

# Marqueurs de Fibrose

Anaïs Vallet-Pichard  
Pôle Hépatogastroentérologie  
Inserm U-567  
Hôpital Cochin  
02/02/2007

# **Dynamique de la fibrose hépatique**

## **Pourquoi mesurer?**

**Diagnostic de fibrose extensive ou cirrhotique: F3-4**  
**traiter la cause**  
**rechercher les complications: Echo/FOGD**

Aire de fibrose (%)



**F0    F1    F2    F3    F4**

# Dynamique de la fibrose hépatique

## Pourquoi mesurer?

Diagnostic et surveillance de fibrose non significative: F0-1

Aire de fibrose (%)



F0

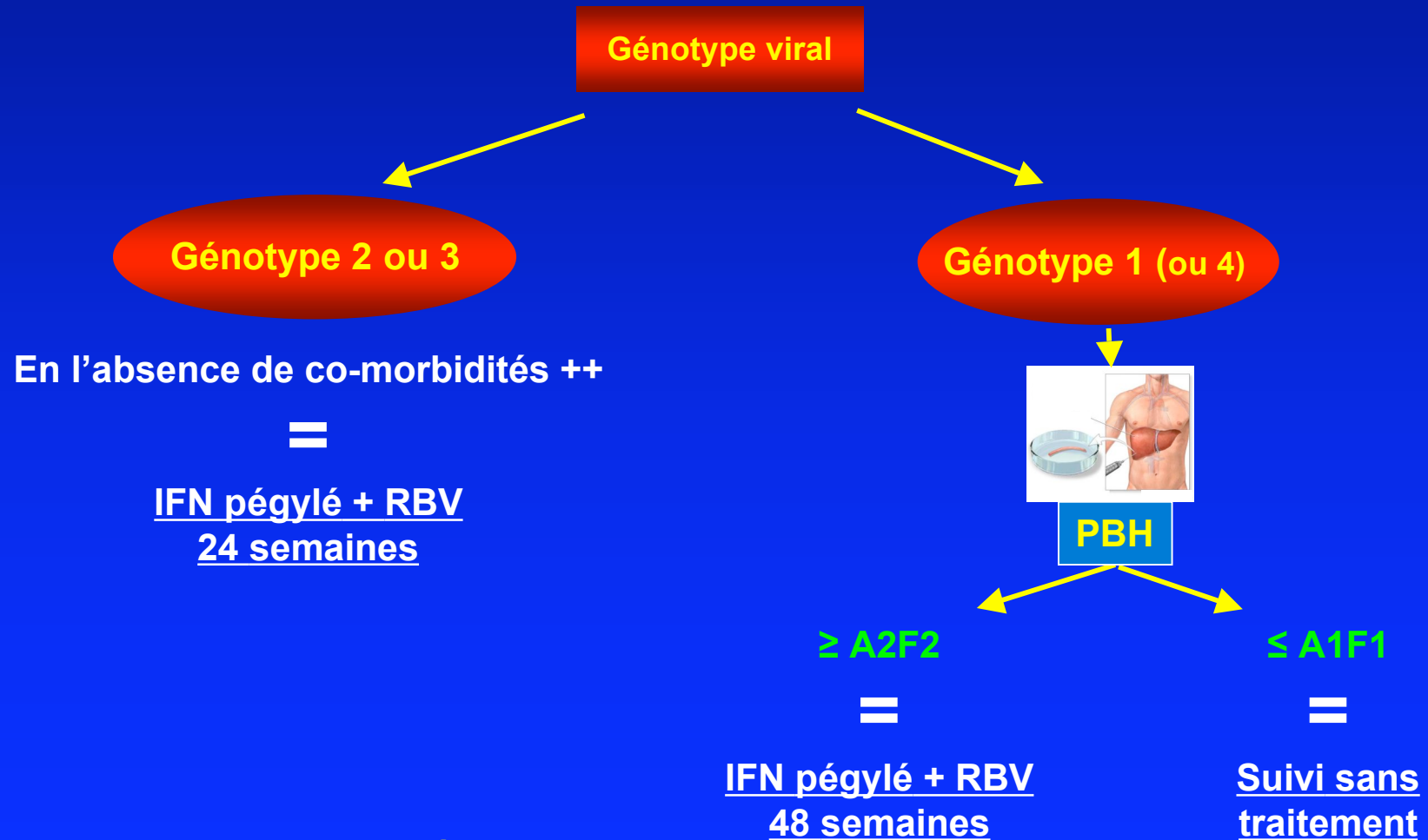
F1

F2

F3

F4

# Hépatite C: pourquoi évaluer la fibrose avant traitement ?

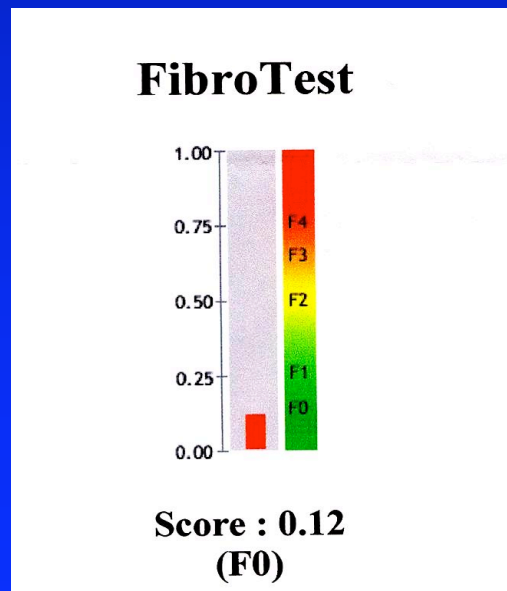


# Dynamique de la fibrose hépatique

## Comment mesurer?



**PBH (1400 Euros)**



**Fibrotest (92 Euros)**

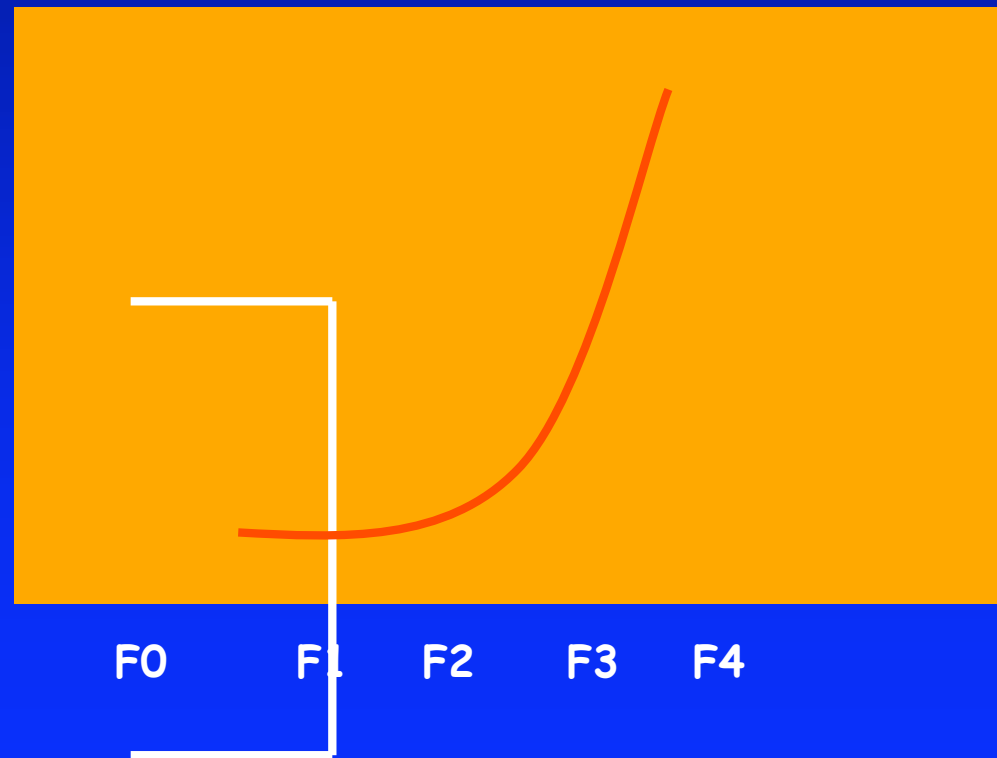


**Elastométrie (? Euros)**

# Dynamique de la fibrose hépatique

## Evaluation acceptable F0-1

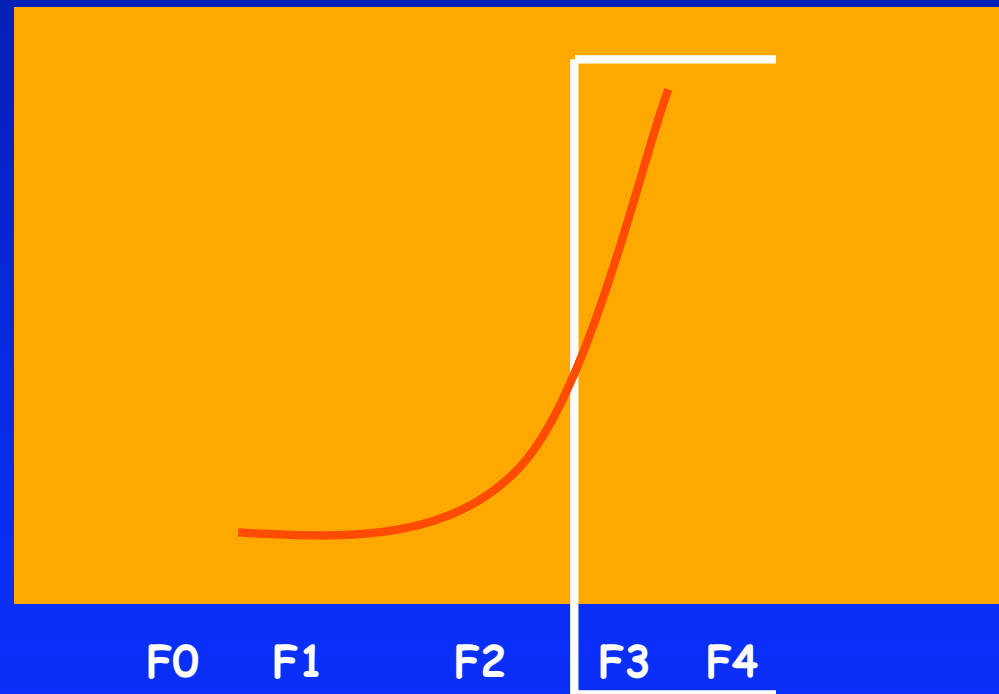
Aire de fibrose (%)



# Dynamique de la fibrose hépatique

## Evaluation acceptable F3-4

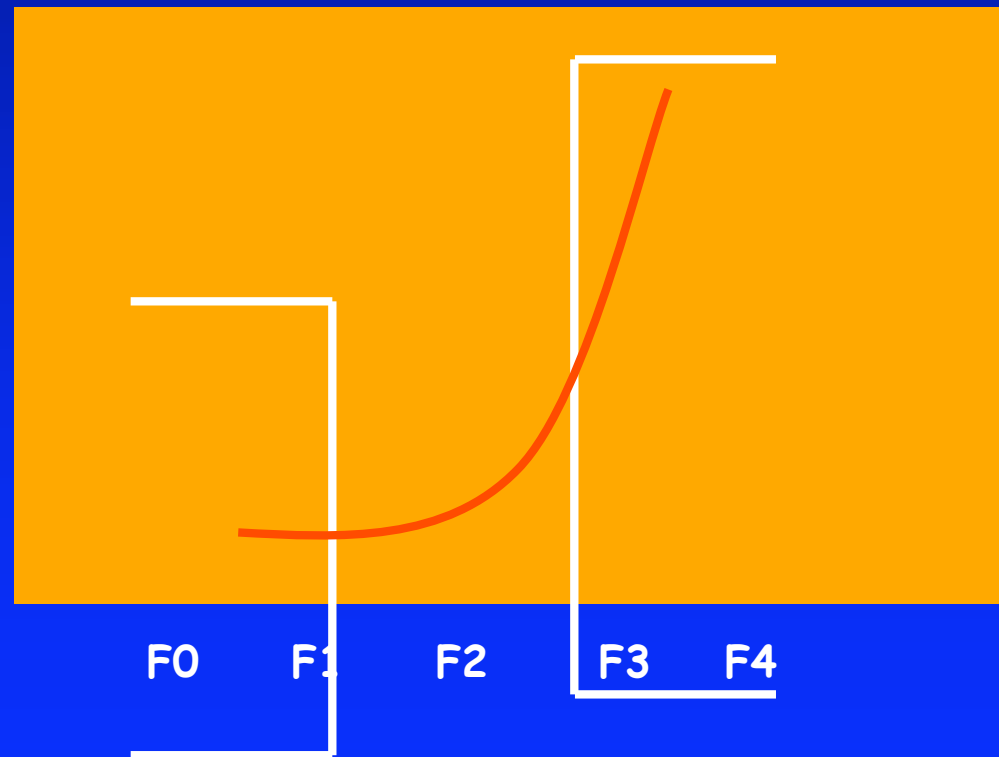
Aire de fibrose (%)



# Dynamique de la fibrose hépatique

## Evaluation insuffisante F1<sup>+</sup>-F3<sup>-</sup>

Aire de fibrose (%)





# Mesure de la fibrose hépatique

**Diagnostic de fibrose extensive ou cirrhotique: F3-4**

**Diagnostic et surveillance de fibrose non significative: F0-1**

- **Outils satisfaisants pour 60% des patients évalués  
(10% F4, 10% F3, 40% F0-F1)**
- **Outils imparfaits pour 40% des patients**

# Les limites de la biopsie hépatique

La taille de la biopsie doit être au minimum de 25 mm

Cohorte 537 patients : 14% PBH  $\geq$  25 mm long

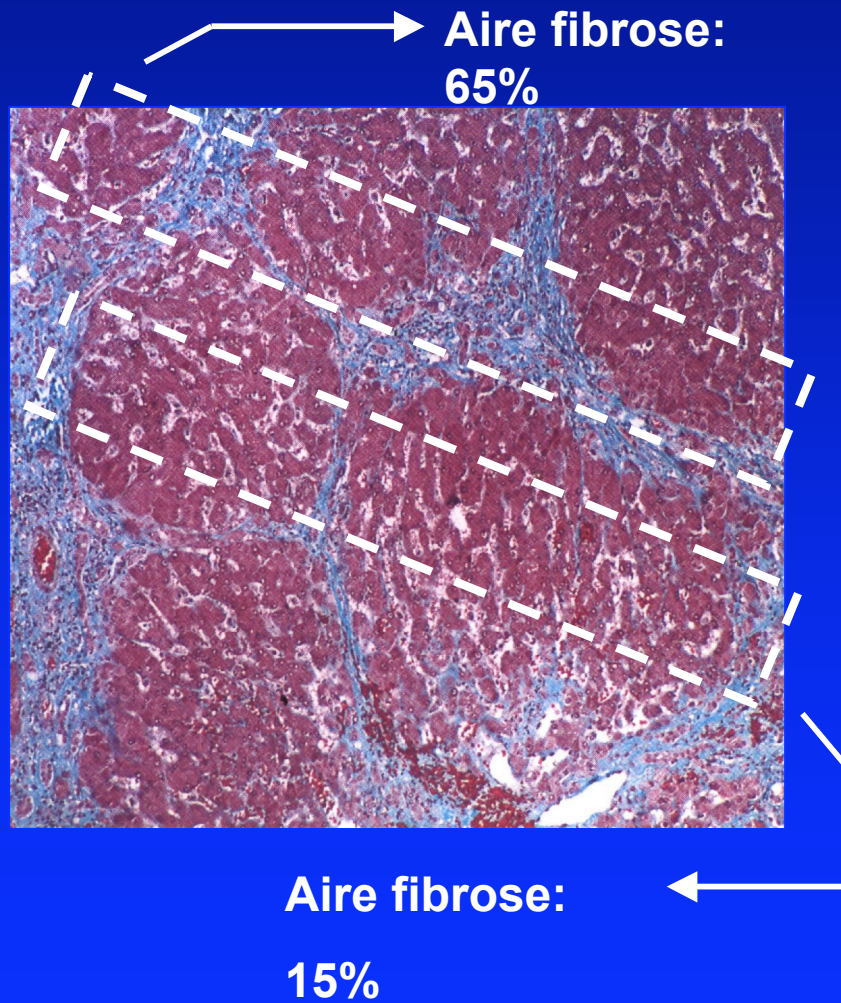
Cohorte 504 patients : 19% PBH  $\geq$  25 mm long

Fibrose Foie droit vs foie gauche 124 patients :  
Discordance 33 %

## Etudes rétrospectives 434 patients : Laparoscopie vs PBH

	Laparoscopie	PBH	Erreur
Cirrhose	169	115	32%
Pas de cirrhose	265	263	0,8%
Détection de cirrhose : sensibilité de la PBH : 68% , spécificité : 0,8			

# Limites de la PBH pour la fibrose



Discordance / concordance  
entre 3 anatomo pathologistes (n=234)

*M. Pinzani, Florence*

# **Marqueurs non invasifs de fibrose**

## **critères idéaux**

- **Simple, disponibles en routine, peu coûteux**
- **Reproductibles**
- **Performants:**
  - ✓ **pour le diagnostic d'une fibrose significative= F2-3-4**
  - ✓ **pour le diagnostic d'une fibrose extensive = F3-F4**
  - ✓ **pour le diagnostic d'une fibrose minime =F0-F1**
  - ✓ **pour le suivi de la progression de la maladie**
  - ✓ **pour juger de l'efficacité des traitements antiviraux.**

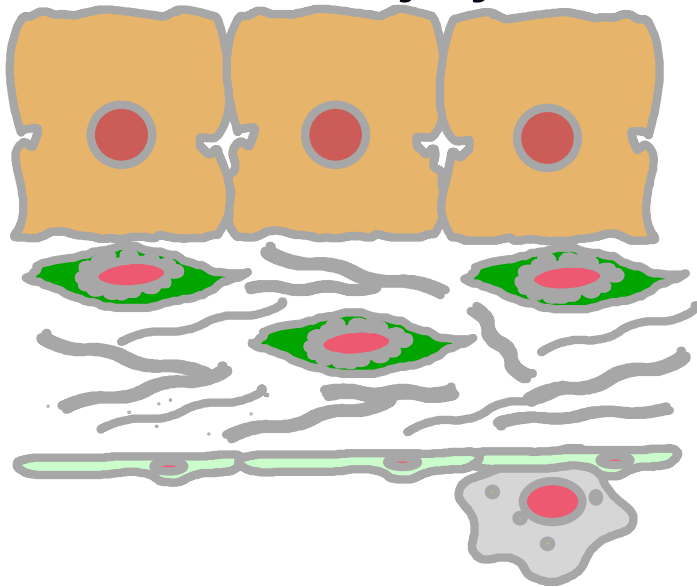
# Marqueurs non invasifs de fibrose

- Marqueurs de la matrice
  - Acide hyaluronique, collagène de type IV, laminine, TIMP, MMP, PIIINP
- Marqueurs standards
  - TP, plaquettes, Rapport ASAT/ALAT
- Combinaison de marqueurs biologiques
  - APRI, Forns, Fibrotest, FIB-4, Fibromètre, ELF, Hepascore
- Marqueurs non biologiques
  - Elastométrie Fibroscan...
  - Echographie doppler....

# Le FibroTest®

## IN SITU

**Liver Injury**



**Scar Matrix  
Activated Stellate Cells**

*Imbert-Bismuth et al. Lancet 2001*

## SERUM

**Alpha-2 macroglobuline**

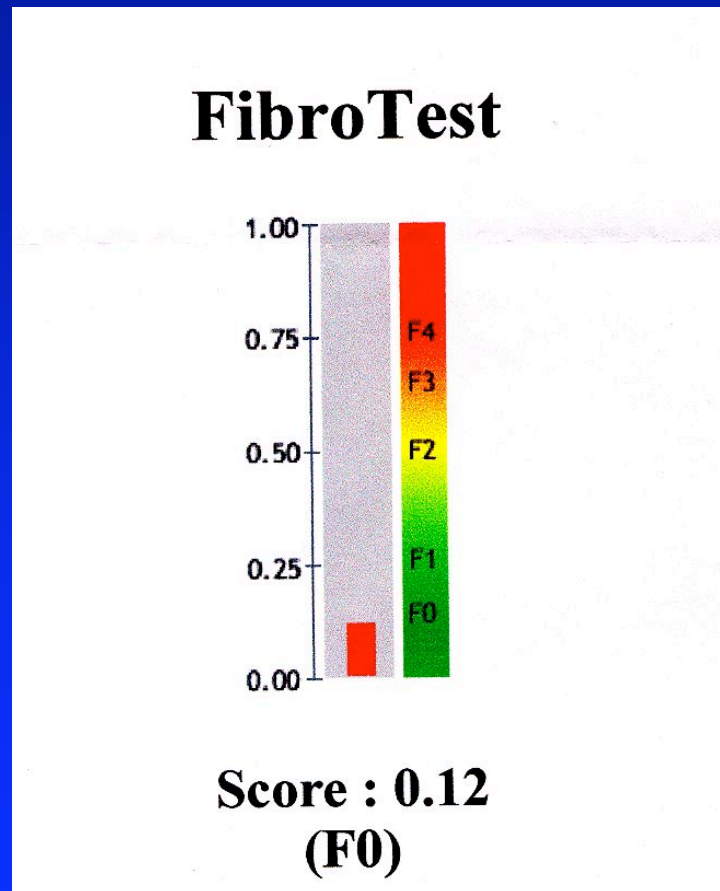
**Bilirubine totale**

**Gamma GT**

**Apolipoproteine A1**

**Haptoglobine**

# Le FibroTest® en pratique



FibroTest	METAVIR
0.75-1.00	<b>F4</b>
0.73-0.74	<b>F3-F4</b>
0.59-0.72	<b>F3</b>
0.49-0.58	<b>F2</b>
0.32-0.48	<b>F1-F2</b>
0.28-0.31	<b>F1</b>
0.22-0.27	<b>F0-F1</b>
0.00-0.21	<b>F0</b>

# Fibrotest

## performance diagnostique

Fibrotest	Fibrose significative = F2-F4	
	VPN	VPP
$\leq 0,31$	91%	54%
0,32-0,57	85%	61%
$\geq 0,58$	82%	67%

N= 1570 (donneurs de sang)

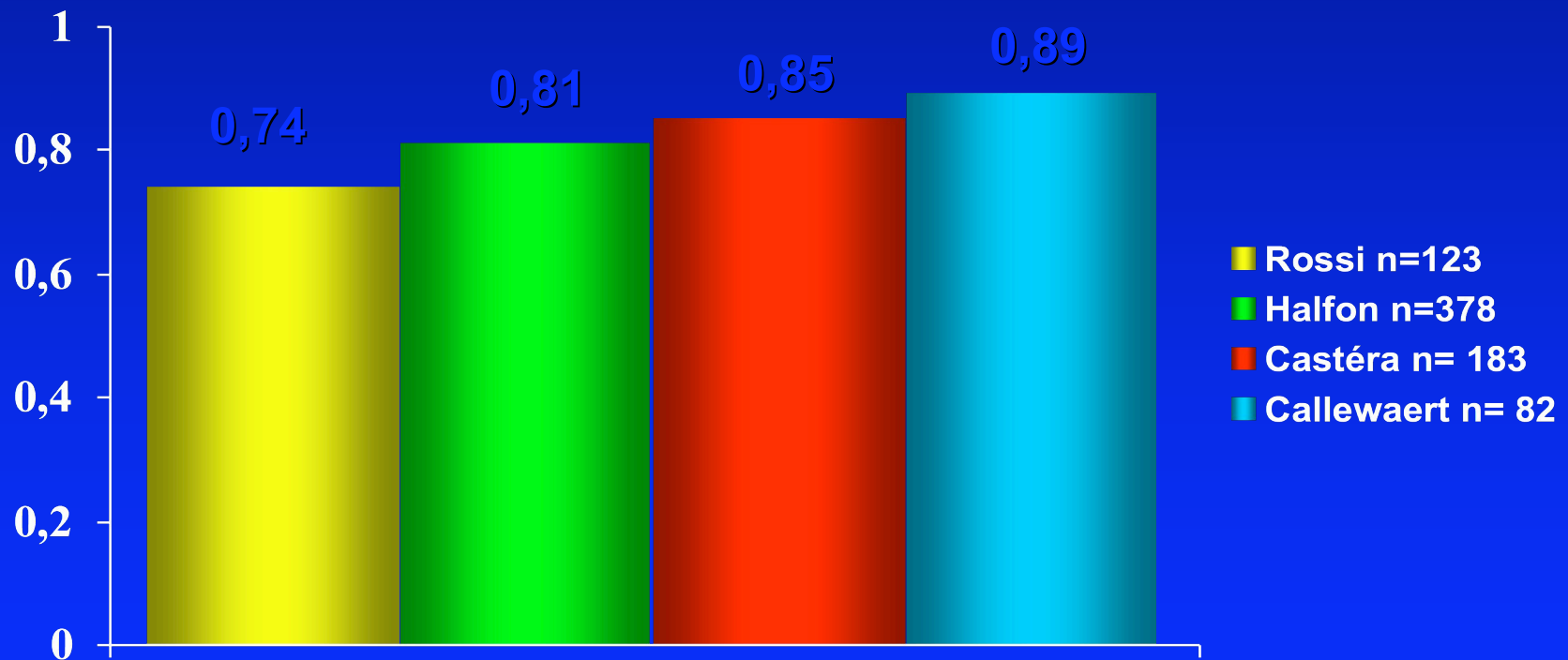
*Poynard et al. Comp Hepatol 2004; 3: 8*



# Fibrotest

## validation indépendante

### AUROC $F \geq 2$



AUROC

*Rossi et al. Clin Chem 2003*

*Halfon et al. AASLD 2003*

*Callewaert et al. Nat Med 2004*

*Castéra et al. Gastroenterology 2005*

# Fibrotest

## causes d'erreurs (n=8524)

### Faux positifs

- Hémolyse (4,7%)
- Gilbert (1,4%)
- Médicaments
- Sepsis

### Faux négatifs

Inflammation

# APRI

(Aspartate to Platelet Ratio Index)

$$\text{APRI} = \frac{\text{ASAT (/LSN)} \times 100}{\text{Plaquettes (10}^9\text{/L)}}$$

N = 270 patients (estimation 192; confirmation 78)

F2-F4 : 50% ; F4 15%

# APRI

## Performance diagnostique

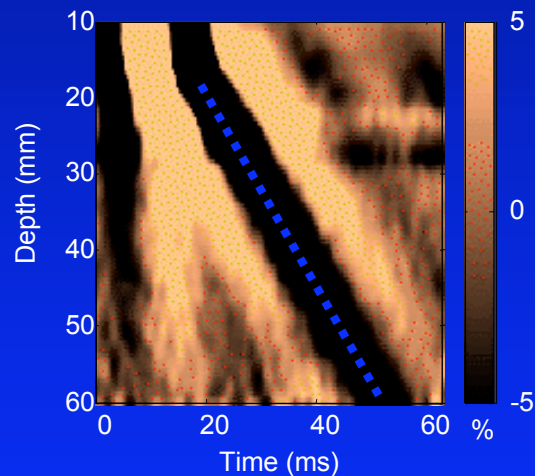
APRI	Fibrose significative = F2-F4	
	VPN	VPP
$\leq 0,5$ (29%)	86%	61%
$\leq 1,5$ (78%)	64%	88%

# Elastométrie (FibroScan®)



# FibroScan®: principe

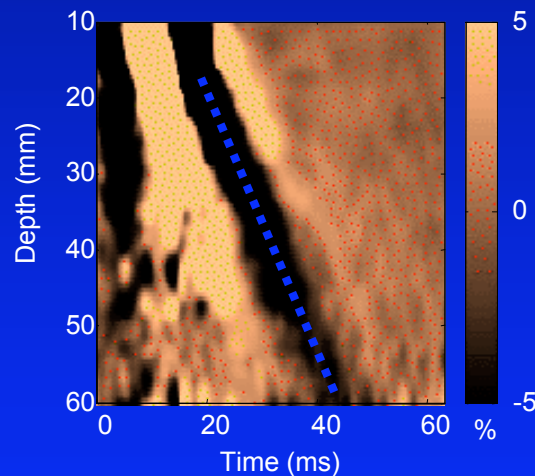
Images de déformations obtenues dans le foie *in vivo*



$V_s = 1.0 \text{ m/s}$

$E = 3.0 \text{ kPa}$

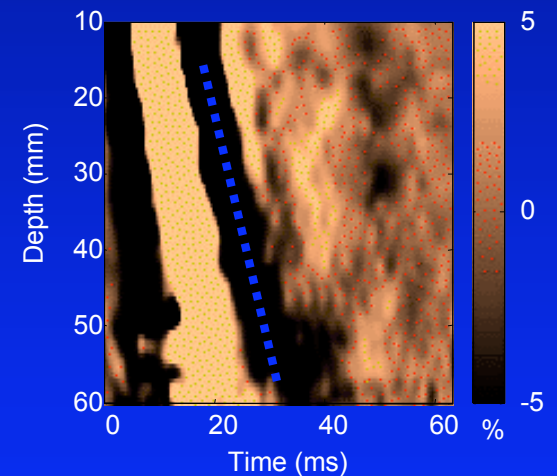
F0



$V_s = 1.6 \text{ m/s}$

$E = 7.7 \text{ kPa}$

F2

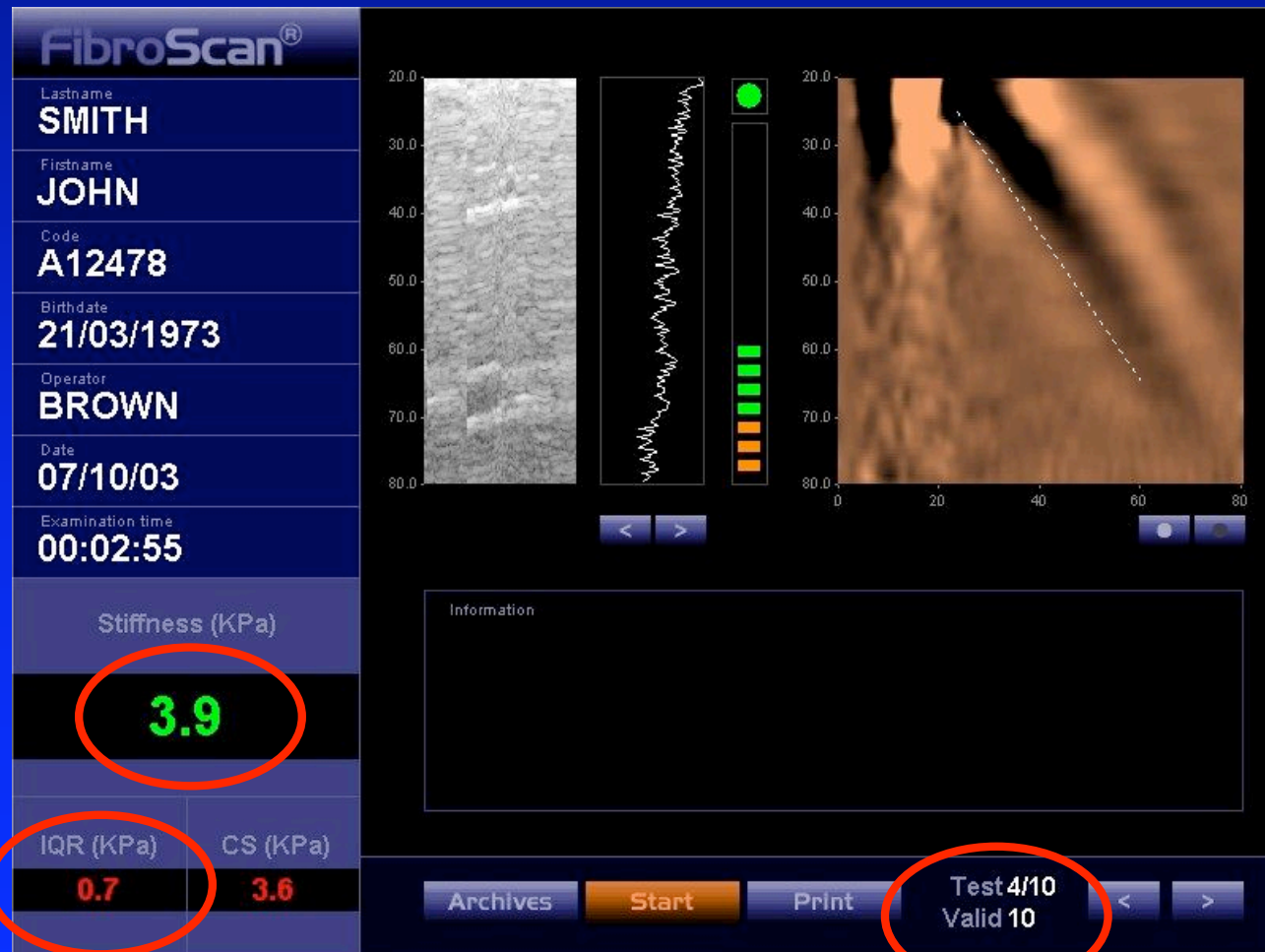


$V_s = 3.0 \text{ m/s}$

$E = 27.0 \text{ kPa}$

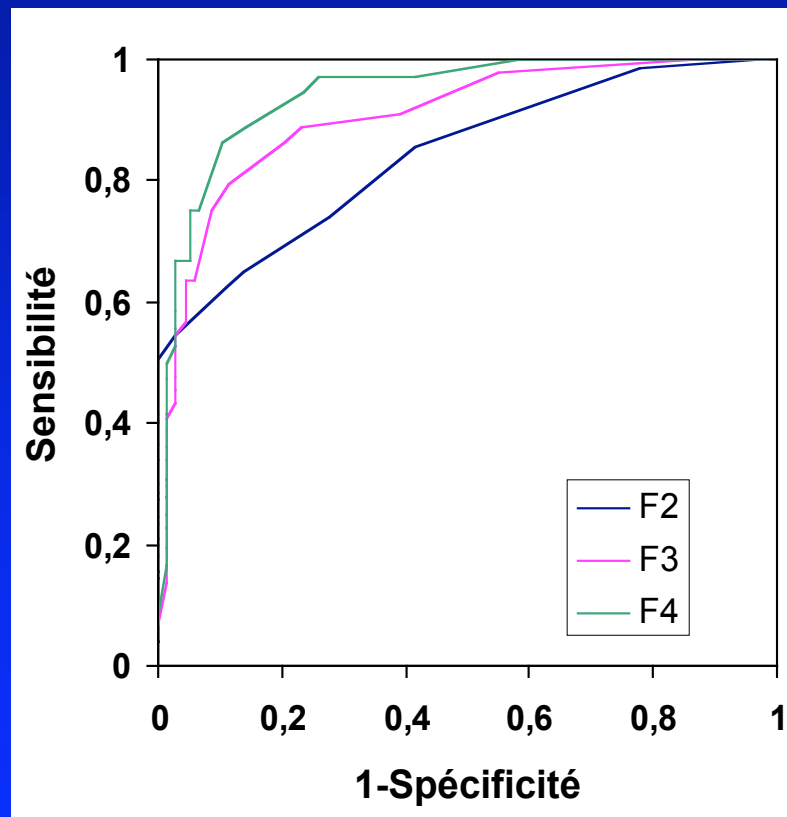
F4

# Fibroscan®: en pratique



# Elastométrie (FibroScan®)

## Performance diagnostique



AUC	
F2	0.84
F3	0.90
F4	0.94

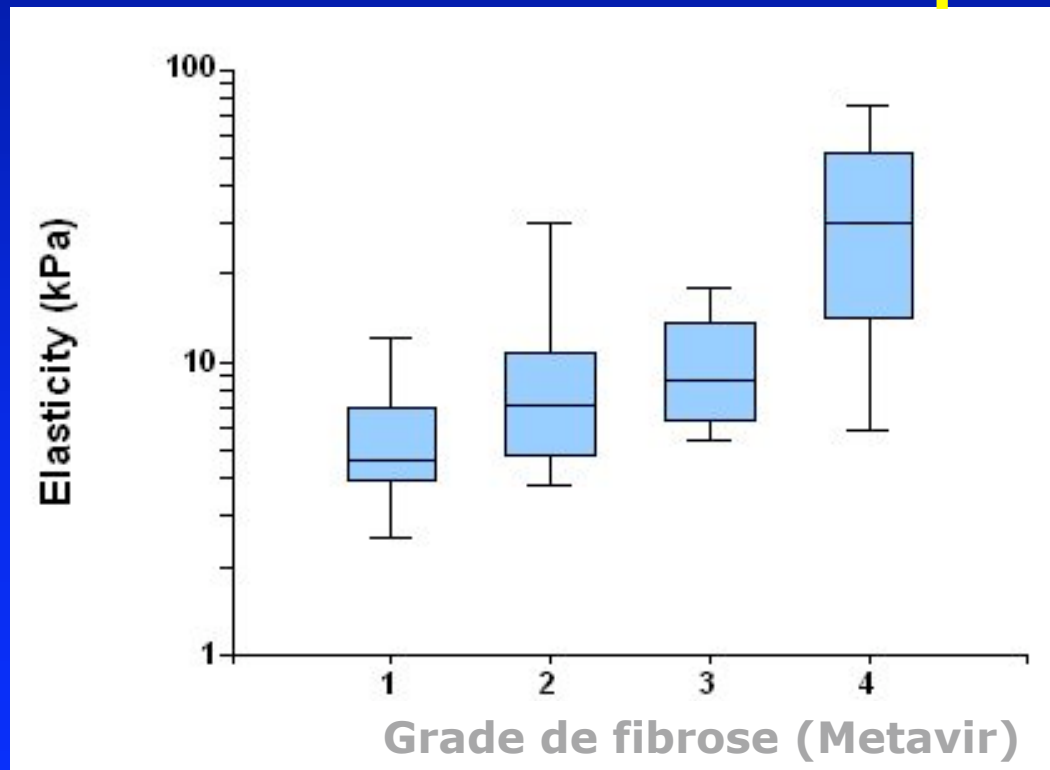
*Ziol et al. Hepatology 2005; 41: 48-54*



# Elastométrie (FibroScan®)

## Performance diagnostique

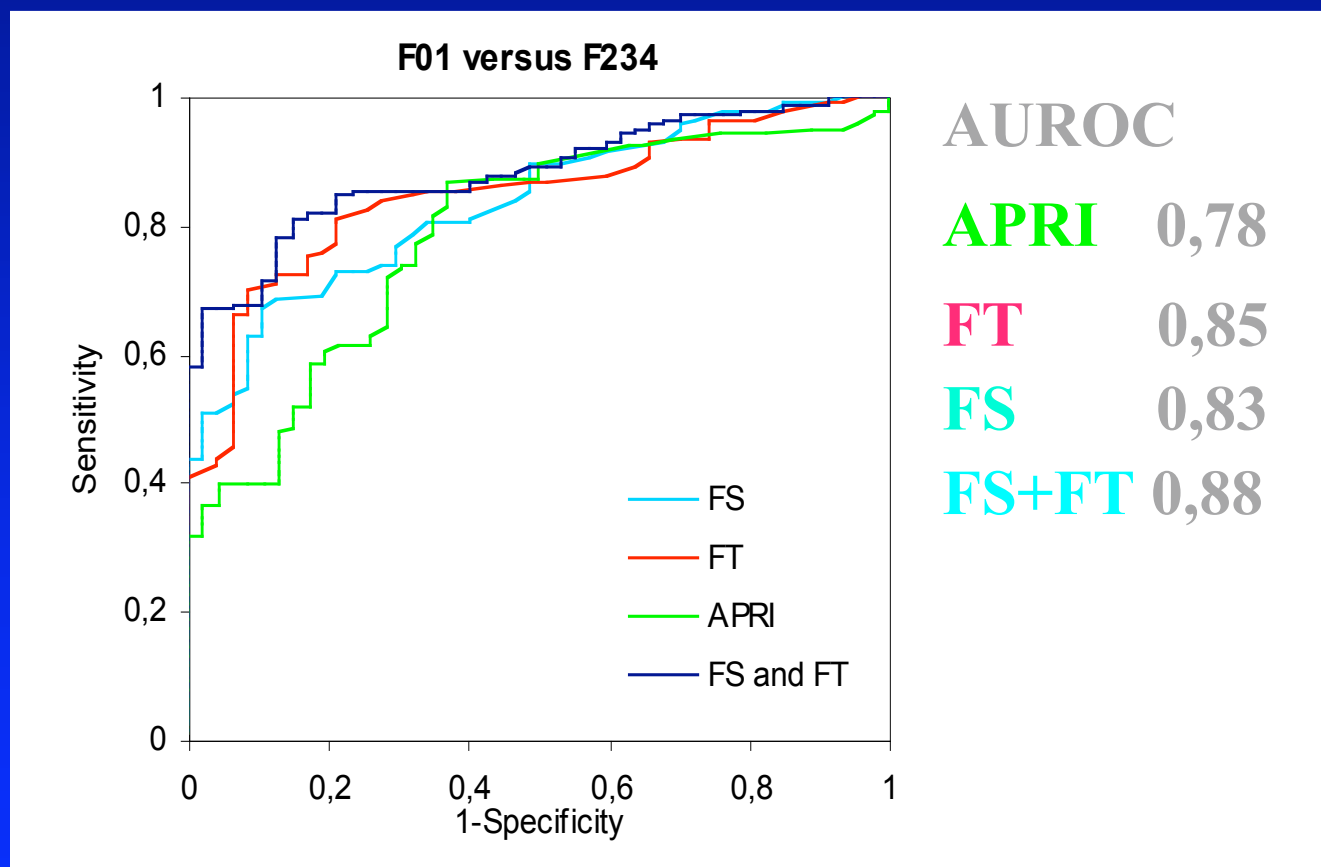
### Corrélation: box plot



*Ziol et al. Hepatology 2005; 41: 48-54*

# FibroTest vs FibroScan vs APRI

## Performances comparatives $F \geq 2$



*Castera L et al. Gastroenterology 2005; 128: 343-350*  
*Foucher J et al. Gastroenterol Clin Biol 2005; 29: A172*

# FibroScan : cut-off

	$F \geq 2$	$F \geq 3$	$F = 4$
<b>Cut-off (kPa)</b>	<b>7,1</b>	<b>9,5</b>	<b>12,5</b>
<b>Sensibilité</b>	<b>0,67</b>	<b>0,73</b>	<b>0,87</b>
<b>Spécificité</b>	<b>0,89</b>	<b>0,91</b>	<b>0,91</b>
<b>VPP</b>	<b>0,95</b>	<b>0,87</b>	<b>0,77</b>
<b>VPN</b>	<b>0,48</b>	<b>0,81</b>	<b>0,95</b>

# Prédiction d'une fibrose $\geq$ F2

FibroTest



PBH

80%

FibroScan



PBH

73%

FibroTest  
+  
FibroScan



PBH

84%

# Prédiction d'une fibrose $\geq$ F3

FibroTest



PBH

81%

FibroScan



PBH

83%

FibroTest  
+  
FibroScan



PBH

95%

# Prédiction d'une fibrose = F4

FibroTest



PBH

80%

FibroScan



PBH

90%

FibroTest  
+  
FibroScan



PBH

94%

# Limites morphologiques

- Limites de l'élastométrie impulsionnelle :
  - Sujets obèses, ascite, espace intercostal resserré
  - 23/327 ( 7%) , 10/193 ( 5%)

## Seuils d'élasticité

	$F \geq 2$	$F \geq 3$	$F = 4$
Ziol M et al	> 8,7	> 9,5	> 14,5
Castera et al.	> 7,1	> 9,5	> 12,5
Fouchet.J et al	>7,1	> 12,5	> 17,6

*Ziol M et al. Hepatology 2005; 41: 48-54*

*Castera L et al. Gastroenterology 2005; 128: 343-350*

*Fouchet J et al. Gut 2005;*

# Fibromètre

- **Combinaisons de marqueurs:**
  - **Age**
  - **Plaquettes, TP, ASAT, urée,**
  - **Alpha2 macroglobuline, acide hyaluronique,**
- **Résultats rendus sur une échelle de 0 à 1**

*Calès et al. Hepatology 2005*



# Fibromètre

Metavir F2-F4

	Effectif	VPN	VPP	AUROC/Valeur diagnostique
<i>Calès et al. Hepatology 2005</i>	n=380	77,6%	86,3%	0,883 / 82,1%
<i>Halfon et al. J Hepatol 2006</i>	n=356	77%	70%	0,78 / 74%

# FIB-4

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (ans)} \times \text{ASAT (UI/L)}}{\text{Plaq (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALAT (UI/L)}}}$$

*Sterling et al. Hepatology 2006*

# FIB-4

## Performance diagnostique

**FIB-4**

**Fibrose = Metavir 3-4**

**n=847**

**VPN**

**VPP**

**$\leq 1,45$  (65%)**

**94,7%**

**$\geq 3,25$  (8%)**

**82,1%**

**PBH évitée dans 72,8% des cas**

*Vallet-Pichard et al. Hepatology 2007, in press*

# FIB-4

**AUROC = 0,85**

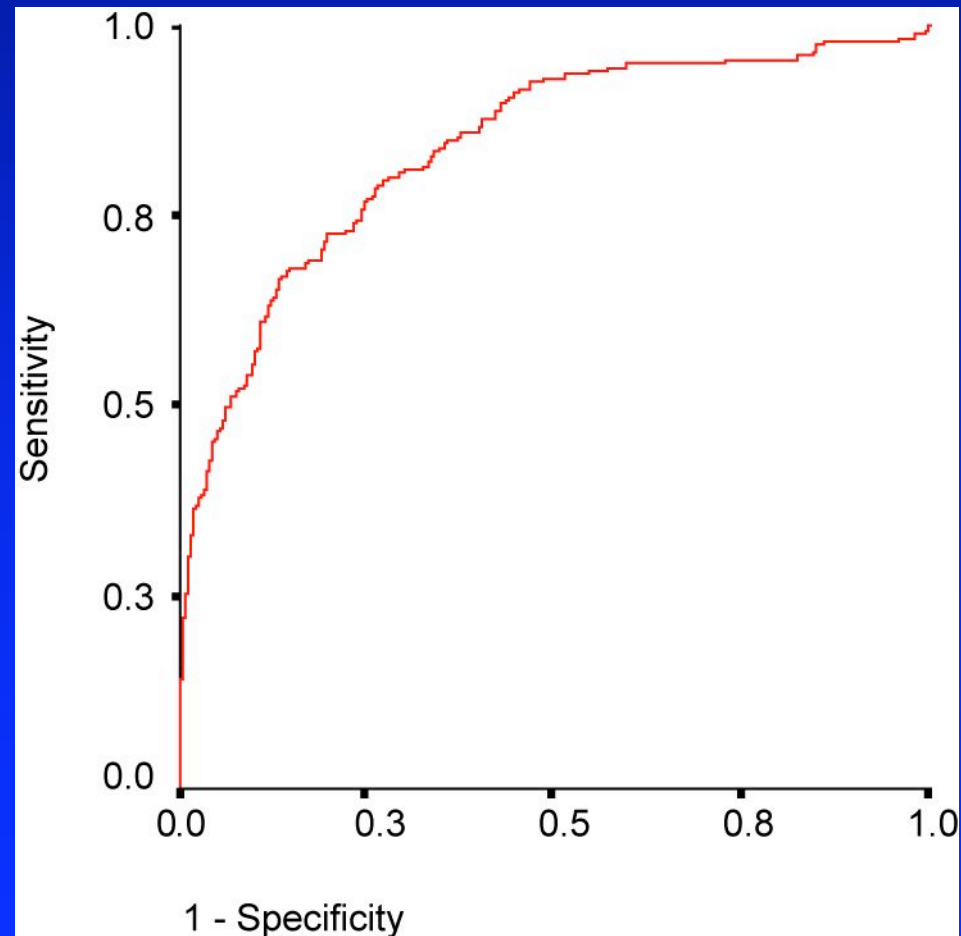
**pour une fibrose  $\geq$  F3 (IC 95% 0,82-0,89)**

**Aire sous la courbe ROC  
pour le diagnostic de  
fibrose F3-F4**

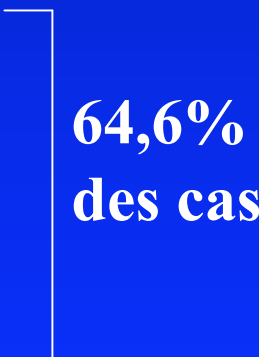
**FIB-4: 0,85**

**Fibrotest : 0,90**

**Fibroscan: 0,90**



# FIB-4: comparaison au fibrotest

- n= 780 cas correspondant à 592 patients HCV+
  - Les valeurs du FIB-4 sont concordantes avec les résultats du Fibrotest (kappa 0.561,  $p < 0.01$ )
  - Un FIB-4  $< 1,45$  est concordant avec le Fibrotest dans 92, 1% des cas
  - Un FIB-4  $> 3,25$  est concordant avec le Fibrotest dans 76% des cas
- 
- A vertical bracket on the right side of the slide groups the two specific FIB-4 concordance statements. To the right of the bracket, the text '64,6% des cas' is written, indicating the cumulative percentage of cases where FIB-4 is concordant with Fibrotest for these two ranges.
- 64,6%  
des cas

# ELF/ Hepascore

## Score ELF

$(-0,014 \ln \text{âge} + 0,616 \ln \text{HA} + 0,586 \ln \text{PIIP} + 0,472 \ln \text{TIMP} - 6,38).$

## Hépascore

$y/1+y$ , avec  $y = \exp [-4,185818 - 0,0249 \times \text{âge (années)} + 0,7464 \times \text{sexe (1 si homme et 0 si femme)} + 1,0039 \times \text{A2MG (g/l)} + 0,0302 \times \text{AH (microg/l)} + 0,0691 \times \text{BT (microg/l)} - 0,0012 \times \text{GGT (UI/l)}].$

# Conclusions (1)

- Des marqueurs non invasifs de plus en plus nombreux sont disponibles.
- Le FibroTest et le Fibroscan sont les mieux validés .

## Conclusions (2)

- La combinaison du FibroScan et du FibroTest pourrait permettre d'éviter la biopsie hépatique chez la majorité des patients atteints d'hépatite chronique C.



# Conclusion (3)

- **FIB-4: Un outil simple....**
- **Qui pourrait remplacer avantageusement des méthodes d'évaluation de la fibrose chères et/ou invasives, notamment dans les pays en voie de développement**

# Conclusion (4)

- **Recommendations HAS: monoinfection VHC, sans comorbidités, non traitée**

**Fibrotest ou Fibroscan validés en 1ère intention**

**Performances diagnostiques encourageantes:**

**Fibromètre,**

**ELF,**

**Hépascore**

# Autres hépatopathies...

- NASH, ASH, VHB, coinfection VIH/VHC
- Beaucoup d'études de marqueurs non invasifs
- Aucune validation en 2006 par l'HAS
- A venir....

Microsoft Excel - Tests non invasifs V.13c [Lecture seule]

Fichier Edition Affichage Insertion Format Outils Données Fenêtre ?

Tapez une question

Répondre en incluant des modifications... Terminer la révision...

I52

Tests non invasifs déterminant la possibilité d'une cirrhose  
Hôpital Necker - Service d'Hépatologie  
29/05/2006 17:38

Prénom Nom

**Valeurs nécessaires**

Date Naiss  
Date d'exam  
AST (GOT) UI/L  
ALT (GPT) UI/L  
GGT UI/L  
Plaquettes 10<sup>9</sup>/L  
INR  
Cholesterol mmol/L

FIB4  
APRI  
Forns  
Bonacini

Effacer Imprimer

FIB4 = Valeurs Incomplètes

APRI = Valeurs Incomplètes

Bonacini = Valeurs Incomplètes

Forns = Valeurs Incomplètes

Tableau analytique des valeurs du FIB4

Score Fib4	F0-F1	F2	F3-F4	TOTAL
	N %	N %	N %	
Fib4 < 0,7	186 82,7%	29 12,9%	10 4,4%	225
0,7 < Fib4 < 1,4	335 73,6%	87 19,1%	33 7,3%	455
1,4 < Fib4 < 2,4	119 49,2%	63 26,0%	60 24,8%	242
2,4 < Fib4 < 4	28 32,2%	14 16,1%	45 51,7%	87
Fib4 > 4	12 15,0%	9 11,3%	59 73,8%	80
	680 62,4%	202 18,5%	207 19,0%	1089

Activité selon les ALAT

ALT	A0-A1	A2-A3
< N	86,2%	13,8%
1 à 2 N	71,2%	28,8%
2 à 3 N	50,3%	49,7%
> 3 N	36,4%	63,6%

Plus d'informations, des remarques... faites vos commentaires

TESTS CHILD MELD AUTRES SCORES HEP AUTO IM TABAC ALCOOL 1 ALCOOL 2 FIB4 Apri Bonacini Forns

NUM

démarrer 48 Outlook Express Microsoft PowerPoint ... Adobe Reader Microsoft Word Microsoft Excel - Test... 17:38