

Femmes et foie

Simona TRIPON

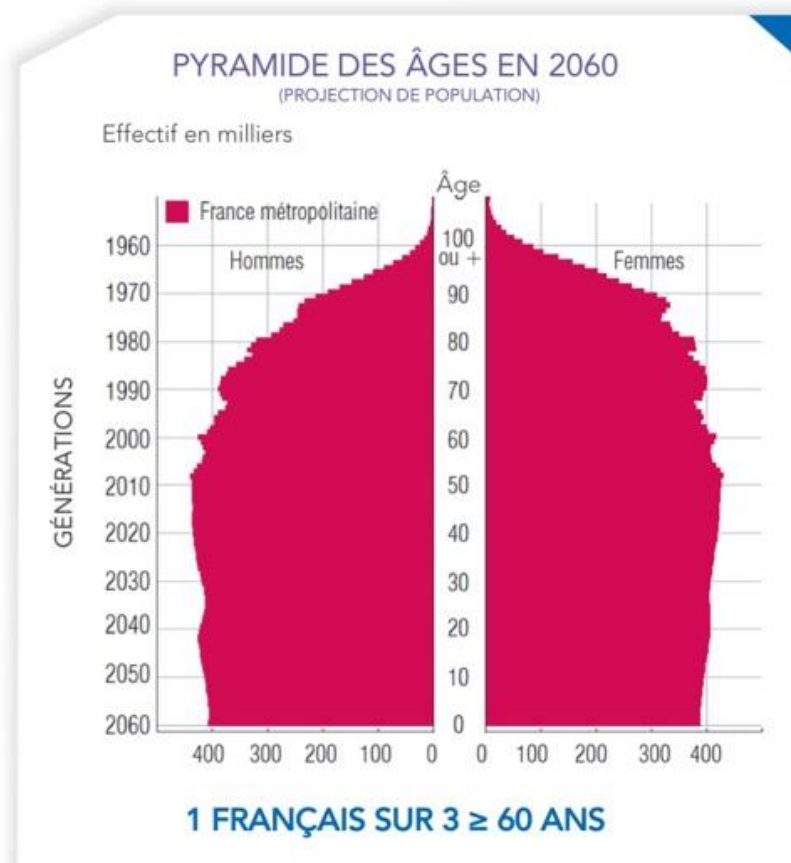
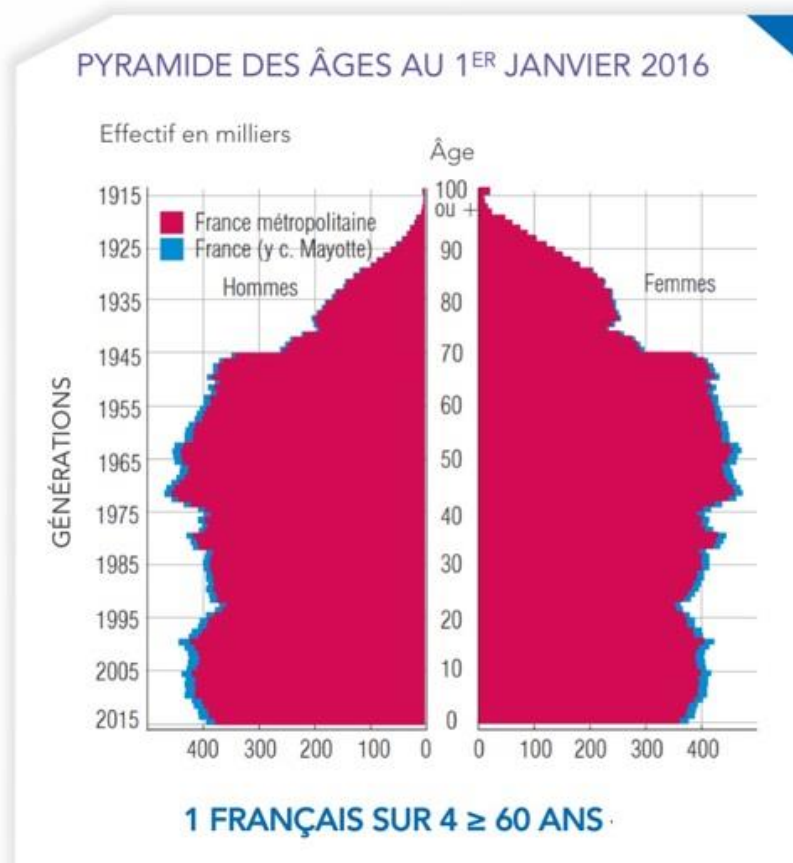
Service Expert de Lutte contre les Hépatites Virales d'Alsace (SELHVA)
Service d'Hépatogastroentérologie, HU Strasbourg

Femmes et foie

- Etiologies et épidémiologie
- Sévérité de la maladie et accès aux traitements
- Pharmacocinétique
- Vie génitale et grossesse

Etiologies et épidémiologie

La France: un pays à la population vieillissante majoritairement féminine



1^{ER} JANVIER 2018 : 57 % (7 333 731) DES ≥ 65 ANS SONT DES FEMMES

Pathologies majoritairement féminines

| | HAI | CBP | LPAC | Budd-Chiari |
|-------------------|-------------------|-----------------|------|--------------------|
| Prévalence | 1 à 18/ 10 000 | 20/100 000 | | 4/1 M |
| Sexe ratio F/H | 3/1 | 9/1 | 3/1 | 2/1 |
| Age | Tous âges | Après 40 ans | | 50% 15 à 45 ans |

- Maladies rares
- Spécificités féminines mieux connues
- A part: pathologies gravidiques

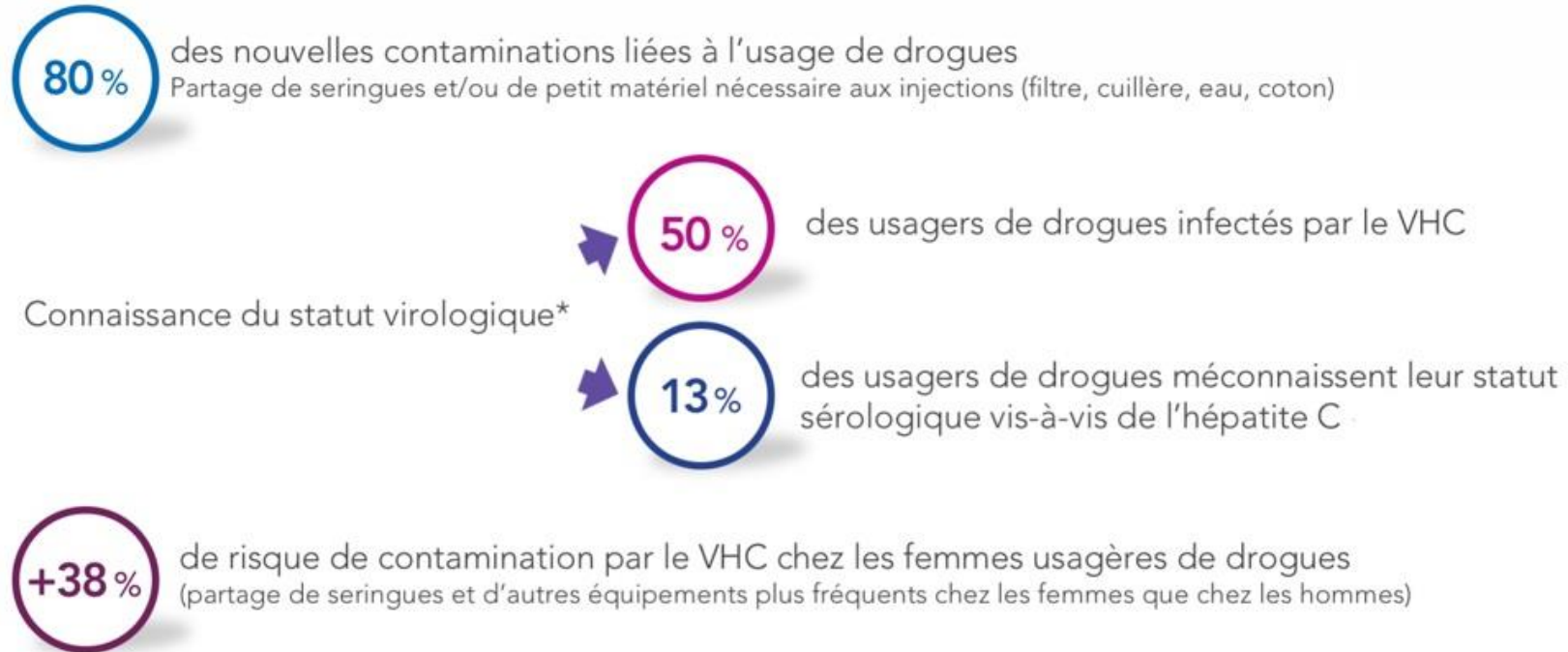
Femmes et tumeurs hépatiques

| | Rapport Femme/Homme | Prévalence |
|---|---------------------|-----------------------------------|
| Plus fréquentes chez la femme | | |
| Hémangiomes | 5-6:1 | 1-4% |
| Hyperplasie nodulaire focale | 6-8:1 | 0,4-3% |
| Adénomes: -muté HNF 1 -Inflammatoires | <8-9:1 | 3/100 000 femmes traitées par ACO |
| Kystes hépatiques | 4:1 | 0,1-2,5% |
| Cystadénomes biliaires | 25:1 | 1% des kystes hépatiques |
| Cystadenocarcinomes biliaires | 2:1 | |
| Moins fréquents chez la femme | | |
| Beta catenine muté | 1:4 | |
| Carcinome hépatocellulaire | 1:3-4 | |

Prépondérance classiquement masculine...

- Hépatites virales
- Alcool
- MASH
- CHC
- Toxicomanie IV

La toxicomanie: principal mode de contamination du le virus de l'hépatite C



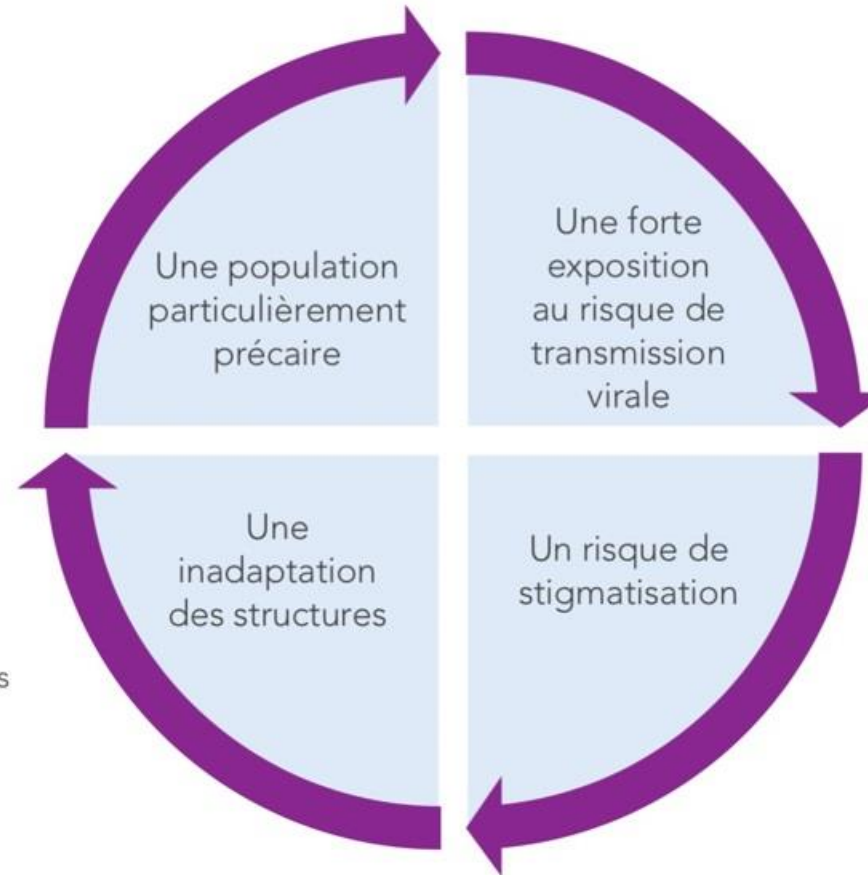
LES USAGERS DE DROGUES : LE PRINCIPAL RÉSERVOIR DE TRANSMISSION DU VHC (4)

* Données déclaratives recueillies par questionnaire auprès de 1 001 patients usagers de drogues. Sérologie VHC+ déclarée/confirmée biologiquement n = 502 (50,1 %)/182 ; Sérologie VHC- déclarée/confirmée biologiquement n = 368 (36,8 %)/62 ; Sérologie VHC inconnue ou non faite n = 131 (13,1 %)

Les femmes consommatrices de drogues: des problématiques spécifiques

- Profils toxicologiques parfois lourds
- État de santé (psychique et somatique) dégradé
- Trajectoires de vie chaotiques souvent dès l'adolescence
- Exposition plus importante à la violence
- Plus grande vulnérabilité sociale
- Accès plus limité aux soins médicaux

- Inadaptation des structures mixtes aux besoins et aux demandes spécifiques du public féminin
- Quasi absence de structures de soins spécifiques disposant de services adaptés aux femmes (douches et conseils médicaux spécifiques, approche gynécologique...).



- Rapport sexuels non protégés
- Manque d'autonomie dans les choix relatifs aux contextes de consommation (conjoint)
- Risques liés au partage de matériel fréquent pour les femmes pratiquant l'injection

- Pratique addictive pouvant être plus stigmatisée que celle des hommes en particulier si elles sont mères
- Risque d'éloignement des structures sanitaires et médicosociales

Les femmes âgées: une part non négligeable des personnes non diagnostiquées pour une infection virale C

LES FEMMES ÂGÉES : UNE POPULATION NE SE CONSIDÉRANT PAS COMME À RISQUE VIS-À-VIS DU VHC
POURTANT



LES FEMMES ENTRE 60 ET 80 ANS :
> 1/4 DES PERSONNES NON DIAGNOSTIQUÉES POUR UNE INFECTION CHRONIQUE PAR LE VHC (27,4 %)

Transfusion avant 1992

Ignorance du statut transfusionnel
par la personne ou le médecin

EN CAS DE BILAN HÉPATIQUE PERTURBÉ, PENSER À PROPOSER UN DÉPISTAGE DE L'INFECTION PAR LE VHC

Alcool

- Entre 2001-2012, augmentation des pathologies liés à l'alcool:
femmes vs hommes= 85% vs 35%.
- Entre 2009-2015, augmentation des cirrhoses dues à la consommation d'alcool:
femmes vs hommes= 50% vs 30%.
- Troubles anxiodépressifs associés plus fréquents,
- Consommation d'alcool fréquente dans l'entourage (compagnon),
- Violences subies (sexuelles +++),
- Charge mentale (double journée).



Alcool

- Chez les adolescents : consommation occasionnelle identique.
- Consommation régulière moins fréquente, mais en augmentation chez les filles, et plus problématique
- Revendication d'égalité
- En 2019, étude réalisée chez les étudiants aux US
 - consommation d'alcool **femmes / hommes: 32% vs 26%**,
 - "Binge drinking" – **femmes / hommes: 15% vs 13%**

Sévérité de la maladie et accès aux traitements

La ménopause: un impact négatif sur la progression de la fibrose hépatique des femmes avec VHC

FEMMES MÉNOPAUSÉES (VS FEMMES EN PRÉ-MÉNOPAUSE) ⁽¹⁾

➤ **DU SCORE MOYEN DE LA FIBROSE AUGMENTÉE**
(1,87 ± 0,16 vs 1,17 ± 0,10 ; p < 0,01)

➤ **DU TAUX DE PROGRESSION DE LA FIBROSE**
(119 ± 5 vs 93 ± 12 x 10⁻³ METAVIR unités/an ; p < 0,05)

FEMMES MÉNOPAUSÉES SANS TRAITEMENT HORMONAL (VS FEMMES MÉNOPAUSÉES AVEC TRAITEMENT HORMONAL) ⁽¹⁾

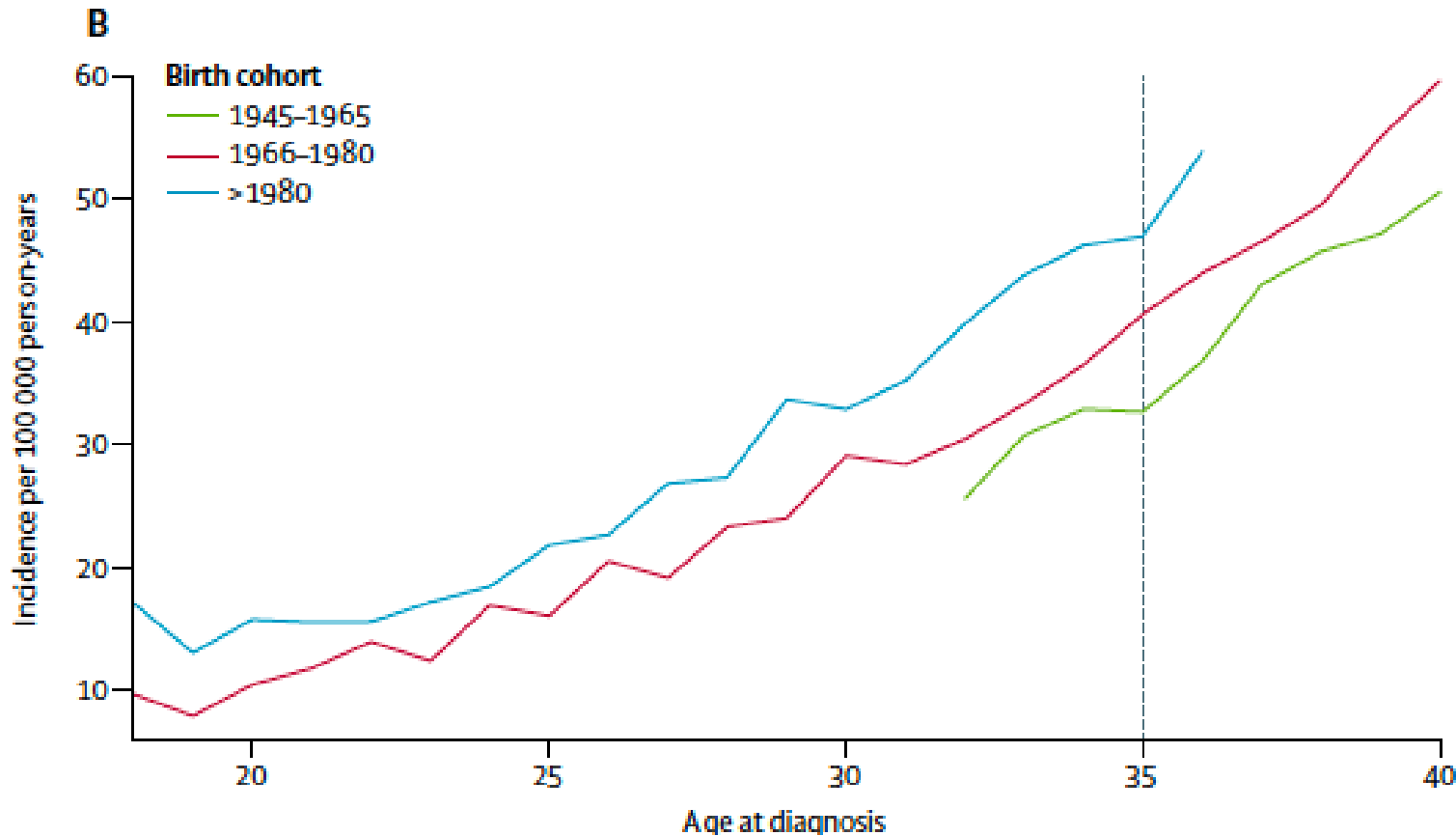
➤ **DU SCORE MOYEN DE LA FIBROSE AUGMENTÉE**
(1,79 ± 0,25 vs 1,93 ± 0,20 ; p < 0,05)

➤ **DU TAUX DE PROGRESSION DE LA FIBROSE**
(99 ± 16 vs 133 ± 6 x 10⁻³ METAVIR unités/an ; p = 0,02)

CHEZ LES FEMMES MÉNOPAUSÉES AVEC UNE INFECTION CHRONIQUE PAR LE VHC : UN RISQUE DE PROGRESSION PLUS RAPIDE DE LA FIBROSE ⁽¹⁾

Méthodologie ⁽¹⁾: étude rétrospective menée en France pour évaluer l'influence des grossesses passées, de la contraception orale, de la ménopause et du traitement hormonal de la ménopause sur la progression de la fibrose hépatique chez les femmes ayant une hépatite C. 427 patientes ont reçu un questionnaire et 201 (43 %) y ont répondu. Parmi ces patients, la date estimée de l'infection par le HCV était estimée pour 157 patientes (96 patientes ménopausées, 96 patientes ayant eu des enfants et 105 patientes ayant des antécédents de contraception orale). Fibrose hépatique évaluée selon le score METAVIR (F0 : pas de fibrose, F1 : fibrose portale sans fibrose septale, F2 : fibrose portale et quelques septa, F3 : fibrose septale sans cirrhose, F4 : cirrhose).

Cirrhose de plus en plus fréquente chez la femme jeune



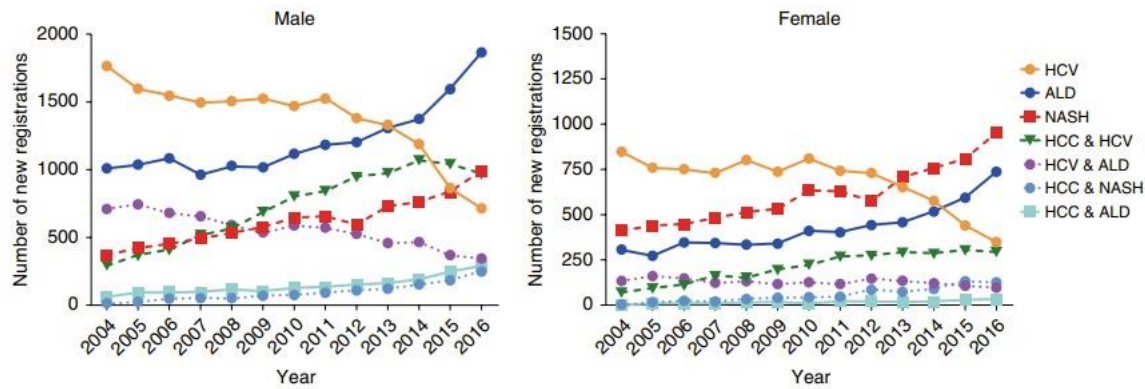
| | All | Men | Women |
|------|------------------|------------------|------------------|
| 1925 | 0.73 (0.71-0.74) | 0.79 (0.77-0.82) | 0.65 (0.63-0.68) |
| 1945 | 0.88 (0.87-0.89) | 0.90 (0.89-0.91) | 0.85 (0.84-0.86) |
| 1966 | 1.31 (1.29-1.33) | 1.20 (1.17-1.22) | 1.52 (1.48-1.56) |
| 1980 | 1.55 (1.50-1.59) | 1.35 (1.30-1.40) | 1.95 (1.86-2.04) |
| 1990 | 2.16 (2.06-2.27) | 1.98 (1.85-2.12) | 2.60 (2.41-2.79) |

Data represent incidence rate ratios (95% CI) compared with the median birth year (1951). $p < 0.0001$ for all comparison of birth year.

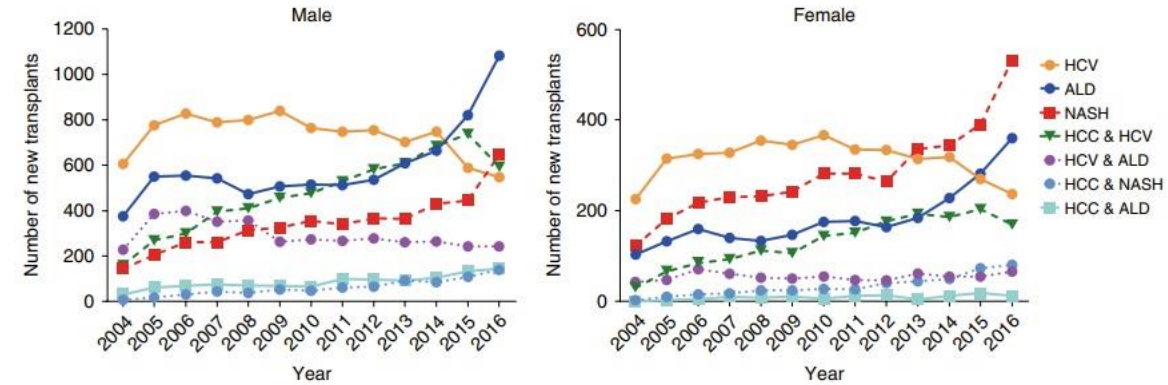
Table 3: Age-period-cohort analysis describing birth-cohort effects on cirrhosis incidence

La NASH – l'indication de TH la plus fréquente chez la femme

Changement dans l'inscription en liste de TH



Changement dans le nombre des greffes

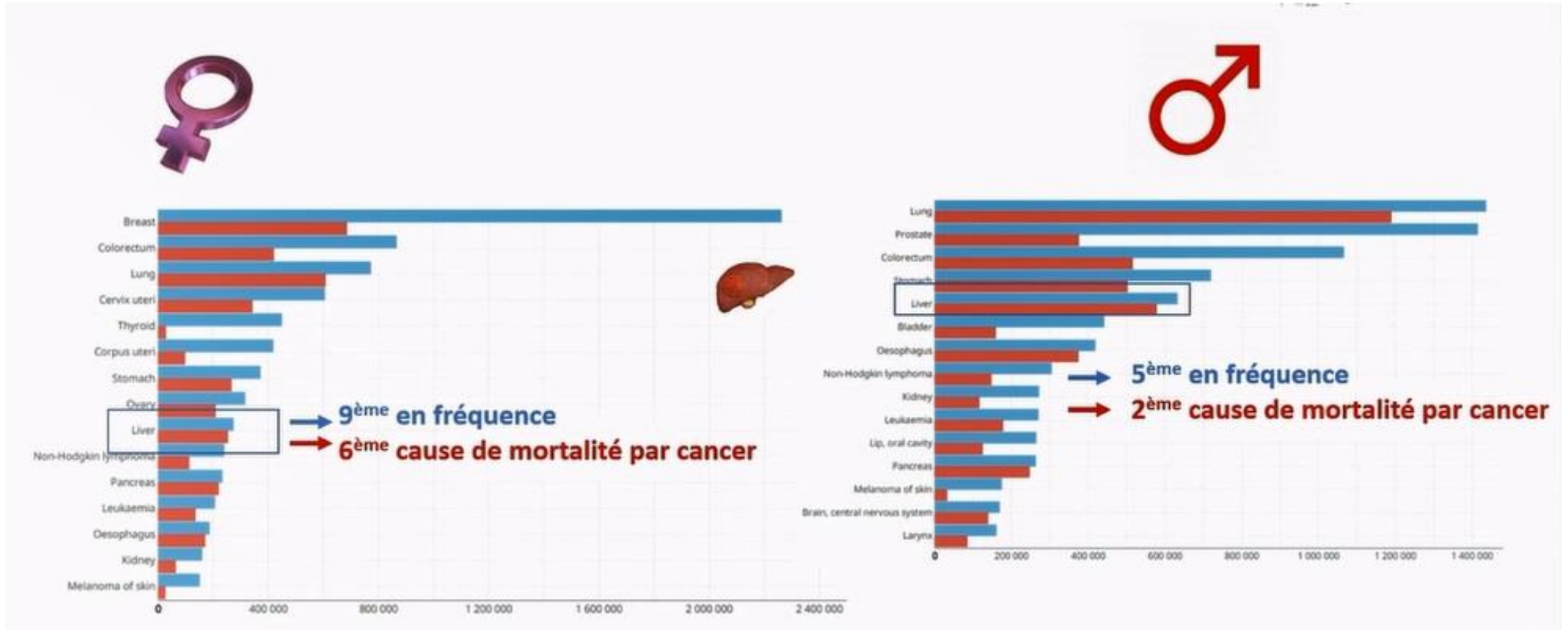


| Etiology | Males 2016 v 2004 | | Females 2016 v 2004 | |
|------------|-------------------|---------|---------------------|---------|
| | Change | p-value | Change | p-value |
| HCV | -67% | <0.0001 | -68% | <0.0001 |
| ALD | 49% | <0.0001 | 87% | <0.0001 |
| NASH | 114% | <0.0001 | 80% | <0.0001 |
| HCC & HCV | 171% | <0.0001 | 233% | <0.0001 |
| HCV & ALD | -61% | <0.0001 | -43% | 0.0103 |
| HCC & NASH | 1172% | <0.0001 | 2383% | <0.0001 |
| HCC & ALD | 273% | <0.0001 | n/a | <0.0001 |

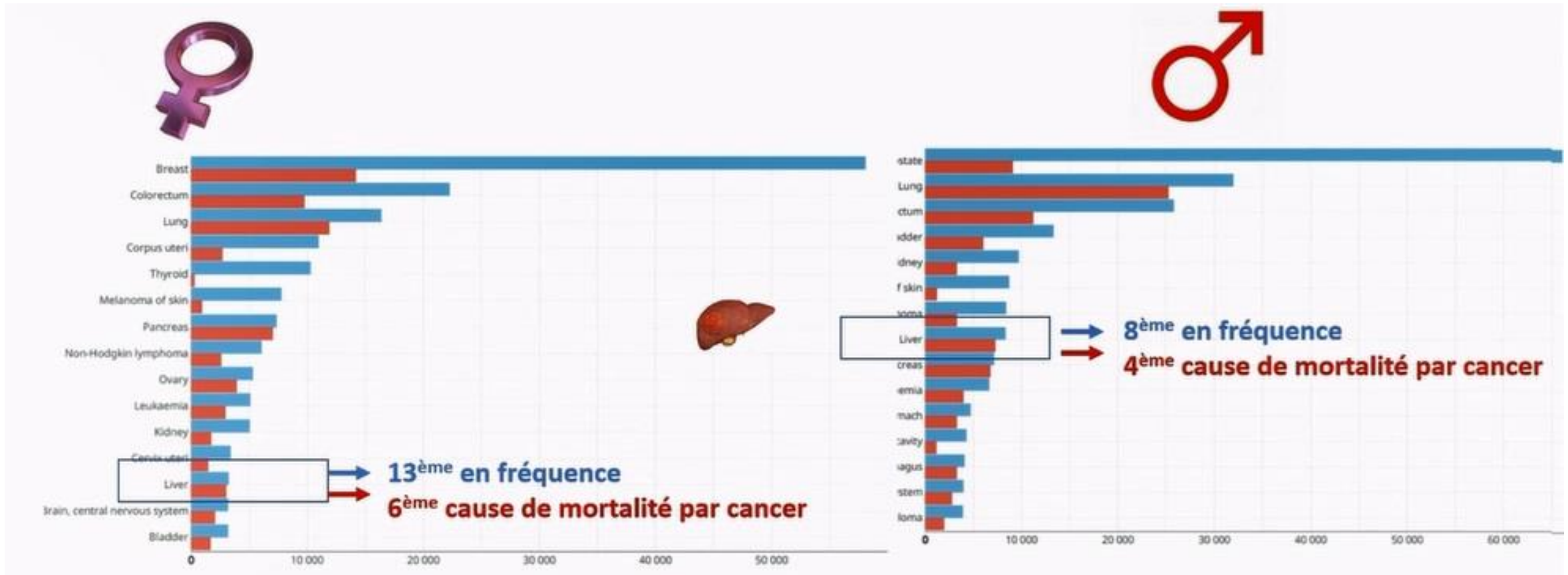
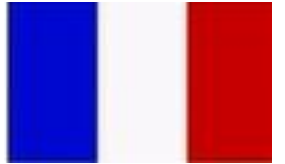
| Etiology | Males 2016 v 2004 | | Females 2016 v 2004 | |
|------------|-------------------|---------|---------------------|---------|
| | Change | p-value | Change | p-value |
| HCV | -56% | <0.0001 | -54% | <0.0001 |
| ALD | 41% | <0.0001 | 53% | <0.0001 |
| NASH | 120% | <0.0001 | 91% | <0.0001 |
| HCC & HCV | 84% | <0.0001 | 129% | <0.0001 |
| HCV & ALD | -48% | <0.0001 | -32% | 0.5055 |
| HCC & NASH | 876% | <0.0001 | 1080% | <0.0001 |
| HCC & ALD | 118% | <0.0001 | n/a | 0.8754 |

Carcinome hépatocellulaire

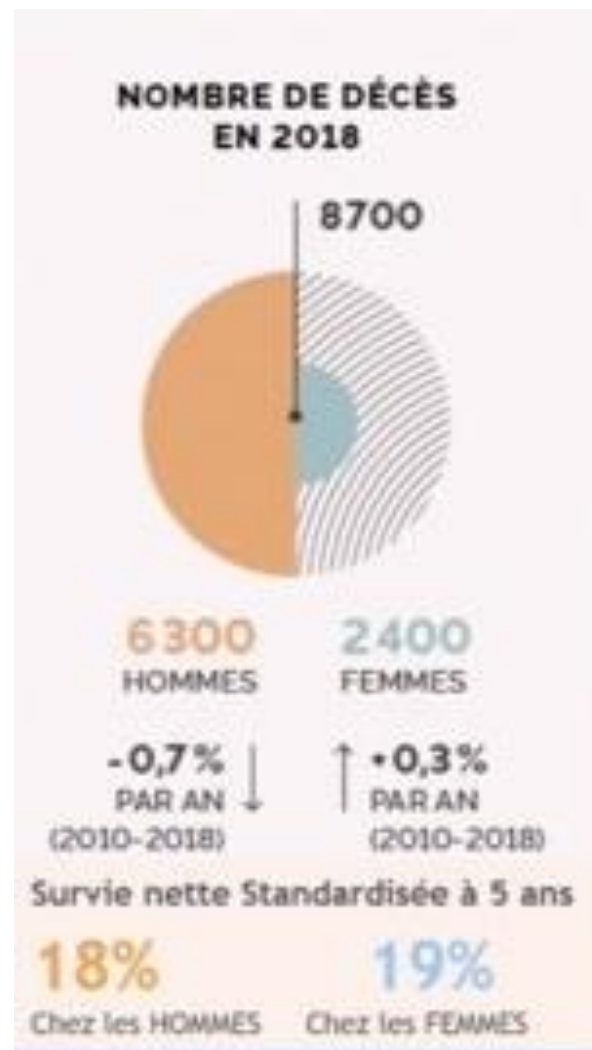
Carcinome hépatocellulaire



Carcinome hépatocellulaire

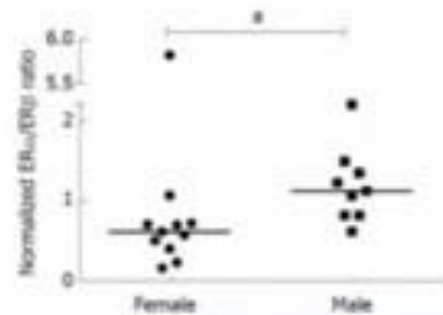


Carcinome hépatocellulaire-Incidence et mortalité



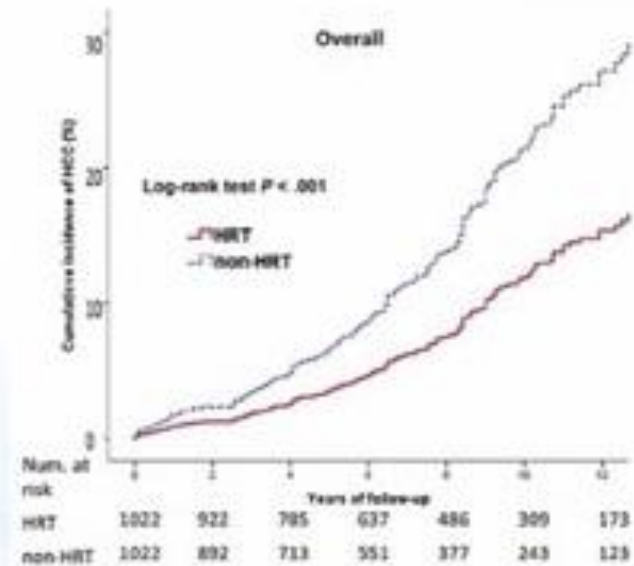
Carcinome hépatocellulaire - Rôle protecteur des estrogènes

Estrogen receptor expression in chronic hepatitis C and HCC pathogenesis



Corrélation entre expression des récepteurs aux oestrogènes α et
- marqueur oncogénique (Cyclin D1)
- Marqueur d'inflammation (NFKB)

Long-term effects of hormone replacement therapy on hepatocellular carcinoma risk and overall survival rate in women with chronic hepatitis C: A population-based cohort study in Taiwan



Carcinome hépatocellulaire

Etude du registre entre 1998-2010
N=39345 patients;
76% hommes
Age moyenne: 61 ans Homme
67 ans Femmes

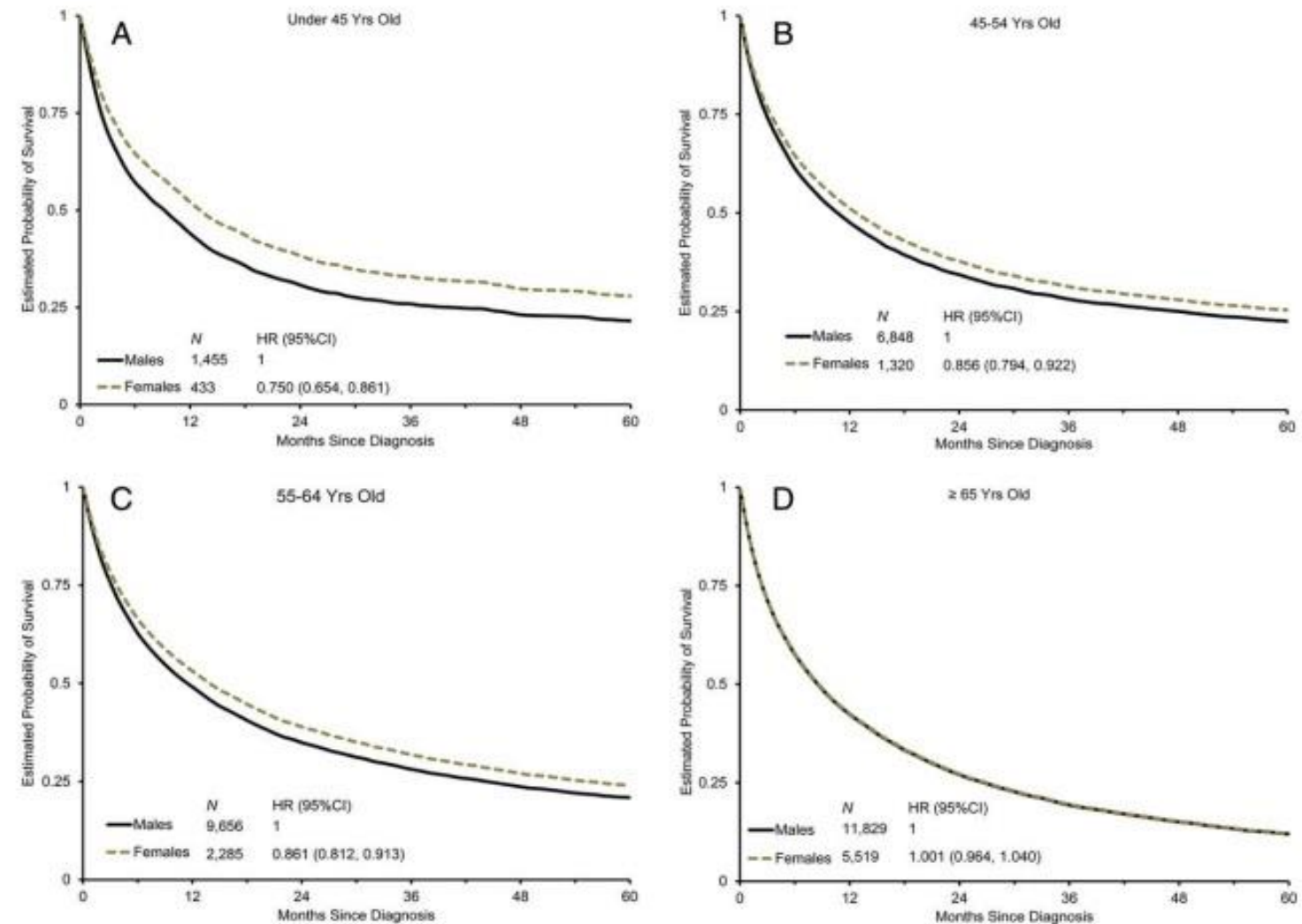


Fig. 1 La survie globale par sexe et groupe d'âge
Les hommes sont considérés comme valeurs de référence pour HR après ajustement pour race, stade de la maladie, traitement.

Carcinome hépatocellulaire: différences d'incidence entre hommes et femmes



- Différences liées au sexe:

- Biologie

- Hormones sexuelles et leurs récepteurs,
- Cellules immunitaires,
- Génès.

- Différences liées au genre:

- Comportement

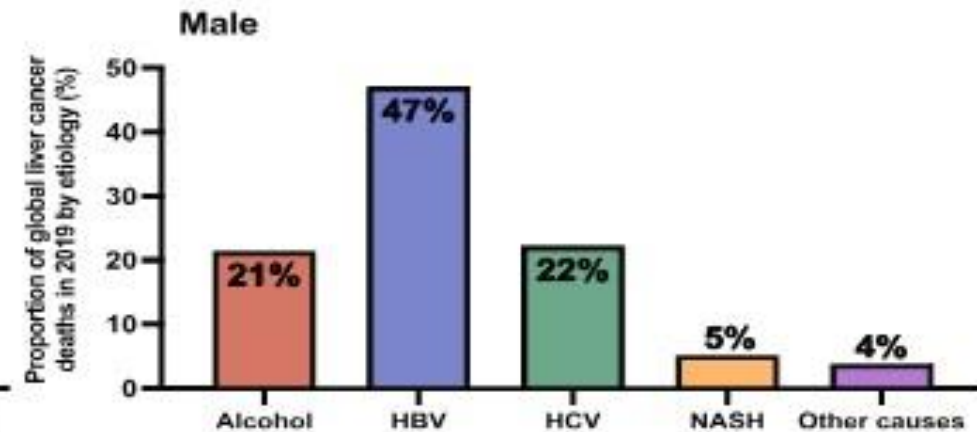
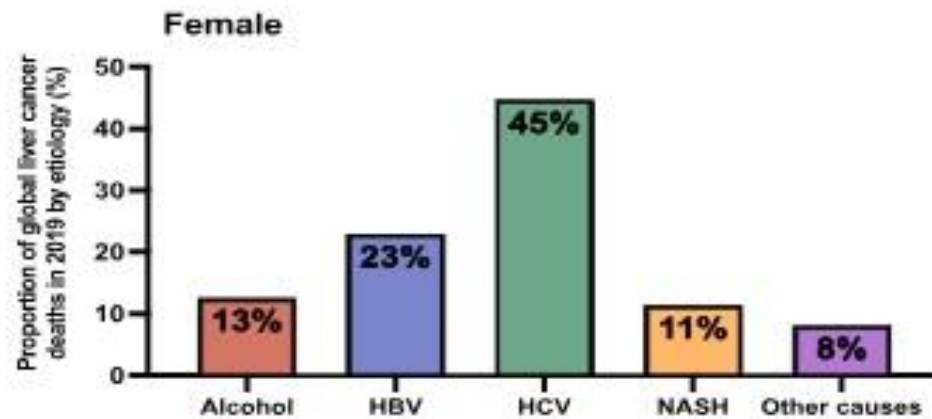
- Consommation de tabac,
- Consommation d'alcool,
- Usage des drogues,
- Régime alimentaire,
- Activité physique,
- Implication dans les soins (observance thérapeutique, participation aux dépistage).

Complexes:

- Evolution dans le temps,*
- Ménopause
- Modification des normes sociales
- Intrication biologie et comportement*

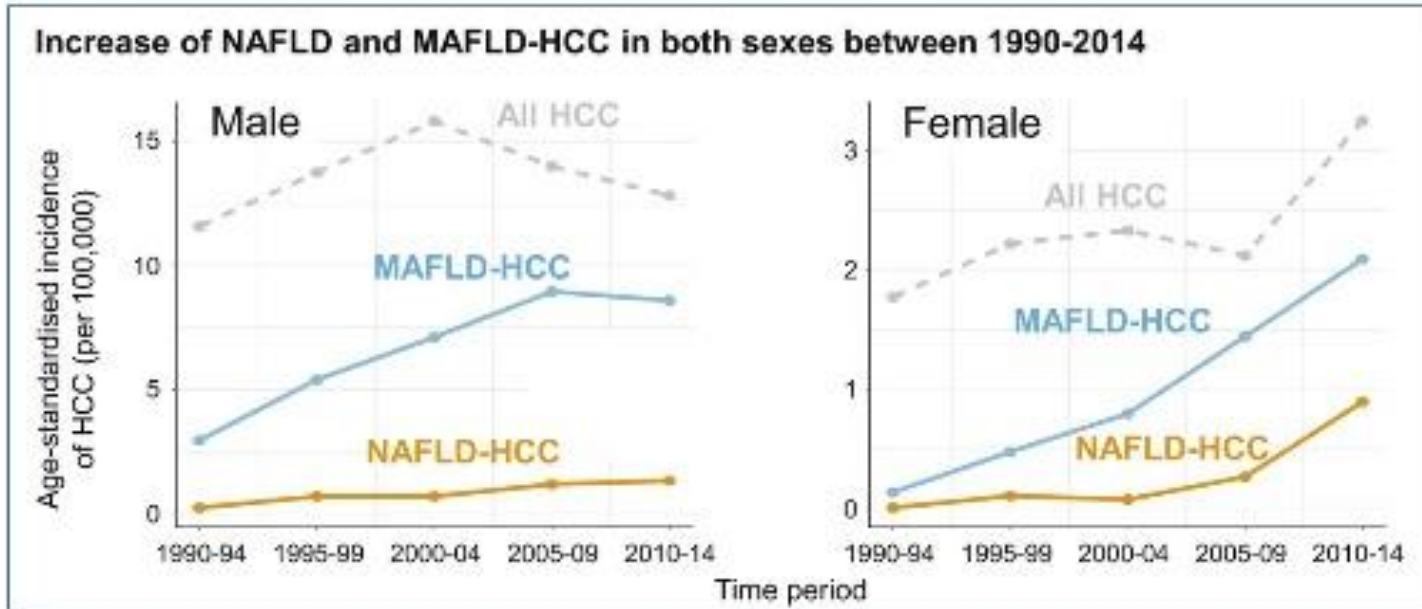
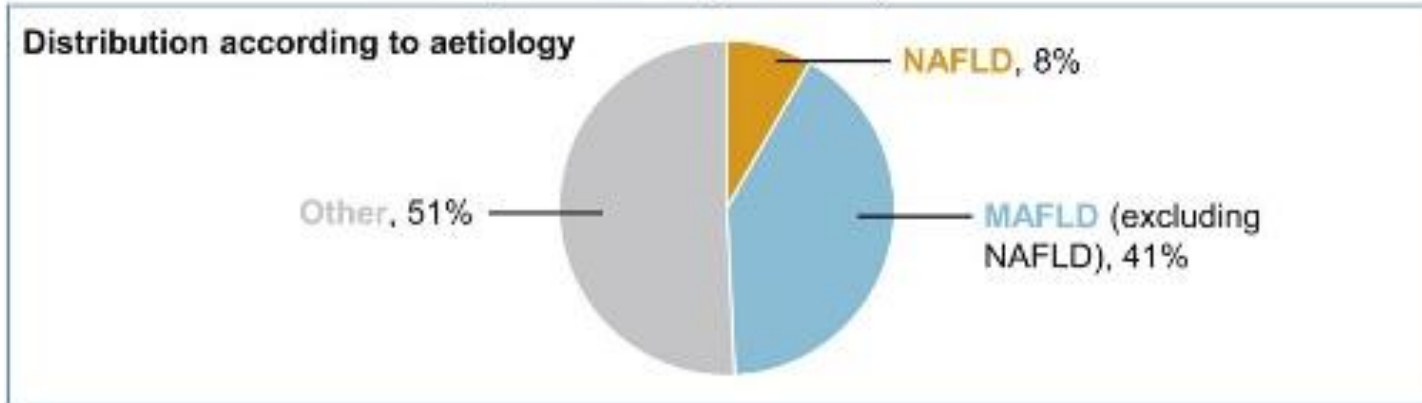
Global burden of liver cancer in males and females: Changing etiological basis and the growing contribution of NASH

Darren Jun Hao Tan¹ | Veronica Wendy Setiawan² | Cheng Han Ng¹ |
Wen Hui Lim¹ | Mark D. Muthiah^{1,3} | Eunice X. Tan^{1,3} | Yock Young Dan^{1,3} |
Lewis R. Roberts⁴ | Rohit Loomba^{5,6} | Daniel Q. Huang^{1,3,5}



Carcinome hépatocellulaire-facteurs de risque

Populational study of n = 920 residents diagnosed with HCC in the canton of Geneva, Switzerland (1990-2014)



Carcinome hépatocellulaire-facteurs de risque

| Variable | Overall, N = 5,327 | Gender | | Pvalue |
|---|--------------------|-----------------|-------------------|---------|
| | | Male, N = 4,124 | Female, N = 1,203 | |
| Classification of cirrhosis categories ^a | | | | <0.0001 |
| No cirrhosis | 605 (11.4%) | 400 (9.7%) | 205 (17.1%) | |
| Confirmed cirrhosis | 4,539 (85.2%) | 3,597 (87.2%) | 942 (78.3%) | |
| Unclassified | 183 (3.4%) | 127 (3.1%) | 56 (4.7%) | |
| Final etiologies of underlying liver disease | | | | <0.0001 |
| AIH/PBC/PSC | 78 (1.5%) | 29 (0.7%) | 49 (4.1%) | |
| Alcohol alone | 670 (12.6%) | 610 (14.8%) | 60 (5.0%) | |
| HBV + alcohol | 69 (1.3%) | 63 (1.5%) | 6 (0.5%) | |
| HBV alone | 327 (6.1%) | 267 (6.5%) | 60 (5.0%) | |
| HCV/A1ATD | 82 (1.5%) | 72 (1.7%) | 10 (0.8%) | |
| HCV + alcohol | 1,075 (20.2%) | 979 (23.7%) | 96 (8.0%) | |
| HCV + HBV (±alcohol) | 197 (3.7%) | 164 (4.0%) | 33 (2.7%) | |
| HCV alone | 1,278 (24.0%) | 924 (22.4%) | 354 (29.4%) | |
| NAFLD | 790 (14.8%) | 510 (12.4%) | 280 (23.3%) | |
| Rare etiologies | 23 (0.4%) | 13 (0.3%) | 10 (0.8%) | |
| Unclear/unknown | 738 (13.9%) | 493 (12.0%) | 245 (20.4%) | |

Carcinome hépatocellulaire-facteurs de risque

| Characteristic | Overall, N = 5,327 | Gender | | P value |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|---------|
| | | Male, N = 4,124 | Female, N = 1,203 | |
| Age at HCC diagnosis | 61.6 ± 10.7 | 61.2 ± 10.3 | 62.9 ± 11.7 | <0.0001 |
| BMI at HCC diagnosis | 28.4 ± 6.1 | 28.3 ± 5.7 | 28.6 ± 7.4 | 0.2284 |
| MELD score | 11.7 ± 5.5 | 12.0 ± 5.6 | 10.6 ± 4.6 | <0.0001 |
| Diabetes | 2,009 (37.9%) | 1,564 (38.2%) | 445 (37.1%) | 0.5148 |
| Hypertension | 3,293 (62.2%) | 2,549 (62.2%) | 744 (62.2%) | 0.9695 |
| Dyslipidemia | 1,278 (24.2%) | 985 (24.1%) | 293 (24.5%) | 0.7920 |
| Coronary artery disease | 922 (17.4%) | 773 (18.9%) | 149 (12.5%) | <0.0001 |
| Peripheral vascular disease | 422 (8.0%) | 339 (8.3%) | 83 (7.0%) | 0.1377 |
| History of alcohol abuse | 2,217 (42.1%) | 2,015 (49.4%) | 202 (16.9%) | <0.0001 |

Carcinome hépatocellulaire-sévérité de la maladie

| Variable | Overall, N = 5,327 | Gender | | P value |
|--|--------------------|-----------------|-------------------|---------|
| | | Male, N = 4,124 | Female, N = 1,203 | |
| Anatomic stage | | | | <0.0001 |
| Stage I or II | 2,488 (52.8%) | 1,841 (50.8%) | 647 (59.4%) | |
| Stage III or IV | 2,225 (47.2%) | 1,783 (49.2%) | 442 (40.6%) | |
| Tumor stage | | | | <0.0001 |
| Single | 1,816 (34.5%) | 1,328 (32.6%) | 488 (41.0%) | |
| 3 tumors < 3 cm | 491 (9.3%) | 382 (9.4%) | 109 (9.2%) | |
| Large multinodular | 1,152 (21.9%) | 907 (22.2%) | 245 (20.6%) | |
| Vascular invasion or extrahepatic spread | 1,810 (34.4%) | 1,462 (35.8%) | 348 (29.2%) | |
| Child-Pugh classification | | | | <0.0001 |
| Child A | 2,184 (45.9%) | 1,616 (43.7%) | 568 (53.3%) | |
| Child A-B | 390 (8.2%) | 314 (8.5%) | 76 (7.1%) | |
| Child B | 1,538 (32.3%) | 1,219 (33.0%) | 319 (29.9%) | |
| Child C | 650 (13.6%) | 547 (14.8%) | 103 (9.7%) | |
| BCLC stage | | | | 0.0007 |
| Stage A | 470 (13.5%) | 335 (12.4%) | 135 (17.3%) | |
| Stage B | 269 (7.7%) | 204 (7.6%) | 65 (8.3%) | |
| Stage C | 1,914 (55.1%) | 1,488 (55.3%) | 426 (54.5%) | |
| Stage D | 821 (23.6%) | 666 (24.7%) | 155 (19.8%) | |
| BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer. | | | | |

Carcinome hépatocellulaire: femmes une meilleure assiduité au dépistage

N=1110, 23% femmes

THE INTERNATIONAL LIVER CONGRESS™
22-26 JUNE 2022 LONDON

Gender differences in Hepatocellular Carcinoma: Is it all due to adherence to surveillance? A study of 1,716 patients over 3 decades.

W.C. ... S. Chen, MD, PhD, FRCP, Singapore General Hospital, Department of Gastroenterology & Hepatology, Singapore.

Introduction
Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the commonest causes of cancer-related death worldwide. HCC is 4 times more common in men than in women. Whether gender is an independent factor for HCC survival is debated.

Aim
To study the influence of gender on clinical characteristics of HCC and on survival, as well as factors influencing the differences in survival.

Method
We have an ongoing HCC database since 1988 including patients with HCC seen in our department. Patient survival data is available from 1988 to August 2021 (www.singhealth.com.sg).

Results

- Men with significantly older at HCC diagnosis (median 62 vs 60 years, $p < 0.001$).
- More women were diagnosed with HCC via surveillance (37.2% vs 29.6%, $p < 0.0001$).
- Men, women had low advanced HCC at diagnosis as evidenced by higher frequency of single lesion, smaller nodular tumour diameter, lower frequency of portal vein tumour thrombus and less distant metastases. Similarly, significantly more women were in BCLC stage IA.
- The overall median survival was significantly better in women (10.1 vs 8.1 months, $p < 0.0001$).
- When stratified by surveillance status, there was no significant gender difference in survival.

Conclusions
In this large cohort of Asian patients, women diagnosed with HCC were significantly more adherent to HCC surveillance and hence presented with less advanced HCC and had better overall survival than men.

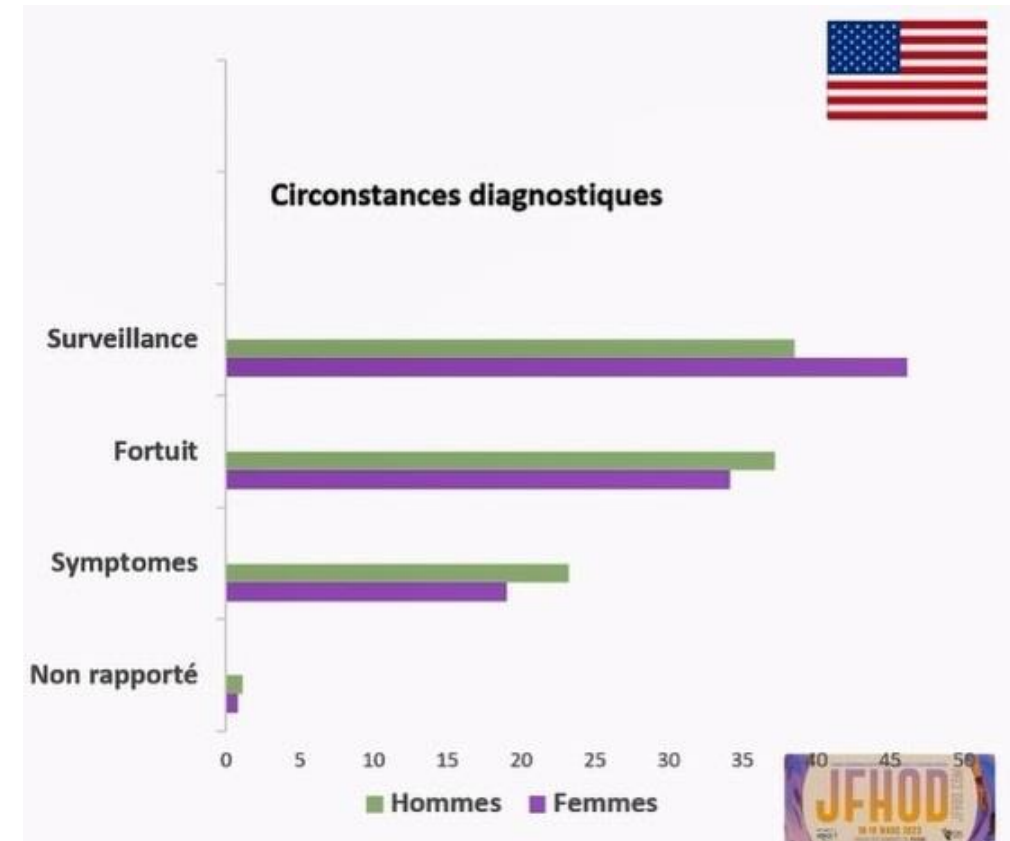
Acknowledgements
None.

References

1. Bray F et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2019;69:392-424.
2. Park JH et al. Gender patterns of hepatocellular carcinoma management and prognosis in Korea: The KROCC study. Liver Int 2017;37:1215-24.

Contact information
Corresponding author: wsu@sgsh.singhealth.com.sg

EASL
The World of Hepatology



Carcinome hépatocellulaire - traitement

| Variable | Overall, N = 5,327 | Gender | | Pvalue |
|-------------------------------|--------------------|-----------------|-------------------|---------|
| | | Male, N = 4,124 | Female, N = 1,203 | |
| Tumor within Milan criteria | 1,889 (35.6%) | 1,418 (34.5%) | 471 (39.3%) | 0.0024 |
| Treatment modalities | | | | |
| Resection | 664 (12.5%) | 450 (10.9%) | 214 (17.8%) | <0.0001 |
| Liver transplantation | 894 (16.8%) | 725 (17.6%) | 169 (14.0%) | 0.0039 |
| Catheter-delivered therapy | 2,208 (41.4%) | 1,721 (41.7%) | 487 (40.5%) | 0.4390 |
| Sorafenib | 1,102 (20.7%) | 897 (21.8%) | 205 (17.0%) | 0.0004 |
| Radiation (SBRT) | 413 (7.8%) | 309 (7.5%) | 104 (8.6%) | 0.1885 |
| RFA and/or microwave ablation | 565 (10.6%) | 435 (10.5%) | 130 (10.8%) | 0.7979 |
| Palliative/hospice care | 1,386 (26.0%) | 1,126 (27.3%) | 260 (21.6%) | <0.0001 |
| Other | 422 (7.9%) | 314 (7.6%) | 108 (9.0%) | 0.1234 |
| None | 273 (5.1%) | 203 (4.9%) | 70 (5.8%) | 0.2148 |
| Unknown | 331 (6.2%) | 268 (6.5%) | 63 (5.2%) | 0.1107 |

RFA, radiofrequency ablation; SBRT, stereotactic body radiation therapy.

Carcinome hépatocellulaire-traitement

Etude de registre américain entre 1999 et 2013
N=57449; 25,7% femmes

| Characteristic | Male | Female | <i>p</i> Value |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------|
| Transplant | 0.046 [0.044, 0.048] | 0.038 [0.035, 0.041] | 0.000 |
| Resection | 0.036 [0.034, 0.038] | 0.054 [0.051, 0.058] | 0.000 |
| Ablation | 0.082 [0.080, 0.085] | 0.073 [0.069, 0.077] | 0.000 |
| Survival time (months) | 12.84 [12.66, 13.01] | 13.53 [13.21, 13.85] | 0.000 |
| African-American | 0.163 [0.160, 0.167] | 0.159 [0.153, 0.165] | 0.164 |
| Age | 62.60 [62.49, 62.72] | 66.84 [66.60, 67.09] | 0.000 |
| Tumor size (<i>n</i> = 29,686) | 46.29 [45.97, 46.61] | 46.26 [45.68, 46.83] | 0.913 |

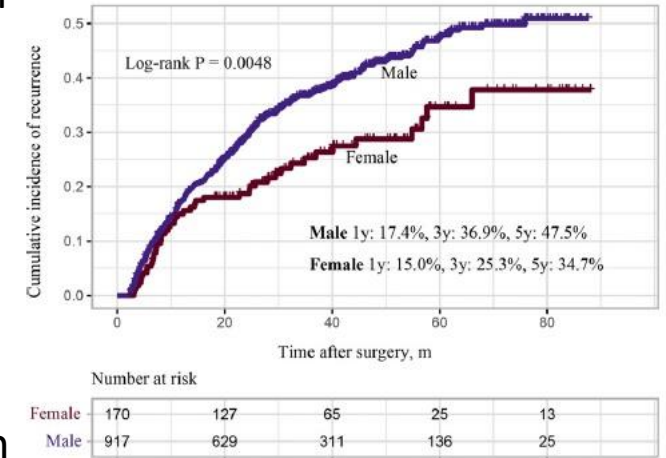
| | Transplant | Resection | Ablation |
|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
| <i>African-American</i> | 0.379 (0.000) | 0.926 (0.212) | 0.889 (0.012) |
| <i>Female</i> | 0.854 (0.002) | 1.623 (0.000) | 0.918 (0.021) |
| <i>Constant</i> | 1.297 (0.000) | 0.980 (0.000) | 0.062 (0.000) |

Récidive après résection

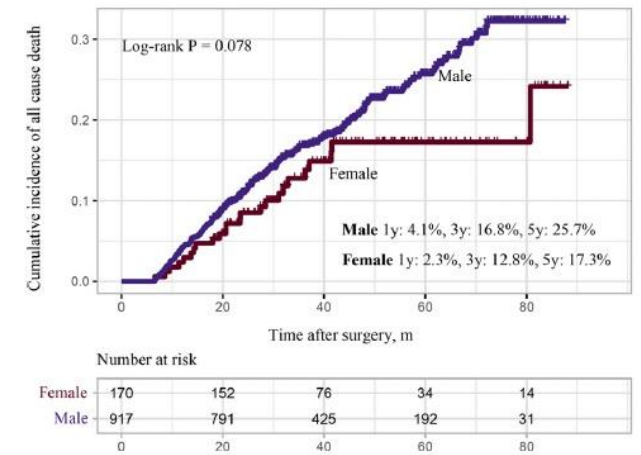
Etude rétrospectif, N=1087 (H:F=917:170) patients avec CHC - TTT Chirurgical

| | Female group | Male group | P-value |
|--|-------------------|-------------------|---------|
| No. of patients | 170 | 917 | |
| Age ≥50 years | 104 (61.2) | 428 (46.7) | 0.001 |
| Comorbidities | | | |
| BMI ≥ 25 kg/m ² | 28 (16.5) | 241 (26.3) | 0.009 |
| Cigarette smoking | 1 (0.6) | 374 (40.8) | <0.001 |
| Alcohol intaking | 2 (1.2) | 345 (37.6) | <0.001 |
| Hypertension | 26 (15.3) | 90 (9.8) | 0.047 |
| Diabetes | 6 (3.5) | 73 (8.0) | 0.060 |
| Alb ≥ 40 g/L | 72 (42.4) | 460 (50.2) | 0.074 |
| Alt ≥ 40 U/L | 32 (18.8) | 368 (40.1) | <0.001 |
| NLR, median [IQR] | 1.74 [1.32, 2.53] | 1.81 [1.38, 2.42] | 0.757 |
| Cirrhosis | 77 (45.3) | 444 (48.4) | 0.506 |
| Child-Pugh B grade | 5 (2.9) | 28 (3.1) | 1.000 |
| Hepatitis B virus infection | 128 (75.3) | 774 (84.4) | 0.005 |
| AFP ≥ 400 ng/mL | 70 (41.2) | 291 (31.7) | 0.021 |
| Tumor diameter ≥ 5 cm | 77 (45.3) | 374 (40.8) | 0.312 |
| Multiple tumor nodes | 17 (10.0) | 102 (11.1) | 0.766 |
| Macrovascular invasion | 13 (7.6) | 73 (8.0) | 1.000 |
| BCLC staging | | | 0.943 |
| 0 stage | 17 (10.0) | 100 (10.9) | |
| A stage | 128 (75.3) | 670 (73.1) | |
| B stage | 12 (7.1) | 73 (8.0) | |
| C stage | 13 (7.6) | 74 (8.1) | |
| Operation duration, mean (SD), per 10min | 24.20 (10.27) | 25.15 (11.38) | 0.314 |
| Blood loss, median [IQR], per 100ml | 3.00 [2.00, 6.00] | 3.50 [2.00, 6.50] | 0.576 |
| Major resection | 36 (21.2) | 162 (17.7) | 0.327 |
| Pathological grade | | | 0.342 |
| Well | 8 (4.7) | 62 (6.8) | |
| Moderately | 156 (91.8) | 835 (91.1) | |
| Poorly | 6 (3.5) | 20 (2.2) | |
| MVI | 45 (26.5) | 281 (30.6) | 0.318 |

Récidive après résection



Survie après résection



Récidive du carcinome hépatocellulaire après TH

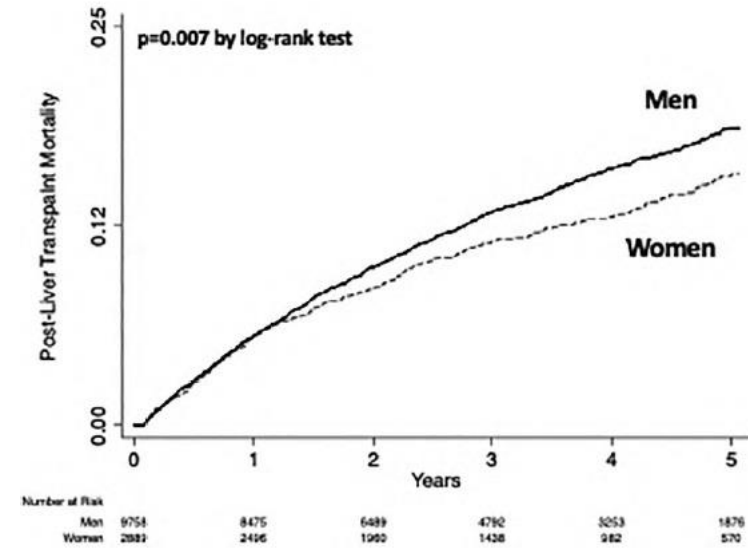
- Etude américaine de registre sur 6 ans (2012-2017).
- N=12711 patients (H:F=9800:2909).

| | Female (n = 2909) | Male (n = 9 802) | P |
|---|----------------------|---------------------|--------|
| D on waitlist, m (IQR) | 215 (85–378) | 209 (80–369) | <0.001 |
| Age at LT, m (IQR) | 62 (57–66) | 61 (57–65) | <0.001 |
| Listing diagnosis, no. (%) | | | |
| Alcohol | 146 (5) | 1187 (12) | <0.001 |
| HCV | 1497 (52) | 5699 (58) | |
| NAFLD/NASH | 628 (22) | 1259 (13) | |
| Autoimmune ^a | 216 (7) | 129 (1) | |
| Ascites at Txp, no. (%) | 499 (17) | 1810 (18) | 0.11 |
| Diabetes, no. (%) | 958 (33) | 3287 (34) | 0.55 |
| Hepatic encephalopathy at Txp, no. (%) | 184 (6) | 589 (6) | 0.53 |
| MELDNa at listing, m (IQR) | 12 (8–17) | 12 (9–17) | 0.80 |
| MELDNa at delisting, m (IQR) | 14 (9–22) | 13 (9–21) | 0.14 |
| Donor risk index, m (IQR) | 1.54 (1.24–1.87) | 1.46 (1.20–1.76) | <0.001 |

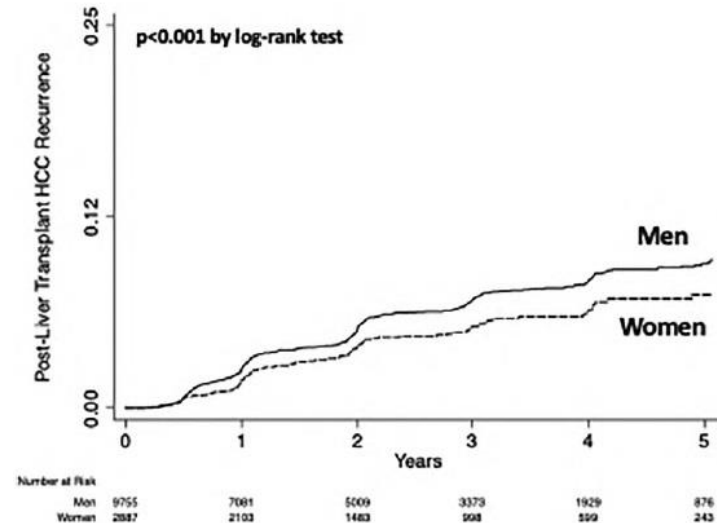
| | Female (n = 2909) | Male (n = 9802) | P |
|--|----------------------|--------------------|--------|
| AFP at listing in ng/mL, m (IQR) | 215 (85–378) | 209 (80–369) | <0.001 |
| AFP at transplant in ng/mL, m (IQR) | 62 (57–66) | 61 (57–65) | <0.001 |
| Largest tumor size in cm, m (IQR) | 2.3 (1.5–3.4) | 2.5 (1.6–3.5) | <0.001 |
| Total tumor size in cm, m (IQR) | 3.2 (2.0–5.0) | 3.8 (2.4–5.8) | <0.001 |
| No. viable tumors, m (IQR) | 1 (0–1) | 1 (0–2) | <0.001 |
| Largest tumor + number, m (IQR) | 4.0 (3.0–5.3) | 4.4 (3.3–5.8) | <0.001 |
| Tumor differentiation, no. (%) | | | |
| Complete necrosis | 489 (26) | 1407 (21) | <0.001 |
| Well | 452 (24) | 1520 (22) | |
| Moderate | 863 (45) | 3343 (49) | |
| Poor | 117 (6) | 541 (8) | |
| Vascular invasion | | | |
| None | 1671 (87) | 5704 (84) | <0.001 |
| Microvascular | 222 (12) | 963 (14) | |
| Macrovascular | 26 (1) | 144 (2) | |
| Any TACE, no. (%) | 543 (22) | 2214 (26) | <0.001 |
| Any RFA, no. (%) | 48 (2) | 164 (2) | 0.97 |
| Any thermal, no. (%) | 116 (5) | 472 (6) | 0.07 |
| Combination therapy, no. (%) | | | |
| 0 | 1756 (70) | 5563 (66) | <0.001 |
| 1 | 682 (27) | 2612 (31) | |
| 2 | 64 (3) | 64 (3) | |
| 3 | 0 (0) | 18 (0) | |

Récidive du carcinome hépatocellulaire après TH

| | Multivariable | | |
|--------------------------------------|---------------|-----------|--------|
| | HR | 95% CI | P |
| Female sex | 0.75 | 0.57-0.99 | 0.03 |
| Age/y | | | |
| Etiology | | | |
| Alcohol | — | — | — |
| HCV | 1.04 | 0.73-1.47 | 0.82 |
| NASH | 0.60 | 0.37-0.98 | 0.04 |
| Autoimmune ^a | 0.42 | 0.13-1.37 | 0.15 |
| Other | 1.10 | 0.74-1.64 | 0.63 |
| AFP at liver transplant per 10 ng/mL | 1.05 | 1.04-1.06 | <0.001 |
| Total tumor size per 1 cm | 1.10 | 1.08-1.12 | <0.001 |
| Differentiation | | | |
| None | — | — | — |
| Well | 1.02 | 0.66-1.57 | 0.93 |
| Moderate | 2.02 | 1.42-2.88 | <0.001 |
| Poor | 5.38 | 3.62-8.00 | <0.001 |
| Invasion | | | |
| None | — | — | — |
| Microvascular | 2.30 | 1.07-2.88 | <0.001 |
| Macrovascular | 3.01 | 2.01-4.50 | <0.001 |



Survie post TH

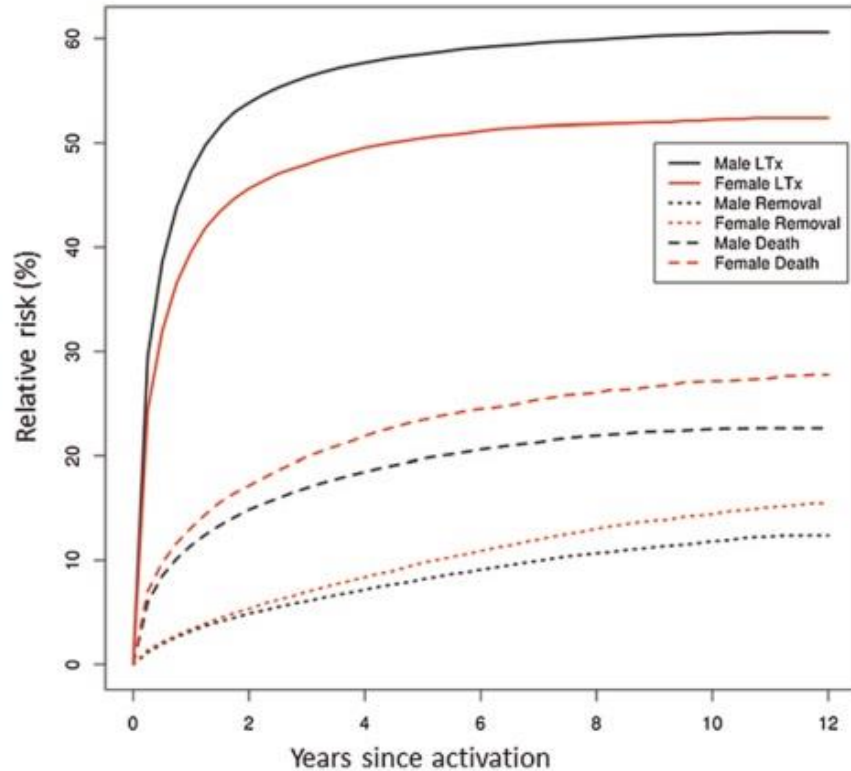


Récidive du CHC post TH

Accès à la transplantation hépatique

- Etudes plus anciennes: femmes moins d'inscription sur liste
- Moins accès à la greffe après inscription
- Mortalité sur liste plus élevée
- Score MELD moins adapté (sous-estimation de la dysfonction rénale)
- Inadéquation entre taille du greffon et gabarit féminin
- Effets des points donnés par le CHC
- Femmes plus souvent donneuses (donneur vivant)

Transplantation hépatique et femmes



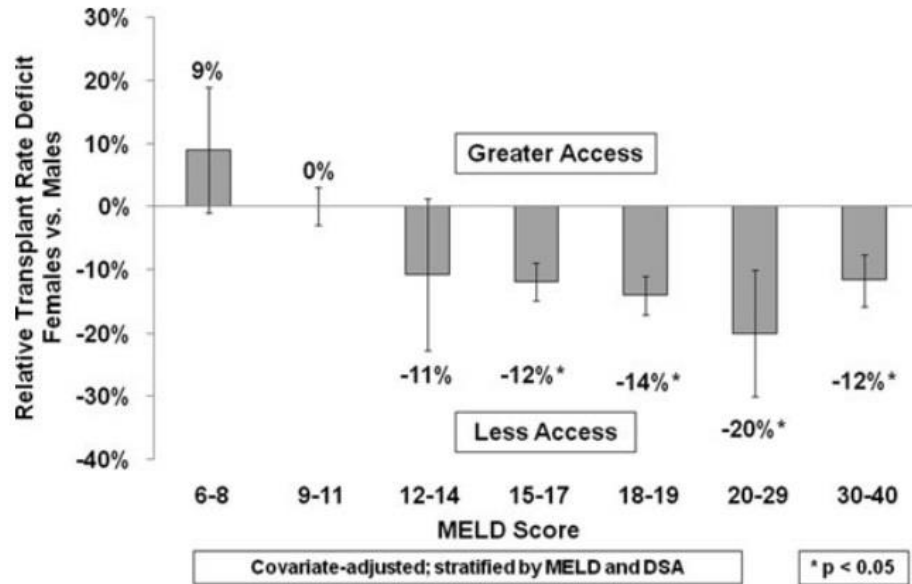
| Outcome | HR | 95% CI | p value |
|------------------|-------|-----------|---------|
| Liver transplant | 0.78 | 0.76-0.80 | <0.001 |
| Death | 1.02 | 0.98-1.07 | 0.27 |
| Waitlist removal | 0.944 | 0.88-1.01 | 0.09 |

Etude américaine de registre (UNOS) entre 2002-2013
 N= 90720 patients inscrits en liste de TH
 H:F= 59899:30821

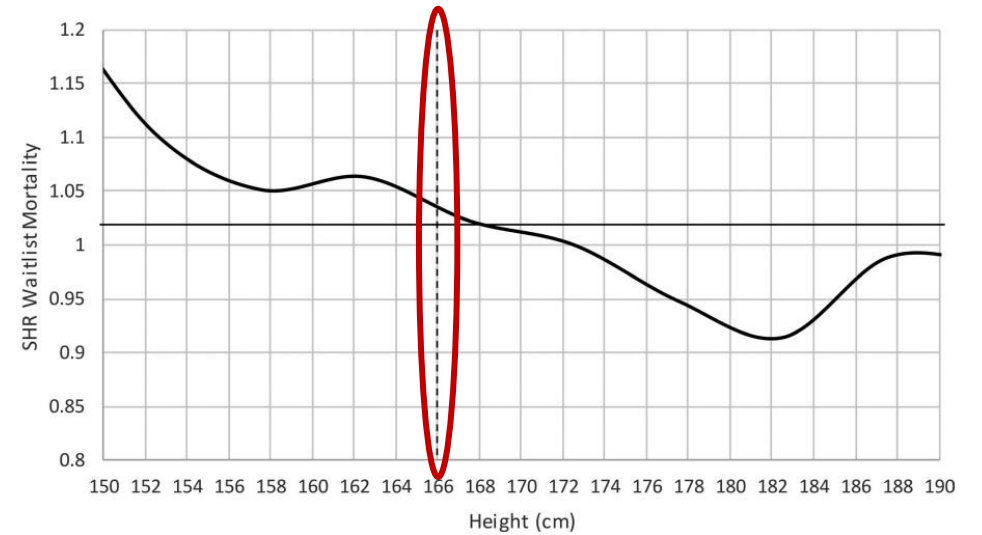
- transplantations H:F=58% vs 49% (p<0.0001)
- mortalité en liste d'attente H:F=18% vs 22% (p<0.0001)

Transplantation hépatique et femmes

Le score de MELD est inadapté

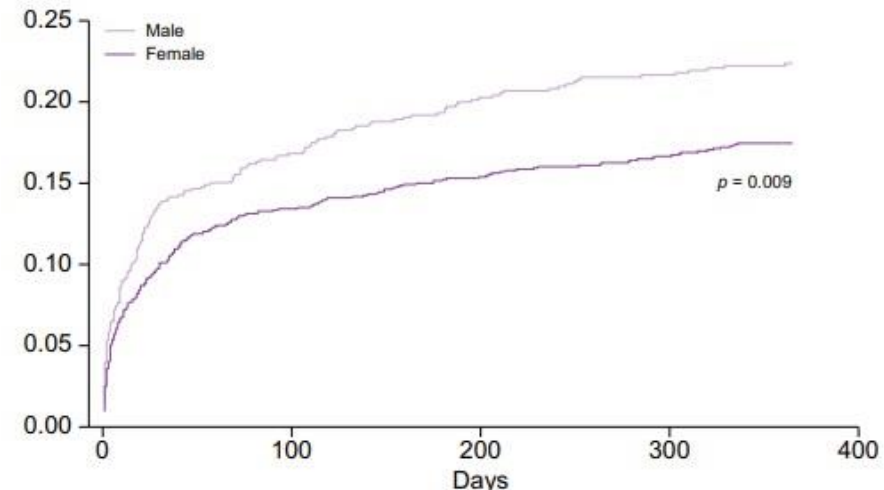
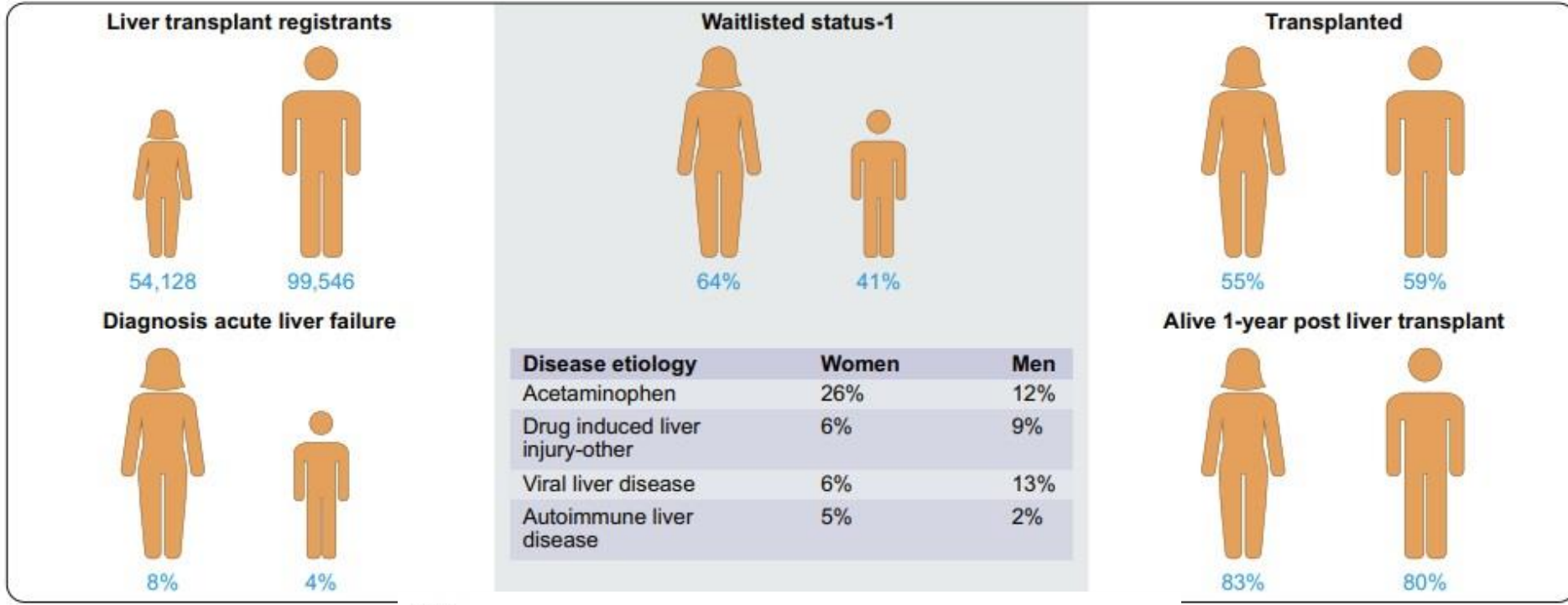


Inadéquation entre taille du greffon et gabarit féminin



N=69883, 36% femmes

Transplantation hépatique pour IHA



La mortalité à 1an post TH

Pharmacocinétique

Femmes et alcool

Les femmes qui consomment de l'alcool ont un risque accru de développer un cancer du colon.

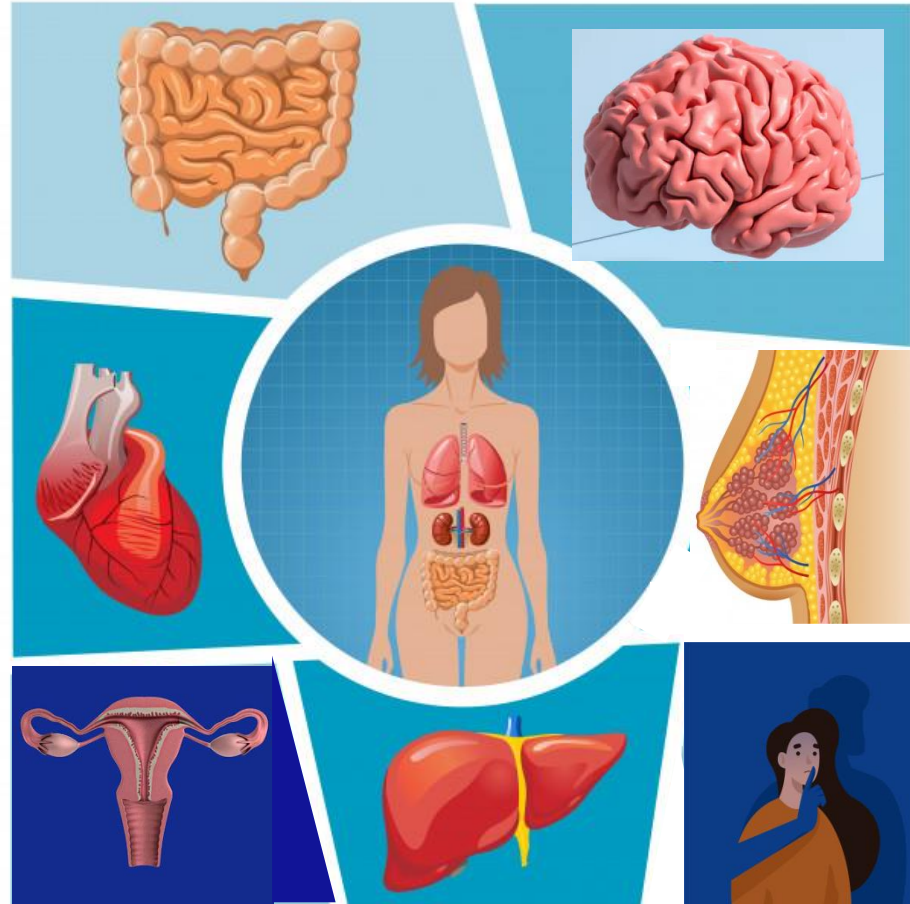
BMJ. 2011; 342: d1584.

Les femmes ont un risque accru de maladie cardiaque liée à l'alcool.

Alcohol Clin Exp Res. 2019;43(5):774-779.

Une forte consommation d'alcool chez les femmes est associée à une gamme de problèmes de reproduction.

Psychol Rev . 2004;24(8):981-1010.



Il y a plus de dommages et d'inflammation dans le cerveau féminin pendant le sevrage en alcool.

Des études suggèrent que les femmes ont plus de troubles cognitifs et moteurs dus à l'alcool que les hommes.

Neuropsychopharm.2008; 33: 1084–1096.

Les femmes qui consomment de l'alcool ont un risque accru de développer un cancer du foie et du sein.

BMJ. 2011; 342: d1584.

Les femmes sont plus susceptibles que les hommes de subir des agressions sexuelles lorsqu'ils consomment de l'alcool.

Psychol Rev.2004;24(8):981-1010.

Différence entre le métabolisme hépatique de médicaments

- Plus de 40% de différences dans le métabolisme hépatique de médicaments entre les 2 sexes.

Biodisponibilité plus élevée de l'aspirine chez la femme (Franconi 2007).



Plus d'effets indésirables des antirétroviraux (Ofotokun 2005).

Clairance ↓ des anti psychotique et de la caféine chez la femme → meilleure amélioration des symptômes psychotiques, mais plus d'effets indésirables (Schwartz 2007).

Plus d'effets indésirables des chimiothérapies (Mader 2006, Wang et Huang 2007)

Clairance ↓ des benzodiazépines chez la femme (Bigos 2008).

Pharmacologie des bêtabloquants

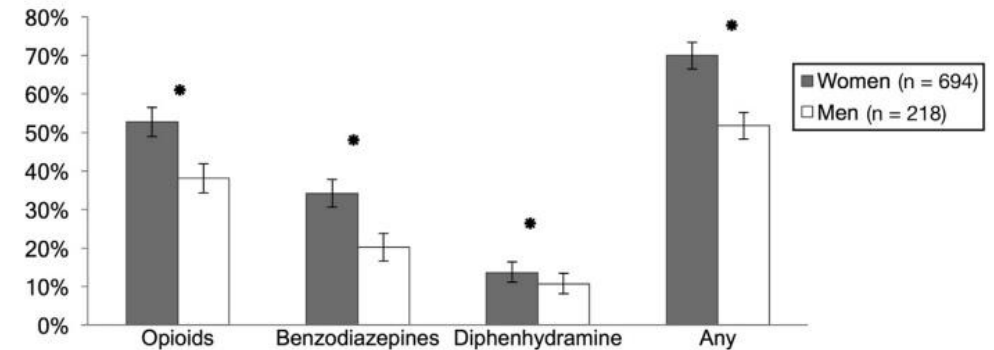
- Effets secondaires plus importants chez la femme
- Augmentation des taux sanguins de propranolol chez les femmes
- Non liée uniquement au volume de distribution
- Clearance plus élevée chez l'homme
- Induction du Cyt P450 ? Effet de premier passage hépatique plus important chez l'homme?

Femme et paracétamol

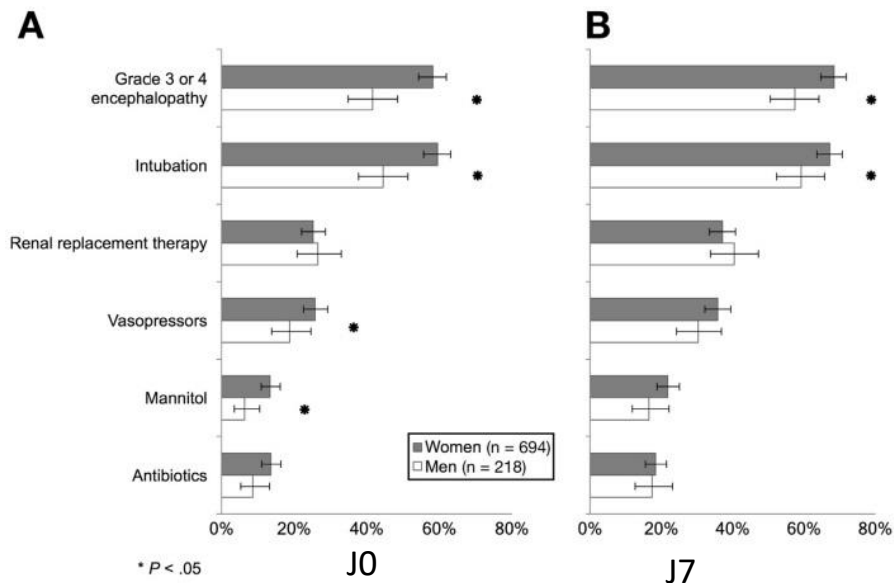
Registre national des patients avec IHA liée au paracétamol aux Etats-Unis, entre 2000-2016:

- 32 CHU,
- 912 patients,
- Femmes: 76 %.

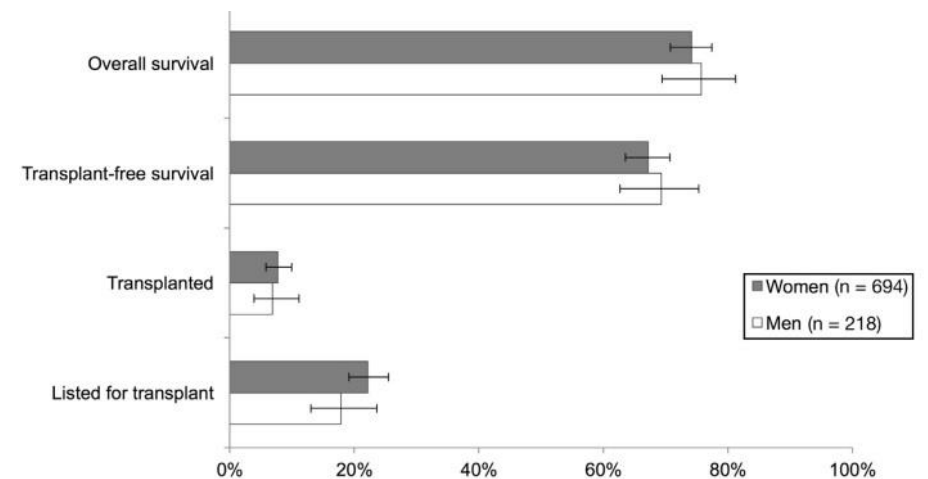
Co-médication 70% femmes vs 52% hommes



Les caractéristiques cliniques des patients avec IHA

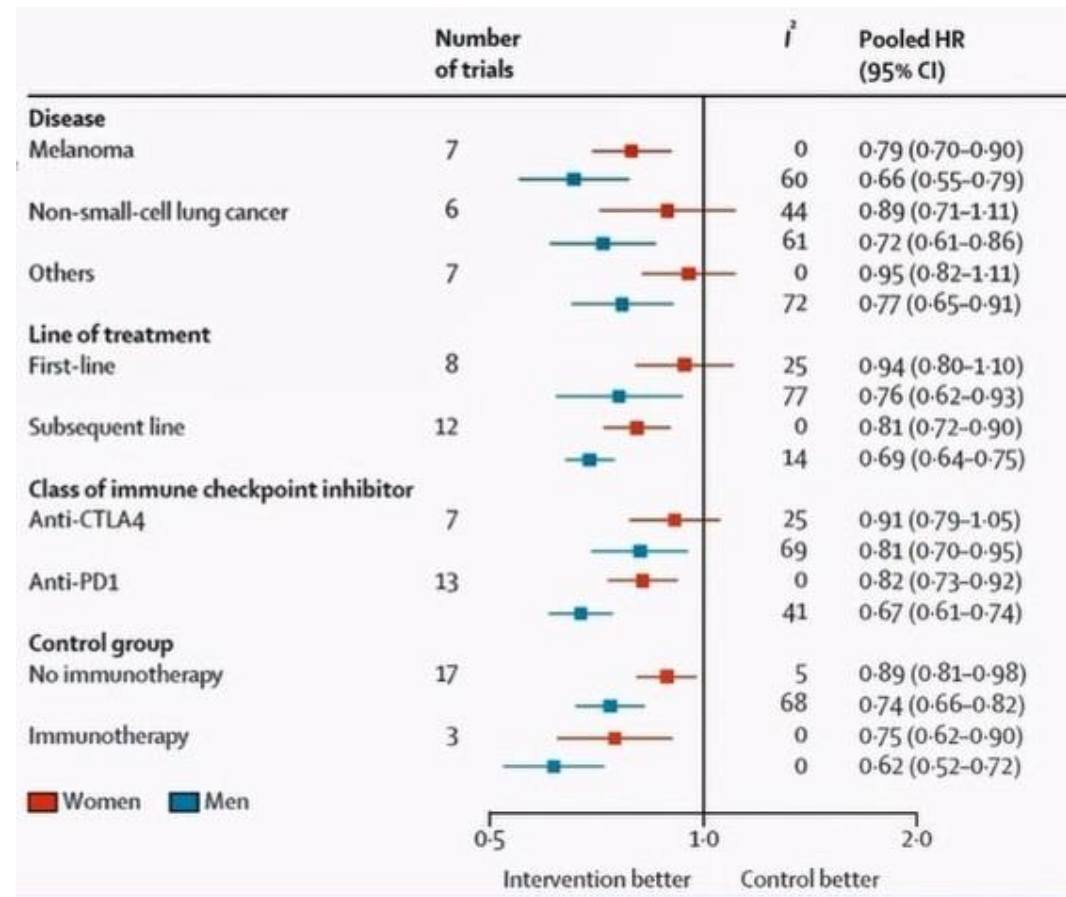
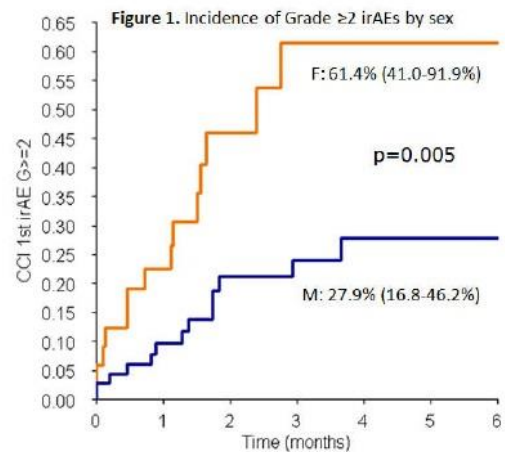
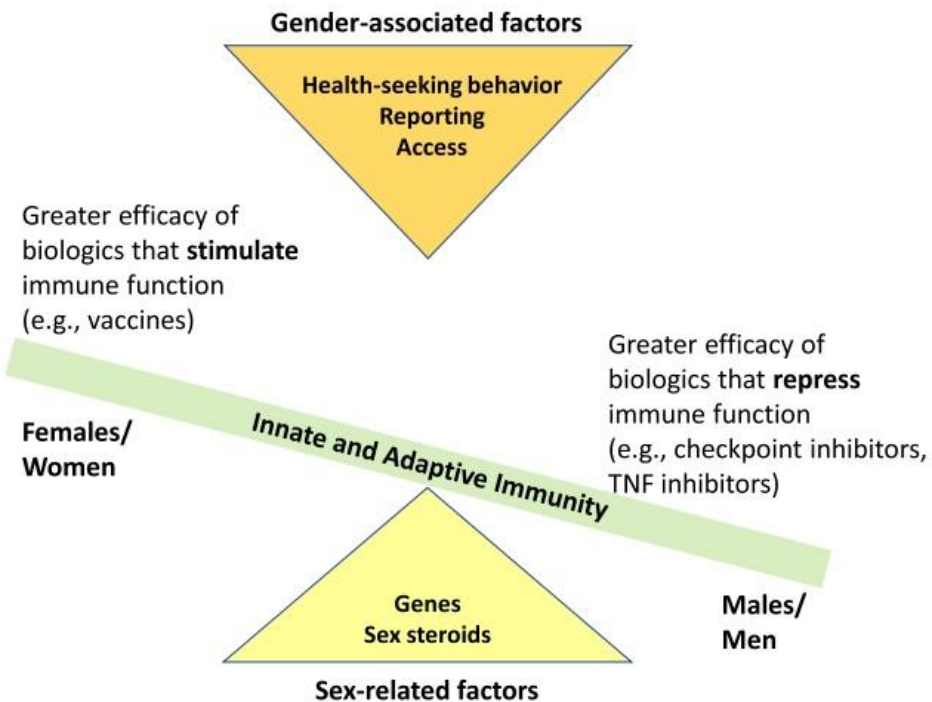


Le pronostique des patients avec IHA



P values $\geq .17$

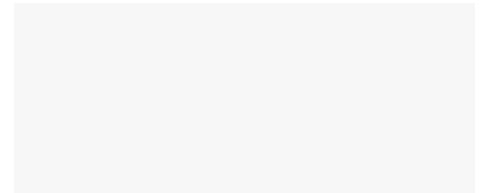
Immunothérapie



Hors CHC: bénéfice de survie hommes > femmes

- quel que soit le type de cancer
- la ligne de traitement
- Le type de traitement administré.

Vie génitale et grossesse



Hépatites virales et grossesse

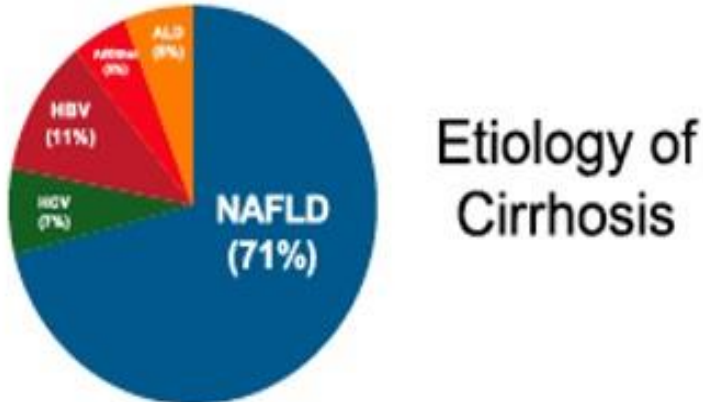
- VHB: 90% de transmission au moment de l'accouchement si charge virale >200 000 UI/ml.
- VHC: transmission 3 à 8% (favorisée par la coinfection VIH).

Tableau 1. Hépatites B et C – Prise en charge obstétricale et infantile en pratique.

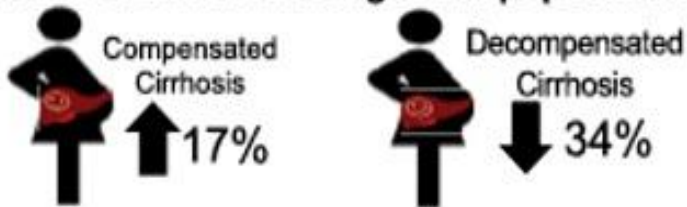
| | Virus B | Virus C |
|---|---|---------------------------------|
| Dépistage chez la femme enceinte | Obligatoire | Non recommandé |
| Tests à réaliser chez la femme enceinte | AgHBs (si + : ADN-VHB) | Ac anti-VHC (si + : PCR-VHC) |
| Mode d'accouchement | Non modifié | Non modifié |
| Prévention à la naissance | Sérovaccination recommandée (+ analogue anti-VHB si ADN-VHB > 7 log UI/mL ?) | Non |
| Allaitement | Non déconseillé | Non déconseillé |
| Dépistage chez l'enfant né de mère infectée | Recommandé | Recommandé |

Grossesse avec cirrhose

Rising rates of childbirth in women with cirrhosis



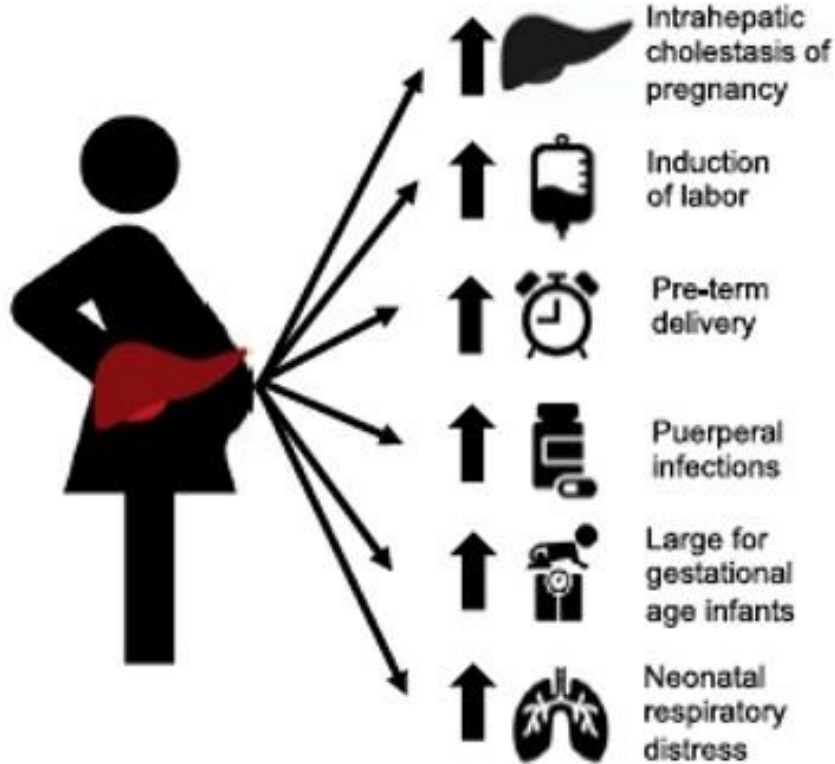
Rates of childbirth vs. general population:



- Augmentation du nombre des cirrhoses compensées (dépistage, méthodes non invasives, etc).
- Meilleure prise en charge des patients (ttt et guérison es hépatites virales, auto-immunes et génétiques –m de Wilson) et des complications.
- Moins de contre-indications formelles de la parte des médecins (amélioration du pronostique).
- Peu des consultations pre-conceptionnelle chez les femmes atteintes de cirrhose (22%) vs 82% en post transplantation hépatique.
- 38% des grossesses aux cours de cirrhose seraient non planifiées et non désirées.

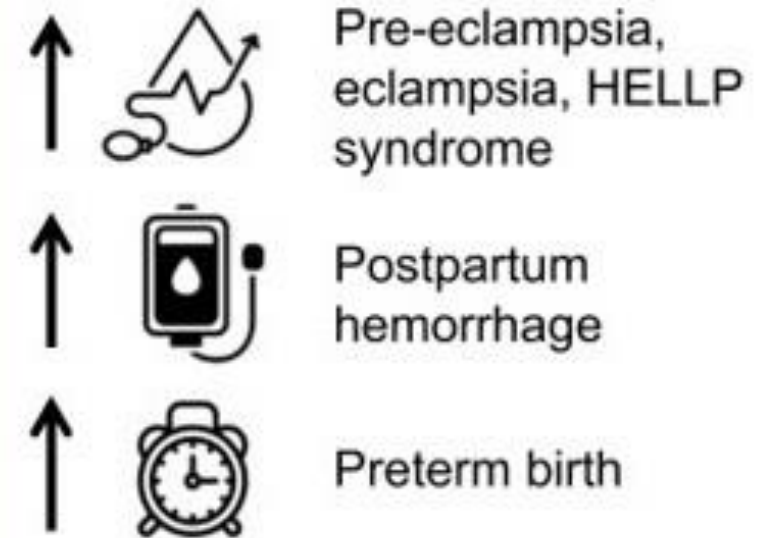
Grossesse avec cirrhose

Increased perinatal outcomes* in women with cirrhosis



* Compensated cirrhosis vs. general population and adjusted for age, SES, co-morbid illness, obesity, diabetes, HTN, dyslipidemia, multiple births

Cirrhosis in pregnancy increased risk of maternal and perinatal events*

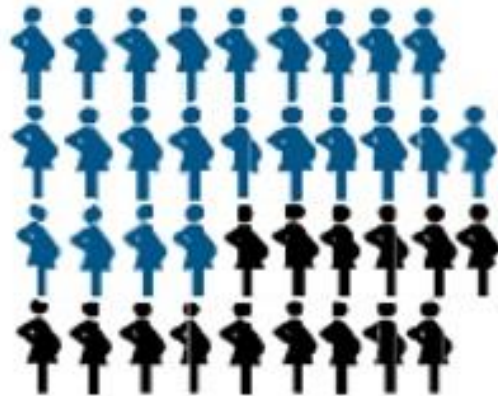


*Adjusted for age, race, multiple gestation, insurance status, & pre-pregnancy metabolic co-morbidities

Grossesse avec cirrhose

Death and liver-related events to 1-year postpartum are rare

Death or transplant: 0.3%
Decompensation: 1.6%

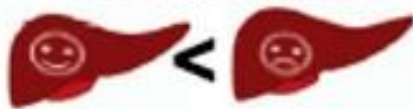


Variceal Hemorrhage (62%)

Other (38%)
(HRS, HE, Ascites)

More frequent with pre-pregnancy decompensation

Compensated
1.2%



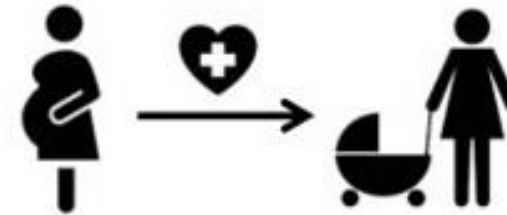
Decompensated
13.2%

Rates of childbirth vs. general population:



Flemming Gastroentérology 2020

Maternal and perinatal mortality are rare ($\leq 1\%$)



Pre-conception counseling
+ multi-disciplinary
management are crucial
for women with cirrhosis
considering pregnancy.

Grossesse avec cirrhose

Complications en rapport avec la maladie responsable de l'hépatopathie

| Pathologie | Complications maternelles | Complications infantiles | allaitement | Térogénicité des traitements | CAT |
|--|---|---|---|--|--|
| Hépatite B Ag Hbs + | Réactivation post partum Séronconversion Hbe ou Hbs | Transmission maternofoetale Si Charge virale B > 200 000UI/ml | Pas de contre-indication | Pas de CI au ténofovir | Séro-vaccination dans tous les cas Antiviral si CVB > 200 000 UI/ml |
| Hépatite C Sérologie VHV+ et charge virale C + | Cholestase gravidique | Transmission rare | Pas de CI à l'allaitement | Pas de traitement pendant la grossesse | Guérison avant la grossesse |
| Alcool | Complications des alcoolisations aiguës et chroniques | Syndrome de manque à la naissance et syndrome d'alcoolisation foétale Prématurité, hypotrophie | Alcool passe dans le lait mais important pour le lien mère-enfant | Alcool térogène | Abstinence ou diminution de la consommation d'alcool au maximum avant la grossesse |

Carcinome hépatocellulaire et grossesse

- CHC est une pathologie rare (>60 cas clinique).
 - Facteurs de risque: AgHbs+ avec cirrhose ou atcd de CHC, multiparité et usage des CO.
- Augmentation de la croissance tumorale pendant la grossesse: estrogènes, stéroïdes du placenta.
- Scores de sévérité sont fausses car L'AFP est augmenté.
- Quel traitement?
 - Chirurgie; 2^e et 3^e semestre
 - RFA

Conclusion

- Augmentation des pathologies hépatiques chez la femme.
- Probable effet bénéfique du THS.
- Améliorer l'accès à la transplantation hépatique pour les femmes.
- Collaboration importante avec le gynécologue (préparation de la grossesse).