

2020-2021

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Qualification en MÉDECINE GÉNÉRALE**

**ÉLABORATION D'UNE STRATÉGIE DE  
DÉPISTAGE DE LA FIBROSE HÉPATIQUE  
AVANCÉE EN SOINS PRIMAIRES**

Development of a screening strategy for advanced liver  
fibrosis in primary care

**DESNOT Thomas**

Né le 14 décembre 1989 à Poissy (78)

**DROSDALSKI Boris**

Né le 15 aout 1991 à Creil (60)

**GERIGNE Lucie**

Née le 06 avril 1992 à Angers (49)

**LAMANDE Coralie**

Née le 21 novembre 1991 à La Roche-sur-Yon (85)

**LE DAFNIET Gautier**

Né le 02 aout 1992 à Paimpol (22)

**MALESPINE Yann**

Né le 11 mars 1991 au Lamentin (972)

Sous la direction de M. le Professeur **BELLANGER William**

Membres du jury

Monsieur le Professeur **BOURSIER Jérôme** | Président

Monsieur le Professeur **BELLANGER William** | Directeur

Monsieur le Professeur **CONNAN Laurent** | Membre

Monsieur le Docteur **LANNES Adrien** | Membre

Soutenue publiquement le :  
03 juin 2021



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Nous, soussignés DESNOT Thomas, DROSDALSKI Boris, GERIGNE Lucie, LAMANDE Coralie, LE DAFNIET Gautier et MALESPINE Yann, déclarons être pleinement conscients que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, nous nous engageons à citer toutes les sources que nous avons utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par les étudiants le **07/05/2021**

# **LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS**

---

**Doyen de la Faculté :** Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :**

Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine :** Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au Travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine

DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Chirurgie Vasculaire, médecine vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Médecine Intensive-Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et De la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine

PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHAO DE LA BARCA	Juan-Manuel	Médecine

CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine Générale	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie; Transfusion	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie

SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

#### PROFESSEURS EMERITES

Philippe MERCIER	Neurochirurgie	Médecine
Dominique CHABASSE	Parasitologie et Médecine Tropicale	Médecine
Jean-François SUBRA	Néphrologie	Médecine

#### AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

# REMERCIEMENTS COMMUNS

**A Monsieur le Professeur BOURSIER**, vous nous faites l'honneur de présider cette thèse et vous remercions de l'intérêt que vous portez à notre travail. Vous trouverez ici notre sincère et profonde gratitude.

**A Monsieur le Professeur BELLANGER**, nous vous remercions de votre soutien et du crédit que vous nous avez apporté en dirigeant cette thèse. Merci de vos précieux conseils, votre disponibilité et l'aide que vous nous avez apporté aux différentes étapes de ce travail. Soyez assuré de notre reconnaissance.

**A Monsieur DE SAINT LOUP**, attaché de recherche clinique en charge de l'étude IMPROVE, nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordé au cours de cette étude et de votre aide précieuse qui nous a permis d'aboutir à ce travail de thèse.

**A Monsieur le Docteur LANNES**, coordinateur du l'étude IMPROVE, nous vous sommes reconnaissants de nous avoir accompagné tout au long de cette étude et d'avoir accepté de juger notre travail.

**A Monsieur le Professeur CONNAN**, nous vous remercions de votre implication dans l'étude IMPROVE, et sommes honorés de pouvoir vous compter parmi les membres de notre jury.

**A mesdames et messieurs les Docteurs CHOPIN, DESHAIES, BONNEFOI, BERRUE, PIAU, SPIROUX, DE MAS LATRIE, CISLAGHI, SAYSANA, LESCENE et VIRY**, nous vous remercions de votre implication sans relâche au cours de l'étude IMPROVE, nous n'aurions pu aboutir à ce travail sans votre dévouement.

# REMERCIEMENTS DESNOT THOMAS

## A mes parents, Nathalie et Richard.

Merci pour votre amour et votre soutien indéfectible durant toutes ces années. Je suis honoré d'être votre enfant.  
Je vous aime.

## A ma sœur, et ma meilleure amie, Clémentine.

Merci pour tous ces moments de rire et de joie, que je passe avec toi. Tu es devenue une femme belle et merveilleuse.  
Je suis fier de toi.  
Je t'aime.

A son compagnon Ricardo, merci d'être devenu mon ami.

## A mes grands-parents, Odette et Pierre, Michèle, Gustave.

Merci d'avoir enrichi ma vie de doux souvenirs.

## A ma marraine, Laurence, et mon parrain, Bertrand.

Merci d'avoir veiller sur moi depuis mon enfance.

## A ma filleule, Jade.

Je te souhaite de recevoir autant d'amour que j'en ai reçu dans la vie.

## A tous mes oncles et tantes, Valérie, Marianne et William, Solange et Alain.

A toutes mes cousines et leur conjoint, Vanessa et Xavier, Julia et Arnaud, Claire, Allison et Gaëtan.

A leurs enfants, Mélie et Sacha, Maëna et Jade, Tom et Malo.

Merci d'être ma famille.  
J'aime chaque souvenir et chaque moment de ma vie passés avec vous.

## A mon arrière-grand-père, docteur Robert Desnot, que je n'ai pas connu.

Merci d'avoir insuffler le goût de la médecine dans notre famille.

## Au Professeur Kerlan Véronique.

Merci de m'avoir soutenu, et épauler.  
Je n'oublierai jamais votre sincère affection.

## A mes Co-thésards, Coralie, Lucie, Yann, Gauthier et Boris.

Merci d'avoir participé à cette grande aventure qu'est la thèse.  
Je suis honoré d'avoir travaillé avec vous.

## A tous mes amis, de longues et récentes dates.

J'espère tous vous revoir très vite.

## A Tom.

Merci d'être apparu dans ma vie.  
Merci de faire du garçon que je suis, un homme.  
J'espère continuer à grandir à côté de toi pendant de nombreuses années.  
Je t'aime.

# REMERCIEMENTS DROSDALSKI BORIS

**A mes co-thésards** Lucie, Coralie, Thomas, Yann et Gauthier, merci pour cette aventure collective. Bonne continuation à tous.

**A ma mère Eliane** pour son soutien indéfectible pendant toutes ces années d'études. Tu as toujours été là dans les moments difficiles. Sans toi je n'y serais pas arrivé. Merci.

**A Alice**, mon amie depuis toutes ces années. Tu es l'une des plus belles personnes qu'il m'ait été donné de rencontrer. Tu as un grand cœur, énormément d'humour et une fâcheuse tendance à chanter en voiture. Reste comme tu es.

**A Ilias**, meilleur imitateur de Nikki Newman et surtout un excellent ami. Merci pour tous les fous rires que nous avons eus ensemble. Avec Alice vous mettez de la folie partout où vous êtes. J'ai hâte de vous revoir tous les deux.

**A Sarah** mon amie de lycée avec qui on s'est lancé dans l'aventure médicale sans vraiment savoir ou cela nous mènerait.

**A mon frère Yann et à ma sœur Charlotte** pour leur soutien de longue date.

**A mes grands-parents** sans qui je n'aurais jamais pu faire mes études

**A Didier Charron**, mon médecin de famille, qui m'a donné envie de faire ce métier.

# REMERCIEMENTS GERIGNE LUCIE

**A mes co-thésards, Coralie, Thomas, Yann, Gautier et Boris** : on s'est lancés dans cette aventure de la thèse collective il y a presque deux ans maintenant. Malgré les difficultés et les rebondissements (notamment une pandémie...), on peut être fiers de notre travail. Merci à vous et bonne route à tous !

**A Clémence et Johanne**, mes copines de toujours, merci d'être présentes malgré les moments où je n'ai pas pu l'être. Je suis fière des femmes merveilleuses que vous êtes et j'espère vous avoir à mes côtés pendant encore de longues années.

**A mes amis de fac, Anaïs, Marion, Pauline, Lise, Thomas A, Thomas D, Jean, Laurent**, vous avez permis de rendre ces longues années pleines de bons souvenirs et de franches rigolades. Que de bons moments passés et futurs à vos côtés.

**A Eve et Marie**, qui avez illuminé mon internat. Vous m'avez tellement apporté. Merci d'être venues à Angers (et dans ce merveilleux quartier lavallois des Fourches). Quels que soient nos chemins futurs, sachez à quel point votre amitié m'est chère.

**A la team Lavalloise & co, Margaux, Thomas, Cécile, Anna, Edmond**, merci pour ce super semestre à l'internat, nos soirées, apéros, brunchs, billards, parties de Mario Kart... et tout ce qui a suivi !

**A Agathe**, merci pour ces années à tes côtés et ton soutien indéfectible, tu as toujours cru en moi bien plus que moi-même.

**A Pauline et Antoine**, qui me supportez depuis bientôt 30 ans, merci pour votre patience lors de mes discussions médicales. On reste proches malgré la distance, et je suis fière de vos chemins respectifs. Vivement les prochains heureux événements !

**A mes parents**, merci de m'avoir soutenue et d'avoir supporté mes plaintes et mes doutes au cours de ce chemin semé d'embûches que sont les études de médecine. C'est grâce à vous que j'ai pu arriver jusqu'ici.

# REMERCIEMENTS LAMANDE CORALIE

## **A mes co-thésards,**

Le chemin a été long mais nous pouvons être fiers de notre travail. Bonne continuation à tous.

## **A tous les médecins et co-internes rencontrés pendant mon internat,**

Pour leur enseignement et pour m'avoir permis de devenir le médecin que je suis.

## **A Pierre,**

Pour m'avoir accompagné durant ces années. Merci d'être à mes côtés tous les jours, dans les moments heureux comme difficiles. De belles choses nous attendent dans les années à venir.

## **A ma mère,**

Pour avoir toujours été là pour moi et m'avoir permis de faire ces études. Merci pour la fierté dans ton regard.

## **A mon frère et mes sœurs : Romane, Justine, Valentin et Lili**

Pour les bons moments passés en famille avec vous. J'ai de la chance de vous avoir.

## **A mon père et Christelle,**

Pour l'ouverture d'esprit que j'ai acquis, en dépit des moments difficiles.

## **Au reste de ma famille,**

Pour tous ces moments passés ensemble.

## **A ma belle-famille,**

Pour leur soutien et leur bienveillance.

## **A mes anciens colocataires, Charline et Hugo**

Pour tout ce que nous avons partagé ensemble. Merci Charline pour tes conseils durant ce travail de thèse.

## **A mes amis,**

Pour être des amis formidables tout simplement. Merci à Charlène, Louise, Clarisse, Jérôme, Valentin, Luc et les autres, pour votre soutien. De bons moments nous attendent. Merci à Sarah pour son aide en Anglais.

## **A mes amis de longue date,**

Tout particulièrement Rachel, Marie, Julie L. et Julie B.,

Merci d'être toujours là malgré la distance et les années.

## **A mes amis de Poitiers, Anne, Ronan, Jonathan, Alexandre et Numa,**

Pour ces dix années merveilleuses passées ensemble.

## **A tous ceux que j'oublie.**

# REMERCIEMENTS LE DAFNIET GAUTIER

**A toute ma famille**, qui a suivi mes études depuis le début.

**A mon grand frère Benjamin et ma petite sœur Bérangère**, pour tous ces moments de notre enfance et votre soutien le long de toutes ces années

**A ma grand-mère Yvette**, source inépuisable de tendresse, en reconnaissance de ton amour inconditionnel et de ta bonté exceptionnelle.

**A ma mère**, ta présence et tes encouragements sont pour moi les piliers fondateurs de l'homme que je suis et de ce que je fais. Pour ton accompagnement plein d'attention et de respect tout au long de ces études et surtout pour ton aide précieuse dans la gestion administrative qui m'ont aidé à combler bien des lacunes.

**A ma belle-famille, Laurence, Christophe, Ronan et Boris** de m'avoir si bien accueilli parmi les vôtres et pour la découverte de la menthe-pastille.

**A Maxime et Martin**, de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mes témoins et pour toutes ces longues années d'amitié sincère que nous partageons depuis notre enfance.

**A toute l'équipe Paimpolaise, Martin, Maxime, Léa, Marie, Claire, Yann, Olivier, Yves-Marie, Kilian, Mari Panicali et Rayan** et nos bons moments passé ensemble au cours de nos nombreuses soirées et toutes ces merveilleuses aventures ensembles.

**Aux amis de Brest, Tanguy, Princy, Antoine et Floriane** avec qui j'ai passé les plus belles années étudiantes et pour ce fabuleux voyage post-ECN en Thaïlande que je n'oublierai jamais.

**Aux co-internes de gériatrie, Mathilde, Marine, Pauline, Gaëlle, Alix, Maïté, Raphaëlle, Louis, Antoine, Nicolas, Sara et ma fiancée Morgane**. Le semestre de gériatrie fut sans doute le plus mémorable de cet internat. Merci pour ces moments partagés à l'hôpital et en dehors.

**A mes co-thésards, Lucie, Coralie, Thomas, Yann et Boris**, pour m'avoir accompagné dans cette grande aventure de la thèse collective qui fut pleine de rebondissements !

Enfin, **à ma chère fiancée** pour son soutien quotidien indéfectible et son enthousiasme contagieux. L'amour que tu m'apportes chaque jour est une véritable source de bonheur et de réconfort. Merci de me supporter quotidiennement et surtout merci d'avoir accepté de devenir ma femme. Tu fais de moi, le plus heureux des hommes, je t'aime.

Ces remerciements ne peuvent s'achever, sans une pensée **pour mon grand-père maternelle**. Tu n'es plus là aujourd'hui pour assister à ce jour si particulier mais je sais que tu serais fier de ton petit fils. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi.

# REMERCIEMENTS MALESPINE YANN

**A mes co-thésards Lucie, Coralie, Thomas, Gautier et Boris**, je suis fier de nous et de notre travail, merci de vous être lancé dans cette grande aventure, d'avoir tenu bon et d'être resté motivés malgré les difficultés auxquelles nous avons été confrontés. Je vous souhaite une grande réussite dans votre vie professionnelle autant que personnelle.

**A ma mère**, tu m'as permis de devenir l'homme que je suis aujourd'hui, tu m'as toujours soutenu dans mes projets, surtout celui de partir en Roumanie afin de réaliser mon rêve. Tu as été mon roc, je te remercie pour tout, ton soutien, tes sacrifices et te serai à jamais reconnaissant, saches que ma réussite est également la tienne. Je t'aime fort.

**A mon père**, qui m'a toujours poussé à être courageux et ambitieux. Merci de ton soutien indéfectible.

**A Raluca**, tu es l'une des plus belles rencontres de ma vie, merci de ton aide afin de concrétiser mon projet de départ pour la Roumanie. Tu es une très belle personne et je suis heureux de te compter parmi mes amis. Je te dédie mon parcours dans lequel tu as joué un rôle clef.

**A mon frère Mickaël, ma sœur Keyte et ma tante Zaïre** qui ont été mes modèles en tant que médecins et pharmacienne, qui m'ont mis le pied à l'étrier dans cette longue aventure que sont les études de médecine. Merci à vous.

**A Nancy**, ma cousine, ma grande sœur, merci d'avoir été là, des bons moments partagés durant ces 10 dernières années à chacun de mes détours que ce soit de Cluj ou d'Angers, des restaurants, des sorties et voyages totalement improvisés, de nos Noël créoles dans le froid parisien. Je t'aime fort.

**A Thierry**, que je considère comme un frère, merci des bons moments, des longues discussions pouvant aller jusqu'à la métaphysique. Merci d'être toujours là peu importe les circonstances.

**A Armand**, 10 ans déjà que nous nous sommes rencontrés à Cluj début de nos études de médecine, dont est née une profonde amitié. D'ailleurs tu m'as fait l'honneur de me choisir comme témoin de ton mariage. J'espère te compter parmi mes meilleurs amis pendant encore très longtemps.

**A Adrien**, tu es l'une des rencontres les plus surprenantes de ma vie, on s'est vite lié d'amitié comme je n'aurais pu l'imaginer. Je te remercie d'être présent en toute circonstance, je retiendrai ces moments de folie, intenses et authentiques passés ensemble. Tu es unique, un de mes tout meilleurs amis, ne change pas.

**A mes super colocs de Laval : Walid, Nicolas et Gaëlle**, merci pour les bons moments, de joie et de délire. Les soirées et les journées post-gardes ont été spéciales grâce à vous. Vous faites partie intégrante de mes amis et je vous souhaite beaucoup de réussite.

**A mes co-internes de Mayenne : Marie, Arthur, Julie, Pierre, Guillaume, Thibault, Houria, Murielle, Kou et bien sûr Walid et Nicolas** que j'ai déjà cité plus haut, merci de votre joie de vivre, des supers soirées, vous avez rendu mon semestre à Mayenne magique.

**A mes co-internes de Laval, notamment, Valentin, Souleymane et Bérangère**, les irréductibles, merci des bons moments passés ensemble, la bonne ambiance. Restez exceptionnels.

Enfin je remercie tous les médecins qui m'ont accompagné et transmis leurs connaissances durant mon internat, les Docteurs Paris Y, Lourdais, Sammour, Touil, Steen, Orfali, Drouet, Hauzeray, Boussafeur Rafaud, Bennabou, Moumen, Bucelea, Karirisi, Rustom, Nyongere, Labbi, Koutele, Paris E, Chaabane, Habay, Temgoua, Bassil, Jusset et Kosharova.

## Liste des abréviations

OMS	Organisation mondiale de la santé
HAS	Haute Autorité de Santé
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (stéatose hépatique non alcoolique)
NASH	Non-Alcoholic-SteatoHepatitis (stéatohépatite métabolique)
eLIFT	Easy Liver Fibrosis Test
IMC	Indice de Masse Corporelle
ASAT	Aspartate Aminotransférase
ALAT	Alanine Aminotransférase
GGT	Gamma-Glutamyltransférase
TP	Taux de Prothrombine
HDL	High Density Lipoprotein
CAP	Paramètre d'Atténuation Controlé
IQR	Ecart Interquartile
VCTE	Elastographie impulsionnelle à vibration contrôlée
IRM	Imagerie par resonance magnétique
AVK	Antivitamines K
5-FU	5-Fluorouracile
VPP	Valeur Predictive Positive
VPN	Valeur Prédictive Négative
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
Rs	Coefficient de Corrélation de Spearman
OR	Odds Ratio
IC	Intervalle de Confiance
kPa	KiloPascal
n	Nombre

# **Plan**

## **INTRODUCTION**

### **MÉTHODE**

#### **1. Type d'étude**

#### **2. Population étudiée**

2.1. Critères d'inclusion

2.2. Critères de non-inclusion

#### **3. Déroulement de l'étude**

3.1. Recrutement

3.2. Inclusion

3.2.1. Visite d'inclusion

3.2.2. Évaluation spécialisée au CHU

3.2.3. Outils de recueil

3.3. Durée de l'étude

#### **4. Critères d'évaluation de l'étude**

4.1. Critères de jugement principal

4.2. Critères de jugements secondaires

#### **5. Statistiques**

5.1. Analyse des données

5.2. Analyse pour l'objectif principal

5.3. Analyse pour les objectifs secondaires

## **RÉSULTATS**

#### **1. Population étudiée**

1.1. Inclusion

1.2. Caractéristiques de la population étudiée

1.2.1. Caractéristiques socio-démographiques

1.2.2. Comorbidités

1.2.3. Consommation d'alcool

1.3. Diagramme de flux

#### **2. Performances du test eLIFT**

2.1. Valeur prédictive négative

2.2. Caractéristiques intrinsèques du test eLIFT

2.2.1. Sensibilité

2.2.2. Spécificité

2.2.3. Valeur prédictive positive

2.2.4. Taux de recours à l'hépatologue

2.2.5. Taux de carcinome hépatocellulaire et taux de varices œsophagiennes

2.3. Stratégie de dépistage par combinaison du test sanguin eLIFT et de la mesure de l'élasticité du foie par VCTE (élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée)

2.4. Reproductibilité des examens entre secteur hospitalier et ambulatoire

#### **3. Les comorbidités à risque de fibrose hépatique avancée**

## **DISCUSSION**

#### **1. Forces et limites de l'étude**

- 1.1. Les forces
- 1.1.1. Le type de l'étude
- 1.1.2. Inclusions
- 1.1.3. Etude de faisabilité en médecine générale
- 1.2. Les limites
- 1.2.1. Nombre de patients inclus
- 1.2.2. Critères d'inclusion
- 1.2.3. Les investigateurs
- 1.2.4. Test d'élastographie (Fibroscan®)
- 1.2.5. Tests sanguins

## **2. Discussion des résultats**

- 2.1. Le test sanguin eLIFT
- 2.1.1. Valeur prédictive négative du test eLIFT
- 2.1.2. Critères de jugements secondaires : caractéristiques intrinsèques du test de dépistage
- 2.1.3. Stratégie de dépistage associant le test sanguin et le test d'élastographie
- 2.2. Analyse des critères prédictifs

## **3. Le dépistage en soins primaires**

- 3.1. Adhérence aux programmes de dépistage
- 3.2. Les coûts
- 3.3. Perspectives thérapeutiques

## **CONCLUSION**

## **BIBLIOGRAPHIE**

## **LISTE DES FIGURES**

## **LISTE DES TABLEAUX**

## **TABLE DES MATIERES**

## **ANNEXES**

# **Élaboration d'une stratégie de dépistage de la fibrose hépatique avancée en soins primaires**

**Desnot Thomas; Drosdalski Boris; Gérigné Lucie; Lamandé Coralie; Le Dafniet Gautier; Malespine Yann**

Répartition du travail :

La rédaction de la thèse a été réalisé dans sa totalité en groupe.

Le projet de thèse est une initiative du Pr Bellanger auquel nous nous sommes joints.

La phase d'inclusion s'est déroulée comme indiquée ci-dessous:

- Drosdalski Boris, Gérigné Lucie et Malespine Yann étaient affectés à la maison de santé de Saint-Sylvain-d'Anjou. Boris y était le vendredi, Lucie le mercredi et Yann le jeudi.
- Desnot Thomas et Lamandé Coralie étaient affectés à la maison de santé de Beaulieu-Sur-Layon. Thomas y était le mardi et Coralie le vendredi.
- Le Dafniet Gautier était affecté à la maison de santé de Thouarcé le lundi.

Dans chacun de ces centres, nous remplissions les fiches d'inclusion en vérifiant l'éligibilité des patients à l'étude, et en réalisant un examen clinique, puis nous réalisions l'élastographie impulsionnelle grâce au Fibroscan®.

Les analyses statistiques ont été réalisées par l'unité de recherche clinique du service d'hépato-gastroentérologie du CHU d'Angers.

Chacun a participé à la rédaction qui a été rendu possible en utilisant Google Drive®. Lucie et Coralie ont établi la trame qui a été relue, corrigée et complétée par Thomas, Gautier, Boris et Yann.

Le travail de bibliographie a été réalisé par l'ensemble des auteurs.

## RÉSUMÉ

**Introduction :** La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et la consommation excessive d'alcool sont responsables de maladies chroniques du foie, pouvant aboutir à une fibrose hépatique avancée et ses complications. L'objectif de cette étude est d'évaluer la performance du test sanguin eLIFT, précédemment étudié en centre tertiaire, pour le dépistage de la fibrose hépatique avancée en soins primaires, chez des patients NAFLD et alcooliques asymptomatiques suivis en médecine générale.

**Méthode :** Étude quantitative prospective multicentrique et interventionnelle, de diagnostic en soins primaires. Le critère de jugement principal est la valeur prédictive négative du test eLIFT. Les patients à risque de fibrose hépatique avancée ont été recrutés dans 3 cabinets de médecine générale du Maine et Loire entre le 10 décembre 2019 et le 9 mars 2020. Un bilan biologique sanguin, permettant le calcul du score eLIFT, ainsi qu'un fibroscan ont été réalisés. Les patients avec un Fibroscan® > à 8 kPa ont été adressés en consultation spécialisée au CHU d'Angers.

**Résultats :** 282 patients ont été recrutés et ont permis de déterminer que la valeur prédictive négative du test sanguin eLIFT pour le dépistage de la fibrose hépatique avancée en soins primaires était élevée, à 98%. On observe également une proportion importante de faux positifs à 89%. L'ensemble des performances de ce test, soit sa sensibilité, sa spécificité et sa valeur prédictive positive, ainsi que l'association de comorbidités à risque de fibrose hépatique avancée ont également pu être déterminés.

**Conclusion :** Cette étude montre l'intérêt du test eLIFT pour éliminer le diagnostic de fibrose hépatique avancée chez des patients NAFLD et consommateur d'alcool, tout en étant limité par un risque d'orientation inadaptée vers une consultation d'hépatologie. L'association du test sanguin eLIFT avec une utilisation du Fibroscan® en médecine générale permettrait d'améliorer les performances. Cette étude pilote a également permis de démontrer la faisabilité de ce type d'étude en soins primaires qui sera réalisée à plus grande échelle prochainement au cours de l'étude SOPRANO.

## **INTRODUCTION**

En France, la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD : non-alcoholic fatty liver disease) et la consommation excessive d'alcool sont les deux principales causes de maladie chronique du foie (respectivement 25% et 12% de la population générale)<sup>1</sup>. Parmi ces personnes atteintes d'hépatopathie chronique, il a été constaté chez certaines l'apparition d'une inflammation hépatique (NASH, non alcoholic steatohepatitis), aboutissant chez une minorité de ces patients au développement progressif d'une fibrose, puis d'une cirrhose et de ses complications éventuelles (carcinome hépatocellulaire, insuffisance hépatique, hémorragie digestive par rupture de varice œsophagienne, ascite, insuffisance rénale, encéphalopathie hépatique). Ces pathologies sont responsables de 17000 décès chaque année en France (cirrhose : 8000, cancer du foie : 9000) et de 1400 transplantations hépatiques<sup>2</sup>. L'incidence de la NAFLD est en constante augmentation et est en passe de devenir la première cause de transplantation hépatique aux Etats-Unis dans la prochaine décennie<sup>3,4</sup> du fait des taux croissants d'obésité, de diabète de type 2 et de syndrome métabolique.

Le pronostic des patients atteints d'hépatopathie chronique est lié au stade de la fibrose hépatique. Cependant, les patients présentant une NAFLD ou une consommation excessive d'alcool sont asymptomatiques et un dépistage précoce de la fibrose hépatique avancée peut donc s'entendre pour tenter d'en limiter les effets. Actuellement, ils sont majoritairement diagnostiqués au stade de cirrhose compliquée<sup>5</sup>, avec un pronostic gravement altéré se traduisant par une médiane de survie à deux ans de 50%<sup>6</sup>. L'analyse histologique par biopsie hépatique est la méthode de référence du diagnostic de fibrose hépatique. C'est une procédure invasive, avec un risque de complication sévère (0,1%) et de décès (0,01%)<sup>7</sup>, qui n'est pas

acceptable en première intention du fait du nombre élevé de patients NAFLD et alcooliques qui ne présente pas d'atteinte hépatique significative. La fibrose hépatique peut être diagnostiquée de manière non invasive grâce à la mesure de la dureté du foie par un appareil d'élastographie. Cette méthode est performante<sup>8</sup>, indolore et rapide, mais disponible seulement dans les centres spécialisés, excluant son utilisation en soin primaire sur l'ensemble de la population cible. Des tests sanguins ont également été développés afin d'évaluer la fibrose hépatique. Ils sont facilement accessibles, mais utilisent pour les plus performants des marqueurs sanguins spécialisés, coûteux et non remboursés. De plus, environ 30% des patients se retrouvent dans une zone grise<sup>9</sup>, ne permettant pas d'éviter une orientation excessive vers l'hépatologue. En effet, le recours au spécialiste de 2e ou 3e ligne est principalement motivé par la présence d'anomalies biologiques au bilan hépatique (élévation des transaminases et des gammaGT, hyperferritinémie), non spécifiques d'une fibrose hépatique avancée. Les bilans spécialisés coûteux qui en découlent concluent majoritairement à une absence de lésion significative du foie et occasionnent des dépenses inutiles pour la société.

Dans ce contexte, les médecins généralistes ne disposent pas d'outil accessible et fiable permettant de dépister précocement une fibrose hépatique avancée chez les patients NAFLD et alcooliques. Le test sanguin eLIFT (easy Liver Fibrosis Test) a été développé afin de les aider à orienter de manière efficiente leurs patients à risque dans le système de soins. Il inclut des paramètres biologiques simples (aspartate aminotransférase, gammaGT, temps de prothrombine et plaquette) et il est facile à calculer de tête. Une précédente étude, réalisée dans des centres tertiaires chez des patients ayant déjà eu une biopsie hépatique, a montré qu'un résultat supérieur ou égale à 8 a une très bonne sensibilité pour le diagnostic de fibrose hépatique avancée<sup>10</sup>. L'enjeu de cette nouvelle étude est donc d'évaluer les performances du

test eLIFT pour le dépistage de la fibrose hépatique avancée en soin primaire, chez des patients NAFLD et alcooliques asymptomatiques suivis en médecine générale.

L'amélioration de la procédure de dépistage précoce ciblé de la fibrose hépatique avancée permettrait sans doute d'éviter l'évolution de la fibrose vers la cirrhose et ses complications, responsables d'une forte mortalité. Cette perspective est appuyée par la mise à disposition prochaine de nouveaux traitements médicamenteux, en cours d'essais cliniques en phase III. Du point de vue du médecin généraliste, le repérage des patients asymptomatiques à risque de fibrose hépatique avancée permettrait d'améliorer le parcours de soin de ces patients tout en réduisant les coûts pour la société. De plus, plusieurs études ont mis en évidence les bénéfices de la prévention secondaire dans cette population ciblée par des mesures hygiéno-diététiques telles que la perte de poids et la pratique d'une activité physique<sup>11,12</sup>, également bénéfiques sur le plan cardio-vasculaire. Malgré la place croissante du dépistage dans le domaine de la santé publique, des disparités importantes existent dans les pratiques préventives des médecins généralistes<sup>13,14</sup>. Cette étude permettra également d'évaluer les freins et les motivations des patients au recours à une stratégie de dépistage en soin primaire<sup>15</sup>, mais également pour le médecin généraliste au cours de sa pratique courante.

# MÉTHODE

## 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude quantitative prospective multicentrique et interventionnelle, de diagnostic en soins primaire. Trois cabinets de groupe réalisant chacun un centre de soins primaires investigator, comportant au moins trois médecins généralistes chacune, participent à l'étude. Le recrutement et l'inclusion des patients NAFLD et/ou alcooliques étaient réalisés par le médecin généraliste lors d'une consultation de routine. Une visite d'inclusion était faite par un des six internes au sein de ces centres. Les évaluations spécialisées se déroulaient en consultation dans le service d'hépatologie du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers. Cette étude s'inscrit dans un projet futur à l'échelle nationale et représente une étude de faisabilité avant le lancement de l'étude SOPRANO.

## 2. Population étudiée

### 2.1. Critères d'inclusion

Les patients doivent présenter tous les critères suivants pour être inclus dans l'étude :

- Âge :  $\geq 40$  et  $\leq 75$  ans
- NAFLD et/ou patient alcoolique défini par  $\geq 1$  des critères suivants :
  - Consommation excessive d'alcool :  $> 210$  g/semaine (homme),  $> 140$  g/semaine (femme)
  - Diabète de type 2
  - $\geq 2$  facteurs métaboliques parmi :
    - IMC  $\geq 25\text{kg/m}^2$

- Tension artérielle élevée (antihypertenseur, ou pression artérielle systolique  $\geq 130$ mmHg, ou pression artérielle diastolique  $\geq 85$ mmHg)
- Dyslipidémie (traitement hypolipémiant, ou cholestérol HDL  $<40$ mg/dl (homme)/ $<50$ mg/dl (femme), ou triglycérides  $\geq 150$ mg/dl)
- Hyperferritinémie ( $>300$  ng/ml (homme)/ $>200$  ng/ml (femme))
- Stéatose hépatique à l'échographie, sans médicament stéatogène (Amiodarone, Methotrexate, Tamoxifene, Chimiothérapies : 5 FU, irinotecan, Corticoides)
- Signature du consentement de participation à l'étude (Cf Annexe 2).

## **2.2. Critères de non-inclusion**

- Suivi spécialisé en cours pour une maladie hépatique chronique,
- État de santé altéré avec un mauvais pronostic à court terme, incompatible avec une procédure de dépistage,
- Cirrhose décompensée (encéphalopathie hépatique, ictere, ascite, hémorragie variqueuse, syndrome hépatorénal),
- Infection aiguë,
- Mauvaise compréhension de la langue française,
- Femmes enceintes, allaitant ou parturientes,
- Personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative,
- Personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche,
- Personnes faisant l'objet d'une mesure de protection légale,

- Personnes hors d'état d'exprimer leur consentement.

### **3. Déroulement de l'étude**

#### **3.1. Recrutement**

Les patients ont été recruté dans trois centres de soins primaires autour d'Angers (Beaulieu sur Layon, Thouarcé et Saint-Sylvain d'Anjou). L'étude a été proposée aux patients à risque de NAFLD et/ou alcooliques au cours d'une consultation de routine par les médecins généralistes. Le recrutement s'est effectué entre le 9/12/2019 et le 16/03/2020, à raison de 3 journées par semaine sur le site de Saint Sylvain d'Anjou, 2 journées par semaine sur le site de Beaulieu sur Layon et 1 journée par semaine sur le site de Thouarcé.

#### **3.2. Inclusion**

L'inclusion a eu lieu au décours des consultations habituelles. Si le patient était éligible et qu'il acceptait de participer, son consentement était recueilli par le médecin généraliste après un entretien avec la délivrance d'une lettre d'information (Cf Annexe 1).

##### **3.2.1. Visite d'inclusion**

Après l'inclusion du patient, celui-ci était reçu par un interne pour une visite d'inclusion durant laquelle était vérifié le respect des critères d'inclusion et de non-inclusion, étaient également recueillis les antécédents, le traitement en cours, la consommation d'alcool en verres par semaine, la consommation de tabac. À l'issue de cet entretien, était réalisé un examen clinique avec les mesures du poids en kg, la taille en cm, le périmètre abdominal en cm ainsi que la tension artérielle en mmHg.

L'examen Fibroscan<sup>©</sup> était réalisé par l'interne à l'aide de la sonde M ou XL conformément aux recommandations du fabricant, dix mesures valides étaient nécessaires afin de conclure l'examen. Au terme de celui-ci, l'heure de réalisation, la sonde utilisée, le nombre de mesures valides et invalides, les valeurs de la médiane de la dureté hépatique (en kPa), le Paramètre d'Atténuation Contrôlée (CAP, Controlled Attenuation Parameter), ainsi que leur écart interquartile (IQR, Interquartile Range) respectif, étaient reportés sur la fiche de suivi du patient (Cf Annexe 3). Il y était également noté l'heure de prise du dernier repas du patient.

Les résultats du Fibroscan étaient interprétés comme suit :

- <8.0 kPa : absence de fibrose hépatique avancée, pas d'évaluation spécialisée.

L'interne remettait au patient une ordonnance de prise de sang pour la réalisation du bilan hépatique nécessaire au calcul du test eLIFT (Tableau I).

- >8.0 kPa : nécessité d'adresser le patient en consultation pour évaluation spécialisée.

L'interne remettait au patient une ordonnance de prise de sang pour la réalisation du bilan hépatique nécessaire au calcul du test eLIFT (Tableau I) et programmait un rendez-vous au service des consultations d'hépatologie du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers.

Tableau I : easy Liver Fibrosis Test (eLIFT)

L'eLIFT correspond à la somme des points attribués à chacune des 6 variables.

Variable	Points	Variable	Points
Sexe:		Age (années):	
• Homme	1	• ≥40	3
GammaGT (UI/L):		AST (UI/L):	
• 35 - 89	1	• 35 - 69	2
• ≥90	2	• ≥70	4
Plaquettes (G/L):		TP (%):	
• 170 - 249	1	• 84 - 96	2
• <170	4	• <84	4

Pour chaque patient inclus, l'interne s'assurait de la réalisation du bilan sanguin, et effectuait une relance téléphonique à J7 puis à J15 si absence de résultat. Si le patient n'effectuait pas la prise de sang au terme des deux relances téléphoniques, le motif de non-réalisation du bilan était colligé dans le tableau de recueil.

### **3.2.2. Évaluation spécialisée au CHU**

Cette évaluation comprenait un examen clinique, un prélèvement sanguin, une échographie abdominale et la réalisation d'un deuxième Fibroscan<sup>©</sup> afin de corriger un éventuel résultat faussement positif du premier examen réalisé par l'interne. Tous ces examens étaient réalisés à jeun.

Les résultats de ce nouveau Fibroscan<sup>©</sup> ont été interprétés comme suit :

- <8.0 kPa : absence de fibrose hépatique avancée
- ≥ 8.0 kPa et <12 kPa : diagnostic indéterminé, nécessité d'une biopsie hépatique
- ≥12 kPa : diagnostic de fibrose hépatique avancée<sup>16</sup>.
- ≥20 kPa : diagnostic de fibrose hépatique avec, selon le consensus Baveno VI, une indication à une endoscopie gastro-intestinale haute afin de détecter des varices gastro-œsophagiennes à risque de saignement.

En cas de suspicion de tumeur du foie à l'échographie, une IRM est réalisée.

### **3.2.3. Outils de recueil**

Les outils de recueil pour chaque patient comprenaient :

- Fiche d'inclusion du patient comprenant la date de la consultation, le nom et les coordonnées du patient, sa date de naissance, les critères d'inclusions permettant sa participation à l'étude, les critères d'exclusion afin de s'assurer de leur absence, la date

d'inclusion du patient, la consommation d'alcool exprimée en verres/semaine, la consommation de tabac exprimée en paquets/année, la taille, le poids, la tension artérielle mesurée, la date du dernier repas, la date et l'heure de réalisation du Fibroscan<sup>®</sup>, les valeurs de la dureté hépatique en kPa et de la CAP en dB/m ainsi que leur IQR respectifs. Au bas de la fiche les signatures des médecins et internes investigateurs.

- Tableur Excel dans lequel sont recueillis, le nom et prénom du patient, leur identifiant d'anonymisation, leurs coordonnées, le nom du médecin investigator, la date de la consultation, la date de l'inclusion, la date de réalisation de la prise de sang.

### **3.3. Durée de l'étude**

La durée d'inclusion était de 9 mois, la durée de participation de 3 mois, ce qui fait une durée maximale d'étude de 12 mois.

## **4. Critères d'évaluation de l'étude**

### **4.1. Critères de jugement principal**

Pour cette étude, le critère de jugement principal est la valeur prédictive négative pour le diagnostic de fibrose hépatique avancée (c'est-à-dire le taux de patients ne présentant effectivement pas de fibrose hépatique avancée lorsque le test eLIFT est < 8).

### **4.2. Critères de jugements secondaires**

- Le taux de patient ayant un test eLIFT >8 parmi les patients avec fibrose hépatique avancée (sensibilité du test eLIFT)

- Le taux de patients ayant un test eLIFT >8 mais sans diagnostic final de fibrose hépatique avancées (faux positifs), spécificité et valeur prédictive positive du test eLIFT.
- Le taux de patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire, taux de patients présentant des varices œsophagiennes à risque de saignements, parmi les patients avec un test eLIFT >8
- Le taux de patients avec une fibrose hépatique avancée, le taux de carcinome hépatocellulaire, le taux de varice œsophagienne à risque de saignement, le taux de eLIFT > 8, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive négative, et la valeur prédictive positive, dans chaque sous-groupe (NAFLD, alcool, NAFD et alcool)

## 5. Statistiques

### 5.1. Analyse des données

L'analyse statistique a été effectuée par le département de statistique du service d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, en utilisant la version SAS  $\geq 9.2$  (SAS Institute Inc., Cary, NC, États-Unis) et la version R  $\geq 3.2$  (Vienne, Autriche, disponible sur : <http://www.R-project.org/>).

Les caractéristiques des participants seront présentées. Les données catégorielles seront exprimées en fréquences avec des pourcentages et comparées au test exact de Fisher. Les données quantitatives seront résumées en utilisant soit la moyenne  $\pm$  l'écart type pour les données avec une distribution normale, soit une plage médiane et interquartile pour les données non normalement distribuées. Le test t de student sera utilisé pour comparer les distributions des variables quantitatives. Si les conditions d'application ne sont pas remplies, nous utiliserons le test non paramétrique de Mann-Whitney. Tous les tests seront à double face et une valeur  $p \leq 0,05$  sera considérée comme significative.

## **5.2. Analyse pour l'objectif principal**

La valeur prédictive négative de l'eLIFT pour la fibrose hépatique avancée a été calculée comme suit : Valeur prédictive négative (%) = (Nombre de patients sans fibrose hépatique avancée et ayant un test eLIFT < 8) / (Tous les patients ayant un test eLIFT < 8).

## **5.3. Analyse pour les objectifs secondaires**

- La sensibilité pour le diagnostic de fibrose hépatique avancée a été calculée comme suit :  
Sensibilité (%) = (Nombre de patients avec fibrose hépatique avancée et ayant un test eLIFT  $\geq 8$ ) / (Tous les patients avec fibrose hépatique avancée)
- Les indices pour le diagnostic de fibrose hépatique avancée ont été calculés comme suit :
  - o Faux positifs (%) = (Nombre de patients sans fibrose hépatique avancée et ayant un test eLIFT  $\geq 8$ ) / Tous les patients
  - o Spécificité (%) = (Nombre de patients sans fibrose hépatique avancée et ayant un test eLIFT < 8) / (Tous les patients n'ayant pas de fibrose hépatique avancée).
  - o Valeur prédictive positive (%) = (nombre de patients avec fibrose hépatique avancée et un test eLIFT  $\geq 8$ ) / (Tous les patients ayant un test eLIFT  $\geq 8$ )
- Le taux de patients présentant un diagnostic final de carcinome hépatocellulaire et le taux de patients présentant un diagnostic final de varices gastro-œsophagiennes à risque de saignement ont été calculés parmi les patients ayant un test eLIFT  $\geq 8$  (cas dépistés)
- Tous les critères de jugements secondaires précédents ont été estimés et comparés (test exact de Fisher) en fonction de la cause de la maladie hépatique sous-jacente (patients NAFLD vs alcoolique vs NAFLD et alcooliques) : taux de patients avec fibrose hépatique avancée, envoyés au spécialiste, atteints de carcinome hépatocellulaire, présentant des varices gastro-œsophagiennes à risque de saignement.

# RÉSULTATS

## 1. Population étudiée

### 1.1. Inclusion

L'étude s'est déroulée du 10 décembre 2019 au 9 mars 2020. Elle a été écourtée en raison de la gestion de la crise sanitaire liée au COVID-19. Un total de 282 patients a été inclus dans l'étude. Le recrutement s'est effectué sur 3 centres investigateurs des Pays de la Loire (Beaulieu sur Layon, Thouarcé et Saint-Sylvain d'Anjou), impliquant la participation de 10 médecins généralistes investigateurs et 6 internes de médecine générale. Lors des journées de recrutement, la moyenne de patients inclus était de 3,4 patients par interne, par journée d'inclusion. Ce rendement était compatible avec l'objectif initial qui était de recruter 500 patients sur une période de 9 mois.

La mesure de l'élasticité hépatique, exprimée en kiloPascal (kPa), a été réalisée grâce au Fibroscan® fourni par la société Echosens (Paris, France). Le résultat du Fibroscan®, réalisé par chaque interne lors de la phase de recrutement, était interprété selon les normes suivantes :

- < 8,0 kPa : absence de fibrose hépatique avancée, pas d'évaluation par un hépatologue.
- ≥ 8,0 kPa : nécessité d'une évaluation par un hépatologue du CHU d'Angers.

Chaque interne a bénéficié d'une formation au CHU d'Angers, incluant une demi-journée de formation avec une infirmière spécialisée dans la réalisation de Fibroscan® et une présentation par la société Echosens.

Tous les tests d'élastographie ont été réalisés par les internes présents dans les cabinets de médecine générale, à mesure que les patients étaient inclus par les médecins généralistes. Chaque interne était présent une journée par semaine, pendant toute la durée de l'inclusion. Le centre de Beaulieu sur Layon a recruté 113 patients, avec la participation de 4 médecins généralistes investigateurs et de 2 internes. Le centre de Saint Sylvain d'Anjou a recruté 107 patients avec la participation de 5 médecins généralistes investigateurs et de 3 internes. Le centre de Thouarcé a recruté 62 patients, avec la participation de 2 médecins généralistes investigateurs et d'un interne.

## **1.2. Caractéristiques de la population étudiée**

### **1.2.1. Caractéristiques socio-démographiques**

L'âge moyen de la population étudiée était de 64 ans (57.2 – 69.8) et 66,3% des patients étaient des hommes (tableau II).

### **1.2.2. Comorbidités**

Environ un quart des patients étaient traités pour un diabète de type 2. Les trois quarts des patients avaient un traitement antihypertenseur et un tiers avait un traitement hypolipémiant. L'IMC était supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup> chez 91% des patients et 50% des patients présentaient une obésité avec un IMC > ou égale à 30 kg/m<sup>2</sup>.

### **1.2.3. Consommation d'alcool**

La consommation moyenne d'alcool rapportée par patient était de 4 unités par semaine, avec une consommation supérieure à 10 unités par semaine pour plus d'un quart des patients.

Tableau II : Caractéristiques de la population

	<b>Total (n = 282)</b>	<b>Absence de fibrose hépatique avancée (n = 260)</b>	<b>Diagnostic inconnu (n = 9)</b>	<b>Fibrose hépatique avancée (n = 13)</b>	<b>p</b>
Age (Années)	64.0 (57.2 - 69.8)	63.7 (57.2 - 69.6)	62.4 (50.2 - 68.7)	67.7 (60.9 - 71.7)	0.248
Sexe masculin (%)	66.3	64.2	77.8	100.0	0.022
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29.9 (27.3 - 33.5)	29.5 (27.3 - 33.3)	30.1 (28.0 - 36.5)	32.7 (30.5 - 38.4)	0.055
Répartition IMC (%) :					0.147
- <25 kg/m <sup>2</sup>	9.2	9.2	11.1	7.7	
- 25-30 kg/m <sup>2</sup>	40.8	42.7	22.2	15.4	
- 30-35 kg/m <sup>2</sup>	34.0	33.8	33.3	38.5	
- ≥35 kg/m <sup>2</sup>	16.0	14.2	33.3	38.5	
Traitemennt antidiabétique (%)	22.0	20.4	22.2	53.8	0.018
Traitemennt antihypertenseur (%)	78.4	77.3	88.9	92.3	0.325
Traitemennt hypolipémiant (%)	37.2	35.4	44.4	69.2	0.043
Alcool (unité/semaine)	4 (1 - 14)	4 (1 - 14)	2 (0 - 17)	12 (3 - 23)	0.067
Répartition de la consommation d'alcool (%) :					0.087

- ≤10 unités/semaine	72.3	73.8	66.7	46.2	
- >10 unités/semaine	27.7	26.2	33.3	53.8	
VCTE (kPa)	5.5 (4.6 – 6.8)	5.4 (4.4 – 6.5)	8.7 (8.3 – 10.7)	15.4 (11.0 – 22.5)	<0.001

### 1.3. Diagramme de flux

Parmi les 282 patients inclus, 49 avaient un test d'élastographie positif en ambulatoire (résultat supérieur ou égal à 8 kPa). Parmi ces patients, 13 n'ont pas consulté au CHU, alors que 4 présentaient un résultat supérieur ou égal à 12 kPa évocateur de fibrose hépatique avancée.

Parmi les 36 patients avec un test d'élastographie positif en soins primaires et vus en consultation d'hépatologie, 12 patients ont eu un résultat confirmé positif.

Parmi ces 12 patients, une ponction biopsie hépatique était indiquée chez les 9 patients dont le test d'élastographie était compris entre 8 et 12 kPa. Cinq patients parmi eux ont refusé l'examen.

Dans notre étude, le taux d'adhérence était de 63% avec une prévalence de la fibrose avancée de 5% dans la population étudiée (n=13).

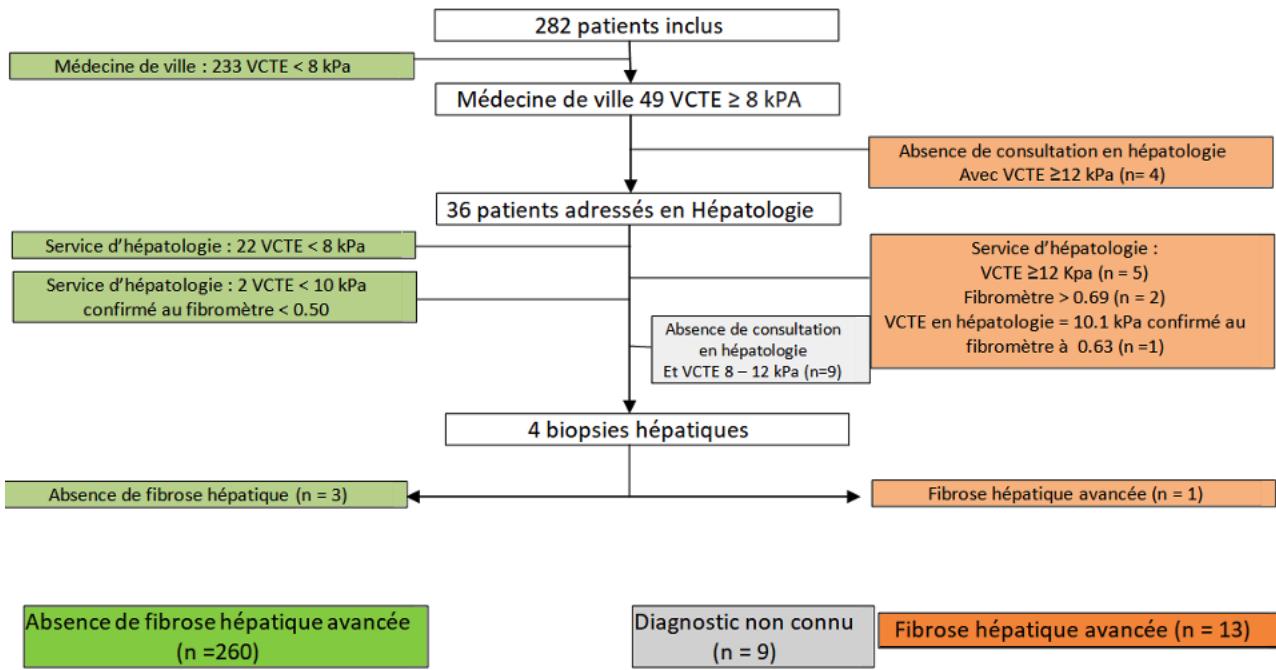


Figure 1 : Diagramme de flux

## 2. Performances du test eLIFT

### 2.1. Valeur prédictive négative

Parmi les 282 patients inclus dans notre étude, le test eLIFT n'a pas pu être calculé chez 43 patients, dont 3 patients avec un Fibroscan® positif, du fait d'un bilan sanguin non fait ( $n=15$ ), de l'indisponibilité d'un ou plusieurs paramètres sur le bilan nécessaire au calcul ( $n=25$ ) ou d'un traitement par AVK empêchant le calcul du eLIFT ( $n=3$ ) (Figure 2).

Le test eLIFT a ainsi pu être calculé pour 239 patients. 185 patients ont présenté un test eLIFT < 8 dont 181 ne présentaient effectivement pas de fibrose hépatique (Fibroscan® < 8kPa), soit une valeur prédictive négative de 98% (Tableau III).

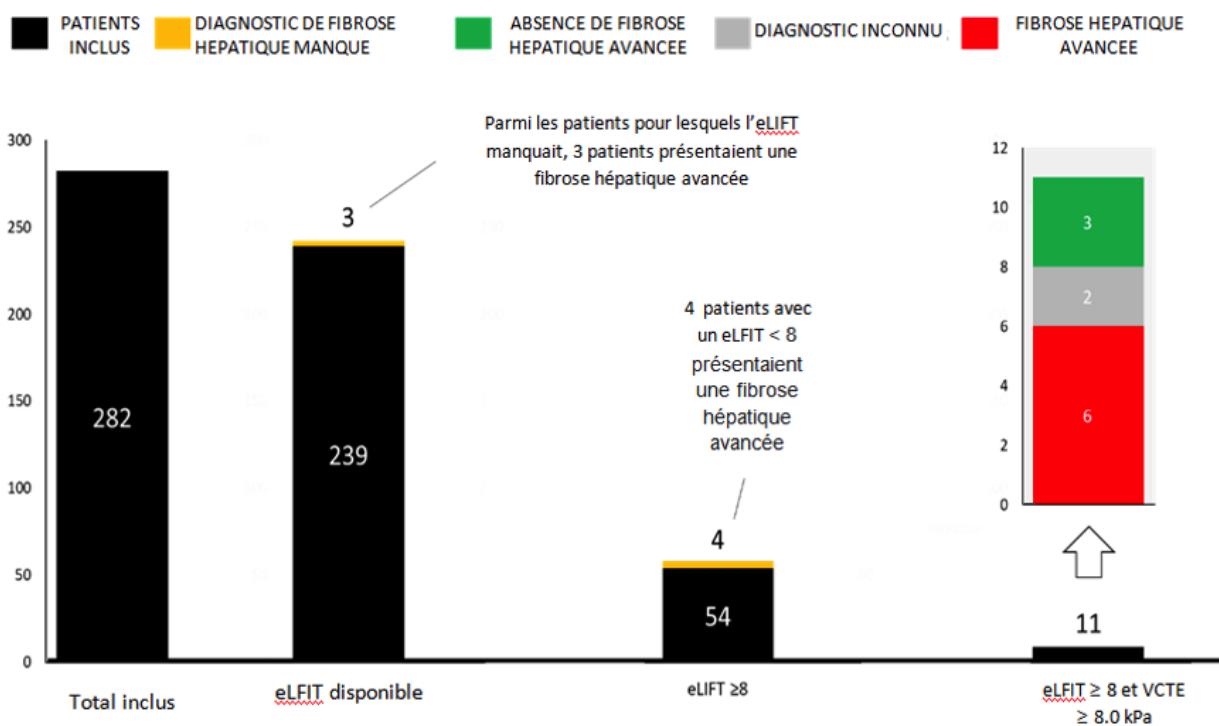


Figure 2 : Performance du test eLIFT

Tableau III : Performance du test eLIFT

		Fibrose hépatique avancée	
		Absence	Présence
eLIFT	<8	181	4
	$\geq 8$	48	6

## 2.2. Caractéristiques intrinsèques du test eLIFT

L'objectif secondaire principal de notre étude consistait à préciser les caractéristiques intrinsèques du test eLIFT. Les autres objectifs secondaires cherchaient à identifier les éléments du parcours de soins des patients dépistés, notamment en termes de pertinence du

recours aux centres tertiaires et la mise en évidence éventuelle de complications de la cirrhose du foie

### **2.2.1. Sensibilité**

Le calcul des performances montrait une sensibilité du test eLIFT de 60%.

### **2.2.2. Spécificité**

La spécificité du test eLIFT était de 79%.

### **2.2.3. Valeur prédictive positive**

La valeur prédictive positive (VPP) était de 11%.

### **2.2.4. Taux de recours à l'hépatologue**

Le taux de recours au centre hospitalier en cas de test sanguin positif était de 23%.

### **2.2.5. Taux de carcinome hépatocellulaire et taux de varices œsophagiennes**

Au cours de notre étude, aucune complication de cirrhose du foie n'a été diagnostiquée : pas de carcinome hépatocellulaire ni de varices œsophagiennes à risque de saignement.

## **2.3. Stratégie de dépistage par combinaison du test sanguin eLIFT et de la mesure de l'élasticité du foie par VCTE (élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée)**

L'association du test Fibroscan® au test eLIFT (Tableau IV), permettait d'augmenter la spécificité à 98% et de diminuer le taux de recours à l'hépatologue à 5%. La sensibilité et la valeur prédictive négative restaient inchangées. La valeur prédictive positive augmentait à 55%.

Tableau IV : Performances du test eLIFT seul et du test eLIFT associé à la mesure de l'élasticité du foie par VCTE

	<b>eLIFT ≥8</b>	<b>eLIFT ≥8 puis Fibroscan ≥8.0 kPa</b>
Sensibilité (%)	60	60
Spécificité (%)	79	98
Valeur prédictive négative (%)	98	98
Valeur prédictive positive (%)	11	55
Taux de fibroscan requis (%)	-	23
Patients adressés à l'hépatologue (%)	23	5
Coût moyen par patient (euros)	13.23	20.30

## 2.4. Reproductibilité des examens entre secteur hospitalier et ambulatoire

Un des objectifs secondaires de l'étude consistait à s'interroger sur une nouvelle stratégie de dépistage de la fibrose hépatique avancée en soins primaires par le test d'élastographie afin de mieux orienter les patients vers le secteur de second recours, hospitalier.

Pour les 36 patients adressés au CHU après un test positif (Tableau V), il n'y a pas de différence significative entre la médiane du test eLIFT calculée en ambulatoire et celle calculée au CHU ( $p=0,885$ ). Le coefficient de corrélation était de 0,89, traduisant une bonne concordance des résultats entre les deux secteurs (Figure 3).

La médiane de la mesure de la VTCE en soins primaires était significativement supérieure à celle mesurée au CHU ( $p<0,001$ ). La concordance des résultats de Fibroscan® entre les deux secteurs était faible, avec un coefficient de corrélation de 0,44.

Tableau V : corrélation entre les médianes des mesures de eLIFT et VCTE effectuées en ville et en hépatologie

	<b>eLIFT</b>	<b>VCTE</b>
Médecine de ville	6.5 (5.3-9.0)	10.8 (8.9-16.2)
Service d'hépatologie	8.0 (5.0-9.0)	7.6 (5.6-9.5)
p	0.885	<0.001
Coefficient de corrélation (Rs)	0.890	0.444
p	<0.001	<0.001

Rs : Coefficient de corrélation de Spearman

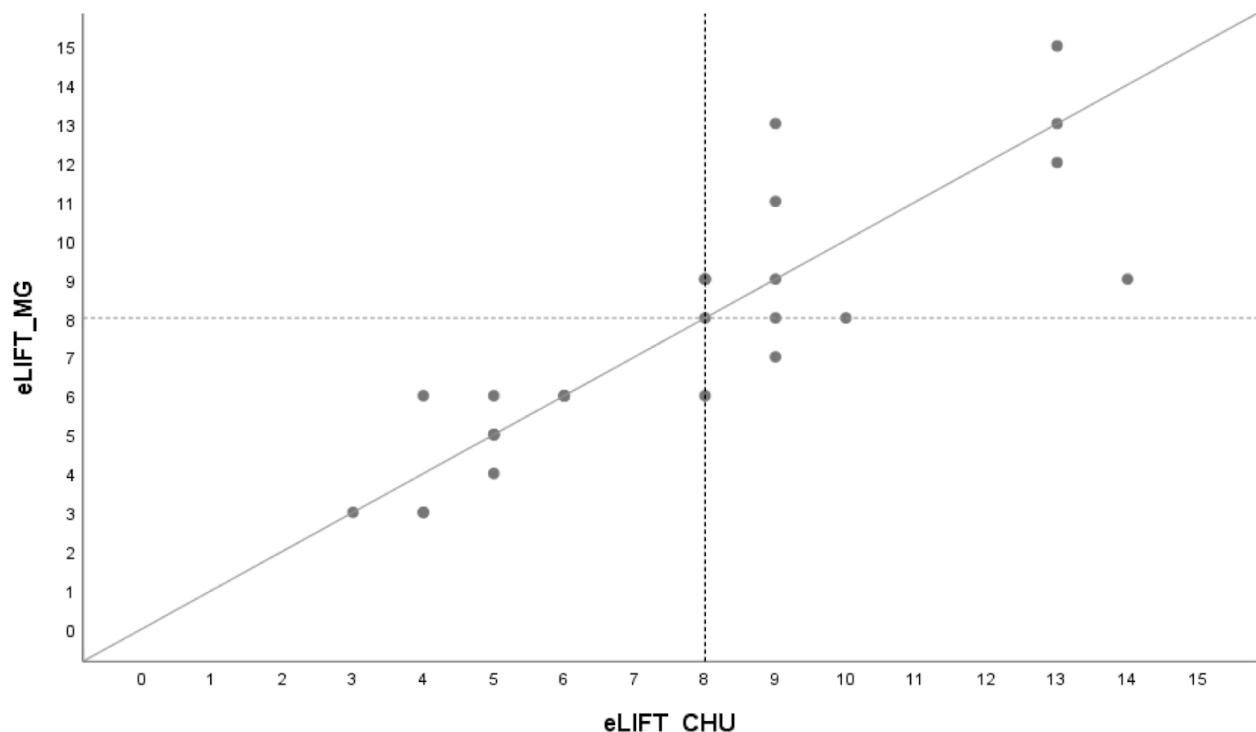


Figure 3 : Corrélation du test eLIFT entre le secteur hospitalier et ambulatoire

### **3. Les comorbidités à risque de fibrose hépatique avancée**

L'analyse a été effectuée chez les 260 patients sans fibrose hépatique avancée et les 13 patients avec fibrose hépatique avancée (tableau VI). Les 9 patients perdus de vue avec VTCE comprise en 8 et 12 kPa ont été exclus de l'analyse.

L'analyse multivariée a été réalisée avec un modèle de régression logistique et a permis d'identifier trois comorbidités exposant au risque de développer une fibrose du foie : l'obésité morbide ( $p= 0,015$ ), la prise d'un traitement antidiabétique ( $p= 0,014$ ) et la consommation d'alcool supérieure à 10 unités par semaine ( $p= 0,020$ ).

Le facteur sexe masculin a été exclu en raison d'un taux de 100% parmi les patients avec fibrose avancée.

Les patients porteurs d'une seule comorbidité à risque parmi les trois cités ( $n=246$ ), présentaient entre 0 et 7% de fibrose hépatique avancée (Figure 4).

Parmi les patients présentant les trois facteurs de risque ( $n=3$ ), 33% ont présenté une fibrose hépatique avancée ( $n=1$ ).

Les patients présentant deux facteurs de risque dont la prise d'un traitement anti diabétique ( $n=21$ ) étaient porteurs d'une fibrose hépatique avancée dans 29% des cas.

Concernant les patients avec consommation d'alcool supérieure à 10 unités par semaine associée à une obésité morbide sans prise d'un traitement antidiabétique ( $n=3$ ), le taux de fibrose hépatique était de 0%.

Tableau VI : Comorbidités associées à la fibrose hépatique

	Analyse univariée				Analyse multivariée		
	Absence de fibrose hépatique avancée (n = 260)	Fibrose hépatique avancée (n = 13)	p	OR	95% (IC)	p	
Age (Année, %) :			0.301	-	-	-	
- <50	9.6	7.7					
- 50-60	25.4	7.7					
- 60-70	39.6	38.5					
- ≥70	25.4	46.2					
Sexe masculin (%)	64.2	100.0	0.005	-	-	-	
IMC ≥35 kg/m <sup>2</sup> (%)	14.2	38.5	0.034	5.0	(1.4 - 17.9)	0.015	
Traitement antidiabétique (%)	20.4	53.8	0.010	4.4	(1.4 - 14.2)	0.014	
Traitement antihypertenseur (%)	77.3	92.3	0.310	-	-	-	
Traitement hypolipémiant (%)	35.4	69.2	0.018	-	-	-	
Alcool >10 unités/semaine (%)	26.2	53.8	0.050	4.2	(1.3 - 14.2)	0.020	

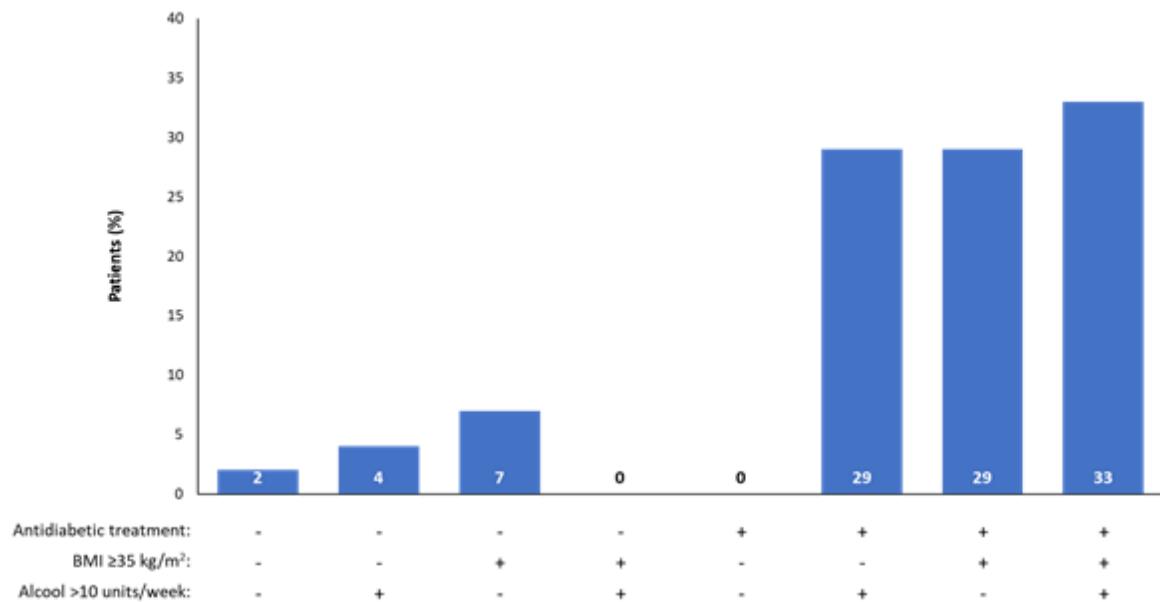


Figure 4 : Taux d'incidence de la fibrose hépatique selon l'association des comorbidités responsable de fibrose hépatique

# **DISCUSSION**

## **1. Forces et limites de l'étude**

### **1.1. Les forces**

#### **1.1.1. Le type de l'étude**

L'étude pilote IMPROVE est une étude quantitative, prospective, multicentrique et interventionnelle. Il s'agit de la première étude de faisabilité d'une nouvelle stratégie de dépistage réalisée en France en contexte de soins premiers. Une précédente étude réalisée en centre de soins tertiaires avait permis de proposer le nouveau test sanguin simple eLIFT comme test de dépistage de fibrose hépatique avancée<sup>10</sup>.

La réalisation de notre étude lors de consultations de médecine générale a permis d'éviter un biais de recrutement. L'étude IMPROVE est la première étude à évaluer le test eLIFT parmi des patients représentatifs de la population générale recrutés en soins primaires, par des médecins généralistes.

#### **1.1.2. Inclusions**

L'échantillon de population étudiée a été recruté dans trois maisons de santé pluriprofessionnelles autour d'Angers. Les critères d'inclusion (âge > 40 ans et < 75 ans, consommation excessive d'alcool, diabète de type II, au moins 2 facteurs de risque de syndrome métabolique, stéatose hépatique) utilisés étaient identifiés comme à risque de fibrose hépatique<sup>17</sup>.

Le caractère multicentrique et prospectif nous a permis de limiter les biais de sélection, notamment celui du recrutement. En effet, le recrutement dans trois centres distincts limite une différence possible entre la population incluse et la population générale. Cet échantillon de population semble extrapolable à la population générale au vu de la prévalence élevée de ces facteurs de risques.

Cependant, l'étude IMPROVE a été réalisée dans un seul département, celui du Maine et Loire. Se pose la question de l'extrapolation des résultats à l'échelle nationale au vu des différences de prévalence de facteurs de risque et de fibrose hépatique qui pourraient exister en fonction des régions<sup>18</sup>.

### **1.1.3. Etude de faisabilité en médecine générale**

Cette étude pilote visait à préparer une étude à l'échelle nationale. Elle a permis de démontrer la faisabilité d'études nécessitant le recrutement et la coordination d'une équipe d'investigateurs en soins primaires.

Chaque interne a recruté en moyenne 3,4 patients par journée de recrutement, ce qui correspond à l'objectif initial de recruter 500 patients sur une période de 9 mois.

Concernant les 11 médecins investigateurs, chacun d'entre eux a permis un recrutement de 2 patients en moyenne par journée de recrutement.

L'analyse des recrutements par chaque centre, rapporte que plus il y a d'interne par centre de recrutement, plus le nombre de recrutements par interne décroît. En effet, le centre de Saint Sylvain d'Anjou a recruté 107 patients, pour 3 internes, soit un ratio de 35 patients par interne. Le centre de Beaulieu sur Layon qui comportait deux internes a recruté 113 patients soit 56,5 patients par interne. Enfin, le centre de Thouarcé qui ne comportait qu'un seul interne a recruté 62 patients.

Ainsi, la présence de deux internes ou plus dans un centre requiert plusieurs journées d'inclusion par semaine, imposant un rythme de recrutement considérable pour les médecins généralistes investigateurs.

L'étude IMPROVE a donc permis de préciser les conditions nécessaires, et de confirmer la réalisabilité d'une étude à plus grande échelle.

## **1.2. Les limites**

### **1.2.1. Nombre de patients inclus**

La prévalence de la fibrose hépatique avancée en médecine générale chez les patients NAFLD et/ou alcoolique en soins primaires n'est pas connue. D'après les études réalisées en population générale, on peut supposer qu'elle est aux alentours de 10%<sup>19</sup>. Compte tenu des propriétés intrinsèques du test (sensibilité 84% et spécificité 65%) estimées dans une précédente étude<sup>20</sup>, l'objectif initial était d'inclure 500 patients.

La crise sanitaire liée à la pandémie de COVID-19 a réduit la période d'inclusion à trois mois et n'a pas permis d'atteindre l'objectif, avec au total 282 patients inclus. L'étude a permis de dépister 13 patients avec fibrose hépatique avancée, retrouvant une prévalence de 5%. Cet écart de prévalence suggère une surestimation de la prévalence dans la population générale. Au vu de ce résultat, le nombre de patients à inclure sera à redéfinir afin d'améliorer la puissance de l'étude.

La mise en place de l'étude SOPRANO à l'échelle nationale sera nécessaire afin d'évaluer les performances du test eLIFT sur un plus grand échantillon de la population.

### **1.2.2. Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion comprenaient les facteurs de risques connus de fibrose hépatique avancée. En revanche, d'autres facteurs de risque n'ont pas été pris en compte, par exemple la consommation de tabac ou la pratique insuffisante d'activité physique, ce qui peut induire un biais de sélection pour l'étude.

La consommation habituelle d'alcool, estimée en unité par semaine, a été recueillie sur un mode déclaratif. Or un grand nombre d'études cliniques en médecine générale font état d'une sous-estimation parfois importante de la quantité d'alcool consommée par semaine<sup>21</sup>. Cela constitue vraisemblablement un biais déclaratif sur ce critère d'inclusion. L'utilisation d'un outil

de recueil de la consommation d'alcool unique, avec une meilleure sensibilité, pourrait permettre de limiter ce biais.

### **1.2.3. Les investigateurs**

Les médecins généralistes investigateurs étaient installés dans trois centres de soins premiers répartis dans le département du Maine et Loire (France). Au nombre de 11, ils exerçaient tous la médecine générale en milieu rural ou semi rural. L'analyse de toutes les caractéristiques sociodémographiques des médecins généralistes investigateurs n'a pas été réalisée dans cette étude, ne permettant pas d'affirmer la représentabilité à la population de médecins généralistes en France.

### **1.2.4. Test d'élastographie (Fibroscan®)**

Afin d'étudier les limites du protocole, nous avons voulu vérifier la concordance entre la mesure d'élastographie réalisée par le médecin généraliste et celle réalisée au CHU. Il était prévu que la plus basse des 2 mesures serait retenue car il n'existe pas de facteur confondant associés à une baisse du résultat d'élastographie. Tous les facteurs connus favorisant un résultat élevé (stéatose hépatique, inflammation hépatique, cholestase, insuffisance cardiaque) sont associés à une augmentation du résultat de la mesure d'élastographie.

Notre étude a mis en évidence un manque de concordance entre les mesures d'élastographie réalisées en soins primaires et celles réalisées au CHU chez un même patient. L'opérateur constitue une limite à la réalisation du Fibroscan® : c'est un examen opérateur-dépendant. Cependant, une précédente étude a montré que la reproductibilité du Fibroscan® intra et inter opérateur est excellente avec un coefficient de corrélation intraclass de 0,98<sup>22</sup>. La différence constatée dans notre étude pourrait donc s'expliquer par un manque de formation des internes de médecine générale ayant réalisé les mesures lors des visites d'inclusion.

Dans la perspective d'une étude nationale, afin de limiter tout biais de mesure, une seule personne formée et rompue à la méthode de mesure de l'élastographie pratiquera les tests.

Cette différence pourrait également être expliquée par le fait que les patients vus en consultation de médecin générale ne sont pas à jeun, contrairement aux patients vus à l'hôpital. Cette variable nécessitera d'être recueillie dans les analyses futures.

De plus, lors de notre étude, les patients avec un test d'élastographie supérieur ou égal à 12 kPa qui ne se sont pas présentés à la consultation d'hépatologie, ont été considérés comme porteurs de fibrose hépatique avancée. La question se pose de redéfinir ce seuil, au vu du manque de reproductibilité entre les examens fait en soins tertiaires et ceux réalisés en soins primaires.

Enfin, 2 tailles de sondes étaient disponibles lors de la mesure de l'élastographie hépatique (une sonde "normale" et une sonde "XL") au cabinet de médecine générale. Le choix de la sonde était décidé en fonction de l'IMC du patient. Les mesures obtenues par l'une ou l'autre des sondes sur un même patient pouvait donner un résultat légèrement différent, créant un biais de mesure potentiel.

### **1.2.5. Tests sanguins**

Parmi les tests sanguins, 43 n'ont pas pu être exploités du fait de données manquantes. Celles-ci concernaient la valeur du Taux de Prothrombine (TP) dans un tiers des cas (n=14) probablement par manque d'habitude de prescription en médecine générale. Lors de la future étude SOPRANO, l'utilisation d'ordonnances de bilans biologiques pré-éditées avec entête pour chaque prescripteur pourra permettre de diminuer le nombre de données manquantes.

Un des biais de l'étude réside dans la différence des résultats entre les tests sanguins effectués en médecine générale et à l'hôpital. Cet écart peut de nouveau être en partie expliqué par la variable à jeun ou non à jeun des patients lors des prélèvements. On constate également des

différences de normes de référence entre les laboratoires qui peuvent influencer le résultat du test sanguin.

## 2. Discussion des résultats

### 2.1. Le test sanguin eLIFT

#### 2.1.1. Valeur prédictive négative du test eLIFT

La médecine préventive constitue une part importante de l'activité médicale en contexte de soins premiers. La pratique du dépistage est une pratique clinique de prévention secondaire.

Elle vise à repérer précocement des maladies fréquentes, graves et potentiellement curables.

La stratégie de développement d'un nouveau test de dépistage de fibrose hépatique s'appuie sur le développement d'un test sanguin performant facilement utilisable en contexte de soins premiers.

Le nombre de patient atteints de fibrose hépatique ayant un test sanguin négatif se doit d'être minime afin de permettre l'utilisation du test eLIFT comme test de dépistage de fibrose hépatique avancée en soins primaires. Ainsi, la valeur prédictive négative, soit la probabilité d'être non malade si le test est négatif, a été retenue comme critère d'évaluation principal.

La valeur prédictive négative lors de notre étude était de 98%. Parmi les 185 patients ayant réalisé le test eLIFT, 4 ont eu un résultat négatif ( $eLIFT < 8$ ) alors que le test d'élastographie était positif ( $VCTE > 8 \text{ kPa}$ ).

Ce résultat semble satisfaisant pour un test de dépistage en soins primaires.

Une précédente étude, réalisée en centre tertiaire<sup>1</sup> avait déjà montré l'intérêt du test eLIFT en première ligne afin de limiter les recours inutiles en consultations d'hépatologie et éviter des dépenses inutiles pour la société. Notre étude, réalisée en soins premiers, confirme ainsi l'intérêt du test eLIFT.

## **2.1.2. Critères de jugements secondaires : caractéristiques intrinsèques du test de dépistage**

Notre étude a montré une sensibilité du test sanguin de 60%. Parmi les patients atteints de fibrose hépatique avancée, 60% avaient un test eLIFT > ou égale à 8. Ce taux est inférieur aux résultats des précédentes études<sup>5</sup> effectuées en centre de soins tertiaire (sensibilité de 84%). La sensibilité du test semble donc dépendre du contexte de soins dans lequel il est pratiqué. Il peut s'agir d'une variable de mesure des techniques des laboratoires (valeurs seuils) ou bien d'un biais de recrutement (d'inclusion) des patients admis en milieu hospitalier. En effet, la prévalence de la fibrose hépatique est probablement plus élevée chez les patients hospitalisés en hépatologie au CHU. Idéalement, un test de dépistage d'une maladie donnée est un test statistique de calcul du risque de développer la maladie dans une population de personnes asymptomatiques (c'est-à-dire non malade). Or, il est légitime de postuler que les patients hospitalisés dans un service hospitalier d'hépatologie sont le plus souvent déjà malades, expliquant la surestimation de la sensibilité du test en contexte hospitalier. La probabilité que le test soit positif quand le patient est malade est en effet plus importante dans ce contexte.

Le taux de faux positifs (ayant un test eLIFT > 8 sans diagnostic final de fibrose hépatique avancée) était de 89%. Ainsi, sur le seul indicateur du résultat positif du test sanguin, 89% des patients seraient orientés "de façon inappropriée" en hépatologie.

La spécificité du test (le taux de patients avec un test eLIFT < 8 parmi les patients ne présentant pas de fibrose avancée) était de 79% avec une valeur prédictive positive médiocre de 11%.

Ces résultats importants de notre étude semblent remettre en question la validité intrinsèque du test sanguin estimant sa sensibilité à 60 % et sa spécificité à 79%. Cet élément pourrait

être conforté par la poursuite d'études cliniques en contexte de population générale asymptomatique.

Une précédente étude<sup>20</sup> a été réalisée sur les performances du test eLIFT, entre octobre 2014 et mars 2017. Cette étude concernait les patients atteints de NAFLD et/ou alcooliques mais à la différence d'IMPROVE, elle a été réalisée entièrement en centre tertiaire. Elle comparait les performances du test sanguin au test de référence associant le résultat du test d'élastographie et les marqueurs biologiques du FibroMètre. Les résultats ont montré que l'utilisation du test sanguin eLIFT en première intention, chez les patients NAFLD et/ou alcoolique permettait d'éviter des recours non justifiés à l'hépatologue.

Lors de notre étude, parmi les 239 patients ayant un bilan biologique disponible, 54 ont présenté un test eLIFT positif, reflétant un taux de recours à l'hépatologue de 23%.

Les facteurs de risque de fibrose hépatique avancée sont nombreux et leur prévalence dans la population générale est élevée. En France en 2015, chez les adultes de 18 à 74 ans, la prévalence du surpoids (obésité incluse) et de l'obésité en France étaient respectivement de 49% et 17%<sup>23</sup>. Plus de 3,5 millions de personnes sont traitées pharmacologiquement pour un diabète, soit 5% de la population<sup>24</sup>. Ainsi, malgré sa simplicité et son aspect peu onéreux, une stratégie de dépistage ciblée reposant sur l'utilisation seule du test sanguin eLIFT en médecine générale, entraînerait un recours trop fréquent et inutile en hépatologie. Il pourrait être intéressant d'affiner les critères d'éligibilité de la population cible en fonction des associations de facteurs de risque mis en évidence.

### **2.1.3. Stratégie de dépistage associant le test sanguin et le test d'élastographie**

Devant la performance insuffisante du test eLIFT seul, le couplage du test eLIFT à la réalisation du Fibroscan® pourrait permettre d'améliorer les performances de cette stratégie de dépistage non invasive de la fibrose hépatique.

De récentes études<sup>25</sup> ont montré de meilleures performances des tests combinés dans le diagnostic de fibrose avancée. Les tests étaient réalisés en soins tertiaires et comprenaient le Fibrometer, la VTCE et le FIB4. Des études complémentaires en ce sens pourraient être utilement réalisées en soins premiers.

Lors de notre étude, les performances de l'association du Fibroscan® au test eLIFT ont été calculées. La sensibilité reste similaire au test eLIFT seul soit 60%, de même que la valeur prédictive négative calculée à 0,98.

En revanche, on constate une augmentation de la spécificité à 98% et de la valeur prédictive positive à 55%. Ainsi, le taux de recours à l'hépatologue et au plateau technique chute à 5%, contre 23% sans la mesure du Fibroscan®.

L'utilisation combinée du test sanguin et du test d'élastographie semble donc une approche prometteuse dans la stratégie de dépistage de la fibrose hépatique avancée. Ces résultats posent la question de l'accessibilité des Fibroscan® en soins premiers afin de diminuer le taux de recours inutiles au soins hospitaliers secondaires ou tertiaires.

## 2.2. Analyse des critères prédictifs

Après analyse multivariée, trois facteurs cliniques semblent se détacher de manière significative comme prédictifs de risque de survenue de fibrose hépatique : l'IMC supérieur ou égal à 35 kg/m<sup>2</sup>, la prise d'un ou de plusieurs médicaments antidiabétiques oraux, la consommation excessive d'alcool, supérieure à 10 verres par semaine. Ces critères prédictifs confirment les facteurs de risque de fibrose hépatique déjà connus<sup>19,26-28</sup> mais mériteraient d'être affinés pour mieux cibler la population à tester.

Parmi les patients présentant comme facteurs de risque l'association obésité morbide et prise d'un traitement anti-diabétique, aucun n'a présenté un score Fibroscan > 8 kPa. Ce résultat

ne correspond pas aux facteurs de risque connus de fibrose hépatique avancée. Ils pourraient être expliqués par le faible nombre de patients présentant cette association dans l'étude (n=3). Par ailleurs, on note que 100% des patients qui ont présenté une fibrose hépatique avancée étaient des hommes, ce qui ne correspond pas non plus à la prévalence en population générale. Même si une analyse multivariée de 2010 détectait le sexe masculin comme facteur de risque indépendant associé à la survenue d'une fibrose hépatique avancée, on sait que cette pathologie peut atteindre les femmes également<sup>29</sup>. On pourrait de plus supposer l'existence d'un biais déclaratif supérieur chez les femmes quant à la consommation d'alcool. Au total, ces résultats suggèrent un manque de puissance et la nécessité de la réalisation d'une étude à plus grande échelle.

### **3. Le dépistage en soins primaires**

#### **3.1. Adhérence aux programmes de dépistage**

Notre étude a révélé un taux d'adhérence de 63%. Parmi les 49 patients avec un score de Fibroscan® > 8 kPa en soins primaires, 13 ne sont pas allés à la consultation spécialisée et 5 ont refusé la ponction biopsie hépatique. Ces résultats semblent concordants avec les données de la littérature. Les personnes qui acceptent de participer à un programme de dépistage organisé s'attendent à ce que le test soit négatif, espérant ainsi ne pas être malade. Ils n'envisagent pas que le test puisse être positif puisqu'ils ne se sentent en effet pas malade (asymptomatique). Il conviendrait ainsi d'alerter préalablement tous les participants sur la possibilité que le résultat d'un test de dépistage soit positif, conduisant à poursuivre les investigations dans une perspective de démarche diagnostique. Cette stratégie éviterait sans doute que des personnes refusent des investigations complémentaires alors que leur test est positif. Pour l'étude future, une meilleure anticipation auprès des patients du parcours de soin

en cas de résultats positifs (consultation spécialisée au CHU) pourrait améliorer le taux d'adhérence des patients.

D'autres critères de freins à la participation à un programme de dépistage ont été décrits dans la littérature, comme l'absence de lien entre le motif de consultation initial et la proposition de participer au dépistage, la passivité ou le manque d'intérêt de certaines personnes vis-à-vis de leur état de santé, la peur de la douleur, ou la peur de découvrir une maladie grave, la honte ou le tabou de l'alcool, ou encore l'incapacité à verbaliser une question de santé. D'une manière plus générale, le dépistage en médecine générale nécessite la prise en compte des représentations sociales de la santé et de la maladie des patients<sup>30</sup>.

Le taux de refus de participation à l'étude n'a pas été investigué. Il sera donc intéressant lors d'études complémentaires, de préciser cette variable ainsi que le nombre de patients éligibles à qui la participation n'a pas été proposée. Les données de la littérature sont concordantes avec cette donnée : les médecins ont tendance à proposer de participer à un programme de dépistage aux seules personnes dont ils estiment possible qu'elles participent<sup>31</sup>. Les médecins auraient ainsi une idée du comportement que leurs patients vont adopter. Il sera ainsi pertinent de noter les principales raisons motivant le refus des patients et ainsi aider les médecins généralistes à lever certains freins de participation au dépistage de la fibrose hépatique avancée dans la population générale.

Le développement d'une nouvelle stratégie de dépistage d'une maladie fréquente en soins primaires peut s'entendre si le taux de participation au programme est suffisant, d'une part, et si la participation est jugée utile pour diminuer spécifiquement la morbi mortalité de la pathologie dépistée. Les standards européens préconisent un taux de participation de la

population cible supérieur ou égale à 45%. En comparaison aux programmes de dépistage proposés actuellement en France, le taux de participation était de 33,5% pour le dépistage du cancer colorectal en 2016-2017<sup>32</sup> jugé à ce jour insuffisant pour diminuer la mortalité spécifique par cancer colorectal.

En ce qui concerne le dépistage du cancer du col de l'utérus, l'HAS rapporte en 2013 un taux de couverture de 60 % chez les 25-34 ans, 67 % chez les 35 à 44 ans et de 60 % chez les 45-54 ans. Le taux chute en dessous de 50 % après 55 ans. Il reste à ce jour le seul programme de dépistage organisé ayant permis de diminuer de manière significative le nombre de décès par cancer du col de l'utérus depuis les années 70<sup>33</sup>.

Concernant le dépistage organisé du cancer du sein, au cours de l'année 2019, le taux de participation estimé à 48,6% est là aussi jugé insuffisant pour permettre d'en diminuer spécifiquement la mortalité<sup>34</sup>.

### **3.2. Les coûts**

Selon l'OMS, le rapport bénéfice/coût d'un programme national de dépistage doit être positif<sup>35</sup>.

Le prix du test doit être acceptable pour les individus et pour la société, dans un contexte actuel de ressources contraintes et parfois de pénurie de soins. Les tests doivent en effet être répétés à intervalles réguliers pour une tranche d'âge donnée de population (pour éviter notamment le biais de l'intervalle latent), ce qui n'a pas été exploré dans notre étude, et l'offre de soins secondaire et tertiaire doit être équitablement réparties sur tout le territoire afin de limiter les inégalités d'accès aux soins.

Le coût du test eLIFT a été calculé à 13,23 euros, et le coût d'un test eLIFT puis Fibroscan® est de 44,52 euros.

En comparaison aux programmes de dépistage organisés en France, une étude réalisée en 2015 évaluait le cout du dépistage du cancer du col de l'utérus à 180 euros pour 3 ans pour chaque femme<sup>36</sup>. En ce qui concerne le cancer du sein, sur une période de deux ans, le dépistage couteraient 31 € par femme invitée et 93 € par femme ayant participé au dépistage<sup>37</sup>.

### **3.3. Perspectives thérapeutiques**

Selon l'OMS, un test de dépistage se conçoit notamment si la maladie visée est fréquente et facilement curable. A ce jour, la prise en charge de la stéatose hépatique non alcoolique repose sur les mesures hygiéno-diététiques<sup>38</sup>. Ainsi, la lutte contre la sédentarité, l'augmentation de l'activité physique et la mise en place d'une alimentation équilibrée, à l'instar du régime méditerranéen, doivent être privilégiés. Ces mesures, associées au contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires sont essentielles à la prise en charge des patients à risque en soins primaires.

La recherche de nouveaux médicaments est très active dans le domaine des stéatoses hépatiques. Parmi les grandes classes de traitements actuellement testés dans le cadre d'études cliniques, de nouveaux agents aux propriétés anti-inflammatoires, anti fibrotiques ou sensibilisantes à l'insuline sont en cours d'essais thérapeutiques de phase III<sup>39,40</sup>.

Plusieurs études suggèrent également l'implication d'une dysbiose dans le développement de la NAFLD et de sa progression. Ainsi la modulation du microbiote intestinal par l'utilisation des antibiotiques, une transplantation de flore, prébiotiques ou probiotiques sont également en cours d'évaluation<sup>41</sup>.

Toutes ces données semblent prometteuses pour mettre prochainement à disposition sur le marché de nouvelles thérapeutiques dans la prise en charge de la stéatose hépatique non alcoolique, légitimant d'autant plus la mise à disposition d'un test de dépistage en soins primaires.

## **CONCLUSION**

Du fait des taux croissants de facteurs de risque comme le diabète de type 2, l'obésité ou le syndrome métabolique, l'incidence des maladies hépatiques chroniques est en constante augmentation en France. La fibrose constitue un tournant irréversible dans les étapes évolutives de la maladie hépatique. Cependant, les patients atteints de fibrose hépatique avancée étant asymptomatiques, ils sont majoritairement diagnostiqués au stade de cirrhose compliquée. Son dépistage précoce en soins primaires constitue donc un enjeu de santé publique. Il est ainsi nécessaire de mettre en place des outils de dépistage simples afin d'aider les médecins généralistes à orienter les patients de manière efficiente en cas de facteur de risque de fibrose avancée. Le test sanguin eLIFT, simple d'utilisation en pratique courante, a démontré son efficacité dans des études réalisées en soins tertiaires. L'objectif de cette étude était d'évaluer ses performances en soins primaires, parmi une population à risque.

Dans notre étude, le test sanguin eLIFT a montré une valeur prédictive négative de 98%, ce qui est une valeur acceptable pour un test de dépistage. En revanche, le taux de faux positifs était de 89%, et le taux d'adressage théorique vers l'hépatologue de 23%. Ces taux révèlent un manque de spécificité du test eLIFT utilisé seul. L'étude IMPROVE a également permis de confirmer la faisabilité d'une étude similaire à plus grande échelle en soins primaires et d'en définir les conditions.

Une des limites de l'étude réside dans le faible nombre de patients inclus, expliqué en partie par la crise sanitaire actuelle du coronavirus, qui a provoqué un arrêt prématuré de l'étude. De plus, il pourra être proposé dans la prochaine étude l'utilisation d'un outil de recueil de consommation d'alcool unique, ainsi que la réalisation des Fibroscan® par une personne formée et expérimentée.

La réalisation prochaine d'une étude à plus grande échelle permettra de vérifier les résultats obtenus dans l'étude IMPROVE, et d'affiner les conditions de dépistage optimales en médecine générale.

Permettant une diminution du taux d'adressage en soins tertiaires à 5% des patients à risque dans notre étude, la perspective de l'utilisation conjointe du test sanguin eLIFT et du Fibroscan® semble également être prometteuse. Cette perspective reste néanmoins limitée à ce jour par l'absence d'accès au Fibroscan® en soins primaires.

Enfin, l'amélioration du dépistage de la fibrose hépatique avancée en soins primaires est motivée par la mise à disposition prochaine de nouveaux traitements prometteurs, en cours d'essais cliniques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
2. [http://origin.who.int/topics/global\\_burden\\_of\\_disease/en/](http://origin.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/)
3. Koehler EM, Plompene EPC, Schouten JNL, Hansen BE, Murad SD, Taimr P, et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: The Rotterdam study. *Hepatology*. 2016;63(1):138-47.
4. Charlton MR , Burns JM , Pedersen RA et al . Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 1249 – 53
5. Dam Fialla A, Schaffalitzky de Muckadell OB, Touborg Lassen A. Incidence, etiology and mortality of cirrhosis: a population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol*. juin 2012;47(6):702-9.
6. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*. 1 janv 2006;44(1):217-31.
7. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *New England Journal of Medicine*. 15 févr 2001;344(7):495-500.
8. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 1 juill 2015;63(1):237-64.
9. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.

10. Boursier J, Ledinghen V de, Leroy V, Anty R, Francque S, Salmon D, et al. A stepwise algorithm using an at-a-glance first-line test for the non-invasive diagnosis of advanced liver fibrosis and cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 1 juin 2017;66(6):1158-65.
11. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. août 2015;149(2):367-378.e5; quiz e14-15.
12. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, Ching HL, Jeffrey GP, Buckley RF, et al. Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. 1 nov 2018;68(5):1741-54.
13. Brotons C, Björkelund C, Bulc M, Ciurana R, Godycki-Cwirko M, Jurgova E, et al. Prevention and health promotion in clinical practice: the views of general practitioners in Europe. *Preventive Medicine*. 1 mai 2005;40(5):595-601.
14. McIlpatrick S, Keeney S, McKenna H, McCarley N, McElwee G. Investigating the role of the general practitioner in cancer prevention: a mixed methods study. *BMC Fam Pract*. 7 mai 2013;14:58.
15. Etude de l'URCAM Région Rhône Alpes (Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie) réalisée dans le cadre du PRAM (Programme Régional de l'Assurance Maladie), Aout 2001. Facteurs d'adhésion et de résistance au dépistage du cancer du sein.
16. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O, et al. « Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease ». *J Hepatol*. 2021 May;74(5):1109-1116.
17. National Guideline Centre (UK). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence: Guidance. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2016.

18. Nabi, Oumarou, Karine Lacombe, Jérôme Boursier, Philippe Mathurin, Marie Zins, et Lawrence Serfaty. « Prevalence and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in General Population: The French Nationwide NASH-CO Study ». *Gastroenterology* 159, no 2 (août 2020): 791-793.e2.
19. Younossi, Zobair, Frank Tacke, Marco Arrese, Barjesh Chander Sharma, Ibrahim Mostafa, Elisabetta Bugianesi, Vincent Wai-Sun Wong, et al. « Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis ». *Hepatology* 69, no 6 (2019): 2672-82.
20. Broussier Thomas, Adrien Lannes, Floraine Zuberbuhler, Frederic Oberti, Isabelle Fouchard, Gilles Hunault, Paul Cales, et Jerome Boursier. « Simple Blood Fibrosis Tests Reduce Unnecessary Referrals for Specialized Evaluations of Liver Fibrosis in NAFLD and ALD Patients ». *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 44, no 3 (1 juin 2020): 349-55.
21. Arwidson P, -leon C, -guillemont J. Consommation annuelle d'alcool déclarée, France, 2005. *Bull Epidemiol Hebd.* 2006-09-12;(34-35):255-258.
22. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut.* juill 2007;56(7):968-73
23. Équipe de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Esen). Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Corpulence. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 42 p.  
[www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)
24. Fosse-Edorh S., Mandereau-Bruno L., Piffaretti C. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2018. 8 p.  
[www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)
25. Boursier, Jérôme, Maeva Guillaume, Vincent Leroy, Marie Irlès, Marine Roux, Adrien Lannes, Juliette Foucher, et al. « New Sequential Combinations of Non-Invasive Fibrosis Tests

Provide an Accurate Diagnosis of Advanced Fibrosis in NAFLD ». Journal of Hepatology 71, no 2 (1 août 2019): 389-96. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.020>

26. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. Hepatology. janv 2018;67(1):123-33.
27. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, Lu SC, Le Marchand L, Noureddin M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. Hepatology. déc 2016;64(6):1969-77.
28. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. Hepatology. juill 2005;42(1):44-52.
29. Nabi, Oumarou, Karine Lacombe, Jérôme Boursier, Philippe Mathurin, Marie Zins, et Lawrence Serfaty. « Prevalence and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in General Population: The French Nationwide NASH-CO Study ». Gastroenterology 159, no 2 (août 2020): 791-793.e2.
30. Herzlich Claudine, « La diversité dans les significations de la santé et de la maladie, les significations sociales de la santé et la santé en mutation : un regard rétrospectif», Feivereiro, 2001, p.135-146
31. Liberalotto, Nora. « L'engagement des médecins généralistes à l'égard du dépistage des cancers féminins : un révélateur de leurs positionnements face aux transformations de leur contexte d'exercice. Sous la direction de Martine Bungener, Thèse pour l'obtention d'un doctorat en sociologie, École des Hautes Études en Sciences Sociales, novembre 2012. » Bulletin Amades. Anthropologie Médicale Appliquée au Développement Et à la Santé, no 87 (18 juillet 2013).

32. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer colorectal 2016-2017  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-colon-rectum/articles/taux-de-participation-au-programme-de-depistage-organise-du-cancer-colorectal-2016-2017>
33. Mignot, Stéphanie, Virginie Ringa, Solène Vigoureux, Marie Zins, Henri Panjo, Pierre-Jean Saulnier, et Xavier Fritel. « Pap Tests for Cervical Cancer Screening Test and Contraception: Analysis of Data from the CONSTANCES Cohort Study ». BMC Cancer 19, no 1 (5 avril 2019): 317.
34. Taux de participation au programme de dépistage organisé du cancer du sein 2018-2019 et évolution depuis 2005. Santé Publique France.
35. Wilson, James Maxwell Glover, Gunnar Jungner, et World Health Organization. Principes et Pratique Du Dépistage Des Maladies. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1970.  
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/41503>.
36. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus /Synthèse /Étude médico-économique /Phase 1, appui à la décision, INCa, décembre 2015.
37. Haute Autorité de Santé. Place de la mammographie numérique dans le dépistage organisé du cancer du sein. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2006.
38. Romero-Gómez, Manuel, Shira Zelber-Sagi, et Michael Trenell. « Treatment of NAFLD with Diet, Physical Activity and Exercise ». Journal of Hepatology 67, no 4 (octobre 2017): 829-46.
39. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology. 1 juin 2016;64(6):1388-402.
40. Lanthier N. Les nouveaux traitements de la stéatohépatite non-alcoolique. Nutrition Clinique et Métabolisme. 1 oct 2020;34(3):216-22.

41. Knudsen C, Neyrinck AM, Lanthier N, Delzenne NM. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: promising prospects for clinical interventions? Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. sept 2019;22(5):393-400.

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Diagramme de flux.....	37
Figure 2 : Performance du test eLIFT .....	38
Figure 3 : Corrélation du test eLIFT entre le secteur hospitalier et ambulatoire.....	41
Figure 4 : Taux d'incidence de la fibrose hépatique selon l'association des comorbidités responsable de fibrose hépatique.....	44

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : easy Liver Fibrosis Test (eLIFT).....	28
Tableau II : Caractéristiques de la population .....	35
Tableau III : Performance du test eLIFT .....	38
Tableau IV : Performances du test eLIFT seul et du test eLIFT associé à la mesure de l'élasticité du foie par VCTE .....	40
Tableau V : corrélation entre les médianes des mesures de eLIFT et VCTE effectuées en ville et en hépatologie .....	41
Tableau VI : Comorbidités associées à la fibrose hépatique .....	43

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>22</b>
<b>MÉTHODE .....</b>	<b>25</b>
<b>1. Type d'étude .....</b>	<b>25</b>
<b>2. Population étudiée .....</b>	<b>25</b>
2.1. Critères d'inclusion .....	25
2.2. Critères de non-inclusion .....	26
<b>3. Déroulement de l'étude.....</b>	<b>27</b>
3.1. Recrutement.....	27
3.2. Inclusion .....	27
3.2.1. Visite d'inclusion .....	27
3.2.2. Évaluation spécialisée au CHU .....	29
3.2.3. Outils de recueil .....	29
3.3. Durée de l'étude .....	30
<b>4. Critères d'évaluation de l'étude .....</b>	<b>30</b>
4.1. Critères de jugement principal .....	30
4.2. Critères de jugements secondaires.....	30
<b>5. Statistiques .....</b>	<b>31</b>
5.1. Analyse des données .....	31
5.2. Analyse pour l'objectif principal .....	32
5.3. Analyse pour les objectifs secondaires .....	32
<b>RÉSULTATS .....</b>	<b>33</b>
<b>1. Population étudiée .....</b>	<b>33</b>
1.1. Inclusion .....	33
1.2. Caractéristiques de la population étudiée .....	34
1.2.1. Caractéristiques socio-démographiques .....	34
1.2.2. Comorbidités .....	34
1.2.3. Consommation d'alcool .....	34
1.3. Diagramme de flux .....	36
<b>2. Performances du test eLIFT .....</b>	<b>37</b>
2.1. Valeur prédictive négative .....	37
2.2. Caractéristiques intrinsèques du test eLIFT .....	38
2.2.1. Sensibilité .....	39
2.2.2. Spécificité.....	39
2.2.3. Valeur prédictive positive .....	39
2.2.4. Taux de recours à l'hépatologue .....	39
2.2.5. Taux de carcinome hépatocellulaire et taux de varices œsophagiennes .....	39
2.3. Stratégie de dépistage par combinaison du test sanguin eLIFT et de la mesure de l'élasticité du foie par VCTE (élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée) .....	39
2.4. Reproductibilité des examens entre secteur hospitalier et ambulatoire.....	40
<b>3. Les comorbidités à risque de fibrose hépatique avancée .....</b>	<b>42</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>45</b>
<b>1. Forces et limites de l'étude .....</b>	<b>45</b>

1.1.	Les forces .....	45
1.1.1.	Le type de l'étude .....	45
1.1.2.	Inclusions.....	45
1.1.3.	Etude de faisabilité en médecine générale.....	46
1.2.	Les limites .....	47
1.2.1.	Nombre de patients inclus .....	47
1.2.2.	Critères d'inclusion .....	47
1.2.3.	Les investigateurs .....	48
1.2.4.	Test d'élastographie (Fibroscan®) .....	48
1.2.5.	Tests sanguins .....	49
<b>2.</b>	<b>Discussion des résultats .....</b>	<b>50</b>
2.1.	Le test sanguin eLIFT .....	50
2.1.1.	Valeur prédictive négative du test eLIFT .....	50
2.1.2.	Critères de jugements secondaires : caractéristiques intrinsèques du test de dépistage	51
2.1.3.	Stratégie de dépistage associant le test sanguin et le test d'élastographie .....	52
2.2.	Analyse des critères prédictifs .....	53
<b>3.</b>	<b>Le dépistage en soins primaires....</b>	<b>54</b>
3.1.	Adhérence aux programmes de dépistage.....	54
3.2.	Les coûts.....	56
3.3.	Perspectives thérapeutiques .....	57
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>59</b>	
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>61</b>	
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>67</b>	
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>68</b>	
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>69</b>	
<b>ANNEXES.....</b>	<b>I</b>	

# ANNEXES

## Annexe 1 : Lettre d'information patient étude IMPROVE

N° ID RCB 2019-A01895-52



IMPROVE

### LETTRE D'INFORMATION POUR LE PARTICIPANT

#### Evaluation d'une stratégie de dépistage de la fibrose hépatique avancée en soins primaires (Etude IMPROVE)

##### Promoteur

CHU d'Angers  
4 rue Larrey  
49933 Angers cedex 9

##### Investigateur coordonnateur

Dr Adrien LANNES  
Service d'Hépato-Gastroentérologie  
CHU d'Angers  
4 rue Larrey  
49933 Angers Cedex 09  
Tél : 02 41 35 34 10 Fax : 02 41 35 41 19

##### Investigateur principal

Nom : .....  
Service : .....  
Tél : .....  
Fax : .....

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité(e) à participer à une recherche appelée IMPROVE. Le CHU d'Angers est le promoteur de cette recherche, il en est responsable, en assure l'organisation et la gestion des données.

Avant de décider de participer à cette recherche, il est important pour vous d'en comprendre l'objectif ainsi que ses implications. Prenez le temps de lire attentivement les informations suivantes. Si certains points manquent de clarté ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, n'hésitez pas à en parler avec votre médecin traitant. Vous pouvez prendre tout le temps nécessaire pour décider de votre participation à la recherche.

Si vous acceptez de participer, nous vous demanderons de signer un formulaire de consentement.

#### 1. OBJECTIF DE LA RECHERCHE

Les maladies chroniques du foie sont fréquentes en France. Elles peuvent avoir plusieurs causes parmi lesquelles le diabète, le surpoids ou la surconsommation d'alcool. Ces maladies du foie évoluent parfois de manière défavorable vers une fibrose avancée puis une cirrhose du foie. Le diagnostic de ces dernières est très important car la cirrhose peut conduire à des complications graves et représente un risque important de cancer du foie. Dépister le plus tôt possible la fibrose avancée et la cirrhose représente donc un enjeu

majeur dans le suivi des maladies chroniques du foie. Cette étude propose de tester de nouveaux outils simples de repérage de ces complications.

On dispose aujourd’hui de nouvelles méthodes de dépistage qui permettent un diagnostic simple, rapide et performant de la fibrose du foie. De multiples tests sanguins ont été développés ; ces tests correspondent à un score mathématique calculé à partir des résultats des prises de sang. Dans le cadre de cette étude, nous nous intéressons à un test en particulier, le test eLIFT, qui correspond à un score très simple calculé à partir des résultats d'un bilan biologique standard.

L'objectif de notre étude est d'évaluer si un test sanguin simple (eLIFT) aiderait le médecin généraliste à identifier les patients ayant une fibrose avancée du foie qui nécessitent d'être adressés à un hépatologue pour un bilan spécialisé.

Par ailleurs, le Fibroscan® est un appareil qui mesure la dureté du foie en quelques minutes, de façon indolore, grâce à une sonde appliquée sur la peau. Les propriétés diagnostiques du Fibroscan ont déjà été étudiées et sont reconnues. Dans cette étude, le Fibroscan est l'examen de référence permettant d'identifier les personnes susceptibles d'avoir une fibrose avancée.

Pour cette étude, nous comptons inclure 500 participants, âgés de 40 à 75 ans, qui présentent un facteur de risque de maladie du foie (consommation excessive d'alcool, terrain métabolique).

## **2. DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE**

Si vous acceptez de participer, une évaluation par Fibroscan® sera réalisée à la suite de votre inclusion à la fin de votre consultation habituelle de suivi chez votre médecin généraliste. De plus, les résultats de votre prise de sang habituelle seront utilisés pour calculer votre score au test sanguin eLIFT. Les résultats utilisés seront ceux de votre dernière prise de sang ou ceux de votre nouvelle prise de sang de suivi si votre dernier bilan date de plus de 3 mois. Dans ce cas, vous réaliserez votre prise de sang comme d'habitude dans le laboratoire d'analyse de votre choix.

Si la mesure de la dureté hépatique (Fibroscan®) réalisée par votre médecin est  $\geq 8$  kPa, cela signifie que vous présentez un risque de fibrose avancée. C'est pourquoi, une évaluation spécialisée au Centre Hospitalier Universitaire d'Angers vous sera alors proposée. Cette évaluation spécialisée comporte, comme pour tout patient adressé pour un risque de fibrose avancée, une consultation avec un hépatologue, un bilan de fibrose hépatique (prise de sang et Fibroscan) et une échographie du foie. Les résultats de cette évaluation et des éventuels examens complémentaires associés seront recueillis pour les besoins de la recherche. C'est pourquoi, si vous bénéficiez de cette évaluation spécialisée dans le cadre de votre prise en charge, la durée maximale de votre suivi dans l'étude est d'environ 3 mois.

Votre participation sera bénévole, et de ce fait, vous ne serez pas rémunéré(e).

Les frais engendrés par la réalisation du Fibroscan chez votre médecin généraliste, seul examen spécifique de la recherche, seront pris en charge par le CHU d'Angers.

Pendant la durée de votre participation, il vous sera possible d'envisager la participation à un autre essai de façon concomitante si l'autre protocole l'autorise. Cependant nous vous demandons de nous tenir informés.

### **3. RISQUES POTENTIELS DE LA RECHERCHE**

La mesure de la dureté du foie par Fibroscan® est une procédure non douloureuse sans risque ni effet indésirable.

Le bilan sanguin hépatique ainsi que, si elles sont nécessaires, l'évaluation spécialisée puis la prise en charge par le service d'hépatologie du CHU relèvent de la pratique courante pour les personnes qui, comme vous, présentent un risque de fibrose avancée et de cirrhose.

### **4. BENEFICES POTENTIELS DE LA RECHERCHE**

La mesure par Fibroscan est un examen validé mais non réalisé en routine par les médecins généralistes. Le fait de le réaliser permettra de mieux identifier si vous présentez un risque de fibrose avancée et ainsi, le cas échéant, de vous proposer une prise en charge spécialisée adaptée.

En participant à l'étude ImPROVE, vous participerez à l'évaluation du test eLIFT qui devrait aider les médecins généralistes à mieux interpréter le bilan standard du foie.

### **5. PARTICIPATION VOLONTAIRE**

**Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire.**

Vous êtes libre d'accepter ou refuser d'y participer. Vous pourrez aussi mettre un terme à votre participation à n'importe quel moment, sans devoir vous justifier et sans que cela n'entraîne de conséquences sur la qualité des soins qui vous seront prodigues. Dans ce cas, vous devrez informer votre médecin traitant de votre décision.

Durant la recherche, votre médecin vous avertira, de toute information pouvant influer sur votre volonté de continuer à participer à la recherche.

Les Autorités de Santé, le médecin de l'étude ou le promoteur peuvent décider de mettre un terme à votre participation à la recherche à n'importe quel moment sans votre consentement préalable. Si cela devait se produire, vous en seriez averti(e) et les raisons vous seraient expliquées.

### **6. OBTENTION D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES**

Votre médecin traitant pourra répondre à vos questions concernant cette recherche et votre prise en charge médicale.

A l'issue de la recherche, vous pouvez demander à être informé(e) des résultats globaux de la recherche par un médecin de l'étude.

### **7. CONFIDENTIALITE ET UTILISATION DES DONNEES MEDICALES**

La finalité du traitement de vos données de santé est la réalisation de cette recherche. Celle-ci répond aux critères d'intérêt public définis par la loi. Ce traitement sera réalisé conformément au règlement européen (n° 2016/679 du 27 avril 2016) sur la protection des données personnelles et à la Loi Informatique et Libertés.

Les personnes qui auront accès à votre dossier médical pour cette recherche sont l'équipe soignante qui vous prend en charge, les techniciens d'étude clinique (TEC) en charge de la collecte des données sous la responsabilité de l'investigateur du centre et les attachés de recherche clinique (ARC) mandatés par le CHU d'Angers pour s'assurer de la qualité des données de l'étude. Toutes ces personnes sont tenues au secret professionnel.

Les données recueillies seront transmises au CHU d'Angers. L'investigateur s'engage à ne jamais divulguer votre nom et à coder vos données avant de les transmettre au gestionnaire de la base de données. Vos données seront associées à un code composé du numéro de centre et d'un numéro de rang. Les initiales de vos nom et prénom ainsi que le mois et l'année de votre naissance seront également recueillis.

Les données codées de l'étude pourront également être transmises aux autorités de santé françaises.

Conformément à la législation en vigueur pour ce type d'étude, vos données codées seront conservées pendant une durée de 15 ans après la fin de l'étude (c'est-à-dire à compter de la fin de la participation du dernier participant). Passé ce délai, vous ne pourrez plus exercer vos droits sur les données traitées.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement et de limitation du traitement de vos données. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Si vous retirez votre consentement au cours de la recherche, les données déjà recueillies seront traitées sauf opposition de votre part. Cependant ce droit ne pourra pas s'exercer si l'effacement de vos données devait rendre impossible ou compromettre l'analyse des données de l'étude.

En l'absence d'opposition de votre part, des travaux de recherche dans la même thématique pourront être conduits à partir des données collectées pour cette étude. Les données qui seront utilisées sont des données codées sans mention du nom et du prénom ne permettant pas de vous identifier. Si nécessaire, ces données seront transférées à d'autres équipes du promoteur et/ou d'autres partenaires publics ou privés nationaux ou internationaux. Le CHU d'Angers transmettra ces données dans des conditions conformes aux exigences du règlement européen et s'assurera que les pays destinataires offrent un niveau de protection des données jugé adéquat par la Communauté Européenne.

Les données seront anonymisées par le gestionnaire de la base de données de la façon suivante avant toute transmission à un tiers :

- retrait du code patient,
- le mois et année de naissance seront remplacés par l'âge,
- les initiales seront supprimées,
- toutes les dates liées à votre prise en charge seront remplacées par des délais.

Le traitement des données de cette recherche entre dans le cadre de la «Méthodologie de Référence» (MR-001) en application des dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Le CHU d'Angers, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

Si vous avez des questions, remarques ou réclamations à formuler concernant la gestion de vos données personnelles, merci de prendre contact avec le médecin qui vous suit dans le cadre de l'étude ou avec l'investigateur principal du centre (Dr Adrien LANNES). Si vous

avez des questions sur la protection des données dans le cadre de l'étude, vous pouvez contacter le Délégué à la Protection des données du CHU d'Angers ([dpo@chu-angers.fr](mailto:dpo@chu-angers.fr)).

La Commission Nationale Informatique et Libertés (<https://www.cnil.fr>) est l'autorité française habilitée à recevoir toute réclamation officielle concernant le traitement de vos données.

#### **8. PROTECTION DES PERSONNES**

Cette recherche est menée conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 ainsi qu'aux textes réglementaires relatifs aux recherches impliquant la personne humaine.

La participation à cette recherche nécessite que vous soyez affilié(e) ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

#### **9. ASSURANCE**

Le Promoteur a souscrit auprès de la SHAM (Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles, 18 rue Edouard Rochet, 69372 Lyon Cedex 08) une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin ou collaborateur impliqué dans la réalisation de l'étude pour toute la durée de l'étude (contrat d'assurance SHAM: numéro 147412). Il assurera également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables de la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

#### **10. AVIS FAVORABLE DU CPP**

Le Comité de Protection des Personnes CPP Nord-Ouest IV a étudié ce projet de recherche et a émis un avis favorable à sa réalisation le 24 Octobre 2019.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, merci de compléter et de signer le formulaire de recueil de consentement en deux exemplaires. Vous conserverez cette lettre d'information et un exemplaire du formulaire de consentement.

## Annexe 2 : Formulaire de consentement patient

N° ID RCB 2019-A01895-52



IMPROVE

### FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

#### Evaluation d'une stratégie de dépistage de la fibrose hépatique avancée en soins primaires (Etude ImPROVE)

A remplir par l'équipe investigatrice

**Promoteur**

CHU d'Angers  
4 rue Larrey  
49933 Angers cedex 9

**Investigateur coordonnateur**

Dr Adrien LANNES  
Service d'Hépato-Gastroentérologie  
CHU d'Angers  
4 rue Larrey  
49933 Angers Cedex 09  
Tél : 02 41 35 34 10 Fax : 02 41 35 41 19

N° centre : |\_\_|\_\_| N° du participant : |\_\_|\_\_|\_\_| Initiales du participant : |\_\_|\_\_|

NOM Prénom

**Participant**

Nom : .....

Prénom : .....

Adresse : .....

Date de naissance : |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_| / |\_\_|\_\_|\_\_|

Mon médecin traitant m'a proposé de participer à la recherche ImPROVE.

J'ai lu et compris la lettre d'information dont j'ai reçu un exemplaire. J'ai compris les informations écrites et orales qui m'ont été communiquées. Le médecin a répondu à mes questions concernant la recherche. J'ai bien noté que je pourrai poser des questions ou demander des informations complémentaires au médecin qui m'a présenté la recherche.

J'ai eu le temps nécessaire pour réfléchir à mon implication dans cette recherche. Je suis conscient(e) que ma participation est entièrement libre et volontaire. J'ai compris que les frais spécifiques à l'étude ne seront pas à ma charge.

Je peux à tout moment décider de quitter la recherche sans motiver ma décision et sans qu'elle n'entraîne de conséquences sur la qualité de ma prise en charge.

J'ai compris que les données traitées à l'occasion de la recherche seront gérées dans le respect de la confidentialité. Elles pourront uniquement être consultées par les personnes soumises au secret professionnel appartenant à l'équipe du médecin de l'étude, à l'équipe mandatée par le promoteur ou par les représentants des autorités de santé.

J'accepte le traitement informatisé des données à caractère personnel me concernant dans les conditions prévues par le Règlement Général de Protection des Données et par la loi Informatique et liberté. J'ai été informé(e) de mon droit d'accès, de rectification et d'effacement de mes données par simple demande auprès du médecin de l'étude.

J'accepte le traitement informatisé de mes données codées pour d'autres travaux de recherche ultérieurs pouvant être conduits par les chercheurs du promoteur et/ou d'autres partenaires publics ou privés, du territoire national ou international. J'ai été informé(e) de mon droit d'opposition à ce traitement de données à tout moment.

Je certifie être affilié(e) au régime de la Sécurité Sociale ou de la MSA.

J'accepte librement et volontairement de participer à l'étude ImPROVE, dans les conditions établies par la loi, et telles que précisées dans la lettre d'information qui m'a été remise.

J'ai été informé(e) que, conformément à la réglementation sur les recherches impliquant la personne humaine, le CPP Nord-Ouest IV a rendu un avis favorable pour la réalisation de cette recherche le 24 Octobre 2019.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

	<b>Investigateur</b> <i>(A remplir par l'investigateur lui-même)</i>	<b>Participant</b> <i>(A remplir par le participant lui-même)</i>
Nom, prénom		Nom, prénom
Date		Date
Signature		Signature

*Fait en deux exemplaires originaux, un pour l'investigateur et un pour le participant*

## Annexe 3 : Fiche inclusion patient

### ETUDE IMPROVE

#### Evaluation d'une stratégie de dépistage de la fibrose hépatique avancée en soins primaires

CENTRE INVESTIGATEUR  BEAULIEU (02)  SAINT SYLVAIN (03)  THOUARCE (04)

PATIENT(e)			
NOM		Prénom	
Date de naissance		Téléphone	

↑ PARTIE NON COLLECTEE ↑

\*\*\*\*\*

Sexe :  Féminin  Masculin

DATE DE CONSULTATION	_ _ _ _ _ _  _2_ _0_ _ _
----------------------	--------------------------

INVESTIGATEUR			
NOM		Prénom	

### CHECK LIST

INVESTIGATEUR	Procédure effectuée		Si NON Raison
1. Critères de sélection vérifiés	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	
2. Consentement signé	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	
INTERNE	Procédure effectuée		
3. Fiche « interne » complétée	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	
4. Fibroscan réalisé	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	
5. Ordonnance de biologie fournie	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	

#### Dans un second temps : résultats d'analyses biologiques

Si résultats non reçus après 15 jours => Relance téléphonique 1 : __ / __ / __			
Si résultats non reçus après 21 jours => Relance téléphonique 2 : __ / __ / __			
Résultats biologiques obtenus	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	Si non, raison :

IDENTIFIANT ANONYME (à compléter par l'interne):

Numéro centre : |\_0\_|\_|\_| Numéro patient : |\_|\_|\_|\_| INITIALES (Nom-Prénom) |\_| - |\_|

## ETUDE IMPROVE - CRITERES DE SELECTION

CRITERES D'INCLUSION	OUI	NON
<b>Age : ≥40 et ≤75 ans</b>		
<b>Patient dysmétabolique (NAFLD) et/ou patient alcoolique défini par au moins un des 4 critères suivants :</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Consommation excessive d'alcool</b> (homme : &gt;21 verres/semaine, femme : &gt;14 verres/semaine)</li> <li>• <b>Diabète de type 2</b> (traitement antidiabétique, ou glycémie à jeûn &gt;= 6mmol/l, ou HbA1c &gt;=6.5%)</li> <li>• <b>Stéatose hépatique à l'échographie, sans médicament stéatogène</b> Traitements stéatogénas : Amiodarone, Methotrexate, Tamoxifene, Chimiothérapies : 5 FU, irinotecan, Corticoïdes,</li> <li>• <b>Au moins 2 des facteurs métaboliques suivants :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ IMC ≥25kg/m<sup>2</sup></li> <li>✓ Traitement antihypertenseur, ou TAs ≥130mmHg, ou Tad ≥85mmHg</li> <li>✓ Traitement hypolipémiant, ou trigly ≥150mg/dl ou HDL ♂ &lt;40mg/dl , ♀ &lt;50mg/dl</li> <li>✓ Hyperferritinémie (♂&gt;300 ng/ml / ♀&gt;200 ng/ml )</li> </ul> </li> </ul>	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">1</span> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">2</span> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">3</span> </div> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-between;"> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">4</span> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; font-size: small; margin-left: 10px;">Cocher ici si une case orange positive</div> </div>	
<b>Signature du consentement de participation à l'étude.</b>		

CRITERES DE NON INCLUSION	OUI	NON
Suivi spécialisé en cours pour une maladie hépatique chronique		
Etat de santé altéré avec un mauvais pronostic à court terme, incompatible avec une procédure de dépistage		
Cirrhose décompensée (encéphalopathie hépatique, ictere, ascite, hémorragie variqueuse, syndrome hépatorénal)		
Infection aiguë		
Mauvaise compréhension de la langue française		
Femmes enceintes, allaitant ou parturientes,		
Personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative		
Personnes admises dans un établissement sanitaire ou social à d'autres fins que celle de la recherche		
Personnes faisant l'objet d'une mesure de protection légale		
Personnes hors d'état d'exprimer leur consentement		

DECISION D'INCLUSION	
<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Poursuite des investigations par l'interne (recueil de données cliniques, Fibroscan)	

VALIDATION INVESTIGATEUR	
NOM	
Date	
Signature	

**IDENTIFIANT ANONYME (A compléter par l'interne)**

Numéro centre : |\_\_|\_\_|\_\_|      Numéro patient : |\_\_|\_\_|\_\_|      INITIALES (Nom-Prénom) |\_\_| - |\_\_|

# ETUDE IMPROVE

## FICHE DE RECUEIL – A COMPLETER PAR L'INTERNE

INTERNE			
NOM		Prénom	

### 1) ANTECEDENTS ET EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES

ANTECEDENTS	PRESENCE		TRAITEMENT	
DIABETE TYPE 2	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non
DYSLIPIDEMIE	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non
SYNDROME D'APNEE DU SOMMEIL	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non
EVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES	PRESENCE		TRAITEMENT	
HYPERTENSION ARTERIELLE	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non
AVC CONNU	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non
INFARCTUS DU MYOCARDE	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non
FIBRILLATION AURICULAIRE	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non
ATERIOPATHIE DES MEMBRES INFÉRIEURS	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non	<input type="radio"/> Oui	<input type="radio"/> Non

### 2) TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX EN COURS(photocopier ordonnance de traitement si disponible)

NOM	Posologie	Date de début (si connue)	Indication
1-			
2-			
3-			
4-			
5-			
6-			
7-			
8-			
9-			
10-			

IDENTIFIANT ANONYME (A compléter par l'interne)

Numéro centre : |\_0\_|\_\_|    Numéro patient : |\_ |\_\_|\_\_|    INITIALES (Nom-Prénom) |\_\_| - |\_\_|

**3) CONSOMMATION D'ALCOOL :**

|\_\_|\_\_| verre(s) / semaine



**4) TABAGISME :**

Actif  Sevré  Jamais

|\_\_|\_\_| cigarette(s) / jour pendant |\_\_|\_\_| année(s)

**5) CONSTANTES**

Taille(cm) :	Tour de taille(cm) :	TA(mmHg) :  __ __  /  __ __
Poids (kg) :		(position allongée)

**6) ELASTOMETRIE IMPULSIONNELLE (FIBROSCAN)**

Date et heure de réalisation du Fibroscan  __ __   __ __   __ __  à  __ __  H  __ __		
<b>DERNIER REPAS le  __ __   __ __   __ __  à  __ __  H  __ __ </b>		
Sonde sélectionnée <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> XL	Nombre de mesure <u>valides</u>  __ __	Nombre total de mesures  __ __
Dureté hépatique =>	Médiane :  __ __ ,  __  kPa	IQR :  __ __ ,  __
Stéatose =>	CAP  __ __ __  dB/m	IQR_cap :  __ __ ,  __

**SI LA MEDIANE DU FIBROSCAN EST SUPERIEURE OU EGALE A 8 kPa, TELEPHONER AU CHU**

**POUR OBTENTION RDV AVEC HEPATOLOGUE**

**Marc 02 41 35 78 12 Sandra 02 41 35 60 53 Audrey 02 41 35 40 61 Mélanie 02 41 35 64 29**

Le cas échéant, date du rendez-vous avec le spécialiste : |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| |\_\_|\_\_| à |\_\_|\_\_| H |\_\_|\_\_|

<b>VALIDATION DE L'INTERNE</b>	
NOM	
Date	
Signature	

**IDENTIFIANT ANONYME (A compléter par l'interne)**

Numéro centre : |\_\_|\_\_| Numéro patient : |\_\_|\_\_|\_\_| INITIALES (Nom-Prénom) |\_\_| - |\_\_|



## **Elaboration d'une stratégie de dépistage de la fibrose hépatique avancée en soins primaires**

### RÉSUMÉ

**Introduction :** La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et la consommation excessive d'alcool sont responsables de maladies chroniques du foie, pouvant aboutir à une fibrose hépatique avancée et ses complications. L'objectif de cette étude est d'évaluer la performance du test sanguin eLIFT, précédemment étudié en centre tertiaire, pour le dépistage de la fibrose hépatique avancée en soins primaires, chez des patients NAFLD et alcooliques asymptomatiques suivis en médecine générale.

**Méthode :** Étude quantitative prospective multicentrique et interventionnelle, de diagnostic en soins primaires. Le critère de jugement principal est la valeur prédictive négative du test eLIFT. Les patients à risque de fibrose hépatique avancée ont été recrutés dans 3 cabinets de médecine générale du Maine et Loire entre le 10 décembre 2019 et le 9 mars 2020. Un bilan biologique sanguin, permettant le calcul du score eLIFT, ainsi qu'un fibroscan ont été réalisés. Les patients avec un fibroscan > à 8 ont été adressés en consultation spécialisée au CHU d'Angers.

**Résultats :** 282 patients ont été recrutés et ont permis de déterminer que la valeur prédictive négative du test sanguin eLIFT pour le dépistage de la fibrose hépatique avancée en soins primaires était élevée, à 98%. On observe également une proportion importante de faux positifs, à 89%. L'ensemble des performances de ce test, soit sa sensibilité, sa spécificité et sa valeur prédictive positive, ainsi que l'association de comorbidités à risque de fibrose hépatique avancée ont également pu être déterminés.

**Conclusion :** Cette étude montre l'intérêt du test eLIFT pour éliminer le diagnostic de fibrose hépatique avancée chez des patients NAFLD et consommateur d'alcool, tout en étant limité par un risque d'orientation inadaptée vers une consultation d'hépatologie. L'association du test sanguin eLIFT avec une utilisation du Fibroscan en médecine générale permettrait d'améliorer les performances. Cette étude pilote a également permis de démontrer la faisabilité de ce type d'étude en soins primaires qui sera réalisée à plus grande échelle prochainement au cours de l'étude SOPRANO.

**Mots-clés :** Fibrose hépatique ; NAFLD ; Test sanguin ; eLIFT ; Fibroscan ; Dépistage ; Soins primaires ; Médecins généralistes

## **Development of a screening strategy for advanced liver fibrosis in primary care**

### ABSTRACT

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and excessive alcohol consumption are among the causes of chronic liver disease, which can lead to advanced liver fibrosis and its complications. The aim of this study is to evaluate the performance of the eLIFT blood test, previously studied in a tertiary center, for the screening of advanced liver fibrosis in primary care, in asymptomatic NAFLD and alcoholic patients who seek care in general medicine.

**Method:** Prospective, multicenter and interventional quantitative study, for primary care diagnostics. The primary endpoint is the negative predictive value. Patients at risk for advanced liver fibrosis were recruited in 3 "Maine-Et-Loire" general medicine offices, between December 10, 2019 and March 9, 2020. A blood to assess the eLIFT score as well as a fibroscan were conducted. Patients with a fibroscan higher than 8 were referred to a specialist at Angers University Hospital.

**Results:** 282 patients were included in the study, which revealed that the eLIFT blood test's negative predictive value for advanced liver fibrosis screening in primary care was high at 98%. We also observed a significant proportion of false positives, at 89%. The overall performance of this test, namely its sensitivity, its specificity and its positive predictive value, as well as the association of comorbidities at risk of advanced liver fibrosis, were also determined.

**Conclusion:** This study shows the eLIFT test's value in eliminating the advanced liver fibrosis diagnosis in NAFLD and alcoholic patients, while being limited by a risk of inappropriate referral to a hepatology consultation. Associating the eLIFT blood test with Fibroscan use in general medicine would improve the performance. This pilot study also made it possible to demonstrate this type of study's feasibility in primary care, which will be carried out on a larger scale soon in the SOPRANO study.

**Keywords:** Liver fibrosis ; NAFLD ; Blood test ; eLIFT ; Fibroscan ; Screening ; Primary care ; General practitioners