



Impact d'un environnement de soins comprenant un programme d'éducation thérapeutique sur la survie des personnes porteuses de cirrhose virale B et C: cohorte CIRVIR

Aude Turcry

► To cite this version:

Aude Turcry. Impact d'un environnement de soins comprenant un programme d'éducation thérapeutique sur la survie des personnes porteuses de cirrhose virale B et C: cohorte CIRVIR. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01615582

HAL Id: dumas-01615582

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01615582>

Submitted on 12 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UFR de
Médecine

UNIVERSITÉ
Grenoble
Alpes



BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES
Grenoble Alpes



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2017

**IMPACT D'UN ENVIRONNEMENT DE SOINS
COMPRENANT UN PROGRAMME D'EDUCATION
THERAPEUTIQUE SUR LA SURVIE DES
PERSONNES PORTEUSES DE CIRRHOSE VIRALE
B ET C : COHORTE CIRVIR**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT DE MEDECINE
DIPLÔME D'ETAT

Aude TURCRY
[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 09 octobre 2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Vincent LEROY

Membres

Madame le Docteur Marie-Noëlle HILLERET

Directrice de thèse

Madame le Docteur Magalie BAUDRANT

Monsieur le Professeur Thomas DECAENS

Monsieur le Docteur Matthieu ROUSTIT

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE MEDECINE 2017-2018.....	3
LISTE DES ABBREVIATIONS.....	7
RESUME.....	8
INTRODUCTION.....	10
1. Education thérapeutique du patient (ETP).....	10
2. Efficacité dans les pathologies chroniques.....	19
3. Exemples du Programme du CHU de Grenoble.....	21
ARTICLE (version anglaise).....	23
Abstract.....	24
1. Introduction.....	26
2. Materials and methods.....	28
3. Results.....	32
4. Discussion.....	50
Appendix.....	54
ANNEXES.....	57
CONCLUSION.....	74
REFERENCES.....	76
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	80
REMERCIEMENTS.....	81

Doyen de la Faculté : Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTÉIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOD Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

ABBREVIATIONS

ALD : affection de longue durée (équivalent de *LDL, long duration disease*)

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les hépatites virales

ARS : Agence régionale de Santé

BEP : bilan éducatif partagé

ETP : Education thérapeutique du Patient (équivalent de *PE : Patient Education*)

HAS : Haute autorité de santé

HSPT : Hôpital, santé, patients, territoires (loi du 21 juillet 2009)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Siinram : système national d'information inter-régime de l'Assurance Maladie

SNP : polymorphisme d'un seul nucléotide (équivalent de *Single Nucleotide Polymorphisms*), marqueurs en anthropologie moléculaires pour estimer l'origine ethnique

RESUME

Contexte : L'éducation thérapeutique pour les patients porteurs d'hépatite chronique virale C a prouvé son utilité mais les bénéfices d'activités éducatives autour de la cirrhose restent inconnus.

Objectif : L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact d'un environnement de soins comportant un programme éducation thérapeutique des patients (ETP) porteurs de cirrhose virale B et C.

Patients et Méthodes : Dans une étude rétrospective analytique multicentrique au sein de la cohorte française CIRVIR comprenant 1671 patients, nous avons comparé la survie globale entre les patients issus de centres proposant un programme d'ETP, intégrant des actions éducatives autour de la cirrhose (Groupe 1) et les patients issus de centres sans programme d'ETP (Groupe 2). Les patients issus de centres proposant un programme d'ETP, n'intégrant pas d'actions éducatives autour de la cirrhose, ont été exclus. Les critères de délai régulier d'échographie abdominale, d'incidence de réponse virologique soutenue au traitement anti-viral de l'hépatite B ou C, des événements hépatiques, de traitement initial curatif si apparition d'un carcinome hépatocellulaire(CHC), de sevrage des addictions (tabac, alcool et toxicomanie), d'évolution pondérale, de mortalité hors cause hépatique et de durée médiane de suivi ont été également analysés de manière univariée.

Résultats: 280 patients de 6 centres répartis dans le Groupe 1 et 459 patients de 15 centres répartis dans le Groupe 2, ont été inclus entre 2008 et 2012 de la cohorte CIRVIR et suivis jusqu'au 31 décembre 2016. 932 patients dont 148 d'un centre refusant de participer ont été exclus. Il n'y avait pas de différence significative de survie (85.7% soit 47 décès à 6 ans de

suivi pour le Groupe 1 et 87.8% à 6 ans de suivi soit 60 décès pour le Groupe 2; p=0.40), également après ajustement sur un score de propension (HR=0.85 [0.45 ; 1.63], p=0.63). Le suivi médian était significativement plus élevé dans le Groupe 1 (75.5 mois [IQR : 47.5 – 98.7] versus 67.3 mois [IQR : 45.2 – 89.8], p=0.026). Il y avait significativement plus de prise en charge initiale curative de CHC dans le Groupe 1 que dans le Groupe 2 (32 sur 44 patients soit 78.1% versus 27 sur 59 patients soit 54% ; p=0.017). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes pour les autres critères.

Conclusion : Cette étude ne retrouve pas d'effet de l'environnement de soins intégrant une proposition d'ETP portant sur la cirrhose sur la survie globale des patients porteurs de cirrhose virale B et C. Cependant, elle suggère que cet environnement de soins pourrait être associé à un traitement initial curatif du carcinome hépatocellulaire plus fréquent. Une étude prospective avec comparaison de populations aux critères de prise en charge médicale strictement homogènes pourrait confirmer cette hypothèse.

Mots clés:

- Education thérapeutique du patient
- Cirrhose
- Hépatite chronique B
- Hépatite chronique C
- Cohorte CIRVIR

INTRODUCTION

1. Education thérapeutique du patient

1.1. *Définition :*

Selon le rapport de l'OMS (1996), « l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie. Une information orale ou écrite, un conseil de prévention peuvent être délivrés par un professionnel de santé à diverses occasions, mais ils n'équivalent pas à une éducation thérapeutique du patient. » [1].

C'est un ensemble de pratiques visant à permettre au patient l'acquisition de compétences, afin de pouvoir prendre en charge de manière active sa maladie, ses soins et sa surveillance, en partenariats avec ses soignants, tout en optimisant sa qualité de vie.

Ainsi, elle ne vise pas seulement à apporter une information. En effet, plusieurs méta-analyses montrent que l'information seule dans le cadre de maladies chroniques ne suffit pas à aider les

patients à gérer leur maladie au quotidien [2], [3] (dans le cadre de l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, la prise au long cours d'AVK).

1.2. Historique et contexte d'apparition de l'Education Thérapeutique

Les dernières décennies ont vus apparaître de nombreux progrès diagnostiques, techniques et médicamenteux dans la pratique médicale. Les choix médicaux, les consensus et les recommandations s'appuient ainsi sur les preuves des études thérapeutiques (evidence-based medicine). Parallèlement à ces avancées, la pratique d'éducation thérapeutique a été développée pour répondre à plusieurs enjeux : l'observance, l'évolution sociologique et l'épidémiologie sanitaire.

A- La non-observance et ses conséquences[4]:

La non-observance reste un phénomène fréquent, correspondant à environ un patient sur deux. Il s'agit d'un phénomène intemporel et non d'une « déviance ». La non-observance est déjà observée un siècle avant JC par Démocrite « les hommes demandent aux dieux la santé dans leur prières, mais ils ne savent pas qu'ils possèdent en eux-mêmes le pouvoir de l'obtenir. Mais ils font tout le contraire par manque de tempérance et livrent eux-mêmes par trahison leur santé aux passions » puis par Hippocrate dans Bienséance « il faut observer les fautes des malades ; il ait arrivé plus d'une fois qu'ils aient menti au sujet des choses prescrites »[5] et enfin, par Aristote déclare dans Ethique à Nicomaque « le malade ne recouvrera pas la santé, et il peut arriver qu'il soit malade par sa faute, en menant une vie de désordres et n'obéissant pas aux médecins ».

La non-observance est qualitative : il n'y a pas de patient complètement non-observant ou observant. Elle est déterminée par :

- les facteurs liés au patient : croyances, connaissances, émotions, addictions, état psychique, caractère personnel
- les facteurs liés à la maladie : chronique, présence de symptômes ou non
- les facteurs liés au système de soins : organisation des soins
- les facteurs liés au traitement : sa durée, ses effets indésirables
- les facteurs socio-économiques : âge, rapports sociaux, accès aux soins

Les conséquences de la non-observance sont :

- *individuelles* :

La non-observance est un facteur de risque de mortalité (BB HAT[6]), de traitement injustifié ou biaisé (surenchère thérapeutique par le médecin car absence de résultats avec le traitement prescrit initialement) et modifie la qualité de vie.

- *collectives de santé* :

La non-observance entraîne un coût de santé (médicaments non utilisés, explorations multiples inutiles), entraîne des ré-hospitalisations sur les décompensations de la maladie[6]–[8].

B- L'évolution sociologique de la relation soignant-patient

L'intérêt sociologique pour l'éducation thérapeutique naît dans les années soixante-dix lors du passage d'une pédagogie médicale verticale, autoritariste et passive à une pédagogie basée sur la reconnaissance du droit des malades et sur le développement de l'autonomie du patient dans l'éthique médicale anglo-saxonne. L'observance ou compliance est définie à partir de 1975 par Sackett et Haynes[9], [10] comme « le degré de concordance entre les

comportements des patients, en terme de prise de médicaments, de suivi d'un régime ou de changements de mode de vie et les recommandations médicales ou en terme de santé ». Puis la relation médecin-malade et le rôle du patient se modifient progressivement : des années quatre-vingt aux années deux-mille, on parle de « l'obéissance liée à la confiance » [11](Burner), de « coopération » (Tauber) puis d'adhésion au traitement. Parallèlement, la multiplicité des moyens de communication et d'information de santé augmentent les connaissances de santé des patients et modifient leurs attitudes et leurs comportements.

C- Epidémiologie sanitaire et prévention de Santé publique

On assiste à un développement croissant de maladies devenant chroniques par les améliorations pharmacologiques de ces cent dernières années : diabète insulinorequérant, maladies cardiovasculaires (HTA, angor, insuffisance cardiaque), asthme, BPCO, maladies virales complexes tel que le VIH, cancers, hépatites chroniques... Elles sont contrôlées mais non guéries, évoluant souvent par épisodes aigus et nécessitent une prévention de leurs complications chroniques. Elles concernent 20% de la population française, 1/3 population des pays d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord puis progressivement les autres pays. Leur traitement et leur suivi sont souvent contraignants car ils sont effectifs au long cours et interfèrent avec la vie sociale du patient. Ils nécessitent un apprentissage du patient.

D- Crédation de programmes d'Education Thérapeutique du Patient (ETP)

Les premières démarches concrètes d'éducation thérapeutique apparaissent dans la prise en charge du diabète (premier manuel d'éducation des diabétiques de Elliott P. Joselin 1941) puis elles sont promut par le Pr J.P. Assal en 1975 en Suisse. Associé à la notion de Santé

Publique, l'OMS développe l'éducation thérapeutique à partir des années quatre-vingt puis définit l'ETP en 1998.

En France, l'HAS publie en avril 2007 le plan d'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques 2007-2011. Puis, le 21 juillet 2009, le Ministère de la Santé publie la loi Hôpital, santé, patients, territoires (HSPT) inscrivant les programmes d'ETP dans le parcours de soins du patient (code de Santé Publique)[12], [13].

1.3. Cadre législatif et organisation globale de l'ETP :

Un programme d'Education Thérapeutique peut être conduit dans les établissements de santé, en médecine de ville, dans un réseau de santé ou dans une association. Il doit correspondre au cahier des charges national (défini dans l'arrêté du 14 janvier 2015) et concerne une affection de longue durée (liste ALD 30).

Conformément à la loi HPST, la réalisation d'un programme d'ETP nécessite :

- une demande d'autorisation par le Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé, validée pour 4 ans.
- une auto-évaluation annuelle qualitative et quantitative du programme transmise à l'ARS.
- un renouvellement d'autorisation tous les 4 ans par une nouvelle demande à associer à un rapport d'évaluation quadriennale (recommandations HAS rééditées en mai 2014, article L1162-1 du code de la santé publique).

L'équipe impliquée dans la mise en œuvre du programme (intervenants) doit comporter au minimum deux professionnels de santé de professions différentes ou au mieux une équipe multi professionnelle, formée à la démarche d'ETP (minimum 40h de formation certifiée).

Elle peut comprendre des médecins généralistes et spécialistes (hospitaliers et libéraux), des pharmaciens, des infirmiers, des addictologues, des psychologues, des diététiciens. Elle concerne également des intervenants non soignants de l'organisation de la prise en charge de la maladie chronique : le patient lui-même, les associations de patients, les travailleurs sociaux[1].

L'ARS peut financer un programme d'ETP si il présente une activité externe et intègre un travail en réseau (ateliers au plus près des lieux de vie des patients, association avec les représentants de patients et de leurs proches, communication avec les médecins traitants...) :

- l'ETP de ville est financée par le Fond d'Intervention Régional (FIR)
- l'ETP d'établissement de santé est financée par la tarification à l'activité (T2A) des établissements de santé ou la dotation annuelle de financement

1.4. *But de l'ETP*

L'éducation thérapeutique du patient vise à améliorer la santé du patient (biologique, clinique) et à améliorer sa qualité de vie et celles de ses proches.

Les finalités spécifiques du programme personnalisé de chaque patient, selon son contexte psychosocial, sont *l'acquisition et le maintien de compétences*[14] :

A- *d'auto-soins* : décisions prises par le patient pour modifier l'effet de la maladie sur sa santé. Il y a notamment l'acquisition de compétences dites de sécurité visant à sauvegarder la vie du patient, qui dépend des besoins spécifiques de chaque patient.
Elles comprennent :

- Soulager les symptômes.

- Prendre en compte les résultats d'une autosurveillance, d'une automesure
- Adapter des doses de médicaments, initier un autotraitement.
- Réaliser des gestes techniques et des soins.
- Mettre en oeuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique, etc.).
- Prévenir des complications évitables.
- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie.
- Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent

B- d'adaptation : compétences personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques permettant au patient de maîtriser et de diriger son existence, et d'acquérir la capacité à vivre dans son environnement et à modifier celui-ci. Elles font partie d'un ensemble plus large de compétences psychosociales, s'appuyant sur le vécu et l'expérience antérieure du patient. Elles comprennent :

- Se connaître soi-même, avoir confiance en soi.
- Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.
- Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique.
- Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.
- Prendre des décisions et résoudre un problème.
- Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.
- S'observer, s'évaluer et se renforcer.

1.5. Procédure et place de l'ETP dans le parcours de soins

L'offre d'éducation thérapeutique à un patient porteur de maladie chronique suit l'annonce du diagnostic ou une période de vie avec la maladie, sans prise en charge éducative. Elle peut être refusée ou reportée dans le temps.

A- La procédure d'un programme d'ETP comporte 4 étapes:

- *un diagnostic éducatif*: il permet une définition des priorités d'apprentissage par le patient et le professionnel de santé. Le diagnostic éducatif s'appuie sur l'évaluation des besoins et de l'environnement du patient. Il correspond au Bilan éducatif partagé (BEP).
- *définition du programme personnalisé d'ETP* : à la fin de la séance d'élaboration du diagnostic éducatif, on définit avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique. On planifie un programme individuel.
- *mise en œuvre des séances collectives ou individuelles* réalisées pour l'acquisition et le maintien des compétences selon les possibilités locales (accessibilité géographique, disponibilité des professionnels de santé), les besoins et préférences du patient. Elles sont planifiées et convenues avec le patient.
- *réalisation d'une évaluation individuelle* des compétences acquises, des transformations du vécu de la maladie au quotidien à la fin du programme et/ou au cours de la procédure. Le diagnostic éducatif est actualisé si l'évaluation n'atteint pas les objectifs éducatifs.

B- L'ETP s'inscrit ainsi dans le parcours de soins du patient : critères de qualité [1]

L'éducation thérapeutique du patient est un processus centré sur le patient, intégré dans les soins et continu [14].

- Elle tend à s'intégrer à la prise en charge thérapeutique : complémentarité avec les traitements et les soins, soulagement des symptômes, prévention des complications.
- Elle prend en compte des besoins spécifiques, comorbidités et des vulnérabilités psychologiques et sociales, des facteurs environnementaux et des priorités définies avec le patient.
- Elle est adaptée à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient ; elle fait partie de la prise en charge à long terme.
- Elle s'appuie sur les fondements scientifiques (recommandations professionnelles, littérature scientifique pertinente, consensus professionnel), et elle est enrichie par les retours d'expérience des patients et de leurs proches, pour ce qui est du contenu et des ressources éducatives.

1.6. Evaluation de l'ETP

A- Evaluation du patient et de son entourage

- **dimension pédagogique** : acquisition de compétences d'auto-soins et d'adaptation
- **dimension bioclinique** : état général, décompensations cliniques, marqueurs biologiques
- **dimension psychosociale** : qualité de vie, état psychologique, croyances

B- Evaluation du programme (recommandations HAS rééditées en 2014)

- **évaluation de l'activité** : rapport d'activité (nombre de patients ayant bénéficié de l'activité, ayant refusé le programme, profil des patients, nombre de séances par

patient et par an, nombre de patients dont les compétences ont été atteintes à l'issue du programme ...)

- ***évaluation du processus*** : en fonction du rapport d'activité, de l'auto-évaluation de la satisfaction et de la perception d'utilité du programme par les patients et de l'atteinte des objectifs fixés par l'équipe. Mise en évidence par l'équipe des axes d'amélioration du programme et planification des actions/modifications à apporter.
- ***évaluation de l'impact du processus*** : Pour chaque objet d'évaluation, il est définit des indicateurs et critères d'évaluation recueillis, propre à chaque programme et maladie chronique (critères cliniques, biologiques, échelle d'observance médicamenteuse, critères en rapport avec l'amélioration de la qualité de vie, paramètres sociaux, économiques...).

2. Efficacité dans les pathologies chroniques dans la littérature

2.1. *Diabète*

L'éducation thérapeutique s'est développée initialement pour les malades du diabète, après l'arrivée de l'insuline en 1924 puis l'apparition des complications chroniques du diabète.

D'après la littérature, les mesures d'éducation thérapeutique permettent une diminution de la fréquence des comas diabétiques par acidocétose [15], des amputations[16], de l'Hba1c[17]. Elle permet également une réduction des dépenses de santé[18] et une amélioration importante de la qualité de vie [19].

2.2. Cardiopathie et risque cardiovasculaire

L'éducation thérapeutique permet une amélioration du risque cardiovasculaire dont le score de Framingham dans le programme européen EUROACTION[20] et le programme français PEGASE[21]. Le risque de récidive d'infarctus non mortel était diminué pour les patients suivant un programme éducatif prolongé sur 3 ans, au décours d'une réadaptation cardiaque (étude italienne GOSPEL[22]). L'éducation thérapeutique est recommandée dans l'insuffisance cardiaque[23], [24]. Une étude montre diminution d'hospitalisation dans les suites de chirurgie cardiaque[25] en cas de programme d'éducation thérapeutique.

2.3. Risque iatrogène AVK

L'éducation thérapeutique permet une augmentation de l'observance, une connaissance maniabilité AVK et une diminution de la labilité de l'INR[26]. Dans l'étude multicentrique prospective EDUC'AVK[27], elle diminuait le risque d'incidence d'évènement hémorragique ou thrombotique.

2.4. Maladie respiratoire chronique et asthme

Les études d'éducation thérapeutique dans l'asthme ont montré une amélioration du contrôle de l'asthme [28], [29] et de la qualité de vie avec l'éducation thérapeutique. Une étude américaine retrouve également une diminution de la fréquence des exacerbations[30] en cas de programme éducatif. Il y a peu de données de l'effet éducatif pour les patients porteurs de bronchite chronique obstructive (diminution de la sensation de dyspnée et de l'altération de l'état général[31]).

2.5. VIH

L'éducation thérapeutique des patients VIH améliore l'observance, permet une diminution de résistance et une amélioration de la réponse virologique au traitement[32]–[34]. Elle permet également la diminution de transmission périnatale[35].

2.6. Cancérologie

Dans la littérature, l'éducation thérapeutique a montré une efficacité sur la résolution des douleurs faibles à modérées [36].

2.7. Hépatites chroniques : Hépatite C

L'étude multicentrique prospective française PegOBs retrouve une amélioration de la réponse virologique soutenue (37.7% versus 25%, $p<0.05$) en cas de consultation éducative systématique par une infirmière auprès de patients VHC en cours de traitement par interféron pégylé + ribavirine avec $OR= 2-3$ (Larrey and al. 2012) [37], [38].

De même, l'étude CheObs prospective multicentrique retrouve que l'éducation thérapeutique pour les patients génotype 2/3 patients aide au maintien de l'adhérence à la bithérapie interferon et ribavirine ($OR=1.58$, $p=0.04$)[39], [40] (Cacoub and al. 2008).

Il n'y a pas de littérature concernant l'hépatite B chronique.

3. Exemple d'ETP a CHU de Grenoble

Au CHU de Grenoble, le programme d'ETP a été validé par l'ARS en janvier 2011, renouvelé en 2015, et s'adresse aux patients vus en ambulatoires porteurs d'une hépatite virale chronique B ou C.

L'objectif général est le maintien de l'adhésion à la prise en charge médicale des patients porteurs d'hépatite virale chronique, avec ou sans thérapeutique antivirale.

Les objectifs spécifiques sont l'acquisition et la mobilisation de compétences liée à la maîtrise du risque de transmission VHB et/ou VHC, à la connaissance de la maladie, aux comorbidités (alcool, cannabis, surpoids), la capacité à initier une thérapeutique antivirale, le maintien d'une observance optimum quel que soit les circonstances de vie quotidienne, le maintien d'une insertion socioprofessionnelle, le maintien d'une qualité de vie jugée acceptable par le patient.

L'équipe pluridisciplinaire du programme ETP est composée d'hépatologues, d'un pharmacien, d'infirmières et d'une psychologue. Un partenariat avec le réseau ville hôpital « Prométhée Alpes réseau », permet à tout patient de bénéficier de la proposition d'un accompagnement psycho social associé.

L'efficacité du programme est jugée auprès du patient par :

- des critères cliniques (rupture thérapeutique ou mauvaise réalisation des prescriptions)
- des critères psychosociaux (« auto »critères de qualité de vie, adéquation du mode de vie du patient avec les recommandations, situation socio professionnelle, stratégies mise en place pour le maintien d'efficacité thérapeutique et pour une réduction des comorbidités...).

L'analyse des effets du programme ont fait évolué progressivement les objectifs pédagogiques avec notamment la **nécessité d'aborder plus spécifiquement le contexte des patients porteurs de maladies sévères hépatiques (fibrose hépatique extensive, cirrhose)** : « beaucoup de patient formulent lors des entretiens d'évaluation, la difficulté d'intégrer guérison de la maladie virale et persistance d'une maladie hépatique sévère ».

ARTICLE

**Impact of care environment including Patient Education
on people with viral cirrhosis B and C overall survival: the
CIRVIR cohort study**

A B S T R A C T

Backgrounds: Patient education (PE) for chronic carriers of viral hepatitis C has proved his utility but benefits of educational activities around viral cirrhosis remains unclear.

Aims: This study aims to evaluate the impact of care environment including PE program on patients outcome with viral cirrhosis B and C.

Methods: In a multicenter retrospective analytical study within the French CIRVIR group including 1671 patients, we compared the overall survival between patients from centers offering a PE program which integrates educational activities around cirrhosis (Group 1) and patients from centers which do not offer any PE program (Group 2). Patients from centers with a PE program which does not integrate educational activities around cirrhosis were excluded. The criteria for regular abdominal ultrasound monitoring, sustained virological response to anti-viral therapy, incidence of hepatic events, initial curative treatment with hepatocellular carcinoma (HCC), smoking cessation, alcohol and drug withdrawal, overweight improvement, mortality apart from liver cause and median follow-up were also compared in univariate analysis.

Results: 280 patients divided into 6 centers in Group 1 and 459 patients divided into 15 centers in Group 2 within the CIRVIR cohort were enrolled between 2008 and 2012, followed up until 31 December 2016. 932 patients, among whom 148 patients from a center which refused to participate, were excluded. There was no significant difference in survival (85.7%, n=47 deaths with 6 years of follow-up for Group 1 and 87.8% with 6 years of follow-up, n=60 deaths for Group 2; p = 0.40), also adjusted with a propensity score (HR=0.85 [0.45 ; 1.63], p=0.63).

The mean follow-up was significantly higher in Group 1 (75.5 months [IQR: 47.5 - 98.7] versus 67.3 months [IQR: 45.2 - 89.8]; p = 0.026). There was significantly higher initial HCC

curative treatment in Group 1 than in Group 2 (32 of 44 patients or 78.1% versus 27 of 59 patients or 54%; p=0.017). There was no difference between the 2 groups as for the other criteria.

Conclusions: This study does not find any effect on overall survival of environment care with PE focused on cirrhosis in patient with viral cirrhosis B and C. However, it suggests that this environment care is associated with a more frequent initial curative treatment of hepatocellular carcinoma. A prospective study comparing populations with strictly homogeneous medical care criteria could confirm this hypothesis.

Keywords:

Patient education

Viral cirrhosis

Hepatitis C

Hepatitis B

The CIRVIR cohort

1. Introduction

The importance of patient education(PE) in the management of chronic diseases such as diabetes or ischemic heart disease is demonstrated in the literature [1–4]. It "aims to help patients to acquire or maintain the competences they need to manage their lives with chronic disease" [1].

Promoting PE and optimizing coordination between different care stakeholders is a priority of the DHUMEAUX Report of Recommendations in 2014, under the aegis of French Society for Hepatology (AFEF) and National Agency for AIDS and Viral Hepatitis Research (ANRS) [43], [44]. Several French studies had shown a better adhesion and a more frequent virological cure with PE in chronic hepatitis C treated with pegylated interferon and ribavirin [38], [40], [45].

The impact of PE is currently discussed in chronic viral hepatitis HBV and HCV, especially with the emergence of effective and short-lived antiviral drugs. However, no study has yet analyzed its effect on cirrhotic disease, viral hepatitis being the underlying cause.

According to SNIIRAM (National Health Insurance Information System), in France, there were 63,000 peoples with LDD 6 status (long duration disease), for chronic hepatitis C in 2015. Likewise, there were 20,500 people in LDD 6 for chronic hepatitis B in 2015, progressively increasing since 2013 [46], [47]. This population is often concerned by social precarity (CMU, addictive comorbidities, emigrants), thus making hepatitis detecting and regular monitoring more complicated [46], [47].

Chronic viral hepatitis progresses to cirrhosis in 20-30% of cases. In France, there is an increasing exposure to the metabolic syndrome and a high level of alcoholism. Overweight,

diabetes and alcohol abuse speed up the development of cirrhosis[48]–[54]. Besides, cirrhosis exposes to clinical decompensation (portal hypertension with oesogastric varices, ascites, hepatic encephalopathy, infections) and hepatocellular carcinoma (75-80% of HCC comes from cirrhosis)[55], [56]. Chronic viral hepatitis annual mortality between 2004 and 2011 in metropolitan France was 1,500 for HBV and 3,600 for HCV [57]. Eventually, complications of cirrhosis account for 50-60% of their mortality[57], [58].

Based on these findings, we wanted to define the role of PE in the care strategy for patients with chronic viral cirrhosis B and C and their comorbidities.

The primary endpoint of this study was to evaluate the impact of a care environment including personalized PE program (PE) on overall survival in patients of CIRVIR cohort with viral B and C cirrhosis. Sustained virological response to anti-viral treatment, comorbidities such as overweight, tobacco, alcohol and drug abuse, hepatic events, adherence to abdominal ultrasound monitoring, initial curative treatment with hepatocellular carcinoma (HCC), mortality apart from liver cause (cardiovascular, cancer and other causes) and median follow-up were also evaluated.

The analysis compared two modalities of support management: patients followed in centers offering a PE program which integrates educational activities around cirrhosis and patients followed in a center which do not offer any PE program.

2. Materials and methods

2.1. Study design

A retrospective analytical epidemiological study based on data from patients included in the CIRVIR cohort between 2006 and 2012 was performed. The cohort was founded and promoted by the ANRS. The protocol was approved by the Ethics Committee (Aulnay-sous-Bois, France) and consistent with the ethical recommendations of the 1975 Helsinki Declaration[58]. All patients gave their written consent to participate. These patients were aged 18 or older, with histologically proven cirrhosis, had at least one criterion proving the viral origin of cirrhosis (positive anti-HCV antibody, positive C viral RNA and / or positive Hbs antigen) and no previous cirrhosis complications (i.e. ascites, encephalopathy, digestive hemorrhage, hepatocellular carcinoma). In 35 metropolitan France centers, objectives of follow-up were every six months; according to French Health Authority (HAS) recommendations, until December 31st, 2016, when the cohort was stopped.

2.2. Type of health care

Patients were divided into 3 groups according to the care support method provided by their center:

- 1- patients followed-up in a center offering a PE program which integrated educational activities around cirrhosis, approved by the Regional Health Agency (ARS) between 2010 and 2014 (Group 1 or PE+ cirrhosis),

- 2- patients followed-up by a support nurse or attending only a regular medical consultation, in a center which did not offer any PE program (Group 2 or PE-) and
- 3- patients followed-up in centers offering an ARS-validated PE program between 2010 and 2014 focusing on hepatitis C and / or B, which did not integrate any educational activities around cirrhosis (Group 3 or PE+ without cirrhosis).

To that end, the CIRVIR investigators and / or the care staff from each center were reached by telephone between July 2016 and February 2017 to answer a single questionnaire validated by the CIRVIR Scientific Committee in June 2016. The telephone questionnaire was carried out by a junior doctor of the Hepato-Gastroenterology department of the University Hospital of Grenoble. The junior doctor had no prejudices against any support care methods on cirrhotic viral hepatitis PE in metropolitan France centers.

This questionnaire asked about the presence or not of an PE for hepatic chronic diseases validated by the ARS between 2010 and 2014, and about the support care environment of each center: presence of a support nurse or a nurse dedicated to the hepatology consultation, other people such as pharmacist, dietician, psychologist or psychiatrist, addictologist, secretary and social worker; support groups; information tools; links with associations; existence of a city hospital network that may modify the support care approach. The cirrhosis complication screening of the center was also sought.

For centers with a validated PE program between 2010 and 2014, this program was justified by the transmission of the authorization text by the ARS and at best by the description of the PE program submitted to the ARS. The transmitted program descriptive texts were qualitatively and independently analyzed by a physician and a pharmacist based on predetermined criteria. Both experts are referents for PE university educational program at

Grenoble University Hospital. The text description of ARS program had to be provided and both physician and pharmacist analysis had to match in order to consider PE program related to underlying viral hepatitis cirrhosis and not only viral hepatitis. These data allowed the CIRVIR patient distribution among the 3 groups of care management.

2.3. Statistical analyses

Statistical analyses were carried out with the help of the CIRVIR statistician.

The analysis of our study compared Group 1 patients to Group 2 patients, excluding Group 3 patients.

The comparison between Group 1 and Group 2 as for baseline characteristics and support methods was carried out by the Mann-Whitney test (continuous variables) and by the chi-square test or Fisher's exact test (qualitative variables).

Then the survival and Kaplan Meier event incidence curves were built for each of the judgment criteria and compared using the log-rank test, in univariate analysis.

Overall survival and hepatic events were also analyzed by Cox model adjusted with a propensity score, based on the main variable characteristics at inclusion.

The primary endpoint was the difference in survival. Other criteria were secondary: comparison of median follow-up, the incidence of hepatic events, sustained virological response, initial curative HCC management, overweight improvement, smoking cessation, alcohol withdrawal, drug withdrawal, mortality apart from liver causes (cardiovascular, non-HCC cancers or other causes) and abdominal ultrasound monitoring adherence.

The follow-up duration was the time between inclusion and death or study end. Hepatic events involved portal hypertension (PHT), related gastrointestinal bleeding, hepatic encephalopathy or ascites. Adherence to ultrasound monitoring corresponded to the median time between each follow-up imaging. The virological response included a negative HBV DNA and a sustained negative HCV RNA at week 12 after HCV treatment. Patients with undetectable HCV-RNA and HBV-DNA at inclusion and HCV patients with missing end-of-treatment date and virological response were excluded. The initial curative HCC treatment was calculated based on the incidental HCC number. The overweight improvement was consistent with a BMI that had gone down less than 25 at the end of follow-up in patients with an initial BMI greater than or equal to 25. As for smoking cessation and drug withdrawal, they corresponded to a total cessation of consumption at the end of follow-up for patients with consumption at inclusion. Alcohol withdrawal corresponded to a consumption of alcohol less or equal to 10 grams per day for patients consuming more at inclusion. If there were missing comorbidities at six-monthly visit, these were considered to be identical to the patient's previous six-monthly visit.

Cardiovascular causes of death included neurological or cardiac ischemic attacks. Non-HCC cancers did not include cholangiocarcinoma. Other causes apart from liver causes included infections aside from ascites fluid infection.

Additional univariate and multivariate analyses of the factors influencing the initial curative HCC treatment have been performed by logistic regression model, adjusted on a propensity score.

The descriptive results were shown as median with extent [IQR] for the quantitative variables and in number and percentage (%) for the categorical data. The propensity score included all

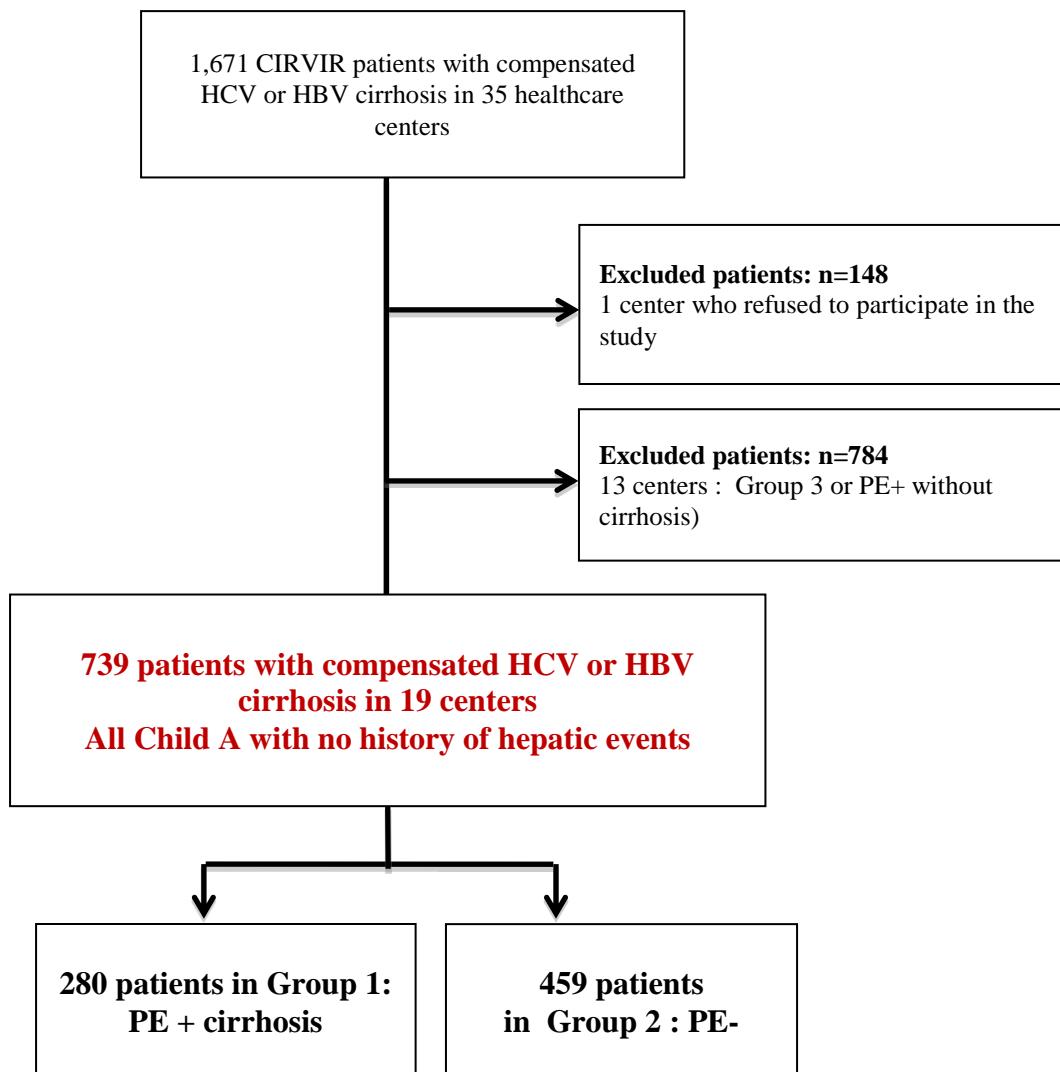
characteristic variables with a $p < 0.20$ obtained in univariate analysis. The results with a propensity score were shown with Hazard-Ratio (HR). A less than 0.05 P value would be considered as significant. Statistical analyses from the CIRVIR cohort were performed using the Stata 13 software and those from the support management analysis via the GraphPad Prism7 software.

3. Results

3.1. *Flow chart*

The CIRVIR cohort included 1,671 patients between 2006 and 2012 with HCV or HBV viral compensated cirrhosis in 35 healthcare centers in metropolitan France. 148 patients were excluded because one center refused to participate to this study. Of the 1064 patients from 19 centers including a PE program, 784 patients in 13 centers including a PE program which did not integrate educational activities around cirrhosis (Group 3) were also excluded. The program text analysis gathered from 16 centers with a PE program which integrated educational activities around cirrhosis or not is shown in Appendix 1. The analysis involved 739 patients. Group 1 included 280 patients followed in 6 healthcare centers including a PE program which integrated educational activities around viral cirrhosis. Group 2 was considered as control group, including 459 patients followed in 15 healthcare centers. These centers had just a care support nurse without any validated PE program or only benefited from a usual medical consultation (Flow Chart, Fig.1).

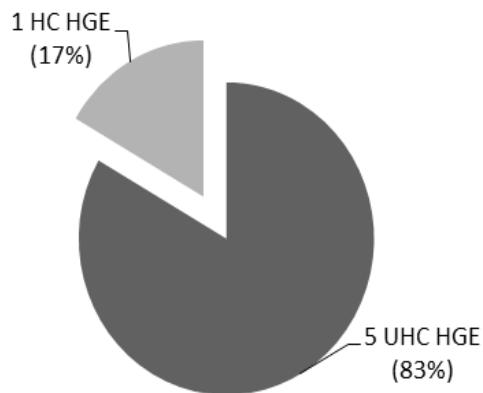
Figure 1 – Flow chart



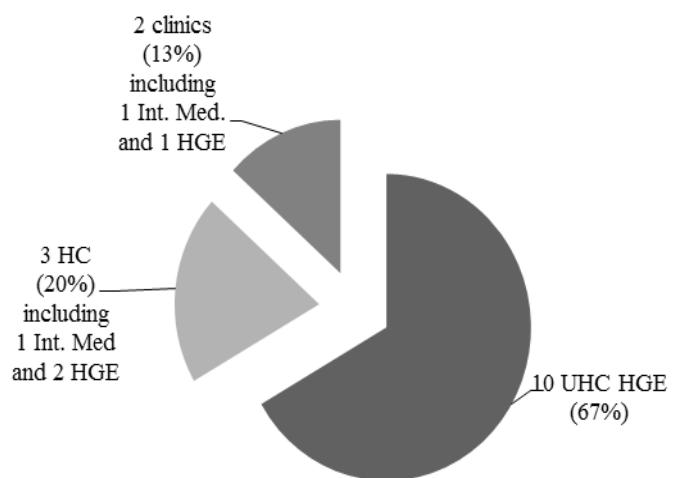
3.2. Health care

The distribution of Hepato-gastroenterology wards or Internal Medicine wards of university hospital Center (UHC), non-university hospital center (HC) or private clinic (clinic) by group is described in Figure 2. Group 1 included 5 UHC services out of 6 centers and Group 2 included 10 UHC wards out of 15 centers. Excluded patients all came from UHC wards.

Figure 2 - Distribution by center type (a) in Group 1 and (b) in Group 2



(a) Group 1 (n=6 centers)



(b) Group 2 (n= 15 centers)

HGE = Hepato-gastroenterology ward; Int. Med. = Internal Medicine ward

Care and support methods by group are indicated in Table 1. Group 1 had significantly more facilities to access a pharmacist (100% versus 53.3%, p=0.04) and a social worker (83.3% versus 33.3%, p=0.04) than Group 2. Group 1 benefited more often from a consultation dedicated nurse (100% versus 66.7%, *us*) and had more frequent information on anti-viral treatments (100% versus 53.3%, p=0.04) than Group 2. In terms of communication, the information document use was identical in both groups. However, Group 1 had more local documents and tools (i.e. fascicles, playful materials) than Group 2 (83.3% versus 26.7%, p=0.02). Group 1 centers had more often support groups (83.3% versus 20%, p=0.01) than Group 2 centers. In Group 1 centers, there were more frequent support calls (66.7% versus 13, 3%, p=0.01), whereas in Group 2, centers used emails without using support calls. Ultrasound screening procedures varied widely among patients (Appendix A).

Table 1 – Health care characteristics in Group 1 and Group 2

Characteristics of health care	All centers included	Group 1 (6 centers)	Group 2 (15 centers)	p-value
Stakeholders				
pharmacist	14	6	100.0%	8
nurse	16	6	100.0%	10
dietitian	10	4	66.7%	6
addictologist	16	5	83.3%	11
psychologist	14	4	66.7%	10
social worker	10	5	83.3%	5
53.3%				0.04
66.7%				0.11
40.0%				0.27
73.3%				0.63
66.7%				>0.999
33.3%				0.04
Action implemented (by nurse)				
antiviral therapeutic information	14	6	100.0%	8
medical consultation planning	11	4	66.7%	7
ultrasound and endoscopy appointment planning	7	3	50.0%	4
involvement in clinical trial	8	4	66.7%	4
blood tests	12	5	83.3%	7
53.3%				0.04
46.7%				0.83
26.7%				0.31
26.7%				0.09
46.7%				0.13
Frequency of follow-up				
at treatment initiation	2	2	33.3%	0
during follow-up, non-systematic	8	3	50.0%	5
during follow-up at each consultation	4	1	16.7%	3
no follow-up	2	0	0.0%	2
0.0%				0.02
33.3%				0.48
20.0%				0.86
13.3%				0.35
Communication/information tools				
links with associations	10	4	66.7%	6
support groups	8	5	83.3%	3
documents	17	6	100.0%	11
<i>of laboratories</i>	17	6	100.0%	11
<i>local tools</i>	9	5	83.3%	4
<i>of laboratories and local tools</i>	8	5	83.3%	3
city hospital network	13	4	66.7%	9
40.0%				0.27
20.0%				0.01
73.3%				0.16
73.3%				0.16
26.7%				0.02
20.0%				0.00
60.0%				0.35
Means of communication				
email	7	2	33.3%	5
call support	6	4	66.7%	2
mail and call support	2	2	33.3%	0
33.3%				0.93
13.3%				0.01
0.0%				0.02

3.3. Patients characteristics at baseline

The characteristics of the patients divided by group are shown in Table 2. Group 1 had a higher average age than control group (57 versus 54.5 years, p=0.019) and included 40% of patients \geq 60 years compared with 34.6% in Group 2 (p=0.14). The population comprised 68.6% of men. Group 2 had significantly more African (21.4% versus 7.7%) and South East Asian patients (4.8% versus 2.9%) than Group 1 (p<0.001).

There was no difference in cirrhosis etiology in both groups: 587 HCV patients (79.4%), 134 HBV patients (18.1%), including 18 HCV-HBV (2.5%). Regarding HIV infection, there was 6.6% in Group 2 and 3.9% in Group 1 (p=0.13). Among HCV patients, Group 2 had significantly more genotype 2 and 3 and more treatment naïve patients (22.3 versus 15.7%, p=0.002 for the distribution of genotypes, 8.1 versus 3.2 %, p=0.008).

As for severity of cirrhosis, both patient groups were comparable in terms of portal hypertension and liver function.

The two groups were also comparable in diabetic, cardiovascular risk factors, dyslipidemia and overweight but not for high blood pressure (Group 1, n=92 (32.9%) versus Group 2, n=120 (26.1%), p=0.05). The overall population comprised 54.2% of overweight patients ($BMI \geq 25$). 78 patients had a cardiovascular condition (10.6% of the population).

8 to 7.5% of patients had an alcohol consumption above 10 g/ day at baseline, 35% were current smokers and 23.3% were former smokers, less than 1% were unweaned drug addicts and 26.6% were former drug addicts (no significant difference between groups).

Table 2 – Patient characteristics

Characteristics at baseline	Number of patients	Study population n=739	Group 1 n=280	Group 2 n=459	P-value
Age (years)	739	55.5 [48.7 – 64.6]	57.0 [49.7 – 66.9]	54.5 [48.2 – 63.2]	0.019
Age ≥ 60 years	739	271 (36.7)	112 (40.0)	159 (34.6)	0.14
Male sex	739	507 (68.6)	199 (71.1)	308 (67.1)	0.26
Cause of cirrhosis	739				0.61
VHC		587 (79.4)	226 (80.7)	361 (78.7)	
VHB		134 (18.1)	49 (17.5)	85 (18.5)	
VHC-VHB		18 (2.5)	5 (1.8)	13 (2.8)	
Karnofsky index	441				0.15*
0-40		0	0	0	
50-70		8 (1.8)	6 (2.9)	2 (0.8)	
80-100		433 (98.2)	198 (97.1)	235 (99.2)	
Ethnic origin (evaluated by SNPs)	585				<0.001
EUR (equivalent Europe +Indo-Europe)		497 (85.0)	251 (92.3)	246 (78.6)	
AFR (equivalent Sub-Saharan Africa)		65 (11.1)	13 (4.8)	52 (16.6)	
EAS (equivalent South East Asia)		23 (3.9)	8 (2.9)	15 (4.8)	
History of alcohol abuse	701				0.07
No		507 (72.3)	205 (76.2)	302 (69.9)	
Yes		194 (27.7)	64 (23.8)	130 (30.1)	
Alcohol consumption at baseline (gram per day)	693				0.86 †
0		543 (78.4)	212 (80.3)	331 (77.2)	
<10		93 (13.4)	31 (11.7)	62 (14.4)	
10 – 50		45 (6.5)	16 (6.1)	29 (6.8)	
50 – 100		8 (1.1)	5 (1.9)	3 (0.7)	
>100		4 (0.6)	0	4 (0.9)	
Tobacco consumption	688				0.28
Never		287 (41.7)	112 (42.1)	175 (41.5)	
Ancient		160 (23.3)	69 (25.9)	91 (21.5)	
Current		241 (35.0)	85 (32.0)	156 (37.0)	
Substance addiction	719				0.21
Never		523 (72.7)	207 (75.5)	316 (71.0)	
Ancient		191 (26.6)	64 (23.4)	127 (28.5)	
Current		5 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.5)	

Characteristics at baseline	Number of patients	Study population n=739	Group 1 n=280	Group 2 n=459	P-value
BMI (kilogram per meter², kg/m²)	668	25.3 [22.8 – 28.4]	25.6 [23.0 – 28.9]	25.1 [22.7 – 28.1]	0.15
BMI (kg/m²)	668				0.25
<18		16 (2.4)	8 (3.1)	8 (1.9)	
[18 ; 25[290 (43.4)	101 (39.5)	189 (45.9)	
[25 ; 30[251 (37.6)	98 (38.3)	153 (37.1)	
≥30		111 (16.6)	49 (19.1)	62 (15.1)	
Diabetes	739	127 (17.2)	42 (15.0)	85 (18.5)	0.22
Dyslipidemia	739	37 (5.0)	15 (5.4)	22 (4.8)	0.73
High blood pressure	739	212 (28.7)	92 (32.9)	120 (26.1)	0.050
Oesophageal varices	528				0.16
No		398 (75.4)	175 (78.5)	223 (73.1)	
Yes		130 (24.6)	48 (21.5)	82 (26.9)	
Oesophageal varices (OV)	528				0.43
No OV		398 (75.4)	175 (78.5)	223 (73.1)	
OV grade I		90 (17.0)	31 (13.9)	59 (19.3)	
OV grade II		35 (6.6)	15 (6.7)	20 (6.6)	
OV grade III		5 (1.0)	2 (0.9)	3 (1.0)	
Portal hypertension gastropathy	528				0.83
No		419 (79.4)	176 (78.9)	243 (79.7)	
Yes		109 (20.6)	47 (21.1)	62 (20.3)	
Creatinine (μmol/L)	732	72.0 [62.0 - 84.0]	75.0 [66.0 – 85.7]	70.7 [61.9 - 83.0]	0.004
Glomerular filtration rate (MDRD formula)	732	94.6 [79.7 – 112.0]	92.9 [77.6 – 108.9]	96.2 [81.4 – 114.4]	0.010
Albumin (g/L)	734				0.63
≤28		2 (0.3)	0	2 (0.4)	
]28-35]		73 (19.9)	26 (9.3)	47 (10.3)	
>35		659 (89.8)	253 (90.7)	406 (89.2)	
Total bilirubin (μmol/L)	738				0.41
<35		722 (97.8)	276 (98.6)	446 (97.4)	
[35-50[13 (1.8)	4 (1.4)	9 (2.0)	
≥50		3 (0.4)	0	3 (0.6)	

Characteristics at baseline	Number of patients	Study population n=739	Group 1 n=280	Group 2 n=459	P-value
Platelets ($10^3/\text{mm}^3$)	728				0.71
≤75		76 (10.4)	26 (9.4)	50 (11.1)	
]75-150[310 (42.6)	117 (42.2)	193 (42.8)	
≥150		342 (47.0)	134 (48.4)	208 (46.1)	
Prothrombin (%)	713	89.0 [80.0 - 98.0]	88.0 [79.0 - 96.0]	91.0 [80.0 – 100.0]	0.006
Prothrombin (%)	713				0.68
≤50		6 (0.8)	3 (1.1)	3 (0.7)	
>50		707 (99.2)	268 (98.9)	439 (99.3)	
AST (International Unity per litre, IU/L)	739	49.0 [31.0 - 81.0]	49.0 [31.0 – 83.5]	50.0 [31.0 - 80.0]	0.96
ALT (IU/L)	739	52.0 [30.0 - 91.0]	50.0 [32.0 – 95.0]	52.0 [28.0 – 90.0]	0.58
GGT (IU/L)	738	73.0 [37.0 – 136.0]	75.0 [37.0 – 149.0]	69.0 [36.0 – 130.0]	0.36
VHC genotype	558/605				0.002
1		395 (70.8)	173 (79.7)	222 (65.1)	
2		22 (3.9)	6 (2.8)	16 (4.7)	
3		88 (15.8)	28 (12.9)	60 (17.6)	
4		44 (7.9)	8 (3.7)	36 (10.6)	
5 / 6		9 (1.6)	2 (0.9)	7 (2.0)	
Anti-HBc antibody in HVC	580/587				0.013
Negative		375 (64.7)	160 (70.8)	215 (60.7)	
Positive		205 (35.3)	66 (29.2)	139 (39.3)	
HCV viral load (in HCV and HCV-HBV)	604/605				0.53
Negative		200 (33.1)	80 (34.6)	120 (32.2)	
Positive		404 (66.9)	151 (65.4)	253 (67.8)	
Sustained virologic response (in HCV and HCV-HBV)	604/605				0.98
No		473 (78.3)	181 (78.4)	292 (78.3)	
Yes		131 (21.7)	50 (21.7)	81 (21.7)	
HCV viral load (in HCV)	586/587				0.57
Negative		189 (32.3)	76 (33.6)	113 (31.4)	
Positive		397 (67.7)	150 (66.4)	247 (68.6)	

Characteristics at baseline	Number of patients	Study population n=739	Group 1 n=280	Group 2 n=459	P-value
Sustained virologic response (in HCV)	586/587				0.99
No		464 (79.2)	179 (79.2)	285 (79.2)	
Yes		122 (20.8)	47 (20.8)	75 (20.8)	
HBV genotype	32/152				0.43
A		13 (40.6)	6 (50.0)	7 (35.0)	
B		2 (6.3)	2 (16.7)	0	
C		3 (9.4)	1 (8.3)	2 (10.0)	
D		9 (28.1)	2 (16.7)	7 (35.0)	
E		4 (12.5)	1 (8.3)	3 (15.0)	
F		0	0	0	
G		1 (3.1)	0	1 (5.0)	
HBV viral load (in HBV and HCV-HBV)	152/152				0.74
Negative		113 (74.3)	41 (75.9)	72 (73.5)	
Positive		39 (25.7)	13 (24.1)	26 (26.5)	
HBV viral load (in HBV)	134/134				0.86
Negative		100 (74.6)	37 (75.5)	63 (74.1)	
Positive		34 (25.4)	12 (24.5)	22 (25.9)	
Previous or current antiviral therapy	736				0.008
No		46 (6.3)	9 (3.2)	37 (8.1)	
Yes		690 (93.7)	271 (96.8)	419 (91.9)	
HIV co-infection	734				0.13
No		693 (94.4)	269 (96.1)	424 (93.4)	
Yes		41 (5.6)	11 (3.9)	30 (6.6)	
History of extra-hepatic cancer	739	47 (6.4)	20 (7.1)	27 (5.9)	0.50
History of cardiovascular event	739	78 (10.6)	34 (12.1)	44 (9.6)	0.27

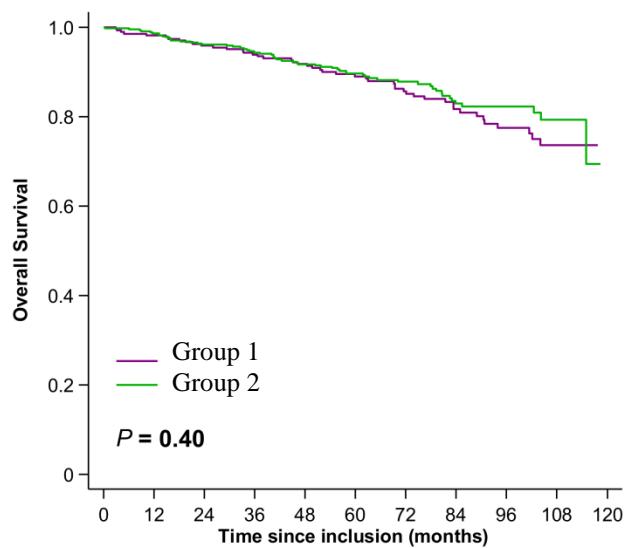
† P-value computed by the following clustering of categories of the variable Alcohol Consumption : 1 - “0” or “<10; 2 - “10-50; 3 = “> 5

*not interpretable because there is a lot of missing data

3.4. Relationships between overall survival, specific survival and care environment

Regarding overall survival, there was no significant difference between the 2 groups, respectively 93.9% at 3 years and 85.7%, at 6 years of follow-up for Group 1 and 94.4% at 3 years and 87.8%, at 6 years of follow-up for Group 2 ($p=0.40$, Figure 3).

Figure 3 - All-cause mortality (number, survival)



Group	Number at risk (events)
Group 1	280 (5) 264 (6) 244 (5) 227 (5) 208 (6) 177 (6) 151 (6) 108 (5) 78 (3) 36 (0) 5
Group 2	458 (6) 435 (11) 405 (7) 373 (10) 335 (7) 272 (5) 202 (9) 138 (1) 91 (2) 42 (1) 0

MORTALITY	Number of patients (%)
Group 1 (PE+ cirrhosis)	47 (16.8)
Group 2 (PE-)	60 (13.1)
Study population	107 (14.5)

Death causes are indicated in Table 3. Mortality due to infection was observed in 13 patients in Group 1 and 16 patients in Group 2 to 6 years of follow-up (4.8% versus 3.5%, $p=0.65$).

Mortality from cardiovascular events affected 1 patient in each group at 6 years of follow-up ($p=0.73$ for survival without cardiovascular mortality). Similarly, mortality from non-HCC cancers was observed in 3 patients in Group 1 and 6 patients in Group 2 at 6 years of follow-up ($p=0.66$).

Table 3 - Details of death causes

Death causes	Study population n=107	Group 1 (PE+ cirrhosis) n=47	Group 2 (PE-) n=60
Hepatic failure	13 (13.7)	5 (12.5)	8 (14.6)
Renal failure	1 (1.0)	0	1 (1.8)
Ascitic fluid infection	0	0	0
Gastrointestinal bleeding	10 (10.5)	5 (12.5)	5 (9.1)
HCC	23 (24.2)	10 (25.0)	13 (23.6)
Severe infection without ascites	11 (11.6)	6 (15.0)	5 (9.1)
Extra-hepatic cancer	9 (9.5)	3 (7.5)	6 (10.9)
Cardiovascular event	2 (2.1)	1 (2.5)	1 (1.8)
Other extra-hepatic event	18 (18.9)	7 (17.5)	11 (20.0)
Cholangiocarcinoma	3 (3.2)	1 (2.5)	2 (3.6)
Hepatic event / Alcoholic hepatitis	5 (5.3)	2 (5.0)	3 (5.5)
<i>Missing data</i>	12	7	5

3.5. Median follow-up in each group

Median follow-up of the total population studied was 69.5 months [IQR: 46.1 - 93.7] and 72.8 months [IQR: 50.4 - 96.5] for survivors at the end of the cohort. Median follow-up was significantly longer in Group 1 than in Group 2: 75.5 months [IQR: 47.5-98.7] versus 67.3

months [IQR: 45.2 - 89.8], p = 0.026) as well as in survivors at the end of the cohort (78.7 months [IQR: 51.7 - 101.0] versus 69.4 months [IQR: 49.7 - 92.3], p = 0.014).

3.6. Relationship between a sustained virological response and care environment

There was no sustained virological response difference to anti-viral treatment between Group 1 and Group 2 among the 542 patients with DNA HBV or RNA HCV positive at baseline (28.1% versus 30.7% at 3 years, 52% versus 58% at 6 years, p = 0.83).

3.7. Relationships between co-morbidities and care environment

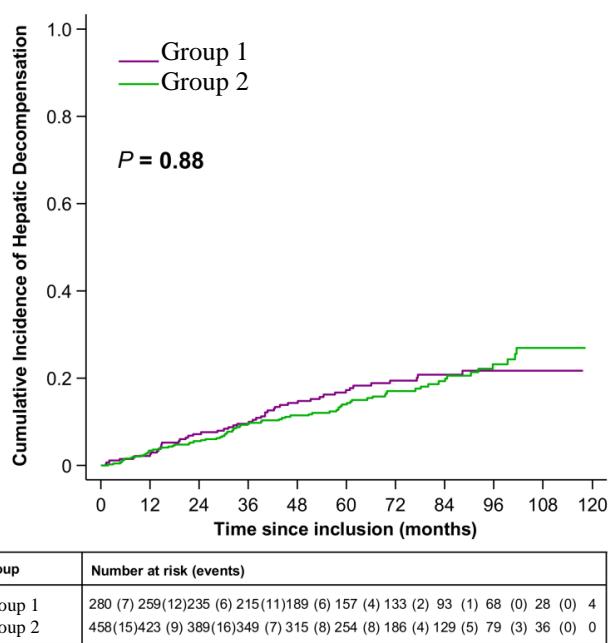
There was no significant difference between the two groups in incidence of alcohol withdrawal, smoking cessation and overweight treatment. Those data was hardly exploitable due to many missing data and the small numbers of studied people especially for alcohol addiction.

Out of the 5 active drug addicts (3 in Group 1 and 2 in Group 2), 4 to 5 patients (80.0%, 2 from each group) stopped their consumption at the first follow-up visit (approximately 6 months after inclusion in the study). Therefore, no weaning incidence curve for drug addiction was performed.

3.8. Relationships between hepatic events and care environment

There was no difference in hepatic decompensation incidence between Group 1 and Group 2 (9.6% at 3 years and 19.5% at 6 years versus 9.5% at 3 years and 17.1% at 6 years; $p=0.88$, Fig.4). Group 1 had 17 patients with hepatic encephalopathy, 12 with PHT- related gastrointestinal bleeding and 36 with ascites. Group 2 had 22 patients with hepatic encephalopathy, 15 with PHT- related gastrointestinal bleeding and 59 with ascites (Table 4). Moreover, the incidence of ascetic fluid infection was very low without any difference between none of the groups (1.3% at 6 years for the 2 groups, $p=0.69$) (Fig.4).

Figure 4 - Incidence of hepatic events (ascites or digestive bleeding by portal hypertension or hepatic encephalopathy)



HEPATIC EVENTS	Number of patients (%)
Group 1 (PE+ cirrhosis)	49 (17.5)
Group 2 (PE-)	76 (16.6)
Study population	125 (16.9)

Table 4 – Detailed incidence of hepatic events

Incidence at	Ascites			Hepatic encephalopathy			Digestive bleeding		
	Study population	Group 1	Group 2	Study population	Group 1	Group 2	Study population	Group 1	Group 2
1 year	2.5%	1.5%	3.2%	0.4%	0.7%	0.2%	0.4%	0.8%	0.2%
3 years	7.8%	6.2%	8.8%	2.3%	2.3%	2.2%	1.6%	2.3%	1.2%
6 years	14.2%	15.2%	13.6%	6.2%	7.4%	5.4%	3.3%	4.1%	2.7%

3.9. Relationships between imaging delay and care environment

Abdominal ultrasound (US) monitoring median time was 6.3 months [IQR: 6.0 - 8.0] in Group 1, 6.5 months [IQR: 6.0 - 8.2] in Group 2 ($p = 0.032$) for a total of 6.4 months [IQR: 6.0 - 8.2] in total population.

3.10. Relationships between initial curative treatment of hepatocellular carcinoma, ultrasound monitoring and care environment

As for hepatocellular carcinoma (HCC) care, the incidence of initial curative treatment was significantly greater in Group 1 than in Group 2 ($n = 32$, 78.1% of HCCs versus $n = 27$, 54% of HCCs, $p = 0.017$) whereas the incidence of HCC was similar in both groups (8.6% at 3 years and 15.7% at 6 years follow-up for Group 1 versus 7.7% at 3 years and 13.7% at 6 years follow-up for Group 2, $p = 0.42$, Table 5). With no significant difference, initial characteristics of HCCs in Group 1 were more commonly associated with one single nodule ($n = 32$, 72.7% versus $n = 29$, 55.8%, $p = 0.30$), with a diameter less than or equal to 20 mm ($n = 22$, 53.7% versus $n = 18$, 39.1%, $p = 0.36$) and with an AFP rate less than or equal to 100 ng / ml ($n = 25$, 80.6% versus $n = 30$, 75.0%, $p = 0.39$, Table 5). There were 16

radiofrequencies in each group, 9 liver resections and 3 liver transplantations (LT) in Group 1; 4 liver resections and 4 LT in Group 2.

Table 5 – HCC characteristics description (overall and according to support management (all HCC patients)

HCC characteristics	Study population n=739	Group 1 (PE+ Cirrhosis) n= 280	Group 2 (PE-) n=459	P-value
All patients HCC				
Number of patients with HCC	103 (13.9)	44 (15.7)	59 (12.9)	0.42*
Karnofsky score (n=27) (Min; max)	100 [100 – 100] (90 ; 100)	100 [100 – 100] (100 ; 100)	100 [90 – 100] (90 ; 100)	0.041†
Missing data	76	31	45	
Type of tumor				0.30
1 nodule	61 (63.5)	32 (72.7)	29 (55.8)	
2 or 3 nodules	26 (27.1)	8 (18.2)	18 (34.6)	
> 3 nodules	5 (5.2)	2 (4.55)	3 (5.8)	
Invasive	4 (4.2)	2 (4.55)	2 (3.8)	
Missing data	7	0	7	
Diameter of the largest nodule (mm)				0.36
≤ 20	40 (46.0)	22 (53.7)	18 (39.1)	
21-30	21 (24.1)	7 (17.1)	14 (30.4)	
31-60	21 (24.1)	9 (21.9)	12 (26.1)	
> 60	5 (5.8)	3 (7.3)	2 (4.4)	
Missing data	16	3	13	
Portal thrombosis	8 (9.1)	5 (12.2)	3 (6.4)	0.47
Missing data	15	3	12	
AFP at HCC diagnosis (ng/mL)				0.39
≤100	55 (77.5)	25 (80.6)	30 (75.0)	
]100-1000]	11 (15.5)	3 (9.7)	8 (20.0)	
>1000	5 (7.0)	3 (9.7)	2 (5.0)	
Missing data	32	13	19	
AFP score at HCC diagnosis				0.92
≤2	53 (77.9)	24 (77.4)	29 (78.4)	
>2	15 (22.1)	7 (22.6)	8 (21.6)	
Missing data	35	13	22	
BCLC stadium				0.88
0/A	65 (79.3)	31 (79.5)	34 (79.1)	
B	6 (7.3)	3 (7.7)	3 (7.0)	
C	10 (12.2)	4 (10.3)	6 (13.9)	
D	1 (1.2)	1 (2.5)	0	
Missing data	21	5	16	
HCC treatment				0.017
- Curative in first treatment**	59 (64.8)	32 (78.1)	27 (54.0)	
Radiofrequency (RF)	32	16	16	
Resection	13	9	4	

HCC characteristics	Study population n=739	Group 1 (PE+ Cirrhosis) n= 280	Group 2 (PE-) n=459	P-value
All patients HCC				
LT without Chimio.Embol. before	3	1	2	
LT with Chimio.Embol. before	4	2	2	
Other (microwave, cyberknife)	4	3	1	
RF + Alcoholisation (concurrent)	1	1	0	
RF + Resection (concurrent)	2	0	2	
- Palliative in first treatment	32 (35.2)	9 (21.9)	23 (46.0)	
Comfort treatment	8	3	5	
Chimioembolization(Chimio.Embol.)	16	4	12	
Chimio.E.+Alcoholisation(concurrent)	1	0	1	
Sorafenib	2	0	2	
Other palliative treatment	3	1	2	
No treatment	2	1	1	
- Missing data	12	3	9	
Delay between HCC diagnosis and treatment start (month)	1.6 [0.8 – 3.4]	1.7 [1.2 – 4.0]	1.5 [0.6 – 2.9]	0.21
Delay between HCC diagnosis imaging date and previous one (month)	6.3 [5.4 – 9.2]	6.4 [5.8 – 8.5]	6.3 [5.3 – 11.3]	0.79
Ratio : Nb imaging performed/theoretical nb between inclusion and HCC diagnosis (%)	100 [75.0 – 100]	100 [73.2 – 100]	100 [75.0 – 100]	0.84

* Log-rank test

** Including Cyberknife, electroporation, microwave; unspecified radiotherapy was classified as palliative treatment.

‡ not interpretable because there is a lot of missing data

3.8. Analysis to compare overall survival and hepatic decompensation with environment care adjusted with a propensity score

As shown in Table 6, there were also no significant difference between Group 1 and Group 2 to overall survival ($p = 0.63$) and to hepatic events ($p = 0.77$) with adjust by propensity score.

Table 6 – Overall survival and hepatic events adjusted with a propensity score

Not adjusted			Adjusted with a propensity score	
Hepatic events	HR [95% CI]	P-value	HR [95% CI]	P-value
Patient education				
Group 2 (PE-)	Ref		Ref	
Group 1 (PE+ cirrhosis)	0.97 [0.68 ; 1.39]	0.88	0.92 [0.53 ; 1.61]	0.77
All causes of death	HR [95% CI]	P-value	HR [95% CI]	P-value
Patient education				
Group 2 (PE-)	Ref		Ref	
Group 1 (PE+ cirrhosis)	0.85 [0.58 ; 1.25]	0.40	0.85 [0.45 ; 1.63]	0.63

3.11. Additional analyses of factors influencing the initial HCC treatment

In view of favourable results for univariate analysis of initial curative HCC treatment in Group 1 compared to Group 2, we performed additional analyses. In univariate analysis and then in multivariate analysis adjusted with a propensity score, the factors influencing significantly the initial curative HCC treatment were presence of PE offering (or belonging to Group 1) with HR= 5.34[1.30; 21.93] (p=0.020), imaging delay less than 7 months with HR=5.07 [1.35; 19.06] (p=0.016) and no history of liver decompensation with HR=19.74[2.49; 156.31] (p=0.005). These results are shown in Appendix C.

Patients developing a HCC in Group 1 had a significantly higher likelihood of having an initial curative HCC treatment than patients developing a HCC in Group 2 in univariate and multivariate analysis adjusted with a propensity score.

4. Discussion

To analyze the health care system impact for patients with viral cirrhosis B and C on management of cirrhosis and its complications, the CIRVIR cohort was an opportunity. In fact, this cohort allowed an accurate description of liver disease progression and hepatic events of patients with initially compensated viral cirrhosis B and C in metropolitan France since 2008 up to 2012 : 50% mortality rate by liver decompensation and HCC occurrence between 2.5 and 3.5% per year and infection rate [59] were similar to that found in the current epidemiological studies [57].

Up to now, benefit of PE has been demonstrated in health care of chronic viral hepatitis C treatment by literature[38] data, allowing a better sustained virological response in case of educational support (OR = 2.5, Larrey and al. 2012). This lack of difference in our study between patients included in group1 and others can be explained by 3 factors: firstly significantly more genotype 2 and 3 HCV and treatment naïve patients in the group without any PE environment, items promoting the RVS (OR = 2.9 and OR = 2.3 respectively, Larrey 2012), secondly RVS over 80% for hepatitis C since the end of 2013 and elaboration of educational program that did not suit exactly with educational problematic evolution with the arrival new direct antiviral agent in HCV [60]–[64] and thirdly the absence of knowledge at an individual level of patients implication in educational program available in their centers. Our retrospective analytical study did not link presence or not of care environment including PE program with overall survival of patients with viral cirrhosis B and C. Despite a significantly more important median follow-up in the group with care environment including PE program (75.5 months [IQR: 47.5 - 98.7] versus 67.3 months [IQR: 45.2 - 89.8]; p=0.026), this result was also negative adjusted with a propensity score (p=0.63). Total mortality was a

clinically relevant but censored test representing a proportion of only about 14.5% of the population at 6 years of follow-up in the CIRVIR cohort and mostly no study of support care with PE has so far demonstrated an impact on survival in other chronic disease [23], [65].

The objective of PE program is mainly quality of life with chronic disease by acquired competences by patients, studied in many articles[19], [24], [45]. We did not have quality of life data in the CIRVIR cohort. Particularly, we could not estimate the attainment of competences with data useful as for example the impact on addictions and overweight, faults of sufficient available data. Socio-professional and psychological status, influencing care management and educational support for acquired competences, were unknown. Afro-Asian ethnicity more pronounced in Group 2 and higher age in Group 1 could influence the behavioral patterns of observance of each individual.

The main conclusion of this study is the possible impact on the discovery of curable hepatocellular carcinoma in case of environment care including cirrhosis dedicated PE (n=32, 78.1% of HCCs in Group 1 versus n = 27, 54% of HCCs in Group 2; p=0.017). In context of a small number of patients with HCC (103 patients with HCC incidence including n = 44 in Group 1 and n = 59 in Group 2), there were justified by only trends to a lower diameter, less nodules and a lower alphafoetoprotein rate in Group 1. Group 1 was mainly composed of UHC centers, which could be favoring more often curative initial treatment by a confusion expert center bias. At least, the medical practices of HCC treatment[66] appeared similar in both groups (access to transplantation, the proposed palliative or curative treatment type looked the same except a little more surgical resection in Group 1 and chimioembolization in Group 2), as was delay between diagnosis and HCC treatment. Surprisingly, our study did not permit to prove any impact of PE program on imaging delay and median time compared to the previous imaging before diagnosis. Costentin and al., J Hepatol 2016 [67] showed that

the overall survival after a diagnosis of HCC is longer for patients whose screening time is strictly less than 7 months (survival at 3 years: 60.6% vs 46.2%, Log-rank = 0.042), factor also influencing positively the initial curative HCC treatment in our additional analysis. The cohort CIRVIR was probably less representative of general population in terms of semi-annual follow-up with ultrasound recommendations [68], [69] for being more systematic than in real life, explaining the unusually large percentage of curative initial HCC treatment in our sample (about 20% as usually) [70]. The validated standardized questionnaire in our study did not discriminate against the modalities of bi-annual ultrasounds expertise by center (Appendix A).

Despite this promising result, some limitations of our study are to be outlined. The initial characteristics of the 2 groups did show some heterogeneity in health characteristics, as cardiovascular risk and viral infection type (HCV genotype). In terms of health care management, centers with PE program probably affected medical and paramedical support stakeholder's behaviors. There was higher proportion of UHC in Group 1 decreasing comparability of medical care and characteristics of liver disease between both groups. There was also various care management in Group 2 (presence of a nurse affiliated to the consultation in 10 centers), decreasing homogeneity of care environment in each group.

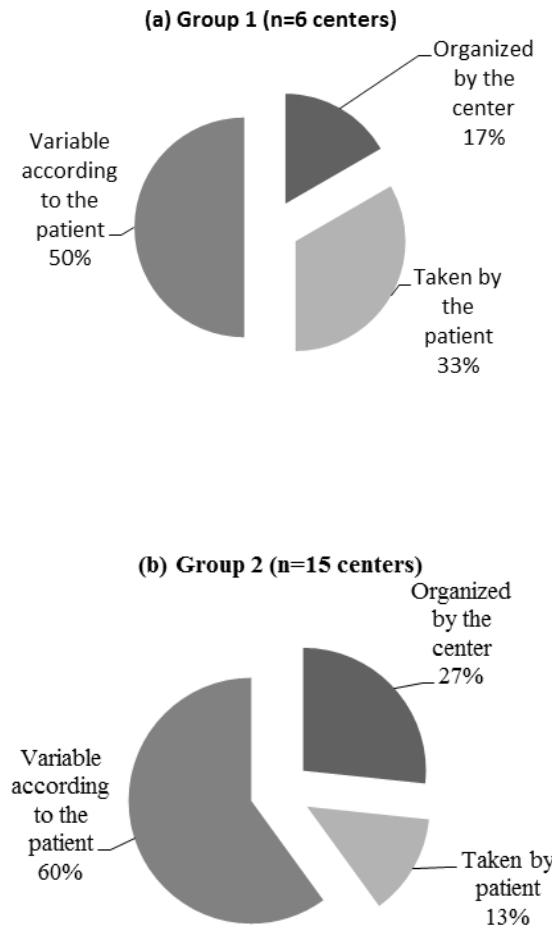
Evaluation of care management habits of each center has been performed by using a standardized validated CIRVIR questionnaire led by an investigator who had no prejudices against any support care methods on cirrhotic viral hepatitis PE, albeit responses were reliant on each CIRVIR investigator and/or medical care manager's, conducting to a possible memory bias. The group distribution of patients in each center was however objectively set by recovering the ARS authorization text for PE programs and not impacted by this potential bias.

In terms of time, we assessed the impact of a validated care environment including PE between 2010 and 2014 while the follow-up beginning was from 2006 to 2012. Indeed, we considered that centers offering a PE which integrated educational activities around cirrhosis were already providing an educational approach focused on cirrhosis before the ARS validation. The study of survival on 3 different follow-up periods (2006-2010, 2010-2014 and 2014-2016) might have given us more information's of the impact of PE programs implementation and evolution in patient care environment.

In conclusion, this study highlights the impact of PE on management of cirrhotic patients. Taking this new data into account, progress are to be made in the development of PE in management cirrhosis disease and its complications (PHT, HCC) within the patient care pathway, as it was developed for cardiovascular disease or diabetes.

Appendix

APPENDIX A – Appointments and modalities of abdominal ultrasound in (a) Group 1 (b) Group 2



APPENDIX B - Table of analysis and comparison of PE with integrated educational activities around cirrhosis (PE+ cirrhosis) and PE with no integration of educational activities around cirrhosis (PE + without cirrhosis)

Characteristics of Patient Education programs (PE)	Studied PE (15 programs of 16 centers)	PE + cirrhosis (6 programs of 6 centers)	PE + without cirrhosis (9 programs for 10 centers)	p-value
Characteristics of population				
cirrhosis	6	40.0%	6	100.0%
HCV	15	100.0%	6	100.0%
HBV	7	46.7%	4	66.7%
diet profile/ overweight research	8	53.3%	2	33.3%
addiction research	13	86.7%	5	83.3%
psychiatric profile research	13	86.7%	6	100.0%
psychosocial profil research	11	73.3%	4	66.7%
Educational process				
BEP	15	100.0%	6	100.0%
atelier	8	53.3%	4	66.7%
individual	15	100.0%	6	100.0%
pluriprofessionnal	14	93.3%	6	100.0%
external transmission of information	11	73.3%	5	83.3%
process evaluation	15	100.0%	6	100.0%
evaluation of individual impact	14	93.3%	5	83.3%
Program contents				
HBV information	7	46.7%	4	66.7%
HCV information	14	93.3%	6	100.0%
cirrhosis information	7	46.7%	4	66.7%
information by group	9	60.0%	5	83.3%
individual information	14	93.3%	6	100.0%
Competencies				
of overall selfcare	14	93.3%	6	100.0%
of selfcare in cirrhosis	2	13.3%	1	16.7%
of overall coping	10	66.7%	5	83.3%
of coping in cirrhosis	0	0.0%	0	0.0%

BEP : shared educational evaluation or initial education diagnosis

NB : 3 PE+ centers did not provide the description text of the PE submitted to the ARS; they only provided the authorization text by the ARS.

APPENDIX C -1. Univariate analysis of characteristics for patients developing a HCC to potentially influence an initial curative HCC treatment

Characteristics of patients developing a HCC	OR	[95% CI]	P – value
Age	1.03	[0.99 ; 1.07]	0.20
Male sex	0.59	[0.22 ; 1.60]	0.30
Ethnicity			
EUR	Ref		
AFR (equivalent Sub-Saharan Africa (SSA))	0.69	[0.15 ; 3.17]	0.63
EAS (equivalent Southeast Asia (SA))	-	-	-
IMC (quantitative)	1.00	[0.92 ; 1.10]	0.93
IMC (qualitative)			0.19
<25	Ref		
[25 ; 30[2.74	[0.92 ; 8.13]	0.070
≥30	1.35	[0.44 ; 4.13]	0.59
HIV co-infection	1.00	-	-
Absence of Diabetes	1.46	[0.56 ; 3.81]	0.44
Absence of Dyslipidemia	1.00	-	-
Absence of High Blood Pressure	1.09	[0.44 ; 2.65]	0.86
No history of excessive alcohol consumption	0.96	[0.37 ; 2.52]	0.94
Grade of OV < 2	1.11	[0.33 ; 3.68]	0.87
No history of liver decompensation (at the time of HCC diagnosis)	0.22	[0.06 ; 0.79]	0.021
Imaging delay < 7 m	2.58	[1.06 ; 6.28]	0.036
SVR or viral load HBV negative 12 months before diagnosis of HCC*	1.62	[0.56 ; 4.66]	0.37
Patient education			
Group 2 (PE-)	Ref		
Group 1 (PE+ Cirrhosis)	3.03	[1.20 ; 7.64]	0.019

SVR: sustained virological response

*SVR studied for patients with HCV+/-HBV. For patients with HVB, viral load HBV was studied.

APPENDIX C – 2. Multivariate analysis of characteristics for patients developing a HCC to potentially influence an initial curative HCC treatment, adjusted with a propensity score

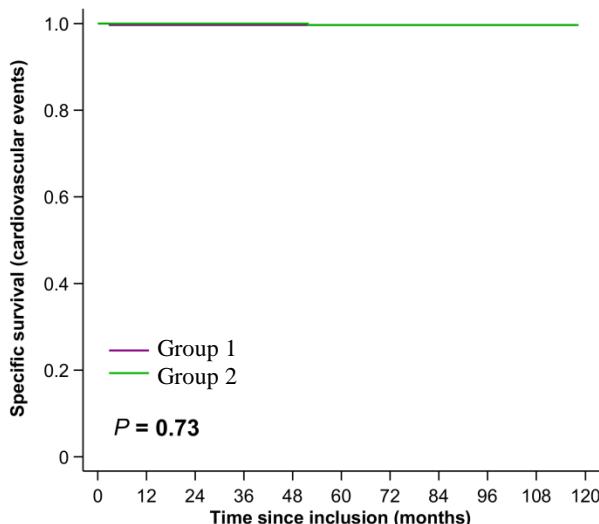
	No adjusted with a propensity score (n=84)		Adjusted with a propensity score (n=71)	
	HR [IC 95%]	P-value	HR [IC 95%]	P-value
Patient education				
Group 2 (PE-)	Ref		Ref	
Group 1 (PE+ Cirrhosis)	3.81 [1.25 ; 11.58]	0.019	5.34 [1.30 ; 21.93]	0.020
Imaging delay				
≥7 months	Ref		Ref	
< 7 months	3.86 [1.25 ; 11.87]	0.019	5.07 [1.35 ; 19.06]	0.016
No history of liver decompensation	8.91 [1.91 ; 41.49]	0.005	19.74 [2.49 ; 156.31]	0.005
IMC (qualitative)				
<25	Ref		Ref	
[25 ; 30[3.76 [1.04 ; 13.61]	0.043	4.75 [1.04 ; 21.66]	0.044
≥30	0.98 [0.26 ; 3.74]	0.98	0.85 [0.15 ; 7.74]	0.85

ANNEXES

1. Présentation complémentaire des résultats (tableaux et graphiques)

1.1. Relationships between specific survival and care environment

Mortality by cardiovascular events (number, survival)

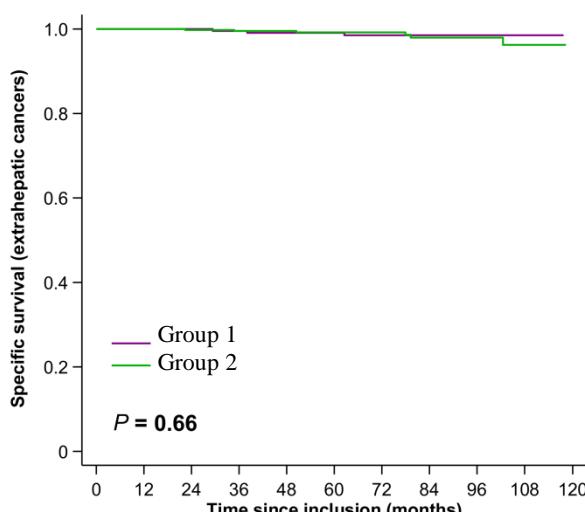


Cardiovascular events	Number of patients (%)
Group 1	1 (0.4)
Group 2	1 (0.2)
Study population	2 (0.3)

Survival to	Study population	Group 1 (PE+cirrhosis)	Group 2 (PE-)
1 year	99.9%	99.6%	100%
3 years	99.9%	99.6%	100%
6 years	99.7%	99.6%	99.7%

Group	Number at risk (events)
Group 1	273 (1) 258 (0) 238 (0) 221 (0) 202 (0) 173 (0) 147 (0) 105 (0) 78 (0) 36 (0) 5
Group 2	454 (0) 431 (0) 401 (0) 369 (0) 331 (1) 269 (0) 200 (0) 136 (0) 90 (0) 41 (0) 0

Mortality by cancer without HCC and cholangiocarcinoma (number, survival)

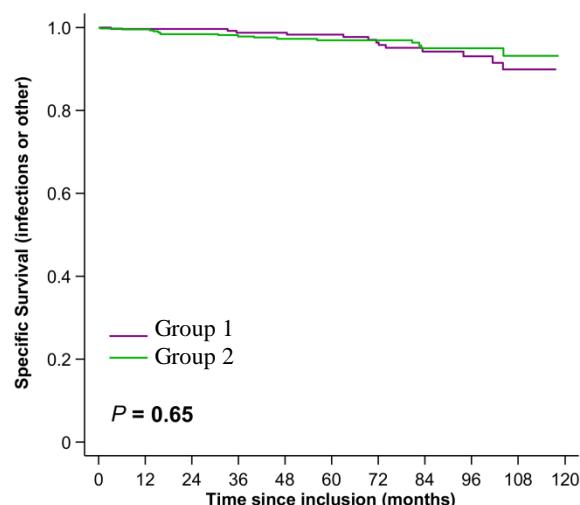


Cancer without HCC	Number of patients (%)
Group 1	3 (1.1)
Group 2	6 (1.3)
Study population	9 (1.2)

Survival at	Study population	Group 1 (PE+cirrhosis)	Group 2 (PE-)
1 year	100%	100%	10%
3 years	99.5%	99.6%	99.5%
6 years	98.9%	98.5%	99.2%

Group	Number at risk (events)
Group 1	273 (0) 258 (0) 238 (1) 221 (1) 202 (0) 173 (1) 147 (0) 105 (0) 78 (0) 36 (0) 5
Group 2	454 (0) 431 (1) 401 (1) 369 (0) 331 (1) 269 (0) 200 (2) 136 (0) 90 (1) 41 (0) 0

Mortality by infections or other events (number, survival)



Infections or others events	Number of patients (%)
Group 1	13 (4.8)
Group 2	16 (3.5)
Study population	29 (4.0)

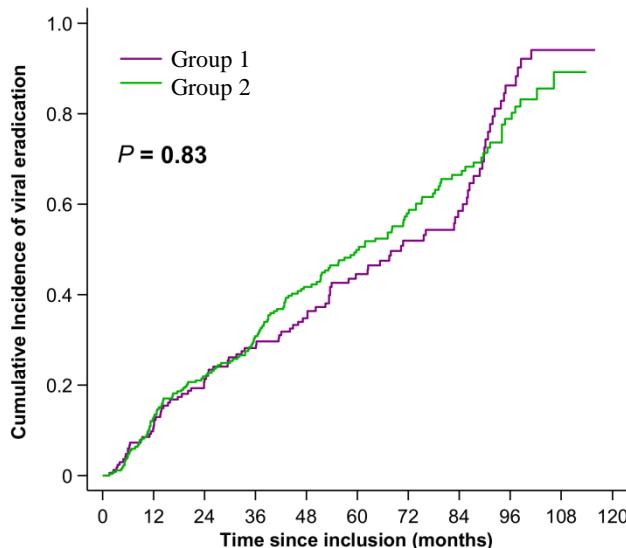
Survival at	Study population	Group 1	Group 2
1 year	99.6%	99.6%	99.6%
3 years	98.2%	98.8%	97.9%
6 years	96.7%	98.3%	97.0%

Group	Number at risk (events)
Group 1	273 (1) 258 (0) 238 (2) 221 (0) 202 (1) 173 (3) 147 (3) 105 (1) 78 (2) 36 (0) 5
Group 2	454 (2) 431 (5) 401 (2) 369 (2) 331 (1) 269 (0) 200 (3) 136 (0) 90 (1) 41 (0) 0

NB: The 12 deaths with an unknown cause were excluded from this analysis

1.2. Relationship between a sustained virological response and care environment

Sustained virological response/ viral eradication (incidence, number)



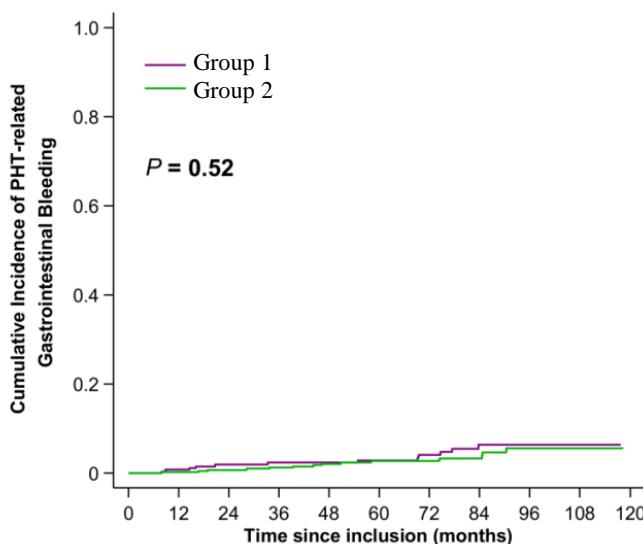
SVR	Number of patients (%)
Group 1 (n=204)	132 (64.7)
Group 2 (n=338)	217 (64.2)
Study population (n=542)	349 (64.4)

Survival at	Study population	Group 1 (PE+ cirrhosis)	Group 2 (PE-)
1 year		12.1%	11.1%
3 years		29.7%	30.7%
6 years		55.7%	58.0%

Group	Number at risk (events)
Group 1	169(18)141(16)117(10)99 (9) 82 (11) 57 (7) 41 (5) 29 (17) 7 (4) 2 (0) 1
Group 2	273(34)227(23)186(20)150(23)114(15) 84 (12) 59 (11) 37 (11) 16 (5) 2 (0) 0

1.3. Relationships between hepatic events and care environment

Digestive bleeding by portal hypertension (PHT) (incidence, number)

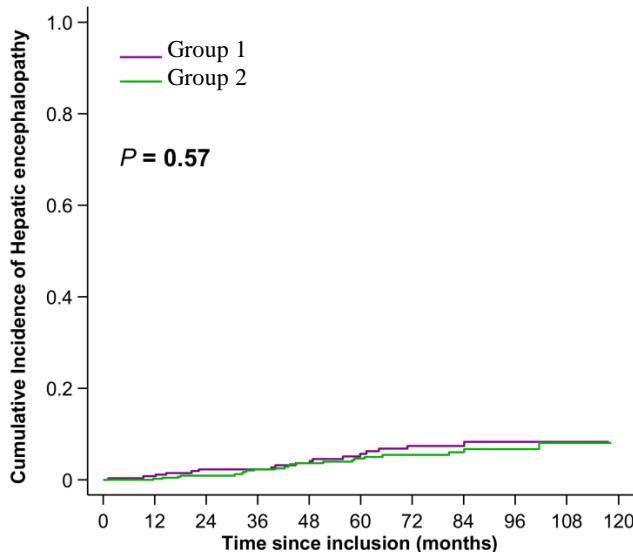


Digestive bleeding	Number of patients (%)
Group 1	12 (4.3)
Group 2	15 (3.3)
Study population	27 (3.7)

Incidence at	Study population	Group 1 (PE+cirrhosis)	Group 2 (PE-)
1 year	0.4%	0.8%	0.2%
3 years	1.6%	2.3%	1.2%
6 years	3.3%	4.1%	2.7%

Group	Number at risk (events)
Group 1	280 (2) 263 (3) 242 (1) 225 (0) 206 (1) 175 (2) 150 (3) 105 (0) 76 (0) 34 (0) 5
Group 2	458 (1) 433 (2) 402 (2) 369 (3) 331 (2) 269 (0) 201 (1) 138 (3) 88 (0) 41 (0) 0

Hepatic encephalopathy (incidence, number)

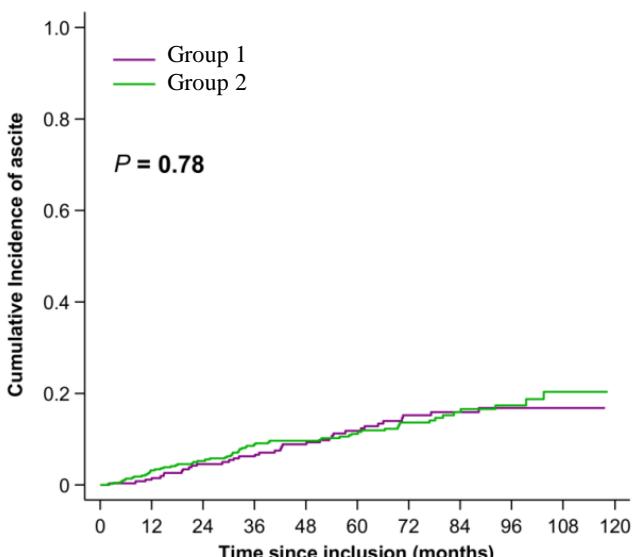


Hepatic encephalopathy	Number of patients (%)
Group 1	17 (6.1)
Group 2	22 (4.8)
Study population	39 (5.3)

Incidence at	Study population	Group 1 (PE+cirrhosis)	Group 2 (PE-)
1 year	0.4%	0.7%	0.2%
3 years	2.3%	2.3%	2.2%
6 years	6.2%	7.4%	5.4%

Group	Number at risk (events)
Group 1	280 (2) 263 (4) 243 (0) 227 (3) 205 (4) 173 (3) 146 (0) 105 (1) 76 (0) 34 (0) 4
Group 2	459 (1) 434 (3) 403 (5) 368 (5) 331 (3) 266 (2) 198 (1) 137 (1) 90 (1) 41 (0) 0

Ascites (incidence and number)

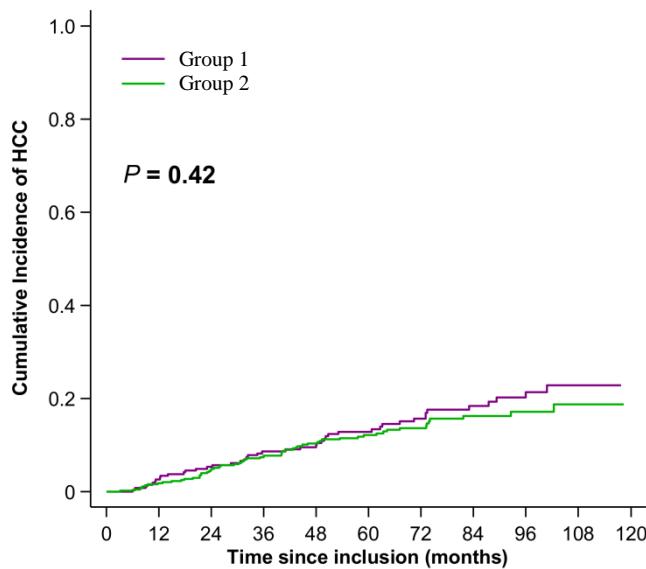


Ascites	Number of patients (%)
Group 1	36 (12.9)
Group 2	59 (12.9)
Study population	95 (12.9)

Incidence at	Study population	Group 1 (PE+cirrhosis)	Group 2 (PE-)
1 year	2.5%	1.5%	3.2%
3 years	7.8%	6.2%	8.8%
6 years	14.2%	15.2%	13.6%

Group	Number at risk (events)
Group 1	280 (4) 262 (8) 239 (4) 220 (6) 196 (6) 164 (6) 138 (1) 98 (1) 71 (0) 31 (0) 5
Group 2	459(14)425 (9) 391(14)352 (3) 318 (5) 257 (6) 189 (4) 129 (2) 82 (2) 37 (0) 0

1.4. Incidence and number of HCC



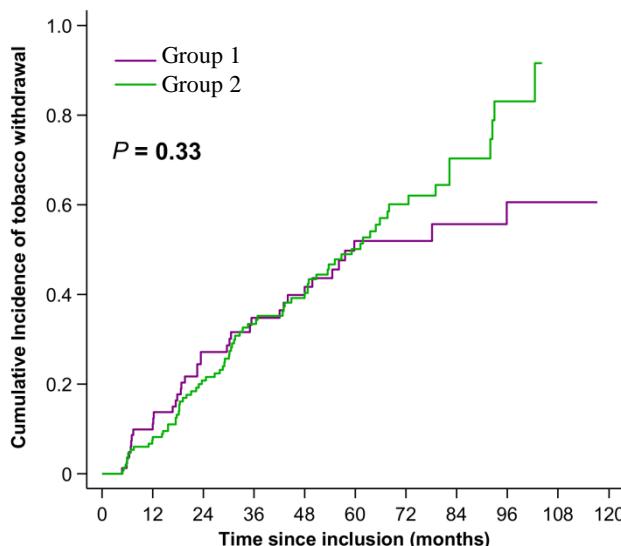
HCC	Number of patients (%)
Group 1	44 (15.7)
Group 2	59 (12.9)
Study population	103 (13.9)

Incidence at	Study population	Group 1 (PE+ cirrhosis)	Group 2 (PE-)
1 year	2.1%	2.6%	1.8%
3 years	8.0%	8.6%	7.7%
6 years	14.5%	15.7%	13.7%

Group	Number at risk (events)
Group 1	280 (7) 258 (7) 236 (8) 211 (3) 195 (6) 163 (5) 135 (4) 98 (3) 69 (1) 32 (0) 4
Group 2	459 (8) 429 (12) 393 (12) 356 (10) 320 (6) 258 (4) 188 (5) 126 (1) 83 (1) 39 (0) 0

1.5. Relationships between co-morbidities and care environment

Tobacco withdrawal (incidence, number)



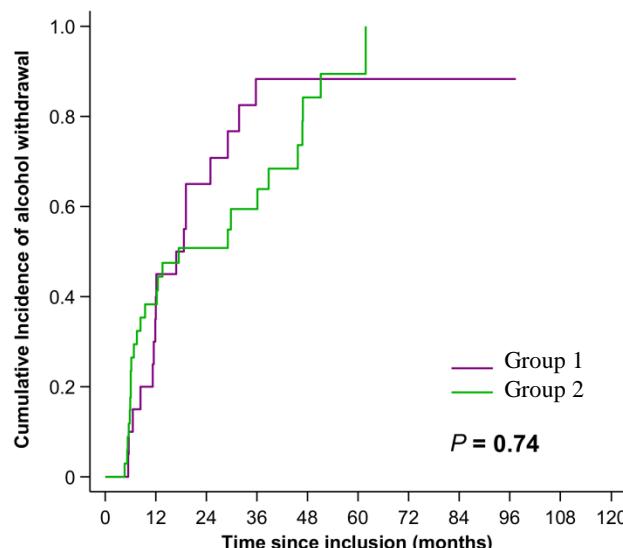
Tobacco withdrawal	Number of patients (%)
Group 1	37/85 (43.5)
Group 2	75/156 (48.1)
Study population	112/241 (46.7)

Incidence at	Study population	Group 1 (PE+cirrhosis)	Goup 2 (PE-)
1 year	9.2%	11.1%	8.1%
3 years	33.9%	34.7%	33.5%
6 years	56.7%	51.9%	60.1%

Group	Number at risk (events)
Group 1	85 (9) 69 (12) 51 (5) 39 (3) 33 (6) 22 (0) 17 (1) 10 (1) 8 (0) 5 (0) 1
Group 2	156(12)132(17)101(15)75 (7) 57 (9) 41 (7) 22 (4) 8 (3) 2 (1) 0 (0) 0

During follow-up, the number of data available was at least 60% per patient for 46 patients in Group 1 and 70 patients Group 2 for initial smoking (54% and 45%).

Alcohol withdrawal (incidence, number)



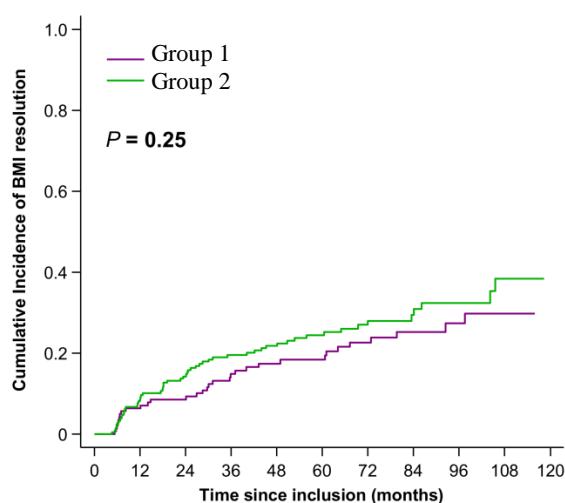
Alcohol withdrawal	Number of patients (%)
Group 1	17/21 (81.0)
Group 2	26/36 (72.2)
Study population	43/57 (75.4)

Incidence at	Study population	Group 1 (PE+cirrhosis)	Group 2 (PE-)
1 year	8.9%	40.0%	38.2%
3 years	18.4%	88.3%	59.4%
6 years	27.9%	88.3%	-

Group	Number at risk (events)
Group 1	21 (8) 12 (5) 6 (4) 2 (0) 2 (0) 2 (0) 2 (0) 1 (0) 1 (0) 0 (0) 0 (0) 0
Group 2	36 (13) 20 (4) 12 (2) 9 (5) 3 (2) 1 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0

During follow-up, the number of data available was at least 60% per patient for 12 patients in Group 1 and 23 patients in Group 2 for initial alcohol excess (52% and 63%).

Overweight resolution (incidence, number)



Overweight resolution	Number of patients (%)
Group 1	32/147 (21.8)
Group 2	56/215 (26.1)
Study population	88/362 (24.3)

Incidence at	Study population	Group 1 (PE+cirrhosis)	Group 2 (PE-)
1 year	7.7%	6.4%	8.7%
3 years	17.6%	14.8%	19.5%
6 years	25.8%	22.6%	28.0%

Group	Number at risk (events)
Group 1	147 (9) 130 (3) 121 (8) 103 (3) 90 (1) 78 (4) 65 (2) 48 (1) 32 (1) 16 (0) 4
Group 2	215 (18) 185 (11) 165 (10) 142 (4) 130 (4) 100 (4) 71 (1) 49 (2) 35 (2) 16 (0) 0

During follow-up, the number of data available was at least 60% per patient for 84 patients in Group 1 and 153 patients in Group 2 for initial overweight (57% and 71%).

1.6. Construction of propensity score: search for significant associated variables at inclusion with variable “Group” (1= PE- or 2= PE+ cirrhosis)

Characteristics at baseline	Number of patients	Study population n=739	Group 1 (PE+cirrhosis) n=280	Group 2 (PE-) n=459	OR [95% CI]	P-value
Age (years)	739	55.5 [48.7 – 64.6]	57.0 [49.7 – 66.9]	54.5 [48.2 – 63.2]	1.02 [0.97 ; 1.03]	0.011
Age ≥ 60 years	739	271 (36.7)	112 (40.0)	159 (34.6)	1.26 [0.93 ; 1.71]	0.14
Male sex	739	507 (68.6)	199 (71.1)	308 (67.1)	1.20 [0.87 ; 1.66]	0.26
Cause of cirrhose	739					0.62
HVC		587 (79.4)	226 (80.7)	361 (78.7)	Ref	
HVB		134 (18.1)	49 (17.5)	85 (18.5)	0.92 [0.62 ; 1.36]	0.68
HVC-HVB		18 (2.5)	5 (1.8)	13 (2.8)	0.61 [0.22 ; 1.75]	0.36
Karnofsky index	441					0.12
0-40		0	0	0	Ref	
50-70		8 (1.8)	6 (2.9)	2 (0.8)	0.28 [0.06 ; 1.41]	0.12
80-100		433 (98.2)	198 (97.1)	235 (99.2)	3.00 [0.61 ; 14.86]	0.18
Ethnic origin (evaluted by SNPs)	585					<0.001
EUR (equivalent Europe +Indo-Europe)		497 (85.0)	251 (92.3)	246 (78.6)	Ref	
AFR (equivalent Sub-Saharan Africa)		65 (11.1)	13 (4.8)	52 (16.6)	0.25 [0.13 ; 0.46]	<0.001
EAS (equivalent South-East Asia)		23 (3.9)	8 (2.9)	15 (4.8)	0.52 [0.22 ; 1.26]	0.15
History of alcohol abuse	701					
No		507 (72.3)	205 (76.2)	302 (69.9)	Ref	
Yes		194 (27.7)	64 (23.8)	130 (30.1)	0.73 [0.51 ; 1.03]	0.070
Alcohol consumption at baseline (gram per day)	693					0.91 †
0		543 (78.4)	212 (80.3)	331 (77.2)	Ref	
<10		93 (13.4)	31 (11.7)	62 (14.4)	0.89 [0.47 ; 1.68]	0.72
10 – 50		45 (6.5)	16 (6.1)	29 (6.8)		
50 – 100		8 (1.1)	5 (1.9)	3 (0.7)	1.16 [0.36 ; 3.68]	0.81
>100		4 (0.6)	0	4 (0.9)		
Tobacco consumption	688					0.28
Never		287 (41.7)	112 (42.1)	175 (41.5)	Ref	
Ancient		160 (23.3)	69 (25.9)	91 (21.5)	1.18 [0.80 ; 1.75]	0.40
Current		241 (35.0)	85 (32.0)	156 (37.0)	0.85 [0.60 ; 1.21]	0.37
Substance addiction	719					0.21
Never		523 (72.7)	207 (75.5)	316 (71.0)	Ref	
Ancient		191 (26.6)	64 (23.4)	127 (28.5)	0.77 [0.54 ; 1.10]	0.14
Current		5 (0.7)	3 (1.1)	2 (0.5)	2.29 [0.38 ; 13.82]	0.37
BMI (kg/m²)	668	25.3 [22.8 – 28.4]	25.6 [23.0 – 28.9]	25.1 [22.7 – 28.1]	1.02 [0.99 ; 1.06]	0.21
BMI (kg/m²)	668					0.26

Characteristics at baseline	Number of patients	Study population n=739	Group 1 (PE+cirrhosis) n=280	Group 2 (PE-) n=459	OR [95% CI]	P-value
<18		16 (2.4)	8 (3.1)	8 (1.9)	Ref	
[18 ; 25[290 (43.4)	101 (39.5)	189 (45.9)	0.53 [0.19 ; 1.47]	0.22
[25 ; 30[251 (37.6)	98 (38.3)	153 (37.1)	0.64 [0.23 ; 1.76]	0.39
≥30		111 (16.6)	49 (19.1)	62 (15.1)	0.79 [0.28 ; 2.26]	0.66
Diabetes	739	127 (17.2)	42 (15.0)	85 (18.5)	0.78 [0.52 ; 1.16]	0.22
Dyslipidemia	739	37 (5.0)	15 (5.4)	22 (4.8)	1.12 [0.57 ; 2.21]	0.73
High Blood pressure	739	212 (28.7)	92 (32.9)	120 (26.1)	1.38 [0.99 ; 1.91]	0.051
Oesophageal varices	528					
No		398 (75.4)	175 (78.5)	223 (73.1)	Ref	
Yes		130 (24.6)	48 (21.5)	82 (26.9)	0.75 [0.50 ; 1.12]	0.16
Oesophageal varices (OV)	528					
No OV		398 (75.4)	175 (78.5)	223 (73.1)	Ref	
OV grade I		90 (17.0)	31 (13.9)	59 (19.3)	0.67 [0.42 ; 1.08]	0.10
OV grade II		35 (6.6)	15 (6.7)	20 (6.6)	0.96 [0.48 ; 1.92]	0.90
OV grade III		5 (1.0)	2 (0.9)	3 (1.0)	0.85 [0.14 ; 5.14]	0.86
Portal hypertension gastropathy	528					
No		419 (79.4)	176 (78.9)	243 (79.7)	Ref	
Yes		109 (20.6)	47 (21.1)	62 (20.3)	1.05 [0.68 ; 1.60]	0.83
Creatinine (µmol/L)	732	72.0 [62.0 - 84.0]	75.0 [66.0 - 85.7]	70.7 [61.9 - 83.0]	1.00 [0.99 ; 1.00]	0.80
Glomerular filtration rate (MDRD formula)	732	94.6 [79.7 – 112.0]	92.9 [77.6 – 108.9]	96.2 [81.4 – 114.4]	0.99 [0.98 ; 1.00]	0.10
Ferritin (µg/L or ng/mL)	715	254.0 [118.0 – 523.0]	273.0 [106.0 – 564.0]	244.0 [121.0 – 497.0]	1.00 [0.99 ; 1.00]	0.29
Albumin (g/L)	734					
≤28		2 (0.3)	0	2 (0.4)	1.00	-
]28-35]		73 (19.9)	26 (9.3)	47 (10.3)	0.89 [0.54 ; 1.47]	0.64
>35		659 (89.8)	253 (90.7)	406 (89.2)	Ref	
Total bilirubin (µmol/L)	738					
<35		722 (97.8)	276 (98.6)	446 (97.4)	Ref	
[35-50[13 (1.8)	4 (1.4)	9 (2.0)	0.72 [0.22 ; 2.35]	0.58
≥50		3 (0.4)	0	3 (0.6)	1.00	-
Platelets (10³/mm³)	728					
≤75		76 (10.4)	26 (9.4)	50 (11.1)	0.81 [0.48 ; 1.36]	0.42
]75-150[310 (42.6)	117 (42.2)	193 (42.8)	0.94 [0.69 ; 1.29]	0.71
≥150		342 (47.0)	134 (48.4)	208 (46.1)	Ref	
Prothrombin (%)	713					
≤50		6 (0.8)	3 (1.1)	3 (0.7)	1.64 [0.33 ; 8.17]	0.55
>50		707 (99.2)	268 (98.9)	439 (99.3)	Ref	
AST ((International Unity per litre, UI/L)	739					

Characteristics at baseline	Number of patients	Study population n=739	Group 1 (PE+cirrhosis) n=280	Group 2 (PE-) n=459	OR [95% CI]	P-value
ALT (UI/L)	739	273 (36.9)	93 (33.2)	180 (39.2)	Ref	
>N	>N	466 (63.1)	187 (66.8)	279 (60.8)	1.30 [0.95 ; 1.77]	0.10
GGT (UI/L)	735	315 (42.6)	194 (42.3)	121 (43.2)	Ref	
>N	>N	424 (57.4)	265 (57.7)	159 (56.8)	0.96 [0.71 ; 1.30]	0.80
Viral load	738	237 (32.2)	142 (31.1)	95 (34.1)	Ref	
Negative	Negative	300 (40.7)	183 (40.0)	117 (41.8)	0.93 [0.69 ; 1.25]	0.62
Positive	Positive	438 (59.3)	275 (60.0)	163 (58.2)		
HVC genotype	558/605	395 (70.8)	173 (79.7)	222 (65.1)	Ref	
1	1	22 (3.9)	6 (2.8)	16 (4.7)	0.48 [0.48 ; 1.26]	0.14
2	2	88 (15.8)	28 (12.9)	60 (17.6)	0.60 [0.37 ; 0.98]	0.041
3	3	44 (7.9)	8 (3.7)	36 (10.6)	0.29 [0.13 ; 0.63]	0.002
4	4	9 (1.6)	2 (0.9)	7 (2.0)	0.37 [0.08 ; 1.79]	0.21
5 / 6	5 / 6					
Anti-HBc antibody in HVC	580/587	375 (64.7)	160 (70.8)	215 (60.7)	Ref	
Negative	Negative	205 (35.3)	66 (29.2)	139 (39.3)	0.64 [0.45 ; 0.91]	0.014
Previous or current antiviral therapy	736	46 (6.3)	9 (3.2)	37 (8.1)	Ref	
No	No	690 (93.7)	271 (96.8)	419 (91.9)	2.66 [1.26 ; 5.60]	0.010
HIV co-infection	734	693 (94.4)	269 (96.1)	424 (93.4)	Ref	
No	No	41 (5.6)	11 (3.9)	30 (6.6)	0.58 [0.28 ; 1.17]	0.13
History of extra-hepatic cancer						
739						
History of cardiovascular event						
739						
78 (10.6)						
34 (12.1)						
44 (9.6)						

The propensity score included all characteristic variables with a p <0.20 obtained in univariate analysis.

2. Plan d'analyse de l'étude

PLAN ANALYSE CIRVIR

Etude ancillaire : accompagnement de soins dans la cirrhose VHB ET VHC

Référente : Dr Marie-Noëlle Hilleret (CHU Grenoble)

Interne : Aude Turcrys

L'objectif principal de cette étude est l'évaluation de l'impact d'un environnement ETP de cirrhose virale sur la survie, les évènements hépatiques et les comorbidités des malades atteints de cirrhose virale B et C.

Deux modalités de prise en charge dits groupes seront comparées :

Groupe 1 ETP+ cirrhose : Patients suivis dans un centre bénéficiant d'un programme d'éducation thérapeutique validé par l'ARS (entre 2010 et 2014 – Critères/mots clefs : hépatites virales et cirrhose)

Groupe 2 Contrôle ETP – (coordination soin + et Autres) : Patients suivis dans un centre bénéficiant d'infirmière de parcours en consultation/soin externe susceptibles d'offrir une action d'accompagnement aux patients ou ne bénéficiant d'aucun soutien particulier en dehors de la consultation médicale habituelle

⇒ **Classement des patients en fonction de leur centre de rattachement en fonction de ces critères**

Inclusion des patients :

Patients de la cohorte Cirvir cirrhotiques inclus entre 2006 et 2012 :

- Age ≥ 18 ans

- Cirrhose histologiquement prouvée

- Présence d'au moins un des critères suivants attestant de l'origine virale de la cirrhose :

1) positivité de la recherche des Anticorps anti-VHC dans le sérum (y compris attestée par un résultat de sérotypage) ;

2) positivité de la recherche de l'ARN viral C (y compris attestée par un résultat de génotypage) dans le sérum ;

3) présence de l'AgHBs dans le sérum

- Absence de complications antérieures de la cirrhose (ascite, encéphalopathie, hémorragie digestive, carcinome hépatocellulaire).

Suivi semestriel selon les recommandations HAS jusqu'au 31 décembre 2016.

Exclusion :

- Patients suivis dans un centre bénéficiant d'un programme d'éducation thérapeutique validé par l'ARS (entre 2010 et 2014 – Critères/mots clefs : hépatites virales) sans programme d'éducation porté sur la cirrhose : ETP + sans cirrhose

- Patients suivis dans un centre ne voulant pas participer à l'étude

A- Caractéristiques de la population étudiée par groupes :

- à l'inclusion
- Médiane d'âge avec étendue
- Nombre/% âge supérieur à 60 ans
- Nombre/% hommes et femmes
- Indice Karnofsky/PS : 100-80 ; 70-50 ; 40-0
- Nombre/% patients VHB : nombre de patients avec ADN indétectable au début du suivi et nombre de patients avec ADN + au début du suivi
- Nombre/% patients VHC : nombre de patient avec charge virale ARN VHC + et nombre avec ARN –
- Nombre de patients avec coinfection VIH
- Nombre/% TP≤50% et nombre facteur V≤50%
- Nombre/% avec bilirubinémie ≥ 35 micromol/l et inférieures à 50micromol/l et nombre avec bilirubinémie ≥50 micromol/l

- Nombre/% de syndrome hépatorénal type I
- Nombre/% patients avec MELD > 15
- Hypertension portale : nombre/% de patients avec VO petite taille, VO grande taille, varices gastriques, gastropathie d'htpp
- Nombre/% avec plaquettes $\geq 150000/\text{mm}^3$, $\leq 150000/\text{mm}^3$ et supérieures à $750000/\text{mm}^3$ et nombre avec plaquettes $\leq 75000/\text{mm}^3$
- Nombre/% de patients avec IMC ≥ 30 , IMC entre 25 et 30, IMC < 25, IMC < 18
- Nombre de patient avec diabète
- Nombre de patient avec dyslipidémie
- Nombre de patients avec HTA
- Nombre/% de patients avec Albumine $\leq 35\text{g/l}$, nombre/% avec albumine $\leq 28\text{g/l}$
- Nombre/% de patients avec consommation OH +/- excessive $\geq 30\text{g/jr}$ et $\geq 60\text{g/jr}$, ATCD de consommation excessive d'alcool
- Nombre/% de patients avec consommation de toxiques (ancienne, actuelle)
- Nombre/% de patients tabagiques (ancien et actuel) : moyenne paquets-années avec ecart-type (ancien et actuel)
- Nombre de patients avec ATCD évènements cardiovasculaires
- Nombre de patient avec ATCD de cancer extra-hépatique

B- Critère de jugement principal :

Survie globale groupe 1 (ETP cirrhose +) versus groupes 2 contrôle (centres sans ETP)

C- Critères de jugement secondaires :

Analyse univariée comparative sur les 11 critères suivants pour groupe 1 versus groupe 2 contrôle

- 1- Suivi médian et étendue
- 2- délai médian d'échographie
- 3- incidence de CHC avec prise en charge initiale curative (par rapport au nombre total de CHC par groupe)
- 4- incidence des évènements hépatiques
- 5- incidence de résolution de surpoids (IMC devenu < 25)
- 6- incidence de sevrage en alcool
- 7- incidence de sevrage tabagique
- 8- incidence de sevrage de toxicomanie
- 9- incidence de réponse soutenue virale au traitement : ADN devenu indétectable pour VHB et RSV à S12 post-traitement pour VHC
- 10- incidence de mortalité extrahépatique par évènements cardiovasculaires
- 11- incidence de mortalité extrahépatique par cancers hormis CHC
- 12- incidence de mortalité autres dont infections

Détail pour chaque critère de jugement secondaire :

- Adhésion à la surveillance échographique semestrielle : délai de réalisation de l'échographie dans ces 2 groupes : délai médian d'échographie abdominale par groupe et intervalle

- Prise en charge initiale du CHC : caractéristiques initiales et prise en charge :

Incidence au cours du suivi de patients avec CHC en traitement curatif à la prise en charge initiale du CHC chez les patients avec CHC

- Si curatif : nombre de résection, nombre de transplantation, downstaging avant transplantation, radiofréquence
- Si palliatif : nombre de CEL, nombre de traitement par sorafenib, nombre d'abstention thérapeutique, autre traitement
 - o Invasion vasculaire sans maladie extra-hépatique/non métastatique
 - o Maladie extra-hépatique (MEH)

- Unifocal sans invasion portal ou MEH :
 - < 2cm
 - 2 ≤ taille ≤ 3 cm
 - 3 < taille ≤ 6 cm
 - > 6 cm
 - Nombre de patients avec CHC unifocal avec lésions non caractéristiques
Nombre taux alphafoetoprotéine ≤100, entre 100 et 1000, >1000
- Multifocal :
 - ≤3 nodules et chacun est ≤3 cm
 - ≤3 nodules et chacun est ≤6 cm
 - ≤3 nodules et au moins un est >6 cm
 - ≥4 nodules
 - Nombre de patients avec CHC multifocal avec lésions non caractéristiques
Nombre taux alphafoetoprotéine ≤100, entre 100 et 1000, >1000 pour chaque classe de taille
- Répartition score de Karnofsky par groupe
- score AFP <2 ou ≥2 à la PEC initiale
- score BCLC initial/nombre par groupe (0, A, B, C, D)

- **Incidence des événements hépatiques** (hémorragie digestive sur VOG ou varices ectopiques ou gastropathie d'HTP, encéphalopathie hépatique aigue, décompensation oedemato-ascitique, infection liquide d'ascite, syndrome hépatorénal type II, hépatite aigue)

- Résolution surpoids:

Incidence de l'apparition d'un IMC<25 chez les patients avec IMC > ou = 25 à la prise en charge initiale

- Evolution consommation alcool :

Incidence de patients en sevrage total chez les patients avec consommation d'alcool initiale

- Evolution consommation tabac

Incidence de patients en sevrage total tabagique chez les patients tabagiques à la prise en charge initiale

- Evolution consommation toxique

Incidence de patients en sevrage total de toxicomanie chez les patients toxicomanes à la prise en charge initiale

- Incidence de la réponse virologique soutenue aux traitements antiviraux pour les patients VHB et VHC traités au cours du suivi (ADN devenu indétectable pour le VHB et/ou ARN négatif à 12 semaines post-traitement pour le VHC)

Critères de réponse, 2 classes de patients traités pour chaque groupe

■ **VHB : ADN indétectable :**

○ **à tout point du suivi devenu indétectable**

○ **Détectable à 1 point du suivi**

■ **VHC : SVR 12 (réponse virologique ARN - à S12 après traitement)**

□ 2 classes pour chaque groupe :

○ IFN peg +X

○ IFN peg free

Incidences des facteurs influençant la survie :

-Incidence de mortalité par événements cardiovasculaires

(AVC, Infarctus du myocarde)

-Incidence de mortalité par cancers hormis sur CHC

-Incidence de mortalité autre dont infections bactériennes

- D- Analyse multivariée entre le critère de jugement principal et critères secondaires si significatif
- E- Analyse de la survie globale et des évènements hépatiques avec ajustement sur un score de propension (par un modèle de Cox)
- F- Analyse complémentaire aux résultats: analyse univariée puis multivariée des facteurs influençant la prise en charge initiale curative du CHC par modèle de régression logistique, ajustée sur un score de propension

3. Questionnaire CIRVIR validé par le comité CIRVIR

Modalités :

*Entretien de 15 à 20 minutes téléphonique ;
Pour les centres avec ETP : appel du coordonnateur déclaré du programme
Pour tous les centres : appel du médecin référent CIRVIR
Information du projet et du questionnaire puis questions*

A- Questions générales coordinateur:

1- Coordonnateur Centre CIRVIR :.....

Age :ans

Date de thèse :

Sexe : F M

2- Avez-vous suivi des formations spécifiques :

- | | | | | |
|---|-----------------------|-----|-----------------------|-----|
| - éducation thérapeutique..... | <input type="radio"/> | OUI | <input type="radio"/> | NON |
| - entretien motivationnel | <input type="radio"/> | OUI | <input type="radio"/> | NON |
| - addictologie | <input type="radio"/> | OUI | <input type="radio"/> | NON |
| - formation relation médecin-patient..... | <input type="radio"/> | OUI | <input type="radio"/> | NON |

(Noter le nom de la formation et le type : DU DIU, capacité ..etc)

3- Quelle est la durée des consultations médicales ?

- personne interrogée ≥ 15 min moins de 15 minutes

- dans le service en général ≥ 15 min moins de 15 minutes

B- Centres avec ETP

Existe-t-il un programme ETP hépatites virales/hepatopathies en général dans votre centre Validé ARS?

OUI NON

Année 1^{ère} validation ARS :

Autres thématiques :

Demande d'accord de transmission du dossier d'autorisation du programme pour analyse qualitative du programme sur les items cirrhose

C- Organisation du parcours patient

1- Existe-t-il des infirmières dédiées à la consultation ou infirmière de parcours ?

OUI NON

Si oui, quelles sont leur mission ?

- | | | | | |
|--|-----------------------|-----|-----------------------|-----|
| - Information quant aux traitements antiviraux et autres | <input type="radio"/> | OUI | <input type="radio"/> | NON |
| - Planification des rendez-vous médicaux | <input type="radio"/> | OUI | <input type="radio"/> | NON |
| - Planification imagerie et endoscopie | <input type="radio"/> | OUI | <input type="radio"/> | NON |
| - Implication dans essais cliniques (prélèvements) | <input type="radio"/> | OUI | <input type="radio"/> | NON |
| - Prélèvements sanguins | <input type="radio"/> | OUI | <input type="radio"/> | NON |

Quand rencontrent-elles les patients ?

au cours du suivi, à chaque consultation

- au cours du suivi, pas à chaque consultation fréquence.....
- à l'initiation du traitement uniquement

2 - Existe-t-il d'autres professionnels impliqués dans le parcours patient ?
Si oui quel est leur type d'implication ?

Pharmacien :	<input type="radio"/>	OUI	<input type="radio"/>	NON
psychologue :	<input type="radio"/>	OUI	<input type="radio"/>	NON
dieteticienne :	<input type="radio"/>	OUI	<input type="radio"/>	NON
addictologue :	<input type="radio"/>	OUI	<input type="radio"/>	NON
secrétaire :	<input type="radio"/>	OUI	<input type="radio"/>	NON
assistante sociale				

3- Existe-t-il un moyen de communication dédié au patient

- type mail ? OUI NON
- type hotline ? OUI NON
- autres.....

4- **Existe-t-il des groupes de paroles organisés ?** OUI NON

5- **Y-a-t-il des liens avec d'éventuelles associations de patient ?** OUI NON

Nom de l'association :
 Modalités :

6- Y a-t-il des outils d'informations utilisés ? (fascicules, livrets...)

- Documentation laboratoires pharmaceutiques OUI NON
- Outils a développement local OUI NON

7- **Existe-t-il un réseau ville hôpital formalisé ?** OUI NON

8- Quels sont les modalités de la prise de rendez-vous ?

Echographie ou imagerie :
 prise par le patient organisé par la structure variable en fonction du profil patient
 Endoscopies :
 prise par le patient organisé par la structure variable en fonction du profil patient

9- **Existe-t-il un moyen de rappel des patients avant consultation?** OUI NON
 Si oui SMS Rappel téléphonique

Moyen de rappel si patient non venu ? OUI NON

10- Quel est le rôle du médecin traitant ?

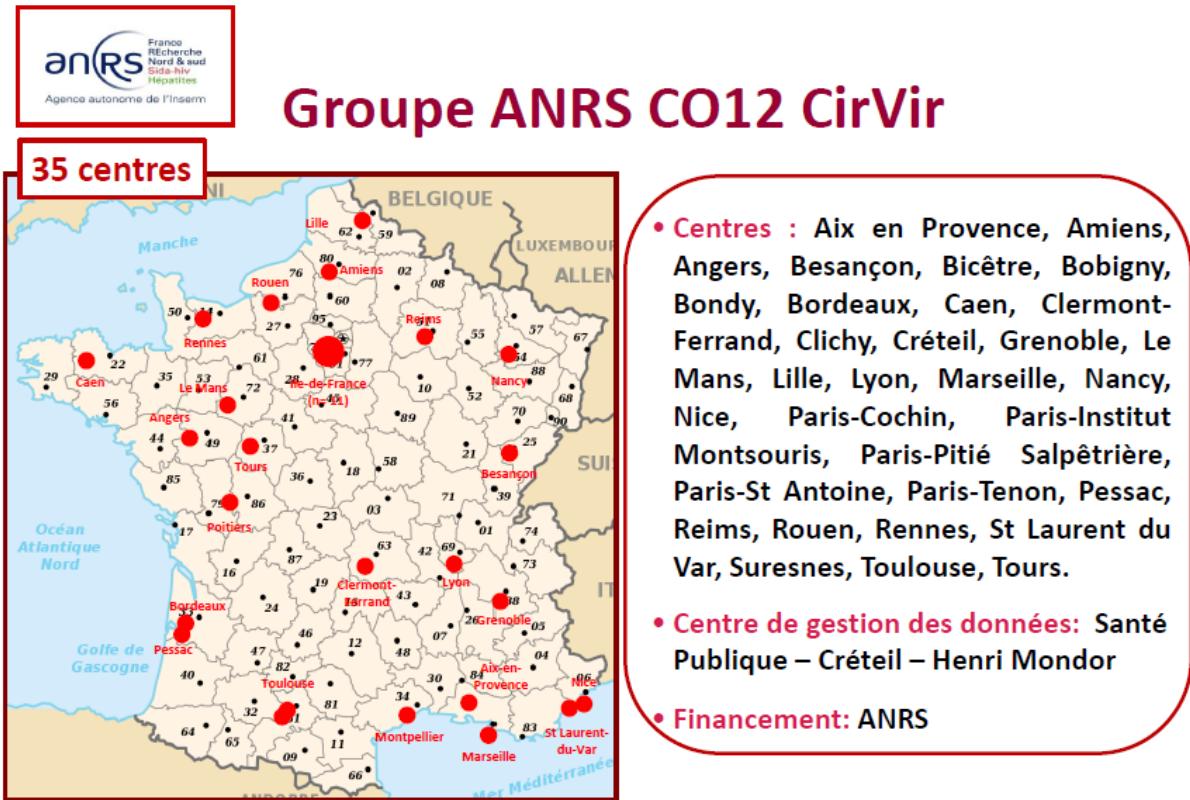
Destinataire du courrier OUI NON
 Autre (a préciser), implication dans le suivi :

D- Si absence de parcours patient organisé

Existe-t-il une organisation spécifique pour le suivi de ces patients ? Si oui, quels sont leur implication ?

- Secrétariat..... OUI NON
- ARC..... OUI NON
- Autres..... OUI NON

4. Cohorte CIRVIR



Thèse soutenue par : TURCRY Aude

TITRE: IMPACT D'UN ENVIRONNEMENT DE SOINS COMPRENANT UN PROGRAMME D'EDUCATION THÉRAPEUTIQUE SUR LA SURVIE DES PERSONNES PORTEUSES DE CIRRHOSE VIRALE B ET C: COHORTE CIRVIR

CONCLUSION

Les patients porteurs d'hépatites virales chroniques ont un risque d'évolution vers la cirrhose de 20 à 30% les exposant à des décompensations de leur maladie hépatique, à l'origine de 50% de leur mortalité dont l'incidence de survenue du carcinome hépatocellulaire (CHC) évaluée à 2,5 à 3,5% par an. Par ailleurs, le surpoids, le diabète et l'excès d'alcool favorisent une évolution plus rapide de la cirrhose.

Favoriser le développement de l'éducation thérapeutique des patients (ETP) porteurs chroniques d'hépatites virales était une priorité du Rapport DIJUMEAUX de 2014, sous l'égide de l'AFEF et de l'ANRS. À ce jour, aucune étude n'a analysé l'impact de l'éducation thérapeutique sur la prise en charge des patients porteurs de cirrhose virale B et C. La cohorte CIRVIR a permis d'étudier, de manière multicentrique (35 centres), en population française, l'histoire naturelle et la prise en charge médicale de ces patients porteurs de cirrhotiques compensées sans antécédents de décompensation hépatique ou de CHC.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer, au sein de cette cohorte, la survie globale des patients en fonction de la présence ou non d'un environnement de soins comprenant un programme d'ETP, validé par l'ARS, intégrant des actions éducatives autour de la cirrhose.

Notre étude a concerné rétrospectivement, 1671 patients porteurs de cirrhotiques virales inclus dans la cohorte CIRVIR. L'analyse qualitative indépendante par 3 observateurs a permis de distinguer 3 groupes de patients :

Groupe 1 : patients suivis dans un centre proposant un programme d'ETP, intégrant des actions éducatives autour de la cirrhose

Groupe 2 : patients suivis dans un centre pouvant comporter soit une IDE de coordination de parcours de soins ou un suivi médical simple sans programme d'ETP

Groupe 3 : patients suivis dans un centre proposant un programme d'ETP, n'intégrant pas d'actions éducatives autour de la cirrhose.

L'analyse de notre étude a comparé les patients du Groupe 1 aux patients du Groupe 2 de manière univariée, excluant les patients du Groupe 3. Les objectifs secondaires de l'étude ont portés sur l'analyse des critères suivants : suivi médian, délai médian de réalisation des échographies abdominales, incidence des événements hépatiques, traitement initial curatif si apparition de CHC, réponse virologique soutenue au traitement anti-viral de l'hépatite B ou

C, mortalité hors cause hépatique, sevrage des addictions (tabac, alcool et toxicomanie) et évolution pondérale.

280 patients répartis dans 6 centres dans le Groupe 1, et 459 patients répartis dans 15 centres dans le Groupe 2, ont été inclus entre 2008 et 2012 et suivis jusqu'au 31 décembre 2016. 932 patients ont été exclus (Groupe 3). La population d'étude était composée de 68.8% d'hommes, l'âge moyen était de 55.5 ans à l'inclusion. Les 2 groupes de patients étaient comparables pour l'étiologie de la cirrhose (79.4% VIIC, 18.1% VIIB, 2.5% VHB-VIIC) et le degré de sévérité de l'hypertension portale et présentaient des divergences significatives : âge médian ($p=0.019$), taux d'hypertension artérielle ($p=0.05$) plus élevés et origine ethnique africaine et asiatique sud-est ($p<0.001$), génotypes 2/3 du VHC ($p=0.002$), taux de patients naïf de traitement anti-viral ($p=0.008$) plus faible dans le Groupe 1 que dans le Groupe 2.

Les centres du Groupe 1 ont plus fréquemment une infirmière affiliée à la consultation (100% versus 66.7% ; $p=0.11$), une possibilité d'intervention d'un pharmacien ($p=0.04$), d'un soutien social ($p=0.04$) et des moyens de communications plus développés par rapport aux centres du Groupe 2 (groupes de paroles, $p=0.01$; outils/fascicules locaux, $p=0.02$; hotline $p=0.01$).

Il n'existe pas de différence significative de survie (85.7% soit 47 décès à 6 ans pour le Groupe 1 et 87.8% soit 60 décès à 6 ans pour le Groupe 2; $p=0.40$), y compris après ajustement sur un score de propension ($HR = 0.85 [0.45-1.63]$, $p=0.63$). Le suivi médian était significativement plus élevé dans le Groupe 1 (75.5 mois [47.5 – 98.7] versus 67.3 mois [45.2 – 89.8], $p=0.026$). Il y avait significativement plus de prise en charge initiale curative de CHC dans le Groupe 1 que dans le Groupe 2 (32 sur 44 patients soit 78.1% versus 27 sur 59 patients soit 54% ; $p=0.017$). Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes pour les autres critères.

Notre étude ne retrouve pas d'association de cet environnement de soins intégrant une proposition d'ETP portant sur la cirrhose virale B et C avec la survie. Un traitement curatif initial du CHC est par contre significativement plus fréquent, lié à une détection du CHC à un stade plus précoce. Une étude prospective avec comparaison de populations aux critères de prise en charge médicale strictement homogènes pourrait confirmer cette hypothèse. L'éducation thérapeutique des personnes porteuses de cirrhose virale est donc un axe du parcours de soins qui mérite d'être développé en France.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 28/09/17

LE DOYEN



LE PRESIDENT
Chercheur Service
Hépato-Gastroentérologie
CHU Grenoble Alpes
RPPS 10000000126

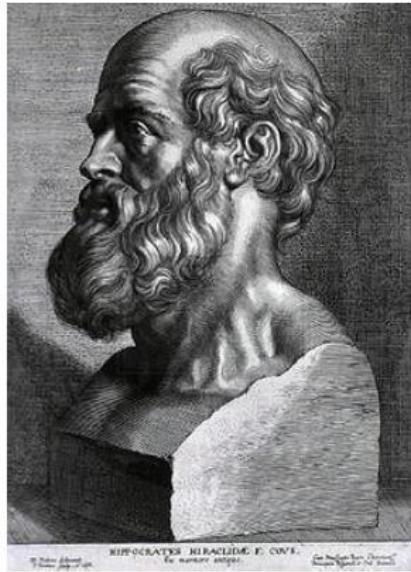
REFERENCES

- [1] Weltgesundheitsorganisation, Éd., Therapeutic patient education: continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases ; report of a WHO working group. Copenhagen, 1998.
- [2] P. G. Gibson et al., « Limited (information only) patient education programs for adults with asthma », Cochrane Database Syst. Rev., n° 2, p. CD001005, 2002.
- [3] G. Candelas, V. Villaverde, S. García, M. Guerra, M. J. León, et J. D. Cañete, « Benefit of health education by a training nurse in patients with axial and/or peripheral psoriatic arthritis: A systematic literature review », Rheumatol. Int., vol. 36, n° 11, p. 1493-1506, nov. 2016.
- [4] Gerard Reach, « Clinique de l'observance ». John Libbey Eurotext, 2006.
- [5] HIPPOCRA TE, Connaître, soigner, aimer, Paris: Editions du Seuil. 1999.
- [6] R. I. Horwitz et al., « Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction », Lancet Lond. Engl., vol. 336, n° 8714, p. 542-545, sept. 1990.
- [7] D. T. Lau et D. P. Nau, « Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes », Diabetes Care, vol. 27, n° 9, p. 2149-2153, sept. 2004.
- [8] D. A. Hughes, A. Bagust, A. Haycox, et T. Walley, « The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature », Health Econ., vol. 10, n° 7, p. 601-615, oct. 2001.
- [9] R. B. Haynes, D. W. Taylor, D. L. Sackett, E. S. Gibson, C. D. Bernholz, et J. Mukherjee, « Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? », Hypertens. Dallas Tex 1979, vol. 2, n° 6, p. 757-764, déc. 1980.
- [10] R. B. Haynes, K. A. McKibbon, et R. Kanani, « Systematic review of randomised trials of interventions to assist patients to follow prescriptions for medications », Lancet Lond. Engl., vol. 348, n° 9024, p. 383-386, août 1996.
- [11] M. Burner, « Le médecin et le médicament “la compliance” ». Psychol Med 1990 ; 22 (6) : 502-504.
- [12] E. A. Grimaldi. Masson, « Si l'histoire de l'éducation thérapeutique du patient m'était contée... », EM-Consulte, mai-2017. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/1123672/article/si-l-histoire-de-l-education-therapeutique-du-pati>. [Consulté le: 16-sept-2017].
- [13] G. méthodologique HAS, « Pour une politique nationale d'Education Thérapeutique du patient », Sept. 2008.
- [14] « Guide HAS : Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans les champ des maladies chroniques », juin 2007.
- [15] L. V. Miller et J. Goldstein, « More Efficient Care of Diabetic Patients in a County-Hospital Setting », N. Engl. J. Med., vol. 286, n° 26, p. 1388-1391, juin 1972.
- [16] J. P. Assal, A. Albeanu, B. Peter-Riesch, et J. Vaucher, « [Cost of training a diabetes mellitus patient. Effects on the prevention of amputation] », Diabète Metab., vol. 19, n° 5 Suppl, p. 491-495, déc. 1993.
- [17] S. L. Norris, J. Lau, S. J. Smith, C. H. Schmid, et M. M. Engelgau, « Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control », Diabetes Care, vol. 25, n° 7, p. 1159-1171, juill. 2002.
- [18] J. P. Assal, « Cost-effectiveness of diabetes education », PharmacoEconomics, vol. 8 Suppl 1, p. 68-71, 1995.
- [19] J. J. Gagliardino et al., « Patients' education, and its impact on care outcomes, resource consumption and working conditions: data from the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) », Diabetes Metab., vol. 38, n° 2, p. 128-134, avr. 2012.
- [20] D. A. Wood et al., « Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial », Lancet Lond. Engl., vol. 371, n° 9629, p. 1999-2012, juin 2008.
- [21] E. Bruckert et al., « Effect of an educational program (PEGASE) on cardiovascular risk in hypercholesterolaemic patients », Cardiovasc. Drugs Ther., vol. 22, n° 6, p. 495-505, déc. 2008.

- [22] P. Giannuzzi et al., « Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network », *Arch. Intern. Med.*, vol. 168, n° 20, p. 2194-2204, nov. 2008.
- [23] P. Jourdain, Y. Juilliére, et Steering and Working Group Committee Members of the French Task Force on Therapeutic Education in Heart Failure, « Therapeutic education in patients with chronic heart failure: proposal for a multiprofessional structured programme, by a French Task Force under the auspices of the French Society of Cardiology », *Arch. Cardiovasc. Dis.*, vol. 104, n° 3, p. 189-201, mars 2011.
- [24] B. Pavé et al., « Therapeutic education in coronary heart disease: position paper from the Working Group of Exercise Rehabilitation and Sport (GERS) and the Therapeutic Education Commission of the French Society of Cardiology », *Arch. Cardiovasc. Dis.*, vol. 106, n° 12, p. 680-689, déc. 2013.
- [25] S. Fredericks et T. Yau, « Clinical effectiveness of individual patient education in heart surgery patients: A systematic review and meta-analysis », *Int. J. Nurs. Stud.*, vol. 65, p. 44-53, janv. 2017.
- [26] N. Thiriat, I. Peyron, S. Bernard-Charrière, A. Monti, S. Pariel, et E. Pautas, « [Therapeutic education of elderly patients under antivitamin - K treatment: evaluation of the program after 5 years] », *J. Pharm. Belg.*, n° 3, p. 30-37, sept. 2014.
- [27] G. Pernod et al., « EDUC'AVK: reduction of oral anticoagulant-related adverse events after patient education: a prospective multicenter open randomized study », *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 23, n° 9, p. 1441-1446, sept. 2008.
- [28] S. L. Janson, J. V. Fahy, J. K. Covington, S. M. Paul, W. M. Gold, et H. A. Boushey, « Effects of individual self-management education on clinical, biological, and adherence outcomes in asthma », *Am. J. Med.*, vol. 115, n° 8, p. 620-626, déc. 2003.
- [29] M. A. de Oliveira, S. M. Faresin, V. F. Bruno, A. R. de Bittencourt, et A. L. Fernandes, « Evaluation of an educational programme for socially deprived asthma patients », *Eur. Respir. J.*, vol. 14, n° 4, p. 908-914, oct. 1999.
- [30] M. Rasulnia et al., « Assessing the Impact of a Remote Digital Coaching Engagement Program on Patient Reported Outcomes in Asthma », *J. Asthma Off. J. Assoc. Care Asthma*, p. 0, août 2017.
- [31] D. Casey et al., « The effectiveness of a structured education pulmonary rehabilitation programme for improving the health status of people with moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease in primary care: the PRINCE cluster randomised trial », *Thorax*, vol. 68, n° 10, p. 922-928, oct. 2013.
- [32] A. C. Collier et al., « A randomized study of serial telephone call support to increase adherence and thereby improve virologic outcome in persons initiating antiretroviral therapy », *J. Infect. Dis.*, vol. 192, n° 8, p. 1398-1406, oct. 2005.
- [33] E. M. Gardner et al., « Differential adherence to combination antiretroviral therapy is associated with virological failure with resistance », *AIDS Lond. Engl.*, vol. 22, n° 1, p. 75-82, janv. 2008.
- [34] M. O. Johnson, T. B. Neilands, S. E. Dilworth, S. F. Morin, R. H. Remien, et M. A. Chesney, « The role of self-efficacy in HIV treatment adherence: validation of the HIV Treatment Adherence Self-Efficacy Scale (HIV-ASES) », *J. Behav. Med.*, vol. 30, n° 5, p. 359-370, oct. 2007.
- [35] C. Heaton, S. Taylor, C. Burr, A. Dumois, N. Loewenstein, et J. Kaye, « The impact of patient education about the effect of zidovudine on HIV perinatal transmission: knowledge gain, attitudes, and behavioral intent among women with and at risk of HIV », *Am. J. Prev. Med.*, vol. 12, n° 4 Suppl, p. 47-52, août 1996.
- [36] N. Marie, T. Luckett, P. M. Davidson, M. Lovell, et S. Lal, « Optimal patient education for cancer pain: a systematic review and theory-based meta-analysis », *Support. Care Cancer Off. J. Multinatl. Assoc. Support. Care Cancer*, vol. 21, n° 12, p. 3529-3537, déc. 2013.
- [37] D. Larrey et al., « Education by a nurse increases response of patients with chronic hepatitis C to therapy with peginterferon- α 2a and ribavirin », *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, vol. 9, n° 9, p. 781-785, sept. 2011.
- [38] Protocol Dominique Larrey, « An example of therapeutic education by a nurse on the adherence and efficacy of the treatment by peginterferon alpha 2 – ribavirin bitherapy in chronic hepatitis C: the PEGOBS Protocol Dominique Larrey (dom-larrey@chu-montpellier.fr) Service d'hépatogastroentérologie et transplantation, Hôpital Saint-Eloi, CHU Montpellier ; Inserm U1040-IRB, Montpellier, France », BEH N°29-302012 2012.
- [39] P. Cacoub et al., « Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3 hepatitis C virus infection: a prospective, real-life, observational study », *World J. Gastroenterol.*, vol. 14, n° 40, p. 6195-6203, oct. 2008.
- [40] Renou, C., Lahmek, P., Pariente, A. et al, « Impact of therapeutic education on the outcome of chronic hepatitis C treatment. ;50:729A. », *Hepatol.* 2009.

- [41] M. Galindo Rubio, M. Jansà Morató, E. Menéndez Torre, et en nombre del Grupo DAWN2 España, « Therapeutic education and self-care: Results from the cross-sectional study Diabetes, Attitudes, Wishes and Needs 2 (DAWN2) in Spain », Endocrinol. Nutr. Organo Soc. Espanola Endocrinol. Nutr., vol. 62, n° 8, p. 391-399, oct. 2015.
- [42] « Efficacy of a long-term secondary prevention programme following inpatient cardiovascular rehabilitation on risk and health-related quality of life in a low-education cohort: a randomized controlled studyEuropean Journal of Preventive Cardiology - Wolfgang Mayer-Berger, Dusan Simic, Jawad Mahmoodzad, Ralph Burtscher, Martin Kohlmeyer, Birgitta Schwitalla, Marcus Redaelli, 2014 ». [En ligne]. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com.gate2.inist.fr/doi/pdf/10.1177/2047487312465526>.
- [43] C. D. S. E. DE, « Plan national de lutte contre les hépatites B et C, 2009-2012 », p. Axe stratégique III.
- [44] Coordinated by Pr Daniel Dhumeaux, for the ANRS and AFEF, et Dhumeaux, « Report of Recommendations, Management of persons with hepatitis B or hepatitis C virus infection ». 2014.
- [45] J. Bernard-Leclerc, O. Conort, Y. Bacq, et D. Antier, « Impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les connaissances, l'observance et la satisfaction des patients traités pour hépatite chronique virale C », Educ. Thérapeutique Patient - Ther. Patient Educ., vol. 3, n° 1, p. 21-33, juin 2011.
- [46] Corinne Pioche, Camille Pelat, Christine Larsen, Jean-Claude Desenclos, et Marie Jauffret-Roustide, Florence Lot, Josiane Pillonel, Cécile Broua, « ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE DE L'HÉPATITE C EN POPULATION GÉNÉRALE, FRANCE MÉTROPOLITAINE, 2011 - Bull Epidémiol Hebd. 2016; Santé publique France, Saint-Maurice, France », [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/13-14_1.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/13-14/pdf/2016_13-14_1.pdf), 10-févr-2016. [En ligne]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2016/13-14/2016_13-14_1.html. [Consulté le: 09-août-2017].
- [47] Vaux S., Pioche C., Brouard C., Pillonel J., Bousquet V., Fonteneau L., Brisacier A.-C., Gautier A., Lydie N., Lot F., « Surveillance des hépatites B et C / 2017 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses; Saint-Maurice : Santé publique France ; 2017 ». [En ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Surveillance-des-hepatites-B-et-C>. [Consulté le: 09-août-2017].
- [48] S. Zakhari, « Bermuda Triangle for the liver: alcohol, obesity, and viral hepatitis », J. Gastroenterol. Hepatol., vol. 28 Suppl 1, p. 18-25, août 2013.
- [49] Y.-W. Huang et al., « Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study », Hepatol. Baltim. Md, vol. 60, n° 3, p. 807-814, sept. 2014.
- [50] L. Elkrief et al., « Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C », Hepatology, vol. 60, n° 3, p. 823-831, sept. 2014.
- [51] Y. Chen, X. Wang, J. Wang, Z. Yan, et J. Luo, « Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies », Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990, vol. 48, n° 14, p. 2137-2145, sept. 2012.
- [52] J. C. Hsiang, E. J. Gane, W. W. Bai, et S. J. Gerred, « Type 2 diabetes: a risk factor for liver mortality and complications in hepatitis B cirrhosis patients », J. Gastroenterol. Hepatol., vol. 30, n° 3, p. 591-599, mars 2015.
- [53] C.-W. Lin et al., « Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis », J. Hepatol., vol. 58, n° 4, p. 730-735, avr. 2013.
- [54] P. Marcellin et al., « Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study », Lancet Lond. Engl., vol. 381, n° 9865, p. 468-475, févr. 2013.
- [55] M.-F. Yuen et al., « Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B », J. Hepatol., vol. 50, n° 1, p. 80-88, janv. 2009.
- [56] P. Marcellin 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., vol. 48, n° 2, p. 200-207, févr. 2008.
- [57] Alexandra Septfons et al., « Prévalence, morbidité et mortalité associées aux hépatites B et C chroniques dans la population hospitalisée en France (2004-2011); Bul Epidemio. Hebdo. 2014 », BEH 2014.
- [58] J.-C. Trinchet et al., « Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort) », Hepatol. Baltim. Md, vol. 62, n° 3, p. 737-750, sept. 2015.
- [59] C. Guarner et al., « Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels », Gastroenterology, vol. 117, n° 2, p. 414-419, août 1999.
- [60] E. Lawitz et al., « Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection », N. Engl. J. Med., vol. 368, n° 20, p. 1878-1887, mai 2013.

- [61] M. Charlton et al., « Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease », *Gastroenterology*, vol. 149, n° 3, p. 649-659, sept. 2015.
- [62] T. Asselah et al., « Omibitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus ribavirin in adults with hepatitis C virus genotype 4 infection and cirrhosis (AGATE-I): a multicentre, phase 3, randomised open-label trial », *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 1, n° 1, p. 25-35, sept. 2016.
- [63] C. Hézode et al., « Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme », *Liver Int.*, p. n/a-n/a, mars 2017.
- [64] AFEF, « Recommandations AFEF sur la prise en charge de l'hépatite virale C », mars 2017.
- [65] C. K. H. Wong, W. C. W. Wong, E. Y. F. Wan, A. K. C. Chan, F. W. K. Chan, et C. L. K. Lam, « Macrovascular and microvascular disease in obese patients with type 2 diabetes attending structured diabetes education program: a population-based propensity-matched cohort analysis of Patient Empowerment Programme (PEP) », *Endocrine*, vol. 53, n° 2, p. 412-422, août 2016.
- [66] « EASL 2012 - EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma ».
- [67] Costentin Charlotte, Layese Richard, Bourcier Valérie, Corvi Lynda, Petrov-Sánchez Venzislava, Marcellin Patrick, Guyader Dominique, Pol Stanislas, Larrey Dominique, de Lédinghen Victor, Ouzan Denis, Zoulim Fabien, Nahon Pierre, Roudot-Thoraval Françoise, « Le respect des recommandations pour le dépistage semestriel du CHC augmente les probabilités de diagnostic précoce, de traitement curatif et de survie au cours des cirrhoses virales compensées : résultats de la cohorte ANRS CO12 CirVir », *J Hepatol* 2016.
- [68] HAS, « Surveillance des malades atteints de cirrhose non compliquée et prévention primaire des complications », sept. 2007.
- [69] B. Cadier et al., « Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in France and in the United States », *Hepatology*, vol. 65, n° 4, p. 1237-1248, avr. 2017.
- [70] I. Rosa et al., « A FRENCH MULTICENTRIC LONGITUDINAL DESCRIPTIVE STUDY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA MANAGEMENT (THE CHANGH COHORT): PRELIMINARY RESULTS », *J. Hepatol.*, vol. 52, p. S231-S232, 2010.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Vincent Leroy,

Merci d'avoir accepté de présider ma thèse.

Merci pour vos nombreux enseignements de physiopathologie hépatique.

Merci pour votre volonté à ce que chaque interne puisse développer ses aptitudes et ces centres d'intérêt dans la discipline tout en maintenant un esprit d'équipe.

A Madame le Docteur Marie-Noëlle Hilleret,

Un grand merci de m'avoir confié ce sujet de thèse original et d'avoir accepté avec entrain d'encadrer ma thèse ! Merci de m'avoir fait découvrir et approfondir la thématique de l'éducation thérapeutique.

Merci pour ton aide précieux et ton soutien régulier à la construction et la réalisation de cette thèse.

Merci pour ton apprentissage de la rigueur et de ta volonté à me pousser au meilleur.

Enfin, merci pour tes enseignements des enjeux dans la relation médecin-patient. Merci pour ta transmission de ton parcours personnel et professionnel afin de m'aider dans mes choix.

A Madame le Docteur Magalie Baudrant,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci pour ton implication importante et positive à la réalisation de cette thèse et pour ta transmission de connaissances d'éducation thérapeutique.

Merci pour tes nombreux enseignements pharmaceutiques et tes conseils à l'observance médicamenteuse au cours de mes années d'internat.

A Monsieur le Professeur Thomas Decaens,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci pour tes enseignements sur les enjeux et les modalités d'évaluation et de traitement du carcinome hépatocellulaire et pour ton aide à contacter les référents des centres CIRVIR.

Merci pour ta grande disponibilité, que ce soit pour la vie de l'interne ou les projets professionnels personnels et merci pour ta convivialité.

A Monsieur le Docteur Matthieu Roustit,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci pour ton regard d'expertise sur l'analyse de l'observance et études d'éducation thérapeutique.

Merci pour tes conseils d'interprétations statistiques.

Un grand merci au statisticien, Richard Layese, pour ces temps d'échange, de réflexion et de travail autour de ce projet.

Au Professeur Pierre Nahon, coordinateur de la cohorte CIRVIR, sans qui ce travail n'aurait pas pu être réalisé. Merci de votre confiance dans ce projet.

Un grand merci à tous les investigateurs CIRVIR et référents de programme d'éducation thérapeutique des différents centres pour avoir pris le temps de répondre à mes questions et de m'avoir donné vos avis et conseils sur ce projet. Et tout particulièrement, je remercie le Professeur Bacq, le travail de Juliette Leclercq, le Professeur Larrey et le Docteur Bailly.

Merci à Valérie et Marjolaine pour vos conseils pour la traduction en anglais. Merci à Daniel.

Au Professeur Jean Dubouset, au Docteur Christian Chaperon, au Docteur Martin et à leurs équipes ; je vous dédie mes années d'apprentissage de la médecine. Votre rencontre et vos soins bienveillants ont très probablement suscité mon choix professionnel.

Au Professeur Thomas Hanslik et au Professeur Jacques Prinseau d'Ambroise Paré, merci pour votre grande accessibilité et votre transmission passionnée de la sémiologie clinique.

Au Docteur Philippe Colardelle, c'est un immense plaisir d'avoir découvert avec vous la spécialité d'Hépatogastroentérologie à l'hôpital Mignot, un grand merci pour votre initiation à la richesse du raisonnement et du relationnel médical auprès des patients cirrhotiques et de cancérologie digestive.

Aux collègues et amis de l'externat notamment Laure, Ségo, Eloise, Camille et Marjo ; à mes anciens internes notamment Joseph, Mickael et Laurène.

A l'équipe médicale de Grenoble pour votre apprentissage à devenir médecin.

A l'équipe des MICIs : Nicolas Mathieu pour tes enseignements survoltés et la rencontre IBD/BBC, Professeur Bonaz et Sandrine Coumes. A l'équipe de cancérologie digestive : Aurélie Durand pour ton franc parlé, tes passions naturalistes et ton amitié, Camille Hervé, pour ta joie pétillante et fédératrice, Laetitia Lecoq pour ta force tranquille et ton humour espiègle, Victoire Granger pour ta sincérité et ton écoute. A Virginie Loyd, pour ta pédagogie de l'hépatologie (et du chocolat). Aude Montchaud, merci pour ton grand cœur, tes conseils et ton esprit de discernement.

A Emmanuel Maillard, à Mathieu Baconnier et à Chrisitine Rebishung pour votre énergie et votre transmission de la fibre oncologique.

A Hélène Minazzi, Sandrine Bertrand, Prune Vidil et Sandrine Glatigny, merci pour votre aide à la réflexion éthique de notre métier, à vos apprentissages des soins de confort.

A Frédéric Helluwaert, Patrice Capony, Maria Balas, Patrick Tuvignon et Pierre-Yves Eyraud pour votre transmission de l'art de l'endoscopie.

A l'équipe médicale de Chambéry, merci pour votre accueil. Merci de votre confiance et de m'avoir fait une place dans l'équipe dès mon arrivée.

Aux IDE et aides-soignants, merci pour votre volonté quotidienne à rendre les soins centrés au plus près du patient, pour tous les temps travaillés en commun, chat noir ou chat blanc ! Merci pour votre bonne humeur et vos mots pour rire (la boîte à biscuits!). Merci tout particulièrement à Steph, Marine, Blanca, Aurore, Elodie, Charlène, Méline, Seb, Yves, Emilie, Anne, Sylvie, Lucile et Auréa du 7^e Ciel, Elodie, Carole, Gégé, Amandine et Steph d'Annecy, l'équipe de Chambéry qui semble tout aussi prometteuse. Merci à Elodie, Laura, Barbara, Isabelle.

A Thomas, THE compagnon d'internat, ton amitié et ta sérénité sont une grande joie ; j'ai hâte de la suite des aventures après le CHU puis le col perdu des Pyrénées.

A ma promotion : Laurence, Mélo, Bleuenn et Sandie, merci pour cette bonne entente, au plaisir d'avoir partagé ces années, bravo les docs ! A nos mentors Gaël et Justine, aux plus jeunes, Marion, Dysmas, Théo, Baptiste, Olivier et les autres. A mes amis de l'internat pour avoir partagé les premières expériences hospitalières notamment Victor, Margaux, Tatie, Nico, Anaïs, Charly, Quentin, Djanka, Julie et Solange ; à Valérie, Johanna et quelle histoire du « Toctoctoc à la porte de gastro » ; à la joyeuse équipée de l'IDH : Margot, Natacha, Samy et Vérane.

A François Masson puis Serge Ouaknine, merci pour votre partage de l'expérience relationnelle à travers le théâtre.

A ma famille. A mes parents, merci pour votre soutien, vos conseils, vos gestes en toute circonstance. A mes grands-parents. A Claire et Alex. A Sylvie et Florence, merci de m'avoir éveillé à la pratique des sciences naturelles à travers vos métiers. A Luc, ton « Bonjour Docteur Aude » avec ton sourire en coin restera gravé dans ma mémoire comme un exemple de persévérance optimiste. A Daniel et Marie-Christine.

A mes amis, merci pour vos discussions, vos partages d'expérience de vie, travaillant sans cesse « en sous-terrain » à développer l'empathie de la relation de soins.