

TITRE DU PROJET : CIR-CONSTANCES : Dépistage précoce des complications de la cirrhose

RESPONSABLE : Thierry POYNARD, Pitié-Salpêtrière, Paris

RESUME

Contexte

La cirrhose est une maladie fréquente et grave, ayant des possibilités de traitement diminuant la morbidité et la mortalité, et dont le diagnostic peut être fait avant les complications, par des tests non invasifs performants et peu coûteux. La prise en charge actuelle des maladies du foie a été centralisée sur les hépatites, ciblant le dépistage de l'hépatite C sur les groupes à risque (exposition au sang) et la prévention de l'hépatite B par la vaccination. Malgré plusieurs plans successifs et l'amélioration des traitements des hépatites, la morbidité et la mortalité par cirrhose et cancer primitif du foie continue à augmenter en France avec plus de 15,000 décès annuels. La France n'est qu'au 20ème rang, sur les 34 pays de l'OCDE, pour les années de vie perdues dues à la mortalité prématurée de la cirrhose (US Burden of Disease, Jama 2013).

Grace à la cohorte CONSTANCES, nous proposons une stratégie innovante pour réduire la morbidité et la mortalité.

La stratégie actuelle cible de façon non-coordonnée, soit le dépistage du virus de l'hépatite C, soit la vaccination contre l'hépatite B, soit la consommation excessive de boissons alcoolisées. Elle n'a pas utilisé comme cible l'étape commune de ces maladies du foie la fibrose avancée, regroupant les stades (F2 fibrose modérée, F3 fibrose extensive) et le stade de cirrhose constituée mais sans complications (F4.1), et n'a pas concerné les sujets avec facteur métabolique.

Ce projet CIR-CONSTANCES est une étape de validation du vaste projet FibroFrance initié en 2002. Nous avons validé par 3 études la faisabilité du dépistage de la fibrose avancée et de la cirrhose non compliquée, en utilisant le FibroTest comme biomarqueur de première ligne. Une première étude rétrospective a permis d'estimer la prévalence de la fibrose avancée, chez 1909 sujets avec dyslipidémie (Ratziu APT 2007). Une deuxième étude prospective chez 1.131 sujets diabétiques a confirmé les estimations du premier travail avec environ 7% de fibrose avancée chez les diabétiques de type 2 et âgés de plus de 40 ans (Jacqueminet CGH 2008). La troisième étude, également prospective a concerné 7.463 sujets dépistés dans 2 Centres d'Examens de Santé (CES) de la CPAM de Paris. Dans cette population de plus de 40 ans très similaire à la population générale française la prévalence de la fibrose avancée était de 2.8% et de la cirrhose de 0.3%. (Poynard BMC Gastroenterology 2010). Ce travail pilote a démontré la faisabilité du concept de collaboration entre un CES et un centre Hospitalier de référence. Ce travail a aussi permis d'estimer le nombre de sujets nécessaires compte tenu de la prévalence de la fibrose et de l'acceptabilité d'un suivi dans le réseau de soins habituel.

Objectifs

Objectifs primaires

1. Estimer la prévalence de la fibrose avancée et de la cirrhose en France chez les sujets d'au moins 40ans.
2. Comparer la morbidité liée au foie et la mortalité globale à 8 ans des sujets dépistés par rapport aux sujets non-dépistés.

Objectifs secondaires

1. Estimer le pourcentage de patients pouvant être intégrer une filière de soins grâce à ce dépistage avec un résultat thérapeutique.
2. Estimer prospectivement la vitesse de progression de la fibrose sur 8 ans de suivi.
3. Confirmer les

facteurs de risque de fibrose (à l'inclusion et pendant le suivi) déjà identifiés par l'étude préliminaire.

Méthodes

Données recueillies pendant 10 ans:

- Données disponibles épidémiologiques et biologiques CONSTANCES: entrée, questionnaire/an, biologie/5/10ans.
- Données supplémentaires originales biologiques recueillies par CONSTANCES permettant la réalisation des marqueurs non invasifs: FibroTest, SteatoTest, ActiTest, NashTest, et AshTest.
- Suivi des patients dans les filières de soins habituelles "centre de référence" de chaque CES comportant confirmation du stade de fibrose et du stade de cirrhose dont la présence de complications (varices, insuffisance hépatique, cancer).
- Mortalité avec cause par CépIDC.

Plan d'analyse

Compte tenu de notre étude de faisabilité, 75.000 sujets sont nécessaires pour l'objectif 1 (prévalence); pour l'objectif 2 les 1000 sujets avec fibrose "Index" dépistés et suivi par le centre de référence seront comparés à 1000 sujets avec fibrose "Contrôles---référents" (impact du dépistage sur la morbidité---mortalité) non---dépistés et suivis par centre de référence et à 1000 sujets dépistés avec fibrose mais non pris en charge par un centre de référence "Contrôles---non référents" (impact du centre de référence). Le nombre de sujets nécessaires pour mettre en évidence une amélioration de 7% sur le critère principal (survie sans complications hépatiques), soit 73% dans le groupe référent et 80 % dans le groupe index, est de 769 sujets par groupe (risque $\alpha=0.05$ et $\beta=0.10$). Le groupe référent sera apparié par cause de maladie hépatique.

Perspectives

La validation des objectifs permettra d'organiser de façon pérenne et efficiente le dépistage de la fibrose dans les CES.