

Comparaison du Fibroscan[®], Fibrotest[®], score APRI et de deux algorithmes combinant ces méthodes pour le diagnostic de la fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHC : FIBROSTIC – ANRS CO13 HEPAVIH

D Salmon-Ceron¹, L Castera², M Winnock³, E Pambrun³, V. Paradis⁴, P Perez⁵,
MA Loko³, J Asselineau⁵, F Dabis³, F Degos⁶ pour le groupe de travail HEPAVIH

1 Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Cochin; 2 Hépatogastroentérologie, CHU Bordeaux; 3 INSERM U897, Université Victor Ségalen Bordeaux2; 4 Anatomopathologie, CHU Beaujon 5 INSERM CIC-EC7/ ISPED, Université Victor Ségalen Bordeaux2; Hépatologie, 6 CHU Beaujon, Clichy, France

Contexte

- L'évaluation de la fibrose est primordiale chez les patients co-infectés VIH-VHC. Et deux seuils sont particulièrement importants :
 - $F \geq 2$: traitement recommandé
 - $F \geq 4$: surveillance de complications de la cirrhose
- Les tests non invasifs de fibrose hépatique sont de plus en plus utilisés mais restent insuffisamment validés dans cette population.

Objectifs

- Comparer la performance diagnostique du Fibroscan[®] (FS), du Fibrotest[®] (FT) et du score APRI par rapport à la biopsie hépatique pour la prédiction de la fibrose significative et de la cirrhose.
- Evaluer deux algorithmes combinant FS et FT (Castera) ou APRI et FT (SAFE) chez les patients co-infectés VIH-VHC.

Collaboration FIBROSTIC - HEPAVIH

- ANRS CO13-HEPAVIH : cohorte nationale de 1175 patients coïnfectés VIH-VHC.
- FIBROSTIC : étude nationale, transversale de 1307 patients dont certains co-infectés par le VIH.

Objectif : évaluer les performances du Fibroscan dans la prédiction du degré de fibrose et de les comparer à celles d'autres biomarqueurs de fibrose.

Méthodes (1) Population d'étude

- Critères d'inclusion
 - Patient co-infecté VIH-VHC
 - PCR VHC +
 - Ayant un résultat de FS, FT et PBH réalisés dans un délai de moins d'un an entre les 3 examens
- Critères de non inclusion
 - Traitement anti VHC en cours entre les examens
 - Cirrhose décompensée ou CHC
 - Transplantation hépatique
 - Ag HBs positif

Méthodes (2) Seuils et algorithmes

Seuils utilisés pour chacun des marqueurs :

	Fibrose significative	Cirrhose
	$F \geq 2$	$F \geq 4$
Fibroscan (KPa)	$\geq 7,1$	$\geq 12,5$
Fibrotest*	$\geq 0,48$	$\geq 0,75$
Apri**	$> 1,5$	> 2

** Fibrotest : âge, sexe + 5 marqueurs : alpha 2 macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, biliruline et γ gt

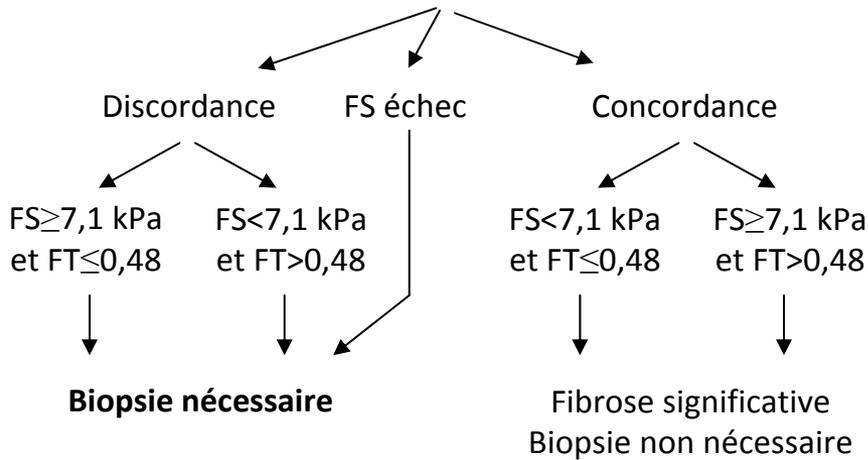
*APRI : $[AST \text{ of the sample} / \text{reference AST}) \times 100] / \text{plaquettes}$

Références des seuils utilisés : FS : Castera L et coll. Gastroenterology 2005; FT : Imbert Bismuth F et coll. Lancet 2001; APRI : Wai CT et coll. Hepatology 2003

Algorithme CASTERA

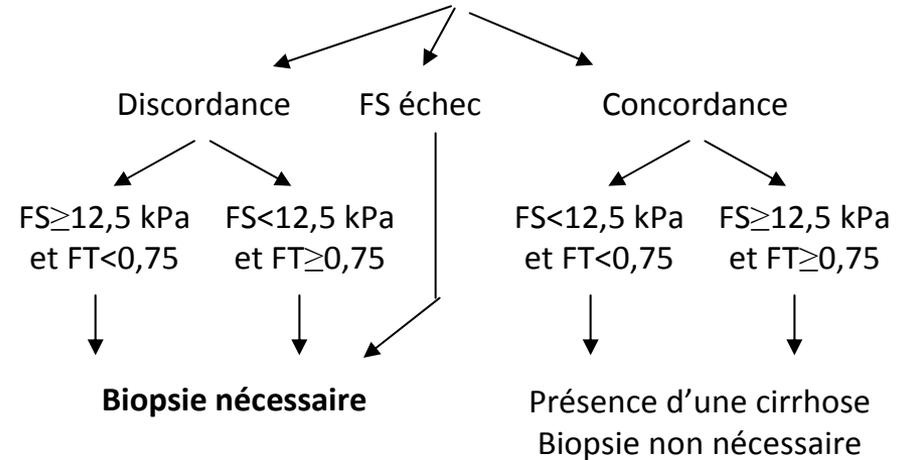
Fibrose significative

FIBROSCAN + FIBROTEST



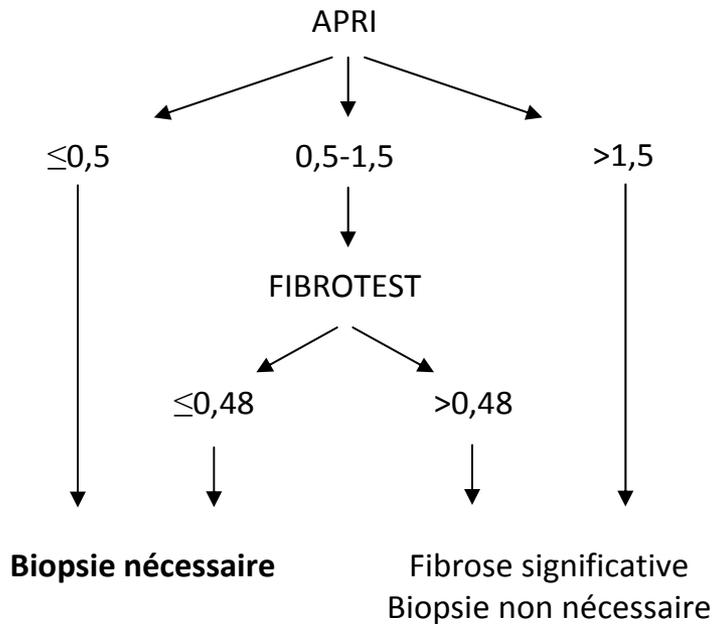
Cirrhose

FIBROSCAN + FIBROTEST

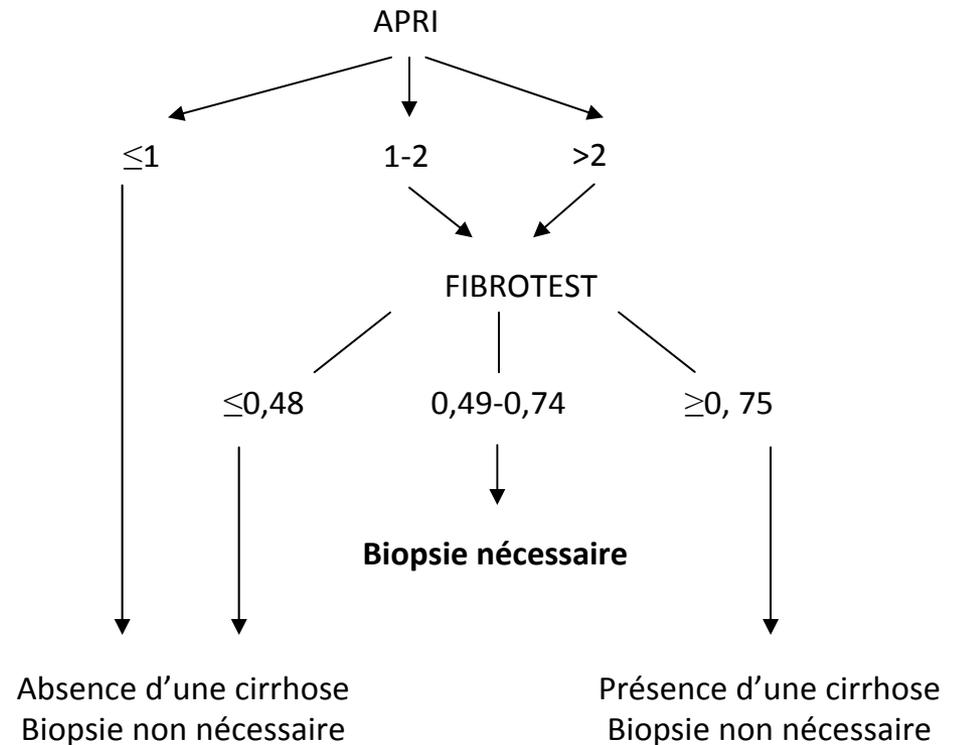


Algorithme de SAFE

Fibrose significative



Cirrhose



Méthodes (3) PBH et statistiques

- Relecture centralisée des PBH (V Paradis)
- La performance diagnostique de chaque test a été évaluée par comparaison à la PBH :
 - aire sous la courbe ROC (AUC) et son IC 95%
 - Prédicibilité du test
 - Varie de 0,5 (absence d'information) à 1 (discrimination parfaite)

Méthodes (3) PBH et statistiques

– sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative,

– pourcentage de patients « bien classés » :

$$\frac{\text{nb de patients dont le score fibrose} = \text{score Métavir PBH}}{\text{nombre total de patients évalués}}$$

– pourcentage de PBH « évitables » :

$$\frac{\text{nb de patients avec concordance du résultat des 2 examens}^*}{\text{nombre total de patients évalués}}$$

** pour la présence ou absence de fibrose hépatique significative ou cirrhose*

245 patients

-11 avec des données manquantes concernant les résultats des trois examens

-38 avec un traitement anti VHC dans l'intervalle des trois examens

-4 décompensations hépatiques

-35 transplantations hépatiques

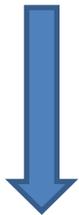
-15 AgHBs +

-5 sans biothèque

-1 carcinome hépatocellulaire

-14 avec des données biologiques manquantes

-13 avec relecture PBH non faite ou illisible (*matériel insuffisant*)



109 patients pour analyse
(83 Hepavih+ 26 Fibrostatic)

Caractéristiques des patients (1)

	% ou Q2 (Q1-Q3)
Hommes	64
Age (ans)	44 (41-48)
IMC	22 (20-25)
HOMA*†	2,0 (1,4-3,1)
ALAT (UI/mL)	54 (33-88)
CD4/mm3*	414 (290-602)
Charge virale VIH < 50 cop/ml*	65
Naïfs de traitement ARV*	7

* Disponible uniquement pour les patients de la cohorte HEPAVIH

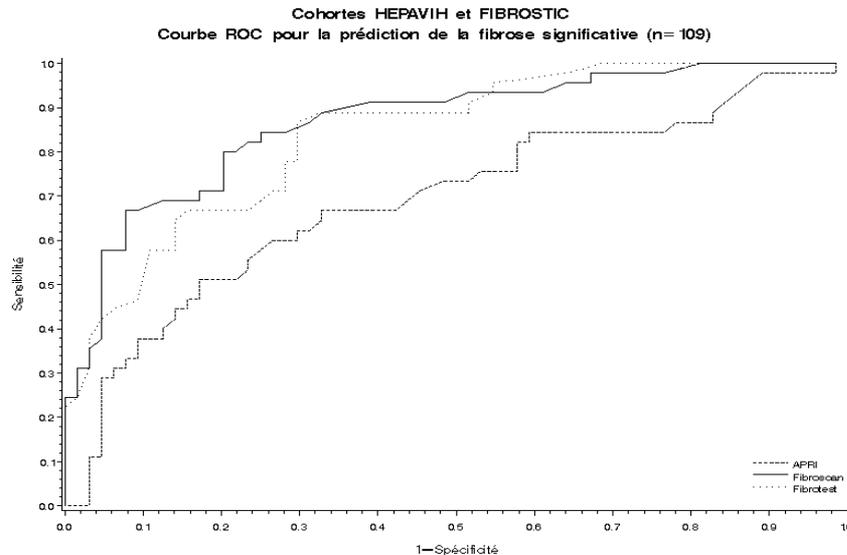
† Disponible pour 65 patients / 83

Caractéristiques des patients (2)

	% ou Q2 (Q1-Q3)
Génotype VHC (1/2/3/4/ND)	61 / 4 / 17 / 17 / 1
Charge virale VHC (log)*	6,3 (5,7-6,8)
Fibrose hépatique (PBH Métavir)	N (%)
F0 / F1	64 (59)
F2	22 (20)
F3	10 (9)
F4	13 (12)
	41%
Taille de la PBH (mm)	19 (15-27)

* Disponible uniquement pour les patients de la cohorte HEPAVIH

Performance diagnostique des tests pour la fibrose significative ($F \geq 2$)



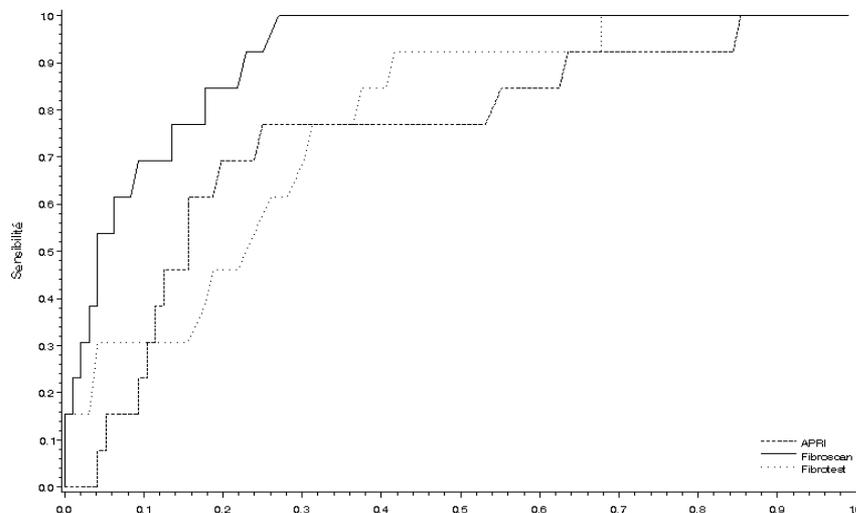
Prévalence $\geq F2$: 41%

Comparaison des AUC $p=0,005$
 (avec FS vs FT $p=0,582$;
 FS vs APRI $p=0,002$;
 FT vs APRI $p=0,007$)

	Fibroscan	Fibrotest	Apri $\leq 0,5$	Apri $> 1,5$
Se	84%	89%	80%	33%
Sp	75%	59%	42%	91%
VPP	70%	61%	49%	71%
VPN	87%	88%	75%	66%
% bien classés	79%	72%	39%	
AUC	0,87	0,84	0,69	

Performance diagnostique des tests pour la cirrhose (F4)

Cohortes HEPAVIH et FIBROSTIC
 Courbe ROC pour la prédiction de la cirrhose (n= 109)



Prévalence F4 = 12%

Comparaison des AUC p=0,009

(avec FS vs FT p=0,005 ;

FS vs APRI p=0,039 ;

FT vs APRI p=0,715)

	Fibroscan	Fibrotest	Apri ≤ 1	Apri > 2
Se	77%	62%	77%	31%
Sp	87%	74%	74%	90%
VPP	44%	24%	29%	29%
VPN	97%	93%	96%	91%
% bien classés	85%	73%	69%	
AUC	0,92	0,78	0,74	

Pourcentage de patients bien classés par chaque examen et chacun des algorithmes

	Fibrose $F \geq 2$			Cirrhose		
	% bien classés	% PBH évitées (N)	dont % à raison (N)	% bien classés	% PBH évitées (N)	dont % à raison (N)
Algorithme SAFE	31 (34/109)	49,5 (54/109)	63,0 (34/54)	78 (85/109)	90,8 (99/109)	85,9 (85/99)
Algorithme CASTERA	59 (64/109)	67,0 (73/109)	87,7 (64/73)	68 (74/109)	78,0 (85/109)	87,1 (74/85)
p*	<0,0001	0,012		0,028	0,008	

* Comparaisons test du Chi² de McNemar

En conclusion, chez les patients VIH-VHC

Pour la fibrose significative :

- Le Fibroscan (AUC=0,87) et le Fibrotest (AUC=0,84) ont une meilleure performance diagnostique que le score APRI (AUC=0,69).

Pour la cirrhose :

- Le Fibroscan (AUC=0,92) a une meilleure performance que le Fibrotest (AUC=0,78) et que le score APRI (AUC=0,74)

Algorithmes

- L'utilisation des deux algorithmes SAFE ou CASTERA ne semble pas améliorer les performances pour le diagnostic de la fibrose chez les patients co-infectés VIH-VHC.

Remerciements à l'équipe Hepavir ANRS-CO13

Comité scientifique: P. Trimoulet, V. Paradis, C. Katlama, MA Valantin, G. Pialoux, Ph. Bonnard, I. Poizot Martin, E. Rosenthal, A. Bicart Sée, M. Bentata, A. Gervais, C. Lascoux-Combe, C. Goujard, K. Lacombe, C. Duvivier, D. Vittecoq, D. Neau, P. Morlat, F. BaniSadr, L. Meyer, F. Boufassa, S. Dominguez, B. Autran, A.M. Roque, L Serfaty, C Solas, H. Fontaine, G. Chêne, D. Costagliola, L. Allain., Y. Benhamou, P. Sogni, J. Izopet, P Trimoulet, B. Spire, PM . Carrieri, M. Winnock, MA Loko, F. Dabis, D.Salmon

Investigateurs principaux: D. Salmon, F. Dabis

Chef de projet : M. Winnock

Hépatologues : Y. Benhamou, P. Sogni, L Serfaty

Virologues: J. Izopet, P. Trimoulet, AM Roque

Social Sciences sociales: B. Spire, P. Carrieri

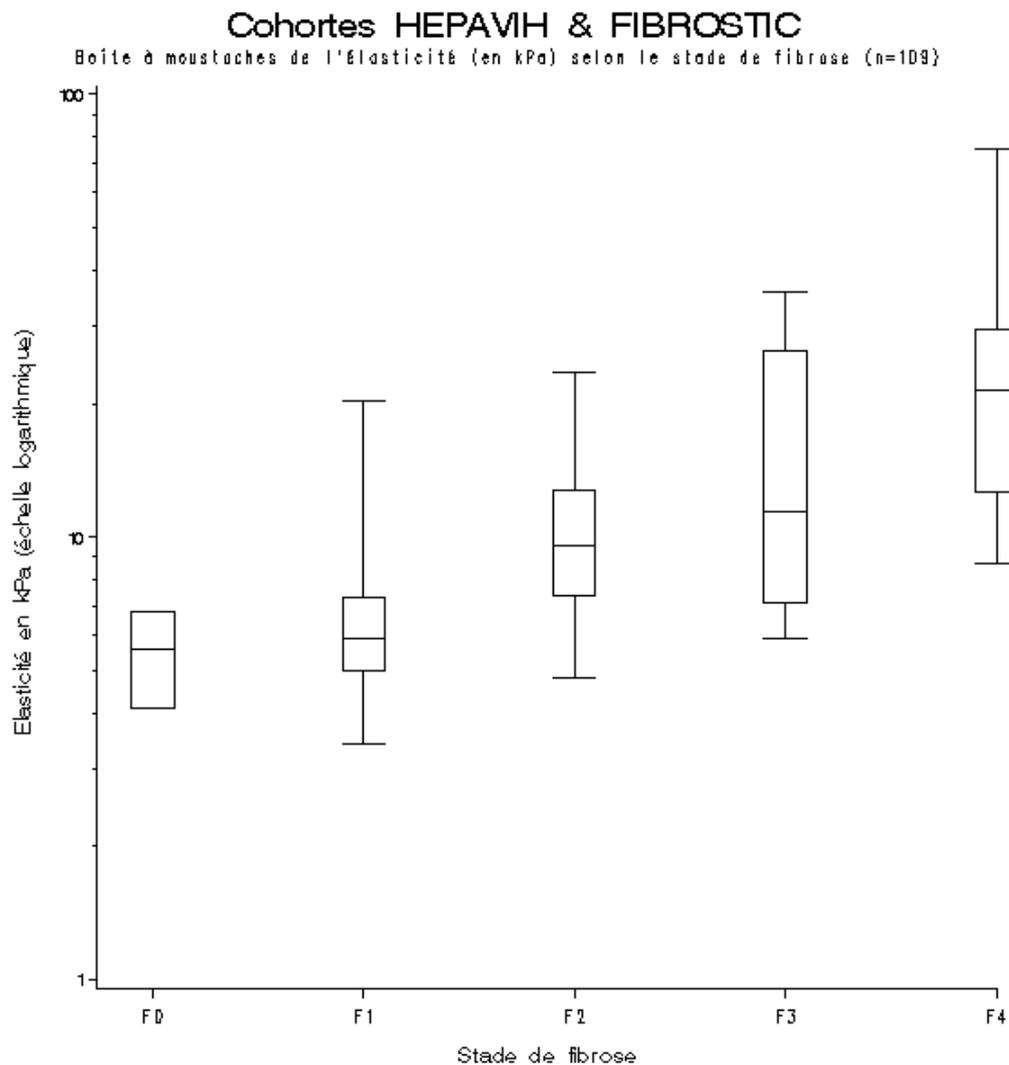
Monitoring et analyse: D. Beniken, A. Ivanova, A. Fooladi, M. Azar, P Honoré, S. Breau, L. Serini, M. Mole, M. Malet, C. Bolliot, J. Delaune , A. Maignan, S. Gillet, L. Dequae Merchadou, A. Frosch, MA. Loko,

Promoteur : ANRS

Rappel

- AUC
 - Est égale à la probabilité que le score (le critère diagnostique) d'un sujet 'pathologique' soit supérieur au score du sujet 'normal'
 - Varie de 0,5 (absence d'information) à 1 (discrimination parfaite)
- Se, Spe, VPP, VPN
 - Interprétation des valeurs :
 - < 50% : mauvaise
 - 50 – 60 % : faible
 - 61 – 80 % : modérée
 - 81 – 90 % : bonne
 - > 90 % : très bonne

Distribution de l'élasticité selon le score Métavir de la PBH



Distribution du Fibrotest selon le score Métavir de la PBH

