

Scores prédictifs du carcinome hépatocellulaire chez les personnes atteintes d'hépatite B chronique : la contribution des comportements et des modes de vie

Direction : Patrizia CARRIERI et Marc BOURLIERE

Auteurs: Clémence Ramier, Camelia Protopopescu, Vincent Di Beo, Lucia Parlati, Fabienne Marcellin, Fabrice Carrat, Tarik Asselah, Marc Bourlière*, Patrizia Carrieri* and the ANRS/AFEF CO22 HEPATHER Study Group

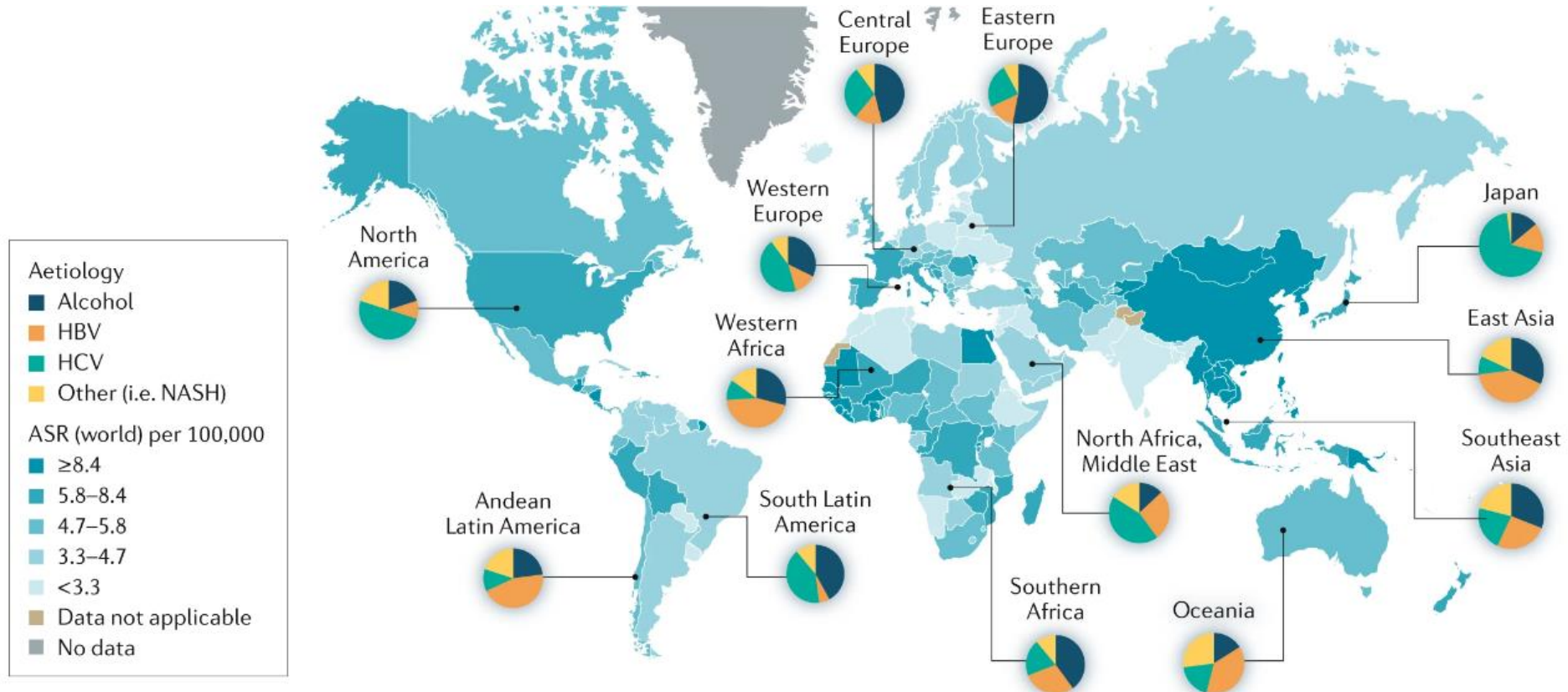


Sciences Economiques et Sociales
de la Santé & Traitement
de l'Information Médicale



Contexte et justification

- CHC : 6^{ème} cancer le plus commun et 3^{ème} cause de décès par cancer dans le monde (OMS)
- 90% des cas dus à la consommation d'alcool ou à une hépatite B ou C
- 56% des cas dus au VHB (Cancer du foie : les facteurs de risque | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer)



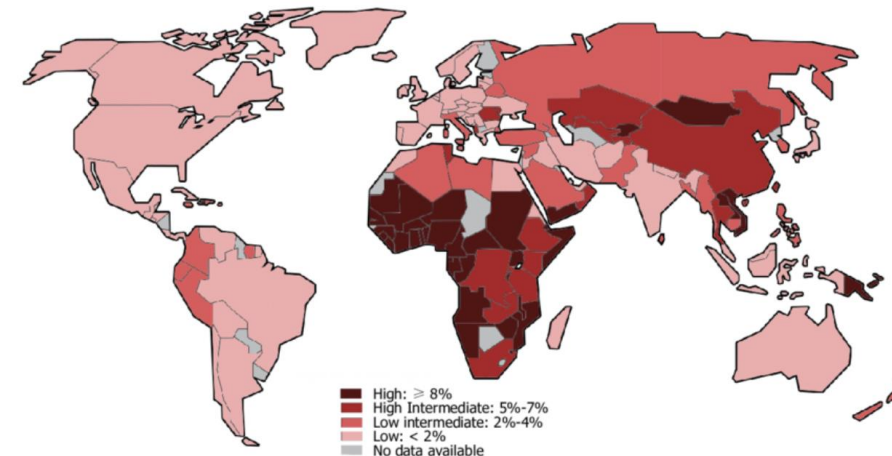
Contexte et justification

4 phases du VHB chronique :

- Infection chronique HBeAg+ (« immune-tolerant phase »)
- Hépatite chronique HBeAg+ (« immune-active phase »)
- Infection chronique HBeAg- (« inactive carrier »)
- Hépatite chronique HBeAg- (« immune-control phase »)

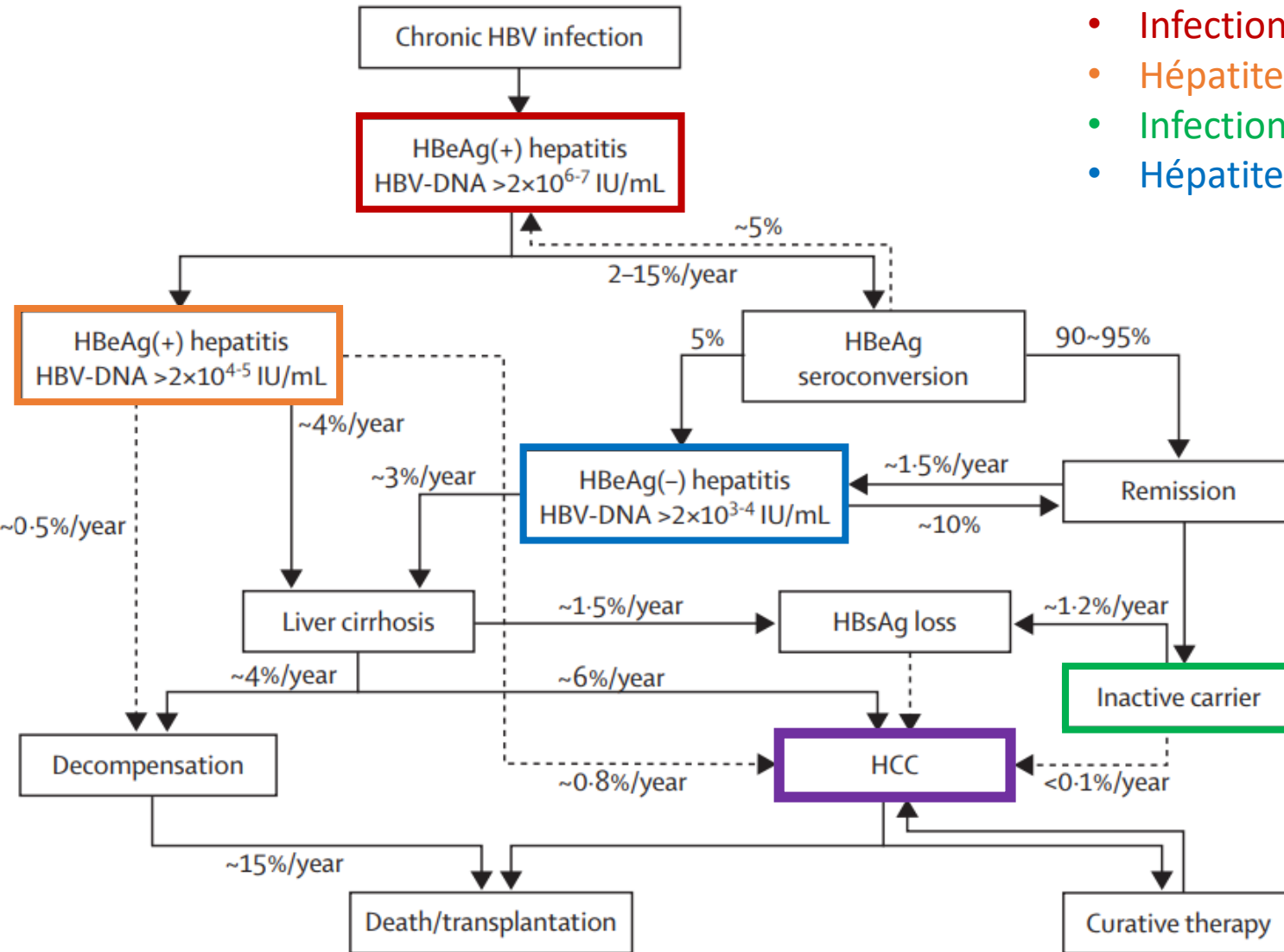
Chiffres-clefs (2019) (OMS):

- 296 millions de personnes VHB chronique
- 1,5 millions de nouvelles infections chaque année
- 820 000 décès

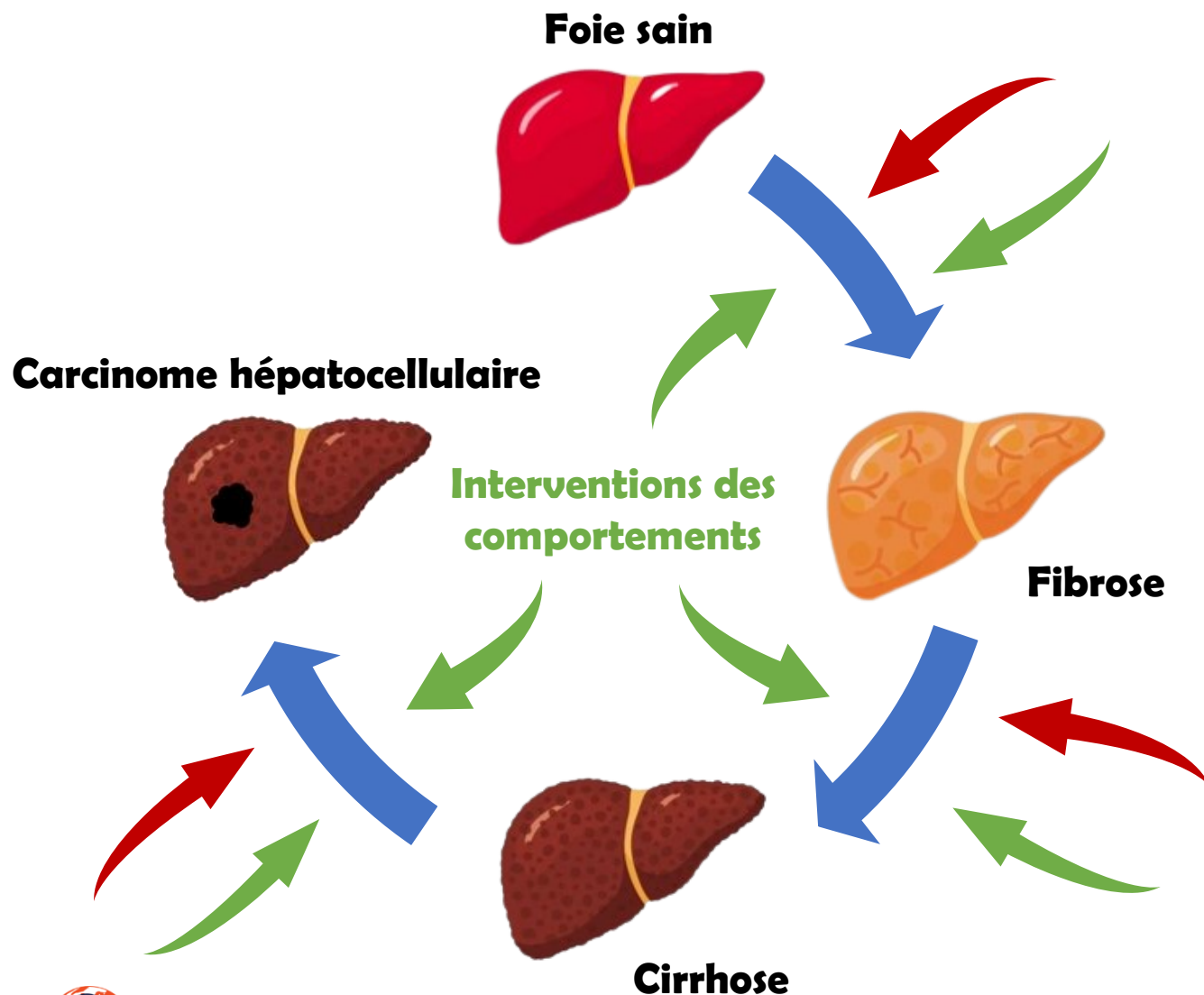


Global distribution of hepatitis B.

Jefferies M et al. 2018 Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies World Journal of Clinical Cases 3



Contexte et justification



Facteurs protecteurs

- Consommation de café
- Consommation de thé
- Consommation de lait et de yaourt
- Aspirine
- Metformine
- Activité physique

Facteurs de risque

- Consommation d'alcool à risque
- Tabac
- Stéatose hépatique non alcoolique (MASLD)
- Obésité
- Régime à fort indice glycémique

Les scores prédictifs de CHC

Asiatiques		Caucasiens	
Non traités	Traités	Non traités	Traités
CU-HCC, GAG-HCC, REACH-B, REACH-BII, LSM-HCC, RWS-HCC, D ² AS, HCC-ESC, AGED, IPM, aMAP, NRHC, LSPS, HLA-A*33:03	mREACH-B, mPAGE-B, HCC-RESCUE, CAMD, AASL, REAL-B, CAMPAS, APA-B, HCC-ESCavt, PLAN-B, Age_GGT_PLT, ACCESS-HCC, Nomograms, AFDA	aMAP	PAGE-B, REAL-B, CAGE-B, SAGE-B, THRI, PLAN-B

- **32 scores existants** : seulement 7 validés pour les Caucasiens et aucun pour les personnes d'Afrique sub-Saharienne.
- Variables utilisées : sexe, âge, ADN VHB, albumine, bilirubine, cirrhose, mutation du core promoteur, ALT, AST, GGT, HBeAg, HBsAg, génotype VHB, **antécédents familiaux de CHC** (2 scores), rigidité du foie (LSM), alpha-fetoprotéine, plaquettes, neutrophiles, lymphocytes, diabète, **consommation d'alcool** (4 scores), traitement.

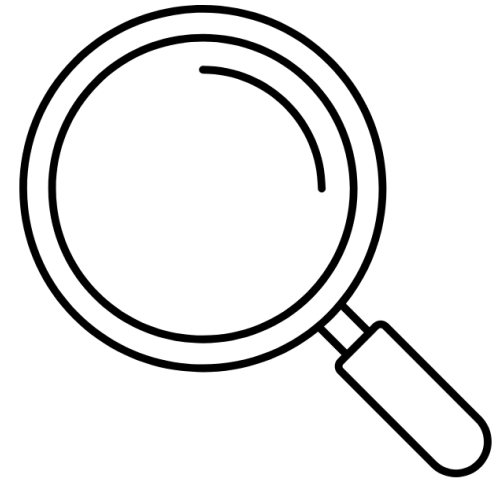
Peu de prise en compte des comportements et modes de vie

Objectif

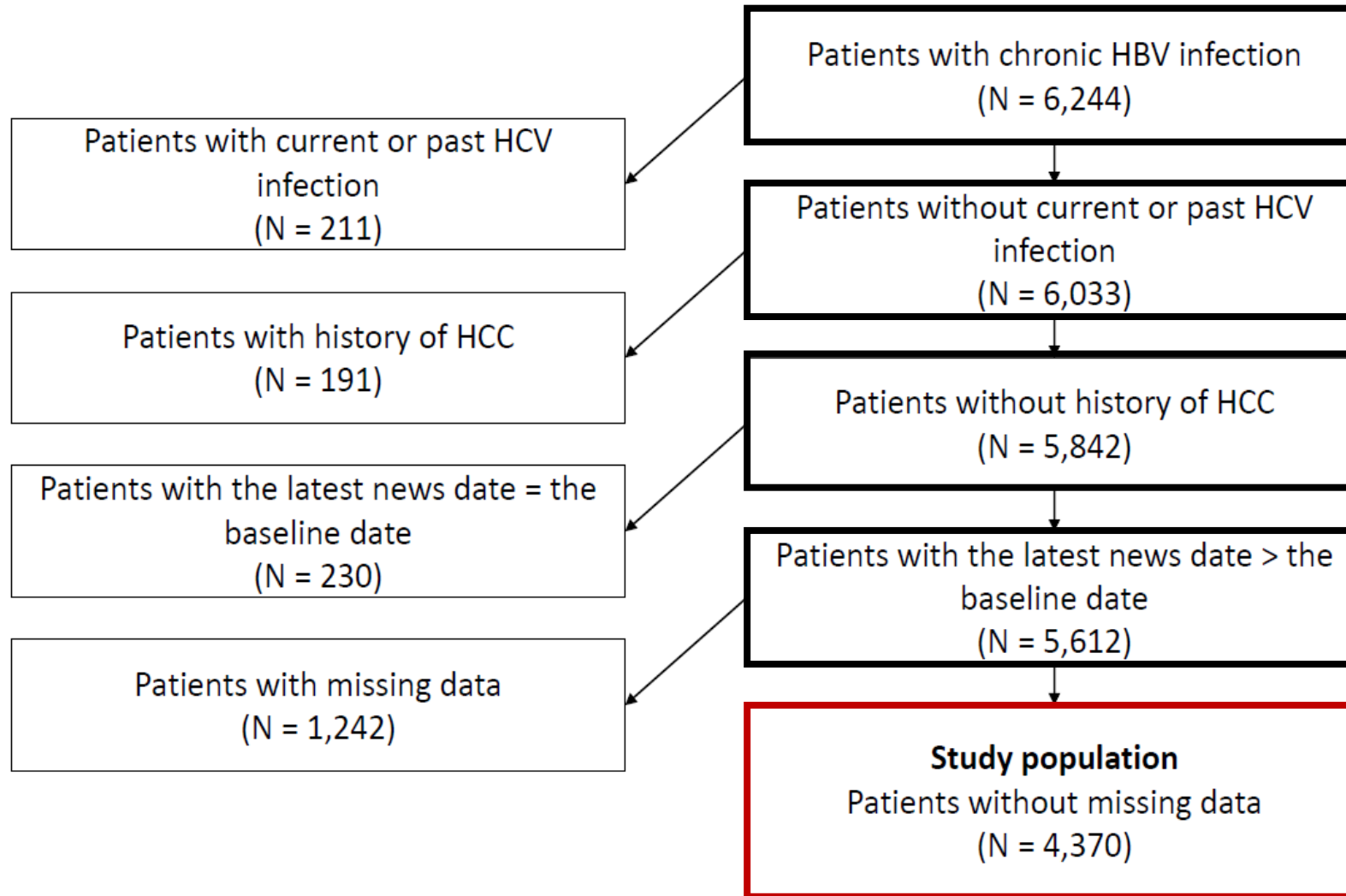
Développer un score basé sur des données comportementales et médicales de routine, afin de prédire le CHC chez les patients chroniquement infectés par le VHB.

La cohorte ANRS CO22 HEPATHER

- ≈ 22 000 patients infectés par le VHC et/ou le VHB inclus entre 2012 et 2018
- > 6 000 patients chroniquement infectés par le VHB
- 32 centres experts en hépatologie
- Données cliniques, biologiques et comportementales
- Suivi annuel pendant 8 ans



Population d'étude



Outcome

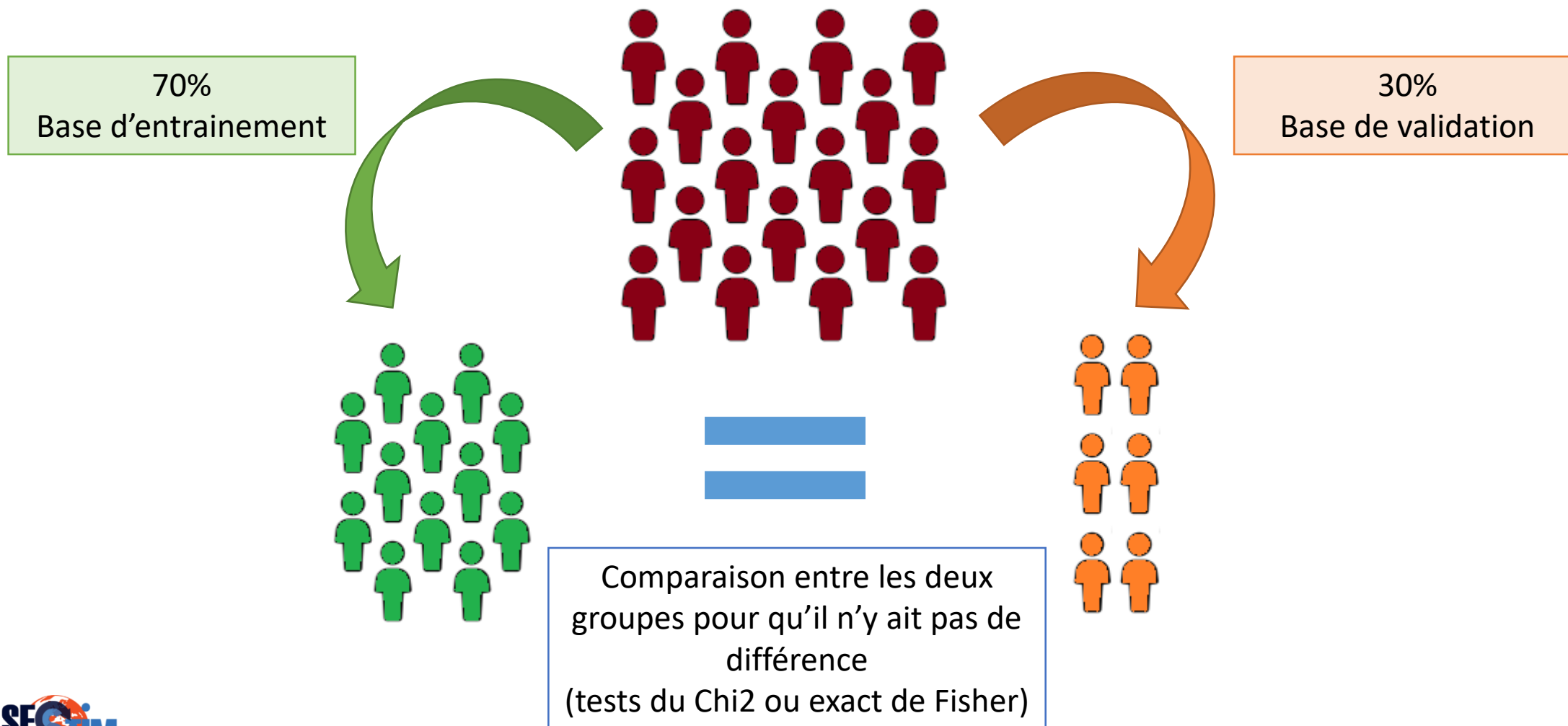
Temps entre l'inclusion et le premier évènement entre la survenue d'un CHC, le décès et la censure (8 ans).

Variables explicatives

- Variables sociodémographiques : sexe, âge, pays de naissance, activité professionnelle, niveau d'éducation, vie de couple, niveau de pauvreté, statut de migrant.
- Variables comportementales : consommation d'alcool, de tabac, de café, de thé et de soda.
- Variables cliniques : diabète, IMC, hépatite Delta, statut du traitement VHB, niveau de plaquettes, antécédents familiaux de maladie hépatique.

Analyses statistiques

- Echantillonnage aléatoire de la population



Analyses statistiques



- Sur la base d'entraînement :
 - Modèle de Cox à risques proportionnels
 - 1^{er} modèle : on garde toutes les variables éligibles
 - 2nd modèle : on retire les consommations de café, thé et soda.
 - Création du score de risque
 - Assignation de points à chaque variables
 - Définition du seuil optimal (index de Youden sur 1000 échantillons bootstrap)
 - Discrimination du modèle (Harell's C-index, Gönen and Heller's concordance coefficient, Royston and Sauerbei R^2 statistic)
 - Discrimination du score (Kaplan-Meier curves with log-rank test)



- Sur la base de validation :
 - Calibration et discrimination du score
 - Estimation des performances (AUROC)
 - Comparaison avec les performances des scores existants

Description de la population (N = 4 370)



62,9 % d'hommes



64,7 % avaient moins de 50 ans



Suivi médian de 6,4 [5,0 – 7,3] années



55 CHC (1,26%)



5,2 % de consommation d'alcool à risque (actuelle ou passée)



10,5 % de « gros fumeurs » (≥ 20 paquets-années)



44,6 % sous traitement anti-VHB



46,1 % migrants de zone endémique



47,5 % sous le seuil de pauvreté



63,8 % consommation quotidienne de café



40,8 % consommation quotidienne de thé



18,0 % consommation quotidienne de soda



N = 3 056



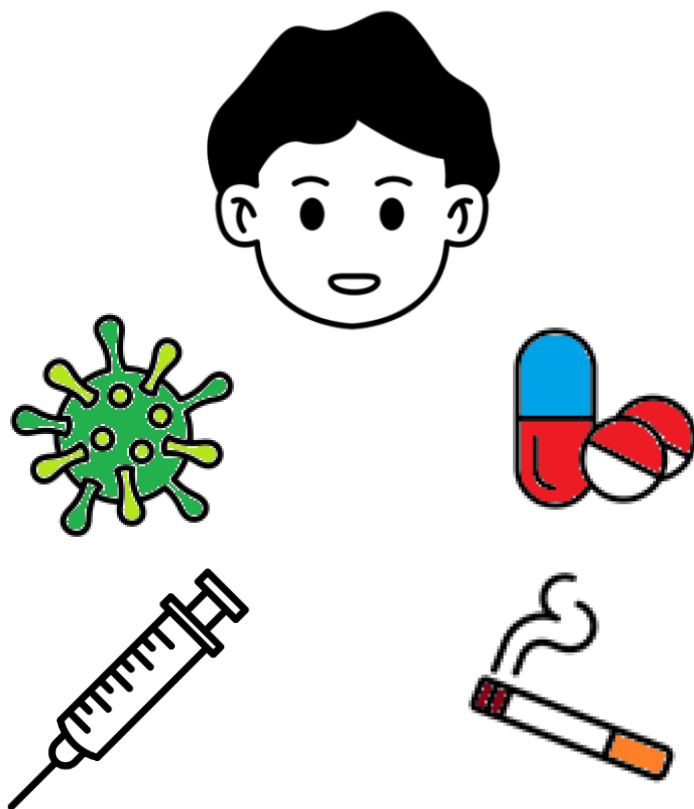
N = 1 314

Facteurs associés au risque de CHC

	Score SADAPTT		Score ADAPTT	
	aHR [95% CI]	P-value	aHR [95% CI]	P-value
Age	2,05 [1,45 – 2,90]	< 0,001	1,79 [1,30 – 2,46]	< 0,001
Consommation d'alcool à risque (actuelle ou passée)	2,92 [1,35 – 6,34]	0,007	2,89 [1,33 – 6,27]	0,007
Tabac ≥ 20 paquets-années	2,40 [1,23 – 4,66]	0,010	2,38 [1,22 – 4,65]	0,011
Consommation quotidienne de soda	3,18 [1,44 – 7,02]	0,004	/	/
Infection par le VHD	4,79 [1,73 – 13,24]	0,003	4,90 [1,85 – 12,96]	0,001
Sous traitement anti-VHB	2,96 [1,26 – 6,96]	0,013	3,02 [1,29 – 7,08]	0,011
Taux de plaquettes < 200 x 10 ⁹ /L	2,53 [1,28 – 4,99]	0,007	2,55 [1,29–5,05]	0,007

Variables simples à collecter

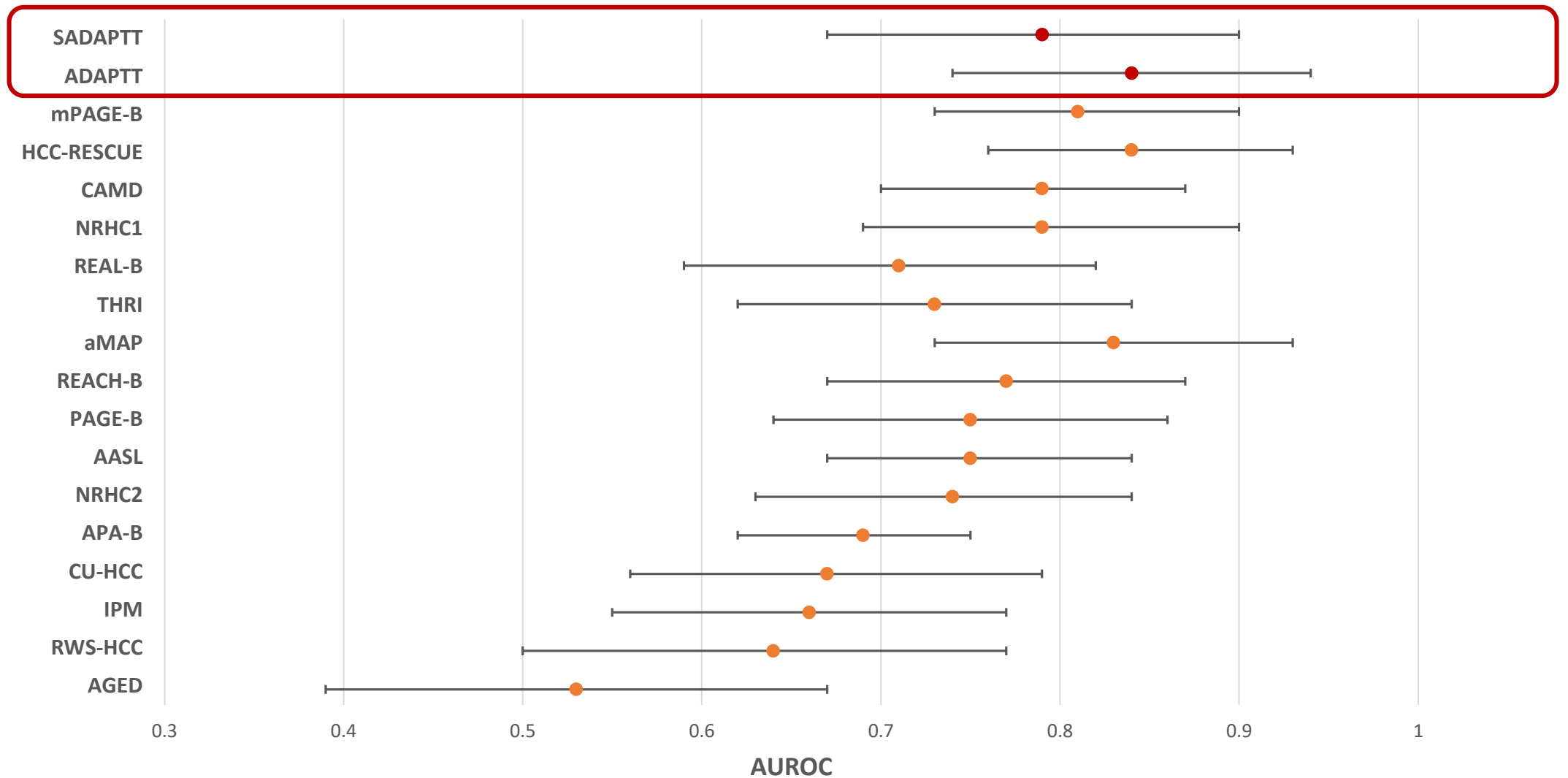
Calcul des scores et performances



Score ADAPTT de 9
 Score SADAPTT de 6
A risque de CHC

SCORE CALCULATION	SADAPTT score	ADAPTT score
Daily soft drink consumption	+2	
Aged 50-59 years	+1	+1
Aged 60-69 years	+2	+2
Aged ≥70 years	+3	+3
HDV infection	+2	+3
Past or current unhealthy alcohol use [†]	+2	+2
Platelet count <200x10 ⁹ /L	+1	+2
Tobacco smoking ≥20 pack-years [‡]	+1	+2
Receiving HBV treatment	+2	+2
Range	0-13	0-14
Risk threshold	≥3	≥3
MODEL PERFORMANCES		
Harrell's C-index	0.858	0.847
Gönen and Heller's coefficient	0.759	0.743
Royston and Sauerbrei R_D^2	0.550	0.518
SCORE PERFORMANCES		
On the training sample (N=3,056)		
AUROC [95% CI]	0.81 [0.76–0.86]	0.82 [0.76–0.87]
Log rank test p-value	<0.001	<0.001
On the testing sample (N=1,314)		
Calibration slope	0.885	1.090
AUROC [95% CI]	0.79 [0.67–0.90]	0.84 [0.74–0.94]
Log rank test p-value	0.002	<0.001

Comparaison avec les scores existants



Discussion

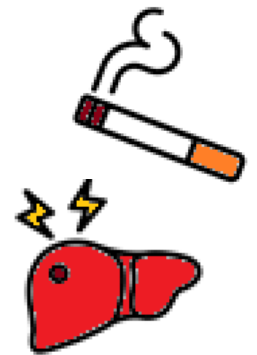
- Association alcool-CHC :



- Population générale : 26% des CHC attribuables à la consommation d'alcool (Baecker et al, 2018 Eur Jcancer Prev)
- Chez les VHB : risque doublé pour les patients cirrhotiques (Tsai et al, 2022 JAMA NetwOpen) ou VIH+ (Kim et al, 2021 Hepatology)
- Scores REAL-B, ACCESS-HCC, IPM, NRHC : points assignés similaires

- Association tabac-CHC :

- Population générale : 13% des CHC attribuables à la consommation de tabac (Baecker et al, 2018 Eur Jcancer Prev)
- Chez les VHB : risque linéaire avec le nombre de paquets-années (Wang et al, 2019 Hepatology)
- Non pris en compte dans les scores existants



Discussion

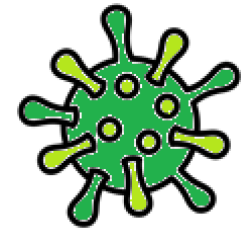


- Association soda-CHC :

- Lien avec la MASLD qui est un facteur de risque de CHC
- Proxy des régimes alimentaires avec glycémie élevée (Yang et al, 2022 Nutr Cancer)
- Reflet des modes de vie et de l'alimentation

- Association VHD-CHC :

- 20% des CHC chez les VHB (Stockdale et al, 2020 J Hepatol)
- Risque de CHC 3 à 6 fois plus élevé (Farci et al, 2021 Viruses Fattovich et al, 2000 Gut) (Ji et al, 2012 J Natl Cancer)
- Importance du diagnostic du VHD



Conclusion



Les comportements ne doivent plus être omis dans la prédiction des CHC.



Scores aux performances similaires à ceux existants.



Implémentation facile dans les lieux de soins primaires ou décentralisés.



Nécessité de réaliser une validation externe sur d'autres bases de données.

Perspectives : Adapter ces scores aux populations d'Afrique Sub-saharienne

Merci de votre attention.

clemence.ramier@inserm.fr

