

UNIVERSITE LILLE NORD DE FRANCE

Ecole doctorale Biologie Santé, Lille

Année 2014

Thèse n°

THÈSE DE DOCTORAT

Discipline : **Santé publique**

Spécialité : **Biostatistiques et Épidémiologie**

Présentée par Abbas Mourad

Pour obtenir de garde de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LILLE NORD DE FRANCE

Sujet de la thèse

Modélisation de la morbi-mortalité du carcinome hépatocellulaire en France par stade de gravité : Evaluation de différentes stratégies en fonction du dépistage et des ressources thérapeutiques

Soutenue publiquement le 14 Mars 2014 devant le jury composé de :

Professeur Sylvie Chevret
Professeur Olivier Rosmorduc
Professeur Alain Duhamel
Docteur Antoine Hollebecque
Professeur Philippe Mathurin
Sylvie Deuffic-Burban

Rapporteur
Rapporteur
Président
Examineur
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse

À mon père parti trop tôt de ce monde....

À ma mère et mon frère Nabih,

À mes sœurs Lina et Samia,

À mes amis.

Remerciements

Les travaux de cette thèse ont été réalisés sous la direction du Professeur Philippe Mathurin et de Madame Sylvie Deuffic-Burban. Mes premiers remerciements leur reviennent donc naturellement. Leur encadrement, leurs conseils et leur patience pendant les années de thèse auront fait de cette période une période plaisante et d'enrichissement constant.

Mes remerciements vont également aux Professeurs Sylvie Chevret et Olivier Rosmorduc d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail. Je suis très sensible à l'intérêt qu'ils y ont porté. Nous connaissons la qualité de leurs compétences et la valeur de leur jugement. Je suis honoré de leur présence dans le jury de cette thèse.

C'est également avec plaisir que je remercie le Professeur Alain Duhamel et le Docteur Antoine Hollebecq de l'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Je souhaite remercier le Professeur Pierre Desrumaux directeur de l'U995, pour m'avoir accueilli dans son unité.

Je tiens à remercier aussi le Professeur Yazdan Yazdanpanah, directeur de l'équipe ATIP/Avenir-Inserm « Modélisation, Aide à la Décision, et Coût-Efficacité en Maladies Infectieuses », pour m'avoir accueilli dans son équipe.

Je voudrais aussi remercier spécialement tous mes collègues de travail de l'équipe ATIP/Avenir et de l'U738. Je pense particulièrement à Karen, Anthony et Romain, ainsi qu'à Dorothee, Dieynaba, Camille, Guillaume et Michaël.

J'ai pu travailler dans un cadre particulièrement agréable, grâce à l'ensemble des membres de DigestScience, d'IBD sans oublier le professeur Monique Capron. Je pense particulièrement à Bernadette, Stéphanie, Christel, Nghiep, et Gerald. Merci à tous pour votre aide et votre bonne humeur. Nous avons partagé de bons moments.

Je tiens à remercier le service d'hépatogastroentérologie du CHRU de Lille. Je pense particulièrement à Alexandre, Sébastien, Stéphane, Guillaume et Thibaud, ainsi qu'à Daphné, et Caroline. Merci à tous pour votre aide.

Je tiens à remercier aussi l'INCa, l'ARC et l'ANRS, qui ont soutenu financièrement ce travail dans le cadre du projet PAIR-CHC.

Je vous souhaite à tous bonne continuation et réussite dans vos projets.

Résumé

Le CHC est souvent diagnostiqué à un stade avancé, stade où les options thérapeutiques sont limitées et le plus souvent palliatives. A l'inverse, les patients diagnostiqués à un stade précoce sont candidats à des traitements curatifs tels que la résection chirurgicale, la radiofréquence et la transplantation hépatique. Le dépistage par échographie des cirrhotiques (surveillance tous les 6 mois) est recommandé par la grande majorité d'experts et les sociétés savantes afin de détecter et traiter le CHC à un stade précoce. Cependant, l'impact du dépistage sur la survie des patients reste controversé en raison des insuffisances méthodologiques des études l'ayant évalué. Parmi les incertitudes méthodologiques, le biais d'avance au diagnostic, qui correspond à un allongement du temps de suivi du à un dépistage plus précoce, n'a le plus souvent pas été pris en compte dans les études ayant évalué l'impact du dépistage. L'approche par modélisation est une option attractive pour l'évaluation du dépistage car la réalisation d'un essai randomisé contrôlé comparant les malades dépistés et non dépistés est irréalisable pour des raisons d'ordre éthique. Dans ce travail, nous avons développé un modèle de la progression du CHC de la date de diagnostic jusqu'au décès. Ce modèle prend en compte l'âge des patients, la connaissance du statut VHC et les principaux facteurs pronostiques du CHC sur cirrhose virale C compensée et décompensée. Il a été alimenté par plusieurs types de données pour fixer les probabilités de transitions dans le modèle, et valider les sorties du modèle. Dans un premier temps, afin d'éviter une surestimation du bénéfice du dépistage, il a été indispensable de calculer le biais d'avance au diagnostic et de l'intégrer dans le calcul de la survie des patients dépistés. Dans un deuxième temps le modèle a évalué l'impact du dépistage du CHC chez les patients ayant une cirrhose virale C compensée et connaissant leur statut VHC. Dans un contexte de cirrhose compensée avec un statut VHC connu, notre étude montre que le dépistage du CHC réalisé dans la pratique courante (taux d'accès au dépistage = 57%, une efficacité du dépistage correspondant à 42% des patients diagnostiqués à un stade précoce) améliore la survie des patients, avec une augmentation de l'espérance de vie (EV) de 11 mois et une diminution de risque de décès à 5 ans de 6% par rapport à l'absence du dépistage (taux d'accès au dépistage = 0%, 19% des patients non dépistés pour le CHC sont diagnostiqués à un stade précoce). Elle souligne l'importance des deux variables, taux d'accès au dépistage et efficacité du dépistage, sur la survie des patients. Par rapport au dépistage réalisé dans la pratique courante : a) un scénario d'augmentation du taux d'accès au dépistage de 57% à 97% augmente l'EV de 7 mois et diminue le risque de décès à 5 ans de 5% ; b) un scénario d'augmentation de l'efficacité du dépistage de 42% à 87% (dépistage optimal) augmente l'EV de 14 mois et diminue le risque de décès à 5 ans de 9% ; c) un scénario combinant une augmentation de l'efficacité du dépistage à 87% et une augmentation du taux d'accès au dépistage à 97% augmente l'EV de 31 mois et diminue le risque de décès à 5 ans de 20%. Cette étude souligne la nécessité d'une application stricte des modalités de dépistage du CHC, afin d'optimiser son efficacité à diagnostiquer le CHC au stade précoce. Ce travail suggère que les experts devraient cibler leurs recommandations sur l'efficacité du dépistage. De telles recommandations pourraient conduire à discuter de l'expérience et de la qualification des opérateurs et de la qualité du parc des échographes utilisés pour homogénéiser la qualité du dépistage.

Finalement, nous avons observé dans un travail préliminaire que le choix optimal de la méthode de correction pour le calcul du biais d'avance au diagnostic devrait prendre en compte la progression tumorale d'un stade asymptomatique vers un stade symptomatique qui diffère d'un cancer à l'autre.

Mots clés : biais d'avance au diagnostic, carcinome hépatocellulaire, cirrhose, dépistage, modèle de Markov.

Abstract

HCC is often diagnosed at an advanced stage, the stage where therapeutic options are limited and mostly palliative. In contrast, the patients who are diagnosed at an earlier stage are candidates for curative treatments such as surgical resection, radiofrequency and liver transplantation. The screening of cirrhotic patients by ultrasound (every 6 months) is recommended by a large majority of experts and specialized societies to detect and treat HCC at an early stage. However, the impact of screening on patients' survival remains controversial due to its evaluation by the methodological shortcomings of studies. Among the methodological uncertainties, the lead-time bias which corresponds to an extension of the follow-up time which is due to an earlier screening has not often been taken into account in studies that evaluated the impact of screening. The modeling approach is an attractive option for the evaluation of screening because the performance of a randomized controlled trial comparing the screened and the unscreened patients is impossible for ethical reasons. In this work, we developed a model of HCC progression from the date of diagnosis until death. This model takes into account the patient's age, the awareness of HCV-status and the main prognostic factors for HCC in compensated and decompensated cirrhosis due to HCV. The model was supplied by several types of data to set the probabilities of transitions in it and validate its output. In the first step, in order to avoid an overestimation of the benefit of screening, it was necessary to calculate the lead-time bias and to include it in the calculation of the survival of screened patients. In a second step, the model evaluated the impact of screening for HCC in patients with compensated HCV-related cirrhosis and aware of their HCV-status. In the context of compensated cirrhosis with known HCV-status, our study showed that HCC screening performed in currently existing practices (rate of access to screening = 57%; effectiveness of screening corresponding to 42% of patients diagnosed at an early stage) improves the survival of patients with HCC, with an increase in life expectancy (LE) of 11 months and reduced HCC mortality at 5 years by 6% compared to the absence of screening (rate of access to screening = 0%; 19% of patients who had not been screened for HCC are diagnosed at an early stage). It showed the importance of the two variables, the rates of access to HCC screening and the effectiveness of screening on the survival of patients. Regarding the screening performed in currently existing practices: a) a scenario of increase of the rate of access to HCC screening from 57% to 97% which increases the LE by 7 months and reduces HCC mortality at 5 years by 5%; b) a scenario of increase of the effectiveness of HCC screening from 42% to 87% corresponding to that observed in the randomized trial CHC-2000 (optimal screening) which increases the LE by 14 months and reduces mortality at 5 years by 9%; c) a scenario combining an increase of the effectiveness of HCC screening from 42% to 87% and an increase of the rate of access to HCC screening from 57% to 97% which increases the LE by 31 months and reduces mortality at 5 years by 20%. This study emphasizes the need for strict application of rules of HCC screening in order to optimize its effectiveness to diagnose HCC at an early stage. This work suggests that experts should focus their recommendations on the effectiveness of screening. Such recommendations could lead to discuss the experience and qualification of operators and the quality of the park ultrasound used to standardize homogenize the quality of screening.

Finally, we observed in a preliminary work that the optimal choice of the correction method for calculating the lead time bias should take into account the tumor progression from an asymptomatic stage to a symptomatic stage, which differs from a cancer to another.

Key words: lead-time bias, hepatocellular carcinoma, cirrhosis, screening, Markov model.

Publications issues des travaux de cette thèse

Mourad A, Deuffic-Burban S, Ganne-Carrié N, Renaut-Vantroys T, Rosa I, Bouvier AM, Launoy G, Cattan S, Louvet A., Dharancy S, Trinchet JC, Yazdanpanah Y, Mathurin P. HCC screening in patients with compensated HCV-related cirrhosis aware of their HCV-status improves survival: a modeling approach. Hepatology. 2013; Accepted.

Mourad A, Schwarzingler M, Ganne-Carrié N, Rosa I, Mathurin P, Deuffic-Burban S. Effect of lead time bias in the evaluation of the effectiveness of cancer screening according to two methods: application on screening for hepatocellular carcinoma (HCC) in compensated HCV-related cirrhosis. (En cours d'écriture).

Publications non issues des travaux de cette thèse effectuées durant la thèse

Deuffic-Burban S, Mathurin P, Rosa I, Bouvier AM, Cannesson A, **Mourad A**, Canva V, Louvet A, Deltenre P, Boleslawski E, Truant S, Pruvot FR, Dharancy S. Impact of emerging hepatitis C virus treatments on future needs for liver transplantation in France: A modelling approach. Dig Liver Dis. 2013 Oct 9. pii: S1590-8658(13)00422-2.

Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, **Mourad A**, Louvet A, Dharancy S, Boleslawski E, Truant S, Pruvot FR, Hebbbar M, Ernst O, Mathurin P. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Nov; 34(10):1193-201.

Deltenre P, Louvet A, Lemoine M, **Mourad A**, Fartoux L, Moreno C, Henrion J, Mathurin P, Serfaty L. Impact of insulin resistance on sustained response in HCV patients treated with pegylated interferon and ribavirin: a meta-analysis. J Hepatol. 2011 Dec; 55(6):1187-94.

Communication orale

Mourad A, Schwarzinger M, Ganne-Carrié N, Rosa I, Mathurin P, Deuffic-Burban S. Effect of lead time bias in the evaluation of the effectiveness of a screening program: example of screening by ultrasound for Hepatocellular Carcinoma (HCC) in compensated HCV-related cirrhosis. 64th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Disease, November 2013, Washington, DC United States (abstract #241 publié dans Hepatology 2013; 44 (Suppl 1):287A).

Mourad A, Schwarzinger M, Ganne-Carrié N, Rosa I, Mathurin P, Deuffic-Burban S. Effet du biais d'avance au diagnostic dans l'évaluation de l'efficacité d'un programme de dépistage : exemple du dépistage par échographie du carcinome Hépatocellulaire dans la cirrhose virale C Compensée (CHC-C). 20^{èmes} journées des statisticiens des Centres de Lutte Contre le Cancer CLCC. Juin 2013, Marseille, France.

Mourad A, Deuffic-Burban S, Ganne-Carrié N, Renaut-Vantroys T, Rosa I, Bouvier AM, Launoy G, Cattan S, Louvet A., Dharancy S, Trinchet JC, Yazdanpanah Y, Mathurin P. Le dépistage par échographie du carcinome hépatocellulaire dans la cirrhose virale C compensée améliore la survie : une approche par la modélisation. Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive (JFHOD), Mars 2013, Paris France.

Communication affichées

Mourad A, Deuffic-Burban S, Ganne-Carrié N, Renaut-Vantroys T, Rosa I, Bouvier AM, Launoy G, Cattan S, Louvet A., Dharancy S, Trinchet JC, Yazdanpanah Y, Mathurin P. Impact of ultrasonographic screening on Hepatocellular Carcinoma (HCC) mortality among compensated HCV-related cirrhosis: a modeling approach. 64th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Disease, November 2013, WASHINGTON, DC United States (abstract #2050 publié dans Hepatology 2013;44 (Suppl 1):287A).

Mourad A, Deuffic-Burban S, Ganne-Carrié N, Renault-Vantroys T, Rosa I, Bouvier AM, Launoy G, Cattan S, Louvet A., Dharancy S, Trinchet JC, Yazdanpanah Y, Mathurin P. Ultrasonographic (US) screening of Hepatocellular Carcinoma (HCC) in compensated cirrhosis due to hepatitis C virus (HCV) improves survival: a modeling approach. (Bourse jeune chercheur, 100 meilleurs abstracts). 64th Annual meeting of the European Association for the Study of Liver Disease, AVRIL 2013, Amsterdam, Pays-Bas (abstract #661 publié dans J Hepatol 2013;44 (Suppl 1):287A).

Mourad A, Renault-Vantroys T, Mathurin P, Deuffic-Burban S. Modelling the morbidity and mortality of Hepatocellular carcinoma (HCC) associated with hepatitis C virus (HCV) in France across the severity of stages: Impact of early screening and treatment. (Bourse jeune chercheur, 100 meilleures abstracts), 12th André Verbert Annual Meeting, September 2012, Lille, France.

Glossaire

CHC	Carcinome hépatocellulaire
VHC	Virus de l'hépatite C
AFP	Alpha-fétoprotéine
TH	Transplantation hépatique
ARF	Ablation par radiofréquence
RH	Résection hépatique
CEL	Chimio-embolisation transartérielle
EV	Espérance de vie
RR	Risque relatif
BCLC	Barcelona Cancer Liver Center
CIM-10	Classification internationale des maladies et des problèmes de santé, 10 ^{ème} révision
ABM	Agence de la biomédecine
T_D	Temps médian de doublement du volume de la tumeur
TSM	Temps de séjour moyen dans un stade asymptomatique de la tumeur

Table des matières

Introduction	1
1. Première partie : revue de la littérature.....	6
1.1. Introduction	6
1.2. Généralités sur le modèle de Markov en médecine	7
1.2.1. Présentation des modèles.....	8
1.2.2. Processus Markoviens.....	9
1.3. Applications des modèles de Markov à l'évaluation d'un programme de dépistage	12
1.3.1. Modèles d'efficacité	13
1.3.2. Modèles coût-efficacité	19
1.4. Conclusion.....	26
2. Deuxième partie : modélisation du CHC lié au VHC.....	27
2.1. Description du modèle de la progression du CHC lié au VHC	27
2.1.1. Introduction.....	27
2.1.2. Description de la progression du CHC.....	27
2.1.3. Description de la structure du modèle (construction graphique)	34
2.2. Données du Modèle	37
2.2.1. Introduction.....	37
2.2.2. Probabilités de transition.....	37
2.2.2.1. Observatoire CHANGH.....	38
2.2.2.2. Registre bourguignon des cancers digestifs (Réseau FRANCIM)	47
2.2.2.3. Essai randomisé CHC-2000	50
2.2.2.4. Taux d'accès au dépistage du CHC.....	54
2.2.2.5. Probabilité de décès et sortie de liste pour une transplantation.....	54
2.2.3. Caractérisation de cohortes simulées	58
2.2.4. Données de validation du modèle	60
2.2.4.1. Mortalité annuelle par CHC en France (2000-2010)	60
2.2.4.2. Activités de greffe pour CHC lié au VHC (2007-2011)	62
2.2.4.3. Survie des patients selon les stades BCLC.....	63
2.2.5. Validation du modèle.....	64
2.2.5.1. Validation en termes de mortalité par CHC lié au VHC (2000-2010)	64
2.2.5.2. Validation en termes de transplantation hépatique sur CHC lié au VHC (2007-2011)	66
2.2.5.3. Validation en termes de survie selon les stades BCLC	67
2.3. Discussion.....	69
3. Troisième partie : évaluation de l'impact du dépistage du CHC.....	70
3.1. Introduction	70
3.2. Problématique.....	72
3.3. Mesure du biais d'avance au diagnostic dans l'évaluation de l'efficacité d'un programme du dépistage	74
3.3.1. Introduction	74
3.3.2. Méthodes de correction du biais d'avance au diagnostic	77

3.3.3. Application du dépistage du CHC par échographie chez les patients ayant une cirrhose compensée sur VHC avec un statut VHC connu	85
3.3.4. Discussion	104
3.3.5. Conclusion et perspectives	105
3.4. Evaluation de l'impact du dépistage du CHC chez les patients ayant un CHC sur cirrhose virale C compensée.....	107
3.4.1. Contexte.....	107
3.4.2. Article accepté (Hepatology 2013)	108
3.4.3. Discussion.....	153
3.4.4. Conclusion	153
Conclusion générale	154
Perspectives.....	157
Références	158

Table des illustrations

<i>Figure 1-1- Modèle de Markov à quatre états</i>	<i>9</i>
<i>Figure 1-2- Evolution à travers un processus irréversible à K stades</i>	<i>11</i>
<i>Figure 1-3- Modèle d'histoire naturelle du carcinome du nasopharynx</i>	<i>16</i>
<i>Figure 1-4- Représentation du modèle de progression de la maladie d'un état non infecté vers les états : virus du papillome humain, néoplasie cervicale intra-épithélial, cancer du col utérin et décès ou hystérectomie.</i>	<i>18</i>
<i>Figure 1-5- Modèle d'histoire naturelle du carcinome hépatocellulaire</i>	<i>21</i>
<i>Figure 1-6- Schéma des états de santé du modèle de Markov simplifié</i>	<i>23</i>
<i>Figure 1-7- Structure du modèle de Markov. Schéma illustrant l'histoire naturelle et le parcours des traitements simulés dans le modèle</i>	<i>25</i>
<i>Figure 2-1- Classification BCLC</i>	<i>29</i>
<i>Figure 2-2- Modèle de la progression du CHC sur VHC.....</i>	<i>35</i>
<i>Figure 2-3- Distributions des patients ayant un CHC sur VHC selon les stades BCLC issues de l'observatoire CHANGH. A) CHC sur cirrhose compensée ; a) CHC dépisté sur cirrhose compensée ; b) CHC non dépisté sur cirrhose compensée ; B) CHC sur cirrhose décompensée</i>	<i>41</i>
<i>Figure 2-4- Redistributions des patients ayant un CHC sur VHC selon les stades BCLC issues de l'observatoire CHANGH. A) CHC sur cirrhose compensée ; a) CHC dépisté sur cirrhose compensée ; b) CHC non dépisté sur cirrhose compensée ; B) CHC sur cirrhose décompensée</i>	<i>43</i>
<i>Figure 2-5- Distributions des traitements issues de l'observatoire CHANGH selon les stades BCLC. A) CHC sur cirrhose compensée en : A-1) stade BCLC-0/A ; A-2) stade BCLC-B ; A-3) stade BCLC-C ; A-4) stade BCLC-D. B) CHC sur cirrhose décompensée en : B-1) stade BCLC-A/B ; B-2) stade BCLC-C/D.....</i>	<i>45-46</i>
<i>Figure 2-6- Organigramme de l'essai CHC-2000</i>	<i>51</i>
<i>Figure 2-7- Distributions des patients ayant un CHC dépistés sur cirrhose virale C compensée selon les stades BCLC issues de l'essai CHC-2000</i>	<i>53</i>
<i>Figure 2-8- Probabilité de sortie de liste d'attente pour une transplantation chez les patients diagnostiqués pour le CHC d'après l'étude de Pelletier et col.....</i>	<i>57</i>
<i>Figure 2-9- Modèle d'histoire naturelle de l'infection par le VHC</i>	<i>58</i>
<i>Figure 2-10- La classification de décès par cancers du foie et par voies biliaires intra-hépatiques en 2000 selon la CIM-10</i>	<i>61</i>

<i>Figure 2-11- Mortalité annuelle du CHC sur cirrhose compensée liée au VHC observée et estimée entre 2000 et 2010.</i>	<i>62</i>
<i>Figure 2-12- Nombre annuel de TH sur CHC lié au VHC observé et estimé entre 2007 et 2011. Les points en rouge représentent le nombre annuel de TH observé par l'ABM. La courbe en noir montre le nombre annuel de TH sur CHC estimé par notre modèle</i>	<i>66</i>
<i>Figure 2-13- Médianes de survie des patients ayant un CHC selon chaque stade BCLC observées et estimées : A) Médiane de survie des patients classés en stade BCLC-0/A observée dans la littérature en bleu et estimée dans le modèle en noir ; B) Médiane de survie des patients classés en stade BCLC-B observée dans la littérature en vert et estimée dans le modèle en noir ; C) Médiane de survie des patients classés en stade BCLC-C observée dans la littérature en orange et estimée dans le modèle en noir ; D) Médiane de survie des patients classés en stade BCLC-D observée dans la littérature en rouge et estimée dans le modèle en noir.</i>	<i>68</i>
<i>Figure 3-1- Organigramme de sélection des patients pour l'analyse.....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 3-2- Différents biais qui ne permettent pas de conclure à l'efficacité du dépistage du CHC A) biais d'avance au diagnostic ; B) biais de sélection ; c) biais de sur-diagnostic.....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 3-3- Schéma représentant le biais d'avance au diagnostic. Le patient dans le premier cas (sans dépistage) est diagnostiqué suite à la présence des symptômes de la maladie.....</i>	<i>76</i>
<i>Figure 3-4- Progression du CHC à travers un processus de Markov à 3 états.....</i>	<i>80</i>
<i>Figure 3-5- Distribution des patients mono-infectés VHC selon leur statut VHC (statut VHC connu ou inconnu)</i>	<i>86</i>
<i>Figure 3-6- Analyse de sensibilité évaluant l'effet du biais d'avance au diagnostic selon la première méthode dans le cas d'une variation de temps médian de doublement de la tumeur.....</i>	<i>92</i>
<i>Figure 3-7- Analyse de sensibilité évaluant l'effet du biais d'avance au diagnostic selon la deuxième méthode dans le cas d'une variation de temps de séjour moyen.....</i>	<i>93</i>
<i>Figure 3-8- Espérance de vie selon les 4 scénarios de dépistage du CHC.....</i>	<i>95-96</i>
<i>Figure 3-9- Risque de décès sur 5 ans selon les 4 scénarios de dépistage du CHC.....</i>	<i>98-99</i>
<i>Figure 3-10- Réduction relative du risque de décès à 5 ans selon les 3 scénarios de dépistage du CHC par rapport au scénario 1</i>	<i>100</i>
<i>Figure 3-11- Analyse de sensibilité sur la variation de temps médian de doublement de la tumeur entre 69 jours et 171 jours selon la 1ère méthode.</i>	<i>101-102</i>
<i>Figure 3-12- Analyse de sensibilité sur la variation entre temps de séjour moyen et 78 jours à 195 jours selon la 2ème méthode. La surestimation due au biais d'avance au diagnostic de : A) l'EV dans les scénarios 2,3 et 4 ; B) la réduction relative du risque de décès à 5 ans dans les scénarios 2,3 et 4 par rapport au scénario 1</i>	<i>103</i>

Tableau 1-1- Différent scénarios de vaccination et de dépistage dans le modèle de Tay et col.....	18
Tableau 2-1- Calcul du score de Child-Pugh	28
Tableau 2-2- Caractéristiques des patients ayant un CHC sur cirrhose, toutes causes confondues, à l'inclusion dans l'observatoire CHANGH	38-39
Tableau 2-3- Caractéristiques des patients ayant un CHC sur VHC à l'inclusion dans l'observatoire CHANGH.....	39-40
Tableau 2-4- Caractéristiques, classification initiale et reclassement de 19 patients en stade de BCLC (données de l'observatoire CHANGH).....	42
Tableau 2-5- Distributions des patients dans le modèle selon les stades BCLC.....	44
Tableau 2-6- Distributions des traitements dans le modèle selon les stades BCLC.....	46
Tableau 2-7- Caractéristiques des patients ayant un CHC sur cirrhose toutes causes confondues à l'inclusion dans registre bourguignon des cancers digestifs.....	49
Tableau 2-8- Caractéristiques des patients ayant un CHC sur cirrhose toutes causes selon l'essai randomisé CHC-2000	52
Tableau 2-9- Caractéristiques des patients ayant un CHC sur cirrhose virale C selon l'essai randomisé CHC-2000	53
Tableau 2-10- Probabilités annuelles de survie (Intervalle) après traitements chez les patients ayant un CHC sur cirrhose virale C.....	55
Tableau 2-11- Probabilités annuelles de sortie de liste pour une transplantation.....	57
Tableau 2-12- Patients ayant un CHC sur cirrhose compensée liée au VHC (statut VHC connu ou non), encore en vie en 2000 (prévalence) et nouveaux cas de 2001 à 2011 (incidence)	59
Tableau 2-13- Patients ayant un CHC sur cirrhose décompensée liée au VHC (statut VHC connu), encore en vie en 2000 (prévalence) et nouveaux cas de 2000 à 2011 (incidence)	59
Tableau 2-14- Evaluation de la classification des cancers du foie au cours cinq dernières révisions de la CIM.....	61
Tableau 2-15- Incidence de la mortalité annuelle par CHC issue du CépiDc-Inserm et de Marcellin et col.....	62
Tableau 2-16- Activités de greffes pour CHC lié au VHC issues de l'ABM.....	63
Tableau 2-17- Médianes de survie des patients ayant un CHC selon les stades BCLC issues de la littérature.....	64
Tableau 2-18- Comparaison de la mortalité annuelle par CHC lié au VHC issue du CépiDc-Inserm et de Marcellin et col. et de la mortalité annuelle estimée par notre modèle	65
Tableau 2-19- Comparaison des nombres annuels de transplantation sur CHC lié au VHC issus de l'ABM et ceux estimés par le modèle.....	66

<i>Tableau 2-20- Médiane de survie des patients ayant un CHC selon chaque stade BCLC, observée dans la littérature et celle estimée par le modèle</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 3-1- Caractéristiques tumorales des patients dépistés ou non pour leur CHC issues de l'observatoire CHANGH et de l'essai CHC-2000</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 3-2- Scénarios du dépistage du CHC chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée liée au VHC avec un statut VHC connu.....</i>	<i>90</i>
<i>Tableau 3-3- Espérance de vie corrigée et non corrigée pour le biais d'avance au diagnostic selon les 4 scénarios de dépistage en utilisant les deux méthodes de correction</i>	<i>94</i>
<i>Tableau 3-4- Diminution de l'augmentation de l'espérance de vie corrigée due au biais d'avance au diagnostic selon les deux méthodes de correction en comparant les 3 scénarios de dépistage à l'absence de dépistage.....</i>	<i>94</i>
<i>Tableau 3-5- Risque relatif de décès à 5 ans en comparant les 3 scénarios de dépistage à l'absence du dépistage sans tenir compte du biais d'avance au diagnostic.....</i>	<i>97</i>
<i>Tableau 3-6- Réduction relative du risque de décès à 5 ans corrigée pour le biais d'avance au diagnostic selon les deux méthodes de correction en comparant les 3 scénarios de dépistage à l'absence du dépistage.....</i>	<i>98</i>

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif du foie le plus courant. Par ordre de fréquence il est le cinquième cancer dans le monde (Llovet, 2003) et le sixième en France (Bouvier, 2004). Il se développe dans plus de 90% des cas chez les patients atteints de cirrhose. Les principales causes de cirrhose en France sont une consommation excessive d'alcool dans approximativement 70% des cas (Pelletier, 2005), une infection chronique par le virus d'hépatite C (VHC) dans 20% (Marcellin, 2008), une infection chronique par le virus d'hépatite B (VHB), une hémochromatose et une stéatose hépatique non liée à l'alcool. On estime qu'au moins 30 à 40% des cirrhoses, toutes étiologies confondues, se compliquent à plus ou moins long terme d'un CHC avec un taux d'incidence annuelle variant de 1% à 7% (Ikeda, 1993) en fonction des facteurs de risque de la population étudiée. L'incidence du CHC est plus élevée chez l'homme que chez la femme et en cas d'étiologie virale. L'incidence du CHC augmente en fonction de la durée d'évolution du processus cirrhotique, de l'âge, de la répllication virale B chez les porteurs chroniques, de la prévalence de l'obésité ce qui expliquent en partie les importantes variations géographiques (Belot, 2008). La quantification de la morbidité et de la mortalité du CHC en fonction des caractéristiques des populations pourrait constituer un outil de prévision des besoins associés à cette maladie modulable selon les pays.

Le nombre annuel de décès par CHC est équivalent à celui des cas nouveaux, ce qui signifie que la survie moyenne ne dépasse pas 1 an. La décompensation de la cirrhose et le CHC constituent les deux mécanismes principaux de décès chez les patients cirrhotiques. En France, environ 4000 décès sont dus au CHC chaque année (CépiDc-Inserm). La survie du CHC est liée au stade de la tumeur et au degré d'altération de la fonction hépatique au moment du diagnostic. Cette survie à cinq ans tous stades confondus varie entre 3% et 5% dans les registres de cancer qui ont un suivi des cas enregistrés. Pendant longtemps, le diagnostic de CHC était le plus souvent établi chez un malade symptomatique où la tumeur était volumineuse, et la médiane de survie de ces malades était de quelques mois (Okuda, 1985). En effet, une minorité de patients étaient candidats à une résection

hépatique (RH), seul traitement curatif disponible pendant longtemps, car son bénéfice était limité aux patients ayant un nodule unique de moins de 5 cm. La situation s'est considérablement modifiée en une vingtaine d'années du fait des progrès réalisés dans deux domaines principaux. Premièrement, les méthodes d'imagerie permettent de détecter les tumeurs à un stade précoce et de préciser leur nature chez des malades le plus souvent asymptomatiques (Murakami, 2001). Deuxièmement, le développement de nouvelles options thérapeutiques, certaines curatives telles que la transplantation hépatique (TH) ou la destruction radiologique par radiofréquence ou alcoolisation, d'autres palliatives telles que la chimio-embolisation transartérielle (CEL) ou de thérapie ciblée comme le Sorafenib ont considérablement modifié la prise en charge thérapeutique des patients atteints de CHC quelque soit son stade de gravité (Cillo, 2006). Le bénéfice varie en fonction des options thérapeutiques. Par exemple, la transplantation permet d'obtenir le taux de survie sans récurrence le plus élevé mais ne peut être proposé qu'à un nombre limité de patients (Mazzaferro, 2009 ; EASL, 2012) tandis que les méthodes de destruction radiologique ont permis de traiter plus de patients du fait de leur simplicité et de leur faible morbidité.

Le dépistage du CHC chez les malades cirrhotiques est entré dans la pratique dans la plupart des pays occidentaux (Chalasan, 1999). Ce dépistage est habituellement fondé sur la réalisation périodique d'une échographie chez des sujets initialement indemnes mais ayant un risque élevé de survenue de cette tumeur, essentiellement les malades atteints de cirrhose ou d'infection chronique par VHB. Le dépistage par échographie tous les 6 mois chez les patients cirrhotiques est recommandé par des sociétés savantes internationales (EASL, 2012 ; Sherman, 2012) mais ses modalités optimales restent à déterminer. Il a pour but de détecter le CHC à un stade précoce de la maladie (petit CHC) (Trinchet, 2011 ; Wang, 2013) afin d'augmenter la proportion de patients ayant accès à un traitement curatif (Sherman, 2005), et d'améliorer leur survie. Cependant, certains experts considèrent que le bénéfice du dépistage du CHC par échographie reste controversé en raison de l'insuffisance des données scientifiques (Jepsen, 2012 ; Sherman, 2012). La mise en place d'un essai randomisé contrôlé comparant les malades dépistés et non dépistés pourrait constituer la

meilleure approche méthodologique pour évaluer l'impact du dépistage du CHC sur la survie des patients atteints de CHC. Un tel essai randomisé contrôlé est difficilement réalisable pour des raisons d'ordre éthique. En effet, le dépistage du CHC est réalisé dans la pratique courante et la majorité des cliniciens refuseraient le principe d'un bras randomisé non dépisté (Sherman, 2005 ; Poustchi, 2011). L'évaluation de l'intérêt du dépistage est donc principalement fondée sur les résultats d'études non randomisées de malades atteints de cirrhose. Il faut souligner que plusieurs biais importants entravent l'interprétation des résultats de ces études. Parmi ces biais, le biais d'avance au diagnostic est lié à une identification précoce du CHC faisant artificiellement croire à une prolongation de la survie alors que celle-ci reste inchangée (Sherman, 2005 ; El-Serag, 2011).

L'objectif principal de la thèse a été d'évaluer l'impact du dépistage actuel réalisé dans la pratique courante et celui de différents scénarios d'augmentation de l'accès au dépistage et de son efficacité à diagnostiquer au stade précoce, sur l'espérance de vie (EV) et le risque de décès à 5 ans des patients atteints de CHC sur cirrhose compensée liée au VHC. Les objectifs secondaires ont été de : a) modéliser l'histoire naturelle du CHC ; b) calculer l'effet du biais d'avance au diagnostic afin de déterminer le bénéfice réel du dépistage en termes de survie.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons décrit l'histoire naturelle et les cofacteurs de progression du CHC en utilisant toute l'information disponible et en incluant, au fur et à mesure, les options thérapeutiques du CHC en fonction de leur mise à disposition ou de leur disponibilité. La thèse a consisté en l'élaboration d'un modèle mathématique de type markovien pour décrire l'histoire de la progression du CHC afin de les regrouper en terme de stade de gravité de la maladie, d'appliquer des probabilités de traitement prenant en compte le stade de gravité du CHC, le maintien du caractère compensée de la cirrhose, de la mise à disposition et de la disponibilité de traitement. Une fois développé le modèle a servi pour l'évaluation de l'impact du dépistage en termes de survie. Dans notre étude, nous nous sommes focalisés sur la modélisation du CHC chez les patients infectés par VHC.

Le travail se décompose en 3 parties. **La première partie** repose sur la théorie de la modélisation markovienne sous forme d'une revue de la littérature sélective sur les modèles ayant été utilisés pour décrire et comprendre l'histoire naturelle de la progression des cancers et pour évaluer l'impact du dépistage en termes de survie. La méthodologie utilisée dans ces modèles a permis la comparaison de différents scénarios de dépistage en termes d'efficacité, de qualité de vie ou de coûts. À partir d'une situation clinique, il s'agissait, pour chaque scénario, de définir d'une part tous les états de santé dans lesquels peut se trouver un patient à un moment donné, d'autre part la durée pendant laquelle les patients restent dans cet état de santé et enfin les transitions possibles d'un état de santé à un autre à la fin de cette durée. Il est important de souligner que plusieurs modélisations mathématiques ont joué un rôle important dans l'évaluation de l'impact du dépistage du cancer du sein (Paci and Duffy, 1991 ; Duffy, 1997) et l'estimation de la diminution de la mortalité chez les patients dépistés pour leur cancer (Duffy, 2010 ; Uhry, 2010). Les données issues de ces modélisations ont été fréquemment utilisées par l'établissement des recommandations en faveur du dépistage dans les cancers du sein et du col utérin.

La deuxième partie de notre travail repose sur la construction du modèle de la progression du CHC sur cirrhose virale C, l'analyse de l'ensemble des données et de leur intégration sous formes de distribution et de probabilité dans le modèle. Dans cette partie nous présentons le modèle développé et décrivons les différentes étapes de développement du modèle et les différentes hypothèses ayant servi à son élaboration. Les différents types de données utilisées dans notre travail sont décrits dans la deuxième section de cette partie. Elles nous ont servi à alimenter le modèle, à fixer les probabilités de transitions dans notre modèle, et à valider les sorties du modèle. Ce chapitre présente également l'étape de validation du modèle.

La troisième partie de notre travail a consisté à l'utilisation du modèle afin d'évaluer le bénéfice du dépistage en termes de survie chez les patients ayant un CHC sur cirrhose virale C compensée et connaissant leur statut VHC. Enfin, l'évaluation du programme de dépistage du CHC, chez les patients

ayant une cirrhose compensée liée au VHC et connaissant leur statut VHC, est décrite dans l'article publié dans Hepatology et présentée dans la dernière section de cette 3^{ème} partie. Compte tenu de l'importance du biais d'avance au diagnostic et de la spécificité du CHC, nous avons évalué deux méthodes de correction du biais d'avance au diagnostic afin de déterminer celle qui serait la plus adaptée à cette tumeur.

Une conclusion générale de ces travaux est présentée et les perspectives sont abordées.

La partie références comporte l'ensemble des références bibliographiques citées dans ce document.

1. Première partie : revue de la littérature

1.1. Introduction

L'utilisation de la théorie mathématique en vue de décrire, comprendre, et contrôler une maladie, remonte à 1760, lorsque Daniel Bernoulli évalua les techniques d'inoculation contre la varicelle, à partir d'un modèle mathématique. Depuis, les mathématiques sont de plus en plus présentes en médecine. Beck et Pauker (Beck and Pauker, 1983) ont été les premiers à introduire les modèles de Markov dans l'analyse clinique en 1983. Ils ont décrit un modèle polyvalent de pronostic médical basé sur le processus de Markov et ils ont montrés comment cet outil mathématique simple peut être utilisé pour produire des évaluations détaillées et précises de l'espérance de vie et l'état de santé. Cette technique permet de simuler le devenir d'un patient au décours d'une décision thérapeutique et de formuler un pronostic sur le résultat à long terme du traitement. La modélisation mathématiques est une traduction simplifiée de la réalité, elle serait sans contenu et sans objet si elle ne s'appuyait pas sur la réalité clinique de l'histoire de la maladie. Elle nécessite d'alimenter l'entrée du modèle par des données précises, exactes et validées. Un modèle détaché de l'épidémiologie clinique ne peut fournir aucun résultat fiable.

Nous reprenons, dans ce chapitre, les différents travaux sur l'évaluation d'un programme de dépistage pour les cancers qui utilisent des modèles markoviens. Les plus abondants concernant la modélisation de l'histoire naturelle d'un cancer et les analyses d'efficacité/coût-efficacité d'un programme de dépistage.

La notion de coût-efficacité basée sur une modélisation markovienne des trajectoires des patients s'est largement répandue ces dernières années dans le domaine de la santé. Elle traduit la productivité d'une action de santé et s'intéresse à la comparaison de stratégies. L'objectif visé en utilisant le coût-efficacité est l'optimisation des ressources. C'est donc un outil d'aide à la décision puissant. Les modèles coût-efficacité sont le plus souvent utilisés pour évaluer l'efficacité de différentes stratégies de dépistage du cancer et ses conséquences économiques (Sarasin, 1996 ;

Patel, 2005 ; Stout, 2006 ; Andersson, 2008 ; Thompson Coon, 2008). Les aspects méthodologiques sont présentés dans la 2^{ème} partie de ce chapitre.

Les modèles mathématiques de type markovien ont souvent été appliqués pour décrire l'histoire naturelle, tester l'impact du dépistage d'un cancer au niveau populationnel/en terme de santé publique. Par exemple, ces modèles ont généralement été appliqués pour décrire l'histoire naturelle du cancer du sein pour comprendre sa problématique en santé publique, et évaluer l'effet du dépistage sur la mortalité par ce cancer (Uhry, 2011). Ils ont servis à prédire la réduction de la mortalité par dépistage du carcinome du nasopharynx (Chen, 1999) et à tester l'effet de la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) sur l'incidence du cancer du col utérin (Tay and Tay, 2011).

1.2. Généralités sur le modèle de Markov en médecine

Le modèle markovien est un processus stochastique sans mémoire, le déroulement du processus est indépendant des étapes antérieures qui l'ont caractérisé. Cette démarche est issue des travaux du mathématicien russe Andreï Andreïevitch Markov (1856-1922) sur les suites de variables aléatoires. Dans sa présentation, Markov retient l'hypothèse selon laquelle l'évolution future du système ne dépend que de l'instant présent. L'application de cette théorie en médecine, bien que récente, est de plus en plus fréquente (Sonnenberg and Beck, 1993) ; elle permet de modéliser des situations cliniques complexes où des événements peuvent se répéter avec des probabilités qui varient dans le temps. Ces situations sont difficiles à modéliser par des simples arbres de décision ou alors au prix de simplifications qui rendent ces modèles cliniquement peu pertinents. La modélisation de Markov permet la comparaison de stratégies de prévention, de diagnostic ou de dépistages en termes d'efficacité (morbidité, mortalité), de qualité de vie ou de coût. À partir d'une situation clinique, il s'agit, pour une stratégie donnée, de définir d'une part tous les états de santé dans lesquels peut se trouver un patient à un moment donné, d'autre part la durée (également appelée «

cycle ») pendant laquelle les patients restent dans cet état de santé et enfin les transitions possibles d'un état de santé à un autre à la fin de chaque cycle.

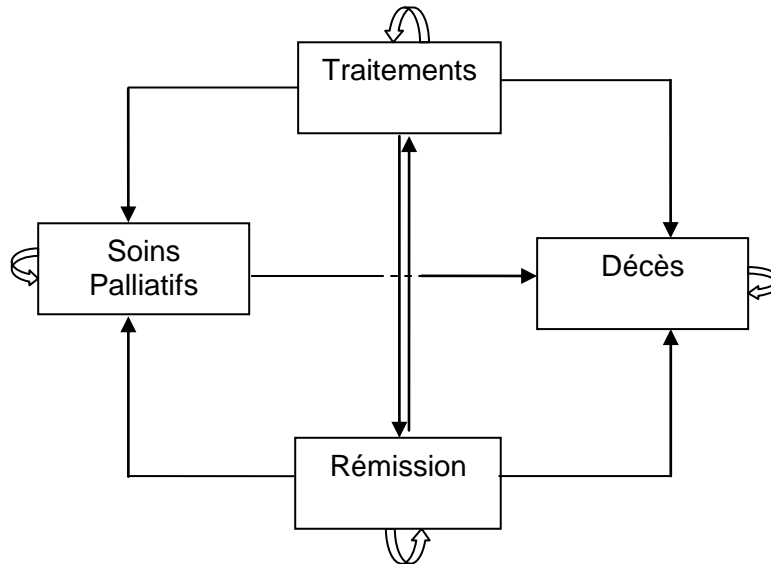
Différentes formes de modélisations de Markov sont utilisées : les processus de Markov lorsque la probabilité de transition entre certains états de santé varie dans le temps, i.e. avec le nombre de cycles de Markov (par exemple pour des modélisations de l'espérance de vie où le risque de décès dans chaque période augmente avec l'âge) ; ou les chaînes de Markov lorsque les probabilités de transitions restent constantes dans le temps, i.e. les processus de Markov à temps discret dont l'espace d'états est fini ou dénombrable.

Plusieurs possibilités d'analyses sont possibles. La plus utilisée est la simulation de cohorte. À partir d'une cohorte théorique distribuée au début du processus dans les différents états de santé, une redistribution a lieu après chaque cycle, dans chacun des états de santé, en fonction des probabilités de transitions d'un état à un autre.

1.2.1. Présentation des modèles

Quel est le principe du modèle de Markov ? Pour le comprendre il faut revenir au modèle de Cox (modèle statistique utilisé en analyse de survie pour étudier la survie). Dans celui-ci, deux états définissent l'état d'un malade, par exemple vivant et décédé. Il n'y a pas de troisième état possible. Si l'on définit un groupe de malades par le niveau d'une variable donnée, le modèle mesure la force de mortalité ou risque instantané de décès affectant ce groupe. Le rapport du risque de mortalité affectant ce groupe de malades au risque de base est défini par le risque relatif (RR) ou « Hazard ratio ». Dans le modèle de Markov, le malade peut prendre plus de deux états différents : le décès est un état absorbant puisqu'il n'y a pas de possibilité de transfert depuis cet état, et les états vivants différents (Figure 1-1).

Figure 1-1- Modèle de Markov à quatre états. Les flèches représentent la possibilité d'aller d'un état de santé à un autre pendant le cycle analysé. Seules certaines transitions sont possibles : de l'état « traitement » il est possible de transiter vers l'état rémission ou soins palliatifs ou décès ; mais de l'état soins palliatifs on ne peut que rester en soins palliatifs ou transiter vers l'état décès. Certains états, ici le décès, sont dits absorbants, c'est-à-dire qu'ils ne permettent pas une transition vers un autre état.



1.2.2. Processus Markoviens

La modélisation de l'histoire naturelle de la maladie par un processus de Markov dont les états correspondent aux stades de gravité des patients joue un rôle important dans les études actuelles en médecine. Le modèle suppose que l'évolution du patient peut être caractérisée par un certain nombre de stades de gravité. Soit $X(t_n)$ le stade d'un individu au temps t_n , $X(t)$ appartient à l'ensemble des stades $\{1, \dots, k\}$. On appelle processus markovien, un processus stochastique qui vérifie la propriété fondamentale suivante :

$$Pr(X(t_n) = k_n / X(t_1) = k_1, \dots, X(t_{n-1}) = k_{n-1}) = Pr(X(t_n) = k_n / X(t_{n-1}) = k_{n-1})$$

Cela veut dire que la progression d'un individu à travers les différents stades est indépendante des transitions passées : l'évolution future du système ne dépend que de son état présent et pas de son histoire passée. En d'autres termes, cette propriété qualifie un processus sans mémoire ou processus non héréditaire. Il est applicable lorsque l'évolution future du système ne dépend que de l'état qu'il

occupe et non de la trajectoire (ensemble des états parcourus) pour y parvenir. Si l'on ne considère le temps qu'à des instants précis (discrétisation), le processus est appelé chaîne de Markov.

Un processus de Markov $\{X(t), 0 < t < \infty\}$ est défini par les matrices de transition $(P(s,t), 0 \leq s \leq t)$ où l'élément (i,j) d'une matrice $P(s,t)$ est donné par $Pr(X(t) = j | X(s) = i)$, notée $Pr_{ij}(s,t)$. Le processus de Markov est dit homogène dans le temps si les probabilités de transition ne dépendent pas du moment de la transition, mais seulement de la différence $(t-s)$, soit :

$$Pr_{ij}(s,t) = Pr_{ij}(0,t-s)$$

La propriété de Markov implique les équations suivantes, dites équations de Chapman-Kolmogorov (Chiang, 1980) :

$$Pr_{ij}(0,t) \geq 0$$

$$\sum_j Pr_{ij}(0,t) = 1$$

$$Pr_{ik}(0,t+\tau) = \sum_j Pr_{ij}(0,t) Pr_{jk}(t,t+\tau)$$

Par ailleurs, la condition initiale suivante est imposée aux probabilités de transition $Pr_{ij}(0,t)$:

$$\lim_{t \rightarrow 0} Pr_{ij}(0,t) = \begin{cases} 1 & \text{si } i = j \\ 0 & \text{si } i \neq j \end{cases}$$

Ceci signifie que les transitions de i vers j ($i \neq j$) ne se font pas de manière instantanée mais pendant un intervalle de temps de durée positive.

Les taux de transition d'un état j , λ_{ij} , sont strictement positifs et vérifient les conditions suivantes :

$$\lambda_{ij} = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{Pr_{ij}(t,t+dt)}{dt}, \text{ avec } \lambda_{ij} \geq 0, i \neq j$$

$$-\lambda_{ii} = \lim_{dt \rightarrow 0} \frac{1 - Pr_{ii}(t,t+dt)}{dt}, \text{ avec } \lambda_{ii} \leq 0$$

Ces conditions peuvent s'exprimer de façon équivalente par :

$$Pr_{ij}(t,t+dt) = \lambda_{ij} dt + o(dt)$$

$$Pr_{ii}(t,t+dt) = 1 + \lambda_{ii} dt + o(dt)$$

et $\lim_{dt \rightarrow 0} o(dt)/dt \rightarrow 0$ quand $dt \rightarrow 0$

Les probabilités de transition $Pr_{ij}(0, t)$ et les taux de transition λ_{ij} sont reliés par les équations différentielles de Kolmogorov (Chiang, 1980) :

$$\frac{d}{dt} Pr_{ik}(0, t) = \sum_j Pr_{ij}(0, t) \lambda_{jk}$$

Ou encore sous forme matricielle

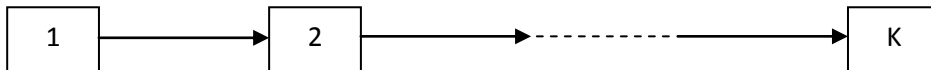
$$\frac{d}{dt} P(0, t) = P(0, t) \Lambda$$

où $P(0, t) = (Pr_{ij}(0, t))_{i,j}$ est la matrice des probabilités de transition et $\Lambda = (\lambda_{ij})_{i,j}$ est la matrice des taux de transition. Les conditions initiales de ce système sont $Pr_{ii}(0, 0) = 1$ et $Pr_{ij}(0, 0) = 0$. Les solutions du système sont les probabilités de transition d'un stade à un autre en fonction des taux de transition obtenues par :

$$P(0, t) = e^{\Lambda t}$$

Les processus de Markov peuvent être irréversibles ou réversibles. Un processus est dit réversible (ou bidirectionnel) lorsque le passage d'un stade à un autre se fait dans les deux sens. Par opposition, un processus est dit irréversible (ou unidirectionnel) lorsque le passage d'un stade supérieur est possible alors que la transition inverse ne l'est pas (Figure 1-2). Ces modèles peuvent être illustrés à l'aide du graphe des transitions. Il est formé de nœuds représentant les états du processus et d'arcs représentant les transitions possibles.

Figure 1-2- Evolution à travers un processus irréversible à K stades



Les états à (K-1) sont des états transitoires ou de passage (transient) alors que l'état K est absorbant.

Pour simplifier, notons $\lambda_{i,i+1}$ par λ_i , les solutions de ce système sont :

$$P_{ij}(t) = (-1)^{j-i} \lambda_i \dots \lambda_{j-1} \sum_{h=1}^j \frac{e^{-\lambda_h t}}{\prod_{\substack{l=i \\ l \neq h}}^j (\lambda_h - \lambda_l)}, i = 1, 2, \dots, K-1; j \geq i, j < K$$

$$P_{ik}(t) = (-1)^{(k-1)-i} \lambda_i \dots \lambda_{k-1} \sum_{h=1}^{K-1} \frac{(1 - e^{-\lambda_h t})}{\lambda_h \prod_{\substack{l=i \\ l \neq h}}^{K-1} (\lambda_h - \lambda_l)}, i = 1, 2, \dots, K - 1$$

- *Fonction de survie*

Dans ce type de modèle markovien, il est souvent intéressant de calculer la fonction de « survie », c'est-à-dire la probabilité de ne pas évoluer vers l'état K. Ce résultat généralise l'analyse de survie classique, où il y a un stade transitoire et un stade absorbant. Dans cet exemple de Markov, il y a (K-1) stades transitoires et un stade absorbant. Il est possible d'estimer la « survie » à partir de chacun des stades transitoires. Soit T la variable aléatoire représentant la durée avant le développement du stade K :

$$S_i(t) = 1 - Pr_{ik}(T \leq t) = 1 - Pr_{ik}(0, t), i = 1, \dots, K - 1$$

où $S_i(t)$ est la fonction de « survie » à partir du stade i.

La variable aléatoire T_j , temps passé dans l'état j, a souvent une distribution exponentielle de paramètre λ_j , de moyenne $1/\lambda_j$, et de médiane $\ln 2/\lambda_j$. Le temps moyen jusqu'au stade absorbant se calcule par : $\sum_{j=1}^{K-1} 1/\lambda_j$.

1.3. Applications des modèles de Markov à l'évaluation d'un programme de dépistage

Les modèles de Markov sont de plus en plus utilisés en médecine. Ils existent deux classes de ces modèles : les modèles d'efficacité et les modèles de coût-efficacité. Ces deux classes permettent de décrire les caractéristiques évolutives de maladies ou de modéliser l'histoire naturelle de maladies. Mais ce qui diffère entre ces deux classes, ce sont les sorties des modèles : la survie, l'espérance de vie et le RR de décès pour les modèles d'efficacité ; avec en plus, le coût, le ratio coût-efficacité incrémentiel (RCEI) pour les modèles de coût efficacité.

Cette partie présente une revue de la littérature sélective des modèles d'efficacité et de coût-efficacité de l'impact du dépistage sur l'incidence de cancer et l'amélioration de la survie des patients dans les cancers (CHC ou autres cancers). Elle s'appuie sur les principes d'une modélisation par chaîne de Markov de l'histoire naturelle de la maladie. La progression de la maladie dans les

différentes phases de santé est modélisée sous forme d'états et de transition entre ces états. Différents exemples d'application sont brièvement décrits.

1.3.1. Modèles d'efficacité

En l'absence des modèles d'efficacité sur l'impact du dépistage du CHC, nous présentons dans cette partie, les modèles d'efficacité du dépistage des autres cancers comme le cancer du sein, le carcinome du nasopharynx et le cancer du col utérin (Chen, 1999 ; Uhry, 2010 ; Tay and Tay, 2011).

➤ *Uhry et col. (Uhry, 2011)* se sont intéressés à modéliser l'impact d'un dépistage organisé du cancer du sein sur la mortalité associée à ce cancer, à partir des données françaises disponibles. Cette étude combine un modèle décrivant la progression du cancer du sein de la phase asymptomatique vers la phase symptomatique (modèle de progression) et des analyses de survie relative, en fonction du statut ganglionnaire. Le modèle de progression (modèle multi-états markovien) permet de prédire les nombres de cancers attendus dans une population dépistée, selon le statut ganglionnaire et le mode de détection (cancer dépisté ou cancer d'intervalle, c'est-à-dire survenant dans les 2 ans après un dépistage négatif). Ce modèle se compose de 5 états qui décrivent l'histoire naturelle de la progression du cancer du sein de la date de l'absence de maladie à la phase asymptomatique et enfin à la phase clinique. Les femmes dans ce modèle démarrent sans l'apparition de la maladie (état 1). Le cancer non détectable par dépistage reste dans le même état (état 1). Les femmes entrent en état préclinique du cancer (état 2, ganglions négatifs) quand leur cancer est détectable par dépistage. Ensuite, le cancer peut s'être propagé vers les ganglions lymphatiques mais il reste asymptomatique (état 3, ganglions positifs) ou devient symptomatique (état 4, ganglions négatifs). Finalement, le cancer propagé vers les ganglions lymphatiques (état 3) peut devenir symptomatique (état 5, ganglions positifs). La survie relative considère l'excès de la mortalité toutes causes confondues, chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, par rapport à la mortalité attendue dans la population générale. Les analyses de survie relative permettent de prédire la mortalité associée à ces cancers et portent d'une part

sur les cancers dépistés et d'autre part sur les cancers de la population de référence. La survie dans la population de référence est utilisée à la fois pour prédire les décès de cette population et pour prédire, les décès suite aux cancers d'intervalle dans la population dépistée. Cette étude estime le RR de décès associée au cancer du sein après un suivi de 8 ans, chez les femmes âgées de 50 à 69 ans, entre une population dépistée tous les deux ans et une population de référence. La survie issue de la population dépistée est utilisée pour prédire le décès chez les cancers dépistés tandis que la survie issue de la population de référence a été utilisée pour prédire les décès dans les cancers d'intervalle. Le calcul de ce RR de décès a été basé sur le nombre de cas prévus par le modèle de Markov et les résultats de l'analyse de survie relative (cancer dépistés et la population de référence). La population de référence utilisée est une population générale, sans dépistage organisé mais en partie dépistée à titre individuel :

Notons j le statut ganglionnaire ($j = 1, 2$ correspond au statut ganglionnaire, c'est à dire sans ou avec envahissement ganglionnaire respectivement). Et, pour le statut ganglionnaire j , notons d_{d0}^j , d_{ki}^j et d_{ref}^j le nombre prévu de décès respectivement parmi la population dépistée, les cancers d'intervalle et la population de références. S_d^j et S_{ref}^j est la survie relative respectivement des patients dans la population dépistée et les patients dans la population de références.

$$d_{d0}^j = \sum_{i=1}^8 n_{i,j}^d (1 - S_d^j (8 - i + 1)),$$

Où $n_{i,j}^d$ est le nombre des cancers dépistés avec le statut ganglionnaire j prévu pour l'année i .

$$d_{ki}^j = \sum_{i=1}^8 n_{i,j}^k (1 - S_{ref}^j (8 - i + 0,5)),$$

Où $n_{i,j}^k$ est le nombre des cancers d'intervalle avec le statut ganglionnaire j prévu pour l'année i .

$$d_{ref}^j = \sum_{i=1}^8 n_j^{ka} (1 - S_{ref}^j (8 - i + 0,5)),$$

Où n_j^a est le nombre annuel des cancers avec le statut ganglionnaire j prévu dans la population de référence.

Le RR de décès comparant la mortalité dans la population dépistée et la population de référence, est estimé à :

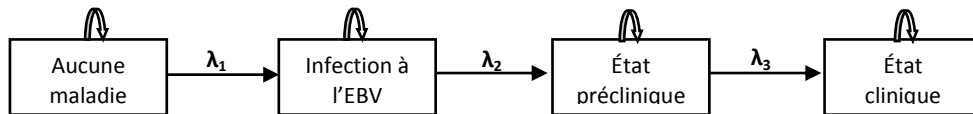
$$RR = \frac{d_{d0}^1 + d_{d0}^{12} + d_{ki}^1 + d_{ki}^{21}}{d_{ref}^1 + d_{ref}^2}$$

Les analyses portent sur des cas diagnostiqués entre 1990 et 1996, avec un suivi du statut vital jusqu'en 2004. Le modèle de progression porte sur les données de trois programmes de dépistage (300 000 mammographies), et prend en compte des hypothèses sur la pratique du dépistage individuel chez les participantes. Pour l'analyse de survie, les données de 7 registres sont analysées pour les cancers en population générale ($n = 918$) et de 3 registres pour les cancers dépistés ($n = 565$), après exclusion d'un sous-groupe de cas dépistés avec une survie particulièrement élevée. Dans cette étude, la réduction de la mortalité est estimée à 23% (IC_{95%} : 4%, 38%) et 19% (IC_{95%} : -3%, 35%) en supposant respectivement 10% ou 20% des cancers dépistés sur-diagnostiqués (RR = 0,77 et RR = 0,81 respectivement). Le RR estimé était très sensible aux résultats des analyses de survie des cancers dépistés. À l'inverse, il variait peu selon les résultats du modèle de progression utilisés (analyses stratifiées selon l'âge ou le département). Comme tout travail de modélisation, les estimations du modèle dans cette étude reposent sur de nombreuses hypothèses et une simplification d'une réalité complexe. Cependant, la plupart des hypothèses ont été examinées au moyen d'analyses de sensibilité. Ces analyses de sensibilité ont permis d'identifier les paramètres les plus influents dans l'estimation du risque relatif. Dans le contexte français, la mise en œuvre de ce type de modélisation reste laborieuse puisqu'il faut tenir compte du dépistage individuel. Les estimations du RR obtenues sont par ailleurs imprécises, du fait d'une survie relative estimée imprécise pour les cancers dépistés. En conclusion, cette étude est une première contribution à l'évaluation du dépistage du cancer du sein, qui implique une mise en regard des bénéfices et des risques associés.

➤ *Chen et col. (Chen, 1999)* ont développés un modèle pour estimer les paramètres portant sur l'histoire naturelle du carcinome du nasopharynx (CNP) ou cancer du Cavum pour prédire la réduction de la mortalité par dépistage. Afin d'illustrer l'histoire naturelle du CNP, le modèle développé se compose en 4 états de Markov : 1) aucune maladie ; 2) Infection au virus d'Epstein-Barr (EBV) ; 3) état préclinique ; 4) état clinique (Figure 1-3). Il y a trois paramètres dans ce modèle, λ_1 , λ_2 et λ_3 , représentant le taux d'infection à l'EBV, taux de transition de l'infection EBV vers l'état préclinique et le taux de transition de l'état préclinique vers l'état clinique. Une matrice de transition des probabilités de progression d'un stade à l'autre est liée à ce modèle :

$$\begin{bmatrix} -\lambda_1 & \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & -\lambda_2 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda_3 & \lambda_3 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Figure 1-3- Modèle d'histoire naturelle du carcinome du nasopharynx.



Les auteurs ont transformé les taux de transition instantanés en probabilités de transitions dans une période de temps non instantanés, en utilisant des équations algébriques de Kolmogorov :

$$P_{00} = e^{-\lambda_1 t}$$

$$P_{01} = \int_0^t \lambda_1 e^{-\lambda_1 s} e^{-\lambda_2(t-s)} ds$$

$$P_{02} = \int_0^t \lambda_1 e^{-\lambda_1 s} \int_0^{t-s} \lambda_2 e^{-\lambda_2 u} e^{-\lambda_3(t-s-u)} du ds$$

$$P_{03} = \int_0^t \lambda_1 e^{-\lambda_1 s} \int_0^{t-s} \lambda_2 e^{-\lambda_2 u} \int_0^{t-s-u} \lambda_3 e^{-\lambda_3 r} dr du ds$$

$$P_{11} = e^{-\lambda_2 t}$$

$$P_{12} = \int_0^t \lambda_2 e^{-\lambda_2 s} e^{-\lambda_3(t-s)} ds$$

$$P_{13} = \int_0^t \lambda_2 e^{-\lambda_2 s} \int_0^{t-s} \lambda_3 e^{-\lambda_3 u} du ds$$

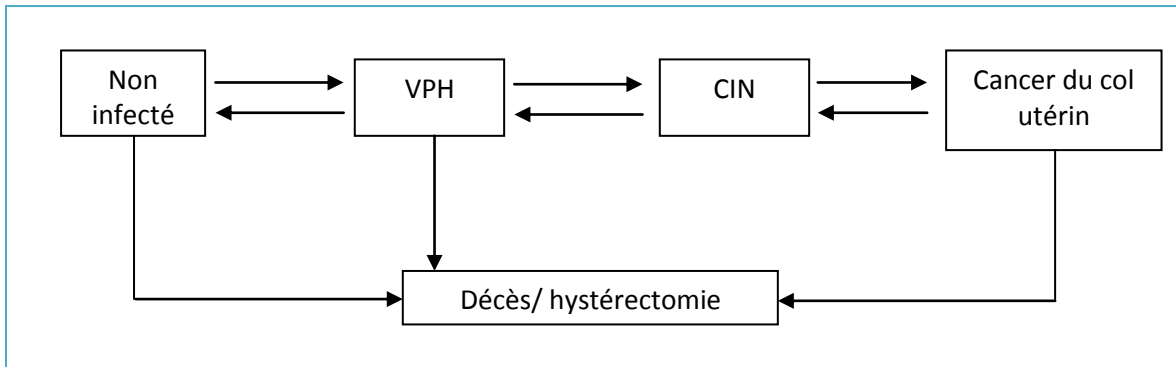
$$P_{22} = e^{-\lambda_3 t}$$

$$P_{23} = 1 - e^{-\lambda_3 t}$$

Les informations sur le nombre et le types de transition vers CNP sont issues des 4 études entre 1980 et 1992 (Yi, 1980 ; Zeng, 1985 ; Zeng, 1985 ; Zong, 1992). Les taux de transitions instantanées ont été estimés à 0,00075, 0,002819 et 0,32583 pour λ_1 , λ_2 et λ_3 respectivement. Ensuite, les auteurs ont appliqués ces estimations pour prédire le nombre d'infections EBV, de cas préclinique de CNP détecté par dépistage et de cas clinique de CNP pour la population hypothétique dépistée de Hong Kong. Les résultats montrent une réduction de la mortalité par CNP de 33% dans un scénario de dépistage annuel du CNP (Anticorps-Virus capsid antigen (IgA-VCA) à 3 ans + programme de dépistage annuel) et de 28% dans un scénario de dépistage à 3 ans du CNP (IgA-VCA à 3 ans + programme de dépistage à 3 ans) chez une population hypothétique, par rapport à l'absence du dépistage. La différence dans la proportion de cancers détectés par dépistage et cliniquement détectés entre le dépistage par IgA-VCA à 3 ans et 6 ans n'était pas importante. Finalement, l'estimation de la mortalité par ce modèle peut faciliter la conception d'un futur essai randomisé dans les zones de forte incidence comme Hong Kong.

- Tay et col. (Tay and Tay, 2011) se sont intéressés à évaluer l'impact de différentes stratégies de la vaccination contre le virus du papillome humain (VPH) sur l'incidence du cancer du col utérin à Singapore. Ils ont développé un modèle de Markov pour simuler la progression pathologique du cancer du col utérin chez les femmes à travers les étapes de l'infection par VPH, les néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN), le cancer du col et le décès ou hystérectomies (Figure 1-4).

Figure 1-4- Représentation du modèle de progression de la maladie d'un état non infecté vers les états : virus du papillome humain (VPH), néoplasie cervicale intra-épithélial (CIN), cancer du col utérin et décès ou hystérectomie.



Les données en entrées du modèle sont basées sur la base de statistiques locales disponibles. Le modèle a été validé avec les données sur les statistiques de cancer issues de registres des cancers. Le modèle compare différents scénarios de vaccination et de dépistage (Tableau 1-1)

Tableau 1-1- Différents scénarios de vaccination et de dépistage dans le modèle de Tay et col. (Tay and Tay, 2011).

Scénarios	Caractéristiques du dépistage et de la vaccination
1	Pas de dépistage + pas de vaccin
2	Dépistage actuel (taux de dépistage annuel de 17% avec une efficacité de dépistage de 30%) + pas de vaccin
3	Dépistage optimal (taux de dépistage annuel de 80% avec une efficacité de dépistage de 50%) + pas de vaccin
4	Pas de dépistage + vaccin universel à l'âge de 12 ans
5	Dépistage actuel (taux de dépistage annuel de 17% avec une efficacité de dépistage de 30%) + vaccin universel à l'âge de 12 ans
6	Dépistage optimal (taux de dépistage annuel de 80% avec une efficacité de dépistage de 50%) + vaccin universel à l'âge de 12 ans
7	Dépistage actuel (taux de dépistage annuel de 17% avec une efficacité de dépistage de 30%) + vaccin universel à l'âge de 12 ans + rattrapage vaccinal à 25, 30, 40, 45, 50, 55, et 60 ans
8	Pas de dépistage + vaccin universel commence à l'âge de 12 ans puis à 25, 30, 40, 45, 50, 55, et 60 ans
9	Dépistage actuel (taux de dépistage annuel de 17% avec une efficacité de dépistage de 30%) + vaccin universel commence à l'âge de 12 ans puis à 25, 30, 40, 45, 50, 55, et 60 ans
10	Dépistage optimal (taux de dépistage annuel de 80% avec une efficacité de dépistage de 50%) + vaccin universel commence à l'âge de 12 ans puis à 25, 30, 40, 45, 50, 55, et 60 ans

La prédiction du modèle a montré que le programme de dépistage actuel avec un taux annuel d'accès au dépistage de 17% était manifestement inefficace. Toutefois, un programme de dépistage optimisé pour inclure environ 80% des femmes éligibles permettrait de réduire le nombre de cas de cancer du col de 34,3%. Par contre, avec une vaccination universelle à 12 ans contre le VPH, le nombre de cas de cancer du col a été réduit de 63,9%. Aucune différence n'était perceptible dans l'impact de la vaccination mise en place entre les groupes d'âge < 20 ans, 20-24 ans et 25-29 ans. Le temps nécessaire pour réduire de moitié l'incidence du cancer du col était de 42 ans pour la vaccination universelle à l'âge de 12 ans mais pourrait être raccourci en incluant les cohortes de rattrapage vaccinal jusqu'à l'âge de 40 ans.

En conclusion, les résultats montrent que la vaccination contre le VPH est supérieure à un dépistage cytologique pour réduire l'incidence du cancer du col utérin. La vaccination de VPH peut être introduite à des cohortes âgées entre 12 ans et 29 ans. Cependant, l'optimisation du programme de dépistage reste la mesure la plus importante pour la prévention du cancer du col utérin.

1.3.2. Modèles coût-efficacité

La notion de coût-efficacité s'est largement répandue ces dernières années dans le domaine de la santé. Elle traduit la productivité d'une action de santé et s'intéresse à la comparaison de stratégies. L'objectif visé en utilisant le coût-efficacité est l'optimisation des ressources. C'est donc un outil d'aide à la décision puissant. Dans cette partie, les principes d'une analyse de coût-efficacité sont détaillés à partir de travaux sur les stratégies de dépistage du CHC, puis, différents exemples d'application sont brièvement décrits (Sarasin, 1996 ; Patel, 2005 ; Andersson, 2008 ; Thompson Coon, 2008).

- *Sarasin et col. (Sarasin, 1996)* se sont intéressés au dépistage précoce du CHC. Ils ont développé un modèle de Markov pour évaluer l'effet d'un dépistage de petit CHC asymptomatique parmi les patients occidentaux atteints de cirrhose compensée, en utilisant l'association du dosage de

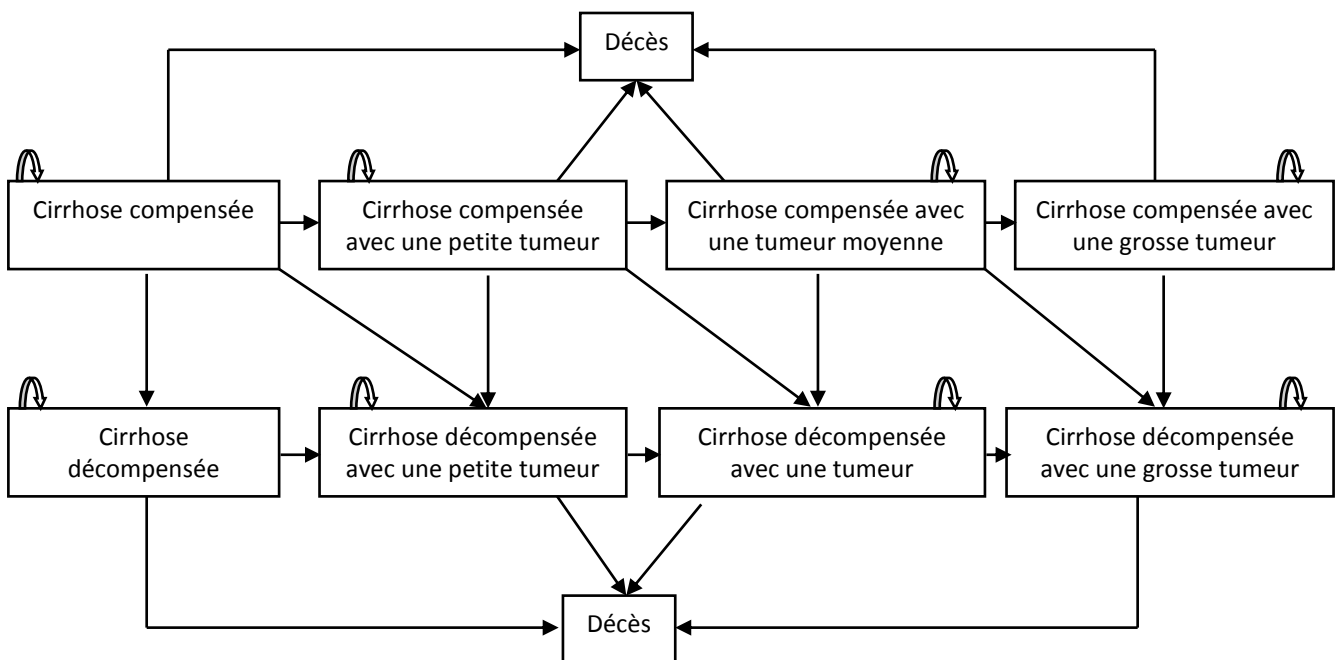
l'alpha-fétoprotéine (AFP) et de l'échographie à haute résolution, tous les 4 ou 6 mois, suivie d'une résection de la tumeur lorsqu'elle est possible. Ils posent les deux questions suivantes : Quel est le bénéfice clinique et le coût économique d'un dépistage du CHC ? Existe-t-il des sous-groupes de patients identifiables qui pourraient tirer un bénéfice plus grand d'un tel dépistage ? L'analyse de base oppose deux stratégies, un dépistage par AFP et échographie tous les 6 mois versus pas de dépistage basées sur 3 scénarios de surveillance : scénario optimiste durant lequel les estimations des paramètres de référence sont choisies de manière à maximiser le bénéfice fourni par la surveillance ; scénario intermédiaire dans lequel des estimations moins optimistes pour des paramètres de base ont été choisies : c'est le scénario le plus réaliste ; scénario pessimiste dans lequel les estimations des paramètres de base ont été choisies de manière à minimiser le bénéfice apporté par la surveillance. Le modèle développé décrit l'histoire naturelle de la cirrhose, le risque du CHC, les caractéristiques des tests (sensibilité et spécificité), et les relations entre la taille de la tumeur, sa résection et son pronostic. Les données nécessaires ont été extraites de la littérature. L'absence de certaines données a nécessité plusieurs hypothèses, qui ont été choisies de manière à favoriser le dépistage mais qui ont été étudiées dans une analyse de sensibilité. Le modèle a permis de calculer l'espérance de vie moyenne, le nombre de patients dépistés, le nombre de CHC diagnostiqués résecables, les années de vie et le ratio coût-efficacité marginal, pour chaque stratégie. Ce travail suggère qu'un dépistage biannuel en utilisant l'AFP et l'échographie offre des bénéfices négligeables pour la plupart des patients. De plus, la surveillance semestrielle pour la détection du CHC résecable parmi les patients cirrhotiques coûterait entre 26 000 \$ et 55 000 \$ par année de vie gagnée dans le scénario optimiste. Ces coûts cependant varient entre 48 000 \$ et 284 000 \$ par année de vie gagnée dans le scénario intermédiaire, le plus réaliste.

Cependant, le dépistage semestriel permet de gagner de 3 mois à 9 mois en espérance de vie chez une minorité de patients ayant un meilleur pronostic de la cirrhose compensée. Dans cette

étude, le bénéfice apporté par un dépistage dépend de trois paramètres cliniques clés : l'âge du patient, le taux de progression vers le CHC et la survie après opération.

- *Patel et col. (Patel, 2005)* se sont également intéressés au dépistage du CHC. Ils ont développé un modèle de type Markov qui simule l'histoire naturelle de la cirrhose liée au VHC incluant le risque de décompensation, de CHC et de décès lié à la cirrhose et à d'autres causes de décès. Ce modèle se compose de 9 états de santé qui distinguent la cirrhose compensée et décompensée en fonction des différentes tailles de tumeur (petite, moyenne et grande) et de l'état de décès (Figure 1-5).

Figure 1-5- Modèle d'histoire naturelle du carcinome hépatocellulaire.



Les patients entrent dans ce modèle à l'âge de 45 ans avec une cirrhose compensée et progressent jusqu'à l'âge de 80 ans ou le décès, les probabilités de transition entre les états tous les 6 mois sont issues de la littérature. L'objectif de cette étude est d'explorer les avantages cliniques potentiels et le coût-efficacité de la stratégie de dépistage en utilisant l'association du dosage de l'AFP et de l'échographie chez les patients ayant une cirrhose liée au VHC tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 70 ans. Pour explorer les avantages cliniques et le coût-efficacité de la stratégie de surveillance du développement d'un CHC, les auteurs ont définis 4 stratégies de surveillance : 1) histoire naturelle (pas de surveillance ou traitements radical) ; 2) surveillance

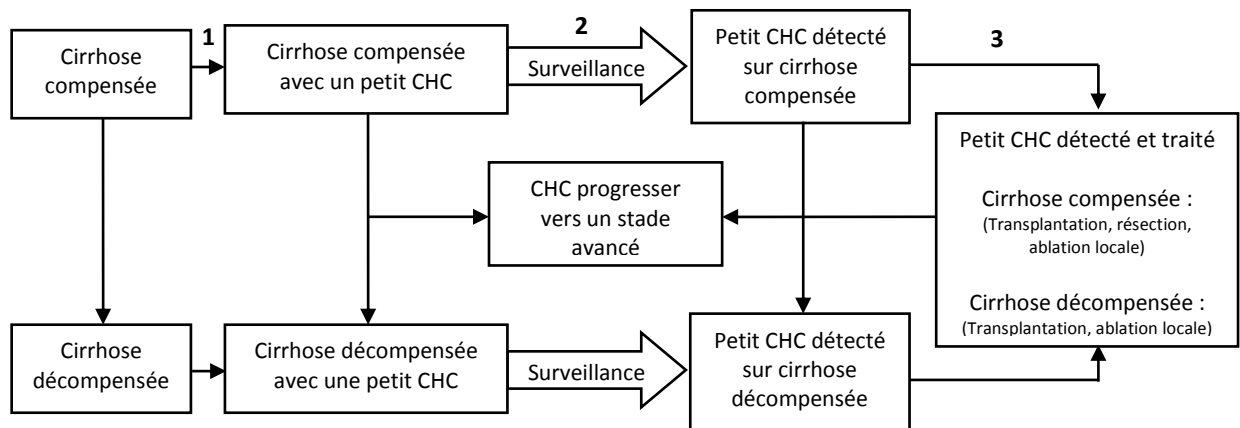
suivie par une résection pour les tumeurs de taille moyenne et petite chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée ; 3) surveillance suivie par une transplantation à partir de donneurs cadavériques chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée ou décompensée, et aussi chez les patients ayant une cirrhose compensée sans CHC ; 4) surveillance suivie par une transplantation à partir de donneurs vivants chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée ou décompensée, et aussi chez les patients ayant une cirrhose compensée sans CHC. Les années de vie ajustées sur la qualité (QALY pour Quality-adjusted life years en anglais) et les coûts par personne après 45 ans, actualisés à un taux annuel de 3% ont été déterminées pour chaque stratégie. Toutes les stratégies de surveillance ont été comparées à la stratégie sans surveillance (histoire naturelle) et l'une à l'autre. Si une stratégie a donné plus de QALY par patient qu'une autre stratégie, mais à un coût plus élevé, ils ont calculé le coût par QALY gagnée (rapport coût-utilité).

Ce travail suggère qu'une surveillance suivie par une résection ou une transplantation (donneurs cadavériques ou donneurs vivants) donne de plus grandes espérances de vie à un coût inférieur à 51 000 \$ / QALY par rapport à l'absence de surveillance. La surveillance suivie par une transplantation hépatique à partir de donneurs cadavériques pourrait atteindre le plus grand gain d'espérance de vie à un coût acceptable. De plus, les gains de surveillance et d'interventions radicales dans une population à haut risque variaient de 0,49 à 3,81 QALYs / personne, selon le traitement du CHC fourni. Les coûts / QALY gagnée avec toutes les stratégies ont été considéré comme acceptable par la société. En conclusion, la surveillance du CHC chez les patients atteints de cirrhose compensée liée au VHC a le potentiel d'augmenter considérablement l'espérance de vie ajustée sur la qualité de vie à des coûts acceptables si le CHC est traité par résection, listé pour une transplantation. L'impact de la surveillance dépend plus des effets et des coûts de traitements du CHC, que des caractéristiques des tests de surveillance. En plus, l'augmentation de la disponibilité des organes pour un traitement définitif comme la transplantation hépatique à

partir de donneurs cadavériques permettrait d'obtenir le plus grand gain d'espérance de vie à un coût acceptable.

- *Andersson et col. (Andersson, 2008)* ont évalué les coûts, le bénéfice clinique et le coût-efficacité de la surveillance par échographie, et les stratégies alternatives chez les patients cirrhotiques âgés de 50 ans. Un modèle de Markov, a été développé pour simuler la surveillance, le diagnostic, et le traitement du CHC chez une cohorte des patients ayant une cirrhose compensée (Figure 1-6).

Figure 1-6- Schéma des états de santé du modèle de Markov simplifié.



L'analyse de base oppose les patients n'ayant pas bénéficié d'une surveillance avec : 1) surveillance annuelle par échographie ; 2) surveillance semi-annuelle par échographie ; 3) surveillance semi-annuelle par échographie + AFP ; 4) surveillance annuelle par Tomodensitométrie (TDM) ; 5) surveillance semi-annuelle par TDM ; 6) surveillance annuelle par Imagerie par résonance magnétique (IRM). Les données nécessaires ont été extraites de la littérature ou sont soumises à l'évaluation d'experts.

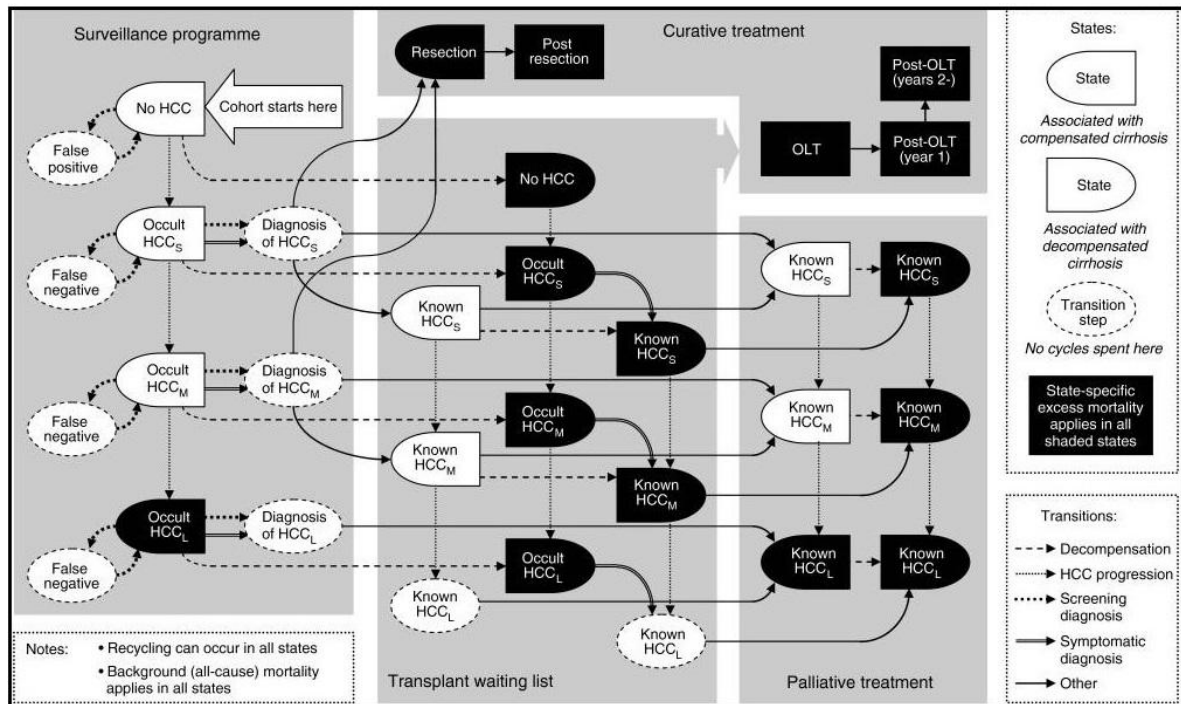
Ce travail montre que la surveillance du CHC chez les patients cirrhotiques augmente leur espérance de vie par rapport aux patients qui n'ont pas subi d'une surveillance pour le CHC. La surveillance semestrielle par échographie augmente l'espérance de vie de 8,6 mois en moyenne, mais peut être étendue de près de 3,5 ans chez les patients ayant des petites tumeurs et traités.

De plus, la surveillance semestrielle avait un rapport de ratio coût-efficacité de 30 700 \$ par année de vie gagnée.

Les résultats de cette étude montrent que la surveillance précoce du CHC améliore la survie. Ils soutiennent les recommandations faites par l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) et l'European Association for the Study of the Liver (EASL) sur la surveillance semestrielle par échographie chez les patients cirrhotiques. Bien que la stratégie la plus efficace puisse varier dans des situations spécifiques, cette étude montre que la surveillance semestrielle par échographie est à la fois efficace et rentable pour une surveillance régulière du CHC chez les patients cirrhotiques.

- Un modèle de transition de type Markov a été développé par *Thompson-Coon et col. (Thompson Coon, 2008)* pour comparer l'efficacité et le coût-efficacité des différentes stratégies de surveillance chez les patients cirrhotiques sur plusieurs étiologies en Grande Bretagne. Ce modèle simule la progression des patients ayant une cirrhose compensée et âgés de moins de 70 ans sans conditions médicales préexistantes qui pourraient empêcher une transplantation ou une résection hépatique (Figure 1-7). Les probabilités de transition entre les différents stades ont été calculées par cycle d'un mois et sont issus de la littérature.

Figure 1-7- Structure du modèle de Markov. Schéma illustrant l'histoire naturelle et le parcours des traitements simulés dans le modèle



Pour explorer les avantages cliniques et le coût-efficacité de la stratégie de surveillance pour le CHC, ils ont définis 7 stratégies de surveillance : 1) pas de surveillance ; 2) surveillance annuelle par AFP ; 3) surveillance annuelle par échographie ; 4) surveillance annuelle par échographie + AFP ; 5) surveillance semi-annuelle par AFP ; 6) surveillance semi-annuelle par échographie ; 7) surveillance semi-annuelle par échographie + AFP.

Les analyses dans cette étude suggèrent que, chez les patients cirrhotiques, les stratégies de surveillance pour un CHC sont efficaces et peuvent être considérées comme coût-efficaces. Chez les patients d'étiologie mixte, la stratégie de surveillance la plus efficace est la combinaison d'un dosage de l'AFP et l'imagerie échographie tous les 6 mois. Le modèle estime que, par rapport à l'absence de surveillance, cette stratégie peut tripler le nombre de patients opérables pour leur tumeur au moment du diagnostic et il permet de réduire la mortalité par CHC de près d'environ 50%. Toutefois, lorsque les coûts sont pris en compte, la surveillance annuelle par AFP est la meilleure stratégie avec un ratio coût-efficacité incrémental de 20 700 £ par année de vie gagnée. De plus, la surveillance apparaît plus coût-efficace chez les patients ayant une cirrhose sur VHB que chez les patients ayant une cirrhose sur VHC, ce qui s'explique par un âge inférieur

des patients aux moments du diagnostic de la cirrhose liée au VHB. En conclusion, cette étude montre que la surveillance des patients cirrhotiques pour le CHC doit être considérée comme efficace et coût efficace. Cependant, le coût-efficacité de différentes stratégies de surveillance varie en fonction de l'étiologie de la cirrhose.

1.4. Conclusion

Les modèles couramment employés en cancérologie reposent souvent sur une approche de simulation de Markov qui permet de décrire l'histoire naturelle de la maladie et sa progression avec le temps. Ces méthodologies reposant sur une modélisation de la progression de la maladie ont semblé robustes dans le contexte de l'évaluation clinique et médico-économique de l'impact du dépistage en utilisant les modèles d'efficacité et le coût-efficacité. Ce type d'approche permet, en appliquant le même modèle de progression dans une situation avec ou sans dépistage, de rendre comparables les populations dans les deux situations, au prix d'hypothèses et de modélisations nécessairement réductrices. Ces approches permettent également d'explorer l'impact de différents scénarios de dépistage sur l'incidence du cancer et l'amélioration de la survie chez les patients dépistés pour leur cancer, une fois le modèle estimé. L'estimation des paramètres des modèles de progression soulèvera sans aucun doute de nombreuses difficultés. Néanmoins, il a semblé préférable d'essayer de mener à bien cette estimation plutôt que de recourir d'emblée aux données de la littérature internationale, afin de rester au plus proche de la situation du pays de l'étude.

2. Deuxième partie : modélisation du CHC lié au VHC

2.1. Description du modèle de la progression du CHC lié au VHC

2.1.1. Introduction

La modélisation mathématique va permettre d'étudier les différents stades de la maladie et les relations qui existent entre eux, de façon quantitative et en utilisant l'ensemble des connaissances et données disponibles pour les patients ayant un CHC lié au VHC et faisant des hypothèses raisonnables sur l'histoire naturelle du CHC et la mortalité associée.

L'objectif de ce chapitre est de développer un modèle de progression du CHC sur VHC, depuis la date du diagnostic de CHC jusqu'au décès.

2.1.2. Description de la progression du CHC

La description de l'histoire naturelle du CHC sur cirrhose est difficile. En premier lieu, les caractéristiques macroscopiques du cancer sont éminemment variables. En second lieu, la survie de ces malades est largement influencée par la sévérité de la cirrhose et la gravité du CHC, qui diffère d'un sujet à l'autre. En troisième lieu, la majorité des carcinomes hépatocellulaires aujourd'hui diagnostiqués est l'objet d'un traitement qui en modifie l'histoire naturelle, les données dont on dispose reposent sur des publications anciennes, rétrospectives et portant souvent sur un nombre limité de cas.

Les principaux facteurs pronostiques du CHC sont maintenant bien identifiés. Il s'agit :

- Des caractéristiques tumorales : la taille tumorale, le nombre de nodules, la présence d'une invasion vasculaire macro ou microscopique, la présence d'une thrombose portale (Mazzaferro, 1996).
- De la fonction hépatique évaluée par le score de Child-Pugh à partir de 5 paramètres : la bilirubine, l'albumine, l'albumine, l'ascite, le taux de prothrombine et l'encéphalopathie (Tableau

2-1). Le niveau de chacun de ces paramètres va permettre d'attribuer entre 1 à 3 points de Child-Pugh qui vont se cumuler. Une fois ce score calculé, le patient est classé Child-A si le score est < 7 points, Child-B s'il est entre 7 et 9 points, Child-C s'il est > 9 points. Cette classification de Child-Pugh permet de classer les malades selon la gravité de la cirrhose. La cirrhose compensée correspond à un Child-A, et la cirrhose décompensée correspond à un Child-B ou C.

Tableau 2-1- Calcul du score de Child-Pugh.

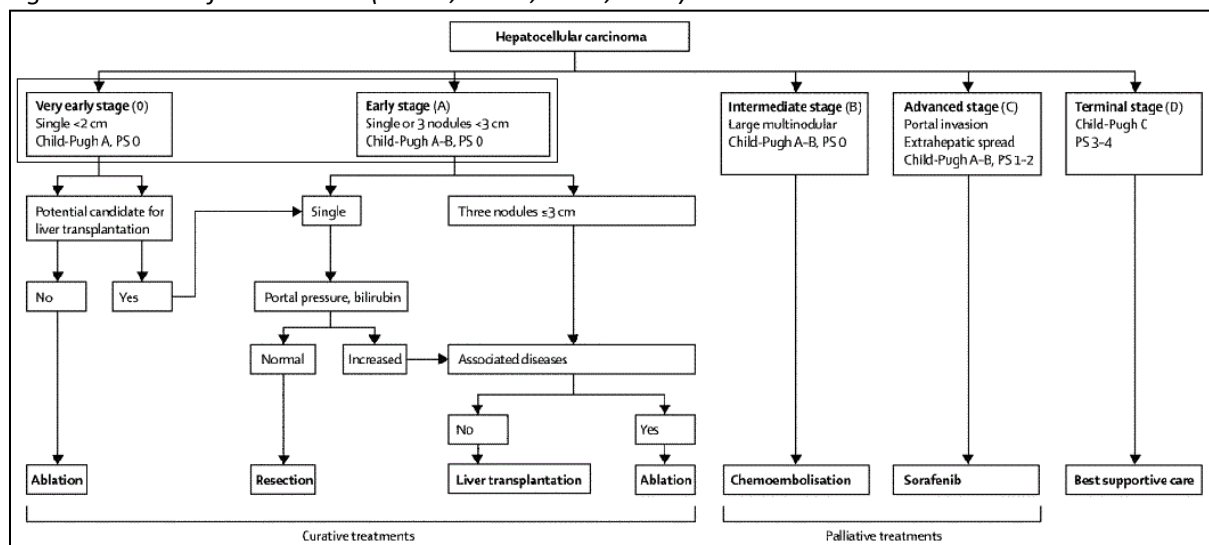
	1 point	2 points	3 points
Bilirubine (µmol/l)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Taux de prothrombine (%)	> 50%	40% à 50%	< 40%
Encéphalopathie	absente	Contrôlée	mal contrôlée

- De l'état général du patient défini par le statut de performance OMS (0, capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction ; 1, activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail ; 2, activité ambulatoire et capable de prendre soin de soi, mais incapable de travailler ; 3, capables de seulement quelques soins personnels ; 4, incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence) et par la présence de symptômes liés à la masse tumorale.

La combinaison de ces divers paramètres est à l'origine de différentes classifications (Chung, 2007) dont les objectifs sont de regrouper les patients dans des groupes relativement homogènes en terme de pronostic et de traitement permettant l'évaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Actuellement la classification la plus utilisée est la classification BCLC (Barcelona Cancer Liver Center) (Llovet, 1999 ; Bruix, 2006). Cette dernière permet d'appliquer une stratégie thérapeutique relativement standardisée, recommandée par les sociétés savantes internationales comme l'EASL et l'AASLD. Elle intègre les principaux facteurs intervenant dans le pronostic du CHC. La classification BCLC permet en effet de regrouper schématiquement les CHC sur cirrhose compensée en 4 grandes catégories, selon différents critères, principalement la taille de la tumeur et le nombre des nodules : stade initial (0/A), stade intermédiaire (B), stade avancé (C) et stade terminal (D) (Figure 2-1).

Figure 2-1- Classification BCLC (Llovet, 1999 ; Bruix, 2006).



Les différents stades, selon la classification BCLC sont :

- **Stade initial (BCLC-0/A) :** Les patients au stade initial ont une fonction hépatique conservée (cirrhose compensée = Child-Pugh A) et une seule tumeur de moins de 5 cm ou jusqu'à trois nodules de moins de 3 cm de diamètre. Ces patients sont dits « dans les critères de Milan (tumeur unique < 5 cm, moins de 3 tumeurs < 3 cm) » comme défini par Mazzaferro et col. (Mazzaferro, 1996). Les patients ayant de tels CHC peuvent être entièrement guéris par l'un des traitements curatifs : résection hépatique, TH ou Ablation par radiofréquence (ARF). Les études ont montré une survie à cinq ans de 50% à 75% pour les patients au stade initial (Bruix, 2005), avec une médiane de survie spontanée de 50 à 60 mois. Mais il n'y a pour l'heure aucune étude randomisée et contrôlée ayant comparé chacun des traitements. Les avantages et inconvénients des différentes méthodes de diagnostic permettent cependant de faire bénéficier certains patients de tel ou tel traitement en dehors de cette classification. Par exemple, notre modèle prend en compte dans ce stade :
 - Du traitement par chimio-embolisation transartérielle et l'absence de traitements (soins palliatifs) pour certains patients dus à la présence de co-morbidités, à la progression de la cirrhose ou de la tumeur, la sortie de liste pour une transplantation, et en cas de refus d'un traitement (Camma, 2008).

- La sortie de liste des candidats inscrits pour une transplantation à cause de la progression tumorale et de décès liés à la détérioration hépatique ou autres. Ces patients reçoivent des traitements palliatifs.
- **Stade intermédiaire (BCLC-B)** : Le groupe intermédiaire est celui des patients ayant un CHC multi-nodulaire, mais aucun symptôme tumoral, aucune dissémination extra hépatique ni invasion macro vasculaire avec une fonction hépatique préservée. Ils ne peuvent généralement plus être définitivement guéris. Ils doivent être traités par CEL, ce qui permet de freiner la progression de la tumeur. La CEL est la seule méthode non curative ayant pu montrer une meilleure survie des patients CHC dans une méta-analyse (Llovet and Bruix, 2003). Pour les autres traitements tels que l'embolisation simple, la chimiothérapie systémique, la radiothérapie, l'interféron, le tamoxifène, les antiandrogènes et l'octréotide, aucun avantage n'a pu être démontré en matière de survie. La médiane de survie globale des patients dans ce stade BCLC-B est de 16 à 20 mois.

Il faut souligner aussi que notre modèle prend en compte le fait que certains patients à ce stade peuvent être candidats pour une transplantation hépatique hors des critères de Milan (Mazzaferro, 1996). En France, environ 28% des patients transplantés pour CHC sont hors des critères de Milan (Duvoux, 2012). Il prend en compte aussi, comme dans le stade BCLC-0/A l'absence de traitements (soins palliatifs) pour certain patients dus à la présence de comorbidités, à la progression de la cirrhose ou de la tumeur, la sortie de liste pour une transplantation, et en cas de refus d'un traitement.

- **Stade avancé (BCLC-C)** : Le stade avancé correspond à des tumeurs en évolution extra hépatique ou avec envahissement vasculaire macroscopique avec un état général encore préservé. La survie spontanée des patients varie en fonction de la fonction hépatique sous-jacente. Cette catégorie de malade ne peut en général bénéficier d'un traitement locorégional et relève donc en théorie, de traitements systémiques. Récemment, et pour la première fois, un traitement général, le sorafenib, appartenant à la classe des anti-angiogéniques, a démontré son efficacité

en prolongeant significativement de quelques mois la survie des patients présentant un stade avancé de CHC (survie moyenne de 10,7 mois versus 7,9 mois dans le groupe recevant placebo) (Llovet, 2008).

- **Stade terminal (BCLC-D)** : Les patients au stade terminal de la maladie sont caractérisés par la présence des tumeurs conduisant à un très mauvais état de performance (OMS 3-4). Leur espérance de vie moyenne est inférieure à trois mois (Llovet, 1999) ou une survie de 11% à 1 an (Cabibbo, 2010). Il n’y a pour le moment aucun traitement capable de prolonger la survie de ces patients.

Après avoir classé les patients selon les stades BCLC, un traitement doit être proposé selon chaque stade. Les principaux traitements proposés en BCLC-0/A sont curatifs :

- **Résection hépatique** : La RH a été longtemps considérée comme le traitement curatif de référence du petit CHC mais cette notion est remise en cause. Plusieurs études rétrospectives ont montrés que les résultats n’étaient pas supérieurs à ceux observés avec les traitements percutanés ; le taux de survie à 5 ans est de 50% et le taux de récives à 5 ans est de 75%. Seuls les patients ayant un seul nodule, une fonction hépatique « excellente » et pas d’hypertension portale semblent réellement bénéficier de la résection. En cas d’infection virale C avec charge virale positive, il est fortement conseillé chez ces patients à fonction hépatique conservée, de tenter une éradication de l’infection virale après le geste chirurgical pour diminuer le risque de récive.
- **Ablation par radiofréquence (ARF)** : L’ARF est un traitement curatif utilisé maintenant de façon courante pour tous les patients ayant un petit CHC (Lencioni, 2010). La radiofréquence est aujourd’hui la technique de choix utilisée en France. Elle permet d’obtenir dans presque 100% des cas une nécrose complète des lésions de moins de 2 cm, ce taux diminue pour les lésions de plus grande taille, la radiofréquence n’est pas recommandée pour des lésions de plus de 5cm de diamètre (N’Kontchou, 2009). Certaines contre-indications anatomiques limitent l’utilisation de

la radiofréquence, même pour des petites lésions : proximité de vaisseaux sanguins ou de structure biliaire. La survie après 5 ans est proche de celle de la chirurgie, aux alentours de 70%, avec une survie sans récurrence aux alentours de 30% à 35%. Il semble que la destruction cutanée par radiofréquence soit le traitement de choix de première intention pour les patients classés BCLC-0, chez lesquels le risque de récurrence est le plus faible.

- **Transplantation hépatique** : La transplantation est théoriquement le traitement idéal du CHC sur cirrhose, puisqu'elle va traiter simultanément la tumeur et la maladie hépatique sous-jacente. La principale limite de la transplantation hépatique en France comme dans les autres pays occidentaux est la différence constante entre le nombre de donneurs d'organes et le nombre de malades qui pourraient en tirer un bénéfice. En raison de ce déficit, il est communément admis que la transplantation ne doit être proposée qu'aux patients qui ont la probabilité la plus élevée d'en tirer un bénéfice. Les médecins référents tout comme les centres spécialisés en transplantation assurent une sélection rigoureuse des « meilleurs » candidats à la transplantation. En 1996, Mazzaferro et col. ont démontré l'intérêt de sélectionner des candidats dans les critères de Milan (Mazzaferro, 1996). Lorsque ces critères étaient respectés, le pronostic était excellent avec une survie actuarielle à 4 ans de 85% et une survie sans récurrence de 92%. Ces critères ont depuis été largement adoptés par la majorité des équipes de transplantation à travers le monde. L'analyse de l'activité de transplantation en France sur une période de 10 ans a mis en évidence un taux de récurrence de 21% à 5 ans chez des patients qui respectaient les critères de Milan dans deux tiers des cas (Decaens, 2006). Le risque annuel de récurrence est estimé à 12% (Pelletier, 2009). Le nombre de patients inscrits sur liste d'attente pour CHC a plus que doublé en France sur les 5 dernières années (245 candidats en 2006 à 408 en 2011) (ABM, 2011) et cette indication prend une place grandissante au sein des indications de transplantation (18,8% de l'activité d'inscription en 2006 à 26,7% de l'activité en 2011). Les contre-indications de la transplantation sont nombreuses et font l'objet en France d'un consensus (cf. conférence de consensus de Lyon en 2005) (HAS, 2005). Les contre-indications sont de 2 ordres :

- Soit en rapport avec une maladie tumorale trop évoluée liée au risque de récurrence
- Soit en rapport avec les co-morbidités du patient (âge physiologique > 70 ans, antécédent d'autre cancer, antécédents cardio-vasculaire marqués) en lien avec un risque de mortalité plus élevé.

Le principal traitement proposé en BCLC-B est :

- **Chimio-embolisation transartérielle** : la CEL est le traitement recommandé chez les patients atteints d'un CHC de stade intermédiaire de la classification BCLC, à savoir une tumeur de grande taille ou multifocale avec une fonction hépatique correcte (Child-Pugh A), sans thrombose portale, ni métastase. Cette technique de radiologie interventionnelle, mondialement utilisée, améliore la survie de ces patients mais il n'existe aucun consensus sur la procédure optimale.

Le seul traitement disponible en BCLC-C est :

- **Sorafenib** : il est administré par voie orale, et commercialisé sous le nom de Nexavar® par Bayer Schering Pharma qui bénéficie depuis juillet 2006 d'une autorisation de mise sur le marché (HAS, 2008). Il est indiqué pour les patients ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et présentant des tumeurs avancées (BCLC-C). Il a été le premier et reste le seul traitement qui a démontré les avantages de survie chez les patients atteints de CHC avancé. Les experts recommandent d'utiliser sorafenib comme traitement systématique standard pour le CHC.

Schématiquement, les patients présentant une petite tumeur avec des fonctions hépatiques altérées (Cirrhose décompensée = Child-pugh C) vont décéder en grande majorité des complications de leur cirrhose (infection, hémorragie, ...). A l'inverse, le pronostic des patients avec fonction hépatique conservée et CHC ont un pronostic lié à l'évolution de ce cancer. Les patients ayant une cirrhose décompensée sont tous diagnostiqués pour leur cirrhose suite à l'apparition d'une complication (hémorragie digestive, ascite, encéphalopathie, etc) et entrent normalement dans un programme de dépistage pour le CHC. Après leur diagnostic pour le CHC, ces patients vont être classés selon deux stades de gravité de la maladie (BCLC-A/B, BCLC-C/D). Ces patients ont un sur-risque de décès lié à

leurs complications de la cirrhose et la plupart d'entre eux ne peuvent bénéficier d'aucun traitement et le seul traitement disponible pour certains d'entre eux est la transplantation.

2.1.3. Description de la structure du modèle (construction graphique)

La modélisation mathématique est un outil pour comprendre le processus temporel d'une maladie quand les données disponibles sont insuffisantes. Elle est nécessaire quand les aspects éthiques s'opposent aux études randomisées et contrôlées. Il est alors utile de modéliser le passage des individus entre les différents stades de la maladie. Dans ce contexte, les modèles multi-états qui fournissent une vision complète et détaillée de l'évolution de la maladie sont des méthodes intéressantes. Les modèles multi-états à temps continu sont particulièrement utiles quand les temps d'observation varient d'un individu à l'autre et quand ces temps sont variables au sein d'un même individu. Dans les modèles multi-états, l'hypothèse de Markov est couramment considérée. Cette hypothèse suppose que l'évolution future du processus ne dépende uniquement de l'état du processus au temps t , autrement dit, l'histoire du processus est résumée par l'état au temps t .

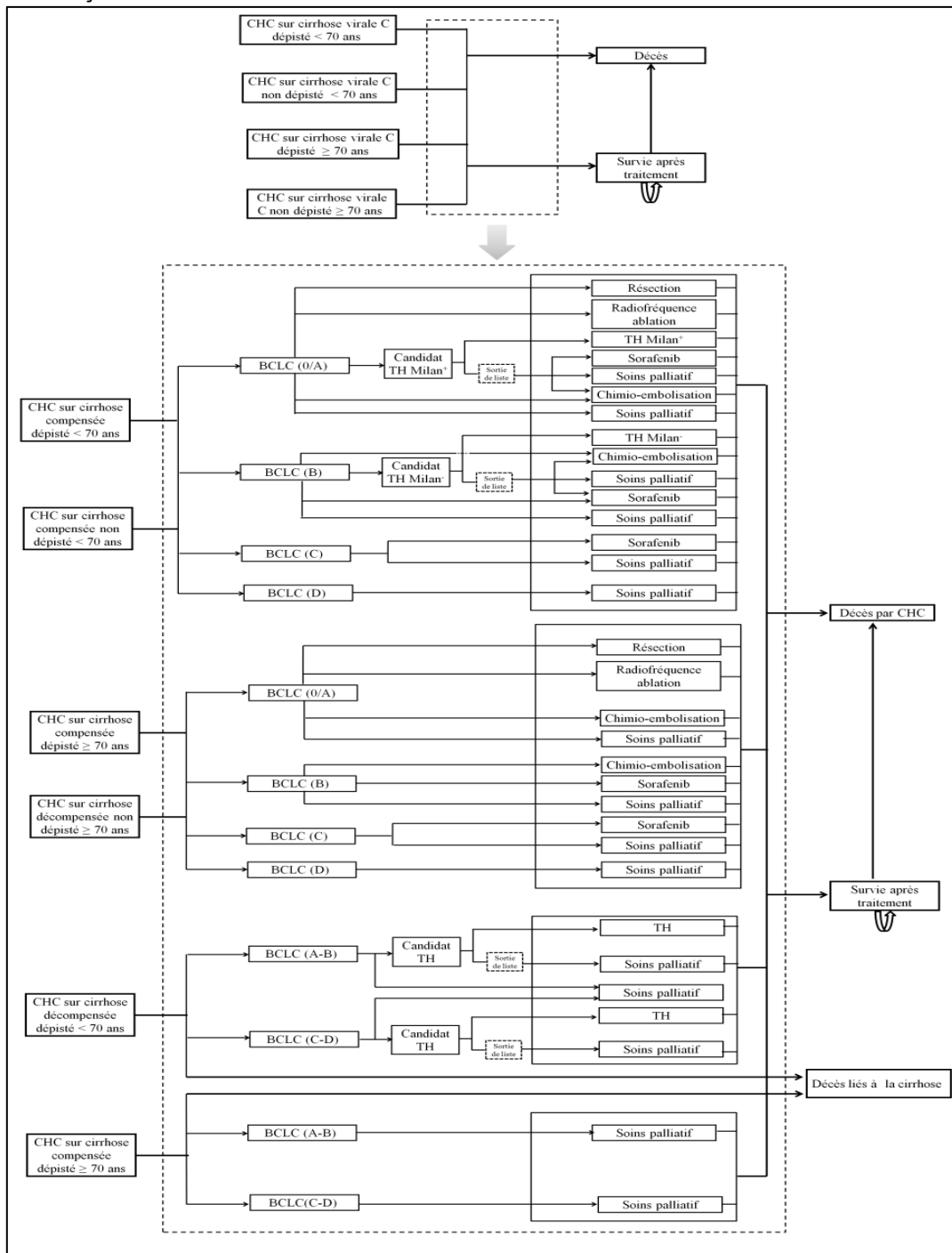
Les modèles de Markov ont été appliqués avec succès dans de nombreux domaines, en particulier en épidémiologie : par exemple, dans la modélisation des stades du cancer (Kay, 1986 ; Hsieh, 2002), des stades de l'infection par VIH (Gentleman, 1994) ou encore pour prédire la morbidité et la mortalité de l'hépatite chronique C, avec et sans traitement stades (Deuffic, 1999 ; Deuffic-Burban, 2012).

La construction du modèle passe nécessairement par une étape graphique. Réunir sur un même arbre de décision, l'ensemble des éléments qui le définissent, soulève de nombreux problèmes techniques. Quel est le nombre d'états de santé à retenir ? Quels sont les critères qui permettent de définir ces états ? Quels sont la nature, le rythme et la chronologie des événements morbides ?

Le CHC est une maladie chronique qui survient généralement sur foie cirrhotique, avec différents stades de gravité et des transitions entre ces stades qui dépendent de cofacteurs et des traitements disponibles. Pour prendre en compte les principaux facteurs pronostiques du CHC sur cirrhose

compensée et décompensée liée au VHC, nous avons modélisé la trajectoire des patients depuis la date de diagnostic du CHC jusqu'au décès. Le modèle décrit en détail le devenir des patients une fois le CHC diagnostiqué (Figure 2-2).

Figure 2-2- Modèle de la progression du CHC sur VHC. Les patients sont classés dans un des stades BCLC au moment du diagnostic selon leur statut vis-à-vis du dépistage du CHC (selon qu'ils ont bénéficié ou pas d'un programme de dépistage) qui est lié au statut du VHC (connu ou inconnu). Les patients vont recevoir une des options thérapeutiques disponibles dépendantes de leur stade. Durant chaque cycle (1 an), les patients traités ou non ont un risque de décès qui varie selon le stade et le traitement reçu.



Dans ce modèle, nous avons tout d'abord stratifié la population selon l'âge (< 70 ans, ≥ 70 ans) pour tenir compte du fait que les patients âgés de plus de 70 ans ont moins accès aux traitements par rapport aux plus jeunes patients et que certains traitements comme par exemple la transplantation est réservée aux patients âgés de moins de 70 ans (HAS, 2005). Notons que, une fois les patients diagnostiqués pour leur CHC, ils seront traités durant la même année et l'âge des patients n'aura plus d'impact dans le modèle. Ensuite, selon chaque groupe d'âge les patients vont être classés selon leur statut VHC (connu ou inconnu). Nous supposons que le dépistage du CHC est lié à la connaissance du statut VHC. Ainsi, si le statut VHC est connu, alors le patient va avoir la possibilité d'être diagnostiqué pour sa cirrhose et d'entrer dans un programme de dépistage du CHC (dépistage recommandé régulier = échographie tous les 6 mois, ou dépistage irrégulier = échographie tous les 12 mois). Si la cirrhose n'est pas diagnostiquée et/ou si le statut VHC n'est pas connu, alors le patient n'entre pas dans un programme de dépistage du CHC. Après avoir classé les patients selon le statut vis-à-vis du dépistage du CHC (CHC dépisté ou non), les patients vont être distribués dans le modèle selon la gravité de la cirrhose (cirrhose compensée ou cirrhose décompensée). Au fil du temps, ces patients passent d'un stade à l'autre selon plusieurs critères. A chaque cycle, l'incidence des nouveaux cas de CHC est entrée dans le modèle. Les patients ayant un CHC dépisté ou non sont répartis selon la classification BCLC (13), qui permet en effet de regrouper schématiquement les CHC sur cirrhose compensée en 4 grandes catégories (BCLC-0/A, B, C et D) et les CHC sur cirrhose décompensée en 2 grandes catégories (BCLC-A/B, BCLC-C/D). Selon chaque catégorie BCLC, des traitements (curatifs, palliatifs) vont être proposés. Certains patients ne sont candidats à aucun traitement dus à la présence de co-morbidités, âge élevée, etc.

Dans notre modèle, les patients traités ou non ont un risque de décès qui varie selon le stade BCLC et selon le traitement. À la fin du premier cycle, les survivants transitent vers un autre état de Markov. Durant le 2^{ème} cycle les patients ont un risque de décès qui varie selon les traitements. À la fin du 2^{ème} cycle les patients décèdent ou restent dans le même état avec toujours un risque de décès qui varie

selon les traitements. Le modèle continue à tourner jusqu'au décès du dernier patients inclus dans l'étude.

L'effectif de patients passant d'un état clinique à un autre, d'un cycle à l'autre, est quantifié à l'aide d'un jeu de probabilités de transition calculées à partir des données de la littérature. La durée de chaque cycle de Markov est de 1 an.

2.2. Données du Modèle

2.2.1. Introduction

Notre modèle est alimenté par plusieurs types de données, des données qui servent à : a) estimer les probabilités de transitions dans le modèle ; b) caractériser et constituer des cohortes simulées ; et c) valider le modèle à partir des données de mortalité annuelle par CHC lié au VHC, d'incidence des transplantations sur CHC lié au VHC, et de survie selon les stades BCLC.

2.2.2. Probabilités de transition

Une fois le modèle développé avec une structure qui représente bien le problème clinique, l'étape suivante consiste à spécifier la probabilité de transitions. Pour chercher ces probabilités, nous avons tout d'abord utilisé des données française de l'observatoire CHANGH (Rosa I, 2010), du registre bourguignon des cancers digestifs entre 2007 et 2008 (Réseau FRANCIM) et de l'essai randomisé CHC-2000 (Trinchet, 2011). Ces données servent à caractériser les distributions des patients selon les stades BCLC et selon les traitements proposés à chaque stade. Ensuite nous avons effectué une revue des données de la littérature médicale pour estimer certaines probabilités de transition et valider les sorties du modèle. Bien que nous ayons effectué une recherche complète de la littérature pour tous les paramètres du modèle, nous avons été dans l'obligation de faire des hypothèses sur certains paramètres en l'absence d'informations dans la littérature.

2.2.2.1. Observatoire CHANGH

CHANGH est un observatoire prospectif national de l'Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux (ANGH) dont le but était d'évaluer sur une large cohorte, la survie des patients ayant un CHC, d'en définir les facteurs pronostiques ainsi que d'en décrire l'épidémiologie, ses modalités de prise en charge et d'évaluer les pratiques professionnelles. C'est une étude longitudinale effectuée dans 103 hôpitaux en France (94 hôpitaux généraux ANGH, 4 hôpitaux militaires et 6 CHU) entre le 1er mai 2008 et le 31 octobre 2009.



1287 malades ont été inclus dans l'étude, parmi eux 1027 ayant un dossier complet dont 17% avec un CHC sur infection virale C, et 52% d'entre eux entrés dans un programme de dépistage qu'il soit régulier (échographie tous les 6 mois), ou irrégulier (échographie tous les 12 mois) (Tableau 2-2).

Tableau 2-2- Caractéristiques des patients ayant un CHC sur cirrhose, toutes causes confondues, à l'inclusion dans l'observatoire CHANGH.

Nombre malades	1027
Age moyen (ans)	66,3 ± 11,4*
Sexe	
Hommes	85%
Cirrhose	89%
Score de Child-Pugh	
A	44%
B	38%
C	18%
IMC (Kg/m ²)	27
Diabète de type 2	30%
Origine caucasienne	80%
Causes de la cirrhose	
Alcool	73%
VHC	17%

Autres	10%
Dépistage CHC	
Oui	20%
Stade CHC	
Nodule unique	37,5%
Taille nodule (mm)	54+37
Nodule < 50 mm	60,0%
< 3 nodules	20,0%
Multi-nodulaire	30,5%
Diffus	12,0%
Thrombose porte	26,7%
Métastases	13,0%
Classification BCLC	
A	8%
B	3%
C	56%
D	33%
Traitements	
RH	11,0%
ARF	8,5%
Candidats TH	8,5%
CEL	16,0%
Sorafenib	17,0%
Soins palliatifs	39,0%

* \pm écart-type

Notre analyse de ces données s'est restreinte aux seuls patients atteints d'une hépatite virale C (exclusion des maladies alcooliques et autres infections) (Tableau 2-3) :

Tableau 2-3- Caractéristiques des patients ayant un CHC sur VHC à l'inclusion dans l'observatoire CHANGH.

Nombre malades	178
Age moyen (ans)	63.3 \pm 13,3*
< 70 ans	61%
Sexe	
Hommes	68,5%
Cirrhose	100%
Score de Child-Pugh	
A	110 (61,8%)
B	42 (23,6%)
C	26 (14,6%)
Causes de la cirrhose	
VHC	100%
Dépistage CHC	
Oui	52%
Stade CHC	
Nodule unique	69 (38,8%)
Taille nodule (moyen en mm)	43,5+32,8
Nodule < 50 mm	68%
< 3 nodules	45 (25%)
Multi-nodulaire	50 (28%)
Diffus	14 (8,2%)

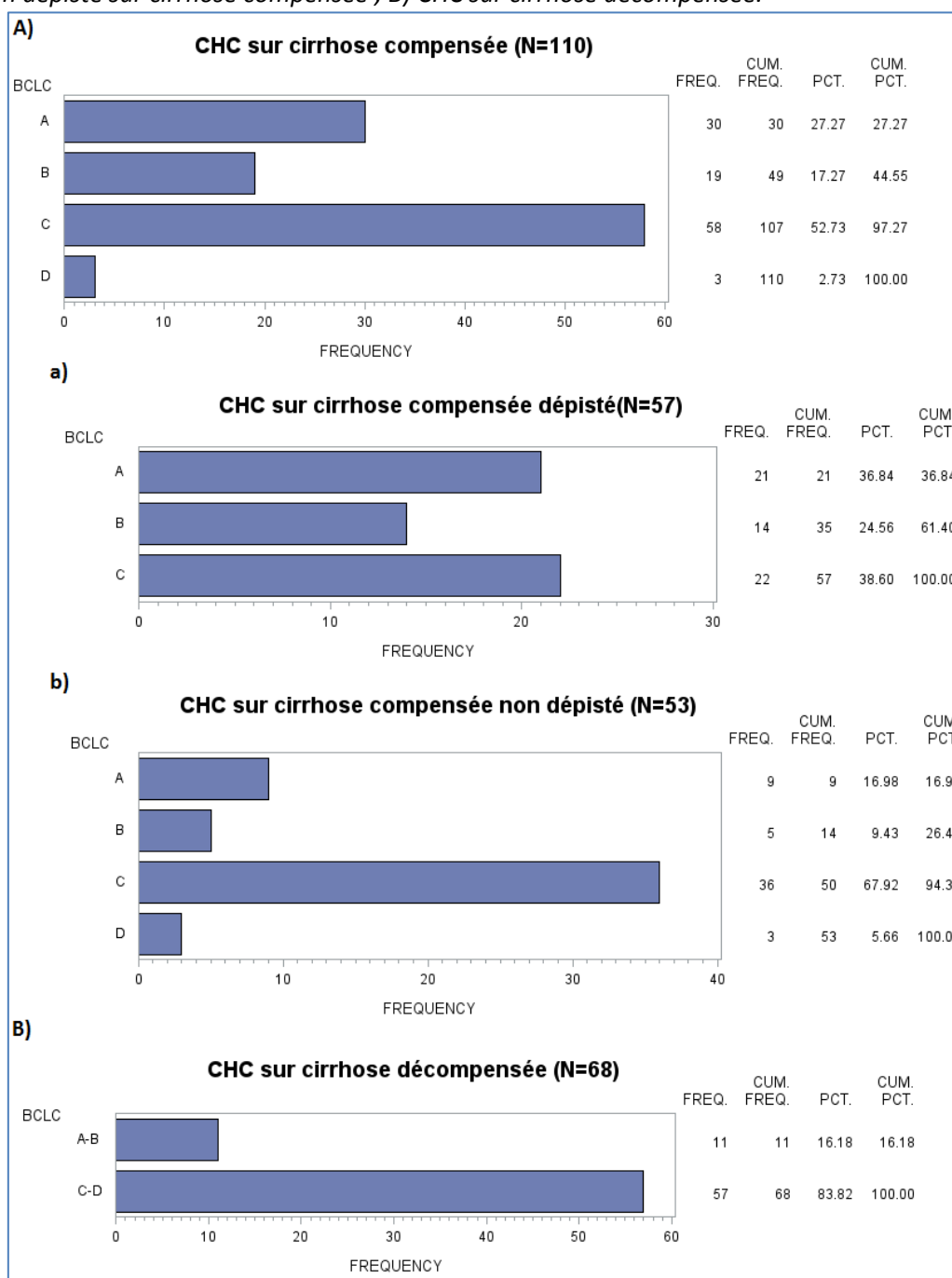
Thrombose porte	25,8%
Métastases	9,5%
Classification BCLC	
O/A	19%
B	15%
C	49%
D	17%
Traitements	
RH	2,8%
ARF	11,2%
Candidats TH	11,8%
CEL	9,0%
Sorafenib	10,8%
Soins palliatifs	54,4%

* \pm écart-type

- Distributions des patients selon les stades de la gravité de la maladie (BCLC)

Les distributions des patients diagnostiqués pour leur CHC selon les stades BCLC sont basées sur les données issues de l'observatoire CHANGH qui ont classés ces patients selon la sévérité de l'inflammation hépatique (cirrhose compensée ou cirrhose décompensée) et selon le statut vis-à-vis du dépistage du CHC (CHC dépisté ou non dépisté) (Figure 2-3).

Figure 2-3- Distributions des patients ayant un CHC sur VHC selon les stades BCLC issues de l'observatoire CHANGH. A) CHC sur cirrhose compensée ; a) CHC dépisté sur cirrhose compensée ; b) CHC non dépisté sur cirrhose compensée ; B) CHC sur cirrhose décompensée.



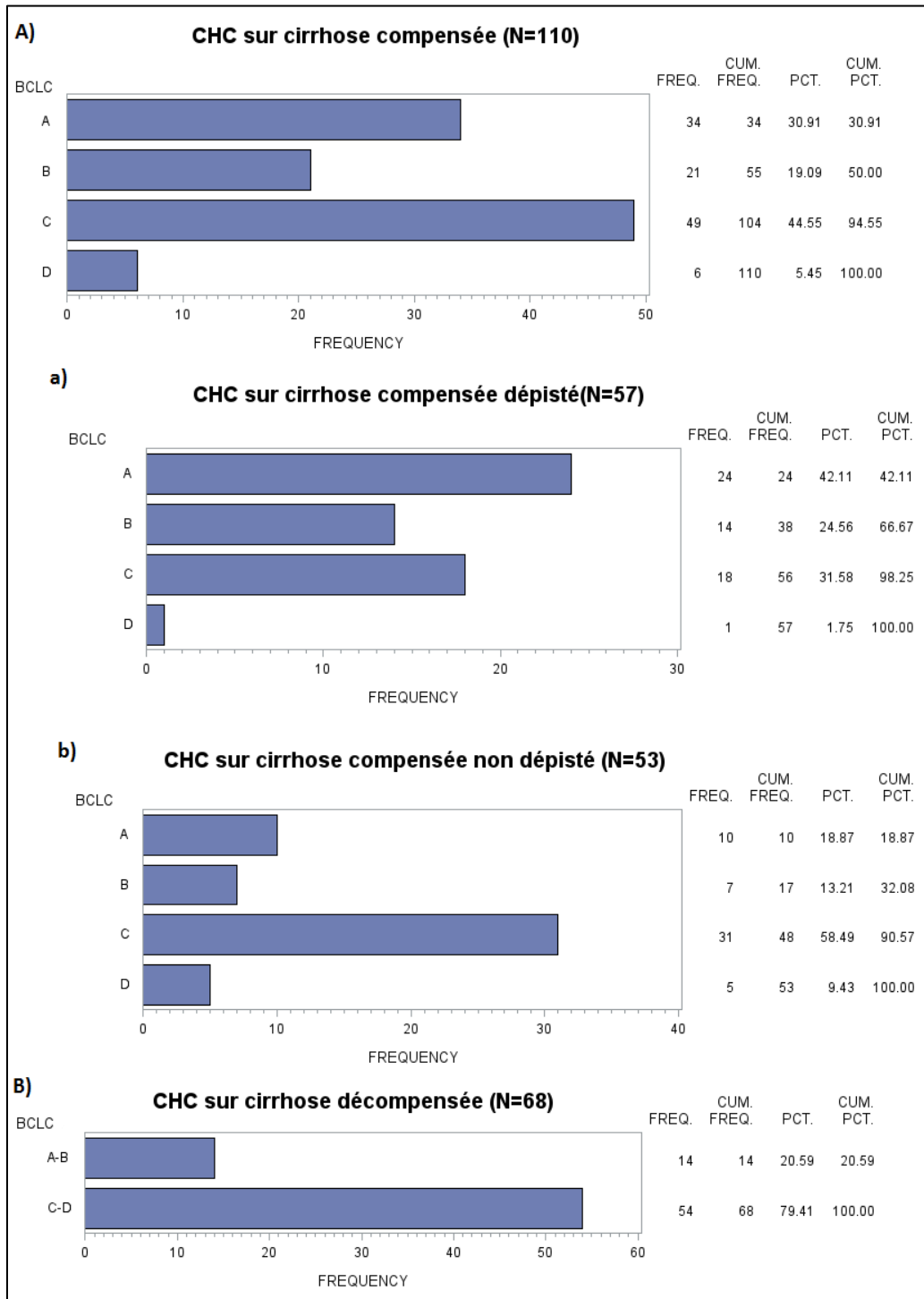
Suite à des discussions avec les cliniciens du service d'hépatogastroentérologie du CHRU de Lille, nous avons décidé de reclasser 19 patients, qui n'étaient pas classés dans le stade BCLC approprié, suivant plusieurs critères : les candidats à la greffe, le statut-performance, l'âge, la thrombose portale et les métastases hépatique (Tableau 2-4).

Tableau 2-4- Caractéristiques, classification initiale et reclassement de 19 patients en stade BCLC (données de l'observatoire CHANGH).

	Age	Taille (cm)		Multi-nodule	critères Milan ⁺	Thrombose portale	Score Child-Pugh	OMS	BCLC	BCLC reclassés
		1-nodule	3-nodules							
1	43	0	0	1	0	1	B	0	B	C
2	47	0	0	1	0	0	A	0	B	C
3	55	0	0	1	0	0	A	0	B	C
4	44	1	0	0	0	1	A	3	C	D
5	46	2	0	0	1	0	B	2	C	A
6	47	3	0	0	1	0	B	1	C	A
7	58	0	3,1	0	1	0	B	1	C	A
8	53	0	2	0	1	0	A	1	C	A
9	65	4	0	0	1	0	A	1	C	A
10	57	1,5	0	0	1	0	A	1	C	A
11	48	0	0	0	0	0	A	1	C	B
12	57	8	0	0	0	0	A	1	C	B
13	60	0	4,7	0	0	0	A	1	C	B
14	76	0	1,5	0	1	0	A	1	C	A
15	71	0	2,3	0	1	0	A	1	C	A
16	47	1,7	0	0	1	0	A	1	C	A
17	49	3	0	0	1	0	B	1	C	A
18	53	3	0	0	1	0	A	1	C	A
19	68	0	2,5	0	1	0	A	1	C	A

De plus, quelques ajustements ont été apportés sur ces données avec les mêmes cliniciens du CHRU de Lille, de manière à prendre en compte notamment le fait que les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée classés en stade BCLC-D sont sous-estimés dans cet observatoire compte tenu d'une survie médiane très courte (3 mois). Nous avons ainsi augmenté le pourcentage des patients ayant un CHC sur cirrhose compensée classés en stade D de 5%, en diminuant celui des autres stades proportionnellement aux pourcentages observés des 3 autres stades (0-A, B et C) (Figure 2-4).

Figure 2-4- Redistributions des patients ayant un CHC sur VHC selon les stades BCLC issues de l'observatoire CHANGH. A) CHC sur cirrhose compensée ; a) CHC dépisté sur cirrhose compensée ; b) CHC non dépisté sur cirrhose compensée ; B) CHC sur cirrhose décompensée.



Ces distributions de patients en stades BCLC sont insérées dans le modèle selon le statut de dépistage du CHC (non dépistés ou dépistés selon les pratiques actuelles) et les complications de la cirrhose (compensée ou décompensée). Notons que les patients ayant une cirrhose décompensée

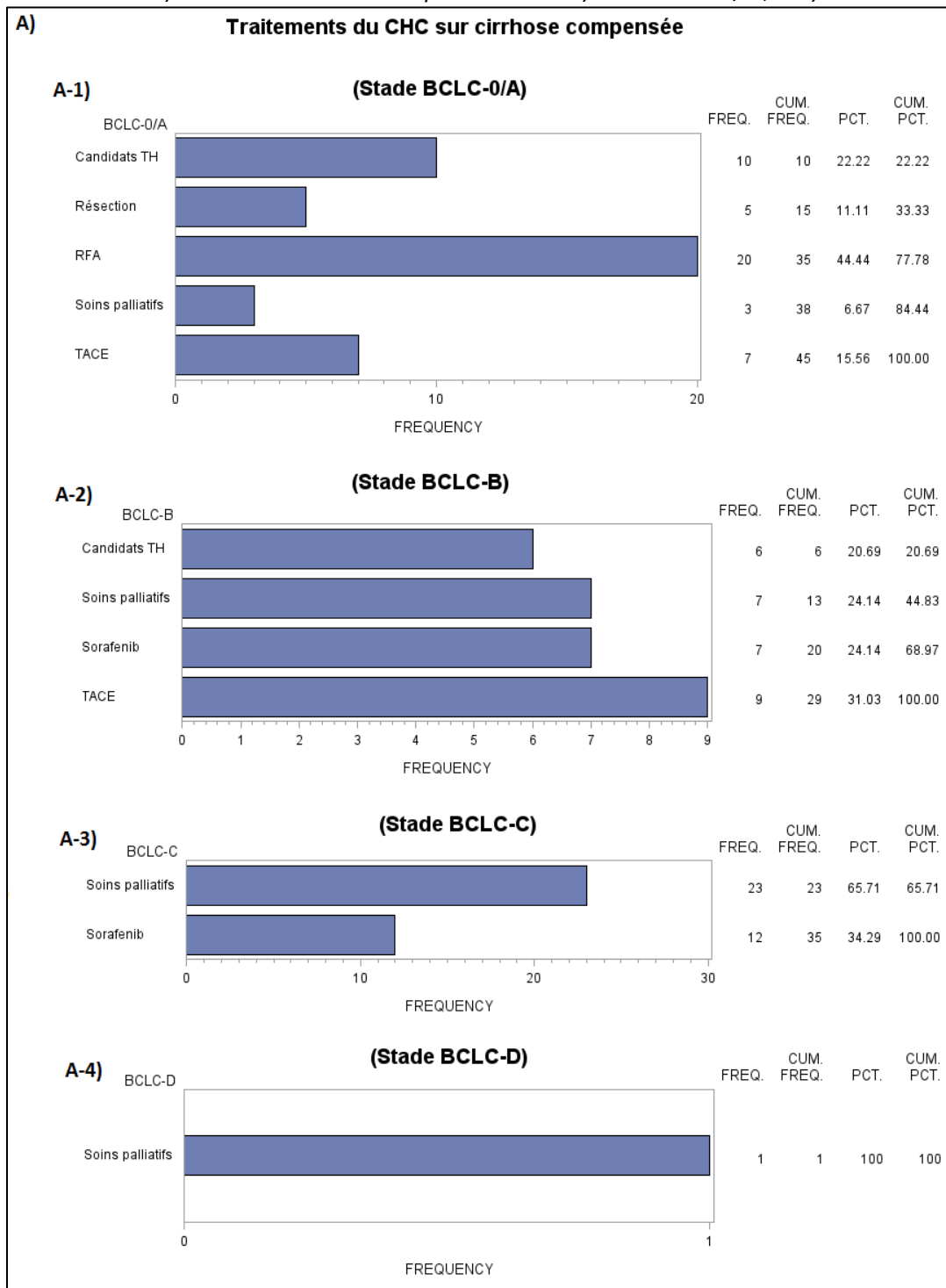
sont tous diagnostiqués pour leur cirrhose suite à leur(s) complication(s) et entrent normalement dans un programme de dépistage pour le CHC (Tableau 2-5).

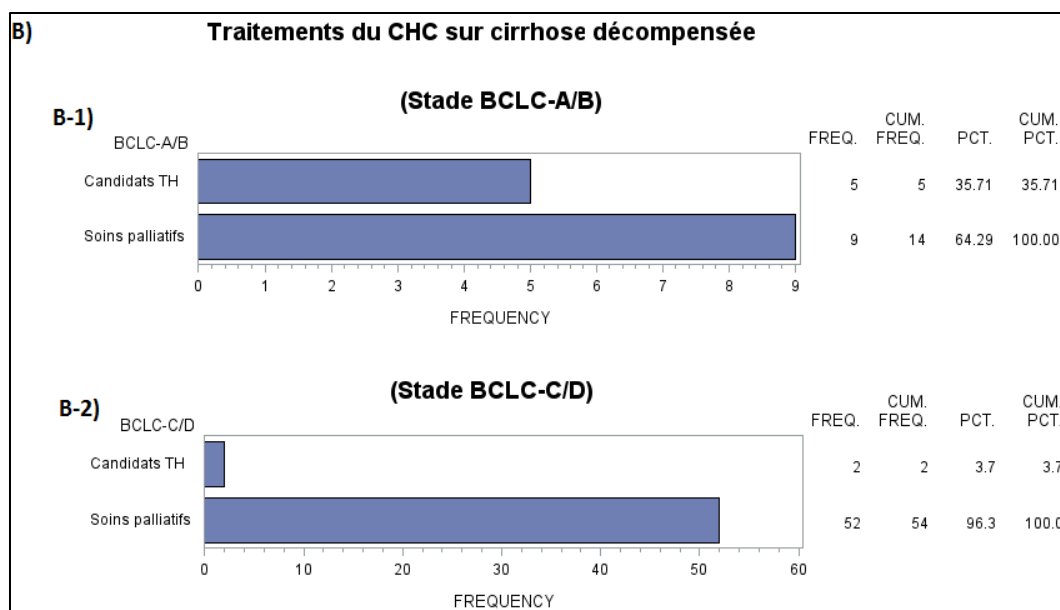
<i>Tableau 2-5- Distributions des patients dans le modèle selon les stades BCLC.</i>		
	Baseline	Sources
Distribution des patients selon les stades BCLC		
CHC sur cirrhose compensée		
Patients non dépistés		(Rosa I, 2010)
BCLC-0/A	19%	
BCLC-B	13%	
BCLC-C	59%	
BCLC-D	9%	
Patients dépistés selon les pratiques actuelles		(Rosa I, 2010)
BCLC-0/A	42%	
BCLC-B	25%	
BCLC-C	32%	
BCLC-D	1%	
CHC sur cirrhose décompensée		
BCLC-A/B	21%	(Rosa I, 2010)
BCLC-C/D	79%	

- Distributions des traitements selon le stade de gravité de la maladie (BCLC)

Durant la 1^{ère} année après le diagnostic du CHC, les patients sont classés selon les 4 stades BCLC, et vont recevoir un traitement curatif ou palliatif selon le stade et l'âge. Rappelons que certains patients ne peuvent pas recevoir de traitement à cause de la progression de la tumeur durant la 1^{ère} année ou à cause d'autres complications. Les distributions des traitements curatifs, palliatifs et les soins palliatifs proposés selon chaque stade BCLC sont également basées sur les données issues de l'observatoire CHANGH (Figure 2-5).

Figure 2-5- Distributions des traitements issues de l'observatoire CHANGH selon les stades BCLC. A) CHC sur cirrhose compensée en : A-1) stade BCLC-0/A ; A-2) stade BCLC-B ; A-3) stade BCLC-C ; A-4) stade BCLC-D. B) CHC sur cirrhose décompensée en : B-1) stade BCLC-A/B ; B-2) stade BCLC-C/D.





Les données CHANGH de distribution des traitements selon les stades BCLC sont insérées dans le modèle selon l'âge des patients et les complications de la cirrhose. (Tableau 2-6)

Tableau 2-6- Distributions des traitements dans le modèle selon les stades BCLC.

	Baseline		Sources
	< 70 ans	≥ 70 ans	(Rosa I, 2010)
Options thérapeutiques			
CHC sur cirrhose compensée			
BCLC-0/A			
RH	12,0%	12,0%	
Candidats pour TH	33,0%	0,0%	
ARF	44,0%	44,0%	
CEL	8,0%	27,0%	
Sorafenib*	0,0%	0,0%	
Soins palliatifs	3,0%	17,0%	
BCLC-B			
Candidats pour TH	32,0%	0,0%	
CEL	28,0%	40,0%	
Sorafenib*	20,0%	30,0%	
Soins palliatifs	20,0%	30,0%	
BCLC-C			
Sorafenib*	34,0%	34,0%	
Soins palliatifs	66,0%	66,0%	
BCLC-D			
Soins palliatifs	100,0%	100,0%	
CHC sur cirrhose décompensée			
BCLA-A/B			
Candidats pour TH	60,0%	0,0%	
Soins palliatifs	40,0%	100,0%	
BCLC-C/D			
Candidats pour TH	6,0%	0,0%	
Soins palliatifs	94,0%	100,0%	

*La date initiale de l'autorisation de mise sur le marché du sorafenib est le 19 Juillet 2006 "http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5225_nexavar.pdf".

Pour tenir compte dans notre modèle de la mise sur le marché du sorafenib à partir de juillet 2006, nous avons considéré que l'accès au sorafenib augmente de façon linéaire avec le temps : avant 2006, la probabilité de recevoir du sorafenib est de 0% (en l'absence de sorafenib, les patients vont recevoir des soins palliatifs) et augmente linéairement pour atteindre, en 2009, 20% chez les patients en stade BCLC-B âgés de moins de 70 ans, 30% chez les patients en stade BCLC-B âgés de plus de 70 ans et 36% chez les patients en stade BCLC-C selon les données de l'observatoire CHANGH (Tableau 2-6).

2.2.2.2. Données du registre bourguignon des cancers digestifs (Réseau FRANCIM)

Les registres ont été définis par le Comité national des registres comme des structures assurant un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche épidémiologique et de santé publique par une équipe ayant les compétences appropriées. Les données sur les cancers apportées par les registres sont capitales compte tenu du problème de santé publique que représentent ces pathologies en France. Les données du registre bourguignon des cancers digestifs proviennent d'une enquête spécifique des cas du CHC diagnostiqués entre 2007 et 2008 dans les zones géographiques de la région Bourgogne et spécialement les départements de la côte d'Or et de la Saône et Loire (Bourguignon).



255 malades ont été inclus dans l'étude, parmi eux 166 avaient une cirrhose dont 39% étaient compensée et 36% d'entre eux étaient entrés dans un programme de dépistage (régulier = échographie tous les 6 mois, ou irrégulier = échographie tous les 12 mois). Dans ces données, il nous manquait des informations sur les traitements pour le CHC (Tableau 2-7).

Cancer primitif du foie	
Identifiant patient	
Département : _____	N° registre : _____
Sexe M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Date de naissance : _____
Commune de naissance (en clair) : _____	Code INSEE : _____
Commune de résidence (en clair) : _____	Code INSEE : _____
Antécédents	
Cirrhose : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
% Si oui	
- diagnostic > 3 mois : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	% Si non
- alcoolique : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	- stéato-hépatite : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
- post hépatite B : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	- foie sain : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
- post hépatite C : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
- hémochromatose : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
- inconnu : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>	
Diabète : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Séropositivité ou Sida déclaré : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Circonstances de découverte du CHC	
Date de diagnostic : _____	
Lieu de diagnostic : _____	
CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLIC <input type="checkbox"/> Centre de santé mutualiste, PSPH <input type="checkbox"/>	
Cabinet ou clinique <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Département : _____	Code : _____
Modalité de découverte : _____	
Fortuite <input type="checkbox"/> Dépistage <input type="checkbox"/> Bilan d'hépatopathie existante <input type="checkbox"/> Symptômes <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Bilan diagnostique du CHC	
* Près du diagnostic	
Histologique <input type="checkbox"/> Radio biologique <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
* bilan diagnostique (plusieurs réponses possibles)	
Echographie hépatique <input type="checkbox"/> Scanner <input type="checkbox"/> IRM hépatique <input type="checkbox"/> Artériographie <input type="checkbox"/>	
Ponction biopsie du foie <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> : _____	
aFP <input type="checkbox"/> si coché, indiquer le résultat au diagnostic : _____ ng/ml	
* serologies	
Hépatite B	
Ag HBe : positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> inconnu <input type="checkbox"/>	
Ac Anti-HBc : positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> inconnu <input type="checkbox"/>	
Hépatite C	
Ac Anti VHC : positif <input type="checkbox"/> négatif <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> inconnu <input type="checkbox"/>	
ARN VHC : détectable <input type="checkbox"/> indétectable <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> inconnu <input type="checkbox"/>	
Facteurs pronostiques	
Asiote : Non <input type="checkbox"/> Modérée <input type="checkbox"/> Importante <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Encéphalopathie : Non <input type="checkbox"/> Modérée I, II (Contusion, DTS) <input type="checkbox"/> Importante III, IV (Coma) <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Varice oesophagiennes : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Thrombose portale : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Nombre de nodules : 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> > 3 <input type="checkbox"/> Taille du plus gros nodule : _____ cm	
% du volume hépatique envahi : _____ %	
Adénopathies : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Métastases : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
% Localisation : _____	
Bilirubinémie : _____ µmol/l Albuminémie : _____ g/l	
Taux de prothrombine : _____ % Patient sous traitement anti-coagulant : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Score de Child (ygt) noté dans le dossier : _____	
Anatomopathologie	
Prélèvement : biopsie <input type="checkbox"/> exérèse chirurgicale <input type="checkbox"/> aucun <input type="checkbox"/>	
Morpho : _____ / 3	
Traitement initial	
Dossier vu en RCP : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
* Chirurgie	
Transplantation hépatique	
Lieu : CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLIC <input type="checkbox"/> Clinique <input type="checkbox"/> Centre mutualiste, PSPH <input type="checkbox"/>	Date : _____
Inconnu <input type="checkbox"/>	
Département : _____	
Hépatectomie partielle	
Lieu : CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLIC <input type="checkbox"/> Clinique <input type="checkbox"/> Centre mutualiste, PSPH <input type="checkbox"/>	Date : _____
Inconnu <input type="checkbox"/>	
Département : _____	
Chirurgie palliative	
Lieu : CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLIC <input type="checkbox"/> Clinique <input type="checkbox"/> Centre mutualiste, PSPH <input type="checkbox"/>	Date : _____
Inconnu <input type="checkbox"/>	
Département : _____	
* Traitement percutané	
Radiofréquence : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Alcoolisation : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Date : _____	
Lieu : CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLIC <input type="checkbox"/> Clinique <input type="checkbox"/> Centre mutualiste, PSPH <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Département : _____	
* Embolisation	
Uti <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
* Chimioembolisation (lipiodol)	
Uti <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
* Chimioembolisation (autres produits)	
Uti <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Date : _____	
Lieu : CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLIC <input type="checkbox"/> Clinique <input type="checkbox"/> Centre mutualiste, PSPH <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Département : _____	
* Chimiothérapie intraveineuse	
Uti <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Date : _____	
Lieu : CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLIC <input type="checkbox"/> Clinique <input type="checkbox"/> Centre mutualiste, PSPH <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Département : _____	
* Hormonothérapie	
Uti <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Date : _____	
Lieu : CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLIC <input type="checkbox"/> Clinique <input type="checkbox"/> Centre mutualiste, PSPH <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Département : _____	
* Autres traitements	
Uti <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu <input type="checkbox"/>	
Inclusion dans des protocoles ou essais thérapeutiques : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> inconnu <input type="checkbox"/>	
Date de réalisation : _____	
Préciser : _____	
Date des dernières nouvelles : _____	
Etat à cette date : vivant <input type="checkbox"/> décédé <input type="checkbox"/>	

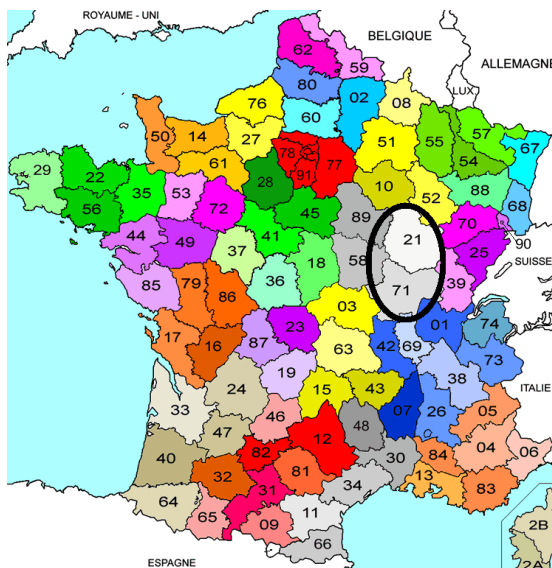
Tableau 2-7- Caractéristiques des patients ayant un CHC sur cirrhose toutes causes confondues à l'inclusion dans registre bourguignon des cancers digestifs.

Nombre malades	166
Age moyen (ans)	65,6 ± 10,4*
Sexe	
Hommes	92%
Score de Child-Pugh	
A	39%
B	40%
C	21%
Causes de la cirrhose	
Alcool	76,5%
VHC	14,5%
Autres	9%
Dépistage CHC	
Oui	36%
Stade CHC	
Nodule unique	41%
Taille nodule (mm)	54±37
Nodule < 50 mm	60%
< 3 nodules	19%
Thrombose porte	16,3%
Ascite	40%
Modérée	55%
Importante	45%
Varice œsophagienne	43%
Milan+	29,5%
Classification BCLC	
0/A	26%
B	38%
C	14%
D	22%

* ±écart-type

Nous n'avons pas appliqué la distribution des patients ayant un CHC selon les stades BCLC issue du registre bourguignon des cancers digestifs dans notre modèle à cause :

- D'un faible effectif de patients ayant un CHC sur cirrhose virale C compensée (9 patients dont 4 patients dépistés pour le CHC et 5 patients non dépistés).
- De la restriction de ces données à deux départements (la côte d'Or et la Saône et Loire) de France.



- De l'absence d'informations sur les traitements et leur distribution selon les stades BCLC.

2.2.2.3. Essai randomisé CHC-2000

Le but principal de cette étude multicentrique française CHC-2000 était de tester les meilleures modalités de dépistage du CHC en comparant prospectivement l'intérêt clinique du dépistage par échographie réalisé selon deux périodicités différentes. Ainsi, tous les patients sont bien diagnostiqués pour leur cirrhose et sont entrés dans un programme de dépistage. Ils sont randomisés en deux groupes : échographie tous les trois mois versus échographie tous les six mois. Les deux critères de jugement principaux sont la proportion de petites tumeurs détectées accessibles à un traitement curatif dans un premier temps, et la survie des malades dans un second temps.

La population cible est représentée par les malades atteints de cirrhose, facilement identifiés dans les services d'hépatogastroentérologie, du fait de la large pratique de la biopsie hépatique chez les malades alcooliques chroniques ou infectés par les virus de l'hépatite B ou C.

Les médecins impliqués dans cette étude sont les hépatologues et les gastro-entérologues d'une part et les radiologues ou échographistes d'autre part, non pas seulement ceux qui exercent dans les services hospitaliers en collaboration avec les services d'hépatogastroentérologie, mais aussi tous les radiologues ou échographistes libéraux qui sont amenés à réaliser des échographies périodiques des patients inclus. Cette étude ne se veut donc pas uniquement le reflet d'un exercice purement

hospitalier, mais se veut correspondre à la pratique générale en France de l'échographie hépatique chez les malades atteints de cirrhose.

En pratique, cette étude a débuté en Juin 2000 après avoir eu l'acceptation de la Promotion de la Délégation Régionale à la Recherche Clinique et l'avis favorable du Comité d'Éthique et de Protection des Personnes. Une très grande majorité des services d'hépatogastroentérologie français a adhéré à cette démarche (43 centres). 1340 patients ont initialement été inclus dans l'étude et parmi eux, 62 patients ont ensuite été exclus soit dû à une perte immédiate de suivi, soit dû à la présence d'une lésion focale à la date de l'inclusion. Finalement, les analyses ont été faites sur 1278 patients ayant une cirrhose compensée (Figure 2-8). Parmi ces patients cirrhotiques, 123 ont développé un CHC dont 27% sur cirrhose alcoolique, **51% sur VHC** et 22% sur d'autres étiologies (Tableau 2-6).

Figure 2-6- Organigramme de l'étude CHC-2000.

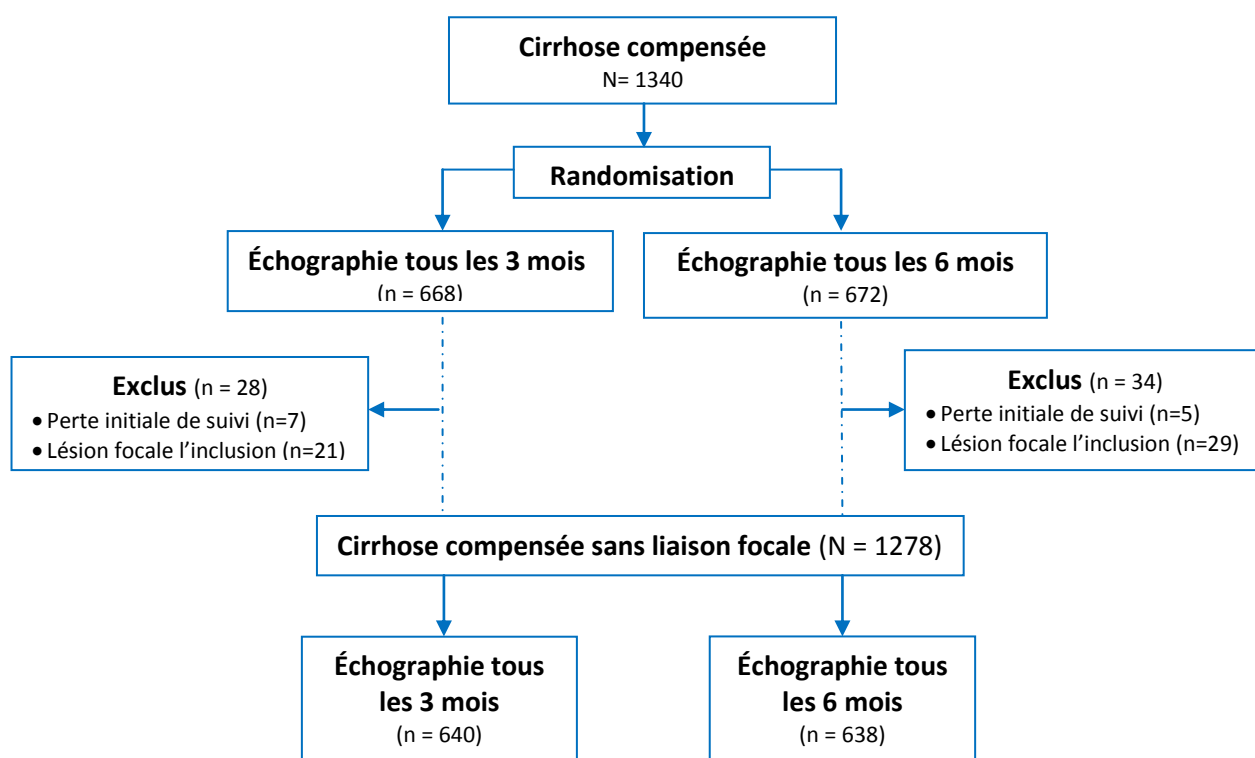


Tableau 2-8- Caractéristiques des patients ayant un CHC sur cirrhose toutes causes selon l'essai randomisé CHC-2000.

	Échographie tous les 3 mois (n=640)	Échographie tous les 6 mois (n=638)
Nombre des patients avec CHC	53	70
Type de tumeur		
Un nodule	31 (58,5%)	41 (58,6%)
2 or 3 nodules	15 (28,3%)	12 (17,1%)
> 3 nodules	4 (7,5%)	7 (10,0%)
Infiltrative	3 (5,7%)	10 (14,3%)
Diamètre du plus gros nodule (mm)		
≤10	4 (7,5%)	1 (1,4%)
11-20	16 (30,2%)	28 (40,0%)
21-30	22 (41,5%)	20 (28,6%)
31-50	6 (11,3%)	7 (10,0%)
≥51	5 (9,4%)	14 (20,0%)
Thrombose portal	3 (5,6%)	11 (15,7%)
Critères de Milan		
Milan ⁺	42 (79,2%)	50 (71,4%)
un nodule ≤50 mm	29 (54,7%)	40 (57,1%)
2 or 3 nodules ≤30 mm	13 (24,5%)	10 (14,3%)
Milan ⁻	11 (20,8%)	20 (28,6%)
Traitement		
TH	10 (18,9%)	3 (4,3%)
RH	3 (5,7%)	8 (9,7%)
ARF	20 (37,7%)	31 (44,3%)
CEL	9 (17,0%)	9 (12,3%)
Soins palliatifs	5 (9,4%)	12 (17,1%)
Données manquante	6 (11,3%)	6 (8,6%)

Les données issues de cette étude CHC-2000 vont nous fournir une distribution idéale des patients ayant un CHC sur cirrhose compensée avec un statut VHC connu (Trinchet, 2011).

Dans notre étude, nous nous sommes focalisés sur les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée liée au VHC et connaissant leur statut VHC (n = 53, c'est-à-dire 63 CHC, dont 10 avec des données manquantes sur la taille de la tumeur et le nombre de nodules) dans le cadre de l'essai randomisé CHC-2000 (Tableau 2-9). Ces données vont nous permettre de tester l'impact du dépistage réalisé dans des conditions strictes et avec des modalités optimales telles que la plupart des CHC ont été détectés à un stade précoce de la maladie.

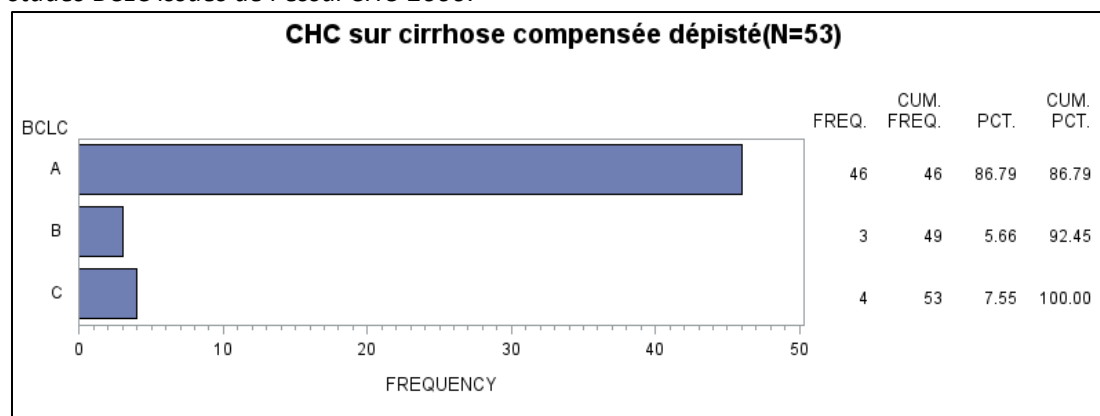
Tableau 2-9- Caractéristiques des patients ayant un CHC sur cirrhose virale C selon l'essai randomisé CHC-2000.

	Échographie tous les 3 ou 6 mois (n=571)
Nombre des patients avec CHC sur VHC	53
Age moyen (année)	60±10,5*
Sexe (Homme)	60%
Type de tumeur	
Un nodule	33 (62%)
2 or 3 nodules	13 (24,5%)
> 3 nodules	6 (11,5%)
Infiltrative	1 (2%)
Diamètre du plus gros nodule (mm)	
≤10	3 (5,5%)
11-20	22 (41,5%)
21-30	22 (41,5%)
31-50	4 (7,5%)
≥51	2 (4,0%)
Thrombose portal	4 (7,5%)
Critères de Milan	
Milan ⁺	47 (88,5%)
un nodule ≤50 mm	31 (58,5%)
2 or 3 nodules ≤30 mm	16 (30%)
Milan ⁻	6 (11,5%)
Classification BCLC	
BCLC-0/A	46 (87%)
BCLC-B	3 (6%)
BCLC-C	4 (7%)
BCLC-D	0 (0%)

* ±écart-type

La distribution des patients dépistés pour leur CHC selon les stades BCLC issue de l'essai CHC-2000 est appliquée dans le modèle dans le cas d'un scénario de dépistage optimal avec des modalités strictes (Figure 2-7).

Figure 2-7- Distributions des patients ayant un CHC dépistés sur cirrhose virale C compensée selon les stades BCLC issues de l'essai CHC-2000.



2.2.2.4. Taux d'accès au dépistage du CHC

Le taux d'accès au dépistage du CHC sur cirrhose virale C (statut VHC connu ou inconnu) sur l'ensemble des départements français reste toujours incertain. Le taux de participation est le rapport entre le nombre de personnes dépistées et la population cible du dépistage. Ce taux d'accès au dépistage a été estimé à 52% dans l'observatoire CHANGH et à 36% dans le registre bourguignon des cancers digestifs. Notre hypothèse de travail est que seuls les patients connaissant leur statut VHC ont accès au dépistage du CHC. En considérant que 58% des patients diagnostiqués pour leur CHC sur cirrhose compensée liée au VHC connaissent leur statut VHC (Deuffic-Burban, 2008), nous avons supposé que 81% d'entre eux ont accès au dépistage du CHC (90% d'entre eux sont déjà diagnostiqués pour la cirrhose (Castera, 2005) × 90% qui entrent dans un programme de dépistage pour le CHC). Cette hypothèse a été contrôlée dans la population générale où on trouve que 47% des patients ont accès au dépistage du CHC ($58\%_{(\text{statut VHC connu})} \times 81\%_{(\text{accès au dépistage du CHC})} + 42\%_{(\text{statut VHC inconnu})} \times 0\% = 47\%$), correspondant à une estimation intermédiaire se situant entre 36% selon le registre bourguignon des cancers digestifs et 52% selon l'observatoire CHANGH. L'intervalle de variation du taux d'accès au dépistage parmi les CHC connaissant leur statut VHC serait 62%-90%, soit :

- 62% basé sur le Registre Bourguignon des cancers digestif : $58\%_{(\text{statut VHC connu})} \times 62\%_{(\text{accès au dépistage du CHC})} + 42\%_{(\text{statut VHC inconnu})} \times 0\% = 36\%$ des patients ayant une cirrhose compensée sur VHC sont dépistés pour leur CHC
- 90% basé sur CHANGH : $58\%_{(\text{statut VHC connu})} \times 90\%_{(\text{accès au dépistage du CHC})} + 42\%_{(\text{statut VHC inconnu})} \times 0\% = 52\%$ des patients ayant une cirrhose virale C compensée sont dépistés pour leur CHC.

2.2.2.5. Probabilité de décès et sortie de liste pour une transplantation

La survie après traitement va être définie sous la forme d'une probabilité de survie différenciée selon le stade BCLC, le traitement et le temps après un traitement. Les probabilités de survie à 1, 3 et 5 ans après chaque traitement ont été calculées en se basant sur des données de la littérature après avoir effectué une recherche complète pour estimer toutes ces probabilités dans le modèle (Tableau 2-10).

Tableau 2-10- Probabilités annuelles de survie (Intervalle) après traitement chez les patients ayant un CHC sur cirrhose virale C.

	Survie annuelle			Survie à 5 ans	Sources
	1 ^{ère} année	2 ^{ème} année	Les autres années		
Traitements curatifs					
RH	92% (88%-96%)		91% (80%-95%)	63%*	(Bigourdan, 2003 ; Koniaris, 2011 ; Wang, 2012)
TH					(Mazzaferro, 2009 ; Sieghart, 2011)
Milan-	81% (73%-81%)		90% (82%-90%)	53%	
Milan+	88% (86%-88%)		96% (92%-96%)	75%	
ARF	92% (83%-100%)		82% (78%-82%)	41%	(Lencioni, 2003 ; Camma, 2005 ; N'Kontchou, 2009)
Traitements palliatifs					
CEL					(Antoch, 2011 ; Cabibbo, 2011 ; Bargellini, 2012)
BCLC-0/A	90% (90%-100%)		78% (78%-94%)	34%	
BCLC-B	82% (82%-95%)	77% (44%-77%)	46% (14% -46%)	6%	
Sorafenib					(Llovet, 2008 ; Iavarone, 2011 ; Bruix, 2012 ; Camma, 2013)
BCLC-B	55% (55%-70%)	51% (51%-70%)	32% (32%-70%)	0%	
BCLC-C	41% (41%-43%)	41% (0%-41%)	30% (0%-30%)	0%	
Soins palliatifs					
BCLC-0/A	81% (81%-100%)	69% (57%-69%)	38% (38%-79%)	3% [‡]	(Barbara, 1992 ; Cabibbo, 2012)
BCLC-B	63% (63%-79%)		42% (27%-42%)	1%	(Llovet, 2002 ; Cabibbo, 2012)
BCLC-C	29% (12%-33%)	53% (0%-53%)	0%	0%	(Llovet, 1999 ; Llovet, 2008 ; Cabibbo, 2012)
BCLC-D	11% (0%-11%)	0%	0%	0%	(Cabibbo, 2012)

* 63% = 92% × (91%)⁴; [‡] 3% = 81% × 69% × (38%)³

Par exemple, la probabilité de survie après RH dans ce tableau a été calculée de cette manière :

Koniaris et col. (Koniaris, 2011) ont estimé que la probabilité de survie à 1 an chez les patients ayant une cirrhose compensée de 92% et que la survie cumulée à 5 ans de 63% :

- La probabilité de survie la 1^{ère} année : $S(1 \text{ an}) = 0,92$

⇒ La probabilité de décès à 1 an la 1^{ère} année : $D(1 \text{ an}) = 1 - 0,92 = 0,08$

- La probabilité de survie après 5 ans : $S(\text{après 5 ans}) = S(1 \text{ an}) \times (S(\text{à partir de la 2^{ème} année}))^4$

$$0,63 = 0,92 \times (S(\text{à partir de la 2^{ème} année}))^4$$

$$\Rightarrow S(\text{à partir de la 2^{ème} année}) = \exp(\ln(0,63/0,92)/4) = 0,91$$

⇒ La probabilité de décès à partir de la 2^{ème} année : $D(\text{à partir de la 2^{ème} année}) = 1 - 0,91 = 0,09$

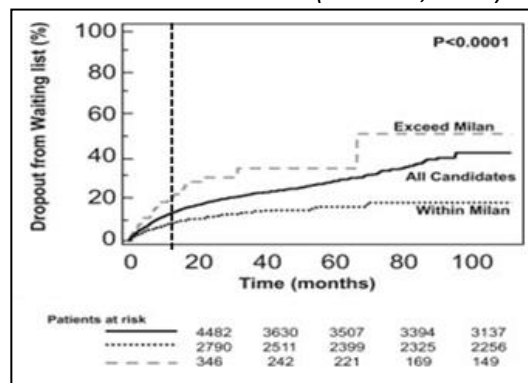
Notre modèle prend en compte aussi le décès lié à la cirrhose chez les patients ayant un CHC sur cirrhose décompensée. Cette probabilité a été calculée de la même manière que les probabilités de survie ci-dessous, et en se basant sur des données de la littérature et des études publiées.

La probabilité annuelle de décès lié à la cirrhose chez les patients ayant une cirrhose décompensée est estimée à 39% la 1^{ère} année et 11,5% les autres années (D'Amico, 2006). Dans notre modèle, on suppose que la probabilité annuelle de décès lié à la cirrhose chez les patients ayant une cirrhose décompensée et qui sont aussi diagnostiqués pour leur CHC de 11%, du fait que ces patients ont au moins passé un an dans l'état de la décompensation de la cirrhose avant d'être diagnostiqués pour leur CHC.

En France, comme dans les autres pays, les patients inscrits sur une liste d'attente pour une transplantation ont un risque de sortie de cette liste pour des raisons de progression tumorale, de mort ou de contre-indication à la transplantation. La probabilité annuelle de sortie de la liste d'attente pour une transplantation dans notre modèle est estimée à partir des données de la littérature :

- Pelletier et col. (Pelletier, 2009) ont estimé la probabilité de sortie des candidats à la transplantation à 12% à 20 mois chez les patients Milan⁺ (Mazzaferro, 1996) et 30% chez les patients en dehors des critères de Milan (Figure 2-8).

Figure 2-8- Probabilité de sortie de liste d'attente pour une transplantation chez les patients diagnostiqués pour le CHC d'après l'étude de Pelletier et col. (Pelletier, 2009).



Dans notre modèle, nous avons appliqué une probabilité annuelle de sortie de liste d'attente pour une transplantation issue de la littérature (Pelletier, 2009) : a) 6% à 1 an chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée et Milan⁺; b) 20% à 1 an chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée en dehors des critères de Milan; c) 12% chez les patients ayant un CHC sur cirrhose décompensée. Les distributions de traitement après sortie de liste sont issues d'un consensus entre les cliniciens du service d'hépatogastroentérologie du CHRU de Lille (Tableau 2-11).

Tableau 2-11- Probabilités annuelles de sortie de liste pour une transplantation.

Paramètres	Valeur	Taux	Sources
Sortie de liste pour une TH			
CHC sur cirrhose compensée			
<i>Milan</i> ⁺	10% à 20 mois	6% à 1 an	(Pelletier, 2009)
<i>Milan</i> ⁻	30% à 20 mois	20% à 1 an	(Pelletier, 2009)
CHC sur cirrhose décompensée	12% (Pelletier, 2009), 15% à 1 an (Bruix, 2006)	12% à 1 an (12%-15%)	(Pelletier, 2009)
Traitement après sortie de liste de TH			
CEL	25%	25% (20%-30%)	
Sorafenib	50%	50% (40%-60%)	
Soins palliatifs	25%	25% (20%-30%)	

*Hypothèse issue d'un consensus avec les cliniciens du service; la limite inférieure est calculée, en réduisant la valeur de base de 20%.

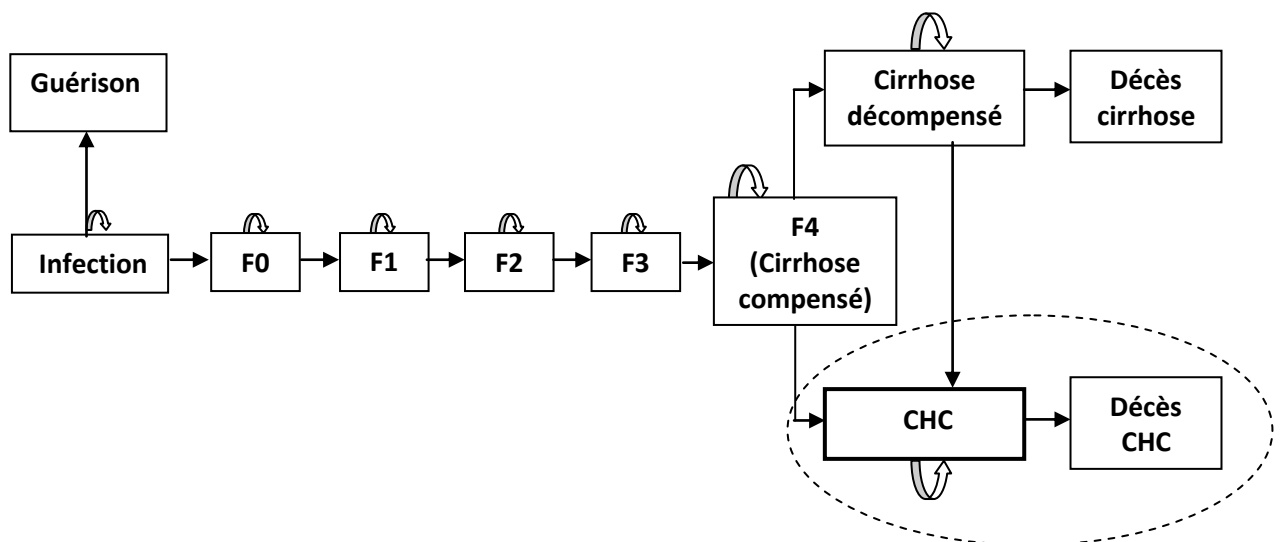
Les probabilités de transition sont considérées durant chaque cycle du modèle, et peuvent être représentées par une matrice de transition P de type " $n \times n$ ". La somme des probabilités de transition de chaque cycle doit être égale à 1, parce qu'il n'y a qu'un seul état à chaque instant discret. Ainsi, la

probabilité de rester dans le même état est donnée par la valeur 1 moins les probabilités des transitions vers les autres états.

2.2.3. Caractérisation de cohortes simulées

Notre modèle simule la trajectoire des patients diagnostiqués pour un CHC ayant les caractéristiques présentées à partir des données de prévalence du CHC sur cirrhose compensée et décompensée début 2000 et de l'incidence des nouveaux cas jusqu'en 2011 estimée par Deuffic-Burban et col. (Deuffic-Burban, 2008) (Figure 2-9). Compte tenu de la survie au CHC, il n'est pas utile de modéliser l'incidence du CHC avant l'année 2000. Pour modéliser la progression du CHC au cours du temps (modèle dynamique), nous sommes donc partis du nombre de cas vivants en 2000 puis avons tenu compte de l'incidence du CHC chaque année. Notons que les données de mortalité par CHC sont homogènes à partir de l'année 2000 (même classification internationale des maladies, CIM-10). Nous allons donc comparer les estimations de notre modèle sur la période 2000-2011.

Figure 2-9- *Modèle d'histoire naturelle de l'infection par le VHC. Dans ce schéma, F0 à F4 représente la dégradation du foie du patient, c'est ce que l'on appelle les stades de fibrose, c'est-à-dire la transformation des cellules du foie en tissu fibreux, conduisant à un mauvais fonctionnement du foie.*



Les données de la prévalence et de l'incidence du CHC issues de Deuffic-Burban et col. (Deuffic-Burban, 2008) sont injectées dans le modèle selon l'état de la cirrhose, l'âge des patients et la connaissance du statut VHC (Tableau 2-12 ; Tableau 2-13).

Tableau 2-12- Patients ayant un CHC sur cirrhose compensée liée au VHC (statut VHC connu ou inconnu), encore en vie en 2000 (prévalence) et nouveaux cas de 2001 à 2011 (incidence) (Deuffic-Burban, 2008).

	Statut VHC connu			Statut VHC inconnu			Total	Range
	< 70 ans	≥ 70 ans	Total	< 70 ans	≥ 70 ans	Total		
Prévalence 2000	90	111	201	179	246	425	626	(590-662)
Incidence								
2000	186	193	379	267	270	536	916	(847-985)
2001	204	219	423	263	269	532	955	(884-1027)
2002	223	244	467	259	268	527	994	(920-1068)
2003	235	269	504	255	266	521	1025	(949-1101)
2004	246	292	538	250	264	514	1052	(975-1129)
2005	256	316	572	244	262	506	1078	(1000-1157)
2006	258	331	589	245	267	512	1101	(1022-1180)
2007	262	346	608	246	271	517	1125	(1045-1207)
2008	267	361	628	246	275	521	1149	(1067-1230)
2009	270	374	644	245	278	523	1167	(1086-1251)
2010	274	387	661	244	281	525	1186	(1102-1269)
2011	277	399	676	242	283	525	1201	(1117-1285)

Tableau 2-13- Patients ayant un CHC sur cirrhose décompensée liée au VHC (statut VHC connu), encore en vie en 2000 (prévalence) et nouveaux cas de 2000 à 2011 (incidence) (Deuffic-Burban, 2008).*

	< 70 ans	≥ 70 ans	Total	Range
	Prévalence 2000	744	647	1390
Incidence				
2000	143	134	277	(256-299)
2001	150	141	291	(270-313)
2002	157	148	305	(282-328)
2003	162	155	318	(294-341)
2004	167	162	329	(305-354)
2005	172	168	340	(315-365)
2006	175	174	349	(324-375)
2007	178	180	358	(332-383)
2008	181	185	365	(339-391)
2009	183	189	372	(346-398)
2010	184	194	378	(351-405)
2011	185	198	383	(356-410)

* Hypothèse du modèle : les patients connaissent tous leur statut VHC au stade de complications de la cirrhose (cirrhose décompensée)

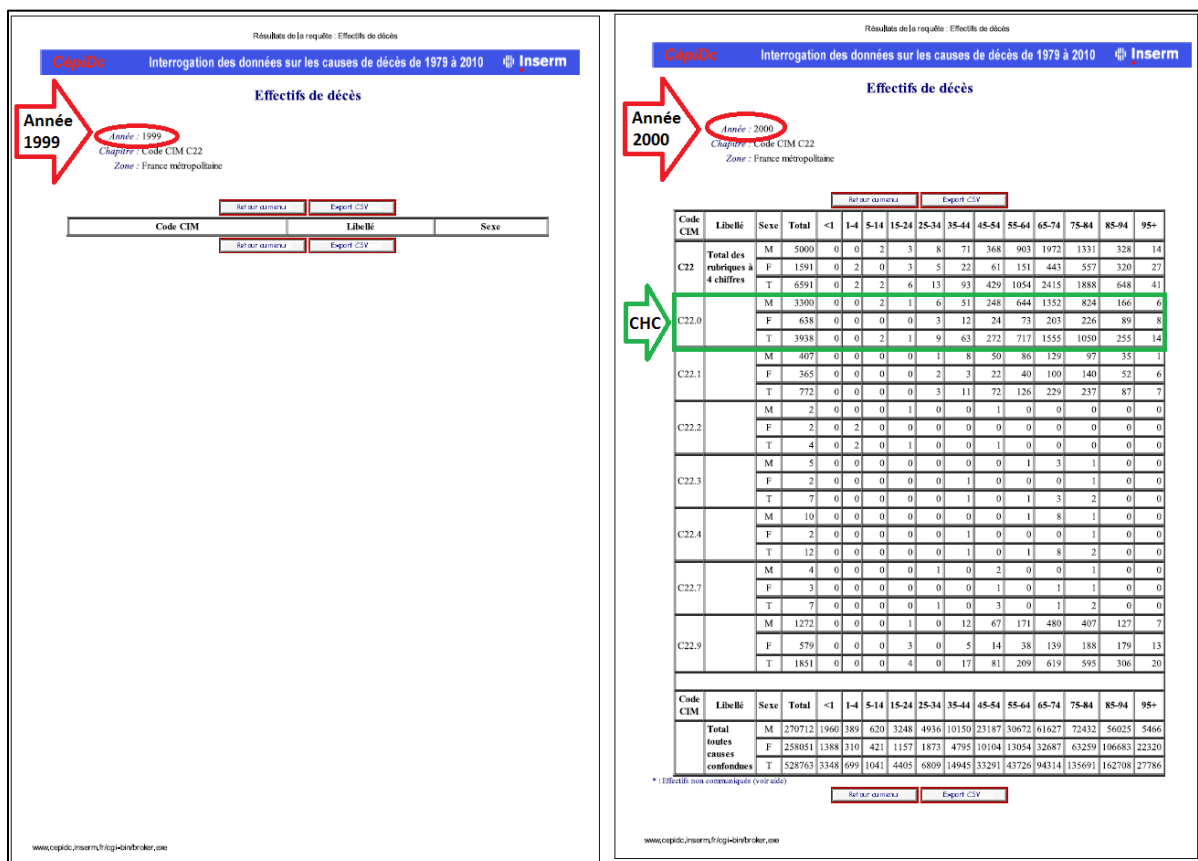
2.2.4. Données de validation du modèle

Les données de validation concernent les données issues du CépiDc (CépiDc-Inserm) sur la mortalité par CHC liée au VHC, les données sur l'activité de greffe pour CHC lié au VHC issues de l'agence de biomédecine (ABM) et les données de survie selon les stades BCLC issues de la littérature.

2.2.4.1. Mortalité annuelle par CHC en France (2000-2010)

La France, comme les autres pays européens et pays développés, dispose d'un enregistrement exhaustif des grandes données démographiques fondamentales, et au premier chef, des naissances et des décès survenus sur l'ensemble de son territoire. Les données qui nous intéressent dans notre travail de modélisation sont les décès par CHC. Selon la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 10^e révision (à partir de l'année 2000 et connue sous la "CIM-10"), les décès par CHC sont codés C22.0, et son inclus dans la rubrique des cancers du foie et des voies biliaires intra-hépatiques, codée C22. Cette rubrique inclus également les décès par carcinome du canal biliaire intra-hépatique (C22.1), Hépatoblastome (C22.2), angiosarcome du foie (C22.3), autres sarcomes du foie (C22.4) ; autres carcinomes du foie précisés (C22.7), foie, et sans précision (C22.9) (Figure 2-10).

Figure 2-10- La classification de décès par cancers du foie et par voies biliaires intra-hépatiques en 2000 selon la CIM-10.



Avant 2000, les décès par CHC étaient classifiés selon la CIM-9, et codés 155.0, et sont inclus dans la rubrique des cancers du foie et des voies biliaire intra-hépatiques, codée 155. De plus avant 1979, les décès par cancer primitif du foie et par cancer des voies biliaires intra-hépatiques étaient codés dans la même rubrique. Ces changements de classification sont illustrés sur le tableau 2-14.

Tableau 2-14- Evaluation de la classification des cancers du foie au cours cinq dernières révisions de la CIM.

	CIM-6	CIM-7	CIM-8	CIM-9	CIM-10
CHC	155	155.0	155	155.0	C22.0
cancer des voies biliaire intra-hépatiques	155	155.0	155	155.1	C22.1

Les données de mortalité par CHC, entre 2000 et 2010 sont diffusées par le centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, CépiDc-Inserm (CépiDc-Inserm). Ces données de mortalité issues du CépiDc concernent seulement le CHC sur cirrhose compensée. La mortalité par CHC sur cirrhose décompensée n'est pas incluse dans ces données. Cette mortalité est classée comme une mortalité spécifiquement liée à la cirrhose et non pas au CHC.

Parmi cette mortalité par CHC sur cirrhose compensée toutes causes confondues, la proportion attribuable au CHC sur cirrhose compensée liée au VHC a été estimée à 22,5% en 2001 (Marcellin, 2008). Pour tenir compte de l'augmentation de la mortalité par CHC due à l'infection par le VHC (Deuffic, 1999 ; Deuffic-Burban, 2008), nous avons considéré l'hypothèse d'une augmentation linéaire de cette proportion attribuable au VHC (22,5% en 2001) depuis le début retracé de l'épidémie (0% en 1940) (Deuffic, 1999) (Tableau 2-15).

Tableau 2-15- Incidence de la mortalité annuelle par CHC issue du CépiDc-Inserm et de Marcellin et col. (Marcellin, 2008).

Année	Mortalité globale du CHC	% attribuable au VHC	Mortalité par CHC sur cirrhose compensée liée au VHC	IC _{95%} calculé*
2000	3938	22,5%	886	(21%-24%) 835-937
2001	3887	22,5%	874	(21%-24%) 823-925
2002	4010	23,0%	922	(22%-24%) 870-975
2003	3965	23,5%	932	(22%-24%) 860-964
2004	3967	23,5%	932	(22%-25%) 880-985
2005	3935	24,0%	945	(23%-25%) 892-997
2006	4042	24,5%	990	(23%-26%) 937-1044
2007	3910	25,0%	978	(24%-26%) 924-1031
2008	4038	25,5%	1030	(24%-27%) 975-1084
2009	3933	26,0%	1023	(25%-27%) 969-1076
2010	4237	26,0%	1102	(25%-27%) 1046-1158

* $IC_{95\%} = p \pm Z_{1-\alpha/2} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$; Z la valeur pour laquelle la fonction de répartition de la loi Normale centrée réduite est égale à $1-\alpha/2$

2.2.4.2. Activités de greffe pour CHC lié au VHC (2007-2011)

L'Agence de la biomédecine est un établissement public à caractère administratif français qui intervient dans 4 grands domaines d'activités : la transplantation d'organes, de tissus et de cellules, la procréation, l'embryologie et la génétique humaine. L'évaluation d'un indicateur de résultats post greffe des équipes de greffes d'organe est en effet une des missions de l'ABM. Celle-ci repose sur l'analyse des données contenues dans la base de données Cristal relatives aux malades en attente de greffe et greffés d'organes en France (Cristal est un outil de travail informatique développé par l'ABM et mis à la disposition de tous les professionnels de santé impliqués dans le prélèvement et la greffe

d'organes). Ce programme permet, en analysant la potentialité du don et la prise en charge des donneurs dans chaque hôpital ou dans chaque réseau de prélèvement, de mettre en place si nécessaire des actions adaptées. Le CHC constitue actuellement, la première indication de transplantation à l'échelon mondial. La transplantation s'adresse au sous-groupe de malades ayant un CHC limité en taille et en nombre de nodules, pour lesquels l'incidence attendue de récurrence n'aura qu'un impact limité, voire nul pour certains, sur la survie globale attendue. Sur cette base, la transplantation sur CHC ne représentait, en année 2000, que 10% des indications de transplantation en France (rapport annuel de l'établissement français des greffes 2003). Cependant, du fait des modifications de l'épidémiologie du CHC et des modifications des règles d'attribution des greffons, on assiste actuellement à une augmentation très significative de la proportion de candidats à la transplantation pour CHC, qui est passée de 13% en 2001, à 19% en 2006 et à 24% en 2007 (ABM, 2011). Les données d'activités de greffe pour CHC lié au VHC entre 2007 et 2011 sont issues de l'ABM (Tableau 2-16).

Tableau 2-16- Activités de greffes pour CHC lié au VHC issues de l'ABM.

Année	Nombre de transplantations effectuées sur CHC lié au VHC
2007	107
2008	99
2009	110
2010	124
2011	121

Ces données sur l'activité de greffe pour CHC n'étaient pas très bien détaillées selon l'étiologie de la cirrhose (VHC, alcool, ...) avant l'année 2006 et les critères de requêtes ont changé à l'ABM après cette année.

2.2.4.3. Survie des patients selon les stades BCLC

Les estimations de la médiane de survie des patients ayant un CHC selon les stades BCLC issues de la littérature sont également confrontées aux sorties du modèle (Tableau 2-17).

Tableau 2-17- Médianes de survie des patients ayant un CHC selon les stades BCLC issues de la littérature.

Médiane de survie (mois)	BCLC-0/A	BCLC-B	BCLC-C	BCLC-D
Gomez-Rodriguez R. et col. (Gomez-Rodriguez, 2012)	62,0	13,0	5,0	0,62
Beom Kyung Kim et col. (Kim, 2012)	66,0	22,0	7,0	3,0
Giannini E. et col. (Giannini, 2004)	40,0	16,0	14,0	9,0
Cillo U. et col. (Cillo, 2006)	53,0	16,0	7,0	3,0
Grieco A. et col. (Grieco, 2005)	27,5	17,5	7,5	---

2.2.5. Validation du modèle

Afin d'évaluer l'impact du dépistage du CHC chez les patients ayant une cirrhose compensée sur VHC, il convient au préalable de valider le modèle sur des données connues. Pour déterminer la validité de notre modèle, nous avons simulé la trajectoire des patients CHC vivants en 2000 et des nouveaux cas incidents entre 2000 et 2011, que ce soit sur cirrhose virale C compensée ou décompensée, que le statut VHC soit connu ou non.

Nous avons comparé nos estimations du modèle avec les 3 données réelles observées (données en sorties du modèle).

2.2.5.1. Validation en termes de mortalité par CHC lié au VHC (2000-2010)

Afin de valider la performance prédictive du modèle en termes de mortalité annuelle par CHC lié au VHC, nous avons comparé l'incidence annuelle prédite par notre modèle de 2000 à 2010 avec celle obtenue dans la base de données du CépiDc-Inserm et décrite dans le tableau 2-15. La différence relative moyenne entre la mortalité par CHC sur cirrhose compensée liée au VHC estimée et observée est de 6,1% (IC_{95%} : 0,5%-11,7%) (Tableau 2-18) (Figure 2-13).

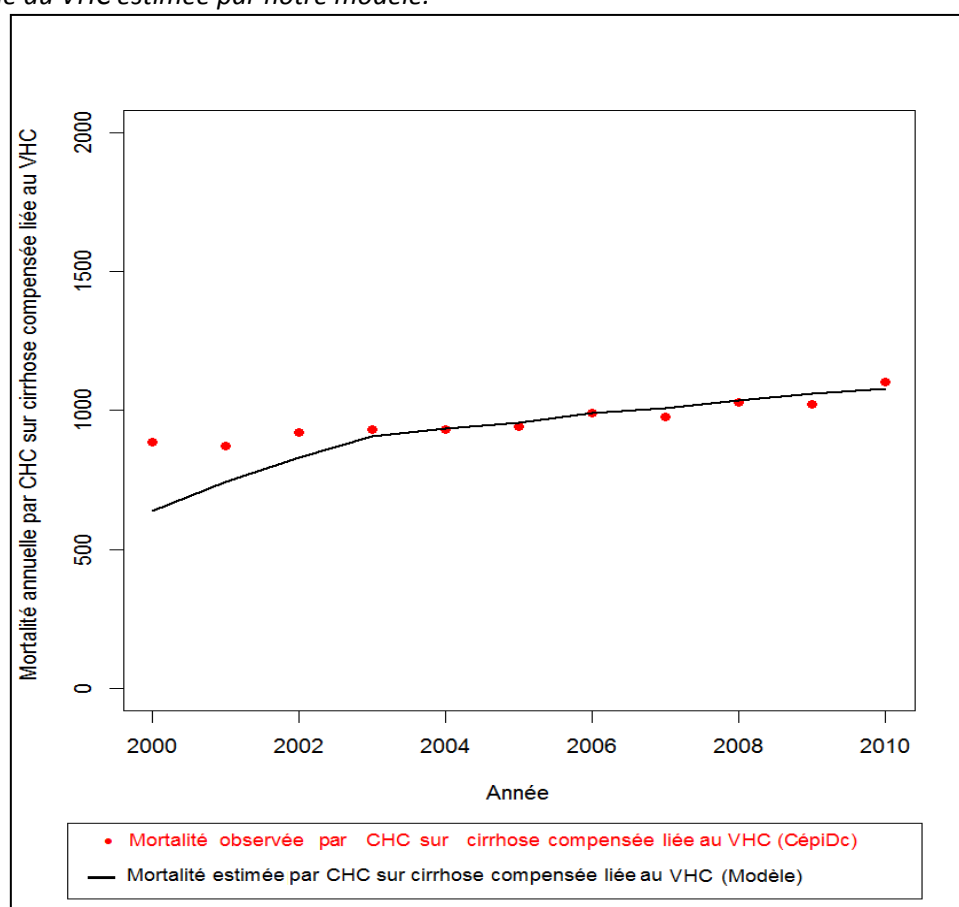
Tableau 2-18- Comparaison de la mortalité annuelle par CHC lié au VHC issue du CépiDc-Inserm et de Marcellin et col. (Marcellin, 2008) et de la mortalité annuelle estimée par notre modèle.

Année	Mortalité estimée par CHC sur cirrhose compensée liée au VHC		Pourcentage d'erreur*
	CépiDc‡	Modèle	
2000	886	640	26,7%
2001	874	745	15,3%
2002	922	830	10,0%
2003	932	908	2,5%
2004	932	935	0,3%
2005	945	955	1,1%
2006	990	990	0,0%
2007	978	1010	3,3%
2008	1030	1035	0,5%
2009	1023	1060	3,7%
2010	1102	1080	2,0%

* La calcul de l'erreur s'effectue de la manière suivante : $Porcentage\ d'erreur = \frac{Valeur\ exacte - valeur\ approché}{Valeur\ exacte} \times 100\%$

‡ Tableau 2-15

Figure 2-11- Mortalité annuelle du CHC sur cirrhose compensée liée au VHC observée et estimée entre 2000 et 2010. Les points en rouge représentent la mortalité annuelle par CHC observée par CépiDC et attribuable au VHC (Deuffic, 1999 ; Marcellin, 2008). La courbe en noir montre la mortalité annuelle par CHC lié au VHC estimée par notre modèle.



2.2.5.2. Validation en termes de transplantation hépatique sur CHC lié au VHC (2007-2011)

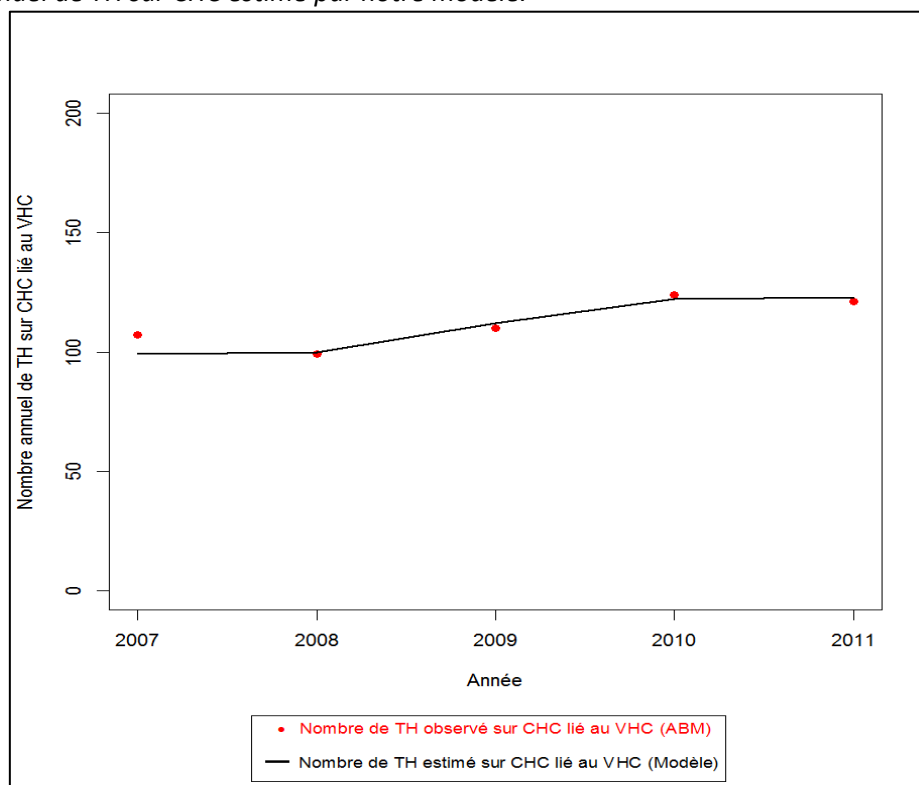
Afin de valider la performance prédictive du modèle en termes de transplantations sur CHC lié au VHC, nous avons comparé le nombre annuel de transplantations prédit par notre modèle entre 2007 et 2011 avec celui obtenu par l'ABM. La différence relative moyenne entre le nombre de transplantation sur CHC lié au VHC estimés et observés de 2007 à 2011 est de 2,7% (IC_{95%} : 0-6%) (Tableau 2-19) (Figure 2-12).

Tableau 2-19- Comparaison des nombres annuels de transplantation sur CHC lié au VHC issus de l'ABM et ceux estimés par le modèle.

Année	Nombre annuel de TH sur CHC lié au VHC		Pourcentage d'erreur*
	ABM	Modèle	
2007	107	99	7,5%
2008	99	100	1,0%
2009	110	112	1,8%
2010	124	122	1,6%
2011	121	123	1,6%

* La calcul de l'erreur s'effectue de la manière suivante : $Porcentage\ d'erreur = \frac{Valeur\ exacte - valeur\ approché}{Valeur\ exacte} \times 100\%$

Figure 2-12- Nombre annuel de TH sur CHC lié au VHC observé et estimé entre 2007 et 2011. Les points en rouge représentent le nombre annuel de TH observé par l'ABM. La courbe en noir montre le nombre annuel de TH sur CHC estimé par notre modèle.



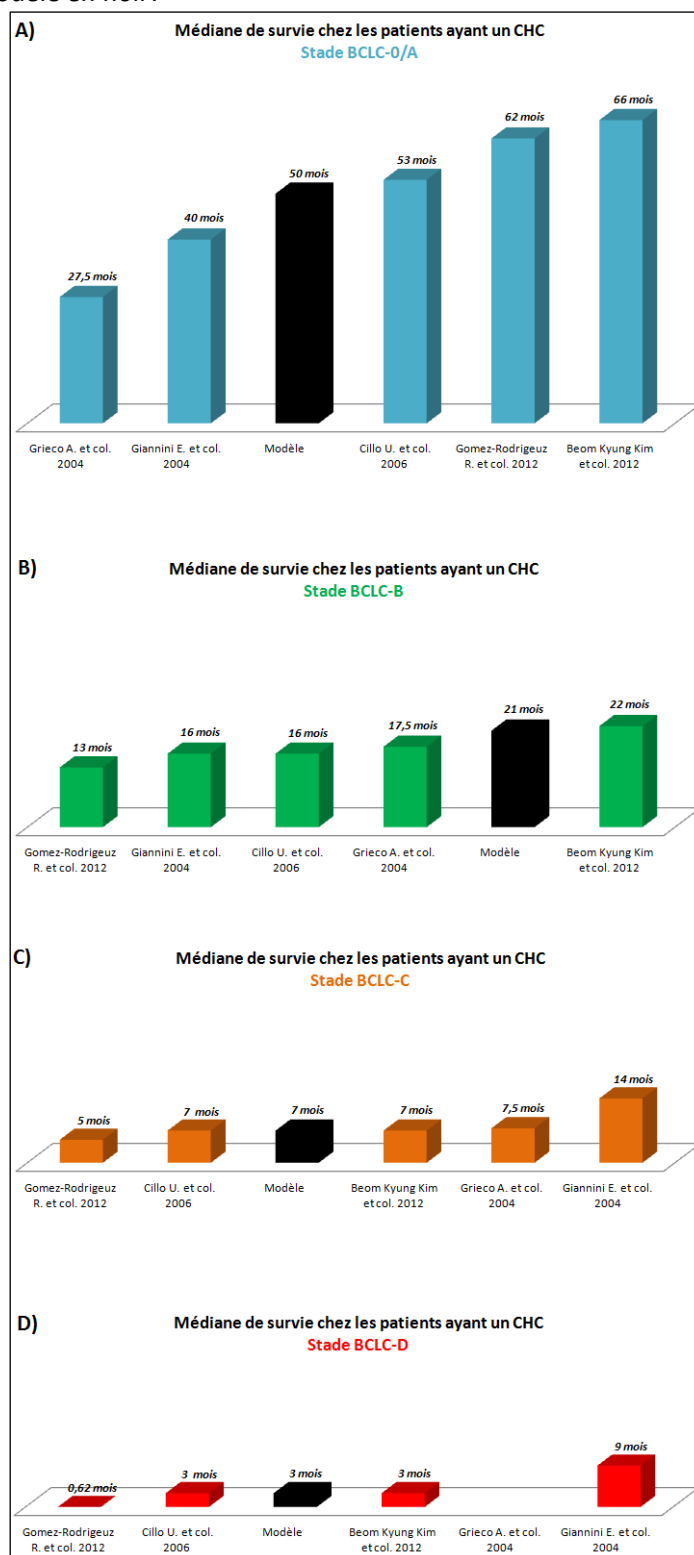
2.2.5.3. Validation en termes de survie selon les stades BCLC

Afin de valider la performance prédictive du modèle en termes de survie chez les patients ayant un CHC selon les stades de la gravité de la maladie (BCLC), nous avons comparé la médiane de survie des patients selon chaque stade BCLC estimée par notre modèle avec celle estimée dans différentes études issues de la littérature (Giannini, 2004 ; Grieco, 2005 ; Cillo, 2006 ; Gomez Rodriguez, 2011 ; Gomez-Rodriguez, 2012 ; Kim, 2012). Les médianes de survie des patients estimées par notre modèle sont proches de celles estimées dans la littérature. Les différences observées dans la littérature s'expliquent par des différences de traitements appliqués dans chaque stade, d'accès à certains traitements, comme la transplantation, et/ou d'âge des patients (Tableau 2-20) (Figure 2-13).

Tableau 2-20- Médiane de survie des patients ayant un CHC selon chaque stade BCLC, observée dans la littérature (Giannini, 2004 ; Grieco, 2005 ; Cillo, 2006 ; Gomez Rodriguez, 2011 ; Gomez-Rodriguez, 2012 ; Kim, 2012) et celle estimée par le modèle.

Médiane de survie / BCLC	BCLC-0/A	BCLC-B	BCLC-C	BCLC-D
Modèle	50 mois	22 mois	7 mois	3 mois
Littérature	27,5 mois-66 mois	13 mois-22 mois	5 mois- 14 mois	0,62 mois-9 mois

Figure 2-13- Médianes de survie des patients ayant un CHC selon chaque stade BCLC observées et estimées : A) Médiane de survie des patients classés en stade BCLC-0/A observée dans la littérature en bleu et estimée dans le modèle en noir ; B) Médiane de survie des patients classés en stade BCLC-B observée dans la littérature en vert et estimée dans le modèle en noir ; C) Médiane de survie des patients classés en stade BCLC-C observée dans la littérature en orange et estimée dans le modèle en noir ; D) Médiane de survie des patients classés en stade BCLC-D observée dans la littérature en rouge et estimée dans le modèle en noir.



2.3. Discussion

Notre modèle a simulé le devenir des patients diagnostiqués pour leur CHC sur cirrhose virale C de la date de diagnostic jusqu'au décès. Il a considéré la progression du CHC par un processus dépendant de complication(s) de la cirrhose, du stade de gravité du CHC, des traitements et de l'âge. La phase d'élaboration du modèle a exigé la confrontation de l'ensemble des données disponibles : des données en entrées du modèle dont celles liées à l'infection virale C sur la prévalence et l'incidence du CHC et celles liées à la maladie hépatique pour fixer les probabilités de transitions dans le modèle ; des données en sorties du modèle sur la mortalité par CHC lié au VHC, l'incidence des transplantations sur CHC lié au VHC, et la survie par CHC pour valider la robustesse du modèle.

Notre modèle a été construit de manière à refléter les pratiques passées et actuelles de traitements et de prévoir l'impact d'un dépistage et du traitement précoce sur la morbi-mortalité attendue chez les patients. En effet, nous avons pris en compte les directives thérapeutiques indiquant, par exemple, que les patients âgés de plus de 70 ans ne reçoivent pas de transplantation. Les sorties du modèle en termes de mortalité annuelle par CHC entre les années 2000 et 2010, de nombre annuel de transplantations hépatiques de l'année 2007 à 2011 et en termes de survie par CHC selon chaque stade BCLC ont été validés en les comparant avec celles issues des données du CépiDC, de l'ABM et de la littérature.

Notre modèle, comme tout modèle a quelques limites. Les données pour le modèle de Markov ne sont pas toutes extraites d'études en raison du manque d'informations. Des incertitudes peuvent exister concernant les estimations des paramètres associés au modèle de simulation. Ces incertitudes sont prises en compte par la suite en réalisant plusieurs analyses de sensibilité.

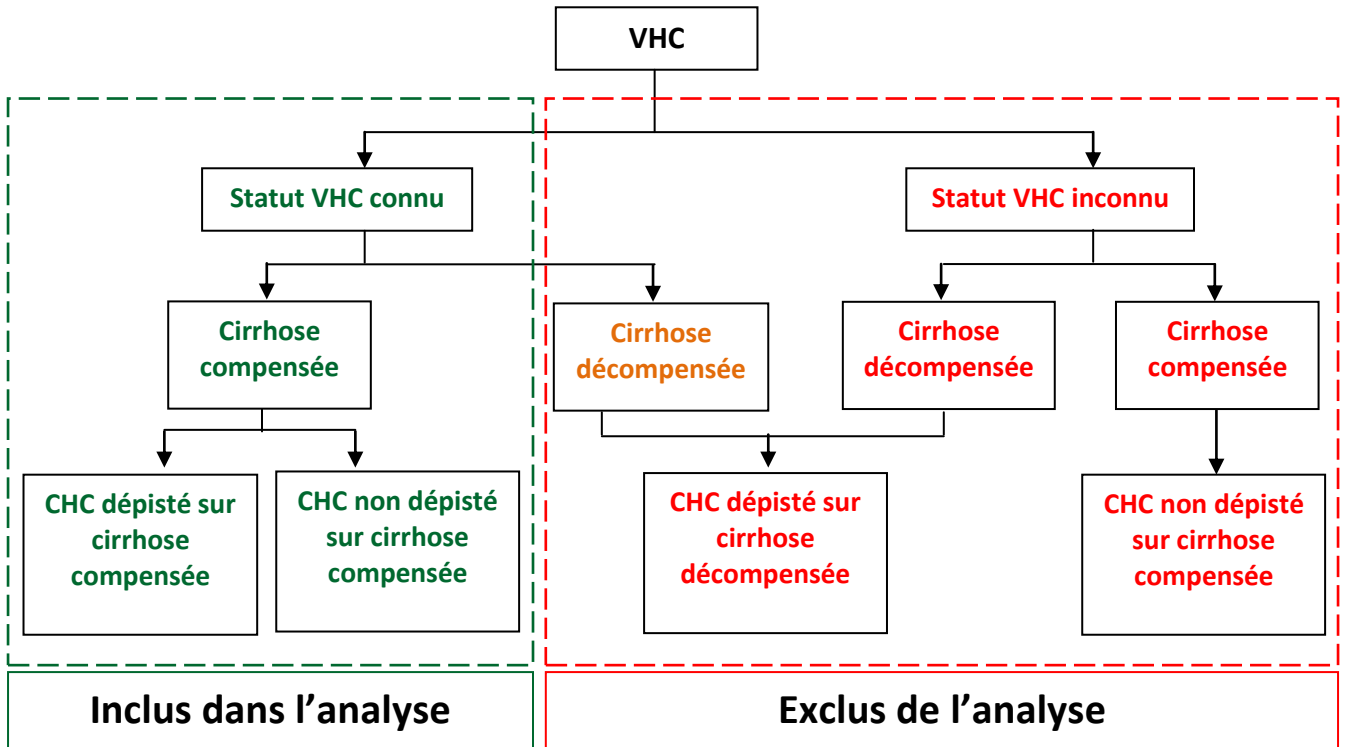
3. Troisième partie : évaluation de l'impact du dépistage du CHC

3.1. Introduction

L'objectif dans cette partie est d'évaluer l'impact du dépistage du CHC sur cirrhose virale C compensée en tenant compte du biais d'avance au diagnostic. Nous avons tout d'abord étudié l'effet de biais d'avance au diagnostic dans l'évaluation de l'efficacité d'un programme de dépistage. Ensuite nous avons évalué l'impact du dépistage du CHC chez les patients ayant une cirrhose compensée liée au VHC connaissant leur statut VHC en tenant compte du biais d'avance au diagnostic.

Dans notre analyse, nous avons tout d'abord exclu les patients ayant une cirrhose compensée et qui ne connaissent pas leur statut VHC, car notre hypothèse de travail est que le dépistage du CHC est lié à la connaissance du statut VHC au moment du diagnostic de la cirrhose, et seuls les patients qui connaissent leurs statuts VHC peuvent être diagnostiqués pour leur cirrhose et entrent normalement dans un programme de dépistage pour le CHC. En l'absence des informations sur le statut VHC, ces patients ne peuvent pas être diagnostiqués pour la cirrhose et n'entrent pas dans un programme de dépistage pour le CHC. Puis, nous avons exclu les patients ayant un CHC sur cirrhose décompensée, le fait que le dépistage du CHC n'a pas d'impact chez les patients ayant une cirrhose décompensée à cause de : a) leur complications de la cirrhose (hémorragie digestive, ascite, encéphalopathie, etc.) ; b) leur grand risque de mortalité liée à la cirrhose (Jepsen, 2012) ; c) l'absence des traitements chez la plupart de ces patients atteints de cirrhose décompensée (la transplantation est le seul traitement disponible chez une partie des patients (EASL, 2012) à cause de la forme avancée de la cirrhose qui empêche ces patients de recevoir les autres traitements). De plus le pronostic des patients atteints de CHC sur cirrhose décompensée est considéré comme étant lié plus étroitement à leur réserve fonctionnelle hépatique qu'au stade de la tumeur (Okuda, 1985 ; Llovet, 2004) (Figure 3-1).

Figure 3-1- Organigramme de sélection des patients pour l'analyse



En l'absence d'un essai randomisé contrôlé sur le dépistage du CHC sur cirrhose compensée liée au VHC pour des problèmes d'ordre éthique, l'utilisation d'une approche par modélisation est l'une de meilleure méthodes permettant de : a) évaluer l'impact du dépistage du CHC en termes de survie ; b) tester plusieurs scénarios de dépistage du CHC ; c) tenir compte du biais d'avance au diagnostic. Pour développer un modèle , les données sur la progression du CHC , sur l'impact des options thérapeutiques sur la survie , sur la disponibilité des greffons hépatiques pour les patients ayant un CHC et sur la probabilité d'entrer dans un programme de dépistage et d'être traité selon le stade de la tumeur , doivent être solide (Davila, 2010 ; Rosa I, 2010 ; Trinchet, 2011 ; Denniston, 2012). Puisque ces données sont souvent disponibles pour les patients atteints de VHC et parce que la plupart des patients atteints de cirrhose décompensée ne sont pas candidats à un traitement, nous sommes concentrés sur les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée liée au VHC pour optimiser la précision du modèle.

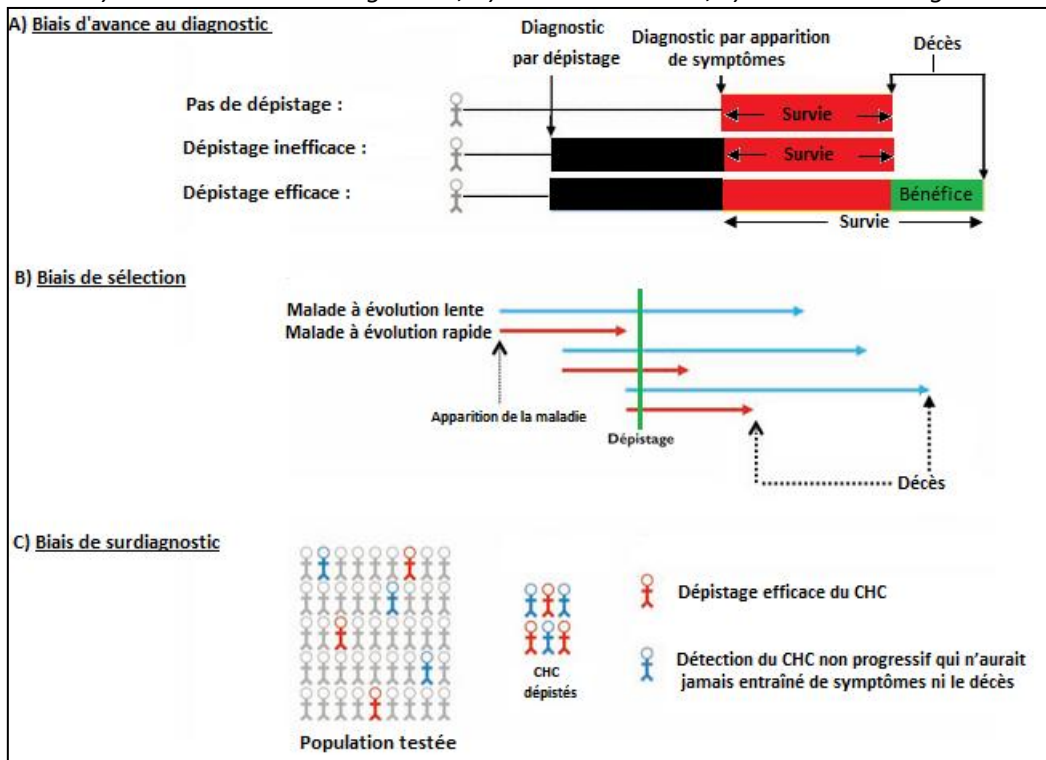
3.2. Problématique

En France, comme dans d'autres pays occidentaux, l'évaluation de l'intérêt du dépistage du CHC est principalement fondée sur les résultats d'études de cohortes de malades atteints de cirrhose. Le bénéfice d'un dépistage peut être mesuré dans la plupart des études en termes de survie (le temps écoulé entre le diagnostic et la mort). Il n'a d'ailleurs jamais été démontré qu'un dépistage du CHC apportait un bénéfice aux populations auxquelles il était destiné (Sherman, 2012). Les arguments souvent avancés pour défendre le dépistage ne sont pas toujours robustes. En effet, l'amélioration de la survie observée dans les études comparant les malades dépistés et non dépistés ne constitue pas une preuve de l'intérêt clinique du dépistage, plusieurs biais importants pouvant empêcher l'interprétation des résultats (Figure 3-2) :

- le biais d'avance au diagnostic (lead-time bias, en anglais) : ce biais affecte les études basées sur la durée de survie depuis le diagnostic ; le diagnostic est fait plus tôt grâce au dépistage, et malgré une survie absolue identique, le temps qui sépare le diagnostic du décès est plus long dans le groupe dépisté. Ce biais est connu depuis des années mais il est rarement pris en compte.
- le biais de sélection des cas de meilleur pronostic (length-time bias en anglais) : ce biais survient par sélection des meilleurs cas, i.e. les formes lentes qui ont plus de chances d'être présentes au moment du dépistage, donnant l'impression que le pronostic des cancers dépistés est meilleur alors qu'il n'y a pas de différence de mortalité globale ou spécifique entre les sujets dépistés ou non.
- le biais de sur-diagnostic (over-diagnosis en anglais) : ce biais survient lorsque le résultat du dépistage conclue à une maladie réelle qui n'aurait jamais été perçue au cours de la vie du patient et qui n'auraient modifié ni sa qualité de vie ni sa durée de vie. On parle également de sur-diagnostic lorsqu'un jugement médical déduit à tort que la maladie existe alors que la personne n'est pas malade (faux positif). Ce biais est très rare dans le cas du CHC, mais fréquent

dans le cas du cancer de la prostate (Ciatto, 2000 ; Etzioni, 2002 ; Sandhu and Andriole, 2012 ; Klotz, 2013)

Figure 3-2- Différents biais qui ne permettent pas de conclure à l'efficacité du dépistage du CHC. A) biais d'avance au diagnostic ; B) biais de sélection; c) biais de sur-diagnostic.



Dans la suite de cette partie, nous avons tout d'abord cherché à estimer le biais d'avance au diagnostic selon les méthodes existantes et ensuite à corriger la survie des patients pour ce biais. Une analyse de sensibilité a été faite pour prendre en compte la vitesse de progression du cancer dans notre travail, afin de prendre en compte le biais de sélection.

3.3. Effet du biais d'avance au diagnostic dans l'évaluation de l'efficacité d'un programme de dépistage.

(Article en cours d'écriture)

3.3.1. Introduction

L'objectif principal d'un programme de dépistage d'un cancer est de détecter la tumeur à un stade précoce de la maladie pour diminuer la mortalité due à ce cancer dans une population. En effet, même si un programme de dépistage identifie précisément un grand nombre d'individus malades au stade précoce, il sera peu valable du point de vue de la santé publique, si le diagnostic précoce suivi du traitement n'a aucune influence sur l'issue de la maladie pour ces sujets. La façon la plus convaincante d'évaluer l'efficacité du dépistage, et d'obtenir une estimation précise de la réduction de la mortalité, est de suivre les personnes à risques à partir d'un essai randomisé contrôlé comparant les taux de mortalité de la date de randomisation et non pas de la date de diagnostic entre les deux groupes des patients soumis ou non au dépistage (Tabar, 1992 ; Hardcastle, 1996 ; Zhang, 2004). Cependant, en raison de problèmes de coûts, de faisabilité ou pour des raisons éthiques, la plupart des évaluations de l'efficacité du dépistage ne sont pas fondées sur des essais randomisés contrôlés, mais souvent sur des études observationnelles ou d'autres études non randomisées (Maurice, 2006 ; Poustchi, 2011). Toutefois, l'amélioration de la survie observée dans ces études comparant les malades dépistés et non dépistés ne constitue pas une preuve de l'intérêt du dépistage, plusieurs biais importants pouvant entraver l'interprétation des résultats. En particulier, l'augmentation de survie peut correspondre uniquement à la détection plus précoce de la tumeur (biais d'avance au diagnostic). L'avance du diagnostic correspond au temps gagné sur le moment du diagnostic habituel de la maladie, pour un individu ayant bénéficié du dépistage. Le dépistage est théoriquement pratiqué sur des individus asymptomatiques. Chaque sujet identifié grâce à ce procédé aura donc bénéficié d'un certain temps d'avance sur le moment habituel du diagnostic de la maladie. Cette avance au diagnostic, en jours, en mois ou en années, varie en

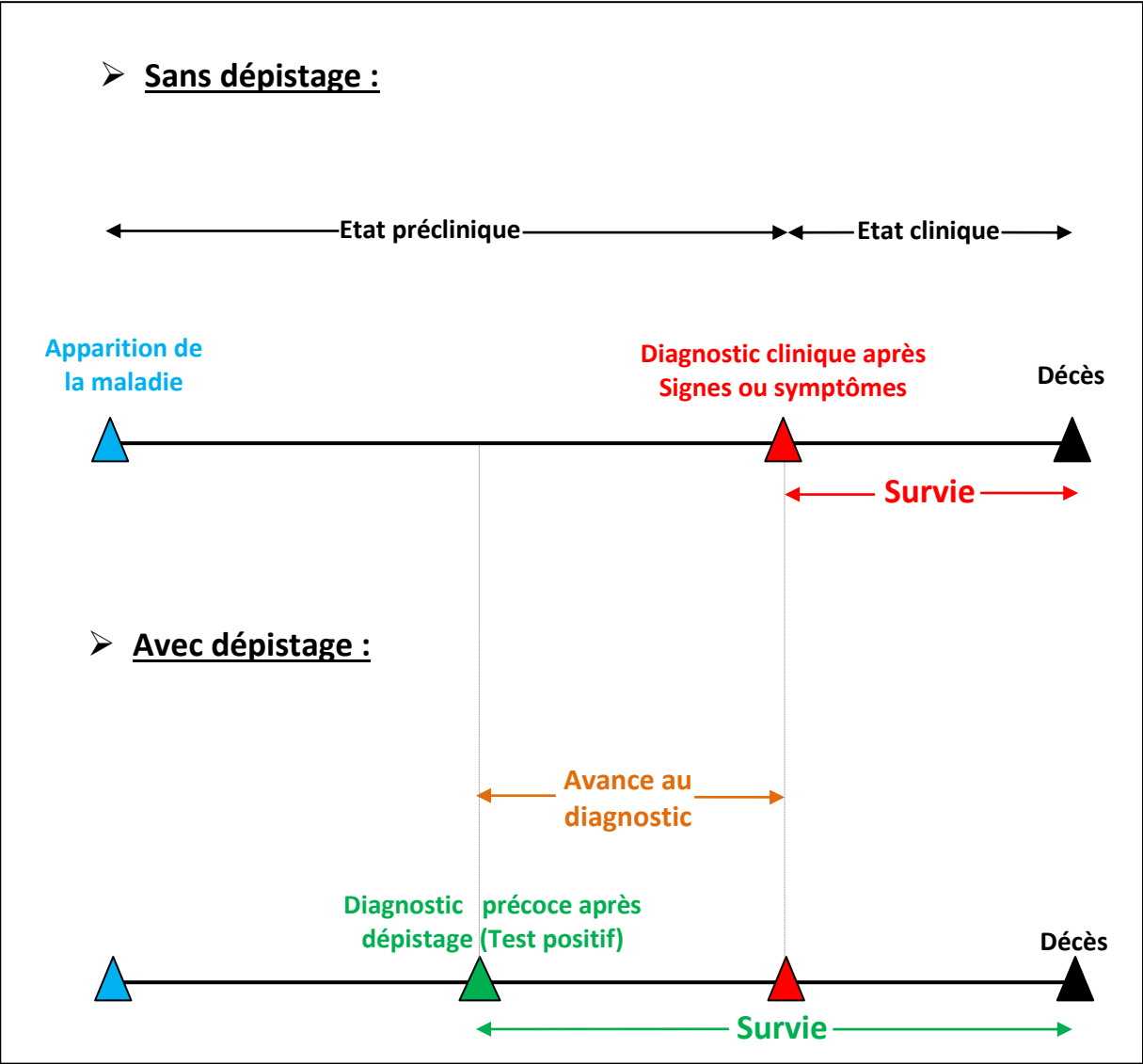
fonction de la nature du cancer, de l'individu et du test de dépistage utilisé. Lors du dépistage, les sujets dont la maladie progresse rapidement du stade asymptomatique (état préclinique et tumeur détectable) vers un stade symptomatique (état clinique), bénéficieront de moins d'avance au diagnostic que ceux présentant une progression plus lente de la maladie, soit une phase préclinique plus longue. L'anticipation du diagnostic dépend également de la rapidité de mise en place du dépistage, par rapport au moment où la maladie dans sa phase préclinique devient détectable. Si on avance le moment du diagnostic de la maladie, on augmente automatiquement la survie des sujets dépistés par rapport aux non dépistés. La survie est calculée à partir du moment du diagnostic, même si en réalité, la durée de vie n'a pas augmenté. Ce phénomène est connu sous le nom de biais d'avance au diagnostic (Figure 3-3).

Plusieurs études ont développé des méthodes de correction du biais d'avance au diagnostic (Schwartz, 1961 ; Kafadar and Prorok, 1994 ; Tornblom, 2004 ; Wu, 2007 ; Duffy, 2008 ; Telesca, 2008 ; Finne, 2010 ; Wu, 2011), mais la plupart de ces études ne se concentrent pas sur l'évaluation du programme de dépistage pour estimer la survie corrigée pour ce biais chez les patients soumis au dépistage. Certaines méthodes développées pour estimer le biais d'avance au diagnostic ne peuvent pas être appliquées sur les données où les informations sur les caractéristiques de la tumeur, la sensibilité et la sensibilité des méthodes de dépistage sont manquantes.

En l'absence de toute information concernant la sensibilité et la sensibilité de la méthode de dépistage dans nos bases de données issues de l'observatoire CHANGH et de l'essai CHC-2000, nous évaluons seulement deux méthodes simples de correction du biais d'avance au diagnostic. La première méthode a été initialement proposée par Schwartz (Schwartz, 1961) pour le calcul de la croissance tumorale. La deuxième méthode a été inspirée des travaux antérieurs de Walter et Stitt (Walter and Stitt, 1987) et de Duffy et col. (Duffy, 2008), mais elle est plus simple et moins générale que la méthode originale. Ces deux méthodes ont été appliquées dans le cadre d'évaluation du dépistage du CHC par échographie chez les patients atteints de cirrhose compensée sur VHC et connaissant leur statut VHC. La survie des patients dépistés ou non a été estimée à partir de notre

modèle de Markov développé chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée liée au VHC. Deux modalités de dépistage pour le CHC ont été illustrées : la méthode du dépistage réalisé dans la pratique courante (Rosa I, 2010) et la méthode du dépistage réalisé dans la pratique optimale (Trinchet, 2011). Le but de ce chapitre est d'évaluer l'effet du biais d'avance au diagnostic sur l'évaluation de l'efficacité d'un programme de dépistage du CHC et d'évaluer la méthode de correction du biais d'avance au diagnostic adapté à ce cancer.

Figure 3-3- Schéma représentant le biais d'avance au diagnostic. Le patient dans le premier cas (sans dépistage) est diagnostiqué suite à la présence des symptômes de la maladie. Le patient dans le deuxième cas (avec dépistage) est diagnostiqué plus précocement après être entré dans un programme de dépistage. L'avance du diagnostic dans le deuxième cas augmente la survie mesurée à partir du diagnostic, par décalage du point de départ.



3.3.2. Méthodes de correction du biais d'avance au diagnostic

➤ *Méthode 1*

La 1^{ère} méthode d'estimation de biais d'avance au diagnostic est basée sur le modèle de croissance tumorale et sa relation avec la forme de la tumeur chez les patients diagnostiqués pour leur maladie.

Les modèles de croissance tumorale intéressent les scientifiques depuis les premiers jours de recherche sur le cancer, et malgré près d'un siècle de recherche, il reste encore des incertitudes concernant le taux de croissance précis. L'existence de croissance géométrique de la tumeur est postulée et les concepts mathématiques adaptés sont ensuite appliqués. On peut représenter mathématiquement (par une fonction) l'évolution du nombre de cellules cancéreuses dans une tumeur. Cette évolution concerne toutes les cellules dont la reproduction est anarchique ou incontrôlable, c'est à dire toutes les cellules filles issues de la cellule initiale, qu'elles aient subi d'autres modifications génétiques ou non, et toujours réunies dans le même foyer tumoral. À chaque nouvelle division, il y a deux fois plus de cellules qu'avant, on a donc à faire à une croissance exponentielle avec le temps. Le nombre de cellule doit d'abord augmenter de plus en plus vite, puis arriver à un certain palier, la croissance doit se ralentir car il y a de plus en plus de perte cellulaire, pour finalement se stabiliser et être constante. Le paradigme de la croissance exponentielle est donc incapable d'expliquer la dynamique de croissance de la tumeur à long terme, et il faut regarder au-delà d'une simple idée de la division cellulaire sans contrainte pour expliquer les données observées. En effet, cela a été démontré dans la première moitié du 20^{ème} siècle grâce aux travaux du Mayenord (WV, 1932) et Schrek (Schrek, 1936). Cependant, afin de comprendre ces travaux, il est nécessaire de recourir aux notations mathématiques.

- La croissance exponentielle du volume de la tumeur (V_t) est décrite par l'équation différentielle :

$$\frac{dV_t}{dt} = \lambda V_t \quad (1)$$

En supposant que, le taux de croissance tumoral λ entre deux temps t_0 et t_1 est constant, l'équation peut s'écrire :

$$\int_{t_0}^{t_1} \frac{dV_t}{V_t} = \int_{t_0}^{t_1} \lambda dt \Rightarrow \frac{V_{t_1}}{V_{t_0}} = e^{\lambda(t_1 - t_0)}$$

La solution de l'équation (1) est donnée par :

$$V_{t_1} = V_{t_0} \times e^{\lambda(t_1 - t_0)} \quad (2)$$

où V_{t_0} , V_{t_1} , sont les volumes de la tumeur au temps t_0 (première mesure) et t_1 (dernière mesure) respectivement, et le taux de croissance tumoral $\lambda = \frac{\ln(2)}{T_D}$; où T_D est la valeur médiane de temps de doublement du volume de la tumeur. Les temps de doublement des principales tumeurs humaines sont mesurés en général sur une courte période, avant l'institution d'un traitement, ou avant la mort du sujet lorsqu'on se contente de soins palliatifs. Ils oscillent entre quelques jours et quelques mois.

Ainsi, il est maintenant possible d'estimer le temps $t = t_1 - t_0$ que devrait prendre le volume d'une tumeur pour passer de V_{t_0} à V_{t_1} :

$$t = \frac{\ln\left(\frac{V_{t_1}}{V_{t_0}}\right)}{\lambda}$$

En supposant que la tumeur a une forme sphérique avec un diamètre d , le volume tumoral est calculé en utilisant les formules suivantes :

$$V_{t_0} = \frac{4}{3} \times \pi \times \left(\frac{d_{t_0}}{2}\right)^3 \quad \text{et} \quad V_{t_1} = \frac{4}{3} \times \pi \times \left(\frac{d_{t_1}}{2}\right)^3$$

où d_0 et d_1 désignent les diamètres médians de la tumeur au temps t_0 et t_1 respectivement.

Finalement, le temps d'avance au diagnostic (t), en considérant t_0 le temps de diagnostic précoce après dépistage et t_1 le temps de diagnostic clinique après présence des symptômes de la maladie est défini par :

$$t = 3 \times T_D \times \frac{\ln\left(\frac{d_{t1}}{d_{t0}}\right)}{\ln(2)} \quad (3)$$

Cette relation permet d'estimer le biais d'avance au diagnostic dans le groupe des patients qui ont été soumis à un dépistage de la maladie avec un taux de dépistage à 100%. Pour adapter cette méthode à la vraie vie, où les patients à risque n'entrent pas tous dans un programme de dépistage de la maladie, on utilise un taux de dépistage inférieur à 100%. Notons que celui-ci varie selon la maladie, le centre hospitalier, les pays, etc.

En notant le taux de dépistage de la maladie β , l'équation (3) devient :

$$t = 3 \times T_D \times \frac{\ln\left(\frac{d_{t1}}{d_{t0}}\right)}{\ln(2)} \times \beta \quad (4)$$

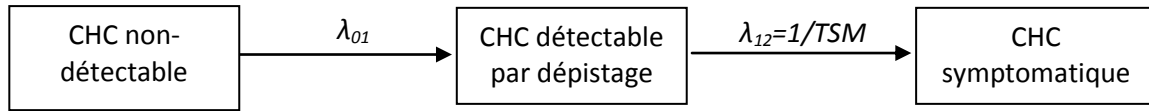
➤ *Méthode 2*

La 2^{ème} méthode d'estimation de biais d'avance au diagnostic est basée sur le temps de séjour moyen (TSM) dans un stade asymptomatique de la tumeur (état préclinique et tumeur détectable) avant de progresser vers un stade symptomatique (état clinique).

- *Méthode d'estimation du TSM dans le dépistage du CHC*

Selon le modèle proposé par Duffy et col. (Duffy, 1995), et révisé par Uhry et col. (Uhry, 2010) dans le cadre du cancer du sein, nous avons tout d'abord défini un modèle de Markov à trois états pour l'histoire naturelle du CHC (Figure 3-4). Les trois états sont : l'état préclinique du CHC où les tumeurs sont non détectables ; l'état préclinique du CHC où les tumeurs sont détectables par dépistage (asymptomatique) ; l'état clinique du CHC où les tumeurs sont détectées par présence des symptômes (symptomatique). Le taux de transition λ_{01} représente le taux d'incidence préclinique, et λ_{12} représente le taux de transition d'un stade asymptomatique du CHC vers un stade symptomatique du CHC. L'inverse de taux de transition ($1/\lambda_{12}$) est le TSM selon la distribution exponentielle.

Figure 3-4- Progression du CHC à travers un processus de Markov à 3 états.



Les transitions dans ce modèle à trois états peuvent être représentées par la matrice de transition Λ suivante :

$$\Lambda = \begin{pmatrix} -\lambda_{01} & \lambda_{01} & 0 \\ 0 & -\lambda_{12} & \lambda_{12} \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Ensuite les taux de transition instantanés doivent être transformés en probabilités de transitions dans une période de temps non instantanée. Les tumeurs sont nées dans l'état préclinique non-délectable avec une distribution exponentielle des temps de croissance :

$$P(\text{temps de croissance} \leq t) = \int_0^t \lambda_{01} e^{-\lambda_{01}v} dv = 1 - e^{-\lambda_{01}t}$$

La structure du modèle implique également que toutes les tumeurs passent par la phase préclinique. Le temps où la tumeur reste dans la phase préclinique sachant qu'elle est dans cette phase au temps t , est également supposé exponentiellement distribué :

$$P(\text{temps de progresser à l'état clinique} \leq t) = \int_0^t \lambda_{12} e^{-\lambda_{12}v} dv = 1 - e^{-\lambda_{12}t}$$

La matrice $P_\lambda(t)$ des transitions d'un état à l'autre au temps t est obtenue en résolvant les équations différentielles de Kolmogorov (Cox DR, 1965) :

$$P_\lambda(t) = p_{i,j}(t)_{i,j=1\dots 3}(t)$$

$$P_\lambda(t) = \begin{pmatrix} e^{-\lambda_{01}t} & \int_0^t \lambda_{01} e^{-\lambda_{01}s} e^{-\lambda_{12}(t-s)} ds & 1 - e^{-\lambda_{01}t} - \int_0^t \lambda_{01} e^{-\lambda_{01}s} e^{-\lambda_{12}(t-s)} ds \\ 0 & e^{-\lambda_2 t} & 1 - e^{-\lambda_2 t} \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

$$P_{\lambda}(t) = \begin{pmatrix} e^{-\lambda_{01}t} & \frac{\lambda_{01}(e^{-\lambda_{01}t} - e^{-\lambda_{12}t})}{\lambda_{12} - \lambda_{01}} & 1 - e^{-\lambda_{01}t} - \frac{\lambda_{01}(e^{-\lambda_{01}t} - e^{-\lambda_{12}t})}{\lambda_{12} - \lambda_{01}} \\ 0 & e^{-\lambda_{12}t} & 1 - e^{-\lambda_{12}t} \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Selon la méthodologie proposée par Uhry et col. (Uhry, 2010) pour obtenir la log-vraisemblance relative à deux séries de dépistage, nous supposons que tous les patients ont la même durée entre les deux échographies et avec le même temps de suivi du CHC après le deuxième échographie.

En adoptant la même terminologie par le modèle d'Uhry et col. (Uhry, 2010) on note O_t le processus observé à l'instant t (ce que l'on sait du patient à l'instant t) et E_t le processus réel (le véritable état du patient). Le processus est observé au dépistage ou au diagnostic clinique. Nous supposons que le CHC découvert lors d'un dépistage sera classé dans un état préclinique. Notons que l'état observé au dépistage peut différer du vrai état dans le cas d'un faux-négatif : un CHC dans un état préclinique peut être considéré à tort comme dans un état de non-maladie. Le processus E_t est supposé être un processus de Markov homogène avec une matrice instantanée de transition Λ et une probabilité de transition $P_{ij}(t) = P(E_{t+k} = j | E_t = i)$ tel que défini ci-dessus, t étant l'intervalle de temps entre deux échographies et k le nombre de dépistages effectués.

La sensibilité s d'un test de dépistage par échographie est défini par :

- $s = P(O_t = 1 | E_t = 1)$ = probabilité de détecter un CHC préclinique par un test de dépistage vrai positif à l'instant t .
- Par conséquent : $1-s = P(O_t = 0 | E_t = 1)$ = probabilité de ne pas détecter un CHC par un test de dépistage à l'instant t (faux négatif).

Les probabilités qui contribuent à la fonction de vraisemblance sont :

- Premier dépistage par échographie ($k=1$)
 - $q_{f1} = P(O_1 = 1 | E_1 \neq 2)$ = probabilité de détecter un CHC préclinique par un premier test de dépistage vrai positif, conditionnellement au fait de ne pas être en CHC clinique à ce moment-là.
 - $q_{f0} = P(O_1 = 0 | E_1 \neq 2)$ = probabilité d'avoir un résultat négatif par un premier test de dépistage, à condition qu'on ne peut pas avoir un CHC clinique au premier dépistage.

- $r_{f1} = P (E_{t+1} = 2 | O_1 = 0, E_1 \neq 2) =$ probabilité d'avoir un CHC clinique à l'instant t+1, conditionnellement au fait de ne pas être en CHC clinique à ce moment-là.
- $r_{f0} = P [E_{t+1} \neq 2 | O_1 = 0, E_1 \neq 2] =$ probabilité de ne pas avoir un CHC clinique à l'instant t+1, conditionnellement au fait de ne pas être en CHC clinique à ce moment-là.
- Deuxième dépistage par échographie (k=2)
 - $q_{s1} = P (O_2 = 1 | O_1 = 0, E_2 \neq 2, E_1 \neq 2) =$ probabilité de détecter un CHC préclinique par un 2^{ème} test de dépistage vrai positif, conditionnellement au fait de ne pas être en CHC clinique au premier et deuxième test de dépistage.
 - $q_{s0} = P (O_2 = 0 | O_1 = 0, E_2 \neq 2, E_1 \neq 2) =$ probabilité d'avoir un résultat négatif par un 2^{ème} test de dépistage, conditionnellement au fait de ne pas être en CHC clinique au premier et deuxième test de dépistage.
 - $r_{s1} = P (E_{t+2} = 2 | O_2 = 0, O_1 = 0, E_2 \neq 2, E_1 \neq 2) =$ probabilité d'avoir un CHC clinique à l'instant t+2, conditionnellement au fait de ne pas être en CHC clinique au premier et deuxième test de dépistage.
 - $r_{s0} = P (E_{t+2} \neq 2 | O_2 = 0, O_1 = 0, E_2 \neq 2, E_1 \neq 2) =$ probabilité de ne pas avoir un CHC clinique à l'instant t+2, conditionnellement au fait de ne pas être en CHC clinique au premier et deuxième test de dépistage.

En appliquant les relations entre la matrice de transition $P_{\lambda}(t)$ et les deux équations de la sensibilité s d'un test de dépistage par échographie ci-dessus, on arrive à déterminer ces probabilités en fonction de trois paramètres λ_{01} , λ_{12} et s.

Notons que : n_1^f, n_0^f le nombre de patients respectivement avec et sans CHC détecté au premier dépistage ; h_1^f, h_0^f le nombre de patients respectivement avec et sans CHC entre le premier dépistage et avant le deuxième dépistage ; n_1^s, n_0^s le nombre de patients respectivement avec et sans CHC détecté au deuxième dépistage, ; h_1^s, h_0^s le nombre de patients respectivement avec et sans CHC après le deuxième dépistage et avant le troisième dépistage.

La log-vraisemblance s'exprime alors :

$$\begin{aligned}
\ln L(\text{data}|\lambda_{01}, \lambda_{12}, s) &= n_1^f \cdot \ln(q_{f1}) \\
&+ n_0^f \cdot \ln(q_{f0}) \\
&+ h_1^f \cdot \ln(r_{f1}) \\
&+ h_0^f \cdot \ln(r_{f0}) \\
&+ n_1^s \cdot \ln(q_{s1}) \\
&+ n_0^s \cdot \ln(q_{s0}) \\
&+ h_1^s \cdot \ln(r_{s1}) \\
&+ h_0^s \cdot \ln(r_{s0}) \\
&+ \text{Constante}
\end{aligned}$$

Notons que nous sommes en l'absence d'une base de données complète sur le dépistage du CHC par échographie qui nous permettrait d'estimer les trois paramètres λ_{01} , λ_{12} , s et ensuite de calculer le TSM qui va nous aider à estimer très précisément la valeur du biais d'avance au diagnostic chez les patients dépistés en France et aussi la périodicité d'échographie qui doit être appliquée lors d'un programme de dépistage. Nous devons alors pouvoir discuter avec les experts français pour lancer une étude contrôlée qui permettrait de nous fournir toutes les informations sur les méthodes de dépistage, la périodicité, la sensibilité, la sensibilité et l'efficacité d'échographie.

- *Estimation du biais d'avance au diagnostic*

La relation entre le TSM dans un état préclinique et le biais d'avance au diagnostic est complexe, sauf dans le cas d'une distribution exponentielle de temps de séjour. Selon cette hypothèse, nous supposons une distribution exponentielle pour le temps de séjour (Day and Walter, 1984) dans l'état préclinique, la période pendant laquelle la tumeur est asymptomatique mais détectable par dépistage, avec un taux de transition vers un état symptomatique λ .

- Chez les patients dépistés pour leur CHC et qui sont mort au temps t après leur diagnostic, le temps prévu de suivi supplémentaire dû à l'avance au diagnostic est égal à l'espérance conditionnelle de ce délai sachant qu'il est plus petit que le temps t :

$$E(L) = E(L | L \leq t) = \frac{\int_0^t x\lambda e^{-\lambda x} dx}{1 - e^{-\lambda t}}$$

$$= \frac{1 - e^{-\lambda t} - \lambda t e^{-\lambda t}}{\lambda(1 - e^{-\lambda t})} \quad (\text{i})$$

- Chez les patients dépistés pour leur CHC et qui sont toujours vivants au temps fixe t après leur diagnostic :

$$E(L) = (P(L \leq t) \times E(L | L \leq t) + P(s > t) \times t)$$

$$E(L) = \frac{(1 - e^{-\lambda t}) \int_0^t x\lambda e^{-\lambda x} dx}{1 - e^{-\lambda t}} + t e^{-\lambda t}$$

$$= \frac{1 - e^{-\lambda t}}{\lambda} \quad (\text{ii})$$

où λ est le taux de transition d'un stade asymptomatique du CHC vers un stade symptomatique du CHC. Il est égal à l'inverse du TSM.

En appliquant un taux de dépistage de la maladie β , les deux équations (i) et (ii) deviennent :

$$E(L) = \frac{1 - e^{-\lambda t} - \lambda t e^{-\lambda t}}{\lambda(1 - e^{-\lambda t})} \times \beta \quad (\text{iii})$$

$$E(L) = \frac{1 - e^{-\lambda t}}{\lambda} \times \beta \quad (\text{iv})$$

Supposons que p est le pourcentage des patients dépistés pour leur CHC et qui sont morts au temps fixe t après leur diagnostic. Alors q = 1-p est le pourcentage des patients dépistés pour leur CHC et qui sont toujours vivants au temps fixe t après leur diagnostic. On obtient :

$$E(L) = \left(p \times \left(\frac{1 - e^{-\lambda t} - \lambda t e^{-\lambda t}}{\lambda(1 - e^{-\lambda t})} \right) + q \times \left(\frac{1 - e^{-\lambda t}}{\lambda} \right) \right) \times \beta$$

Ainsi, la correction de la survie du biais d'avance au diagnostic doit soustraire $E(L)$ de ce temps de survie observé chez les patients dépistés. Selon les propriétés de la distribution exponentielle, on peut voir que $E(L)$ ne peut pas être supérieur à t , de sorte que le temps de survie corrigée pour le biais d'avance au diagnostic reste toujours positif.

3.3.3. Application du dépistage du CHC par échographie chez les patients ayant une cirrhose compensée avec un statut VHC connu

Nous avons illustré l'effet du biais d'avance au diagnostic par l'évaluation de l'impact du dépistage du CHC chez les patients ayant une cirrhose compensée sur VHC et connaissant leur statut VHC.

Dans cette partie du travail nous avons tout d'abord estimé le biais d'avance en appliquant plusieurs scénarios de dépistage du CHC et en utilisant deux méthodes de correction de ce biais. Ensuite nous avons observé les surestimations de l'EV et la sous-estimation de la mortalité à 5 ans dues au biais d'avance au diagnostic en utilisant les estimations de notre modèle de Markov chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée avec un statut VHC connu (plus des détails sur le modèle dans la section 3.4).

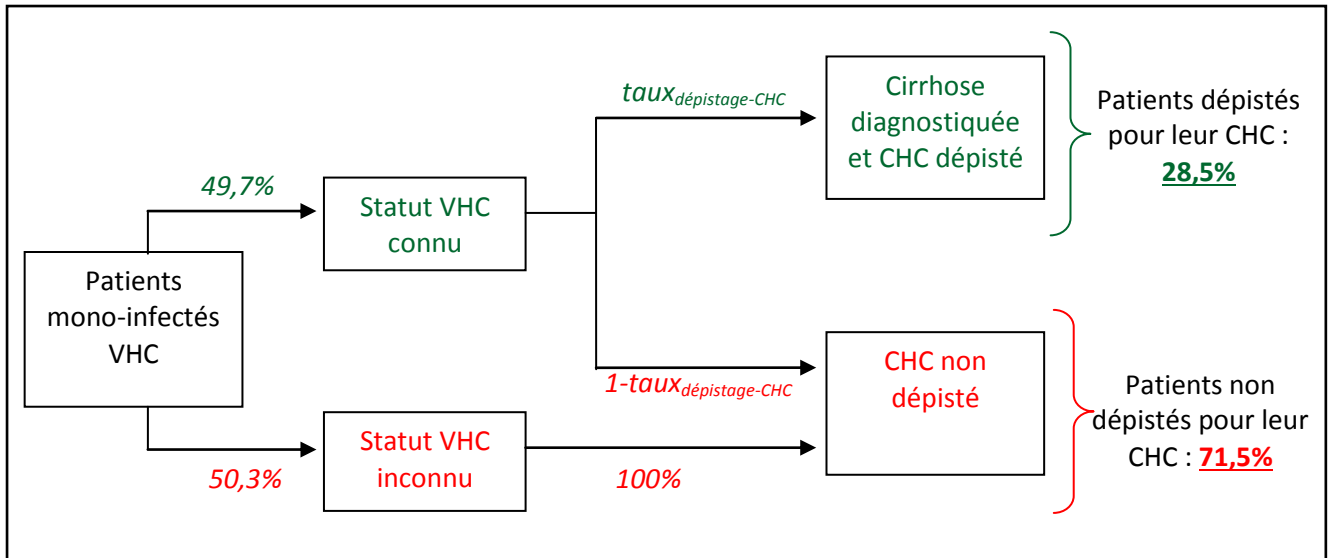
➤ *Taux de dépistage du CHC*

Rappelons que notre hypothèse de travail est que seuls les patients qui connaissent leur statut VHC peuvent être diagnostiqués pour leur cirrhose et entrent normalement dans un programme de dépistage pour le CHC. Selon cette hypothèse, nous avons cherché à estimer le taux d'accès au dépistage à partir de l'année 2013 chez ces patients en se basant sur des données internationales de la littérature et non pas seulement à partir des données françaises pour obtenir des résultats plus généraux. Nous considérons maintenant que 49,7% des patients infectés par le VHC connaissant leur statut VHC (Denniston, 2012), tandis que le taux global d'accès au dépistage du CHC chez les patients connaissant ou non leur statut VHC est estimé à 28,5% (Davila, 2010), ce qui correspond à supposer que 57% des patients connaissant leur statut VHC ont accès au dépistage du CHC (Figure 3-5) :

$$(49,7\% \times \text{taux}_{\text{dépistage-CHC}})_{\text{statut VHC connu}} + (50,3\% \times 0\%)_{\text{statut VHC inconnu}} = 28,5\%$$

$$\Rightarrow (\text{taux}_{\text{dépistage-CHC}})_{\text{statut VHC connu}} = 57\%.$$

Figure 3-5- Distribution des patients mono-infectés VHC selon leur statut VHC (statut VHC connu ou inconnu).



➤ Application de la méthode 1

Afin d'estimer le biais d'avance au diagnostic selon la première méthode, nous avons utilisé les données issues de l'observatoire CHANGH (Rosa I, 2010) et de l'essai randomisé CHC-2000 (Trinchet, 2011) pour estimer le diamètre médian de la tumeur chez les patients dépistés (asymptomatiques) et non dépistés (symptomatiques) (Tableau 3-1). Notons que, le diamètre médian de la tumeur chez les patients non dépistés en France d'après CHANGH est proche de ceux observés dans la littérature pour les autres pays.

Tableau 3-1- Caractéristiques tumorales des patients dépistés ou non pour leur CHC issues de l'observatoire CHANGH et de l'essai CHC-2000.

CHC	diamètre médian de la tumeur	Source	Valeur observée dans la littérature (référence)	Taux d'accès au dépistage (β)
Patients non dépistés (symptomatiques)	$d_{t1} = 4,28$ cm	CHANGH (Rosa I, 2010)	4,00 cm – 7,00 cm (Trevisani, 2002 ; Chan, 2008)	0%
Patients dépistés selon les pratiques actuelles du dépistage qu'observées dans l'observatoire CHANGH (asymptomatiques)	$d_{t0} = 2,80$ cm	CHANGH (Rosa I, 2010)	2,50 cm – 3,30 cm (Trevisani, 2002 ; Santi, 2010)	57%
Patients dépistés selon les pratiques optimales du dépistage dans des conditions strictes telles qu'observées dans l'essai CHC-2000 (asymptomatiques)	$d_{t0} = 2,20$ cm	CHC-2000 (Trinchet, 2011)	2,20 cm – 2,50 cm (Santi, 2010 ; Trinchet, 2011)	57%
Patients dépistés selon les pratiques idéales du dépistage où tous les patients sont diagnostiqués en stade précoce du CHC (asymptomatiques)	$d_{t0} = 2,00$ cm	CHC-2000 (Trinchet, 2011)		100%

En l'absence des données qui permettent d'estimer le temps médian de doublement du volume de la tumeur T_D , nous nous sommes basés sur des données de la littérature qui estiment que la valeur de T_D varie de 69 jours (Tezuka, 2007) à 171 jours (Barbara, 1992) selon l'agressivité de la tumeur. Dans notre analyse de base, nous supposons que $T_D = 117$ jours (Sheu, 1985).

Pour les patients dépistés selon les pratiques actuelles telles qu'appliquées par l'observatoire CHANGH, le biais d'avance au diagnostic t est estimé à :

$$t = 3 \times T_D \times \frac{\ln\left(\frac{d_{t1}}{d_{t0}}\right)}{\ln(2)} \times \beta$$

$$t = 3 \times 117 \times \frac{\ln\left(\frac{4,28}{2,80}\right)}{\ln(2)} \times 0,57 = 123 \text{ jours (4,1 mois)}.$$

Pour les patients dépistés selon les pratiques optimales telles qu'appliquées dans l'essai CHC-2000, le biais d'avance au diagnostic t est estimé à :

$$t = 3 \times T_D \times \frac{\ln\left(\frac{d_{t1}}{d_{t0}}\right)}{\ln(2)} \times \beta$$

$$t = 3 \times 117 \times \frac{\ln\left(\frac{4,28}{2,20}\right)}{\ln(2)} \times 0,57 = 192 \text{ jours (6,4 mois)}.$$

Pour une hypothèse idéale du dépistage où toutes les tumeurs sont détectées à un stade précoce de la maladie (BCLC-0/A), comme celles qui sont dépistées à un stade précoce dans l'essai CHC-2000, le biais d'avance au diagnostic t est estimé à :

$$t = 3 \times T_D \times \frac{\ln\left(\frac{d_{t1}}{d_{t0}}\right)}{\ln(2)} \times \beta$$

$$t = 3 \times 117 \times \frac{\ln\left(\frac{4,28}{2,00}\right)}{\ln(2)} \times 1 = 386 \text{ jours (12,9 mois)}.$$

➤ *Application de la méthode 2*

Afin d'estimer le biais d'avance au diagnostic selon la deuxième méthode, et en absence des données pour estimer le TSM, nous nous sommes basés sur des données de la littérature qui estiment que la valeur de TSM varie de 78 jours (Matsushashi, 1996) à 195 jours (Ebara, 1998) selon l'agressivité de la tumeur. Dans notre analyse de base, nous supposons que TSM = 140 jours (Saftoiu, 2004).

Pour les patients dépistés selon les pratiques actuelles telles qu'appliquées par l'observatoire CHANGH, le biais d'avance au diagnostic $E(L)$ après un temps $t = 5$ ans de suivi est estimé à :

$$E(L) = \left(p \times \left(\frac{1 - e^{-\lambda t} - \lambda t e^{-\lambda t}}{\lambda(1 - e^{-\lambda t})} \right) + q \times \left(\frac{1 - e^{-\lambda t}}{\lambda} \right) \right) \times \beta$$

$$E(L) = \left(0,792 \times \left(\frac{1 - e^{-0,007143 \times 1825} - 0,007143 \times 1825 \times e^{-0,007143 \times 1825}}{0,007143(1 - e^{-0,007143 \times 1825})} \right) + 0,208 \right. \\ \left. \times \left(\frac{1 - e^{-0,007143 \times 1825}}{0,007143} \right) \right) \times 0,57 = 80 \text{ jours (2,7 mois)}.$$

Pour les patients dépistés selon les pratiques optimales telles qu'appliquées dans l'essai CHC-2000, le biais d'avance au diagnostic E(L) après un temps t = 5 ans de suivi est estimé à :

$$E(L) = \left(p \times \left(\frac{1 - e^{-\lambda t} - \lambda t e^{-\lambda t}}{\lambda(1 - e^{-\lambda t})} \right) + q \times \left(\frac{1 - e^{-\lambda t}}{\lambda} \right) \right) \times \beta \\ E(L) = \left(0,627 \times \left(\frac{1 - e^{-0,007143 \times 1825} - 0,007143 \times 1825 \times e^{-0,007143 \times 1825}}{0,007143(1 - e^{-0,007143 \times 1825})} \right) + 0,373 \right. \\ \left. \times \left(\frac{1 - e^{-0,007143 \times 1825}}{0,007143} \right) \right) \times 0,57 = 80 \text{ jours (2,7 mois)}.$$

Pour une hypothèse idéale du dépistage où toutes les tumeurs sont détectées à un stade précoce de la maladie (BCLC-0/A), le biais d'avance au diagnostic E(L) après un temps t = 5 ans de suivi est estimé à :

$$E(L) = \left(p \times \left(\frac{1 - e^{-\lambda t} - \lambda t e^{-\lambda t}}{\lambda(1 - e^{-\lambda t})} \right) + q \times \left(\frac{1 - e^{-\lambda t}}{\lambda} \right) \right) \times \beta \\ E(L) = \left(0,565 \times \left(\frac{1 - e^{-0,007143 \times 1825} - 0,007143 \times 1825 \times e^{-0,007143 \times 1825}}{0,007143(1 - e^{-0,007143 \times 1825})} \right) + 0,435 \right. \\ \left. \times \left(\frac{1 - e^{-0,007143 \times 1825}}{0,007143} \right) \right) \times 1 = 140 \text{ jours (4,6 mois)}.$$

➤ Procédure

Pour étudier l'effet de biais d'avance au diagnostic dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité du dépistage du CHC, nous avons simulé avec notre modèle de Markov (Mourad A, 2013) une cohorte de 700 patients avec un CHC sur cirrhose compensée liée au VHC et connaissant leur statut VHC en France. Cette cohorte correspond aux nouveaux patients diagnostiqués pour leur CHC en 2013 dont

41% sont âgés de moins de 70 ans (Deuffic-Burban, 2008). Nous avons estimé l'EV et le risque de décès cumulé à 5 ans de la date de diagnostic du CHC selon 4 scénarios de dépistage (Tableau 3-2) :

- Scénario 1 : correspond au scénario d'absence du dépistage
- Scénario 2 (scénario de base) : correspond au scénario du dépistage du CHC réalisé dans la pratique courante où le taux d'accès au dépistage chez les patients ayant une cirrhose compensée liée au VHC avec un statut VHC connu est de 57% avec une efficacité du test de dépistage conduisant à diagnostiquer 42% des patients à un stade précoce de la maladie (BCLC-0/A).
- Scénario 3 (scénario optimal) : correspond au scénario du dépistage du CHC réalisé dans la pratique optimale dans des conditions strictes telles qu'observées dans l'essai CHC-2000 avec un taux d'accès au dépistage chez les patients ayant une cirrhose compensée liée au VHC avec un statut VHC connu de 57% et une efficacité du test de dépistage conduisant à diagnostiquer 87% des patients à un stade précoce de la maladie (BCLC-0/A).
- Scénario 4 (scénario idéal) : correspond au scénario idéal d'un dépistage du CHC, jamais appliqué à ce jour à cause de raisons financières, de refus, du manque d'engagement de certains patients, etc. Dans ce scénario, nous supposons que le taux d'accès au dépistage chez les patients ayant une cirrhose compensée liée au VHC avec un statut VHC connu est de 100% et l'efficacité du test de dépistage devrait mener à diagnostiquer 100% des patients à un stade précoce de la maladie (BCLC-0/A).

Tableau 3-2- Scénarios du dépistage du CHC chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée liée au VHC avec un statut VHC connu.

Scénario	Taux d'accès au dépistage	Distributions des patients selon les stades BCLC				diamètre médian de la tumeur
		<u>BCLC-0/A</u>	<u>BCLC-B</u>	<u>BCLC-C</u>	<u>BCLC-D</u>	
Scénario 1	0%	19%	13%	59%	9%	$d_{t1} = 4,28$ cm
Scénario 2	57%	42%	25%	32%	1%	$d_{t0} = 2,80$ cm
Scénario 3	57%	87%	6%	7%	0%	$d_{t0} = 2,20$ cm
Scénario 4	100%	100%	0%	0%	0%	$d_{t0} = 2,00$ cm

Finalement, nous avons estimé le gain en EV, risque relatif (RR) de décès à 5 ans avec et sans tenir compte du biais d'avance au diagnostic et la sous-estimation de la survie due à ce biais de la date de diagnostic du CHC selon les scénarios 2, 3 et 4 en comparant avec le scénario d'absence du dépistage (scénario 1) .

➤ *Analyse de sensibilité*

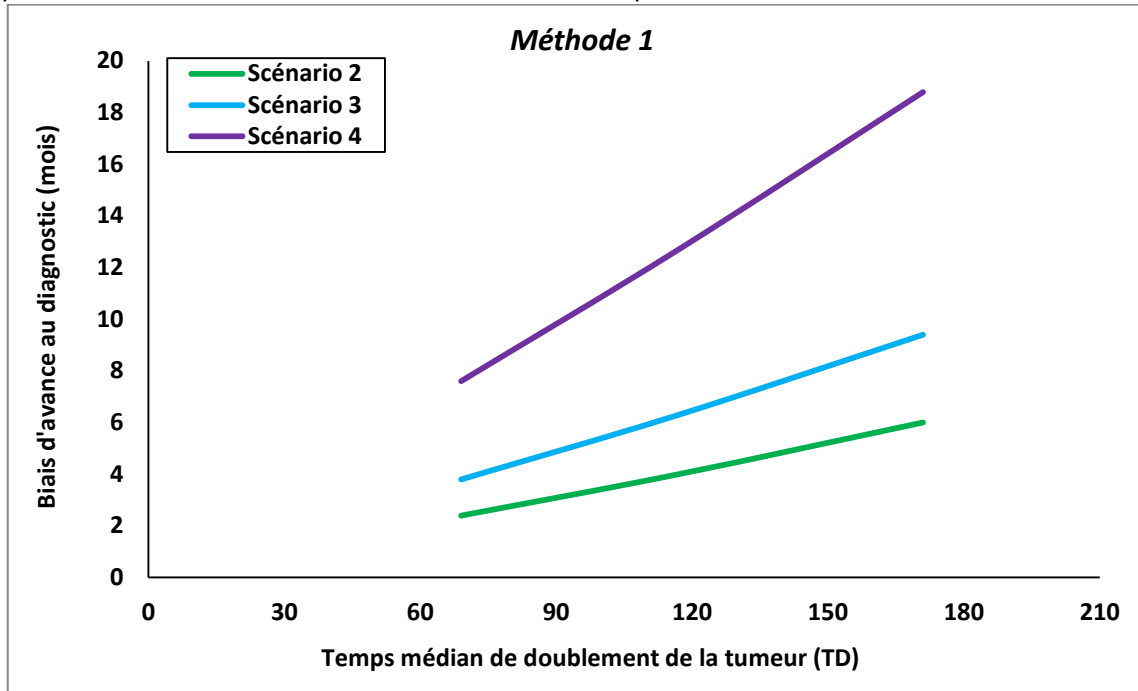
L'analyse de sensibilité est définie comme « une méthode pour déterminer la robustesse d'une évaluation en examinant dans quelle mesure les résultats sont affectés par les changements des méthodes ou d'hypothèses du travail, dans le but de déterminer si la modification de ces méthodes ou hypothèses conduit à des interprétations ou des conclusions finales différentes » (Viel, 1995).

Deux analyses de sensibilité ont été faites pour évaluer l'impact des hypothèses incertaines et pour déterminer la robustesse de nos conclusions générales.

- La première analyse de sensibilité évalue l'effet du biais d'avance au diagnostic dans le cas de tumeurs moins agressives ou plus agressives que d'habitude en variant le temps médian T_D appliqué dans notre analyse de base (117 jours) avec la méthode 1 : de 69 jours pour une tumeur très agressive (Tezuka, 2007) à 171 jours pour une tumeur moins agressive (Barbara, 1992) (Figure 3-6).
 - Pour un T_D de 69 jours (Tezuka, 2007), le biais d'avance au diagnostic est estimé à 72 jours (2,4 mois versus 4 mois dans l'analyse de base) dans le scénario du dépistage du CHC réalisé dans la pratique courante (scénario 2) ; 114 jours (3,8 mois versus 6,3 mois dans l'analyse de base) dans le scénario de la pratique optimale du dépistage du CHC (scénario 3) ; 228 jours (7,6 mois versus 12,7 mois dans l'analyse de base) dans le scénario de la pratique idéale du dépistage du CHC (scénario 4).
 - Pour un T_D de 171 jours (Barbara, 1992), le biais d'avance au diagnostic est estimé à 179 jours (6,0 mois versus 4 mois dans l'analyse de base) dans le scénario du dépistage du CHC réalisé dans la pratique courante (scénario 2) ; 281 jours (9,4 mois versus 6,3 mois dans l'analyse de

base) dans le scénario de la pratique optimale du dépistage du CHC (scénario 3) ; 564 jours (18,8 mois versus 12,7 mois dans l'analyse de base) dans le scénario de la pratique idéale du dépistage du CHC (scénario 4).

Figure 3-6- Analyse de sensibilité évaluant l'effet du biais d'avance au diagnostic selon la première méthode dans le cas d'une variation de temps médian de doublement de la tumeur.

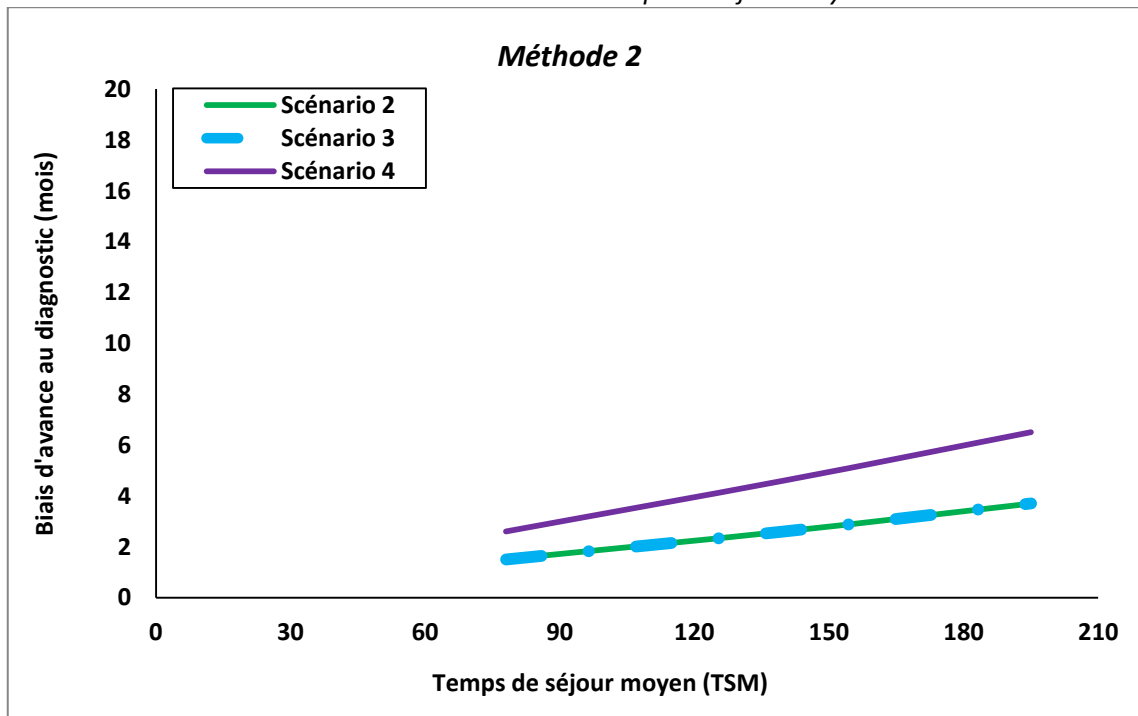


- La deuxième analyse de sensibilité évalue l'effet du biais d'avance au diagnostic dans le cas d'une plus courte et plus longue durée de TSM de la tumeur dans un état préclinique en variant ce TSM appliqué dans notre analyse de base (140 jours) avec la méthode 2 : de 78 jours (Matsuhashi, 1996) à 195 jours (Ebara, 1998) (Figure 3-7).

- Pour un TSM de 78 jours (Matsuhashi, 1996), le biais d'avance au diagnostic est estimé à 45 jours (1,5 mois versus 2,6 mois dans l'analyse de base) dans le scénario du dépistage du CHC réalisé dans la pratique courante (scénario 2) ; 45 jours (1,5 mois versus 2,6 mois dans l'analyse de base) dans le scénario de la pratique optimale du dépistage du CHC (scénario 3) ; 78 jours (2,6 mois versus 4,6 mois dans l'analyse de base) dans le scénario de la pratique idéale du dépistage du CHC (scénario 4).
- Pour un TSM de 195 jours (Ebara, 1998), le biais d'avance au diagnostic est estimé à 112 jours (3,7 mois versus 2,6 mois dans l'analyse de base) dans le scénario du dépistage du CHC réalisé

dans la pratique courante (scénario 2) ; 112 jours (3,7 mois versus 2,6 mois dans l'analyse de base) dans le scénario de la pratique optimale du dépistage du CHC (scénario 3) ; 195 jours (6,5 mois versus 4,6 mois dans l'analyse de base) dans le scénario de la pratique idéale du dépistage du CHC (scénario 4).

Figure 3-7- Analyse de sensibilité évaluant l'effet du biais d'avance au diagnostic selon la deuxième méthode dans le cas d'une variation de temps de séjour moyen.



➤ Résultats

▪ *Espérance de vie*

L'EV, ou vie moyenne en cancérologie est le nombre d'années ou mois qui restent à vivre à compter de la date du diagnostic du cancer : $EV_{date\ de\ diagnostic}^n = \frac{\sum_{i=1}^n S_i}{S_0}$, où n est le nombre d'années de suivi après la date de diagnostic du CHC ; S_i est le nombre de survivants à la fin de l'année i tels que S_0 est le nombre de patients diagnostiqués pour leur CHC au début de l'étude, S_0 est égale à 700 patients dans notre étude. L'EV dans nos analyses a été calculée automatiquement avec le logiciel TreeAge.

L'EV chez les patients ayant un CHC sur cirrhose virale C compensée avec un statut VHC connu selon les 4 scénarios de dépistage sans et avec tenir compte du biais d'avance au diagnostic est présentée dans le tableau 3-3.

Tableau 3-3- Espérance de vie corrigée et non corrigée pour le biais d'avance au diagnostic selon les 4 scénarios de dépistage en utilisant les deux méthodes de correction.

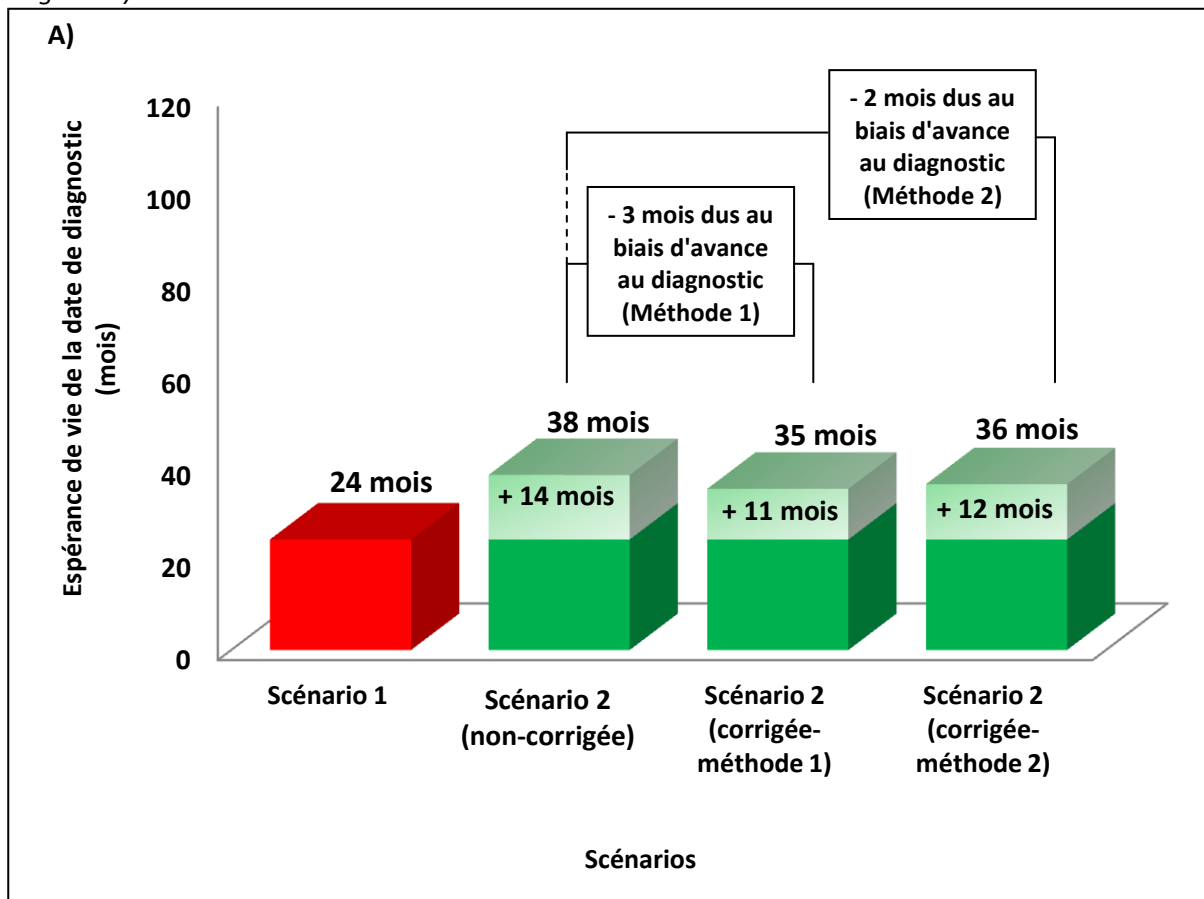
	Espérance de vie (mois)		
	Non corrigée pour le biais d'avance au diagnostic (IC _{95%})	Corrigée pour le biais d'avance au diagnostic	
		Méthode 1 (IC _{95%})	Méthode 2 (IC _{95%})
Scénario 1	24 (20 - 29)	24 (20 - 29)	24 (20 - 29)
Scénario 2	38 (32 – 43)	35 (29 – 40)	36 (30 – 42)
Scénario 3	54 (47 – 61)	49 (42 – 56)	52 (45 – 59)
Scénario 4	91 (82 – 100)	80 (71 – 89)	87 (77 – 96)

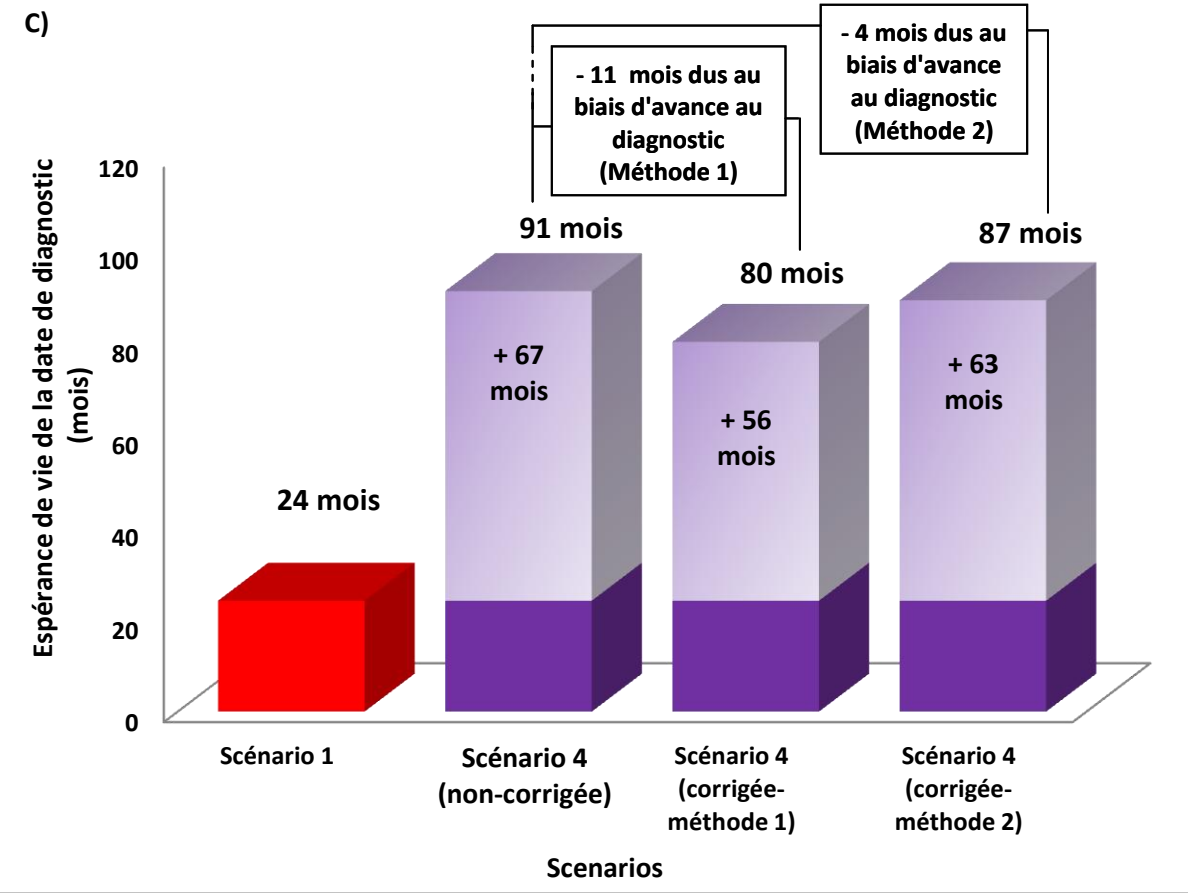
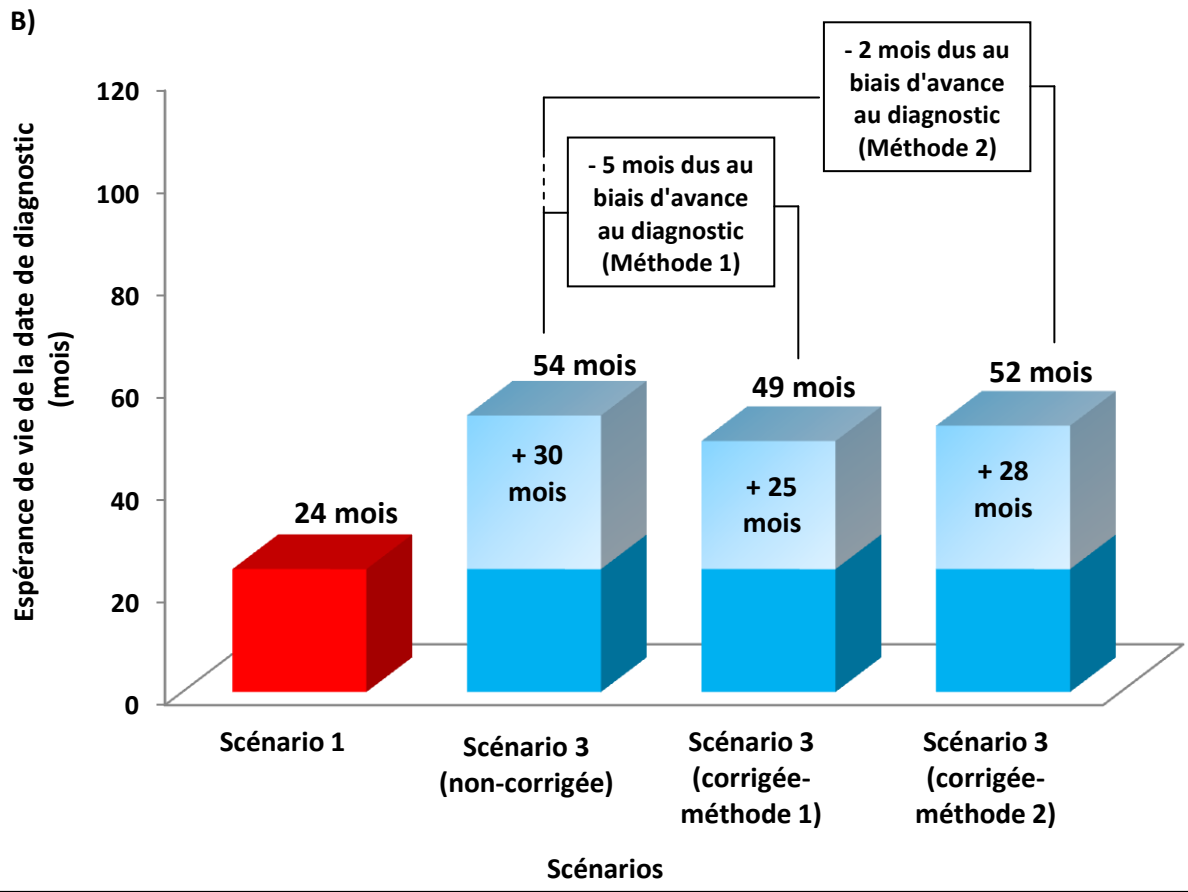
Sans tenir compte du biais d'avance au diagnostic, le scénario du dépistage du CHC réalisé dans la pratique courante (scénario 2), le scénario de la pratique optimale du dépistage du CHC (scénario 3) et le scénario de la pratique idéale du dépistage du CHC (scénario 4) augmentent l'espérance de vie de 14 mois ($P_{\text{Test-Z}} = 0,0003$), 30 mois ($P_{\text{Test-Z}} < 0,0001$) et 67 mois ($P_{\text{Test-Z}} < 0,0001$) respectivement, par rapport au scénario d'absence de dépistage (scénario 1) (Figure 3-8). Cette augmentation de l'EV due au dépistage est biaisée par la présence du biais d'avance au diagnostic. La diminution de l'augmentation de l'EV due au biais d'avance au diagnostic en comparant les 3 scénarios de dépistage (scénario 2, scénario 3 et scénario 4) à l'absence de dépistage (scénario 1) est présentée dans le tableau 3-4.

Tableau 3-4- Diminution de l'augmentation de l'espérance de vie corrigée due au biais d'avance au diagnostic selon les deux méthodes de correction en comparant les 3 scénarios de dépistage à l'absence de dépistage.

	Diminution de l'augmentation de l'espérance de vie (mois)		
	Méthode 1	Méthode 2	Figure
Versus scénario 1 :			
scénario 2	3	2	Figure 3-8 A
scénario 3	5	2	Figure 3-8 B
scénario 4	11	4	Figure 3-8 C

Figure 3-8- Espérance de vie selon les 4 scénarios de dépistage du CHC. Nombre des mois de vie sauvés par chaque scénario de dépistage par rapport à l'absence de dépistage et la surestimation dû au biais d'avance au diagnostic. A) Scenario 2 (EV corrigée et non corrigée pour le biais d'avance au diagnostic) versus scénario 1 ; B) Scenario 3 (EV corrigée et non corrigée pour le biais d'avance au diagnostic) versus scénario 1 ; C) Scenario 4 (EV corrigée et non corrigée pour le biais d'avance au diagnostic) versus scénario 1.





- *Risque relatif de décès à 5 ans*

Le RR à 5 ans est le rapport du risque de décès à 5 ans obtenu chez les patients dépistés divisé par le risque de base à 5 ans obtenu chez les patients non dépistés :

$$RR_{\text{décès à 5ans}} = \frac{\text{Risque de décès à 5 ans chez les patients dépistés}}{\text{Risque de décès à 5 ans chez les patients non dépistés}}$$

La réduction relative du risque (RRR) de décès à 5 ans est assez fréquemment utilisée à la place du

$$RR : RRR = (1 - RR_{\text{décès à 5ans}}) \times 100\%.$$

Le risque de décès à 5 ans chez les patients ayant un CHC sur cirrhose virale C compensée avec un statut VHC connu est estimé à 90,8% dans le scénario 1, 84,3%, 74,4% et 56,5% dans les scénarios 2, 3 et 4 respectivement, sans tenir compte du biais d'avance au diagnostic. Ce produit un RR de décès à 5 ans par rapport à l'absence de dépistage présenté dans le tableau 3-5.

Tableau 3-5- Risque relatif de décès à 5 ans en comparant les 3 scénarios de dépistage à l'absence du dépistage sans tenir compte du biais d'avance au diagnostic.

	RR	IC _{95%}	P _{khi-deux}
Versus scénario 1 :			
scénario 2	0,93	0,89-0,97	0,0003
scénario 3	0,82	0,78-0,86	< 0,0001
scénario 4	0,62	0,58-0,67	< 0,0001

En corrigeant la survie pour le biais d'avance au diagnostic, le risque de décès à 5 ans chez les patients non dépistés (scénario 1) ne change pas, mais ce risque augmente chez les patients dépistés dans le scénario 2, 3 et 4. Il est estimé à 85,3%, 77,6% and 62,9% dans les scénarios 2, 3 et 4 respectivement, en utilisant la première méthode et à 84,7%, 75,8% and 58,5% dans le scénario 2 (Figure 3-9 A), scénario 3 (Figure 3-9 B) et scénario 4 (Figure 3-9 C) respectivement, en utilisant la deuxième méthode. Par rapport au scénario d'absence du dépistage (scénario 1), et en tenant compte du biais d'avance au diagnostic, la RRR de décès à 5 ans est présentée dans le tableau 3-6.

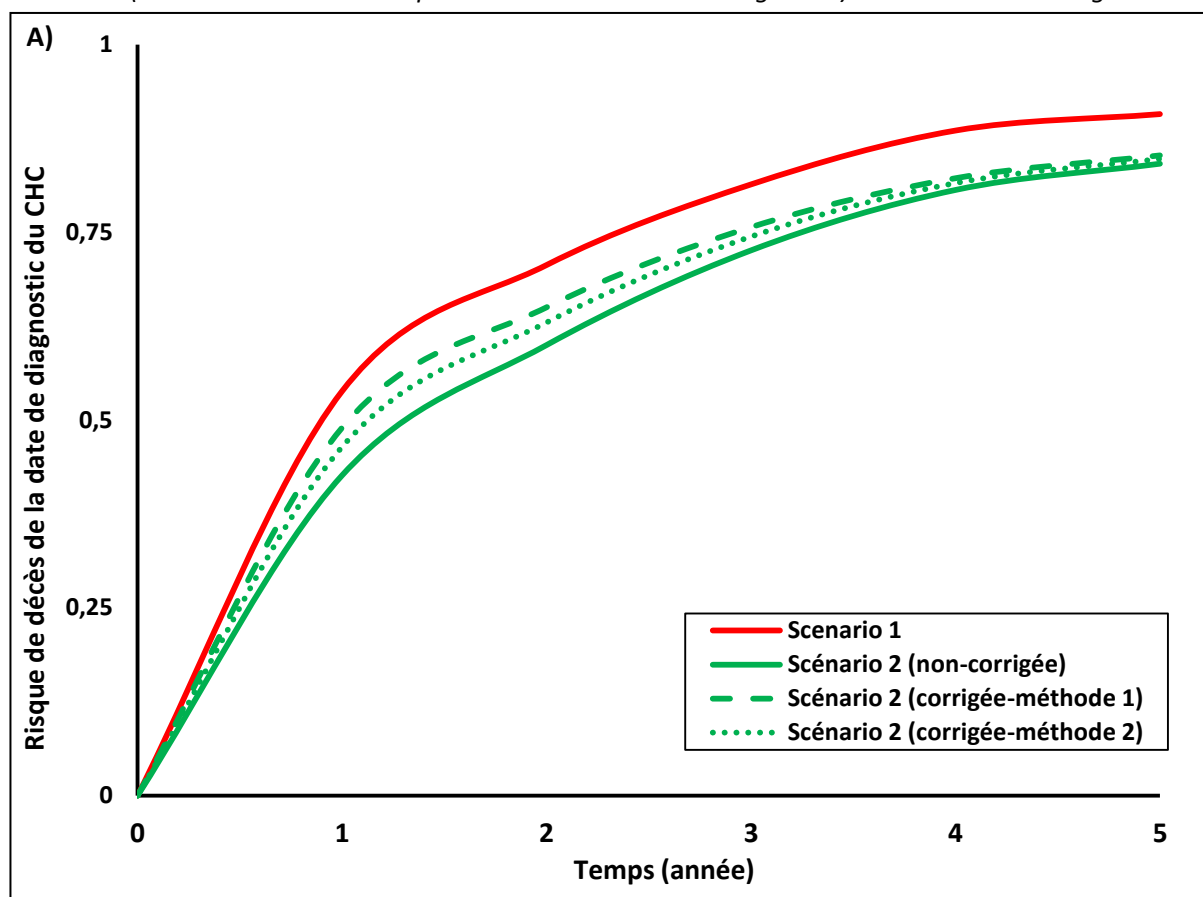
Tableau 3-6- Réduction relative du risque de décès à 5 ans corrigée pour le biais d'avance au diagnostic selon les deux méthodes de correction en comparant les 3 scénarios de dépistage à l'absence du dépistage.

	Méthode 1		Méthode 2	
	RRR _{IC95%}	P _{khi-deux}	RRR _{IC95%}	P _{khi-deux}
Versus scénario 1 :				
scénario 2	6% (2%-10%)	0,0013	7% (3%-10%)	0,0006
scénario 3	14% (11%-18%)	< 0,0001	17% (12%-20%)	< 0,0001
scénario 4	31% (26%-35%)	< 0,0001	36% (31%-40%)	< 0,0001

Figure 3-10 A

Figure 3-10 B

Figure 3-9- Risque de décès sur 5 ans selon les 4 scénarios de dépistage du CHC : A) Scénario 2 en vert (avec et sans correction pour le biais d'avance au diagnostic) et scénario 1 en rouge ; B) Scénario 3 en bleu (avec et sans correction pour le biais d'avance au diagnostic) et scénario 1 en rouge ; C) Scénario 4 en violet (avec et sans correction pour le biais d'avance au diagnostic) et scénario 1 en rouge.



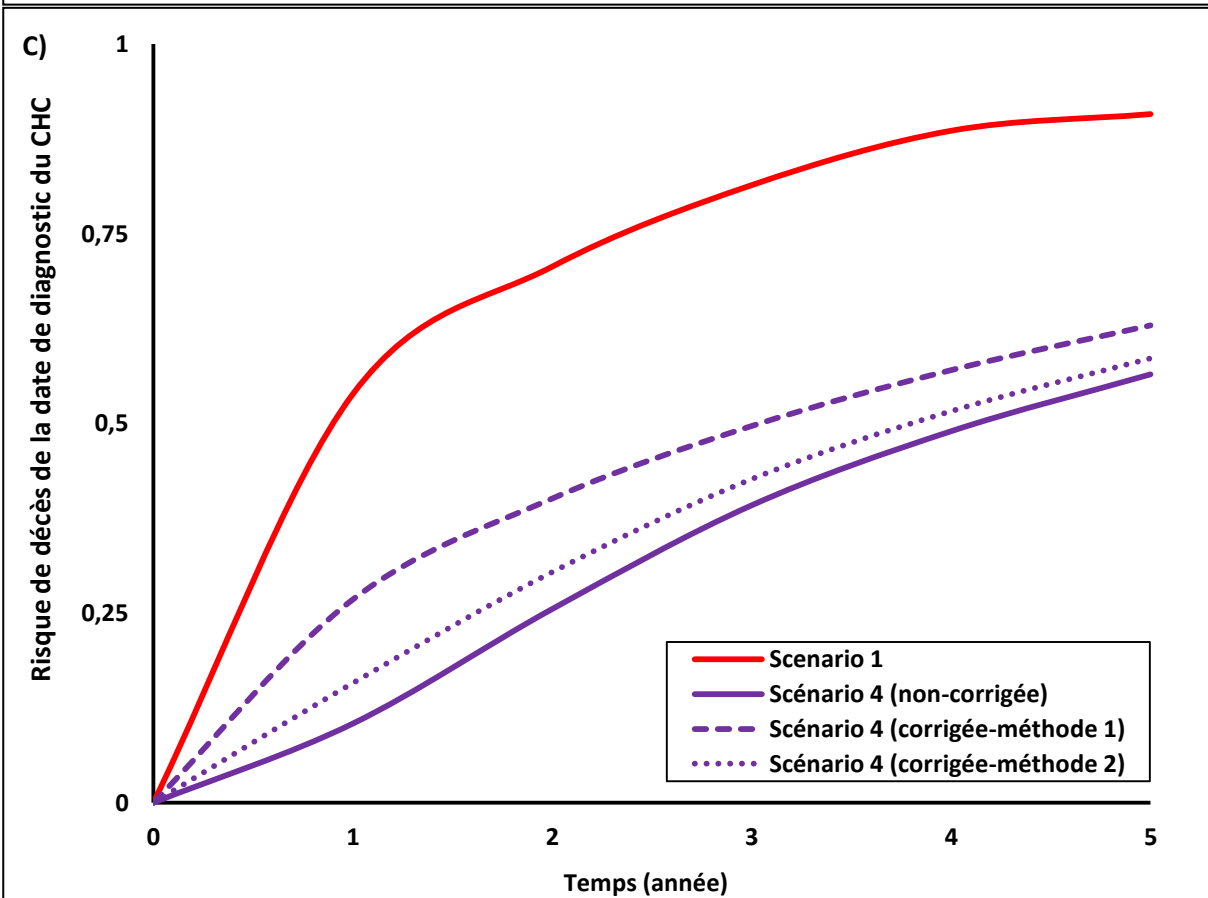
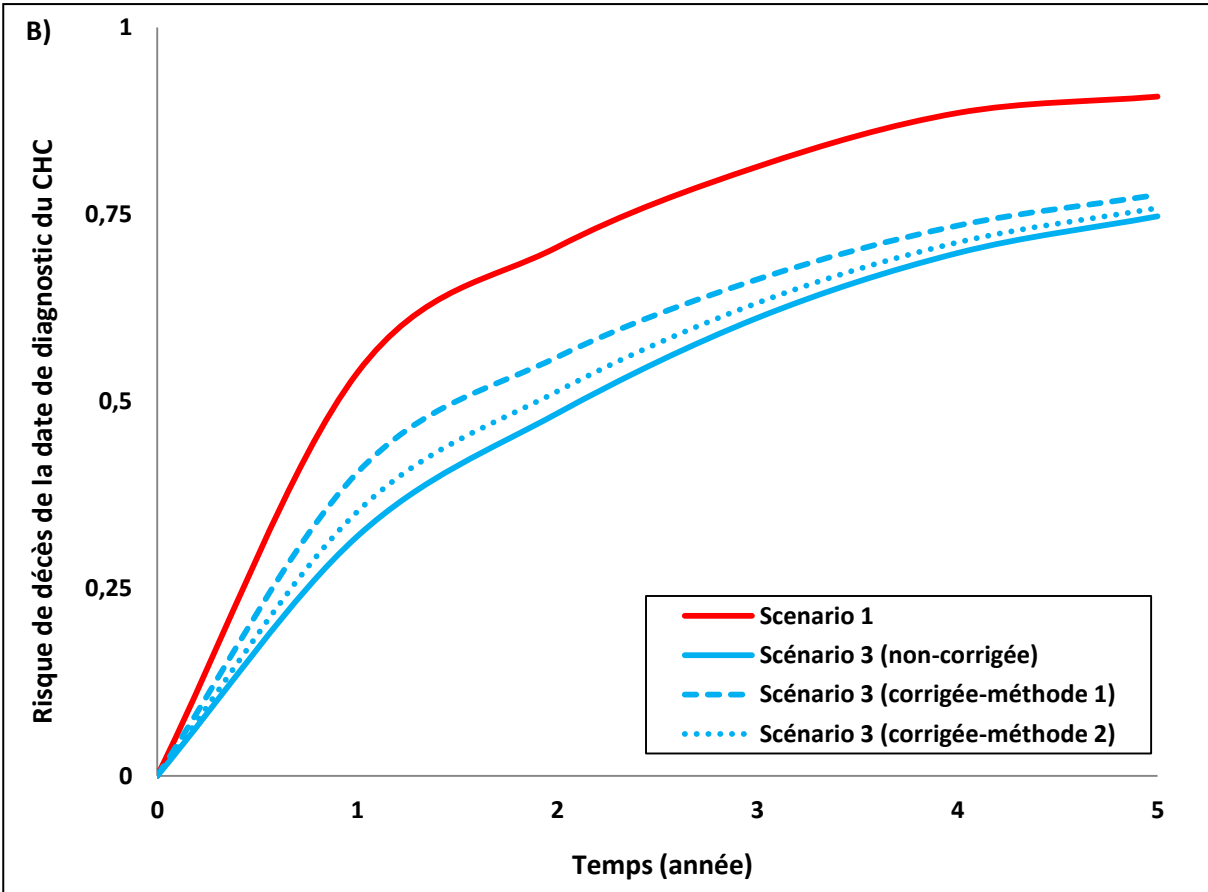
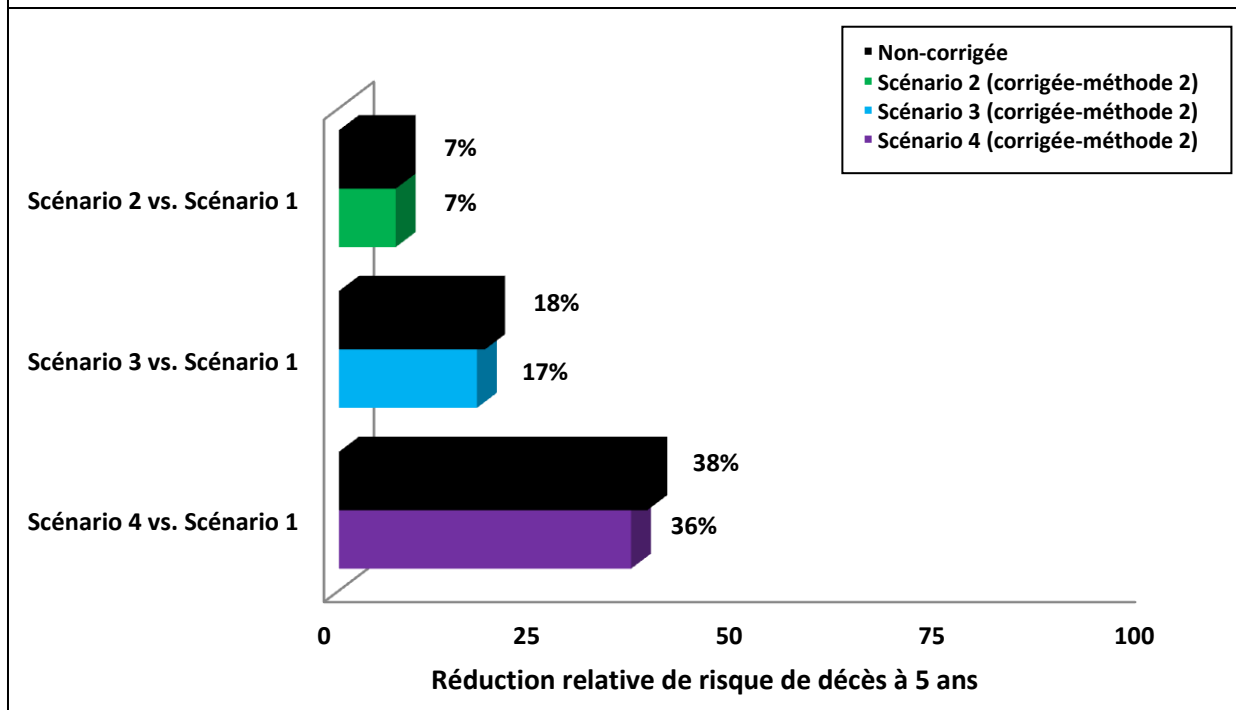
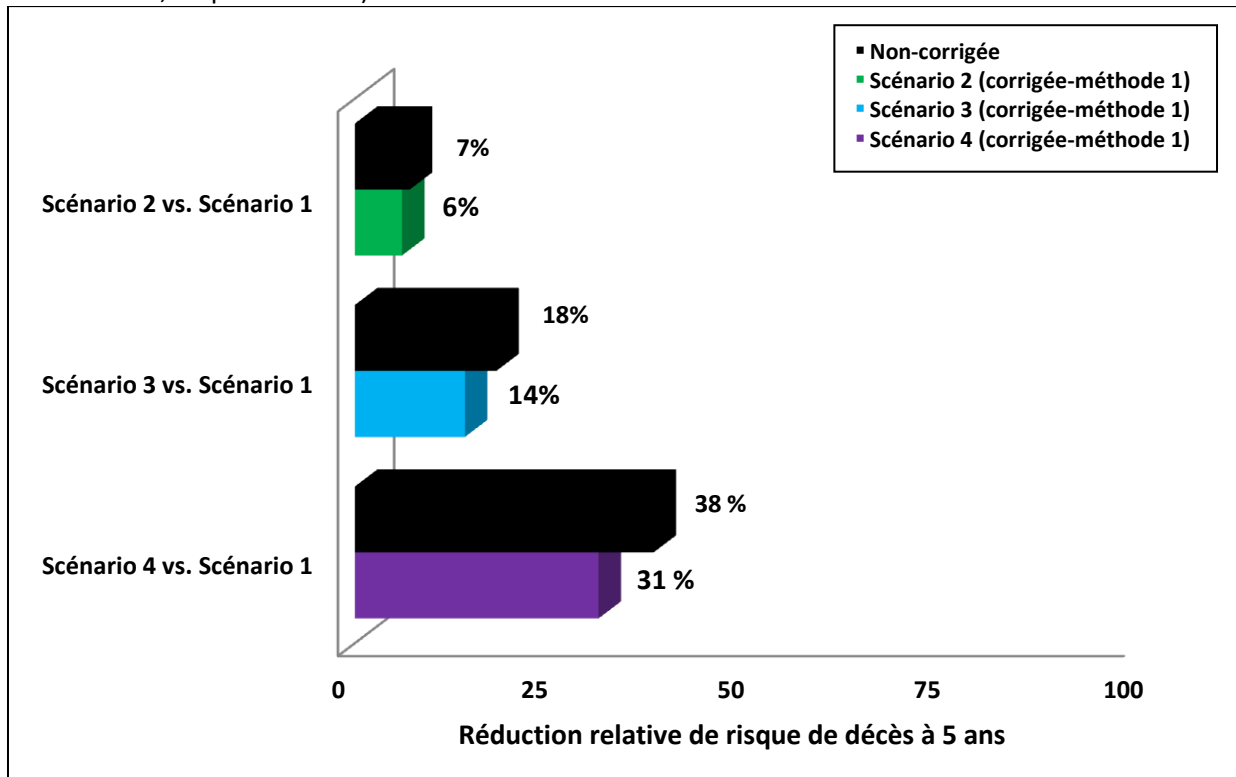


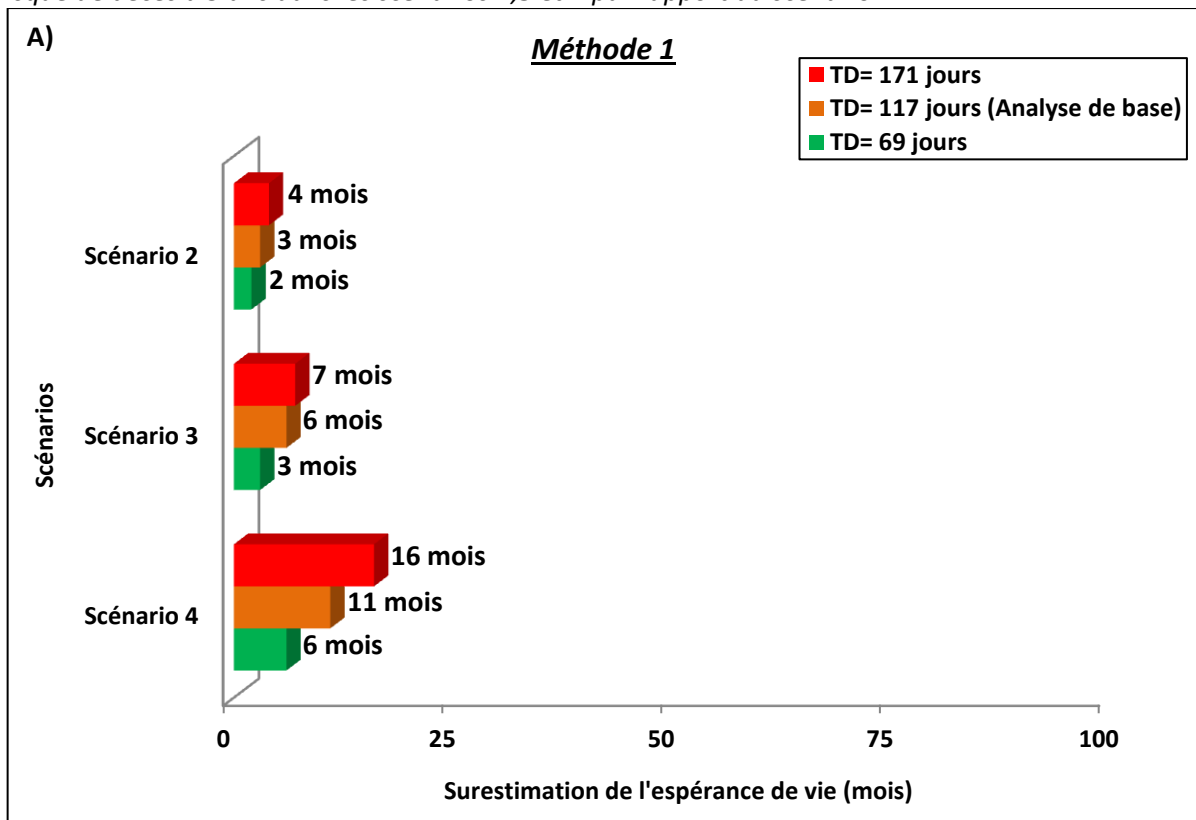
Figure 3-10- Réduction relative du risque de décès à 5 ans selon les 3 scénarios de dépistage du CHC par rapport au scénario 1 : A) scénarios 2,3 et 4 non corrigés (en noir) et corrigés pour le biais d'avance au diagnostic selon méthode 1 (en vert, bleu et violet, respectivement) ; B) scénarios 2,3 et 4 non corrigés (en noir) et corrigés pour le biais d'avance au diagnostic selon méthode 2 (en vert, bleu et violet, respectivement).

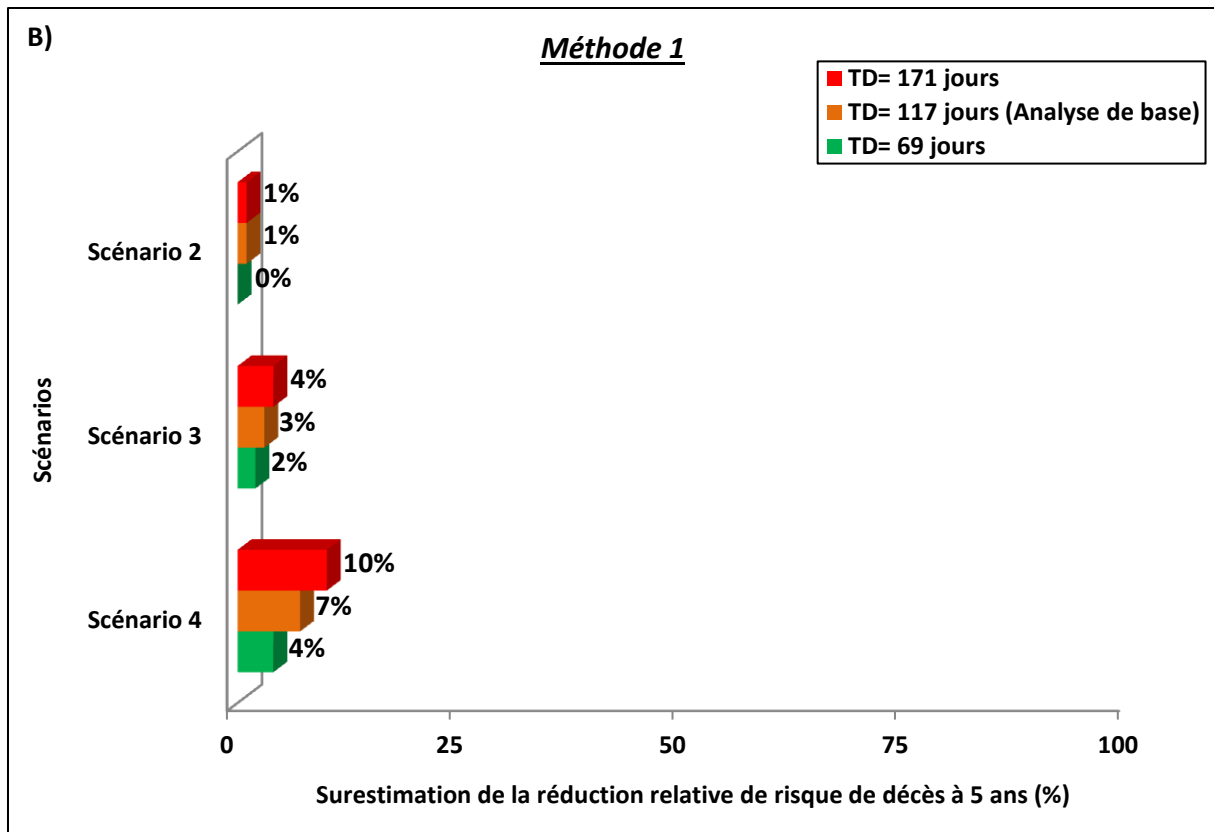


- *Analyse de sensibilité*

En variant le T_D entre 69 jours (Tezuka, 2007) et 171 jours (Barbara, 1992) (117 jours dans l'analyse de base), la surestimation de : A) l'EV due au biais d'avance au diagnostic varie de 2 à 4 mois dans le scénario 2 (3 mois dans l'analyse de base), de 3 à 6 mois dans le scénario 3 (6 mois dans l'analyse de base), et elle varie de 6 à 16 mois dans le scénario 4 (11 mois dans l'analyse de base) (Figure 3-11 A) ; B) la réduction relative de risque de décès à 5 ans due au biais d'avance au diagnostic varie de 0% à 1% dans le scénario 2 (1% dans l'analyse de base), de 2 à 4% dans le scénario 3 (3% dans l'analyse de base), et elle varie entre 4% et 10% dans le scénario 4 (7% dans l'analyse de base) (Figure 3-11 B).

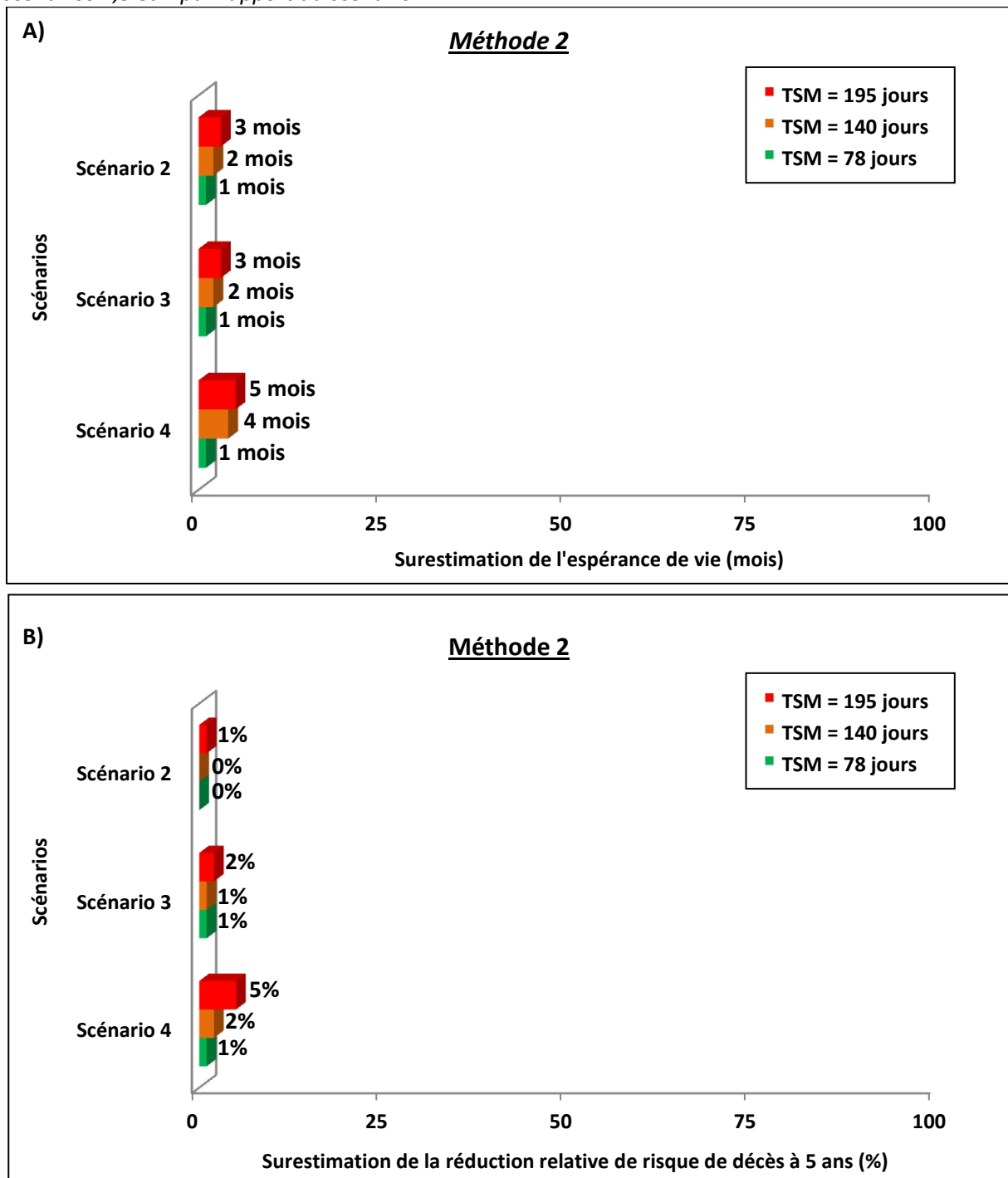
Figure 3-11- Analyse de sensibilité sur la variation de temps médian de doublement de la tumeur (T_D) entre 69 jours (Tezuka, 2007) et 171 jours (Barbara, 1992) selon la 1^{ère} méthode. La surestimation due au biais d'avance au diagnostic de : A) l'EV dans les scénarios 2,3 et 4 ; B) la réduction relative du risque de décès à 5 ans dans les scénarios 2,3 et 4 par rapport au scénario 1.





En variant le TSM entre 78 jours (Matsushashi, 1996) et 195 jours (Ebara, 1998) (117 jours dans l'analyse de base), la surestimation de : A) l'EV due au biais d'avance au diagnostic varie de 1 à 3 mois dans le scénario 2 (2 mois dans l'analyse de base), de 1 à 3 mois dans le scénario 3 (2 mois dans l'analyse de base), et elle varie de 1 à 5 mois dans le scénario 4 (3 mois dans l'analyse de base) (Figure 3-12 A) ; B) la réduction relative de risque du décès à 5 ans due au biais d'avance au diagnostic varie de 0% à 1% dans le scénario 2 (0% dans l'analyse de base), de 1 à 2% dans le scénario 3 (1% dans l'analyse de base), et elle varie entre 1% et 5% dans le scénario 4 (2% dans l'analyse de base) (Figure 3-12 B).

Figure 3-12- Analyse de sensibilité sur la variation entre TSM et 78 jours (Matsuhashi, 1996) à 195 jours (Ebara, 1998) selon la 2^{ème} méthode. La surestimation due au biais d'avance au diagnostic de : A) l'EV dans les scénarios 2,3 et 4 ; B) la réduction relative du risque de décès à 5 ans dans les scénarios 2,3 et 4 par rapport au scénario 1.



3.3.4. Discussion

Les travaux ci-dessus montrent deux méthodes simples de correction pour le biais d'avance au diagnostic dans l'analyse de la survie du CHC portant sur des cas dépistés selon plusieurs modalités de dépistage. Les deux méthodes utilisées sont limitées par les données disponibles

Méthode 1

Cette méthode est basée sur le temps de doublement de la tumeur et le volume de la tumeur chez les patients dépistés et non dépistés. Le problème dans cette méthode concerne le fait que la croissance tumorale est exponentielle, ce qui n'est pas le cas de toutes les tumeurs. Ainsi, le temps de doublement du volume de la tumeur peut ne pas être le même chez tous les patients, mais nous négligeons cette variabilité en utilisant le temps médian de doublement du volume de la tumeur pour tous les patients. Pour éviter ce problème, nous devrions étudier les temps de doublement du volume de la tumeur avec une vitesse normale (tumeur normale), lente (tumeur non-agressive) et rapide (tumeur agressive) chez les patients non traités durant le temps de suivi, ce qui est impossible pour des raisons éthiques

Méthode 2

Cette méthode est basée sur le TSM dans un stade préclinique avant de progresser vers un stade clinique. Le problème dans cette méthode concerne le fait que le temps de séjour suit une distribution exponentielle et ce qui n'est pas toujours le cas. Nous négligeons également la variabilité des temps de séjour, en utilisant un temps moyen. Pour éviter ce problème, nous devons étudier les TSM dans un état préclinique dans les 3 cas où les patients ont un temps de séjour normal, court ou rapide.

Les résultats obtenus dans ce chapitre montrent d'une part l'effet du biais d'avance au diagnostic dans le cadre de l'évaluation du dépistage et d'autre part l'importance de la méthode de correction pour ce biais qui doit être adaptée à la maladie. En effet, ne pas tenir compte du biais d'avance au diagnostic en évaluant le dépistage du CHC chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée

liée au VHC avec un statut VHC connu conduit à surestimer la durée de survie chez les patients dépistés (mesurée à partir de la date de diagnostic de la maladie). On observe une surestimation de l'EV de 1 mois à 4 mois dans le scénario de dépistage actuel (scenario 2), 1 mois à 7 mois dans le scénario de dépistage optimal (scenario 3) et 1 mois à 16 mois dans le scénario de dépistage idéal (scenario 4). Cette surestimation varie selon le temps de doublement de la tumeur, le temps de séjour dans un état préclinique et aussi selon la méthode de correction pour le biais d'avance au diagnostic. Nous avons pu observer que les surestimations de l'EV due au biais d'avance au diagnostic dans le scénario du dépistage du CHC réalisé dans la pratique courante et dans la pratique optimale sont très proches en utilisant la deuxième méthode de correction du biais d'avance au diagnostic, et différent d'environ 3 mois en utilisant la première méthode. Nous avons conclu que la deuxième méthode de correction est mieux adaptée dans les cas des maladies avec une longue durée de vie et avec un long TSM dans un état préclinique de la maladie, comme dans le cas du cancer du sein où le TSM est estimé à environ 40 mois (Tabar, 2000) avec un délai entre deux mammographies de dépistage de 2 à 3 ans (Uhry, 2011). Par contre, le CHC a une courte durée de survie et le TSM varie entre 3 et 6 mois avec un délai entre deux échographie de 6 à 12 mois, ce qui explique l'absence de la différence de surestimation de l'EV dans le scénario de dépistage dans la pratique courante (scenario 2) et optimale (scenario 3), où les patients décèdent quelques années après leur diagnostic de CHC, et où on aura plus d'effet du biais d'avance au diagnostic quelle que soit la modalité de dépistage.

3.3.5. Conclusion et perspectives

En conclusion, le biais d'avance au diagnostic doit être pris en compte quand on compare la survie d'une population dépistée avec la survie d'une population non dépistée choisie comme groupe contrôle. L'effet du dépistage du CHC est surestimé lorsqu'on ne tient pas compte de biais d'avance au diagnostic en évaluant le dépistage. La méthode de correction de la survie pour le biais d'avance

au diagnostic dans le cas d'un cancer à courte survie comme le CHC doit prendre en compte plusieurs facteurs comme le TD ou le TSM, la modalité du dépistage, la taille de la tumeur chez chaque groupe. Nous souhaitons démontrer que la 1^{ère} méthode est mieux adaptée aux cancers avec une histoire naturelle courte, comme le CHC, tandis que la deuxième est appropriée aux cancers avec une histoire naturelle longue, comme le cancer du sein.

Un travail méthodologique est en cours de réalisation afin déterminer la méthode de correction optimale du biais d'avance au diagnostic.

3.4. Evaluation de l'impact du dépistage du CHC chez les patients ayant un CHC sur cirrhose virale C compensée

3.4.1. Contexte

Le dépistage du CHC sur cirrhose virale C consiste à réaliser tous les 6 mois un test de détection par échographie chez les patients cirrhotiques à risque, essentiellement les malades atteints de cirrhose compensée et connaissant leur statut VHC. L'objectif initial du dépistage est d'identifier tôt la tumeur et de la traiter alors que sa taille est encore petite, c'est ce qui a été prouvé dans les deux essais randomisés contrôlés (Trinchet, 2011 ; Wang, 2013). Mais son objectif principal d'améliorer la survie des patients n'est pas toujours atteint (Sherman, 2012). Aucune étude randomisée contrôlée n'a été faite sur le dépistage du CHC chez les patients infectés par le VHC. En outre, deux essais randomisés contrôlés sur le dépistage du CHC chez les patients infectés par le VHB ont été réalisés en Chine (Chen, 2003 ; Zhang, 2004). La première n'a trouvé aucune différence entre les deux groupes des patients dépistés et non dépistés (Chen, 2003). La deuxième a été réalisée chez plus de 18 000 malades atteints d'hépatite chronique ou de cirrhose virale B (Zhang, 2004). Le dépistage du CHC associant échographie et dosage sérique de l'AFP tous les 6 mois a été comparé à l'absence de dépistage. La mortalité était significativement diminuée (de 37%) dans le groupe soumis au dépistage, mais de nombreux biais limitaient la portée de cette conclusion. Les méthodes utilisées n'étaient pas statistiquement correctes. L'argument des experts de la revue *Annals of Internal Medicine* est que si l'étude avait été correctement analysée, il n'y aurait pas de différence statistique entre les deux groupes dépistés et non dépistés (Sherman, 2012).

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'impact du dépistage actuel du CHC par échographie chez les patients ayant une cirrhose compensée et connaissant de leur statut VHC en termes de survie, et de souligner le rôle essentiel de l'efficacité du dépistage à un stade précoce de la maladie (BCLC-0/A), en utilisant une approche par modélisation. Ce travail a fait l'objet d'un article accepté dans *Hepatology* (Mourad A, 2013). Cet article est présenté et discuté dans les sections suivantes.

3.4.2. Article accepté (Hepatology 2013)

La mise en forme définitive de l'article par l'éditeur n'était pas terminée lors de la rédaction de ce travail. Nous présentons donc ci-dessous l'article tel qu'il a été soumis et accepté.

HCC screening in patients with compensated HCV-related cirrhosis aware of their HCV-status improves survival: a modeling approach

Abbas Mourad^{1,2} (abbas-mourad@hotmail.com), Sylvie Deuffic-Burban^{1,2} (sylvie.burban@neuf.fr),
Nathalie Ganne-Carrié³ (nathalie.ganne@jvr.aphp.fr), Thibaud Renaut-Vantroys⁴
(thibaudrv@hotmail.fr), Isabelle Rosa⁵ (isabelle.rosa@chicreteil.fr), Anne-Marie Bouvier⁶
(Anne-Marie.Bouvier@u-bourgogne.fr), Guy Launoy⁷ (guy.launoy@unicaen.fr), Stephane Cattan⁴
(stephane.cattan@chru-lille.fr), Alexandre Louvet^{1,4} (alexandre.louvet@chru-lille.fr), Sébastien
Dharancy^{1,4} (sebastien.dharancy@chru-lille.fr), Jean-Claude Trinchet³
(jean-claudetrinchet@jvr.aphp.fr), Yazdan Yazdanpanah^{2,8} (yazdan.yazdanpanah@bch.aphp.fr),
Philippe Mathurin^{1,4} (philippe.mathurin@chru-lille.fr).

¹Inserm U995, Université Lille Nord de France, Lille, France

²IAME, UMR 1137, Inserm, Paris, France ; Univ Paris Nord, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

³Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Jean Verdier, Bondy, France

⁴Service Maladies de l'Appareil digestif et de la Nutrition, Hôpital Claude Huriez, Lille, France

⁵ANGH CHANGH Study Group, Centre Hospitalier Intercommunal, Créteil, France

⁶Inserm U866, Registre des Cancers digestifs, Dijon, Burgundy, France

⁷Inserm-UCB U1086, Caen, France

⁸Service des Maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France

Key words: Lead-time bias; Life expectancy; Liver cancer; Markov model.

Corresponding authors:

Philippe Mathurin, Service des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition,

Pôle Médico Chirurgical, Hôpital Huriez, CHRU Lille, 1 place de Verdun, 59037 Lille Cedex, France

Tel: 33 (0)3 20 44 56 09 - Fax: 33 (0)3 20 44 55 64 - E-mail: philippe.mathurin@chru-lille.fr

Sylvie Deuffic-Burban, ATIP-AVENIR, Inserm U995, Parc Eurasanté, 152 rue du Docteur Yersin

59120 Loos, France

Tel: 33 (0)3 20 44 59 62, extension: 35128 - E-mail: sylvie.burban@inserm.fr

Abbreviations

BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer

HCC, hepatocellular carcinoma

HCV, hepatitis C virus

LT, liver transplantation

LE, life expectancy

RR, relative risk

RCT, randomized controlled trial

US, ultrasonographic screening

Grant support: This work was supported by a grant (INCa-1496) from the French National Cancer Institute (INCa), the Cancer Research Association (ARC) and the French National AIDS and Viral Hepatitis Research Agency (ANRS) teamed up to launch an Integrated Research Action Programme on hepatocellular carcinoma (HCC PAIR).

Abstract

Because of the ongoing debate on the benefit of ultrasound (US) screening for HCC, we assessed the impact of screening on HCV-related compensated cirrhosis aware of their HCV status. A Markov model simulated progression from HCC diagnosis to death in 700 patients with HCV-related compensated cirrhosis aware of their HCV status to estimate life expectancy (LE) and cumulative death at 5 years. Five scenarios were compared: S1, no screening; S2, screening by currently existing practices (57% access and effectiveness leading to the diagnosis of 42% at stage BCLC-0/A); S3, S2 with increased access (97%); S4, S2 with an efficacy of screening close to that achieved in a randomized controlled trial leading to the diagnosis of 87% of patients at stage BCLC-0/A; S5, S3+S4. The analysis was corrected for lead-time bias. Currently existing practices of HCC screening increased LE by 11 months and reduced HCC mortality at 5 years by 6% compared to no screening ($P=0.0013$). Compared to current screening practices we found that: a) increasing the rate of access to screening would increase the LE by 7 months and reduced HCC mortality at 5 years by 5% ($P=0.045$); b) optimal screening would increase the LE by 14 months and reduced HCC mortality at 5 years by 9% ($P=0.0002$); c) combination of an increased rate of access and optimal effectiveness of HCC screening would increase the LE by 31 months and decreased HCC mortality at 5 years by 20% ($P<0.0001$). Conclusion: The present study shows that US screening for HCC in patients with compensated HCV-related cirrhosis aware of their HCV status improves survival and emphasizes the crucial role of screening effectiveness.

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third leading cause of cancer-related death and represents 7% of all cancer-related deaths (1). HCC mainly develops in patients with cirrhosis. Patients with hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) have a yearly risk of HCC of approximately 2-5% (2-3). Prognosis is very poor due to late diagnosis, which often prevents curative treatment (4).

Recent EASL and AASLD guidelines (4-5) have recommended the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification staging system for the management of HCC (6). A therapeutic algorithm was developed based on the BCLC classification with four stages (0/A, B, C and D). Curative treatment (surgical resection, liver transplantation (LT) and radio-frequency ablation) is destined for patients with early stage HCC (BCLC-0/A). These curative treatments are the only chance of survival, with an overall three-year survival rate of approximately 80% (4, 7). Patients with intermediate stage disease (BCLC-B) can benefit from transarterial chemo-embolization, with a three-year survival rate of approximately 30% (8). Sorafenib is the only therapeutic option for patients with advanced HCC (BCLC-C) (9).

Screening of patients with cirrhosis includes tests or examinations to detect early stage cancer and increase the chance of optimal therapeutic options. Screening has been shown to effectively diagnose early stage HCC in randomized controlled trials (RCTs) (10-11), controlled and uncontrolled studies (12-15). The benefit of ultrasound (US) in the detection of early stage HCC has also been confirmed in RCTs (16-17). Screening is considered to be validated when there is strong evidence that it improves survival. Although International guidelines recommend US screening of patients with cirrhosis every 6 months by experienced personnel (4-5), experts continue to seek conclusive evidence that HCC screening improves survival (10-11, 18-20). The most effective way to evaluate the impact of HCC screening on survival would be to perform a RCT assessing the influence of screening in patients with compensated cirrhosis who are candidates for curative treatment. However, randomization is considered to be unethical by patients and clinicians, who refuse to prevent patients from receiving the benefits of screening, i.e. early stage diagnosis (21). Controlled or

uncontrolled cohort studies may be an alternative approach. However, besides their well known limitations, non-RCTs also have a lead-time bias (an apparent improvement in survival due to early diagnosis) although certain studies have taken this bias into account (19, 22-24). A recent cohort study questioning the impact of HCC screening on survival in patients with alcoholic cirrhosis has added to this controversy (25). However, that study had a major bias because it included patients with decompensated cirrhosis in whom curative therapies are usually not indicated.

The use of a model based approach is complementary to controlled and uncontrolled studies because it has different goals and uses an analytic methodology that accounts for events over time and across populations. Because of the methodological issues of HCC screening, modeling can be interesting to determine the impact of HCC screening on survival and to test different screening protocols with corresponding therapeutic options according to tumor stage. It can also take into account the lead-time bias. To develop a model, data on the progression of HCC, on the impact of therapeutic options on survival, on the availability of liver grafts for HCC patients and on the probability of entering into a screening program and being treated according to tumor stage, must all be robust (16, 26). Because these data are often available for HCV patients and because most patients with decompensated cirrhosis are not candidates for treatment, we focused on an HCV-related HCC population with compensated cirrhosis to optimize the accuracy of the model.

The goal of this study was to assess the influence of routine US screening for HCC in patients with compensated HCV-related cirrhosis aware of their HCV status upon survival using a model-based analysis by comparing current HCC screening practices to: a) no screening; and b) different scenarios that increase the rate of access to HCC screening and improve the effectiveness of screening.

Materials and methods

Analytic overview

A Markov model of the progression of HCC in compensated HCV-related cirrhosis was developed using TreeAge Pro suite 2009 (TreeAge Software Inc). Life expectancy (LE) and the risk of HCV-related HCC deaths from the date of diagnosis were calculated according to different rates of access to HCC screening and to the effectiveness of screening in detecting early stage HCC. All analyses were corrected for lead-time bias.

Model overview

This model describes the progression from the time of HCC diagnosis to death from HCV-related HCC in patients with mono-infection and compensated cirrhosis (Figure 1). The population was first stratified by age (<70 years old, ≥70 years old), a factor which affects therapeutic options, and then by HCV status (known or not), since awareness of HCV status influences HCC screening. HCV-related HCC patients were then staged according to the BCLC classification (0/A, B, C, D) and pre-established prognostic variables (6). Patients were treated according to BCLC stage: BCLC-0/A patients received surgical resection, LT, radio-frequency ablation and/or transarterial chemo-embolization; BCLC-B received LT, transarterial chemo-embolization and/or sorafenib; BCLC-C patients received sorafenib; and BCLC-D patients received supportive care. Liver transplantation was limited by the number of available grafts allotted to patients with HCV-related HCC in compensated cirrhosis. Some patients received supportive care because of contraindications that were or were not related to liver disease. Finally, the risk of HCV-related mortality depended on treatment and tumor stage.

Input data

Rate of HCC screening

Our working hypothesis was that HCC screening is related to the awareness of HCV status. Patients had to be aware of their HCV status and have been diagnosed with compensated cirrhosis to be screened for HCC. We first estimated the existing rate of screening for HCC in HCV-related cirrhosis based on data from literature (27). In that cohort (27), 28.5% of all patients with HCV-related cirrhosis (aware or not of HCV status) had access to HCC screening. Considering that 49.7% of the HCV patients were aware of their HCV-status (28), we assumed that 57% of these patients had access to HCC screening (i.e. $(49.7\% \times \text{access-rate})_{\text{HCV-known}} + (50.3\% \times 0\%)_{\text{HCV-unknown}} = 28.5\%$ => $\text{access-rate}_{\text{HCV-known}} = 57\%$). The rates of currently existing practices of HCC screening correspond to the percentage of patients with cirrhosis who have access to HCC screening.

Effectiveness and efficacy of US screening according to BCLC stages (Table 1)

Patients with compensated HCV-related HCC were classified by BCLC stage and depending on whether they were entered into an HCC screening program. Distribution of patients by BCLC stage without HCC screening and according to currently existing practices of HCC screening was based on data from the CHANGH cohort in HCV patients (26), CHANGH is a prospective French cohort study performed from May 2008 to October 2009 in 98 French community hospitals and 5 Tertiary Care Hepatology Units (26). The CHANGH cohort described the epidemiological characteristics, management and survival of HCC in real-life practice in France. All inpatients and outpatients with newly diagnosed HCC were prospectively and consecutively included. The cohort included 1027 patients. One hundred and seventy eight cases of HCC were related to HCV infection (17%) and compensated cirrhosis (110 Child A, 42 Child B and 26 Child C) was present in 62%. Forty-two percent of patients who were in an HCC screening program were BCLC-0/A, 25% BCLC-B, 32% BCLC-C and 1% BCLC-D at diagnosis. In contrast, 19% of patients who had not been screened for HCC were BCLC-0/A, 13% BCLC-B, 59% BCLC-C and 9% BCLC-D at diagnosis.

We defined the effectiveness of screening (performance under real-world conditions) as its capacity to detect early HCC (BCLC-0/A). Thus, according to the CHANGH cohort the effectiveness of current US screening practices was the diagnosis of 42% of HCC in compensated HCV-related

cirrhosis at stage BCLC-0/A (26). The efficacy of US screening (performance under best case scenario, e.g. RCT) in the randomized CHC-2000 trial was the diagnosis of 87% of HCC in compensated HCV-related cirrhosis at BCLC-0/A (16).

Therapeutic options and survival

The possible therapeutic options according to BCLC stage and patient age were obtained from the CHANGH cohort (Table 1). Sixty three percent of patients <70 years old who were candidates for LT were within to the Milan criteria (BCLC-0/A), while 37% of patients were outside the criteria (BCLC-B). These data were similar to those from the French National Agency for Organ Sharing and Transplantation (Agence de la Biomédecine) (62% and 38%, respectively) (29). Our model included the hypothesis that some patients in the BCLC-0/A group received chemo-embolization or supportive care due to deterioration of liver function, tumor progression or other complications. Moreover, some candidates for LT were removed from the list because of tumor progression and death related to liver deterioration or other factors, and consequently received palliative treatment. LT is not considered to be a therapeutic options in patients over 70 (30) and the probability of these patients receiving therapeutic management is reduced due to a higher prevalence of co-morbidity than in younger patients (26). Overall, 36% of patients under 70 were not considered for therapeutic management, compared to 45% of patients over 70.

Survival rates after treatment for HCC in compensated HCV-related cirrhosis were estimated taking into account tumour progression and the complications of cirrhosis and based on publications in the literature (supplementary Table 2).

Procedure

Validity of the model

To determine the validity of our model, we simulated the progression from diagnosis until death of all compensated HCV-related HCC patients in France (both those aware and not aware of

their HCV status) who were still alive in 2001, along with new cases from 2001 to 2010 (31) (Supplementary Table 1 and supplementary material for more details).

Application

To assess the impact of HCC screening, we simulated a population of 700 HCV-related HCC patients in France corresponding to newly diagnosed patients with HCC and compensated cirrhosis in 2013 who were aware of their HCV status (41% <70 years old, 59% ≥ 70 years old) (31). We estimated LE and cumulative death at 5 years from the date of diagnosis of HCC according to five scenarios: scenario 1, no access to HCC screening; scenario 2, currently existing practices of HCC screening (26) i.e. access to screening in 57% and effectiveness of screening with 42% of patients diagnosed at BCLC-0/A; scenario 3, scenario 2 with an increase in access to screening to 97%; scenario 4, scenario 2 with an efficacy of screening corresponding to optimal HCC screening as observed in the CHC-2000 randomized trial (87% of patients diagnosed at BCLC-0/A) (16); scenario 5, scenario 3 + scenario 4.

Finally, we estimated the gain in LE and relative risk (RR) of death 5 years after the diagnosis of HCC for scenario 2 compared to scenario 1, and for scenarios 3, 4 and 5 compared to scenario 2.

Lead-time bias

Lead-time bias corresponds to improved survival due to early detection of the disease, but with no effect on disease outcome (32) (Figure 2). Survival in scenarios 2 to 5 was corrected for lead-time (see detailed methodological information in the Supplementary materials).

Statistical analysis

The Chi-square test was used to compare risk of death at 5 years in the different scenarios. A 2-tailed p-value <0.05 was considered to be statistically significant. Statistical analysis was performed with NCSS 2007 software.

Sensitivity analysis

Sensitivity analysis was performed in two steps to evaluate the impact of data uncertainty and to determine the robustness of our overall conclusions. The first step evaluated the impact of HCC screening (scenario 2 vs. scenario 1) on LE and the risk of death at 5 years by varying the model variables (see more details in Supplementary materials): effectiveness of HCC screening, rate of access to HCC screening, rate of access to treatment, survival rates after the most efficient treatment options (i.e. resection, transplantation, radiofrequency ablation and chemo-embolization) and tumor volume doubling time. Moreover, we simultaneously varied the two variables, effectiveness of screening and rate of access to screening to determine when HCC screening still improved 5-year mortality compared to scenario 1. The second step evaluated the impact of alternative scenarios (scenarios 3, 4 and 5 vs. scenario 2) on LE and risk of death at 5 years varying the most important variables (see more details in Supplementary materials).

Results

Validity of the model

We validated the predictive performance of the model for yearly HCV-related HCC deaths and yearly LT for compensated HCV-related HCC. First, the relative mean difference between estimated and observed HCV-related HCC deaths from 2002 to 2010 was 1% (range, 0-5%) (Supplementary Figure1). Second, the relative mean difference between estimated and observed numbers of LT for compensated HCV-related HCC was 6% (range, 2-10%) (Supplementary Figure2).

Life expectancy

Current HCC screening practices (scenario 2) were associated with a 11-month increase in LE compared to the absence of screening (scenario 1), (Figure 3A). Compared to currently existing practices of HCC screening practices (scenario 2): a) increasing the rate of access to HCC screening from 57% to 97% (scenario 3) increased the LE by 7 months; b) increasing the effectiveness of HCC screening from 42% to 87% (scenario 4) increased the LE by 14 months; c) improving the rate of access to HCC screening as well as its effectiveness (scenario 5) increased the LE by 31 months (Figure 3B).

HCV-related HCC mortality at 5 years

The five-year risk of HCV-related HCC death was 90.8%, 85.3%, 81.4%, 77.5% and 68.4% in scenarios 1, 2, 3, 4 and 5, respectively (Figure 4). Thus there was a 6% reduction in HCV-related HCC mortality with current HCC screening practices (scenario 2), compared to without HCC screening (scenario 1): RR = 0.95 (CI95%: 0.91-0.98; P=0.0013, Figure 4A). Once again, increasing the rate of access to HCC screening from 57% to 97% (scenario 3 vs. scenario 2) reduced mortality by 5%: RR = 0.95 (CI95%: 0.91-1.00; P= 0.045, Figure 4B). In contrast the efficacy of HCC screening, such as in clinical trial CHC-2000, significantly improved HCV-related HCC mortality (scenario 4 vs. scenario 2): RR = 0.91 (CI95%: 0.86-0.96; P=0.0002, Figure 4B). Finally, the influence of increasing access to

screening and the effectiveness of HCC screening (scenario 5 vs. scenario 2) was even greater: RR = 0.80 (CI95%: 0.75-0.85; P< 0.0001, Figure 4B).

Sensitivity analysis

Figure 5 shows the most influential variables in the model. LE and risk of death at 5 years were most sensitive to the effectiveness of HCC screening and the rate of access to HCC screening. When comparing scenario 2 to scenario 1, a) LE increased by 7 to 25 months when varying the effectiveness of screening and by 4 to 14 months when varying the rate of access to screening (11 months in baseline analysis); b) HCV-related HCC mortality was reduced by 4% to 15% when varying the effectiveness of screening (6% in baseline analysis) and by 2% to 10% when varying the rate of access to screening (6% in baseline analysis). Moreover, a 20% rate of access to screening did not significantly impact LE (+4 months) and HCV-related HCC mortality at 5-year (-2%) (P=0.18) (Figure 6). Therefore, for screening to be beneficial, the minimum rate of access to screening should be 34% with a 42%-effectiveness and the minimum effectiveness of screening should be 31% with a 57%-rate of access to screening. This interaction between the effectiveness and the rate of access to screening is illustrated in Figure 7. It shows the minimum rate of access and effectiveness of HCC screening necessary for these variables. The results of additional sensitivity analyses are shown in Supplementary material (Supplementary Figures 3 to 5).

Discussion

American and European guidelines on screening for HCC are a subject of debate (33-34) since some investigators consider that data from RCTs on the impact on survival are not reliable. However it is ethically impossible to perform RCTs to assess the impact of screening on survival with a design that includes an arm without screening (21). The present study uses a model that provides more facts and less speculation on the survival benefit of HCC screening at diagnosis. All of the different scenarios showed that HCC screening led to a substantial increase in LE and decreased the risk of

HCV-related HCC death in patients aware of their HCV status. Scenarios that include improving the effectiveness of HCC screening were the most efficient, with the greatest increase in LE of approximately 31 months for the scenario combining the efficacy of HCC screening with an increase in access to screening. Analysis of the different variations of rates of access to screening and effectiveness of screening show the impact of their interaction on mortality from HCC at 5 years.

In France, as in other countries, screening for HCC is not standard in real clinical practice. It should be noted that screening rates vary drastically according to the type of center and hospital with higher rates of screening for HCC in tertiary-care centers (35) or primary care practices (36) than those observed in the national registration database (27, 37).

Ideally the design of studies testing the benefits of screening on survival should: 1) only include patients with compensated cirrhosis; indeed, patients with decompensated cirrhosis are often not candidates for treatment; 2) provide appropriate therapeutic options to patients, especially curative treatment for early stage disease; 3) integrate the limited availability of liver grafts; 4) take into account lead-time bias. Most studies have not fulfilled all of these prerequisites. Our study only evaluated patients with compensated cirrhosis. The proportion of HCV-related HCC patients with compensated cirrhosis in whom curative treatment was indicated increased from 14.4% in those without HCC screening to 25.0% with current HCC screening, to 40.0% with an efficacy of screening corresponding to optimal HCC screening and 58.5% when the rate of access to screening was increased and the effectiveness of screening was improved. We also attributed a limited number of LT based on real-data (38). Finally, we took into account lead-time bias and also performed sensitivity analysis according to tumor growth, thus guaranteeing the reliability of results. However, these results cannot be extrapolated to other etiologies of cirrhosis, since part of the modeling data are lacking for non-HCV-related HCC.

At first glance, increasing the rate of access to screening appears to be an easy way to improve the outcome of patients with HCC. Our baseline assumption of a rate of access to screening of 57% may at first glance appear to be different from the rate of around 20% that has been reported

in the general population (27, 39). However, our study was limited to HCV patients with cirrhosis who were aware of their HCV status while in the global HCV population (aware or not of their virological status), the rate of access to screening access is markedly lower because patients who are not aware of their HCV status, are, by definition, not in an HCC screening program because their liver disease is undiagnosed. Our results show that a 20% rate of access to screening was not effective. Because this rate may reflect the rate of access in the general population with cirrhosis (27, 39), these results strongly suggest that public health policies should not only increase the rate of access to screening in patients aware of their liver disease but also the percentage of patients aware of their HCV status.

The influence of HCC screening on survival has been evaluated in two RCTs (10-11). The first study was inconclusive because a large proportion of diagnosed patients did not receive appropriate treatment (10). Although the second trial showed that HCC screening was beneficial, experts have shown (34, 40) that there were methodological flaws and limitations in the study design (11). Other cost-effectiveness studies in patients with hepatitis C and cirrhosis concluded that US screening provided a benefit in survival (41-43). The main objective of that study was to identify the most cost-effective HCC screening method. Conversely, the goal of our study was to evaluate the impact of US screening on survival in real-life and to test the influence of different strategies to improve current screening practices. As suggested in a prior study (44) our study showed that the effectiveness of HCC screening was the most important variable. Indeed, compared to currently existing practices of HCC screening practices, efficacy of HCC screening increased the number of patients diagnosed with early stage disease (87% vs. 42%) and reduced 5-year mortality by 9%. The efficacy of HCC screening described in RCTs (16-17) may be due to highly experienced operators and centers, standard quality US material, selection of patients and strict follow-up. Therefore, we strongly recommend that clinicians and policymakers target the effectiveness of US screening to improve survival in HCC patients.

As expected in a modeling approach, the present work had several limitations because of data from multiple sources and assumptions. The impact of these weaknesses seems to be limited

since we focused on available and robust data from HCV patients. In addition, our study took into account lead-time bias. Moreover, we performed sensitivity analysis to assess the potential impact of uncertainties. The results of these sensitivity analyses did not modify the main conclusions of our study and confirmed the robustness of baseline assumptions.

In summary, the present study shows that US screening for HCC in compensated HCV-related cirrhosis improves survival, and emphasizes the importance of screening effectiveness. Policy makers and experts should recommend better training for US operators, standard quality US materials, better education of patients in terms of compliance, better quality follow-up and an improved multidisciplinary network to increase awareness of the benefits to survival of HCC screening in patients and for general practitioners.

References

1. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
2. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E, European Concerted Action on Viral H. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886-2895.
3. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, Bonnand AM, Rosmorduc O, Poupon RE, Poupon R. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:1435-1440.
4. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
5. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
6. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338.
7. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-1255.
8. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
9. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
10. Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, Zhu YR. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10:204-209.
11. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422.

12. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-1310.
13. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, Di Nolfo MA, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010;53:291-297.
14. Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2009;3:544-550.
15. Singal AG, Conjeevaram HS, Volk ML, Fu S, Fontana RJ, Askari F, Su GL, et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:793-799.
16. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, Roulot D, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-1997.
17. Wang JH, Chang KC, Kee KM, Chen PF, Yen YH, Tseng PL, Kuo YH, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance at 4- vs. 12-month intervals for patients with chronic viral hepatitis: a randomized study in community. *Am J Gastroenterol* 2013;108:416-424.
18. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-259.
19. El-Serag HB, Kramer JR, Chen GJ, Duan Z, Richardson PA, Davila JA. Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut* 2011;60:992-997.
20. Yu EW, Chie WC, Chen TH. Does screening or surveillance for primary hepatocellular carcinoma with ultrasonography improve the prognosis of patients? *Cancer J* 2004;10:317-325.

21. Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, Lee AU, McCaughan GW, George J. Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology* 2011;54:1998-2004.
22. Tong MJ, Sun HE, Hsien C, Lu DS. Surveillance for hepatocellular carcinoma improves survival in Asian-American patients with hepatitis B: results from a community-based clinic. *Dig Dis Sci* 2010;55:826-835.
23. Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegna L, Zoli M, Grazi GL, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734-744.
24. Wong GL, Wong VW, Tan GM, Ip KI, Lai WK, Li YW, Mak MS, et al. Surveillance programme for hepatocellular carcinoma improves the survival of patients with chronic viral hepatitis. *Liver Int* 2008;28:79-87.
25. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:841-847, W295.
26. Rosa I DJ, Lesgourgues B, Renard P, Dobrin AS, Becker C, et al. A French Multicentric Longitudinal Descriptive Study of Hepatocellular Carcinoma Management, The CHANGH Cohort: Preliminary Results [Abstract]. *Journal of Hepatology* 2010;52:S231-S232.
27. Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, Du XL, McGlynn KA, El-Serag HB. Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States. *Hepatology* 2010;52:132-141.
28. Denniston MM, Klevens RM, McQuillan GM, Jiles RB. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2008. *Hepatology* 2012;55:1652-1661.
29. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. [May 28, 2013]. <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>

30. Indications de la transplantation hépatique. [May 28, 2013]. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Trnasplantation_hepatique_2005_long.pdf
31. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, Boitard J, et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol* 2008;49:175-183.
32. Adams PC, Arthur MJ, Boyer TD, DeLeve LD, Di Bisceglie AM, Hall M, Levin TR, et al. Screening in liver disease: report of an AASLD clinical workshop. *Hepatology* 2004;39:1204-1212.
33. Lederle FA, Pocha C. Screening for liver cancer: the rush to judgment. *Ann Intern Med* 2012;156:387-389.
34. Sherman M, Bruix J, Porayko M, Tran T, Committee APG. Screening for hepatocellular carcinoma: the rationale for the American Association for the Study of Liver Diseases recommendations. *Hepatology* 2012;56:793-796.
35. Singal AG, Volk ML, Rakoski MO, Fu S, Su GL, McCurdy H, Marrero JA. Patient involvement in healthcare is associated with higher rates of surveillance for hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:727-732.
36. Patwardhan V PS, Corey K, et al. Hepatocellular Carcinoma Screening Rates in Cirrhotic Patients Differ by Specialty Practice. *Hepatology* 2010;52:(4(S1)):1249A.
37. Davila JA, Henderson L, Kramer JR, Kanwal F, Richardson PA, Duan Z, El-Serag HB. Utilization of surveillance for hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-infected veterans in the United States. *Ann Intern Med* 2011;154:85-93.
38. Agence de la biomédecine [May 28, 2013]. <http://www.agence-biomedecine.fr/Toutes-les-activites-chiffrees>
39. Singal AG, Yopp A, C SS, Packer M, Lee WM, Tiro JA. Utilization of hepatocellular carcinoma surveillance among American patients: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2012;27:861-867.
40. Colombo M. Screening and diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2009;29 Suppl 1:143-147.

41. Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1418-1424.
42. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:679-690.
43. Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U. Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:75-84.
44. Singal AG, Nehra M, Adams-Huet B, Yopp AC, Tiro JA, Marrero JA, Lok AS, et al. Detection of hepatocellular carcinoma at advanced stages among patients in the HALT-C trial: where did surveillance fail? *Am J Gastroenterol* 2013;108:425-432.
45. Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V, Romero-Marrero C, Batheja MJ, Punch JD, Magee JC, et al. An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data. *Liver Transpl* 2009;15:859-868.
46. Commission De La Transparence [May 28, 2013]. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5225_nexavar_.pdf

Table 1. Distribution by BCLC stage of patients who did not undergo HCC screening (26), who underwent currently existing practices of HCC screening (26), and who underwent optimal effectiveness of HCC screening (16), and distribution of therapeutic options for HCC patients according to BCLC stage.

	Baseline (range)		Sources
Distribution of HCV-related HCC in BCLC stages			
Patients who did not undergo HCC screening			(26)
BCLC-0/A	19%		
BCLC-B	13%		
BCLC-C	59%		
BCLC-D	9%		
Patients who underwent current HCC screening			(26)
BCLC-0/A	42%		
BCLC-B	25%		
BCLC-C	32%		
BCLC-D	1%		
Patients who underwent optimal HCC screening			(16)
BCLC-0/A	87%		
BCLC-B	6%		
BCLC-C	7%		
BCLC-D	0%		
Therapeutic options for HCC patients			
	< 70 years	≥ 70 years	(26)
BCLC-0/A			
Resection	12.0%	12.0%	
Candidates for liver transplantation	39.0%	0.0%	
Radiofrequency ablation	44.0%	44.0%	
Chemo-embolization	3.0%	27.0%	
Sorafenib*	0.0%	0.0%	
Supportive care	2.0%	17.0%	
BCLC-B			
Candidates for liver transplantation	38.0%	0.0%	
Chemo-embolization	22.0%	40.0%	
Sorafenib*	20.0%	30.0%	
Supportive care	20.0%	30.0%	
BCLC-C			
Sorafenib*	34.0%	34.0%	
Supportive care	66.0%	66.0%	
BCLC-D			
Supportive care	100%	100%	
Drop out from list of transplantation			(45)
Milan ⁺	6%		
Milan-	20%		
Treatments after drop out from list of transplantation			
Chemo-embolization	25% (20%-30%)		
Sorafenib	50% (40%-60%)		
Supportive care	25% (20%-30%)		

* Date of initial sorafenib marketing authorization was July 19, 2006 (46).

Figure legends

Figure 1. Model of HCV-related HCC progression. Patients staged by the BCLC classification at diagnosis and according to whether or not they were in a screening program for HCC. Patients were given therapeutic options according to BCLC stage. For each cycle, patients (treated or not) either remained alive and received the next cycle or died from HCV-related HCC.

Figure 2. Illustration of lead-time bias based on three screening situations: case A, no screening; case B, screening with no impact on survival; and case C, screening with an impact on survival impact.

We assumed that all HCC developed at the same time, but cases B and C were diagnosed earlier than case A. Without screening, case A was diagnosed when clinical signs or symptoms had developed. Case B was diagnosed by screening before symptoms developed, but both patients (A and B) died at the same time. The longer survival time for patient B simply reflected a longer time from cancer detection to its clinical diagnosis. Patient C was diagnosed by screening at the same time as patient B but died later than patients A and B. Although there existed a true benefit in terms of survival, perceived survival was still higher than true survival.

Figure 3. Life expectancy according to five HCC screening scenarios. Months of life saved appear in light gray areas, after comparison of A) scenario 2 with scenario 1 and B) scenarios 3, 4 and 5 with scenario 2.

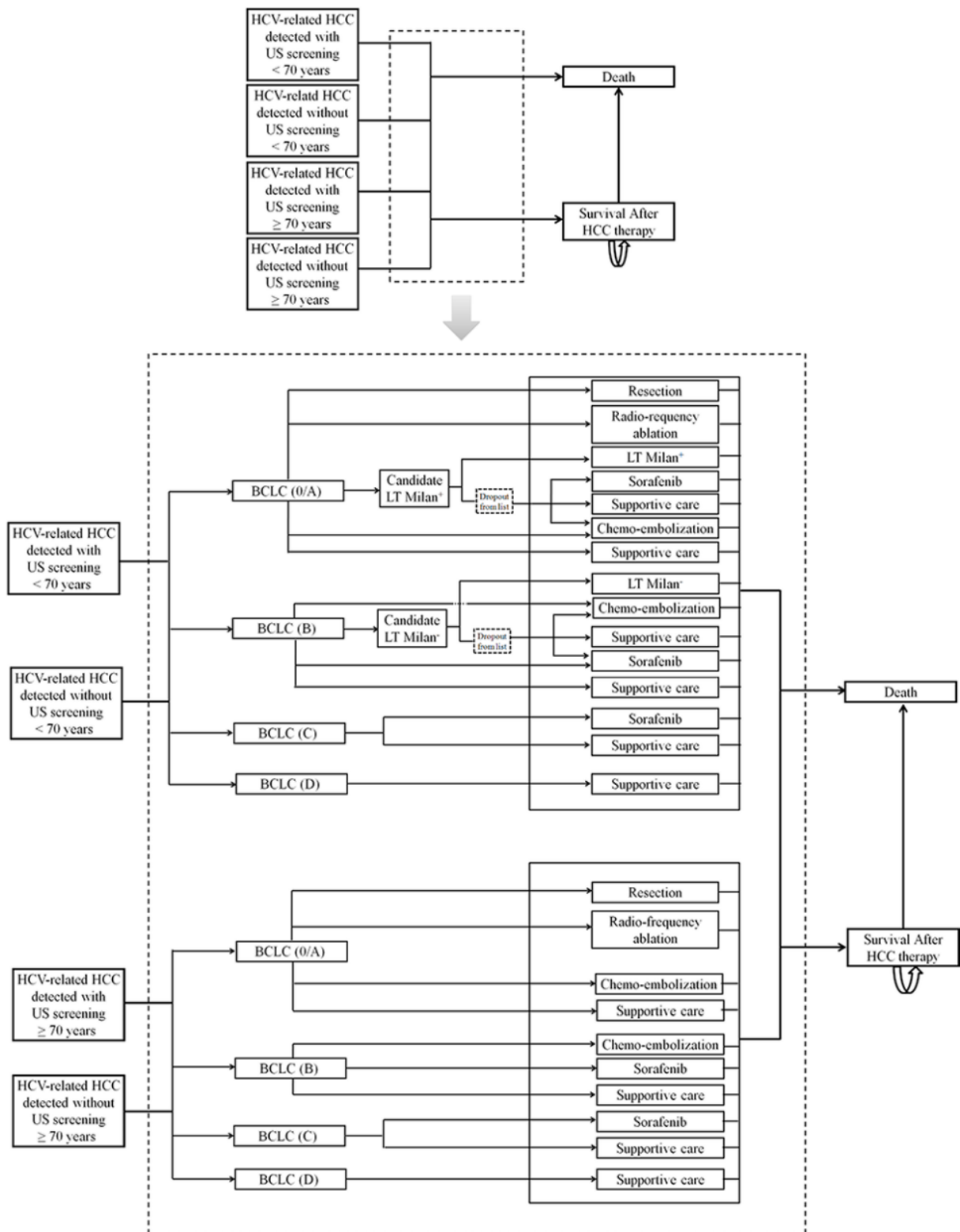
Figure 4. Cumulative mortality of HCV-related HCC at 5 years corrected for lead-time according to: A) scenario 2 vs. scenario 1; B) scenarios 3, 4 and 5 vs. scenario 2

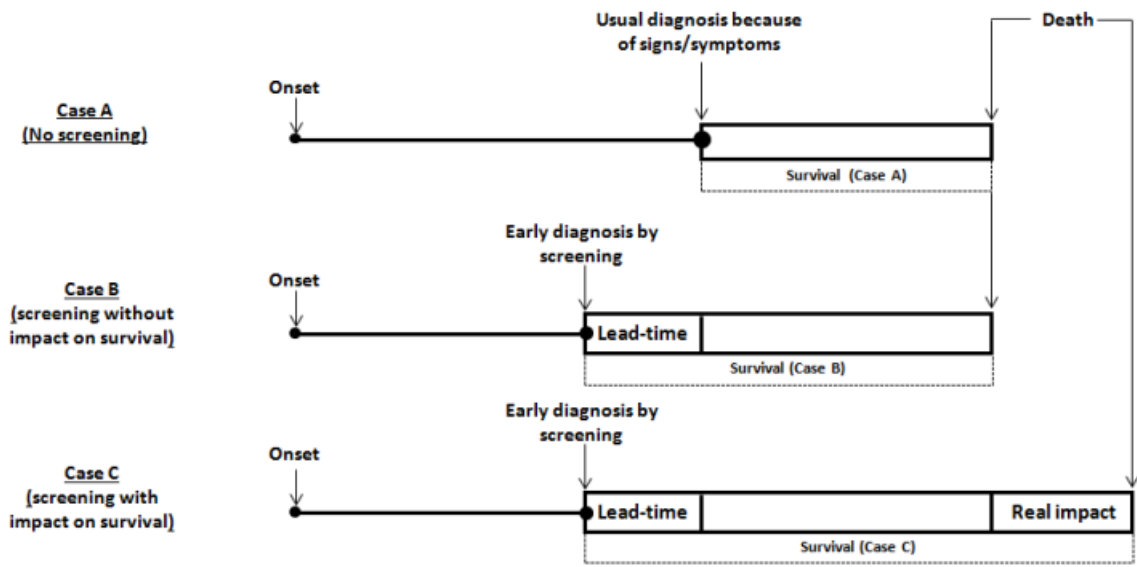
Figure 5. Sensitivity analysis. This tornado diagram shows the effect of different degrees of effectiveness of HCC screening, rates of access to screening, rates of access to treatment, survival rates after resection, survival rates after transplantation, survival rates after radiofrequency ablation

and survival rates after chemo-embolization, as well as tumor volume doubling time, on: A) variation of life expectancy (scenario 2 vs. 1), B) relative risk of death at 5 years (scenario 2 vs. 1). The values in curly brackets are the plausible range tested in sensitivity analysis, the solid line indicates results (variation of life expectancy and relative risk of death at 5 years) with the baseline parameters, the bars show the variability on results caused by changes in the indicated variable, all other variables held constant.

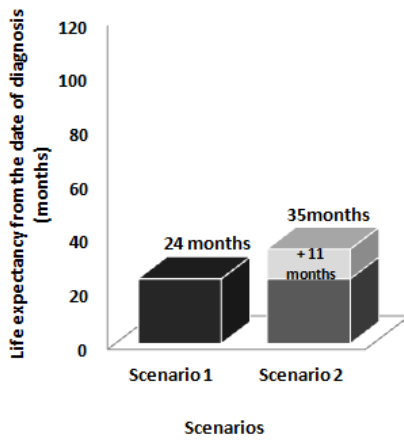
Figure 6. Sensitivity analysis corresponding to a decrease in access rate to HCC screening from 57% to 20% (39). Life expectancy corrected for lead-time according to five HCC screening scenarios: A) light gray area is the number of life months saved by scenario 2 compared to scenario 1; B) light gray areas are numbers of life months saved by scenario 3, 4 and 5 compared to scenario 2. Cumulative mortality of HCV-related HCC at 5 years corrected for lead-time according to: C) scenario 2 vs. scenario 1; D) scenarios 3, 4 and 5 vs. scenario 2

Figure 7. Zones corresponding to the benefit of HCC screening on survival (dark gray) or not (light gray) by simultaneously varying screening effectiveness and access to screening. The curve corresponds to the limit of significance between the scenarios with and without screening. For examples, at dot X with a 42%-effectiveness of screening, the minimum access rate to screening would be 34% for screening to be beneficial; at dot Y with a 57%-access to screening, the minimum effectiveness of screening would be 31% to have benefit from screening.

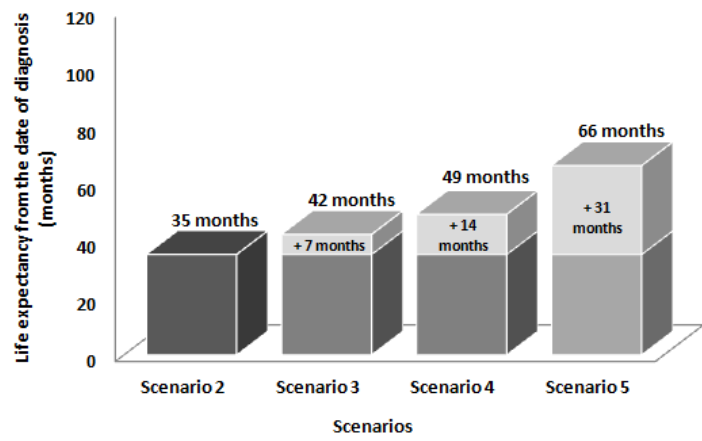




A)

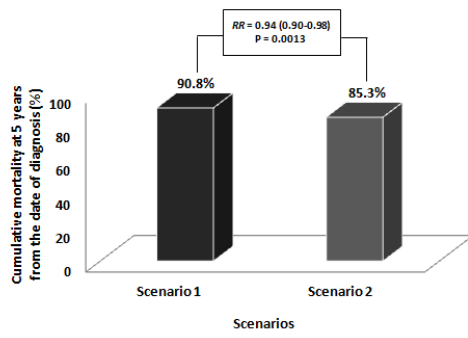


B)

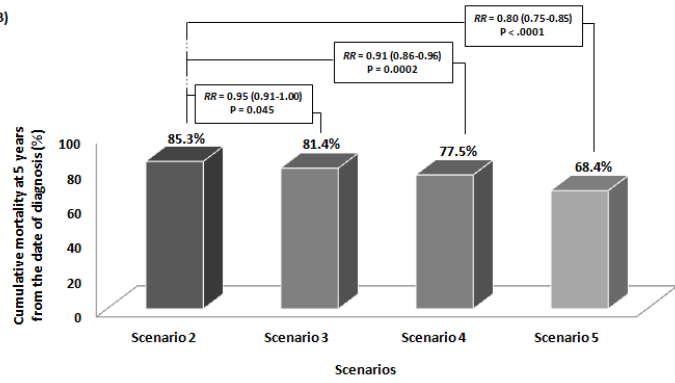


- Scenario 1= no access to HCC screening
- Scenario 2= currently existing practice of HCC screening, i.e. access to screening equal to 57% and effectiveness of screening corresponding to 42% of patients diagnosed at BCLC-0/A
- Scenario 3= scenario 2 with an increase in access to screening to 97%
- Scenario 4= scenario 2 with an efficacy of screening corresponding to optimal HCC screening as observed in the CHC-2000 randomized trial (87% of patients diagnosed in BCLC-0/A)
- Scenario 5= scenario 3 + scenario 4

A)

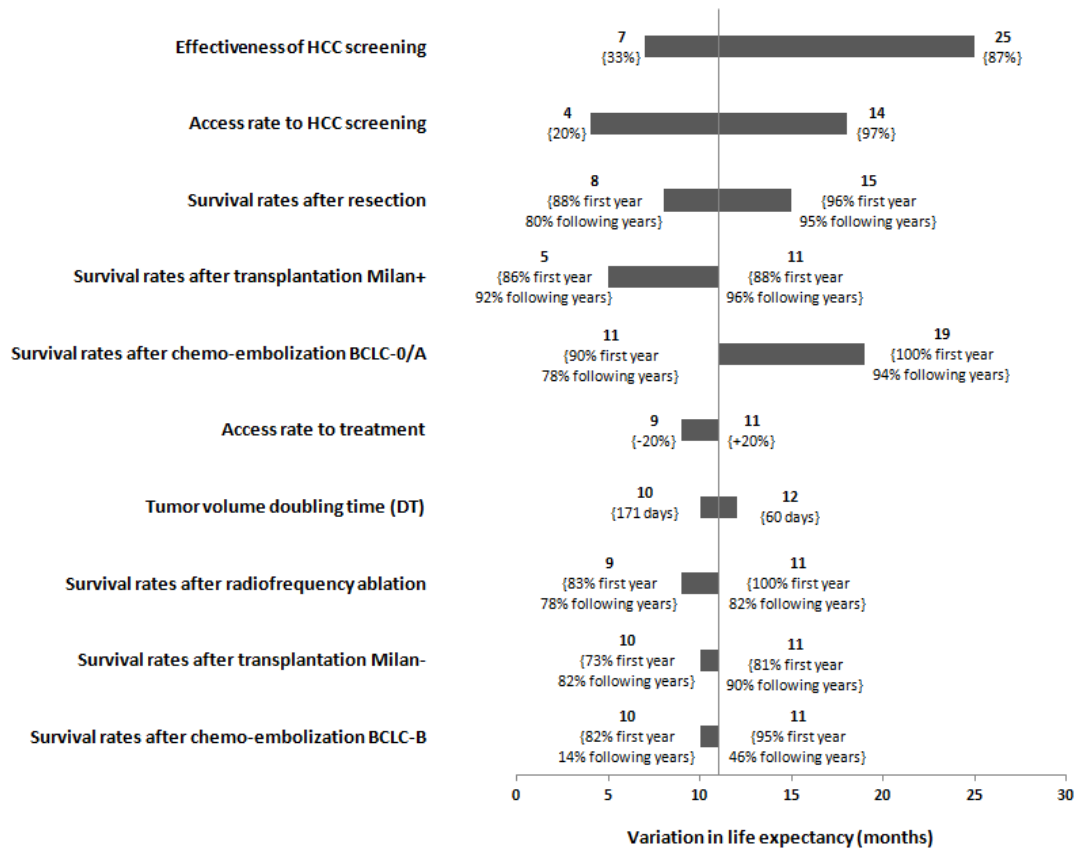


B)

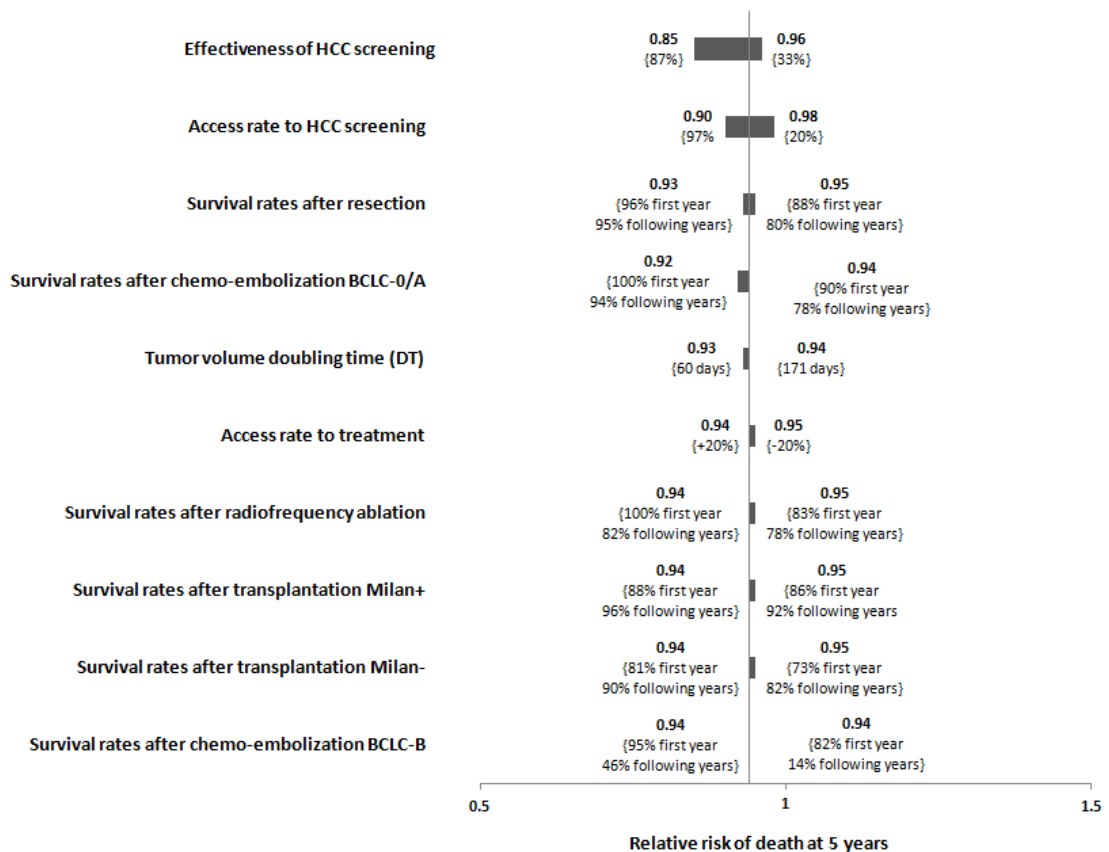


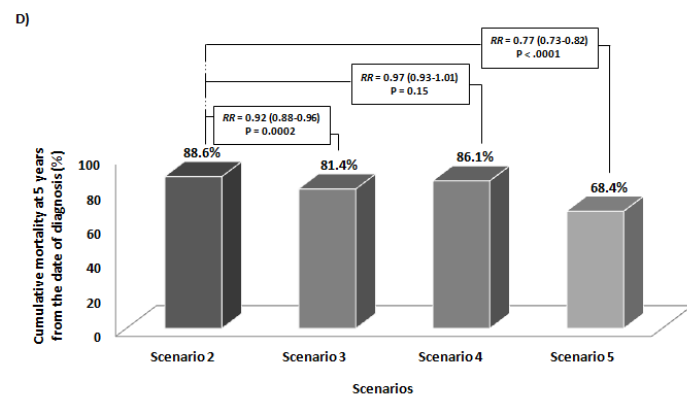
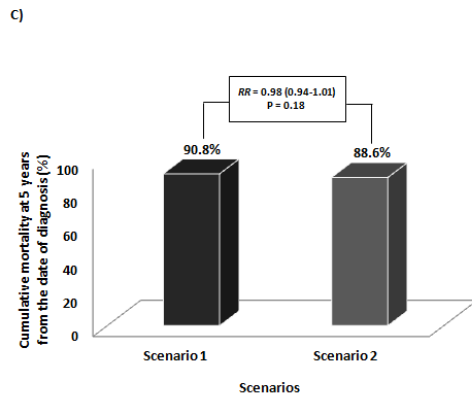
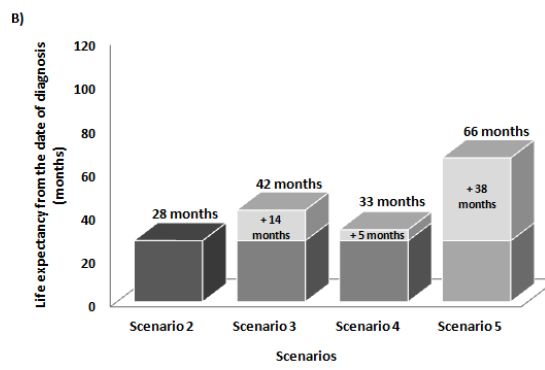
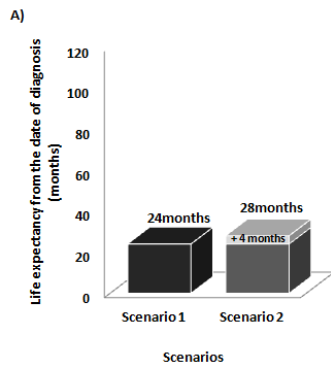
- Scenario 1= no access to HCC screening
- Scenario 2= currently existing practice of HCC screening , i.e. access to screening equal to 57% and effectiveness of screening corresponding to 42% of patients diagnosed at BCLC-0/A
- Scenario 3= scenario 2 with an increase in access to screening to 97%
- Scenario 4= scenario 2 with an efficacy of screening corresponding to optimal HCC screening as observed in the CHC-2000 randomized trial (87% of patients diagnosed in BCLC-0/A)
- Scenario 5= scenario 3 + scenario 4

A)

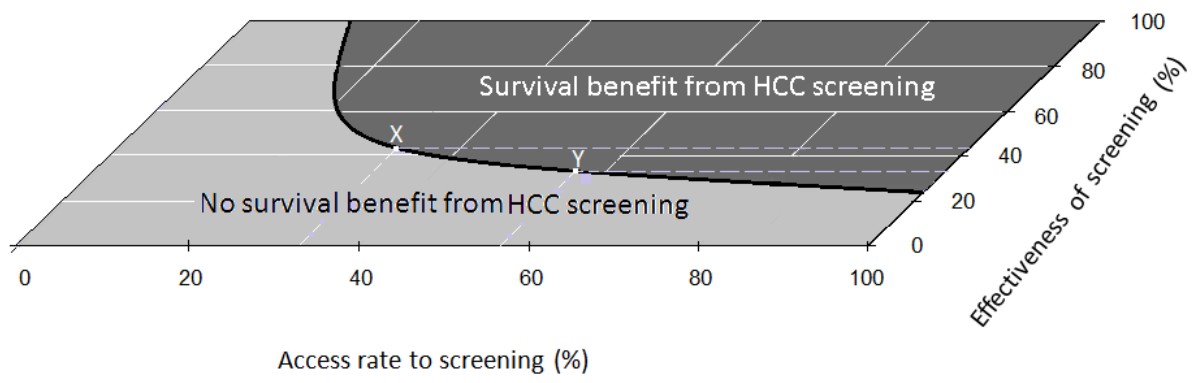


B)





- Scenario 1= no access to HCC screening
 - Scenario 2= currently existing practice of HCC screening, i.e. access to screening equal to 20% and effectiveness of screening corresponding to 42% of patients diagnosed at BCLC-0/A
 - Scenario 3= scenario 2 with an increase in access to screening to 97%
 - Scenario 4= scenario 2 with an efficacy of screening corresponding to optimal HCC screening as observed in the CHC-2000 randomized trial (87% of patients diagnosed in BCLC-0/A)
 - Scenario 5= scenario 3 + scenario 4



Supplementary material

Validity of the model

According to our assumption, 28.5% of new compensated HCV-related HCC patients (whether aware of their HCV status or not) had access to HCC screening. They were classified at diagnosis by BCLC stage based on the routine clinical data from the CHANGH cohort (1). We compared the estimates of our model with these data for two outcomes. First, we used data on mortality from HCC between 2002-2010 from CépiDC-Inserm (Epidemiological Center for Medical Causes of Death) (2), given that 23% of HCC deaths were attributed to HCV in 2001 (3), with a linear increase over time (4-5). Second, we obtained data from the Agence de la Biomédecine on LT in HCV-related HCC due to compensated and decompensated cirrhosis performed between 2007-2010: 107 in 2007, 99 in 2008, 110 in 2009 and 124 in 2010 (6). Based on these figures we determined LT for HCV-related HCC due to compensated cirrhosis. Since 52% of LT for HCC were attributed to compensated cirrhosis in 2001 (7) and 58% in 2004 (8) this proportion was 64% in 2007 and 70% in 2010 based on a linear increase over time.

Lead-time bias

In our study, patient survival according to scenarios 2 to 5 was corrected for lead-time bias using Schwartz's formula, originally proposed for calculating tumor growth (9):

$$t = DT \times 3 \times \log(dU/dS)/\log(2)$$

Where t is the lead-time (days), DT is the median value of tumor volume doubling time and dS and dU are median tumor diameters of screened and unscreened patients, respectively. We applied $DT = 117$ days as proposed by Scheu et al, (10). To correct for lead-time bias related to currently existing practice of HCC screening compared to non-screening, we applied $dS = 2.80$ cm and $dU = 4.28$ cm according to median tumor diameters observed in the CHANGH cohort, respectively, in screened and unscreened patients (1). Similarly, to correct for lead-time bias related to optimal practice of HCC screening compared to non-screening, we applied $dS = 2.20$ cm for median tumor diameters of screened patients according to the randomized CHC-2000 (11) trial and $dU = 4.28$ cm for unscreened

patients (1). The calculated lead-times were 215 days (7 months) for current practice of HCC screening compared to no screening and 335 days (11 months) for optimal practice of HCC screening compared to no screening. These lead-times were subtracted from the model estimate of patient survival time from the date of HCC diagnosis.

Sensitivity analysis

In the first step comparing scenario 2 to scenario 1, we first varied effectiveness of currently existing practice of HCC screening with a lower rate at 33% as observed in Tradati et al. (12) and a higher rate at 87% as observed in CHC-2000 (11) (vs. 42% in baseline analysis). Second, we varied the access rate to HCC screening from 20% close to that observed in literature (13) to 97% (vs. 57% in baseline analysis). Third, we varied by 20% the percentage of HCC patients treated with available therapeutic options (curative and palliative) used in baseline analysis. Fourthly, we considered the case of more and less aggressive tumors by varying the median value of tumor volume doubling time DT used to calculate the lead-time (from 60 days to 171 days as proposed by Barbra et al. (14) vs. 117 days in baseline analysis). For a median of 60 days, the calculated lead-times were thereby 112 days (i.e. 4 months vs. 7 months in baseline analysis) for currently existing practices of HCC screening compared to no screening, and 175 days (i.e. 6 months vs. 11 months in baseline analysis) for optimal practices of HCC screening compared to no screening. For a median of 171 days, the calculated lead-times were thereby 312 days (i.e. 10 months vs. 7 months in baseline analysis) for currently existing practices of HCC screening compared to no screening, and 490 days (i.e. 16 months vs. 11 months in baseline analysis) for optimal practices of HCC screening compared to no screening. Finally, we varied the survival rates at 1-year and following years after most efficient therapeutic modalities (i.e. resection, transplantation, radiofrequency ablation and chemo-embolization) according to survival range observed in the literature (Supplementary Table 1).

In the second step evaluating alternative scenarios, we first considered a more attainable goal for clinicians by examining the impact of a lower optimal effectiveness of HCC screening: 70% of patients diagnosed in BCLC-0/A, as observed in Santi et al. (15) vs. 87% in baseline analysis. Second, we only

considered the case of less aggressive tumors by increasing the median value of tumor volume doubling time DT used to calculate the lead-time. Third, we considered that a higher percentage of patients might not be candidates for any treatment. We therefore examined the impact of a 20% decrease in the percentage of therapeutic options (curative and palliative) used in baseline analysis.

Supplementary references

1. Rosa I DJ, Lesgourgues B, Renard P, Dobrin AS, Becker C, et al,. A French Multicentric Longitudinal Descriptive Study of Hepatocellular Carcinoma Management, The CHANGH Cohort: Preliminary Results [Abstract]. *Journal of Hepatology* 2010;52:S231-S232.
2. Interrogation des données sur les causes de décès [May 28, 2013]. <http://www.cepidc.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>
3. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, Antona D, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48:200-207.
4. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999;29:1596-1601.
5. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Louvet A, Canva V, Dharancy S, Hollebecque A, Boitard J, et al. Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France. *J Hepatol* 2008;49:175-183.
6. Agence de la biomédecine [May 28, 2013]. <http://www.agence-biomedecine.fr/Toutes-les-activites-chiffrees>
7. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Badran H, Wolf P, Durand F, Adam R, Boillot O, et al. Impact of tumour differentiation to select patients before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2011;31:792-801.
8. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-994 e983; quiz e914-985.
9. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer* 1961;14:1272-1294.

10. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS, Hsu HC, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259-266.
11. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, Roulot D, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987-1997.
12. Tradati F, Colombo M, Mannucci PM, Rumi MG, De Fazio C, Gamba G, Ciavarella N, et al. A prospective multicenter study of hepatocellular carcinoma in Italian hemophiliacs with chronic hepatitis C. The Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers. *Blood* 1998;91:1173-1177.
13. Singal AG, Yopp A, C SS, Packer M, Lee WM, Tiro JA. Utilization of hepatocellular carcinoma surveillance among American patients: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2012;27:861-867.
14. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, Rigamonti A, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132-137.
15. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, Di Nolfo MA, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010;53:291-297.
16. Bigourdan JM, Jaeck D, Meyer N, Meyer C, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber JC, et al. Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: hepatic resection versus transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:513-520.
17. Koniaris LG, Levi DM, Pedrosa FE, Franceschi D, Tzakis AG, Santamaria-Barria JA, Tang J, et al. Is surgical resection superior to transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma? *Ann Surg* 2011;254:527-537; discussion 537-528.

18. Wang JH, Wang CC, Hung CH, Chen CL, Lu SN. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:412-418.
19. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
20. Sieghart W, Wang X, Schmid K, Pinter M, Konig F, Bodingbauer M, Wrba F, et al. Osteopontin expression predicts overall survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients beyond the Milan criteria. *J Hepatol* 2011;54:89-97.
21. Camma C, Di Marco V, Orlando A, Sandonato L, Casaril A, Parisi P, Alizzi S, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio-frequency thermal ablation (RFTA): a prospective study. *J Hepatol* 2005;42:535-540.
22. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-240.
23. N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrie N, Grando V, Coderc E, Vicaut E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475-1483.
24. Antoch G, Roelle G, Ladd SC, Kuehl H, Heusner TA, Sotiropoulos GC, Hilgard P, et al. Selective and sequential transarterial chemoembolization: Survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2011.
25. Bargellini I, Sacco R, Bozzi E, Bertini M, Ginanni B, Romano A, Cicorelli A, et al. Transarterial chemoembolization in very early and early-stage hepatocellular carcinoma patients excluded from curative treatment: a prospective cohort study. *Eur J Radiol* 2012;81:1173-1178.

26. Cabibbo G, Genco C, Di Marco V, Barbara M, Enea M, Parisi P, Brancatelli G, et al. Predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:196-204.
27. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, Galle PR, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012;57:821-829.
28. Camma C, Cabibbo G, Petta S, Enea M, Iavarone M, Grieco A, Gasbarrini A, et al. Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;57:1046-1054.
29. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, Camma C, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54:2055-2063.
30. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
31. Cabibbo G, Maida M, Genco C, Parisi P, Peralta M, Antonucci M, Brancatelli G, et al. Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *World J Hepatol* 2012;4:256-261.
32. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
33. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, Bru C, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-67.

Supplementary Table 1. Baseline values (range) of HCC yearly survival rate and survival rate at 5 years, in compensated HCV-related cirrhosis, according to treatment

	Yearly survival			Survival rate at 5 years	Sources
	1 st year	2 nd year	Following years		
Curative treatments					
Resection	92% (88%-96%)		91 % (80%-95%)	63%*	(16-18)
Liver transplantation					(19-20)
Milan-	81% (73%-81%)		90% (82%-90%)	53%	
Milan+	88% (86%-88%)		96% (92%-96%)	75%	
Radiofrequency ablation	92% (83%-100%)		82% (78%-82%)	41%	(21-23)
Palliative treatments					
Chemo-embolization					(24-26)
BCLC-0/A	90% (90%-100%)		78% (78%-94%)	34%	
BCLC-B	82% (82%-95%)	77% (44%-77%)	46% (14% -46%)	6%	
Sorafenib					(27-30)
BCLC-B	55% (55%-70%)	51% (51%-70%)	32% (32%-70%)	0%	
BCLC-C	41% (41%-43%)	41% (0%-41%)	30% (0%-30%)	0%	
Supportive care					
BCLC-0/A	81% (81%-100%)	69% (57%-69%)	38% (38%-79%)	3% [‡]	(14, 31)
BCLC-B	63% (63%-79%)		42% (27%-42%)	1%	(31-32)
BCLC-C	29% (12%-33%)	53% (0%-53%)	0%	0%	(30-31, 33)
BCLC-D	11% (0%-11%)	0%	0%	0%	(31)

* 63% = 92% × (91%)⁴; ‡ 3% = 81% × 69% × (38%)³

Supplementary Table 2. Newly diagnosed HCV-related HCC patients with compensated cirrhosis in France (aware of their HCV status or not), still alive in the year 2001 (prevalence) and new cases from 2001 to 2010 (incidence) as estimated by a previously published model (5).

	Aware of HCV status			Unaware of HCV status			Total	Range
	<70	≥70	Total	< 70	≥ 70	Total		
	years	years		years	years			
Prevalence								
2001	107	137	244	185	260	445	689	(649-729)
Incidence								
2001	204	219	423	263	269	532	955	(884-1027)
2002	223	244	467	259	268	527	994	(920-1068)
2003	235	269	504	255	266	521	1025	(949-1101)
2004	246	292	538	250	264	514	1052	(975-1129)
2005	256	316	572	244	262	506	1078	(1000-1157)
2006	258	331	589	245	267	512	1101	(1022-1180)
2007	262	346	608	246	271	517	1125	(1045-1207)
2008	267	361	628	246	275	521	1149	(1067-1230)
2009	270	374	644	245	278	523	1167	(1086-1251)
2010	274	387	661	244	281	525	1186	(1102-1269)

Legends to supplementary figures

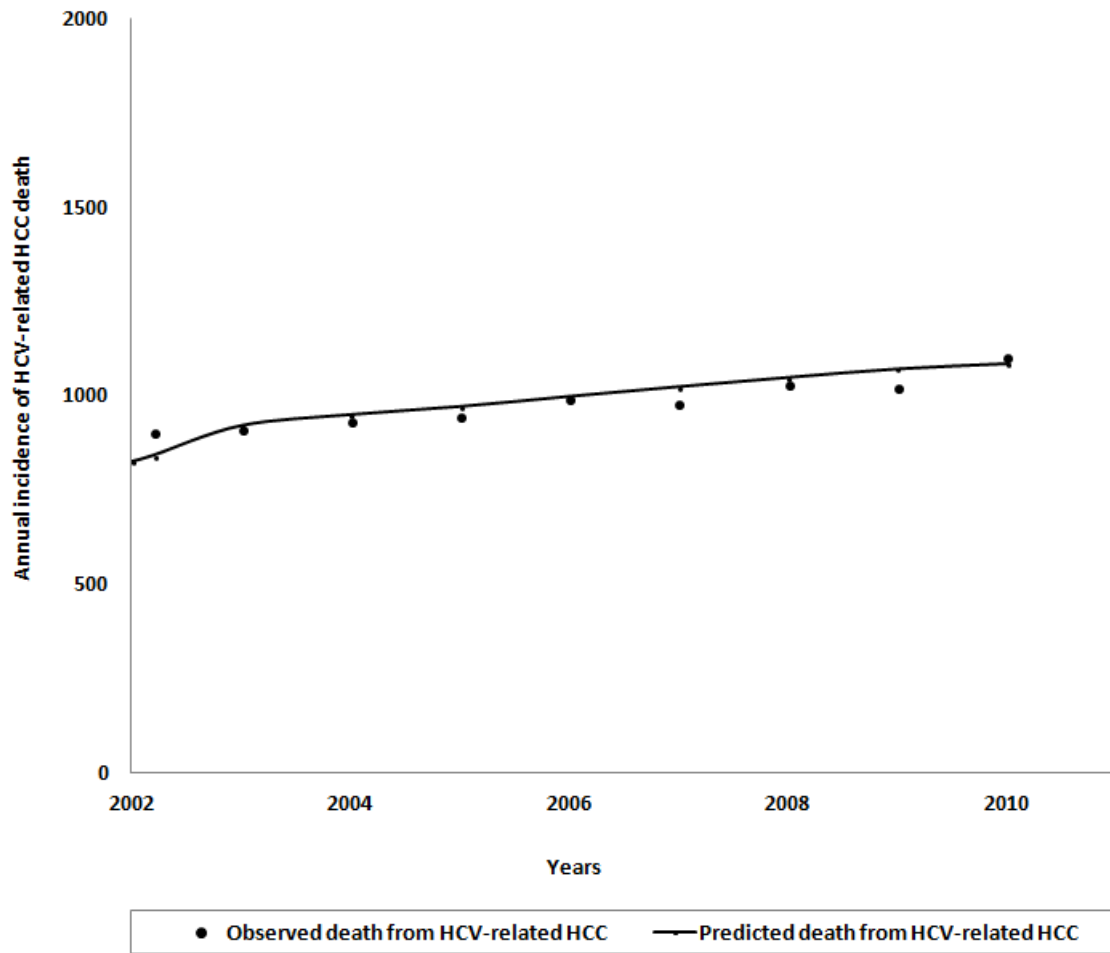
Supplementary Figure1. Observed and estimated annual HCV-related HCC deaths from 2002 to 2010. Dots are observed deaths from HCC attributable to HCV (2-3). Solid line shows deaths from HCC attributable to HCV estimated by the model.

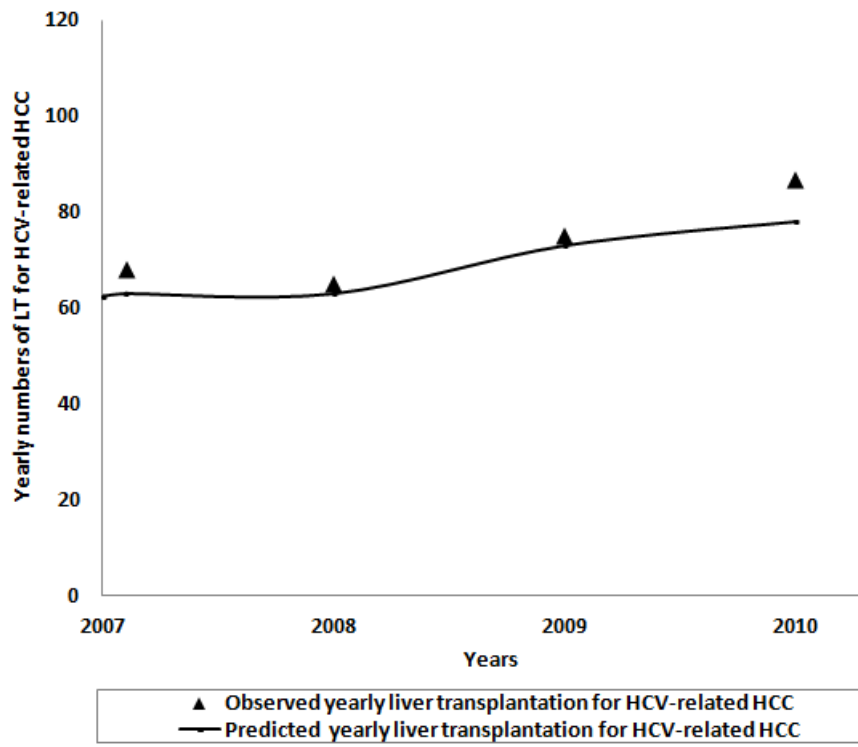
Supplementary Figure2. Observed and estimated yearly numbers of LT for HCV-related HCC performed between 2007 and 2011. Dots are observed numbers of LT for HCV-related HCC (6). Solid line shows numbers of LT estimated by the model.

Supplementary Figure3. Sensitivity analysis when decreasing the effectiveness of HCC screening from 87% (11) to 70% (15): A) Life expectancy corrected for lead-time according to 3 HCC screening scenarios; light gray areas are numbers of life months saved by scenarios 4 and 5 compared to scenario 2; B) cumulative mortality of HCV-related HCC at 5 years corrected for lead-time according to scenarios 4 and 5 vs. scenario 2.

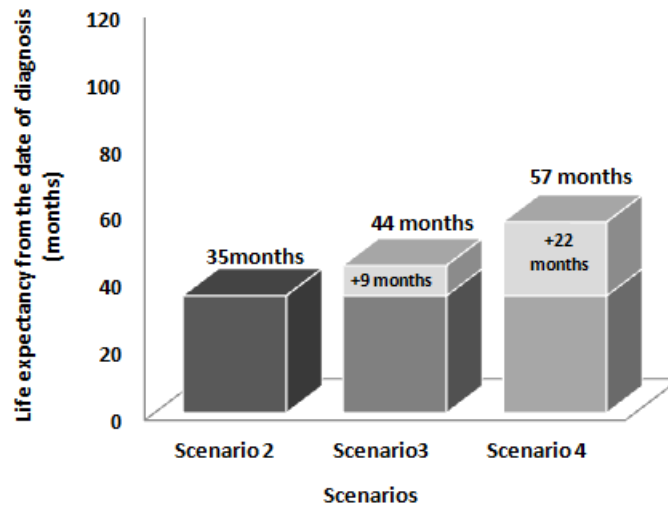
Supplementary Figure4. Sensitivity analysis when decreasing by 20% the percentage of HCC patients treated with available therapeutic options (curative and palliative). Life expectancy corrected for lead-time according to five HCC screening scenarios: A) light gray area is the number of life months saved by scenario 2 compared to scenario 1; B) light gray areas are numbers of life months saved by scenario 3, 4 and 5 compared to scenario 2. Cumulative mortality of HCV-related HCC at 5 years corrected for lead-time according to: C) scenario 2 vs. scenario 1; D) scenarios 3, 4 and 5 vs. scenario 2.

Supplementary Figure5. Sensitivity analysis varying the median value of tumor volume doubling time DT (171 days compared to 117 days in baseline analysis) used to calculate lead-times. Life expectancy corrected for lead-time according to five HCC screening scenarios: A) light gray area is the number of life months saved by scenario 2 compared to scenario 1; B) light gray areas are numbers of life months saved by scenario 3, 4 and 5 compared to scenario 2. Cumulative mortality of HCV-related HCC at 5 years corrected for lead-time according to: C) scenario 2 vs. scenario 1; D) scenarios 3, 4 and 5 vs. scenario 2.

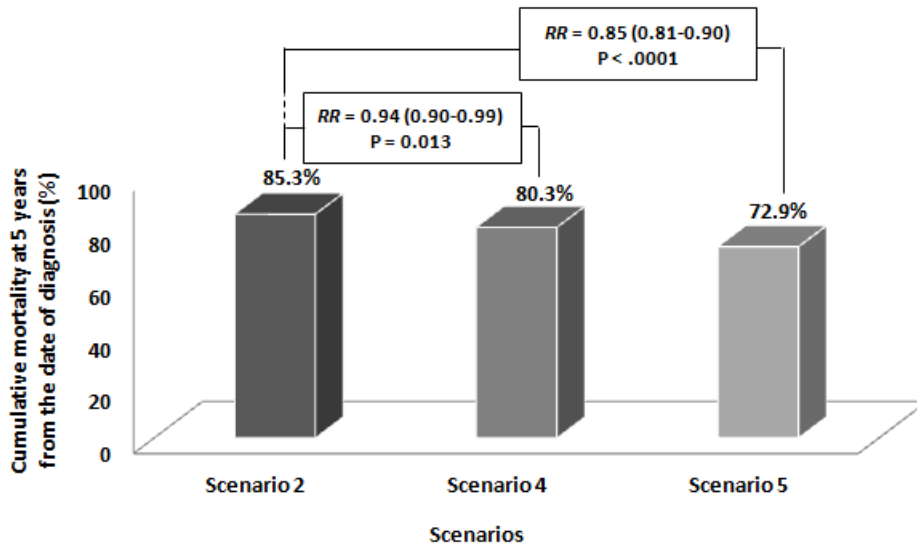




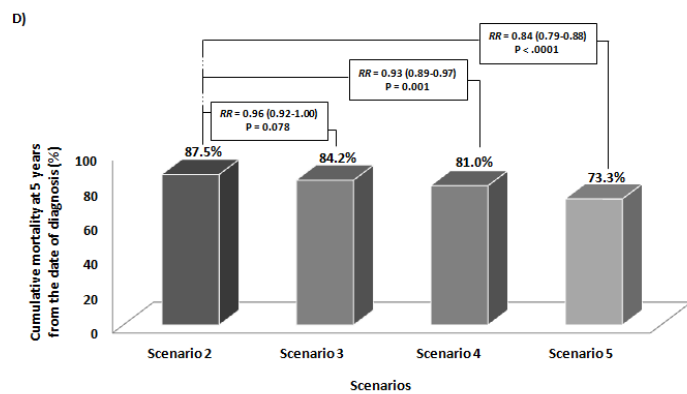
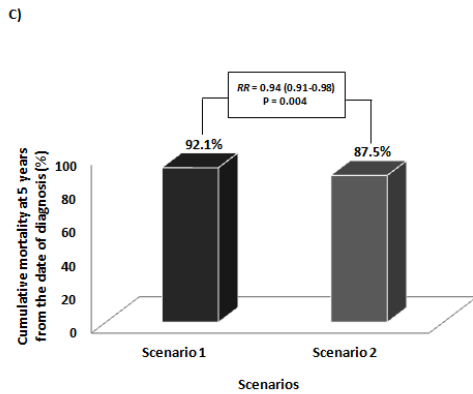
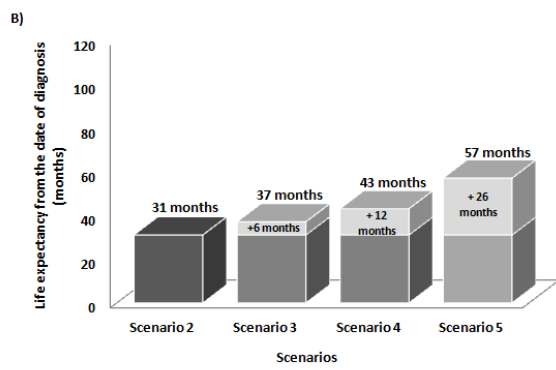
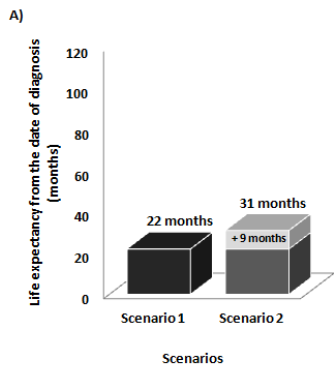
A)



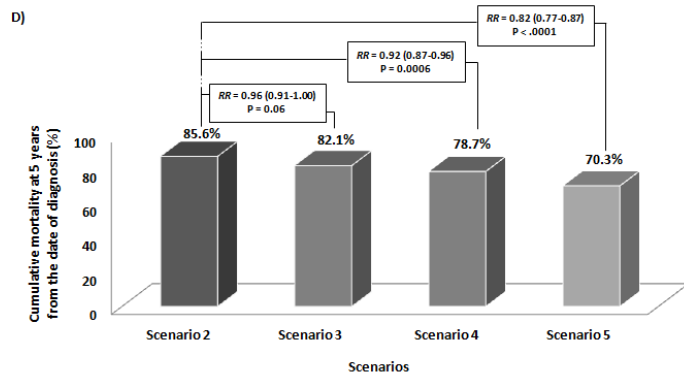
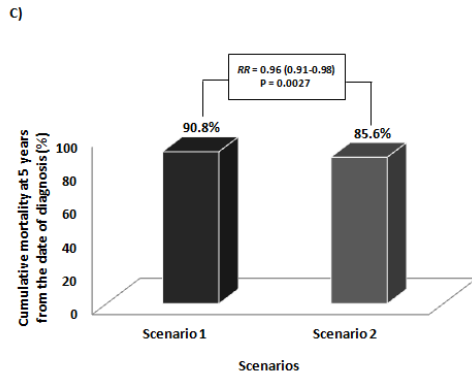
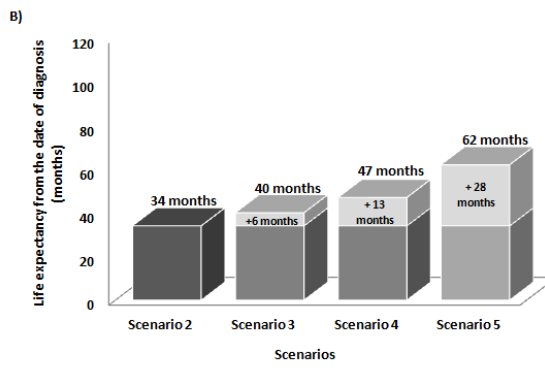
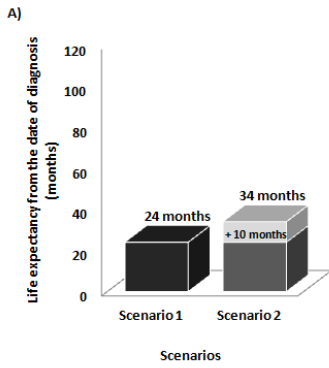
B)



- Scenario 2= currently existing practice of HCC screening , i.e. access to screening equal to 57% and effectiveness of screening corresponding to 42% of patients diagnosed at BCLC-0/A
 - Scenario 4= scenario 2 with an efficacy of screening corresponding to optimal HCC screening (70% of patients diagnosed in BCLC-0/A)
 - Scenario 5= scenario 3 + scenario 4



- Scenario 1= no access to HCC screening
- Scenario 2= currently existing practice of HCC screening, i.e. access to screening equal to 57% and effectiveness of screening corresponding to 42% of patients diagnosed at BCLC-0/A
- Scenario 3= scenario 2 with an increase in access to screening to 97%
- Scenario 4= scenario 2 with an efficacy of screening corresponding to optimal HCC screening as observed in the CHC-2000 randomized trial (87% of patients diagnosed in BCLC-0/A)
- Scenario 5= scenario 3 + scenario 4



- Scenario 1= no access to HCC screening
- Scenario 2= currently existing practice of HCC screening, i.e. access to screening equal to 57% and effectiveness of screening corresponding to 42% of patients diagnosed at BCLC-0/A
- Scenario 3= scenario 2 with an increase in access to screening to 97%
- Scenario 4= scenario 2 with an efficacy of screening corresponding to optimal HCC screening as observed in the CHC-2000 randomized trial (87% of patients diagnosed in BCLC-0/A)
- Scenario 5= scenario 3 + scenario 4

3.4.3. Discussion

En utilisant une approche par la modélisation, notre étude démontre le bénéfice du dépistage du CHC en termes de survie au diagnostic du CHC. Quel que soit le scénario testé, le dépistage du CHC conduit à une augmentation de l'espérance de vie et une diminution du risque de décès chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée liée au VHC et connaissant leur statut VHC. Les scénarios qui augmentent l'efficacité du dépistage, i.e. sa capacité à diagnostiquer en stade précoce, sont les plus efficaces, avec une augmentation de l'espérance de vie d'environ 31 mois pour le scénario combinant une augmentation de l'efficacité du dépistage du CHC avec une augmentation de taux d'accès au dépistage. Nous montrons que l'efficacité du dépistage, point qui n'a jamais été testé dans les autres études, est le facteur le plus important dans l'évaluation du dépistage du CHC. Ce travail devrait permettre d'orienter les recommandations en termes de dépistage du CHC en France sur son efficacité à diagnostiquer en stade précoce afin d'en optimiser le bénéfice.

3.4.4. Conclusions

Cette étude démontre et quantifie le bénéfice du dépistage du CHC, tel qu'il est réalisé dans la pratique courante, sur l'espérance de vie des patients atteints d'un CHC sur cirrhose virale C compensée. Elle permet également de quantifier la magnitude du biais d'avance au diagnostic et souligne que le fait de ne pas tenir compte du biais d'avance au diagnostic conduit à surestimer le bénéfice d'un programme de dépistage sur la survie : surestimation du bénéfice du dépistage chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée liée au VHC réalisé dans la pratique courante de 1 à 4 mois et sous-estimation du risque de décès à 5 ans de 0 à 1%. Cette étude souligne enfin la nécessité d'une application plus stricte des modalités de dépistage du CHC, proche de celles obtenues dans l'essai CHC-2000, afin d'optimiser l'efficacité du dépistage à diagnostiquer le CHC à un stade précoce (BCLC-0/A). Elle suggère que le dépistage par échographie chez les patients ayant un CHC sur cirrhose compensée liée au VHC ne devrait être effectué que par des opérateurs ayant une expérience dans cet examen. En conclusion, les nouvelles recommandations par les experts devraient être ciblées sur l'efficacité du dépistage par échographie pour améliorer la survie des patients.

Conclusion générale

La méthodologie dans ce projet repose sur le principe de la modélisation markovienne (modèle de la progression du CHC sur VHC) pour évaluer l'impact du dépistage du CHC en termes de survie. Le modèle élaboré intègre les principaux facteurs de la progression du CHC depuis la date du diagnostic jusqu'au décès. Ce modèle a permis d'explorer l'impact de différents scénarios de dépistage et de souligner l'importance de certaines variables dans l'évaluation de dépistage et de la survie des patients.

La phase d'élaboration du modèle a exigé la confrontation de l'ensemble des données disponibles et a nécessité d'extraire les données nécessaires au développement du modèle ce qui dans certains cas a justifié de nouveaux calculs pour obtenir des probabilités de transition quand elles n'étaient pas disponibles en données brutes. Ce modèle intègre trois groupes de populations diagnostiquées pour le CHC : non dépisté pour le CHC, dépisté pour le CHC selon la pratique courante du dépistage et dépisté pour le CHC selon une pratique optimale du dépistage. Le principe de modélisation attribuant la même progression tumorale dans les situations de dépistage et de non dépistage permet de prévenir le risque de biais pouvant survenir dans les études de cohortes lié à une différence de progression tumorale entre les populations dépistées et non dépistées. Après développement du modèle, il a été nécessaire de procéder à vérification pas à pas de toutes les estimations du modèle. Cette vérification a consisté en une comparaison des sorties du modèle en termes de mortalité annuelle par CHC sur cirrhose virale C en France, de nombre annuel de transplantations hépatiques pour CHC sur cirrhose virale C en France et de survie par CHC selon chaque stade BCLC, avec celles issues des données du CépIDC, de l'ABM, et de la littérature. Les phases minutieuses d'élaboration et de vérification pas à pas ont permis de valider la robustesse du modèle. Ces deux processus de consolidation du modèle étaient des étapes préalables à son utilisation pour évaluer l'impact du dépistage actuel et comparer les autres scénarios de dépistage.

Afin d'éviter une surestimation du bénéfice du dépistage, il a été indispensable de prendre en compte le biais d'avance au diagnostic. Pour estimer le biais d'avance au diagnostic, nous avons utilisé deux méthodes de correction de la survie pour ce biais dans une démarche sans à priori pour déterminer celle qui était la plus adaptée au contexte du CHC. Cette analyse a permis d'estimer le bénéfice de survie non biaisée.

Dans un contexte de cirrhose compensée avec un statut VHC connu, notre étude de modélisation observe que le dépistage du CHC réalisé dans la pratique courante améliore la survie des patients atteints de CHC. Ce travail souligne l'importance des deux variables taux d'accès au dépistage et efficacité du dépistage sur la survie des patients. Notre étude chez des patients connaissant leur statut VHC démontre que le bénéfice de survie du dépistage du CHC dans la pratique courante avec une efficacité de 42% ne serait observé qu'à partir d'un taux d'accès au dépistage de 34%. Le taux d'accès au dépistage du CHC de 57% appliqué dans notre analyse de base chez les patients connaissant leurs statuts VHC, pourrait apparaître comme élevé par rapport aux données de la littérature. En fait, il n'existe pas de discordances entre notre taux d'accès au dépistage du CHC et les taux observés dans les autres études. En effet, les taux d'accès au dépistage du CHC issus de la littérature ont été estimés sur l'ensemble des patients (statut VHC connu ou inconnu) dans des pays ayant une proportion inférieure de personnes connaissant leur statut VHC (60%-70% en France de patients connaissant leur statut VHC versus 22-50% dans les autres pays). Ces pourcentages élevés de patients ignorant leur portage du virus C expliquent les taux faibles de dépistage du CHC sur l'ensemble de la population VHC des autres pays car ces patients par définition ne peuvent rentrer dans un programme de dépistage du CHC. Les experts devraient souligner l'importance d'une augmentation du nombre de patients connaissant leur statut sérologique VHC pour augmenter le taux global d'accès au dépistage du CHC de la population des contaminés par le virus C.

Notre étude observe que l'efficacité minimale du dépistage pour obtenir un bénéfice de survie serait de 31%. La stratégie du dépistage la plus optimale serait d'atteindre une efficacité du dépistage par échographie proche du cadre d'essai randomisé CHC-2000. Les experts devraient cibler

leurs recommandations sur l'efficacité du dépistage par échographie. De telles recommandations conduiraient à exiger un niveau standardisé d'expérience et de qualification des opérateurs et à améliorer la qualité du parc des échographes utilisés pour homogénéiser la qualité du dépistage.

Perspectives

Au-delà de ce travail, les paramètres et résultats de notre modèle devront être mise à jour dans le cas de : a) nouveaux traitements pour le CHC ; b) nouvelles stratégies de dépistage du CHC sur cirrhose virale C dans la pratique courante.

Il sera nécessaire de terminer l'étude ayant pour objectif de déterminer la méthode de correction optimale du biais d'avance au diagnostic. En effet, les données préliminaires suggèrent que l'utilisation de chaque méthode de correction devrait prendre en compte la progression naturelle d'un stade asymptomatique vers un stade symptomatique qui diffère d'un cancer à l'autre.

Il sera aussi nécessaire de tester la pertinence du dépistage du CHC en termes de survie chez les patients ayant une cirrhose décompensée sur VHC.

L'évaluation sur le plan médico-économique, incluant le coût-efficacité des différentes options de dépistage du CHC sur cirrhose virale C compensée ou décompensée (incluant le non-dépistage) par échographie en France devrait être la dernière étape de notre démarche de recherche.

Références

Les références citées dans l'article ci-dessus sont listées à la fin de l'article.

- Cancer survival rate: A tool to understand your prognosis. Retrieved August 2013, from <http://www.mayoclinic.com/health/cancer/CA00049>.
- Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France. Retrieved [May 28, 2013], from <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2011/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>.
- Andersson K.L., Salomon J.A., Goldie S.J. and Chung R.T. (2008). "Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis." *Clin Gastroenterol Hepatol* 6(12): 1418-1424.
- Antoch G., Roelle G., Ladd S.C., Kuehl H., Heusner T.A., Sotiropoulos G.C., et al. (2011). "Selective and sequential transarterial chemoembolization: Survival in patients with hepatocellular carcinoma." *Eur J Radiol*.
- Barbara L., Benzi G., Gaiani S., Fusconi F., Zironi G., Siringo S., et al. (1992). "Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival." *Hepatology* 16(1): 132-137.
- Bargellini I., Sacco R., Bozzi E., Bertini M., Ginanni B., Romano A., et al. (2012). "Transarterial chemoembolization in very early and early-stage hepatocellular carcinoma patients excluded from curative treatment: a prospective cohort study." *Eur J Radiol* 81(6): 1173-1178.
- Beck J.R. and Pauker S.G. (1983). "The Markov process in medical prognosis." *Med Decis Making* 3(4): 419-458.
- Belot A., Grosclaude P., Bossard N., Jouglà E., Benhamou E., Delafosse P., et al. (2008). "Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005." *Rev Epidemiol Sante Publique* 56(3): 159-175.
- Bigourdan J.M., Jaeck D., Meyer N., Meyer C., Oussoultzoglou E., Bachellier P., et al. (2003). "Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: hepatic resection versus transplantation." *Liver Transpl* 9(5): 513-520.
- Registre bourguignon des cancers digestifs. from http://www.sante-environnement-travail.fr/minisite.php3?id_rubrique=1035&id_article=4462.
- Bouvier A.M., Remontet L., Jouglà E., Launoy G., Grosclaude P., Buemi A., et al. (2004). "Incidence of gastrointestinal cancers in France." *Gastroenterol Clin Biol* 28(10 Pt 1): 877-881.
- Bruix J., Hessheimer A.J., Forner A., Boix L., Vilana R. and Llovet J.M. (2006). "New aspects of diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma." *Oncogene* 25(27): 3848-3856.
- Bruix J., Raoul J.L., Sherman M., Mazzaferro V., Bolondi L., Craxi A., et al. (2012). "Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial." *J Hepatol* 57(4): 821-829.
- Bruix J., Sherman M. and Practice Guidelines Committee A.A.f.t.S.o.L.D. (2005). "Management of hepatocellular carcinoma." *Hepatology* 42(5): 1208-1236.
- Cabibbo G., Enea M., Attanasio M., Bruix J., Craxi A. and Camma C. (2010). "A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma." *Hepatology* 51(4): 1274-1283.

- Cabibbo G., Genco C., Di Marco V., Barbara M., Enea M., Parisi P., et al. (2011). "Predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation." *Aliment Pharmacol Ther* 34(2): 196-204.
- Cabibbo G., Maida M., Genco C., Parisi P., Peralta M., Antonucci M., et al. (2012). "Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study." *World J Hepatol* 4(9): 256-261.
- Camma C., Cabibbo G., Petta S., Enea M., Iavarone M., Grieco A., et al. (2013). "Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma." *Hepatology* 57(3): 1046-1054.
- Camma C., Di Marco V., Cabibbo G., Latteri F., Sandonato L., Parisi P., et al. (2008). "Survival of patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a comparison of BCLC, CLIP and GRETCH staging systems." *Aliment Pharmacol Ther* 28(1): 62-75.
- Camma C., Di Marco V., Orlando A., Sandonato L., Casaril A., Parisi P., et al. (2005). "Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio-frequency thermal ablation (RFTA): a prospective study." *J Hepatol* 42(4): 535-540.
- Castera L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M., et al. (2005). "Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C." *Gastroenterology* 128(2): 343-350.
- Interrogation des données sur les causes de décès Retrieved [May 28, 2013], from <http://www.cepidc.inserm.fr/inserm/html/index2.htm>.
- Chalasanani N., Said A., Ness R., Hoen H. and Lumeng L. (1999). "Screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in the United States: results of a national survey." *Am J Gastroenterol* 94(8): 2224-2229.
- Chan A.C., Poon R.T., Ng K.K., Lo C.M., Fan S.T. and Wong J. (2008). "Changing paradigm in the management of hepatocellular carcinoma improves the survival benefit of early detection by screening." *Ann Surg* 247(4): 666-673.
- Chen H.H., Prevost T.C. and Duffy S.W. (1999). "Evaluation of screening for nasopharyngeal carcinoma: trial design using Markov chain models." *Br J Cancer* 79(11-12): 1894-1900.
- Chen J.G., Parkin D.M., Chen Q.G., Lu J.H., Shen Q.J., Zhang B.C., et al. (2003). "Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China." *J Med Screen* 10(4): 204-209.
- Chiang C.L. (1980). *Introduction to stochastic processes and their applications*. Huntington, N.Y. : R.E. Krieger Pub. Co.
- Chung H., Kudo M., Takahashi S., Hagiwara S., Sakaguchi Y., Inoue T., et al. (2007). "Review of current staging systems for hepatocellular carcinoma." *Hepatol Res* 37 Suppl 2: S210-215.
- Ciatto S., Zappa M., Bonardi R. and Gervasi G. (2000). "Prostate cancer screening: the problem of overdiagnosis and lessons to be learned from breast cancer screening." *Eur J Cancer* 36(11): 1347-1350.
- Cillo U., Vitale A., Grigoletto F., Farinati F., Brolese A., Zanusi G., et al. (2006). "Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system." *J Hepatol* 44(4): 723-731.
- Cox DR M.H. (1965). "The theory of Stochastic Processes." London: Methuen,.
- D'Amico G., Garcia-Tsao G. and Pagliaro L. (2006). "Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies." *J Hepatol* 44(1): 217-231.

- Davila J.A., Morgan R.O., Richardson P.A., Du X.L., McGlynn K.A. and El-Serag H.B. (2010). "Use of surveillance for hepatocellular carcinoma among patients with cirrhosis in the United States." *Hepatology* 52(1): 132-141.
- Day N.E. and Walter S.D. (1984). "Simplified models of screening for chronic disease: estimation procedures from mass screening programmes." *Biometrics* 40(1): 1-14.
- Decaens T., Roudot-Thoraval F., Hadni-Bresson S., Meyer C., Gugenheim J., Durand F., et al. (2006). "Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time." *Liver Transpl* 12(12): 1761-1769.
- Denniston M.M., Klevens R.M., McQuillan G.M. and Jiles R.B. (2012). "Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2008." *Hepatology* 55(6): 1652-1661.
- Deuffic-Burban S., Deltenre P., Buti M., Stroffolini T., Parkes J., Muhlberger N., et al. (2012). "Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries." *Gastroenterology* 143(4): 974-985 e914.
- Deuffic-Burban S., Deltenre P., Louvet A., Canva V., Dharancy S., Hollebecque A., et al. (2008). "Impact of viral eradication on mortality related to hepatitis C: a modeling approach in France." *J Hepatol* 49(2): 175-183.
- Deuffic S., Buffat L., Poynard T. and Valleron A.J. (1999). "Modeling the hepatitis C virus epidemic in France." *Hepatology* 29(5): 1596-1601.
- Duffy S.W., Chen H.H., Tabar L. and Day N.E. (1995). "Estimation of mean sojourn time in breast cancer screening using a Markov chain model of both entry to and exit from the preclinical detectable phase." *Stat Med* 14(14): 1531-1543.
- Duffy S.W., Day N.E., Tabar L., Chen H.H. and Smith T.C. (1997). "Markov models of breast tumor progression: some age-specific results." *J Natl Cancer Inst Monogr*(22): 93-97.
- Duffy S.W., Nagtegaal I.D., Wallis M., Cafferty F.H., Houssami N., Warwick J., et al. (2008). "Correcting for lead time and length bias in estimating the effect of screen detection on cancer survival." *Am J Epidemiol* 168(1): 98-104.
- Duffy S.W., Sasieni P., Olsen A.H. and Cafferty F.H. (2010). "Modelling the likely effect of the increase of the upper age limit from 70 to 73 for breast screening in the UK National Programme." *Stat Methods Med Res* 19(5): 547-555.
- Duvoux C., Roudot-Thoraval F., Decaens T., Pessione F., Badran H., Piardi T., et al. (2012). "Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria." *Gastroenterology* 143(4): 986-994 e983; quiz e914-985.
- EASL E.A.F.T.S.O.T.L., European Organisation For R. and Treatment Of C. (2012). "EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma." *J Hepatol* 56(4): 908-943.
- Ebara M., Hatano R., Fukuda H., Yoshikawa M., Sugiura N. and Saisho H. (1998). "Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients." *Hepatogastroenterology* 45 Suppl 3: 1214-1220.
- El-Serag H.B., Kramer J.R., Chen G.J., Duan Z., Richardson P.A. and Davila J.A. (2011). "Effectiveness of AFP and ultrasound tests on hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA." *Gut* 60(7): 992-997.
- Etzioni R., Penson D.F., Legler J.M., di Tommaso D., Boer R., Gann P.H., et al. (2002). "Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends." *J Natl Cancer Inst* 94(13): 981-990.

- Finne P., Fallah M., Hakama M., Ciatto S., Hugosson J., de Koning H., et al. (2010). "Lead-time in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer." *Eur J Cancer* 46(17): 3102-3108.
- Gentleman R.C., Lawless J.F., Lindsey J.C. and Yan P. (1994). "Multi-state Markov models for analysing incomplete disease history data with illustrations for HIV disease." *Stat Med* 13(8): 805-821.
- Giannini E., Risso D., Botta F., Romagnoli P., Malfatti F., Fumagalli A., et al. (2004). "Prognosis of hepatocellular carcinoma in anti-HCV positive cirrhotic patients: a single-centre comparison amongst four different staging systems." *J Intern Med* 255(3): 399-408.
- Gomez-Rodriguez R., Romero-Gutierrez M., Artaza-Varasa T., Gonzalez-Frutos C., Ciampi-Dopazo J.J., de-la-Cruz-Perez G., et al. (2012). "The value of the Barcelona Clinic Liver Cancer and alpha-fetoprotein in the prognosis of hepatocellular carcinoma." *Rev Esp Enferm Dig* 104(6): 298-304.
- Gomez Rodriguez R., Romero Gutierrez M., Gonzalez de Frutos C., de Artaza Varasa T., de la Cruz Perez G., Ciampi Dopazo J.J., et al. (2011). "[Clinical characteristics, staging and treatment of patients with hepatocellular carcinoma in clinical practice. Prospective study of 136 patients]." *Gastroenterol Hepatol* 34(8): 524-531.
- Grieco A., Pompili M., Caminiti G., Miele L., Covino M., Alfei B., et al. (2005). "Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre." *Gut* 54(3): 411-418.
- Hardcastle J.D., Chamberlain J.O., Robinson M.H., Moss S.M., Amar S.S., Balfour T.W., et al. (1996). "Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer." *Lancet* 348(9040): 1472-1477.
- Conférence de consensus organisée avec la participation de l'Anaes. Indications de la transplantation hépatique. Retrieved [May 28, 2013], from http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Trnasplantation_hepatique_2005_long.pdf.
- Commission De La Transparence Retrieved [May 28, 2013], from http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5225_nexavar_.pdf.
- Hsieh H.J., Chen T.H. and Chang S.H. (2002). "Assessing chronic disease progression using non-homogeneous exponential regression Markov models: an illustration using a selective breast cancer screening in Taiwan." *Stat Med* 21(22): 3369-3382.
- Iavarone M., Cabibbo G., Piscaglia F., Zavaglia C., Grieco A., Villa E., et al. (2011). "Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy." *Hepatology* 54(6): 2055-2063.
- Ikeda K., Saitoh S., Koida I., Arase Y., Tsubota A., Chayama K., et al. (1993). "A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis." *Hepatology* 18(1): 47-53.
- Jepsen P., Ott P., Andersen P.K., Sorensen H.T. and Vilstrup H. (2012). "Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study." *Ann Intern Med* 156(12): 841-847, W295.
- Kafadar K. and Prorok P.C. (1994). "A data-analytic approach for estimating lead time and screening benefit based on survival curves in randomized cancer screening trials." *Stat Med* 13(5-7): 569-586.
- Kay R. (1986). "A Markov model for analysing cancer markers and disease states in survival studies." *Biometrics* 42(4): 855-865.

- Kim B.K., Kim S.U., Park J.Y., Kim do Y., Ahn S.H., Park M.S., et al. (2012). "Applicability of BCLC stage for prognostic stratification in comparison with other staging systems: single centre experience from long-term clinical outcomes of 1717 treatment-naive patients with hepatocellular carcinoma." *Liver Int* 32(7): 1120-1127.
- Klotz L. (2013). "Prostate cancer overdiagnosis and overtreatment." *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 20(3): 204-209.
- Koniaris L.G., Levi D.M., Pedrosa F.E., Franceschi D., Tzakis A.G., Santamaria-Barria J.A., et al. (2011). "Is surgical resection superior to transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma?" *Ann Surg* 254(3): 527-537; discussion 537-528.
- Lencioni R. (2010). "Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma." *Hepatology* 52(2): 762-773.
- Lencioni R.A., Allgaier H.P., Cioni D., Olschewski M., Deibert P., Crocetti L., et al. (2003). "Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection." *Radiology* 228(1): 235-240.
- Llovet J.M., Bru C. and Bruix J. (1999). "Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification." *Semin Liver Dis* 19(3): 329-338.
- Llovet J.M., Bru C. and Bruix J. (1999). "Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification." *Seminars in Liver Disease* 19(3): 329-338.
- Llovet J.M. and Bruix J. (2003). "Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival." *Hepatology* 37(2): 429-442.
- Llovet J.M., Burroughs A. and Bruix J. (2003). "Hepatocellular carcinoma." *Lancet* 362(9399): 1907-1917.
- Llovet J.M., Bustamante J., Castells A., Vilana R., Ayuso Mdel C., Sala M., et al. (1999). "Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials." *Hepatology* 29(1): 62-67.
- Llovet J.M., Fuster J., Bruix J. and Barcelona-Clinic Liver Cancer G. (2004). "The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma." *Liver Transpl* 10(2 Suppl 1): S115-120.
- Llovet J.M., Real M.I., Montana X., Planas R., Coll S., Aponte J., et al. (2002). "Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial." *Lancet* 359(9319): 1734-1739.
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., et al. (2008). "Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma." *N Engl J Med* 359(4): 378-390.
- Marcellin P., Pequignot F., Delarocque-Astagneau E., Zarski J.P., Ganne N., Hillon P., et al. (2008). "Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption." *J Hepatol* 48(2): 200-207.
- Matsushashi T., Yamada N., Shinzawa H. and Takahashi T. (1996). "Effect of alcohol on tumor growth of hepatocellular carcinoma with type C cirrhosis." *Intern Med* 35(6): 443-448.
- Maurice A., Evans D.G., Shenton A., Ashcroft L., Baildam A., Barr L., et al. (2006). "Screening younger women with a family history of breast cancer--does early detection improve outcome?" *Eur J Cancer* 42(10): 1385-1390.

- Mazzaferro V., Llovet J.M., Miceli R., Bhoori S., Schiavo M., Mariani L., et al. (2009). "Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis." *Lancet Oncol* 10(1): 35-43.
- Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., et al. (1996). "Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis." *New England Journal of Medicine* 334(11): 693-699.
- Mourad A D.-B.S., Ganne-Carrié N, Renaut-Vantroys T, Rosa I, Bouvier AM, Launoy G, Cattan S, Louvet A, Dharancy S, Trinchet JC, Yazdanpanah Y, Mathurin P (2013). "HCC screening in patients with compensated HCV-related cirrhosis aware of their HCV-status improves survival: a modeling approach." *Hepatology* in press.
- Murakami T., Mochizuki K. and Nakamura H. (2001). "Imaging evaluation of the cirrhotic liver." *Semin Liver Dis* 21(2): 213-224.
- N'Kontchou G., Mahamoudi A., Aout M., Ganne-Carrie N., Grando V., Coderc E., et al. (2009). "Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis." *Hepatology* 50(5): 1475-1483.
- Okuda K., Ohtsuki T., Obata H., Tomimatsu M., Okazaki N., Hasegawa H., et al. (1985). "Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients." *Cancer* 56(4): 918-928.
- Paci E. and Duffy S.W. (1991). "Modelling the analysis of breast cancer screening programmes: sensitivity, lead time and predictive value in the Florence District Programme (1975-1986)." *Int J Epidemiol* 20(4): 852-858.
- Patel D., Terrault N.A., Yao F.Y., Bass N.M. and Ladabaum U. (2005). "Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis." *Clin Gastroenterol Hepatol* 3(1): 75-84.
- Pelletier G. (2005). "[Cirrhosis and its complications]." *Rev Prat* 55(10): 1135-1141.
- Pelletier S.J., Fu S., Thyagarajan V., Romero-Marrero C., Batheja M.J., Punch J.D., et al. (2009). "An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data." *Liver Transpl* 15(8): 859-868.
- Poustchi H., Farrell G.C., Strasser S.I., Lee A.U., McCaughan G.W. and George J. (2011). "Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed?" *Hepatology* 54(6): 1998-2004.
- Rosa I D.J., Lesgourgues B, Renard P, Dobrin AS, Becker C, et al, (2010). "A French Multicentric Longitudinal Descriptive Study of Hepatocellular Carcinoma Management, The CHANGH Cohort: Preliminary Results [Abstract]." *Journal of Hepatology* 52(April, 2010): S231-S232.
- Saftoiu A., Ciurea T., Gorunescu F., Rogoveanu I. and Georgescu C. (2004). "Stochastic modeling of the tumor volume assessment and growth patterns in hepatocellular carcinoma." *Bull Cancer* 91(6): E162-166.
- Sandhu G.S. and Andriole G.L. (2012). "Overdiagnosis of prostate cancer." *J Natl Cancer Inst Monogr* 2012(45): 146-151.
- Santi V., Trevisani F., Gramenzi A., Grignaschi A., Mirici-Cappa F., Del Poggio P., et al. (2010). "Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival." *J Hepatol* 53(2): 291-297.
- Sarasin F.P., Giostra E. and Hadengue A. (1996). "Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis." *Am J Med* 101(4): 422-434.

- Schrek R. (1936). "A Comparison of the Growth Curves of Malignant and Normal (Embryonic and Postembryonic) Tissues of the Rat." *Am J Pathol* 12(4): 525-530.
- Schwartz M. (1961). "A biomathematical approach to clinical tumor growth." *Cancer* 14: 1272-1294.
- Sherman M. (2005). "Screening for hepatocellular carcinoma." *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19(1): 101-118.
- Sherman M., Bruix J., Porayko M., Tran T. and Committee A.P.G. (2012). "Screening for hepatocellular carcinoma: the rationale for the American Association for the Study of Liver Diseases recommendations." *Hepatology* 56(3): 793-796.
- Sheu J.C., Sung J.L., Chen D.S., Yang P.M., Lai M.Y., Lee C.S., et al. (1985). "Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications." *Gastroenterology* 89(2): 259-266.
- Sieghart W., Wang X., Schmid K., Pinter M., Konig F., Bodingbauer M., et al. (2011). "Osteopontin expression predicts overall survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients beyond the Milan criteria." *J Hepatol* 54(1): 89-97.
- Sonnenberg F.A. and Beck J.R. (1993). "Markov models in medical decision making: a practical guide." *Med Decis Making* 13(4): 322-338.
- Stout N.K., Rosenberg M.A., Trentham-Dietz A., Smith M.A., Robinson S.M. and Fryback D.G. (2006). "Retrospective cost-effectiveness analysis of screening mammography." *J Natl Cancer Inst* 98(11): 774-782.
- Tabar L., Fagerberg G., Duffy S.W., Day N.E., Gad A. and Grontoft O. (1992). "Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer." *Radiol Clin North Am* 30(1): 187-210.
- Tabar L., Vitak B., Chen H.H., Duffy S.W., Yen M.F., Chiang C.F., et al. (2000). "The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up." *Radiol Clin North Am* 38(4): 625-651.
- Tay K. and Tay S.K. (2011). "The impact of cytology screening and HPV vaccination on the burden of cervical cancer." *Asia Pac J Clin Oncol* 7(2): 154-159.
- Telesca D., Etzioni R. and Gulati R. (2008). "Estimating lead time and overdiagnosis associated with PSA screening from prostate cancer incidence trends." *Biometrics* 64(1): 10-19.
- Tezuka M., Hayashi K., Kubota K., Sekine S., Okada Y., Ina H., et al. (2007). "Growth rate of locally recurrent hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization: comparing the growth rate of locally recurrent tumor with that of primary hepatocellular carcinoma." *Dig Dis Sci* 52(3): 783-788.
- Thompson Coon J., Rogers G., Hewson P., Wright D., Anderson R., Jackson S., et al. (2008). "Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis." *Br J Cancer* 98(7): 1166-1175.
- Tornblom M., Eriksson H., Franzen S., Gustafsson O., Lilja H., Norming U., et al. (2004). "Lead time associated with screening for prostate cancer." *Int J Cancer* 108(1): 122-129.
- Trevisani F., De Notariis S., Rapaccini G., Farinati F., Benvegna L., Zoli M., et al. (2002). "Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience)." *Am J Gastroenterol* 97(3): 734-744.
- Trinchet J.C., Chaffaut C., Bourcier V., Degos F., Henrion J., Fontaine H., et al. (2011). "Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities." *Hepatology* 54(6): 1987-1997.

- Uhry Z., Hedelin G., Colonna M., Asselain B., Arveux P., Exbrayat C., et al. (2011). "Modelling the effect of breast cancer screening on related mortality using French data." *Cancer Epidemiol* 35(3): 235-242.
- Uhry Z., Hedelin G., Colonna M., Asselain B., Arveux P., Rogel A., et al. (2010). "Multi-state Markov models in cancer screening evaluation: a brief review and case study." *Stat Methods Med Res* 19(5): 463-486.
- Viel J.F., Pobel D. and Carre A. (1995). "Incidence of leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant: a sensitivity analysis." *Stat Med* 14(21-22): 2459-2472.
- Walter S.D. and Stitt L.W. (1987). "Evaluating the survival of cancer cases detected by screening." *Stat Med* 6(8): 885-900.
- Wang J.H., Chang K.C., Kee K.M., Chen P.F., Yen Y.H., Tseng P.L., et al. (2013). "Hepatocellular carcinoma surveillance at 4- vs. 12-month intervals for patients with chronic viral hepatitis: a randomized study in community." *Am J Gastroenterol* 108(3): 416-424.
- Wang J.H., Wang C.C., Hung C.H., Chen C.L. and Lu S.N. (2012). "Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma." *J Hepatol* 56(2): 412-418.
- Wu D., Erwin D. and Rosner G.L. (2011). "Sojourn time and lead time projection in lung cancer screening." *Lung Cancer* 72(3): 322-326.
- Wu D., Rosner G.L. and Broemeling L.D. (2007). "Bayesian inference for the lead time in periodic cancer screening." *Biometrics* 63(3): 873-880.
- WV M. (1932). "On a law of growth of Jensen's rat sarcoma." *Am J Cancer* 16:687-693.
- Yi Z., Yuxi L., Chunren L., Sanwen C., Jihngeng W., Jisong Z., et al. (1980). "Application of an immunoenzymatic method and an immunoradiographic method for a mass survey of nasopharyngeal carcinoma." *Intervirology* 13(3): 162-168.
- Zeng Y. (1985). "Seroepidemiological studies on nasopharyngeal carcinoma in China." *Adv Cancer Res* 44: 121-138.
- Zeng Y., Zhang L.G., Wu Y.C., Huang Y.S., Huang N.Q., Li J.Y., et al. (1985). "Prospective studies on nasopharyngeal carcinoma in Epstein-Barr virus IgA/VCA antibody-positive persons in Wuzhou City, China." *Int J Cancer* 36(5): 545-547.
- Zhang B.H., Yang B.H. and Tang Z.Y. (2004). "Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma." *J Cancer Res Clin Oncol* 130(7): 417-422.
- Zong Y.S., Sham J.S., Ng M.H., Ou X.T., Guo Y.Q., Zheng S.A., et al. (1992). "Immunoglobulin A against viral capsid antigen of Epstein-Barr virus and indirect mirror examination of the nasopharynx in the detection of asymptomatic nasopharyngeal carcinoma." *Cancer* 69(1): 3-7.