

ABOCIRRALVIR

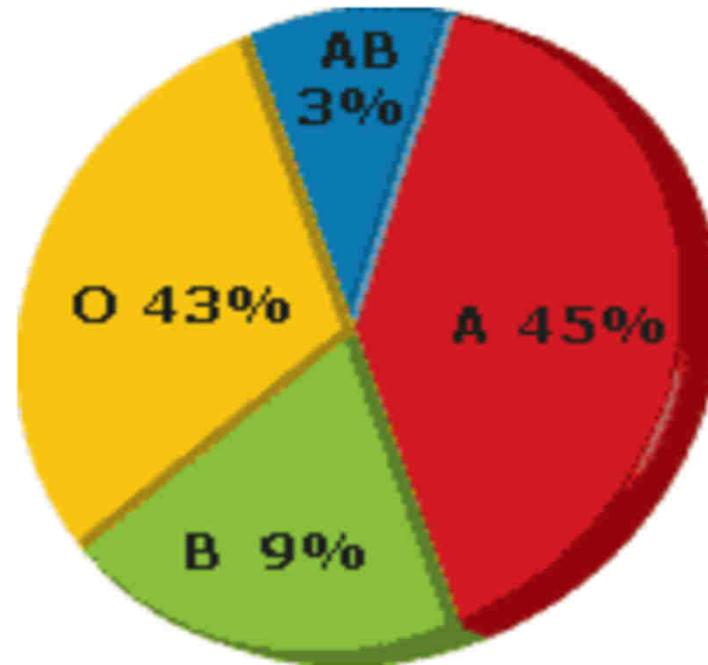
Influence du groupe sanguin ABO
sur le risque de complications
en cas de cirrhose alcoolique ou virale C

Etude nichée sur les cohortes nationales CIRRAL et
CIRVIR de patients atteints de cirrhose alcoolique et
virale compensée - Child Pugh A- prospectivement suivis

Isabelle Ollivier, Nathalie Ganne, Pierre Nahon, Thông Dao

Groupe Non O facteur de thrombose veineuse profonde

Répartition des groupes sanguins ABO en population générale française



Groupe Non O facteur de thrombose veineuse profonde

Table 1 Characteristics of the main studies on the association between ABO blood group and other thrombotic risk factors

First author (year) ^{ref.}	Study design	Cases/controls	Non-O vs. O blood group-associated thrombotic risk
Morelli (2005) ⁴⁸	Case-control	471 with VTE/471 without VTE	OR, 1.7 (95% CI, 1.3–2.3) FVL carriers: OR, 23.2 (95% CI, 9.1–59.3) ^a
Ohira (2007) ⁴⁹	Case-control	492 with VTE/1,008 without VTE	aOR, 1.31 (95% CI, 1.01–1.68) FVL carriers: aOR, 6.77 (95% CI, 3.65–12.6)
Miñano (2008) ⁵⁰	Case-control	807 FVL/PT 20210A carriers: 609 with VTE/198 without VTE	FVL carriers: OR, 1.76 (95% CI, 1.06–2.91) PT 20210A carriers: OR, 2.17 (95% CI, 1.33–3.53)
El-Galaly (2012) ⁵¹	Case-control	578 with VTE/1,733 without VTE	aHR, 1.84 (95% CI, 1.50–2.27) FVL carriers: aHR, 5.12 (95% CI, 3.05–8.59)
Spiezia (2013) ²⁰	Case-control	712 with DVT/712 without DVT	OR, 2.21 (95% CI, 1.78–2.75) FVL carriers: OR, 3.67 (95% CI, 2.45–5.48)
Sode (2013) ⁵²	Prospective	66,001 participants with 2,279 VTE	aHR, 1.4 (95% CI, 1.3–1.5) FVL carriers: aHR, 2.2 (95% CI, 2.0–2.2)
Streiff (2004) ⁵⁴	Retrospective	28 with VTE/102 without VTE ^b	A vs. O: HR, 2.7 (95% CI, 1.0–7.0) AB vs. O: HR, 9.4 (95% CI, 2.7–32)
Larsen (2005) ⁵⁵	Case-control	129 with VTE/258 without VTE ^c	A vs. O: aOR, 2.4 (95% CI, 1.3–4.3) AB vs. O: aOR, 2.0 (95% CI, 0.7–5.8)
Canonico (2008) ⁵⁶	Case-control	271 with VTE/610 without VTE ^d	aOR, 8.9 (95% CI, 4.4–17.8) ^e

Groupe Non O facteur de thrombose veineuse profonde

Risque d'accident thromboembolique

X 2

X 4 si mutation du Fact V leiden

20 à 35% de TVP de plus qu'en pop

Robert A et al, *Sang Thrombose vaisseaux* 2004
Dentali F et al, *Semin Thromb Hemost*, 2012
Gallerani massimo et al, *Eur J Int Med*, 2014
Gandara E et al, *Thrombosis and hemostasis*, 2013

Survie sans récurrence

Probabilité de survie sans récurrence

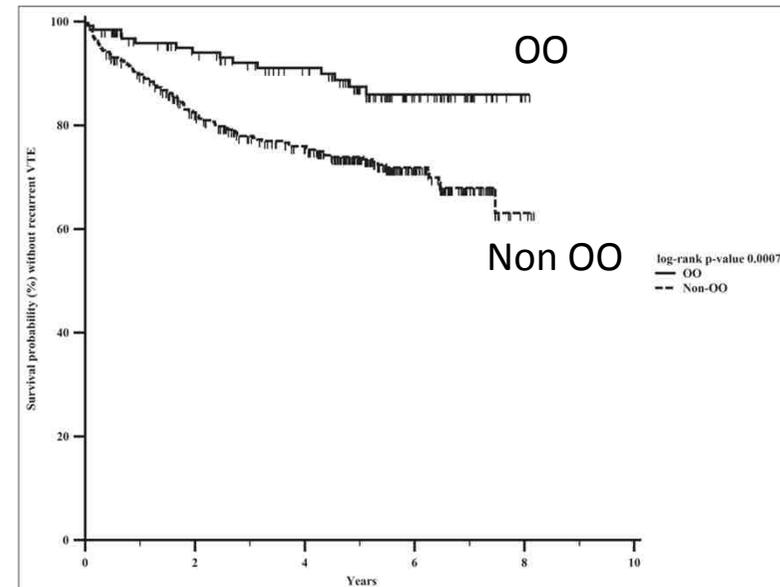


Figure 1: Time to recurrent VTE according to ABO type.

Groupe Non O facteur de thrombose veineuse profonde

Table 2 The association of ABO genotype with von Willebrand factor and factor VIII levels is presented with categorization by von Willebrand factor levels

	Genotype	Median value	
		vWF	FVIII
Low	O ¹ O ¹	69%	75%
Medium	A ¹ O, A ² O, BO	89%	96%
High	AA, BB, A ¹ B	120%	117%
Highest	A ² B	169%	112%

vWF: Von Willebrand factor; FVIII: Factor VIII.

Zhou et al, World J Cardiol 2014

Tableau 3. Degré de risque de thrombose veineuse profonde en fonction du groupe sanguin ABO (groupes non-O et O) et du taux de facteur Willebrand et de facteur VIII.

Facteurs de risque	Koster 1995 [8]	
	Odds ratio non ajusté (95 % IC)	Odds ratio ajusté (95 % IC)
Groupe sanguin (non-O vs O)	2 (1,4-2,9)	1,5 (1-2,2)*
Facteur Willebrand antigène (U/dl) ≥ 150 vs < 100	3 (1,8-4,9)	1,2 (0,6-2,1)†
Facteur VIII (U/dl) ≥ 150 vs < 100	6.2 (3,4-11)	4.8 (2,3-10)‡

* Ajusté pour le facteur Willebrand et le facteur VIII ; † ajusté pour le groupe sanguin et le facteur VIII ; ‡ ajusté pour le groupe sanguin et le facteur Willebrand.

*Robert et al sang thrombose vaisseau 2004,
Koster et al, Lancet 1995*

Groupe Non O facteur de thrombose veineuse profonde

Facteur Willebrand

Ralentissement de clearance par le récepteur LRP1 et de protéolyse par l'ADAMTS-13

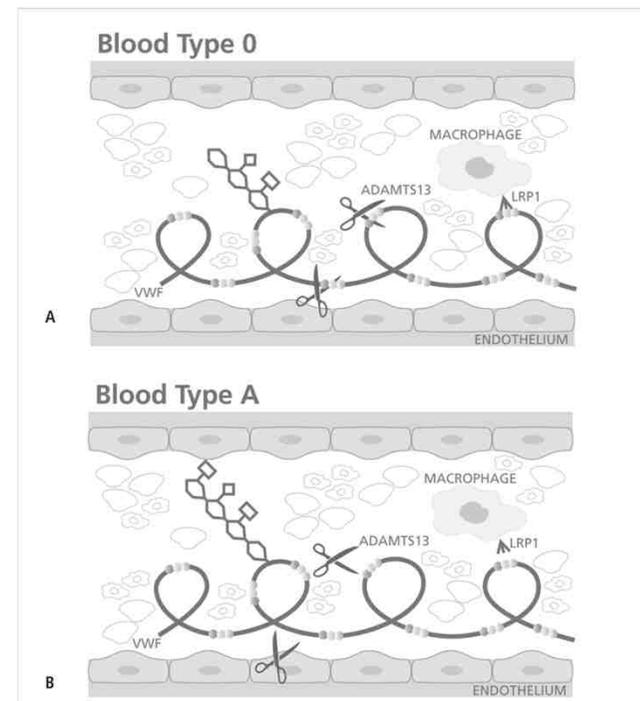
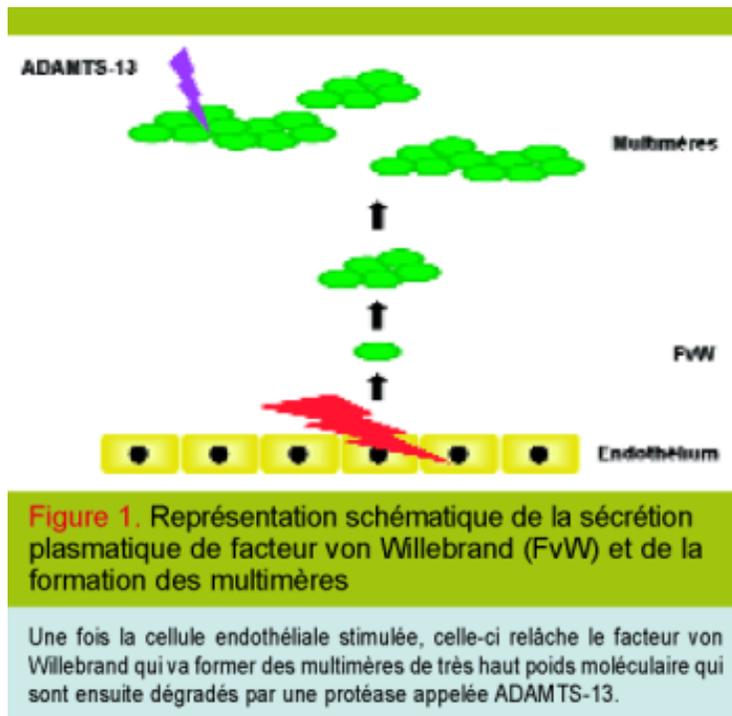


Figure 1: Molecular mechanisms explaining the influence of ABO blood type on von Willebrand factor activity. A) In blood type O individuals, VWF is cleaved by ADAMTS13 and/or undergoes to enhanced clearance via LRP1 receptor, resulting in a reduced VWF activity compared with non-O blood type individuals. B) In non-O blood type individuals (here, blood group A is presented as an example), the VWF glycosylation protects it from proteolysis and/or clearance by ADAMTS13 and LRP1, respectively, resulting in increased VWF levels compared with O blood type individuals. VWF, von Willebrand factor; ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; LRP1, low-density lipoprotein receptor-related protein 1.

Groupe Non O facteur de thrombose veineuse profonde

Hémostase et cirrhose

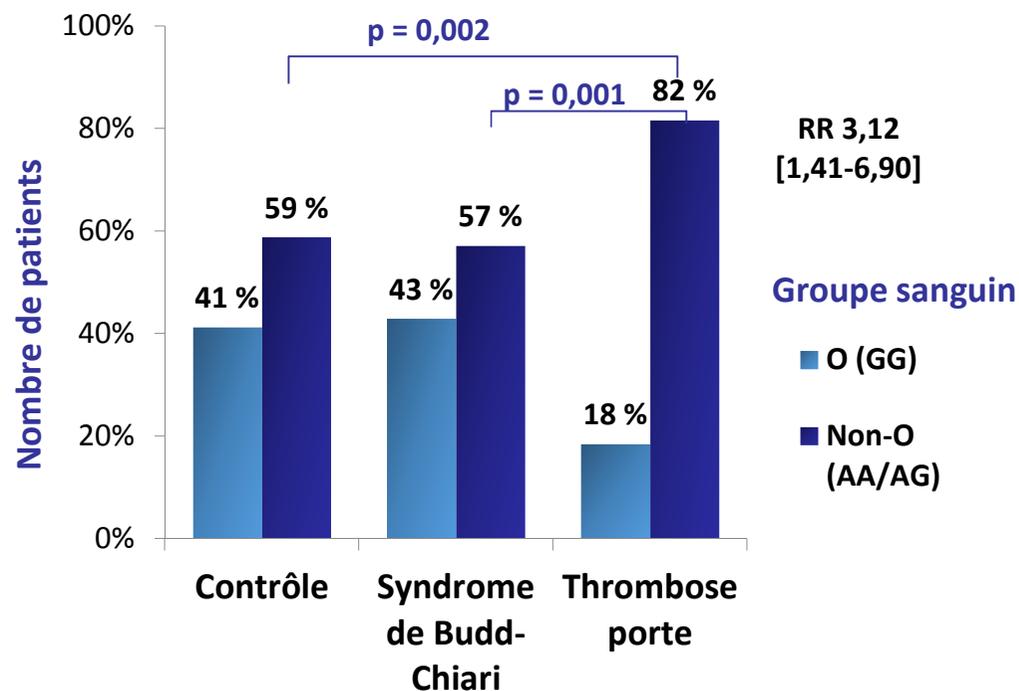
↓ ADAMTS 13
↑ Facteur 8 et willebrand

3% mut hétéro G20210A du gène de la prothrombine

5% mut du facteur Leiden

Nery F et al, Hepatology 2015

Thrombose porte sans cirrhose



*European Network for Vascular Disease of the Liver (EN-Vie)
Plompen EP, Pays-Bas, AASLD 2014, Abs. 404 actualisé*

Fibrose : Mécanisme microthrombotique

ABO et fibrose dans HVC

Le groupe Non O est associé à la sévérité de la progression de la fibrose dans l'hépatite C (p=0,04).
Non O FDR indépendant de progression de la fibrose. *Poujol-Robert A et al. 2006 ;51 : 1633*

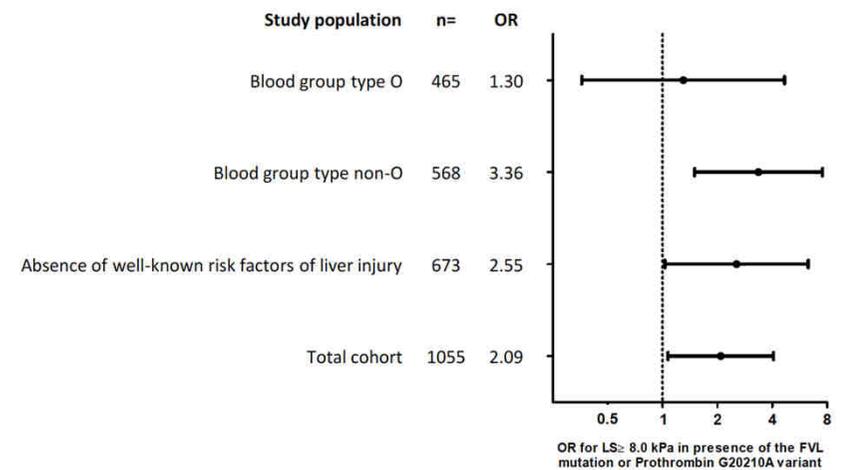
FDR thrombotiques et fibrose en pop

Table 2: Association of the Factor V Leiden mutation, prothrombin G20210A gene variant, ABO blood group type and presence of LS ≥ 8.0 kPa

	Total cohort (n=1055)	LS <8.0 kPa (n=954)	LS ≥ 8.0 kPa (n=101)	OR (95%CI)*	p-value*
FVL mutation [†]	49 (4.6%)	41 (4.3%)	8 (7.9%)	2.00 (0.90-4.46)	0.09
Prothrombin G20210A gene variant [‡]	20 (1.9%)	16 (1.7%)	4 (4.0%)	2.04 (0.66-6.28)	0.2
FVL mutation or Prothrombin G20210A gene variant [§]	68 (6.4%)	56 (5.9%)	12 (11.9%)	2.09 (1.07-4.07)	0.03
Blood group type non-O [¶]	568 (55.0%)	513 (54.9%)	55 (55.6%)	0.92 (0.60-1.40)	0.7

Plompen EP et al. J Hepatol 2015

Risk of clinically relevant fibrosis in carriers of the FVL mutation or prothrombin G20210A gene variant in various study populations



Groupe Non O facteur de thrombose veineuse profonde

Groupe Non O et CHC

Table 2
Univariate and multivariate analyses of the demographic and clinical characteristics of HCV-related cases of HCC and CHC controls.

Variables	Univariate OR (95% CI)	P	AOR (95% CI)	P
Sex		<0.001		<0.001
Female	1			
Male	2.749 (1.874–4.033)		2.972 (1.963–4.499)	
Age, y		<0.001		<0.001
<60	1		1	
60–69	2.014 (1.304–3.110)		2.449 (1.528–3.924)	
≥70	3.706 (2.188–6.277)		4.201 (2.383–7.408)	
Family history of liver cancer		0.597		–
No	1		–	
Yes	0.528 (0.048–5.863)		–	
History of smoking		0.788		–
No	1		–	
Yes	1.072 (0.647–1.775)		–	
Diabetes		0.365		–
No	1		–	
Yes	1.252 (0.769–2.037)		–	
Liver cirrhosis		0.117		–
No	1		–	
Yes	0.664 (0.397–1.111)		–	
ABO blood types				
O	1		1	
Non-O	2.498 (1.615–3.864)	<0.001	2.538 (1.595–4.039)	<0.001
A	3.319 (2.002–5.506)	<0.001	3.301 (1.927–5.653)	<0.001
AB	1.886 (0.924–3.850)	0.079	1.980 (1.159–3.384)	0.012
B	2.045 (1.237–3.382)	0.005	2.392 (1.114–5.135)	0.025

Xu Li, *Medicine* 2016.

Massimo I, et al. *Digestive and Liver Disease*, 2015.

Hyung-Jeong Shim¹, et al. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2015.

Morel Gisèle et al. *EASL* 2015.

ABOCIRRALVIR : Etude ancillaire de CIRRAL et CIRVIR

Objectif Principal

Déterminer si le groupe sanguin non O, est un FDR de complications à 3 ans en cas de cirrhose OH ou virale C compensée

Objectifs Secondaires

- Influence du groupe non O associé à une mutation G20210A du gène de la prothrombine, ou du facteur 5 Leiden sur la survenue de complications de la cirrhose
- Incidence des thromboses portes non tumorales à 1, 2 et 3 ans
- Influence du groupe non O associé à une mutation G20210A du gène de la prothrombine, ou du facteur 5 Leiden dans la survenue d'une thrombose porte non tumorale

ABOCIRRALVIR : Etude ancillaire de CIRRAL et CIRVIR

Méthode

Recherche observationnelle
Inclusion de 1500 patients
Analyse annuelle
Suivi 5 ans

Critères d'évaluation

- **Principal** : Incidence cumulée de complications à 3 ans
- **Secondaires** :
- incidence cumulée de complications à 1 et 2 ans
- Incidence des TPNT à 1, 2 et 3 ans
- Incidence en cas de présence des mutations G20210A du gène de la prothrombine, ou du facteur 5 Leiden

Complications étudiées

- Thrombose porte non tumorale
- Ascite clinique , hydrothorax
- Décès lié au foie
- Ictère
- Insuffisance hépatique aiguë
- Changement de classe de child
- Encéphalopathie
- Hémorragie digestive
- Infection bactérienne
- Syndrome hépatorénal
- CHC

ABOCIRRALVIR : Etude ancillaire de CIRRAL et CIRVIR

Etat d'avancement pratique

- Rapatriement des 2 DNA thèques à Jean Verdier 
- Fusion des bases CIRVIR / CIRRAL à Saint Louis 

Financement = 84000 euros

- COMAD SNFGE 20 000 euros 
- ABBVIE 24 000 euros 
- ANRS 40 000 euros 

Etat d'avancement administratif

- Contrat ANRS et équipes impliquées 
- Contrat ABBVIE/CHU de Caen 
- Déclaration à Clinical Trial juin 2017 
- Déclaration à Comité d'Expertise Régional septembre 2017 
- Contrat de collaboration CHU de Caen/APHP 

ABOCIRRALVIR : Etude ancillaire de CIRRAL et CIRVIR

**Premiers résultats espérés
2018**

