PROTOCOLE RNIPH
RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

TITRE	Evaluation du dépistage de la fibrose hépatique par le calcul automatique du score FIB-4 par le laboratoire de biologie en population générale française	
TITRE A DESTINATION DU PUBLIC	Evaluation du dépistage de la fibrose hépatique par le score FIB-4 en population générale française	
ACRONYME / CODE BIOGROUP	FHEP-FIB4/ RC83.23L01	
ORGANISME CO-RESPONSABLE DU TRAITEMENT DE DONNEES	**BIOGROUP – BIOESTEREL** Dr Eric SAVOY, Président, eric.savoy@biogroup.fr Dr Laurent SCHLEGEL, Biologiste (DPO/DPD), laurent.schlegel@biogroup.fr Adresse : 405 avenue de cannes 06210 Mandelieu la Napoule /France Rôle : Recueil et traitement des données, dont archivage à l'issue de l'étude.	
	Réseau Ville Hôpital Hépatite C Cote d'Azur (RHeCCA) Dr Denis OUZAN, Président Médecin, d.ouzan@tzantk.org Hôpital de I 'Archet 2 151 route Saint Antoine de Ginestière Téléphone : 04 92 27 39 54	
RESPONSABLE SCIENTIFIQUE ET RESPONSABLE DE LA MISE EN ŒUVRE DE LA RECHERCHE	Réseau Ville Hôpital Hépatite C Cote d'Azur (RHeCCA) Dr Denis OUZAN, Médecin, denis.ouzan@wanadoo.fr 0492273954 Adresse : Institut Arnault Tzanck/ 06700 Saint Laurent du Var/FRANCE Rôle : Responsable du projet et coordinateur.	
LISTE DES CENTRES ASSOCIES (CA) / PARTENAIRES (P) / DESTINATAIRE (D) / SOUS-TRAITANT (ST)	CA1	BIOGROUP Bioestérel Dr Jérémie CORNEILLE, biologiste, jeremie.corneille@biogroup.fr / 06 02 19 75 81 Adresse : 80 allée des ormes 06250 Mougins /FRANCE Rôle : RMO : sélection des sujets et recueil de données pour son centre
	ST2	BIOGROUP Alphabio Dr Guillaume PENARANDA, Méthodologiste, guillaume.penaranda@biogroup.fr Adresse : 1 rue Melchior guinot, 13003 Marseille / France Rôle : Réception des données pseudonymisées, analyse statistique et transmission des résultats
	P1	Réseau Ville Hôpital Hépatite C Cote d'Azur (RHeCCA) Dr Denis OUZAN Président, d.ouzan@tzantk.org Institut Arnault Tzanck avenue Dr Donat 06700 Saint Laurent du Var Tel : 0492273954 Rôle : Destinataire du rapport d'analyse statistique

CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE	**Contexte général :** Le dépistage de la fibrose hépatique dans la population générale est un problème de santé publique. Nous avons montré dans une étude précédente que le FIB-4 était susceptible de détecter une fibrose hépatique en médecine générale et de permettre d'identifier une cause de maladie chronique du foie (1). A la suite de cette étude, le score FIB4 a été généré automatiquement à partir du 1 octobre 2020 par tous les laboratoires de biologie médicale de ville des Alpes Maritimes et de l'est du Var dès lors que les transaminases ALAT/ASAT et plaquettes sont prescrites. Le seuil de FIB-4 utilisé est fonction de l'âge > 1.3 pour les sujets de sujets de moins de 65 ans et à 2 pour ceux qui ont plus de 65 ans (2). Un seuil de 2 quel que soit l'âge pourrait permettre d'obtenir une meilleure efficacité de ce dépistage (3) **Présentation de l'intervention et de son intérêt :** Le but de notre travail est d'évaluer depuis le 1er janvier 2018 chez l'adulte, le calcul du FIB-4 réalisé par les 80 laboratoires d'analyse médicale du groupe BioEsterel /Biogroup, Ce calcul est réalisé depuis octobre 2020 de façon automatique dès que les transaminases (ASAT/ALAT) sont prescrites. Cette évaluation porte sur le pourcentage de sujets dans chacune des zones de risques définies par le FIB-4 (risque faible si FIB-4 <1.3 (<65 ans) et à 2(> 65ans), risque intermédiaire si FIB-4 compris entre 1.3 (<65 ans) /2(>65ans) et 2.67, risque élevé si FIB-4 >2.67), rechercher les liens entre le résultat du FIB-4 et l'âge et les éléments du calcul du FIB-4 qui permettent de suspecter des lésions de fibrose sévère à savoir le rapport ASAT/ALAT >1 chez les sujets ayant des ALAT> N. Afin de mieux caractériser les résultats du FIB 4 seront colligés pour chaque sujet depuis le 1er janvier 2018 tous les résultats du FIB-4 (permettant de juger de la fluctuation de ce test) ainsi que d'éventuels résultats biologiques (Gamma GT, cholestérol total, glycémie, hémoglobine glycosylée, ferritine) qui pourraient être associés à une maladie métabolique du foie qui représente la cause la plus fréquente de l'élévation du FIB-4. Ces informations pourraient permettre de d'affiner la signification du FIB-4 sous la forme d'un algorithme, prenant en compte d'autres examens biologiques simples. La même méthodologie sera utilisée pour comparer les seuils de 1.3 et de 2 chez tous les sujets par rapport au seuil habituellement utilisé et fonction de l'âge (>1.3 pour les sujets âgés de moins de 65 ans et >2 pour les sujets âgés de plus de 65 ans). Le seuil de 2 aurait l'intérêt de réduire la taille de la zone intermédiaire de risque qui représente entre 15 à 20 % des sujets dépistés et rendre plus efficient ce dépistage (1,3). Enfin un travail récent a montré qu'un nouveau test le LiverRisk score utilisant 8 variables : âge, Sexe, glycémie, cholestérol ASAT, ALAT, GGT, plaquettes était susceptible de mieux prédire l'existence d'une fibrose avérée (Elasticité> 10 Kpa) que le FIB-4 (4). Nous envisageons de comparer ce test au FIB-4 pour les sujets dont les paramètres supplémentaires du FIB-4 nécessaires au calcul du LiverRisk sont disponibles le même jour que le test FIB-4: glycémie, cholestérol et Gamma GT. Ce test qui fait intervenir des paramètres simples et pourrait être proposé en deuxième ligne dans le but de confirmer le résultat d'un test FIB-4 positif. **Hypothèse :** Nous pensons que l'analyse de FIB-4 en lien avec d'autre paramètre sanguin va permettre d'améliorer la prise en charge des patients dans le cadre des pathologies hépatiques

	<u>Références bibliographiques :</u> (1) Ouzan D, Mosnier A, Penaranda G, Daviaud I, Joly H, Muntlak M et al Prospective screening for significant liver fibrosis by FIB-4 in primary care patients without known liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2021;33:986-991 (2) McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. Am J Gastroenterol 2017; 112:740–751 (3) Ouzan D, Penaranda G, M Jlaiel M, Corneille J. Screening for hepatic fibrosis in primary care by FIB-4 score automatically calculated: what are the best FIB-4 thresholds. AASLD Boston 2023 Abstract 2099A (4) Serra-Burriel M, Juanola A, Serra-Burriel F, Thiele M, Graupera I, Pose E, Pera G et al. Development, validation, and prognostic evaluation of a risk score for long-term liver-related outcomes in the general population: a multicohort study. Lancet 2023; 402:988-996.
DEROULEMENT	Le laboratoire Biogroup BIOESTEREL et les centres associés réutilisent les données et les échantillons issues du soin d'environ 5 000 000 patients. Une fois les patients inclus sont effectués le recueil de donnée dans la BDD de l'étude (Annexe 2).
SOURCES DE DONNEES UTILISEES (CHOIX MULTIPLES)	☒ Dossiers médicaux ☐ Enquête / Cohorte / Registre n'incluant pas des données du SNDS ☐ Base de données existante - Présenter la base de données utilisée : - Préciser les modalités d'utilisation de cette base (toute ou partie de la base, transmission des données, …) : - Préciser les dates et références des autorisations éventuelles de la base : ☐ Autres données
OBJECTIF PRINCIPAL	La recherche porte sur le ou les objectif(s) suivant(s) (choix multiple) ☐Diagnostics ☐Prévention et traitement ☒Prise en charge des patients ☐Sécurité des patients ☐Organisation des établissements de santé ☒Politiques publiques de santé ☐Compréhension des maladies ☐Autre : OP : Evaluation du dépistage de la fibrose hépatique par le calcul automatique du FIB-4 et par l'ajout d'autres paramètres sanguin de la population française.

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Dosage de FIB-4 à partir d' un dosage de transaminases et de plaquettes, le pourcentage de sujets dans chacune des zones à risque (faible risque, risque intermédiaire et risque élevé) avec le seuil retenu fonction de l'âge, le pourcentage de sujets FIB-4 positifs chez les sujets âgés de plus de 65 ans par rapport à ceux de moins de 65 ans, le pourcentage de sujets avec ALAT>N dans chacun des 3 zones à risque et le pourcentage de ratio ASAT/ALAT>1 chez les sujets qui ont un taux d'ALAT>N dans chacun des 3 groupes à risque de fibrose, le pourcentage de sujets dans la zone à haut risque selon le secteur d'activité (médecine générale, cardiologie, oncologie, autres spécialités) et enfin lorsque que le dosage de Gamma GT, cholestérol total, glycémie, hémoglobine glycosylée, ferritine est disponible la fréquence des anomalies de ces dosages dans chacune des 3 zones à risque de fibrose.
OBJECTIFS SECONDAIRES	OS1 : Etude de la pertinence des seuils établis de FIB-4 à 1.3 et 2 OS2 : Comparaison du score le FIB-4 au LiverRisk score et au test ELF chez les sujets dont les variables du LiverRisk score sont disponibles OS3 : Etude de l'évolution du FIB-4 sur la période de 5 ans.
CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	CJS1 : Le seuil de FIB-4 de 2 définit 3 zones de risque de fibrose : <2 risque faible entre 2 et 2.67 risque intermédiaire et >2. 67 risque élevé de fibrose. Le seuil de 1.3 définit également 3 zones à risques <1.3 risque faible, entre 1.3 et 2.67 risque intermédiaire et >2.67 risque élevé de fibrose. La zone à haut risque >2.67 est la même pour tous les seuils, seules les zones à risque faible et intermédiaire sont différentes. Analyser le pourcentage de sujets ALAT > N dans les zones à risque faible et intermédiaire et le pourcentage de ratio ASAT/ALAT>1 chez les sujets qui ont un taux d'ALAT>N et le comparer à celui qui est obtenu avec le score fonction de l'âge. Analyser lorsque que le dosage de Gamma GT, cholestérol total, glycémie, hémoglobine glycosylée, ferritine est disponible, la fréquence des anomalies de ces paramètres dans chacune de ces 2 zones de risque de fibrose. CJS2 : Comparer les résultats du FIB-4 et du LiverRisk dans chacune des zones de fibrose des seuils de FIB-4 de 2 et de 1.3/2 et 2 CJS3 : La valeur de FIB-4 sur 5 ans en fonction des 3 seuils standard et des seuils réévaluer en OS1.
METHODOLOGIE	Recherche n'impliquant pas la personne humaine : - Rétrospectif, Descriptive, Multicentrique

<table>
<tr>
<td>NATURE DES DONNEES</td>
<td>
Types de données recueillies :
☐ Commune de résidence de la personne étudiée ou Commune de décès
☒ Année et mois de naissance
☒ Date de soins (JJMMAAAA),
☐ Date de décès (JJMMAAAA)
☒ Démographie
☐ Anthropométrie
☒ Données médicales
☐ Aucune

Liste des variables :
<table>
<tr><td>Issues du dossier médical obligatoires</td><td>Démographie : Age, Sexe
Date de soin
Dossier médical : ASAT ALAT PLAQUETTES</td></tr>
<tr><td>Issues du dossier médical optionnelles</td><td>Dossier médical : Gamma GT Cholestérol total Glycémie HAB1c Ferritine
Spécialité du médecin prescripteur
Sérologie : HCV, HBV</td></tr>
<tr><td>Acquise de novo pour l’étude (obligatoire)</td><td>Fib4 Calcul du LiverRisk score</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

COLLECTE DES DONNEES	La collecte des données cliniques reposera sur une base de données clinique conforme aux données présentes dans les documents sources. **Recueil :** • Les données seront obtenues depuis leur dossier médical informatisé : logiciel KALISIL en version 3.0 ou ultérieure • Le recueil sera effectué par le responsable de la mise en œuvre pour le centre principal et par le responsable de chaque centre associé. • Le fichier de recueil est en annexe 2. **Codage :** Les données seront pseudonymisées par un codage au format suivant Numéro de centre à 2 chiffres + 1 initiale du prénom + 1 initiale du nom + numéro de sujet à 4 chiffres ou tout autre méthode de cryptage de l'IPP **Transfert :** Les modalités de transfert : ☒ Méthode de transfert sécurisée : locktranfert ou autre ANSSI conforme ☐ Non applicable car monocentrique. **Conservation :** Le document établissant la correspondance entre le code du sujet et son identité est stocké sur le serveur de chaque centre / RMO dans le dossier RCI>RNIPH>FHEP-FIB4
DUREE DE CONSERVATION DES DONNEES	Les données à caractère personnel relatives aux personnes se prêtant à une recherche, et traitées à cette fin, peuvent être conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement, du centre participant ou du professionnel de santé intervenant dans la recherche au maximum deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche ou, en cas d'absence de publication, jusqu'à la signature du rapport final de la recherche. Les données à caractère personnel des professionnels intervenant dans la recherche ne peuvent être conservées au-delà d'un délai de quinze ans après la fin de la dernière recherche à laquelle ils ont participé. Elles font ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur. Les données doivent ensuite être effacées.

DESCRIPTIF DE L'ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES ET/OU REFERENCES DU BIOSTATISTICIEN RESPONSABLE	**NOMBRE DE SUJETS A INCLURE :** 5 000 000 environ S'agissant d'une première étude dans la thématique, le nombre de sujets à inclure n'a pas été défini par calcul mais vise simplement à disposer d'une hétérogénéité de sujets suffisantes **ANALYSE DE DONNEES** La base de données sera stockée conformément à l'engagement investigateur signé. L'analyse sera essentiellement descriptive. Les variables quantitatives seront décrites par leur moyenne et écart-type et/ou par leur médiane et intervalle interquartile ; les variables qualitatives seront décrites par leur effectif et pourcentage. Des analyses en sous-groupes pourront être réalisées. Les données quantitatives seront comparées entre les groupes par le test paramétrique de Student sous réserves que les distributions suivent une loi normale ; l'hypothèse de normalité des distributions sera évaluée par le test de Shapiro-Wilk. En cas de non-normalité, les données seront comparées par un test non-paramétrique en fonction de leur type (Wilcoxon, Kruskal-Wallis). Les données qualitatives seront comparées entre les groupes par le test du Khi-Deux ou par le test exact de Fisher si les conditions y sont favorables. Les analyses statistiques seront réalisées par Guillaume Pénaranda, Biostatisticien au laboratoire BIOGROUP-ALPHABIO à l'aide du logiciel SAS en version 9.4 ou ultérieure (SAS Institute Inc., Cary, NC).
CRITERES DE SELECTION DES SUJETS / ECHANTILLONS	**NOMBRE DE SUJETS A INCLURE :** 5 000 000 environ **<u>Critères d'inclusion :</u>** -Patient majeur -Patient ayant eu un dosage ASAT/ALAT et plaquettes sur la période **<u>Critères de non-inclusion :</u>** -Patient(es) s'opposant à l'utilisation de leurs données dans le cadre de la recherche
CALENDRIER DE RECUEIL DES DONNEES	- Historique des données (dates d'enregistrement des données de santé dans le dossier médical ou autres supports) : janvier 2018 - décembre 2023 - Période de recueil des données pour le projet de recherche (dates prévisionnelles de début et de fin) : janvier 2024 – mars 2024 - Durée prévue du contrôle des données et de l'analyse statistique : 6 MOIS - Durée totale de la recherche (=période de recueil + durée d'analyse) : 9 MOIS - Soit date de fin prévisionnelle : octobre 2024

MODALITES D'INFORMATION ET DE TRAÇABILITE DE LA NON-OPPOSITION/OPPOSITION	Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs de l'étude et de la nature des informations recueillies, et de leur droit de s'opposer à tout moment à l'exploitation des données recueillies. **Information individuelle des patients :** Les sujets ont reçu, intégré à leur compte rendu d'examen de biologie médicale, une lettre d'information de la collection d'échantillon et données associées de Biogroup (DC-2020-4014 ou son renouvellement ultérieur) et seront informé de cette étude via le site internet : https://biogroup.fr/specialites/innovation-scientifique-recherche-medicale/ En cas d'opposition du sujet au traitement de ses données personnelles de santé à des fins de recherche, l'opposition sera consignée dans son dossier médical. Ce droit d'opposition s'exerce à tout moment par tout moyen auprès soit du responsable de la recherche soit de l'établissement détenteur des données qui s'engagent à donner suite à cette demande dans un délai maximal de 1 mois.
ETHIQUE	Une soumission au Comité d'Ethique sera effectué si nécessaire avant publication.
LICEITE DU TRAITEMENT DE DCP	Ce traitement relève de l'**Intérêt légitime** du RT car il est : -légitime : le LBM Biogroup Bioestérel et ses laboratoires associés ne peuvent pas évaluer la pertinence du FIB-4 sans cette étude. -licite au regard du droit, déterminé de façon suffisamment claire et précise. -nécessaire pour les objectifs d'amélioration de la prise en charge des patient de Biogroup sur les volets des pathologies hépatiques. De plus, le traitement ne heurte aucun droits et intérêts des personnes dont les données sont traitées. Ces personnes ont bénéficié d'une information sur leur droit.
RETOMBEES ATTENDUES	Améliorer le dépistage de la fibrose hépatique par le calcul automatique du score FIB-4 par le laboratoire de biologie médicale Déterminer si le en le score LiverRisk serait un meilleur indicateur de fibrose hépatique que FIB-4

FLOW CHART :

Descriptif des données collectées	Sélection Avant J-30	Inclusion T 0
Information des sujets et absence d'opposition	✓	
Recueil de données		✓

ANNEXES

- Annexe 1 : Modalités d'information des sujets (Lettre d'information spécifique au projet ou Lettre d'information type +/- Site internet, document séparé

LIBELLE	BIOLOGISTE REFERENT	PERIODE	SEL ET SITES CONCERNES	FICHE DESCRIPTIVE
Evaluation du dépistage de la fibrose hépatique par le score FIB-4 en population générale française	Dr Jérémie CORNEILLE	janvier 2018 - décembre 2023	Bioesterel	Sera inséré ici le lien vers ce protocole

- Annexe 2 - Fichier de recueil de données (Fichier Excel/ Autre, document séparé)

- Annexe 3 - Circuit des échantillons et examen de biologie effectué

Non applicable