<sup>16</sup>, Jean Hardwigsen<sup>17</sup>, Marie-Noëlle Hilleret<sup>18</sup>, Jean-Baptiste Hiriart<sup>19</sup>, Pauline Houssel-Deby<sup>20</sup>, Nassim Kamar<sup>21</sup>, Guillaume Lassailly<sup>22</sup>, Marianne Latournerie<sup>23</sup>, Georges-Philippe Pageaux<sup>24</sup>, Didier Samuel<sup>25</sup>, Claire Vanlemmens<sup>26</sup>, Faouzi Saïba<sup>27</sup> and Jérôme Dumortier<sup>28</sup>

<sup>1</sup>Hospices civils de Lyon; <sup>2</sup>CHU Lille; <sup>3</sup>CHU Dijon; <sup>4</sup>CHU Clermont-Ferrand; <sup>5</sup>CHU Tours; <sup>6</sup>CHU Strasbourg; <sup>7</sup>CHU Rennes; <sup>8</sup>Hôpital Paul Grousseau (APHP); <sup>9</sup>Hôpital Pitié Salpêtrière (APHP); <sup>10</sup>CHU Saint-Antoine (APHP); <sup>11</sup>Hôpital Henri Mondor (APHP); <sup>12</sup>CHU Montpellier; <sup>13</sup>Hôpital Beaujon (APHP); <sup>14</sup>Hôpital Universitaire de Genève (Switzerland); <sup>15</sup>CHU Nice; <sup>16</sup>Hôpital La Timone (APHM); <sup>17</sup>CHU Grenoble-Alpes; <sup>18</sup>CHU Bordeaux; <sup>19</sup>CHU Dyon-Bourgogne; <sup>20</sup>CHU Besançon

## INTRODUCTION

NAFLD is the most common liver disease worldwide: 25% of the population in Europe has NAFLD<sup>1</sup>. Liver transplantation (LT) is the only treatment for NAFLD decompensated cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma (HCC). During the past decade, NAFLD became the second most common indication for LT in USA with a 170% increase in 10 years<sup>2</sup>. In Europe, NAFLD is also a rapidly emergent indication, representing 8.4% of all LT in 2016<sup>3</sup>. In a recent USA study, patient survival at 5 years after LT was 89%<sup>4</sup>.

The prognosis after LT in this indication probably has some specificities due to associated metabolic comorbidities, which may have a significant impact on survival and recurrence of the initial disease on the graft.

## AIM

The aim of the present large nationwide retrospective study was to evaluate the overall patient survival and graft survival after LT for NAFLD-related cirrhosis and identify the factors influencing it.

## METHOD

We selected all adult patients in all French LT centers and in Geneva (Switzerland), based on the national database of the French Agence de la Biomédecine (ABM) and local databases. We first selected all patients transplanted between January the 1st 2000 to 31 December 2019. All medical records were reviewed and patients were finally included after histopathological examination of available liver biopsy before the LT or the native liver compatible with a NAFLD cirrhosis, metabolic risks factors (diabetes, obesity or overweight, arterial hypertension) and the absence of other confounding etiology including alcohol consumption.

Baseline characteristics including metabolic characteristics and cardiovascular comorbidities were recorded. Donors' characteristics were collected. After LT, we collected infectious events, cardiovascular events and kidney failure.

Patient survival was calculated from the date of LT to that of death or the last clinical visit. Survival curves were constructed with the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test in univariate analysis. The Cox proportional hazards regression model was used in multivariate models.

## RESULTS

Gender (M/F)	252 (69.81%) / 109 (30.19%)
Median age at LT (IQR)	62.27 years (57.38 – 65.89)
HCC	n=186 (51.52%)
Primary indication of LT	
End-stage liver disease	n=136 (37.67%)
HCC	n=149 (41.27%)
Refractory ascites	n=40 (11.08%)
Hepatic encephalopathy	n=21 (5.82%)
Hepatopulmonary syndrome	n=8 (2.22%)
Hydrothorax	n=5 (1.39%)
Recurrent gastro-intestinal bleeding	n=1 (0.28%)
Porto-pulmonary syndrome	n=1 (0.28%)
Median MELD score at LT listing (IQR)	13.92 (9.05 – 21.29)
Median CHILD-PUGH score (IQR)	89 (87 – 112)
CHILD A	n=84 (23.33%)
CHILD B	n=98 (27.22%)
CHILD C	n=178 (49.44%)
Cardiovascular history	N=92 (25.48%)
Pulmonary disease	N=44 (12.19%)
Malignancies history	N=9 (2.49%)

Table 1. Baseline characteristics of study population at LT listing

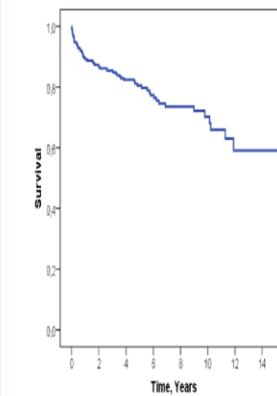


Figure 2. Overall patient survival

361 patients were included from all 18 French LT centers and Geneva (Switzerland), with a LT performed between January 2001 and December 2019. Between 2004 and 2018, the number of LT for NAFLD cirrhosis increased by 720%.

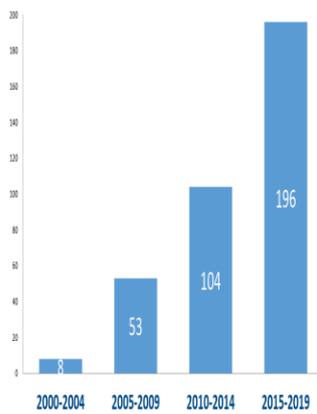


Figure 1. Patients transplanted for NAFLD cirrhosis in France and Geneva between 2001 and 2019

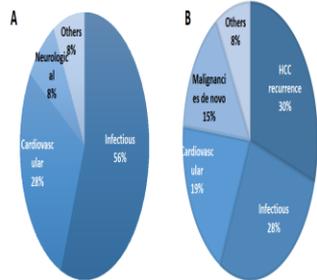


Figure 3. Characteristics of early(A) (before 6 months) and late(B) deaths

**Graft survival:** 16 patients had at least 1 re-LT. Graft survival at 5 years was 77.2%.

**Patients' survival:** Patient survival at 1, 5 and 10 years after LT was 89.3%, 79.8% and 68.1%, respectively. In multivariate analysis, significant risk factors for overall mortality after LT were a BMI < 32 kg/m<sup>2</sup> at LT time (OR: 2.384, 95%CI: 1.247-4.459; p=0.010), pre-LT angioplasty during CV check-up (OR: 2.987 95%CI: 1.225-7.283; p=0.016), a combined donor and recipient age over 135 years (OR: 2.183; 95%CI: 1.131-4.213; p=0.020) and an early postoperative dialysis (OR: 2.612; 95%CI: 1.445-4.723; p=0.001).

## CONCLUSIONS

- The first Europe's largest multicentre cohort of LT for NAFLD cirrhosis.
- NAFLD is a growing LT indication but remains a rare indication in France
- Elderly recipients: median of 62 years
- Graft survival at 5 years: 77%.
- Overall patients' survival at 5 years: 79.8%
- Donor's age over 60 is identified as risk factors to early deaths
- Coronary arteries angioplasty or bypass before LT are a risk factors to deaths. Long-term corticoids use is also a risk factors.
- No re-LT for NAFLD recurrence. Pre-LT BMI did not impact patient survival
- NAFLD recurrence on the graft is presented in poster number 353

## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank all LT teams that participated in this study. Project financially supported by the Agence de la Biomédecine.

## REFERENCES

- 1- Younossi Z and al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. janv 2018;15(1):11-20.
- 2- Younossi ZM and al. Nonalcoholic Steatohepatitis is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. 9 juin 2020;
- 3- Haidar D and al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. J Hepatol. août 2019;71(2):313-22
- 4- Rinella Me and al. Causes of mortality following liver transplantation for NASH cirrhosis – results of a multicenter consortium (NAIL NASH) study. Hepatology. oct 2020;72:1A-130A.

## CONTACT INFORMATION

Dr François VILLERET : francois.villeret@chu-lyon.fr  
Pr Jérôme DUMORTIER : jerome.dumortier@chu-lyon.fr

**Année: 2018**

## Evaluation de la métabolomique HR-MAS-RMN pour l'évaluation du greffon hépatique

**FAITOT François** - Service de Chirurgie Hépatique et Pancréatique, Chirurgie Générale et Transplantation CHU de Strasbourg

Laboratoire Icube

UMR7357

Equipe Chirurgie Guidée par la Métabolomique

[Retour tableau](#)

### Résumé

Objectifs :

Evaluation prospective de la métabolomique par résonance magnétique à haute résolution (HR-MAS-NMR) pour la définition et l'identification des greffons hépatiques à critères élargis et identification de profils métaboliques de receveurs permettant un matching métabolique donneurreceveur

Résultats attendus:

Identification de profils métaboliques prédictifs de dysfonction précoce de greffon et de perte de greffon à 1 an, permettant une identification de biomarqueurs prédictifs précoces.

Identification de conditions cliniques du receveur associées à un profil métabolique à risque élevé de complications et de perte de greffon.

L'association des 2 profilings métaboliques permettrait un matching métabolique qui serait plus précis et objectif que les critères clinico-biologiques utilisés jusqu'à maintenant

Méthologie:

Analyse par spectroscopie par HR-MAS-NMR de biopsies de greffon prélevés au moment du PMO, après la période de conservation froide et à la reperfusion (spectromètre Brücker Advance 500MHz).

Cette technique est faisable en extemporanée à condition de d'avoir la possibilité d'une congélation en azote liquide dans les 5 minutes suivants le prélèvement de l'échantillon. Une analyse en 1D 1H permet l'obtention d'un spectre en 20 minutes et est suivie d'un traitement informatique du spectre permettant une quantification précise et extemporanée des métabolites.

Une analyse en composants principaux (PCA) ou PLS-DA sera utilisée pour comparer les spectres dans leur globalité et une analyse univariée des quantités de métabolites sera réalisée à la recherche d'une association significative avec un évènement (EAD, perte de greffon). Une analyse multivariée de réseau (ADEMA) sera réalisée pour identifier les métabolites indépendamment associés à la survenue dudit évènement.

[Retour tableau](#)

Année: 2018

## MicroARNs urinaires du cirrhotique prédictifs de l'évolution de la fonction rénale après transplantation hépatique

**FRANCOZ Claire** - Centre de Recherche sur l'Inflammation, INSERM, UMR 1149, Université Paris Diderot

Equipe « Réponses inflammatoires et stress dans les maladies chroniques du foie », Dr Richard

MOREAU- Site Bichat

[Retour tableau](#)

### Résumé

L'insuffisance rénale (IR) est fréquente au cours de la cirrhose et de causes multiples et complexes. La part fonctionnelle de l'IR, liées aux anomalies hémodynamiques de la cirrhose, est en théorie corrigée avec la transplantation hépatique (TH). Des arguments récents suggèrent que la persistance d'une vasoconstriction rénale soutenue pourrait s'accompagner de lésions rénales irréversibles. L'évaluation des lésions rénales avant TH est primordiale car une décision de transplantation rénale associée peut être prise. Les recommandations actuelles sont de réaliser une TH seule lorsque les lésions rénales fonctionnelles sont prépondérantes. Toutefois aucun outil ne permet d'évaluer cette part d'IR fonctionnelle. Les microARNs (miR) urinaires sont des biomarqueurs potentiels très intéressants, en particulier dans le domaine de la néphrologie. Il n'existe aucune étude publiée rapportant l'intérêt des miR urinaires au cours de la cirrhose mais dans un travail préliminaire, nous avons montré que certains miR (associés à la fibrogénèse rénale) étaient surexprimés par rapport à des témoins sans cirrhose.

L'objectif de ce travail est de déterminer les différents profils de miRs urinaires de patients cirrhotiques avant TH associés aux différentes évolutions de la fonction rénale 1 mois après TH

Les patients ayant une cirrhose et candidats à la TH seront inclus prospectivement à l'hôpital Beaujon. Deux groupes de patients seront définis a posteriori selon l'évolution de la fonction rénale après TH : IR réversible (augmentation du débit de filtration glomérulaire après TH calculé selon MDRD6) et IR irréversible (stabilisation ou diminution de MDRD6). Deux groupes contrôles seront évalués : (1) patients cirrhotiques sans IR et (2) groupe sans cirrhose, apparié sur l'âge.

La première étape consistera à établir un profil d'expression des miR urinaires selon les groupes définis. Ces profils seront générés en utilisant les cartes microfluidiques évaluant près de 300 miR ou TLDA (TaqMan Low Density Array). Les grandes sensibilité et reproductibilité de cette technique est bien adaptée aux études de microgénomique. Au cours de la deuxième étape, les résultats seront validés par une technique classique de PCR quantitative (RT-qPCR) sur une cohorte indépendante avec mesure de l'expression de 3 à 5 miR d'intérêt qui auront été identifiés au terme de l'analyse agnostique précédente.

Les résultats attendus sont la mise en évidence d'un ou plusieurs miR urinaires associés à la réversibilité/l'irréversibilité de la fonction rénale après TH. La mise au point d'un biomarqueur urinaire de ce type paraît indispensable pour améliorer les indications de transplantation rénale associées, ou non, à la TH et diminuer l'utilisation de greffons rénaux à tort. De plus, l'analyse qualitative de ces miRs urinaires pourrait aider à préciser les mécanismes physiopathologiques de l'IR chez les patients cirrhotiques, en particulier ceux impliqués dans le syndrome hépatorénal.

[Retour tableau](#)



**Année: 2019**

## Evaluation d'une stratégie de retard à la greffe pour les patients inscrits sur liste de transplantation hépatique pour carcinome hépato-cellulaire et bénéficiant d'un traitement d'attente par résection ou thermo-ablation

**DUVOUX Christophe** - Service d'Hépatologie CHU Henri Mondor Créteil Créteil

[Retour tableau](#)

### Résumé

Contexte : La greffe hépatique (TH) est considérée comme le meilleur traitement du carcinome hépato-cellulaire (CHC) et le CHC est actuellement la 1ère indication de TH en France. Certains patients inscrits sur liste peuvent cependant bénéficier d'un traitement alternatif permettant de ne pas réaliser la greffe d'emblée et de redistribuer les greffons non immédiatement utilisés vers des patients ayant un besoin urgent de greffe et qui sont en compétition avec les patients ayant un CHC. Des données dans la littérature indiquent qu'une stratégie d'accès à la greffe modulée par la réponse au traitement du CHC pourrait avoir un intérêt. Le programme français de TH est le 1er à avoir proposé au plan national dès décembre 2014 une stratégie de retard d'accès à la greffe pour les patients avec CHC bénéficiant d'un traitement curateur par résection ou thermo-ablation. Cette stratégie n'a pas encore été évaluée en termes de redistribution

de greffon et de préservation des chances d'accès à la greffe du patient traité alternativement pour son CHC.

Objectif : Evaluer les résultats de cette stratégie et sa pertinence après 3 ans de mise en place

Malades et méthodes

Critères d'inclusion

Patients inscrits sur liste d'attente nationale pour CHC TNM1 et  $\geq$  TNM2, score AFP  $\leq 2$ , ayant bénéficié d'un traitement curateur par résection ou thermo-ablation d'une tumeur unique entre 01 2015 et 03 2018

Critères d'exclusion

Score AFP  $> 2$ , inscription avec AFP élevée sans lésion focale identifiable

Méthodes

Identification de la population d'intérêt à partir des données Cristal.

Extraction des données

Critère de jugement principal

Récidive après traitement curateur sans accès à la greffe hépatique (indiquant une perte de chance liée au retard à la greffe)

Critères de jugement secondaires

Durée de mise en contre-indication temporaire (CIT)

Délai récidive – levée de la CIT

Délai inscription sur liste - TH

Délai traitement curateur- récidive

Type de greffon reçu

Score AFP à récidive et composantes du score AFP

Pourcentage de patients non transplantables à récidive et causes (liées ou non à la tumeur)

Incidence de sortie de liste pour amélioration ou aggravation ou décès et causes

Délai récidive - transplantation

Facteurs prédictifs de récidive dans le score AFP

Estimation du nombre de greffons non utilisés du fait de la stratégie

Pourcentage de patients non inclus dans la stratégie de retard à la greffe

Récidive et décès post TH

Analyse statistique

Le critère de jugement principal (proportion de malades mis en CIT récidivant après traitement curateur et n'accédant pas à la greffe) sera estimé à l'aide d'un pourcentage et de son intervalle de confiance à 95 %.

Les critères secondaires (notamment la récidive et le décès après traitement ainsi que la sortie de liste) seront comparés entre les populations mises en CIT et non mises en CIT ainsi qu'avec la population de patients n'entrant pas dans une stratégie de traitement curateur et de retard de greffe, à l'aide de modèles de Cox et de Fine and Grey uni et multivariés.

Résultats attendus Cette étude devrait permettre d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la stratégie de retard à la TH pour les patients bénéficiant d'un traitement curateur en attente de greffe hépatique pour CHC

Année: 2019

## Validation d'une préparation du donneur dans le cadre de la transplantation hépatique à donneur vivant sur un modèle porcin

**GREGOIRE Emilie** - Laboratoire d'Imagerie

Interventionnelle Expérimentale (LIIE, EA-4264) CERIMED - Marseille

Marseille

[Retour tableau](#)

### Résumé

#### 1. Rationnel

La pénurie de greffons hépatiques impose le recours à d'autres sources de greffons. La transplantation hépatique à donneur vivant (THDV) constitue une alternative attractive pour pallier ce manque, cependant le principal frein au développement de cette technique est le risque de morbi-mortalité encouru par le donneur. Ce risque est corrélé à la quantité de parenchyme hépatique réséqué et au volume du foie restant du donneur. Les connaissances des effets de l'embolisation portale et des mécanismes de maintien du débit sanguin hépatique nous ont permis d'établir notre hypothèse de recherche: les processus d'atrophie/hypertrophie peuvent être contrôlés individuellement par une modulation du flux porte hépatique dans un seul hémi-foie afin d'induire l'hypertrophie controlatérale isolée sans provoquer les phénomènes dégénératifs d'aval. Le but de ce projet de recherche était de concevoir un pré-conditionnement à l'hépatectomie majeure pour donation au moyen d'une sténose porte unilatérale.

#### 2. Objectifs

Nous avons identifié, lors de nos travaux précédents, un pré-conditionnement du donneur capable de déclencher la régénération hépatique du futur foie restant sans engendrer de conséquences atrophiques pour le greffon (Gregoire, E., et al (2014). Minimal portal vein stenosis is a promising preconditioning in living donor liver transplantation in porcine model. J Hepatol). Nous poursuivons ces travaux par le développement d'un dispositif endovasculaire capable de recréer les effets de notre préconditionnement de 20% (Brevet PCT/EP2015/056018). Cette deuxième phase du programme comprendra la conception et la validation du dispositif endovasculaire capable de reproduire le modèle du préconditionnement chirurgical mais également l'évaluation de l'innocuité du préconditionnement (croissance tumorale) et des mécanismes moléculaires déclenchés par celui-ci.

#### 3. Résultats attendus

Notre pré-conditionnement diminue la morbi-mortalité chez le donneur après le prélèvement du greffon; il n'altère pas les fonctions et les capacités de régénération du greffon ; la THDV ainsi réalisée est une méthode thérapeutique efficace et sécurisée.

Le développement de ce pré-conditionnement en dispositif endovasculaire pourrait avoir des applications plus larges que le donneur vivant (préparation des hépatectomies majeures avec l'avantage de ne pas couper les ponts à un changement de stratégie chirurgicale, prise en charge des métastases hépatiques

bi-lobaires par hépatectomies séquentielles). Les indications de ce dispositif pourraient être comparables à celles de l'embolisation portale résorbable.

#### 4. Méthodologie

Cette étude préclinique chez le Porc (effectif total: 84) est divisée en trois parties : 1) Phase A : Comparaison des 3 prototypes

2) Phase B : Comparaison des effets de prolifération et de gain volumique

3) Phase C : Validation du dispositif médical choisi

4) Etude de la croissance tumorale dans l'hémi-foie préconditionné et controlatéral sur 3 groupes : sham , embolisation portale et sténose 20% endovasculaire.

5) Etude de l'efficacité du préconditionnement sur la morbi-mortalité post-opératoire du donneur 3 groupes: donneur vivants non-préconditionnés, donneur vivants pré-conditionnés, receveurs de greffons pré-conditionnés

Ce programme médical et scientifique est l'étape pré-clinique finale de validation du préconditionnement hépatique pour la préparation à l'hépatectomie majeure applicable également dans le cadre de la THDV.

[Retour tableau](#)

Année: 2019

## L'axe IL-33/iNKT comme médiateur de l'immunité innée dans l'ischémie-reperfusion en transplantation hépatique

**SALAME Ephrem** - / Service de chirurgie digestive, oncologique, endocrinienne et transplantation hépatique, Hôpital Trousseau,

Tours

2/ Unité IRTOMIT, U1082,

INSERM, Poitiers

3/ FHU SUPORT

Tours

[Retour tableau](#)

### Résumé

Contexte :

L'interaction entre les réponses immunitaires innée et adaptative est une caractéristique des lésions hépatiques d'ischémie-reperfusion (IRI). Les cellules invariant Natural Killer T (iNKT) représentent presque 50% des cellules T du foie, et leur activation aboutit à la production d'interleukines comme l'IL-4, l'IL-10 et l'IFN- $\gamma$  [1]. Leur implication dans la genèse de l'IRI a été démontrée dans des modèles murins [2,3].

L'interleukine 33 (IL-33) peut agir à la fois comme une cytokine et un facteur nucléaire. L'IL-33 extracellulaire agit via son récepteur ST2 sur différents types cellulaires dont les iNKT, stimulant ou amplifiant leur production de cytokines [4]. Réciproquement, les cellules iNKT sont nécessaires à l'induction d'une expression forte de l'IL-33 au cours des réponses inflammatoires [5]. Chez la Souris, le rôle de l'IL-33 au cours de l'ischémie chaude hépatique reste controversé. Ainsi, l'IL-33 soit diminuée [3,6–8], soit augmentée [9] les lésions d'IRI, en fonction du type de modèle et du préconditionnement, suggérant un rôle double de l'IL-33.

Chez l'Homme, le rôle de l'IL-33 a été étudié au cours des résections hépatiques [9] et de l'insuffisance hépatique [10], mais pas encore au cours de la transplantation hépatique (TH). Notre équipe a récemment démontré le rôle de l'axe IL-33/iNKT dans un modèle murin d'ischémie-reperfusion rénale [11], et a montré

qu'au cours de la transplantation rénale chez l'Homme, les taux d'IL-33 étaient corrélés avec la durée d'ischémie froide et l'activation des cellules iNKT [13].

AOR

Année : 2019 Fiche projet Page 1 sur 26

Objectifs et résultats attendus:

Le but de cette étude est d'étudier le rôle de l'axe IL-33/iNKT en tant que médiateur de l'immunité innée en TH chez l'Homme.

L'objectif principal est d'étudier la corrélation de la libération de l'IL-33 avec les lésions d'IRI en TH. Les taux sériques d'IL-33 et de son récepteur ST2 (forme soluble) sont dosés chez les receveurs au cours des 7 premiers jours après la greffe.

Les objectifs secondaires sont de déterminer si l'IL-33 déclenche l'activation des cellules iNKT après TH avec :

1/ Mesures des profils d'activation des cellules iNKT et dosage de leurs cytokines intracellulaires (IL4, IL-10, IL-13, IFN- $\gamma$ )

2/ Corrélation des dosages d'IL-33, de ST2 soluble et de l'activation des cellules iNKT avec les lésions d'IRI déterminées par l'histologie des biopsies de revascularisation du greffon et le bilan hépatique post-TH.

Méthodes :

Toute la recherche s'effectue dans le cadre de la Fédération Hospitalo-Universitaire SUPPORT.

Au cours des 18 derniers mois, tous les patients consécutifs qui ont reçu une transplantation hépatique totale ou partielle au centre de transplantation hépatique de Tours ont été inclus. Leurs données cliniques, biologiques et histologiques ont été collectées de façon prospective. Des échantillons biologiques (sérum et cellules) ont été recueillis et mis en banque. L'analyse histologique des biopsies de revascularisation a été réalisée selon une grille prédéterminée.

## Résultats

Robin, Aurélie, Claire Mackowiak, Romain Bost, Fanny Dujardin, Alice Barbarin, Antoine Thierry, Thierry Hauet, et al. 2023. « Early activation and recruitment of invariant natural killer T cells during liver ischemia-reperfusion: the major role of the alarmin interleukin-33 ». *Frontiers in Immunology* 14 (mai). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1099529>.

Barbier, Louise, Aurélie Robin, Rémy Sindayigaya, Héloïse Ducouso, Fanny Dujardin, Antoine Thierry, Thierry Hauet, et al. 2021. « Endogenous Interleukin-33 Acts as an Alarmin in Liver Ischemia-Reperfusion and Is Associated With Injury After Human Liver Transplantation ». *Frontiers in Immunology* 12 (septembre): 744927. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744927>.

HERBELIN, André, Ephrem SALAME, Jean-Marc Gombert, Remy SINDAYIGAYA, Aurelie ROBIN, et Louise BARBIER. 2022. Use of alarmins as biomarkers for assessing ischemia-reperfusion injury severity after solid organ transplantation. World Intellectual Property Organization WO2022129029A1, filed 14

décembre 2021, et issued 23 juin 2022.  
[https://patents.google.com/patent/WO2022129029A1/en?q=\(alarmin\)&inventor=herbelin](https://patents.google.com/patent/WO2022129029A1/en?q=(alarmin)&inventor=herbelin).

[Retour tableau](#)

**Année: 2019**

## Evaluation de la stéatose du greffon hépatique à l'aide de l'intelligence artificielle

**SCATTON Olivier / CESARETTI Manuela** - Service de Chirurgie

Hépatobiliaire et

Transplantation Hépatique Hopital Pitié Salpetriere

Service de Chirurgie Digestive et

Transplantation hépatique – CHU NICE

Paris / Nice

[Retour tableau](#)

### Résumé

Background:

Fast and accurate graft hepatic steatosis (HS) assessment is of primary importance for lowering liver dysfunction risks after liver transplantation (LT). Histopathological analysis of biopsied liver is the gold standard for assessing HS, despite several limitations (invasive, time consuming, inter- and intra-observer variability). Due to the short time availability between liver procurement and transplantation (especially for deceased donors), surgeons perform HS assessment through clinical evaluation (medical history, blood tests) and liver texture visual analysis. Moreover, the procurement surgeon's assessment can be relevant but error may lead to under estimation of HS and transplantation of fatty grafts with poor outcomes or, on the contrary, to discard liver grafts suitable for transplant. Hence, an easy to use, portable and more accurate technique for quantification of HS without sampling variability in liver donors is desirable. Based on two our pilots' studies (Moccia et al. IJCARS 2018 - Cesaretti et al. Liver transplantation 2018) and inspired by the emerging and rich literature on surgical data science for tissue classification in optical images using Artificial Intelligence (AI), we hypothesises that the automatic analysis of liver texture with machine learning algorithms could offer support for the surgeon decision process and simplify the procedure of non-invasive assessment of HS in situ. Consequently, a mobile application, able to estimate HS using artificial intelligence methods, will improve the quality of care by enabling real time, informed decisions.

Objectives and expected results:

The primary objective of the study is to evaluate the accuracy of AI in a large cohort of donors to class liver grafts as non-severe steatotic (<30% HS) or at risk steatotic (>30% HS). Secondary outcomes are: 1. the implementation of machine learning algorithm already utilized in the pilot's studies by a large sample of grafts in order to test accuracy of the method for other HS class (0-5; 5-33; 33-66). 2. Deliver rapid, accurate and real time easy-to-use tool to quantify steatosis of the graft (smartphone app). 3. Stimulate

initiatives to use liver allografts recovered by local teams (trained properly and helped by our innovative HS assessment method) to increase job safety for transplant surgeons.

The ultimate goal is to disseminate our strategy in daily practice. In partnership with Smices (French medical device startup), the proposal ambitions to provide an efficient and affordable graft evaluation to be implemented in transplant centers worldwide

#### Methodology:

During the procurement, a photo of the left lobe of the graft must be taken with standardized protocols in order to obtain the best possible image quality. Every commercially available smartphone (with a minimum of 10 Mpixel cameras) could be used. The camera is automatically white-balanced and used in the Macro mode. Pictures of the graft are taken in situ before aortic cross-clamp with the higher resolution images. Intensitybased features (INT), histogram of local binary pattern (HLBPriu2), and gray-level co-occurrence matrix (FGLCM) were investigated. Blood-sample features and liver/spleen Housefield Unit ratio (Blo) were included in the analysis too. Supervised and semisupervised learning approaches were investigated for feature classification. The leave-one-patient-out cross-validation was performed to estimate the classification performance. The artificial intelligence HS evaluation will be compared to formalin fixed sections evaluation obtained by a left lobe wedge biopsy of transplanted or discarded livers. The study is double-blind designed. Inclusion criteria are the following: both genders, age 18 years or older, whole liver, partial graft, auxiliary and split livers procured after brain and cardiac death.

[Retour tableau](#)

**Année: 2020**

« sonaThe » : Intégration de la musicothérapie lors de l'appel de greffe pour une transplantation hépatique.

**DUCLOS-VALLE Jean-Charles** - Hépatinov

12 Avenue Paul Vaillant couturier

94800 Villejuif

[Retour tableau](#)

### **Résumé**

L'objectif principal est la diminution de l'anxiété et de la douleur du patient lors de l'appel de transplantation.

Notre objectif dans un premier temps est de récolter des données sur l'anxiété lors de l'appel de greffe avec et sans musicothérapie. Puis de développer une étude randomisée multicentrique avec comme bras contrôle, une prise en charge habituelle de l'appel de greffe versus une prise en charge avec musicothérapie.

L'objectif est d'améliorer le bien-être du patient lors de l'appel de greffe, la satisfaction ainsi que la diminution de drogue à l'induction au bloc opératoire.

[Retour tableau](#)

**Année: 2021**

## Perfusion Hypothermique Intermittente Oxygénée à l'aide d'une protéine chargée en oxygène (M101) pour conserver le greffon hépatique : une alternative à la Perfusion Hypothermique Continue Oxygénée ?

**BOUDJEMA Karim** - Inserm UMR\_S 1085 – Institut de recherche en santé, environnement et travail

Université de Rennes

[Retour tableau](#)

### Résumé

Il existe deux méthodes pour conserver le greffon hépatique en hypothermie : la conservation statique (CS), en ischémie, et la perfusion hypothermique continue oxygénée (PHC-O2). La PHC-O2 est plus performante que la CS parce qu'elle apporte au greffon de l'O2 et permet aux cellules de synthétiser l'ATP nécessaire au maintien de l'intégrité de leurs membranes.

Dans une précédente publication, nous avons montré qu'une conservation en CS utilisant une solution saturée en oxygène à l'aide d'une hémoglobine biologique (CS-M101) faisait mieux que la CS et aussi bien que la PHC-O2 pendant la première heure de conservation. Nous avons émis l'hypothèse que, par rapport à la PHC-O2, la moindre performance de la CS-M101 pouvait s'expliquer par l'absence de recirculation de la solution oxygénée dans les sinusoides.

Nous émettons l'hypothèse qu'au cours de la conservation par CS-M101, une recirculation intermittente du liquide de conservation permettrait de rincer les sinusoides des débris cellulaires et des catabolites qui s'y accumulent et de renouveler l'O2 disponible et d'en améliorer les performances. Cette perfusion hypothermique intermittente oxygénée par M101 (PHI-M101) ne nécessiterait pas d'appareillage sophistiqué. Elle pourrait se faire à l'aide d'une petite pompe à galets montée sur la glacière de transport, et démarrée aussitôt le greffon prélevé.

Le but de ce travail sera d'évaluer les performances de la conservation du greffon hépatique par PHI-M101 et de les comparer à la conservation par PHC-O2. Un groupe PHI sans oxygénation permettra de savoir ce qui dans le groupe PHI-M101 revient au lavage sinusoidal et à la présence de M101.

Nous utiliserons un modèle de transplantation hépatique orthotopique chez le porc.

Les greffes seront réalisées au sein des laboratoires de l'INRAE (Saint-Gilles 35000, France) après validation du protocole par un comité d'éthique en expérimentation animale indépendant et obtention d'une

autorisation ministérielle. Les expérimentations seront menées sous contrôle vétérinaire et conformément aux règles de bonne pratique.

Nous comparerons 3 groupes de 5 animaux chacun :

- 1) Le Groupe PHC-O2 : animaux transplantés avec un greffon perfusé pendant 6 heures à l'aide de la solution UW-MP®. L'oxygénation sera assurée par un oxygénateur à membrane.
- 2) Le groupe PHI-M101 : animaux transplantés avec un greffon conservé pendant 6 heures à l'aide de la solution UW-MP® supplémentée en M101 et perfusé de manière intermittente pendant 5 minutes toutes les heures.
- 3) Le groupe PHI-contrôle : animaux transplantés avec un greffon conservé pendant 6 heures à l'aide de la solution UW-MP® et perfusé de manière intermittente pendant 5 minutes toutes les heures.

L'évaluation de la fonction du greffon se fera pour chaque animal greffé sur :

Des critères hémodynamiques :

Débits et pressions de perfusion au cours de la conservation

Des critères biologiques et biochimiques :

- Taux de transaminases et des lactates dans l'effluent de perfusion pendant la conservation

-

Taux d'ATP et de l'activité antioxydante sur des fragments tissulaires prélevés sur le greffon en fin de conservation,

- Activité enzymatique, de la fonction de synthèse et d'épuration hépatique et de l'activité antioxydante dans le sang des animaux greffés de J0 à J10 postopératoire.

Des critères histologiques :

Analyse des structures mitochondriales (ME) et score de Suzuki (congestion sinusoidale, vacuolisation du cytoplasme des hépatocytes et nécrose).

Les implications cliniques d'une telle observation remettraient en cause l'intérêt de la PHC (coûteuse et difficile à mettre en œuvre en pratique clinique) et ouvrirait la voie à l'utilisation de greffons marginaux ou prélevés sur donneurs en arrêt circulatoire de type Maastricht III.

[Retour tableau](#)

**Année: 2021**

## Evaluation des propriétés hépatoprotectrices d'une nouvelle famille d'inhibiteurs de cyclophilines dans le contexte de l'ischémie/reperfusion hépatique

**TEIXEIRA-CLERC Fatima** - Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB) INSERM U955 -  
Hôpital Henri Mondor - Créteil

[Retour tableau](#)

### Résumé

Contexte.

La transplantation hépatique est devenue le traitement de référence des maladies chroniques du foie en phase terminale mais elle reste confrontée à de nombreux défis comme la pénurie d'organes et la dysfonction du greffon. Les lésions d'ischémie-reperfusion hépatiques (IRH) sont l'une des principales causes de dysfonction précoce des allogreffes et représentent un facteur de risque majeur de rejet aigu et chronique du greffon, contribuant ainsi à la pénurie d'organes disponibles pour la transplantation. Le développement de stratégies thérapeutiques pour réduire les lésions d'IRH représente donc un enjeu majeur pour améliorer les résultats cliniques de la transplantation et atténuer la pénurie de greffons.

Les lésions d'IRH sont la conséquence d'un processus complexe et multifactoriel dans lequel la mitochondrie joue un rôle majeur via la transition de perméabilité mitochondriale (mPT). La mPT se caractérise par la perte de l'imperméabilité constitutionnelle de la membrane mitochondriale qui aboutit au gonflement de la mitochondrie et de la cellule pouvant aller jusqu'à la mort cellulaire. La mPT est médiée par l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP), un phénomène régulé par la cyclophiline D (CypD). L'inhibition du mPTP par ciblage de la CypD constitue donc une stratégie intéressante pour la protection cellulaire dans le contexte de l'IRH.

Résultats acquis.

Nous avons récemment généré une nouvelle famille de petites molécules non peptidiques, inhibitrices des cyclophilines, les SMCypl ("Small-Molecule Cyclophilin Inhibitors") (Ahmed-Belkacem et al, 2016). Le composé le plus actif, le F759, inhibe efficacement le mPTP et présente des effets hépatoprotecteurs dans un modèle murin d'IRH (Panel et al, 2019). Ces travaux établissent la preuve de concept de l'utilisation des SMCypls comme une approche thérapeutique prometteuse dans le contexte de l'IRH. Cependant, les propriétés pharmacologiques du F759 empêchent son développement ultérieur en tant que médicament, en raison notamment de sa courte demi-vie et de sa faible solubilité. Son efficacité à inhiber l'ouverture

de mPTP pourrait également être augmentée. Par conséquent, le F759 nécessite une optimisation chimique pour améliorer son efficacité et ses propriétés pharmacologiques.

#### Objectifs.

Les objectifs de ce programme de recherche sont d'optimiser les propriétés du F759 et donc à identifier parmi les dérivés du F759 un candidat-médicament à développer dans le contexte de l'IRH.

#### Méthodologie.

Nous allons évaluer l'efficacité des dérivés du F759 à inhiber l'activité enzymatique de la CypD, à augmenter la capacité de rétention calcique de mitochondries et à inhiber le gonflement mitochondrial. Cette étape nous permettra de sélectionner les nouveaux candidats ayant la meilleure capacité à inhiber l'activité enzymatique de la CypD et l'ouverture du mPTP. Puis, nous caractériserons les effets protecteurs des SMCypls chimiquement optimisés dans des modèles cellulaires in vitro en évaluant leur capacité à prévenir la mort cellulaire. Enfin, nous évaluerons les effets hépatoprotecteurs des candidats-médicaments dans un modèle d'IRH in vivo.w

#### Résultats attendus.

Ce projet nous permettra à terme d'identifier et de caractériser un candidat médicament qui permettrait de réduire les lésions d'IRH et ainsi de diminuer l'incidence des rejets aigus et d'améliorer la survie des greffons et des patients.

[Retour tableau](#)

**Année: 2022**

## Impact de l'âge du donneur sur la transplantation pour insuffisance hépatique aiguë : optimisation du bénéfice de la transplantation

**DURAND François** - Service d'Hépatologie, Pavillon Sergent, Hôpital Beaujon, 100 boulevard du Général Leclerc, 92110, Clichy, France

[Retour tableau](#)

### Résumé

**Objectifs :** Cette étude, basée sur les données du registre CRISTAL entre 2000 et 2020 a pour objectif de déterminer l'impact de l'âge du donneur sur les résultats de la transplantation pour une insuffisance hépatique aiguë. **Méthodes :** Nous chercherons à savoir si l'âge du donneur a un impact délétère sur la survie du receveur, comme c'est le cas en général pour la transplantation hépatique, et, si c'est le cas, quel est l'âge est le plus discriminant pour prédire le risque de mortalité après la transplantation. Dans ce contexte d'urgence et s'agissant de receveurs à risque, nous chercherons à comparer une politique consistant à accepter le premier greffon proposé même s'il s'agit d'un donneur âgé à une politique consistant à refuser un donneur âgé en attendant un donneur plus jeune. Nous prendrons en compte la mortalité en liste d'attente par une analyse de risque compétitifs et la survie du greffon et du patient après la transplantation, en ajustant les modèles à l'âge du receveur. Nous chercherons à savoir quelle stratégie est associée au bénéfice de la transplantation le plus élevé. **Résultats attendus :** Nous attendons de cette étude multicentrique, basée sur une large cohorte, qu'elle permette d'optimiser la sélection des donneurs chez les malades inscrits en liste d'attente pour une insuffisance hépatique aiguë.

[Retour tableau](#)

**Année: 2023**

## Protection des lésions d'ischémie-reperfusion par l'acide ursodéoxycholique dans un contexte de stéatohépatite non alcoolique.

**COUE Marine - INSERM U1313 IRMETIST - CHU DE POITIERS**

[Retour tableau](#)

### Résumé

Les lésions d'ischémie-reperfusion (IR) se développent inévitablement lorsqu'un tissu est privé d'oxygène et de nutriments, comme lors d'une transplantation d'organe. Les perturbations métaboliques et inflammatoires qui en découlent peuvent altérer la reprise de fonction du greffon allant jusqu'au décès du patient. Certains greffons sont plus sensibles aux lésions : c'est le cas des foies atteints de stéatohépatite non alcoolique. Les recommandations actuelles de l'Agence de la Biomédecine limitent le pourcentage de stéatose hépatique à 20% et une fibrose minime pour pouvoir transplanter les foies issus de donneurs décédés après arrêt circulatoire.

La recherche se tourne aujourd'hui vers la réhabilitation de ces organes dits « marginaux », aujourd'hui récusés, pour pallier la pénurie de greffons. Il convient donc de développer de nouvelles stratégies pour diagnostiquer les lésions de ces organes marginaux et les prévenir. Parmi les responsables sous-jacents de ces lésions figurent un pool d'acides biliaires cytotoxiques et une accumulation de cholestérol libre durant l'IR. L'acide ursodéoxycholique (UDCA) est un acide biliaire endogène dépourvu de propriétés détergentes, dont plusieurs études ont démontré le rôle protecteur face au développement des lésions d'IR en transplantation de foies sains. Il favoriserait également la métabolisation du cholestérol en acides biliaires.

Les objectifs de ce projet sont triples :

- i) mettre en évidence un profil d'acides biliaires dans le sérum qui reflète les lésions hépatiques chez la souris nourrie avec un régime occidental (ie riche en graisses, cholestérol et fructose) et ayant subi une séquence d'IR hépatique ;
- ii) démontrer que l'UDCA est efficace pour protéger de l'apparition de ces lésions hépatiques en favorisant la formation d'un pool d'acides biliaires moins cytotoxiques et en limitant l'accumulation de cholestérol hépatique ;
- iii) évaluer la pertinence des résultats obtenus chez la souris, en testant les effets protecteurs de l'UDCA sur des hépatocytes humains en culture (cellules HepaRG) chargés en lipides et subissant une séquence d'hypoxie-réoxygénation.

Ce projet apportera de nouveaux arguments pour réhabiliter à la transplantation des foies stéatosiques aujourd'hui récusés.

[Retour tableau](#)

Année: 2023

## Implantation ectopique de sphéroïdes hépatiques vascularisés dans un modèle murin de maladie chronique du foie

**DAUJAT-CHAVANIEU Martine** - INSERM U1183 - Groupe « Hépatocytes : Metabolism and Biotherapies » - IRMB

CHU Montpellier

[Retour tableau](#)

### Résumé

Le foie est la cible des nombreuses attaques d'origine diverse et les maladies chroniques qui en découlent aboutissent, quelle que soit l'étiologie, à une cirrhose. Dans les stades avancés d'insuffisance hépatocellulaire, la seule option thérapeutique efficace est alors la transplantation orthotopique du foie (OLT). Cependant, l'OLT reste limitée aux patients dont les conditions cliniques sont assez favorables pour subir une intervention chirurgicale majeure. Jusqu'à 30% des malades ne remplissent pas ce critère. Des stratégies thérapeutiques émergentes visent à stabiliser la progression de la maladie et à éviter ou retarder la décompensation clinique et la nécessité d'une transplantation de foie. La transplantation d'hépatocytes est une alternative prometteuse à l'OLT mais est compromise par la faible survie des cellules transplantées et est limitée chez les patients atteints de cirrhose par l'architecture remaniée du foie peu propice à la greffe de cellules. Il est donc souhaitable de développer des stratégies pour préserver la fonctionnalité des hépatocytes et d'identifier un site d'implantation capable d'accueillir un grand nombre de cellules avec un accès plus facile et plus sûr.

Les technologies d'ingénierie tissulaire développées ces dernières années permettent d'envisager une approche alternative à la thérapie cellulaire et de répondre aux principaux enjeux de la médecine régénératrice : le maintien de la survie et de la fonction des hépatocytes et la construction de tissus hépatiques pouvant être greffés.

La communication complexe entre les hépatocytes, le plasma et les autres cellules résidentes du foie joue un rôle clé dans le maintien des fonctions hépatiques et dans la régulation des réponses régénératives. La culture tridimensionnelle (3D) présente l'avantage de reproduire certains aspects de ce microenvironnement tissulaire. Les sphéroïdes hépatiques composés d'hépatocytes, de cellules endothéliales et stromales restent viables avec une sécrétion d'albumine stable pendant au moins 5 semaines et leur signature protéomique est très proche de celle du foie humain. Lors de leur utilisation comme implant, une vascularisation rapide est primordiale pour le maintien de la viabilité et de la fonction des cellules. Ce paramètre conditionne le choix du site d'implantation. L'épiploon, de par sa taille et sa vascularisation dense semble être un bon candidat.

L'objectif de ce projet est de produire un dispositif à base des sphéroïdes d'hépatocytes humains primaires (associés à des cellules endothéliales et stromales), capable d'être rapidement vascularisé après transplantation dans l'épiploon et de fonctionner à long terme pour supporter la fonction hépatique de souris atteintes de cirrhose. Le but ultime est de proposer une nouvelle modalité de transplantation comme alternative à la transplantation d'hépatocytes isolés, adaptée aux patients en insuffisance hépatocellulaire sévère.

[Retour tableau](#)

Année: 2023

## Retarder le prélèvement d'organes après arrêt cardiaque récupéré : effets sur le rein et le foie

**GALICHON Pierre** - CoRaKID - Maladies Rénales Fréquentes et Rares INSERM UMR\_S1155 - Hôpital Tenon

[Retour tableau](#)

### Résumé

**OBJECTIFS.** L'arrêt cardiaque pendant la réanimation survient chez 30% des donneurs en état de mort encéphalique. Étonnamment, un arrêt cardiaque récupéré (ACR) n'est pas associé à un pronostic défavorable de la fonction du greffon rénal, il est même favorable pour la fonction du greffon hépatique. Cependant, grâce à une étude en cours à partir des données nationales de CRISTAL, nous avons récemment découvert que prélever les reins rapidement (dans les 3 jours) après l'arrêt cardiaque est un facteur de risque indépendant de reprise retardée de fonction du greffon. Ce paramètre étant modifiable, nous souhaitons tester l'hypothèse que la qualité des greffons rénaux et hépatiques pourrait être optimisée en prenant en compte le délai entre la dernière agression et le prélèvement.

**RESULTATS ATTENDUS.** Si nous montrons qu'éviter de prélever les organes pendant la période de réparation après agression (par temporisation ou traitement pharmacologique) permet d'améliorer la fonction du greffon, nous proposerons de l'intégrer dans les recommandations de prise en charge des donneurs. Cela pourrait améliorer l'offre de transplantation en augmentant le nombre de greffons utilisables, en diminuant la durée et le coût des hospitalisations initiales pour greffe, et en prolongeant la durée de vie des greffons.

**METHODOLOGIE.** Pour tester cette hypothèse, nous souhaitons :

- 1) analyser les données de CRISTAL sur les greffons rénaux et hépatiques afin de s'assurer que le prélèvement plus de 3 jours après l'ACR est protecteur pour le rein et non-délétère pour le foie. Le critère de jugement principal sera la reprise retardée de fonction pour le rein et la survie sans complication artérielle ou biliaire à 1 an (ABC free survival) pour le foie. Les critères secondaires seront, pour la greffe rénale, la survie à un an et, pour la greffe hépatique la durée de séjour en réanimation et le score de dysfonction précoce (EAD).
- 2) analyser les anomalies histologiques (trichrome de Masson) et le processus de réparation (immunohistochimie Ki67) dans les biopsies préimplantatoires rénales et post-reperfusion hépatiques provenant de donneurs avec arrêt cardiaque récupéré. La causalité de la prolifération dans le sur-risque de reprise retardée de fonction associé au prélèvement précoce après arrêt cardiaque sera estimée par la méthode des réseaux bayésiens de causalité.
- 3) Etablir le lien causal entre l'intervalle de temps entre ACR et prélèvement du greffon et l'intensité des lésions et tester des approches thérapeutiques, en utilisant le modèle expérimental que nous avons mis au point chez la souris pour reproduire les deux ischémies causées par l'arrêt cardiaque du donneur et la transplantation.

[Retour tableau](#)

Année: 2023

## Mortalité à long terme post transplantation hépatique à l'ère de l'immunosuppression moderne

**PAGEAUX Georges-Philippe** - SERVICE D'HEPATO-GASTROENTEROLOGIE ET TRANSPLANTATION HEPATIQUE

HOPITAL SAINT ELOI CHU MONTPELLIER

[Retour tableau](#)

### Résumé

La transplantation hépatique est le traitement de référence des hépatopathies chroniques décompensées et du carcinome hépatocellulaire dans certaines situations.

La survie post transplantation n'a cessé de s'améliorer au fil des années notamment grâce à une meilleure maîtrise de la technique chirurgicale, une meilleure adaptation et gestion du traitement immunosuppresseur et une meilleure compréhension des complications post-transplantation. Ceci a permis de diminuer les complications infectieuses, immunologiques et néoplasiques survenant après la greffe.

La survie post transplantation hépatique rapportée dans la littérature est de 85% à 1 an, 68 % à 5 ans et 50 % à 10 ans. Ces études ont inclus des patients greffés dans les années 1990 dont l'immunosuppression était fondée sur une association de ciclosporine, azathioprine et corticoïdes.

L'immunosuppression a changé avec l'augmentation de l'arsenal thérapeutique comme le remplacement progressif de la Ciclosporine A par le Tacrolimus, l'arrivée des inhibiteurs des récepteurs à l'interleukine 2, le mycophénolate mofétil et les inhibiteurs mTOR qui permettent maintenant d'envisager des protocoles plus souples, préservant mieux la fonction rénale avec un arrêt plus précoce des corticoïdes. Ces nouvelles options thérapeutiques offrent une immunosuppression plus adaptée à chaque patient avec moins de toxicité à long terme.

L'objectif de cette recherche est d'étudier la mortalité à long terme post transplantation hépatique et les facteurs de risque associés à la mortalité à l'ère de l'immunosuppression moderne dans une cohorte multicentrique française.

[Retour tableau](#)

**Année: 2023**

## Traitement ciblé de l'hépatocyte et cholangiocyte du greffon par nanoparticules polymères biodégradables durant la perfusion sur machine

**RAYAR Michel** - INSTITUT NUMECAN – INSERM U1241 – INRAE 1341 - Rennes

[Retour tableau](#)

### Résumé

L'utilisation des machines de perfusion représente un tournant majeur dans le domaine de la conservation d'organes ainsi qu'une plateforme pour l'application de thérapies ciblées au greffon. Parmi ces thérapeutiques innovantes, le traitement par nanoparticules (NPs) représente une des voies les plus prometteuses.

L'objectif de notre étude est de démontrer la faisabilité et l'efficacité de l'administration au greffon hépatique, de NPs polymères dérivées du poly(malate de benzyle) ciblant spécifiquement l'hépatocyte ou le cholangiocyte. Ces NPs biocompatibles dégradables par l'organisme (réduisant le risque de toxicité et d'effets secondaires) sont fonctionnalisables par des peptides pour permettre un ciblage des hépatocytes ou cholangiocytes et un adressage thérapeutique spécifique.

Pour vérifier la pertinence de cette approche jamais étudiée auparavant, 2 groupes de 3 greffons, utilisant un modèle porcin largement validé dans la littérature, seront analysés. Après une phase initiale de conservation statique de 4 heures, les greffons seront reperfusés sur machine (LIVER ASSIST®).

Le groupe 1 sera constitué de 3 greffons perfusés en hypothermie oxygénée (à 11°C) pendant 2 heures. Le groupe 2 sera constitué de 3 greffons perfusés en normothermie oxygénée (38°C) pendant 2 heures. Durant ces périodes de perfusion, le greffon sera traité par des NPs ajoutées à la solution de perfusion au bout de 30 minutes de perfusion.

Afin de cibler spécifiquement les hépatocytes ou les cholangiocytes, trois NPs différentes seront produites :

- i), NPs fonctionnalisées avec le peptide GBVA10-9 qui présente un tropisme pour les hépatocytes
- ii), NPs fonctionnalisées avec le peptide P11 (identifié par l'équipe, déclaration d'invention INSERM transfert) qui présente un tropisme pour les cholangiocytes.
- iii) NPs natives non fonctionnalisées comme contrôle négatif.

Ces trois lots de NPs seront distinguables par un fluorochrome spécifique. Leur détection sera réalisée par analyse en microscopie à fluorescence sur coupes cryostat à partir des biopsies prélevées au cours de la perfusion. Une comparaison de leur captation entre les 2 groupes sera également réalisée ainsi que l'étude de la cinétique de leur captation et de leur élimination. L'absence d'effets indésirables dus au traitement par NPs sera recherché en étudiant les marqueurs d'activation du stress du réticulum endoplasmique, d'apoptose et de réaction inflammatoire.

Nous voulons ainsi démontrer que l'administration de NPs ciblant spécifiquement les hépatocytes et cholangiocytes couplée à l'utilisation des machines de perfusion permettront de développer les thérapies ciblées et de la médecine régénérative du greffon hépatique lésé innovantes et in fine d'augmenter le nombre de transplantation, d'améliorer la qualité et la reprise de fonctions des greffons et par conséquent les performances de la transplantation hépatique.

[Retour tableau](#)



Année: 2023

## Organoïdes pour la régénération du foie

TORDJMANN Thierry - INSERM U1193 – Equipe 4: Biliary Homeostasis and liver repair - Orsay

[Retour tableau](#)

### Résumé

Contexte :

L'insuffisance hépatique aiguë (IHA) est associée à une forte mortalité et à un coût de santé élevé. L'intoxication au paracétamol (APAP) en est la principale cause dans les pays du Nord. La transplantation hépatique (TH) est souvent indiquée, mais la pénurie de greffons augmente et le besoin de traitement alternatif est urgent. Les hépatocytes humains primaires n'ont pas tenu leurs promesses en tant que thérapie cellulaire alternative dans ce contexte, mais des organoïdes hépatiques humains (OHH) qui présentent des fonctions d'hépatocytes matures ont été développés à partir de cellules souches humaines pluripotentes induites (hiPSCs). Cependant, un degré d'intégration supplémentaire sera atteint dans les assemloïdes contenant tous les types de cellules hépatiques, et connectés à un système excréto-biliaire permettant le drainage de la bile.

Objectifs :

Notre projet est de produire des OHH et des assemloïdes, et de tester l'efficacité de leur implantation dans 2 modèles murins d'IHA, l'intoxication APAP et l'hépatectomie étendue (HE), dans la perspective de valider cette approche thérapeutique comme alternative à la TH dans l'IHA. Le projet bénéficiera de la collaboration de 3 équipes de recherche aux expertises complémentaires (INSERM U1193 et Université de Technologie de Compiègne).

Méthodologie / Plan de travail :

1. Production d'OHH contenant hépatocytes, cellules endothéliales (iECs) et cellules mésenchymateuses différenciés à partir d'hiPSCs.
2. Production de structures biliaires incluant des cholangiocytes issus du même clone d'hiPSCs, par maturation et auto-organisation en culutre 3D en hydrogel, en présence d'iECs.
3. Production d'assemloïdes hépatiques intégrant les deux composants (OHH et structures biliaires) suivant le principe d'auto-organisation.
4. Tester l'efficacité des OHH et des assemloïdes dans 2 modèles murins d'IHA.

La preuve de concept obtenue dans les études précliniques chez la souris pourrait aboutir à une valorisation industrielle des assemloïdes hépatiques.

[Retour tableau](#)

