

# **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

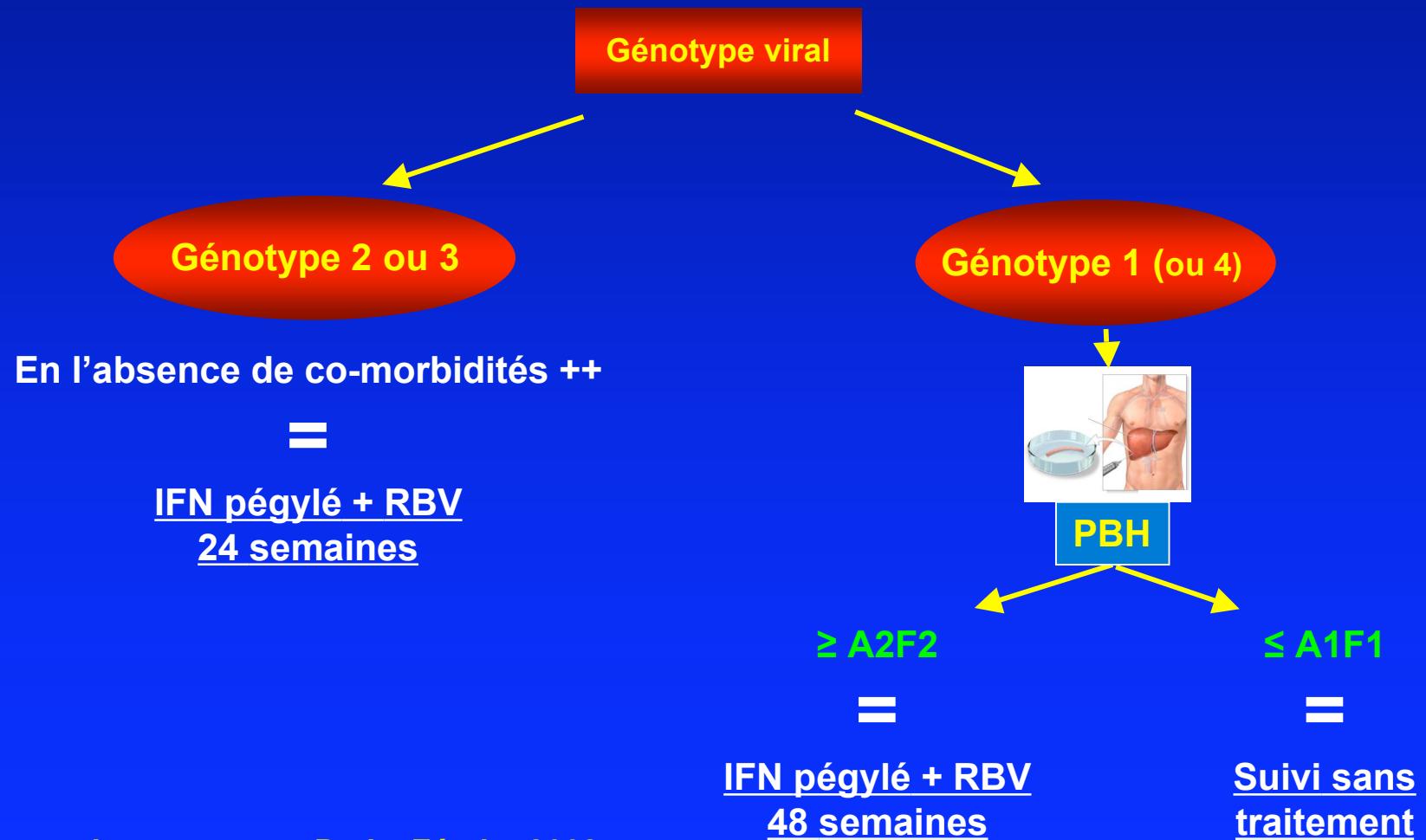
# Dynamique de la fibrose hépatique

## Pourquoi mesurer?

Diagnostic et surveillance de fibrose non significative: F0-1



# Hépatite C: pourquoi évaluer la fibrose avant traitement ?

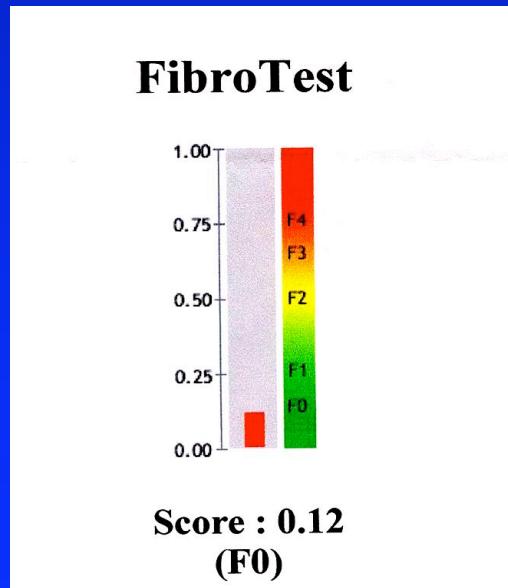


# Dynamique de la fibrose hépatique

## Comment mesurer?



PBH (1400 Euros)



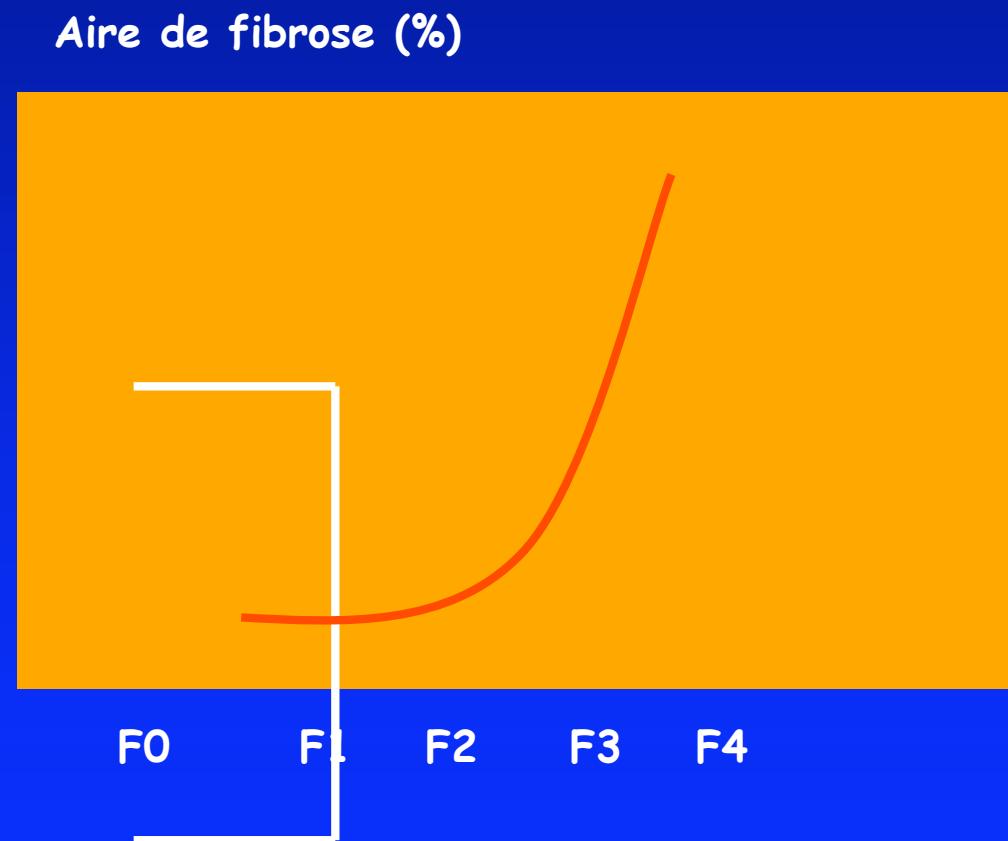
Fibrotest (92 Euros)



Elastométrie (? Euros)

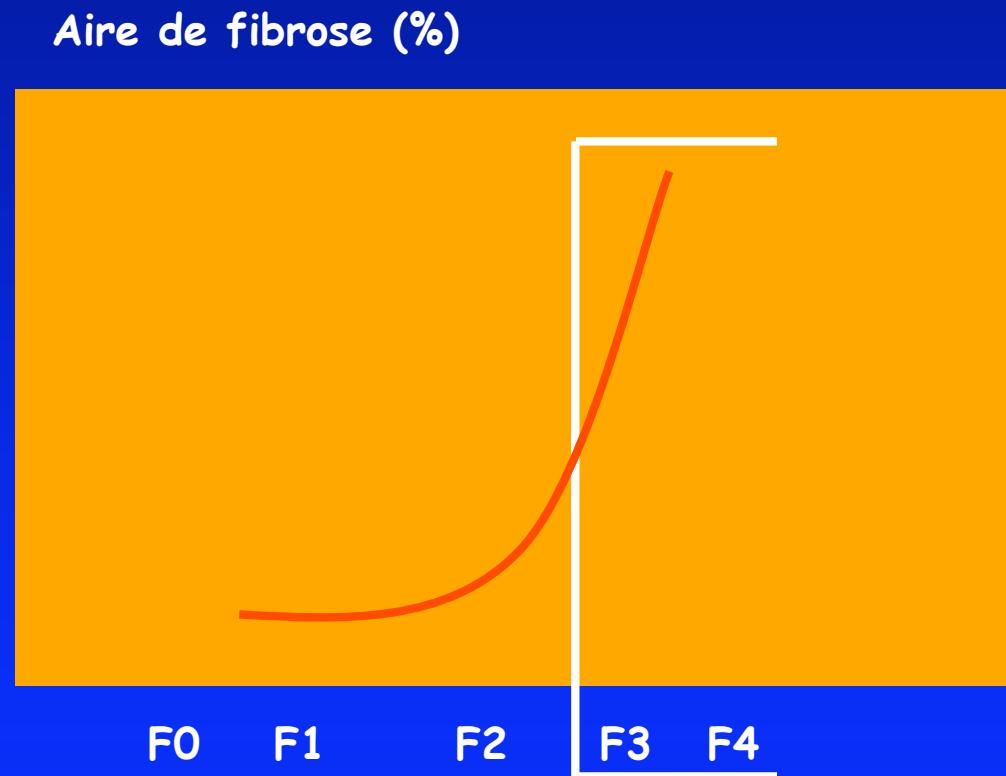
# Dynamique de la fibrose hépatique

## Evaluation acceptable F0-1



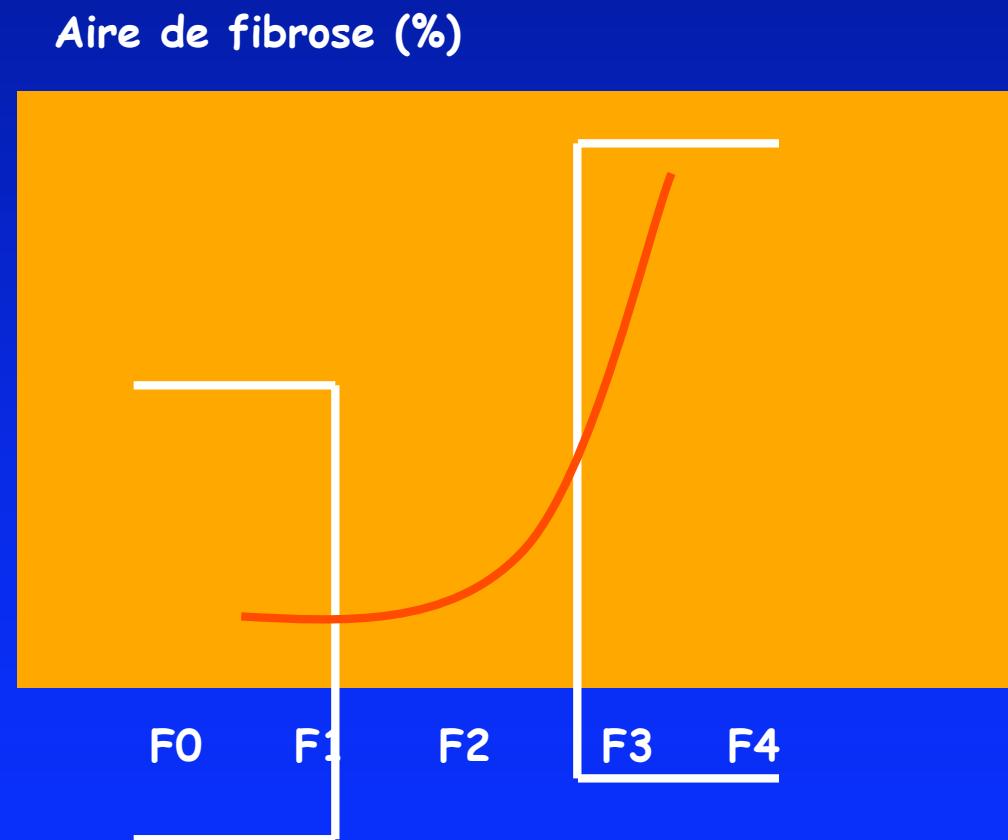
# Dynamique de la fibrose hépatique

## Evaluation acceptable F3-4



# Dynamique de la fibrose hépatique

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



# **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

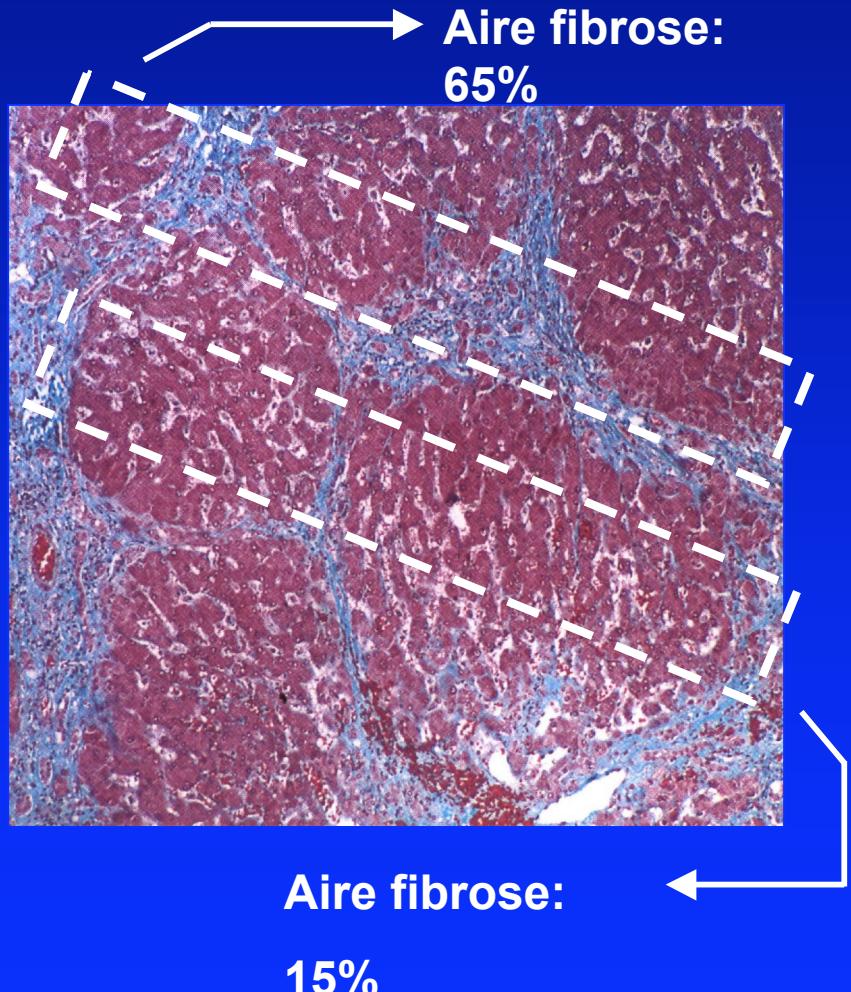
Fibrose Foie droit vs foie gauche 124 patients :  
Discordance 33 %

**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)

# Marqueurs non invasifs de fibrose critères idéaux

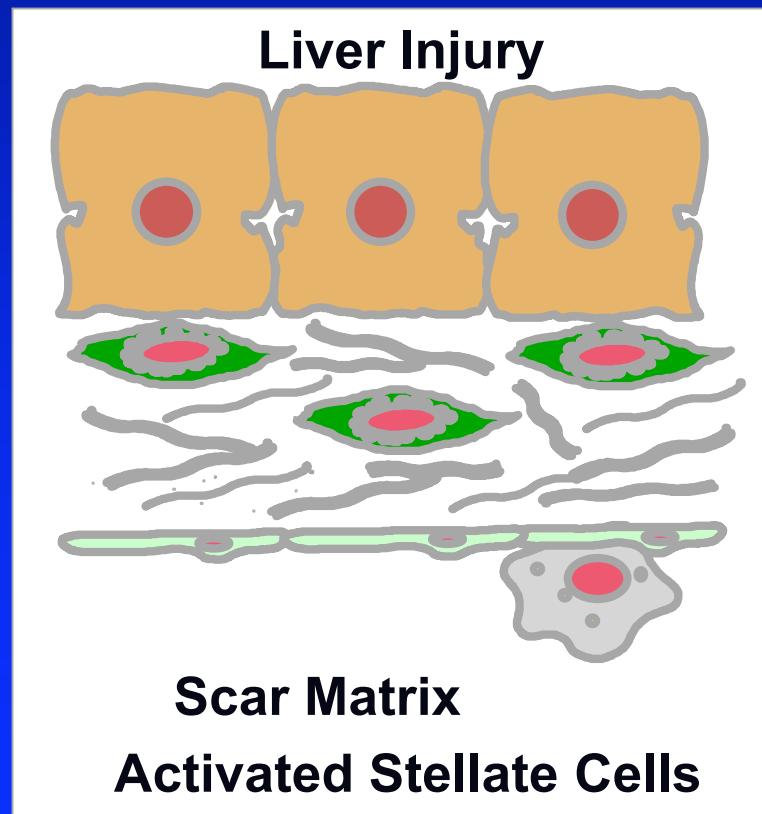
- Simples, disponibles en routine, peu coûteux
- Reproductibles
- Performants:
  - ✓ pour le diagnostic d'une fibrose significative= F2-3-4
  - ✓ pour le diagnostic d'une fibrose extensive = F3-F4
  - ✓ pour le diagnostic d'une fibrose minime =F0-F1
  - ✓ pour le suivi de la progression de la maladie
  - ✓ 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



*Imbert-Bismuth et al. Lancet 2001*

SERUM

Alpha-2 macroglobuline

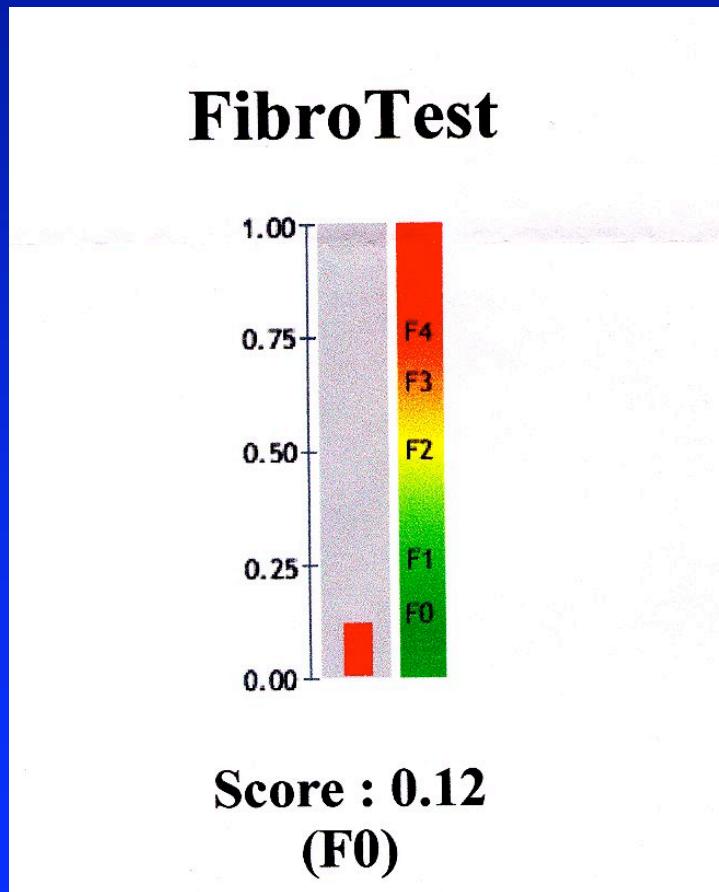
Bilirubine totale

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>

Poynard et al. Comp Hepatol 2004; 3: 8

# Fibrotest

## performance diagnostique

**Fibrotest**

**Fibrose significative = F2-F4**

	<b>VPN</b>	<b>VPP</b>
<b>≤ 0,31</b>	<b>91%</b>	<b>54%</b>
<b>0,32-0,57</b>	<b>85%</b>	<b>61%</b>
<b>≥ 0,58</b>	<b>82%</b>	<b>67%</b>

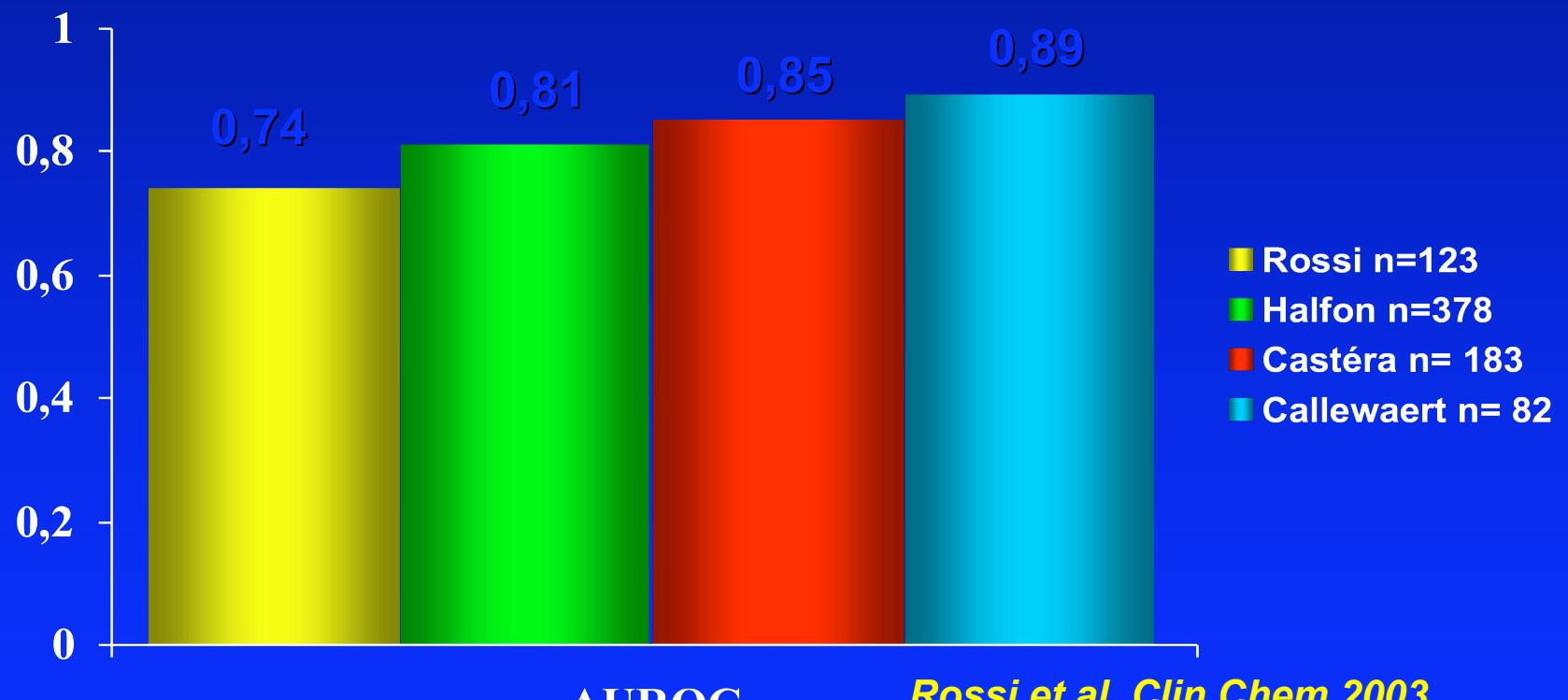
N= 1570 (donneurs de sang)

Poynard et al. Comp Hepatol 2004; 3: 8

# Fibrotest

## validation indépendante

### AUROC F $\geq$ 2



*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%

*Wai et al. Hepatology 2003; 38: 518-26*

# APRI

## Performance diagnostique

APRI

Fibrose significative = F2-F4

VPN

VPP

≤ 0,5 (29%)

86%

61%

≤ 1,5 (78%)

64%

88%

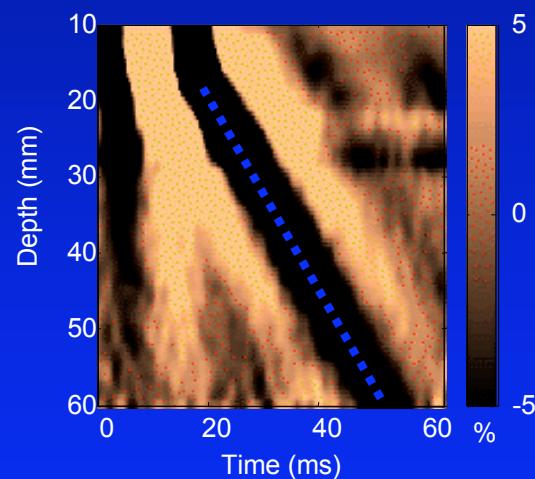
*Wai et al. Hepatology 2003; 38: 518-26*

# Elastométrie (FibroScan®)



# FibroScan®: principe

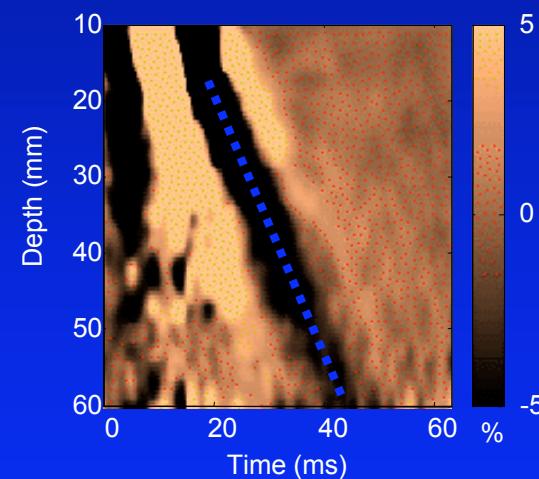
Images de déformations obtenues dans le foie *in vivo*



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

$$E = 3.0 \text{ kPa}$$

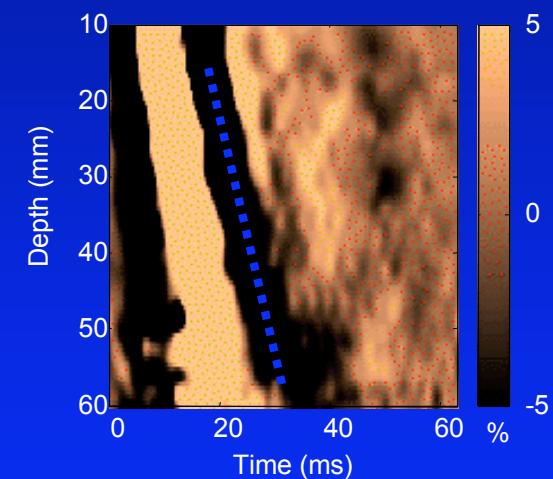
F0



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

$$E = 7.7 \text{ kPa}$$

F2



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

$$E = 27.0 \text{ kPa}$$

F4

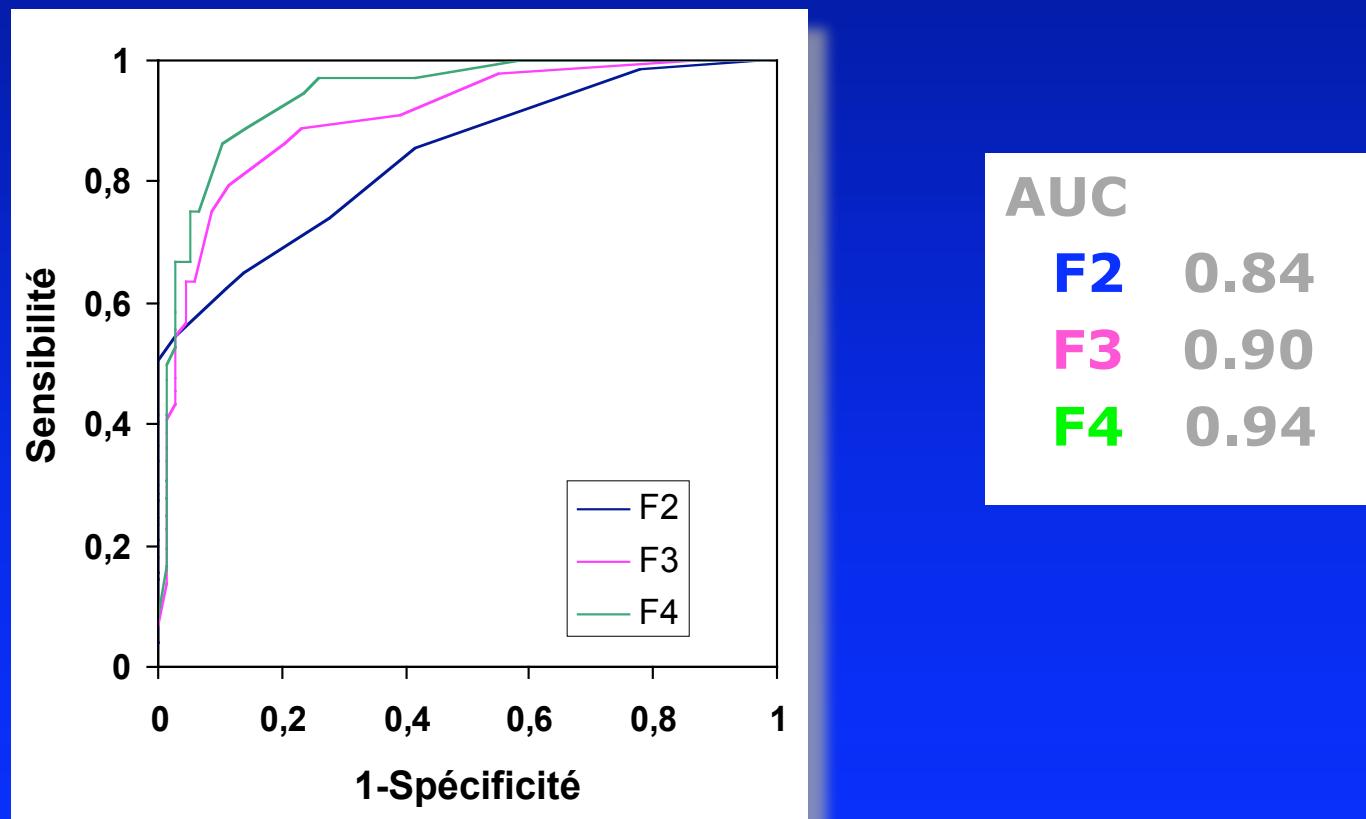
Sandrin et al. UMB 2003; 12: 1705-13

# FibroScan®: en pratique



# Elastométrie (FibroScan®)

## Performance diagnostique

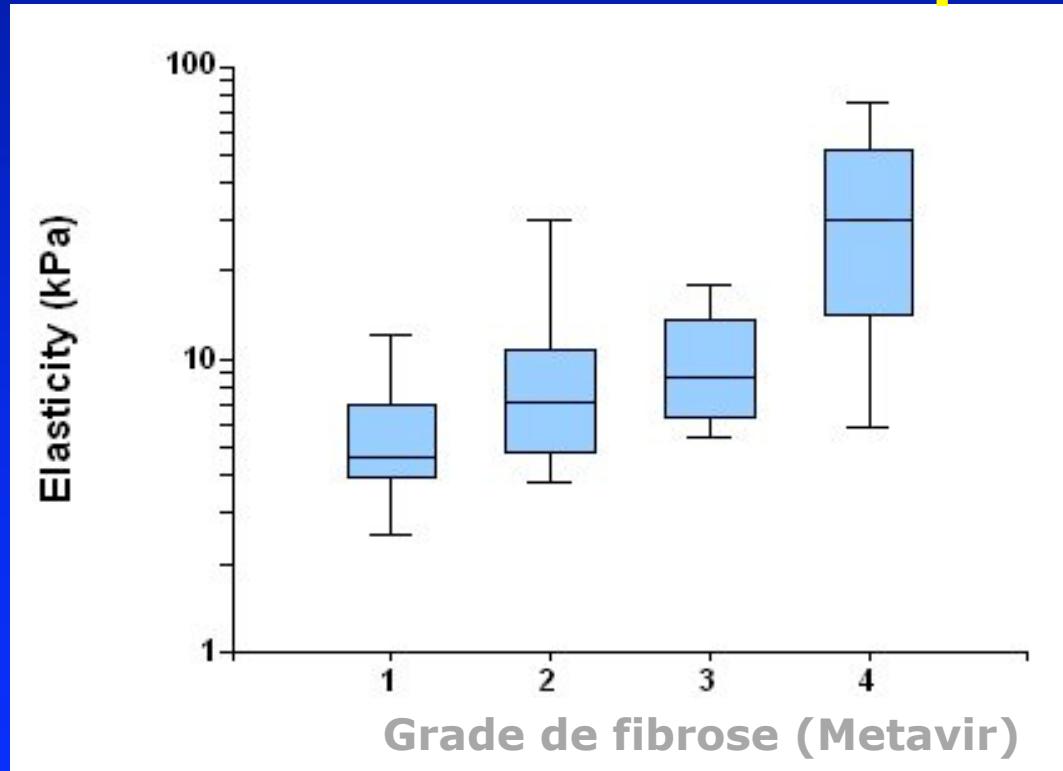


Ziol et al. Hepatology 2005; 41: 48-54

# Elastométrie (FibroScan®)

## Performance diagnostique

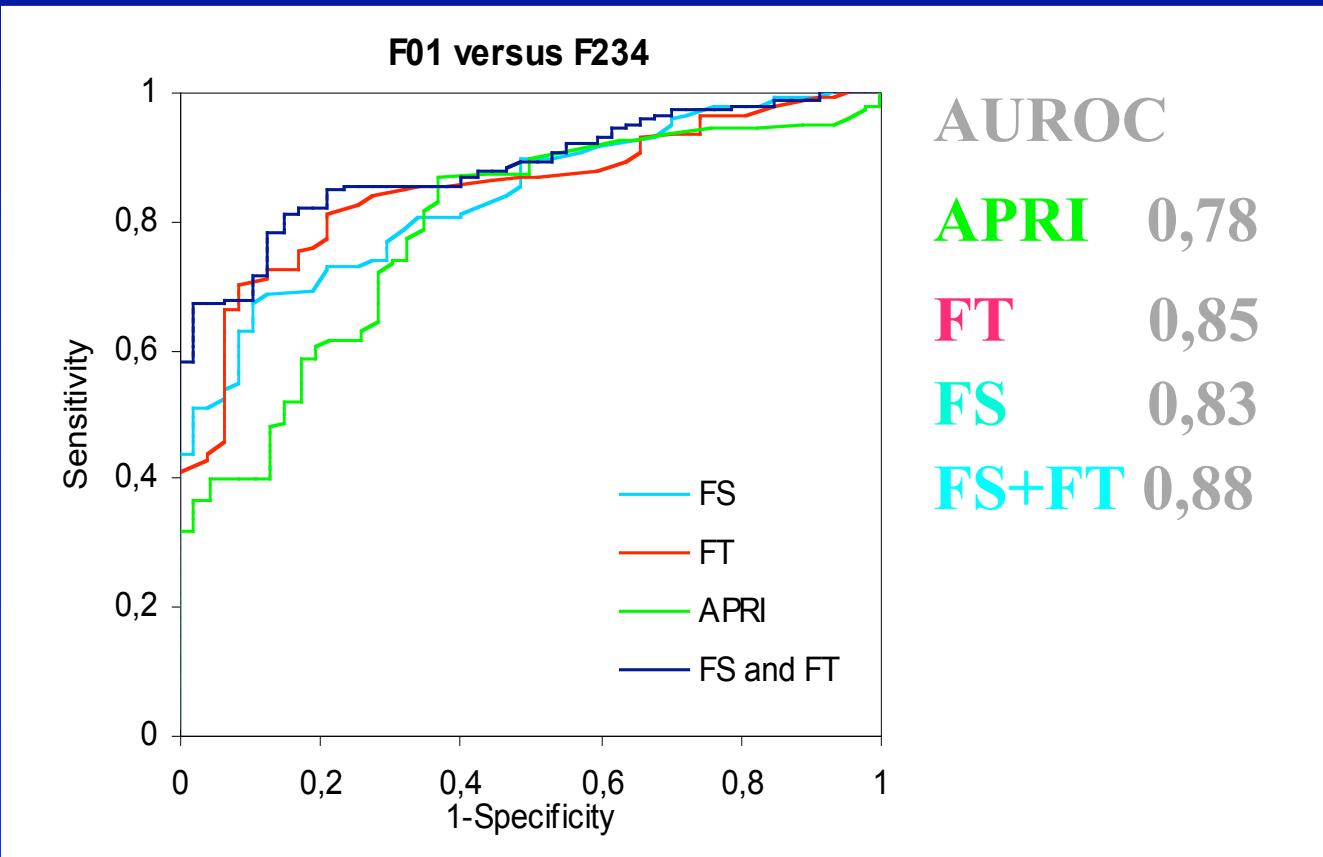
Corrélation: box plot



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

# FibroTest vs FibroScan vs APRI

## Performances comparatives F $\geq$ 2

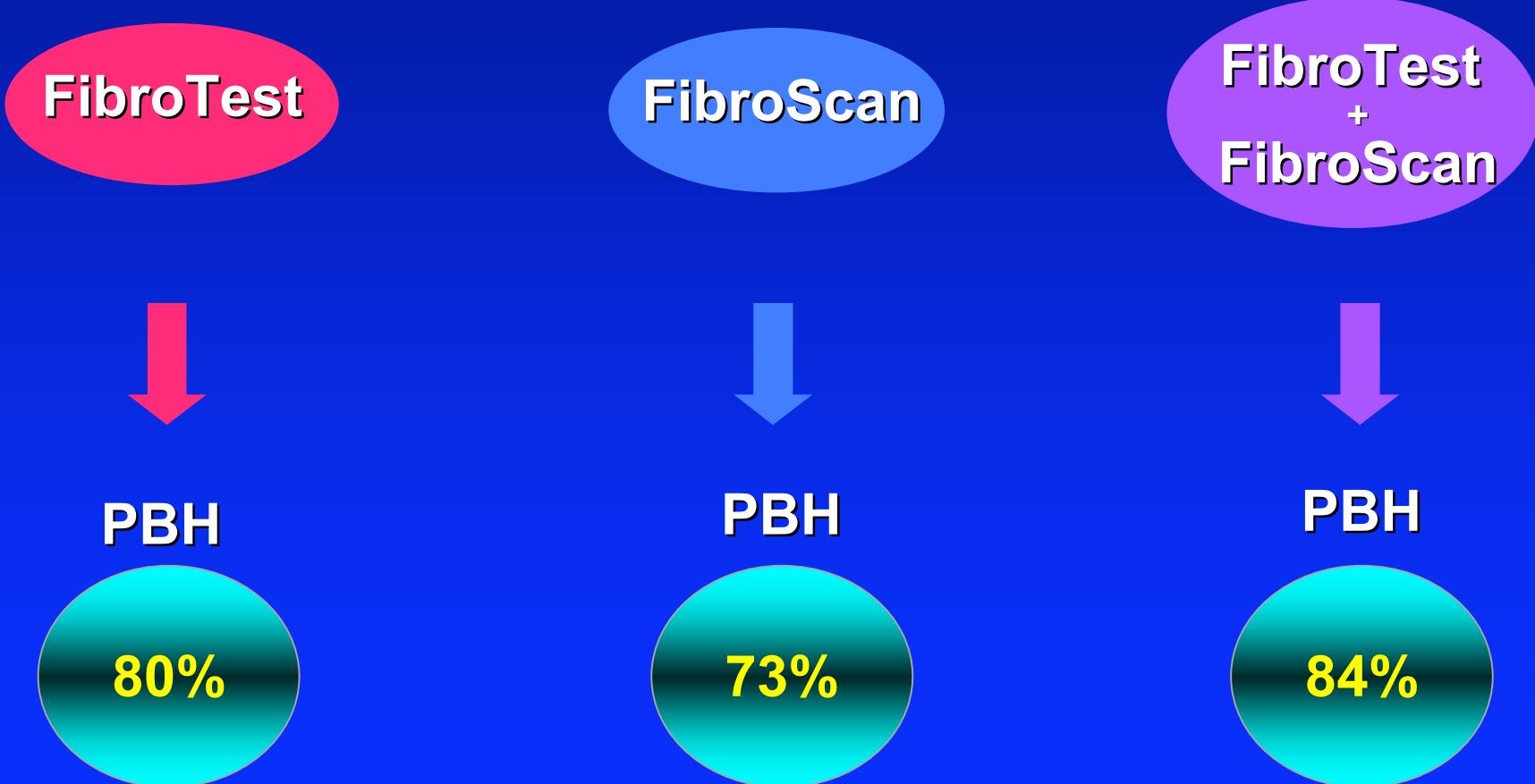


Castera L et al. Gastroenterology 2005; 128: 343-350  
Foucher J et al. Gastroenterol Clin Biol 2005; 29: A172

# FibroScan : cut-off

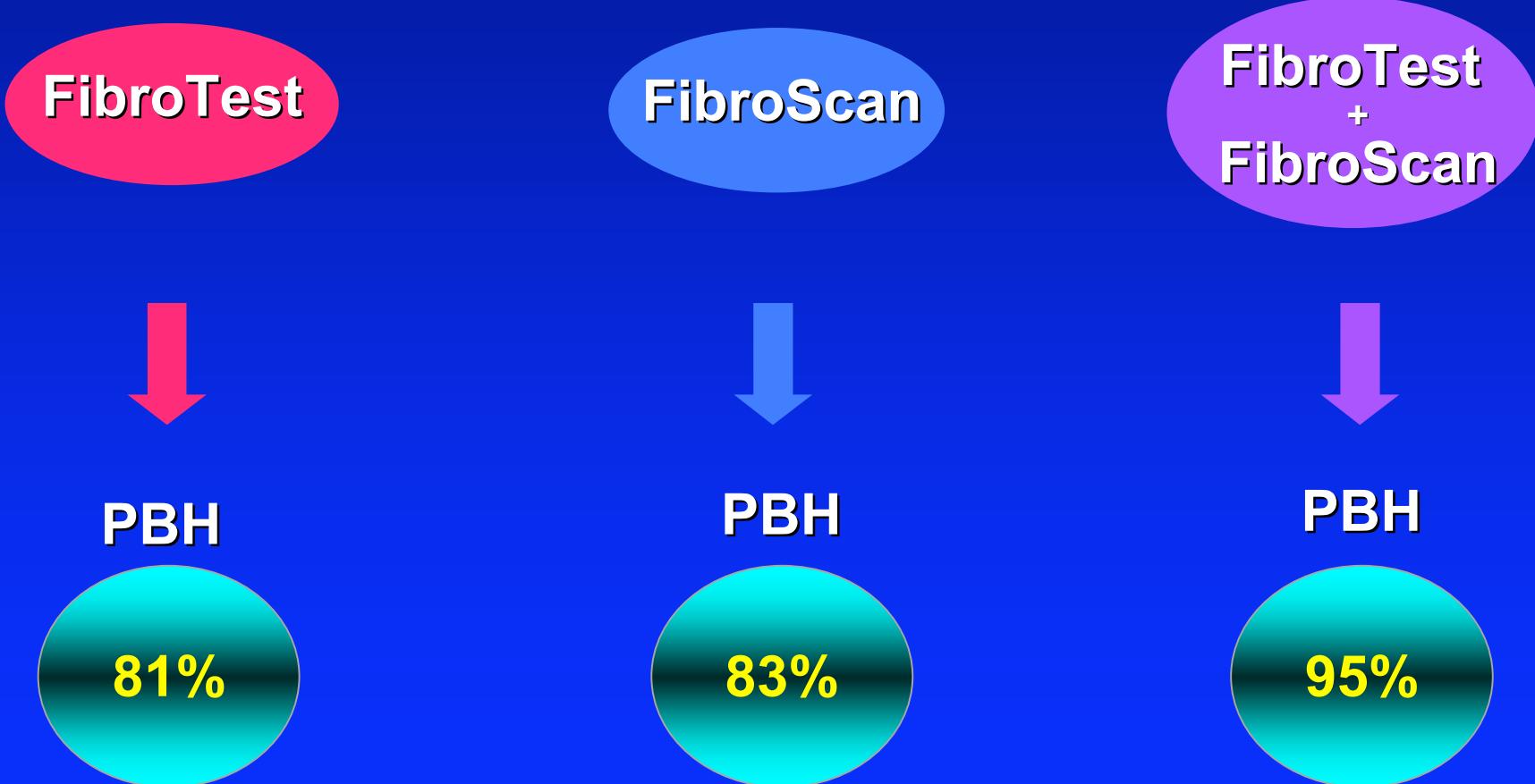
	$F \geq 2$	$F \geq 3$	$F = 4$
<b>Cut-off (kPa)</b>	<b>7,1</b>	<b>9,5</b>	<b>12,5</b>
<b>Sensibilité</b>	<b>0,67</b>	<b>0,73</b>	<b>0,87</b>
<b>Spécificité</b>	<b>0,89</b>	<b>0,91</b>	<b>0,91</b>
<b>VPP</b>	<b>0,95</b>	<b>0,87</b>	<b>0,77</b>
<b>VPN</b>	<b>0,48</b>	<b>0,81</b>	<b>0,95</b>

# Prédiction d'une fibrose $\geq$ F2



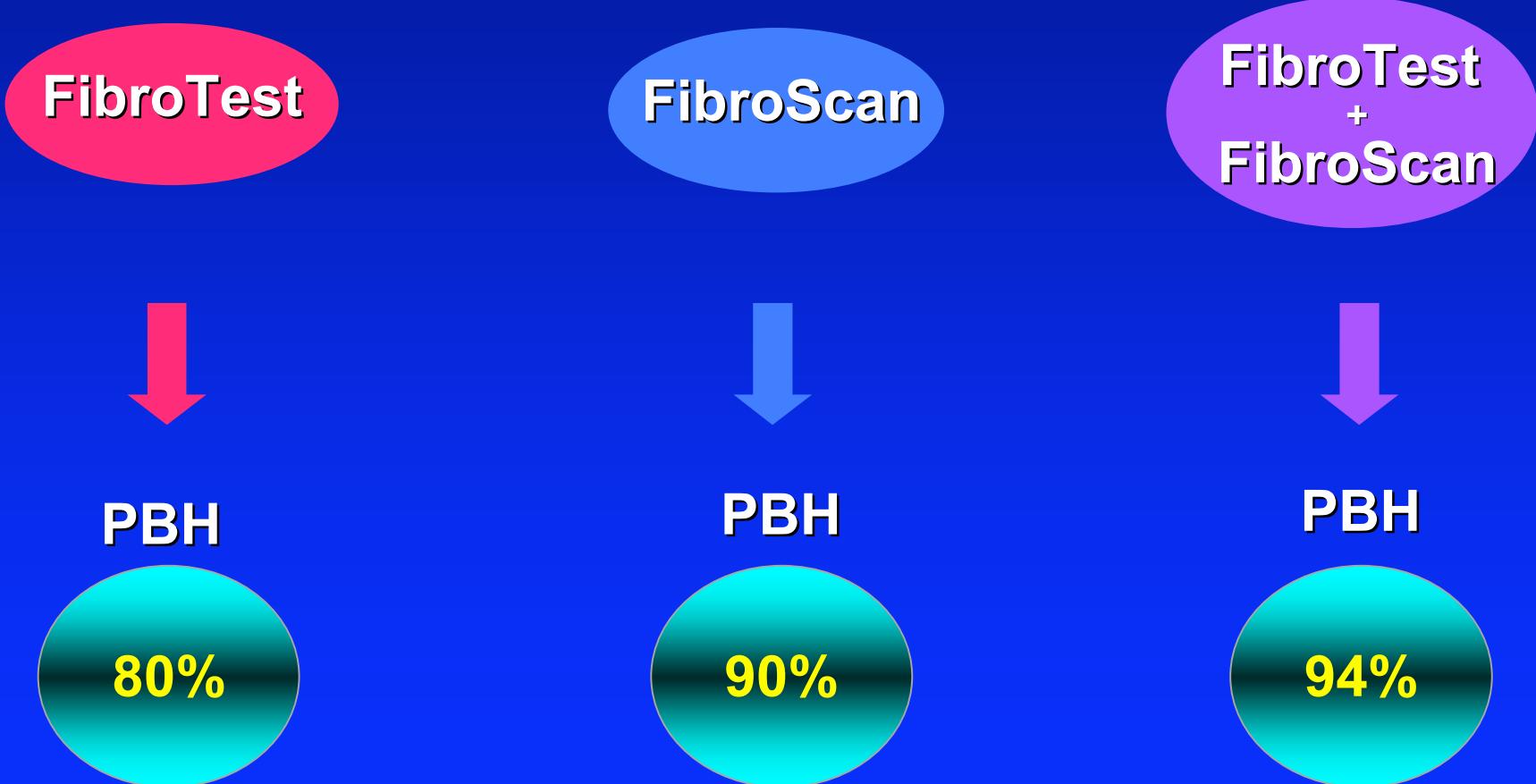
Castera et al. Gastroenterology 2005; 128: 343-50.

# Prédiction d'une fibrose $\geq$ F3



Castera et al. Gastroenterology 2005; 128: 343-50.

# Prédiction d'une fibrose = F4



*Castera et al. Gastroenterology 2005; 128: 343-50.*

# Limites morphologiques

- Limites de l'élastométrie impulsionale :
  - Sujets obèses, ascite, espace intercostal resséré
  - 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

*Cales 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**

**n=847**

**Fibrose = Metavir 3-4**

**VPN**

**VPP**

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

**94,7%**

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

**82,1%**

**PBH évitée dans 72,8% des cas**

# FIB-4

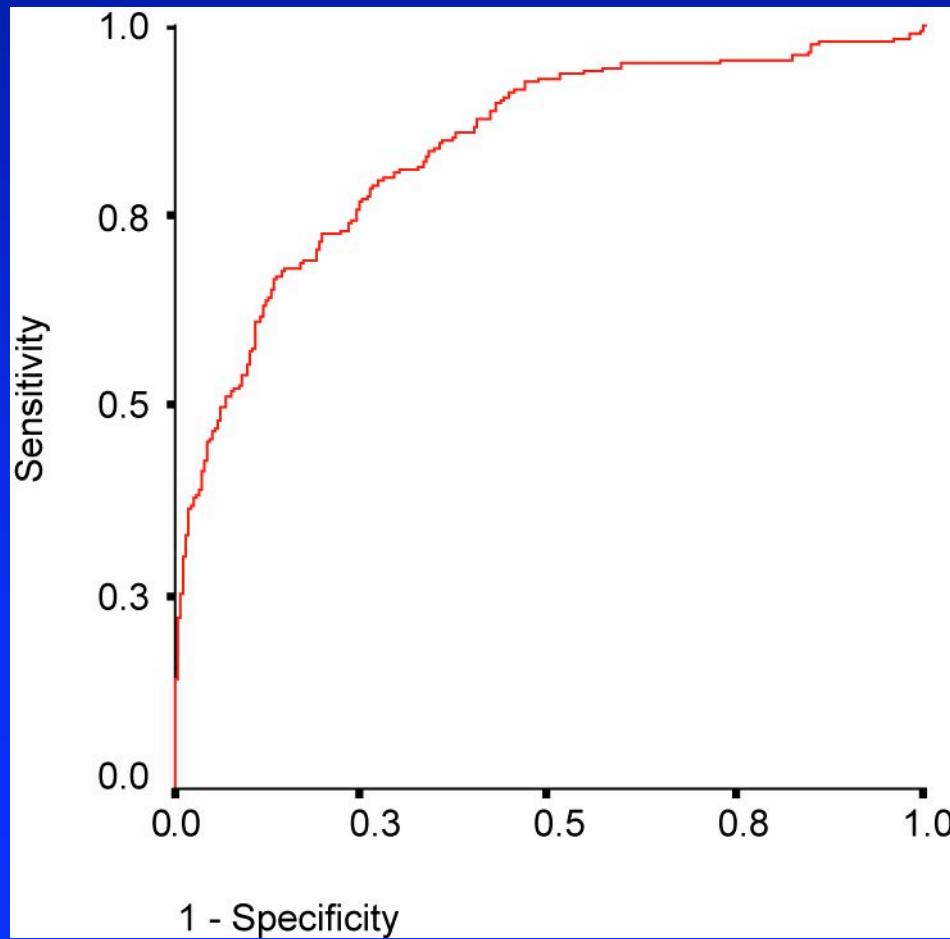
AUROC = 0,85  
pour une fibrose  $\geq$  F3 (IC 95% 0,82-0,89)

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

64,6%  
des cas

# **ELF/ Hepascore**

## **Score ELF**

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

## **Hépascore**

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

# 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...

Arial 9 G I S % 000 € ,00 ,00

152 A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T AA AB AC

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

Prénom		Nom																																																																														
<b>Valeurs nécessaires</b> Date Naiss <input type="text"/> Date d'exam <input type="text"/> AST ( GOT ) <input type="text"/> UI / L ALT ( GPT ) <input type="text"/> UI / L GGT <input type="text"/> UI / L Plaquettes <input type="text"/> 10^9/L INR <input type="text"/> Cholesterol <input type="text"/> mmol/L																																																																																
<input type="button" value="FIB4"/> <input type="button" value="APRI"/> <input type="button" value="Forns"/> <input type="button" value="Bonacini"/>		<b>FIB4 =</b> Valeurs Incomplètes  <b>APRI =</b> Valeurs Incomplètes  <b>Bonacini =</b> Valeurs Incomplètes																																																																														
<input type="button" value="Effacer"/> <input type="button" value="Imprimer"/>																																																																																
<b>Tableau analytique des valeurs du FIB4</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Score Fib4</th> <th>F0-F1</th> <th>F2</th> <th>F3-F4</th> <th>TOTAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>%</td> <td>N</td> <td>%</td> <td>N</td> <td>%</td> </tr> <tr> <td>Fib4 &lt; 0,7</td> <td>186</td> <td>82,7%</td> <td>29</td> <td>12,9%</td> <td>10</td> <td>4,4%</td> <td>225</td> </tr> <tr> <td>0,7 &lt; Fib4 &lt; 1,4</td> <td>335</td> <td>73,6%</td> <td>87</td> <td>19,1%</td> <td>33</td> <td>7,3%</td> <td>455</td> </tr> <tr> <td>1,4 &lt; Fib4 &lt; 2,4</td> <td>119</td> <td>49,2%</td> <td>63</td> <td>26,0%</td> <td>60</td> <td>24,8%</td> <td>242</td> </tr> <tr> <td>2,4 &lt; Fib4 &lt; 4</td> <td>28</td> <td>32,2%</td> <td>14</td> <td>16,1%</td> <td>45</td> <td>51,7%</td> <td>87</td> </tr> <tr> <td>Fib4 &gt; 4</td> <td>12</td> <td>15,0%</td> <td>9</td> <td>11,3%</td> <td>59</td> <td>73,8%</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td></td> <td>680</td> <td>62,4%</td> <td>202</td> <td>18,5%</td> <td>207</td> <td>19,0%</td> <td>1089</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Activité selon les ALAT</th> </tr> <tr> <th>ALT</th> <th>A0-A1</th> <th>A2-A3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; N</td> <td>86,2%</td> <td>13,8%</td> </tr> <tr> <td>1 à 2 N</td> <td>71,2%</td> <td>28,8%</td> </tr> <tr> <td>2 à 3 N</td> <td>50,3%</td> <td>49,7%</td> </tr> <tr> <td>&gt; 3 N</td> <td>36,4%</td> <td>63,6%</td> </tr> </tbody> </table>				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%
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%																																																																														
<a href="#">Plus d'informations, des remarques... faites vos commentaires</a>																																																																																

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

démarrer Outlook Express Microsoft PowerPoint ... Adobe Reader Microsoft Word Microsoft Excel - Test... NUM

Prêt 17:38