Fédération Digestive
CHU Purpan
Toulouse

I2MR Rangueil U858

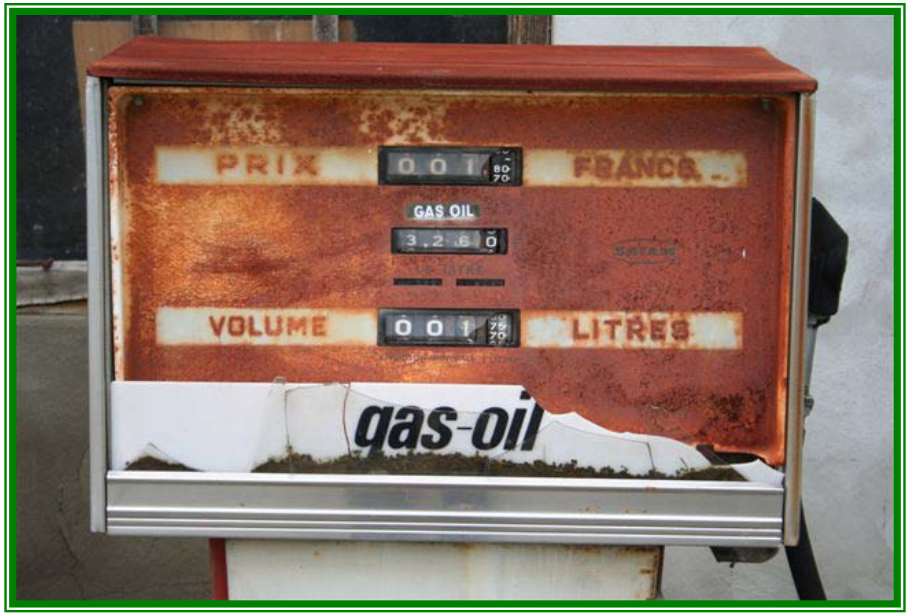
Faut-il évaluer la fibrose :

Pourquoi, Comment, Pour qui ?

FMC.JFHOD 2010

Pas de conflit d’intérêt

Pas de conflit d’intérêt



Pourquoi évaluer la fibrose ?

Que ferais-je avec un outil parfait ?

Comment évaluer la fibrose ?

Quels sont mes outils ?

Pour qui évaluer la fibrose ?

Quelle est ma question ?

Que ferais-je avec un outil parfait ?

Quels sont mes outils ?

Quelle est ma question ?

Avec un outil parfait

Mieux connaître les histoires naturelles de la fibrose et de la cirrhose

Bilan de gravité d'une maladie chronique du foie

- Pronostic : + la fibrose est sévère + la survie sans complications est diminuée

- Diagnostic de cirrhose

Avec un outil parfait

Author [ref]	Diagnosis	n	Cirrhosis Prevalence[a] n	Liver-related Deaths N
Adams et al.[1]	NALFD	420	21 (5%)	7 (1.7%)
Ekstedt et al.[2]	NAFLD	129	10 (7.8%)	2 (1.6%)
Rafiq et al.[3b]	NAFLD	131	NR	12 (9.2%)
Soderberg et al.[4]]	NAFLD	118	9 (7.6%)	9 (7.6%)
	Total	**798**	**40 (6%)**	**30 (3.8%)**
Teli et al.[5]	Simple Steatosis	40	0	0
Ekstedt et al.[2]	Simple Steatosis	58	0	0
Dam-Larsen et al.[6c]	Simple Steatosis	170	2 (1.2%)	1 (0.6%)
Rafiq et al.[3b]	Simple Steatosis	74	42 (56.8%)	2 (2.7%)
	Total	**342**	**2 (0.7%)**	**3 (0.9%)**
Evans et al.[7]	NASH	26	1 (4%)	0 (0)
Ekstedt et al[2]	NASH	71	10 (14.1%)	2 (2.8%)
Rafiq et al.[3b]	NASH	57	NR	10 (17.5%)
Soderberg et al.[4]	NASH	51	5 (9.8%)	3 (5.9%)
	Total	**205**	**16 (10.8%)**	**15 (7.3%)**
Hui et al.[8]	Cirrhotic-stage NAFLD	23	100%	5 (21%)
Sanyal et al.[9]	Cirrhotic-stage NAFLD	152	100%	22 (14.5%)
Yatsuji et al.[10d]	Cirrhotic-stage NAFLD	68	100%	15 (7.3%)
Soderberg et al.[4]	Cirrhotic-stage NAFLD	9	100%	4 (44.4%)
	Total	**252**	**252 (100%)**	**46 (18.3%)**

Angulo et al. Hepatology 2010

Avec un outil parfait

Programmer une surveillance ou instituer un traitement :

- Hépatites chroniques virales B et C
- Aide à l'appréciation des chances de réponse au Tt

Mesurer l'effet des traitements :

- De la cause
- Nouveaux traitements antifibrosants

Avec un outil parfait

Dépistage de la fibrose dans des populations à risque :

Diabétiques de type 2, obèses, buveurs excessifs

Conforter son intervention

- Alcool et sevrage

- Sd métabolique et prise en charge des FDR

Les outils disponibles

Biopsie hépatique

Indispensable pour le diagnostic d’une hépatopathie chronique d’origine indéterminée ou si on veut examiner la topographie et la distribution de la fibrose et d’autres lésions

Les outils disponibles

Biopsie hépatique

Regev et al. Am J Gastro 2002 : F2-4 vs F0-1

33 % de discordance

entre le lobe droit et le lobe gauche

Erreur d'échantillonnage

Distribution hétérogène des lésions + 1 / 50 000

Les outils disponibles

Biopsie hépatique

Description de l’histoire naturelle et surveillance

Mesurer l’effet des traitements

Conforter son intervention

Dépistage de la fibrose chez des sujets à risque

Insuffisante ou Non applicable

Les outils disponibles

Les évaluateurs moins invasifs

Spécifiques de la fibrose hépatique

Indépendants des paramètres métaboliques ou

autres pathologies

+ Performant et Reproductible

+ Facile à réaliser et Acceptable

Utile au moment du “diagnostic” et au cours du suivi

Les outils disponibles

Les évaluateurs moins invasifs

- APRI
- Fibromètre®
- Fibrotest®
- FIB-4
- Forns
- Hepascore
- Lok
- …..

- FibroScan®
- IRM

Les outils disponibles

Mise au point du FibroTest®

339 VHC +
AUROC : 0.836 – 0.870 pour F≥ 2
> 0.900 pour F4
Imbert-Bismut F et al Lancet 2001

Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C ☆,☆☆

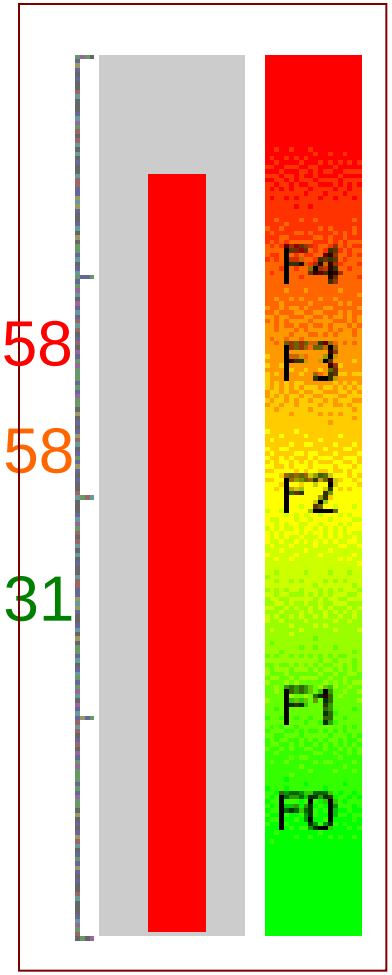
Vincent Leroy[1,2,*], Marie-Noëlle Hilleret[1], Nathalie Sturm[3], Candice Trocme[4], Jean-Charles Renversez[5], Patrice Faure[5], Françoise Morel[4], Jean-Pierre Zarski[1,2]

Validation indépendante
> 4600 patients VHC +
AUROC 0.84 pour F≥ 2
Valeur pronostique

Score > 0.58

Score 0.32-0.58

Score < 0.31



Les outils disponibles

Précautions d'utilisation et d'interprétation du FibroTest ®

Age

Sexe

α2-macroglobuline : Sd inflammatoire

γGT : Cholestase, médicaments

Bilirubine : Gilbert, cholestase, médicaments

Haptoglobine : Hémolyse, inflammation, médicaments

Apolipoprotéine A1

Standardisation des dosages

Les outils disponibles

Précautions d'utilisation et d'interprétation du FibroTest ®

Age

Sexe

α2-macroglobuline : Sd infl

γGT : ……

Bilirubine : Gilbert, cholesta

Haptoglobine : Hémolyse, i

Apolipoprotéine A1

Standardisation des dosages

Formulaire de contrôle Fibrotest/Actitest

Paramètres du test

Toutes les valeurs sont affichées ci-dessous

Etat civil		
Sexe	Masculin	
Date de naissance	28/11/1950	

Analyse		
Date du prélèvement	01/10/2004	
Alpha2 Macroglobuline (g/l)	2.4	
Haptoglobine (g/l)	0.1	WARNING
Cette valeur est très faible, en dessous du 1% percentile. Vérifiez la valeur et l'absence d'hémolyse. (La valeur minimale usuelle est 0.12) Vérifiez l'absence d'hémolyse car la bilirubine est élevée et l'haptoglobine est basse)		
Apolipoprotéine A1 (g/l)	1.46	
Bilirubin (µMol/l)	60.0	WARNING
Cette valeur est très élevée, au dessus du 99% percentile. Vérifiez la valeur et l'absence d'hémolyse. En cas de Syndrome de Gilbert, il est recommandé de tenir compte de la bilirubine conjuguée et non de la bilirubine totale. (La valeur maximale usuelle est 50) Vérifiez l'absence d'hémolyse car la bilirubine est élevée et l'haptoglobine est basse)		
Gamma GT (IU/l)	42	
ALT (IU/l)	77	

Les outils disponibles

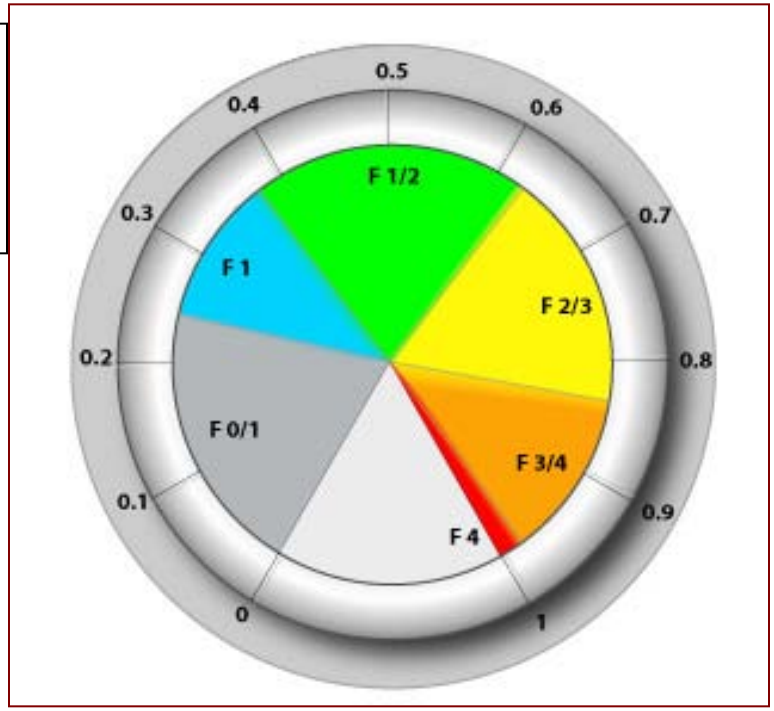
Mise au point du Fibromètre®

383 VHC + et 95 patients OH
AUROC : 0.885 – 0.892 pour F≥ 2
>0.900 pour F4
Cales P et al. Hepatology 2005

Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C ☆,☆☆

Vincent Leroy[1,2,*], Marie-Noëlle Hilleret[1], Nathalie Sturm[3], Candice Trocme[4], Jean-Charles Renversez[5], Patrice Faure[5], Françoise Morel[4], Jean-Pierre Zarski[1,2]

Validation indépendante
AUROC 0.86 pour F≥ 2



Les outils disponibles

Précautions d'utilisation et d'interprétation du Fibromètre®

Age

Sexe

α2-macroglobuline : Sd inflammatoire

Plaquettes

Ac hyaluronique : mal inflamm art, collagène

Urée: Hémolyse, inflammation, médicaments

TP : traitement anticoagulant

ASAT ALAT

L

Précautions

Age

Sexe

α2-macroglobuli

Plaquettes

Ac hyaluronique

Urée: Hémolyse

TP : traitement a

ASAT ALAT

BioLiveScale
www.biols.fr

FREDERIQUE GUESDON
BIOLIVESCALE
49000 ANGERS

Prescripteur : Mme FREDERIQUE GUESDON — Mme FREDERIQUE GUESDON
Patient : TEST Test — BIOLIVESCALE FACULTE DE MEDECINE D'ANGERS
Né(e) le : 19/05/1974 — 49000 ANGERS
Examen : 0607-0073-A4C du 12/07/2006

Date du prélèvement sanguin : 07/07/2006 — ***Age du patient à la date du prélèvement : 32 ans***

Résultats marqueurs sanguins

Marqueurs	Valeurs	Valeurs normales	Valeur(s) discordante(s)
Plaquettes	231 G/l	150 à 350	
ASAT	25 UI/l	0 à 35	
Urée	3,70 mmol/l	3,6 à 7,1	
Hyaluronate	21 µg/l	9 à 45	
Taux de prothrombine	74 %	90 à 112	(*) source de faux positif du FibroMètre
Alpha2 macroglobuline	2,25 g/L	1,30 à 2,63	
Age	32 ans		

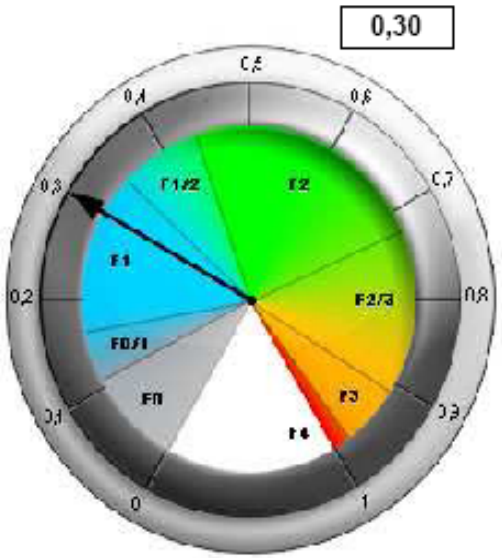
(*) **Attention, ce marqueur a une valeur discordante.** Le FibroMètre doit être interprété avec prudence car ce marqueur apparaît incohérent avec les autres. Il est conseillé de rechercher une autre cause de variation de ce marqueur que la fibrose hépatique.
Un document détaillé est disponible sur le site www.biols.fr à la rubrique « interprétation / variations des marqueurs »

Résultat FibroMètre F : 0,30

Commentaire :

Le FibroMètre F exprime la probabilité d'avoir une fibrose cliniquement significative, celle-ci est exprimée sous forme d'un score de fibrose (échelle de 0 à 1).
Le patient a une probabilité de 30 % d'avoir une fibrose cliniquement significative.

La correspondance avec le stade histologique Métavir est donnée, à titre seulement indicatif, dans le compteur ci-contre.



Système expert :

Le système expert a détecté 1 variable source de faux positif dans le test **initial** (Taux de Prothrombine). D'où la recherche d'une correction par un test **estimé** où cette variable est remplacée par sa valeur normale moyenne et 1 test **alternatif** utilisant une formule spécifique où cette variable n'est pas incluse.

Test initial : 0,54
Test estimé : 0,25
Test alternatif: 0,30

Les tests initial et alternatif sont différents.
Les tests estimé et alternatif sont similaires.
Le test alternatif est le résultat le plus fiable.

Le FibroMètre F est donc à 0,30.

Résultats à interpréter en fonction du contexte clinique.

Les outils disponibles

APRI

$$\frac{\text{ASAT}}{\text{Plaquettes}}$$

270 VHC +
AUROC : 0.88 pour F≥ 2
>0.900 pour F4
Wai CT et al Hepatology 2003

Classe 1 Pt/2 pour > F2 : VPN 86% seuils < 0.5
VPP 88 % >1.5

Classe 80 % des patients pour F4

Les outils disponibles

APRI

270 VHC +
AUROC : 0.88 pour F≥ 2
>0.900 pour F4
Wai CT et al Hepatology 2003

$$\frac{\text{ASAT}}{\text{Plaquettes}}$$

Pas confirmé dans des études indépendantes

Diagnostic Accuracy of the Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index for the Prediction of Hepatitis C–Related Fibrosis: A Systematic Review

Abdel Aziz M. Shaheen* and Robert P. Myers*

VPP et VPN : 75 %

<1 pour la cirrhose = VPN 91%

Les outils disponibles

Hepascore

117 VHC +
AUROC : 0.82 pour F≥ 2
>0.890 pour F4
Adams LA et al Clin Chem 2005

Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C ☆,☆☆

Vincent Leroy[1,2,*], Marie-Noëlle Hilleret[1], Nathalie Sturm[3], Candice Trocme[4], Jean-Charles Renversez[5], Patrice Faure[5], Françoise Morel[4], Jean-Pierre Zarski[1,2]

Validation indépendante
AUROC 0.79 pour F≥ 2

Age
Sexe
α2-macroglobuline
Bilirubine
Ac hyaluronique
γGT

Les outils disponibles

A l'échelle de population :
Fibromètre® ≅ Fibroscan®

Ces 2 tests sont souvent meilleurs que l'APRI

et parfois meilleurs que l'Hepascore

Les outils disponibles

Fibroscan

Tout ce qui fait varier la dureté du foie fait varier la vitesse de propagation d'une onde choc : la fibrose mais aussi…

Pas une mesure mais une évaluation

Les outils disponibles

	F ≥ 2	F ≥ 3	F4
Ziol	0.79	0.90	0.94
Castéra	0.85	0.90	0.95
Ganne-Carrié			0.96
Friedrich-Rust	0.84	0.89	0.94

Ziol M et al. Hepatology 2005
Castéra L et al. Gastroenterology 2005
Friedrich-Rust M et al, Gastroenterology 2008
Ganne-Carrié N et al. Hepatology 2006;44:1511-7

Les outils disponibles

Fibroscan

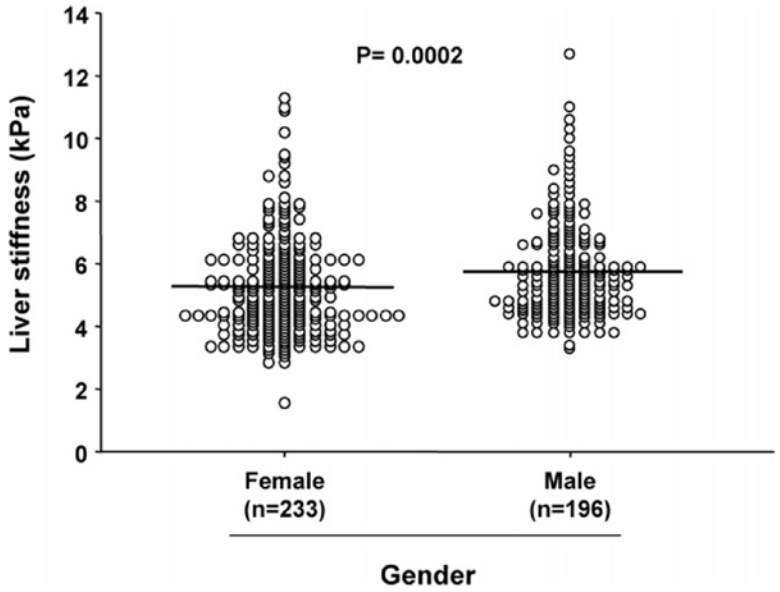


Table 2
Association between liver stiffness values and BMI

	BMI < 25	25 ⩽ BMI < 30	BMI ⩾ 30	*p*
n (subjects)	204	163	62	
M1	5.41 ± 0.11	5.37 ± 0.12	6.26 ± 0.20	0.0003
M2	5.44 ± 0.11	5.33 ± 0.12	6.23 ± 0.20	0.0005

M1: age, sex-adjusted.
M2: age, sex, ALT, AST and ferritin-adjusted.
BMI, body-mass index (kg/m^2); ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase.

Valeur normale moyenne 5.5 ± 1.6 kPa
Valeurs plus élevées chez les hommes, quand le BMI augmente et en cas de Sd métabolique

Roulot D et al. J Hepatol 2008

Les outils disponibles

Fibroscan

10 mesures
Taux de réussite 60 %
IQR < 30 % de la médiane au mieux < 21 %

Faisabilité ≠ Interprétabilité

Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospectiv study of 2114 examinations

Juliette Foucher[a,b], Laurent Castéra[a,b], Pierre-Henri Bernard[b], Xavier Adl
David Laharie[a], Julien Bertet[a], Patrice Couzigou[a] and Victor de Lédingl

Liver stiffness measurement using FibroScan is a novel rapid and non-invasive technique that evaluates liver fibrosis. In some cases, however, no elasticity measurement is obtained. The aim of this prospective study was to assess the prevalence and factors associated with failure (no value obtained after 10 measurements) of liver stiffness measurement in patients with chronic liver disease. Two thousand one hundred and fourteen liver stiffness measurements were analyzed. Failure was observed in 96 cases (4.5%). Failure was not associated with operator, gender, or transaminase level. By multivariate analysis, the only factor associated with failure was body mass index greater than 28 (odds ratio, 10.0°; 95% confidence interval, 5.7–17.9, $P=0.001$). In conclusion, liver stiffness is a good method for the evaluation of liver fibrosis that is feasible in more than 95% of patients. Other non-invasive methods such as biochemical methods or liver biopsy could therefore be used only in pati failure of FibroScan examination. *Eur J Gastroe Hepatol* 18:411–412 © 2006 Lippincott Williams & Wilkins.

European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2006, 18:411–412

Keywords: fibrosis, cirrhosis, liver stiffness, FibroScan, liver biopsy, hepatitis C

[a]Service d'Hépato-Gastroentérologie, Centre d'Investigation de la Fibrose hépatique, Hôpital Haut-Lévêque, Pessac, France, [b]Service d'Hépato-Gastroentérologie, Hôpital Saint-André, Bordeaux, France and [c]INSERM E362, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

Correspondence and requests for reprints to Prof. Victor de Lédinghen, MD, PhD, Service d'Hépato-Gastroentérologie, Centre d'Investigation de la Fibrose hépatique, Hôpital Haut-Lévêque, Avenue Magellan, 33604 Pessac, France
Tel: +33 5 57 65 64 39; fax: +33 5 57 65 64 45;
e-mail: victor.deledinghen@chu-bordeaux.fr

Received 22 September 2005 Accepted 6 December 2005

4.5 % d'échec : BMI >28

Pitfalls of Liver Stiffness Measurement: A 5-Year Prospective Study of 13,369 Examinations

Laurent Castéra,[1,2] Juliette Foucher,[1,2] Pierre-Henri Bernard,[2] Françoise Carvalho,[1] Daniele Allaix,[1] Wassil Merrouche,[1] Patrice Couzigou,[1] and Victor de Lédinghen[1]

≅ 18 % d'échec
Obésité – Expérience Opérateur

Les outils disponibles

Fibroscan

Faisabilité ≠ Interprétabilité

Valeurs modifiées en cas :

- d'hépatite aiguë cytolytique
- de cholestase
- d'insuffisance cardiaque
- de période post-prandiale ?

LIVER FAILURE/CIRRHOSIS/PORTAL HYPERTENSION

Transient Elastography Is Unreliable for Detection of Cirrhosis in Patients with Acute Liver Damage

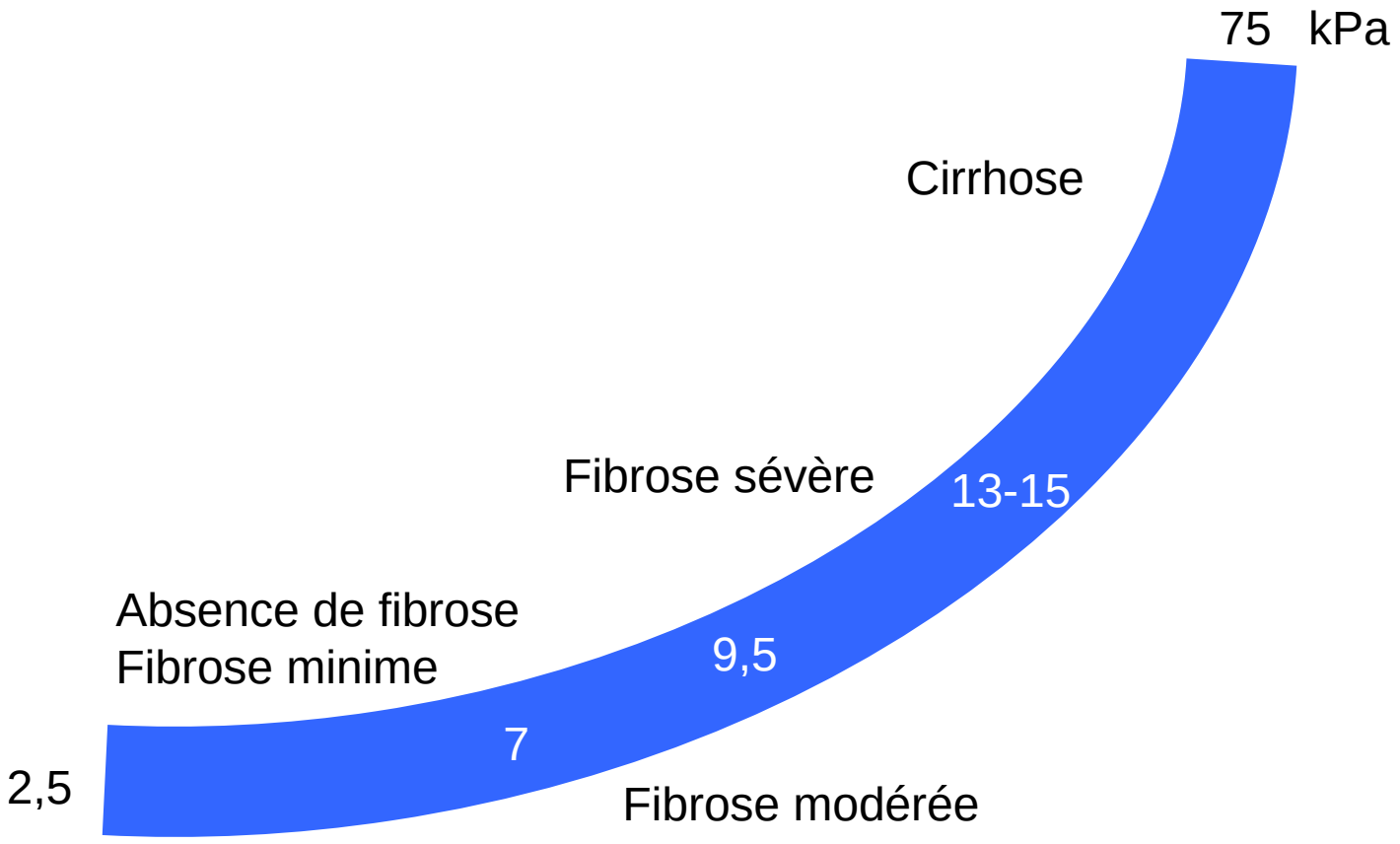
Abdurrahman Sagir, Andreas Erhardt, Marcus Schmitt, and Dieter Häussinger

Table 2. Initial ALT and Liver Stiffness During the Acute Phase of Hepatitis and After Resolution of Acute Hepatitis

	Acute Phase		After Resolution of the Acute Hepatitic Phase	
Patient	Initial Liver Stiffness (kPa)	ALT (Units/mL)	Liver Stiffness (kPa)	ALT (Units/mL)
3*	21.3	1550	11.6	28
4	26.3	779	7,9	12
5	19.4	5382	6.9	5
10	52.3	151	8.3	23
13	21.5	151	4.8	11
19	13.6	1045	6.8	30

Les outils disponibles

Interprétation du FibroScan



Les outils disponibles

En combinant

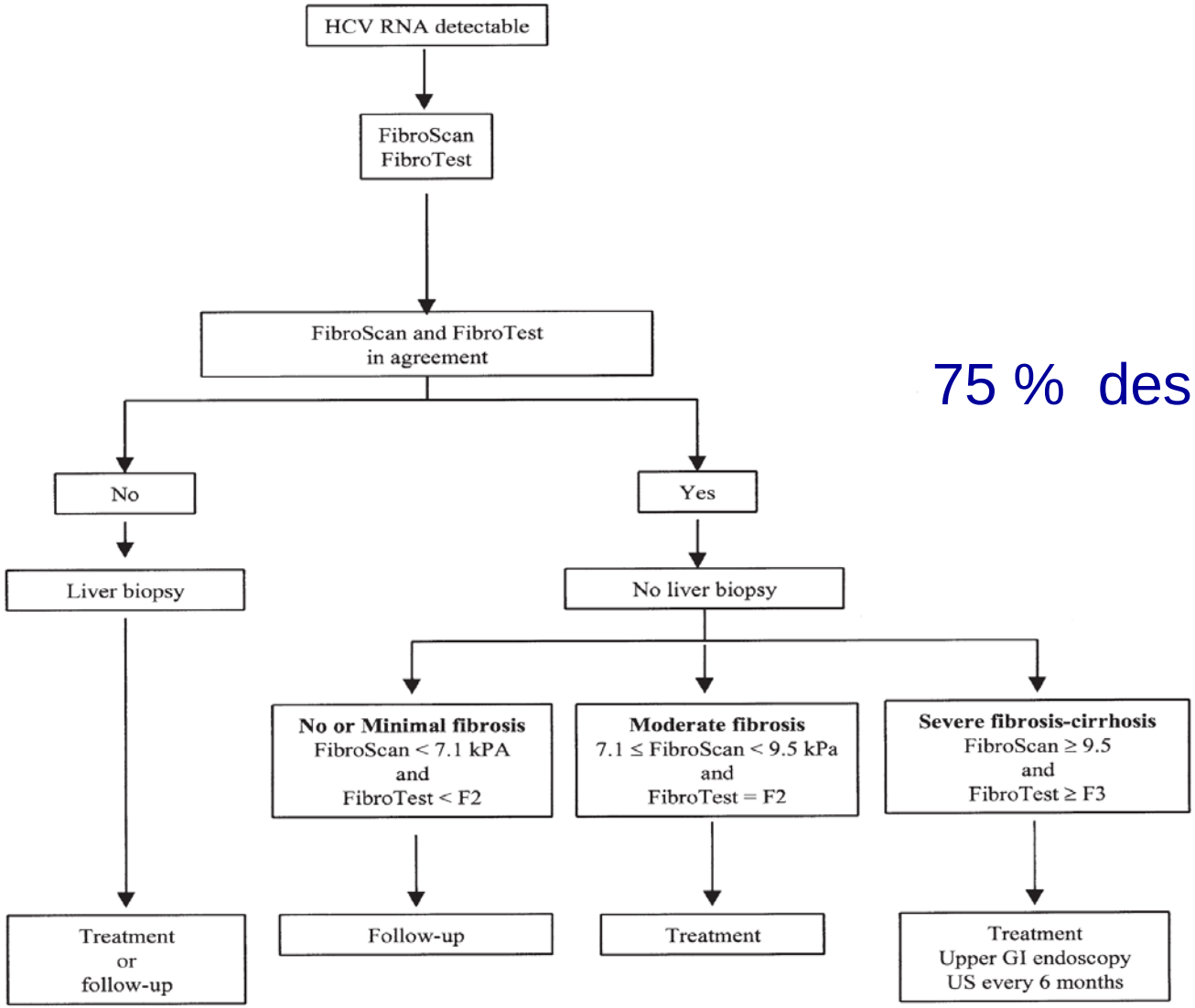
	Sexe	Age	ASAT	ALAT	Plaquettes	INR	Bilirubine	AH	α2 macro	GGT
FibroTest	■	■					■		■	■
Fibromètre		■	■		■	■		■	■	
Hepascore	■	■					■	■	■	■
APRI		■	■		■					
Fib-4		■	■	■	■					
Forns		■			■					■
Lok			■	■	■	■				

Pas pour améliorer la précision mais pour améliorer les chances de ne pas se tromper

Les outils disponibles

25 % des cas

75 % des cas



Proposed algorithm management accord- nd FT results.

Castera L et al. Gastroenterology 2005

Les outils disponibles

	Recours à la biopsie
Algorythme SAFE : APRI puis Fibrotest	*52% - 56 %*
Algorythme Bordeaux : Fibrotest + Fibroscan	*28 % - 29 %*
Algorythme Angers : Fibromètre + Fibroscan	*20 %*

Castera L et al. J Hepatol 2010
Boursier J et al. Liver Inter 2009

Quelle est ma question ?

Hépatite chronique C

Existe-t-il une cirrhose : surveillance : Oui/Non ?

Quelle est ma question ?

Hépatite chronique C

Existe-t-il une cirrhose : surveillance : Oui/Non ?

Absence de Fibrose : guérison : Oui/Non ?

Quelle est ma question ?

Hépatite chronique C

Existe-t-il une cirrhose : surveillance : Oui/Non ?

Absence de Fibrose : guérison : Oui/Non ?

Faut il traiter ? Aide avec le contexte et le bon sens

Quelle est ma question ?

Hépatite chronique C

Existe-t-il une cirrhose : surveillance : Oui/Non ?

Absence de Fibrose : guérison : Oui/Non ?

Faut il traiter ? Aide avec le contexte et le bon sens

Comment évolue la fibrose sous et après traitement :

données insuffisantes

Quelle est ma question ?

Hépatite chronique C

Existe-t-il une cirrhose : surveillance : Oui/Non ?

Absence de Fibrose : guérison : Oui/Non ?

Faut il traiter ? Aide avec le contexte et le bon sens

Comment évolue la fibrose sous et après traitement :

données insuffisantes

Non applicable

Quelle est ma question ?

Hépatite chronique B

Existe-t-il une cirrhose : surveillance : Oui/Non ?

Absence de Fibrose : guérison : Oui/Non ?

Faut il traiter ? Aide avec le contexte et le bon sens

Comment évolue la fibrose sous et après traitement :

données insuffisantes

Quelle est ma question ?

Hépatite chronique B

Histoire naturelle différente

Traitement au long cours

Données moins nombreuses pour tous les tests

Performances apparaissent moins bonnes

Quelle est ma question ?

Evaluateurs sériques

	Test	F2F3F4	F3F4	F4
Myers	Fibrotest	0,78		
Poynard	Fibrotest	0,76		0,82
Leroy	Fibrotest	0,81		
Mallet	APRI		0,73	
Mallet	FIB-4		0,81	
Leroy	Hepascore	0,79		
Leroy	Fibromètre	0,81		

Quelle est ma question ?

Fibroscan

	n	F1F2F3 F4	F2F3F4	F3F4	F4
Marcellin	173		0,81	0,93	0,93
Chan	161	0,80		0,87	0,93

Quelle est ma question ?

Hépatite chronique B

Recommandations de l'EASL

Biopsie hépatique : si transaminases augmentées

ou charge virale > 2000 UI

Quelle est ma question ?

Alcool

Existe-t-il un cirrhose ?

Données prometteuses en particulier avec le Fibroscan® pour le diagnostic et la surveillance de la cirrhose

Eviter les poussées d’hépatite alcoolique aiguë

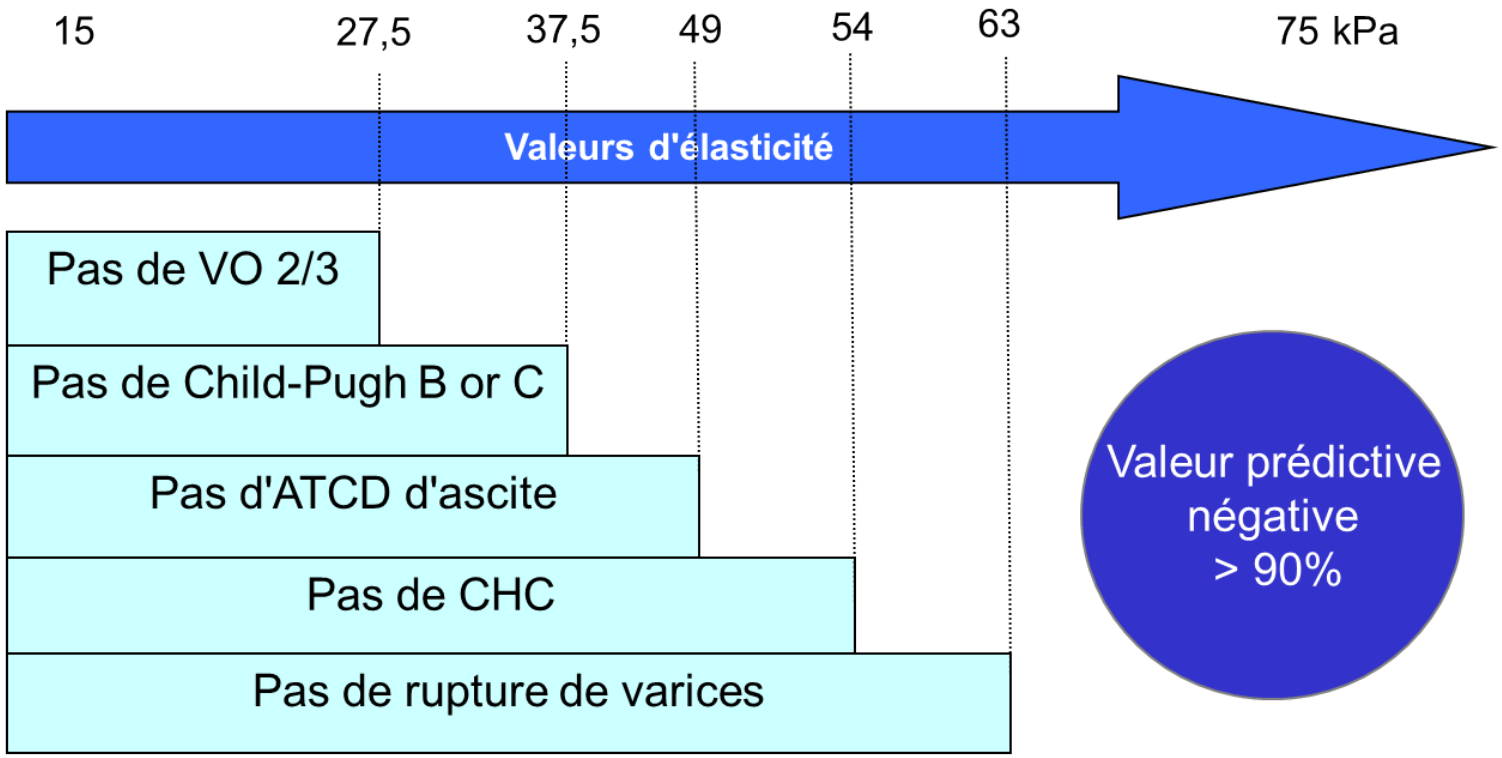
Quelle est ma question ?

Alcool

	F ≥ 2	F ≥ 3	F4
Nguyen-Khac	0.91	0.90	0.94
Nahon		0.94	0.87

Quelle est ma question ?

Surveillance de la cirrhose



Foucher J et al. Gut 2006; 55: 403-8

Quelle est ma question ?

Syndrome Métabolique

Existe-t-il une cirrhose ?

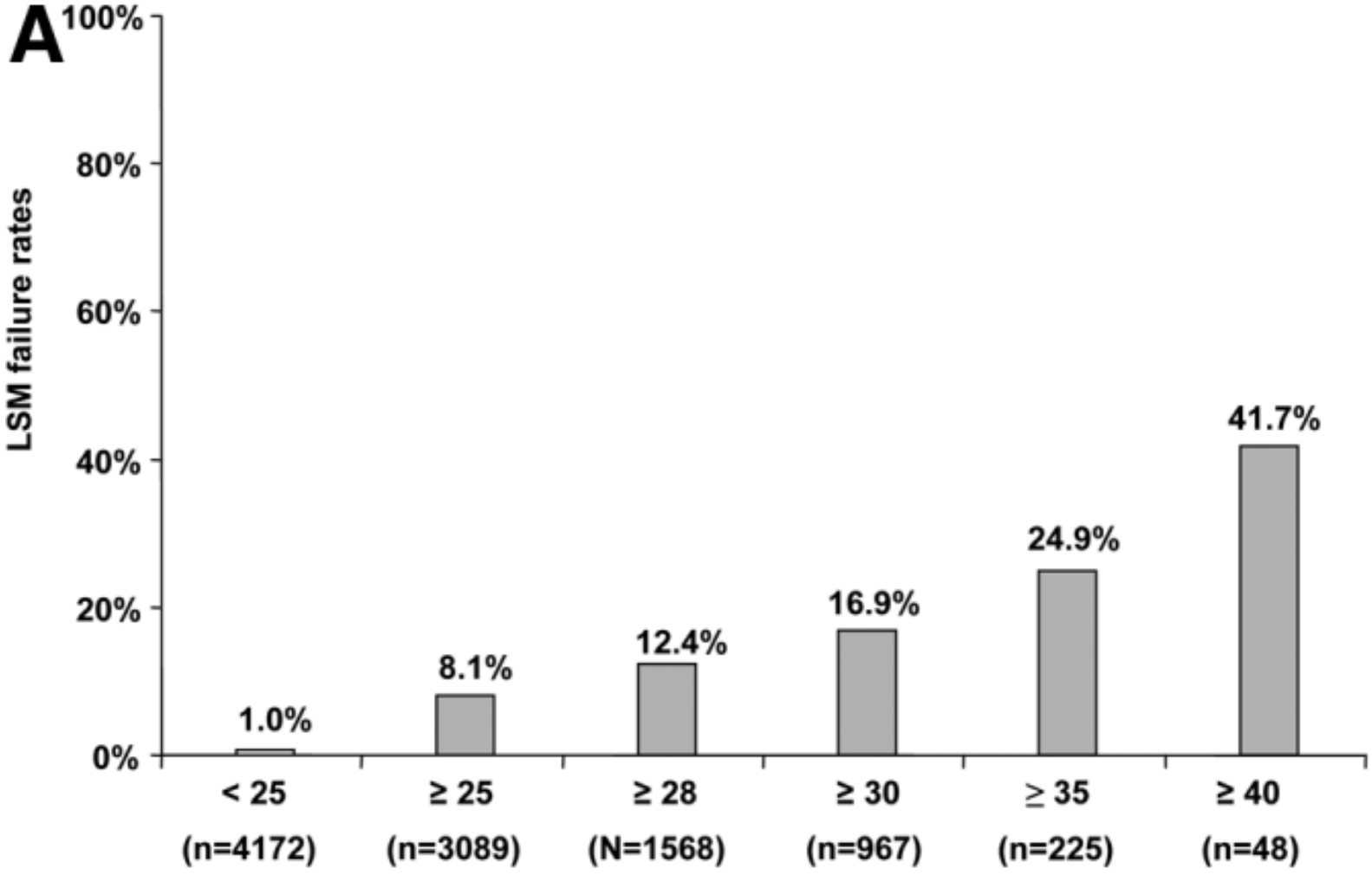
Beaucoup moins de données

Peu de validation indépendante

Obésité : Principale cause d’échec du Fibroscan®

Quelle est ma question ?

Syndrome Métabolique



Quelle est ma question ?

Syndrome Métabolique

Score BAAT

Age ≥ 50 ans

BMI ≥28 kg/m^2

Triglycérides ≥ 1,7 mmol/l

ALAT ≥ 2N

Si score < 2 : VPN d'une fibrose significative 100 %

Score BARD :

1 point si BMI > 28 kg/m2

2 points si ASAT/ALAT >0.8

1 point si diabète

Si score < 2 : VPN d'une fibrose significative 96 %

Conclusion

<u>Aujourd'hui</u>

Hepatite chronique virale C : 2 tests en connaissance des précautions d'utilisation, du risque d'erreur et de la cohérence clinique du résultat

En dehors de programmes particuliers : prudence dans les autres hépatopathies chroniques

Conclusion

<u>Demain</u>

Amélioration de la performance des tests

Intérêt pronostic

Suivi des traitements

Redéfinir la cirrhose