

Témoignage sur l'hépatologie d'hier, d'aujourd'hui et de demain

EDITO

Pascal Mélin

Une victoire en marche

*"c'était la fille du Père Noël, elle s'appelait MS Touraine,
j'étais le fils du père fouettard je m'appelais Thierry Poynard..."*

1994-2023

Mots Clés: Foie, rassembler médecins-Malades, Dépendance

Nom: hépatites

Prénom: SOS

Date de naissance: 10-11-1996

Seulement 10 ans ce gamin de SOS là ? Novembre 1996 ? Vous êtes sur que ce n'était pas 1986 ? J'en ai connu beaucoup des membres de cette tribu Hépatites. Je crois même que j'ai bien connu Nonanonbé Hépatites, son père naturel ? Il a d'ailleurs reconnu son petit en 1989. Un jour dans l'hospice de la Pitié Salpêtrière un bon accoucheur du nom de Po et un sage homme du nom de Tépé ont mis au monde en 1994 un petit Du Hépatites, un peu prématuré mais un beau gaillard maintenant à peine plus vieux, 2 bougies, que Sos hépatites.

Tous les ans le jeune Du invite Sos à son anniversaire, la deuxième semaine de Janvier dans la capitale.

C'est un repas intellectuel de 5 jours pour une secte, les Bac Plus Douze, triés sur le volet qui essayent de comprendre les soucis de la famille Hépatites et de les aider.

Les prophètes de tous poils admirateurs du pharaon interféron ou de l'amulette fibrotest font des merveilles pédagogiques. Mais le meilleur c'est toujours SOS dans sa version Melinesque en duo avec un cousin ou une cousine de SOS.

SOS prononce toujours le discours de clôture devant cette jeunesse savante esbaudie qui enfin apprend sans langue de bois le vécu non pardon LE VECU de leur parcours.

Rien n'est plus didactique et plus motivant, la science devient humaine...

Joyeux anniversaire et longue vie à SOS, ses cousins et ses clones.

Thierry Poynard

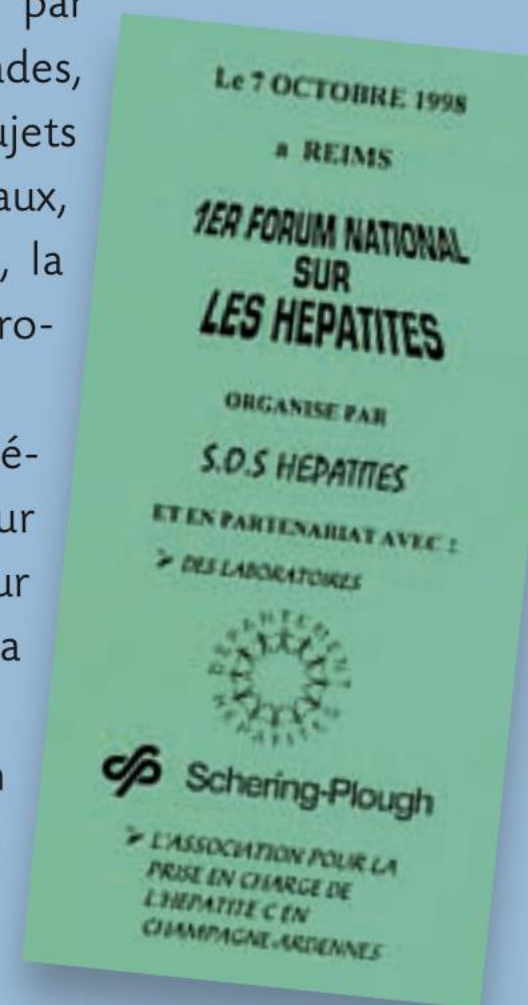
1996 **Tout commence avec du cidre.** Le 11 novembre, à Saint-Dizier, Haute-Marne, une poignée d'hurluberlus, malades et soignants, se retrouvent autour de Pascal Mélin pour une soirée crêpes. L'idée : créer une association pour échanger autour des hépatites virales, maladies méconnues, avec trois objectifs : promouvoir l'information, la solidarité et la défense des intérêts des personnes atteintes d'hépatite (un quatrième objectif, la promotion de la recherche, sera adoptée plus tard). Choisir l'anniversaire de l'armistice pour déclarer la guerre à l'indifférence, il fallait quand même oser.

Miko et moi
« La ville de Saint-Dizier a donné naissance à deux choses vraiment bien : les glaces Miko et SOS hépatites. »
Propos d'un ancien habitant de la ville, exilé en région parisienne.

Le premier forum national est organisé en octobre à Reims. Une idée dingue de Pascal Mélin, bien sûr. L'ambition ? Rassembler, une fois par an, les médecins autour des malades, pour faire le point sur tous les sujets liés à l'hépatite, qu'ils soient médicaux, juridiques ou sociaux. A elle seule, la liste des intervenants est tout un programme.

D'abord, une belle brochette d'hépatos de renom, dont le professeur Opolon, futur président d'honneur de la fédération, pour parler de la maladie et de ses traitements.

Ensuite, quelques médecins non hépatos pour aborder des thèmes médicaux pas comme les autres, le mi-temps thérapeutique et la prise en charge par la Cotorep, ou la prise en charge des toxicomanes.



La plaque du premier forum à Reims (1998)

Nouvelle recherche



Ajouter au panier

Lien vers la notice

Titre : SOS Hépatites : les actes du 1er forum national, le 7 octobre 1998 à Reims
Titre traduit : (SOS Hépatites : proceedings of the first national symposium, 7/10/98, Reims)
Auteurs : SOS Hépatites ; P. MÉLIN ; P. MARCELLIN ; A. BOYER ; D. SAMUEL ; OPOLON P. ; FORTIER I. ; T. POYNARD ; N. GIRAULT-LIDVAN ; S. BERJOT ; DEZAILLE M. H.
Type de document : Périodique
Année de publication : 1998
Note générale : SOS Hépatites, 1998, (7), 1-91
Langues : Français
Discipline : TRA (Traitement et prise en charge / Treatment and care)
Mots-clés : **Thésaurus mots-clés**
HEPATITE ; INFECTION ; CONTAMINATION ; EPIDEMIOLOGIE ; PREVENTION ; TRAITEMENT ; PRISE EN CHARGE ; DEPISTAGE ; INFORMATION ; FACTEUR DE RISQUE ; POPULATION A RISQUE ; VIH ; DROIT ; MILIEU PROFESSIONNEL
Résumé : FRANÇAIS : Les actes de ce forum médical organisé par l'association SOS Hépatites présentent une dizaine d'interventions où l'on trouve, sous forme de questions-réponses : un état des lieux de l'épidémie des hépatites virales (VHB et VHC) en France ; une évaluation des traitements disponibles ; des recommandations concernant la prise en charge des patients infectés ou co-infectés (virus des hépatites et VIH) ; des informations juridiques (en particulier sur l'indemnisation des patients contaminés par transfusion) et pratiques (dans le milieu du travail) ; le rappel des méthodes employées pour le dépistage des hépatites et des principaux moyens de prévention de leur transmission.
Domaine : Drogues illicites / Illicit drugs
Affiliation : SOS Hépatites, Fed. Natl., BP 88, 52103 Saint-Dizier cedex France. France.
Numéro Toxibase : 204704
Centre Emetteur : 02 Coordonnateur

« Je rêve d'un monde sans biopsie hépatique »

Dans le numéro 9, en juillet 1999, Pascal Mélin lance un pavé dans la mare. Il suggère que les malades puissent être traités, même si aucune biopsie n'a été réalisée. Les hépatos interrogés se montrent intéressés sur le principe, mais réservés quant à son application à court terme, à l'exception peut-être de Thierry Poynard, le futur père du Fibrotest-Actitest. Il faudra attendre 2002 et la conférence de consensus pour confirmer que, dans certains cas, on peut bien traiter sans biopsie préalable.

Témoignage sur l'hépatologie d'hier, d'aujourd'hui et de demain

Pascal: « *fais nous un résumé des 50 dernières années 1973-2023 ?* »

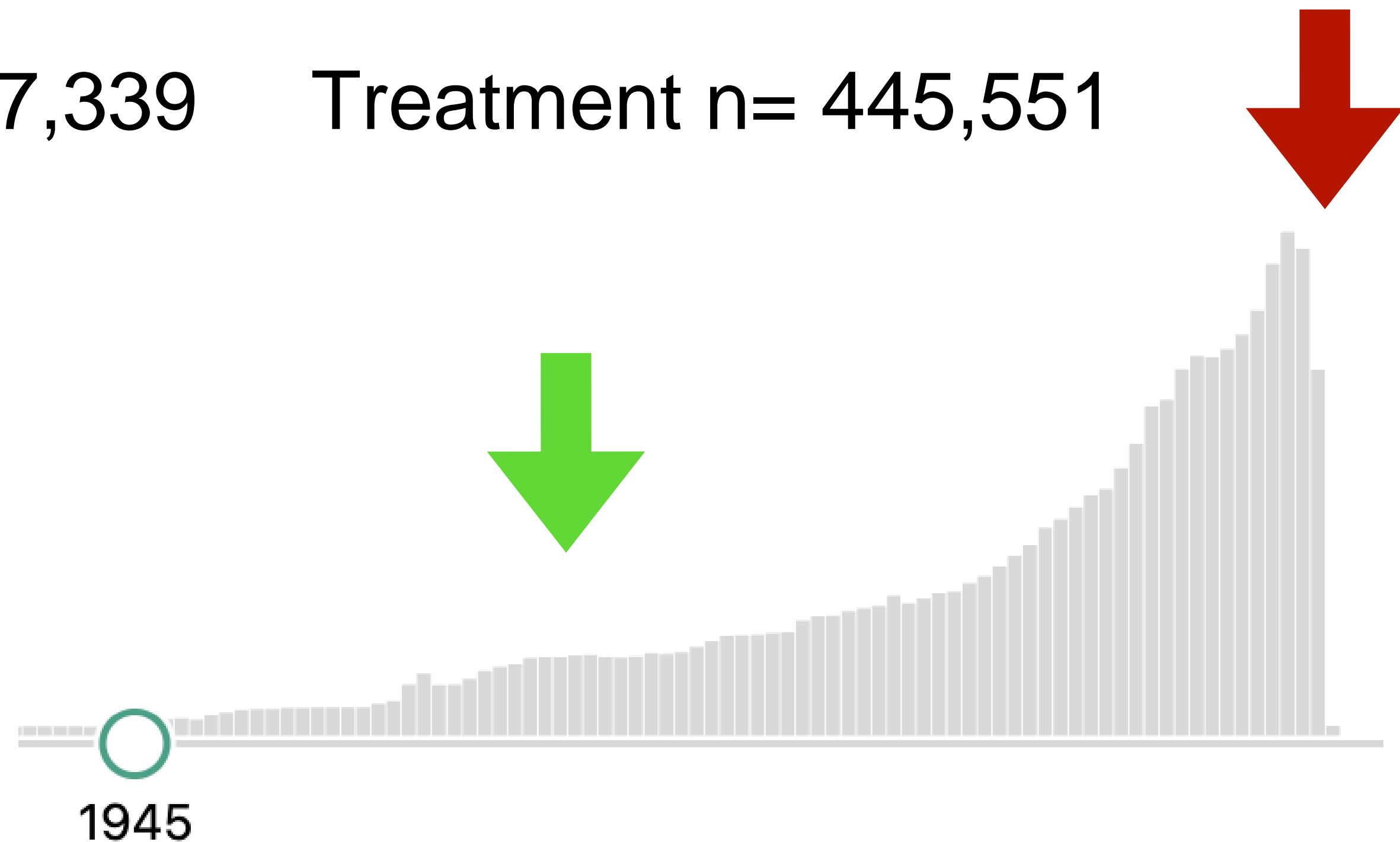
SOS PubMed ?

1973-2023

50 ans en Hépatologie ...

Liver disease n= 777,339

Treatment n= 445,551



Chatbot GPT



Sur quel domaine souhaitez-vous de l'aide ?

Tritement de la dépendance à l'alcool



Je suis désolé, mais je ne suis pas en mesure de fournir un traitement pour la dépendance à l'alcool. C'est un sujet complexe qui nécessite une aide professionnelle. Je vous recommande vivement de consulter un médecin, un thérapeute ou un spécialiste de la dépendance pour obtenir l'aide dont vous avez besoin.



Indiquez votre demande ou activez l'Assistant.

>  l'Assistant

trouver un docteur compétent pour arrêter de boire trop d'alcool



GPT est utilisé par de trop nombreuses personnes. Nous devons limiter les accès pour le moment pour que tout le monde puisse en profiter.



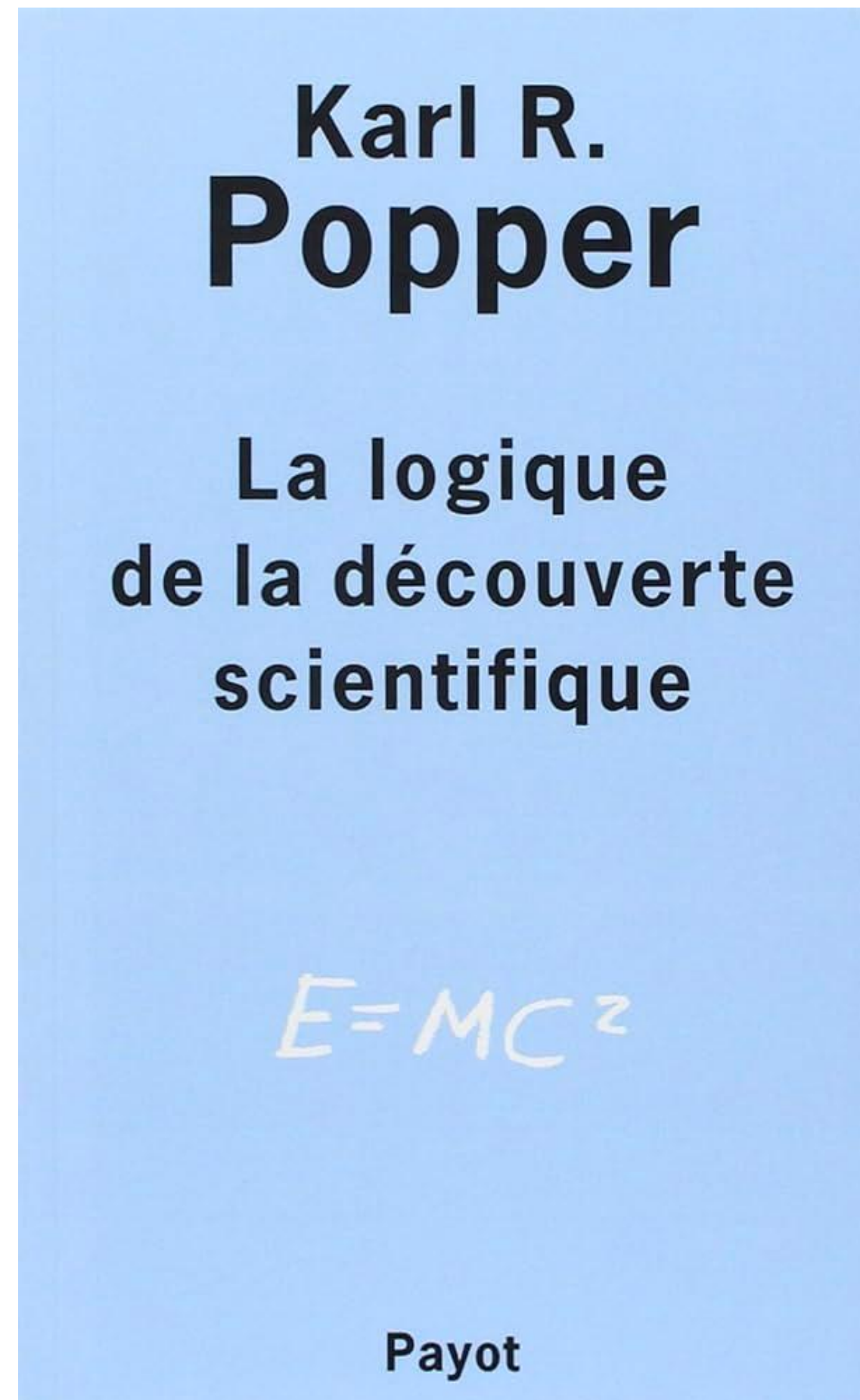
Activez votre 🚀 Accès Prioritaire dès maintenant et découvrez tout ce que ChatbotGPT peut vous offrir !



Veuillez m'indiquer votre **adresse E-Mail**. Nous l'utiliserons uniquement pour créer votre compte et vous envoyer immédiatement votre code d'accès prioritaire.

annuler

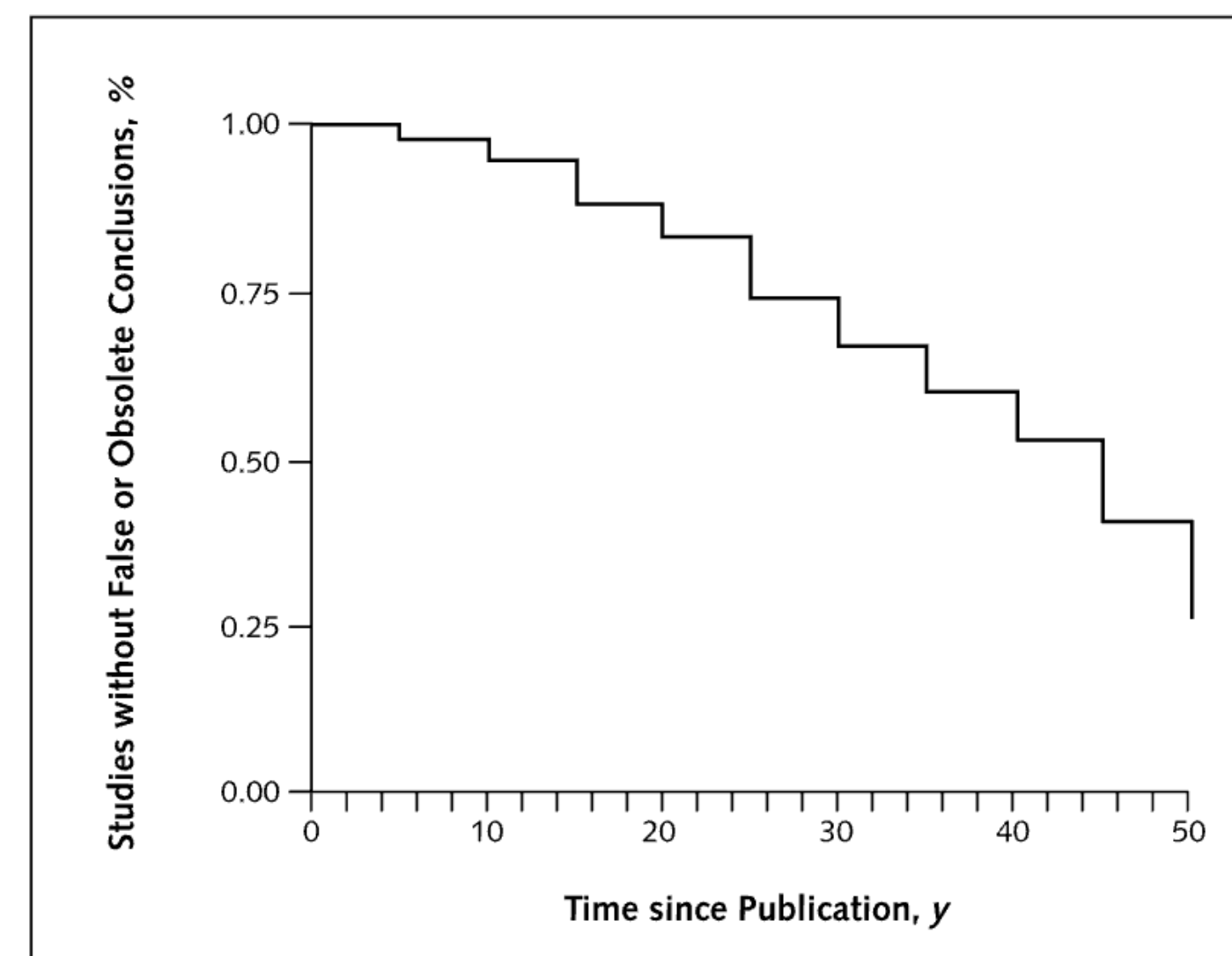
Une proposition ne peut être scientifique si elle n'est pas potentiellement fausse (falsifiable) par rapport à la Vérité"



Truth Survival in Clinical Research: An Evidence-Based Requiem?

Thierry Poynard, MD, PhD; Mona Munteanu, MD; Vlad Ratziu, MD; Yves Benhamou, MD, PhD; Vincent Di Martino, MD; Julien Taieb, MD; and Pierre Opolon, MD

Figure 1. Truth survival in original articles and meta-analyses on hepatitis and cirrhosis.



Ann Intern Med 2002;136:888-895.

Conflits d'intérêt

**Identifier biais et incertitudes
= méthode**

hier hier < 1970

Quels conflits ??

Quelles méthodes ?

hier: 1970-1980

Antiulcères Antiviraux

+Essais thérapeutiques

aujourd'hui 2023

BioPredictive

+Créations de startup

Demain >2023:

Public-Privé + grande

+Essais diagnostiques

Remerciements : humains



Associée au Diplôme d'Université depuis 1994



TP depuis 1967

« Ce que je vous ai épargné »

Remerciements planétaires

Protéines de réparation = survie des espèces
Alpha-2 Macroglobuline-ApoA1-Haptoglobine



20 ans (500 000 000)
Limulus



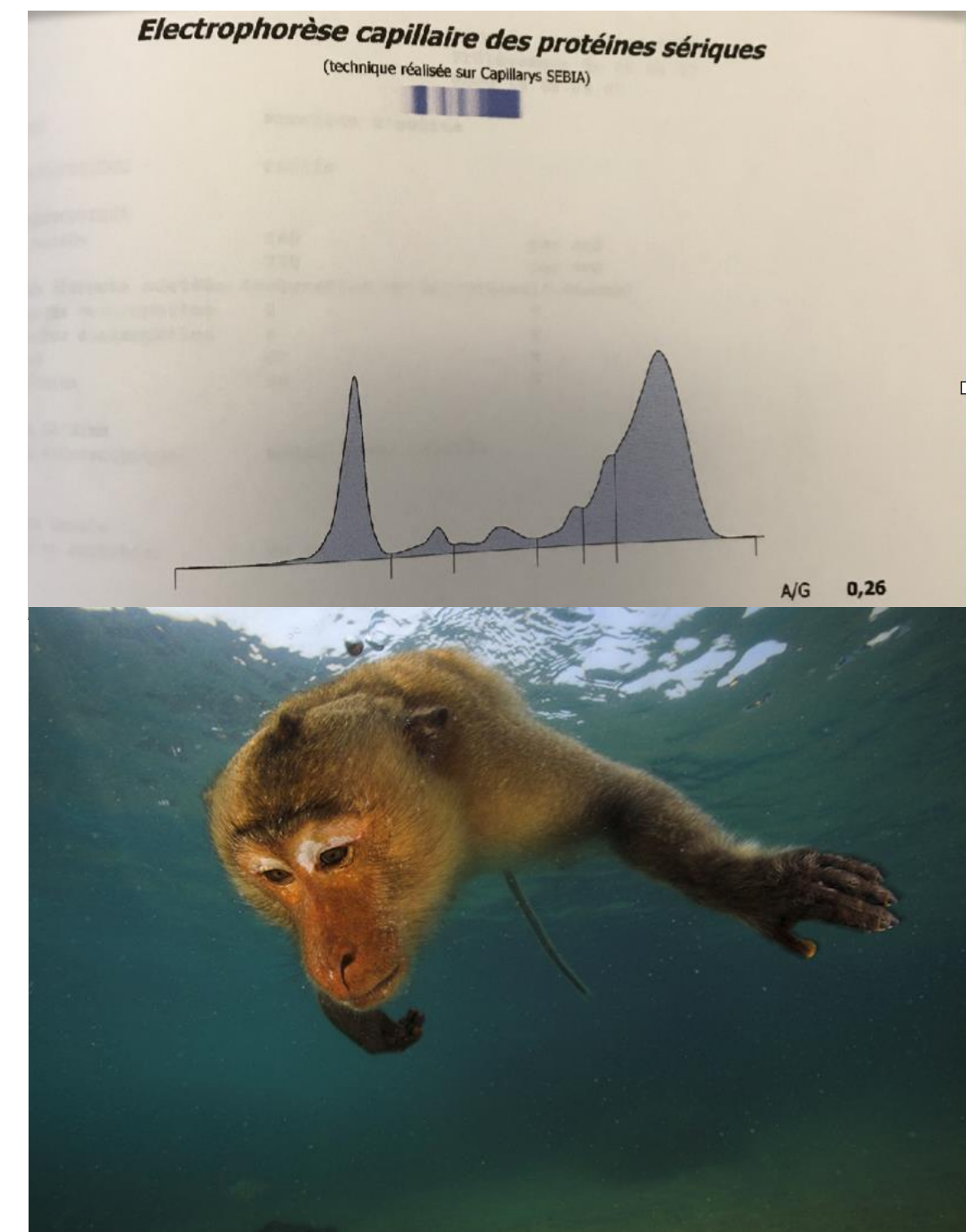
30 ans vs 3
Heterocephalus



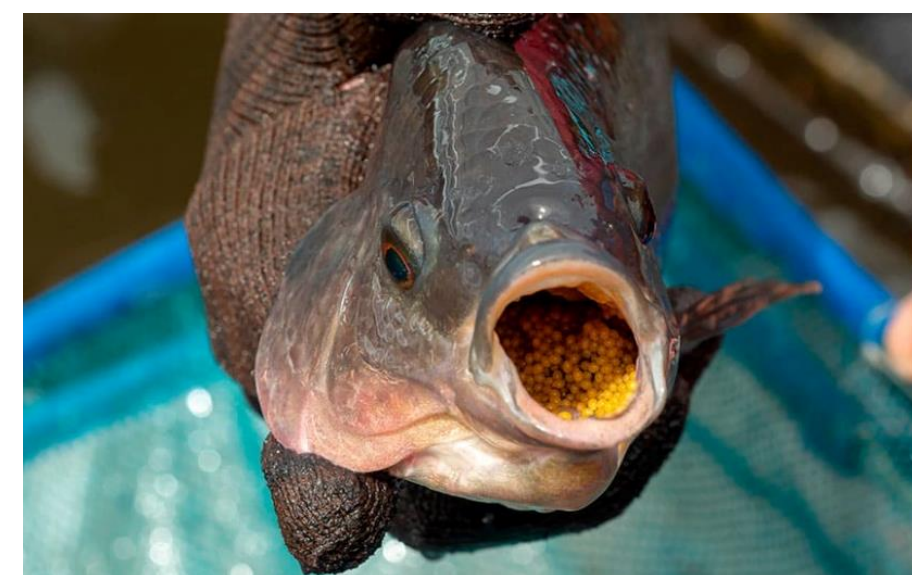
40 vs 30
Myotis Myotis



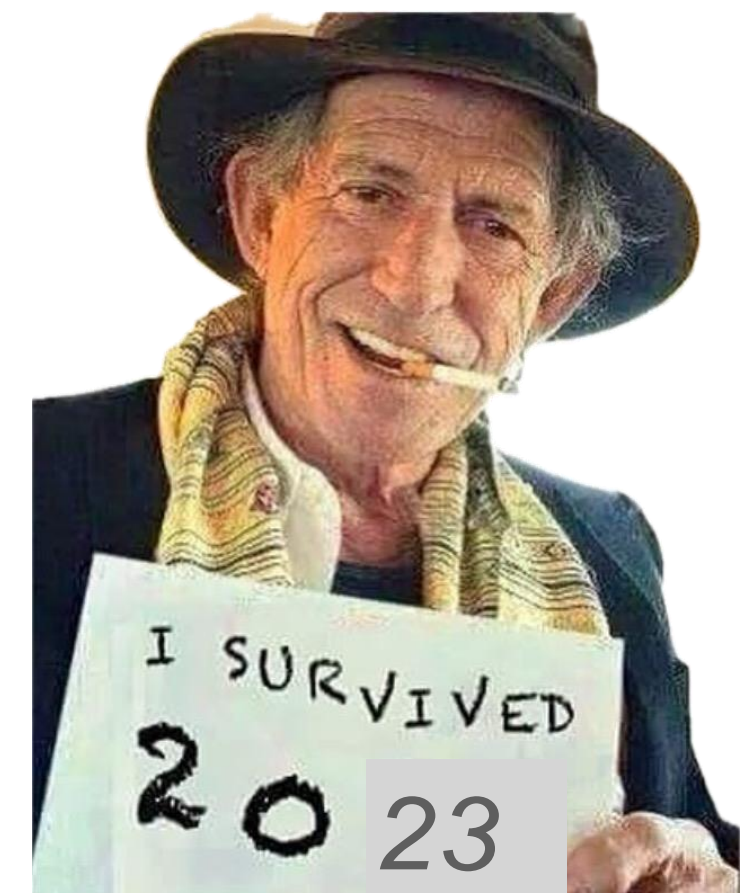
25 vs 20
Ursus



>95% homologie, COVID résistant
Cynomolgus



20 ans (500 000 000)
Niloticus



Keithus

Analyse « académique »

1973- 2023

50 ans de recherche clinique en hépatologie

Hépatite

Biomarqueurs diagnostiques / Pronostiques
Virologie, anticorps, stéatose, activité, fibrose (SAF)

Traitement

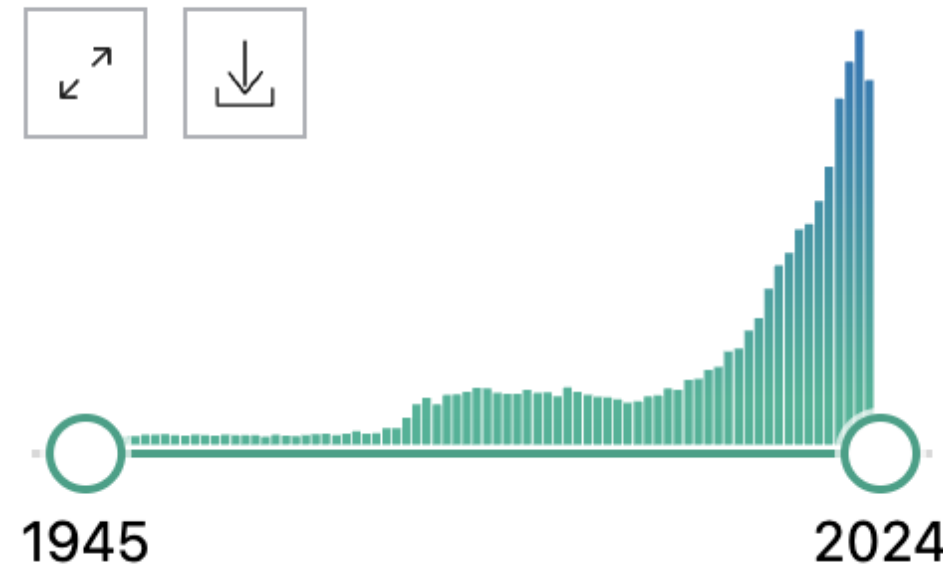
Alcool 6%

RESULTS BY YEAR n= 42,283

SAF AshTest

Corticoïdes
Propranolol, Stent
Transplantation

Auto immune/ médicament



A

B

C

Delta

E

Gilbert

MASLD/ MASH/ T2D /Obésité

1973- 2023

50 ans de recherche clinique en hépatologie

Hépatite

Biomarqueurs diagnostiques / Pronostiques
Virologie, anticorps, stéatose, activité, fibrose (SAF)

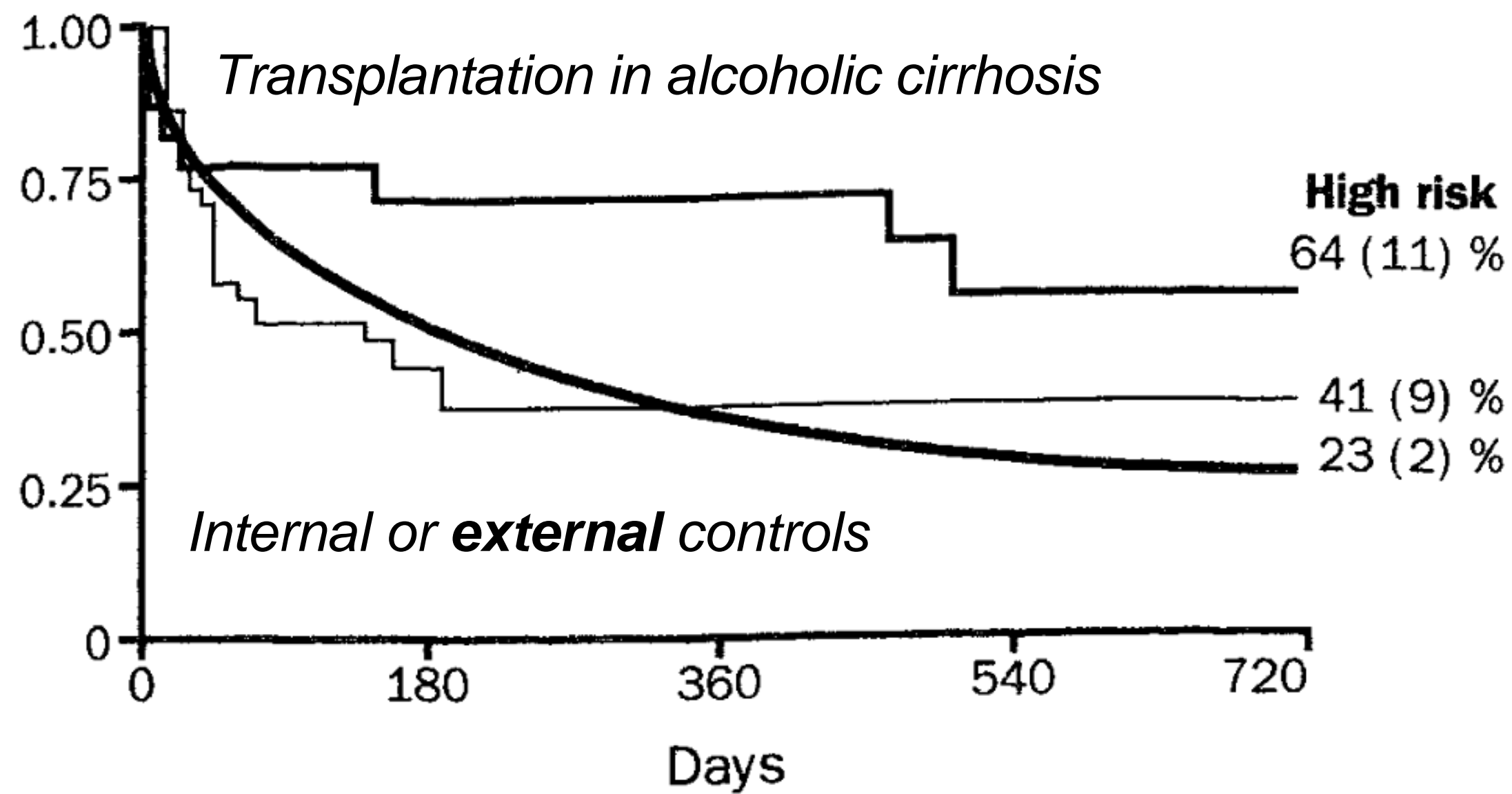
Traitement

Corticoïdes
Propranolol, Stent
Transplantation

Alcool

Biomarqueurs SAF

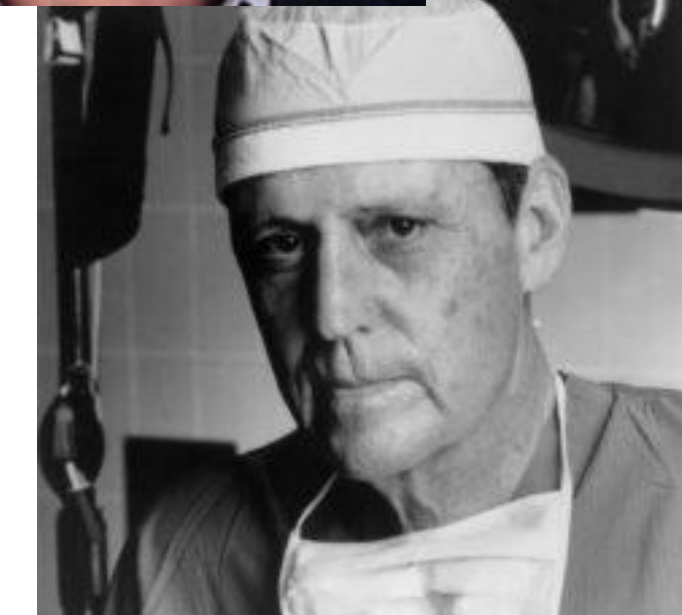
Poynard et al, Lancet 1994



Philippe Mathurin



Didier Lebecq



Thomas Starzl
Roy Calne



1973- 2023

50 ans de recherche clinique en hépatologie

Hépatite

Biomarqueurs diagnostiques / Pronostiques
Virologie, anticorps, stéatose, activité, fibrose (SAF)

Traitement

Alcool

Auto immune/ médicament 2%

RESULTS BY YEAR n= 13,193

Corticoïdes

A



B



C

Delta

E

Gilbert

MASLD/ MASH/ T2D /Obésité

1973- 2023

50 ans de recherche clinique en hépatologie

Hépatite

Biomarqueurs diagnostiques / Pronostiques, Virologie, anticorps, stéatose, activité, fibrose (SAF)

Traitement

Biomarqueurs anticorps, SAF

Auto immune/
médicament

Immunosuppresseur,
cysteine

1972 Anti-LKM1
1977 Delta virus

1972 Anti-Mitochondria

Transplantation

EASL Awardee 2006

Professor Mario Rizzetto, MD

EASL Awardee 2007

Professor Michael P. Manns, MD
30 years on the frontline of the war against hepatitis



1973- 2023

50 ans de recherche clinique en hépatologie

Hépatite

Biomarqueurs diagnostiques / Pronostiques
Virologie, anticorps, stéatose, activité, fibrose (SAF)

Traitement

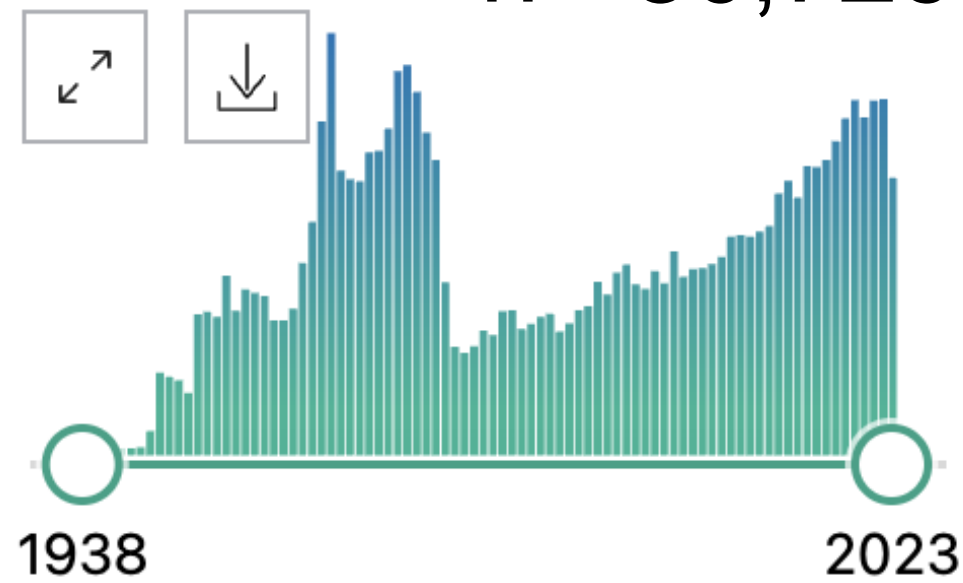
Alcool

Auto immune/ médicament

A 4%

RESULTS BY YEAR

n= 30,729



Vaccin

B

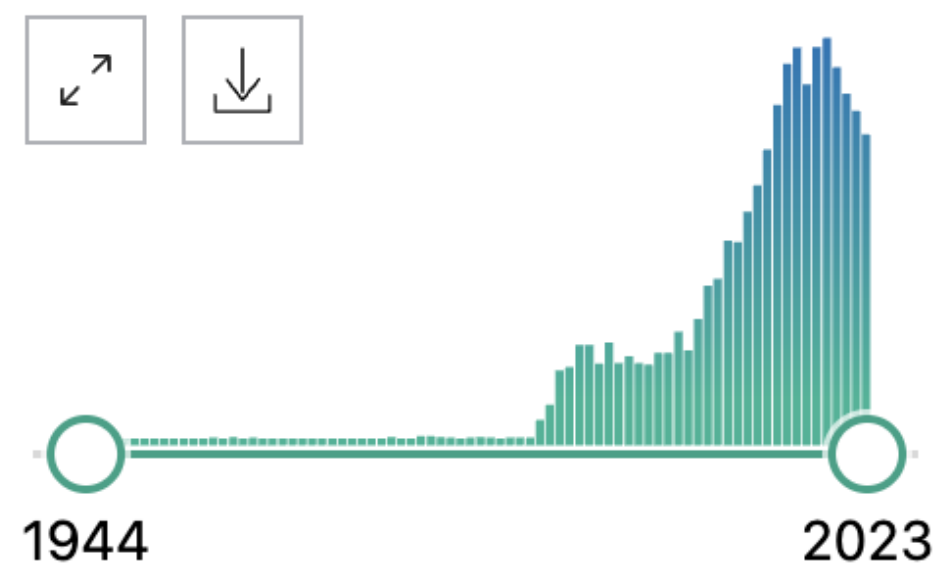
C

Delta

E 1%

RESULTS BY YEAR

n= 6,829



Vaccin (Chine)

Gilbert

MASLD/ MASH/ T2D /Obésité

1973- 2023

50 ans de recherche clinique en hépatologie

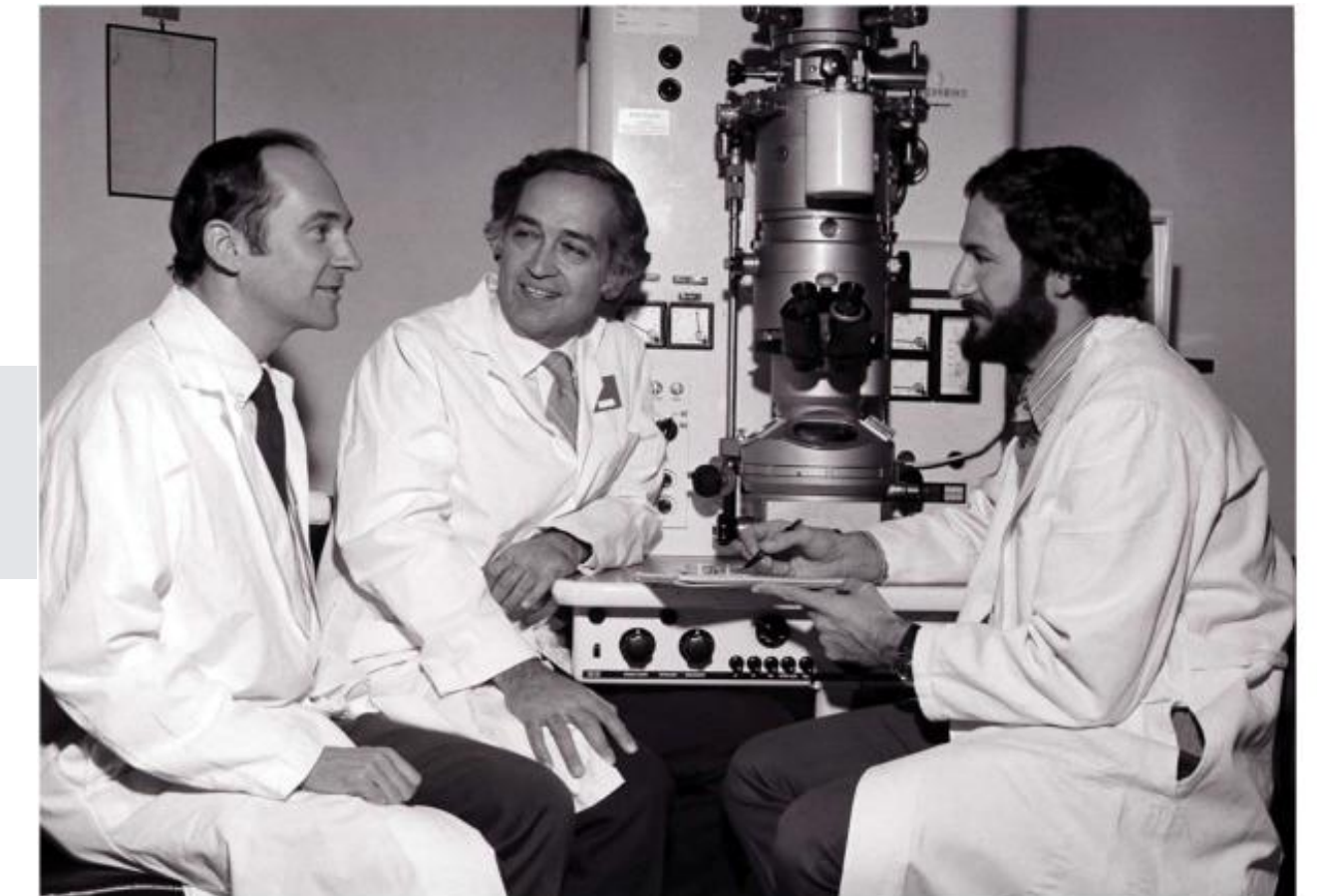
Hépatite

Biomarqueurs diagnostiques / Pronostiques
Virologie, anticorps, stéatose, activité, fibrose (SAF)

Traitement

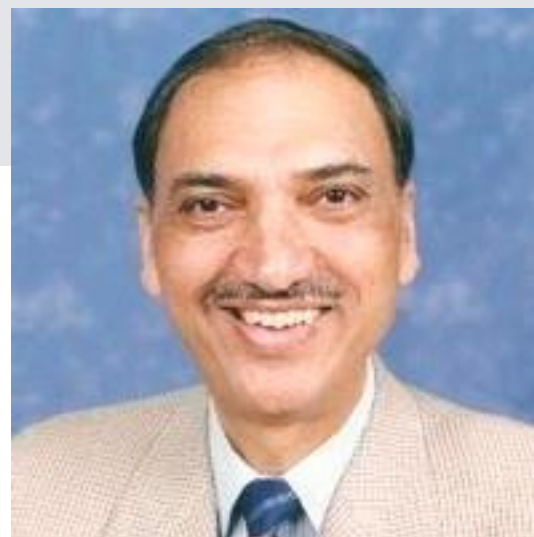
Hépatite A

Vaccin, virology, anticorps



HAV virus discovery: Purcell, Kapikian, Feinstone, Science 1973

Hépatite E



Vaccin (China), virology, anticorps

Ribavirin

HEV virus discovery: Khuroo 1980, Balayan 1983, Karma 2008

1973- 2023

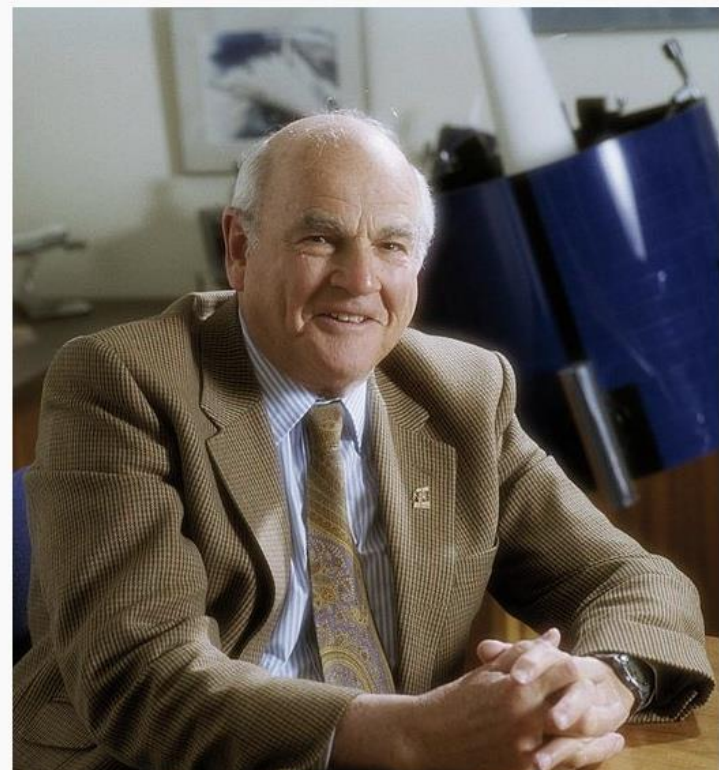
50 ans de recherche clinique en hépatologie

| Hépatite | Biomarqueurs diagnostiques / Pronostiques Virologie, anticorps, stéatose, activité, fibrose (SAF) | Traitement |
|---------------------------|---|--|
| Alcool | | |
| Auto immune/ médicament | | |
| A | <p>RESULTS BY YEAR</p> <p>n= 112,794</p> <p>1946 2024</p> | |
| B 16% | | <p>Vaccin, interferon 1991, lamivudine 1998, adefovir 2002, entecavir 2005, tenofovir 2008</p> |
| C | <p>RESULTS BY YEAR</p> <p>n= 5,972</p> <p>1951 2023</p> | |
| Delta 1% | | <p>Vaccin, bulevirtide</p> |
| E | | |
| Gilbert | | |
| MASLD/ MASH/ T2D /Obésité | | |

1973- 2023

50 ans de recherche clinique en hépatologie

| Hépatite | Biomarqueurs diagnostiques / Pronostiques Virologie, anticorps, stéatose, activité, fibrose (SAF) | Traitement |
|------------|--|---|
| Hépatite B | Virologie, anticorps <1973, SAF >1990 | Vaccin <1973, interferon 1991, lamivudine 1998, adefovir 2002, entecavir 2005, tenofovir 2008 |



Prix Nobel 1973

Baruch Samuel Blumberg

1977 Delta virus

Professor Mario Rizzetto, MD



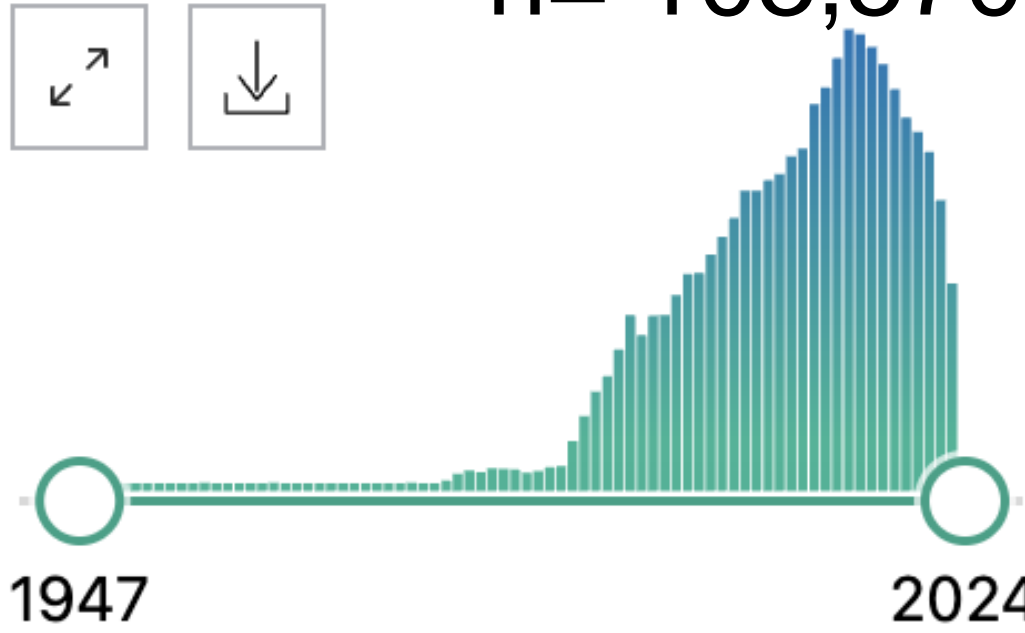
Farci 1994,
interferon NEJM

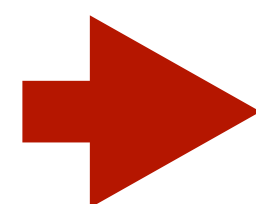
Werdermeyer 2023
bulevirtide NEJM

Hépatite Delta

1973- 2023

50 ans de recherche clinique en hépatologie

| Hépatite | Biomarqueurs diagnostiques / Pronostiques Virologie, anticorps, stéatose, activité, fibrose (SAF) | Traitement |
|---------------------------|---|------------|
| Alcool | | |
| Auto immune/ médicament | | |
| A | | |
| B | <p>RESULTS BY YEAR</p> <p>n= 103,570</p>  <p>1947 2024</p> | |
| C 15% | | |
| Delta | | |
| E | | |
| Gilbert | | |
| MASLD/ MASH/ T2D /Obésité | | |



1973- 2023

50 ans de recherche clinique en hépatologie

Hépatite

Biomarqueurs diagnostiques / Pronostiques
Virologie, anticorps, stéatose, activité, fibrose (SAF)

**Interferon alfa, ribavirin,
sofosbuvir, velpatasvir,
daclatasvir, decapevir,
pibrentasvir (x2 8-12 Sem)**

Hépatite C






Michael Sofia
Sofosbuvir

1973- 2023

50 ans de recherche clinique en hépatologie

Aleid, top 10 articles in Hepatitis C 1996-2009 (citations reports all >2,000-5441)

| Hepatitis C | Treatment or diagnosis | | Journal |
|--------------------------|---|---|------------------------------|
| Manns | PEG IFN ribavirin |  | <i>Lancet</i> |
| Fried | PEG IFN ribavirin | | <i>New Engl J Med</i> |
| McHuchison | IFN ribavirin | | <i>New Engl J Med</i> |
| Ge | Genetic IL28B variant predict treatment response | | <i>Nature</i> |
| Hadziyannis | PEG IFN ribavirin | | <i>Annals Int Med</i> |
| Poynard Bedossa | Liver fibrosis progression |  | <i>Lancet</i> |
| Bedossa Poynard | METAVIR activity scoring system | | <i>Hepatology</i> |
| Poynard Marcellin | IFN ribavirin |  | <i>Lancet</i> |
| Alter MJ | Prevalence HCV in USA 1988-1994 | | <i>New Engl J Med</i> |
| Ghany | Diagnosis, management and treatment update | | <i>Hepatology</i> |

Analyse non-académique:

Une élévation isolée de la bilirubinémie est-elle associée à des symptômes ?

1973- 2023

50 ans de recherche clinique en hépatologie

Hépatite

Biomarqueurs diagnostiques / Pronostiques
Virologie, anticorps, stéatose, activité, fibrose (SAF)

Traitement

Alcool

Gilbert A, Lereboullet P. *Sem Med* 1901;

Auto immune

A

B

C

Delta

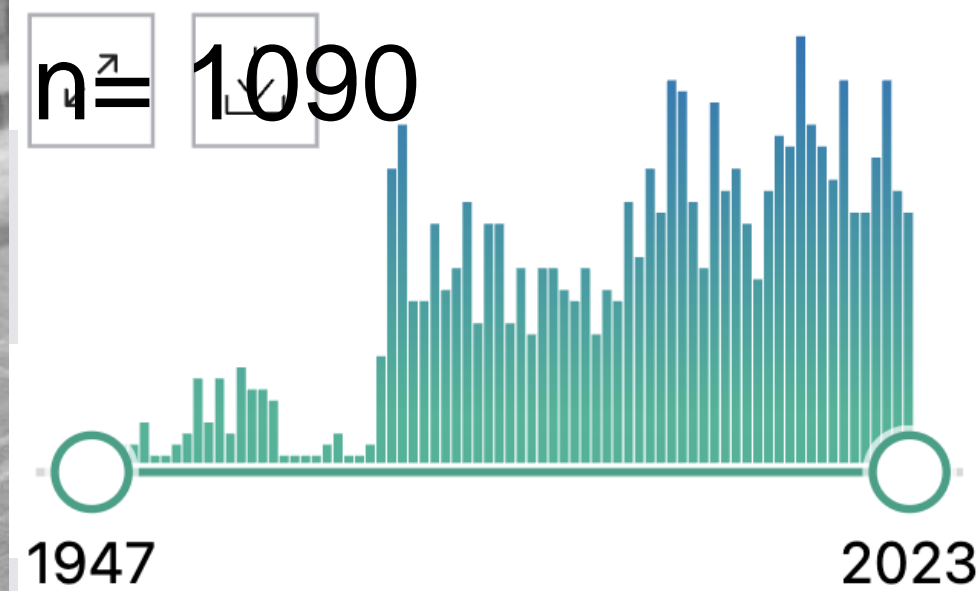
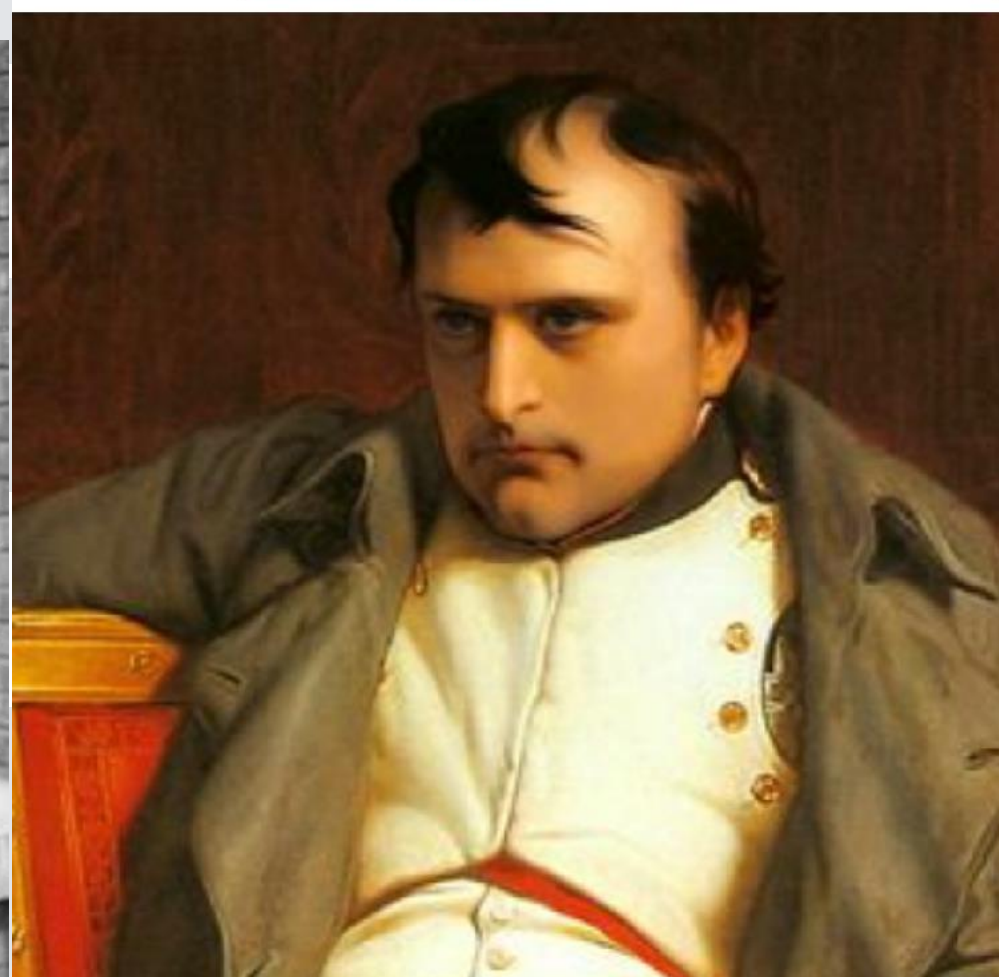
E

Gilbert 0,2%

MASLD/ MAS

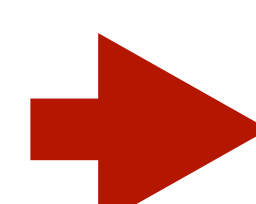


1901



1973

Arias Science 1957, Powell NEJM 1967, Bosma NEJM 1995,
 Poynard Hepatol Com 2023



LES SERVICES DE CLINIQUE MÉDICALE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS en 1923

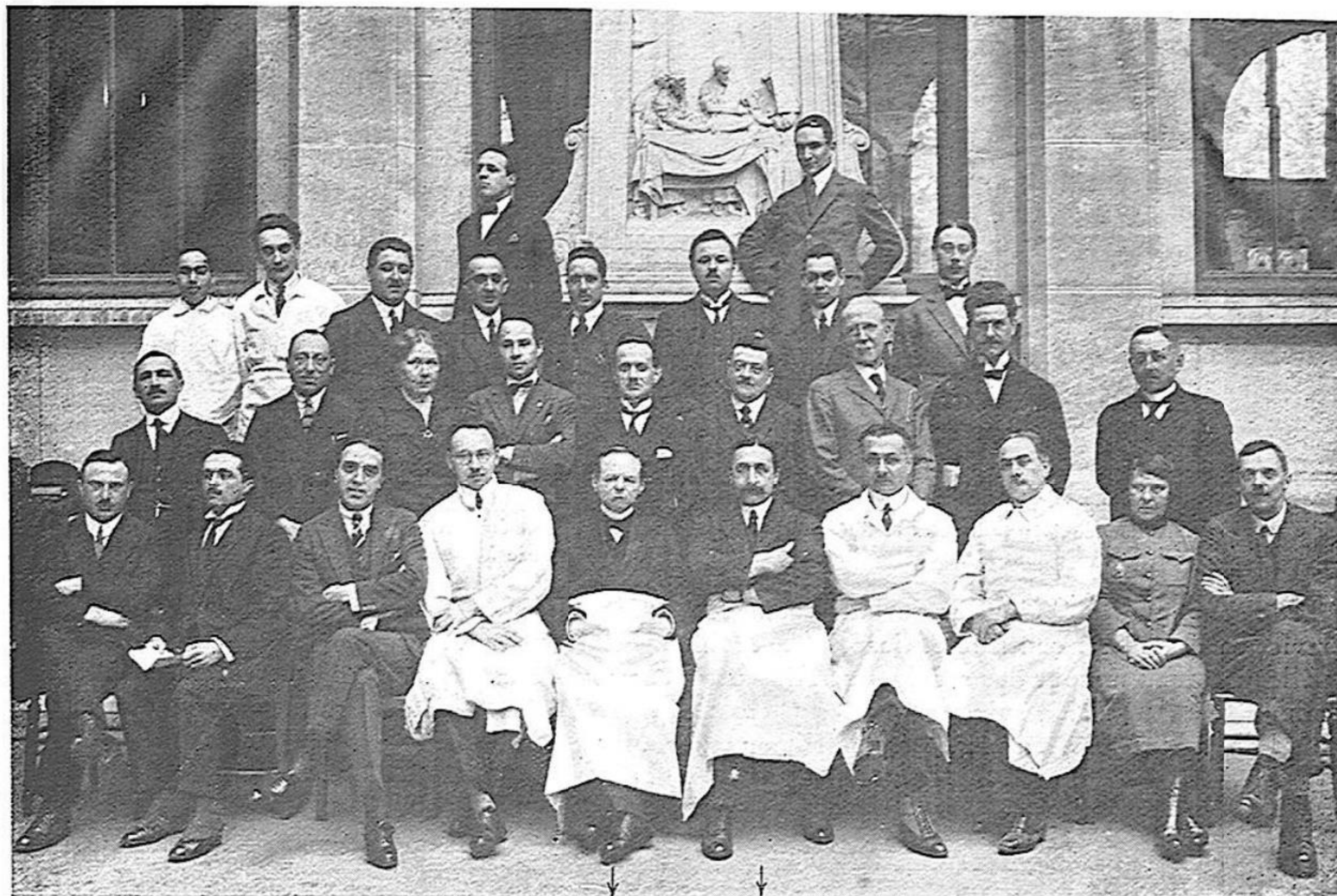


Photo Ribaud

Prof. Gilbert D^r Villaret

SERVICE DE CLINIQUE DU PROF. GILBERT
à l'Hôtel Dieu





n = 500 000 volontaires

Recherche Clinique Populaire

1973- 2023

50 ans de recherche clinique en hépatologie

Hépatite

Biomarqueurs diagnostiques / Pronostiques
Virologie, anticorps, stéatose, activité, fibrose (SAF)

Traitement

Alcool

Auto immune

A

B

C

Delta

E

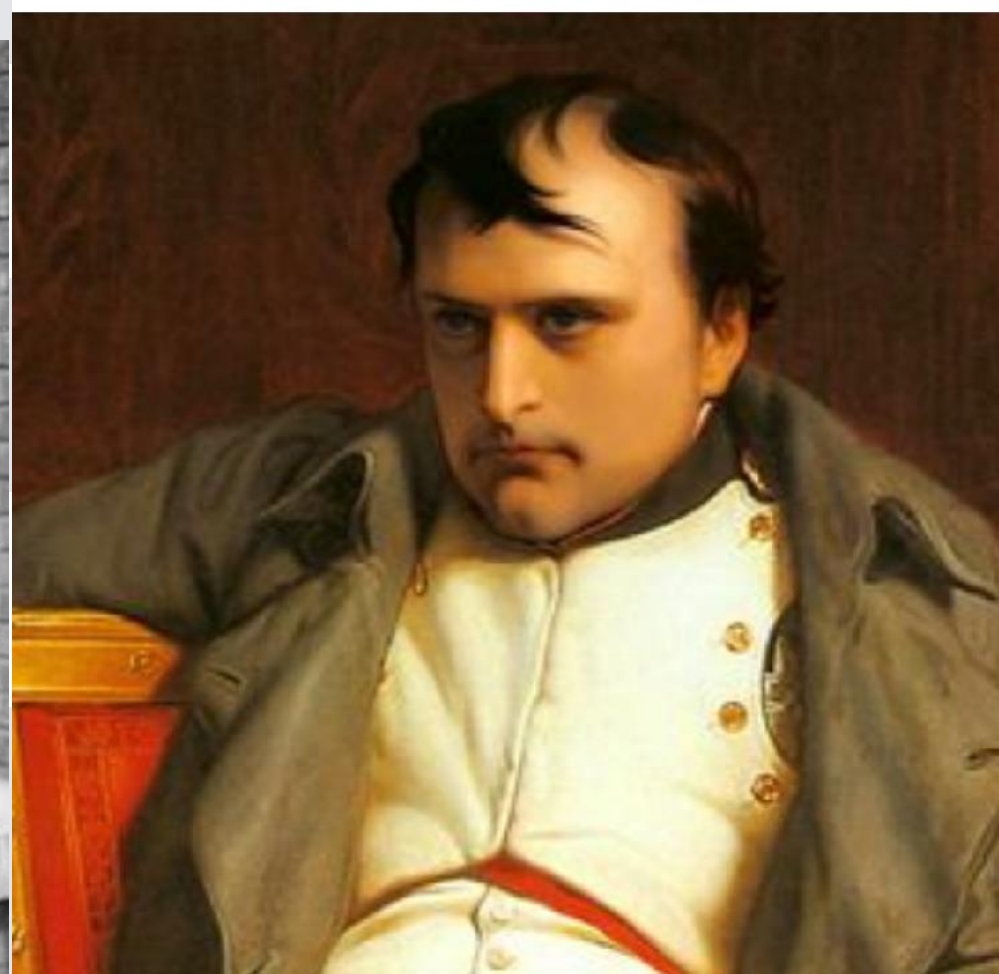
Gilbert

MASLD/ MA

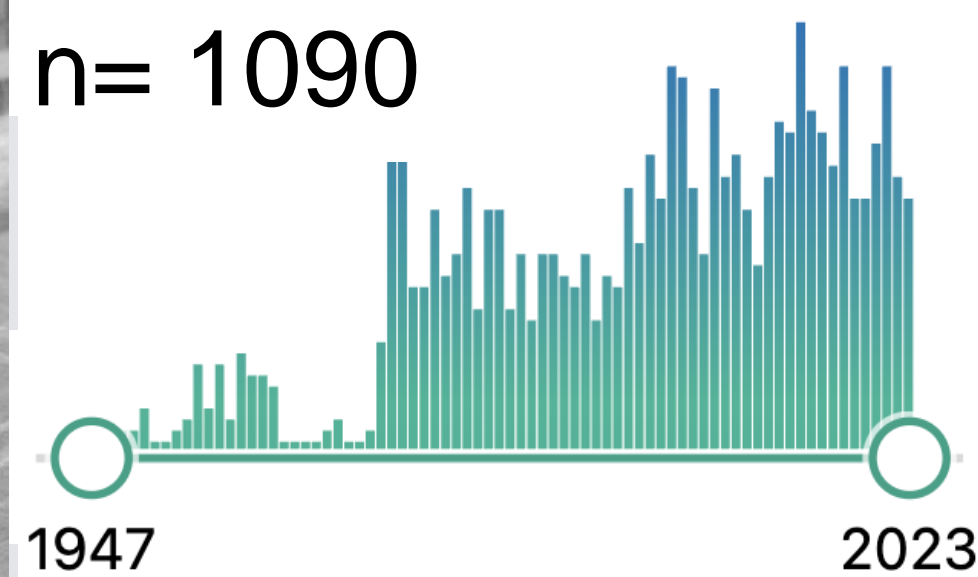


1901

Gilbert A, Lereboullet P. *Sem Med* 1901;



n= 1090



1947

2023

1973

Our data can enable your vision to improve the world's health

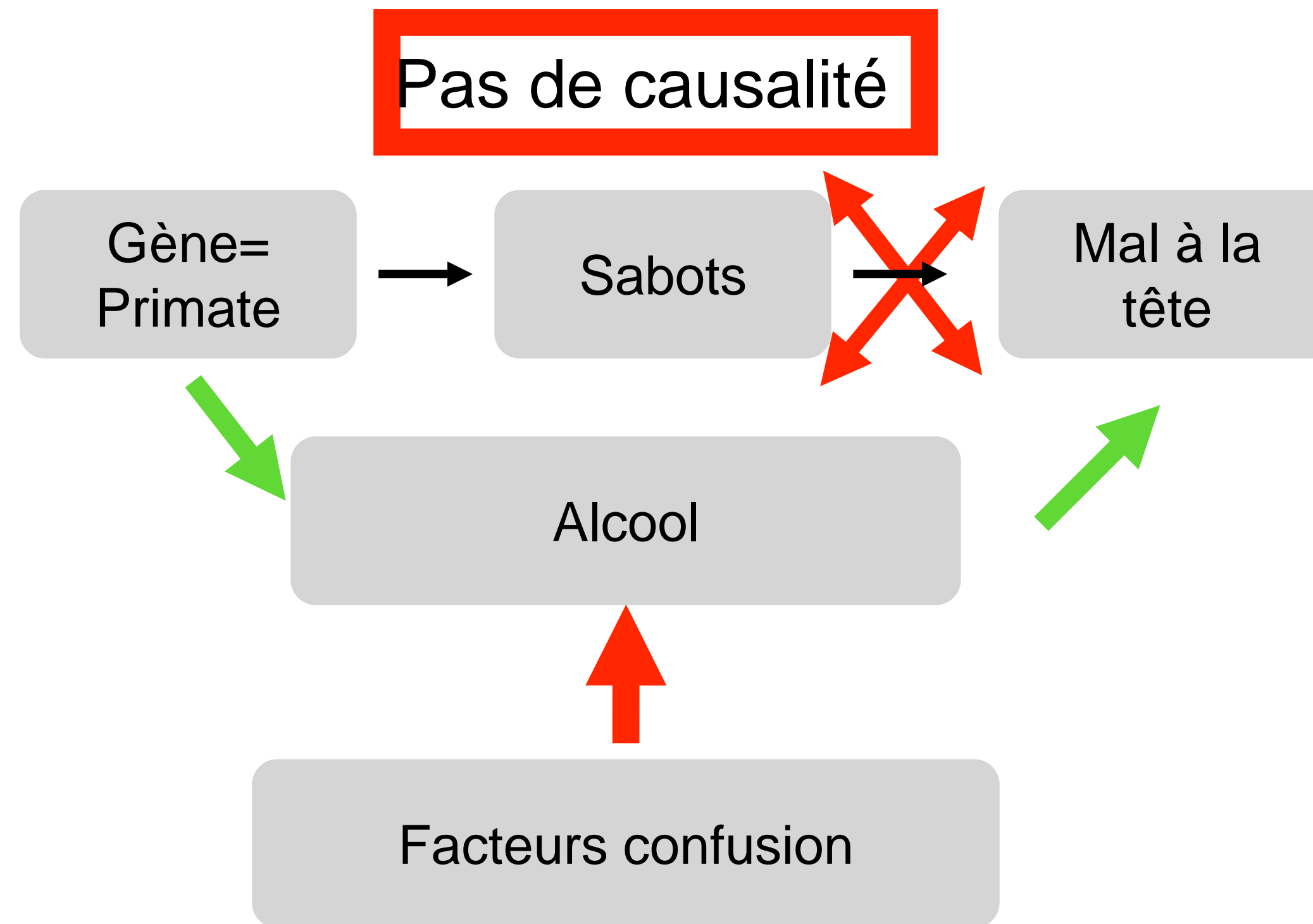
- OVER 30,000 GLOBAL REGISTRATIONS
- OVER 5,000 SCIENTIFIC PUBLISHED PAPERS
- UK 18%
- INTERNATIONAL 82%

biobank^{uk}

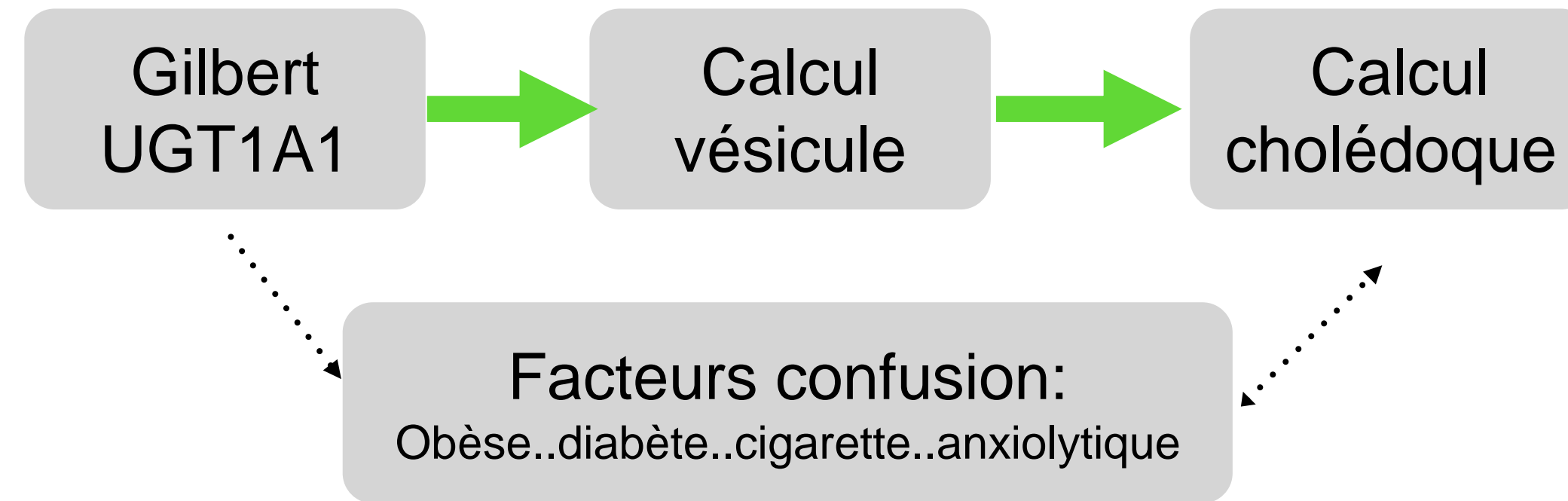
Enabling scientific discoveries that improve human health

Causalité et Randomisation Mendélienne

- « Qui se couche avec ses sabots se réveille avec mal à la tête ? ».... Bourvil
- « Qui se couche sans jamais enlever ses sabots ? » Un cheval



Se faire de la bile: bonne nouvelle ou pas ?



*Poynard Deckmyn et al,
Hepatology Com 2023*

Hamilton, BMJ Med 2023



1. Redefining reference limits according to sex, age, and UGT1A1 gene

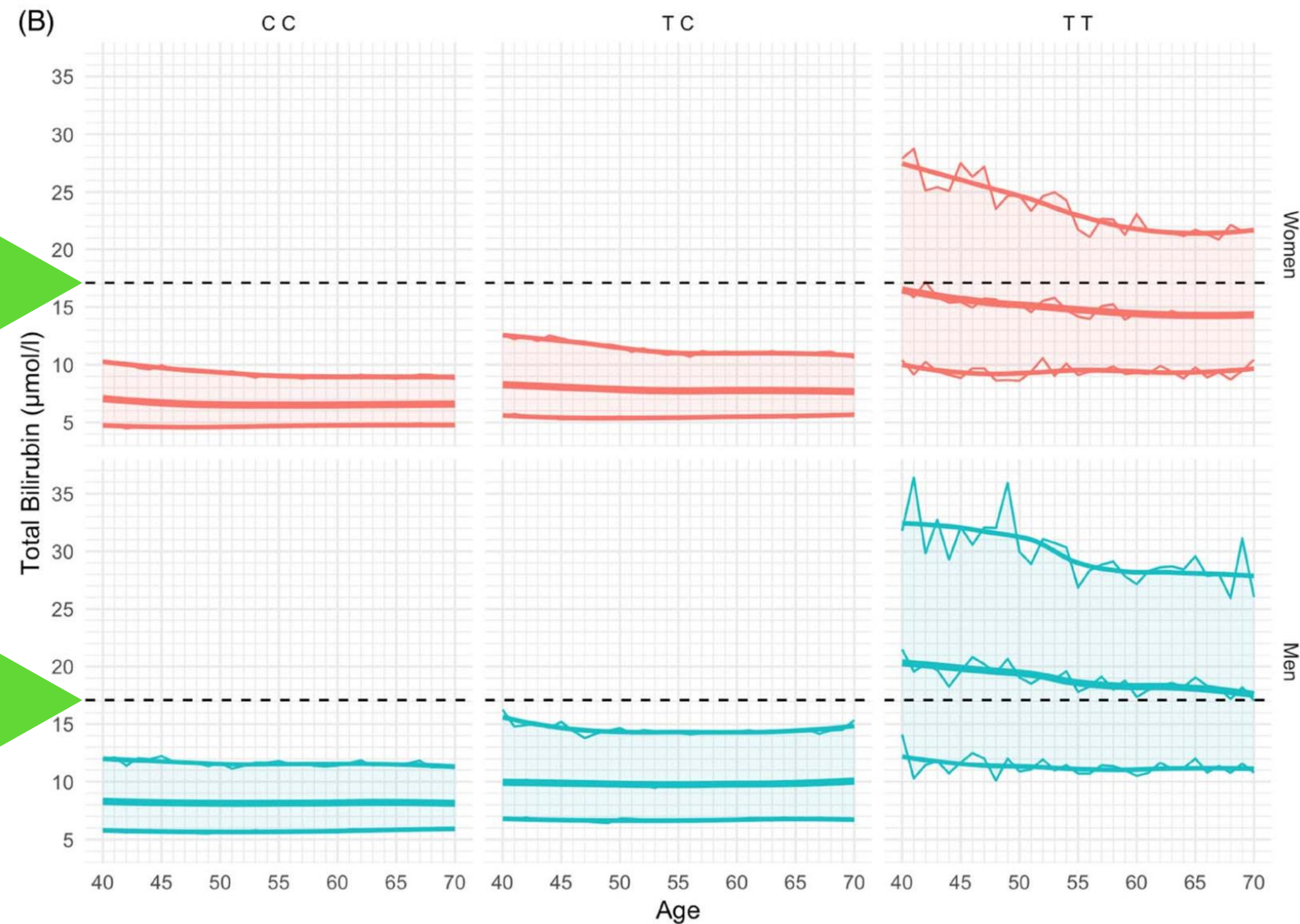


TABLE 3 Simplified reference interval for hypobilirubinemia, normobilirubinemia and hyperbilirubinemia ($\mu\text{mol/l}$ and mg/dl) adjusted by *rs887829*, sex and age

| Genotype | Age range | Female | | | | Male | | | |
|----------|-----------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | | Low 10th (Hypo) | | High 90th (Hyper) | | Low 10th (Hypo) | | High 90th (Hyper) | |
| | | $\mu\text{mol/l}$ | mg/dl | $\mu\text{mol/l}$ | mg/dl | $\mu\text{mol/l}$ | mg/dl | $\mu\text{mol/l}$ | mg/dl |
| CC | 40–44 | 4.6 | 0.27 | 10.0 | 0.58 | 5.8 | 0.34 | 11.9 | 0.70 |
| | 45–49 | 4.6 | 0.27 | 9.7 | 0.57 | 5.6 | 0.33 | 11.7 | 0.68 |
| | 50–54 | 4.6 | 0.27 | 9.2 | 0.54 | 5.7 | 0.33 | 11.5 | 0.67 |
| | 55–59 | 4.7 | 0.27 | 9.0 | 0.53 | 5.7 | 0.33 | 11.5 | 0.67 |
| | 60–64 | 4.8 | 0.28 | 9.0 | 0.53 | 5.8 | 0.34 | 11.6 | 0.68 |
| | 65–70 | 4.8 | 0.28 | 9.0 | 0.53 | 5.9 | 0.35 | 11.5 | 0.67 |
| TC | 40–44 | 5.5 | 0.32 | 12.4 | 0.73 | 6.7 | 0.39 | 15.0 | 0.88 |
| | 45–49 | 5.3 | 0.31 | 11.9 | 0.70 | 6.6 | 0.39 | 14.4 | 0.84 |
| | 50–54 | 5.4 | 0.32 | 11.2 | 0.65 | 6.7 | 0.39 | 14.4 | 0.84 |
| | 55–59 | 5.4 | 0.32 | 11.0 | 0.64 | 6.6 | 0.39 | 14.3 | 0.84 |
| | 60–64 | 5.5 | 0.32 | 11.0 | 0.64 | 6.8 | 0.40 | 14.4 | 0.84 |
| | 65–70 | 5.6 | 0.33 | 11.0 | 0.64 | 6.8 | 0.40 | 14.4 | 1.84 |
| TT | 40–44 | 9.4 | 0.55 | 26.2 | 1.53 | 11.1 | 0.65 | 31.6 | 1.85 |
| | 45–49 | 9.1 | 0.53 | 25.6 | 1.50 | 11.7 | 0.68 | 32.6 | 1.91 |
| | 50–54 | 9.5 | 0.56 | 24.4 | 1.43 | 11.2 | 0.65 | 30.2 | 1.77 |
| | 55–59 | 9.4 | 0.55 | 21.8 | 1.27 | 11.0 | 0.64 | 28.6 | 1.67 |
| | 60–64 | 9.3 | 0.54 | 21.8 | 1.27 | 11.0 | 0.64 | 28.5 | 1.67 |
| | 65–70 | 9.2 | 0.54 | 21.5 | 1.26 | 11.3 | 0.66 | 28.1 | 1.64 |

Notes: Low (10th centile) and high (90th centile) values for bilirubin in « apparently healthy liver » subset ($n = 138,125$), per sex, age group, and genotype. Subjects below low are defined as hypobilirubinemia, between low and high as normobilirubinemia, and above high as hyperbilirubinemia. The extensive version of this table is available as Supplemental Table S5.

Abbreviations: CC, absence of the allele; CT genotype, heterozygosity; TT genotype, allele homozygosity

Risk of underestimation of GS in women:

Among participants referred for genetic testing after incidental discovery of hyperbilirubinemia using the usual cutoff, a total of 1191—1150 males and only 41 females had the UGT1A1rs8175347,rs4148323 genotyping.

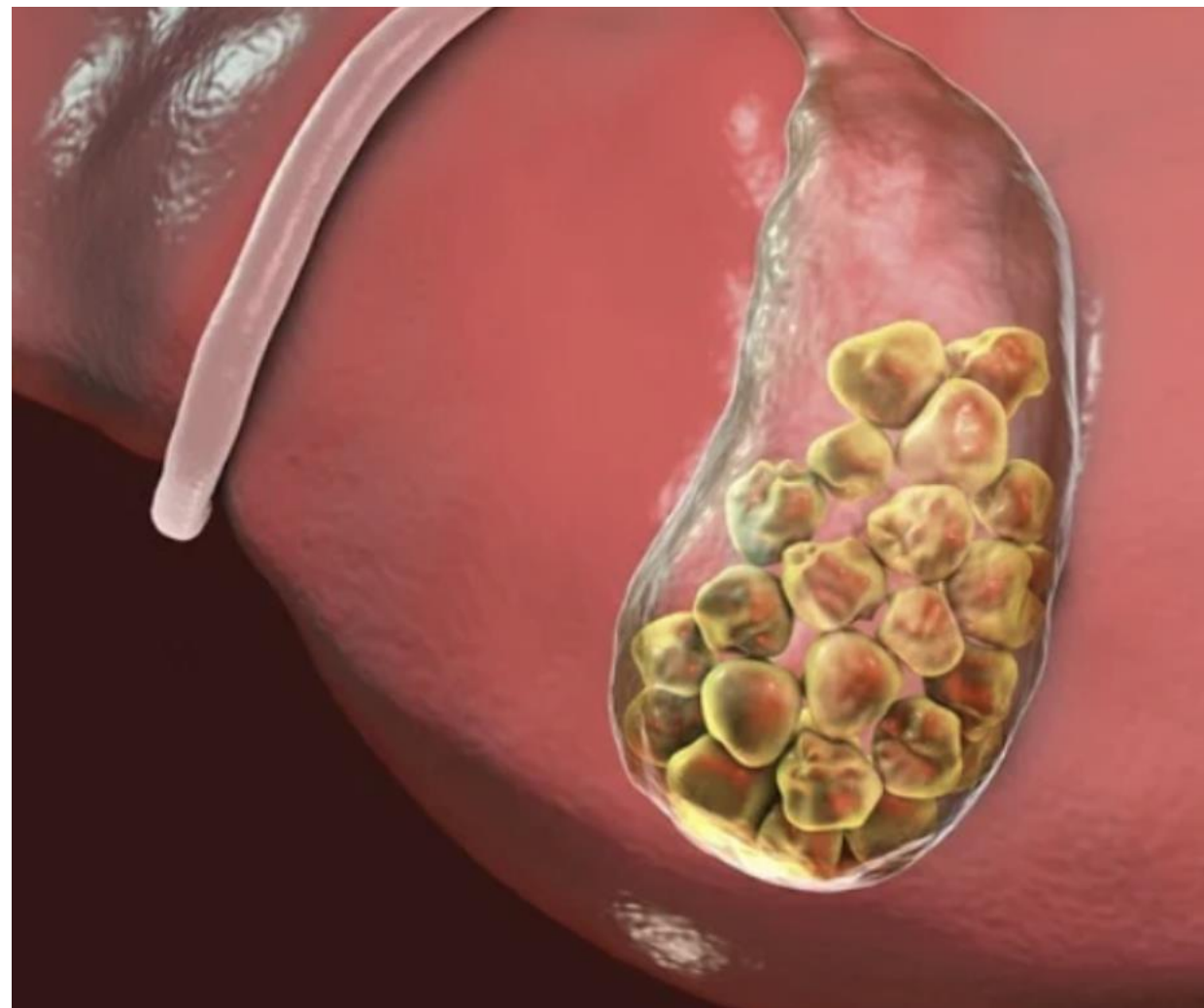
Another implication for women is the increased risk of toxicity associated with **chemotherapies**, such as **irinotecan**. The largest study on colorectal cancer ($n = 1362$) observed a higher confounder-adjusted risk of irinotecan-induced severe neutropenia and more severe diarrhea in women compared with men.

Gilbert
UGT1A1

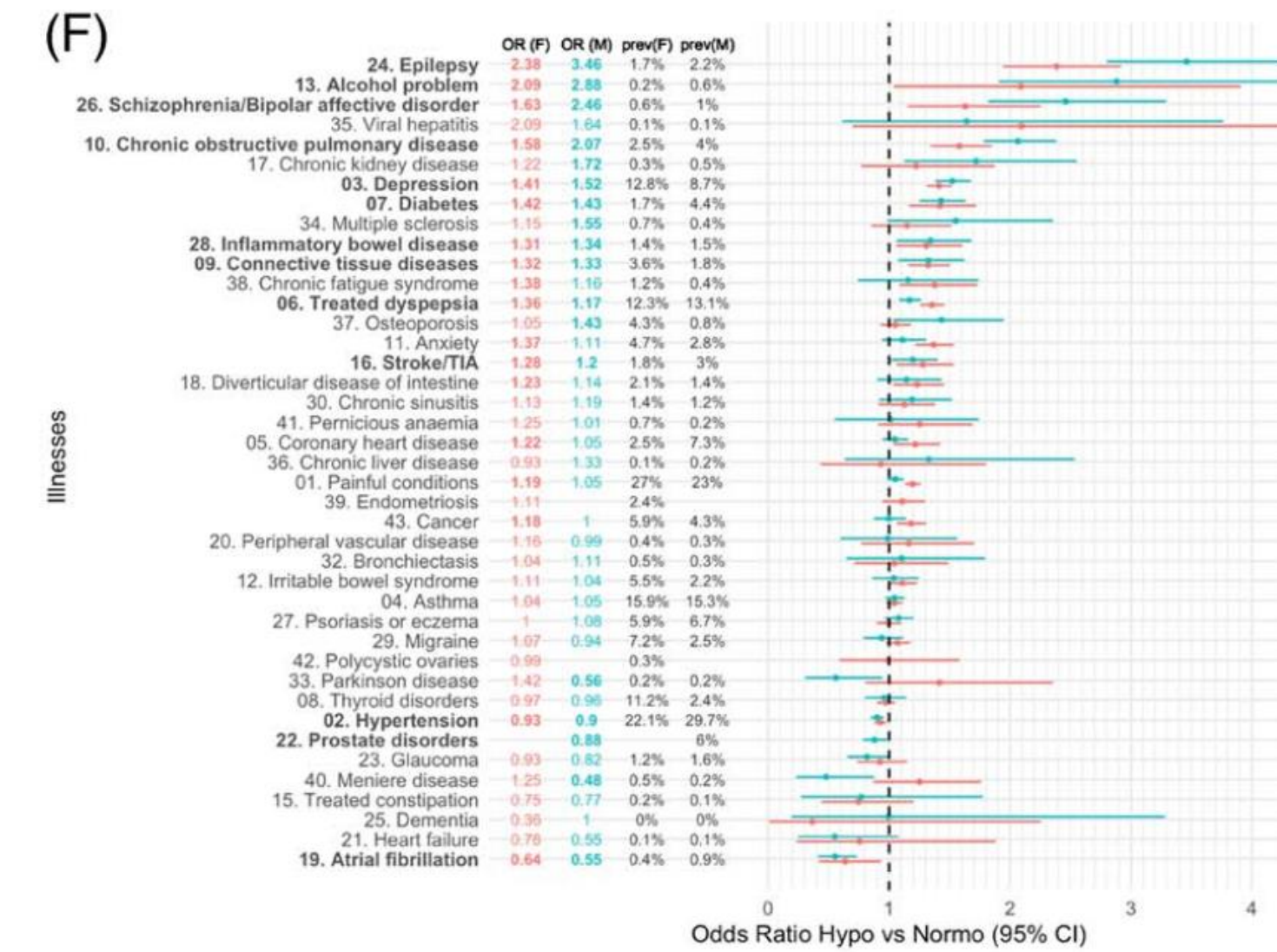
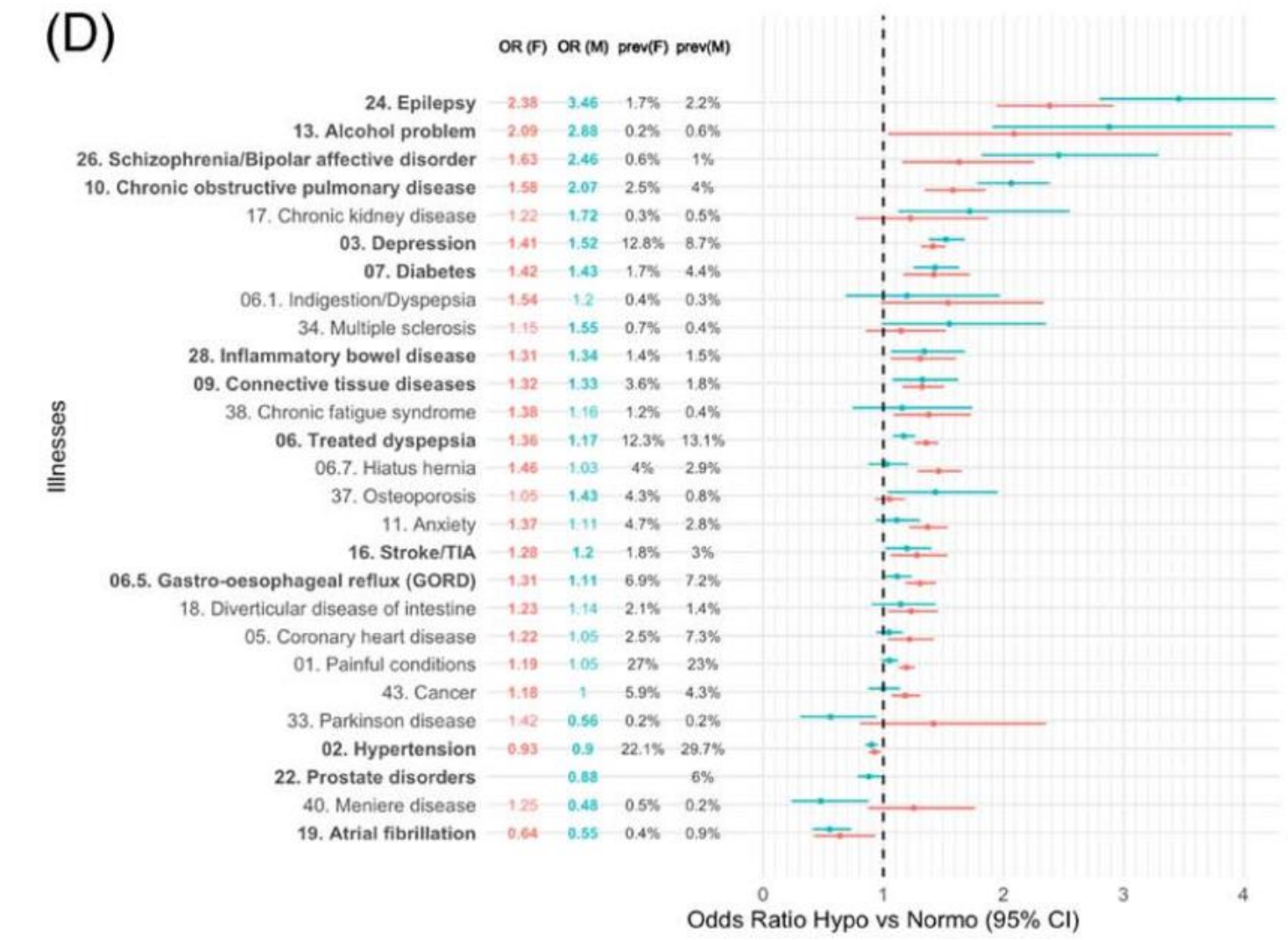
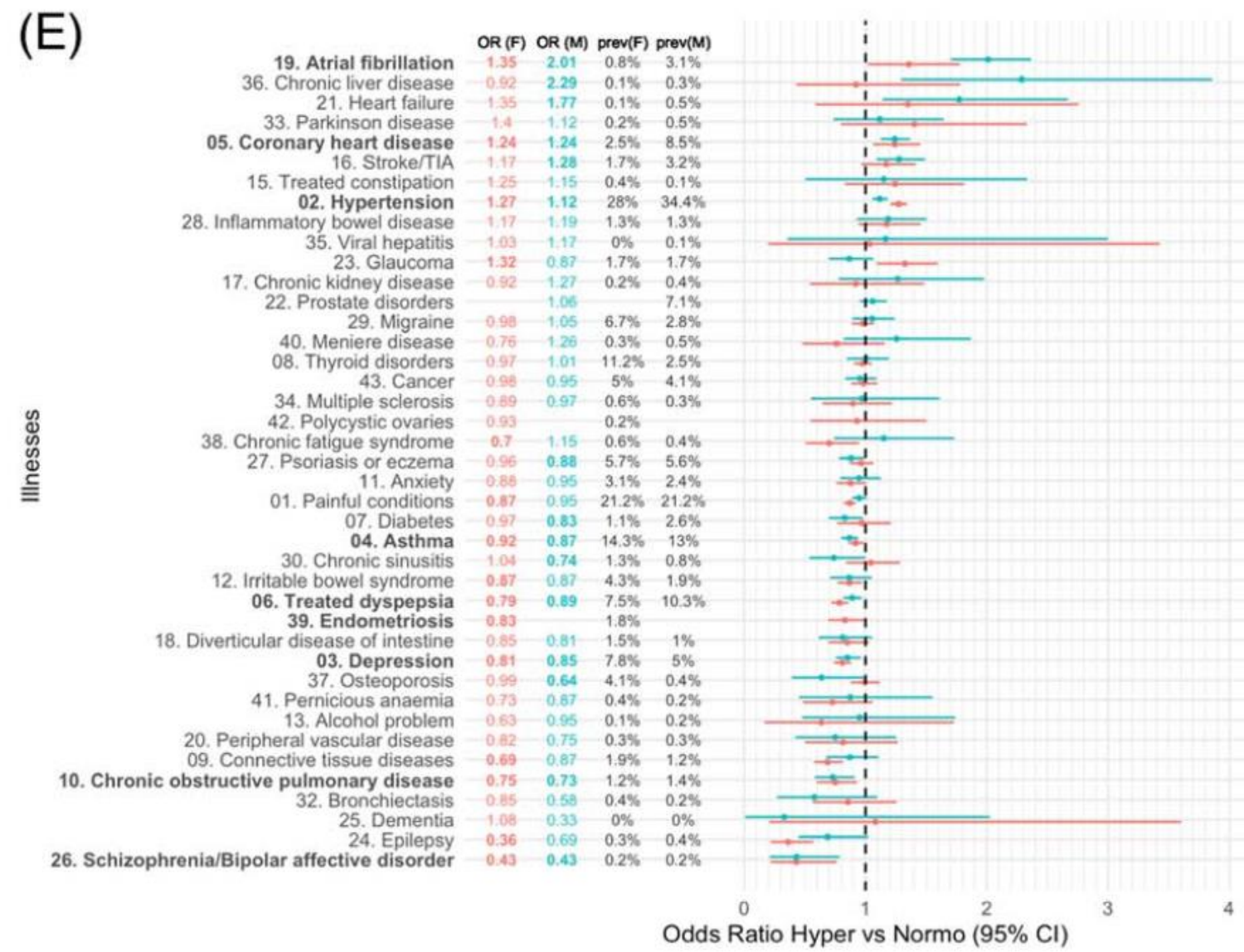
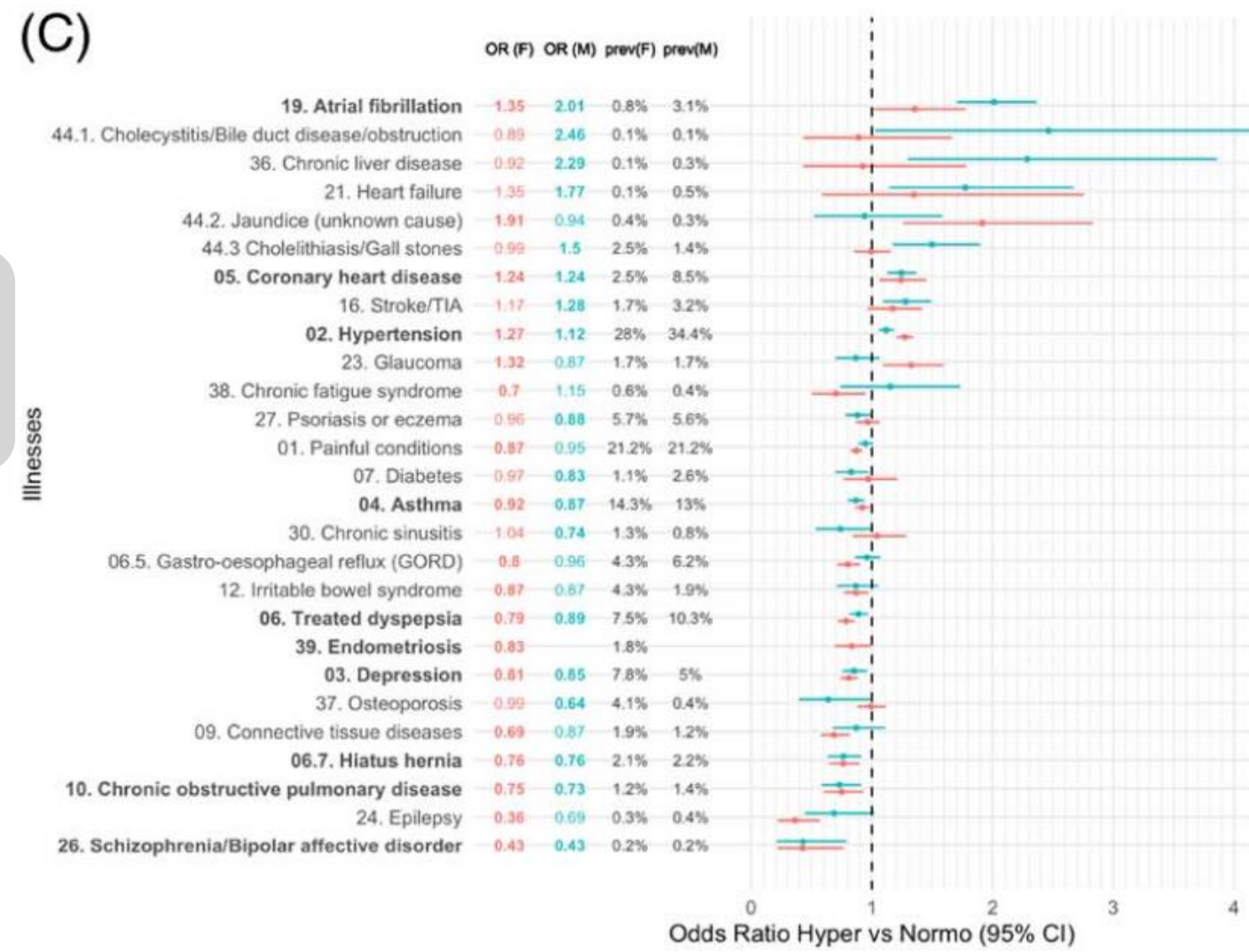
Calcul
vésicule

Calcul
cholédoque

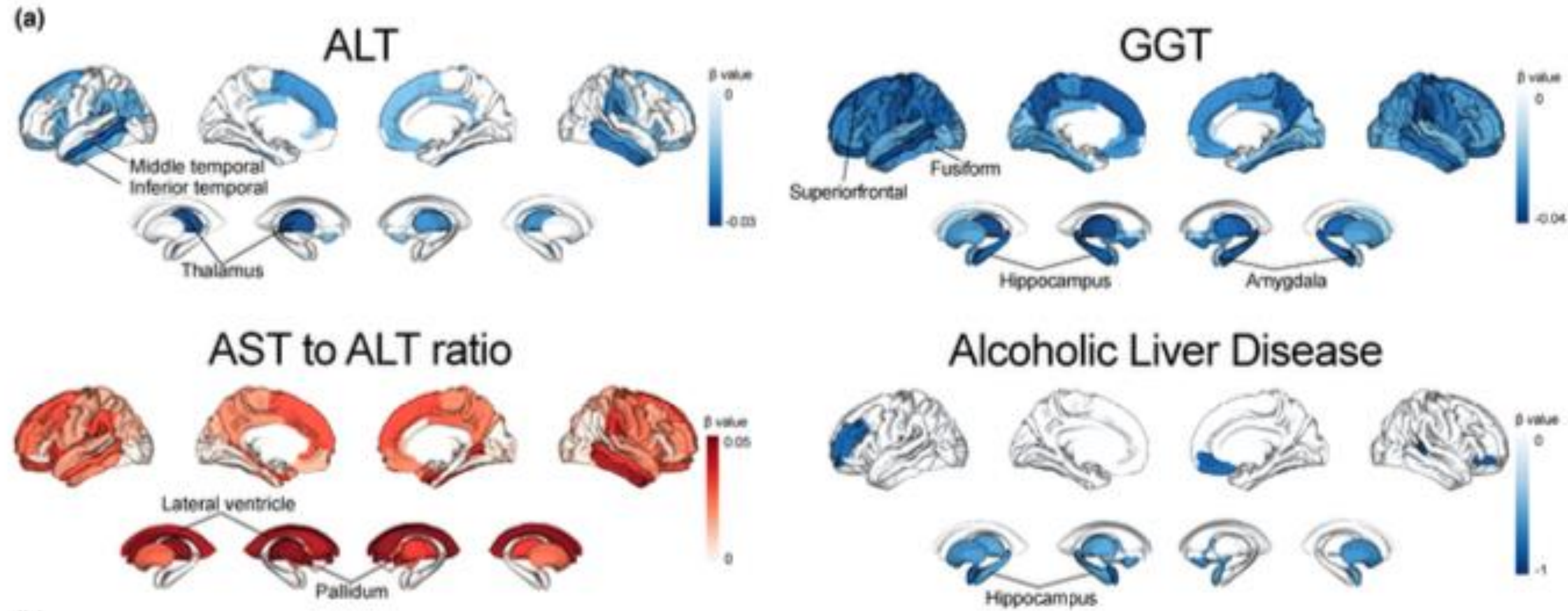
Facteurs confusion:
Obèse..diabète..cigarette..anxiolytique



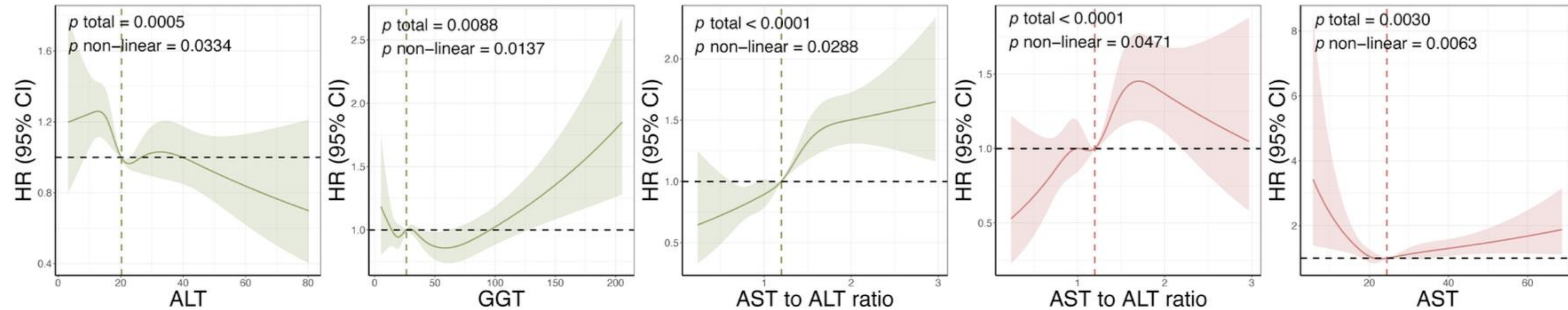
Chez le male, risque de lithiase biliaire
augmenté de 40%



Magnetic resonance imaging (MRI) and diffusion tensor imaging, comprising 68 cortical and 16 subcortical regions ($N = 43\ 076$).



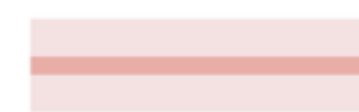
Liver function and liver diseases and risk of incident dementia



Alzheimer Dementia



AD



VD

Vascular Dementia

Méthodologiste, une profession de Foie Aujourd'hui et encore plus pour Demain

En construction...lente... monde Diagnostique en retard par rapport au monde Thérapeutique

Appliquer les méthodes modernes pour la validation des tests diagnostiques

Actuellement $< 5 / 1000$ études

1. Etudes en intention de diagnostiquer tenant compte des résultats absents ou non-interprétables

= prévient la surestimation des performances de l'imagerie (ex= phobie, obésité majeure)

2. Utiliser la méthode des AUROCs pondérées (Obuchowski) par le spectre des scores histologiques

= prévient le **biais de spectre** une AUROC entre F4 et F0 aura une AUROC= 90%, entre F4 et F3=60%

3. Ne pas oublier qu'une biopsie < 25 mm a 30% de faux positifs/négatifs (**incertitude**)

= ce n'est pas une référence parfaite et un test parfait ne pourra jamais être confirmé par une biopsie

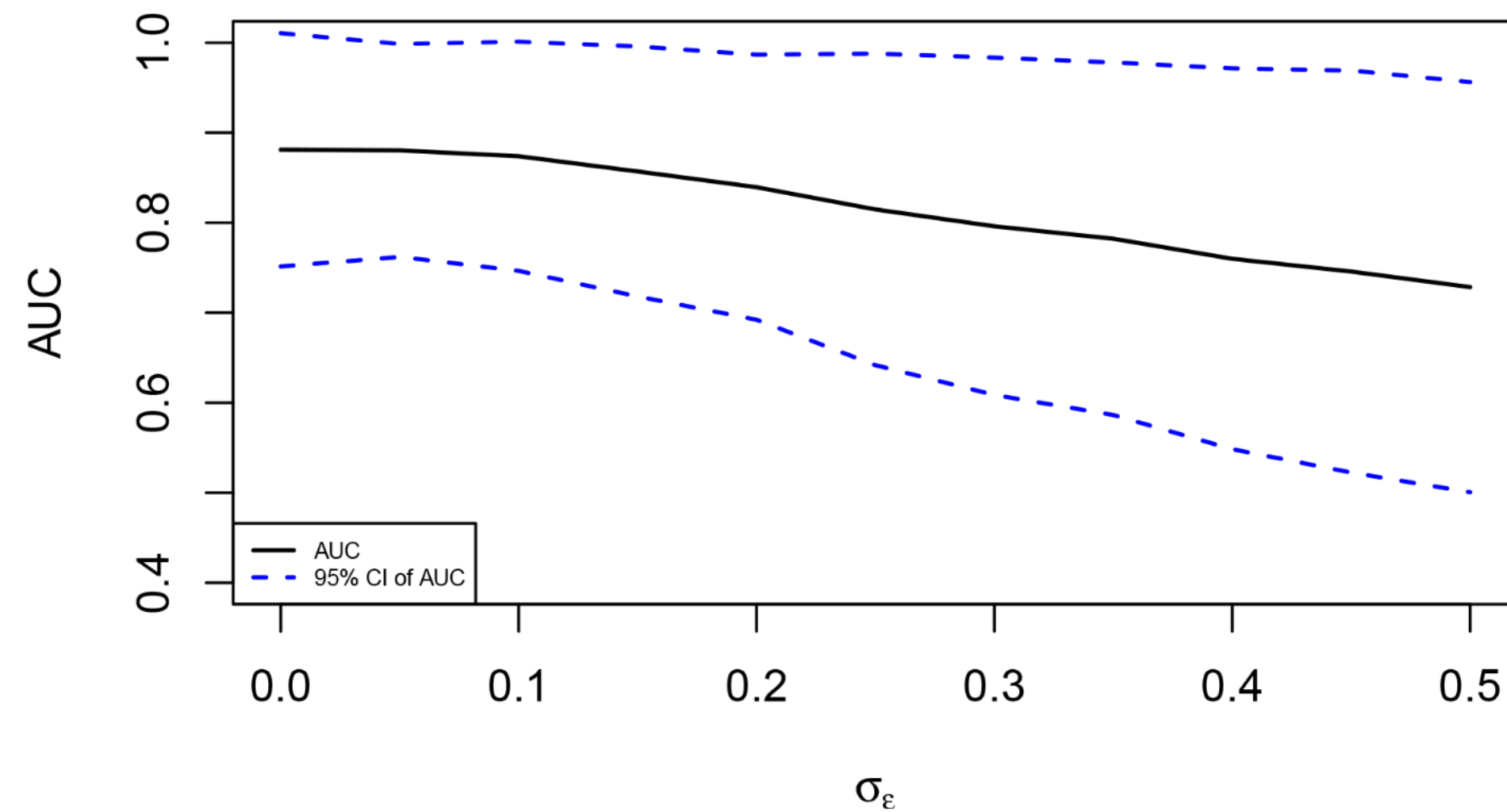
Statistical considerations for repeatability and reproducibility of quantitative imaging biomarkers

¹SHANGYUAN YE, PhD, ¹JEONG YOUN LIM, PhD and ²WEI HUANG, PhD

¹Biostatistics Shared Resource, Knight Cancer Institute, Oregon Health and Science University, Portland, OR, United States

²Advanced Imaging Research Center, Oregon Health and Science University, Portland, OR, United States

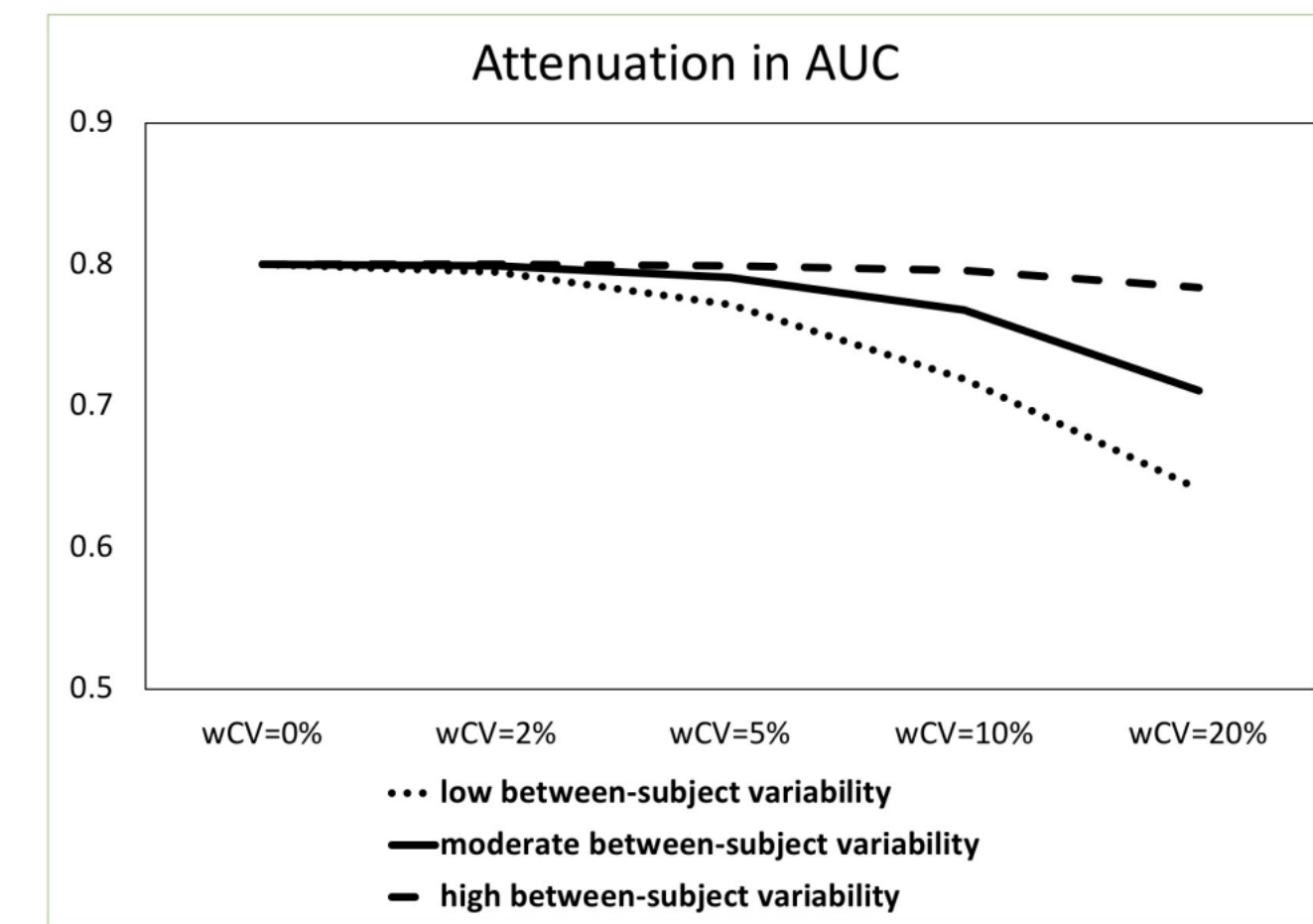
Figure 4. Average AUC (solid black curve) and the corresponding 95% confidence intervals (dashed blue curves) against different values of σ_{ϵ} . Results were obtained based on 1000 simulated data sets. AUC, area under the receiver operating characteristic curve.



COMMENTARY

Statistical Considerations for Planning Clinical Trials with Quantitative Imaging Biomarkers

Nancy A. Obuchowski, P. David Mozley, Dawn Matthews, Andrew Buckler, Jennifer Bullen, Edward Jackson

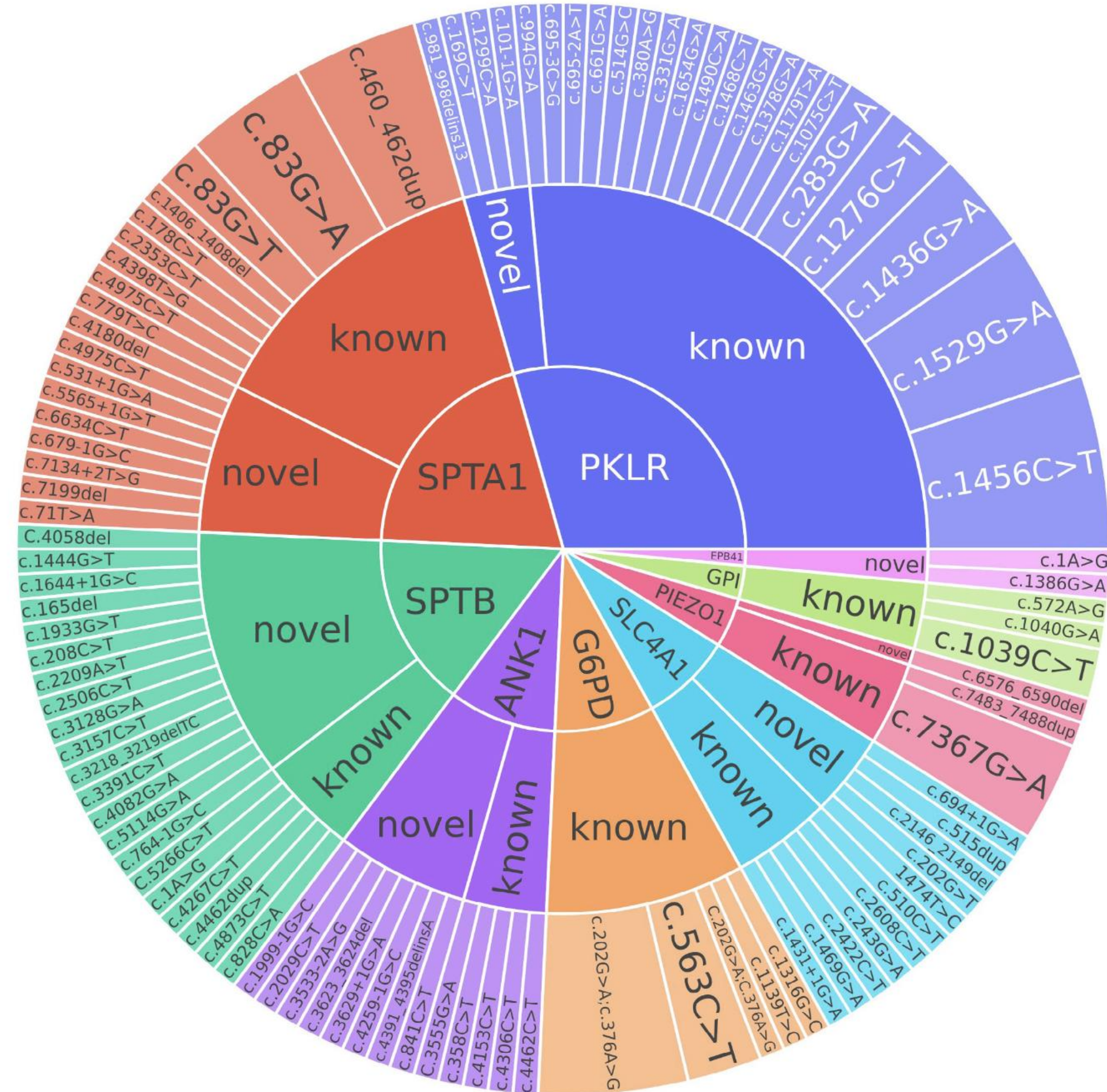


Supplementary Figure 2: Effect of imprecision on the magnitude of the area under the curve. The area under the curve (AUC) is shown for three parameterizations of the ROC curve with different magnitudes of between-subject variability ($\sigma_b^2=5.5, 11, \text{ and } 55$ for low-, moderate-, and high-between subject variability). There is little effect on the magnitude of the AUC until the $wCV>2\%$. The attenuation is greater when the between-subject variability is lower.

« Ce que je vous ai encore épargné »

Clinical interaction between Gilbert syndrome and hereditary haemolytic anaemia

Clinical utility of targeted next-generation sequencing panel in routine diagnosis of hereditary hemolytic anemia



45/456 (10%) patients were homozygous for the promoter poly-morphism in the UGT1A1 gene, A(TA)₇TAA (UGT1A1*28). 8/45 homozygous UGT1A1*28 cases were associated with additional pathogenic mutations causing hemolytic anemia, likely exacerbating hyperbilirubinemia.

FIGURE 2 Pie diagram showing all the mutations (novel as well as known).

Genetic and Epigenetic

In pairs discordant for current smoking, 13 differentially methylated Cytosine pre Guanines (CpGs) were found

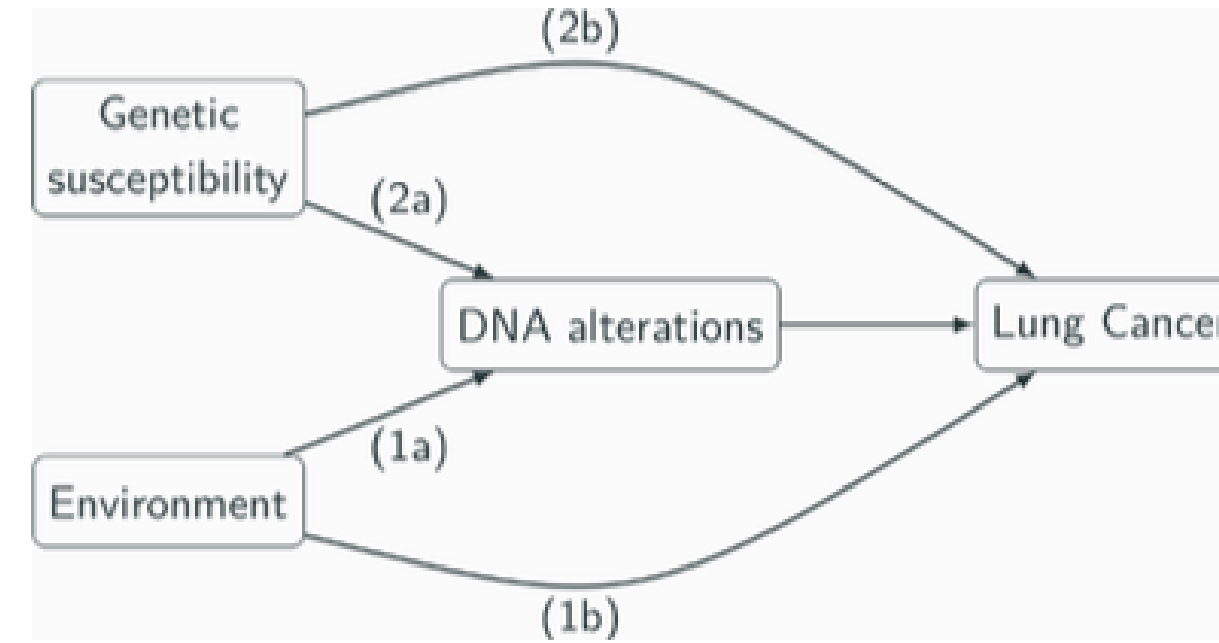


Figure 1 Causal pathways to lung cancer development. In this context, DNA alteration is influenced by 'environment', including cigarette smoke, (pathway 1a), and 'genetic susceptibility', including *UGT1A1*—uridine diphosphate-glucuronosyl-transferase—genotypes that are less susceptible to oxidants (and carcinogens) in cigarette smoke (pathway 2a), and their interaction. Pathways (1b) and (2b) refer to other possible effects of the environment and genetic susceptibility not through DNA alterations.

Friesling, Thorax 2020

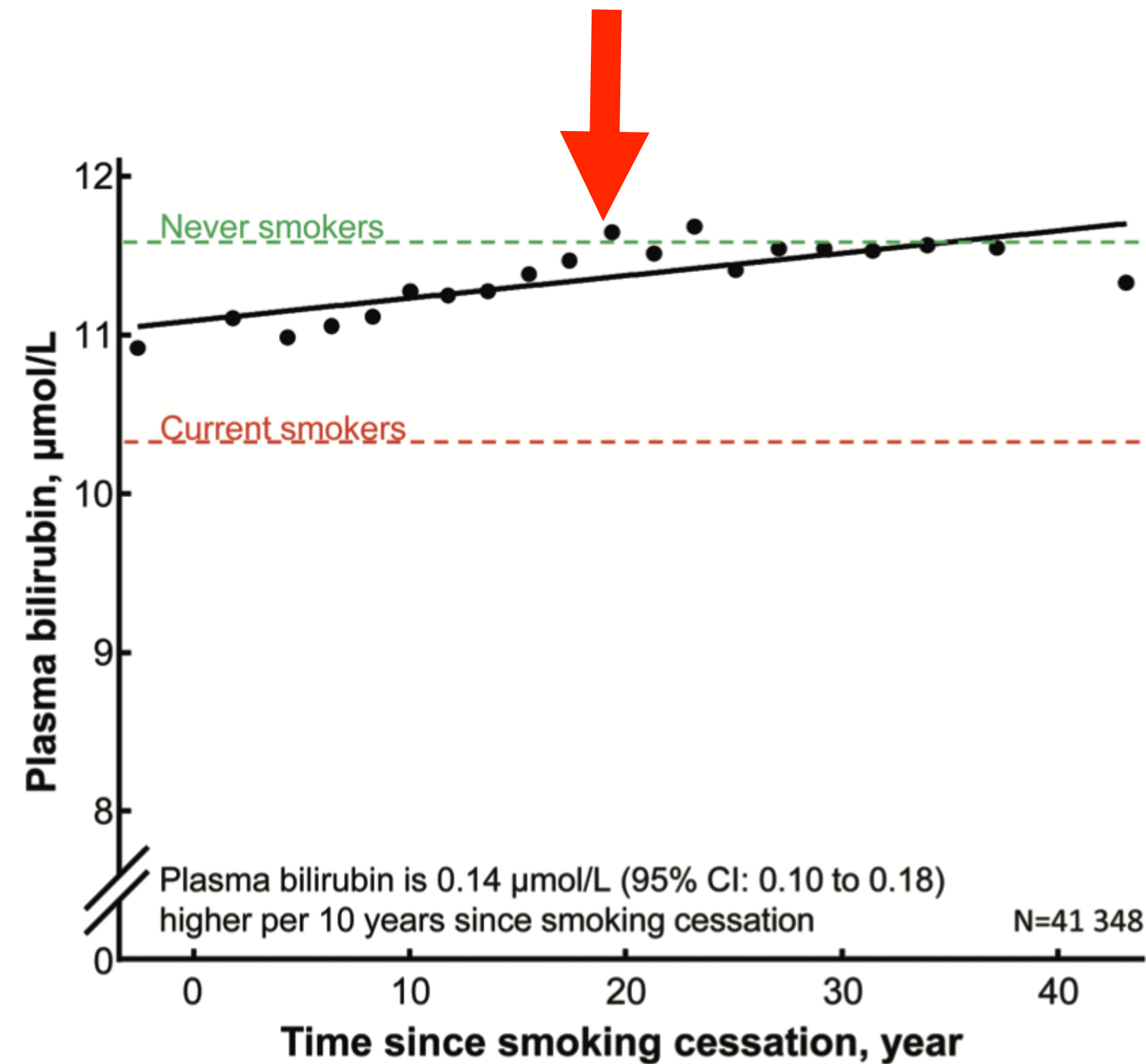


Figure 2. Observational association of time since smoking cessation with plasma bilirubin in former smokers. Age and sex adjusted models based on multiple linear regression models. Dots represent binned scatterplots and are the mean values for individuals grouped in 20 quantiles; each dot represents 2067 individuals. Due to adjustment for age and sex point estimates can be below 0. CI = confidence interval; N = number of individuals.

Kodal, Nicotine Tobacco Res 2020

eLife Research article

Epidemiology and Global Health | Genetics and Genomics

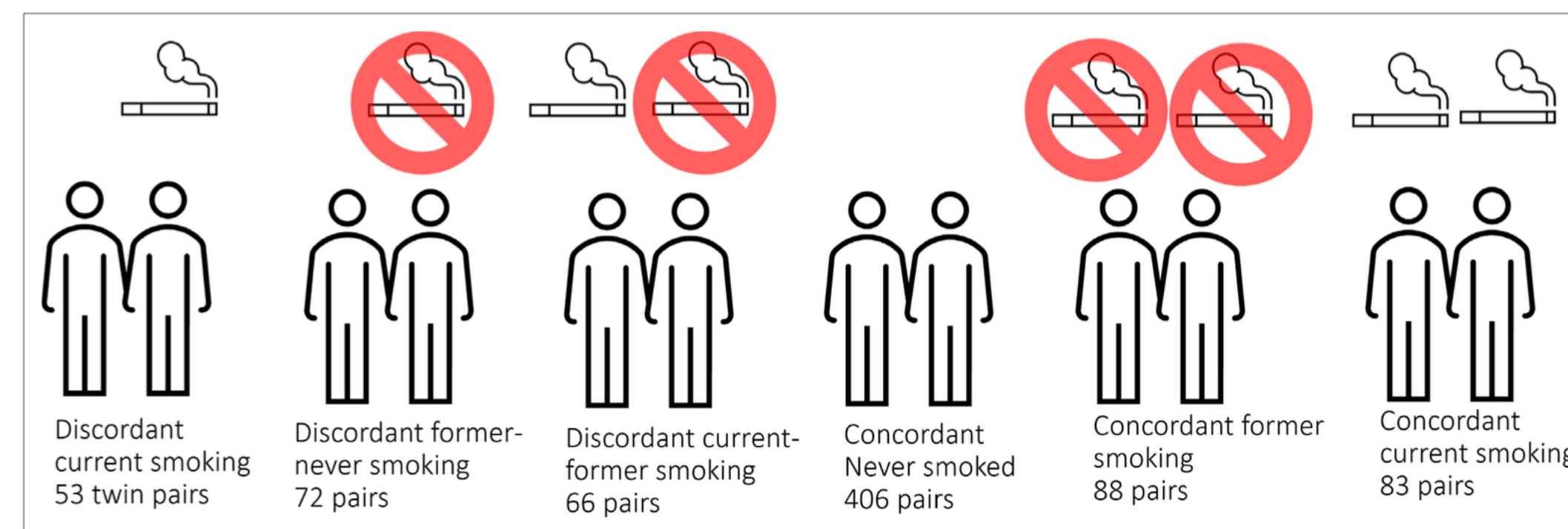


Figure 1. DNA methylation analysis in smoking discordant and smoking concordant monozygotic twin pairs. Blood DNA methylation profiles (Illumina 450k array) from six groups of monozygotic twin pairs were analysed.

Van Dongen, eLife 2023

Appliquer les méthodes modernes pour la validation des tests diagnostiques

Actuellement < 5 / 1000 études

One by One not patented

Fibrosis only: PGA score 1991

Fibrose only: AP score (age-plaquette) non-A non-B Hepatitis JVH 2003

500 utilisateurs

One by One patented (BioPredictive-APHP-Sorbonne Université)

Fibrotest/ Fibrosure 2001/ 2004

ActiTest 2005

SteatoTest 2005

5 000 000 utilisateurs

All in One patented

All in One FibroMax 2005

All in One FibroSure-Plus

All in One NashFibroTest-T2D

Marketing = Non
Publications = Oui

All in Progress

QuidNash RHU 2016

LiverTrack RHU 2023

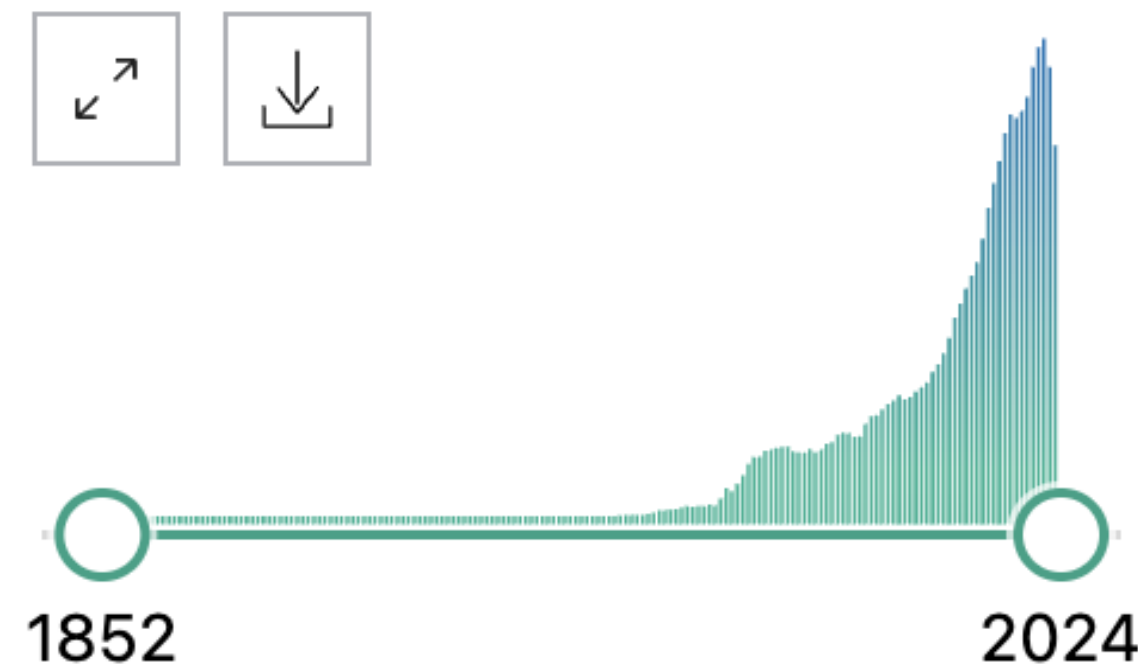
ANR FibrosOr 2023

Poynard 1982, Poynard 2007, Lambert 2008, Schuetz 2012, Obuchowski 2018, McHugh 2019, Poynard 2023

1973- 2023

50 ans de recherche clinique en hépatologie

| Hépatite | Biomarqueurs diagnostiques / Pronostiques Virologie, anticorps, stéatose, activité, fibrose (SAF) | Traitement |
|---------------------------|--|--|
| Alcool | | |
| Auto immune/ médicament | | |
| A | | |
| B | | Progrès majeur diagnostiques: Brunt CRN-Score, Bedossa SAF-Score, Incertitude: Ratziu Gastro 2005 |
| C | | Thérapeutique: Chirurgie bariatrique: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide, Newsome NEJM 2020, |
| Delta | n= 421,411 | |
| E | 60% | |
| Gilbert | | |
| MASLD/ MASH/ T2D /Obésité | | |

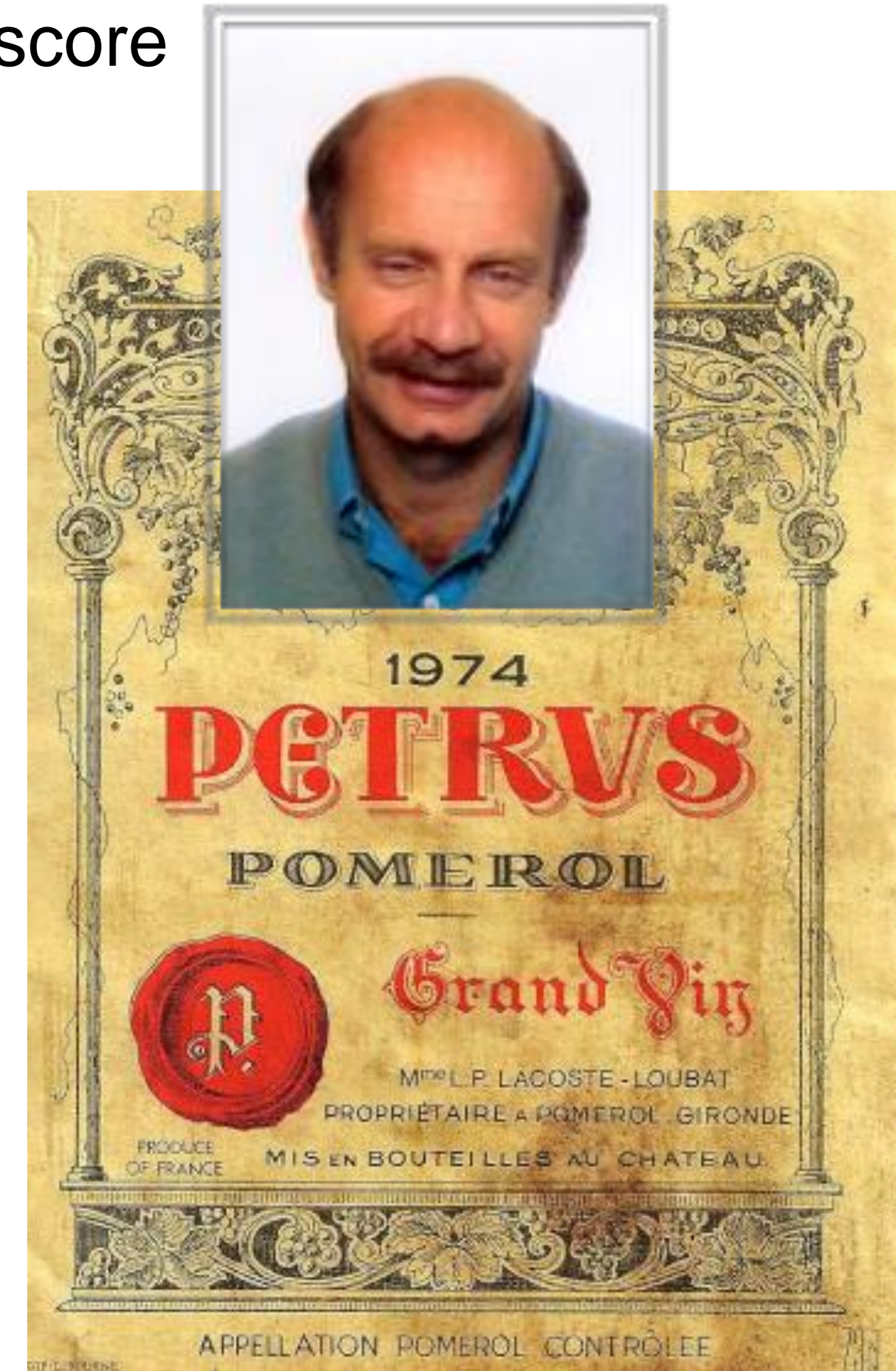


Bedossa-Poynard
59 publications 1987-2023

*Que tous les hommes soient frères,
C'est le rêve de ceux qui n'ont pas de frères*

Romulus

METAVIR score
SAF score



An Algorithm for the Grading of Activity in Chronic Hepatitis C

Vous avez aimé Lucy in the Sky with Diamonds (LSD)

Mais allez-vous aimer SLD ?

Nomenclature mondiale: Steatotic Liver Disease

AFFEF, EASL, AASLD, APASL...2023

Mais n'oubliez pas les visionnaires ?

Docteur Frémond...Vichy 1891

Diabetes, Steatosis Cirrhosis: from 1891 to 2023

308

INDIAN MEDICAL GAZETTE.

[Aug. 1896.

— 51 —

DIABÈTE

ESSAI DE

THÉRAPEUTIQUE PHYSIOLOGIQUE

PAR

Le docteur V. FRÉMONT

MÉDECIN DE L'HOPITAL THERMAL A VICHY

Ancien préparateur et lauréat de la Faculté de médecine de Paris,
Ancien interne-lauréat des hôpitaux de Paris,
Médaille de bronze des eaux minérales décernée par l'Académie,
Médaille de bronze de l'Assistance publique de Paris,
Membre de la Société anatomique, etc.

PARIS

G. MASSON, ÉDITEUR

Libraire de l'Académie de médecine
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1891

PATHOLOGY AND BACTERIOLOGY.

1. THE LIVER IN DIABETES. — Triboulet (quoted in the *Medical Chronicle*, June 1896, p. 184) opposes the statement that the liver is normal in true diabetes. The following pathological changes have been recorded:—Hypertrophy owing to hyperæmia, to interstitial hepatitis, or to proliferation of the hepatic cells, fatty degeneration, and atrophy. The more recent researches of Hanot have revealed the existence of a porto-biliary cirrhosis, with endophlebitis, in which it is possible that sugar in excess plays the same rôle as alcohol in the perilobular venous cirrhosis. Glenard has found hepatic changes in 60 per cent. of diabetic patients; hypertrophy in 35 per cent. of the cases.

Triboulet states that in a large number of cases there is a history of alcoholism in diabetes, and an absence of other exciting causes, and he believes that there exists an alcoholic diabetes, which is a true diabetes and not a symptomatic glycosuria, and that the disease tends finally to hepatic cirrhosis. There is an intermediate period in which the patients, although alcoholic, present the symptoms of diabetes.

La caractéristique du diabète est la fabrication exagérée du sucre¹.

Le foie est souvent altéré. Tantôt petit, plus souvent gros, congestionné, parfois cirrhosé. La cirrhose peut être pigmentaire (Hanot, Chauffard, Letulle, Brault et Galliard, Schachmann).

New ? 2023 Nomenclature

Fatty degeneration = **Steatotic Liver Disease = SLD**

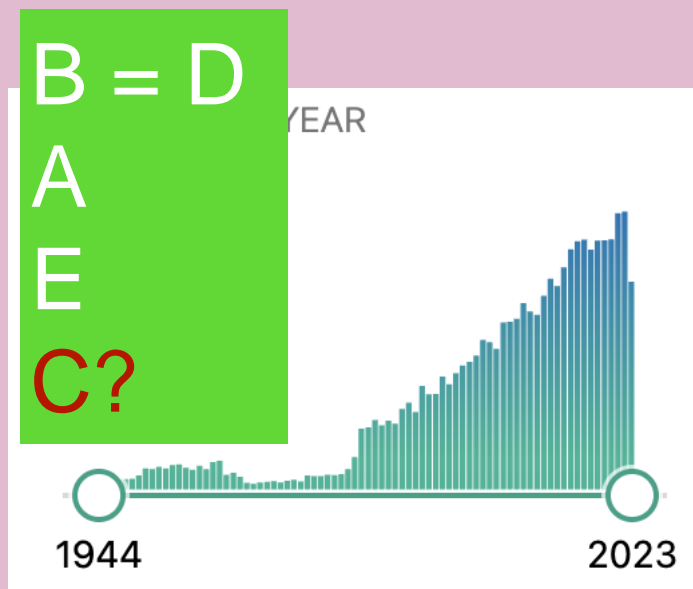
With diabetes = **SLD+ cardiometabolic risk factors = Metabolic dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease = MASLD**

Interstitial hepatitis = **Metabolic dysfunction–Associated SteatoHepatitis =MASH**

Alcoholic diabetes = **Alcohol associated Liver Disease**
Those with “MASLD” who consume moderate amounts of alcohol: 20-50 g/day for women/ and 30-60 g/day for men = Met-ALD
>50/60 = ALD even if no cardiometabolic factor

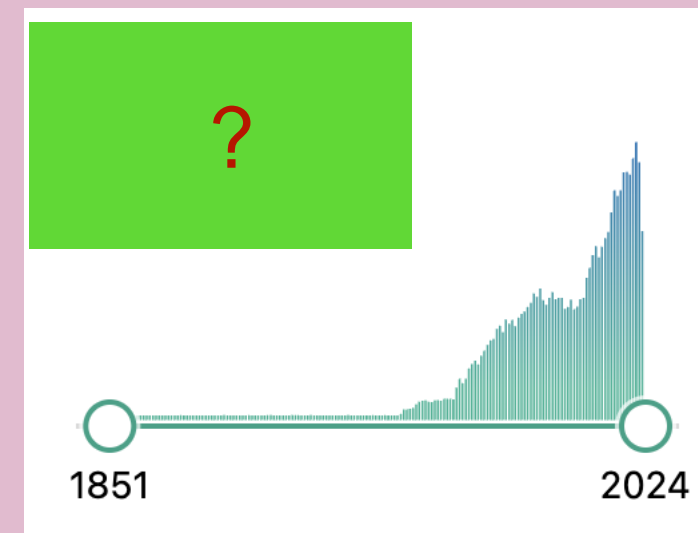
Pour demain: Vaccin VHC, Traitement Dépendance et Cancer

Vaccins du foie

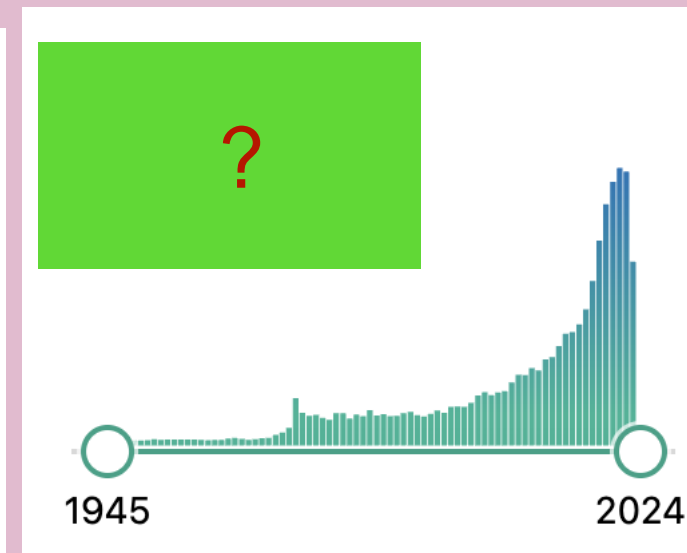


Dépendance

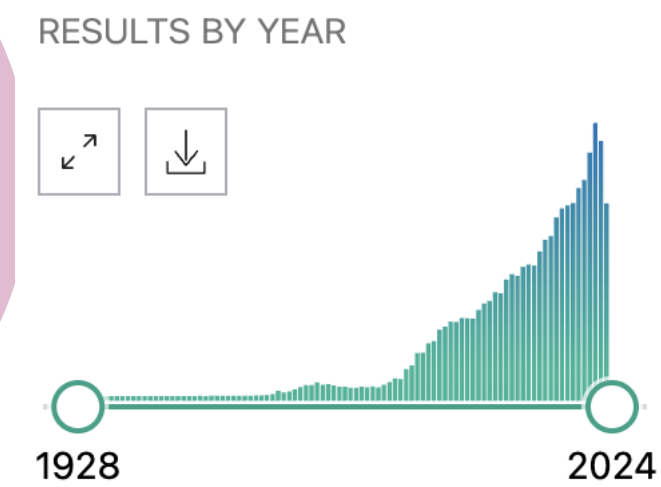
Alcohol



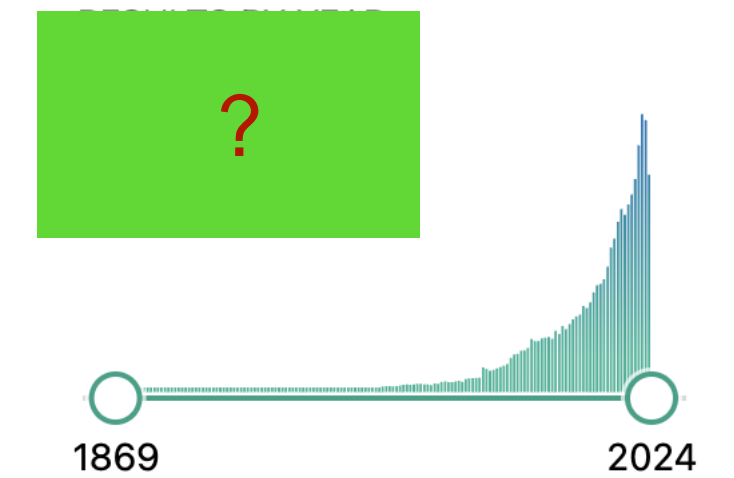
Opioid



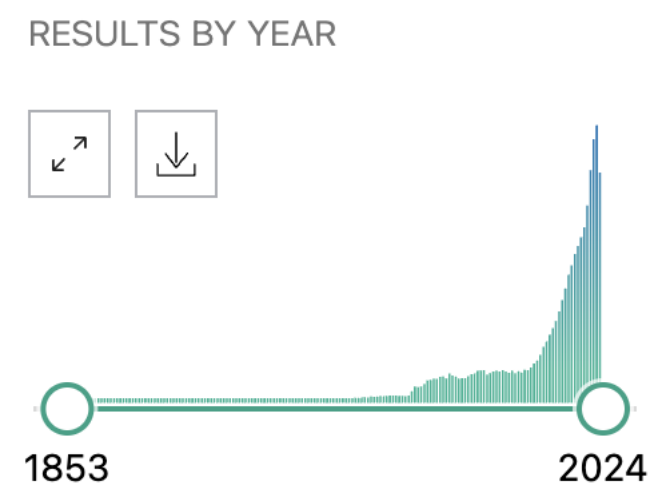
Transplantation foie



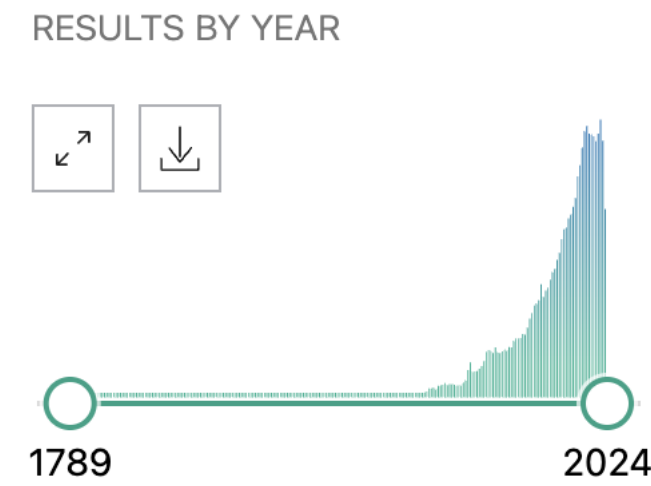
Cancer primitif foie



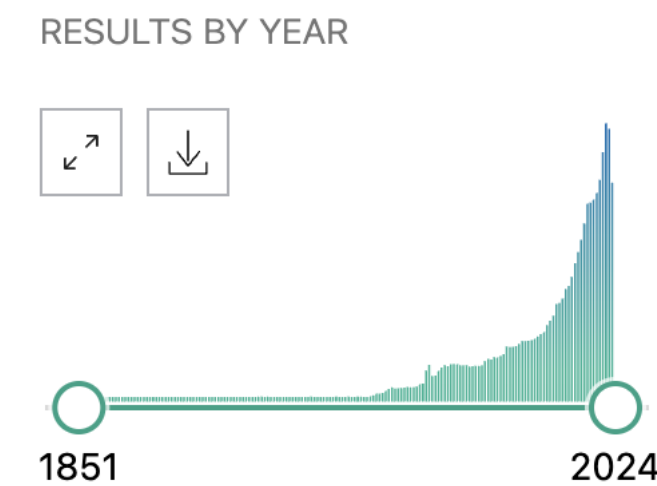
Stéatose du foie



Inflammation du foie



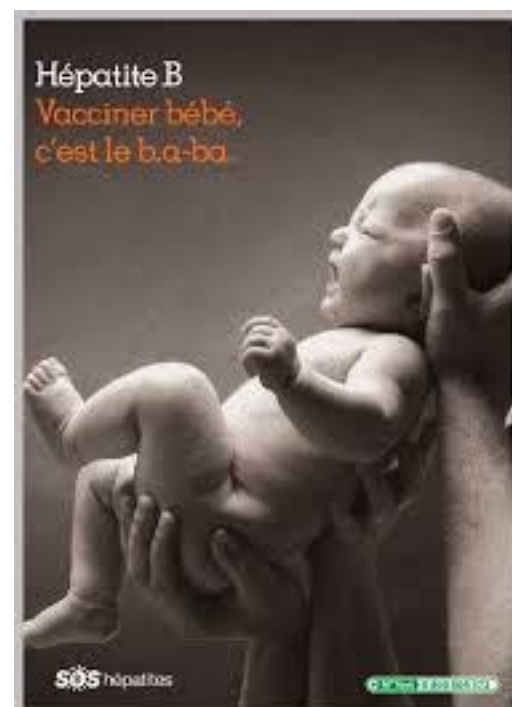
Fibrose du foie



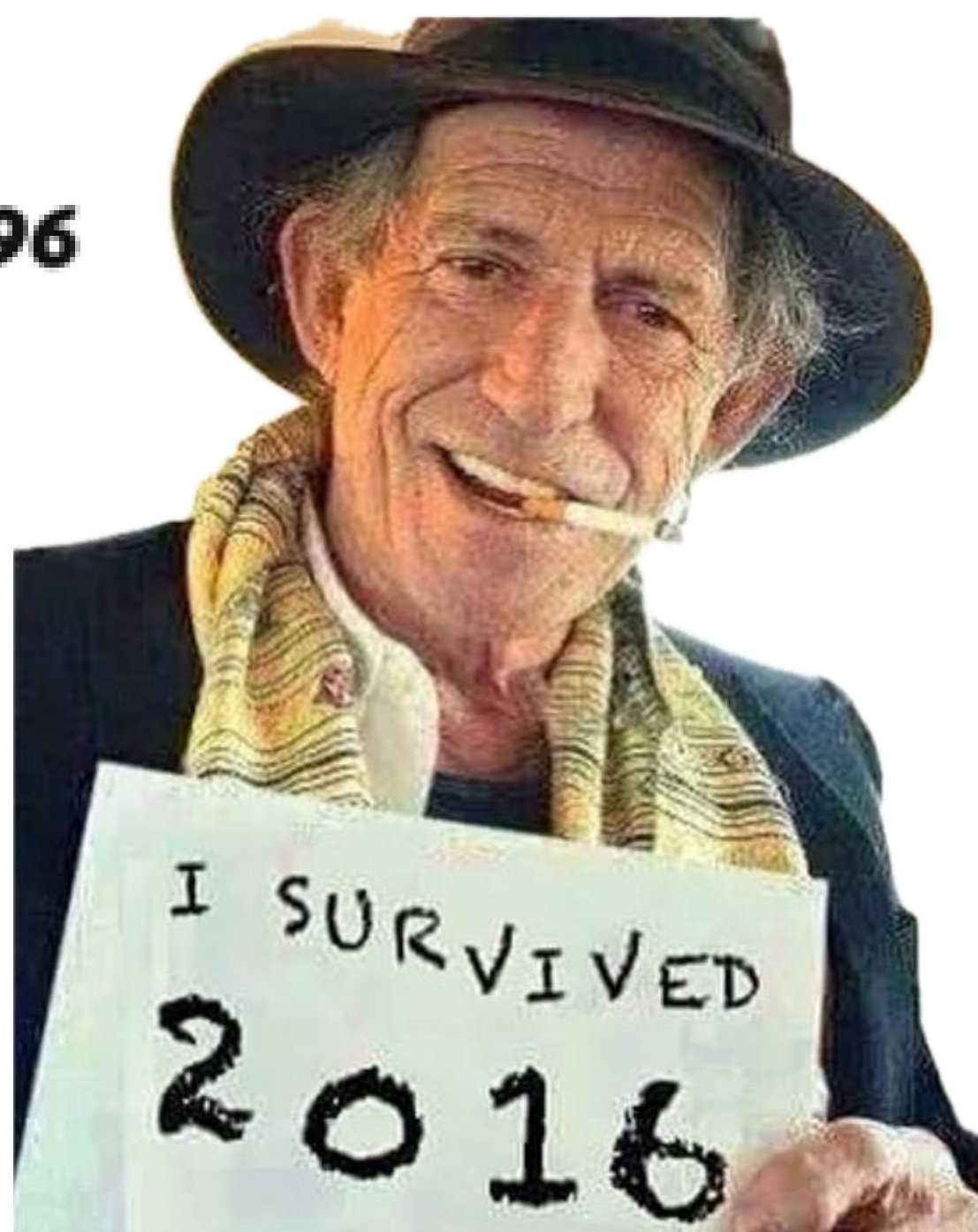
Nom: hépatites

Prénom: SOS

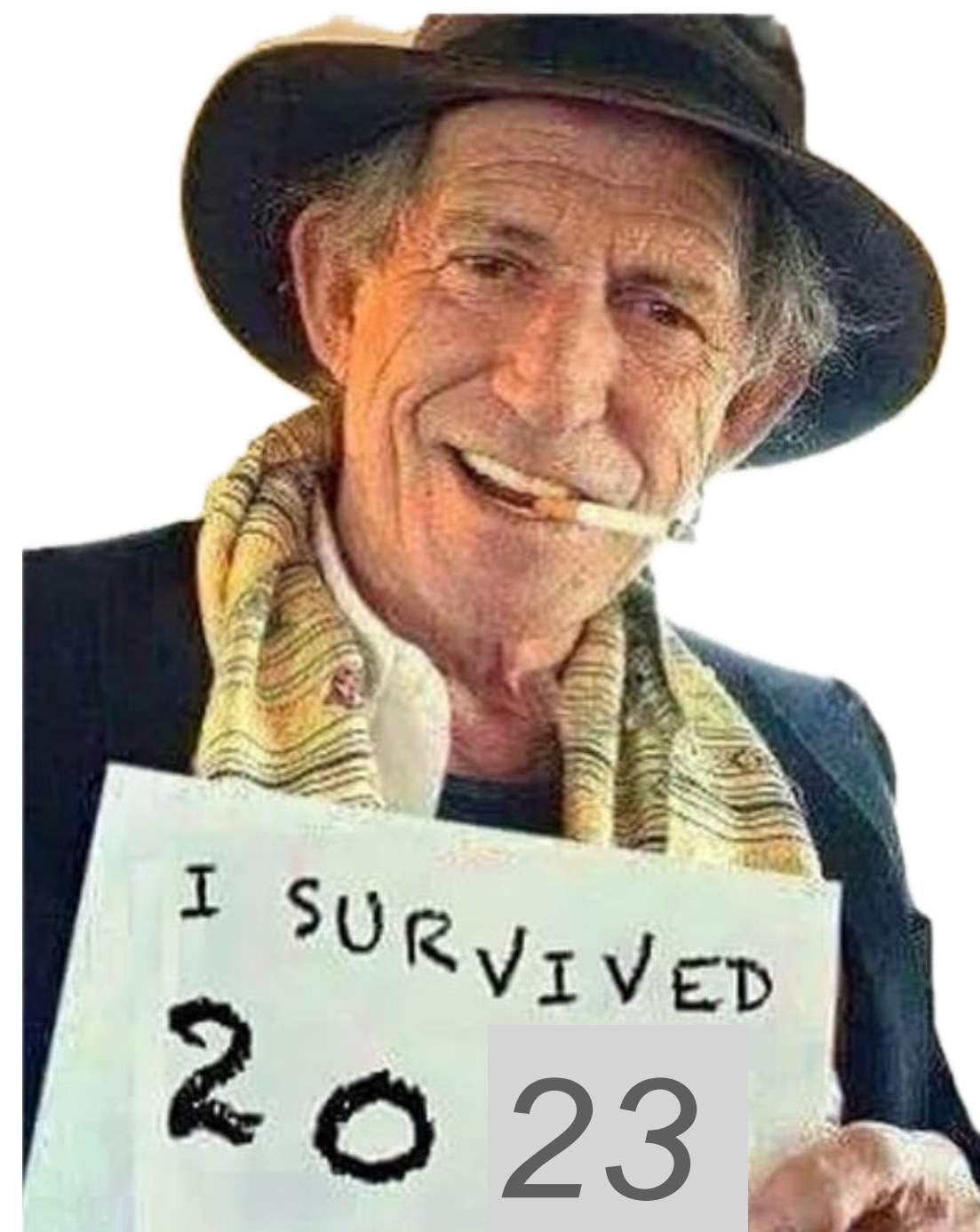
Date de naissance: 10-11-1996



20 ans



27 ans



34 ans ??

