

Le risque des varices œsophagiennes nécessitant un traitement dépend de multiples facteurs dont le sexe et l'IMC

Paul Calès¹, Arthur Berger,¹ Federico Ravaioli,² Oana Farcau,³
Davide Festi,² Horia Stefanescu,³ Pierre Nahon,⁴ Christophe
Bureau,⁵ Nathalie Ganne-Carriè,⁴ Annalisa Berzigotti,⁶ Victor de
Ledinghen,⁷ Salvatore Petta⁸ et groupes multicentriques : VO-VCO,
ANRS CO12 CIRVIR, M116 and VEB6.

Angers, Bologna, Cluj, Bondy, Toulouse, Bern, Bordeaux, Palermo.

Authors' institutions

¹ Hepato-Gastroenterology Department, University Hospital, Angers, France; HIFIH laboratory, UPRES 3859, UNIV Angers, France

² Gastroenterology and Hepatology Unit, Department of Medical and Surgical Sciences (DIMEC), University of Bologna, Bologna, Italy

³ Liver Unit, Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, Cluj-Napoca, Romania

⁴ Hepatology Department, Paris Seine-Saint-Denis University Hospitals, APHP, Jean Verdier Hospital, Bondy; UFR SMBH, University of Paris 13, Sorbonne Paris Cité; Cordeliers Research Center, INSERM, Sorbonne University, University of Paris, FunGeST, F-75006 Paris, France

⁵ Hepato-Gastroenterology Department, Purpan University Hospital, Toulouse, France

⁶ Hepatology, Swiss Liver Center, Visceral Surgery and Medicine Clinic (UVCM), Inselspital, University of Bern, Switzerland

⁷ Hepatology Department, Haut-Lévêque Hospital, Bordeaux, France

⁸ Department of Gastroenterology and Hepatology, PROMISE, University of Palermo, Palermo, Italy

⁹ All authors and centers, merged in the VEB6 group for the present study, are listed at the end of the manuscript.

Liens d'intérêt

- Paul Calès: consultant for Echosens until January 2019
- Federico Ravaioli, Oana Farcau, Horia Stefanescu, Isabelle Cornu, Davide Festi, Annalisa Berzigotti: no disclosures
- Arthur Berger: consultant for Lilly until December 2018
- Pierre Nahon: honoraria from Abbvie, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Gilead and Ipsen; consultant for Abbvie, Bayer, Bristol-Myers Squibb and Ipsen
- Christophe Bureau: honoraria from Gore, Gilead, Abbvie
- Nathalie Ganne-Carrié: grant from Echosens for a monocenter clinical study (M123); honoraria from Abbvie, Bayer, BMS and Gilead
- Victor de Ledinghen: lectures for AbbVie, Gilead, Intercept Pharma, Echosens, Supersonic Imagine; consultant for Abbvie, Gilead, Pfizer
- Salvatore Petta: advisor and/or speaker for Abbvie, Gilead and Intercept

Introduction

- L'épidémiologie des varices œsophagiennes a été évaluée jusqu'à présent dans des conditions restreintes par la taille et l'étiologie de la population.
- Avec les critères diagnostiques non-invasifs des varices nécessitant un traitement (VNT) désormais recommandés, il est important de connaître les prédicteurs épidémiologiques afin d'améliorer les scores prédictifs.
- L'objectif principal était de réévaluer l'épidémiologie des VNT dans une très large population d'étiologies multiples.

Méthodes

- Nous avons évalué une population de 2290 patients avec hépatopathie chronique inclus dans 8 pays dans une étude rétro-prospective.
- Leurs caractéristiques étaient, âge : 59 ± 11 ans, hommes : 63.5%, étiologies : virus : 50,0%, NAFLD : 29,5 %, alcool : 20,5%, IMC : $28,4 \pm 5,8$ kg/m², score MELD : 9.5 ± 3.0 , élasticité hépatique : 27.1 ± 18.0 kPa dont 93% ≥ 10 kPa (**Tableau 1**). La prévalence des VNT était de 14,9%.
- Le critère de jugement principal était les VNT (grosses varices) diagnostiquées lors de la première endoscopie de dépistage.

Table 1. Patient characteristics in the whole population and as a function of VNT.

	All	No VNT	VNT	p ^a
Patients (n)	2290	1948	342	-
Age (years)	59.2±11.0	59.1±11.0	59.4±11.0	0.629
Sex (% male)	63.5	61.7	74.0	<0.001
Etiology (%):	-	-	-	0.001
Viral	50.0	50.2	48.8	0.341
NAFLD	29.5	30.5	23.7	0.006
Alcoholic	20.5	19.3	27.5	<0.001
VNT (%)	14.9	0	100	-
BMI (kg/m ²)	28.4±5.8	28.6±6.0	27.5±4.2	0.001
Platelets (G/l)	149±75	155±75	115±66	<0.001
MELD score	9.5±3.0	9.1±2.7	11.5±3.8	<0.001
LSM (kPa)	27.1±18.0	25.0±16.8	39.0±19.9	<0.001

Résultats (1)

- Les principales différences significatives entre le groupe avec VNT vs absence de VNT étaient : prévalence accrue chez les hommes (17.4 vs 10.7%, $p < 0.001$), dans l'étiologie alcool mais diminuée dans la NAFLD vs virus, IMC et créatinine bas, MELD accru (**Tableau 1**).
- Ainsi l'odds ratio chez les hommes était de 1,76 (95%IC : 1,36-2,28) et 1,55 (1,19-2,03) après ajustement sur toutes les covariables par ANCOVA.
- La baisse de l'IMC a été interprétée comme conséquence de la sarcopénie puisque l'IMC était corrélé positivement avec la créatinine (r_s : 0,129, $p < 0,001$) et négativement avec l'INR (r_s : -0,223, $p < 0,001$).

Résultats (2)

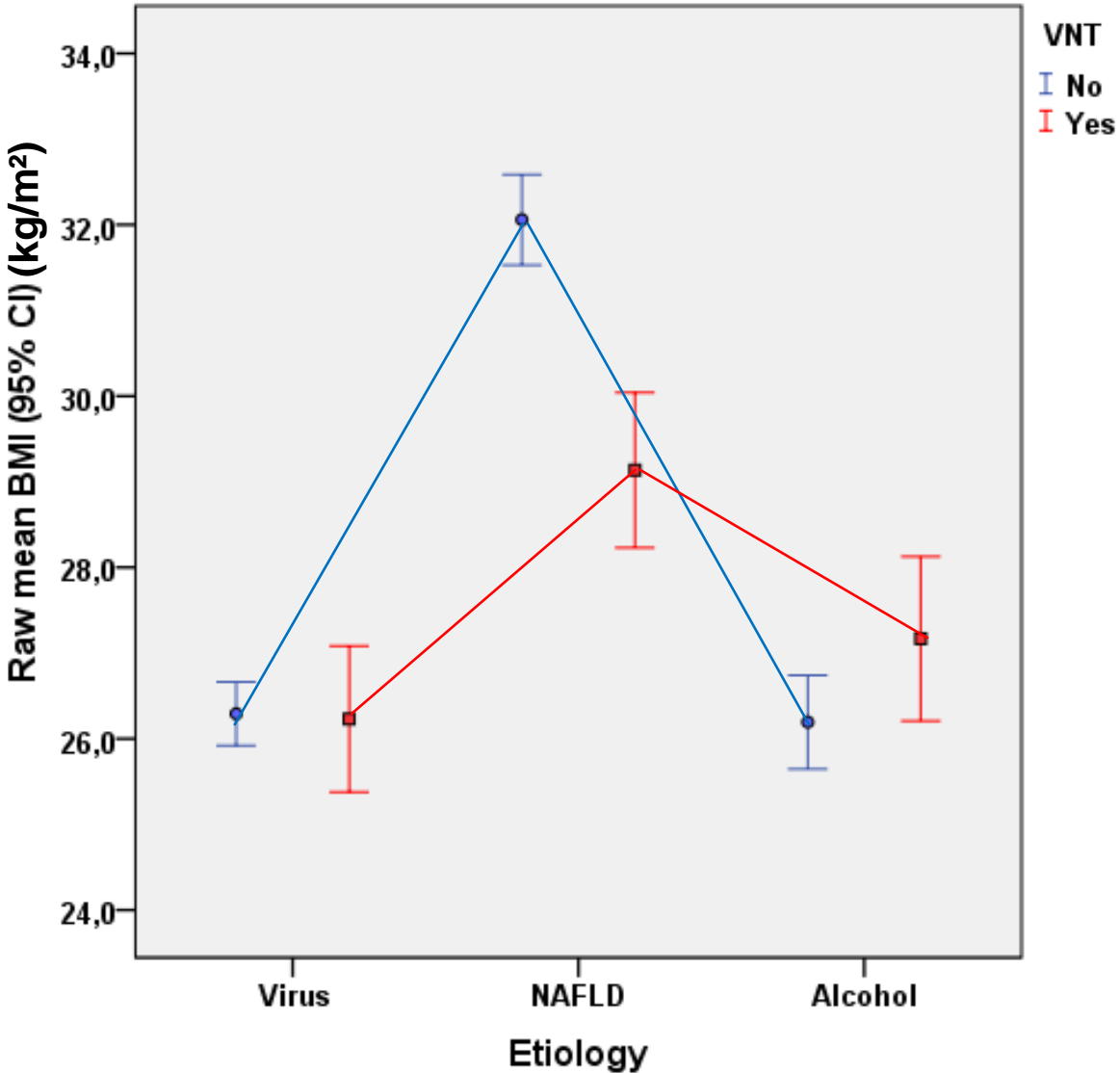
- En analyse multivariée, les prédicteurs indépendants de VNT étaient : étiologie, sexe, plaquettes, TP, dureté hépatique, albumine et ALAT sans rôle pour âge, IMC, ASAT, créatinine et MELD.
- Ce modèle fournissait un premier score usuel de tests (SCOUT 1).
- Un 2^e modèle prenant en compte les multiples interactions appelé SCOUT 2 permettait d'augmenter l'AUROC à 0,819 vs 0,806 pour SCOUT 1 (p=0,019).
- Les scores SCOUT ont été comparés aux scores de VNT publiés : ANTICIPATE et PLR (ratio plaquettes / dureté hépatique).
- SCOUT 2 était très bien calibré pour la prédiction des VNT notamment en fonction du sexe, de l'étiologie et du MELD à la différence des autres scores.

Résultats (3)

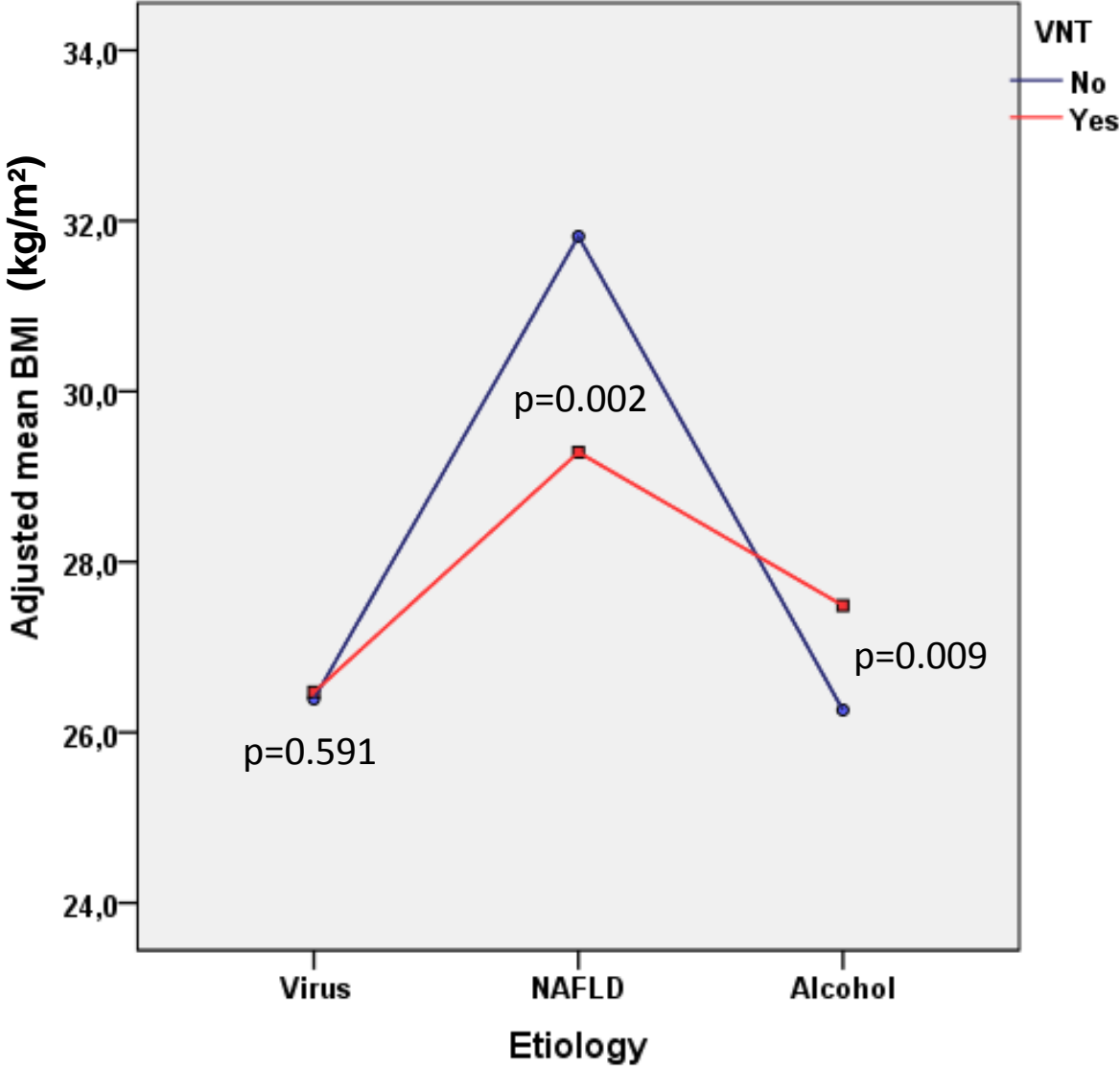
- Le seuil de sensibilité $\geq 95\%$ pour les VNT (condition des critères de Baveno VI pour VNT manquées $\leq 5\%$) était calculé pour les scores de VNT : PLR : 29,2% (de patients), ANTICIPATE : 31,5%, SCOUT 1 : 34,8%, SCOUT 2 : 37,8% ($p < 0,001$ entre chaque test).
- L'analyse montrait aussi une interaction significative entre l'IMC et l'étiologie ou le TP.
- Ainsi l'IMC moyen des VNT ajusté sur toutes les covariables (par ANCOVA) était significativement diminué dans la NAFLD ($p = 0,002$) mais significativement augmenté dans l'étiologie alcool ($p = 0,009$) vs VNT absentes (**Figure 1**).

Figure 1. IMC brut et ajusté (sur les covariables) en fonction de l'étiologie.

Raw mean BMI



Adjusted mean BMI



Résumé

- La **tableau 2** résume les facteurs de risque indépendants en fonction de l'étiologie.
- La **Figure 2** montre la relation entre les 3 principaux facteurs de risque : sexe, étiologie et fonction hépatique

Tableau 2. Facteurs de risque indépendants en fonction de l'étiologie.

	Sex (male)	Liver dysfunction	Liver stiffness	PHT (thrombocytopenia)	BMI	Inflammation (ALT)	Age ^a
Virus	↗	↗	↗	↗	-	↘	↻
NAFLD	(↗) ^b	↗	↗	↗	↘	-	↻
ALD	↗	↗	↗ ^c	↗ ^c	↗	-	↻

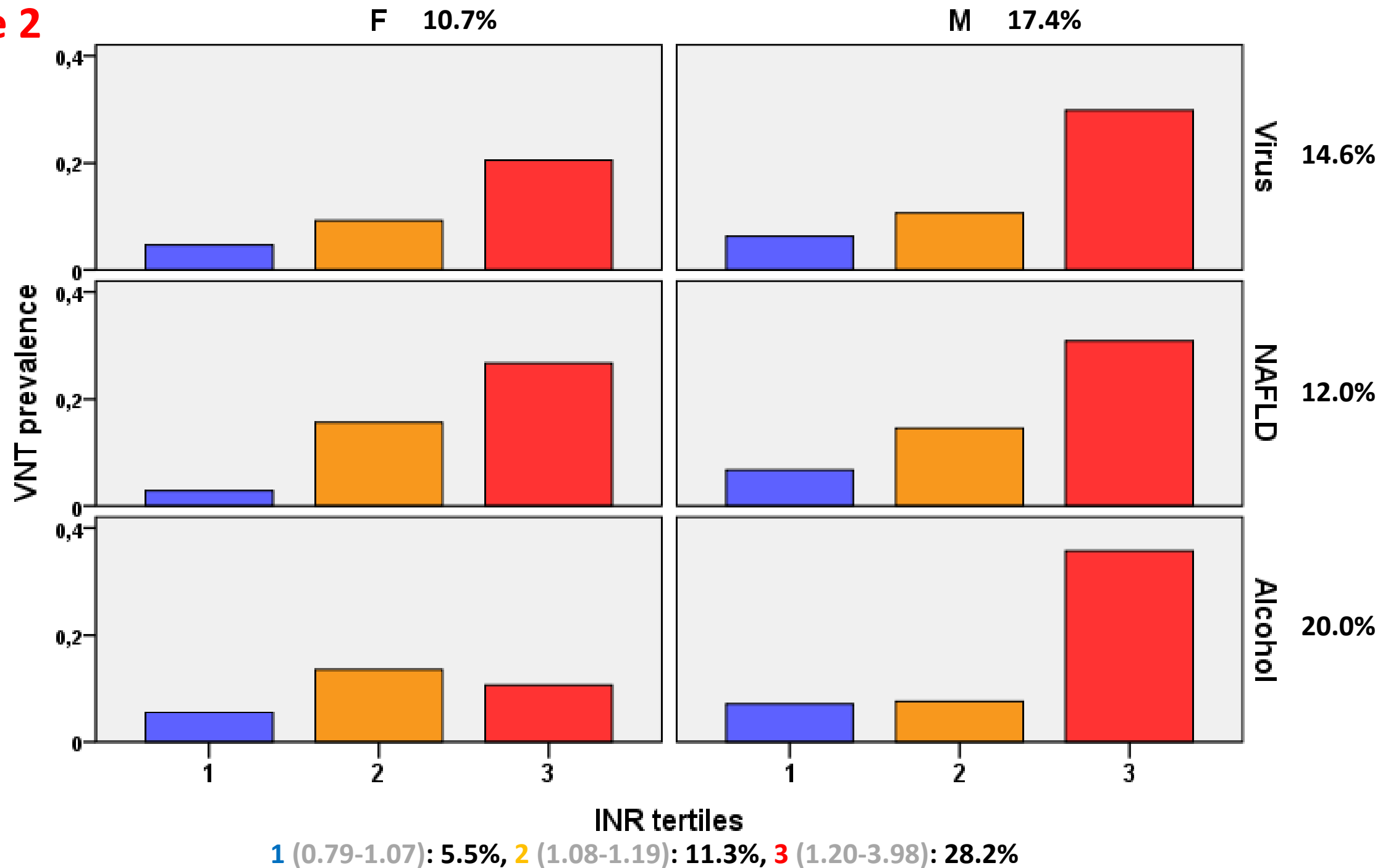
Impact on VNT prevalence: ↘: decreased, ↗: increased, ↻: indirect impact through interaction.

^a Impact through interaction with liver dysfunction, therefore age influence on VNT prevalence should be thoroughly interpreted.

^b p=0.113.

^c Through platelets/LSM ratio having direct impact on VNT prevalence.

Figure 2



Conclusion

- Cette large population permet de mieux connaître l'épidémiologie des VNT.
- Ainsi, la prévalence des VNT varie en fonction de l'étiologie, la fonction et la fibrose hépatiques (faits connus) et du sexe (fait inconnu).
- Le rôle de l'IMC est démasqué avec une vraie interaction avec l'étiologie : influence négative dans la NAFLD (fait nouveau) et positive dans l'alcool (fait inconnu).
- Ces nouveaux résultats ont des implications physiopathologiques.
- Enfin, ils permettent d'améliorer la performance et la calibration des scores prédictifs de VNT.