

# Place des tests non-invasifs de fibrose dans la prise en charge des hépatopathies

Victor de Lédinghen

CHU Bordeaux

Paris

15 Octobre 2010



**Inserm**  
Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



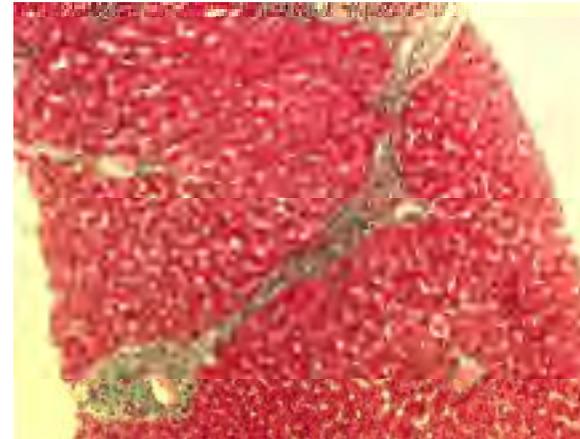
# Intérêt des marqueurs de fibrose

- Bilan de gravité d'une maladie chronique du foie
  - ❖ Thérapeutique
  - ❖ Pronostique
  
- Dépistage de la fibrose chez des sujets à risque
  - ❖ Diabétiques de type 2
  - ❖ Obèses
  - ❖ VIH

# Intérêt au cours des maladies chroniques du foie

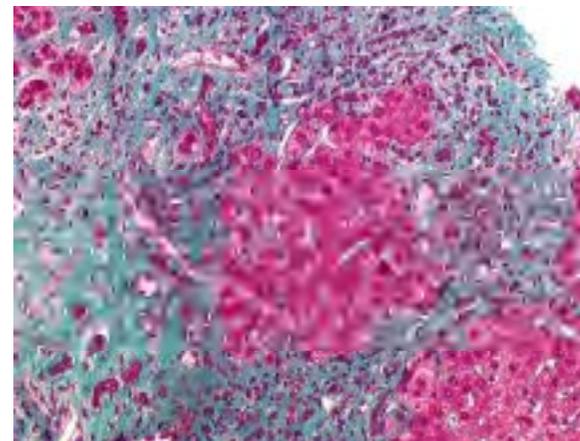
- Y a-t-il une fibrose significative ?

➔ Traiter (VHB, VHC)



- Y a-t-il une cirrhose ?

➔ Toutes les hépatopathies  
Traiter  
Dépister le cancer



# Evaluation non-invasive de la fibrose hépatique

- Fibrotest
- Fibromètre



- FibroScan
- ARFI



# Règles de prudence FibroTest

- Standardisation des dosages
- Inflammation
- Maladie de Gilbert
- Médicaments

## Formulaire de contrôle Fibrotest/Actitest

### Paramètres du test

Toutes les valeurs sont affichées ci-dessous

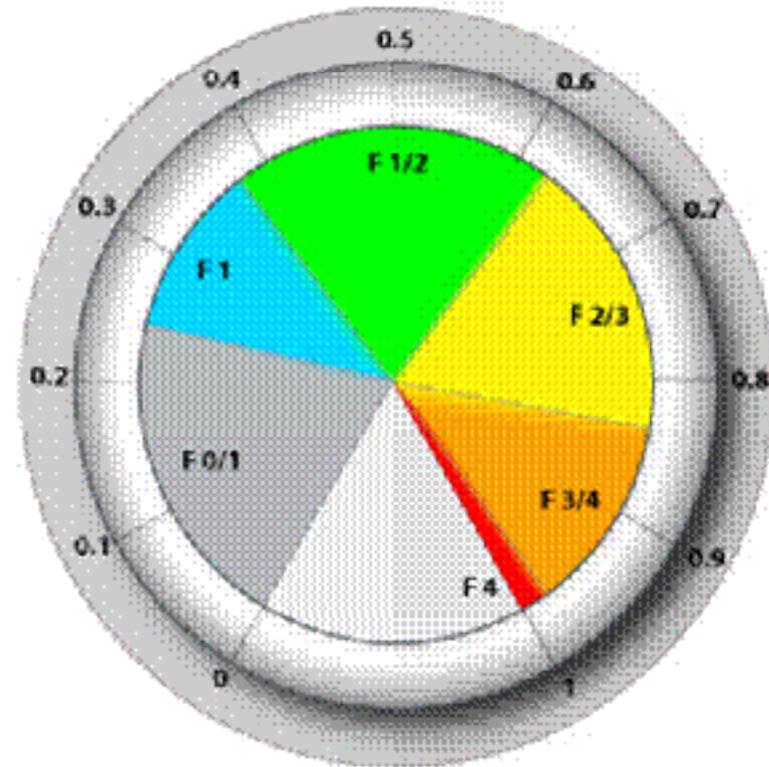
Etat civil		
Sexe	Masculin	
Date de naissance	28/11/1950	
Analyse		
Date du prélèvement	01/10/2004	
Alpha2-Macroglobuline (g/l)	2.4	
Haptoglobine (g/l)	0.1	<b>WARNING!</b>
Cette valeur est très basse, en dessous du 1% percentile. Vérifier la valeur et l'absence d'hémolyse. (La valeur minimale possible est 0.12)		
Vérifier l'absence d'hémolyse car la bilirubine est élevée et l'haptoglobine est basse		
Apoprotéine A1 (g/l)	1.46	
Bilirubine (µMol/l)	60.0	<b>WARNING!</b>
Cette valeur est très élevée, au dessus du 99% percentile. Vérifier la valeur et l'absence d'hémolyse. En cas de Spontaneous Gilbert, il est recommandé de tenir compte de la bilirubine conjuguée et non de la bilirubine totale. (La valeur maximale possible est 50)		
Vérifier l'absence d'hémolyse car la bilirubine est élevée et l'haptoglobine est basse		
Gemina G1 (IU/l)	42	
ALT (IU/l)	77	

# Interprétation du FibroTest

<b>FibroTest</b>	<b>Estimation du Stade de Fibrose</b>	<b>ActiTest</b>	<b>Estimation du Grade d'Activité</b>
0.75-1.00	<b>F4</b>		
0.73-0.74	<b>F3-F4</b>	0.64-1.00	<b>A3</b>
0.59-0.72	<b>F3</b>	0.61-0.63	<b>A2-A3</b>
0.49-0.58	<b>F2</b>	0.53-0.60	<b>A2</b>
0.32-0.48	<b>F1-F2</b>	0.37-0.52	<b>A1-A2</b>
0.28-0.31	<b>F1</b>	0.30-0.36	<b>A1</b>
0.22-0.27	<b>F0-F1</b>	0.18-0.29	<b>A0-A1</b>
0.00-0.26	<b>F0</b>	0.00-0.17	<b>A0</b>

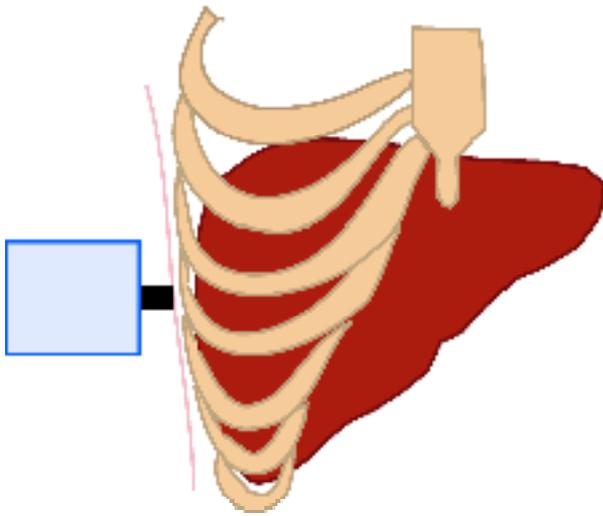
# FibroMètre

- Alpha2- macroglobuline
- Hyaluronate
- Plaquettes
- ASAT
- Taux prothrombine
- Urée

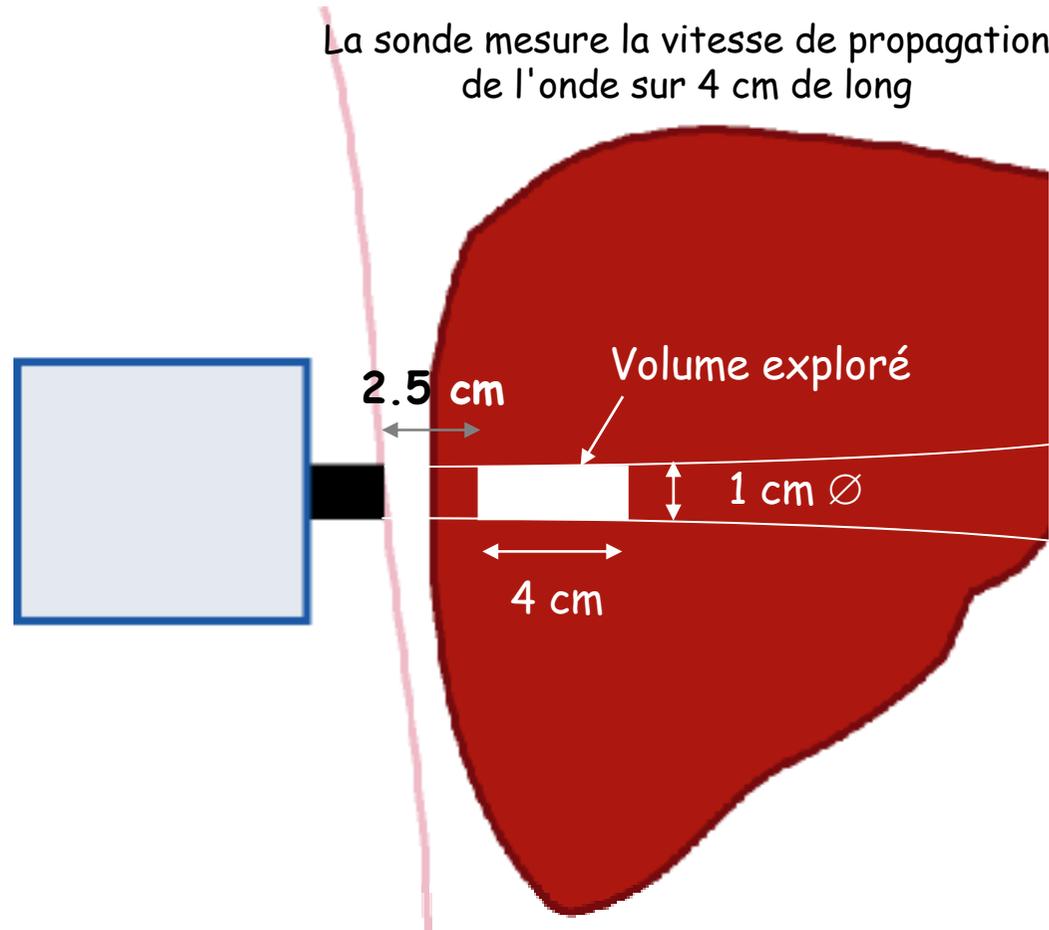


# Le FibroScan

La sonde induit une onde mécanique à travers le foie



La sonde mesure la vitesse de propagation de l'onde sur 4 cm de long



# Le FibroScan



- Jeûne < 2 heures
- Durée de l'examen < 5 min
- 10 acquisitions
- Médiane = valeur correcte
- Résultats en kPa

# En pratique ...

<b>F4</b>	<b>F4</b>	<b>F4</b>	<b>F4</b>	<b>F4</b>
14,5	14,6	14,5	18,2	17,3
<b>F3F4</b>	<b>F3F4</b>	<b>F3F4</b>	<b>F3F4</b>	<b>F3F4</b>
12,5		11,9	11	15,6
<b>F3</b>	11,9	<b>F3</b>	<b>F3</b>	<b>F3</b>
9,5		8,5	10,5	14,7
<b>F2</b>	<b>F2F3</b>	<b>F2</b>	<b>F2F3</b>	<b>F2F3</b>
8,7		7,9	8,1	11,1
<b>F1F2</b>	7,2	<b>F1F2</b>	<b>F2</b>	<b>F2</b>
7,1		6,3	7,2	7,1
<b>F0F1</b>	<b>F0F1</b>	<b>F0F1</b>	<b>F0F1</b>	<b>F0F1</b>
kPa	kPa	kPa	kPa	kPa
VHC	VIH-VHC	VHC greffe	VHB	Cholestases

# ARFI : Acoustic Radiation Force Impulse Imaging

- Acuson S2000 ultrasound system (Siemens)
- Single transducer both to generate radiation force and to track the resulting displacement
- Technique implemented via additional software imaging control and detection algorithms

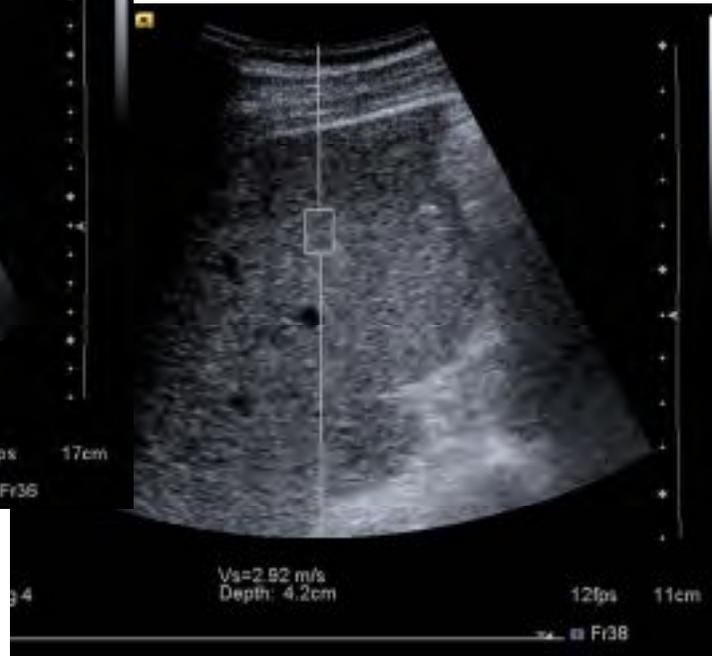


# ARFI



"Fatty Liver" without Fibrosis

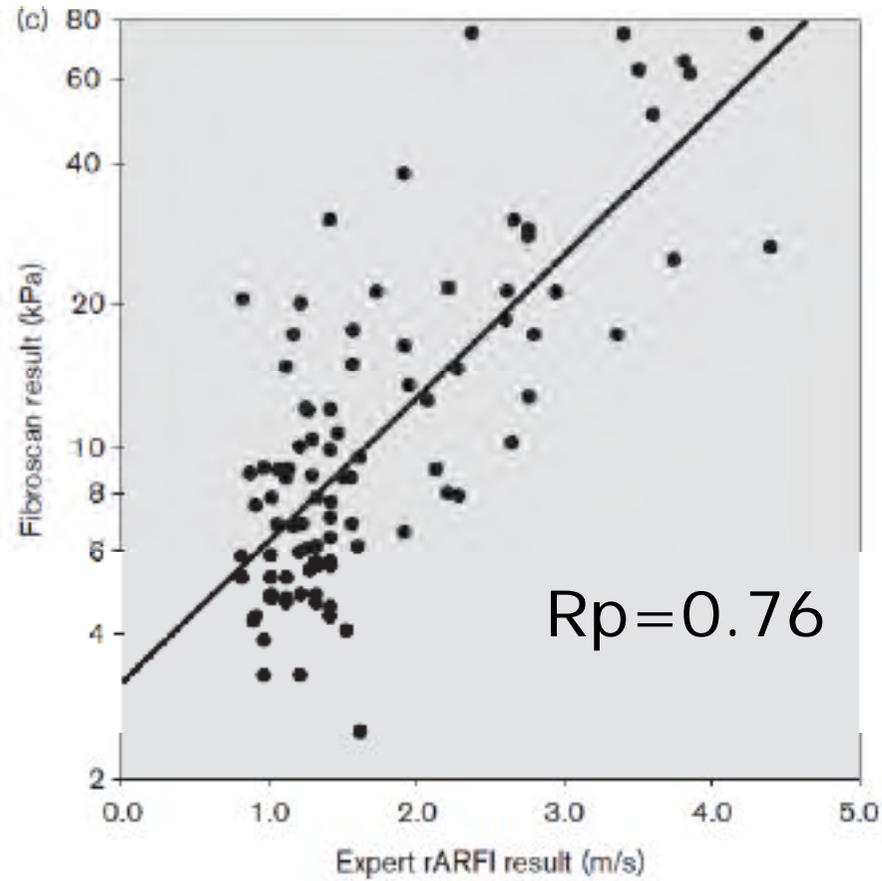
Clinical Cirrhosis



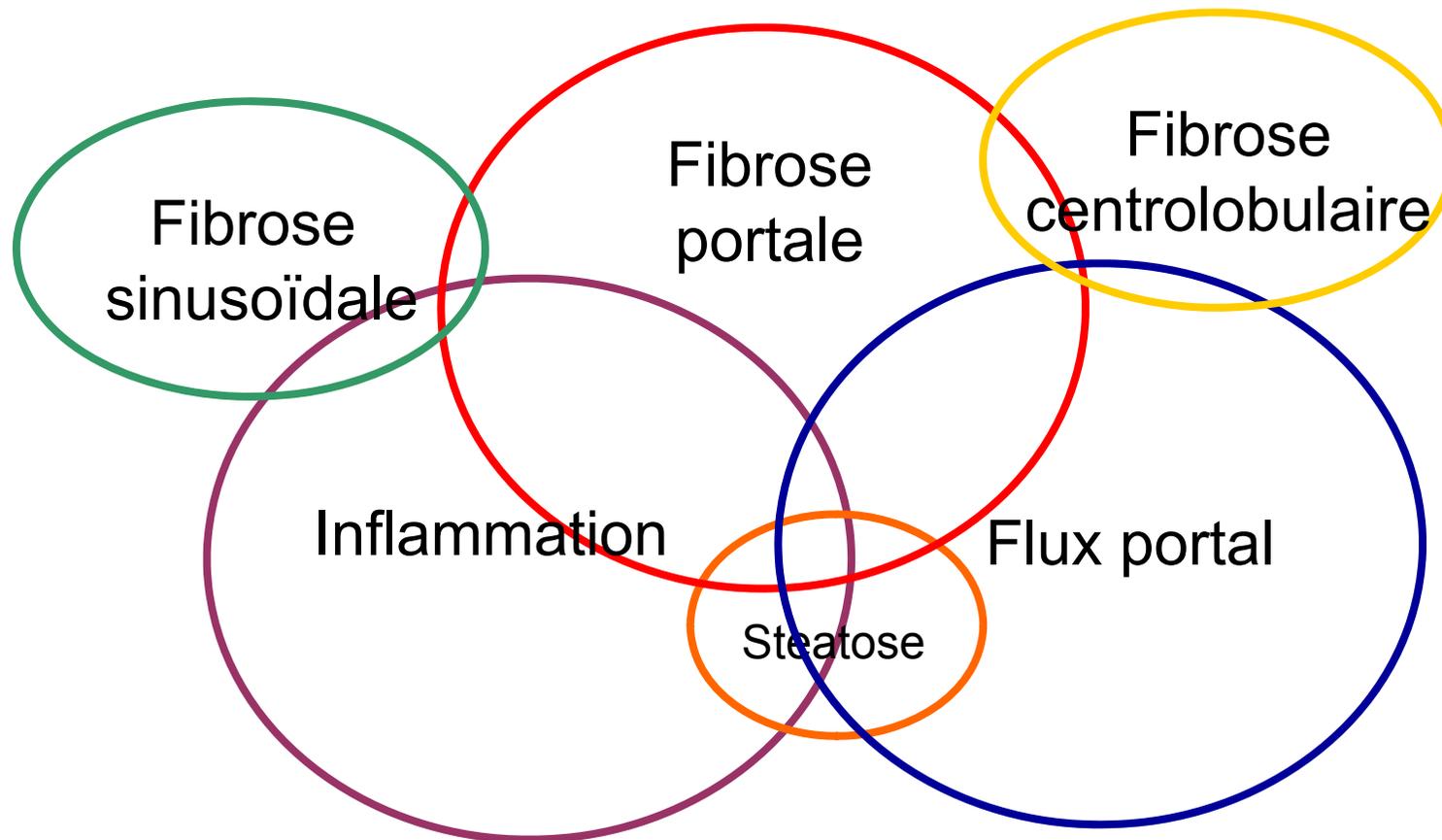
Cirrhosis masked by "Fatty Liver"



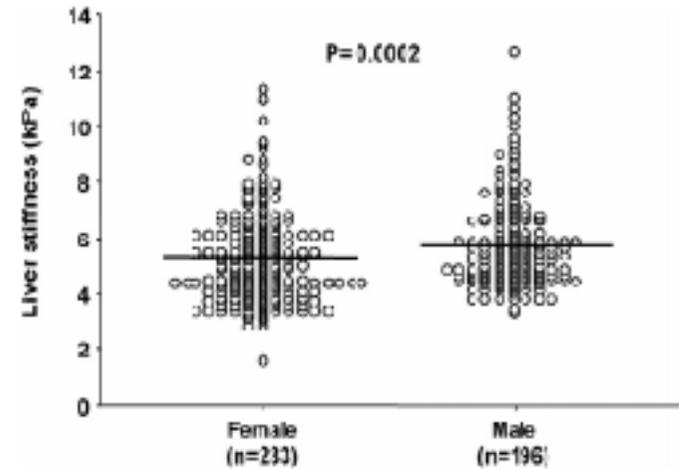
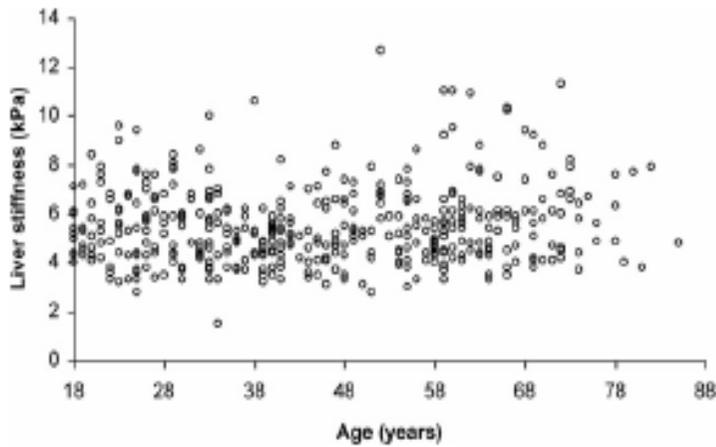
# Corrélation FibroScan - ARFI



# Elasticité hépatique (FibroScan et ARFI)



# Valeurs normales d'élasticité hépatique



5,5 kPa

## Diagnostic de cirrhose

kPa	VIH-VHC	VHC	VHB	NASH ou alcool
Sensibilité 95%	14.6	10	6	13.2
Spécificité 95%	17.6	14.1	14.3	27.7
Sensibilité et spécificité		10.4	10.3	21.5

On peut choisir son seuil en fonction de ce que l'on souhaite...

---

kPa	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Performance diagnostique
9,4	95	78	44	99	85
11,7	91	87	57	98	91
17,1	76	95	73	96	94

---

# Quel test en pratique clinique pour le diagnostic de la fibrose significative et de cirrhose?

- Hépatites virales B et C
- Hépatopathies alcooliques
- Stéatopathies métaboliques

# FibroScan et hépatite C

		F $\geq$ 2	F $\geq$ 3	F4
Ziol	FS	0.84	0.90	0.94
Castéra	FS	0.85	0.90	0.95
Ganne-Carrié	FS			0.96
Friedrich-Rust	FS	0.84	0.89	0.94
Castéra	FT	0.85	0.90	0.87

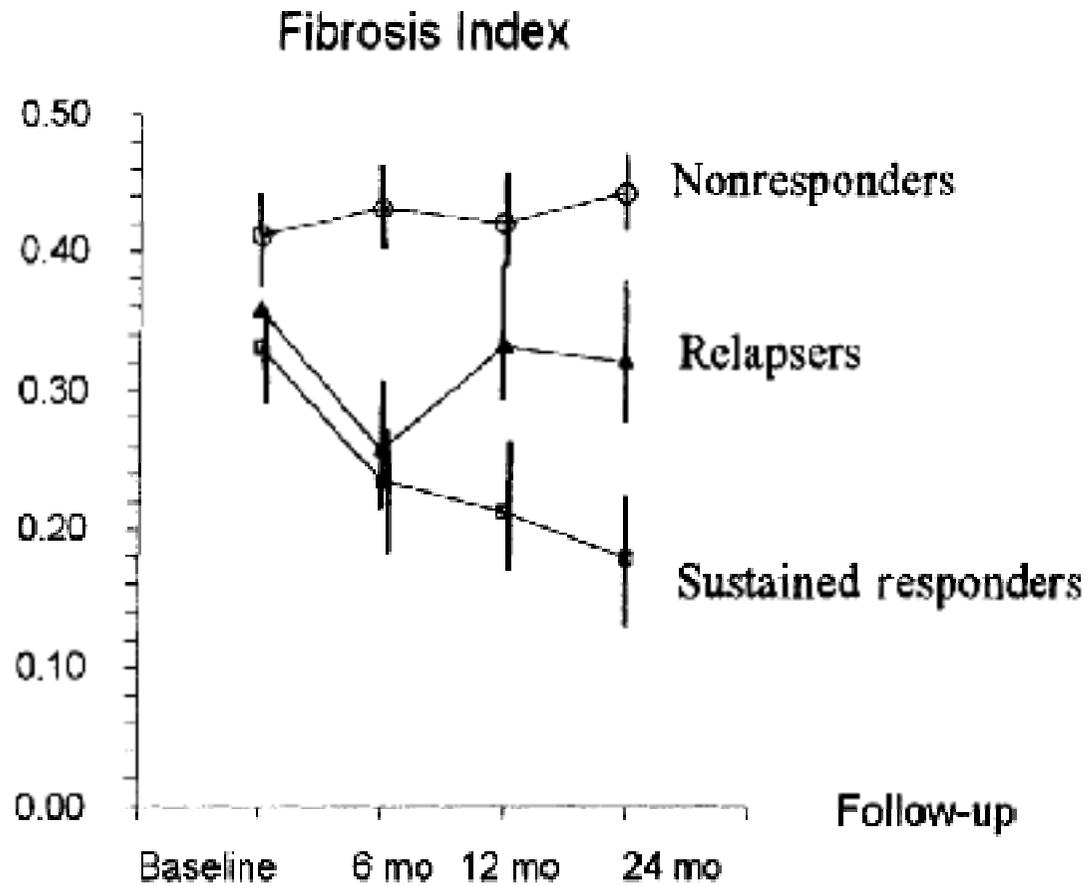
Ziol et al. Hepatology 2005; 41: 48-54

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

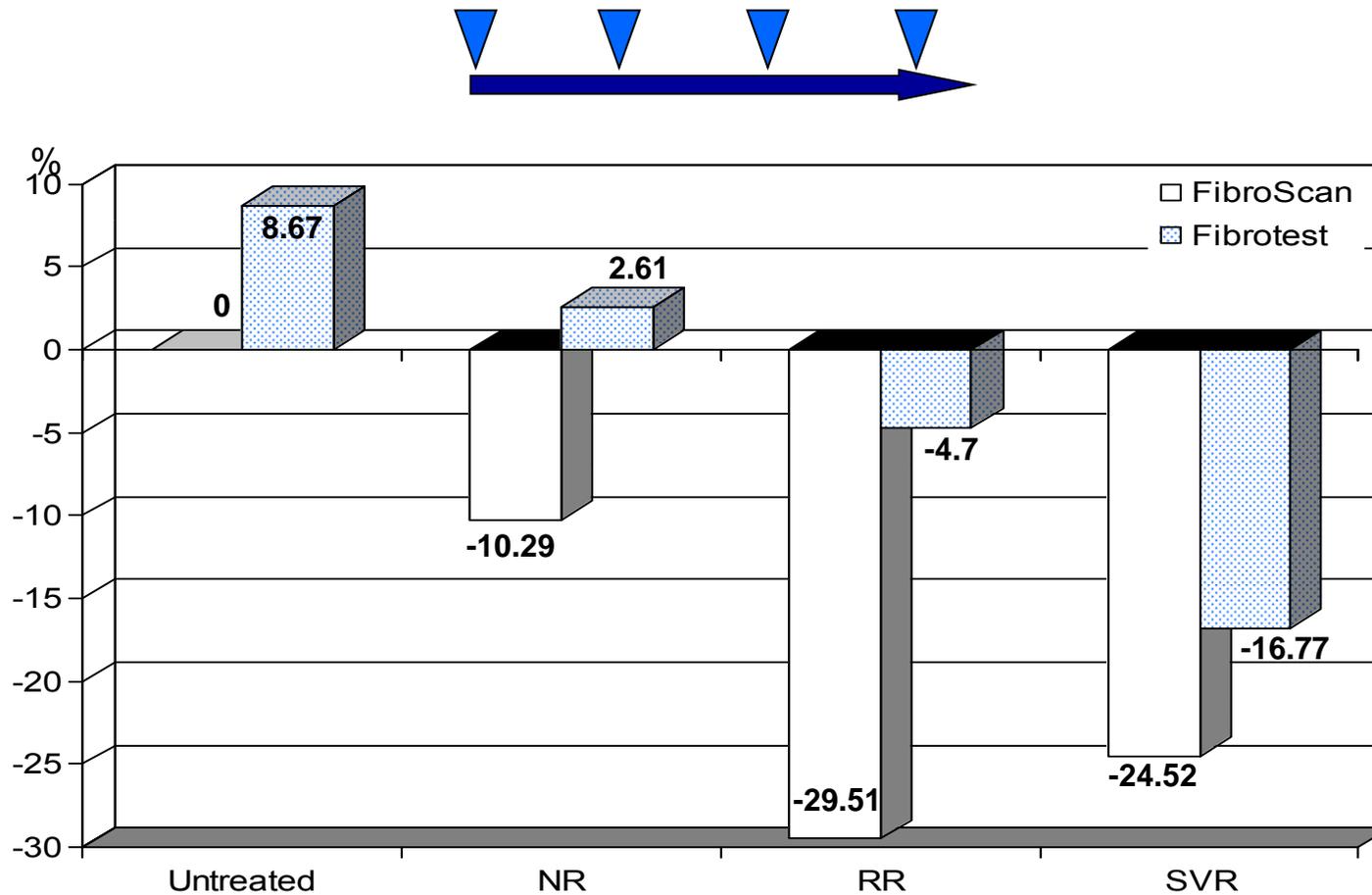
Friedrich-Rust M et al, Gastroenterology 2008;134:960-74

Ganne-Carrié N et al. Hepatology 2006;44:1511-7

# Suivi des malades par Fibrotest



# Suivi des malades traités et non traités



# VIH - VHC

	Test	F ≥ 2	F ≥ 3	F4
de Lédighen	FS			0.97
Kirk	FS	0.84		0.85
Vergara	FS	0.89	0.93	0.96
Cacoub	FT			0.81
Cacoub	FM			0.84

de Lédighen V et al. JAIDS 2006;41:175-8

Vergara S et al. CID 2007;45:969-74

Kirk et G al. CID 2009;48:963-72

Cacoub P et al. J Hepatol 2008;48:765-73

# Hépatite C : OUI

- Lecture attentive du résultat
- Interprétation prudente si co-morbidité
- Prudence lors du suivi après traitement
- Si doute :
  - Répéter les examens
  - PBH

# Marqueurs sanguins hépatite B

	Test	F2F3F4	F3F4	F4
Myers	Fibrotest	0,78		
Poynard	Fibrotest	0,76		0,82
Leroy	Fibrotest	0,81		
Leroy	Fibromètre	0,81		

Myers RP et al. J Hepatol 2003;39:222-30

Poynard T et al. J Viral Hepat 2009; 16: 203-13

Mallet V et al. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:409-15

Leroy V et al. J Hepatol 2008;48(Suppl.2): S246

# Elasticité hépatique

	n	F1F2F3F4	F2F3F4	F3F4	F4
Marcellin	173		0,81	0,93	0,93
Chan	161	0,80		0,87	0,93

Marcellin P, et al. Liver Int 2009; 29:242-7

Chan H, J Viral Hepat 2009; 16: 36-44

## En pratique, hépatite B...

ADN VHB > 2000

UI/ml

et/ou

ALAT élevées

et

**PBH > A1F1**

Aucun test pour le suivi  
avec ou sans traitement

## Hépatite B : oui

- Lecture attentive du résultat
- Interpréter en fonction du taux de l'ALAT
- Se méfier des valeurs intermédiaires
- PBH toujours recommandée

# Alcool

	$F \geq 2$	$F \geq 3$	F4
Nguyen-Khac	0.91	0.90	0.94
Nahon		0.94	0.87

# Stéatopathie métabolique

	F2F3F4	F3F4	F4
<b>NAFLD score</b>		<b>0,82-0,88</b>	
<b>BARD</b>		<b>0,81</b>	
<b>FibroTest</b>	<b>0,84</b>		
<b>FibroMètre</b>	<b>0,94</b>	<b>0,94</b>	<b>0,90</b>
<b>FibroScan</b>	<b>0,84</b>	<b>0,93</b>	<b>0,95</b>

Poynard T et al. BMC Gastroenterol. 2007;7:40  
Harrison SA et al. Gut 2008;57:1441-7  
Angulo P et al, Hepatology 2007;45:846-54  
Calès P et al. J Hepatol 2009;50:165-73  
Wong V et al. Hepatology (in press)

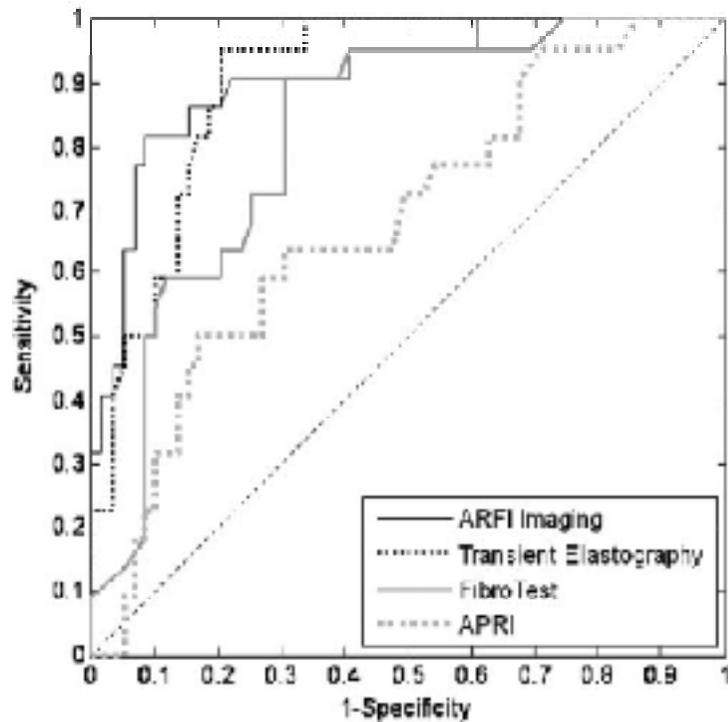
# Stéatopathie alcoolique et métabolique

- Lecture attentive des résultats
- Inutile lors des hépatites alcooliques aiguës
- Utile pour diagnostiquer une cirrhose
- Avenir

Sonde XL de FibroScan

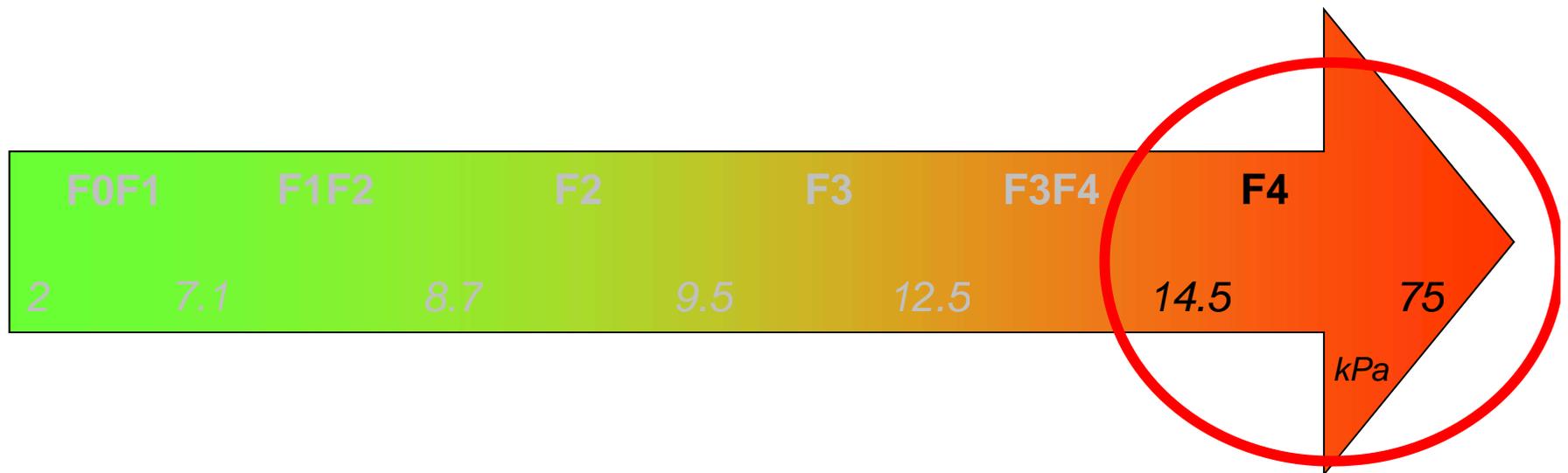
CAP

# ARFI versus FibroScan Diagnostic de cirrhose

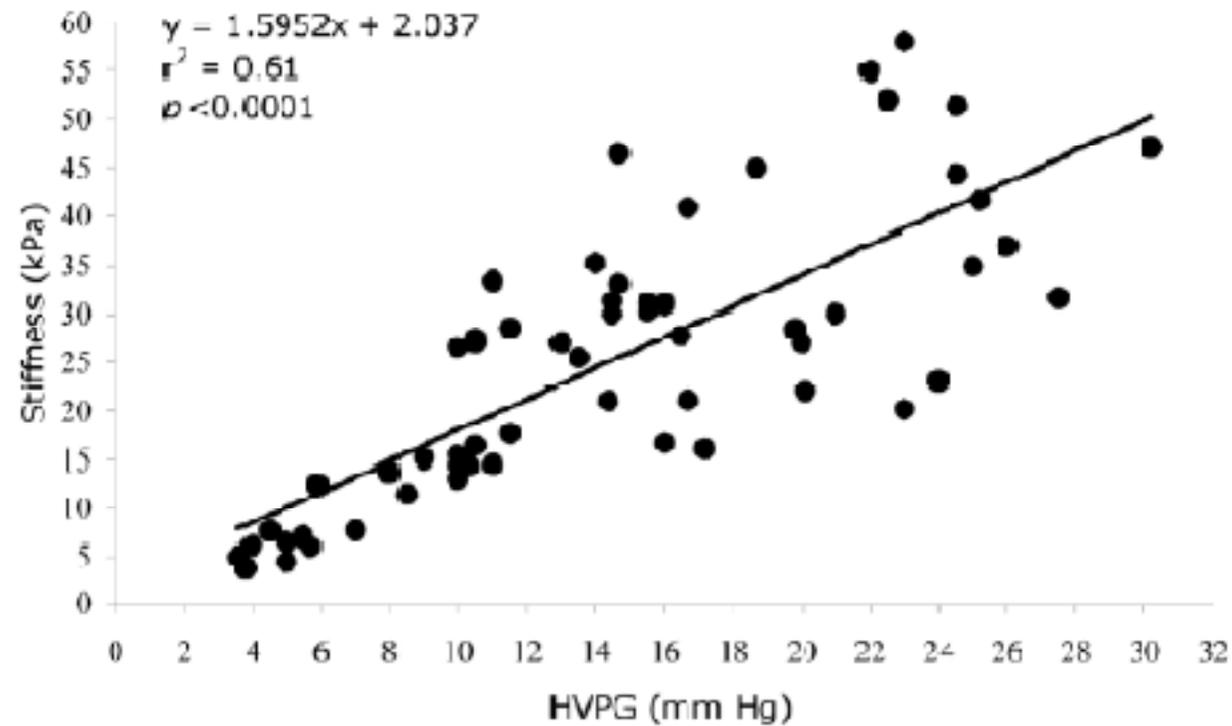


	AUROC
FibroScan	0.91
ARFI	0.91
Fibrotest	0.82
APRI	0.76

# Elasticité hépatique au cours de la cirrhose



# FibroScan et gradient de pression porto-hépatique

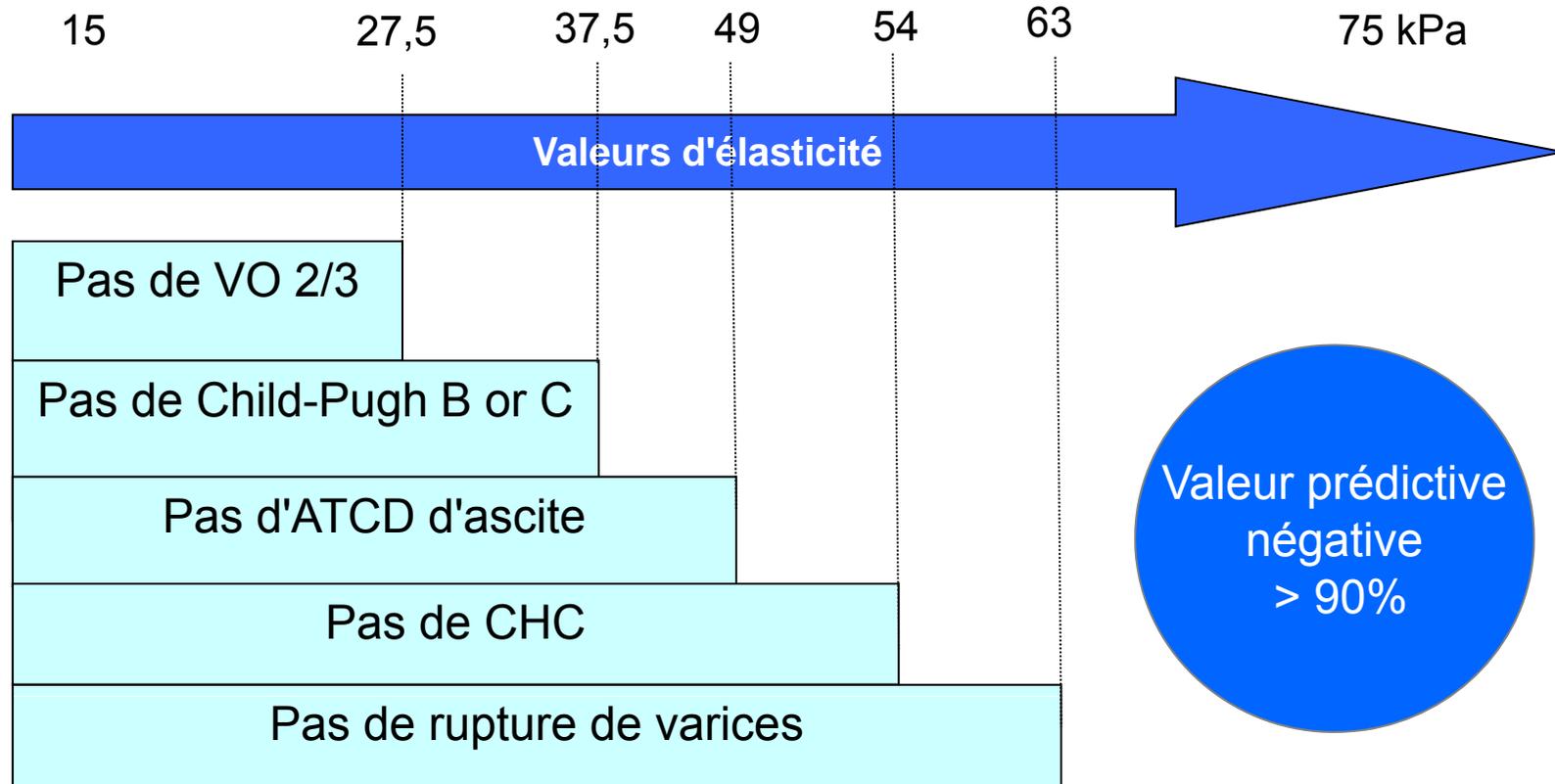


# Fibroscan et hypertension portale

Author	Disease	Number of patients	AUROC for the diagnosis of large varices	AUROC for the hepatic portal pressure gradient *
Kazemi	All	165	0.83	-
Carrion	HCV	124	-	0.94
Vizzutti	HCV	47	-	0.99
Bureau	HCV – alcohol	150	0.76	0.94
Castéra	HCV	298	0.87	-

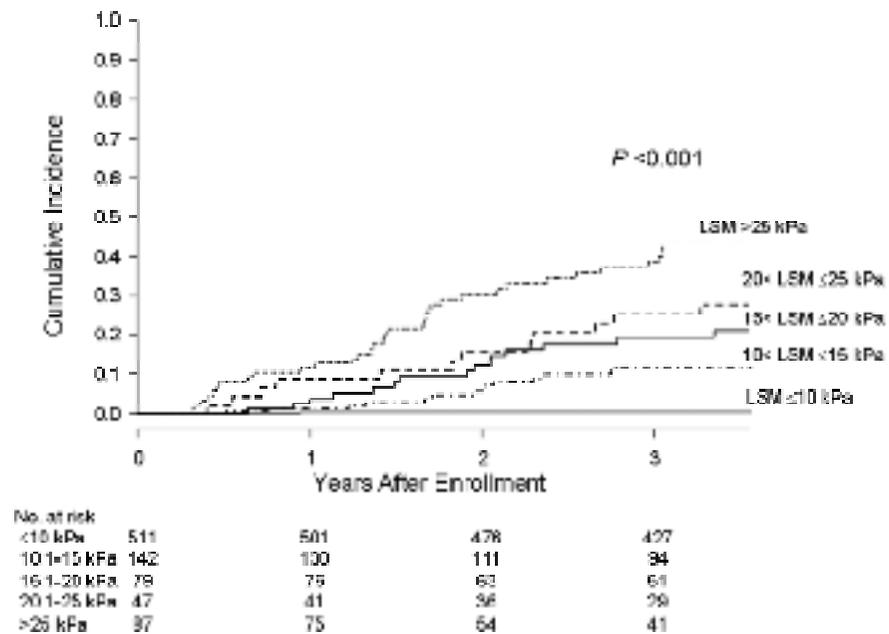


# FibroScan et complications de la cirrhose



# Elasticité hépatique et CHC

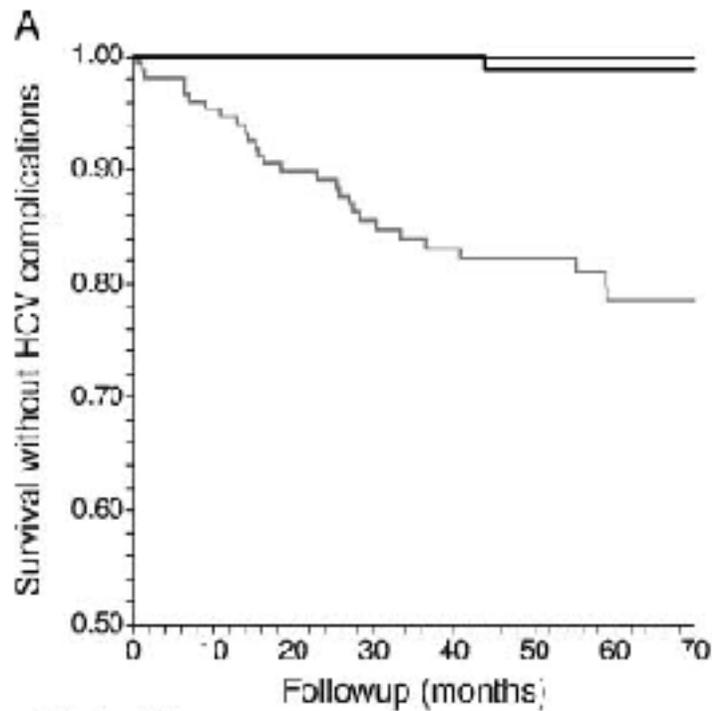
- 866 patients avec hépatite C suivis 3 ans
- Apparition d'un CHC : 77



# Facteurs de risque de CHC

Variables	Hazard Ratio (95%CI)	P Value
Age (per 1 year old)	1.04 (1.01-1.07)	<0.001
Male	1.62 (1.03-2.56)	<0.001
Clinical cirrhosis	2.11 (1.15-3.89)	<0.001
LSM (kPa)		
≤10	1.00	
10.1-15	16.7 (3.71-75.2)	<0.001
15.1-20	20.9 (4.43-98.8)	<0.001
20.1-25	25.6 (5.21-126.1)	<0.001
>25	45.5 (9.75-212.3)	<0.001
Serum albumin (per 1.0 g/dL)	0.52 (0.28-0.96)	<0.001

# Valeur pronostique des marqueurs non-invasifs



Patients at risk:

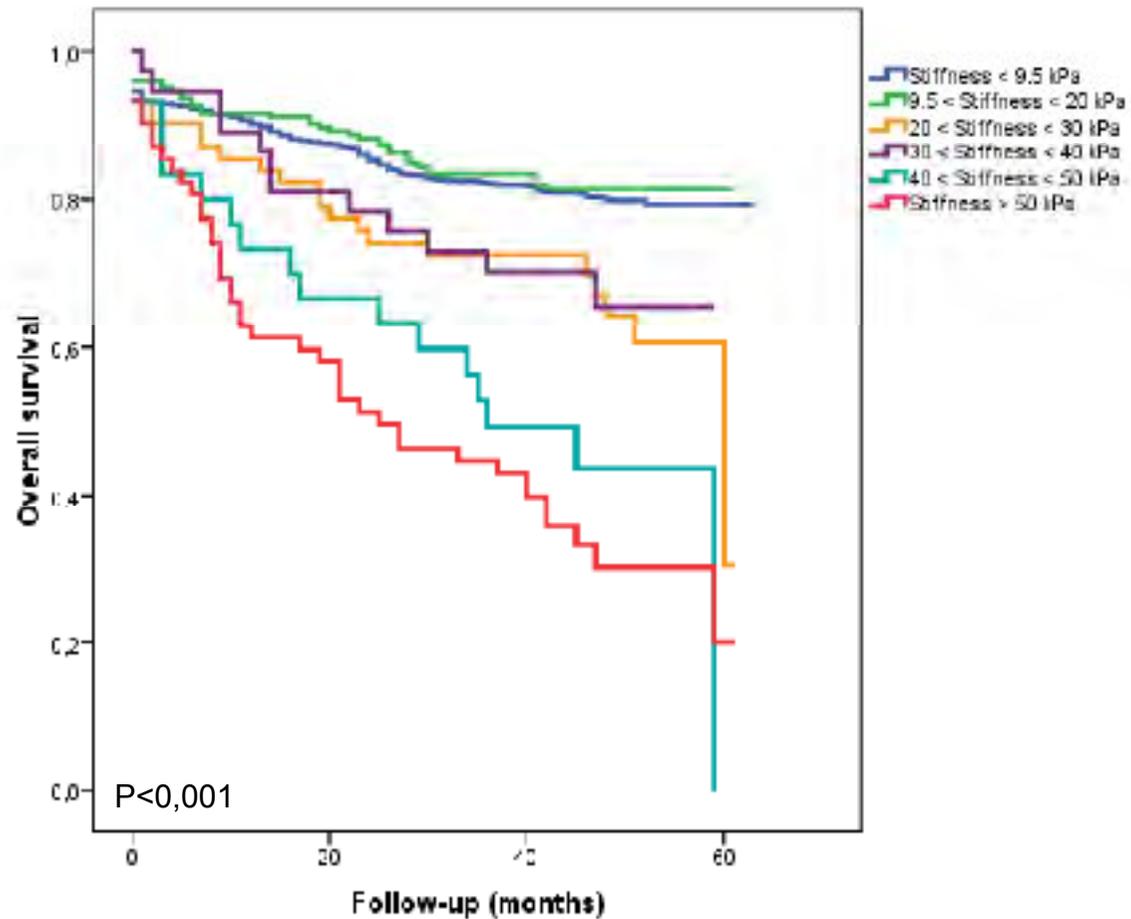
Minimal	243	191	122
Moderate	137	116	60
Severe	157	117	61

## ➤ FibroTest

Fibrose minime	0-0.31
Fibrose modérée	0.32-0.58
Fibrose sévère	0.59-1

## ➤ FibroScan?

# Survie globale selon l'élasticité hépatique



# La PBH n'est pas enterrée

- Diagnostic étiologique
- Diagnostic des lésions associées

# Marqueurs en suivi de traitement

Non validés

Surveiller les cirrhoses guéries

*Cirrhose un jour, échographie toujours*

# En consultation

