

CONTEXTE

La NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) se caractérise par l'accumulation de graisse dans le foie (stéatose) dans un contexte d'obésité et d'insulino-résistance. La NAFLD, dont la prévalence atteint désormais 25% de la population générale, peut évoluer jusqu'au stade de cirrhose et de cancer du foie. Aucun traitement pharmacologique n'est actuellement recommandé dans la NAFLD mais la recherche est très active avec des études de phase III en cours et de potentielles autorisations de mise sur le marché d'ici un à deux ans. Les candidats au traitement pharmacologique seront le petit sous-groupe de patients ayant une forme avancée de la maladie (estimé à 5-10% de l'ensemble des patients NAFLD). Tout le challenge en pratique clinique sera donc d'identifier correctement ce sous-groupe de patients. La biopsie du foie est actuellement l'examen de référence pour évaluer la sévérité des lésions hépatiques, mais il s'agit d'une procédure invasive qui ne peut pas être utilisée en première ligne chez les très nombreux patients NAFLD. Il existe donc actuellement une très forte demande pour le développement et la validation d'outils non-invasifs capable d'identifier les patients à risque de complications hépatiques (cad ceux qui bénéficieront du traitement avec les nouvelles molécules).

MATERIEL

Le laboratoire HIFIH est expert dans le domaine des tests non-invasifs hépatiques (>100 publications, 16 brevets), avec un accès à de larges cohortes longitudinales de patients (événements cliniques, mesures répétées des résultats biologiques et élastométriques) : cohorte du service d'hépatogastroentérologie du CHU d'Angers (n=9.000), cohorte ANRS multicentrique française CO22 HEPATHER (n=22.000), projet TATOOINE dans le Réseau des Centres de Données Cliniques du Grand Ouest (RiCDC, n=4.000.000). Ces grandes bases de données vont nous permettre de développer un nouveau champ de recherche original et applicatif sur l'évaluation du pronostic dans la NAFLD.

OBJECTIF

L'objectif principal de cette thèse consiste à modéliser la relation entre la cinétique des marqueurs non-invasifs et la survenue des complications hépatiques, de manière à pouvoir ensuite fournir des prédictions du risque de survenue de cet événement. L'objectif secondaire de cette thèse consiste à déterminer, à l'aide d'un modèle multi-états, les principaux facteurs de complications hépatiques, de manière à pouvoir in fine utiliser ces facteurs pour développer des équations de risque individuels.

RESULTATS ATTENDUS

L'effectif des différentes cohortes nous permettra d'évaluer, de façon robuste, la performance pronostique des marqueurs non-invasifs existants, ainsi que la signification pronostique de leur évolution dans le temps (suivi des patients en pratique clinique). Le modèle conjoint, utilisé pour

répondre à l'objectif principal, permettra de développer un outil fournissant des prédictions du risque de survenue de complications hépatiques à partir du résultat de chaque test non-invasif et de son évolution dans le temps. Cet outil sera développé sous l'interface RShiny. In fine, le modèle multi-états développé pour répondre à l'objectif secondaire, nous permettra de développer des équations de risque individuel des différentes complications hépatiques.

PROGRAMME PREVISIONNEL

Après une étape de bibliographie, l'étudiant développera ces différents modèles dans la cohorte du service d'hépatogastroentérologie avant validation dans les cohortes Hepather et RiCDC. Après avoir validé et vérifié la calibration des modèles, l'étudiant développera une interface graphique Rshiny, permettant leur utilisation en pratique clinique. Valorisation : Les travaux seront publiés dans des revues scientifiques à haut impact factor (méthodologies innovantes, larges cohortes de patients) et présentés en congrès internationaux ainsi qu'aux opérations de diffusion de la culture scientifique. Les nouveaux outils développés pour évaluer le pronostic des patients pourront faire l'objet de brevets.

PLANNING PREVISIONNEL DE LA THSE

Sept19-Dec19	Appréhender le contexte scientifique de la thèse (bibliographie clinique, statistique, et prise en main de la base de données)
Nov19-Mai20	Développement et validation du modèle conjoint permettant de répondre à l'objectif principal
Mai20-Juin20	Développement de l'application Rshiny associé à cet objectif
Oct19-Juin20	Rédaction d'un article portant sur l'intérêt des modèles conjoint en Hépatologie
Juin20-Oct20	Rédaction de l'article portant sur l'objectif principal et soumission d'un abstract à un congrès international
Nov20-Dec20	Etape bibliographique sur le modèle multi-états
Dec20-Juin21	Développement du modèle multi-états permettant de répondre à l'objectif secondaire
Juin21-Oct21	Rédaction de l'article portant sur l'objectif secondaire et soumission d'un abstract à un congrès international
Oct21-Jan22	Développement des équations de risques
Jan22-Mars22	Rédaction de l'article sur les équations de risque et soumission d'un abstract à un congrès international
Avril22-Aout22	Rédaction de la thèse
Sept/Oct 22	Soutenance de thèse