



# **Marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique: Biologie clinique**

*Béatrice Gulbis, M.D., PhD*

*Philippe Thiry, PhD*

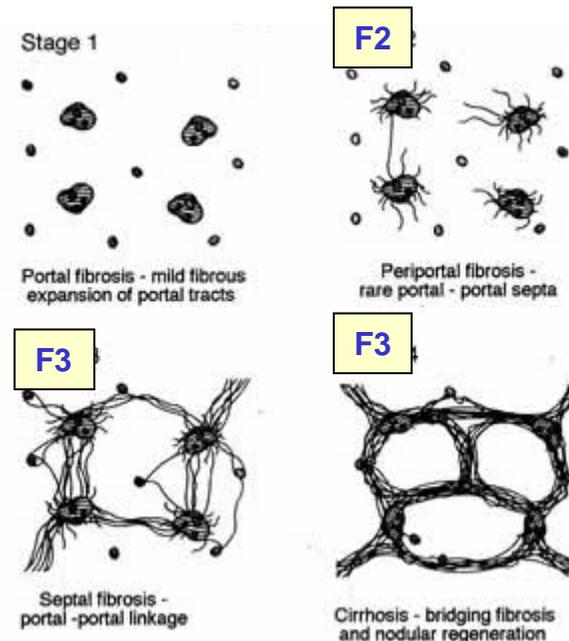
# Les marqueurs non invasifs

- Versus la biopsie hépatique
- Buts
- Leur place dans la physiopathologie de la fibrose
- Les scores et les index de fibrose
- Le diagnostic et la progression de la fibrose
  - Le fibrotest
- Le pronostic

# Les marqueurs non invasifs et la biopsie hépatique

## Fibrose cliniquement significative

Score Metavir		
L'activité (A0 à A3) et la fibrose (F0 à F4) sont quantifiées séparément.		
	Activité (nécrose et inflammation)	Fibrose
Absente	A0	F0
Minime	A1	F1
Modérée	A2	F2
Sévère	A3	F3
Cirrhose		F4



# La biopsie hépatique

- ✗ Dououreux
- ✗ Complications graves ( $\pm 0.3\%$ )
- ✗ Décès ( $\pm 0.01\%$ )
- ✗ Risque d'erreur si biopsie de petite taille
- ✗ Risque d'erreur interprétation
- ✗ Difficile de répéter régulièrement
- ✗ CI: troubles de la coagulation, ascite, ...
- ✗ Coût
- ✓ Détection d'autres anomalies



# Les marqueurs non invasifs

- Versus la biopsie hépatique
- **Buts**
- Leur place dans la physiopathologie de la fibrose
- Les scores et les index de fibrose
- Le diagnostic et la progression de la fibrose
  - Le fibrotest
- Le pronostic

# Les marqueurs non invasifs

1. Diagnostic (*éviter la biopsie*)
2. Progression de l'affection : traitement adapté
3. Pronostic



# Les marqueurs non invasifs

- Versus la biopsie hépatique
- Buts
- **Leur place dans la physiopathologie de la fibrose**
- Les scores et les index de fibrose
- Le diagnostic et la progression de la fibrose
  - Le fibrotest
- Le pronostic

# Les marqueurs non invasifs



**Phase 1**  
**Infection**



**Phase 2**  
**Inflammation**

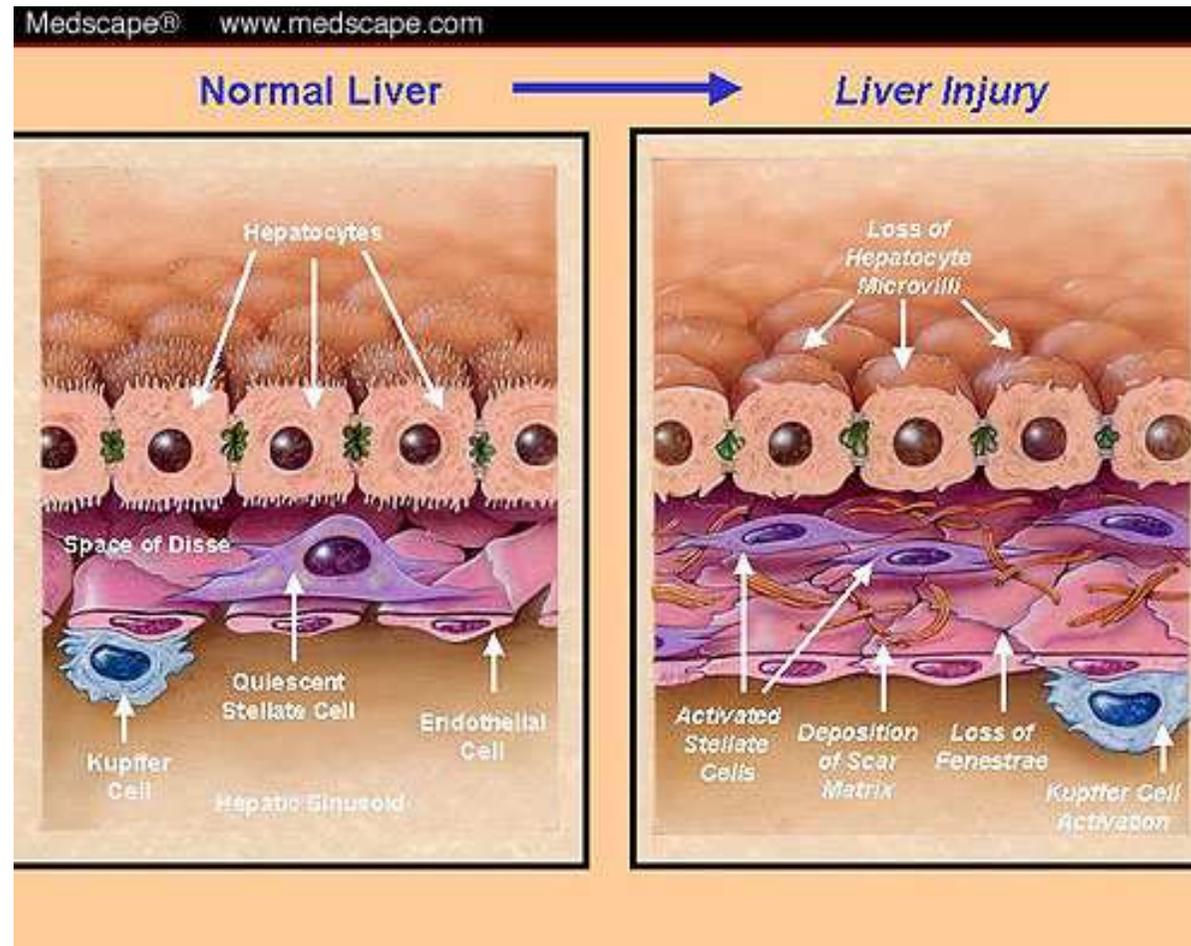


**Phase 3**  
**Fibrosis**

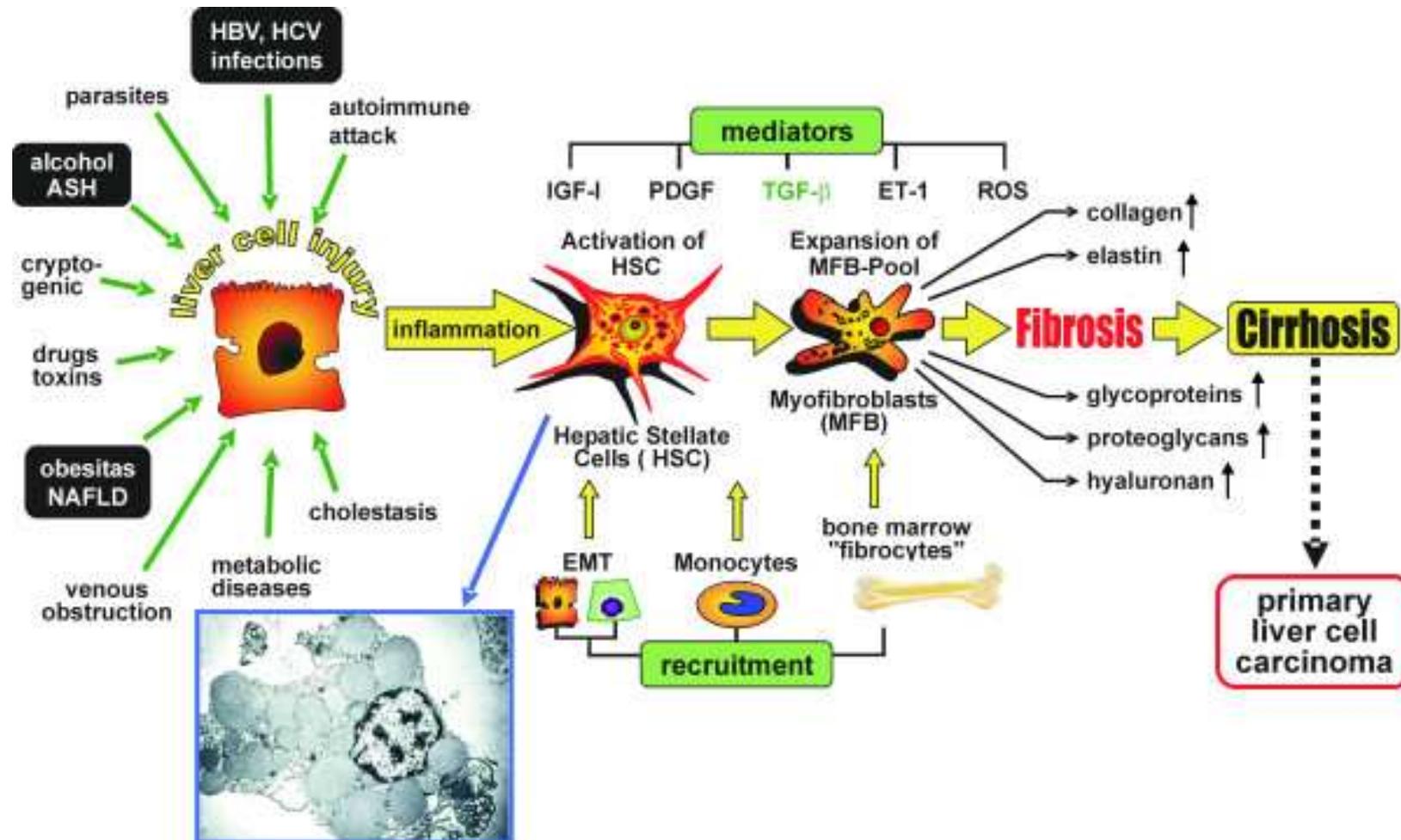


**Phase 4**  
**Cirrhosis**

# Les marqueurs non invasifs



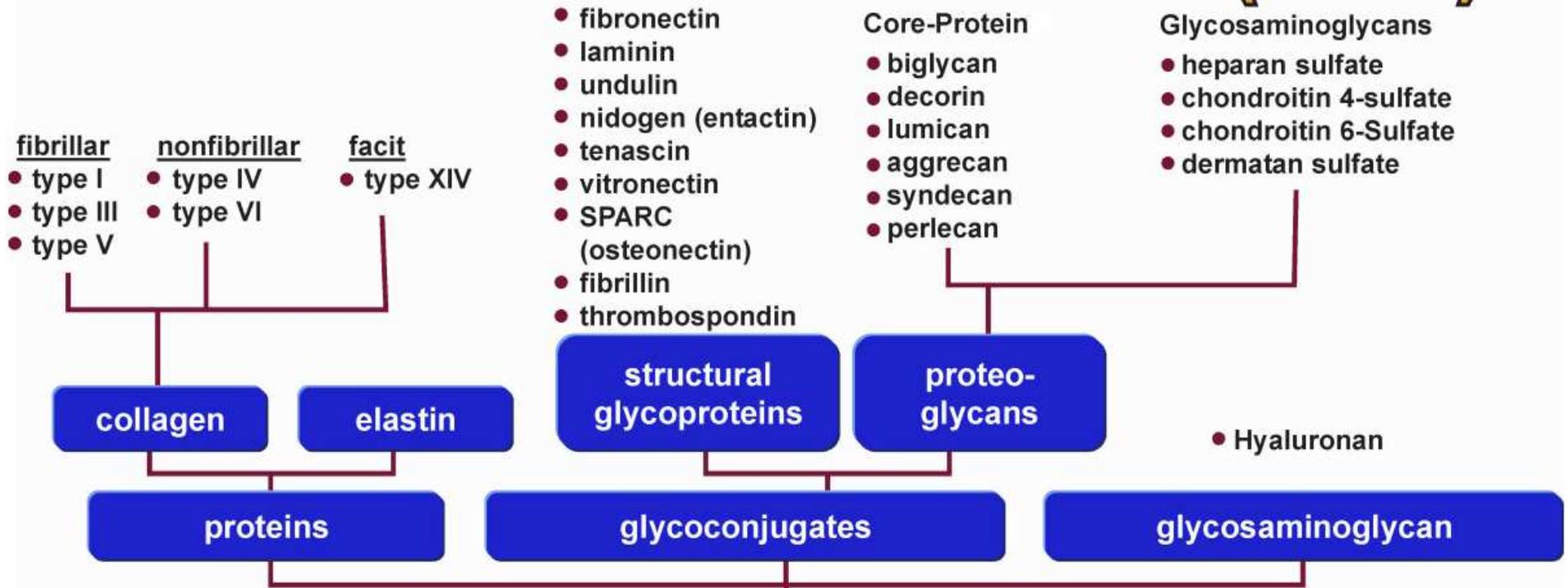
# Les marqueurs non invasifs



Gressner OA, Weiskirchen R, Gressner AM  
*Comparative Hepatology* 2007, 6:7

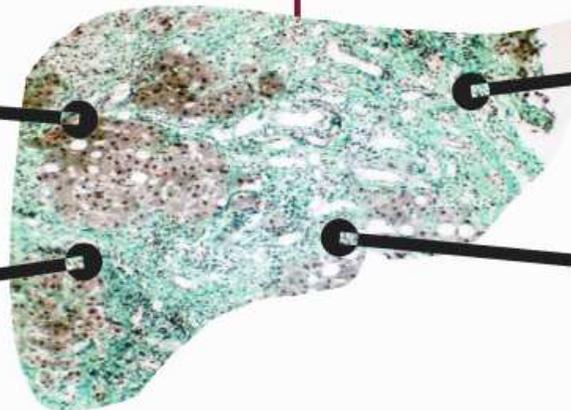


## Liver Extracellular Matrix (ECM)



histologic redistribution

change of ECM microstructure



ECM concentration ↑

change of ECM profile

# Les marqueurs non invasifs

- Versus la biopsie hépatique
- Buts
- Leur place dans la physiopathologie de la fibrose
- **Les scores et les index de fibrose**
- Le diagnostic et la progression de la fibrose
  - Le fibrotest
- Le pronostic

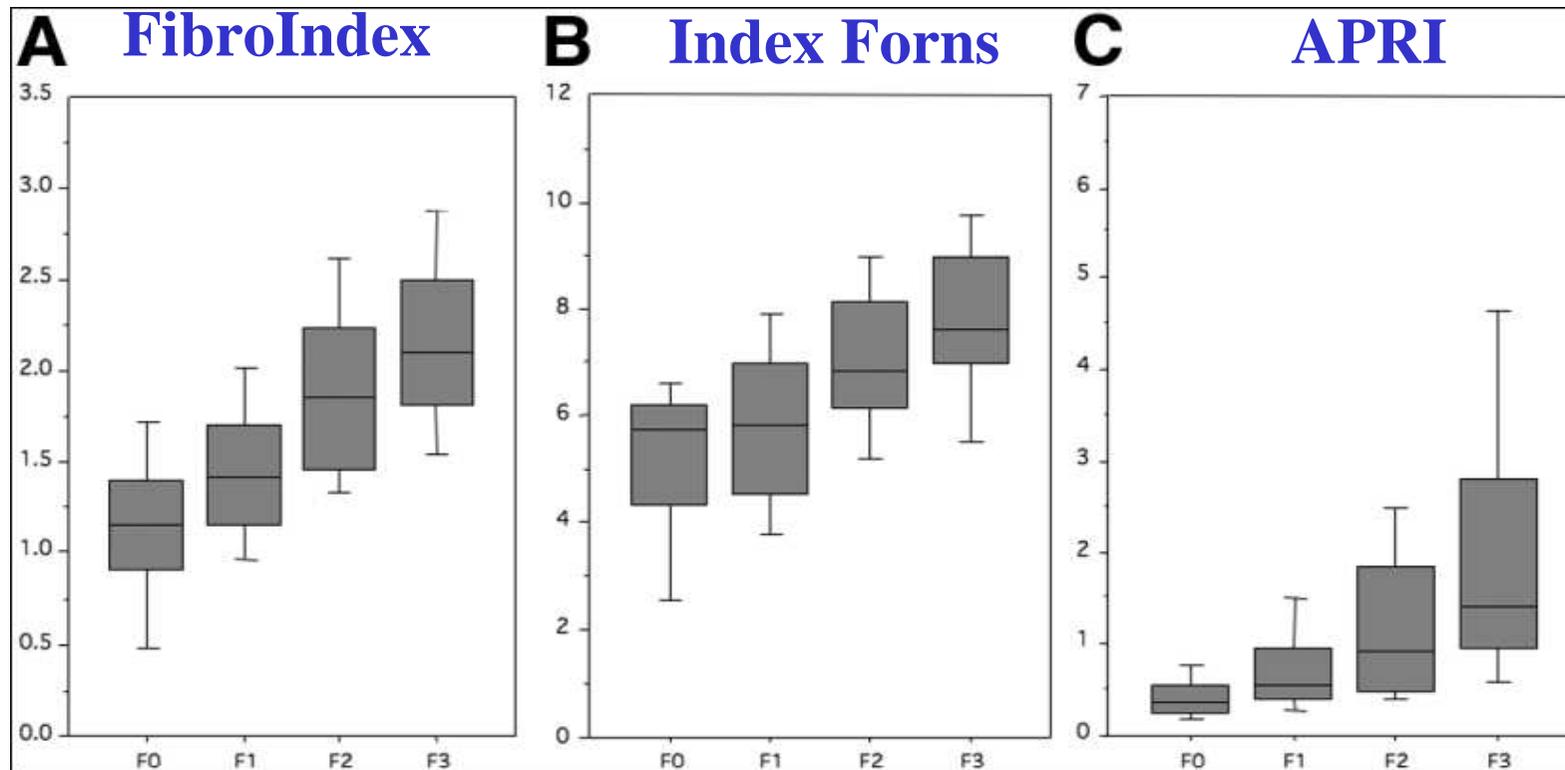
# Sélection des marqueurs non invasifs

- Lésion hépatique
  - ASAT/ALAT
  - $\gamma$ GT
  - Bilirubine
  - Albumine
  - INR
  - Plaquettes
  - Haptoglobine
  - $\alpha$ 2-macroglobuline
  - Apolipoprotéine A1
  - ...

# Rapports, scores et index de fibrose hépatique

- **AAR:** AST, ALT (ratio)
- **Pohl:** AAR, PLT (score 0-2)
- **CDS (Bonacini):** AAR, PLT, INR (score 0-11)
- **APRI (WAÏ):** AST (norm), PLT
- **G.U.C.I.:** APRI\*INR
- **Forns:**  $\gamma$ GT, PLT, Cholestérol total      Age
- **Fib-4:** AST, ALT, PLT      Age
- **FibroIndex:** AST,  $\gamma$  globulines, PLT
- **Fibrotest\*:** Bili,  $\gamma$  GT, Hapto,  $\alpha_2$ MG, Apo A1      Age, Sexe

# Rapports, scores et index de fibrose hépatique



# Sélection des marqueurs non invasifs

- **Lésion hépatique**  
ASAT/ALAT
  - $\gamma$ GT
  - Bilirubine
  - Albumine
  - INR
  - Plaquettes
  - Haptoglobine
  - $\alpha$ 2-macroglobuline
  - Apolipoprotéine A1
  - ...
- **Et/ou MEC**
  - **Ac. Hyaluronique**
  - **TIMPs (inhin. Enzs dégrad MEC)**
  - **Collagènes**
  - ...

# Rapports, scores et index de fibrose hépatique

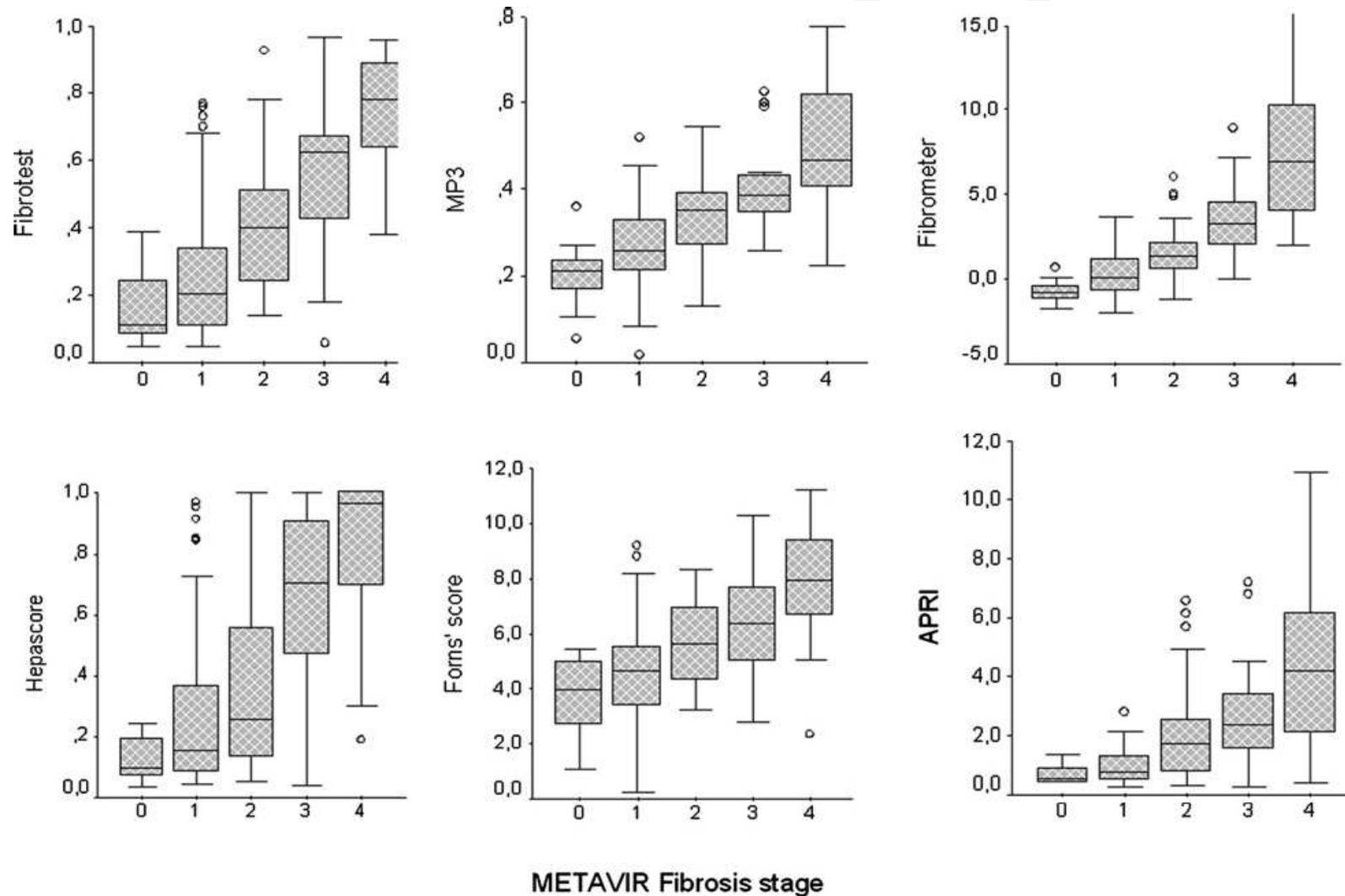


- **Hepascore:** Bili,  $\gamma$  GT,  $\alpha_2$ MG, Hyalur. Ac. Age, Sexe
- **Fibrospect:**  $\alpha_2$ MG, Hyalur. Ac., TIMP-1
- **Fibrosis study:** Hyalur. Ac., TIMP-1, PIIINP
- **SHASTA index:** Hyalur. Ac., ASAT, Albumine
- **ELF:** Hyalur. Ac., TIMP-1, PIIINP, âge

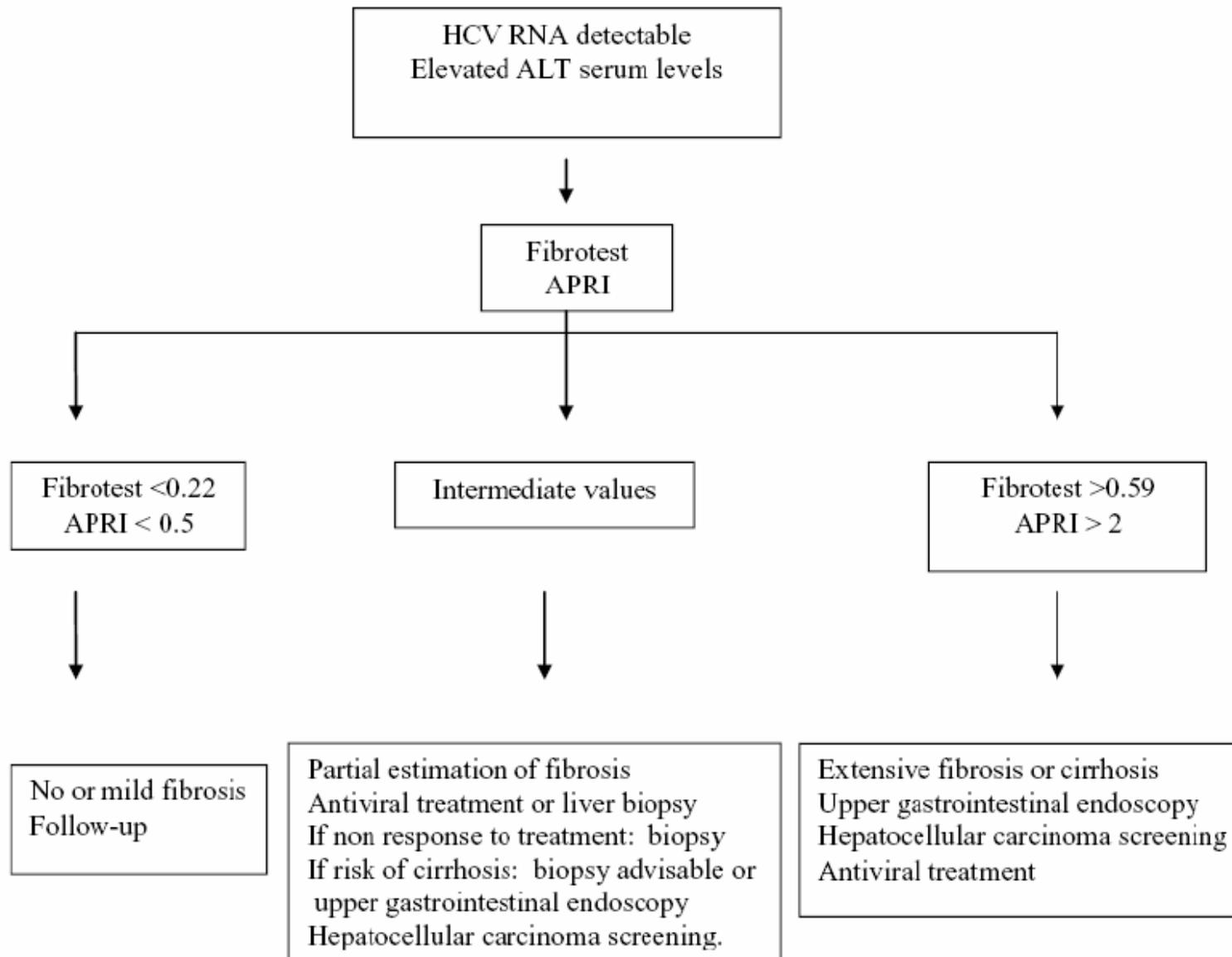


Table 1. Categories of variables used to assess hepatic fibrosis				
Demographics	Biochemical methods	Imaging	Models	Breath tests
Age	Alanine aminotransferase (ALT)	Ultrasonography (US)	Fibrospect II	Methacetin Breath
Gender		US elastography	FIB-4	Test (MBT)
Jaundice	Aspartate aminotransferase (AST)	Magnetic resonance (MR) elastography	Fibroindex	Aminopyrine
Ascites			APRI	Breath Test
Spider Nevi	Platelet count	MR spectroscopy	Forns	(ABT)
Duration of haemodialysis	Albumin/Total Protein ratio	Single photon emission computed tomography (SPECT)	Fibrotest	
Body Mass Index	Gamma glutamyl transferase (GGT)		Actitest	
Time since liver transplantation	Haptoglobin	Tissue strain imaging (TSI)	Hepascore	
CTP score	Bilirubin		SHASTA	
MELD score	Transferrin Saturation		Hospital Gregorio Maranon (HGM-1) index	
	Ferritin			
	Mean corpuscular volume (MCV)			
	Prothrombin time (PT)			
	HCVRNA			
	Serum immunoglobulins			
	Serum Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)			
	Delta2-macroglobulin			
	Alpha-2 Macroglobulin			
	Apolipoprotein A1			
	Procollagen III peptide (PIIIP)			
	Hyaluronic Acid (HA)			
	Collagen types 1-IV			
	7S domain of type IV collagen (7S-IV)			
	Artificial Neural Networks (ANNs)			
	Matrix metalloproteinases (MMP-1, 2, and 9)			
	Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1 and TIMP-2)			
	MEGX (Monoethylglycinexylidide)			
	Serum apoptotic caspase activity			
	YKL-40(human cartilage glycoprotein-39)			
	Glycosylation of AGP (alpha-1-acid glycoprotein)			
	Plasma amino acids			
	Highly sensitive C-reactive protein(hs-CRP)			
	Proteomic markers			

# Rapports, scores et index de fibrose hépatique



# Algorithm for Detection of Fibrosis



# Algorithme

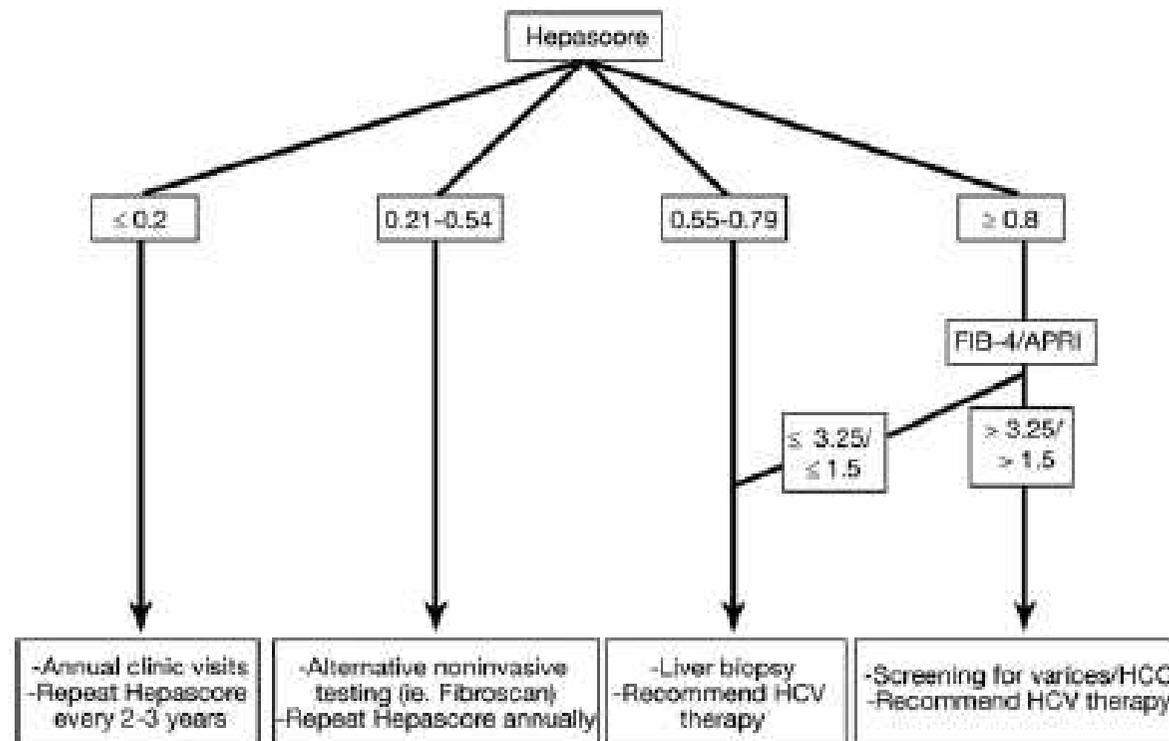
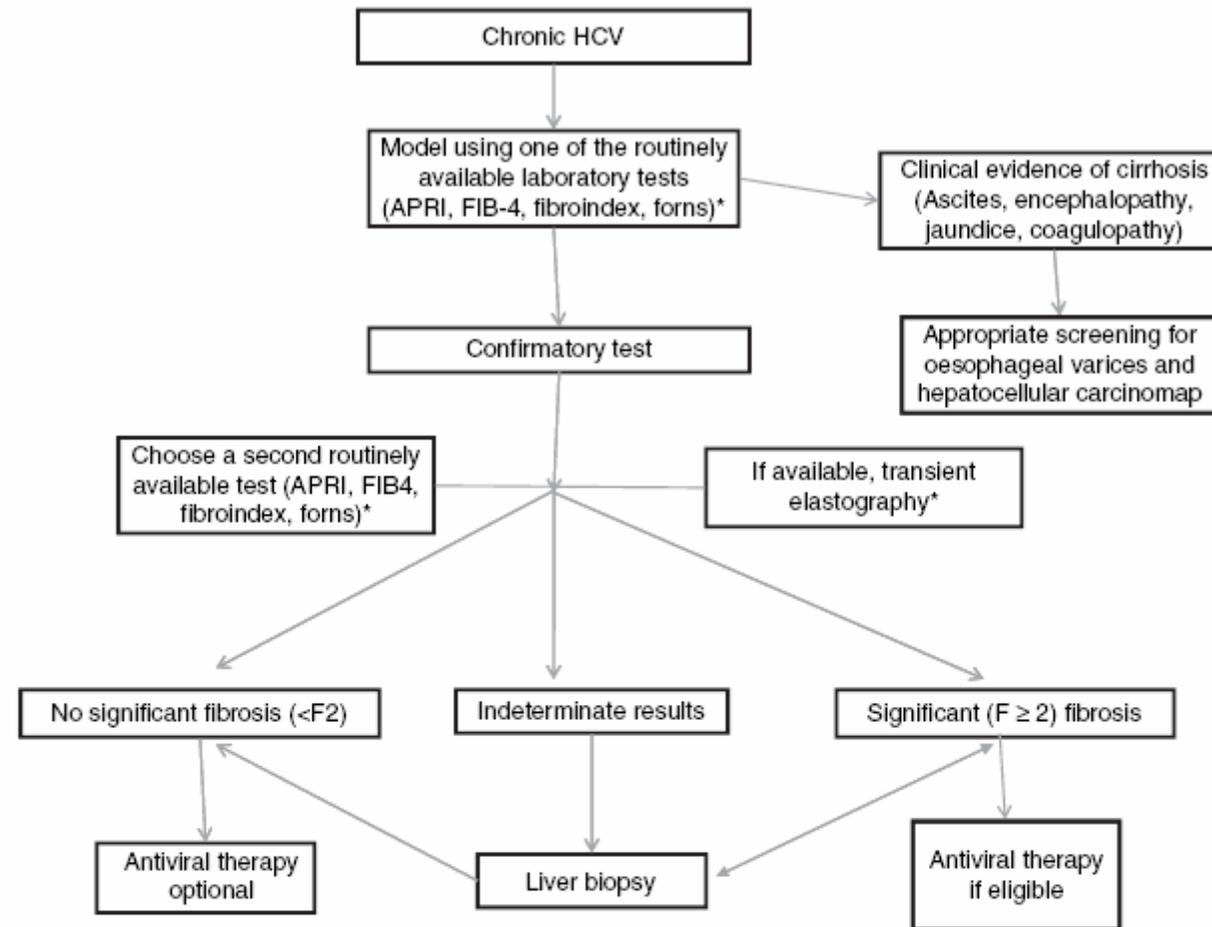


Figure 3. Algorithm for managing patient with chronic HCV infection.



Test	Fibrosis Stage	
	Not significant (F0-F1/F2)	Significant (F2-4)
APRI	≤ 0.5	≥ 1.5
FIB-4	≤ 1.45	≥ 3.25
Fibroindex	≤ 1.25	≥ 2.25
Forns	< 4.2	> 6.9
Elastography	≤ 7 kPa	≥ 8 kPa

# Les marqueurs non invasifs

- Versus la biopsie hépatique
- Buts
- Leur place dans la physiopathologie de la fibrose
- Les scores et les index de fibrose
- **Le diagnostic et la progression de la fibrose**
  - **Le fibrotest**
- Le pronostic

# Rapports, scores et index de fibrose hépatique



**Table 1: Serum markers of hepatic fibrosis with at least two validations**

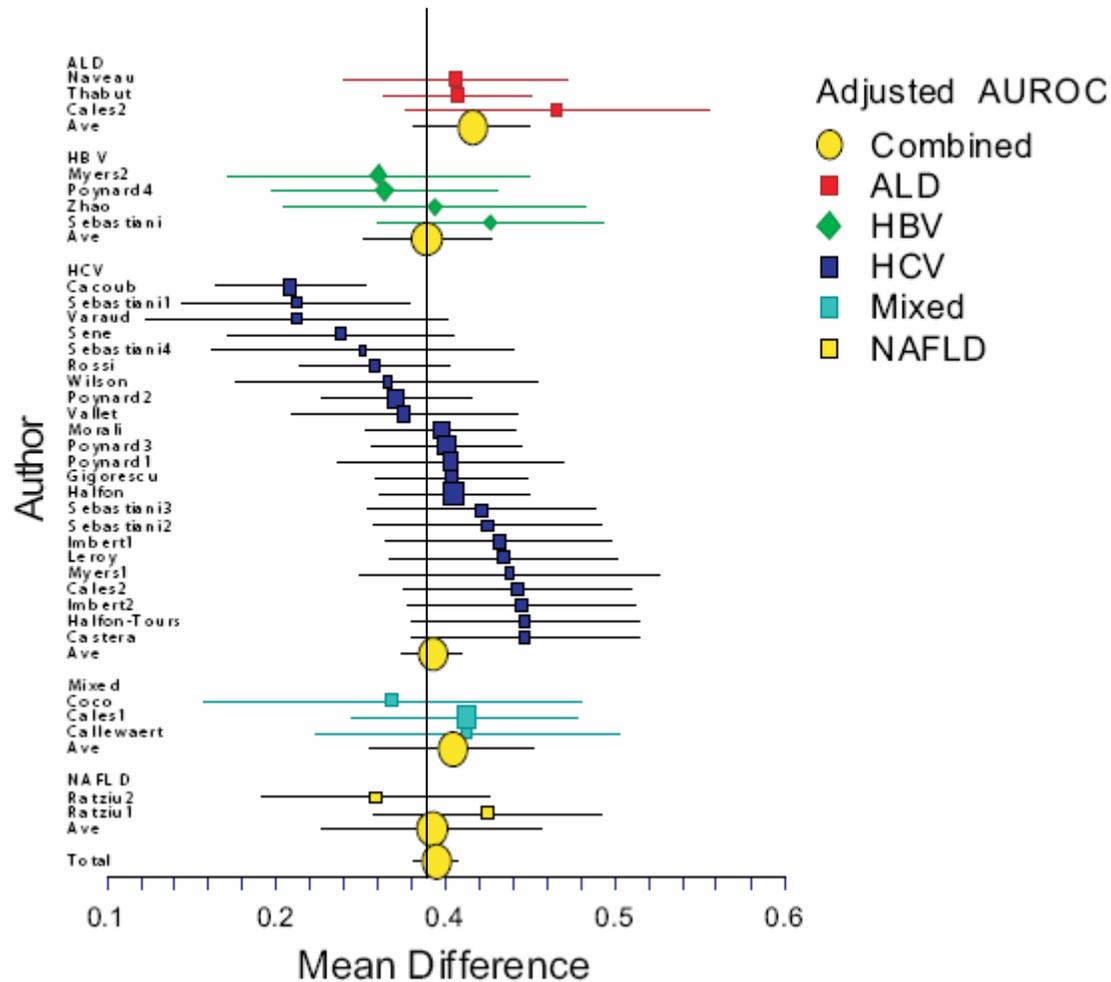
Index (references)	Year first publication	Key leader	Components	Liver disease
Not patented				
PGA	1991	Poynard	Prothrombin, GGT, apoA1	ALD
AP	1997	Poynard	Plt, age	HCV
Bonacini	1997	Lindsay	Plt, ALT, AST,	HCV
Pohl	2001	Pohl	Plt, AST	HCV
Forns	2002	Forns	Plt, cholesterol, age	HCV
APRI	2003	Lok	Plt, AST	HCV
MP3	2004	Leroy	PIIINP, MMP1	HCV
FIB-4	2006	Sterling	Plt, AST, ALT, age	HCV/HIV
FibroIndex	2007	Koda	Plt, AST, gamma globulins	HCV
Patented				
FibroTest /FibroSure	2001	Poynard	A2M, haptoglobin, APOA1, Bili, GGT, age, gender	HCV, HBV, ALD NAFLD, HIV
FibroSpect II	2004	Oh	A2M, HA, TIMP1	HCV
ELF	2004	Rosenberg	HA, PIIINP, TIMP1	mixed
FibroMeter	2005	Cales	Plt, AST, A2M, HA Prothrombin, age, gender	mixed
HepaScore	2005	Adams	A2M, HA, GGT, age, gender	HCV

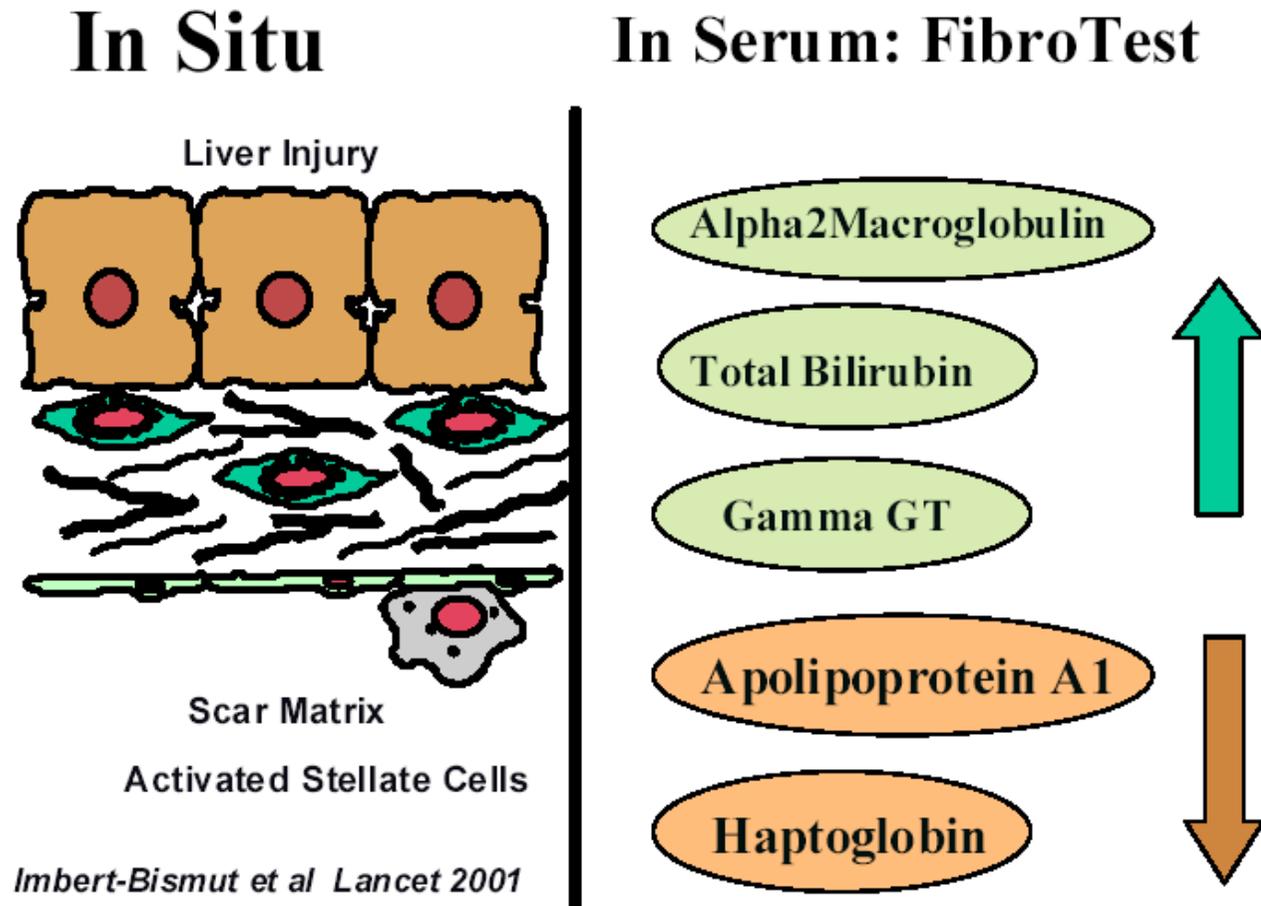
# Rapports, scores et index de fibrose hépatique



FibroTest AUROC vs Random (0.50) Meta Analysis

38 publications  
 7.985 patients  
 AUROC moyen  
 0.84(IC 0.82 – 0.86)





Résultats ajustés pour l'âge et le sexe  
 Calcul d'un **index de fibrose hépatique**

# Les marqueurs non invasifs



## Bienvenue chez BioPredictive



**Des diagnostics du foie non-invasifs.**

L'objectif de BioPredictive est de découvrir et développer des tests diagnostics non-invasifs destinés à faciliter la prise en charge et le traitement des patients.

Après le lancement du FibroTest-ActiTest en 2002, devenu depuis le test diagnostic de référence, BioPredictive innove à nouveau grâce aux SteatoTest, NashTest, AshTest et FibroMAX.

# Les marqueurs non invasifs

## Chiffres clés du FibroTest

---

**95 %** Applicabilité

---

**87,5 %** Précision diagnostique (pourcentage de vrai positif et vrai négatif par rapport à l'histologie)

---

**0 %** Faux positifs au sein d'une population de 1.000 donneurs de sang

---

**0.84** Valeur diagnostique pour la fibrose avancée, estimée par l'aire sous la courbe (AUROC)

---

**0.90** Valeur diagnostique pour la cirrhose, estimée par l'aire sous la courbe (AUROC)

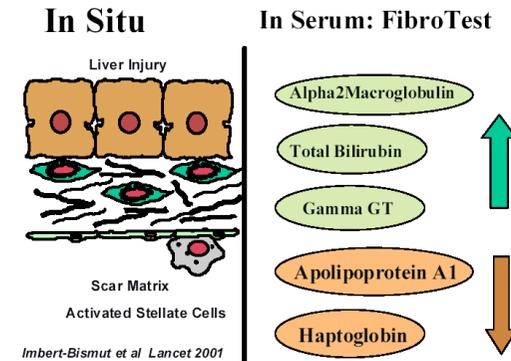
---

**0.96** Valeur pronostique (décès lié au VHC) du FibroTest estimée par l'aire sous la courbe (AUROC)

# Fibrotest: cut-off

FibroTest	METAVIR Fibrosis stage estimate
0.75-1.00	F4
0.73-0.74	F3-F4
0.59-0.72	F3
0.49-0.58	F2
0.32-0.48	F1-F2
0.28-0.31	F1
0.22-0.27	F0-F1
0.00-0.21	F0

# Fibrotest



## $\alpha$ -2-macroglobuline

Fibrose hépatique, œstrogènes, diabète, exercice physique...

↓ Pancréatite aiguë, maladies pulm., svt. hommes 30-50 ans (stress, influence hormonale?)

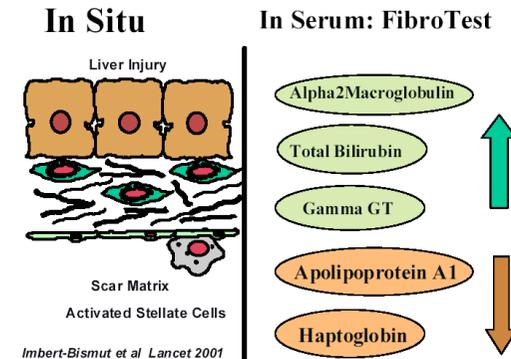
## Bilirubine

Fibrose hépatique, anémie hémolytique, méd. hépatotoxiques, maladies hépatiques...

## $\gamma$ GT:

Fibrose hépatique, œstrogènes, alcool, choléstase, diabète, pancréatite...

# Fibrotest



## Apolipoprotéine A1:

Fibrose hépatique, androgènes,  $\beta$ -bloquants, diurétiques, fumeurs

↑ oestrogènes, alcool, statines, carbamazépine, exercice physique intense

## Haptoglobine:

Fibrose hépatique, agents causant une anémie hémolytique ( Ribavirine!!!), oestrogènes, corticostéroïdes, hémoglobinopathies, hypersplénisme...

↑ Inflammation, androgènes, syndrome néphrotique



# Fibrotest

## Faux positifs

- **Hémolyse:** diminution des taux d'haptoglobine (traitement à la ribavirine, ...), augmentation taux bilirubine.
- **Syndrome de Gilbert:** augmentation des taux de bilirubine.
- **Cholestase extra-hépatique:** augmentation des taux de bilirubine et de  $\gamma$ GT.
- **Inflammation aiguë:** augmentation des taux d'haptoglobine.

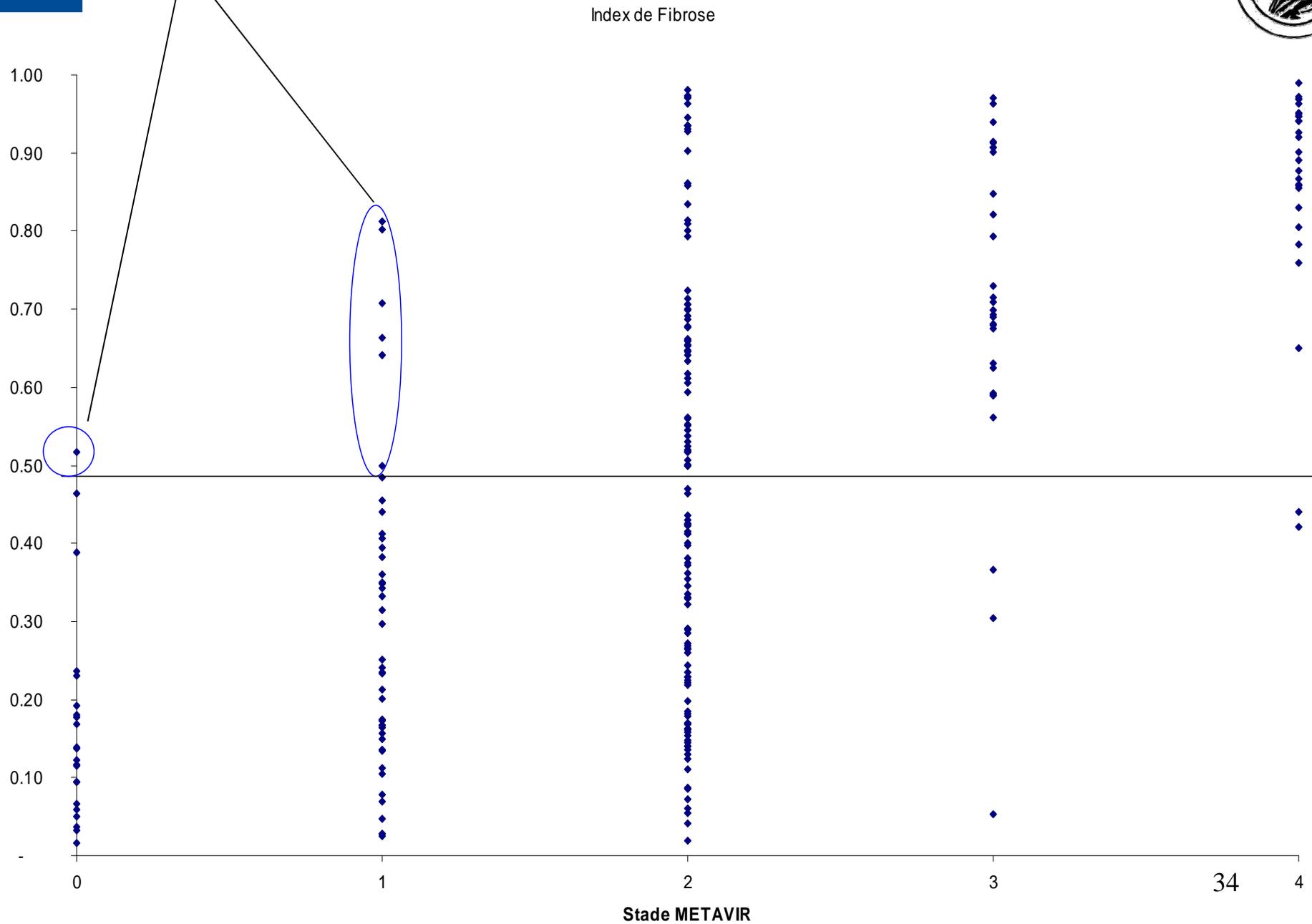
# Etude prospective

## Patients - Hépatite C chronique

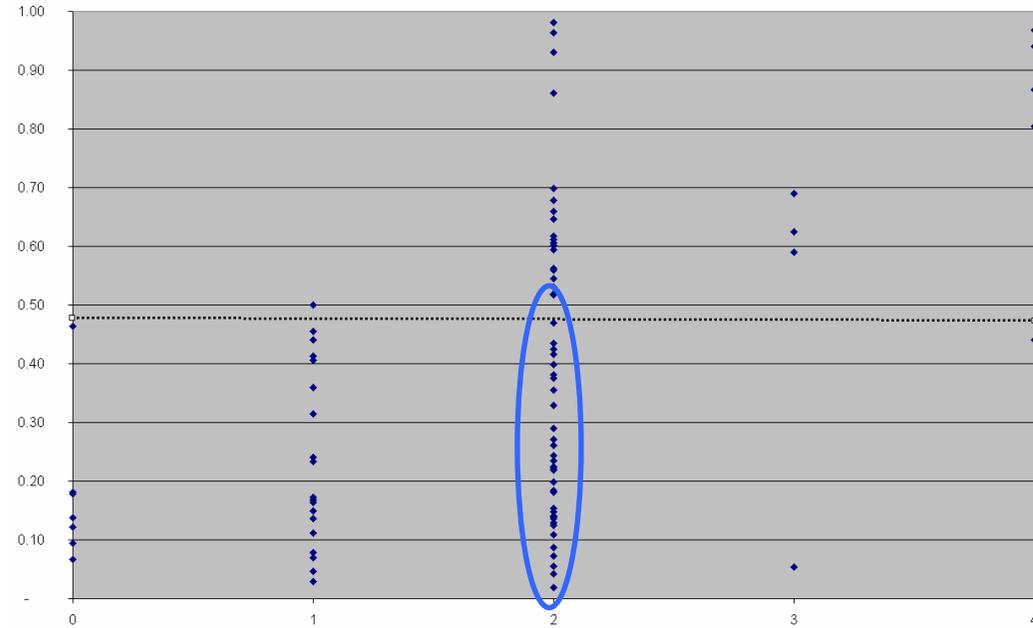
Test	nbre patients
FT	250
FORNS	212
APRI	230
GUCI	227
FIB 4	231

♂ 51.6 %  
Age moyen: 51 ans  
Fibrose non significative: 26.4%

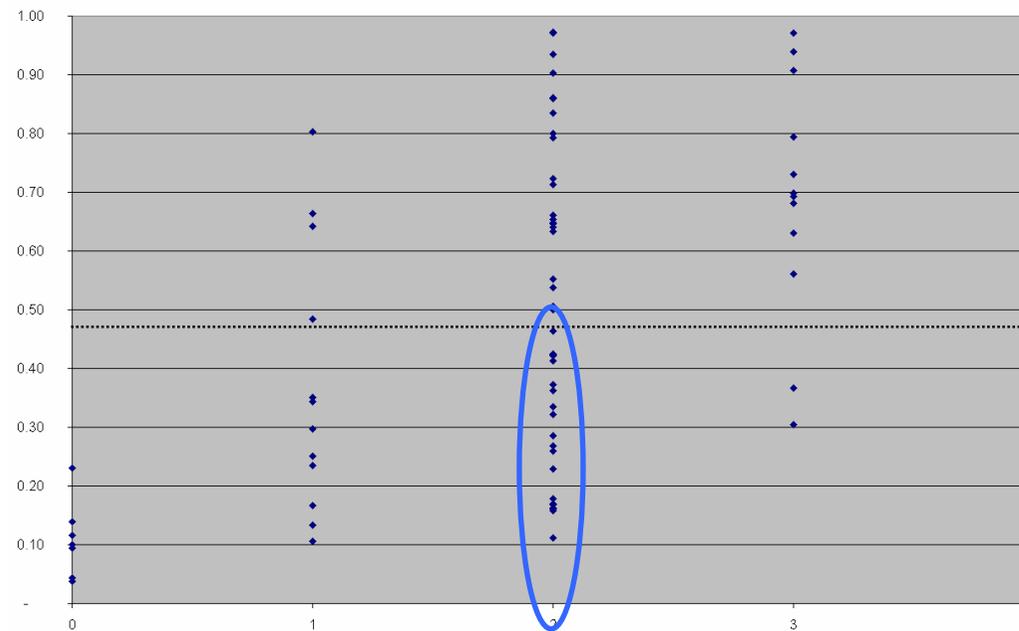
# 7 Faux positifs: cinq positifs dans les autres scores/index



Femmes



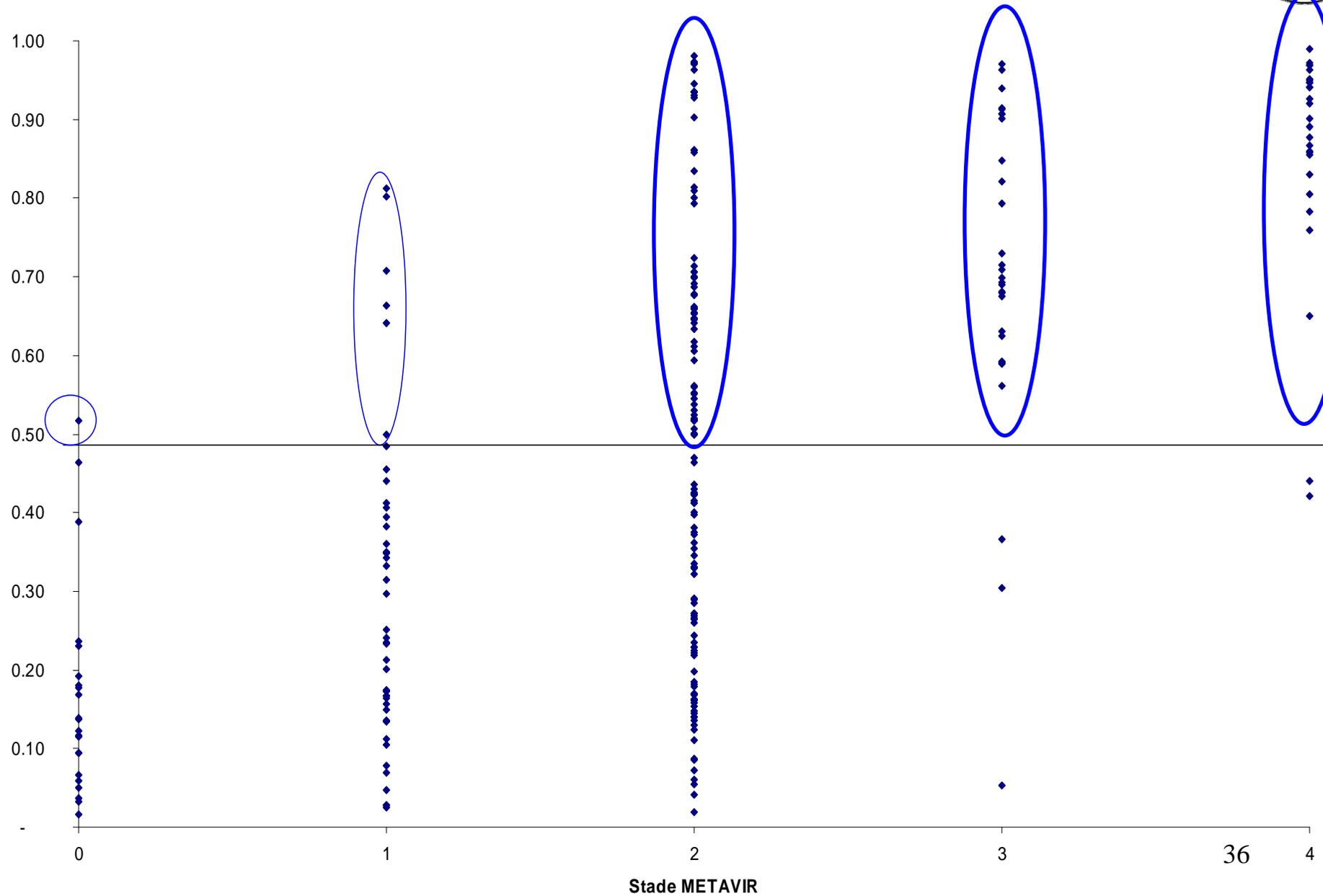
Hommes



# Eviter la biopsie: +/- 40 %

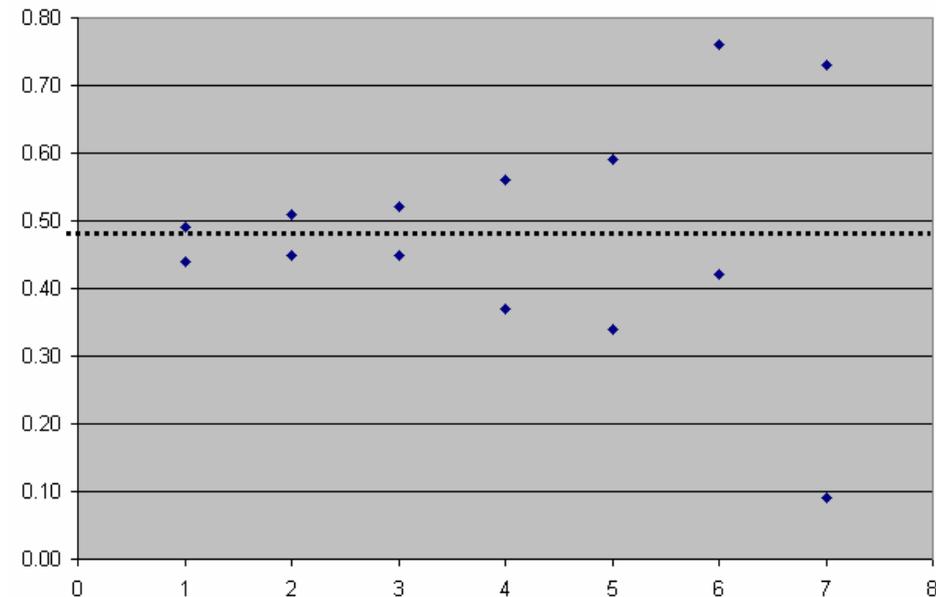


Index de Fibrose

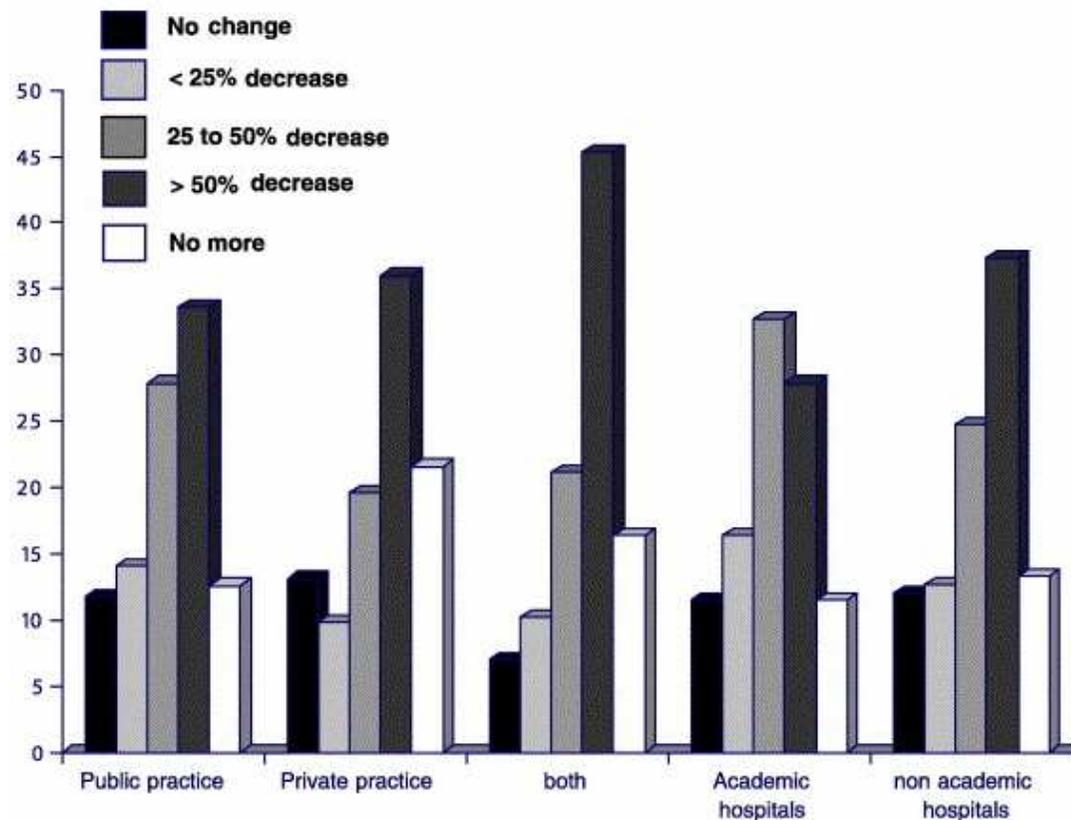




- 100 patients
  - Deux fibrotests réalisés endéans les deux mois
  - 7/100 :
    - 4 (1J) : HBV sans R au Roféron – Biopsie F2
    - 5 (3 J): HBV Interféron – Fibroscan négatif
    - 6 (13 J) : HBV résistant – Entécavir instauré 26/09
    - 7 (23 J) : HBV Interféron (12/09/08) Biopsie F2 Fibroscan cirrhose



# Utilisation des marqueurs non invasifs versus biopsie



## Moins de biopsies

- 52% des réponses : 50%
- 25% des réponses : 25–50%

Fig. 1. Impact of the use of non-invasive markers on the need for liver biopsy in patients with chronic hepatitis C in France according to the type of practice.



# Utilisation des marqueurs non invasifs versus biopsie

- FibroTest<sup>®</sup>
  - 66 % des patients (81% des réponses)
- FibroScan<sup>®</sup>
  - 60 % des patients (32% des réponses)
- Ac. Hyaluronique
  - 17%



# Utilisation des marqueurs non invasifs versus biopsie

- Biopsie hépatique
  - Systématique : 4%
  - Abandonnée : 3%.
  - Utilisée:
    - co-morbidités, abus d'alcool et obésité (72%)
    - Discordance entre FibroScan<sup>®</sup> et FibroTest<sup>®</sup>
    - Discordance entre marqueurs et la clinique (72%)
    - Début d'un traitement antiviral si HCV génotype 1 (48%) ou 4 (30%)
    - suspicion de cirrhose (44%).



# Utilisation des marqueurs non invasifs versus biopsie

- Augmentation du nombre de patients traités 35%.



## France : recommandations Déc 2006 (<http://www.has-sante.fr>)

- HCV chronique non traitée et sans co-morbidité chez l'adulte
- En première intention (alternative au Fibroscan)
- En seconde intention: alternative à la biopsie, discordance entre clinique et résultat du fibroscan
- La répétition de cet acte pour suivi n'est pas validé
- Réévaluation à 1 an



# Tests non invasifs France : recommandations Déc 2008 (<http://www.has-sante.fr>)

- la mesure de la fibrose/cirrhose hépatique peut se faire avec :
  - la ponction-biopsie hépatique
  - le Fibroscan®
  - le score Fibrotest®,
  - le score FibroMètreV®
  - le score Hepascore.
- Hépatite chronique C non traitée et sans co-morbidité (adulte et hors diagnostic évident de cirrhose),
  - en première intention la réalisation, **une des quatre techniques non invasives.**
  - en seconde intention, **une des trois autres techniques non invasives** ou la PBH peut être alors réalisée.
- Hépatite chronique C non traitée avec co-infection VIH (adulte, hors diagnostic évident de cirrhose),
  - en première intention, Fibroscan®;
  - en seconde intention, la PBH peut être alors réalisée.

• 2009

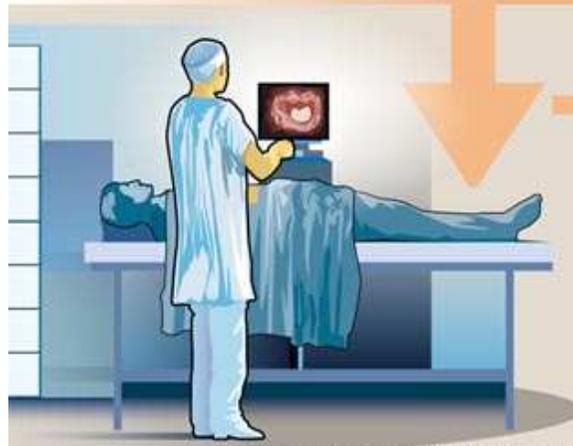
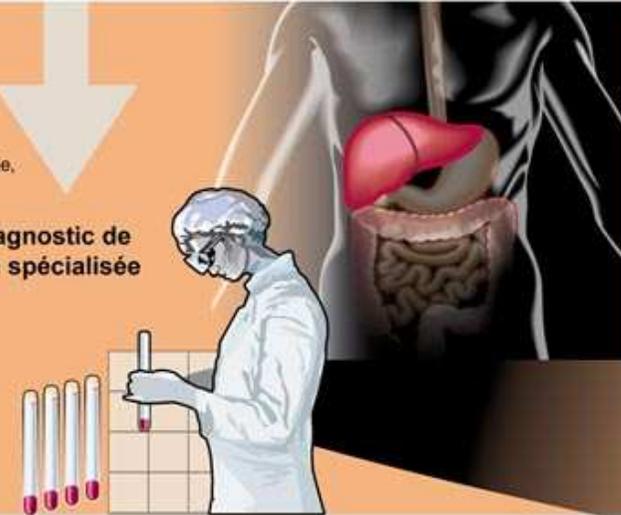
## Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée

### 1. Principales anomalies évocatrices de cirrhose

- Anomalies cliniques (foie dur, angiomes stellaires, splénomégalie)
- Anomalies biologiques (thrombopénie, diminution du taux de prothrombine)
- Anomalies endoscopiques (varices œsophagiennes)
- Anomalies visibles en imagerie (foie à contour bosselé, dysmorphie du foie, signes d'hypertension portale)

### 2. Examens biologiques sanguins nécessaires au diagnostic de cirrhose non compliquée, préalable à la consultation spécialisée

- NFS-plaquettes
- Bilirubine totale
- Activité sérique des ASAT, ALAT, gamma-GT et phosphatase alcaline
- Électrophorèse des protéines
- Taux de prothrombine
- Glucose, triglycérides, cholestérol
- Ferritine et coefficient de saturation de la transferrine
- Antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc
- Anticorps anti-VHC



Un test non-invasif : ici, le Fibroscan®

### 3. Confirmation du diagnostic de cirrhose non compliquée : quels outils diagnostiques ?

**En cas d'hépatite C chronique sans comorbidités et jamais traitée :**

**1<sup>re</sup> intention :** un test non invasif (Fibroscan® ou Fibrotest® ou FibroMètre® ou Hépascore)

**2<sup>e</sup> intention :** un second test non invasif et/ou une ponction-biopsie hépatique

**En cas de co-infection VIH-VHC :**

**1<sup>re</sup> intention :** le test non invasif Fibroscan®

**2<sup>e</sup> intention :** une ponction-biopsie hépatique

**Pour toute autre étiologie<sup>1</sup> :**

une ponction-biopsie hépatique



La ponction-biopsie hépatique

1. Par exemple : consommation excessive prolongée d'alcool, syndrome métabolique, infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB), hémochromatose génétique, hépatopathies auto-immunes (notamment cirrhose biliaire primitive)...



### 4. Bilan étiologique et bilan de sévérité

**Bilan étiologique de première intention (interrogatoire, bilan viral, recherche des facteurs de risque métabolique et de surcharge de fer)**

**Évaluation de la sévérité et bilan initial de suivi**

#### Examens biologiques

- Bilirubine totale
- Activité des ASAT, ALAT, gamma-GT et phosphatase alcaline
- TP, albumine
- NFS-plaquettes
- Alpha-foeto-protéine

#### Examens morphologiques

- Échographie abdominale couplée au Doppler effectuée par un opérateur expérimenté
- Endoscopie œso-gastro-duodénale

# Les marqueurs non invasifs

## NASH



Noninvasive assessment of fibrosis and steatosis in NASH and ASH

5

**Table 2** Serum markers of fibrogenesis and clinical predictors of advanced (stage 3–4) fibrosis in patients who have non-alcoholic fatty liver disease.

Author	<i>n</i>	Serum marker	Area under the ROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Wong et al. [33]	79	Hyaluronic acid > 46.1 ng/mL	0.89	85.0	79.7
Sakugawa et al. [34]	112	Hyaluronic acid $\geq$ 50 ng/mL	0.80	68.8	82.8
		Type IV collagen 7S $\geq$ 5 ng/mL	0.82	81.3	71.4
Palekar et al. [7]	80	Hyaluronic acid > 45.3 ng/mL	0.88	85.7	80.3
dos Santos et al. [35] <sup>a</sup>	30	Hyaluronic acid > 24.6 ng/mL	0.73	82.0	68.0
		Type IV collagen > 145 ng/mL	0.80	64.0	89.0
		Laminin > 282 ng/mL	0.87	82.0	89.0
Ratziu et al. [36]	267	Fibrotest 0.30	0.88	92.0	71.0
		Fibrotest 0.70	0.88	25.0	97.0
Guha et al. [37]	192	ELF score = $-7.412 + (\ln(\text{HA}) \cdot 0.681) + (\ln(\text{P3NP}) \cdot 0.775) + (\ln(\text{TIMP1}) \cdot 0.494)$ ELF = 0.3576 <sup>b</sup>	0.93	80	90
Nobili et al. [38]		ELF (different cutoff values)	0.90–0.99	88–100	76–98

Advanced fibrosis defined as stage 3 or 4 [9]; ELF: enhanced liver fibrosis panel.

<sup>a</sup> Predicting presence of fibrosis versus absence of fibrosis.

<sup>b</sup> The area under the ROC is to distinguish between patients with and without advanced (stage 3/4) fibrosis. An ELF score of 0.3576 had a sensitivity of 80% in detecting advanced fibrosis and a specificity of 90% in ruling out advanced fibrosis.

# Les marqueurs non invasifs

## ASH



**Table 3** Scores based on laboratory and serum markers of fibrosis for the detection of significant liver fibrosis in patients with alcohol-induced liver disease.

Author (Score)	n	End point fibrosis stage	Area under the ROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Lieber et al. [41] (APRI)	507	Septal fibrosis (Ishak score)	0.70		
		Lower threshold		94	26
		Upper threshold		9	97
Rosenberg et al. [40] (ELF)	64	F 2/3/4	0.94		
		ELF = 0.087		100	16.7
		ELF = 0.431		93.3	100
Naveau et al. [42] (Fibrotest)	221	F 2/3/4	0.84		
		Fibrotest 0.30		84	66
		Fibrotest 0.70		55	93

APRI: AST to platelet ratio index; ELF: enhanced liver fibrosis panel, combines age, hyaluronic acid (HA), aminoterminal propeptide of type III collagen (PIIINP), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 (TIMP1) (score =  $-0.014 \cdot \text{LN}[\text{age}] + 0.616 \cdot \text{LN}[\text{HA}] + 0.586 \cdot \text{LN}[\text{PIIINP}] + 0.472 \cdot \text{LN}[\text{TIMP1}] - 6.38$ ). FibroTest: combines age, gender, bilirubin,  $\gamma$ -glutamyltransferase, apolipoprotein A1, haptoglobin, and  $\alpha$ 2-macroglobulin. Fibrometer: combines prothrombin index,  $\alpha$ 2-macroglobulin, hyaluronate, and age (the regression function was:  $-0.169 \text{ Prothrombin index } [\%] + 0.015 \text{ alpha 2-macroglobulin } [\text{mg/dL}] + 0.032 \text{ hyaluronic acid } [\text{ug/L}] - 0.140 \text{ age } [\text{years}] + 16.541$ ).

Author (Score): Cales et al. [43] (Fibrometer); n: 95; End point fibrosis stage: F 2/3/4; Area under the ROC: 0.96; Sensitivity (%): 91.8; Specificity (%): 92.6

# Les marqueurs non invasifs

- Versus la biopsie hépatique
- Buts
- Leur place dans la physiopathologie de la fibrose
- Les scores et les index de fibrose
- Le diagnostic et la progression de la fibrose
  - Le fibrotest
- **Le pronostic**

# Pronostic

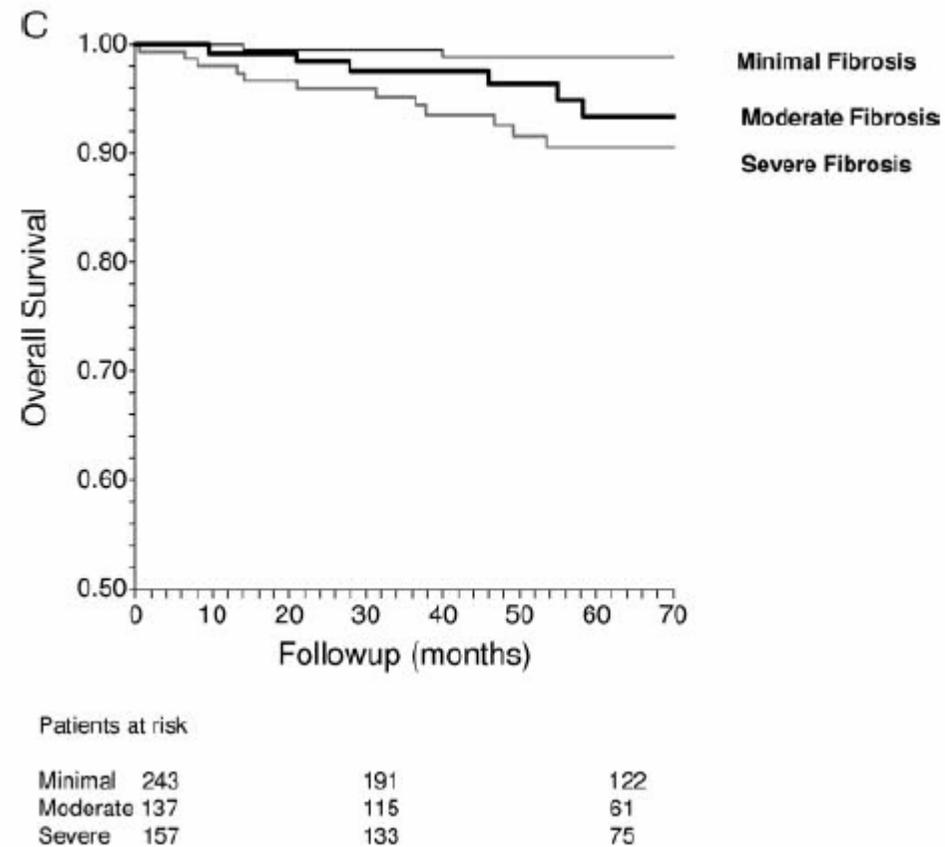


Fig. 2. Five-year survival curves according to FibroTest severity groups at baseline.

# Pronostic

**Table 2: Prognostic value of FibroTest, in patients with chronic hepatitis C, B and alcoholic liver disease**

Liver disease	Number of patients	Mean duration of follow-up	No death and no liver complications AUROC (95% CI)	No liver related death	No death (overall survival)
Chronic hepatitis C	537	5 years	0.96 (0.75-0.79)	0.96 (0.75-0.79)	0.76 (0.81-0.85)
Chronic hepatitis B	1,074	4 years	0.89 (0.84-0.93)	0.95 (0.91-0.97)	0.94 (0.89-0.96)
Alcoholic liver disease	262	10 years	Not performed	0.79 (0.68-0.86)	0.69 (0.61-0.76)

All AUROCS were significantly greater ( $P < 0.0001$ ), than 0.50 (No prognostic value). ( $n = 1,873$ )

## Conclusions

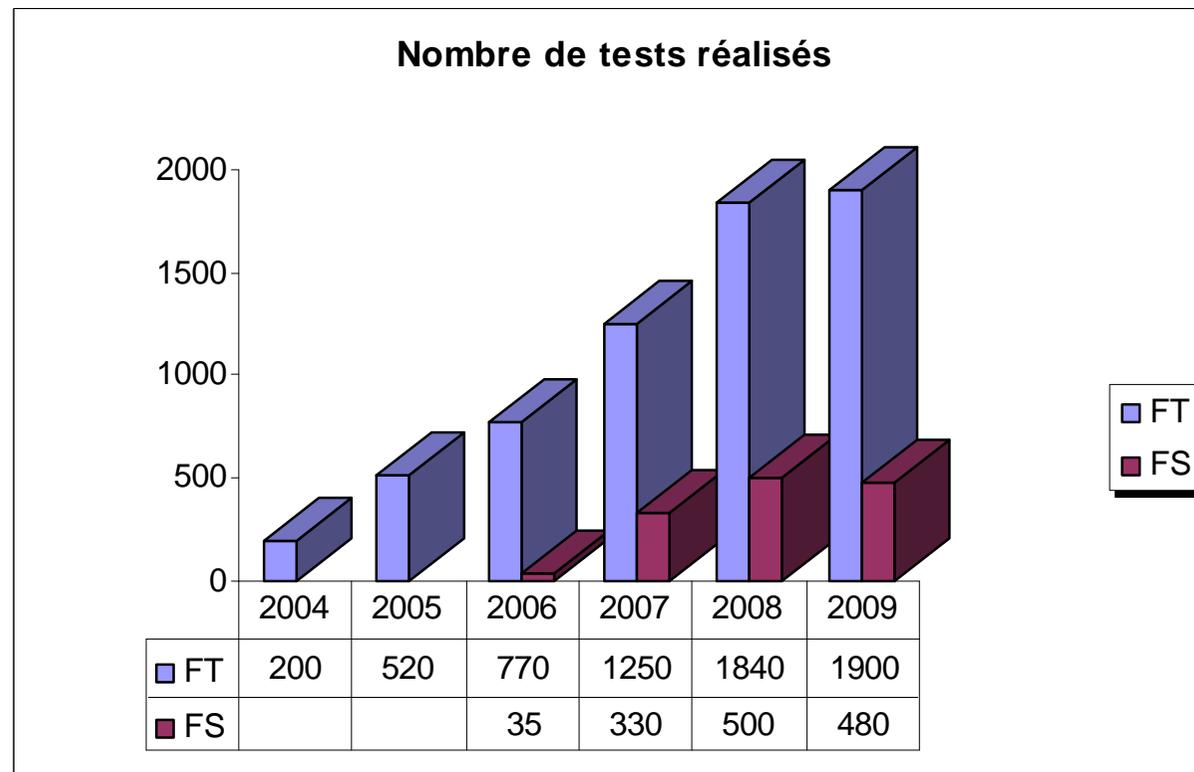
- Place pour les marqueurs non invasifs (biologie clinique)
  - Validé pour HCV
  - A valider pour les autres pathologies
- Permet de réduire le nombre de biopsies



# Marqueurs non invasifs de la fibrose hépatique: Biologie clinique

Expérience de l'hôpital  
Erasme

# Expérience de l'hôpital Erasme





# Expérience de l'hôpital Erasme

## Quatre questions fondamentales:

1. Comparaison des divers tests non-invasifs?
2. Marqueurs « universels » de fibrose?
3. Distribution et cut-off?
4. Relations entre les tests et synergies éventuelles

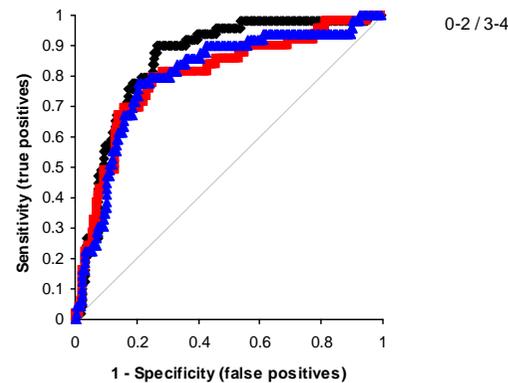
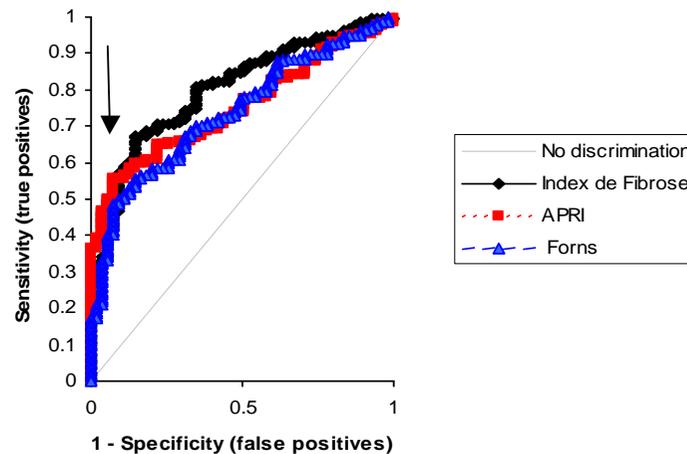
# 1) Comparaison des divers tests non-invasifs?

sur populations HCV largement validées en FT

a) Population avant 2007 (sans Fibroscan)

Fibrose significative.		0-1 / 2-4	
Test	nbre pat	AUROC	p (avec FT)
FT	250	0.809	-
FORNS	212	0.740	0.026
APRI	230	0.723	0.017
FIB 4	231	0.752	-

Fibrose sévère + cirrhose		0-2 / 3-4	
Test	nbre pat	AUROC	p (avec FT)
FT	250	0.861	-
FORNS	212	0.802	0.078
APRI	230	0.803	0.19
FIB 4	231	0.830	-



# 1) Comparaison des divers tests non-invasifs?

b) Population HCV après 2007 (avec Fibroscan)

AUROC (N= 67)			
TEST	F Signif.	F Sévères	Cirrhoses
FT	0.80	0.90	0.89
FIB-4	0.78	0.90	0.88
FS	0.81	0.88	0.90

# 1) Comparaison des divers tests non-invasifs

## Population HCV

### Conclusions:

- Diagnostic de la fibrose hépatique
  - Fibrotest = fibroscan
  - Fibrotest et fibroscan > aux autres scores sauf Fib-4 (AUROC inférieur mais non statistiquement significatif);
- Diagnostic de la fibrose sévère et de la cirrhose
  - FT, FS et Fib-4 sont ≈
  - FT, FS et Fib-4 > aux autres scores



# Expérience de l'hôpital Erasme

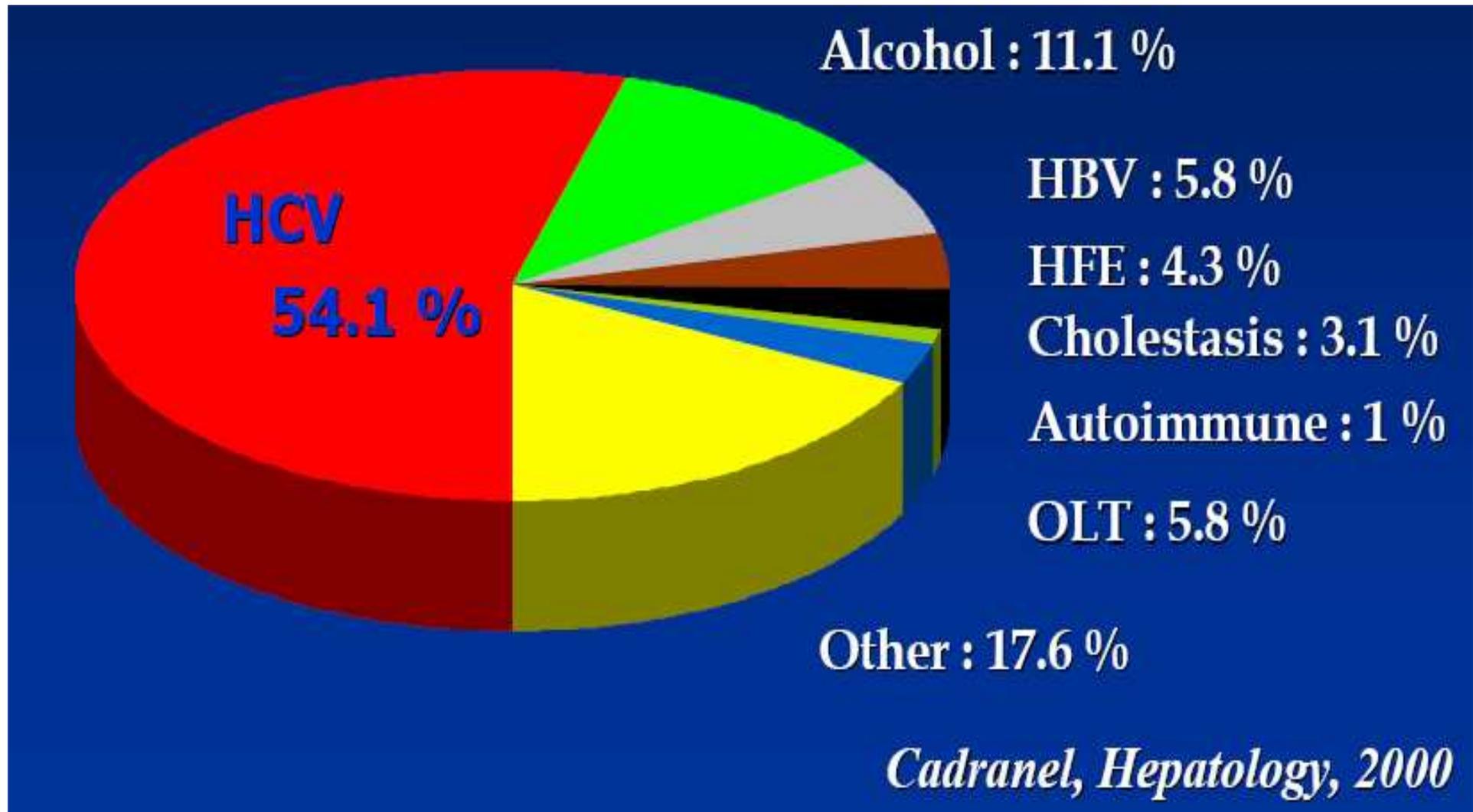
Quatre questions fondamentales:

1. Comparaison des divers tests non-invasifs?
2. **Marqueurs « universels » de fibrose?**
3. Distribution et cut-off?
4. Relations entre les tests et synergies éventuelles

## 2) Marqueurs « universels » de fibrose?



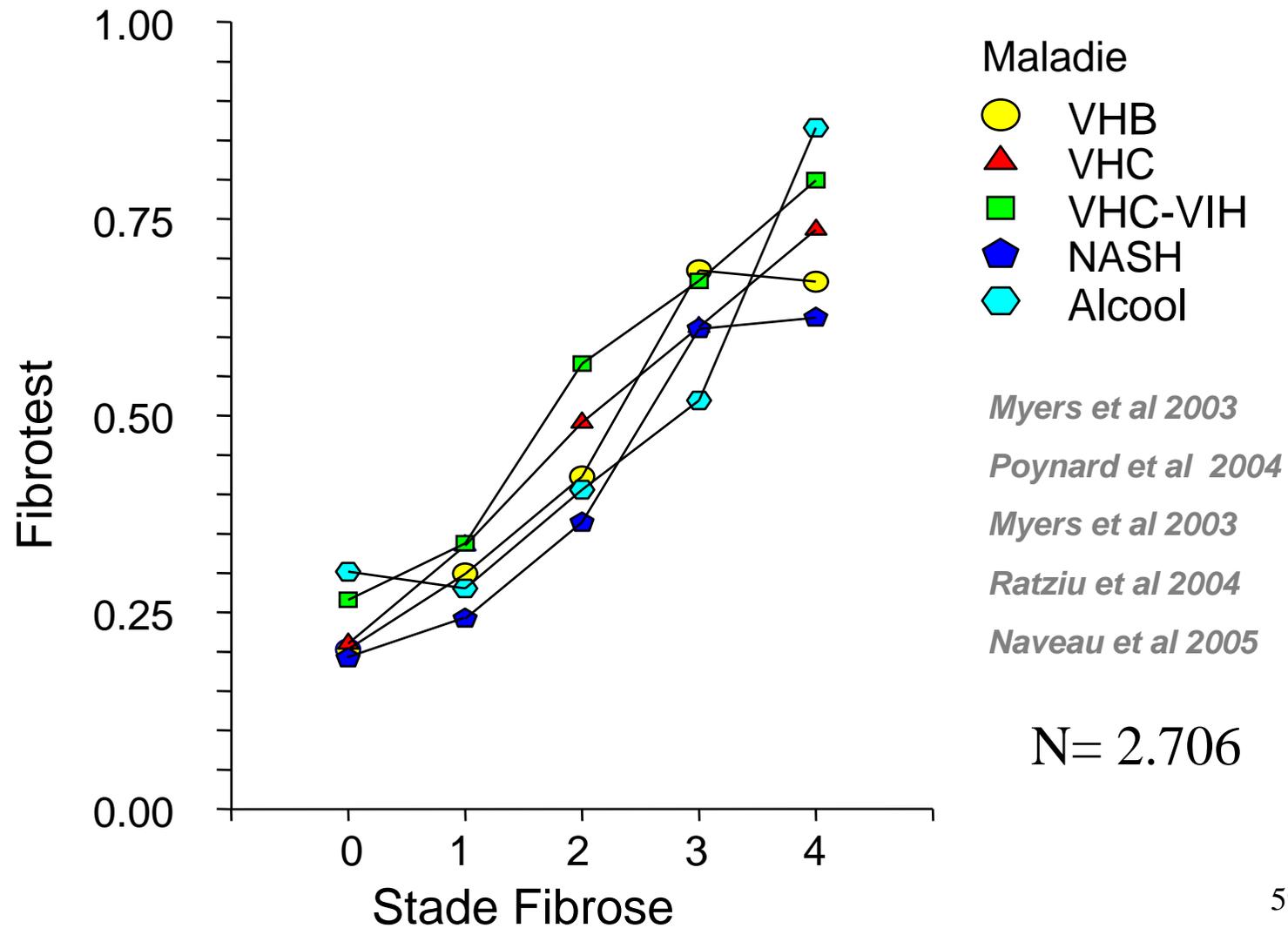
### Etiologies des pathologies hépatiques en France



## 2) Marqueurs « universels » de fibrose?



### a) Littérature:



## 2) Marqueurs « universels » de fibrose?



### b) Expérience Erasme

Population HBV n=88; 61 nég pour 27 positifs

AUROC		
TEST	HCV (67)	HBV(88)
FT	0.80	0.76
FS	0.81	0.75
Fib-4	0.78	0.73
Forns	0.71	0.72
APRI	0.69	0.62



## 2) Marqueurs « universels » de fibrose?

### b) Expérience Erasme

Comparaison HCV-toutes étiologies (250-410)

Avant Fibroscan

F0-1/F2-4

Test	All etiologies		HCV	
	AUROC	p (vs FT)	AUROC	p (vs FT)
FT	<b>0.816</b>	-	<b>0.809</b>	-
FORNS	<b>0.748</b>	0.0007	<b>0.740</b>	0.026
APRI	<b>0.748</b>	0.0110	<b>0.723</b>	0.017
FIB 4	<b>0.759</b>	0.0140	<b>0.752</b>	-
CDS	0.709	<0.0001	0.649	<0.0001
AAR	0.617	<0.0001	0.678	0.0005

F0-2/F3-4

Test	AUROC	p (avec FT)	AUROC	p (avec FT)
FT	<b>0.870</b>	-	<b>0.852</b>	-
<b>FORNS</b>	<b>0.810</b>	0.0104	<b>0.805</b>	-
APRI	<b>0.795</b>	0.0051	<b>0.797</b>	-
FIB 4	<b>0.845</b>	-	<b>0.83</b>	-
CDS	<b>0.842</b>	-	<b>0.806</b>	-
AAR	0.777	0.0012	0.651	<0.0001

F0-3/F4

Test	AUROC	p (avec FT)	AUROC	p (avec FT)
FT	<b>0.910</b>	-	<b>0.894</b>	-
FORNS	<b>0.858</b>	0.0173	<b>0.855</b>	-
APRI	<b>0.804</b>	0.0003	<b>0.841</b>	-
FIB 4	<b>0.891</b>	-	<b>0.894</b>	-
CDS	<b>0.903</b>	-	<b>0.887</b>	-
AAR	0.864	0.051	0.724	0.0006

## 2) Marqueurs « universels » de fibrose?

### b) Expérience Erasme

Comparaison HCV-toutes étiologies (67-108)

Avec Fibroscan

AUROC			
TEST	F Signif.	F Sévères	Cirrhoses
FT	0.79/0.813	0.90/0.91	0.89/0.89
FIB-4	0.78/0.80	0.90/0.89	0.88/0.88
FS	0.81/0.83	0.88/0.91	0.90/0.90



## 2) Marqueurs « universels » de fibrose?

### Conclusions

- La comparaison des population HCV et HBV ne dégage pas de différence significative dans les performances diagnostiques des divers tests.
- L'application à une population comprenant d'autres pathologies que l'HCV ne dégrade pas l'efficacité des meilleurs marqueurs.



# Expérience de l'hôpital Erasme

## Quatre questions fondamentales:

1. Comparaison des divers tests non-invasifs?
2. Marqueurs « universels » de fibrose?
- 3. Distribution et cut-off?**
4. Relations entre les tests et synergies éventuelles

### 3) Distribution et cut-off?

-On trouve dans la littérature de nombreuses « divergeances » concernant les cut-off applicables aux divers scores biologiques

Ainsi, même pour le fibrotest, on peut trouver des valeurs différentes:  
Poynard dans ses premiers articles renseignait:

- *Score <0.1 : très forte VP-*
- *Score 0.6-1 : très forte VP+*

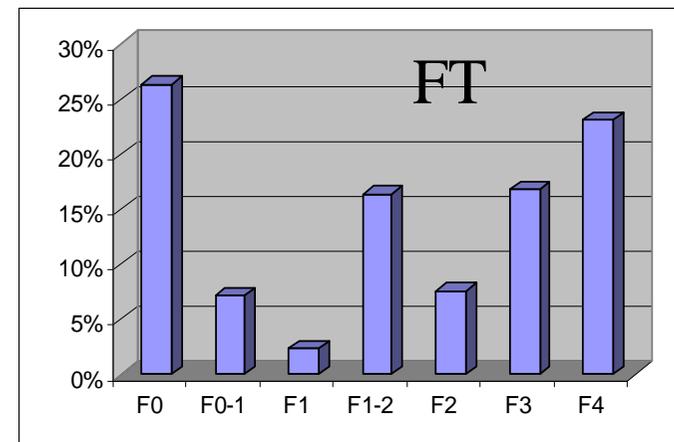
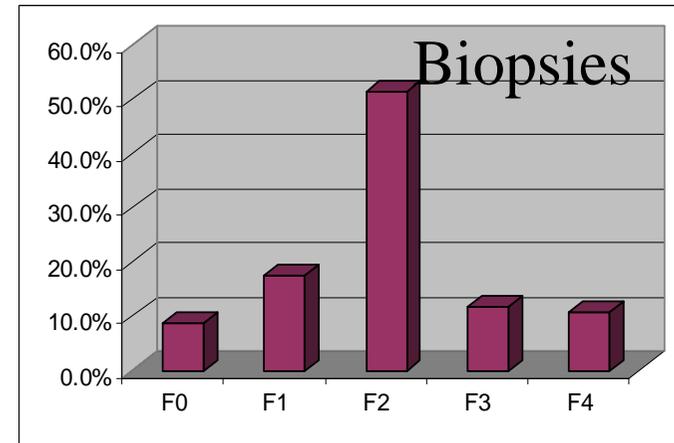
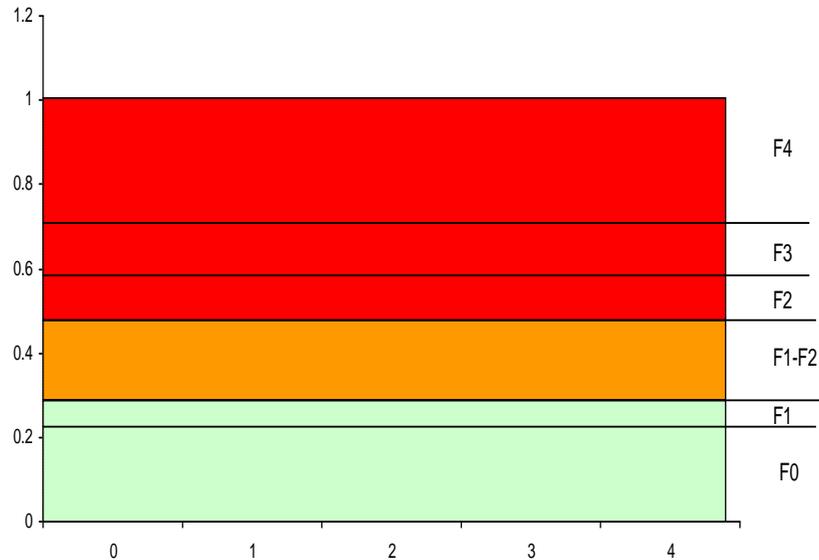
Plus tard, Bioprédicative opta pour le tableau suivant:

*Soit un cut-off d'exclusion à <0.31*  
*et un cut-off d'inclusion à 0.49*

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>

# 3) Distribution et cut-off?

Application des cut-off « biopredictive »



### 3) Distribution et cut-off?

Détermination de nouveaux cut-off

Critères appliqués:

Critères: ~90% spécificité

pour l'exclusion de la fibrose significative ( $F < 2$ )

pour l'inclusion de la fibrose significative ( $F > 2$ )

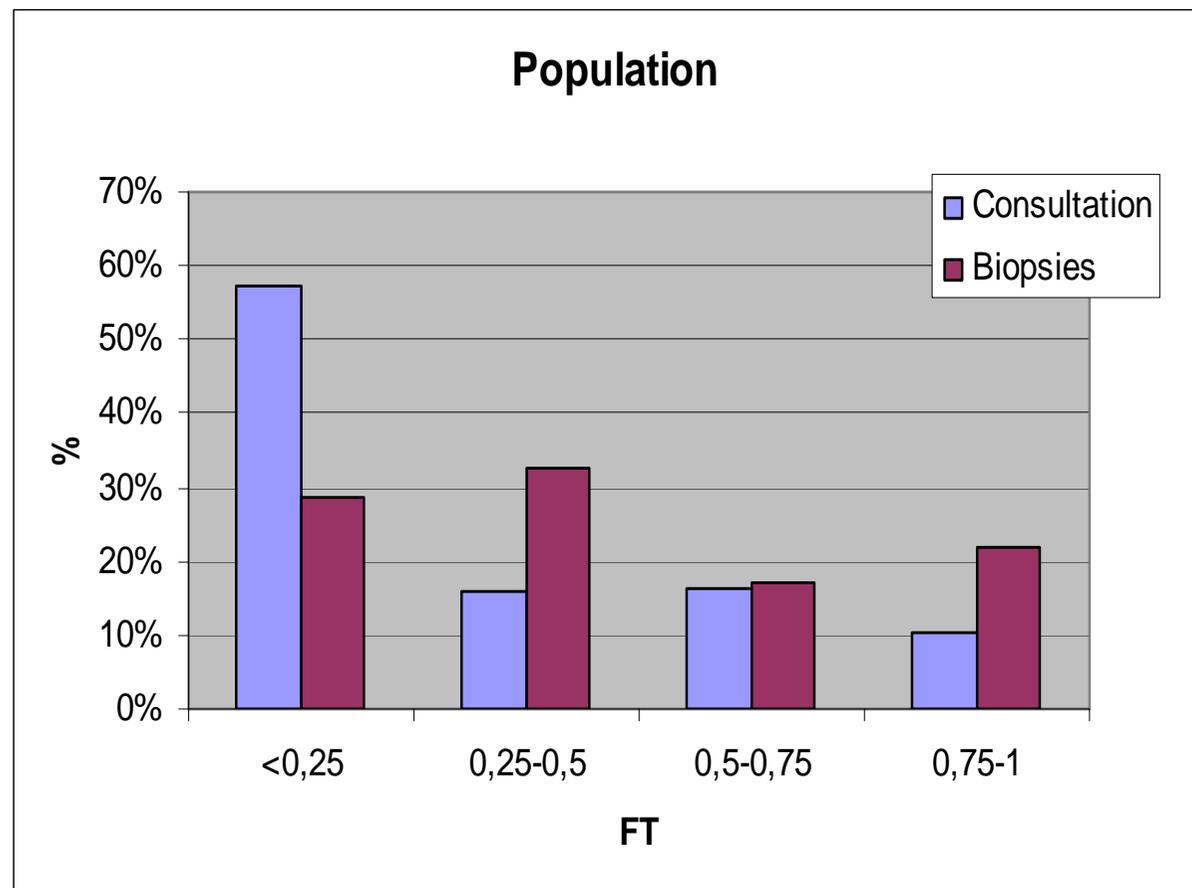
pour l'inclusion de la cirrhose ( $F4$ ).

**Prévalence inversée (Biopsie: ~25 nég./75 pos.)**

**Consult: 75/25)**

# Expérience de l'hôpital Erasme

Répartition des population dans le « gradient » Fibrotest



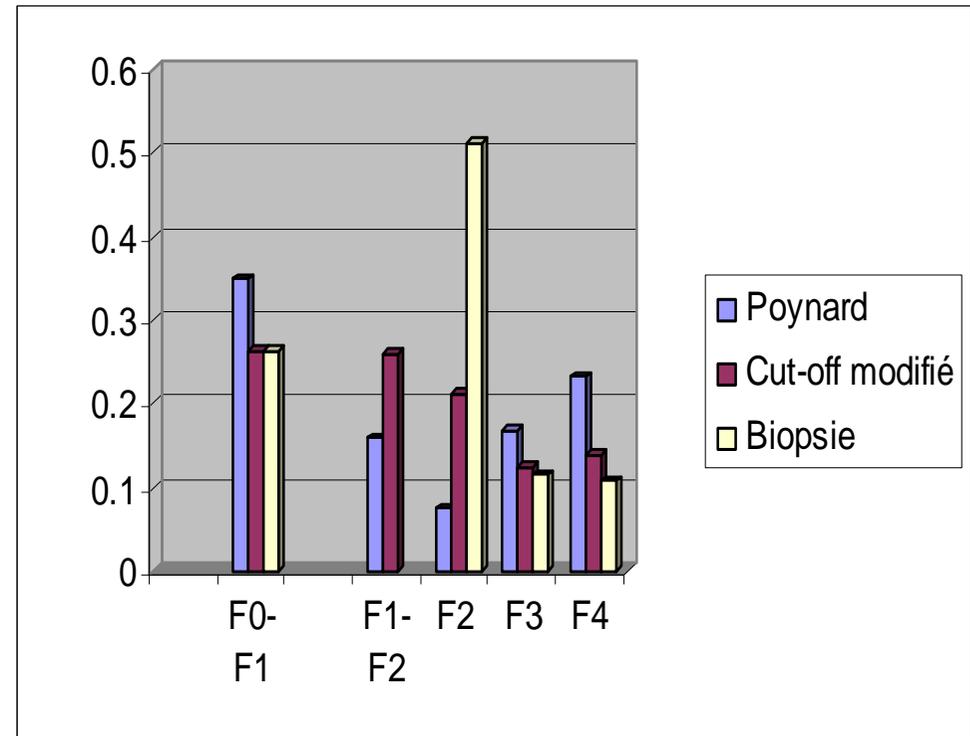
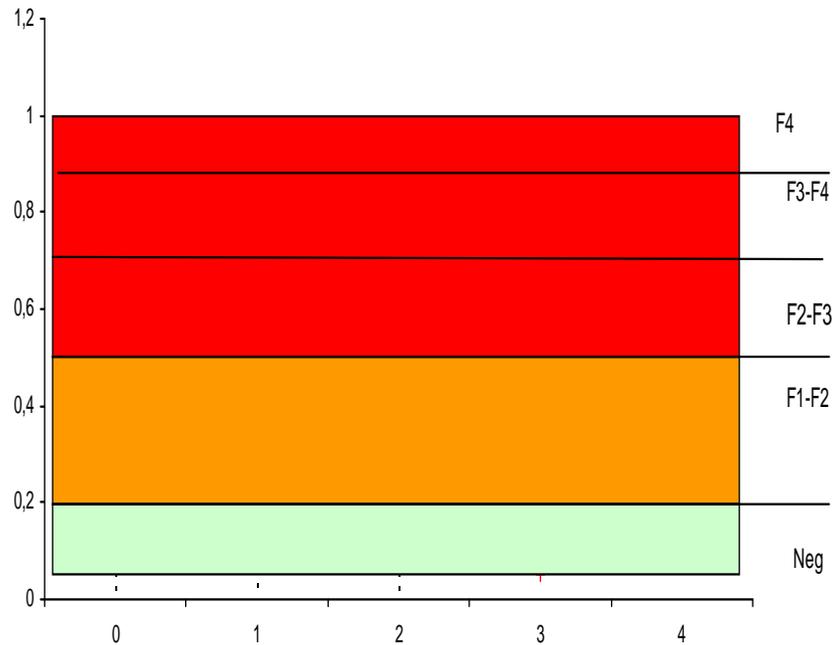
### 3) Distribution et cut-off?

Détermination de nouveaux cut-off

	Fibro test	Fib 4	APRI	Forns
Exclusion Fibrose < F2	<b>&lt;0.15</b> Sens: 37%	<b>&lt;0.70</b> Sens: 39%	<b>&lt;0.30</b> Sens: 24%	<b>&lt;3.1</b> Sens: 29%
Inclusion Fibrose ≥ F2	<b>&gt;0.49</b> Sens: 61%	<b>&gt;1.8</b> Sens: 54%	<b>&gt;0.75</b> Sens: 42%	<b>&gt;5.9</b> Sens: 49%
Inclusion Cirrhose F4	<b>&gt;0.85</b> Sens: 51%	<b>&gt;3.8</b> Sens: 48%	<b>&gt;1.75</b> Sens: 39%	<b>&gt;8.5</b> Sens: 42%

# 3) Distribution et cut-off?

Distribution du FT pour nouveaux cut-off



### 3) Distribution et cut-off?

#### Conclusions

-Le cut-off d'inclusion de la fibrose proné par bio-predictive et logique pour une équation multi-linéaire « normalisée » est confirmé.

-L'application pour le FT de nouveaux cut-off permet de « rééquilibrer » la distribution comparée avec la distribution observée par biopsie.

-Une question qui se posait et continue à se poser: faut-il rechercher un cut-off d'inclusion de la cirrhose ou au contraire un cut-off d'exclusion, auquel cas, celui de bioprédicative ( $<0.75$ ) serait plus adéquat.

-La détermination de cut-off pour les autres tests était absolument nécessaire tant on observe des divergences dans la littérature, au point de s'interroger sur les unités mais aussi sur les méthodes utilisées.



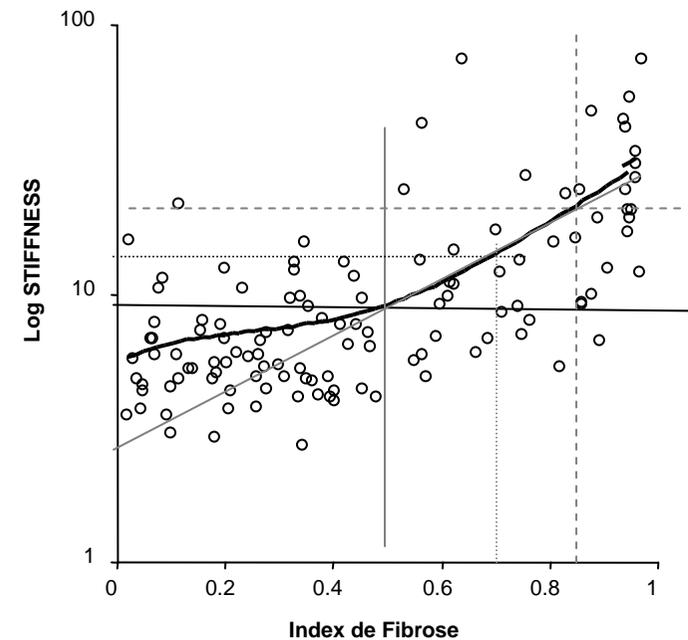
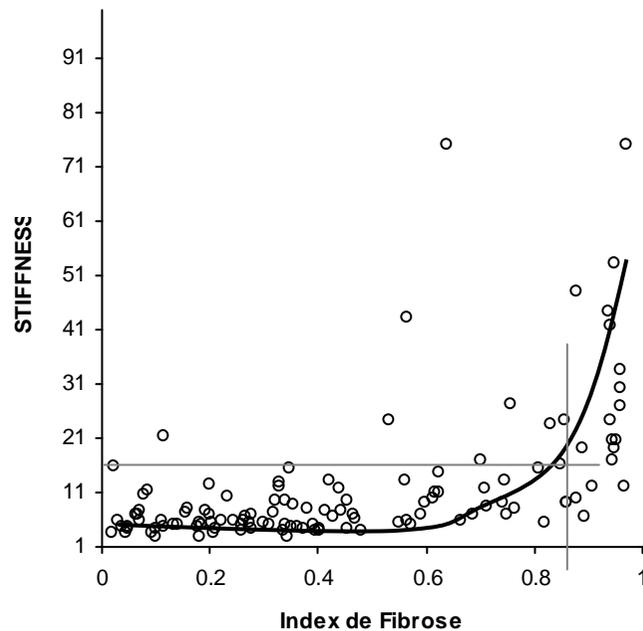
# Expérience de l'hôpital Erasme

## Quatre questions fondamentales:

1. Comparaison des divers tests non-invasifs?
2. Marqueurs « universels » de fibrose?
3. Distribution et cut-off?
4. **Relations entre les tests et synergies éventuelles**

# 4) Relations entre les tests et synergies éventuelles

## a) Relation FT/FS





## 4) Relations entre les tests et synergies éventuelles

### b) Analyse multivariée

Dans la base de données HCV, si on soumet l'ensemble des scores ainsi que le fibro-scan (log) à l'analyse multivariée multi-linéaire, le programme (SPSS) ne retient comme paramètres que le FT et le FS:

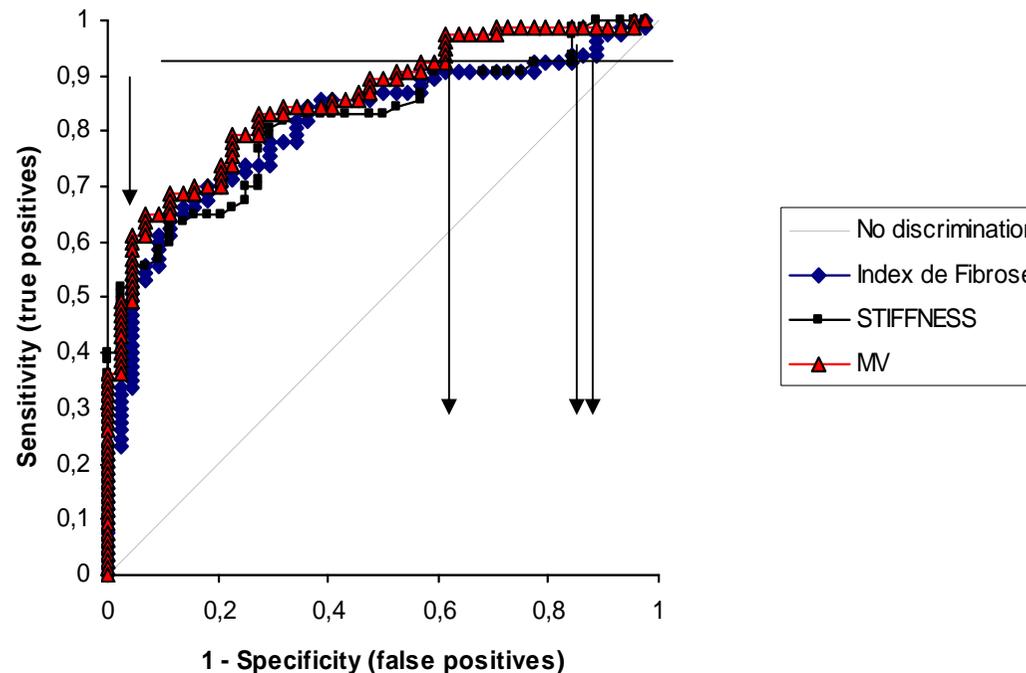
$$MV = 0.402 + 0.632 * FT + 0.631 * \log FS$$

Les autres tests n'apportent rien de plus à l'efficacité diagnostique.

## 4) Relations entre les tests et synergies éventuelles

### c) Application de la multivariée

L'application de l'équation multivariée à une base de données étendues aux autres pathologies confirme la synergie entre les deux analyses:



## 4) Relations entre les tests et synergies éventuelles

### Conclusions

- Il semblerait que la combinaison entre le fibroscan et le fibrotest puisse améliorer les performances diagnostiques de la fibrose significative.
- Cette synergie entre les deux tests, est surtout sensible au niveau de l'exclusion de la fibrose avec une sensibilité de l'ordre de 50% pour moins de 15% pour chacun des tests individuellement.
- Pour le diagnostic d'inclusion, l'amélioration est nettement moins significative mais néanmoins présente (~60% pour ~50% à chacun des tests individuellement).